

## 化学物質の環境リスク初期評価（第 24 次取りまとめ）結果（案）

I. 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン(令和6年11月版) .....	2
II. 化学物質の環境リスク初期評価(第24次取りまとめ)の結果 .....	42
(I) 化学物質の環境リスク初期評価(6物質)の結果	
[1] 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン(別称:ビスフェノールF) .....	44
[2] 4,4'-スルホニルジフェノール(別称:ビスフェノールS) .....	70
[3] 4,4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール .....	103
(別称:ビスフェノールAF)	
[4] フラン .....	126
[5] リン酸ジブチル=フェニル .....	155
[6] リン酸トリフェニル <sup>注1</sup> .....	178
(II) 化学物質の健康リスク初期評価(1物質:追加実施分)の結果	
[1] 亜鉛及びその化合物 .....	214
(III) 化学物質の生態リスク初期評価(3物質:追加実施分)の結果	
[1] イベルメクチン .....	257
[2] エチレンジアミン <sup>注2</sup> .....	270
[3] ストレプトマイシン .....	286
付属資料 生態リスク初期評価における定量的構造活性相関(QSAR)等による検討の詳細	
[1] フラン .....	301
[2] リン酸ジブチル=フェニル .....	306

注1 健康リスクと生態リスクの初期評価を再度行った物質

注2 生態リスクの初期評価を再度行った物質

## I 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和 6 年 11 月版）

## I 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和6年11月版）

本ガイドラインは、化学物質の人の健康及び環境中の生物に対する環境リスクの初期評価を行うための指針として、評価作業の手順等を整理したものであり、曝露評価、健康リスク初期評価及び生態リスク初期評価の3部より構成される。

なお、本ガイドラインの記述は、環境リスクに係る評価手法の国際的動向等を踏まえ、適宜改定等を行うものとする。

### 1. 曝露評価

化学物質の健康リスク及び生態リスクのそれぞれに係る初期評価において必要となる曝露量の評価を行うものである。

### 2. 健康リスク初期評価

化学物質の人の健康に対する有害性の評価を行った上で、その物質の環境に由来する曝露が人の健康に及ぼすリスクについてスクリーニング的な評価を行うものである。

### 3. 生態リスク初期評価

化学物質の水生生物に対する生態毒性の評価を行った上で、その物質の水からの曝露が環境中の生物に及ぼすリスクについてスクリーニング的な評価を行うものである。

## [1] 曝露評価

### 1. 評価の方法の概要

環境中等における化学物質濃度の実測データや環境への排出量から推計した大気中及び公共用水域濃度をもとに、化学物質の健康リスク及び生態リスクのそれぞれに係る初期評価において必要となる曝露量の評価を行うものである。

#### (1) 健康リスク初期評価のための曝露量の評価

化学物質の健康リスク初期評価においては、我が国の一般的な国民が受ける曝露量を問題として、基本的には人が日常的に生活を送る場における化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータによって人の曝露量の評価を行う。人に対する化学物質の曝露の総量を把握する観点から、食事等についても評価対象とする。発生源近傍の測定データについては、周辺の居住実態等を踏まえて評価を行う。

#### (2) 生態リスク初期評価のための予測環境中濃度（PEC：Predicted Environmental Concentration）の評価

化学物質の生態リスク初期評価においては、水生生物の生存・生育を確保する観点から、基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における曝露について評価することとし、安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータによって予測環境中濃度の評価を行う。発生源近傍の測定データについては、周辺の水環境の状況を踏まえて評価を行う。

### 2. 評価作業の具体的手順

#### 2.1 物質に関する基本的事項

##### (1) 掲載すべき項目

- ① 分子式・分子量・構造式
  - ・物質名（別の呼称）
  - ・CAS番号、化学物質審査規制法（化審法）官報公示整理番号、化学物質排出把握管理促進法（化管法）管理番号、RTECS番号
  - ・分子式、分子量、換算係数、構造式
- ② 物理化学的性状
  - ・融点、沸点、密度または比重、蒸気圧
  - ・分配係数（1-オクタノール／水）（log Kow）<sup>1</sup>、酸解離定数（pKa）、水溶性（水溶解度）
- ③ 環境運命に関する基礎的事項
  - ・水中に存在する化学形態（pH 7付近の化学形態が解離状態の場合）と存在率（pKa 7.0±5.0の場合）

---

<sup>1</sup> log Pow と表現されることもある。

- ・生物分解性：好氣的分解（化審法の判断を含む）、嫌氣的分解
- ・化学分解性：OHラジカルとの反応性（大氣中）、オゾンとの反応性（大氣中）、硝酸ラジカルとの反応性（大氣中）、加水分解性
- ・生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）
- ・土壤吸着性：有機炭素補正土壤吸着係数（Koc）

④ 製造輸入量等及び用途

- ・製造輸入量等
- ・用途

⑤ 環境施策上の位置付け

環境基本法に基づく環境基準のほか、化審法に基づく監視化学物質や優先評価化学物質、化管法に基づく指定化学物質、有害大氣汚染物質優先取組物質、有害大氣汚染物質に該当する可能性がある物質、水質汚濁に係る要監視項目、水環境保全に向けた取組のための要調査項目、水生生物保全に係る水質目標を優先的に検討すべき物質等、環境施策上の位置付けについて明示する。

(2) 参照する情報源と知見の採用方法

①ハンドブック等書籍

ア．長年にわたり広く活用されていること、複数の報告値について信頼性を評価していること等を考慮しつつ、以下の順でハンドブック等の情報を参照する。

(ア) 物理化学的性状及び環境運命

- ・CRC Handbook of Chemistry and Physics
  - ・The Merck Index
  - ・Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants
  - ・Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals
  - ・Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals
  - ・Handbook of Aqueous Solubility Data
  - ・Handbook of Environmental Degradation Rates
- 等

(イ) 製造輸入量及び用途

- ・化審法の一般化学物質等の製造・輸入数量
  - ・化学工業統計年報
  - ・化学物質の製造・輸入量に関する実態調査
  - ・化学物質ファクトシート
- 等

イ．物性値等については、これらに記載されている原著論文等を可能な限り入手し、信頼性の確認を行った上で最も信頼できると考えられるものを採用する。信頼性の確認を行った場合は、その原著論文等を引用文献とする。原著論文が確認できず物性値を1つに絞りきれなかった場合は、複数の値を併記する。

② モデル計算による推定値

物性の実測値が得られない場合は、モデル計算により推定した値を検討する。計算値を採用した際には、用いたモデル名を引用する。外国政府機関等において環境政策等の場面で活用されているモデルや、市販されており広く利用されているモデ

ルとしては、例えば以下のものが挙げられる。

- ・ EPI Suite (Estimation Programs Interface Suite) (USEPA) : 米国EPAの Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT) が提供している物理化学的性質及び環境動態を予測するためのWindowsプログラムの集合であり、KOWWIN (1-オクタノール／水分配係数)、AOPWIN (大気中でのOHラジカル及びオゾンとの反応速度)、BCFBAF (生物濃縮係数) 等のサブプログラムからなる。

③ データベース

物性値等については、Hazardous Substances Data Bank等のデータベースを参照し、これらに記載されている原著論文等を可能な限り入手して信頼性等を確認する。信頼性の確認ができた場合は、その原著論文等を引用文献とする。値の信頼性の確認が困難なものは、他の情報源による情報よりも優先順位を下げる。

## 2.2 曝露評価

### (1) 化学物質の排出量の把握

- ① 化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質については、同法に基づき公表された直近のPRTRデータにより排出量及び移動量を把握する。
- ② PRTR公表データにおいて媒体別の集計が行われていない届出外排出量については、「PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」（経済産業省及び環境省）を参照して媒体別に配分した上で、対象物質の環境中への推定排出量を媒体別に求める。

### (2) 媒体別分配割合の予測

- ① 2.1 (1) で収集・整理した物性情報をパラメータとし、Mackay Level IIIタイプの多媒体モデルを用いて、対象物質の媒体別の分配を予測する。モデルの精度を考慮し、大気、水質等の環境媒体に最終的に分配される重量比を求める。
- ② PRTRデータが得られる化管法第一種指定化学物質については、2.2 (1) において整理した対象物質の環境中への排出量を用いて媒体別分配割合の予測を行う。多媒体モデルの内環境（予測対象地域）はPRTR排出量が最も多い都道府県、及び各媒体への排出量が最も多い都道府県を設定し、外環境は日本全国から内環境をさし引いた部分と設定する。
- ③ PRTRデータが得られない場合は、環境中への排出量については、大気、水域及び土壌に個々に1,000 kg/hr排出された場合、並びにこの3媒体それぞれに1,000 kg/hrずつ同時に排出された場合の計4ケースについて予測を行う。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

#### 1) 環境実測データ等の収集

##### ① 行政機関による調査

###### ア. データソース

###### (ア) 環境省

- ・ 化学物質環境実態調査（化学物質と環境）
- ・ 内分泌攪乱化学物質環境実態調査

- ・水質調査（地下水を含む）
  - ・公共用水域水質調査結果（環境基準項目）
  - ・要監視項目調査結果（要監視項目）
  - ・水環境中の要調査項目存在状況調査（要調査項目）
- ・大気調査
  - ・有害大気汚染物質モニタリング調査 等

(イ) その他の機関

- ・厚生労働省：水道統計 水質編
- ・国土交通省：微量化学物質（ダイオキシン類・内分泌かく乱化学物質）調査
- ・地方公共団体が独自で実測したデータ 等

イ. 収集条件

過去10年以内の実測データを収集することとし、これにより得られない場合は逐次それ以前の実測データを収集する。なお経年的に調査が行われている場合は、直近3年間の実測データを採用する。

② 既存知見

ア. データソース

- ・文献データベース：JDreamIII
- ・インターネット検索 等

イ. 収集条件

過去10年以内に公表された国内文献を優先的に収集することとし、これが得られない場合は逐次それ以前の国内文献を収集するとともに、海外の知見の収集を検討する。

2) 信頼性の確認

得られた実測データについては、調査地点、測定方法、分析方法等を精査し、曝露評価への利用も含めて信頼性の確認を行う。

3) 各環境媒体中の存在状況の整理

各対象物質について媒体別の濃度情報を整理して濃度調査表を作成し、これをもとに各媒体中の存在状況を一覧表にまとめる。表に記載する環境中濃度（最小値、最大値、算術平均値、幾何平均値等）は地点別データから算出する。

① 地点別データの設定

ア. 測定が年間1回のみ の地点

- ・年間の測定回数が1回の場合は、その実測データを地点別データ（同一地点で複数の試料を採取している場合には各実測データの算術平均値）とする。ただし、農薬等排出される時期が限られている物質については、測定時期を考慮して採用を決める。

イ. 測定が年間複数回（2回以上）行われている地点

- ・同一地点で1年間に複数回の測定が行われている場合は、検出下限値未満のデータは検出下限値の1/2として、各実測データを算術平均し、算術平均値を地点別データとする。
- ・地点別データが検出下限値未満の場合は、不検出として扱う。

## ② 各媒体中の存在状況

### ア. 検出限界値の取扱い

- ・同一の調査で統一検出限界値が設定されている場合、地点別データが統一検出限界値未満の場合は不検出データとして扱う。ただし、統一検出下限値未満であるが検出されている地点別データは欄外に記載する。

### イ. 最小値の選定方法

- ・全ての地点で検出データが得られているときには、最も小さい値を最小値とする。
- ・不検出データと検出データが混在する場合には、最も低い検出下限値の不検出データと検出データの最低値を比較し、小さい方を最小値とする。
- ・検出データが全く得られないときには、最も低い検出下限値の不検出データを最小値とする。

### ウ. 最大値の選定方法

- ・全ての地点で検出データが得られているときには、最も大きい値を最大値とする。
- ・不検出データと検出データが混在する場合は、原則として検出データのうち最も大きい値を最大値とする。ただし、不検出データの検出下限値が最大検出濃度を上回っている地点において、特定の発生源の存在などにより最大検出濃度以上の濃度が存在する可能性がある場合には、最大値はその検出下限値未満とする。
- ・検出データが全く得られないときには、最も大きい検出下限値の不検出データを最大値とする。
- ・最大濃度の検出原因が通常でない活動（事故等）により生じた場合、もしくはその蓋然性が高いと見なされる場合には採用しない。

### エ. 算術平均値・幾何平均値の算定

- ・不検出データを検出下限値の1/2として、全ての地点別データから算術平均値及び幾何平均値を求める。
- ・算術平均値または幾何平均値が最も大きい検出下限値を下回る場合には、平均値は検出下限値未満とする。
- ・検出データが全く得られないときには、平均値は最も大きい検出下限値の不検出データを用いる。
- ・2.2(3)3②ウ. において採用しない環境濃度は、算術平均値及び幾何平均値の算出に用いない。

## (4) 濃度・曝露量の推定

### 1) 記載方法

収集できる地点別データが限られることから、それを考慮して記載する。

#### ① データ数による記載

- ・データ数が100以上の場合：数値そのものを記載
- ・データ数が6～100の場合：「～程度」と記載
- ・データ数が3～5の場合：「概ね～」と記載
- ・データ数が1～2の場合：「評価に耐えるデータは得られなかった」又は「～の報告がある」と記載



- ・データがない場合：「データは得られなかった」と記載

② 空間的な偏り

- ・全国的な地点別データがある場合：数値そのものを記載
- ・限られた地域のデータのみの場合：「限られた地域で～」と記載
- ・発生源周辺あるいは諸外国でのデータは、事例紹介として「～工場周辺では～の報告がある」、「～国では～の報告がある」などと記載する。

③ 測定時期

- ・10年以上前のデータしかなく、化学物質の排出状況等は現在とあまり変わらない状況と判断できる場合：「過去のデータではあるが～」と記載
- ・10年以上前のデータしかなく、当時と現在では化学物質の排出状況等が異なると考えられる場合：「過去のデータとして～」と記載
- ・10年以上前のデータしかなく、化学物質の排出状況等の情報が乏しく、当時と現在との比較ができない場合：「評価に耐えるデータは得られなかった」と記載

2) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

人に対する一日曝露量の推定を行う。

①各媒体中濃度の設定

実測値をもとに設定する。安全側に立った評価の観点から高濃度側のデータによる評価を行うため、当面はデータの信頼性を確認した上で得られた最大濃度を評価に用いることとする。平均値と最大値として整理する。

②一日曝露量の算出

上記濃度をもとに、一日曝露量を算出する。

ア． 1日曝露量の算出媒体：大気、飲料水または地下水、土壌及び食事とする。ただし、地下水のデータが得られない場合や地下水よりも公共用水域・淡水で高濃度での検出がある場合には、公共用水域・淡水を算出媒体に加える。

イ． 1日曝露量の算出式

- ・大気からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{m}^3) \times (1 \text{ 日呼吸量} : 15 \text{ m}^3/\text{day}) \div (\text{体重} : 50 \text{ kg})$$

- ・飲料水からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{L}) \times (1 \text{ 日飲水量} : 2 \text{ L}/\text{day}) \div (\text{体重} : 50 \text{ kg})$$

- ・土壌からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{g}) \times (1 \text{ 日摂取量} : 0.11 \text{ g}/\text{day}) \div (\text{体重} : 50 \text{ kg})$$

- ・食事からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{g}) \times (1 \text{ 日食事量} : 2,000 \text{ g}/\text{day}) \div (\text{体重} : 50 \text{ kg})$$

ここで用いている大気の1日呼吸量及び飲料水の1日飲水量は、我が国の各種行政推計において通常用いられている値として採用する。土壌の1日摂取量0.11 g/dayは、「土壌中のダイオキシン類に関する検討会第一次報告」（平成11年7月）に示された大人と子供の1日土壌摂取量（大人100 mg/day、子供200 mg/day）を基に生涯年数70年（子供6年、大人64年）として算出した生涯平均値として設定したものである。食事の1日食事量2,000 g/dayは、食事の際の飲料水等も加えた陰膳調査試料の重量の実績に基づいて設定したものである。

### ③曝露量の評価

PRTRデータが得られる場合は、モデル等（別添1）で大気中及び公共用水域濃度を推定する。実測データに基づく曝露量が算出できないあるいは信頼できる値が得られない場合は、物性や媒体別分配割合などを考慮して曝露量を評価する。

また、実測データが得られていなくても入手できた情報から曝露量の推定が可能と考えられる場合は、これをもとに曝露量を試算する。例えば、食物中濃度の情報が得られていない場合は、魚介類中濃度の実測値または推定値を用いて、魚介類の1日摂取量をもとに魚介類摂取による経口曝露量を推定する。魚介類中濃度の実測値が得られない場合は、水質中濃度と生物濃縮係数から魚介類中濃度を推定する。

評価にあたっては、自然由来の可能性や用途等に留意する。

### 3) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

#### ①各媒体中濃度の設定

実測値をもとに設定する。設定の考え方は2.2 (4) 2) ①に同じ。

#### ②予測環境中濃度の評価

予測環境中濃度は全国的な分布を把握した上で設定することとし、データ数が少ない、地域的な偏りがある場合などについては2.2 (4) 1) の記載方法に準じて記述する。

PRTRデータが得られる場合は、モデル等（別添1）で公共用水域濃度を推定する。

評価にあたっては、自然由来の可能性や用途等に留意する。無機系物質では人為的な影響を検討し、予測環境中濃度を設定する（別添2）。

### (5) 実測に関する検討

#### ① 実測の必要性の検討

文献調査等からは対象物質の濃度・曝露量に関する情報が得られなかった場合は、以下の点を考慮して測定の実必要性を検討する。

- ・環境中の化学物質が蓄積される可能性（対象物質の性状、媒体間分配予測の結果等に基づき推測）
- ・化学物質の製造輸入量、排出量等
- ・哺乳類に対する経口曝露実験から得られる無毒性量（NOAEL）等の値の1/1,000に相当する濃度の把握に十分な検出下限値の達成可能性
- ・水生生物に対する毒性試験から得られた予測無影響濃度（PNEC）の1/10に相当する濃度の把握に十分な検出下限値の達成可能性

#### ② 判断後の対応

ア．濃度測定が必要と判断した場合

測定・分析方法の妥当性を検討する。

イ．濃度測定が不要と判断した場合

不要とした根拠を明確にする。

## 〔2〕健康リスク初期評価

### 1. 評価の方法の概要

- (1) 健康リスクの初期評価は、ヒトの健康に対する化学物質のリスク評価をスクリーニングとして行うものであり、国際的にも信頼できる主要な評価文書等を有効に活用して実施する。
- (2) 化学物質の有害性として、一般毒性及び生殖・発生毒性等の非発がん影響並びに発がん性（良性腫瘍の情報も含む。）を対象とし、その有害性に閾値があると考えられる場合と閾値がないと考えられる場合の両方についてそれぞれ初期評価に用いる指標を設定する。
- (3) 閾値があると考えられる有害性については、NOAEL（無毒性量）、LOAEL（最小毒性量）、NOEL（無影響量）及びLOEL（最小影響量）の情報のうち、信頼性のある最小値から評価に用いる指標として「無毒性量等」を設定し、これを曝露評価の結果から得られた「予測最大曝露量」あるいは「予測最大曝露濃度」で除してMOE（Margin of Exposure）を算出する。
- (4) 閾値がないと考えられる有害性については、「予測最大曝露量」あるいは「予測最大曝露濃度」に相当するがんの過剰発生率等を算出する。
- (5) 上記により求めた結果を総合的に検討し、今後、環境に由来する化学物質の健康リスクについて詳細な評価を行う候補等を選定する。

### 2. 評価の上での留意点

- (1) 化学物質の発がん性については一般的に閾値がないと考えられているが、物質によっては閾値があるものの存在も知られている。しかし、同じ化学物質であっても評価機関によって発がん性の閾値についての判断が異なる場合が多く、単一の評価に統一されている状況にはない。また、発がん性の定量的なリスク評価についても、国際的に統一された標準的な手法が確立されている状況にはない。このため、定量的な発がんリスク評価については、スクリーニングという本評価の目的を踏まえ、幅広く情報収集を行った上で評価を行うこととする。
- (2) 定量的な発がんリスク評価は、ヒトで発がん作用があると考えられる化学物質を対象に実施する。なお、実験動物で発がん性が認められるものの、ヒトでの証拠が限定されたものや不十分なものなど、ヒトでの発がん性が不確実な物質については、遺伝子傷害

性等の情報を十分に検討した上で定量的な発がんリスク評価の必要性を判断するが、得られた結果については不確実性の大きなものであることに留意する。

### 3. 有害性等の情報の収集・整理

評価対象化学物質について既存の評価文書等がある場合には、それらを有効に活用して文献調査を省力化し、作業のスピード化、効率化を図るとともに、それらの評価以降の文献についてはデータベースの検索等を実施して情報収集を図る。なお、国際機関等が設定した耐容1日摂取量（TDI）及び許容1日摂取量（ADI）の根拠になったNOAEL（LOAEL）等、あるいは発がん性の定量的なリスク評価のために設定されたスロープファクター等の情報については、それらを有効に活用する。

#### (1) 利用する評価文書等

- ・世界保健機関（WHO）：Guidelines for Drinking-Water Quality
- ・世界保健機関（WHO）：Guidelines for Air Quality
- ・国際がん研究機関（IARC）：IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
- ・国際化学物質安全性計画（IPCS）：Environmental Health Criteria (EHC)
- ・国際化学物質安全性計画（IPCS）：Concise International Chemical Assessment Document (CICAD)
- ・FAO/WHO合同残留農薬会議（JMPR）：FAO Meeting Report ; Evaluation of the toxicity of pesticide residues in food
- ・FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）：FAO Nutrition Meetings Report Series ; Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids and bases
- ・経済協力開発機構（OECD）：SIDS Initial Assessment Report
- ・米国環境保護庁（USEPA）：Integrated Risk Information System (IRIS)
- ・米国産業衛生専門家会議（ACGIH）：Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
- ・日本産業衛生学会（JOH）：許容濃度提案理由書
- ・その他、国内外のリスク評価、許容濃度、ADI等の設定に係る文書類等

#### (2) 評価文書等の引用文献以外の文献

評価文書等の引用文献以外のものについては、下記の要領で検索を実施する。

##### ○検索対象データベース

JST、MEDLINE、J-MEDLINE及びTOXLINE

##### ○検索キーワードの検討

- ・中・長期毒性

化学物質名／CASNo.

亜急性毒性／亜慢性毒性／慢性毒性／免疫毒性／神経毒性

- ・発生・生殖毒性  
化学物質名／CASNo.  
発生毒性／生殖毒性／催奇形性／繁殖毒性
- ・発がん性  
化学物質名／CASNo.  
発がん性／がん原性／催腫瘍性／変異原性／遺伝（子）毒性

○文献検索遡及年

1985年以降発行の学術雑誌(評価文書等の策定期間に応じて設定)

○評価対象物質の情報収集項目

物性情報と有害性情報を収集する。

- ・物性情報  
分子量、化学式、融点（℃）、沸点（℃）、比重、水への溶解度（g/100g）、蒸気圧（mmHg）、分配係数（1-オクタノール/水）、分解性、生物濃縮係数、生産量（t/年）、用途、情報の出典 等
- ・有害性情報  
体内動態・代謝、急性毒性、中・長期毒性、生殖・発生毒性、ヒトへの影響（疫学調査等）、発がん性、その他の有害性情報 等

(3) 有害性情報の整理

有害性情報を整理し、次の項目に沿って別添様式の形でとりまとめる。

① 体内動態・代謝

体内動態、代謝等の概要を記す。

② 一般毒性及び生殖・発生毒性

ア．急性毒性

半数致死量等の急性毒性試験、ヒトでの主な急性症状等の概要を記す。

イ．中・長期毒性

適当なNOAEL（LOAEL）等が得られる文献の試験の概要等を記す。

ウ．生殖・発生毒性

適当なNOAEL（LOAEL）等が得られる文献の試験の概要等を記す。

エ．ヒトへの影響

疫学調査等の概要を記す。NOAEL（LOAEL）等が得られた場合は、それを記す。

③ 発がん性

ア．主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関による発がんの可能性の分類について記す。

イ．発がん性の知見

㍑ 遺伝子傷害性に関する知見

発がんに関与する遺伝子傷害性の情報の概要を記す。また、発がんメカニズム等が既知の場合にはその概要を示す。

(イ) 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関する主要な文献の概要を記す。また、スロープファクターやユニットリスク等の知見が得られた場合には、その概要を記す。

(ウ) ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する主要な文献の概要を記す。また、スロープファクターやユニットリスク等の知見が得られた場合には、その概要を記す。

(4) 有害性情報を整理する上での留意点

① 非発がん影響におけるNOAEL (LOAEL) 等の取り扱い

同じ実験結果であっても評価機関によってNOAEL (LOAEL) 等の評価が異なる場合が少なくない。このため、元論文の表記を踏まえ、専門家による評価を行って、NOAEL (LOAEL) 等の値を決定することとする。

NOAELとNOEL、LOAELとLOELについても同様の扱いとする。

② 閾値があると考えられる発がん性の取り扱い

閾値があると考えられる発がん性については、評価文書等で具体的に閾値が示されている場合にその値をNOAELとして採用する。発がん試験や遺伝子傷害性等の知見から、その発がん性には閾値があると考えられるものの、閾値が示されていない場合には、その旨を記載する。

③ 曝露状況によるNOAEL (LOAEL) 等の補正

曝露状況に応じてNOAEL (LOAEL) 等の補正を行い、連続曝露を受けた場合の値に換算する。例えば、動物実験条件が6時間/日、5日/週の吸入試験では、以下の換算式により、1日24時間、1週7日間に平均化した値に補正する。

$$\text{補正值 (mg/m}^3\text{)} = \frac{6\text{時間}}{24\text{時間}} \times \frac{5\text{日}}{7\text{日}} \times \text{NOAEL (LOAEL) 等 (mg/m}^3\text{)}$$

また、動物実験条件が6日/週の経口試験では、以下の換算式により、1週7日間に平均化した値に補正する。

$$\text{補正值 (mg/kg/day)} = \frac{6\text{日}}{7\text{日}} \times \text{NOAEL (LOAEL) 等 (mg/kg/day)}$$

ただし、ヒトの場合には、8時間/日、5日/週の労働条件を仮定すると補正係数は $\times 1/4.2$ となるが、祝祭日や有給休暇の取得、曝露状況把握の不確かさ等を考慮し、安全を見込んで原則として $\times 1/5$ を採用する。また、発がんリスク評価における平均生涯曝露等については、原則として元論文あるいは評価文書の値を採用する。

## 4. 健康リスクの評価

(1) 評価に用いる指標の設定

健康リスクの初期評価は、化学物質の有害性に閾値があると考えられる場合と閾値がないと考えられる場合に分けて、初期評価のための指標を設定して実施する。

## ① 有害性に閾値がある場合の評価

有害性に閾値がある場合は、一般毒性及び生殖・発生毒性等の非発がん影響と発がん性に閾値があると考えられる場合が該当する。これらについては、評価に用いる指標として無毒性量等を下記の手順で設定する。

### ア. 無毒性量等の設定のためのNOAEL（LOAEL）等の評価

非発がん影響及び発がん性の知見から得られたNOAEL（LOAEL）等の情報の中から、曝露状況による補正を行い、経口曝露及び吸入曝露について、それぞれ信頼性のある最も低用量、あるいは低濃度での知見を採用する。

### イ. 無毒性量等の設定

上記で選定した知見をもとに、無毒性量等を設定する。

ただし、LOAELあるいはLOELの知見を採用した場合と長期間曝露以外の知見を採用した場合には、それぞれ下記による補正を行って無毒性量等とする。

- (ア) 非発がん影響においてLOAELを採用した場合には、これをNOAELに変換する必要があるが、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立ってLOAELを10で除し、NOAEL相当の値とする（LOELからNOELを求める場合についても同様の取り扱いとする。）。
- (イ) 一般毒性において長期間にわたる曝露以外の知見を採用した場合には、原則としてその値を10で除して長期間曝露に相当する値として取り扱う。

## ② 有害性に閾値がない場合の評価

発がん性に閾値がないと考えられる場合が該当する。

### ア. 量－反応関係の設定

経口曝露については曝露量（mg/kg/day）とがんの過剰発生率との量－反応関係を示すスロープファクターを、吸入曝露については曝露濃度（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）とがんの過剰発生率との量－反応関係を示すユニットリスクを初期評価に用いる指標とする。この際、複数のスロープファクターやユニットリスクの値が得られた場合には、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立った値を採用する。なお、既存の値が得られなかった場合には、低用量・濃度域での発がんに関する量－反応関係を検討し、定量的な発がんリスクの評価が必要と判断されれば、スロープファクターやユニットリスクを独自に算出して評価に使用する（別添3）。

### イ. その他の量－反応関係（参考）

その他の定量的な評価手法として、カナダ厚生省により開発されたExposure/Potency Indexを用いる手法（ヒトの曝露量、曝露濃度とがんの生涯過剰発生率が5%になる曝露量TD<sub>05</sub>、曝露濃度TC<sub>05</sub>（ともに95%信頼限界の下限値ではない。）を比較する手法）があり、がんの生涯過剰発生率として1%を用いる場合などもある。このため、この手法に関する情報が得られた場合には、参考として有効に活用する。なお、複数の情報が得られた場合には、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立った値を採用する。

## (2) ヒトの曝露量及び曝露濃度

○曝露評価の結果求められた予測最大曝露量あるいは予測最大曝露濃度を利用する。

○経口曝露については、飲料水と食物及び土壌からの曝露量の合計と、井戸水（地下水）と食物及び土壌からの曝露量の合計をそれぞれ利用する。なお、地下水のデータが得られず、淡水（公共用水域）のデータしか利用できない場合、地下水のデータよりも淡水のデータの方が高濃度の場合には、淡水のデータを利用する。

○吸入曝露については、一般環境大気及び室内空気のそれぞれとする。

○限られた地域のデータや過去のデータ、PRTRデータによる環境中濃度の推定値、魚介類中濃度データ等が得られた場合には、それらを参考として活用する。

○経口曝露量と吸入曝露濃度の相互変換等

原則として、曝露経路間の補正は実施しないが、経口曝露量から吸入曝露濃度へ、あるいは吸入曝露濃度から経口曝露量へ変換する必要がある場合には、ヒトの1日当りの呼吸量15 m<sup>3</sup>、体重50 kgを仮定して以下の換算式により計算するものとする。

$$\text{経口曝露量 (mg/kg/day)} = \text{吸入曝露濃度 (mg/m}^3\text{)} \times 15 \text{ m}^3\text{/day} \div 50\text{kg}$$

この場合、評価に用いる指標（無毒性量等やスロープファクター、ユニットリスク、TD<sub>05</sub>、TC<sub>05</sub>）を経路換算しても同じリスク指標の値が得られることから、評価に用いる指標を経路換算した値を参考として活用する。

## (3) 健康リスクの初期評価結果

### ① リスク指標の算出等

ア. 有害性に閾値があると考えられる場合

無毒性量等を予測最大曝露量、あるいは予測最大曝露濃度で除してmargin of exposure（以下「MOE」という。）を求め、これによる評価を行う場合には、判定基準として下表の区分を用いる。

なお、MOEの算出においては、下記の点に留意する。

- (ア) MOEの算出にはヒトに対する無毒性量等を用いるが、無毒性量等が動物実験結果より設定された場合には、ヒトに適用するために10で除して算出する。
- (イ) 無毒性量等を非発がん影響から設定した場合であっても、ヒトへの発がん作用が懸念される場合には、さらに最大10で除して算出する。
- (ウ) 無毒性量等を発がん性から設定した場合には、その影響の重大性を踏まえてさらに原則10（場合により1～10）で除して算出する。

MOE	判 定
10 未満	詳細な評価を行う候補と考えられる。
10 以上 100 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
100 以上	現時点では作業は必要ないと考えられる。
算出不能	現時点ではリスクの判定ができない。



イ. 有害性に閾値がないと考えられる場合

(ア) 過剰発生率による評価

予測最大曝露量におけるがんの過剰発生率をスロープファクターから、あるいは予測最大曝露濃度におけるがんの過剰発生率をユニットリスクから求め、これによる評価を行う場合には、判定基準として下表の区分を用いる。

過剰発生率	判 定
$10^{-5}$ 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
$10^{-6}$ 以上 $10^{-5}$ 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
$10^{-6}$ 未満	現時点では作業は必要ないと考えられる。
算出不能	現時点ではリスクの判定ができない。

(イ) EPIによる評価（参考）

参考としてカナダのExposure/Potency Index手法を用いる場合には、予測最大曝露量をTD<sub>05</sub>で、予測最大曝露濃度をTC<sub>05</sub>で除した値（EPI）を求め、これによる評価を行う場合には、判定基準として下表の区分を用いる。

EPI	判 定
$2.0 \times 10^{-4}$ 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
$2.0 \times 10^{-5}$ 以上 $2.0 \times 10^{-4}$ 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
$2.0 \times 10^{-5}$ 未満	現時点では作業は必要ないと考えられる。
算出不能	現時点ではリスクの判定ができない。

注：カナダでのリスクレベルの取り扱い及びTD<sub>05</sub>・TC<sub>05</sub>の算出方法等を考慮し、 $2.0 \times 10^{-6}$ を $2.0 \times 10^{-5}$ に修正して用いることとする。

なお、1%のがんの生涯過剰発生率（TD<sub>01</sub>、TC<sub>01</sub>）を用いる場合には、5%時のEPI 区分をそれぞれ5倍した $10^{-3}$ 以上、 $10^{-4}$ 以上 $10^{-3}$ 未満、 $10^{-4}$ 未満となる。

② 健康リスクの初期評価の総合的な判定及び評価

上記ア及びイにより算出されたMOE及びがんの過剰発生率、EPIを検討し、曝露経路毎に判定及び評価を示す。この際、評価に用いる指標を経路換算した値、限られた地域や過去のデータ、PRTRデータによる環境中濃度の推定値や環境中への総排出量、魚介類中濃度等を用いた場合には原則として情報収集等を行う必要性の有無を判定する。

5. 評価に用いた指標及び評価結果の利用上の注意

本評価は基本的に安全サイドに立ったスクリーニングとして行うものであり、そのために参考として算出した値による評価も行っている。

評価に用いた指標（無毒性量等、スロープファクター・ユニットリスク、TD<sub>05</sub>・TC<sub>05</sub>）はこの目的のために設定、あるいは採用したものであり、ヒトや実験動物等から得られた多様な知見を考慮しているが、これらの情報の質、量は化学物質によって大きく異なる。このため、基準値を設定する際や、化学物質間の相対的な毒性強度を比較するような場合には、評価に用いた指標を単純に使用するのではなく、更なる詳細な検討を行うことが必要とされる。

(別添様式) 健康リスクの初期評価

(1) 体内動態・代謝

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等

② 中・長期毒性

③ 生殖・発生毒性

④ ヒトへの影響

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

表3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機関 (年)		分 類
WHO	IARC	
EU	EU	
USA	EPA	
	ACGIH	
	NTP	
日本	日本産業衛生学会	
ドイツ	DFG	

② 発がん性の知見

- 遺伝子傷害性に関する知見
- 実験動物に関する発がん性の知見
- ヒトに関する発がん性の知見

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

② 健康リスクの初期評価結果

表3.3 経口曝露による健康リスク（MOEの算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物・土壌				*	
	地下水・食物・土壌					

注：\*には、無毒性量等の設定根拠となった知見において用いられた動物種を記載する。

表3.4 経口曝露による健康リスク（がん過剰発生率及びEPIの算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープ・ファクター	過剰発生率	TD <sub>05</sub>	EPI
経口	飲料水・食物・土壌					
	地下水・食物・土壌					

表3.5 吸入曝露による健康リスク（MOEの算定）

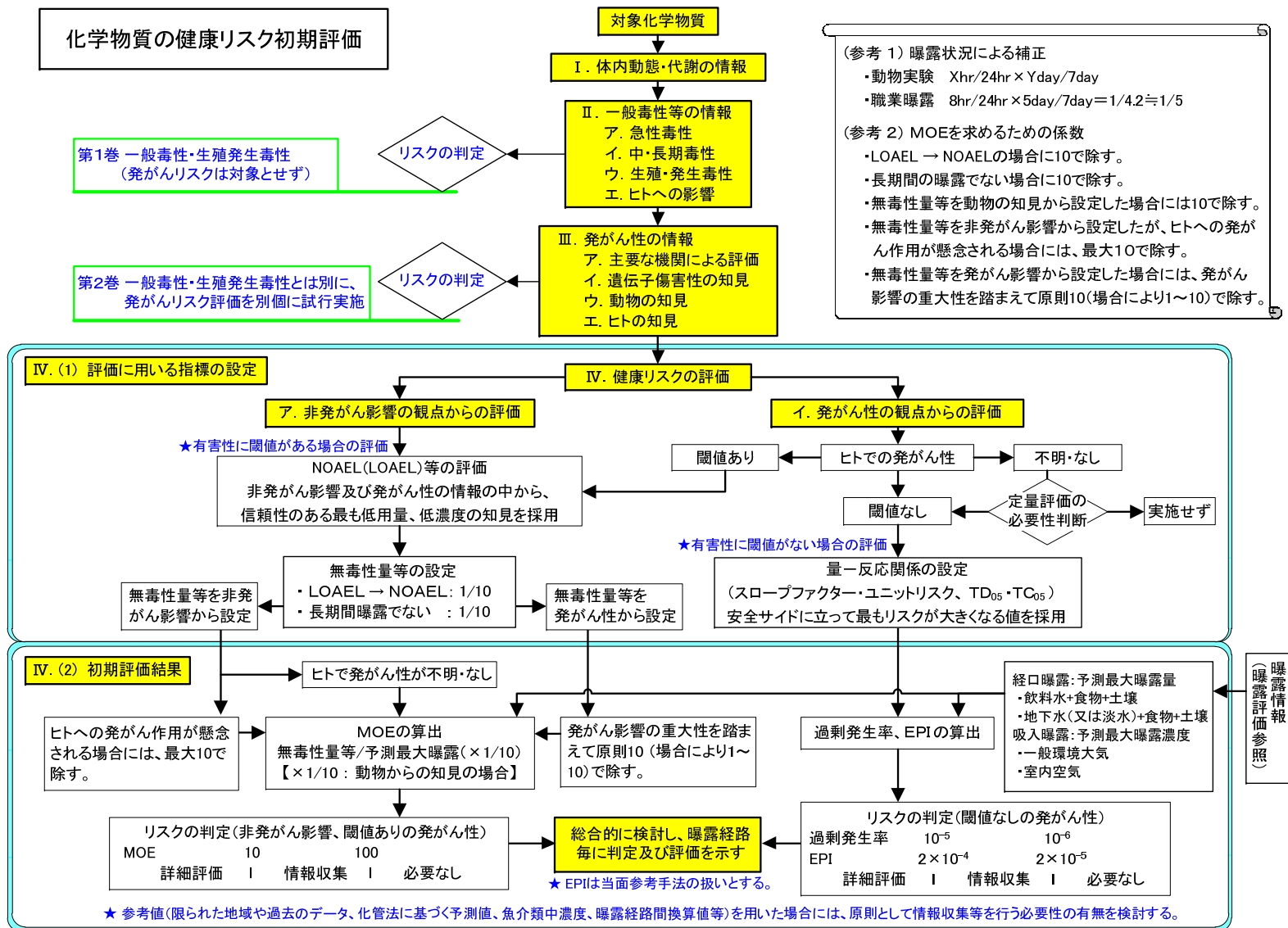
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気				*	
	室内空気					

注：\*には、無毒性量等の設定根拠となった知見において用いられた動物種を記載する。

表3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及びEPIの算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気					
	室内空気					

## （５）引用文献



### [3] 生態リスク初期評価

#### 1. 評価の方法の概要

- (1) ここで行う生態リスクの初期評価は、OECDの評価方法に準じて化学物質の水生生物に対するスクリーニング的なリスク評価を行うものであり、既存のデータベース、評価文書等より得られる知見を活用して効率的に実施する。
- (2) 化学物質の水生生物に対する生態毒性に関する知見に基づき、化学物質が環境中の生物に対して有害な影響を及ぼさないと予想される濃度として設定される予測無影響濃度 (PNEC : Predicted No Effect Concentration) を導く。ここでは原則として生態毒性に関する試験を通じて得られた実験値を用いることとする。
- (3) 曝露評価の結果求められた予測環境中濃度 (PEC : Predicted Environmental Concentration) と (2) により導出された予測無影響濃度 (PNEC) を比較し、PEC / PNEC 比による生態リスクの判定を行う。
- (4) PEC / PNEC比による判定結果を踏まえつつ、定量的構造活性相関 (QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship) 等による生態毒性推定や、モデル等による環境中濃度の推定等の関連情報を活用し、専門的な観点から総合的な判定を実施する。この総合的な判定が、本生態リスク初期評価の結論となる。

#### 2. 評価作業の具体的手順

##### (1) 生態毒性に関する知見の整理

###### ① 対象とする試験生物

###### ア. 対象とする生物群

藻類等<sup>注1</sup>、甲殻類等<sup>注2</sup>、魚類及びその他の生物の4生物群とする。

注1：藻類及びウキクサ類（原則としてウキクサ亜科）

注2：甲殻類及びユスリカ類（原則としてユスリカ科）

###### イ. 対象とする生物の生息域

生息域は日本国内の淡水域及び海域に限定せず、全ての生物を対象とする。

###### ② 化学物質の生態毒性に関する知見の収集・整理

###### ア. 生態毒性に関する知見の収集

以下の情報源を参照して、評価対象物質の生態毒性に関する知見（生態毒性試験による実験値）<sup>注3</sup>を抽出する。

###### (7) 参照する情報源

- ・環境省（庁）生態影響試験結果

- ・ ECOTOX (ECOTOXicology database : U.S. EPA)
- ・ SIAR (SIDS Initial Assessment Report: OECD)
- ・ EU RAR (European Union Risk Assessment Report)
- ・ ECHA (European Chemical Agency) CHEM
- ・ IUCLID (International Uniform Chemical Information Database: European Commission)
- ・ EHC (Environmental Health Criteria: IPCS)
- ・ CICAD (Concise International Chemical Assessment Document: IPCS)
- ・ 諸外国における水質目標値策定関連資料
- ・ 各種学会誌（日本環境毒性学会、日本水環境学会、The Society of Environmental Toxicology and Chemistry等）等

(イ) 確認すべき情報

- ・ 対象生物：生物群／学名／一般名／生長（成長）段階 等
- ・ 試験内容：エンドポイント／影響／曝露方法／曝露期間（日）等
- ・ 試験条件：試験場所／試験用水／水温／硬度／アルカリ度／溶存酸素量／pH／塩分 等
- ・ 毒性値：濃度
- ・ 出典：引用文献

注3：収集する生態毒性に関する知見は、当面は水生生物の水からの曝露に関するものに限ることとする。

イ. 知見の整理

(ア) 一覧表の作成

収集した生態毒性に関する知見について、対象生物を藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物の4生物群に分けて一覧表を作成する。予測無影響濃度(PNEC)の導出に向けて、生物群ごとに値の小さい順に整理する。

(イ) 毒性情報シートの作成

評価において参照すべき知見の原論文、原報告等は原則として入手することとし、これをもとに以下の項目を盛り込んだ「毒性情報シート」を作成する。

- ・ 被験物質：物質名、製造元、純度、物理化学的性状
- ・ 試験の概要：試験目的、試験、ガイドライン等、GLP、実施年度
- ・ 供試生物：分類、生物種名、年齢、体長、体重、馴化、給餌、供試数 等
- ・ 試験溶液等：助剤（含 使用量）、試験用水、調製方法
- ・ 試験濃度：試験濃度（公比）、実測方法、測定頻度 等
- ・ 試験条件：試験場所、試験方法、試験環境（水温、pH、硬度、DO等）
- ・ 曝露期間
- ・ エンドポイント、影響内容
- ・ 試験結果：解析方法、算出方法、毒性値

- ・コントロールにおける影響
- ・供試生物の状況
- ・出典

#### ウ．試験方法及びデータの信頼性の検討

##### (7) 試験方法の確認における留意事項

試験方法については、実測／設定濃度、対照群の反応、試験生物の感受性、水質、濃度を考慮する。死亡、成長、繁殖のようなエンドポイントは、その他のエンドポイント（例：生化学パラメータ）よりも重点をおき、死亡・成長・繁殖、全ての毒性データが揃っている場合は、原則として、これらの毒性データの中から無影響濃度（NOEC：No Observed Effect Concentration）を選定する。また、急性毒性で最も感受性の高い種の慢性毒性データがない場合等については、試験結果に明記する。なお、生化学パラメータ等その他のエンドポイントに関して、個体群の変化と明瞭な関連性が認められている場合はその試験結果も考慮する。

##### (4) 試験の信頼性及び採用の可能性の検討

試験の信頼性は、国内外で認められたテストガイドラインやそれに準じた方法への準拠、試験条件、試験生物、対象物質の物理化学的性状等を踏まえて検討し、4段階（A. 試験は信頼できる、B. 試験は条件付きで信頼できる、C. 試験の信頼性は低い、D. 信頼性の判定不可）に分類する。また、原著の入手が困難な場合であっても、参照した情報源において試験内容の記載が十分に詳細であれば、その情報をもとに信頼性を分類することができる。

このほか、非公表の報告書など原著の入手が困難で試験の信頼性が確認できない知見であっても、試験の信頼性について本初期評価と同等に検討していると考えられるリスク評価書等において信頼できるとして採用されているものについては、信頼性を「E」（信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない）と分類した上で、参考値として毒性値の一覧表に記載する。ただし、参照したリスク評価書等（本初期評価と同等に信頼性を検討していると考えられるものに限る）でKlimisch code（1. 信頼性あり、2. 信頼性あり（制限付き）、3. 信頼性なし、4. 評価不能）を用いて分類されている場合は、その結果を引用することができる。

採用の可能性は、曝露期間、エンドポイント、影響内容等を踏まえて毒性値の採用の適否を検討し、3段階（A. 毒性値は採用できる、B. 毒性値は条件付きで採用できる、C. 毒性値は採用できない）に分類する。ただし、原著を入手できない場合でも、一定の信頼性を有すると考えられ、参照したリスク評価書等の記載内容が十分に詳細であるならば採用の可能性を判断し、本初期評価に利用できる。

#### エ．生態毒性データのとりまとめにおける留意事項

生態毒性データは、以下の事項に留意してとりまとめる。

(7) 複数データの取り扱い

同一生物群で複数の毒性データが得られる場合には、次の考え方で整理する。

- ・エンドポイント及び曝露期間が同一の場合は、毒性値の小さいものを採用する。
- ・エンドポイントや曝露期間が異なる場合は、これらのエンドポイント等の重大性等を考慮する。

(イ) 最小影響濃度 (LOEC : Lowest Observed Effect Concentration) のみが得られている場合の無影響濃度 (NOEC) 算出方法

最小影響濃度 (LOEC) とされている実験濃度の1段階低い実験濃度を無影響濃度 (NOEC) とする。ただし、各濃度区の幅が大きく、LOECとNOECの差が3.2倍を超える場合は、最大許容濃度 (MATC : Maximum Acceptable Toxicant Concentration、LOECとNOECの幾何平均値) の採用も考慮する。

例) 試験濃度が0、3.7、7.9、13、23、52 µg/Lであり、LOECが23 µg/Lの場合は、NOECは13 µg/Lとなる。試験濃度の公比が1.5でLOECが23 µg/Lの場合は、NOECは15 µg/Lとなる。

(ウ) 藻類等に対する急性毒性と慢性毒性の取り扱いについて

藻類等については、国内外で認められたテストガイドラインやそれに準じた方法において定められた試験期間でNOECが算出されている場合、慢性毒性値として扱うことができる。

(エ) 藻類等のエンドポイントについて

藻類等については、原則として生長速度から求める方法（速度法）により算出された毒性値を用いる。

(オ) 藻類等毒性試験での不安定な物質等の取扱いについて

濃度変化の著しい不安定な物質（設定濃度の±20%超）において、分解や揮散による減少と考えられる場合は各試験時の実測濃度の幾何平均値等を用いることとし、吸着と考えられる場合や判断が困難なものについては、その旨明記した上で初期実測濃度等を用いることとする。

(カ) 水溶解度を超える毒性値の取扱いについて

明らかに水溶解度を超えて算出されている毒性値は、信頼性が低いものと判断する。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

① アセスメント係数の設定の考え方

限られた試験データをもとに化学物質の予測無影響濃度 (PNEC) を求めるため、得られた毒性値をOECDにおける検討を参考として設定した次表のアセスメント係数で除する。



表 1 予測無影響濃度（PNEC）の設定に使用されるアセスメント係数

分類	アセスメント係数
藻類等、甲殻類等及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある急性毒性値がある。	1,000
藻類等、甲殻類等及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある急性毒性値がある。	100
藻類等、甲殻類等及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある慢性毒性値がある	100
藻類等、甲殻類等及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある慢性毒性値がある。	10

これは、次の各段階を外挿するという考え方で設定されている。

- ・急性毒性値（EC<sub>50</sub>、LC<sub>50</sub>等）から慢性毒性値（NOEC）への外挿：アセスメント係数10
- ・感受性の種間差（藻類等、甲殻類等及び魚類の3生物群のうち、知見の得られたものが1又は2生物群のみの場合から、3生物群全てについて知見が得られた場合への外挿）：アセスメント係数10
- ・最も低い慢性毒性値（3生物群の知見が揃った場合）から野外の状況への外挿：アセスメント係数10

## ② 予測無影響濃度（PNEC）の導出

### ア．導出の方法

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに値の最も小さいものを整理し、そのうちその他の生物以外の最も小さい値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度（PNEC）を求める。これにより得られた2つのPNECのうち小さい方の値を、当該物質のPNECとして採用する。

### イ．慢性データの入手が可能な場合のPNEC値の算出例

次の点を考慮し、10～100のアセスメント係数を最も小さい無影響濃度に適用する。

- 魚類、甲殻類等及び藻類等のうち1又は2生物群についての慢性毒性値（NOEC）が得られた場合は、アセスメント係数100を最も小さいNOECに適用することによりPNECを求める。これを最も小さい急性データより得られたPNECと比較し、低い方のPNECを採用する。
- 魚類、甲殻類等及び藻類等の3生物群全てについての慢性毒性値（NOEC）が得られた場合は、アセスメント係数10を最も小さいNOECに適用する。魚類、甲殻類等及び藻類等のうち2生物群についてのみNOECが得られた場合であっても、最も感受性が高い種の知見が得られたという確信があれば、アセスメント係数として100でなく10を適用することが可能である。

### (3) 生態リスクの評価

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比較による生態リスクの判定を行うとともに、関連情報を活用し専門的な観点から総合的な判定を実施する。

#### ① PEC / PNEC比による生態リスクの判定

ア. PEC / PNEC比による生態リスクの判定は、安全側の評価を行う観点から高濃度側の実測値に基づき設定された予測環境中濃度 (PEC) と、予測無影響濃度 (PNEC) との比較により行う。

イ. 限られたデータに基づくスクリーニングとしての初期評価であることを踏まえ、次の3段階で判定を行う。

評価の分類	
$PEC/PNEC < 0.1$	現時点では作業は必要ないと考えられる。
$0.1 \leq PEC/PNEC < 1$	情報収集に努める必要があると考えられる。
$1 \leq PEC/PNEC$	詳細な評価を行う候補と考えられる。
(情報が不十分な場合)	現時点ではリスクの判定はできない。

#### ② 総合的な判定

総合的な判定は、PEC / PNEC比のほか、その他の生物も含めた水生生物に対する有害性（生態毒性）、QSAR及び類似物質等に基づく類推による生態毒性推定結果（別添4参照）、モデル等による公共用水域濃度の推定結果、生産量が多いこと、開放系用途に用いられていること、水環境中に高い比率で分配され容易には分解されないと予測されること等を総合的に勘案して行う。その他の生物も含めた水生生物に対するリスクが高くなる可能性が見込まれる場合には、原則として情報収集に努める必要性の有無を判定する。上述の各項目の評価の視点は次項のとおり。

ア. その他の生物も含めた水生生物に対する有害性（生態毒性）：国際的に認められている生態毒性のランク、又は化学物質排出把握管理促進法、化学物質審査規制法等国内法での生態影響の判断基準等を考慮して、PNEC値が100 µg/L程度以下の物質に着目する。また、その他の生物の毒性値が3生物群の毒性値を下回る場合に着目する。

イ. QSAR予測及び類似物質等に基づく類推：妥当性のある推定による生態毒性推定結果に着目する。

ウ. モデル等による公共用水域濃度の推定結果：PRTRデータから推定した公共用水域濃度と予測無影響濃度 (PNEC) の比が0.1以上である物質に着目する。

エ. 生産量：OECDでの高生産量（年間生産量1,000 t以上）あるいは米国TSCAでの毒性試験実施条件（10<sup>6</sup>ポンド＝約450 t）を考慮して、年間100～1,000 t程度以上の物質に着目する。

オ. 開放系用途：環境中に放出される可能性が高いものとして、界面活性剤等のような開放系用途に用いられる物質に着目する。

カ．水環境中への分配等：水質中の分配率が高く、著しい分解性を示さない物質に着目する。また、生物に対する蓄積性が高い物質についても留意する。

(別添様式) 生態リスクの初期評価

# (1) 水生生物に対する毒性値の概要

表 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献. No.
藻類等										
甲殻類等										
魚 類										
その他										

**毒性値** (太字) : PNEC算出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC算出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、

D: 信頼性の判定不可、E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

影響内容

毒性値の算出方法

(PNECの導出のために採用された知見の概要)

1) 藻類等

2) 甲殻類等

3) 魚類

4) その他の生物

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC比による生態リスクの判定】

表 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC比
公共用水域・淡水				
公共用水域・海水				

注：1) 水質中濃度の（ ）内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

【総合的な判定】

(再評価物質の場合)

(5) 前回と今回の評価の概要

## 化管法に基づく排出量データを用いた環境中濃度の推定について

化学物質排出把握管理促進法（化管法）に基づく届出排出量を用いて我が国における高濃度側の大気及び公共用水域・淡水（河川）中の化学物質濃度を推定し、実測データに基づく曝露評価に活用した。大気及び公共用水域・淡水（河川）中濃度の推定方法は次のとおり。

### 1 大気濃度の推定方法

大気濃度は、経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデルを用いて推定する。環境中への排出量は、化管法に基づく大気への届出排出量を用い、高排出事業所近傍の濃度を推定する。気象条件は、排出事業所近傍のアメダス測定局観測結果を用いる。

排出事業所近傍の高濃度推定では、排出事業所より 1 km 以内の除外を基本とする。予測モデルの諸条件を以下に示す。

(諸条件)

- ・ 予測の範囲：事業所近傍約10 km四方（100×100の計算点を設定）
- ・ 予測期間：1年間の平均値（1時間毎に予測を行った上で平均）
- ・ 予測濃度高さ：1.5 m
- ・ 事業所煙源高さ：10 m
- ・ 事業所稼働状況：365日24時間連続稼働
- ・ 浮力上昇：考慮しない
- ・ ダウンウォッシュ：考慮しない
- ・ 風向・風速に対する乱数発生回数：3

## 2 公共用水域・淡水（河川）中濃度の推定方法

公共用水域・淡水（河川）中濃度は、環境中への排出量として化管法に基づく公共用水域淡水への届出排出量及び下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した公共用水域淡水への排出量を河道構造データベース<sup>2</sup>の平水流量で除して河川中濃度を推定する。濃度の推定にあたっては、河川による希釈のみを考慮し、化学物質の分解等は考慮しない。

排出事業所近傍の高濃度には、排出事業所下流にある直近の環境基準点（補助点含む）における予測濃度の最大値を採用する。推定に用いる諸条件を以下に示す。

（諸条件）

- ・ 流量：平水流量（1年を通じて185日はこれを下らない流量）
- ・ 環境運命：希釈のみ考慮（化学物質の分解、沈降、揮発等は考慮しない）

---

<sup>2</sup>河道構造データベース：環境動態モデルにおいて、日本全国の実河川の河道ネットワーク構造を実現するために作成されたデータベースである。国土数値情報、流量年報などに基づいて作成されている。国土数値情報においては、全国は、平均面積約9.6 km<sup>2</sup>、平均河道長さ5.7 kmの単位流域に区分されており、単位流域毎に流量が設定されている。流量は水系内に位置する流量観測点の内、最上流の流量を基にした比流量（単位面積あたりの流量）を水系全体に適用し求めた値である。水系内に流量観測点が無い場合は、近接する水系の比流量を用いている。

【参考文献】

鈴木規之ら（2003）：環境動態モデル用河道構造データベース，国立環境研究所研究報告 第179号 R-179 (CD)-2003.

## 無機系物質の生態リスク初期評価について

### I 曝露評価

公共用水域に存在する無機系物質は、必ずしも全てが人間活動に由来するものではなく、自然由来により高濃度となる場合もある。環境施策の検討を視野に入れた化学物質の環境リスク初期評価においては、人為起源の環境リスクを中心に評価を行う必要があるため、以下の考え方で曝露評価を行う。

#### 1 予測環境中濃度（PEC）の設定に関する基本的な考え方

化学物質の環境リスク初期評価における曝露評価では、環境施策の検討を視野に入れ、基本的には安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータにより予測環境中濃度を設定することとしている。

無機系物質については、自然由来により高濃度が観測される可能性も考えられるので、予測環境中濃度を設定する際に、その地点の検出濃度が人為的な排出に由来するものか、自然由来によるものかについて、可能な範囲で確認する。自然由来により高濃度となっていることが明らかな地点は、検討対象から外すこととし、このような判断ができる地点がない場合は、検討対象とする。

#### 2 人為的な排出・自然由来に関する判断

測定地点における人為的な排出の寄与の有無に関する判断は、主として PRTR データを用いて行う。自然由来か否かの判断は、主として河川堆積物中の元素濃度測定結果<sup>1)</sup>をもとに行う。環境省の公共用水域水質測定結果や環境基準の検討のための委員会報告等において、測定された無機系物質が人為起源か否か、自然由来か否かの判断がなされている地点については、その情報をもとに判断する。このほか、鉱山や温泉などの情報も考慮する。

### 【引用文献】

- 1) 産業技術総合研究所：海と陸の地球化学図。  
(<https://gbank.gsj.jp/geochemmap/zenkoku/zenkoku.htm>)



## Ⅱ 生態リスク初期評価

無機系物質は環境中において様々な化学形態で存在し、環境条件により変化する。水生生物に対する毒性値は、化学形態により異なることもあるが、環境中における化学形態別の濃度等は必ずしも得ることができない。これらを踏まえ、以下の考え方で生態リスク初期評価を行う。

### 1 有害性情報を収集する化合物の範囲

無機系物質の有害性情報を収集する化合物は、化学物質排出把握管理促進法の対象物質例を参考とし、対となる無機イオンに毒性がある化合物、有機金属、特異な生理活性を有する農薬等は、「無機元素及びその化合物」というカテゴリーとは別にそれぞれ単独でリスク評価を行うべきものと判断して、有害性情報を収集する対象から除外する。

### 2 有害性情報を収集する試験条件

無機系物質の水生生物への毒性に影響を及ぼす可能性がある項目として、硬度、pH、フミン酸等の溶存有機物（DOM:Dissolved Organic Matter）等が挙げられるが、これらの項目は水域により異なる。安全側の評価を行う観点から、毒性試験が行われた水質条件は我が国の平均的な値に限定せず、有害性情報を広く収集して評価を行う。なお、標準試験法の試験条件を大幅に逸脱する毒性値は、これまで評価を実施してきた有機化合物と同様に、有害性評価に用いない。

毒性値は評価対象元素あたりに換算し、有害性評価を行う。

### 3 環境中の主要な酸化数に基づく生態リスク初期評価

無機系物質では、酸化数により毒性が異なる場合があるため、収集した毒性値は被験物質の価数毎に整理した上で有害性評価を行い、環境中での主要な酸化数を踏まえてリスク評価を行う。なお、酸化数毎に環境中濃度が測定されているものは限られているため、一般に測定されている全量、または溶存態（溶解性）の測定値もリスク評価に用いることができるものとする。

## 定量的な発がんリスク評価を独自に実施する場合の手順

### I. BMDL<sub>10</sub><sup>3)</sup>の算出 手順

#### 1. 使用するソフトウェア

U.S. EPAのBenchmark Dose Software (BMDS)

#### 2. ベンチマーク反応 (BMR) レベル

デフォルト値として10%

#### 3. ドーズ (用量)

連続曝露 (経口：週7日、吸入：24時間連続) に調整した値

#### 4. 使用するデータセット

- ・ 化学物質の投与により、用量依存的に有意な腫瘍の発生が見られた動物実験データ
- ・ 原則として対照群を含む4群以上
- ・ 高用量群で腫瘍の発生が横ばい又は減少している場合には、高用量群を除いた3群のデータセットでの検討も追加して実施

#### 5. ベンチマーク ドーズ (BMD) の算出に用いるモデル式と制約 (Restriction)

U.S. EPAのBenchmark Dose Software (BMDS) のDichotomous (不連続) データセット用に収録された標準モデルを使用 (制約はデフォルト条件)。なお、U.S. EPAは従来、発がん性の定量的評価ではMultistageモデルを優先して使用。

- ・ Gamma (Restrict Power >=1 : on)
- ・ Logistic ( - )
- ・ LogLogistic (Restrict Slope >=1 : on)
- ・ LogProbit (Restrict Slope >=1 : off)
- ・ Multistage 1次, 2次, 3次(Restrict Betas >= 0 : on) [最大で (群数-1) 次式まで]
- ・ Probit ( - )
- ・ Weibull (Restrict Power >=1 : on)
- ・ Quantal-Linear ( - )

<sup>3)</sup> ベンチマークドーズ (BMD) とは、用量-反応関係の曲線から計算される一定割合の有害影響を発生する用量であり、10%の有害影響が生じる用量の片側 95%信頼区間の下限值が BMDL<sub>10</sub>である。

## 6. 計算結果の中から、除外するモデル

- ・  $\chi^2$ 検定の p 値が0.1以下（状況に応じて0.05以下）
- ・ スケール後残渣（scaled residuals）の絶対値が2以上
- ・  $BMDL_{10}$ が異常に小さい（ $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ が大きい）、 $BMDL_{10}$ 算出不可
- ・ Multistage 3次以上で、パラメーター（バックグラウンド、傾き）のいずれかがゼロ  
上記に該当するモデルを除外し、残ったモデルを候補とする

## 7. $BMDL_{10}$ の選択

### 7.1 Multistageモデルの中から優先して選択する場合

- ・ パラメーター（バックグラウンド、傾き）のいずれもゼロでない場合、最小のAIC（Akaike Information Criterion, 赤池情報量規準<sup>4</sup>）を示すモデルの $BMDL_{10}$ を選択（最小AICが同値の場合、より単純（低次）なモデルの $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 1次又は2次モデルのパラメーター（バックグラウンド、傾き）のどれかがゼロの場合、1次又は2次モデルで最小の $BMDL_{10}$ を選択（最小 $BMDL_{10}$ が同値の場合、より単純（低次）なモデルの $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 目視による最小用量域での適合度（特に  $\chi^2$ 検定の p 値が自由度1未満のために算出不可（N/A）となった場合）、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

### 7.2 すべてのモデルの中から選択する場合

#### (a) 最小のAICに注目する場合

- ・ 候補モデルの中で、最小のAICモデルの $BMDL_{10}$ を選択（最小AICのモデルが複数ある場合には、より小さな $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 目視による最小用量域での適合度、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

#### (b) 最小AIC+2の範囲内にあるモデルを候補とする場合

- ・ AICの値が最小AIC+2の範囲内にあるモデルには有意差がないと経験的に考えられていることから、この範囲内にある候補モデルの中で、最小の $BMDL_{10}$ を選択（最小AICのモデルが複数ある場合には、より小さな $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 目視による最小用量域での適合度、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

### 7.3 いずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・ 上記5に戻り、BMDSのDichotomous（不連続）データセット用に収録された標準モデルのうち、デフォルトの制約スイッチを変更して計算
- ・ 上記6に基づいてモデルを除外
- ・ 上記7.2に基づいて $BMDL_{10}$ を選択

---

<sup>4</sup> AIC とは、一組の観察値に対するモデルの適合度を示す値であり、最小 AIC のモデルが最も適合が良いとされている。モデル間の AIC の差に意味があり、AIC の絶対値には意味がない。

#### 7.4 最終的にいずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3でモデルを選択できなかった場合、BMDL<sub>10</sub>算出不可として終了

#### 7.5 各モデルの算出結果のとりまとめ

- ・7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3で選択したモデルのそれぞれの算出結果を併記

## II. スロープファクター及びユニットリスクの算出手順

ベンチマーク反応レベル10%に対する値がBMDL<sub>10</sub>であることから、次式のように0.1をBMDL<sub>10</sub>で除してスロープファクター<sup>5</sup>及びユニットリスク<sup>6</sup>を算出する<sup>7</sup>。

$$\text{スロープファクター及びユニットリスク} = 0.1/\text{BMDL}_{10}$$

この際、Iの7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3で選択したモデルのそれぞれのBMDL<sub>10</sub>の中から、最も高いリスクを示した腫瘍のBMDL<sub>10</sub>を使用し、得られたスロープファクター及びユニットリスクのそれぞれを併記する。

## III. がんの過剰発生率の算出手順

IIで算出したスロープファクター及びユニットリスクの最小値～最大値に対応するがんの過剰発生率を次式により算出する。

経口曝露によるがんの過剰発生率

$$= \text{経口曝露量}(\text{mg/kg/day}) \times \text{スロープファクター}(\text{mg/kg/day})^{-1}$$

吸入曝露によるがんの過剰発生率

$$= \text{吸入曝露濃度}(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{ユニットリスク}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

<sup>5</sup> 体重1 kg あたり 1 mg の化学物質を、毎日、生涯にわたって経口摂取した場合の過剰発がんリスクの推定値。

<sup>6</sup> 大気中 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の化学物質に、生涯にわたって吸入曝露したときの過剰発がんリスクの推定値。

<sup>7</sup> 種間外挿としてヒト等価用量（HED）及びヒト等価濃度（HEC）への換算係数の使用を検討したが、現状では検討する課題が多いことから、換算係数は使用しないこととした。

## 定量的構造活性相関 (QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship) 及び類似物質等に基づく類推による生態毒性推定の実施手順

この実施手順は、本生態リスク初期評価での利用に限定したものである。

### I. 生態毒性推定の実施対象

生態毒性試験結果に基づく評価の不確実性が減少する可能性がある場合に、QSAR 等による生態毒性推定の実施を検討する。

### II. QSAR 予測の実施

上記 I. において実施対象とされた物質について、QSAR 予測による生態毒性の推定を行う。

#### (1) 使用するソフトウェア

- KAshinhou Tool for Ecotoxicity (以下、KATE<sup>8</sup>)
- Ecological Structure Activity Relationships (以下、ECOSAR<sup>9</sup>)

#### (2) 使用する化学物質情報

生態毒性の原因と考えられる化学構造式、log Kow 等

#### (3) 化学構造の入力形式

Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) 形式

#### (4) QSAR 予測の妥当性の判断基準

##### ① QSAR 式と適用領域の妥当性

- QSAR 式に対する統計的指標が以下の条件にすべて適合すること
  - 決定係数 ( $R^2$ )  $\geq 0.7$
  - Leave-one-out による内部バリデーション指標 ( $Q^2$ )  $\geq 0.5$  (KATE のみ)
  - データ数 (n)  $\geq 5$

<sup>8</sup> 国立環境研究所 「KAshinhou Tool for Ecotoxicity (Ecotoxicity prediction system) 」  
<https://kate.nies.go.jp/>

<sup>9</sup> United States Environmental Protection Agency 「Ecological Structure Activity Relationships (ECOSAR) Predictive Model」 <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

- 予測物質の logKow が参照物質の logKow の範囲内であること
- 部分構造の構造判定結果が適用領域内 (in) 又は条件付き適用領域内 (in (conditionally)) であること (KATE のみ)

## ② 予測物質と参照物質の類似性

用いる手法は一律に規定せず、予測する物質に適した手法により類似性を判断する。  
以下に例を示す。

- 毒性の作用機序
- 構造
  - 構造類似性（例：PubChem fingerprint を用いた Tanimoto 係数<sup>10</sup>）
  - 特定構造の有無（官能基の有無・結合位置、炭素鎖長の違い等）
- 他の生物種/エンドポイントにおける有害性情報

## III. 類似物質等に基づく類推の実施

上記 II. において予測結果の妥当性が十分ではないと判断された場合、類似物質等に基づく類推による生態毒性の推定を行う。

### (1) 類似物質（群）等

上記 II. (4) ①において妥当性を検討した QSAR 式を構成する物質群から、上記 II. (4) ②における手法により抽出したものを類似物質（群）とする。必要に応じて、部分構造及びそれに基づく類縁物質も考慮する。

### (2) 用いる類似物質（群）等の生態毒性値

- 過去に環境省で実施された生態影響試験結果
- 過去に生態リスク初期評価において信頼性が確認された毒性値
- （上記が得られない場合）QSAR 式構築に使用された毒性値

### (3) 類推

類似物質の総数や毒性傾向等により適した手法が変わるため、用いる手法を一律には規定しない。以下に例を示す。

- Trend Analysis
- Read Across

---

<sup>10</sup> 構造類似性指標の一つであり、KATE において利用されている

定量的な生態毒性値が得られないと判断される場合には、定性的な毒性傾向の推定を検討する。

#### IV. 生態毒性推定結果の活用

環境リスク初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出は原則として生態毒性に関する試験によって得られた実験値を用いることとしているため、上記 II. 及び III. により得られた毒性予測値からは生態リスクの判定に用いる PNEC は導出しない。しかし、総合的な判定の参考とするため、実験値が得られた場合と同じように、毒性予測値により不確実性が減少したとみなせる場合には、適したアセスメント係数で除して PNEC の参考値を導出する。

類似物質（群）から定性的な毒性傾向についてのみ推定結果が得られた場合には、PNEC の参考値は導出しないが、推定結果により不確実性が減少するか、用いるアセスメント係数に変更が必要かを検討し、定性的な推定結果に適用し、総合的な判定の参考とする。

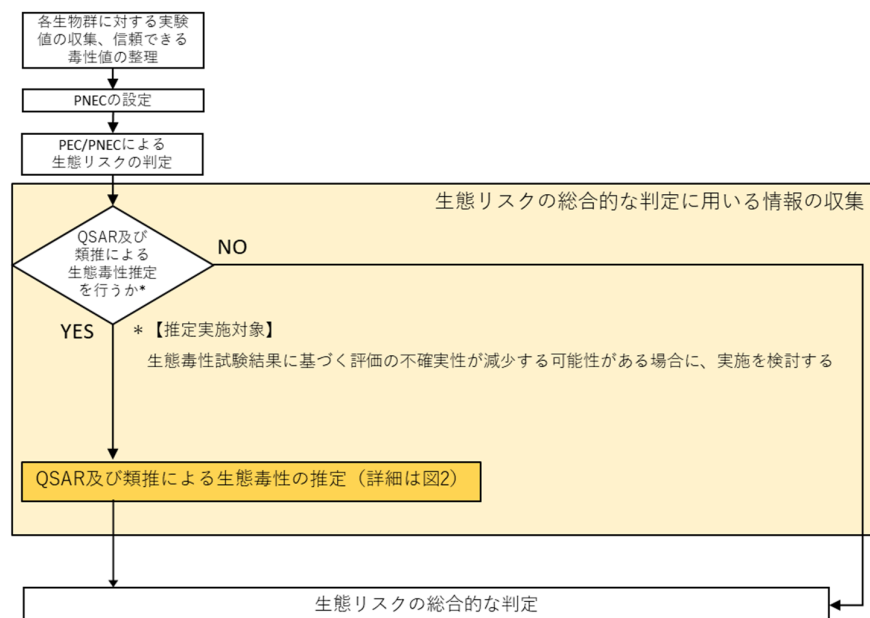


図1 予測手法を用いた生態リスク初期評価の流れ

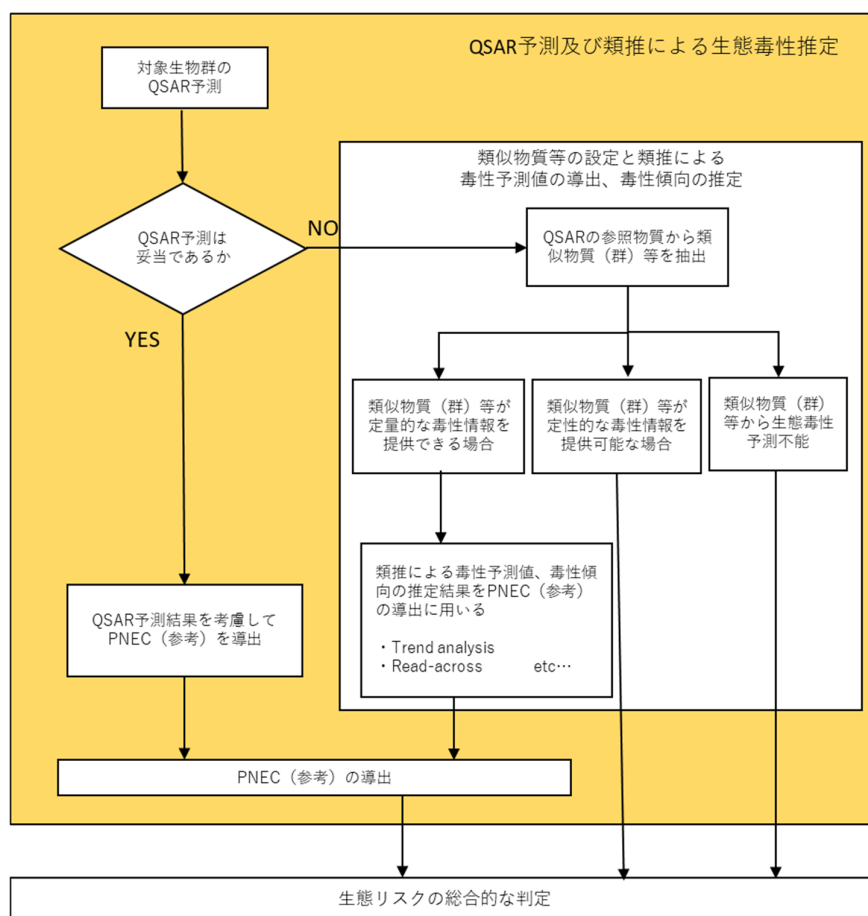


図2 QSAR 予測及び類推による生態毒性推定の手順



## 環境中で分解性や反応性が高い化学物質の環境リスク初期評価について

健康リスク初期評価は化学物質の環境に由来する曝露が人の健康に及ぼすリスクについて、生態リスク初期評価は化学物質の水質からの曝露が環境中の生物に及ぼすリスクについてスクリーニング的な評価を行うことを目的としている。

環境中に排出された化学物質は、自然的作用による分解（加水分解、酸化、光分解、微生物による生分解、等）を受けることがあるため、リスク評価は化学物質の環境中での挙動を考慮して進めなければならない。

リスク評価の対象となる化学物質（親物質）がある媒体中で急速に分解し、人や環境中の生物に親物質の曝露がないと考えられる場合には、その媒体に限っては親物質の評価を行わない場合がある。なお、必要に応じて親物質の分解によって生成する物質（子物質）の評価を提言する。

環境中で分解性や反応性が高い化学物質の環境リスク初期評価における曝露評価及び有害性評価の基本的な考え方は次のとおり。

### I 曝露評価

曝露情報は、初期評価対象物質の情報を収集する。得られた初期評価対象物質の環境実測データは、分解性を考慮して測定方法、分析方法等を精査し、信頼性の確認を行う。人や水生生物に対する曝露の推定は、信頼できる環境実測データに基づいて行う。

信頼できる環境実測データが得られなかった場合には、大気では排出源より 1km 地点、公共用水域では排出源下流にある直近の環境基準点（補助点を含む）を目安に実測の必要性に関する検討を行う。実測濃度の測定は不要と判断した場合には、不要とした根拠を明確にする。

### II 有害性評価

親物質そのものの曝露を反映した有害性情報が得られない場合には、有害性評価を行わない。

なお、親物質を被験物質とした有害性に関する知見は、参考情報として記載し、必要に応じて子物質の評価を提言する。

## Ⅱ 化学物質の環境リスク初期評価（第 24 次取りまとめ）結果

## （Ⅰ） 化学物質の環境リスク初期評価（6物質）の結果

# [1] 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン

## 1. 物質に関する基本的事項

### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン

(別の呼称：ビスフェノール F)

CAS 番号：620-92-8

化審法官公示整理番号：4-90

化管法管理番号：

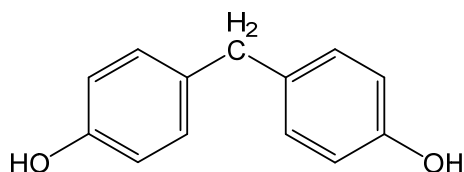
RTECS 番号：SL9625000

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

分子量：200.23

換算係数：1 ppm = 8.19 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



### (2) 物理化学的性状

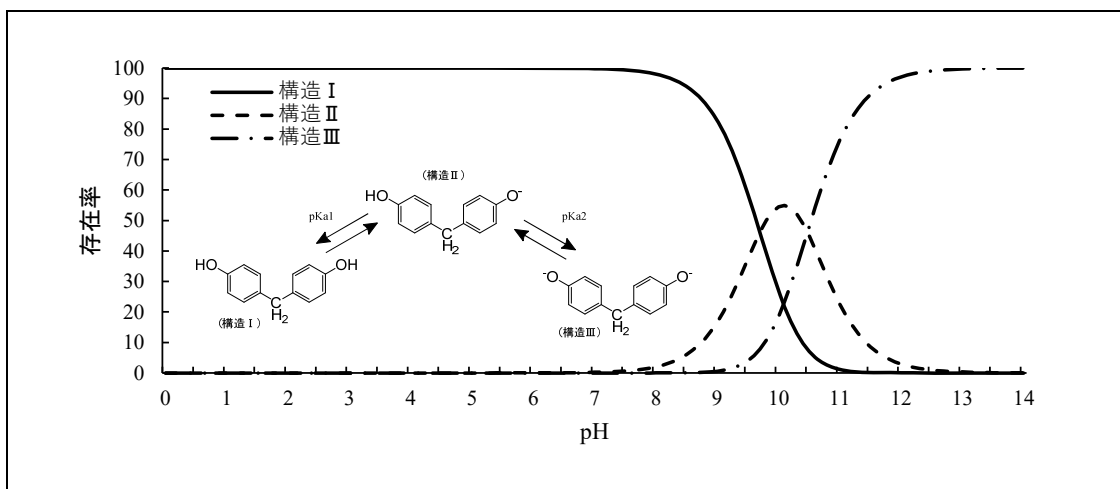
本物質は白色から淡褐色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	162.5℃ <sup>2), 3)</sup>
沸点	昇華 <sup>2)</sup>
密度	
蒸気圧	4.96 × 10 <sup>-5</sup> Pa (25℃) (MPBPVPWIN により推定) <sup>4)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.91 (pH 不明) <sup>3), 5)</sup>
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 7.55、pKa2 = 10.80 (25℃) <sup>6)</sup>
水溶性 (水溶解度)	542.8 mg/L (25℃) (WSKOWWIN により推定) <sup>7)</sup>

### (3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造I及び構造IIとして存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa1 = 9.7 ± 0.4、pKa2 = 10.5 ± 0.4  
(Percepta<sup>8)</sup>の ACD/pKa GALAS 法)



本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

#### 生物分解性

好氣的分解（難分解性と判断される物質<sup>9)</sup>）

分解率：BOD 1%（平均値）、TOC 2%（平均値）、HPLC 0%（平均値）

（試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）<sup>10)</sup>

#### 化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気）

反応速度定数： $82 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN<sup>11)</sup>により推定）

半減期：0.78～7.8 時間（OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>12)</sup>と仮定し推定）

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる<sup>13)</sup>。

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質<sup>9)</sup>）

生物濃縮係数 (BCF)：

3.8～7.7（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：25  $\mu\text{g/L}$ ）<sup>14)</sup>

< 7.7～18（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：2.5  $\mu\text{g/L}$ ）<sup>14)</sup>

#### 土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：15,000（KOCWIN<sup>15)</sup>により推定）

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>16)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	X <sup>b)</sup>
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	X <sup>b)</sup>

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が2社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

c) 届出がない

## ② 用 途

本物質は、ビスフェノール A と化学構造が類似する物質の 1 つである。本物質の主な用途は、特殊エポキシ樹脂・ポリカーボネート樹脂原料、フェノール樹脂・ポリカーボネート樹脂改質剤とされている <sup>17)</sup>。

レトルト食品用包装材には当初ビスフェノール A 型エポキシ樹脂が使用されていたが、ビスフェノール F 型エポキシ樹脂に変更されている <sup>1)</sup>。

また感熱紙の顔色剤として使用される物質に、国内向け出荷量が 2001 年度にはほぼなくなったビスフェノール A に代わり、本物質やビスフェノール S およびこれらの誘導体のフェノール類などが挙げられている <sup>18)</sup>。さらに、印字のコントラストが高く、耐光、耐油、耐薬剤性等を高めた顔色剤の開発がフェノール系と非フェノール系の双方で進められている <sup>18)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

フェノール類及びその塩類は、水質汚濁防止法の指定物質に指定されている。また、水質汚濁防止法に基づく排水基準がフェノール類含有量として設定されている。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	0.1	29	0.1	0.1
土 壌	99.7	0.1	99.7	99.6
底 質	0.2	71	0.2	0.3

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

1 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（別称：ビスフェノールF）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<b>&lt;0.0088</b>	<0.0088	<0.0088	<b>&lt;0.0088</b>	0.0088	0/21	全国	2022	2)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<b>&lt;0.0088</b>	<0.0088	<0.0088	<b>&lt;0.0088</b>	0.0088	0/11	全国	2022	2)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g/m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$									
食物 $\mu\text{g/g}$									
飲料水 $\mu\text{g/L}$									
地下水 $\mu\text{g/L}$									
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	0.0054	0.0075	<0.0012	0.015	0.0012	6/7	東京都	2019	3)
	0.36	0.81	0.076	2.8	0.010	6/6	東京都	2013	4)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	0.24	0.34	0.052	0.78	0.010～ 0.013	5/5	東京都、 千葉県	2013	4)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0010	1/1	東京湾	2012	5)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									



媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) (限られた地域で 0.0054 µg/L 程度の報告がある (2019))	<b>0.00035 µg/kg/day 未満程度</b> (限られた地域で 0.00022 µg/kg/day 程度の報告がある)
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) (限られた地域で 0.015 µg/L 程度の報告がある (2019))	<b>0.00035 µg/kg/day 未満程度</b> (限られた地域で 0.0006 µg/kg/day 程度の報告がある)
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>≤0.00035</u>	<u>≤0.00035</u>
	参考値 <sup>a)</sup>	(0.00022)	(0.0006)
食 物			
土 壤			

注：1) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.00035 μg/kg/day 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0006 μg/kg/day 程度となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。本物質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.0088 μg/L 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.015 μg/L 程度の報告がある。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0088 μg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0054 μg/L 程度の報告がある(2019)]	0.0088 μg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.015 μg/L 程度の報告がある(2019)]
海 水	0.0088 μg/L 未満程度 (2022)	0.0088 μg/L 未満程度 (2022)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

ヒトにおける知見として、血清中の本物質濃度と非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の重症度及びトリグリセリドレベルとの間に正の相関がみられたことが報告されている<sup>1)</sup>。

雌ラットに<sup>3</sup>Hでラベルした本物質を7、100 mg/kg 単回強制経口投与した結果、それぞれ96時間で投与した放射活性の42.9、43.8%が尿中に、14.3、18.3%が糞中に排泄され、腸管内容物に8.5、10.0%、ケージに1.2、1.7%の放射活性がみられた。また、それぞれ胴体に8.1、6.0%、体内の組織に0.53、0.46%の放射活性がみられたが、このうち0.48、0.43%が肝臓にあった。24時間毎の尿中放射活性は直線的に減少したが、72～96時間後も6%程度の排泄がみられた。糞中排泄量は約48時間後に最大となったが、72～96時間後も2.5～3%の排泄がみられた。妊娠17日の雌ラットに7、100 mg/kgを単回強制経口投与した結果もほぼ同様であったが、胎仔、胎盤で0.9～1.3%の放射活性の分布がみられ、肝臓よりも高かった<sup>2)</sup>。

胆管カニューレ処置した雄ラットに<sup>3</sup>Hでラベルした本物質を1.5 mg/kg 単回強制経口投与して2時間後から30分毎に胆汁中への排泄を6.5時間調べた結果、投与した放射活性の46%が胆汁中に排泄されたことから、胆汁排泄が主要な排泄経路の一つであることが示唆された。胆汁への排泄は最初の分画が最も多く、2相性で減少したが、最後の分画でも1%程度の排泄がみられた。このことから、本物質やその代謝物について腸肝循環の関与が示唆されている<sup>2)</sup>。ただし、本試験では腸肝循環の有無を直接検討しておらず、さらなる検証が必要である。

雌ラットに<sup>3</sup>Hでラベルした本物質を100 mg/kg 単回強制経口投与して得られた0～96時間の尿中に含まれる代謝物を分析した結果、未変化の本物質の他に6種類の代謝物（未同定）が検出されたが、このうち尿中放射活性の50%超を占める主要な代謝物はスルファターゼで加水分解に成功したため、本物質の硫酸抱合体であったと考えられた<sup>2)</sup>。

動物実験において、対照群と本物質曝露群のマウス肝臓を比較したところ、26種類の脂質代謝物（リン脂質、スフィンゴ脂質、グリセリドを含む）が有意に変化していることが明らかとなった。ホスファチジルコリン、ホスファチジリエタノールアミン、及びジグリセリルエステルのレベルは、対照群よりも低下し、一方でスフィンゴ脂質中のヘキサースセラミド含有量は著しく増加した。特にグリセロリン脂質代謝経路における影響が顕著であり、本物質による脂質代謝障害との関連が示唆された<sup>1)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>3)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	4,950 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

## ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラットに 0、250、500、1,000 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した予備試験の結果、250 mg/kg/day 以上の群で自発運動の低下、1,000 mg/kg/day 群でよろめき歩行、腹臥位姿勢がみられた。しかし、これらの症状は投与初日のみの変化か、あるいは投与の経過に伴い発現しなくなった。また、250 mg/kg/day 以上の群で血清中総コレステロールの低下傾向、1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、剖検では異常はみられなかった<sup>4)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群として 0、1,000 mg/kg/day、各 5 匹を 1 群として 60、250 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を 4～15 日まで認め、雌雄で投与後に腹臥位姿勢、うずくまり、自発運動の低下、歩行失調、閉眼がみられたが、7 日目以降はみられなかった。250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血清中総コレステロールの減少、雌で A/G 比の低下と ALP の上昇、1,000 mg/kg/day 群の雌で  $\gamma$ -GTP の上昇、トリグリセライド濃度の増加、AST の低下に有意差を認めた。250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓、雄で腎臓、雌で副腎の相対重量に有意な増加を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雌の副腎皮質束状帯細胞でびまん性肥大の発生率に有意な増加を認め、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大の発生もみられた<sup>4)</sup>。

この結果から、NOAEL を 60 mg/kg/day とした。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群として 0、20、100、500 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、500 mg/kg/day 群の雌雄で自発運動の低下がみられた。500 mg/kg/day 群の雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少を認め、雌の血清の解析では 20 mg/kg/day 以上の群で総コレステロール、血糖、アルブミンの減少、100 mg/kg/day 以上の群でコリンエステラーゼ活性、A/G 比の低下、500 mg/kg/day 群で ALP、 $\gamma$ -GTP の上昇に有意差を認めた。雄の血清でも 100 mg/kg/day 以上の群で総コレステロール及び血液尿素窒素の減少、500 mg/kg/day 群で  $\gamma$ -GTP の上昇、総ビリルビンの増加に有意差を認めた。剖検では異常はみられなかったが、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雄で脳、100 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓、500 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓、雄で甲状腺、精巣の相対重量に有意な増加を認めた。病理組織検査では、腸間膜リンパ節の被膜下洞の拡張が 500 mg/kg/day 群の雄 2 匹にみられた以外には、投与に関連した変化はなかった<sup>5)</sup>。

この結果から、一般毒性の LOAEL を 20 mg/kg/day とした。

生殖・発生毒性については、500 mg/kg/day 群の雄で精巣の相対重量に有意な増加を認めたが、絶対重量には有意差がなかったことから、体重増加の抑制に伴うみかけの変化と考えられた。その他の雄の生殖器や雌の生殖器の重量、精子の形態や数、性周期にも影響はなかった<sup>5)</sup>。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄に 0、25.6、64、160、400、1000 mg/kg/day を 28 日間強制経口

投与した結果（OECD テストガイドライン 407 準拠、GLP 準拠）、実験中に死亡した動物は観察されなかった。64 mg/kg/day 以上の群の雌と、160 mg/kg/day 以上の群の雄で、体重減少または体重減少傾向が観察された<sup>6)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雌で 25.6 mg/kg/day、雄で 64 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群として雄では 2、10、50、100、200 mg/kg/day、雌では 1、5、15、30、60 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与し、さらに雌雄各 5 匹を 1 群として対照群及び雄 200 mg/kg/day 群、雌 60 mg/kg/day 群について 90 日間の投与ののちに 28 日間の回復期間を設けた試験（OECD テストガイドライン 408 準拠、GLP 準拠）の結果、実験中に死亡した動物は観察されなかった。200 mg/kg/day 群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の雌で有意な体重減少が観察された。50 mg/kg/day 以上の群の雄で総コレステロール、高比重リポタンパク、低比重リポタンパク、5 mg/kg/day 以上の群の雌で総コレステロールが低下した。高比重リポタンパクは減少傾向が観察された。10 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 及び 60 mg/kg/day 群の雌では小腸の乳糜管拡張が観察された。PT（プロトロンビン時間）は雄 200 mg/kg/day 群と雌 15 mg/kg/day 以上の群で延長した。上記の所見はすべて、回復期に可逆性を示した。

この結果から、本物質の NOAEL は雄で 2 mg/kg/day、雌で 5 mg/kg/day とした<sup>6)</sup>。

カ) C57BL/6J マウス雄 7 匹以上を 1 群として、0、0.04、0.40、4.00 mg/kg/day を 30 日間経口投与した試験では、体重はわずかに増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。体重増加量は 0.4 mg/kg/day 群でのみ有意に増加した。肝臓の相対重量は 0.04 及び 4.0 mg/kg/day 群で有意に低下した。0.04 mg/kg/day 以上の群の肝臓では、Oil Red O 染色による脂肪滴の定量的増加、H&E 染色による風船様変性及び脂質沈着が観察された。肝臓中のトリグリセリド濃度も統計学的に有意に上昇したが、コレステロール濃度には変化はみられなかった。また、リン脂質・スフィンゴ脂質など 26 種類の脂質代謝関連化合物に有意な変化が認められた。ALT 及び AST 活性は上昇傾向を示したが統計的に有意ではなく、多くの脂質関連指標で非単調な用量反応が認められた。以上の結果から、本物質による脂質代謝攪乱及び NAFLD 様肝変化が示唆された<sup>1)</sup>。

この結果から、本物質の LOAEL は 0.04 mg/kg/day としたが、肝臓トリグリセリド濃度や多くの脂質関連指標で非単調な反応が認められたことに留意が必要である。

キ) C57BL/6J マウス雄 10 匹を 1 群として 0、0.2 mg/kg/day を 30 日間（1 日 1 回、連日）強制経口投与した結果、体重増加量、肝臓重量、肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。肝臓では H&E 染色により著明な風船様変化、及び Oil Red O 染色により脂肪滴の著明な沈着を認め、トリグリセリド濃度の有意な増加及び ALT、AST 活性の上昇を示したが、総コレステロールには変化がみられなかった。さらに、代謝ケージシステムによる測定では、明期中に酸素消費率、二酸化炭素排出率及びエネルギー消費率の有意な低下が認められ、全身のエネルギー代謝の抑制が示唆された。電子顕微鏡観察で肝臓のミトコンドリアの断片化とクリステ構造の消失が認められ、ミトコンドリア由来 ROS の増加を伴ったことから、これらの変化はミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスの関与により惹起されたと考え

られる。以上の結果から、本物質は異常なミトコンドリア分裂及び酸化ストレスを介して肝細胞内脂質滴の沈着を誘発し、NAFLD 様変化を生じさせることが示唆された<sup>7)</sup>。

ク) C57BL/6J マウス雌雄各 10 匹を 1 群として 0、0.04、0.4 及び 4 mg/kg/day を 30 日間（1 日 1 回、連日）強制経口投与した結果、強制水泳試験では全曝露群で不動時間の有意な延長が認められ、懸垂試験では 0.04 及び 4 mg/kg/day 群で有意差を示した。一方、ショ糖嗜好性試験（SPT）、オープンフィールド試験（OFT）及び高架式十字迷路試験（EPM）では有意な変化を認めなかった（OFT 中央部滞在時間は 0.04 mg/kg/day 群で軽度減少したが有意差はなかった）。肝臓及び脳におけるタンパク質発現の解析から、本物質は肝臓-脳軸を介してトリプトファン-キヌレニン代謝経路を攪乱し、神経炎症及び神経伝達異常を介してうつ様行動を誘発することが示唆された<sup>8)</sup>。

この結果から、行動影響（うつ様行動）に基づく LOAEL は 0.04 mg/kg/day と判断されるが、反応は非単調であり、SPT、OFT 及び EPM で有意差が認められなかったことに留意が必要である。

ケ) 皮下投与であるため、参考情報として示す。

C57BL/6 系マウス雄 6 匹を 1 群として 0、50 µg/kg/day を 30 日間（1 日 1 回、連日）皮下投与した結果、曝露群の肝臓組織において H&E 染色では間質構造の異常、間質の乖離、脂肪滴が認められ、Oil Red O 染色では、著明な脂肪滴沈着が認められた。また、肝臓中のトリグリセリド濃度も統計学的に有意に上昇したが、コレステロール濃度には変化はみられなかった。肝臓中の脂肪酸（パルミチン酸、リノール酸、アラキドン酸等）は有意な増加を示した<sup>9)</sup>。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) 未成熟（22 日齢）の Wistar ラット雌 8 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200 mg/kg/day を 4 日間強制経口投与した子宮肥大試験の結果、100 mg/kg/day 以上の群で子宮相対重量の有意な増加を認めた。なお、乾燥子宮の相対重量は 200 mg/kg/day 群で有意に増加した<sup>10)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群として 0、1、5、20、100 mg/kg/day を交配の 2 週間前から、雄は 62 日間、雌は授乳 13 日までの最低 41 日間強制経口投与した生殖発生毒性試験の結果、20 及び 100 mg/kg/day 群の雌では、交配前及び妊娠期間中に体重増加量及び摂餌量の減少が観察された。さらに、100 mg/kg/day 群の雌ラットでは GGT が上昇した。また、剖検及び病理組織学的検査により、卵巣絶対重量の減少、膣粘液化の増加、さらに、着床部位数及び産仔数の減少が観察された。しかし、雄ラットでは本物質に関連した有意な変化は認められなかった<sup>11)</sup>。

この結果から、本物質の全身影響及び生殖影響に対する NOAEL は、それぞれ 5 mg/kg/day 及び 20 mg/kg/day とする。

ウ) Long Evans 系ラット雌 12 匹、雄 6 匹を 1 群として 0、0.0365、3.65 mg/kg/day を混餌経口投与した結果、交配前 2 週間、妊娠期間及び授乳期を通じて連日投与した授乳期母ラット

の肝臓において、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）及びヘムオキシゲナーゼ（HO-1d）の発現上昇、ならびに NLRP3 インフラマソーム構成因子（NLRP3、PyCARD、CASP1）の発現亢進が認められた。これに伴い、IL-1 $\beta$ 、IL-18、IFN- $\gamma$  及び TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインの mRNA 及びタンパク質レベルが上昇し、特に低用量群で顕著な反応を示した。出生後 6 日齢（PND6）の雌雄仔ラットでも同様の変化がみられた。肝臓の組織学的観察では、親動物では細胞構造に変化は見られなかったが、PND6 の雌雄仔ラットで炎症細胞浸潤及び核の凝集が観察され、特に低用量群で顕著な影響がみられた。これらの結果から、本物質は低用量曝露においても肝臓でのニトロ化ストレスを介して NLRP3 インフラマソームを活性化し、炎症性サイトカイン産生を誘発することにより肝炎様変化を生じることが示唆された<sup>12)</sup>。

この結果から、仔の LOAEL を 0.0365 mg/kg/day とするが、反応は非単調であり、留意が必要である。

エ) C57BL/6NCrl マウスの妊娠中の雌 6 匹を 1 群として 0、2、200  $\mu$ g/kg/day を妊娠 15 日 (E15) から出生後 21 日 (P21) まで飲水投与した結果、P60 の仔動物において、2、200  $\mu$ g/kg/day 群の内臓脂肪の切片では、対照群と比較して内臓白色脂肪組織に明らかな肥大が認められた。2,000  $\mu$ m<sup>2</sup>未満と 2,000  $\mu$ m<sup>2</sup>以上の脂肪細胞の相対割合から、2  $\mu$ g/kg/day 以上の群の仔動物の雄のみにおける脂肪細胞肥大が示された。脳重量には影響がみられなかったが、200  $\mu$ g/kg/day 群では P60 において側脳室下帯に DCX 陽性神経芽細胞数が有意に減少 (-22%) し、神経新生の低下を示唆する所見が認められた。また、短期嗅覚記憶障害も認められた。血清 T3、T4 濃度には変化がなく、甲状腺ホルモン経路を介さない神経発達影響の関与が示唆された<sup>13)</sup>。

この結果から、仔動物の NOAEL を 2  $\mu$ g/kg/day とした。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 日本のバス製造会社に勤める 22 歳男性が本物質を含む新しいエポキシ接着剤使用後に顔や腕に湿疹を発症した。接着剤、及びその成分（本物質を含め 6 種類）について 1%を混合したワセリンを用いてパッチテストした結果、本物質に対しアレルギー反応が認められた。職場の同僚 10 人を調査した結果、3 人が皮膚炎症状を訴えるも、パッチテストで本物質に対するアレルギー反応を示したのは本人のみであった<sup>14)</sup>。

イ) 米国国民健康栄養調査（NHANES, 2013–2016 年）に参加した 20 歳以上の成人 960 人を対象に、尿中ビスフェノール A（BPA）、ビスフェノール S（BPS）、本物質（BPF）の濃度と NAFLD との関連を解析した。尿中 BPA、BPS、BPF の中央値（IQR）はそれぞれ 1.10 (0.50, 2.20) ng/mL、0.50 (0.20, 1.20) ng/mL、0.25 (0.14, 0.80) ng/mL であった。NAFLD の予測には肝脂肪症指数（HSI）>36 を用い、ロジスティック回帰分析及び媒介効果分析を実施した。NAFLD 群（540 人, 56.3%）では、非 NAFLD 群（420 人）に比べ尿中 BPA [中央値（IQR）1.25 (0.60, 2.32) ng/mL vs 0.90 (0.50, 2.00) ng/mL] 及び BPS [0.60 (0.20, 1.33) ng/mL vs 0.40 (0.20, 0.95) ng/mL] の濃度が有意に高かったが、BPF [0.30 (0.14, 0.80) ng/mL vs 0.20 (0.14, 0.70) ng/mL] では差を示さなかった。三分位群解析では、BPA 及び BPS 濃度が高い群で NAFLD

リスクの増加が認められた。各群の尿中濃度の中央値（IQR）は、BPA で低群 0.40 (0.20, 0.50) ng/mL、中群 1.10 (0.80, 1.30) ng/mL、高群 3.00 (2.10, 4.68) ng/mL、BPS で低群 0.10 (0.07, 0.20) ng/mL、中群 0.50 (0.30, 0.60) ng/mL、高群 1.60 (1.10, 3.00) ng/mL、BPF で低群 0.14 (0.14, 0.14) ng/mL、中群 0.40 (0.30, 0.50) ng/mL、高群 1.90 (1.10, 5.30) ng/mL であった。交絡因子調整後のオッズ比は BPA で 1.581 (95%CI: 1.10-2.27)、BPS で 1.799 (95%CI: 1.25-2.60) と有意であったが、BPF では 1.192 (95%CI: 0.82-1.73) と有意ではなかった。交絡因子は、民族、教育水準、飲酒、高血圧、糖尿病、対数変換したトリグリセリド、HDL コレステロール、血糖値、HbA1c 及び尿中クレアチニンとし、対数変換した BPA 及び／または BPS 濃度を調整した。BPF と NAFLD/HSI の間に有意な関連が認められなかったため、BPF が NAFLD/HSI に及ぼす影響に糖脂質関連指標が媒介するかどうかを調べるための媒介効果分析を実施しなかった<sup>15)</sup>。

ウ) 2018 年に中国江蘇省蘇州市において、21～76 歳の成人ボランティア 117 人から対照血清サンプル、及び 23～73 歳の NAFLD 患者 145 人から血清サンプルを収集した。いずれの対象者からもアルコール摂取量基準以上、肝毒性薬物使用歴あり、肝炎抗体陽性、類似フェノールへの職業曝露歴ありの条件適合者は除外されている。NAFLD 患者の血清 BPF レベルは対照群よりも有意に高く、BPF レベルと NAFLD の潜在的な関連性を示唆している。また、対照群と NAFLD 群の双方において、女性の血清 BPF レベルは男性よりも高かったが、統計的に有意ではなかった<sup>9)</sup>。

エ) 2018 年の中国南京市で募集した、健康な対照群 28 人、NAFLD 患者については軽度の脂肪肝群 28 人、中等度～重度の脂肪肝群 28 人を対象に（いずれの対象者からもアルコール摂取量基準以上、肝毒性薬物使用歴あり、肝炎抗体陽性、類似フェノールへの職業曝露歴ありの条件適合者は除外）、血清中の本物質濃度、トリグリセリド及び総コレステロールを測定した。その結果、本物質濃度は NAFLD 患者で対照群と比較して高値を示し、さらに脂肪肝の重症度と正の相関を示した。血清トリグリセリド濃度も上昇傾向を示し、中等度～重度脂肪肝群で対照群との差が顕著であったが、総コレステロールには有意な変化は認められなかった。さらに、トリグリセリドは本物質濃度と正の相関を示し、性別でグループ化したところ、この線形関係は男性群でのみ統計的に有意であった<sup>1)</sup>。

オ) 女性を対象とし、本物質の尿中濃度と健康影響との関連を調べた研究では、中国で実施されたコホート研究において、妊娠前正常体重群 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 23$ ) における本物質の高濃度群（上位三分位群）で妊娠糖尿病のオッズ比が 2.06 (95% CI: 0.86-4.93) であり、有意ではなかった。妊娠初期尿中濃度（比重補正後）の幾何平均値は 2.01  $\mu\text{g/L}$  (95% CI: 1.75–2.32)、検出率は 94.7 % であり、中央値（IQR）は 1.74 (0.60, 8.72)  $\mu\text{g/L}$  であった<sup>16)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2



に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

## ②遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系(S9)添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>6, 17, 18, 19)</sup>、大腸菌<sup>17, 18)</sup>で遺伝子突然変異、ネズミチフス菌でDNA 傷害<sup>20)</sup>を誘発しなかった。S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞(SHE)で遺伝子突然変異<sup>21)</sup>を誘発しなかった。S9 無添加のヒト末梢血単核細胞でDNA 傷害を誘発し<sup>22)</sup>、ヒト肝癌細胞(HepG2)でDNA 傷害を誘発した報告<sup>18, 23)</sup>、誘発しなかった報告<sup>19)</sup>があった。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)で染色体異常を誘発したが<sup>24)</sup>、誘発しなかった報告<sup>6)</sup>もあった。S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞(SHE)で染色体異常を誘発しなかった<sup>21)</sup>。また、ヒト肝癌細胞(HepG2)で小核を誘発しなかった<sup>18)</sup>。

イ) *in vivo* 試験系については、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験で陰性<sup>6)</sup>であった。

## ③実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

## ④ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見は得られているが、生殖・発生毒性に関する知見は十分には得られていない。発がん性については、十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、生殖・発生毒性エ)に示したマウスの試験から得られた NOAEL 0.002 mg/kg/day（側脳室下帯の DCX 陽性神経芽細胞数の有意な減少、短期嗅覚記憶障害）が信頼性のある最も低用量の NOAEL と判断される。しかし、初期評価は安全サイドに立った

スクリーニングとして行うものであることから、中・長期毒性力）及びク）に示したマウスの試験から得られた LOAEL 0.04 mg/kg/day（肝臓における脂肪滴の増加、風船様変性、脂質沈着、トリグリセリド増加及び、行動影響（うつ様行動））を、用量反応関係が単調増加ではないものの最も低い用量段階で有意差がみられた有害性の知見と判断し、LOAEL であるために 10 で除し、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0004 mg/kg/day を無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

### ア) 経口曝露

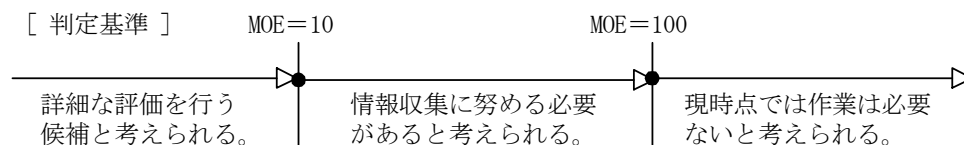
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure（MOE）等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.00035 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.0004 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 110 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.0004 mg/kg/day マウス	—
	公共用水域・淡水	0.00035 µg/kg/day 未満程度	0.00035 µg/kg/day 未満程度		>110



### 【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0006 µg/kg/day 程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.0004 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 67 となる。

なお、参考として最も低用量の NOAEL から求めた無毒性量等 0.002 mg/kg/day を用いて MOE を算定すると、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、予測最大曝露量 0.00035 µg/kg/day 未満程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 570 超となる。また、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0006 µg/kg/day 程度であったことから、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 330 となる。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

まずは、排出状況を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

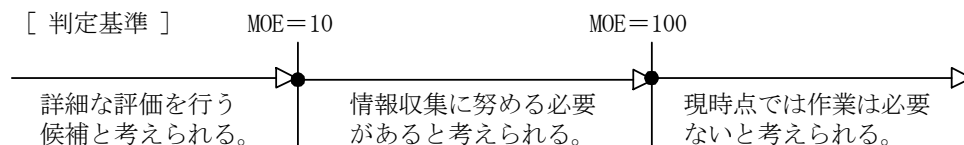
## イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



## 【総合的な判定】

本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく、排出量及び移動量は得られなかったため、大気への届出排出量に基づく大気中濃度の推定はできなかった。しかし、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測では環境中では大気中に分配する割合は小さいと予測されている。

この物質の大気への排出経路や存在形態の知見はないが、特別な排出経路や存在形態、曝露経路等が存在しないという条件において、総合的な判定としては、吸入曝露の情報収集を進める必要性は低いと考えられる。

ただし、今後、本物質の曝露経路や存在形態等に関して新たな知見が得られた際には必要に応じて検討することとする。

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
藻類等		○	<b>763</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	2,900	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	NOEC GRO	3	B	B	3)- 2025191
		○	2,900	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B	B	3)- 2025191
	○		<b>5,200</b>	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	B	B	3)- 202519
	○		9,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	B	B	3)- 2025191
	○		16,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等		○	<b>0.32</b> <sup>*1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	MATC REP	21	B	B	3)- 2025176
	○		<b>632</b>	<i>Moina micrura</i>	スカシタマミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	3)- 2025160
		○	840	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)- 186111
	○		8,625	<i>Diaphanosoma celebensis</i>	オナガミジンコ属	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	3)- 2025097
	○		8,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)- 186111
	○		8,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	3)- 2025176
	○		12,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)
魚類		○	<b>&lt; 0.5</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC REP	150	B	B	3)- 2025171
		○	< 2	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC REP	135	B	B	3)- 2025168

1 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（別称：ビスフェノールF）

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
			< 10	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	NOEC MOR (F1 世代)	21+清水 1 (曝露は F0 世代雄のみ)	C	—	3)- 2025188
			60	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT	4	B	—	3)- 2025112
		○	320*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	MATC REP	21	B	B	3)- 2025194
			7,130	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	—	1)- 188361
			7,400	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	3)- 2025203
	○		<b>9,510</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	3)- 2025203
	○		13,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
	○		13,300	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	3)- 2025181
その他			1,038	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科 (胚)	EC <sub>10</sub> HAT	13	B	—	3)- 2025119
	○		<b>&gt;1,930</b>	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	3)- 2025119
		○	5,000	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボウムシ属	NOEC REP	7	C	C	1)- 177378
	○		42,890	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボウムシ属	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)- 177378

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験はある程度信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可、  
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値はある程度採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration) : 最大許容濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、

MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 文献より NOEC と LOEC の幾何平均値を算出した

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 藻類等

Elerse<sup>3)-2025191</sup>は、OECD テストガイドライン No.201 (2011) に準拠して、藍藻類 *Synechococcus leopoliensis* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0（対照区）、0.3、0.9、2.9、9.4、30 mg/L（公比 3.2）であった。生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度（EC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき 5,200 µg/L であった。

また、環境省<sup>2)</sup>は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」（2003）及び「第三種監視化学物質に係る有害性の調査のための試験の方法について」（2004）に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0（対照区）、0.08、0.24、0.74、2.22、6.68、20.00 mg/L（公比 3.0～3.1）であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時に設定濃度の 98.4～103.0%、試験終了時には設定濃度の 98.1～104.6%であり、試験開始時及び終了時の算術平均値は 0（検出限界未満）、0.081、0.248、0.763、2.223、6.564、20.603 mg/L であった。生長阻害に関する速度法による 72 時間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 763 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Razak ら<sup>3)-2025160</sup>は、OECD TG No. 202 (2004) に準拠して、スカシタマミジンコ *Moina micrura* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、10、25、50、75、100、250、500、750、1,000、2,500、5,000、7,500、10,000 µg/L であった。試験用水には濾過滅菌湖水が用いられた。48 時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき 632 µg/L であった。

また、Liu<sup>3)-2025176</sup>らは OECD テストガイドライン No.211（2012）に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式（2 日ごとに換水）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.1、1、10、100 µg/L（公比 10）であった。試験溶液の調製には、助剤としてエタノールが 0.1%（v/v）以下の濃度で用いられた。試験用水として Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は（対照区及び助剤対照区を除く）、0.11、0.90、9.13、97.21 µg/L であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間最大許容濃度（MATC）は、設定濃度に基づき 0.32 µg/L であった。

## 3) 魚 類

Ren ら<sup>3)-2025203</sup>は、OECD テストガイドライン No.203 (1992) 及び中国の試験方法（GB/T 27861-2011）に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0（対照区）、1、2、4、6、8、10、12、14 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 180～190 mg/L（CaCO<sub>3</sub> 換算）の脱イオン水が、助剤として 0.01～0.5%（v/v）のアセトンが用いられた。96 時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき 9,510 µg/L であった。

また、Mu ら<sup>3)-2025171</sup>はゼブラフィッシュ *Danio rerio* の胚を用いて長期的毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.5、5、50 µg/L（公比 10）であった。試験溶液の調製には、0.005 mL/L のアセトン（分析用グレード）が用いられた。最低濃度区においても有意な影響が見られ、繁殖阻害（産卵数及び受精卵数）に関する 150 日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 0.5 µg/L 未満とされた。

## 4) その他の生物

Gilroy ら<sup>3)-2025119</sup>は、OECD テストガイドライン No.243 を参考に、ヒラマキガイ科 *Planorbella pilsbryi* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.01、0.1、1、10、100、1,000、10,000 µg/L（公比 10）であった。試験溶液の調製には、試験用水として炭酸カルシウムを強化した脱塩素処理水が、助剤として 0.02% (v/v) のエタノールが用いられた。被験物質の実測濃度（対照区、助剤対照区は除く）は、0.012、0.16、0.41、4.4、46、476、1,930 µg/L であった。最高濃度区においても致死は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 1,930 µg/L 超とされた。

## (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

## (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> （生長阻害）	5,200 µg/L
甲殻類等	<i>Moina micrura</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	632 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	9,510 µg/L
その他	<i>Planorbella pilsbryi</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	1,930 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類等の 632 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 6.3 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	760 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 MATC（繁殖阻害）	0.32 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	150 日間 NOEC（繁殖阻害）	0.5 µg/L 未満

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい確定値（甲殻類等の 0.32 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.032 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.032 µg/L を採用する。

## (4) 生態リスクの初期評価結果

## 【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.0088 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.0088 µg/L 未満程度であった。PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.3 未満となる。

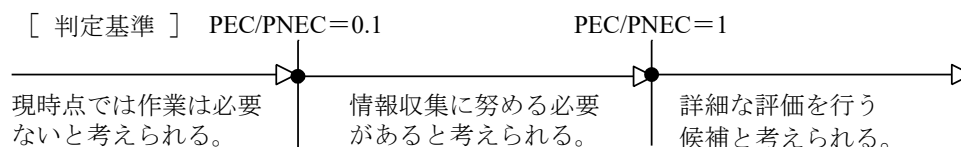
したがって、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0054 µg/L 程度の報告がある(2019)]	0.0088 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.015 µg/L 程度の報告がある(2019)]	0.032 µg/L	< 0.3
公共用水域・海水	0.0088 µg/L 未満程度 (2022)	0.0088 µg/L 未満程度 (2022)		< 0.3

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.015 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.5 であった。

したがって、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられた。

本物質については、曝露に関する情報が不足しているため、製造輸入数量の推移や環境中濃度について注視を続けることが必要である。



## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) シーエムシー出版(2017)：2018年版ファインケミカル年鑑：403-404.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013)：CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997)：Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 460.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.44.
- 5) Von O.E. Schultz et al.(1974)：Zusammenhänge zwischen Konstitution und laxativer Wirkung bei Triarylmethanderivaten, Arzneimittel Forschung (Drug Res.) 24, Nr.12,1933-1941.
- 6) Serjeant,E.P、Dempsey,B(1979)：Ionisation Constants Of Organic Acids In Aqueous Solution. IUPAC CHEMICAL DATA SERIES No.23. New York, NY: Pergamon Press：650.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.43.
- 8) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 9) 経済産業省公報（2002.3.26）
- 10) 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（被験物質番号 K-1506）の微生物による分解度試験（試験番号：21506）.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991)：Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Lyman WJ et al. (1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: American Chemical Society: 7-4, 7-5 [Hazardous Substances Data Bank <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/8091>, (2025.04.15 現在) ].
- 14) 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン（被験物質番号 K-1506）のコイにおける濃縮度試験（試験番号：51506）.化審法データベース(J-CHECK).
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 16) 経済産業省：化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.04.15 現在).
- 17) 化学工業日報社(2018)：実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年版.
- 18) 権谷（佐藤）佐織，松本真哉（2015）：感熱記録用顕色剤の研究動向．色材協会誌．88(11):378-382.

### (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課（2024）：令和5年度版化学物質と環境（2022年度（令和4年度）化学物質環境実態調査 調査結果報告書），(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

- 3) Mahiro Gomi, Kaoruko Mizukawa, Hideshige Takada (2022) : Monitoring of phenolic endocrine disrupting chemicals by direct acetylation method: Pollution status in Tokyo rivers in 2016–2019 and estimation of their sources. *Environmental Monitoring and Contaminants Research*. 2:1-13.
- 4) Eriko Yamazaki, Nobuyoshi Yamashita, Sachi Taniyasu, James Lam, Paul K.S. Lam, Hyo-Bang Moon, Yunsun Jeong, Pranav Kannan, Hema Achyuthan, Natesan Munuswamy, Kurunthachalam Kanna (2015) : Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 122:565-572.
- 5) Chunyang Liao, Fang Liu, Hyo-Bang Moon, Nobuyoshi Yamashita, Sehun Yun, Kurunthachalam Kannan (2012) : Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. *Environmental Science & Technology*. 46:11558-11565.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Wang X, Wu L, Tao J, Ye H, Wang J, Gao R, Liu W. (2023): A lipidomic approach to bisphenol F-induced non-alcoholic fatty liver disease-like changes: altered lipid components in a murine model. *Environ Sci Pollut Res*. 30: 112644-112659.
- 2) Cabaton N, Chagnon MC, Lhuguenot JC, Cravedi JP, Zalko D. (2006): Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J Agric Food Chem*. 54: 10307-10314.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004): 4,4'-メチレンジフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（回復 14 日間）.（データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB）  
([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF620-92-8b.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF620-92-8b.pdf), 2025.12.4 現在).
- 5) Higashihara N, Shiraishi K, Miyata K, Oshima Y, Minobe Y, Yamasaki K. (2007): Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". *Arch Toxicol*. 81: 825-832.
- 6) Lee S, An KS, Kim HJ, Noh HJ, Lee J, Lee J, Song KS, Chae C, Ryu HY. (2022). Pharmacokinetics and toxicity evaluation following oral exposure to bisphenol F. *Arch Toxicol*. 96: 1711-1728.
- 7) Zhang L, Xie X, Tao J, Wang S, Hu M, Wang X, Yu Z, Xu L, Lin Y, Wu W, Cheng J, Wu L, Liu W, Gao R, Wang J. (2023): Mystery of bisphenol F-induced nonalcoholic fatty liver disease-like changes: Roles of Drp1-mediated abnormal mitochondrial fission in lipid droplet deposition. *Sci. Total Environ*. 904: 166831.
- 8) Yu Z, Lin Y, Wu L, Wang L, Fan Y, Xu L, Zhang L, Wu W, Tao J, Huan F, Liu W, Wang J, Gao R. (2024): Bisphenol F exposure induces depression-like changes: Roles of the kynurenine metabolic pathway along the “liver-brain” axis. *Environ Pollut*. 346: 123356.
- 9) Wang J, Yu P, Xie X, Wu L, Zhou M, Huan F, Jiang L, Gao R. (2021): Bisphenol F induces nonalcoholic fatty liver disease-like changes: Involvement of lysosome disorder in lipid droplet deposition. *Environ Pollut*. 271: 116304.

- 10) Stroheker T, Chagnon MC, Pinnert MF, Berges R, Canivenc-Lavier MC. (2003): Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod Toxicol.* 17: 421-432.
- 11) Lee SJ, Baek SK, Kim W, Quah Y, Kim SY, Jeong JS, Lee J, Yu WJ. (2022). Reproductive and developmental toxicity screening of bisphenol F by oral gavage in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 136: 105286.
- 12) Linillos-Pradillo B, Paredes SD, Ortiz-Cabello M, Schlumpf M, Lichtensteiger W, Vara E, Tresguerres JAF, Rancan L. (2023): Activation of NLRP3 inflammasome in liver of Long Evans lactating rats and its perinatal effects in the offspring after bisphenol F exposure. *Int J Mol Sci.* 24: 14129.
- 13) Vancamp P, Butruille L, Herranen A, Boelen A, Fini JB, Demeneix BA, Remaud S. (2023): Transient developmental exposure to low doses of bisphenol F negatively affects neurogliogenesis and olfactory behaviour in adult mice. *Environ Int.* 172: 107770.
- 14) Hayakawa R, Matsunaga K, Takeuchi Y, Tatsumi H, Masamoto Y. (1985): Occupational contact dermatitis from bisphenol F. *Skin Res.* 27: 494-500.
- 15) Peng J, Du LL, Ma QL. (2022). Serum glycolipids mediate the relationship of urinary bisphenols with NAFLD: analysis of a population-based, cross-sectional study. *Environ Health.* 21: 124.
- 16) Zhang W, Xia W, Liu W, Li X, Hu J, Zhang B, Xu S, Zhou Y, Li J, Cai Z, Li Y. (2019): Exposure to bisphenol a substitutes and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 262.
- 17) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004): 4,4'-メチレンジフェノールの細菌を用いる復帰突然変異試験. (データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB)  
([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF620-92-8e.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF620-92-8e.pdf), 2025.12.4 現在).
- 18) Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, Chagnon MC. (2009): Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology.* 255: 15-24.
- 19) Fic A, Žegura B, Sollner Dolenc M, Filipič M, Peterlin Mašič L. (2013): Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol.* 64: 189-200.
- 20) Chen MY, Ike M, Fujita M. (2002): Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol.* 17: 80-86.
- 21) Tsutsui T, Tamura Y, Suzuki A, Hirose Y, Kobayashi M, Nishimura H, Metzler M, Barrett JC. (2000): Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *Int J Cancer.* 86: 151-154.
- 22) Mokra K, Kuźmińska-Surowaniec A, Woźniak K, Michałowicz J. (2017): Evaluation of DNA-damaging potential of bisphenol A and its selected analogs in human peripheral blood mononuclear cells (*in vitro* study). *Food Chem Toxicol.* 100: 62-69.

- 23) Hercog K, Maisanaba S, Filipič M, Sollner-Dolenc M, Kač L, Žegura B. (2019): Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Sci Total Environ.* 687: 267-276.
- 24) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004): 4,4'-メチレンジフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. (データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB)  
([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF620-92-8f.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF620-92-8f.pdf), 2025.12.4 現在).

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 177378 : Park, J.C., M.C. Lee, D.S. Yoon, J. Han, M. Kim, U.K. Hwang, J.H. Jung, and J.S. Lee (2018): Effects of Bisphenol A and Its Analogs Bisphenol F and S on Life Parameters, Antioxidant System, and Response of Defensome in the Marine Rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquat. Toxicol.* 199:21-29.
- 186111 : Tisler, T., A. Krel, U. Gerzelj, B. Erjavec, M.S. Dolenc, and A. Pintar (2016): Hazard Identification and Risk Characterization of Bisphenols A, F and AF to Aquatic Organisms. *Environ. Pollut.* 212:472-479.
- 188361 : Ji, G., J. Gu, M. Guo, L. Zhou, Z. Wang, L. Shi, and A. Gu (2022): A Systematic Comparison of the Developmental Vascular Toxicity of Bisphenol A and Its Alternatives In Vivo and In Vitro. *Chemosphere* 291:10 p..

##### 2) 環境省 (2006) : 平成 17 年度 生態影響試験.

##### 3) U.S. EPA 「ECOTOX」以外

- 2025097 : In, S., H.W. Yoon, J.W. Yoo, H. Cho, R.O. Kim, and Y.M. Lee (2019): Acute Toxicity of Bisphenol A and Its Structural Analogues and Transcriptional Modulation of The Ecdysone-Mediated Pathway in the Brackish Water Flea *Diaphanosoma celebensis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 179: 310-317.
- 2025112 : Gyimah, E., H. Xu, S. Fosu, J. Kenneth M.X. Dong, O. Akoto, E. Issaka, and Z. Zhang (2024): Gene Expression Patterns and DNA Methylation of Neuron and Pancreatic  $\beta$ -cell Developments in Zebrafish Embryos Treated with Bisphenol F and AF. *Heliyon* 10(13) e33805.
- 2025119 : ÈAM, G., K. Robichaud, M. Villella, K. Chan, D.W.G. McNabney, C. Venier, V. Pham-Ho, È.C. Montreuil Strub ÈC, S.A. Ravary, R.S. Prosser, S.A. Robinson (2025): Toxicity and Bioconcentration of Bisphenol A Alternatives in the Freshwater Pulmonate Snail *Planorbella Pilsbryi*. *Environ Sci Pollut Res* 32(9): 5186-5199.
- 2025160 : Razak, M.R., A.Z. Aris, F.M. Yusoff, Z.N.B. Yusof, A.A.Z. Abidin, S.D. Kim, and K.W. Kim (2023): Risk Assessment of Bisphenol Analogues Towards Mortality, Heart Rate and Stress-Mediated Gene Expression in Cladocerans *Moina micrura*. *Environ Geochem Health* 45: 3567-3583.

- 2025168 : Gu, J., L. Li, X. Yin, M. Liang, Y. Zhu, M. Guo, L. Zhou, D. Fan, L. Shi, and G. Ji (2022): Long-Term Exposure of Zebrafish to Bisphenol F: Adverse Effects on Parental Reproduction and Offspring Neurodevelopment. *Aquat Toxicol* 248: 106190.
- 2025171 : Mu, X., S. Qi, J. Liu, H. Wang, L. Yuan, L. Qian, T. Li, Y. Huang, C. Wang, Y. Guo, and Y. Li (2022): Environmental Level of Bisphenol F Induced Reproductive Toxicity Toward Zebrafish. *Sci Total Environ* 806(1): 149992.
- 2025176 : Liu, J., J. Shen, G. Lu, X. Xu, H. Yang, Z. Yan, and W. Chen (2020): Multilevel Ecotoxicity Assessment of Environmentally Relevant Bisphenol F Concentrations in *Daphnia magna*. *Chemosphere* 240: 124917.
- 2025181 : Yokota, K., C. Kato, M. Hirano, H. Ishibashib, H. Shiratsuchi, K. Tachibana, and K. Arizono (2008): Toxicity to Early Life Stages on Medaka (*Oryzias Latipes*) and in Vitro Estrogen Intensity of Bisphenol Compounds. *Japanese Journal of Environmental Toxicology* 11(2): 133-142.
- 2025188 : Wu, W., Z. Su, C. Luo, J. Li, X. Yu, H. Xie, G. Wu, D. Wang, and K. Wu (2025): Bisphenol F (BPF) Exposure Impairs Sperm Quality and Offspring Development in Male Zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology* 496: 117245.
- 2025191 : Elersek. T., T. Notersberg, A. Kovačič, E. Heath, M. Filipič (2021): The Effects of Bisphenol A, F and Their Mixture on Algal and Cyanobacterial Growth: from Additivity to Antagonism. *Environ Sci Pollut Res* 28(3): 3445-3454 .
- 2025194 : Yang, Q., X. Yang, J. Liu, W. Ren, Y. Chen, and S. Shen (2017): Effects of BPF on Steroid Hormone Homeostasis and Gene Expression in the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis of Zebrafish. *Environ Sci Pollut Res* 24(26): 21311-21322.
- 2025203 : Ren, W.J., Z. Wang, X.H. Yang, J.N. Liu, Q. Yang, Y.W. Chen, and S.B. Shen (2017): Acute Toxicity Effect of Bisphenol A and Its Analogues on Adult and Embryo of Zebrafish. *J. Ecol. Rural Env.* 33(4) : 372-378.

## [2] 4,4'-スルホニルジフェノール

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 4,4'-スルホニルジフェノール

(別の呼称：ビスフェノール S、ビス(4-ヒドロキシフェニル)スルホン)

CAS 番号：80-09-1

化審法官公示整理番号：3-2169 (ジヒドロキシジフェニルスルホン (核メチル置換体を含む))

化管法管理番号：

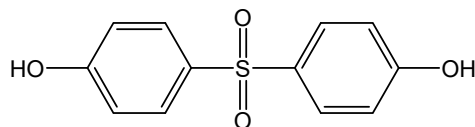
RTECS 番号：SM8925000

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S

分子量：250.27

換算係数：1 ppm = 10.24 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

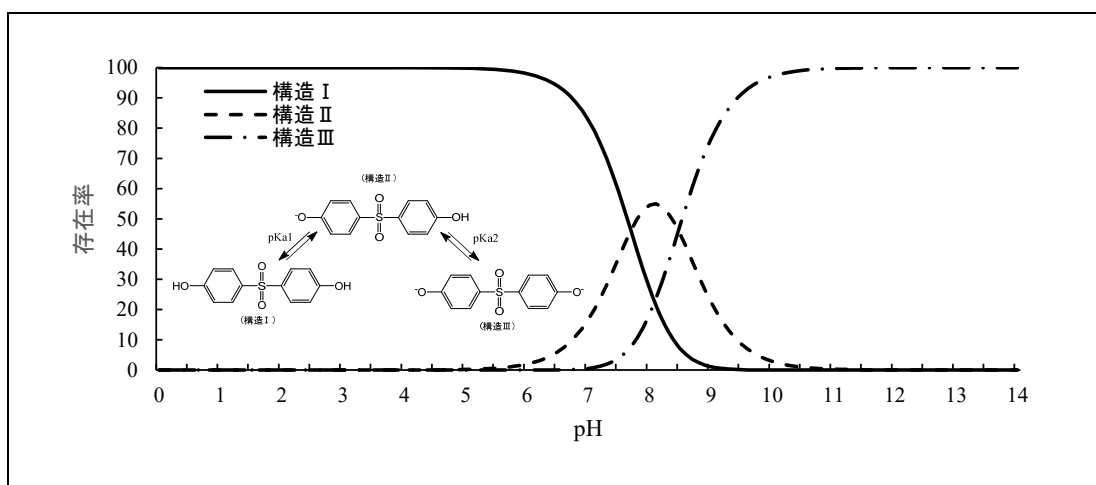
本物質は白色の結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

融点	240.5℃ <sup>2), 3)</sup>
沸点	330℃ (分解) <sup>3)</sup> 、315℃ (分解) <sup>4)</sup>
密度	1.3663 g/cm <sup>3</sup> (15℃) <sup>2)</sup>
蒸気圧	≤ 3.41 × 10 <sup>-4</sup> Pa (80℃) <sup>3)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.36 (pH = 5、24.5℃、蒸留水) <sup>3)</sup> 、1.2 (pH = 6.2、23℃) <sup>4)</sup>
酸解離定数 (pKa)	7.02 (25℃) <sup>3)</sup> 、8 (20℃) <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	770 mg/L (20℃) <sup>3)</sup> 、714 mg/L (pH = 5.7、20℃) <sup>4)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で構造Ⅰ、構造Ⅱ及び構造Ⅲとして存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa1 = 7.7 ± 0.4、pKa2 = 8.5 ± 0.4 (Percepta<sup>5)</sup>の ACD/pKa GALAS 法)



本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

#### 生物分解性

##### 好氣的分解

分解率：BOD 0%（平均値）、TOC 0%（平均値）HPLC 0%（平均値）

（試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）<sup>6)</sup>

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $15 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN<sup>7)</sup>により推定）

半減期：0.37～3.7 日（OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>8)</sup>と仮定し、一日を 12 時間として推定）

##### 加水分解性

加水分解しない（50℃、pH = 4, 7, 9、5 日間）<sup>3)</sup>

#### 生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質<sup>9)</sup>）

生物濃縮係数(BCF)：

< 0.2（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：500 μg/L）<sup>10)</sup>

< 2.2（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：50 μg/L）<sup>10)</sup>

#### 土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc)：1,800（KOCWIN<sup>11)</sup>により推定）

## (4) 製造輸入量及び用途

### ① 製造輸入量等

ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.1 ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）の製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	5,000	5,000	6,000	5,000	8,000
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	8,000	6,000	7,000	8,000	6,000

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す <sup>13)</sup>。

表 1.2 生産量の推移

年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量 (t) <sup>a)</sup>	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
年	2019	2020	2021	2022	2023
生産量 (t) <sup>a)</sup>	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000

注：a) 推定値

## ② 用 途

本物質は、ビスフェノール A と化学構造が類似する物質の 1 つである。本物質の主な用途は、染色堅牢度向上剤原料（粗製品）、難燃剤原料（中純度品）、エンブラ原料、写真用カプラー原料、感熱記録紙顕色剤（高純度品）とされている <sup>14)</sup>。

感熱紙の顕色剤として使用される物質は、国内向け出荷量が 2001 年度にはほぼなくなったビスフェノール A に代わり、本物質やビスフェノール F およびこれらの誘導体のフェノール類などが挙げられている <sup>15)</sup>。さらに、印字のコントラストが高く、耐光、耐油、耐薬剤性等を高めた顕色剤の開発がフェノール系と非フェノール系の双方で進められている <sup>15)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：692）に指定されていた。

フェノール類及びその塩類は、水質汚濁防止法の指定物質に指定されている。また、水質汚濁防止法に基づく排水基準がフェノール類含有量として設定されている。



## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	0.6	83.9	0.6	0.9
土 壌	99.2	0.0	99.3	98.9
底 質	0.1	16.1	0.1	0.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

2,4,4'-スルホニルジフェノール（別称：ビスフェノールS）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水      μg/L	<b>0.0042</b>	0.030	<0.0014	<b>0.42</b>	0.0014	15/21	全国	2022	2)
公共用水域・海水      μg/L	<b>0.0040</b>	0.0073	<0.0014	<b>0.039</b>	0.0014	10/11	全国	2022	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									
貝類(公共用水域・淡水) μg/g									
貝類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 <sup>a)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気      μg/m <sup>3</sup>									
室内空気      μg/m <sup>3</sup>									
食物      μg/g									
飲料水      μg/L									
地下水      μg/L									
土壌      μg/g									
公共用水域・淡水      μg/L	0.042	0.073	<0.015	0.29	0.015	6/7	東京都	2019	3)
	0.0032	0.0039	0.0015	0.0076	0.0011～ 0.0013	6/6	東京都	2013	4)
	2.3	4.7	<0.5	12	0.5	3/4	静岡県	2006	5)
	1.7	3.9	<0.5	12	0.5	3/4	静岡県	2005	6)
	1.8	4.4	<0.5	14	0.5	3/4	静岡県	2004	6)
	3.2	6.3	<0.5	14	0.5	3/4	静岡県	2003	6)
公共用水域・海水      μg/L	0.0025	0.0039	<0.0025	0.012	0.0019～ 0.0025	2/5	東京都、 千葉県	2013	4)
	4.0	4.0	3.6	4.9	0.5	4/4	静岡県	2006	5)
	2.9	2.9	2.3	3.5	0.5	4/4	静岡県	2005	6)
	3.2	3.2	3	3.4	0.5	4/4	静岡県	2004	6)
	9.0	9.1	7.4	11	0.5	2/2	静岡県	2003	6)

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 <sup>a)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g	0.00042	0.00042	0.00042	0.00042	0.00025	1/1	東京湾	2012	7)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.0042 µg/L 程度 (2022)	データは得られなかった データは得られなかった <b>0.00017 µg/kg/day 程度</b>
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.42 µg/L 程度 (2022)	データは得られなかった データは得られなかった <b>0.017 µg/kg/day 程度</b>
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.00017</u>	<u>0.017</u>
食 物			
土 壌			

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量は 0.00017 μg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.017 μg/kg/day 程度となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.42 μg/L 程度、海水域では 0.039 μg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0042 μg/L 程度 (2022)	0.42 μg/L 程度 (2022)
海 水	0.0040 μg/L 程度 (2022)	0.039 μg/L 程度 (2022)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

雄のラット、マウスに本物質を 34、110、340 mg/kg で単回強制経口投与した結果、本物質は迅速に吸収され、雄ラットでは遊離体の血漿中濃度は 1.97 時間以内に最高濃度（Cmax）に達した。雄ラットにおける遊離体の消失は用量依存的であり、血漿中濃度半減期は 5.77～11.9 時間であったが、雄マウスでは用量依存性はみられず 2.86～4.21 時間とより迅速であった。遊離体の Cmax 及び血中濃度時間曲線下面積（AUC）は用量とともに増加した。血中のビスフェノール S（BPS）の総量（遊離体と抱合体）について、雄ラットでは Cmax に 2.77 時間以内に達し、血漿中濃度半減期は 8.54～17.2 時間、Cmax は遊離体の 10 倍以上、AUC は 15 倍以上であり、雄マウスの総 BPS の血漿中濃度半減期は遊離体と同程度、Cmax は遊離体の 6 倍以上、AUC は 12 倍以上であり、本物質が迅速かつ広範囲に抱合されることを示した。遊離体の経口バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）は低～中程度であり、ラットでは 9.1～20.9%、マウスでは 11.2～18.7%であった。110 mg/kg を単回強制経口投与した雌ラット及び雌マウスとの差は限定的であった<sup>1)</sup>。

胆管をカニューレ処置した雄のラットに <sup>14</sup>C でラベルした本物質を 150 mg/kg で単回強制経口投与して 24 時間内の胆汁中への排泄を調べた結果、投与した放射活性の 53%が胆汁中に排泄されたことから、広範な腸肝循環が示唆された。また、胆汁中放射活性の大部分は 8 時間以内の排泄であり、投与後 1～2 時間の排泄速度（投与量の約 16%/時）が最も速かった<sup>2)</sup>。

雄のラットに <sup>14</sup>C でラベルした本物質を 50、150、500 mg/kg で単回強制経口投与した結果、それぞれ 72 時間で投与した放射活性の 72.2、67.2、48.3%が尿中及びケージ洗浄液中に、16.4、22.1、30.4%が糞中に排泄され、投与量の増加に伴って尿中排泄割合が減少し、糞中排泄割合が増加した。投与後 72 時間の消化管にそれぞれ 0.69、2.01、7.46%、体内に 0.18、0.48、2.37%の残留がみられ、肝臓及び膀胱で放射活性が高い傾向にあった。また、150 mg/kg を単回強制経口投与した雌ラットや雌雄のマウス、50 mg/kg を単回静脈内投与した雄ラットや雄マウスでもほぼ同様の結果であった<sup>2)</sup>。このラット及びマウスの尿中代謝物を調べた結果、未変化の本物質の他に、本物質のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が検出され、500 mg/kg を投与した雄ラットでは本物質の水酸化体も検出された。また、ラット、マウス、ヒトの肝細胞を用いた本物質の *in vitro* 代謝試験では、ラットで本物質の水酸化体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、水酸化体の硫酸抱合体が検出されたが、マウスでは水酸化体のみであった。ヒトでは水酸化体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が検出されたが、本物質の消失半減期は約 1.5 時間でラットやマウスの数倍長かった<sup>2)</sup>。

ヒトでは女性ボランティアに放射性標識した本物質を 0.1mg/kg で単回経口投与した結果、遊離体及びグルクロン酸抱合体の最高血中濃度到達時間（Tmax）はそれぞれ 0.7 時間及び 1.1 時間であり、血漿中濃度半減期はそれぞれ 7.9 時間及び 9.3 時間であった。血漿中濃度について 4～10 時間の間に小さいピークがみられたことから、腸肝循環の可能性が示された。投与 0～72 時間での遊離体及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は、それぞれ 1.7%及び 54%であり、尿中排泄は 72 時間でほぼ完了した<sup>3)</sup>。

ボランティアの成人男女に放射性標識した本物質 8.75 µg/kg を単回経口投与した結果、本物

質の遊離体及び抱合体の血清中濃度は1時間以内に急激に増加し、Tmaxは遊離体で0.57時間、総BPS（遊離体と抱合体）で0.71時間であった。総BPS（遊離体と抱合体）は投与48時間後にも血清中から検出されたが遊離体は検出されなかった。投与後48時間の総BPSの尿中排泄率は、男性及び女性でそれぞれ92%及び70%であり、遊離体の尿中排泄率はそれぞれ2.6%及び2.4%であった。総BPSの排泄半減期は6.8時間と推計された<sup>4)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub> > 2,000 mg/kg <sup>5)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub> 2,830 mg/kg <sup>6)</sup>
ラット	経口	LD <sub>50</sub> > 5,000 mg/kg <sup>6)</sup>
マウス	経口	LD <sub>50</sub> 1,600 mg/kg <sup>7)</sup>
ウサギ	経口	LDLo 4,700 mg/kg <sup>7)</sup>
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub> > 1,000 mg/kg <sup>8)</sup>

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。なお、経口投与したラットでは多尿、流涎、沈静、呼吸困難、腹臥位姿勢や側臥位姿勢、体重減少などがみられた<sup>6)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) 雄ラット5匹（系統不明）を1群とし、0、0.1、1%の濃度で13日間混餌投与した結果、1%群で体重増加の顕著な抑制を認め、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の軽度増加がみられた。1%群で肝臓及び腎臓の絶対重量が大きく減少したが、相対重量は対照群と同程度であった。剖検では1%群の全数で脂肪組織の萎縮を認め、病理組織検査では1%群で脂肪組織の萎縮、腎臓の遠位尿細管上皮で細胞質好塩基性変化を認めた。なお、摂餌量から求めた各群の投与量は0、97、810 mg/kg/dayであった<sup>8)</sup>。

この結果から、NOAELを0.1%（97 mg/kg/day）とする。

イ) Sprague-Dawley ラットに0、100、300、1,000 mg/kg/dayを7日/週の頻度で2週間強制経口投与した予備試験の結果、300 mg/kg/day以上の群で盲腸の拡張、1,000 mg/kg/day群で体重増加の抑制、総コレステロールの減少、胸腺重量の減少などがみられた<sup>9)</sup>。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各6匹を1群とし、0、40、200、1,000 mg/kg/dayを28日間（7日/週）強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day群の雄1匹が死亡したが、盲腸を中心とする腸管の出血が死因と推定された。200 mg/kg/day以上の群の雌及び1,000 mg/kg/day群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、200 mg/kg/day以上の群の雄で腎臓の相対重量の増加、1,000 mg/kg/day群の雌雄で肝臓の相対重量の増加、雄で副腎の相対重量の増加、雌で胸腺及び肺の相対重量の減少に有意差を認めた。1,000 mg/kg/day群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、総コレステロールの有意な減少、雄でALPの有意な上昇、

雌で総タンパク質及びアルブミンの有意な増加がみられた。剖検では、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の全数で盲腸の拡張を認め、200 mg/kg/day 以上の群の雌雄の盲腸で粘膜の過形成及び粘膜上皮の単細胞壊死、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の胸腺で萎縮、大腿骨で海綿骨化、肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、雄の副腎で皮質束状帯細胞の肥大の発生率に有意な増加を認めた<sup>9)</sup>。

この結果から、NOAEL を 40 mg/kg/day とする。

エ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した、げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験（OECD テストガイドライン 408 準拠）を実施した。1,000 mg/kg/day 群の雄については、体重増加の著しい阻害がみられたため、70 日目以降は 600 mg/kg/day を投与した。その結果、100 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓の相対重量の有意な増加、300 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加量の有意な抑制、コレステロール値の有意な低下が認められた。1,000 mg/kg/day 群の雄の体重は有意に減少し、副腎、肝臓、脾臓、脳、心臓、甲状腺、精巣上体、精巣の相対重量の有意な増加を認めた。300 mg/kg/day 以上の群の雌で、副腎、肝臓、腎臓の相対重量の有意な増加、1,000 mg/kg/day の群の雌で、卵巣、甲状腺、心臓の相対重量の有意な増加、胸腺の相対重量の有意な低下が認められた。1,000 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビンの有意な低下が認められ、雄では平均赤血球容積、相対網赤血球数、クレアチニン値の有意な増加、総ビリルビン値の有意な減少、雌ではヘマトクリット値の有意な低下、プロトロンビン時間の延長、ALP の有意な増加が認められた。

剖検では、1,000 mg/kg/day 群の雄全数で盲腸の拡張、雌 8 匹で肝臓の腫大が観察された。病理組織検査では 1,000 mg/kg/day 群で盲腸の拡張が雌雄全数、脾臓の主に網状赤血球による髄外造血の増加が雄 8 匹、雌全数で観察された。雄では、100 mg/kg/day 以上の群で腎臓の皮髄境界部における多巢性の尿細管の石灰化が 6～9 匹で観察された。また、雄の 300、1,000 mg/kg/day 群で乳腺の多巢性の萎縮（小葉-胞状の形態から、より小さく、好塩基性の上皮細胞を持つ管状-胞状への変化）が 7、10 匹で観察され、1,000 mg/kg/day 群で副腎皮質の肥大と過形成が 8 匹で観察された。雌では、300、1,000 mg/kg/day 群で肝臓の小葉中心性肥大がそれぞれ 5、10 匹で観察され、1,000 mg/kg/day 群で肝前がん病変（主に好酸性型）が 6 匹、子宮腺上皮の局所的な扁平上皮化生が 5 匹で観察された<sup>10, 11)</sup>。

この結果から、雄の LOAEL を 100 mg/kg/day、雌の NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、100、300、600 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した。雄では 300 mg/kg/day 以上の群で終末体重の用量依存的で有意な減少、600 mg/kg/day 群で体重増加の有意な減少、腎臓の相対重量の有意な増加が認められた。雄では、腎腫大が 300 mg/kg/day 群で 3 匹、600 mg/kg/day 群で 4 匹、腋窩リンパ節変色が 600 mg/kg/day 群で 2 匹にみられた。また、腎尿細管の変性/再生が、100 mg/kg/day 群で 2 匹、300 mg/kg/day 以上の群で全数、腎尿細管肥大が 100 mg/kg/day 群で 1 匹、300 mg/kg/day 以上の群で全数、わずかな副腎皮質の肥大/過形成が 600 mg/kg/day 群で 3 匹、肝臓の小葉中心性肥大が 100 mg/kg/day 群で 1 匹、300 mg/kg/day 群で 4 匹、600 mg/kg/day 群で全数、盲腸拡張が 600 mg/kg/day 群で全数、乳腺のびまん性萎縮が 300 mg/kg/day 群で 3 匹、

600 mg/kg/day 群で 4 匹にみられた。雌では 300 mg/kg/day 以上の群で肝臓の相対重量の有意な増加、600 mg/kg/day 群で腎臓の相対重量の有意な増加が認められた。また、雌では 600 mg/kg/day 群で、肝臓の小葉中心性肥大が全数、盲腸拡張が 2 匹にみられた<sup>12)</sup>。  
この結果から、雄の LOAEL を 100 mg/kg/day、雌の NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

カ) Swiss マウス雄 5 匹を 1 群とし、0、25、50、100 µg/kg/day を 10 週間飲水投与した結果、25 µg/kg/day 以上の群で体重が有意に増加し、50 µg/kg/day 以上の群で肝臓の相対重量が有意に増加した。25 µg/kg/day 以上の群で血液中 AST、ALT、トリグリセリド、50 µg/kg/day 以上の群で総ビリルビンが増加した。ALP、HbA1c、アルブミンに影響はみられなかった。肝臓の組織病理学的調査では、50 µg/kg/day 以上の群で炎症性細胞浸潤、広範な肝細胞壊死、100 µg/kg/day 群で脂肪滴がみられた<sup>13)</sup>。  
この結果から、LOAEL を 25 µg/kg/day とする。

キ) Wistar ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、50、500 µg/kg/day を 20 週間飲水投与した結果、500 µg/kg/day 群では 6 週目以降から有意な体重増加が認められた。20 週間投与後に 10 時間絶食させ血液採取を行った。500 µg/kg/day 群では血清 LDL コレステロール値が対照群に対し有意に増加した。血清トリグリセリドは、50 µg/kg/day 群で有意に増加し、500 µg/kg/day 群では増加傾向がみられたが有意ではなかった。血糖値、HDL コレステロール、総コレステロール、AST、ALT に影響はみられなかった<sup>14)</sup>。  
この結果から、NOAEL を 50 µg/kg/day とする。

ク) C57BL/6J マウス雌 6 匹を 1 群とし、0、0.5 µg/g（65 µg/kg/day 相当）を含む餌を 22 週間（154 日）投与した結果、82 日目以降、有意な体重増加がみられ、肝臓重量も有意に増加した。肝臓の相対重量に有意差は認められなかった。肝臓の組織病理学的調査では、肝細胞内に重度の脂質蓄積が確認された。血中の総コレステロール、トリグリセリド、ALT、AST が有意に増加した。血糖値とインスリン値の増加は有意ではなかった。12 時間絶食後の経口グルコース負荷試験では、グルコース投与後の血糖値が対照群より高値を示し、ピーク到達後の減少も遅く、耐糖能障害がみられた。12 時間絶食後のインスリン耐性試験では、血糖値の低下が対照群よりも鈍く、インスリン感受性の低下が示された。腸管の組織病理学的調査では、結腸の粘膜にびらん、腺構造の損傷、陰窩構造の不規則化、腸絨毛の変形・損傷、杯細胞の減少がみられ、炎症細胞の浸潤が顕著であった<sup>15)</sup>。

ケ) Wistar ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、50 µg/kg/day を 38 週間飲水投与した結果、21～35 週目に対照群に対し有意な体重増加が認められた。肝臓、脂肪組織（腎周囲脂肪、後腹膜脂肪、精巣上体脂肪）、筋肉組織（ヒラメ筋、腓腹筋）の相対重量に有意な影響はみられなかった。38 週間投与後 10 時間絶食させた後の血清トリグリセリド値は対照群に対し 80.5% 高かった。血糖値、血清中の総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、AST、ALT に影響はみられなかった。投与 19 週目に実施したグルコース耐性試験では有意な耐性低下（対照群に対し AUC 30% 増加）を示し、慢性的なグルコース恒常性障害が認められた。投与 18 週目に実施したインスリン耐性試験では影響はみられなかった。肝臓



ミトコンドリア量の指標として調査した肝臓のクエン酸シンターゼ活性は対照群に対し 23%減少した。肝臓タンパク質のカルボニル化は対照群に対し 127%増加した<sup>16)</sup>。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、10、60、300 mg/kg/day を、交配前 14 日から交配期間を経て F<sub>0</sub> 雄は 45 日間、F<sub>0</sub> 雌は妊娠、分娩を経て哺育 3 日までの 40～46 日間強制経口投与（7 日/週）した生殖／発生毒性スクリーニング試験（OECD テストガイドライン 421 準拠）の結果、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄で肝臓及び下垂体の相対重量の増加、精囊の絶対重量の減少に有意差を認めた。剖検では 60 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌雄各 1 匹、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄の全数、F<sub>0</sub> 雌 4 匹で盲腸の膨満を認め、病理組織検査では膨満を認めた盲腸の粘膜上皮でびまん性増生が 60 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌 1 匹、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄 11 匹、F<sub>0</sub> 雌 4 匹にみられ、吸収上皮の肥大と増生が顕著であった。このうち、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄 5 匹、F<sub>0</sub> 雌 1 匹では吸収上皮の単細胞壊死もみられた。肝臓では、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄 5 匹、F<sub>0</sub> 雌 3 匹で小葉中心性の肝細胞肥大がみられた<sup>17)</sup>。

交尾率、分娩率、出産率、黄体数、妊娠期間、分娩状態及び哺育行動に影響はなかったが、300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌で性周期の有意な延長と着床率の有意な減少を認め、300 mg/kg/day 群の総産仔数、出生仔数、哺育 4 日の生存仔数に減少傾向がみられた。仔（F<sub>1</sub>）の外表面異常、一般状態や体重、生存率への影響はみられず、肛門・生殖結節間距離及び相対距離に有意な差はなかった<sup>17)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 10 mg/kg/day とし、母ラット及び仔で NOAEL を 60 mg/kg/day とする。

イ) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を妊娠 6 日から 19 日まで強制経口投与した出生前発生毒性試験（OECD テストガイドライン 414、EPA OPPTS 870.3700 準拠）の結果、300 mg/kg/day 群の母ラットの体重増加量の有意な減少が認められた。妊娠率、黄体数、着床数、着床前後の胚損失、吸収胚、生存胎仔、胎盤重量、胎仔体重、性比、胎仔形態異常に影響はみられなかった<sup>18)</sup>。

この結果から、NOAEL を母ラットで 100 mg/kg/day、胎仔で 300 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を強制経口投与した反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング試験の併合試験（OECD テストガイドライン 422 に概ね準拠）を実施した。投与期間は F<sub>0</sub> 雌雄ともに交配前 6 週間、雄では交配後約 4 週間、雌では妊娠期間及び授乳期間全体、更に一部の仔（F<sub>1</sub>）については離乳後約 1 週間であった。その結果、F<sub>0</sub> 雄では、300 mg/kg/day 群の終末体重は有意に減少し、100 mg/kg/day 以上の群で腎臓の相対重量、300 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。100 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雄で盲腸の壁の肥厚及びアポトーシスの発現率、腎臓の尿細管の変性／再生及び尿細管拡張の発現率が用量依存的に増加し、腎臓の髄質の石灰化が各群 2 匹で観察された。また 300 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄全数で乳腺及び乳腺脂肪組織のびまん性萎縮が認められた。F<sub>0</sub> 雌では、300 mg/kg/day 群で、腎臓の髄質の石灰化

が4匹、腎臓のリンパ球浸潤が6匹にみられた。300 mg/kg/day 群のF<sub>0</sub>雌では、性周期が有意に延長した。300 mg/kg/day 群の妊娠したF<sub>0</sub>雌8匹では、対照群と比較して平均着床数が有意に少なく、着床後胚損失も有意に増加していた。さらに、300 mg/kg/day 群の妊娠したF<sub>0</sub>雌2匹では、子宮内胎仔が全て失われており、平均産仔数も有意に減少した。なお、仔（F<sub>1</sub>）の発育は正常であった<sup>19)</sup>。

この結果から、NOAELをF<sub>0</sub>雄で30 mg/kg/day、F<sub>0</sub>雌で100 mg/kg/day、F<sub>1</sub>で300 mg/kg/day以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各24匹を1群とし、0、20、60、180 mg/kg/day を強制経口投与した拡張世代生殖毒性試験（OECD テストガイドライン 443 準拠）を実施した。投与期間はF<sub>0</sub>雌雄ともに交尾前約10週間、交尾期間最長2週間の後、雄では交尾後最長約6週間、雌では妊娠期間3週間及び授乳期間3週間であった。F<sub>1</sub>では5つのコホート（生殖・発生毒性、発達神経毒性、発達免疫毒性の検討）を設置し、雌雄各10～24匹を1群とし、生後21日から安楽殺前日まで強制経口投与した。

一般毒性に関して、F<sub>0</sub>雄では60 mg/kg/day 以上の群で副腎の絶対重量、相対重量の有意な増加、180 mg/kg/day 群で、腎臓の絶対重量と相対重量の有意な増加、腎臓の肥大、腎臓の皮髄境界部の石灰化、腎臓の核密集、尿細管拡張がみられた。F<sub>0</sub>雌では180 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。F<sub>1</sub>雄では、60 mg/kg/day 以上の群で腎臓の絶対重量及び相対重量、副腎の相対重量の有意な増加、脾臓の絶対重量及び相対重量、前立腺の絶対重量の有意な低下がみられ、180 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量及び相対重量、胸腺の絶対重量の有意な低下、腎臓の肥大、腎臓の皮髄境界部の石灰化、腎臓の核密集、尿細管拡張の増加、プロトロンビン時間の延長、血液中のヘモグロビン濃度の増加がみられた。F<sub>1</sub>雌では、60 mg/kg/day 以上の群で体重の増加、180 mg/kg/day 群で腎臓の絶対重量の有意な増加、血液中の総タンパク質、アルブミン、カルシウム濃度の増加がみられた。

生殖・発生毒性に関して、180 mg/kg/day 群のF<sub>0</sub>雌では性周期のわずかだが有意な延長が認められ、F<sub>1</sub>雄では乳腺及び乳腺脂肪組織の萎縮が増加した。F<sub>0</sub>は60 mg/kg/day 以上の群、F<sub>1</sub>は180 mg/kg/day 群で着床後胚損失の有意な増加がみられ、180 mg/kg/day 群でF<sub>1</sub>の生存仔数、F<sub>1</sub>母ラットあたりのF<sub>2</sub>産仔数が有意に低下した。F<sub>1</sub>の性比、肛門-性器間距離、F<sub>1</sub>雄の乳頭保持、性的成熟等に影響はみられなかった。F<sub>2</sub>の生存仔率、体重、臓器重量、性比、肛門-性器間距離、F<sub>2</sub>雄の乳頭保持への影響はみられず、剖検においても影響は認められなかった。

F<sub>1</sub>の発達神経毒性について、神経行動学的評価（聴覚性驚愕反応試験、機能観察試験バッテリー、運動量試験、学習記憶試験）、脳の形態計測に本物質による影響は認められなかった。またF<sub>1</sub>の発達免疫毒性についても、ヒツジの赤血球（SBRC）に対するIgM抗体価に本物質による影響は認められなかった<sup>20)</sup>。

この結果から、一般毒性についてNOAELをF<sub>0</sub>雄、F<sub>1</sub>雄雌で20 mg/kg/day、F<sub>0</sub>雌で60 mg/kg/dayとし、生殖・発生毒性のNOAELを20 mg/kg/dayとする。

オ) Wistar ラット雌40匹を雄20匹と交配させ、妊娠4日から21日まで本物質又はビスフェノールAを0、0.4、4.0 µg/kg/day で強制経口投与し、得られたF<sub>1</sub>雄（各群最大20匹）を

90 日齢まで飼育した結果、0.4 µg/kg/day 以上の群で F<sub>1</sub> 雄の体重、肝臓の絶対重量が対照群に対し有意に増加した。投与群の F<sub>1</sub> 雄の肝臓は、変色（淡色化）、脂っぽい表面、肝葉の変化がより顕著であり、肝細胞間の過剰な脂肪、好中球浸潤、肝細胞の風船様変性、肝細胞内の中型脂肪滴の集積等、微小小胞性脂肪肝が強く認められた。0.4 µg/kg/day 以上の群の F<sub>1</sub> 雄で肝細胞内脂肪含有率が有意に増加した。0.4 µg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雄の体組成を調査した結果、30 日齢、90 日齢において、脂肪量、脂肪率、脂肪量/除脂肪体重比が有意に増加した。45～60 日齢の F<sub>1</sub> 雄の摂食効率（体重増加/摂食量）も 0.4 µg/kg/day 以上の群で濃度依存的に有意に増加した。90 日齢の F<sub>1</sub> 雄の血糖値、血漿トリグリセリド、総コレステロールに影響はみられなかった。脂肪組織については、投与群の F<sub>1</sub> 雄では肥大した脂肪細胞が組織内で不規則かつ分散していた。0.4 µg/kg/day 以上の群の F<sub>1</sub> 雄で脂肪細胞の直径が有意に大きかった<sup>21)</sup>。

この結果から、LOAEL を 0.4 µg/kg/day とする。

カ) C57BL/6J マウス雌 10～13 匹を 1 群とし、0、0.2、1.5、50 µg/kg/day を妊娠 0 日から授乳期間中飲水投与し、離乳後、仔（F<sub>1</sub>）に 22 週齢まで飲水投与した。F<sub>1</sub> は雌雄各 12～22 匹を 1 群とし、離乳後、標準食または高脂肪食を与えた。標準食を与えた F<sub>1</sub> の 0.2 µg/kg/day 以上の群では、対照群に対し、体重や体脂肪量、食事摂取量、エネルギー消費量、脂質負荷試験（食後血中トリグリセリド値）、4 時間絶食後の血糖値、血中インスリン、レプチン、トリグリセリド、総コレステロール濃度に有意な変化は認められなかった。なお、高脂肪食を与えた F<sub>1</sub> の 1.5 µg/kg/day 以上の群の雄では体重や体脂肪量の増加、4 時間絶食後の血中インスリン、レプチン、総コレステロール濃度の増加、インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）の増加、血中トリグリセリドのクリアランスの促進等の影響がみられた<sup>22)</sup>。

キ) C57BL/6J マウス雌 17 匹（対照群）又は 20 匹（投与群）に対し、0、8.5 ng/ml（1.5 µg/kg/day 相当）を妊娠 0 日から仔（F<sub>1</sub>）の離乳（生後 21 日）まで飲水投与した。F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> 世代を得るため、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 世代の雄雌マウスを 10 週齢で交配させた。23 週齢の F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> への影響を評価するため、予期せず死亡率が高かった F<sub>2</sub> 雌を除き、F<sub>1</sub>～F<sub>3</sub> は雌雄各 10 匹を 1 群とした。体重、肝臓重量は F<sub>1</sub>～F<sub>3</sub> 雄で本物質の影響はみられなかったが、投与群の体脂肪率は F<sub>3</sub> 雄で対照群に対し有意に減少した。血中コレステロールは、F<sub>1</sub> 雄で有意に低下し、F<sub>3</sub> 雄で有意に増加した。血中トリグリセリドは、F<sub>2</sub> 雄で有意に低下した。4 時間絶食後の血糖値は F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> の雄で有意に減少し、インスリンは F<sub>2</sub> の雄で有意に減少した。HOMA-IR は F<sub>2</sub> 雄で有意に減少した。回腸の炎症マーカーについて、F<sub>1</sub> 雄では、TNF-α、リポカリン、F<sub>2</sub> 雄では IL1-β、TNF-α が有意に増加した。F<sub>3</sub> 雄では IL1-β、TNF-α、リポカリンが有意に減少し、IFN-γ が有意に増加した。F<sub>1</sub> 雌では IFN-γ が有意に減少し、F<sub>3</sub> 雌では IL1-β、IFN-γ が有意に増加した。結腸の炎症マーカーについては、F<sub>2</sub> 雄では TNF-α が有意に増加し、F<sub>3</sub> 雌では IFN-γ が有意に増加した<sup>23)</sup>。

ク) ICR マウス雌 8 匹を 1 群とし、0、5 µg/kg/day を妊娠 1 日から離乳（生後 21 日）まで 40 日間飲水投与した後、得られた仔（F<sub>1</sub>）を生後 70 日まで通常の飼料で飼育した。妊娠中の体重、体重増加、飲水量、産仔数、死産率、性比等に影響はみられなかった。F<sub>1</sub> 雌は、6 週

齢以降で対照群に対し有意な体重増加が認められ、F<sub>1</sub>雄は4週齢まで対照群に対し有意な体重増加がみられた。F<sub>1</sub>雌の肝臓重量は対照群に対し有意に増加したが、F<sub>1</sub>雄の肝臓重量、F<sub>1</sub>雌雄の肝臓の相対重量に有意な影響は認められなかった。F<sub>1</sub>の肝臓の組織学的解析では、対照群と比べて明確な影響は認められなかった。絶食14時間後のF<sub>1</sub>の、血清トリグリセリド、血清総コレステロール、血清LDLコレステロール、血清HDLコレステロール、血清VLDLコレステロール、肝臓トリグリセリド、肝臓コレステロール、肝臓LDLコレステロール等も対照群と有意な差は認められなかった。F<sub>1</sub>雌では血清総胆汁酸（TBA）が有意に増加した<sup>24)</sup>。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 女性を対象とし、本物質の血中濃度あるいは尿中濃度と妊娠糖尿病との関係を調査した中国<sup>25)</sup>と米国<sup>26)</sup>の症例対照研究ではオッズ比の上昇がみられたが、中国で実施されたコホート研究<sup>27)</sup>では有意な関連はみられていない。中国<sup>25)</sup>の症例対照研究の本物質の血清中濃度の中央値（IQR）は0.097（0.050, 0.107）ng/mL、幾何平均値は、全体が0.094 ng/mL、妊娠糖尿病群が0.103 ng/mL、対照群が0.092 ng/mLであった。米国<sup>26)</sup>の症例対照研究の本物質の妊娠初期の尿中濃度の中央値（IQR）は、妊娠糖尿病群が0.6（0.3, 1.3）ng/mL、対照群が0.4（0.2, 0.9）ng/mLであった。中国で実施されたコホート研究<sup>27)</sup>の本物質の妊娠初期の尿中濃度の中央値（IQR）は0.31（0.14, 0.81）μg/L、幾何平均値は0.36 μg/L（95%CI: 0.33-0.38）（いずれも比重補正後）であった。本物質の血中濃度あるいは尿中濃度と多嚢胞性卵巣症候群との関係を調査したポーランド<sup>28)</sup>と中国<sup>29)</sup>、原因不明の反復流産との関連を調査した中国<sup>30)</sup>の症例対照研究では、オッズ比の上昇がみられている。ポーランド<sup>28)</sup>の研究における本物質の血清中濃度の幾何平均値は、多嚢胞性卵巣症候群（症例群）が0.14 ng/mL（95%CI: 0.10-1.17）、対照群が0.08 ng/mL（95%CI: 0.06-0.09）であった。中国<sup>29)</sup>の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は、全体が0.12（0.02, 0.49）ng/mL、多嚢胞性卵巣症候群（症例群）が0.13（0.02, 0.48）ng/mL、対照群が0.07（0.01, 0.42）ng/mLであった。中国<sup>30)</sup>の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は、全体で0.11（0.01, 0.48）μg/g Cr、原因不明の反復流産群が0.12（0.02, 0.50）μg/g Cr、対照群が0.08（0.01, 0.41）μg/g Cr（いずれもクレアチニン補正濃度）であった。なおこれらの研究では、いずれも曝露評価が尿あるいは血中濃度のみに基づいていること、一部研究においては明確な量反応関係はみられていない<sup>25, 28, 30)</sup>ことに留意が必要である。

イ) 男性を対象とし、本物質の尿中濃度あるいは精漿中濃度と精子濃度や精子数、精子の運動性、射精量等との関連を調査した横断研究が米国<sup>31, 32)</sup>、デンマーク<sup>33)</sup>、チェコ<sup>34)</sup>、中国<sup>35)</sup>で実施されているが、その関連の有無は研究により異なる。米国<sup>31)</sup>の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は0.30（0.20, 0.90）μg/L、幾何平均値（SD）は0.37（0.03）μg/Lであった。米国<sup>32)</sup>の研究における本物質の精漿中濃度の中央値（IQR）は0.11（0.02, 0.28）ng/mL、幾何平均値は0.14 ng/mL（95%CI: 0.12-0.17）であった。デンマーク<sup>33)</sup>、チェコ<sup>34)</sup>の研究における本物質の尿中濃度の中央値は0.06 ng/mL、0.024 ng/mL、中国<sup>35)</sup>の研究における本物質の尿中濃度の中央値（IQR）は0.29（0.13, 0.69）μg/g Cr（クレアチニン補正濃度）であった。これらの研究ではいずれも曝露評価が尿あるいは精漿中濃度のみに基づ

いていることに留意が必要である。

ウ) 米国国民健康栄養調査 (NHANES, 2013~2016 年) に参加した 20 歳以上の成人 960 人を対象に、尿中ビスフェノール A (BPA)、本物質 (BPS)、ビスフェノール F (BPF) の濃度と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) との関連を解析した。尿中 BPA、BPS、BPF の中央値 (IQR) はそれぞれ 1.10 (0.50, 2.20) ng/mL、0.50 (0.20, 1.20) ng/mL、0.25 (0.14, 0.80) ng/mL であった。NAFLD の予測には肝脂肪症指数 (HSI) >36 を用い、ロジスティック回帰分析及び媒介効果分析を実施した。NAFLD 群 (540 人, 56.3%) では、非 NAFLD 群に比べ尿中 BPA [中央値 (IQR) 1.25 (0.60, 2.32) ng/mL vs 0.90 (0.50, 2.00) ng/mL] 及び BPS [0.60 (0.20, 1.33) ng/mL vs 0.40 (0.20, 0.95) ng/mL] の濃度が有意に高かったが、BPF [0.30 (0.14, 0.80) ng/mL vs 0.20 (0.14, 0.70) ng/mL] では差を示さなかった。三分位群解析では、BPA 及び BPS 濃度が高い群で NAFLD リスクの増加が認められた。各群の尿中濃度の中央値 (IQR) は、BPA で低群 0.40 (0.20, 0.50) ng/mL、中群 1.10 (0.80, 1.30) ng/mL、高群 3.00 (2.10, 4.68) ng/mL、BPS で低群 0.10 (0.07, 0.20) ng/mL、中群 0.50 (0.30, 0.60) ng/mL、高群 1.60 (1.10, 3.00) ng/mL、BPF で低群 0.14 (0.14, 0.14) ng/mL、中群 0.40 (0.30, 0.50) ng/mL、高群 1.90 (1.10, 5.30) ng/mL であった。交絡因子調整後のオッズ比は BPA で 1.581 (95%CI: 1.10-2.27)、BPS で 1.799 (95%CI: 1.25-2.60) であった。交絡因子は、民族、教育水準、飲酒、高血圧、糖尿病、対数変換したトリグリセリド、HDL コレステロール、血糖値、HbA1c 及び尿中クレアチニンとし、対数変換した BPA 及び/または BPS 濃度を調整した。さらに、連続変数解析では、BPA 及び BPS 濃度の対数変換 1 単位増加あたりの NAFLD リスクはそれぞれ 1.391 倍 (95%CI: 1.007-1.921)、1.476 倍 (95%CI: 1.139-1.913) であり、有意に関連していた (全交絡因子調整後)。なお、BPS と NAFLD の関連性は男性よりも女性で強い傾向が示された。媒介効果分析では、血清 HDL コレステロールが BPA、グルコースが BPS と NAFLD との関連をそれぞれ部分的に媒介することが示された。本研究は、BPA 及び BPS が NAFLD リスク増加に寄与しうることを、またその作用機序に糖脂質代謝異常が関与する可能性を示唆している<sup>36)</sup>。なお、この研究では曝露評価が尿中濃度のみに基づいていることに留意が必要である。

エ) 韓国国民健康環境調査 (KoNEHS) の参加者である成人 2,961 人を対象とし、血液・尿検査で測定した 34 種類の化学物質及び質問票で調査した生活習慣や曝露状況に関する 38 項目と肝機能指数 (ALT、AST、GGT) の増加との関連を解析した結果、本物質の尿中濃度は ALT 値の増加と有意な負の関連が示された (OR=0.77, 95%CI: 0.66-0.89)。しかし、本研究は探索的解析であり、先行する動物実験や *in vitro* 試験で報告されている本物質の肝毒性作用とは方向性が一致していない<sup>37)</sup>。著者らも追加研究の必要性を指摘しており、現時点ではヒト健康リスク評価の根拠としては限定的と考えられる。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2

に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

## ② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>38~42)</sup>、大腸菌<sup>39, 40)</sup>で遺伝子突然変異、ネズミチフス菌で DNA 傷害<sup>43)</sup>を誘発しなかった。また、S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）<sup>44)</sup>、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）<sup>41)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のヒト末梢血単核細胞で DNA 傷害を誘発したが<sup>45)</sup>、ヒト肝癌細胞（HepG2）で誘発しなかった<sup>42, 46)</sup>。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で染色体異常を誘発したが、S9 添加で誘発せず<sup>47)</sup>、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞では染色体異常を誘発した<sup>48)</sup>。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞で小核を誘発しなかった<sup>49)</sup>。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかった<sup>50)</sup>。

## ③ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

## ④ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、生殖・発生毒性オ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 0.4 µg/kg/day（仔の肝細胞内脂肪含有率の増加、脂肪細胞の直径の増大）を LOAEL であることから 10 で除した 0.04 µg/kg/day (0.00004 mg/kg/day) が信頼性のある最も低用量の知見と判

断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

### ア) 経口曝露

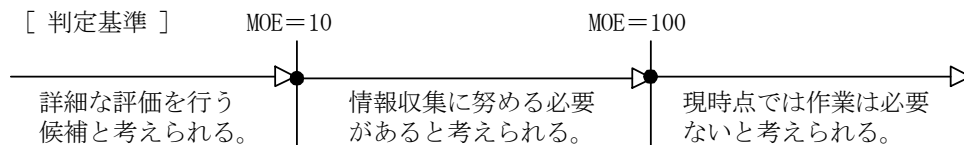
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.00017  $\mu\text{g/kg/day}$  程度、予測最大曝露量は 0.017  $\mu\text{g/kg/day}$  程度であった。無毒性量等 0.04  $\mu\text{g/kg/day}$  (0.00004  $\text{mg/kg/day}$ ) と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 0.24 となる。

このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.04 $\mu\text{g/kg/day}$	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00017 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度	0.017 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度			0.24



### 【総合的な判定】

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の詳細な評価を行う候補と考えられる。

なお、無毒性量等の設定根拠が、胎仔期に本物質の曝露を受けた仔において認められた影響であることに留意が必要である。

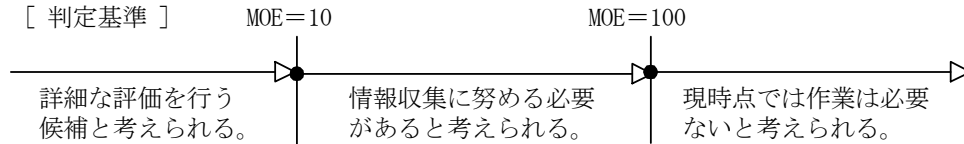
### イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



#### 【総合的な判定】

本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく、排出量及び移動量は得られなかったため、大気への届出排出量に基づく大気中濃度の推定はできなかった。しかし、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測では環境中では大気中に分配する割合は小さいと予測されている。

この物質の大気への排出経路や存在形態の知見はないが、特別な排出経路や存在形態、曝露経路等が存在しないという条件において、総合的な判定としては、吸入曝露の情報収集を進める必要性は低いと考えられる。

ただし、今後、本物質の曝露経路や存在形態等に関して新たな知見が得られた際には必要に応じて検討することとする。



#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	500	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	NOEC GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2025093
	○		880	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2025153
		○	< 1,250	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロン藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,250	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロン藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
		○	< 1,250	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,250	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		2,430	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2025153
	○		3,160	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	2	C	C	4)- 2025093
		○	<b>4,640</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		<b>65,300</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類等		○	1.56	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	C	C	4)- 2025141
		○	<b>30</b>	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	NOEC REP	7	B	B	4)- 2025149
	○		<b>819</b>	<i>Moina micrura</i>	スカシタマミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	4)- 2025160
		○	2,650	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		20,100	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	D	C	4)- 2025149

2,4,4'-スルホニルジフェノール（別称：ビスフェノール S）

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		28,700	<i>Diaphanosoma celebensis</i>	オナガミジンコ 属	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	4)- 2025097
	○		99,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)
魚 類		○	<b>&lt;0.5</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	NOEC REP	21	B	B	1)- 170938
		○	3.2* <sup>1</sup>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	MATC REP	73+清水 24	B	B	1)- 168378
			32* <sup>1</sup>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	MATC GRO	5	C	—	4)- 2025086
		○	250	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（F0 世代）	NOEC GRO （F1 世代雄）	170	C	C	5)-1
			≥ 50,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	NOEC MOR / HAT / GRO	5	B	—	4)- 2025137
	○		<b>&gt;100,000</b>	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
			>100,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	—	1)- 180988
			199,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 188247
			300,800	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	—	1)- 188361
			323,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ（胚）	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	4)- 2025203
	○		343,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)- 2025203
その他		○	<b>790*<sup>1</sup></b>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	カンセンチュウ 科	MATC REP	3	B	B	4)- 2025133
			4,466	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科 （胚）	EC <sub>10</sub> HAT	13	B	—	4)- 2025119
	○		<b>&gt; 8,590</b>	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)- 2025119
			> 25,000	<i>Arbacia lixula</i>	アスナロウニ科 （胚）	EC <sub>50</sub> DVP + MOR	3	B	—	4)- 2025081
		○	100,000	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	NOEC REP	7	C	C	1)- 177378
	○		> 100,000	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)- 177378

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験はある程度信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可、

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値はある程度採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration)：最大許容濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

DVP (Development)：発生、GRO (Growth)：生長（植物）、成長（動物）、HAT (Hatchability)：ふ化率、

IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、REP (Reproduction)：繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

\*1 文献から NOEC と LOEC の幾何平均値を算出した

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

### 1) 藻類等

環境庁<sup>2)</sup>は、OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *Selenastrum capricornutum*）の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0（対照区）、1.00、2.15、4.64、10.0、21.5、46.4、100 mg/L（公比 2.2）であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時に設定濃度の 97～102%、試験終了時にも設定濃度の 92～98%が維持されていたため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。生長阻害に関する速度法による 72 時間半数影響濃度（EC<sub>50</sub>）は 65,300 µg/L、72 時間無影響濃度（NOEC）は 4,640 µg/L であった<sup>3)</sup>。

### 2) 甲殻類等

Razak ら<sup>4)-2025160</sup>は、OECD TG No. 202 (2004) に準拠して、スカシタマミジンコ *Moina micrura* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0（対照区）、10、25、50、75、100、250、500、750、1,000、2,500、5,000、7,500、10,000 µg/L であった。試験用水には濾過滅菌湖水が用いられた。48 時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき 819.1 µg/L であった。

また、Park ら<sup>4)-2025149</sup>は、OECD テストガイドライン No.211 (2012) 及び Oh と Choi (2012) の試験方法に従って、タマミジンコ *Moina macrocopa* に対する慢性毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0（対照区）、0.01、0.03、0.11、0.33、1 mg/L（公比約 3）であった。試験用水には M4 培地が用いられた。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 7 日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 30 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、ミナミメダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式（24 時間ごとに換水、水面をテフロンシートで被覆）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 60 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算）が用いられた。被験物質の実測濃度（0、24 時間の幾何平均値）は、<0.03（対照区）、104 mg/L であった。被験物質曝露による異常な症

状や死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、Ji ら<sup>1)-170938</sup>は OECD テストガイドライン No. 229 (2009、若干の修正あり) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の短期繁殖毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.5、5、50 µg/L (公比 10) であった。試験溶液の調製には、濾過曝気試験用水及び助剤として 0.1% のメタノールが用いられた。最低濃度区においても有意な影響が見られ、繁殖阻害 (産卵数、ふ化率、ふ化時間) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 0.5 µg/L 未満とされた。

#### 4) その他の生物

Gilroy ら<sup>4)-2025119</sup>は OECD テストガイドライン No. 243 を参考にして、ヒラマキガイ科 *Planorbella pilsbryi* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.01、0.1、1、10、100、1,000、10,000 µg/L (公比 10) であった。試験溶液の調製には、試験用水として炭酸カルシウムを強化した脱塩素処理水が、助剤として 0.02% (v/v) のエタノールが用いられた。被験物質の実測濃度 (対照区、助剤対照区は除く) は、0.12、0.37、0.88、8.3、89、843、8,590 µg/L であった。最高濃度区においても死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 8,590 µg/L 超とされた。

また、Zhou<sup>4)-2025133</sup>はカンセンチュウ科 *Caenorhabditis elegans* の毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (助剤対照区)、0.001、0.01、0.1、1、10 µM (公比 10) であった。試験溶液の調製には 1% のエタノールが用いられた。最高濃度区 (10 µM) でのみ有意な減少が確認されたため、繁殖阻害 (産卵数) に関する 72 時間最小影響濃度 (LOEC) は 10 µM であると判断した。公比が 10 と大きかったため、無影響濃度 (NOEC) の 1 µM と LOEC の幾何平均により最大許容濃度 (MATC) を算出したところ、設定濃度に基づき 3.2 µM (=790 µg/L) であった。

#### (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

#### (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

##### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	65,300 µg/L
甲殻類等	<i>Moina micrura</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	819 µg/L
魚 類	<i>Olyzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	100,000 µg/L 超
その他	<i>Planorbella pilsbryi</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	8,590 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼

できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類等の 819 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 8.1 µg/L が得られた。

#### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	4,640 µg/L
甲殻類等	<i>Moina macrocopa</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	30 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	0.5 µg/L 未満
その他	<i>Caenorhabditis elegans</i>	72 時間 MATC（繁殖阻害）	790 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（魚類の 0.5 µg/L 未満）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.05 µg/L 未満が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 0.05 µg/L 未満を採用する。

#### (4) 生態リスクの初期評価結果

##### 【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.0042 µg/L 程度、海水域では 0.0040 µg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.42 µg/L 程度、海水域では 0.039 µg/L 程度であった。PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 8.4 超、海水域では 0.78 超となる。

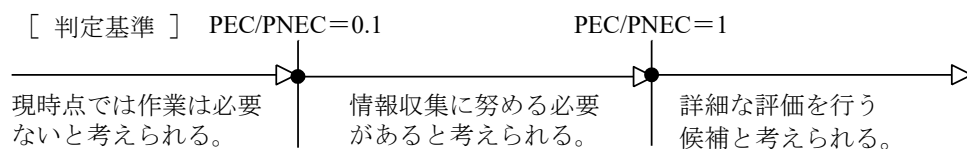
したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられた。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0042 µg/L 程度 (2022)	0.42 µg/L 程度 (2022)	< 0.05 µg/L	> 8.4
公共用水域・海水	0.0040 µg/L 程度 (2022)	0.039 µg/L 程度 (2022)		> 0.78

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



##### 【総合的な判定】

総合的な判定も、詳細な評価を行う候補と考えられた。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 390.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2013) : SIDS Initial Assessment Report, 4,4'-Sulfonyldiphenol.
- 4) European Chemicals Agency (2025) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.22 現在).
- 5) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 6) ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）〔ビス（4-ヒドロキシフェニル）スルホン（被験物質番号 K-1328）にて試験実施〕の微生物による分解度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) 通産省公報 (1998.12.28)
- 10) ジヒドロキシジフェニルスルホン（核メチル置換体を含む）〔ビス（4-ヒドロキシフェニル）スルホン（被験物質番号 K-1328）にて試験実施〕のコイにおける濃縮度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 12) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.07.22 現在).
- 13) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品 ; 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品 ; 化学工業日報社(2022) : 17322 の化学商品 ; 化学工業日報社(2023) : 17423 の化学商品 ; 化学工業日報社(2024) : 17524 の化学商品 ; 化学工業日報社(2025) : 17625 の化学商品.
- 14) 化学工業日報社(2025) : 17625 の化学商品.
- 15) 権谷 (佐藤) 佐織, 松本真哉 (2015) : 感熱記録用顕色剤の研究動向. 色材協会誌. 88(11): 378-382.

### (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2024) : 令和 5 年度版化学物質と環境 (2022 年度 (令和 4 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

- 3) Mahiro Gomi, Kaoruko Mizukawa, Hideshige Takada (2022) : Monitoring of phenolic endocrine disrupting chemicals by direct acetylation method: Pollution status in Tokyo rivers in 2016–2019 and estimation of their sources. *Environmental Monitoring and Contaminants Research*. 2:1-13.
- 4) Eriko Yamazaki, Nobuyoshi Yamashita, Sachi Taniyasu, James Lam, Paul K.S. Lam, Hyo-Bang Moon, Yunsun Jeong, Pranav Kannan, Hema Achyuthan, Natesan Munuswamy, Kurunthachalam Kanna (2015) : Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 122:565-572.
- 5) 渡邊雅之, 平岡一世 (2007) : BPA およびその代替物質の環境中挙動の解析. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 49:77-82.
- 6) 渡邊雅之, 深沢均 (2006) : 製品中に使用されている化学物質とその代替物質の環境中濃度の解析. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 48:91-96.
- 7) Chunyang Liao, Fang Liu, Hyo-Bang Moon, Nobuyoshi Yamashita, Sehun Yun, Kurunthachalam Kannan (2012) : Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. *Environmental Science & Technology*. 46:11558-11565.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Waidyanatha S, Black SR, Silinski M, Sutherland V, Fletcher BL, Fernando RA, Fennell TR. (2020): Comparative toxicokinetics of bisphenol S in rats and mice following gavage administration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 406:115207.
- 2) Waidyanatha S, Black SR, Snyder RW, Yueh YL, Sutherland V, Patel PR, Watson SL, Fennell TR. (2018): Disposition and metabolism of the bisphenol analogue, bisphenol S, in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F<sub>1</sub>/N mice and *in vitro* in hepatocytes from rats, mice, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 351:32-45.
- 3) Khmiri I, Côté J, Mantha M, Khemiri R, Lacroix M, Gely C, Toutain PL, Picard-Hagen N, Gayraud V, Bouchard M. (2020): Toxicokinetics of bisphenol-S and its glucuronide in plasma and urine following oral and dermal exposure in volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Environ Int*. 138:105644.
- 4) Oh J, Choi JW, Ahn YA, Kim S. (2018): Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environ Int*. 112:127-133.
- 5) 株式会社ボゾリサーチセンター: 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた経口投与による急性毒性試験. (データ参照元: 国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB) ([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF80-09-1a.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF80-09-1a.pdf), 2025.12.4 現在).
- 6) OECD (2013): SIDS Initial Assessment Report for CoCAM 4. 4,4' - sulfonyldiphenol. CAS No. 80-09-1.
- 7) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) Eastman Kodak Company (1983): Basic toxicity of 4,4'-sulfonyldiphenol. NTIS/OTS0534330.



- 9) 株式会社ボゾリサーチセンター: 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた 2 週間回復性観察を含む 28 日間反復経口投与毒性試験. (データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB)  
([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF80-09-1b.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF80-09-1b.pdf), 2025.12.4 現在).
- 10) Belgian Federal Public Service. Health, Food Chain Safety and Environment (2023): Substance evaluation conclusion as required by REACH Article 48 and evaluation report for 4,4'-sulphonyldiphenol (Bisphenol S; BPS). EC No. 201-250-5. CAS RN 80-09-1.
- 11) European Chemicals Agency (2014a): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier, 4,4'-sulphonyldiphenol. Repeated dose toxicity: oral. 001. Key Experimental study. ([https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/IUC5-e1ee15f8-d3a9-4a0b-9d26-ac1f10e7822e\\_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10](https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/IUC5-e1ee15f8-d3a9-4a0b-9d26-ac1f10e7822e_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10), 2025.11.21 現在).
- 12) European Chemicals Agency (2017a): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier, 4,4'-sulphonyldiphenol. Toxicity to reproduction. 003. Supporting Experimental study. ([https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/245418b2-f4e6-4daf-bc40-4c31fbca0bb2\\_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10](https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/245418b2-f4e6-4daf-bc40-4c31fbca0bb2_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10), 2025.11.21 現在).
- 13) Mornagui B, Rezg R, Neffati F, Najjar MF, Rejeb A. (2023): Postnatal exposure to Bisphenol S induces liver injury in mice: Possible implication of PPAR $\gamma$  receptor. *Toxicol Ind Health*. 39: 237-247.
- 14) Azevedo LF, Hornos Carneiro MF, Dechandt CRP, Cassoli JS, Alberici LC, Barbosa F. Jr. (2020): Global liver proteomic analysis of Wistar rats chronically exposed to low-levels of bisphenol A and S. *Environ Res*. 182: 109080.
- 15) Chi Y, Zhu L, Wang Y, Peng C, Lin Y, Ji S, Wei J. (2024): Long-term Bisphenol S exposure induced gut microbiota dysbiosis, obesity, hepatic lipid accumulation, intestinal lesions and dyslipidemia in mice. *Toxicology*. 504: 153798.
- 16) Azevedo LF, Porto Dechandt CR, Cristina de Souza Rocha C, Hornos Carneiro MF, Alberici LC, Barbosa F. Jr. (2019): Long-term exposure to bisphenol A or S promotes glucose intolerance and changes hepatic mitochondrial metabolism in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 132: 110694.
- 17) 株式会社三菱化学安全科学研究所 (2000): 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験. (データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB)  
([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF80-09-1c.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF80-09-1c.pdf), 2025.12.4 現在).
- 18) European Chemicals Agency (2014b): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: 4,4'-sulphonyldiphenol. Developmental toxicity/teratogenicity. 002. Key Experimental study. ([https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/IUC5-a1e1d233-a69c-428a-989d-899fb83ffe66\\_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10](https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/IUC5-a1e1d233-a69c-428a-989d-899fb83ffe66_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10), 2025.11.21 現在).
- 19) European Chemicals Agency (2017b): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: 4,4'-sulphonyldiphenol. Toxicity to reproduction. 002. Supporting Experimental

- study. ([https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/21eeeb1f-782e-4a95-b75c-8f0728eff4eb\\_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10](https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/21eeeb1f-782e-4a95-b75c-8f0728eff4eb_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10), 2025.11.21 現在).
- 20) European Chemicals Agency (2019): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: 4,4'-sulphonyldiphenol. Toxicity to reproduction. 001. Key Experimental study ([https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/983a3d70-e279-4b80-9781-7d9b5c3cef85\\_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10](https://chem.echa.europa.eu/100.001.137/dossier-view/2c405b30-c0bd-497a-944a-1754da992ca0/983a3d70-e279-4b80-9781-7d9b5c3cef85_715c0dfd-8632-414d-9538-1db18782bf10), 2025.11.21 現在).
  - 21) Molangiri A, Varma S, Hridayanka KSN, Srinivas M, Kona SR, Ibrahim A, Duttaroy AK, Basak S. (2023): Gestational exposure to bisphenol S induces microvesicular steatosis in male rat offspring by modulating metaflammation. *Sci Total Environ.* 904: 166775.
  - 22) Ivry Del Moral L, Le Corre L, Poirier H, Niot I, Truntzer T, Merlin JF, Rouimi P, Besnard P, Rahmani R, Chagnon, MC. (2016): Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology.* 357-358: 11-20.
  - 23) Brulport A, Lencina C, Chagnon MC, Le Corre L, Guzylack-Pirou L. (2021): Transgenerational effects on intestinal inflammation status in mice perinatally exposed to bisphenol S. *Chemosphere.* 262: 128009.
  - 24) Wang Q, Gao S, Chen B, Zhao J, Li W, Wu L. (2024): Evaluating the effects of perinatal exposures to BPSIP on hepatic cholesterol metabolism in female and male offspring ICR mice. *Environ Health Perspect.* 132: 97011.
  - 25) Tang P, Liang J, Liao Q, Huang H, Guo X, Lin M, Liu B, Wei B, Zeng X, Liu S, Huang D, Qiu X. (2023): Associations of bisphenol exposure with the risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study in Guangxi, China. *Environ Sci Pollut Res.* 30: 25170-25180.
  - 26) Zhu Y, Hedderson MM, Calafat AM, Alexeeff SE, Feng J, Quesenberry CP, Ferrara A. (2022): Urinary phenols in early to midpregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes.* 71: 2539-2551.
  - 27) Zhang W, Xia W, Liu W, Li X, Hu J, Zhang B, Xu S, Zhou Y, Li J, Cai Z, Li Y. (2019): Exposure to bisphenol a substitutes and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 262.
  - 28) Jurewicz J, Majewska J, Berg A, Owczarek K, Zajdel R, Kaleta D, Wasik A, Rachoń D. (2021): Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome - is there an association? *Environ Pollut.* 272: 115962.
  - 29) Zhan W, Tang W, Shen X, Xu H, Zhang J. (2023): Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovarian syndrome in women of childbearing age: A multicenter case-control study. *Chemosphere.* 313:137463.
  - 30) Ao J, Huo X, Zhang J, Mao Y, Li G, Ye J, Shi Y, Jin F, Bao S, Zhang J. (2022): Environmental exposure to bisphenol analogues and unexplained recurrent miscarriage: A case-control study. *Environ Res.* 204: 112293.
  - 31) Ghayda RA, Williams PL, Chavarro JE, Ford JB, Souter I, Calafat AM, Hauser R, Mínguez-Alarcón L. (2019): Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen

- quality parameters among men attending a fertility center. *Environ Int.* 131: 105050.
- 32) Smarr MM, Kannan K, Sun L, Honda M, Wang W, Karthikraj R, Chen Z, Weck J, Buck Louis GM. (2018): Preconception seminal plasma concentrations of endocrine disrupting chemicals in relation to semen quality parameters among male partners planning for pregnancy. *Environ Res.* 167: 78-86.
  - 33) Benson TE, Gaml-Sørensen A, Ernst A, Brix N, Hougaard KS, Hærvig KK, Ellekilde Bonde JP, Tøttenborg SS, Lindh CH, Ramlau-Hansen CH, Toft G. (2021): Urinary bisphenol A, F and S levels and semen quality in young adult Danish men. *Int J Environ Res Public Health.* 18(4): 1742.
  - 34) Jeseta M, Kalina J, Franzova K, Fialkova S, Hosek J, Mekinova L, Crha I, Kempisty B, Ventruba P, Navratilova J. (2024): Cross sectional study on exposure to BPA and its analogues and semen parameters in Czech men. *Environ Pollut.* 345: 123445.
  - 35) Chen PP, Liu C, Zhang M, Miao Y, Cui FP, Deng YL, Luo Q, Zeng JY, Shi T, Lu TT, Yin WJ, Lu WQ, Yi GL, Qiu G, Zeng Q. (2022): Associations between urinary bisphenol A and its analogues and semen quality: A cross-sectional study among Chinese men from an infertility clinic. *Environ Int.* 161:107132.
  - 36) Peng J, Du LL, Ma QL. (2023): Serum glycolipids mediate the relationship of urinary bisphenols with NAFLD: Analysis of a population-based, cross-sectional study. *Environ Health.* 21: 124.
  - 37) Chi Y, Park JT, Na S, Kwak K. (2023): Environment-wide association study of elevated liver enzymes: Results from the Korean National Environmental Health Survey 2018–2022. *Ann Occup Environ Med.* 35: e27.
  - 38) Herbold BA. (1991): Sulfone. *Salmonella/Microsome test.* Study No.: T 2039622. NTIS/OTS0535648.
  - 39) 労働省労働基準局労働衛生部化学物質調査課監修 (1996): 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集.
  - 40) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所: 4,4'-スルホニルジフェノールの細菌を用いる復帰突然変異試験. (データ参照元: 国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB) ([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF80-09-1e.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF80-09-1e.pdf), 2025.12.4 現在).
  - 41) Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RH. (2006): A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol.* 19: 627-644.
  - 42) Fic A, Žegura B, Sollner Dolenc M, Filipič M, Peterlin Mašič L. (2013): Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol.* 64: 189-200.
  - 43) Chen MY, Ike M, Fujita M. (2002): Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ Toxicol.* 17: 80-86.
  - 44) Jacobson-Kram D, Sigler CI. (1990): CHO/HGPRT mutation assay. 4,4'-dihydroxydiphenyl sulfone. Laboratory study number. T9360.332001. NTIS/OTS0534324.
  - 45) Mokra K, Kuźmińska-Surowaniec A, Woźniak K, Michałowicz J. (2017): Evaluation of DNA-damaging potential of bisphenol A and its selected analogs in human peripheral blood mononuclear cells (*in vitro* study). *Food Chem Toxicol.* 100: 62-69.

- 46) Hercog K, Maisanaba S, Filipič M, Sollner-Dolenc M, Kač L, Žegura B. (2019): Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Sci Total Environ.* 687: 267-276.
- 47) Putman DL, Morris MJ. (1991): Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. 4,4'-dihydroxydiphenyl sulphone. Laboratory study number. T9360.337. NTIS/OTS0534325.
- 48) 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所: 4,4'-スルホニルジフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. (データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB) ([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF80-09-1f.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF80-09-1f.pdf), 2025.12.4 現在).
- 49) Fujita Y, Ito Y, Morita O, Honda H. (2016): Validation of retrospective evaluation method for false genotoxic chemicals with strong cytotoxicity: re-evaluation using *in vitro* micronucleus test. *Fundam Toxicol Sci.* 3: 251-256.
- 50) 株式会社化合物安全性研究所 (2010): 4,4'-スルホニルジフェノールのマウスを用いる小核試験. (データ参照元：国立医薬品食品衛生研究所 既存化学物質毒性データベース JECDB) ([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/pdf/PDF80-09-1g.pdf](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF80-09-1g.pdf), 2025.12.4 現在).

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 168378 : Naderi,M., M.Y.L. Wong, and F. Gholami (2014): Developmental Exposure of Zebrafish (*Danio rerio*) to Bisphenol-S Impairs Subsequent Reproduction Potential and Hormonal Balance in Adults. *Aquat. Toxicol.* 148:195-203.
- 170938 : Ji,K., S. Hong, Y. Kho, and K. Choi (2013): Effects of Bisphenol S Exposure on Endocrine Functions and Reproduction of Zebrafish. *Environ. Sci. Technol.* 47(15): 8793-8800.
- 177378 : Park,J.C., M.C. Lee, D.S. Yoon, J. Han, M. Kim, U.K. Hwang, J.H. Jung, and J.S. Lee (2018): Effects of Bisphenol A and Its Analogs Bisphenol F and S on Life Parameters, Antioxidant System, and Response of Defensome in the Marine Rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquat. Toxicol.* 199:21-29.
- 180988 : Blanc,M., J. Ruegg, N. Scherbak, and S.H. Keiter (2019): Environmental Chemicals Differentially Affect Epigenetic-Related Mechanisms in the Zebrafish Liver (ZF-L) Cell Line and in Zebrafish Embryos. *Aquat. Toxicol.* 215:105272-9999.
- 188247 : Moreman,J., O. Lee, M. Trznadel, A. David, T. Kudoh, and C.R. Tyler (2017): Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. *Environ. Sci. Technol.* 51(21): 12796-12805.
- 188361 : Ji,G., J. Gu, M. Guo, L. Zhou, Z. Wang, L. Shi, and A. Gu (2022): A Systematic Comparison of the Developmental Vascular Toxicity of Bisphenol A and Its Alternatives In Vivo and In Vitro. *Chemosphere* 291:10 p.

- 191962 : Sendra, M., I. Moreno-Garrido, and J. Blasco (2023): Single and Multispecies Microalgae Toxicological Tests Assessing the Impact of Several BPA Analogues Used by Industry. *Environ. Pollut.* 333:12 p..
- 2) 環境庁 (2000) : 平成 11 年度 生態影響試験.
- 3) 国立環境研究所 (2026) : 令和 7 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 2025081 : Rezg. R., R. Oral, S. Tez, B. Mornagui, G. Pagano, and M. Trifuoggi (2022): Cytogenetic and Developmental Toxicity of Bisphenol A and Bisphenol S in *Arbacia lixula* Sea Urchin Embryos. *Ecotoxicology* 31: 1087-1095.
- 2025086 : Yang, F., Z. Zhao, H. Zhang, L. Zhou, L. Tao, and Q. Wang (2021): Concentration-Dependent Transcriptome of Zebrafish Larvae for Environmental Bisphenol S Assessment. *Ecotoxicol Environ Saf.* 223: 112574.
- 2025093 : Ding, T., W. Li, M. Yang, B. Yang, J. Li (2020): Toxicity and Biotransformation of Bisphenol S in Freshwater Green Alga *Chlorella vulgaris*. *Science of the Total Environment* 747: 141144.
- 2025097 : In, S., H.W. Yoon, J.W. Yoo, H. Cho, R.O. Kim, and Y.M. Lee (2019): Acute Toxicity of Bisphenol A and Its Structural Analogues and Transcriptional Modulation of The Ecdysone-Mediated Pathway in the Brackish Water Flea *Diaphanosoma celebensis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 179: 310-317.
- 2025119 : ÈAM, G., K. Robichaud, M. Villella, K. Chan, D.W.G. McNabney, C. Venier, V. Pham-Ho, È.C. Montreuil Strub ÈC, S.A. Ravary, R.S. Prosser, S.A. Robinson (2025): Toxicity and Bioconcentration of Bisphenol A Alternatives in the Freshwater Pulmonate Snail *Planorbella Pilsbryi*. *Environ Sci Pollut Res* 32(9): 5186-5199.
- 2025133 : Zhou, D (2018): Ecotoxicity of Bisphenol S to *Caenorhabditis elegans* by Prolonged Exposure in Comparison with Bisphenol A. *Environmental Toxicology and Chemistry* 37(10): 2560-2565.
- 2025137 : Lee, L., C. Kim, H. Shin, Y. Kho, and K. Choi (2019): Comparison of Thyroid Hormone Disruption Potentials by Bisphenols A, S, F, and Z in Embryo-Larval Zebrafish. *Chemosphere*, 221: 115-123.
- 2025141 : S.Coutoa, J.M., A. de L. Souza, C.R. de A. Machado, R. de Almeida, A.L. de Sá Salomão, and J. C. Camposa (2020): Adsorption of Bisphenol S from Aqueous Solution on Powdered Activated Carbon and Chronic Toxicity Evaluation with Microcrustacean *Ceriodaphnia dubia*. *Journal of Water Process Engineering* 37: 101490 .
- 2025149 : Park ,S., Y. Hong, J. Lee, Y. Kho, and K. Ji (2019): Chronic Effects of Bisphenol S and Bisphenol SIP on Freshwater Waterflea and Ecological Risk Assessment. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 185: 109694.
- 2025153 : Turan, D., and Ö.Ç. Arslan (2023): Investigation of Toxic Effects of BPA and BPA

Analogues (BPS and BPAF) on *Spirulina* sp., *Desmodesmus subspicatus* and *Chlorella vulgaris*.  
Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 40(4): 286-291.

2025160 : Razak, M.R., A.Z. Aris, F.M. Yusoff, Z.N.B. Yusof, A.A.Z. Abidin, S.D. Kim, and K.W. Kim (2023): Risk Assessment of Bisphenol Analogues Towards Mortality, Heart Rate and Stress-Mediated Gene Expression in Cladocerans *Moina micrura*. Environ Geochem Health 45: 3567–3583.

2025203 : Ren, W.J., Z. Wang, X.H. Yang, J.N. Liu, Q. Yang, Y.W. Chen, and S.B. Shen (2017): Acute Toxicity Effect of Bisphenol A and Its Analogues on Adult and Embryo of Zebrafish. J. Ecol. Rural Env. 33(4) : 372-378.

5) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4'-sulphonyldiphenol; REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2025.10.29 現在).

1. Endocrine disrupter testing in aquatic vertebrates - in vivo. 001 Key Experimental study (2020).

[3] 4,4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：4,4'-[2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール

(別の呼称：ビスフェノール AF)

CAS 番号：1478-61-1

化審法官公示整理番号：4-1335

化管法管理番号：

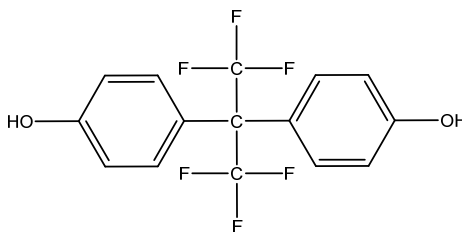
RTECS 番号：SN2780000

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：336.23

換算係数：1 ppm = 13.75 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

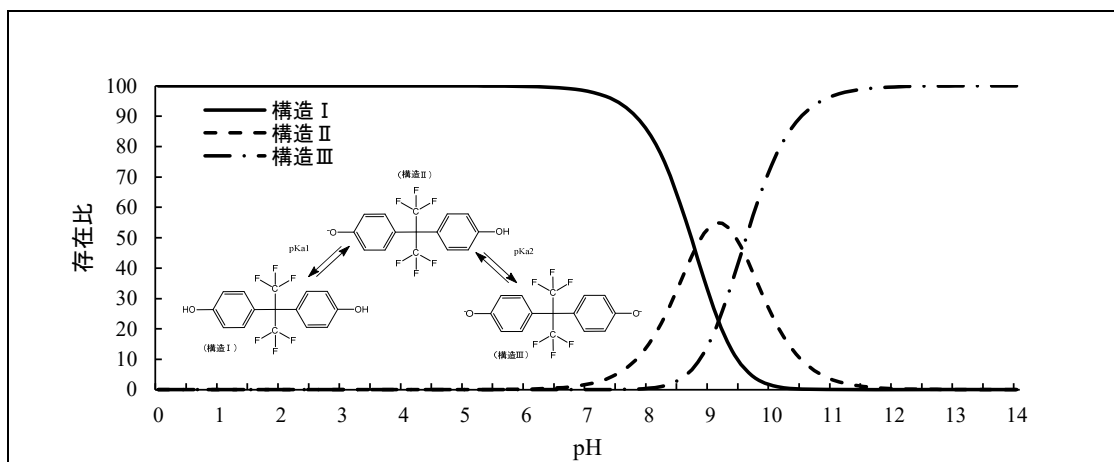
本物質は白色の結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

融点	161.7℃ (約 101 kPa) <sup>2)</sup>
沸点	≥350℃ (分解) <sup>2)</sup>
密度	1.5726 (比重)(20℃) <sup>2)</sup>
蒸気圧	5×10 <sup>-6</sup> Pa (外挿値) (20.0℃) <sup>2)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.79 (pH = 6.88、20℃、リン酸緩衝液) <sup>2)</sup>
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 8.7 ± 0.5、pKa2 = 9.5 ± 0.5 (Percepta <sup>3)</sup> の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	222 mg/L (pH = 7.32、20℃) <sup>2)</sup>

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で構造Ⅰ、構造Ⅱ及び構造Ⅲとして存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa1 = 8.7±0.5、pKa2 = 9.5±0.5 (Percepta<sup>3)</sup> の ACD/pKa GALAS 法)



本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

#### 生物分解性

##### 好氣的分解

易分解性ではない (試験期間: 4 週間、被験物質濃度: 20.1 mg/L、試験法: OECD テストガイドライン 301B) <sup>2)</sup>

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数:  $80 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>4)</sup>により推定)

半減期: 0.80~8.0 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ )と仮定し推定)

##### 加水分解性

半減期: 1 年以上 (25°C) (推定) <sup>2)</sup>

#### 生物濃縮性

BCFss 5.2~9.0 (試験生物: ゼブラフィッシュ、試験期間: 168 時間、試験濃度: 1~20 µg/L、OECD テストガイドライン 305) <sup>6)</sup>

BCFss 5.3~9.8 (試験生物: ゼブラフィッシュ、試験期間: 72 時間、試験濃度: 20 µg/L、OECD テストガイドライン 305) <sup>6)</sup>

#### 土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc):  $7.6 \times 10^5$  (KOCWIN<sup>8)</sup>により推定)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>9)</sup>。



表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の、2018 年の生産量は約 200 t 程度と推定されている <sup>1)</sup>。

## ② 用 途

本物質は、ビスフェノール A と化学構造が類似する物質の 1 つである。本物質の主な用途は、ゴム架橋剤、特殊エンブラ用原料とされている <sup>10)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

特になし。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.0	1.5	0.0	0.0
土壌	99.6	0.0	99.7	99.4
底質	0.4	98.5	0.3	0.6

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体		幾何 平均値 a)	算術 平均値	最小値	最大値 a)	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>									
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u>&lt;0.00038</u>	0.00070	<0.00038	<u>0.010</u>	0.00038	3/21	全国	2022	2)

3 4, 4'-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール (別称: ビスフェノール AF)

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<b>&lt;0.00038</b>	<0.00038	<0.00038	<b>0.00070</b>	0.00038	2/11	全国	2022	2)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注: a) 最大値又は平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況 (国以外の調査結果)

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g/m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$									
食物 $\mu\text{g/g}$									
飲料水 $\mu\text{g/L}$									
地下水 $\mu\text{g/L}$									
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<u>&lt;0.0056</u>	<0.0056	<0.0056	<u>0.021</u>	<i>0.0056</i>	1/7	東京都	2019	3)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.00025	<0.00025	<0.00025	<0.00025	<i>0.00025</i>	0/1	東京湾	2012	4)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注: a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定 (一日曝露量の予測最大量)

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った (表 2.3)。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.00038 µg/L 未満程度 (2022) (限られた地域で 0.0056 µg/L 未満程度の報告がある (2019))	<b>0.000015 µg/kg/day 未満程度</b> (限られた地域で 0.00022 µg/kg/day 未満程度の報告がある)
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.010 µg/L 程度 (2022) (限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2019))	<b>0.00040 µg/kg/day 程度</b> (限られた地域で 0.00084 µg/kg/day 程度の報告がある)
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	参考値 <sup>a)</sup>		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>&lt;0.000015</u>	<u>0.00040</u>
	参考値 <sup>a)</sup>	(<0.00022)	(0.00084)
食 物			
土 壌			

注：1) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量は 0.000015 μg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00040 μg/kg/day 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.00084 μg/kg/day 程度となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体からの曝露量は少ないと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.010 μg/L 程度、海水域では 0.00070 μg/L 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大で 0.021 μg/L 程度の報告がある。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00038 μg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0056 μg/L 未満程度の報告がある (2019)]	0.010 μg/L 程度 (2022) [限られた地域で 0.021 μg/L 程度の報告がある (2019)]
海 水	0.00038 μg/L 未満程度 (2022)	0.00070 μg/L 程度 (2022)

注：1) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

雌雄のラットに本物質を 34、110、340 mg/kg で単回強制経口投与した結果、血漿中で本物質の遊離体は 0.7～2.2 時間でピーク濃度に達した後に 1.7～3.4 時間の半減期で血漿中から消失し、薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増加し、性差はなかった。一方、遊離体+抱合体の血漿中濃度は 0.4～4.0 時間以内にピークに達したが、その濃度は遊離体の 19～79 倍と非常に高かった。血漿中の半減期は 340 mg/kg 群の雌を除くと 2.6～4.6 時間で遊離体と同程度であったが、ピーク濃度が高かったため、AUC は遊離体の 52～120 倍高かった。340 mg/kg 群の雌では半減期が 20 時間と長く、AUC は遊離体よりも 230 倍高かった<sup>1)</sup>。

雌雄のマウスに 34 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中で本物質の遊離体は 0.3～0.5 時間でピーク濃度に達した後に 1.3～4.2 時間の半減期で血漿中から消失した。一方、遊離体+抱合体の血漿中濃度は 0.3 時間でピークに達し、0.8 時間の半減期で血漿中から消失したが、遊離体に比べてピーク濃度は 30～38 倍、AUC は 12～23 倍高かった<sup>1)</sup>。

雌雄のラット及びマウスに 34 mg/kg を単回静脈内投与し、その結果を上記 34 mg/kg の経口投与の結果と比較したところ、本物質の生物学的利用能はラットの雄で 0.9%、雌で 1.0%、マウスの雄で 5.6%、雌で 3.1%であり、いずれも非常に低い値であった<sup>1)</sup>。

雄のラットに <sup>14</sup>C でラベルした本物質を 3.4、34、340 mg/kg で単回強制経口投与した結果、72 時間でそれぞれ投与した放射活性の 1.4、4.3、5.2%が尿中に、80、77、73%が糞中に排泄され、組織への残留は 0.2、0.6、1.5%であり、消化管を除くと肝臓で最も高かった。雌では、34 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 15%が尿中に、65%が糞中に排泄され、雄に比べて尿中排泄割合が高かったが、組織への残留は 0.7%で雄と同様に低く、組織の中では肝臓で高かった。また、雌雄のラットに 34 mg/kg を単回静脈内投与した結果、72 時間で雄は 0.6%を尿中に、76%を糞中に、雌は 7.9%を尿中に、71%を糞中に排泄し、経口投与時に比べて尿中排泄割合は雌雄とともに減少したが、糞中への排泄や体内残留は同程度であった。さらにカニユーレ処置した雄のラットに 340 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で 52%が胆汁中へ排泄され、排泄速度は 2～4.5%/時の直線関係にあった<sup>2)</sup>。

雌雄のマウスに 34 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で雄は投与した放射活性の 9.9%を尿中に、72%を糞中に、雌は 24%を尿中に、53%を糞中に排泄し、尿中排泄割合はラットと同様に雄に比べて雌で高かった。体内残留は雄で 0.9%、雌で 1.6%と低く、組織の中では雌雄ともに胆嚢で最も高かった。また、同様に 34 mg/kg を単回静脈内投与した結果、糞尿中への排泄割合や体内残留割合は経口投与時とほぼ同様であった<sup>2)</sup>。

上記の 340 mg/kg を経口投与した雄のラットの胆汁中では、放射活性の 90%以上が本物質のグルクロン酸抱合体であり、少量の硫酸抱合体、硫酸・グルクロン酸抱合体、グルクロン酸二重抱合体もあったが、本物質の未変化体は検出されなかった。一方、340 mg/kg を経口投与及び 34 mg/kg を静脈内投与した雄のラットの糞中では放射活性の 94～100%が本物質の未変化体であり、腸内での広範な脱抱合が示唆された。尿中では放射活性の 90%以上がグルクロン酸抱合体及びグルクロン酸二重抱合体であり、少量の未変化体も検出された<sup>2)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>3)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3,400 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、100、400、1,000 mg/kg/day を 14 日間 (7 日/週) 強制経口投与する予備試験では、1,000 mg/kg/day 群で体重減少を認めたことから、5 日目から投与量を 350 mg/kg/day に減じて継続した。その結果、1,000→350 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 1 匹が死亡又は瀕死となって安楽殺したが、残りの雌雄は体重増加に転じ、15 日目の剖検では雄で脾臓の萎縮、蒼白化と水腎症を呈する腎臓の肥大、前胃上皮の白色巣、精囊の萎縮、膀胱の発赤がみられ、雌では 1 匹で子宮の萎縮がみられたが、残りの 1 匹には異常がなかった。400 mg/kg/day 群でも雄 1 匹、雌 2 匹に一時的な体重減少がみられ、雌はその後回復したものの、雄では軽度の減少が続き、剖検では雌 1 匹でガス貯留による胃腸管の膨張がみられた。100 mg/kg/day 群では雌 2 匹にごく軽微な体重増加の抑制が一時的にみられた以外に異常はなかったことから、NOAEL は 100 mg/kg/day と考えられた<sup>4)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、30、100 mg/kg/day を 28 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群の雌及び 100 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、100 mg/kg/day 群の雄で白血球数、総コレステロール、アルブミンの減少、サイロキシシン (T4) の増加、雌でコリンエステラーゼ活性、総コレステロールの減少、総ビリルビン、T4 の増加に有意差を認めた。100 mg/kg/day 群の雄で腎臓及び副腎の相対重量の有意な増加を認め、100 mg/kg/day 群の雌雄 9 匹の大腸の管腔で拡張がみられた。病理組織検査では、100 mg/kg/day 群の雄の精巣でライディッシュ細胞の萎縮、副腎で束状帯の肥大、肝臓で肝細胞グリコーゲンの減少の発生率に有意差を認め、100 mg/kg/day 群の雄で骨髄及び脾臓の造血能低下、乳腺の萎縮、下垂体好塩基細胞の萎縮、雌の副腎で束状帯の肥大の発生率に増加がみられた<sup>5)</sup>。

この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day とする。

生殖・発生毒性については、各群の雄で精子への影響はなかったが、30 mg/kg/day 以上の群の雌で性周期の乱れがみられ、100 mg/kg/day 群で性周期の延長傾向がみられた<sup>5)</sup>。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を交尾前 14 日から交尾期間を通して雄に 42 日間、雌は妊娠、出産を通して哺育 4 日まで毎日強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 群の雌雄で投与後に流涎及び口周辺の汚れを認め、頻度は低いものの 30、100 mg/kg/day 群でもみられたが、行動機能検査の結果に異常はなかった。雄

の 300 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、100 mg/kg/day 群でも 3 週まで有意な抑制がみられた。雌では 1 週目に 300 mg/kg/day 群で軽度の体重減少、100 mg/kg/day 群で有意な体重増加の抑制がみられた。雄の 300 mg/kg/day 群でヘモグロビン濃度及び赤血球数の有意な減少を認め、血清では 100 mg/kg/day 以上の群でアルブミン及び総コレステロールの減少、ALT の上昇、300 mg/kg/day 群で血液尿素窒素の増加に有意差を認めたが、雌の血球成分や生化学成分に影響はなく、雌雄の尿にも影響はなかった。雄の 300 mg/kg/day 群で精巣及び精巣上体の絶対重量減少、肝臓、副腎の相対重量増加、精巣上体の相対重量減少に有意差を認めたが、雌の臓器重量に影響はなかった。病理組織検査では、30 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、100 mg/kg/day 以上の群の雄の前立腺で分泌量の減少、乳腺で管状腺胞状分化 (tubuloalveolar differentiation)、300 mg/kg/day 群の雄の腎臓で好塩基性尿細管及び尿細管の拡張、雌の乳腺で腺過形成、卵巣で卵胞嚢胞の発生率に有意な増加、100 mg/kg/day 以上の群の雄の精巣でライディッヒ細胞の萎縮を認めた<sup>4)</sup>。

この結果から、一般毒性については、30 mg/kg/day を雄で LOAEL、雌で NOAEL とする。生殖・発生毒性については、300 mg/kg/day 群の雌 2 匹において、性周期の異常が認められ、300 mg/kg/day 群の雌 1 匹で休止期が継続し、交尾が成立しなかった。300 mg/kg/day 群の別の雌は性周期の延長が認められた。この雌は、交尾は成立したが妊娠しなかった。100 及び 30 mg/kg/day 群の雌においては、影響は認められなかった。各群の交尾率に有意差はなかったが、300 mg/kg/day 群の雌は 1 匹も妊娠せず、100 mg/kg/day 群では 7 匹が妊娠し、別の雌 3 匹は交尾は成立したが妊娠しなかった。また、100 mg/kg/day 群の 1 匹では交尾の兆候を示し、剖検で黄体と着床痕の存在を確認したが、この雌は生存仔を出産しなかった。この雌の病理学的検査において、子宮に壊死の痕跡が残っていた。30 mg/kg/day 群では雌 2 匹が妊娠しなかった。なお、100 mg/kg/day 以下の群では黄体数や着床数、胚死亡率、仔の出生率や生存率、体重、正面正向反射検査結果などに影響はなく、一般状態や剖検にも影響はなかった<sup>4)</sup>。

この結果から、生殖・発生毒性について親で LOAEL を 30 mg/kg/day、仔で NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 15 匹を 1 群とし、0、937.5、1,875、3,750、7,500 及び 15,000 ppm (妊娠 6 日～21 日の飼料消費量及び飼料中濃度の測定値から、本物質の摂取量はそれぞれ約 56、144、368 及び 618 mg/kg/day) を妊娠 6 日から授乳 28 日まで混餌投与した結果、すべての群の親動物は曝露開始後数日以内に平均体重の有意な減少が認められた。授乳期間中、すべての曝露群の群平均体重は、授乳開始時の対照群と比較して有意に減少した。生殖・発生毒性については、曝露群において、生存仔を産んだ親動物の割合、妊娠期間、性比に及ぼす本物質の影響は認められなかった。また、曝露群では 1 産仔あたりの初期平均体重が対照群と比較して減少する傾向を示し、授乳 1 日目の産仔の平均体重は 937.5、3,750、7,500 ppm 群で対照群と比較して有意に減少した。また、曝露群では対照群と比較して、1 腹あたりの平均生存数が少ない。この結果から、改変型一世代試験の曝露濃度は 338、1,125、3,750 ppm と選択された<sup>6)</sup>。

この結果から、親の一般毒性について、LOAEL を 56 mg/kg/day とする。また、生殖・発生



毒性について、LOAEL を 56 mg/kg/day とする。

ウ) 交尾後の Sprague-Dawley ラット雌各 35 匹に対し、0、338、1,125、3,750 ppm (F<sub>0</sub> 雌について妊娠 6 日～21 日の飼料消費量及び飼料中濃度の測定値から、本物質の摂取量はそれぞれ約 24、81、279 mg/kg/day) の本物質を妊娠 6 日から授乳 28 日まで混餌投与した。F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代は親動物を介した曝露に加え、離乳後も同濃度で直接投与された。

F<sub>0</sub> 雌においては、生存率や明確な臨床所見への影響はみとめられなかったが、3,750 ppm 群では妊娠中の体重増加が有意に抑制された。また、この影響に伴い、F<sub>1</sub> 仔の出生時体重は低下し、その影響は成長期を通じて継続した。

F<sub>1</sub> 世代では、1,125 ppm 以上の群で雌雄の体重減少が認められ、3,750 ppm 群の一部では膈の奇形や精巣異常が報告された。さらに、全曝露群において繁殖成績の悪化が認められ、特に 3,750 ppm 群では妊娠個体が皆無であり、多くの雌で発情異常(持続発情)が観察された。加えて、血中脂質濃度や血液学的指標に異常が認められた。

F<sub>2</sub> 世代の評価は 338 及び 1,125 ppm 群に限定され、出生前評価においては、着床数や黄体数の減少、生後の発育指標(開膈、精巣下降、包皮と亀頭の分離など)の異常、さらには発育遅延や形態異常(外性器奇形、脳室拡大など)が認められた。

また、本物質は F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代において臓器重量に影響を与え、特に生殖器の低形成が顕著であった。薬物動態解析の結果からは、胎仔や新生仔への移行性が高く、早期発育段階では抱合代謝が未熟であることが示された<sup>6)</sup>。

この結果から、生殖・発生毒性の LOAEL を F<sub>0</sub> 親動物について 338 ppm (24 mg/kg/day)、F<sub>1</sub> 仔動物について 338 ppm (28 mg/kg/day)、F<sub>2</sub> 仔動物について 338 ppm (32 mg/kg/day) とする。

エ) 雌の CD-1 マウス 19 匹を 1 群とし(対照群は 15 ないし 13 匹)、300 µg/kg/day を 14 日間、及び 28 日間連続して強制経口投与した結果、体重及び子宮相対重量には有意な変化はなかったが、本物質の曝露群において、子宮内膜収縮を引き起こし、上皮の高さが減少し、腺の数が増加した<sup>7)</sup>。

オ) 本物質については、いくつかの内分泌攪乱作用を示唆するスクリーニング試験の報告がある。たとえば、Feng ら (2012) では、本物質 0、2、10、50、200 mg/kg/day を 14 日間経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の雄のラットにおいて、血清テストステロン等のホルモンの変動や精巣における遺伝子発現の抑制が観察されている<sup>8)</sup>。また、Yamasaki ら (2003) による子宮肥大試験では、本物質 0、8、40、100 mg/kg/day を 3 日間連続で皮下投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群で子宮重量が有意に増加した。また、ハーシュバーガー試験で本物質 0、50、200、600 mg/kg/day を生後 56 日目から 10 日間投与した結果、600 mg/kg/day 群では、毒性影響が出たため途中で用量を 400 mg/kg/day に減じたが、対照群に比較して亀頭重量が有意に増加した<sup>9)</sup>。しかし、これらの試験は短期間のスクリーニング試験であり、内分泌攪乱作用による健康影響の発現に関する明確な因果関係は示されていない。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 女性を対象とし、本物質の尿中濃度と健康影響との関連を調べた研究では、中国で実施されたコホート研究<sup>10)</sup>において、妊娠前正常体重群 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 23$ ) における本物質の高濃度群（上位 33.4%、尿中濃度  $\geq 0.036 \mu\text{g/L}$ ）で妊娠糖尿病のオッズ比が 1.70 (95% CI: 1.08–2.67) と報告されている。妊娠初期尿中濃度（比重補正後）の幾何平均値は  $0.030 \mu\text{g/L}$  (95% CI: 0.028–0.031)、検出率は 42.6 % であり、中央値 (IQR) は検出下限未満（検出下限未満, 0.049）であった。

多嚢胞性卵巣症候群については、中国で実施された症例対照研究<sup>11)</sup>で、ロジスティック回帰分析の結果、本物質の尿中濃度を自然対数変換した値が 1 単位増加するごとの調整オッズ比が 1.07 (95% CI: 1.02–1.13) を示した。また、最高四分位群 ( $> 0.35 \mu\text{g/g Cr}$ ) ではオッズ比 1.89 (95% CI: 1.31–2.37)、P-trend = 0.02 と有意な関連が認められている。尿中濃度の中央値 (IQR) は、0.09 (0.01, 0.35)  $\mu\text{g/g Cr}$  であった。

さらに、原因不明の反復流産に関しては、中国の症例対照研究<sup>12)</sup>において、最高四分位群 ( $> 0.36 \mu\text{g/g Cr}$ ) のオッズ比が 2.08 (95% CI: 1.53–2.83)、P-trend = 0.03 と報告されている。混合曝露解析においても、本物質は寄与率 25.1% を占める主要因子の一つとされている。尿中濃度の中央値 (IQR) は、0.09 (0.01, 0.36)  $\mu\text{g/g Cr}$  であった。

なお、これらの研究ではいずれも曝露評価が尿中濃度のみに基づいていることに留意が必要である。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### ② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>6, 13)</sup>、及び大腸菌<sup>6)</sup>で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>14)</sup>。S9 無添加のヒト末梢血単核細胞で DNA 傷害を誘発し<sup>15)</sup>、S9 無添加のヒト肝癌細胞 (HepG2) で DNA 傷害を誘発した報告<sup>16)</sup>、誘発しなかった報告<sup>13)</sup>があった。S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で染色体異常<sup>14)</sup>を

誘発しなかったが、異数性<sup>14)</sup>、細胞形質転換<sup>17)</sup>を誘発し、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）で小核<sup>18)</sup>を誘発した。

イ) *in vivo* 試験系については、混餌投与した雌雄のラットにおいて、末梢血小核試験における小核赤血球の頻度に有意な増加は認められず、陰性であった。また、PCE（未成熟赤血球）比率にも有意な変化はなく、本物質が赤血球造血に影響を及ぼさないことが示唆された<sup>6)</sup>。

### ③実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

### ④ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day（体重増加の抑制）を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 1.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ア) 経口曝露

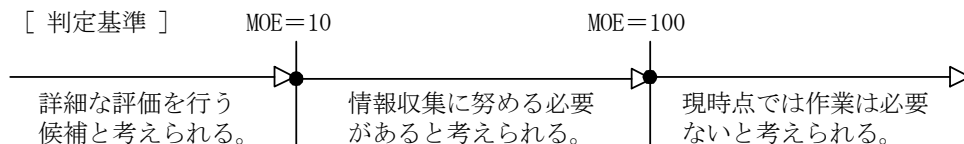
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.000015 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00040 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 1.0 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 250,000 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	1.0 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000015 µg/kg/day 未満程度	0.00040 µg/kg/day 程度		250,000



#### 【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で  $0.00084 \mu\text{g/kg/day}$  程度であったが、参考としてこれと無毒性量等  $1.0 \text{ mg/kg/day}$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 120,000 となる。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

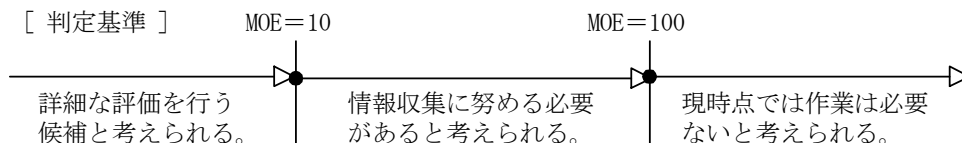
#### イ) 吸入曝露

##### 【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



#### 【総合的な判定】

本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく、排出量及び移動量は得られなかったため、大気への届出排出量に基づく大気中濃度の推定はできなかった。しかし、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測では環境中では大気中に分配する割合は小さいと予測されている。

この物質の大気への排出経路や存在形態の知見はないが、特別な排出経路や存在形態、曝露経路等が存在しないという条件において、総合的な判定としては、吸入曝露の情報収集を進める必要性は低いと考えられる。

ただし、今後、本物質の曝露経路や存在形態等に関して新たな知見が得られた際には必要に応じて検討することとする。

# 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
藻類等		○	<b>52</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		<b>&gt; 808</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
		○	1,300	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	IC <sub>20</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)- 186111
		○	< 1,680	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,680	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
		○	< 1,680	<i>Nannochloropsis gaditana</i>	真正眼点藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,680	<i>Nannochloropsis gaditana</i>	真正眼点藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
		○	< 1,680	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロン藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		< 1,680	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンドロン藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)- 191962
	○		3,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	IC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)- 186111
甲殻類等		○	5.3*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	MATC MOR	21	C	C	1)- 188280
		○	<b>230</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)- 186111
	○		<b>2,700</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)- 186111
	○		3,050	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)- 188280
魚類		○	<b>25</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (F0 世代胚)	NOEC REP / MOR (F1 世代)	120+清水 7	B	B	1)- 176946

## 3 4, 4'-[2, 2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチリデン]ビスフェノール (別称: ビスフェノール AF)

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
			32* <sup>1</sup>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	MATC MOR/GRO	5	B	—	1)- 191457
			34	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT	4	B	—	2)- 2025112
			320* <sup>1</sup>	<i>Oryzias melastigma</i>	インドメダカ (胚)	MATC HAT	12	B	—	1)- 191450
			1,160	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 189369
			1,490* <sup>2</sup>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 188358
			1,600	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	1)- 188247
			2,040	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	—	2)- 2025203
	○		<b>2,470</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)- 2025203
その他	○		4.37	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	2)- 2025098
		○	≥49* <sup>3</sup>	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	NOEC MOR/REP/GRO	28 (F0 世代) +21 (F1 世代)	C	C	2)- 2025119
	○		<b>968*<sup>3</sup></b>	<i>Planorbella pilsbryi</i>	ヒラマキガイ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)- 2025119

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験はある程度信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可、  
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値はある程度採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IC<sub>50</sub> (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、  
IC<sub>20</sub> (20% Inhibitory Concentration) : 20%阻害濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration) : 最大許容濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、  
MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*<sup>1</sup> 文献から NOEC と LOEC の幾何平均値を算出した

\*<sup>2</sup> 文献から算出した平均値

\*<sup>3</sup> 文献から算出した毒性値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-1</sup>。設定試験濃度は 0 (対照区)、62.5、124、250、500、1,000 µg/L (公比 2) であった。試験には AAP 培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の算術平均値) は、0 (検出限界未満)、52.2、119、200、398、808 µg/L であり、設定濃度の 80~96% であった。最高濃度区においても 50% 以上の生長阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 808 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 52.2 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Tisler ら<sup>1)-186111</sup> は、ISO の試験方法 (ISO 6341、2012) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.90、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、8.0、12.0 mg/L であった。試験用水には、Elendt M4 培地 (硬度約 250 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,700 µg/L であった。

また、Tisler ら<sup>1)-186111</sup> は ISO の試験方法 (ISO 10706、2000) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.11、0.23、0.45、0.90、1.8 mg/L (公比約 2) であった。試験用水には、Elendt M4 培地 (硬度約 250 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度から 20% 以上低下することはなかった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 230 µg/L であった。

## 3) 魚 類

Ren ら<sup>2)-2025203</sup> は、OECD テストガイドライン No.203 (1992) 及び中国の試験方法 (GB/T 27861-2011) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、1、2、2.5、3、4、5、6 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 180~190 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱イオン水が、助剤として 0.01~0.5% (v/v) のアセトンが用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,470 µg/L であった。

また、Shi ら<sup>1)-176946</sup> はゼブラフィッシュ *Danio rerio* 胚を用いて、長期毒性試験を実施した。試験は半止水式 (受精後 14 日後までは 24 時間ごとに換水、その後は 1 日当たり半分容量換水) で実施され、設定試験濃度は 0 (助剤対照区)、5、25、125 µg/L (公比 5) であった。試験溶液の調製には、100 µL/L のエタノールが用いられた。曝露 120 日間後は清水に移し 7 日間飼育した。繁殖阻害 (受精率) 又は F1 世代の致死率に関する無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 25 µg/L であった。

## 4) その他の生物

Gilroy ら<sup>2)-2025119</sup> は、OECD テストガイドライン No.243 を参考に、ヒラマキガイ科 *Planorbella pilsbryi* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.01、0.1、1、10、100、1,000、3,200 µg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水

として炭酸カルシウムを強化した脱塩素処理水が、助剤として 0.02% (v/v) のエタノールが用いられた。被験物質の実測濃度 (対照区及び助剤対照区は除く) は、0.48、0.23、2、5.2、37、486、1,930 µg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 968 µg/L であった。

## (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

## (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験で得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	808 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	2,700 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	2,470 µg/L
その他	<i>Planorbella pilsbryi</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	968 µg/L

アセスメント係数: 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いて最も小さい可能性がある値 (甲殻類等の 808 µg/L 超) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 8.0 µg/L 超が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	52 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	230 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	120 日間曝露 + 清水 7 日間 NOEC (繁殖阻害 / F1 世代の致死)	25 µg/L

アセスメント係数: 10 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (魚類の 25 µg/L) をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 2.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 2.5 µg/L を採用する。



#### （4）生態リスクの初期評価結果

##### 【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.00038 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は、淡水域で 0.010 µg/L 程度、海水域では 0.00070 µg/L 程度であった。PEC と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域で 0.004、海水域では 0.0003 となる。

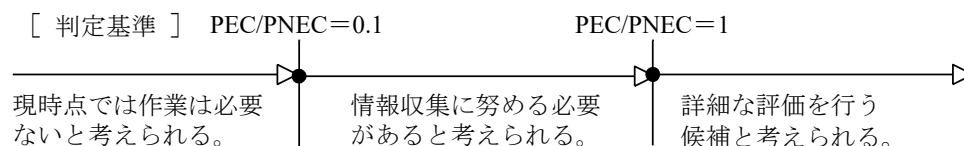
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00038 µg/L 未満程度 (2022) [限られた地域で 0.0056 µg/L 未満程度の報告がある (2019)]	0.010 µg/L 程度 (2022) [限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2019)]	2.5 µg/L	0.004
公共用水域・海水	0.00038 µg/L 未満程度 (2022)	0.00070 µg/L 程度 (2022)		0.0003

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



##### 【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.021 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.008 であった。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられた。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) シーエムシー出版(2019): 2020 年版ファインケミカル年鑑: 418-420.
- 2) European Chemicals Agency (2025): ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4' - [2, 2, 2 - trifluoro - 1 - (trifluoromethyl)ethylidene]diphenol, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.22 現在).
- 3) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 5) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 6) Jiachen Shi et al.(2016):Uptake,depuration and bioconcentration of bisphenolAF(BPAF) in whole-body and tissues of zebrafish (Danio rerio), Ecotoxicology and Environmental Safety, 132 : 339-344 [ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4' - [2, 2, 2 - trifluoro - 1 - (trifluoromethyl)ethylidene]diphenol, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.22 現在).]
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 9) 経済産業省: 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.04.17 現在).
- 10) 化学工業日報社(2025): 17625 の化学商品: 992-993.

### (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2024): 令和 5 年度版化学物質と環境 (2022 年度 (令和 4 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書), (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) Mahiro Gomi, Kaoruko Mizukawa, Hideshige Takada (2022): Monitoring of phenolic endocrine disrupting chemicals by direct acetylation method: Pollution status in Tokyo rivers in 2016–2019 and estimation of their sources. Environmental Monitoring and Contaminants Research. 2:1-13.
- 4) Chunyang Liao, Fang Liu, Hyo-Bang Moon, Nobuyoshi Yamashita, Seun Yun, Kurunthachalam Kannan (2012): Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. Environmental Science & Technology. 46:11558-11565.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Waidyanatha S, Black SR, Aillon K, Collins B, Patel PR, Riordan F, Sutherland V, Robinson VG, Fernando R, Fennell TR. (2019): Toxicokinetics and bioavailability of bisphenol AF following oral

- administration in rodents: a dose, species, and sex comparison. *Toxicol Appl Pharmacol.* 373: 39-47.
- 2) Waidyanatha S, Mathews JM, Patel PR, Black SR, Snyder RW, Fennell TR. (2015): Disposition of bisphenol AF, a bisphenol A analogue, in hepatocytes *in vitro* and in male and female Harlan Sprague-Dawley rats and B6C3F1/N mice following oral and intravenous administration. *Xenobiotica.* 45: 811-819.
  - 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
  - 4) Harlan Laboratories Ltd. (2010): 4,4'-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropane-2,2-diyl) diphenol: Oral (gavage) combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test in the rat (OECD 422 1996 with recovery groups). Project number: 2701/0003.
  - 5) Umano T, Tanaka R, Yamasaki K. (2012): Endocrine-mediated effects of 4,4'-(hexafluoroisopropylidene) diphenol in SD rats, based on a subacute oral toxicity study. *Arch Toxicol.* 86: 151-157.
  - 6) NTP (2022): NTP Developmental and reproductive toxicity technical report on the modified one-generation study of Bisphenol AF (CASRN 1478-61-1) administered in feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) rats with prenatal, reproductive performance, and subchronic assessments in F<sub>1</sub> offspring. DART Report 08.
  - 7) Wu X, Yang X, Tian Y, Xu P, Yue H, Sang N. (2023): Bisphenol B and bisphenol AF exposure enhances uterine diseases risks in mouse. *Environ Int.* 173: 107858.
  - 8) Feng Y, Yin J, Jiao Z, Shi J, Li M, Shao B. (2012): Bisphenol AF may cause testosterone reduction by directly affecting testis function in adult male rats. *Toxicol lett.* 211: 201-209.
  - 9) Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K, Takatsuki M. (2003). Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology.* 183: 93-115.
  - 10) Zhang W, Xia W, Liu W, Li X, Hu J, Zhang B, Xu S, Zhou Y, Li J, Cai Z, Li Y. (2019): Exposure to bisphenol a substitutes and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 262.
  - 11) Zhan W, Tang W, Shen X, Xu H, Zhang J. (2023): Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovarian syndrome in women of childbearing age: A multicenter case-control study. *Chemosphere.* 313: 137463.
  - 12) Ao J, Huo X, Zhang J, Mao Y, Li G, Ye J, Shi Y, Jin F, Bao S, Zhang J. (2022): Environmental exposure to bisphenol analogues and unexplained recurrent miscarriage: A case-control study. *Environ Res.* 204: 112293.
  - 13) Fic A, Žegura B, Sollner Dolenc M, Filipič M, Peterlin Mašič L. (2013): Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol.* 64: 189-200.
  - 14) Tsutsui T, Tamura Y, Suzuki A, Hirose Y, Kobayashi M, Nishimura H, Metzler M, Barrett JC. (2000): Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *Int J Cancer.* 86: 151-154.

- 15) Mokra K, Kuźmińska-Surowaniec A, Woźniak K, Michałowicz J. (2017): Evaluation of DNA-damaging potential of bisphenol A and its selected analogs in human peripheral blood mononuclear cells (*in vitro* study). Food Chem Toxicol. 100: 62-69.
- 16) Hercog K, Maisanaba S, Filipič M, Sollner-Dolenc M, Kač L, Žegura B. (2019): Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. Sci Total Environ. 687: 267-276.
- 17) Kanai H, Barrett JC, Metzler M, Tsutsui T. (2001): Cell-transforming activity and estrogenicity of bisphenol-A and 4 of its analogs in mammalian cells. Int J Cancer. 93: 20-25.
- 18) Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M. (1997): Interference with microtubules and induction of micronuclei *in vitro* by various bisphenols. Mutat Res. 390: 21-31.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 176946 : Shi,J., Z. Jiao, S. Zheng, M. Li, J. Zhang, Y. Feng, J. Yin, and B. Shao (2015): Long-Term Effects of Bisphenol AF (BPAF) on Hormonal Balance and Genes of Hypothalamus-Pituitary-Gonad Axis and Liver of Zebrafish (*Danio rerio*), and the Impact on Offspring. Chemosphere 128:252-257.
- 186111 : Tisler,T., A. Krel, U. Gerzelj, B. Erjavec, M.S. Dolenc, and A. Pintar (2016): Hazard Identification and Risk Characterization of Bisphenols A, F and AF to Aquatic Organisms. Environ. Pollut. 212:472-479.
- 188247 : Moreman,J., O. Lee, M. Trznadel, A. David, T. Kudoh, and C.R. Tyler (2017): Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. Environ. Sci. Technol. 51(21): 12796-12805.
- 188280 : Chen,S., X. Li, H. Li, S. Yuan, J. Li, and C. Liu (2021): Greater Toxic Potency of Bisphenol AF than Bisphenol A in Growth, Reproduction, and Transcription of Genes in *Daphnia magna*. Environ. Sci. Pollut. Res. 28(20): 25218-25227.
- 188358 : Yang,Y., T.L. Tang, Y.W. Chen, W.H. Tang, and F. Yang (2020): The Role of Chorion Around Embryos in Toxic Effects of Bisphenol AF Exposure on Embryonic Zebrafish (*Danio rerio*) Development. Estuar. Coast. Shelf Sci. 233:11 p.
- 189369 : Gao,Y., A.J. Li, W.J. Zhang, S.C. Pang, Y. Liang, and M.Y. Song (2022): Assessing the Toxicity of Bisphenol A and Its Six Alternatives on Zebrafish Embryo/Larvae. Aquat. Toxicol. 246:9 p.
- 191450 : Huang,Z., J. Gao, Y. Chen, Z. Huan, Y. Liu, T. Zhou, and Z. Dong (2023): Toxic Effects of Bisphenol AF on the Embryonic Development of Marine Medaka (*Oryzias melastigma*). Environ. Toxicol. 38(6): 1445-1454.
- 191457 : Zhang,Y., T. Li, C. Pan, I.A. Khan, Z. Chen, Y. Yue, and M. Yang (2022): Intergenerational Toxic Effects of Parental Exposure to Bisphenol AF on Offspring and Epigenetic Modulations in Zebrafish. Ecotoxicol. Environ. Saf. 823:9 p.
- 191962 : Sendra,M., I. Moreno-Garrido, and J. Blasco (2023): Single and Multispecies Microalgae

Toxicological Tests Assessing the Impact of Several BPA Analogues Used by Industry. Environ. Pollut. 333:12 p.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2025098 : Cohenour, J. Kadie, W.C. Maloney, C. Cilliers, S. M. Schuh (2019): Bisphenol A, Bisphenol AF, Di-n-butyl Phthalate, and 17 $\beta$ -estradiol Have Shared and Unique Dose-dependent Effects on Early Embryo Cleavage Divisions and Development in *Xenopus Laevis*. Reproductive Toxicology 84: 65-74.

2025112 : Gyimah, E., H. Xu, S. Fosu, J. Kenneth M.X. Dong, O. Akoto, E. Issaka, and Z. Zhang (2024): Gene Expression Patterns and DNA Methylation of Neuron and Pancreatic  $\beta$ -cell Developments in Zebrafish Embryos Treated with Bisphenol F and AF. Heliyon 10(13) e33805.

2025119 : McNabney, C. Venier, V. Pham-Ho, É.C. Montreuil Strub ÉC, S.A. Ravary, R.S. Prosser, S.A. Robinson (2025): Toxicity and Bioconcentration of Bisphenol A Alternatives in the Freshwater Pulmonate Snail *Planorbella Pilsbryi*. Environ Sci Pollut Res 32(9): 5186-5199.

2025203 : Ren, W.J., Z. Wang, X.H. Yang, J.N. Liu, Q. Yang, Y.W. Chen, and S.B. Shen (2017): Acute Toxicity Effect of Bisphenol A and Its Analogues on Adult and Embryo of Zebrafish. J. Ecol. Rural Env. 33(4):372-378.

3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylidene]diphenol; bisphenol AF, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10 full, Registration role: Lead) (2025.10.29 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental study (2007)

## [4] フラン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：フラン

(別の呼称：1-オキサ-2,4-シクロペンタジエン、フルフラン、オキソール、ジビニレン  
オキシド)

CAS 番号：110-00-9

化審法官報公示整理番号：5-3334

化管法管理番号：377

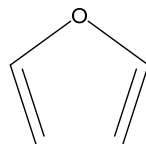
RTECS 番号：LT8524000

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O

分子量：68.07

換算係数：1 ppm = 2.78 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で芳香がある揮発性物質である<sup>1)</sup>。

融点	-85.58℃ <sup>2)</sup> 、-85.61℃ <sup>3)</sup> 、-86℃ <sup>4)</sup> 、-85℃ <sup>4)</sup>
沸点	31.3℃ (101 kPa) <sup>2), 4)</sup> 、31.36℃ (101 kPa) <sup>3), 5)</sup> 、32℃ (101 kPa) <sup>5)</sup>
密度	0.9514 g/cm <sup>3</sup> (20℃) <sup>2)</sup>
蒸気圧	80.0 × 10 <sup>3</sup> Pa (25℃) <sup>2), 3)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.34 (pH 不明) <sup>2), 6)</sup> 、1.35 (pH 不明) <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.0 × 10 <sup>4</sup> mg/1,000g (25℃) <sup>2)</sup> 、1.00 × 10 <sup>4</sup> mg/L (25℃) <sup>3)</sup> 、 1 × 10 <sup>4</sup> mg/L (25℃) <sup>4)</sup> 、1.58 × 10 <sup>4</sup> mg/L <sup>4)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 4 %、GC 3 %

(試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>7)</sup>

嫌氣的分解

未順化の微生物を用いた嫌氣的条件での分解半減期は 28～112 日とされている<sup>8)</sup>。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $41 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：0.13～1.3 日 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し、1 日を 12 時間として推定)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $2.4 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：1.1～6.7 日 (オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し推定)

硝酸ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.4 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：3.4 分 (硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>11)</sup>と仮定し推定)

加水分解性

加水分解の基を持たない<sup>8)</sup>。

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される化学物質)<sup>12)</sup>

生物濃縮係数(BCF)：

(0.9) ～ (1.5) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：1.0 mg/L)<sup>13)</sup>

< 3.2 ～ (13) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.1 mg/L)<sup>13)</sup>

(備考：カッコで表示した値は参考値)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：28.9 ～ 31.4 (海外土壌)<sup>14)</sup>

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

フランは、天然にも存在し、マツやマツヤニ、トウモロコシの穂軸やたばこの煙、木を燃

やした際の煙や排気ガスの中などに含まれることが知られている<sup>1)</sup>。

フラン及びアルキルフラン類は、食品を加熱したときに食品中のアスコルビン酸、アミノ酸、糖類、不飽和脂肪酸、カロテノイド等が前駆体となり、複数の経路により生成され、様々な加熱済み食品中に微量に存在している<sup>16)</sup>。

## ② 用 途

本物質は、合成樹脂や他の化学物質を合成する際の原料、溶剤や工業用洗浄剤として使われている<sup>1)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、2021 年（令和 3 年）10 月 20 日に公布された化学物質排出把握管理促進法（化管法）対象物質見直しにより、第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質（管理番号：377、政令番号：110）に指定された。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1008）に指定されていた。



## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は、2021年に公布された化管法の対象物質見直しにより第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質に指定された。第二種指定化学物質は排出量及び移動量の届出が求められていないため、2023年度以降のデータは公表されていない。同法に基づき公表された直近2022年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2)</sup>から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2022 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	6	0	0	0	0	0	-	-	-	-	6	-	6

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)			
化学工業	(100%)	6	0	0	0	0	0				
								届出	届出外		
								100%	-		

本物質の2022年度における環境中への総排出量は0.006 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。届出排出量の排出源は、化学工業(100%)であった。

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表2.2に示す<sup>1)</sup>。

表 2.2 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

年度	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
2022	6	0	0	0	0	0					6	0	6
2021	16	0	0	0	0	0					16		16
2020	11	0	0	0	0	0					11	0	11
2019	4	0	0	0	0	0					4	0	4
2018	4	0	0	0	0	0					4	0	4
2017	15	0	0	0	0	890					15	0	15
2016	2,301	0	0	0	0	0	18				2,301	18	2,319
2015	2,219	0	0	0	18	0	18				2,219	18	2,237
2014	1,918	0	0	0	18	0	33				1,918	33	1,951
2013	1,933	0	0	0	33	1	37				1,933	37	1,970

### (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル<sup>3)</sup>を用いて予測した。予

測の対象地域は、2022 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった千葉県（大気への排出量 0.006 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域	
	環境中	大 気
	千葉県	千葉県
大 気	97.7	97.7
水 域	2.2	2.2
土 壌	0.1	0.1
底 質	0.0	0.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、表 2.4.2 に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	<b>0.034</b>	0.042	0.0079	<b>0.11</b>	0.00089	20/20	全国	2021	4)
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 <sup>b)</sup> $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<b>&lt;0.038</b>	<0.038	<0.038	<b>&lt;0.038</b>	0.038	0/18	全国	2022	5)
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<b>&lt;0.038</b>	<0.038	<0.038	<b>&lt;0.038</b>	0.038	0/13	全国	2022	5)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 日本の一般人のフランの平均摂取量及び高摂取者摂取量は、2007年度調査において、それぞれ0.29 µg/kg/day、0.57 µg/kg/dayと推定されている<sup>6)</sup>。本物質は食品を加熱したときに生成し、様々な加熱済み食品中に存在することから、環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気                      µg/m <sup>3</sup>									
室内空気                              µg/m <sup>3</sup>									
食物                                      µg/g									
飲料水                                  µg/L									
地下水                                  µg/L									
土壌                                      µg/g									
公共用水域・淡水                  µg/L									
公共用水域・海水                  µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気と公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	<u>0.034 µg/m³ 程度</u> (2021) データは得られなかった	0.010 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.038 µg/L 未満程度 (2022)	データは得られなかった データは得られなかった <u>0.0015 µg/kg/day 未満程度</u>
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気 室内空気	<u>0.11 µg/m³ 程度</u> (2021) データは得られなかった	0.033 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.038 µg/L 未満程度 (2022)	データは得られなかった データは得られなかった <u>0.0015 µg/kg/day 未満程度</u>
最 大 値	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.034 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.11 µg/m³ 程度となった。

一方、本物質の排出量が届け出られた直近 2022 年度の大気への届出排出量をもとに、ブルーム・パフモデル<sup>7)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00071 µg/m³ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	0.010	0.033
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	参考値		
	公共用水域・淡水	<u>≤0.0015</u>	<u>≤0.0015</u>
	参考値		
食 物			
土 壤			

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には、予測最大曝露量は 0.0015 µg/kg/day 未満程度となった。

化管法に基づく本物質の排出量が届け出られた直近 2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、河川中濃度を推定しなかった。2013～2015 年度に下水道への移動量が届け出ら

れていたことがあるが、海域への排出または下水処理場を特定できないため、河川中濃度は推定しなかった。

本物質は濃縮性がない又は低いと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

なお、本物質は焙煎コーヒー、ベビーフードを含む缶詰・瓶詰食品、肉や野菜を含む食品等、様々な食品中に広く存在している<sup>8)</sup>。生成に関与している物質は、アスコルビン酸とその誘導体、高級不飽和脂肪酸、糖類、アミノ酸などが候補として提案されている<sup>8)</sup>。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。

本物質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.038 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく本物質の排出量が届け出られた直近 2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、河川中濃度を推定しなかった。2013～2015 年度に下水道への移動量が届け出られていたことがあるが、海域への排出又は下水処理場を特定できないため、河川中濃度は推定しなかった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.038 µg/L 未満程度 (2022)	0.038 µg/L 未満程度 (2022)
海 水	0.038 µg/L 未満程度 (2022)	0.038 µg/L 未満程度 (2022)

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 8 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 14% が未変化体として、26% が  $\text{CO}_2$  として呼気中に排泄されたが、未変化体のほとんど (11%) が 1 時間以内、 $\text{CO}_2$  のほとんどが 12 時間以内の排泄であった。尿中に 20%、糞中に 22% が排泄されたが、尿中排泄の約 2/3 が 12 時間以内の排泄であり、糞中排泄のほぼすべてが 12 時間以降の排泄であった。24 時間後の体内残留は 19% でそのほとんどが肝臓 (13%) にあり、次いで腎臓、血液、小腸、大腸に多かったが、量的には 1% 未満とわずかであった。肝臓からは 1.8 日の半減期で消失したが、血液中では単回投与後 8 日間ほぼ一定の濃度でみられた。8 mg/kg/day の 8 日間投与では、最終投与から 24 時間後の体内濃度は単回投与時に比べて肝臓で 4 倍、腎臓、血液で 6 倍増加し、8 日間の尿中排泄割合は単回投与時 (20%) から 33% に増加したが、糞中排泄割合は単回投与時とほぼ同じであった。単回投与から 24 時間後までの尿中には少なくとも 10 個の代謝物ピーク (未同定) がみられ、8 日間投与時の尿中代謝物ピークとの間に明らかな違いはみられなかった<sup>1)</sup>。

イヌに本物質 140~210 ppm を吸入させて呼気を測定した実験では、気道での滞留は 95% であった。滞留率は吸入濃度の上昇に伴い増加したが、呼吸回数の増加により 91% まで減少した<sup>2)</sup>。

本物質はフラン環の開環を含む酸化反応によって  $\text{CO}_2$  へと代謝されるとともに<sup>1)</sup>、肝臓の CYP2E1 を介してシス-2-ブテン-1,4-ジオール (BDA) へと代謝され、BDA やそのグルタチオン抱合体 (GSH-BDA) がアミノ酸やタンパク質、DNA と結合して多様な代謝物を生成する代謝経路が想定されている<sup>3~7)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>8)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ウサギ	経口	LDLo	234 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	234 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	3,398 ppm [9,450 mg/m <sup>3</sup> ] (1 hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	2,800 mg/m <sup>3</sup> (2 hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	3,000 mg/m <sup>3</sup>
ラット	吸入	LCLo	1,500 mg/m <sup>3</sup> (4 hr)
ラット	吸入	LCLo	1,800 mg/m <sup>3</sup>
ラット	吸入	LCLo	4,200 mg/m <sup>3</sup>
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	120 mg/m <sup>3</sup> (1 hr)
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	3,000 mg/m <sup>3</sup> (2 hr)
マウス	吸入	LCLo	2,000 mg/m <sup>3</sup> (2 hr)
マウス	経皮	LDLo	100 pph (30 min)

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は皮膚、眼、気道を刺激することがある。吸入すると咽頭痛、咳、胸部圧迫感、息切れ、息苦しさを生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛みを生じる<sup>9)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、4、8、15、30、60 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、15 mg/kg/day 以上の群の雄及び 60 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、60 mg/kg/day 群の雄 9 匹、雌 4 匹が死亡した。15 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓、腎臓で相対重量の有意な増加を認め、肝臓では 4 mg/kg/day 以上の群の雌雄で胆管の過形成、4 mg/kg/day 以上の群の雄及び 8 mg/kg/day 以上の群の雌で胆管線維症、クッパー細胞の色素沈着、8 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞の変性、15 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝細胞の巨細胞化、壊死の発生率に有意な増加を認めた。腎臓では 60 mg/kg/day 群の雌雄で尿細管の拡張や壊死の発生率に有意な増加を認め、60 mg/kg/day 群の雄の胸腺及び精巣、雌の卵巣で萎縮の発生率も有意に高かった<sup>10)</sup>。

この結果から、LOAEL を雌雄で 4 mg/kg/day（曝露状況で補正：2.9 mg/kg/day）とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.03、0.12、0.5、2.0、8.0 mg/kg/day を 90 日間（5 日/週）強制経口投与した結果、一般状態や体重に影響はなかった。2.0 mg/kg/day 以上の群の雄の血清で ALP の有意な上昇がみられ、雌では ALT が有意に減少し、8.0 mg/kg/day 群の雄で ALT、雌で AST が有意に減少した。8 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓絶対重量の有意な増加を認め、剖検では 8.0 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で明瞭な形態学的変化（小さくて硬い結節や表面の凹凸など）がみられたが、その他の臓器の外観に異常はなく、重量への影響もなかった。また、雌雄の生殖器に影響はなかった。肝臓では 0.12 mg/kg/day 群の雌雄で尾状葉に軽度の組織学的病変が認められ、それ以上の群では用量依存的に尾状葉の軽度の病変から尾状葉と左葉の広範な胆管線維症へと進行し、病変が右側葉の縁にも見られた個体もあった。0.12 mg/kg/day 以上の群の雄及び 0.5 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞の色素沈着、0.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 2.0 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞の細胞質の好塩基性、2.0 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝細胞の核大小不同、2.0 mg/kg/day 以上の群の雄及び 8.0 mg/kg/day 群の雌で胆管過形成、8.0 mg/kg/day 群の雌雄で胆管線維症の発生率に有意な増加を認めた。なお、雄の血清では 0.12 mg/kg/day 以上の群でサイロキシシン（T4）、トリヨードサイロニン（T3）の有意な上昇がみられ、雌の血清では T4 の用量反応関係の傾向は認められたが有意差は得られず、甲状腺の組織には変化がなかった<sup>11)</sup>。

この結果から、NOAEL を雄で 0.03 mg/kg/day（曝露状況で補正：0.02 mg/kg/day）、雌で 0.12 mg/kg/day（曝露状況で補正：0.09 mg/kg/day）とする。

ウ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、2、4、8、15、30 mg/kg/day、雌に 0、4、8、15、30、60 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、4 mg/kg/day 群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌の各 1 匹が死亡した。60 mg/kg/day 群の雌で活動低下又は不活動、雄で体重増加の有意な抑制を認めた。15 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認め、30 mg/kg/day 群の雄及び 15 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞の変性、30 mg/kg/day 群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の

雌で肝細胞の巨細胞化、壊死、30 mg/kg/day 以上の群の雌で胆管の過形成、クッパー細胞の色素沈着、胆管線維症の発生率に有意な増加を認めた。また、雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>10)</sup>。

この結果から、NOAEL を雌雄で 8 mg/kg/day (曝露状況で補正：5.7 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 16 匹を 1 群とし、0、0.03、0.12、0.5、2.0、8.0 mg/kg/day を 90 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、一般状態や体重、血液に影響はなかった。8.0 mg/kg/day 群の雌雄で血清 ALT 活性の有意な上昇を認め、8.0 mg/kg/day 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量は有意に高かった。各群の 4～5 匹で実施した肝臓の組織検査では、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄のほぼ全数で肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞の色素沈着や炎症を認め、雌雄の 2 mg/kg/day 以上の群で細胞質の好塩基性の増加、8 mg/kg/day 群で胆管過形成の発生率に増加がみられた。また、雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>12)</sup>。

この結果から、NOAEL を雌雄で 0.5 mg/kg/day (曝露状況で補正：0.36 mg/kg/day) とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague Dawley ラット (F<sub>0</sub>) 雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、1、2.5、5、10 mg/kg/day を雄では 70 日間、雌では 14 日間強制経口投与し、その後交配させた拡張世代生殖毒性試験 (OECD テストガイドライン 443 に準拠) を行った。F<sub>0</sub> 雄には交配中も曝露を継続し、F<sub>0</sub> 雌には妊娠中及び授乳中も曝露を継続した。5 mg/kg/day 以上の群の雌雄で繁殖前の体重増加が有意に減少し、雌では 10 mg/kg/day 群で妊娠期間中の体重増加も有意に減少したが、5 mg/kg/day 以上の群で授乳期間中の体重増加が有意に増加した。F<sub>0</sub> 動物では、10 mg/kg/day 群の雌雄で足が広がり、10 mg/kg/day 群の雄で頭部が傾いた。F<sub>1</sub> 世代において、出生後 0 日 (PND 0)、PND 4、PND 7、PND 14、PND 21、PND 28 における総出生仔数及び生存仔数は、10 mg/kg/day 群で有意に減少した。PND 4 の仔の体重は 10 mg/kg/day 群で有意に低かったが、授乳期間中の F<sub>1</sub> 仔の生存率、性比に差は認められず、雌雄の肛門陰部間距離 (AGD)、雄の乳頭数 (NR)、包皮分離、雌の膣開口には影響はみられなかった。PND 70 においては、F<sub>1</sub> 世代 10 mg/kg/day 群の雄でテストステロン値、雌でエストロゲン値の減少がみられたが、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロンレベルの有意な差はなかった。F<sub>1</sub> 世代雄の 10 mg/kg/day 群で精巣重量、5 mg/kg/day 以上の群で 1 日の精子生産量が減少し、雌の 10 mg/kg/day 群で卵巣重量の減少、5 mg/kg/day 以上の群で発情周期の乱れが認められた。また、F<sub>1</sub> 世代 5 mg/kg/day 以上の群の雄では精巣の管腔径の拡大、雌では卵巣の嚢胞性卵胞の有意な増加が観察された<sup>13)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を親で 2.5 mg/kg/day、生殖・発生毒性の NOAEL を仔で 2.5 mg/kg/day とする。

イ) Wistar ラット 3 週齢～4 週齢の雄 8 匹を 1 群とし、0 (無処置、溶媒：コーン油)、2、4、8 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した結果、無処置群及び溶媒対照群と比較して全投与群で体重の変化は認められなかった。また、精巣及び精巣上体の絶対重量及び相対重量に影響は認められなかったが、8 mg/kg/day 群で前立腺の絶対重量及び相対重量の増加、精囊の絶対重量及び相対重量の減少が無処置対照群に対して有意に認められた。溶媒対照



群との比較では、血液学的に 2、4 mg/kg/day 群で赤血球数の増加、2 mg/kg/day 以上の群でヘモグロビン濃度の増加が認められた。精巣上体尾部の精子数及び精子形態には影響は認められなかったが、精巣においては 2 mg/kg/day 以上の群でセルトリ細胞の空胞化、4 mg/kg/day 以上の群で精細管の変性、4 mg/kg/day 群で精細管構造の乱れの増加、8 mg/kg/day 群で生殖細胞の脱落が認められた。また、精巣上体においては 2 mg/kg/day 以上の群で生殖細胞の脱落の増加が認められ、前立腺においては 2 mg/kg/day 群及び 8 mg/kg/day 群で単核球の浸潤の増加が認められた。精囊においては、8 mg/kg/day 群で分泌減少が認められた。形態学的評価の結果、8 mg/kg/day 群で前立腺上皮及び精細管上皮の高さの有意な減少が認められ、2、4 mg/kg/day 群で精巣上体の上皮の高さが減少し、管腔径が増加した。2 mg/kg/day 以上の群で精囊上皮の高さが減少し、精細管の管腔径が増加した。なお、精巣内のアポトーシス細胞数は無処置対照群に対して 2 mg/kg/day 以上の群で増加したが、溶媒対照群との比較は実施されていない<sup>14)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雄で 8 mg/kg/day 以上、生殖毒性の LOAEL を 2 mg/kg/day とする。

#### ④ ヒトへの影響

ヒトへの影響に関しては、知見が得られなかった。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1995)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP (1998)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (2001)	第 2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質 群 B 質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (2016)	4 発がん性物質の可能性はあるが、遺伝子傷害性がないか、あってもわずかな寄与しかない物質

#### ② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異の弱い誘発を認めた報告<sup>15)</sup>と、誘発を認めなかった報告<sup>16)</sup>があった。

S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した報告<sup>17)</sup>と、誘発

しなかった報告<sup>18,19)</sup>があった。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79-4H) 及びフランの代謝を促進するためにヒト CYP2E1 を導入したチャイニーズハムスター肺細胞 (V79-Mz) で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>19)</sup>。

S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)<sup>10)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-Mz)<sup>20)</sup>で姉妹染色分体交換を誘発した報告、S9 無添加でフランの代謝を促進するためにヒト CYP2E1 とヒト SULT1A1 を共発現させたチャイニーズハムスター肺細胞 (V79-Mz) で姉妹染色分体交換を誘発した報告<sup>20)</sup>があった。

S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常を誘発した報告<sup>10)</sup>と S9 無添加では誘発せず添加時のみに誘発した報告<sup>21)</sup>があった。また、S9 添加の有無にかかわらずヒトリンパ芽球様細胞株で染色体異常を誘発せず、ファンconi貧血患者 (DNA 鎖間架橋の修復機構を欠損) 由来のリンパ芽球様細胞株では S9 無添加で染色体異常を誘発せず、添加時のみ染色体異常を誘発した報告があった<sup>19)</sup>。

S9 添加の有無にかかわらずヒト末梢血リンパ球で小核を誘発しなかった報告<sup>22)</sup>と S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で小核を誘発しなかった報告<sup>18)</sup>があった。

S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) を誘発しなかった<sup>18)</sup>。

フランの反応中間体であるシス-2-ブテン-1,4-ジオール (BDA) においては、S9 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告<sup>23)</sup>があった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した報告<sup>18)</sup>と弱い誘発を認めた報告<sup>19)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-4H) で遺伝子突然変異の誘発を認めた報告<sup>19)</sup>があった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で小核を誘発した報告<sup>19)</sup>と、誘発しなかった報告<sup>18)</sup>があった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) を誘発したが、DNA クロスリンクを検出できるように改変したコメットアッセイでは DNA クロスリンク形成を示唆する結果は得られなかった<sup>18)</sup>。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの細胞分裂刺激後の脾細胞では小核を誘発した<sup>24)</sup>が、腹腔内投与、皮下投与したマウスの末梢血<sup>22)</sup>、経口投与したラットの末梢血<sup>25)</sup>、経口投与したラットの正常色素赤血球 (NCEs) と網赤血球 (RETs)<sup>26)</sup>、経口投与したラットの未成熟骨髄細胞<sup>27)</sup>において小核を誘発しなかった。

腹腔内投与したマウスの骨髄細胞において染色体異常が認められた<sup>10)</sup>が、経口投与したラットの骨髄細胞において染色体異常は認められなかった<sup>27)</sup>。また、経口投与したラットの脾臓において染色体異常が認められた<sup>27)</sup>。

経口投与したラットの肝細胞において DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) が認められた報告<sup>25,26)</sup>と、単回経口投与ではマウスの肝細胞において DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) が認められたが 4 週間反復経口投与では認められなかった報告<sup>28)</sup>があった。また、ラットの肝細胞において最終投与後 24 時間では DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) は認められず、2 週間の回復期間後では認められた報告<sup>27)</sup>があった。経口投与したマウスの脾細胞<sup>24)</sup>、骨髄細胞<sup>25,27)</sup>、末梢血<sup>27)</sup>においては DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) は認められなかった。

改変コメットアッセイにより、高用量を単回経口投与したマウスの肝細胞では DNA 移動の

抑制が観察され DNA クロスリンク形成を示唆する結果が得られた。一方、低用量を反復投与した場合には DNA クロスリンク形成を示唆する結果は得られなかった<sup>28)</sup>。ただし、このアッセイは間接的手法であり、特異性に限界があるため、得られた知見は参考的と位置づけるものとする。経口投与したラットの肝細胞でピリミジン塩基及びプリン塩基の酸化的 DNA 傷害の誘発が認められたが、骨髄細胞では認められなかった<sup>25)</sup>。

経口投与した Big Blue トランスジェニックラット<sup>26)</sup>、*gpt delta* トランスジェニックラット<sup>29)</sup>、Big Blue トランスジェニックマウス<sup>30)</sup>の肝細胞で遺伝子突然変異は認められなかった。経口投与したラットの赤血球<sup>26)</sup>、リンパ球<sup>26)</sup>において遺伝子突然変異は誘発されなかった。マウスの肝細胞でトランスバージョン型変異の増加が認められたが、多重比較で調整すると有意でなくなった<sup>30)</sup>。また、*gpt delta* トランスジェニックラット肝細胞の遺伝子欠失は認められなかった<sup>29)</sup>。

経口投与したラット、マウスの骨髄細胞において姉妹染色分体交換は認められず<sup>10, 27)</sup>、経口投与したラット、マウスの肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった<sup>31)</sup>。

経口投与や腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった<sup>10)</sup>。

### ③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、2、4、8 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で胆管癌、4 mg/kg/day 以上の群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫＋癌、雌で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫＋癌、雌雄で単球性白血病の発生率に有意な増加を認めた。このうち、胆管癌については 9、15 ヶ月時の検査でも 2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で有意な発生率の増加がみられた<sup>10)</sup>。

なお、Carthew ら（2010）は雄に発生した肝細胞腺腫＋癌の発生状況をもとに BMDL<sub>10</sub> を 1.28 mg/kg/day と算出している<sup>32)</sup>。これよりスロープファクターを試算すると  $7.8 \times 10^{-2}$  (mg/kg/day)<sup>-1</sup>であった。なお、BMDL<sub>10</sub>の曝露状況の補正については、記載がなかった。

非腫瘍性の影響については、8 mg/kg/day 群の雌雄では肝腫瘍による死亡又は瀕死となって屠殺が増加したことから、生存率は有意に低かった。一般状態に影響はなかったが、8 mg/kg/day 群の雄の体重は 73 週から一貫して低かった。9 ヶ月時の中間検査では 4 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血清ソルビトール脱水素酵素の有意な上昇、8 mg/kg/day 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の有意な減少を認め、15 ヶ月時の検査では 8 mg/kg/day 群の雄及び 4 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が有意に高かった。肝臓において、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄の胆管で多巣性慢性炎症、多発性嚢胞形成、多発性の線維化巣や過形成、化生、肝細胞で巨細胞化、空胞化、多発性の変性、多発性の結節性及び過形成、壊死、クッパー細胞の色素沈着の発生率に有意な増加を認めた。また、肝臓以外でも、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄の骨髄で過形成、脾リンパ節で拡張、2 mg/kg/day 以上の群の雄及び 8 mg/kg/day 群の雌で縦隔リンパ節の拡張、2 mg/kg/day 以上の群の雄及び 4 mg/kg/day 以上の群の雌の脾臓でうっ血、造血細胞の増殖、8 mg/kg/day 群の雄の縦隔リンパ節や脾リンパ節で過形成の発生率に有意な増加を認め、腎症の重症度は 2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で有意に増加した。これらの病変の多くは 9、15 ヶ月時の検査でもみられた<sup>10)</sup>。

この結果から、一般毒性の LOAEL を雌雄で 2 mg/kg/day（曝露状況で補正：1.4 mg/kg/day）

とする。

イ) Fischer 344 ラット雄 150 匹/群に 0、0.02 mg/kg/day、100 匹/群に 0.044、0.092 mg/kg/day、50 匹/群に 0.2、0.44、0.92、2 mg/kg/day を 104 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、2 mg/kg/day 群で精巣上体又は精巣における中皮腫の発生率に有意な増加を認め、一部のラットでは他の臓器においても中皮腫が確認された。肝細胞腺腫の発生率は用量依存的に増加傾向が見られたが、いずれの投与群でも対照群と比較して有意な増加は認められなかった。また、胆管癌の発生はいずれの群にもなかった。なお、0.44 mg/kg/day 群を除く 0.092 mg/kg/day 以上の群で単球性白血病の発生率に有意な増加がみられたが、それらはいずれも過去に実施した試験の対照群の発生率の範囲内にあった<sup>33, 34)</sup>。

なお、Von Tungeln ら (2017) は雄に発生した中皮腫の発生状況をもとに BMDL<sub>10</sub> を 1.44～1.53 mg/kg/day と算出している<sup>33)</sup>。これよりスロープファクターを試算すると  $6.5 \times 10^{-2} \sim 6.9 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$  であった。なお、BMDL<sub>10</sub> の曝露状況の補正については、記載がなかった。

非腫瘍性の影響については、体重や生存率に影響はなかった。肝臓では、0.2 mg/kg/day 以上の群で胆管線維症、0.44 mg/kg/day 以上の群で空胞化、0.92 mg/kg/day 以上の群でオーバル細胞過形成、再生性過形成、2 mg/kg/day 群で混合型変異肝細胞巣、胆管過形成、好塩基性変異肝細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。この他に、2 mg/kg/day 群で骨髄細胞過形成、白内障、前胃の水腫や上皮過形成、慢性活動性炎症、潰瘍の発生率に有意な増加を認め、軽度であったが大腿骨の線維性骨異形成症、腎臓の移行上皮過形成、脾リンパ洞拡張、副甲状腺過形成、精巣の石灰化も有意に増加していた。なお、10～20 匹/群に 36 週間、60 週間投与した試験でも、肝臓の病変の多くが発生率の有意な増加を示していた<sup>33, 34)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雄で 0.092 mg/kg/day (曝露状況で補正: 0.066 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌 50 匹/群に 0、2、4、8 mg/kg/day、100 匹/群に 0.5 mg/kg/day、75 匹/群に 1 mg/kg/day を 2 年間 (5 日/週) 強制経口投与して肝腫瘍の発生を調べた結果、4 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+癌、8 mg/kg/day 群で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。なお、肝臓被膜下の炎症は 1 mg/kg/day 以上の群、変異肝細胞巣は 4 mg/kg/day 以上の群で発生率が有意に高かったが、1、2 mg/kg/day 群での肝腫瘍の発生率には有意な増加はなかった<sup>35)</sup>。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA, 2011) は雌に発生した肝細胞腺腫+癌の発生状況をもとに導出した BMDL<sub>10</sub> 1.34 mg/kg/day を出発点 (POD: point of departure) とし、曝露状況で補正して 0.96 mg/kg/day と算出している<sup>36)</sup>。これよりスロープファクターを試算すると  $1.0 \times 10^{-1} (\text{mg/kg/day})^{-1}$  であった。

非腫瘍性の影響については、生存率への影響はなかったが、8 mg/kg/day 群で 89、101 週に体重増加の有意な抑制がみられた。4 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、1 mg/kg/day 以上の群で肝被膜下の病理組織像から評価された炎症の発生率及び、血清 ALT が有意に高く、その重症度は用量に依存して増加した。また、4 mg/kg/day 以上の群で変異肝細胞巣の発生率が有意に高かった<sup>35)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雌で 0.5 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 0.36 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、8、15 mg/kg/day を 104 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫+癌、雌で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+癌、15 mg/kg/day 群の雌で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。また、副腎では 8 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 群の雌で良性の褐色細胞腫の発生率が有意に高かった<sup>10)</sup>。これらの結果から、NTP (1993) はア) の雌雄 Fischer 344 ラット及び本項目エ) の雌雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスにおいて、明瞭な発がん性の証拠があると結論付けている<sup>10)</sup>。

なお、欧州食品安全機関 (EFSA, 2017) はウ) の知見と本項目エ) の結果を統合して、雌に発生した肝細胞腺腫+癌の発生状況をもとに BMDL<sub>10</sub> を 1.84 mg/kg/day、曝露状況で補正して 1.31 mg/kg/day と算出している<sup>37)</sup>。これよりスロープファクターを試算すると  $7.6 \times 10^{-2}$  (mg/kg/day)<sup>-1</sup> であった。

非腫瘍性の影響については、一般状態に影響はなかったが、雄の 8 mg/kg/day 群は 76 週、15 mg/kg/day 群は 11 週、雌の 15 mg/kg/day 群は 36 週頃から一貫して体重増加の抑制がみられ、8 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 群の雌で生存率は有意に低かった。肝臓では、8 mg/kg/day 以上の群の雌雄で細胞質空胞化や多発性過形成、混合細胞の細胞浸潤、胆管で慢性炎症、線維化、過形成、肝細胞の巨細胞化や変性、壊死、クッパー細胞の色素沈着、実質組織の多発性萎縮、15 mg/kg/day 群の雌雄で胆管拡張、雌の門脈域でリンパ系細胞の凝集の発生率に有意な増加を認めた。この他には、15 mg/kg/day 群の雌雄の副腎髄質で限局性過形成の発生率に有意な増加がみられた<sup>10)</sup>。

この結果から、一般毒性の LOAEL を雌雄で 8 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 5.7mg/kg/day) とする。

#### ④ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

### (4) 健康リスクの評価

#### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性についてはヒトでは知見が得られなかったが、ラット及びマウスを用いた経口投与の発がん性試験では、肝臓において用量依存的で有意な腫瘍の発生が認められている。遺伝子傷害性も考慮すると、閾値なしの発がん性についてもリスク評価の対象とすることが必要と判断されたことから、発がん性に閾値がないと考えられる場合についても検討を実施する。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.03 mg/kg/day (雌雄の肝尾状葉の軽度の組織学的病変、雄の肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞の色素沈着) を曝露状況で補正して 0.02 mg/kg/day とし、慢性曝露への補

正が必要なことから 10 で除した 0.002 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、実験動物に関する発がん性の知見(示した雌マウスの試験結果(肝細胞腺腫+肝癌)から求めた  $1.0 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  を採用する。本スロープファクターは JECFA (2011)<sup>36)</sup>が採用した Moser ら(2009)<sup>35)</sup>の試験に基づいて算出した。JECFA (2011)では、本物質を DNA 反応性があり遺伝毒性を持つ発がん作用物質とし、Moser ら(2009)<sup>35)</sup>の試験から得られた BMDL<sub>10</sub> 値を出発点(POD)とし、曝露状況で補正した値を用いて評価を行っている<sup>36)</sup>。今回検討した候補値の中で JECFA (2011) の BMDL<sub>10</sub> 値は、2 番目に低い値であったが、使用された BMD ソフトウェアやモデルの詳細、曝露補正について明確に記載されており、信頼性が高いと判断した。以上の理由から、本評価では JECFA (2011)で採用された BMDL<sub>10</sub> 値を曝露状況で補正した値を採用し、これを用いてスロープファクターを算出した。

一方、吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

### ア) 経口曝露

【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.0015 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.002 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 27 超となる。この MOE の値は判定基準の区分をまたいでいたが、これは曝露評価において、公共用水域・淡水の調査結果が検出限界値未満であることに由来する。一方、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると  $1.5 \times 10^{-7}$  未満となる。

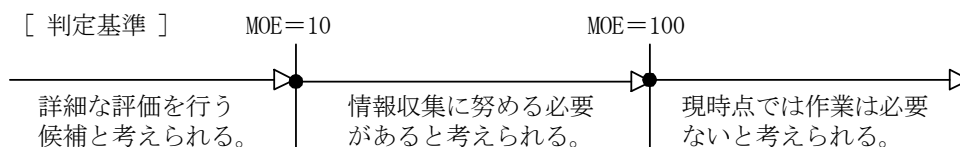
以上より、無毒性量等を用いた場合に MOE が判定基準の区分をまたぐため、健康リスクの判定はできなかった。

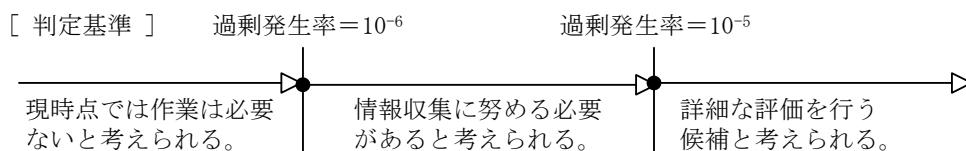
表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.002 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0015 µg/kg/day 未満程度	0.0015 µg/kg/day 未満程度			>27

表 3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD <sub>05</sub>	EPI
経口	飲料水	—	$1.0 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.0015 µg/kg/day 未満程度		$1.5 \times 10^{-7}$ 未満		—





### 【総合的な判定】

化管法に基づく 2013～2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、排出事業所由来する公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられる。また、2017 年以降は大気への排出も低く、大気から水域への分配割合の予測も 2.2% と低いとため、水域からの曝露量は高くないと考えられる。本物質は濃縮性がない又は低いと判断されているため、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定される。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

### イ) 吸入曝露

#### 【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

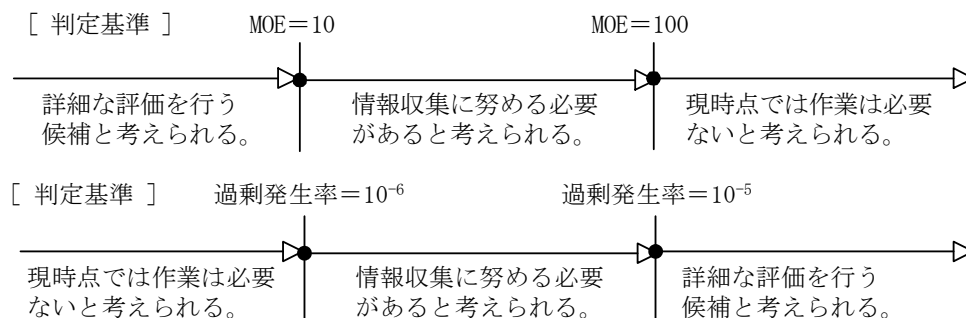
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.034 µg/m <sup>3</sup> 程度	0.11 µg/m <sup>3</sup> 程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気	0.11 µg/m <sup>3</sup> 程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—



### 【総合的な判定】

吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 0.007 mg/m<sup>3</sup> となり、参考として、これと一般環境大気の実測データからの予測最大曝露濃度 0.11 µg/m<sup>3</sup> 程度から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 1.3 となる。スロープファクターを吸入換算したユ

ニットリスクは  $3.1 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  となるため、これから算出したがん過剰発生率は  $3.4 \times 10^{-6}$  となる。

また、化管法に基づく 2022 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は  $0.00071 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、これと吸入換算した無毒性量等から算出した MOE は 200、がん過剰発生率は  $2.2 \times 10^{-8}$  であった。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

まずは吸入曝露換算した有害性データの妥当性を検証するとともに、発生源や排出源を調べ、大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。



## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>4,400</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		<b>&gt;58,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等	○		<b>110,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)
魚 類		○	8,270	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	33	C	C	1)-150898
	○		<b>61,000</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)-12448
	○		>120,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
	○		166,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	TLm MOR	2	D	C	3)- 2025208
その他	○		<b>2,970,000</b>	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	3)- 2019249

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

#### 1) 藻類等

環境省<sup>2)</sup>は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2006)、OECD テストガイドライン No.201 (2006) 及び OECD ガイダンス文書 No.23 (2000) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度区の試験原液含有率は、0 (対照区)、1.0、3.2、10、32、100% (公比 $\sqrt{10}$ ) であった。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は<0.094 (対照区)、0.62、1.8、4.4、17、58 mg/L であった。最高濃度区においても 50%以上の生長阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 58,000 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 4,400 µg/L であった。

#### 2) 甲殻類等

環境省<sup>2)</sup>は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2006)、OECD テストガイドライン No.202 (2004)、及び OECD ガイダンス文書 No.23 (2000) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区の試験原液含有率は、0 (対照区)、35、46、59、77、100% (公比 1.3) であった。試験用水には、硬度 44 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は<1.9 (対照区)、40、50、65、84、140 mg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 110,000 µg/L であった。

#### 3) 魚 類

Geiger ら<sup>1)-12448</sup> は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (2.69 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、109、181、302、504、840 mg/L (公比 1.67) であった。試験用水にはスペリオル湖水又は脱塩素水道水が用いられ、硬度は 44.5 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) であった。分析時の回収率で補正した被験物質の実測濃度は、1 連目 : 0 (対照区)、16、22、43、70、100 mg/L、2 連目 : 0 (対照区)、17、24、37、73、143 mg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 61,000 µg/L であった。

#### 4) その他の生物

Williams ら<sup>3)-2019249</sup> は、米国 ASTM の試験方法 (E-1439) に準拠して、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚催奇形性試験 (FETAX 試験) を実施した。試験は半止水式 (24 時間ごとに換水、蓋付き容器使用) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.5、10、20、30、40、50、60、80 mM (= 0、34、680、1,360、2,040、2,720、3,400、4,080、5,450 mg/L) であった。試験用水には FETAX 培地が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,970,000 µg/L であった。

## (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質については、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性及び藻類の慢性毒性において採用可能とされた信頼性のある実験値が得られているものの、甲殻類及び魚類の慢性毒性においては信頼性のある実験値が得られていない。そこで甲殻類及び魚類の慢性毒性について、予測手法を用いた生態毒性の推定ができるかどうか検討した（付属資料「フラン」参照）。

## 1) QSAR による生態毒性の推定

甲殻類慢性毒性及び魚類の慢性毒性において、一定の指標<sup>1</sup>を満たす QSAR 回帰式から、適用領域内<sup>2</sup>（許容されうる軽微な逸脱は含む）と判定された QSAR 予測値について（表 4.2）、その妥当性を検討した。

表 4.2 QSAR を用いた甲殻類及び魚類の慢性毒性予測結果の概要  
(KOWWIN による推定値 log Kow = 1.36 を用いた予測)

	QSAR 予測値 (95%予測区間) [µg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>
甲 殻 類	<b>2,700</b> (200 - 69,000)	21 d NOEC	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive	[0.00, 4.66]	0.88	10 (8)	0.76
	<b>3,600</b> (400 - 32,000)	21 d NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive	[0.80, 4.17]	0.83	7 (0)	0.64
	<b>3,600</b> (400 - 32,000)	21 d NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Fish, Daphnid	[0.80, 4.17]	0.83	7 (0)	0.64
	<b>9,260</b>	ChV	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	8 [-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)	—
魚 類	3,200 (200 - 4,900)	Chronic	KATE2025 v1.0	Cnos_X unreactive Fish Chronic	[1.52, 5.52]	0.76	12 (0)	0.68
	<b>19,100</b>	ChV	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	8 [0.49, 6.2]	0.74	46 (7)	—

QSAR 予測値（太字）：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値

95%予測区間：KATE2025 のみ記載

R<sup>2</sup>：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

( ) の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値 > 6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、クラスの構造定義に合致するものの QSAR 式の構築には使用されないデータ数。

Q<sup>2</sup>：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2025 のみ)

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値

Max log Kow: ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する log Kow では「No Effects at Saturation」と予測される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

フランは炭素と酸素で構成される複素環式芳香族であり、ECOSAR2.2（以下「ECOSAR」という）及び KATE2025 v1.0（以下「KATE」という）のいずれにおいても特異的に強い毒性は予

<sup>1</sup> KATE、ECOSAR に共通：決定係数 (R<sup>2</sup>) が 0.7 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以上。KATE のみ：leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q<sup>2</sup>) が 0.5 以上

<sup>2</sup> KATE、ECOSAR に共通：推定 logKow が QSAR を構築する参照物質の log Kow の最大値と最小値の間に存在する。  
KATE のみ：部分構造適用領域に対する判定が「in」又は「in (conditionally)」である

測されないクラスに分類された。魚類の慢性毒性 ECOSAR の「Neutral Organics クラス」では参照物質にフランそのものが含まれていたが、甲殻類の慢性毒性 ECOSAR の「Neutral Organics クラス」や KATE の甲殻類及び魚類の慢性毒性において分類されるクラスの参照物質中には、フランのように炭素と酸素で構成される複素環式芳香族は含まれていないことが確認された。

次に 3 生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性において、PNEC 導出に用いた実験値と指標を満たす QSAR 予測値の最小値を比較したところ、いずれのエンドポイントにおいても、PNEC 導出に用いた実験値と QSAR 予測値の最小値は 10 倍の範囲に収まり、かつ PNEC 導出に用いた実験値は QSAR 予測値の 95% 予測区間内に収まった。このことから、比較を行った他の生物種やエンドポイントにおいては特別な作用機構は推察されなかった。

以上より、フランが分類される QSAR クラスには、フランと構造が類似する参照物質は含まれていなかったが、QSAR クラスの分類や他の生物種やエンドポイントにおける有害性情報からは、フランの特別な作用機構は推察されなかった。したがって、フランの QSAR 予測値は概ね妥当であると考えられるが、予測値をそのまま「PNEC の参考値」の導出に使うことはせず、おおよその毒性傾向を示すべきと考えられた。QSAR 予測値は、甲殻類慢性毒性では 2,700～9,260 µg/L、魚類慢性毒性では 3,200～19,100 µg/L であった。

### (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

#### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	58,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	110,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	61,000 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	2,970,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最小確定値（魚類の 61,000 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 610 µg/L が得られた。

#### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	4,400 µg/L
-----	---------------------------------	-------------------	------------

アセスメント係数：100 [1 生物群（藻類等）の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値（藻類等の 4,400 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 44 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 44 µg/L を採用する。

## (4) 生態リスクの初期評価結果

## 【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.038  $\mu\text{g/L}$  未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.038  $\mu\text{g/L}$  未満程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.0008 未満となる。

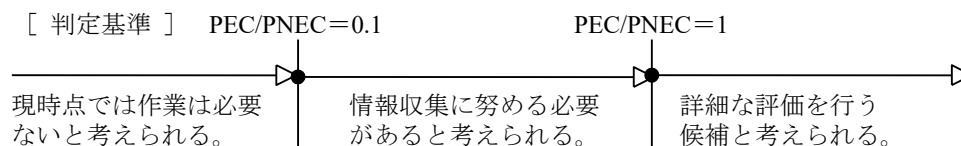
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

表 4.3 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	44 $\mu\text{g/L}$	< 0.0008
公共用水域・海水	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)		< 0.0008

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg であった。2013～2015 年度に下水道への移動量が届け出られていたことがあるが、海域への排出又は下水処理場は特定できなかった。

また、信頼性のある試験による実験値が得られていない甲殻類及び魚類の慢性毒性について QSAR による推定を検討したところ、QSAR 予測値は、甲殻類慢性毒性では 2,700～9,260  $\mu\text{g/L}$ 、魚類慢性毒性では 3,200～19,100  $\mu\text{g/L}$  であった。このことから、甲殻類及び魚類の慢性毒性は PNEC 導出の根拠データである藻類の慢性毒性実験値 (4,400  $\mu\text{g/L}$ ) とおおよそ同程度であると推察された。したがって、3 生物群の慢性毒性値が揃った場合のアセスメント係数 10 を藻類の慢性毒性実験値に適用すると、PNEC の参考値はおおよそ 440  $\mu\text{g/L}$  となる。この値に基づく PEC の比は 0.00008 未満であり、藻類の慢性毒性実験値に基づく元々の PNEC を用いた場合のリスク判定 (表 4.3) と変わらなかった。

以上より、総合的な判定も、現時点では作業の必要はないと考えられた。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2024) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質) , フラン (作成年 : 2012 年) (<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>, 2025.04.22 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 197.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 790.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 8.
- 7) 分解度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 418 - 419
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 84: 437-470.
- 12) 通産省公報 (1983.12.28) .
- 13) 濃縮度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 14) Barbara T. Walton et al.(1992): Soil Sorption of Volatile and Semivolatile Organic Compounds in a Mixture. Journal of Environmental Quality 21,552-558. [Donald Mackay et al. (2006) : Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM]
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.04.18 現在).
- 16) 食品安全委員会 (2022) : ファクトシート フラン及びアルキルフラン類

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6a.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html),2025.02.28 現在).
- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html), 2025.02.28 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2026) : 令和 7 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 令和 4 年度版化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2024) : 令和 5 年度版化学物質と環境 (2022 年度 (令和 4 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 6) 食品安全委員会 (2008) : 食品に含まれるフランに係る安全性評価情報に関する調査報告書 (平成 19 年度)
- 7) 経済産業省 (2019) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry — Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.3.
- 8) 食品安全委員会 (2008) : 食品に含まれるフランに係る安全性評価情報に関する調査報告書 (平成 19 年度) (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20080060001>, 2020.2.6 現在)

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Burka LT, Washburn KD, Irwin RD. (1991): Disposition of [<sup>14</sup>C] furan in the male F344 rat. J Toxicol Environ Health. 34: 245-257.
- 2) Egle JL Jr, Gochberg BJ. (1979): Respiratory retention and acute toxicity of furan. Am Ind Hyg Assoc J. 40: 310-314.
- 3) Peterson LA, Phillips MB, Lu D, Sullivan MM. (2011): Polyamines are traps for reactive intermediates in furan metabolism. Chem Res Toxicol. 24: 1924-1936.
- 4) Moro S, Chipman JK, Antczak P, Turan N, Dekant W, Falciani F, Mally A. (2012): Identification and pathway mapping of furan target proteins reveal mitochondrial energy production and redox regulation as critical targets of furan toxicity. Toxicol Sci. 126: 336-352.
- 5) Neuwirth C, Mosesso P, Pepe G, Fiore M, Malfatti M, Turteltaub K, Dekant W, Mally A. (2012): Furan carcinogenicity: DNA binding and genotoxicity of furan in rats in vivo. Mol Nutr Food Res. 56: 1363-1374.
- 6) Gates LA, Phillips MB, Matter BA, Peterson LA. (2014): Comparative metabolism of furan in rodent and human cryopreserved hepatocytes. Drug Metab Dispos. 42: 1132-1136.
- 7) Phillips MB, Sullivan MM, Villalta PW, Peterson LA. (2014): Covalent modification of cytochrome c by reactive metabolites of furan. Chem Res Toxicol. 27: 129-135.

- 8) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 9) IPCS (2014): International Chemical Safety Cards. 1257. Furan.
- 10) NTP (1993): Toxicology and carcinogenesis studies of furan (CAS NO. 110-00-9) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (Gavage studies). Technical Report Series. No.402.
- 11) Gill S, Bondy G, Lefebvre DE, Becalski A, Kavanagh M, Hou Y, Turcotte AM, Barker M, Weld M, Vavasour E, Cooke GM. (2010): Subchronic oral toxicity study of furan in Fischer-344 rats. *Toxicol Pathol.* 38: 619-630.
- 12) Gill S, Kavanagh M, Barker M, Weld M, Vavasour E, Hou Y, Cooke GM. (2011): Subchronic oral toxicity study of furan in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicol Pathol.* 39: 787-794.
- 13) Rehman H, Jahan S, Ullah I, Thörnqvist PO, Jabbar M, Shoaib M, Aman F, John N. (2020): Effects of endocrine disruptor furan on reproductive physiology of Sprague Dawley rats: An F1 extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS). *Hum Exp Toxicol.* 39: 1079-1094.
- 14) Karacaoğlu E, Selmanoğlu G. (2010): Effects of heat-induced food contaminant furan on reproductive system of male rats from weaning through postpuberty. *Food Chem Toxicol.* 48: 1293-1301.
- 15) Lee H, Bian SS, Chen YL. (1994): Genotoxicity of 1,3-dithiane and 1,4-dithiane in the CHO/SCE assay and the *Salmonella*/microsomal test. *Mutat Res.* 321: 213-218.
- 16) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8 (Suppl. 7): 1-119.
- 17) McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 12: 85-154.
- 18) Kellert M, Brink A, Richter I, Schlatter J, Lutz WK. (2008): Tests for genotoxicity and mutagenicity of furan and its metabolite *cis*-2-butene-1,4-dial in L5178Y tk<sup>+/±</sup> mouse lymphoma cells. *Mutat Res.* 657: 127-132.
- 19) Russo MT, De Luca G, Palma N, Leopardi P, Degan P, Cinelli S, Pepe G, Mosesso P, Di Carlo E, Sorrentino C, Musiani P, Crebelli R, Bignami M, Dogliotti E. (2021): Oxidative stress, mutations and chromosomal aberrations induced by in vitro and in vivo exposure to furan. *Int J Mol Sci.* 22: 9687.
- 20) Glatt H, Schneider H, Liu Y. (2005): V79-hCYP2E1-hSULT1A1, a cell line for the sensitive detection of genotoxic effects induced by carbohydrate pyrolysis products and other food-borne chemicals. *Mutat Res.* 580: 41-52.
- 21) Stich HF, Rosin MP, Wu CH, Powrie WD. (1981): Clastogenicity of furans found in food. *Cancer Lett.* 13: 89-95.
- 22) Durling LJ, Svensson K, Abramsson-Zetterberg L. (2007): Furan is not genotoxic in the micronucleus assay *in vivo* or *in vitro*. *Toxicol Lett.* 169: 43-50.
- 23) Peterson LA, Naruko KC, Predecki DP. (2000): A reactive metabolite of furan, *cis*-2-butene-1,4-dial, is mutagenic in the Ames assay. *Chem Res Toxicol.* 13: 531-534.



- 24) Leopardi P, Cordelli E, Villani P, Cremona TP, Conti L, De Luca G, Crebelli R. (2010): Assessment of *in vivo* genotoxicity of the rodent carcinogen furan: evaluation of DNA damage and induction of micronuclei in mouse splenocytes. *Mutagenesis*. 25: 57-62.
- 25) Ding W, Petibone DM, Latendresse JR, Pearce MG, Muskhelishvili L, White GA, Chang CW, Mittelstaedt RA, Shaddock JG, McDaniel LP, Doerge DR, Morris SM, Bishop ME, Manjanatha MG, Aidoo A, Heflich RH. (2012): *In vivo* genotoxicity of furan in F344 rats at cancer bioassay doses. *Toxicol Appl Pharmacol*. 261: 164-171.
- 26) McDaniel LP, Ding W, Dobrovolsky VN, Shaddock JG Jr, Mittelstaedt RA, Doerge DR, Heflich RH. (2012): Genotoxicity of furan in Big Blue rats. *Mutat Res*. 742: 72-78.
- 27) Neuwirth C, Mosesso P, Pepe G, Fiore M, Malfatti M, Turteltaub K, Dekant W, Mally A. (2012): Furan carcinogenicity: DNA binding and genotoxicity of furan in rats *in vivo*. *Mol Nutr Food Res*. 56: 1363-1374.
- 28) Cordelli E, Leopardi P, Villani P, Marcon F, Macrì C, Caiola S, Siniscalchi E, Conti L, Eleuteri P, Malchiodi-Albedi F, Crebelli R. (2010): Toxic and genotoxic effects of oral administration of furan in mouse liver. *Mutagenesis*. 25: 305-314.
- 29) Hibi D, Yokoo Y, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, Kijima A, Nohmi T, Nishikawa A, Umemura T. (2017): Lack of genotoxic mechanisms in early-stage furan-induced hepatocellular tumorigenesis in *gpt* delta rats. *J Appl Toxicol*. 37: 142-149.
- 30) Terrell AN, Huynh M, Grill AE, Kovi RC, O'Sullivan MG, Guttentplan JB, Ho YY, Peterson LA. (2014): Mutagenicity of furan in female Big Blue B6C3F1 mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 770: 46-54.
- 31) Wilson DM, Goldsworthy TL, Popp JA, Butterworth BE. (1992): Evaluation of genotoxicity, pathological lesions, and cell proliferation in livers of rats and mice treated with furan. *Environ Mol Mutagen*. 19: 209-222.
- 32) Carthew P, DiNovi M, Setzer RW. (2010): Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: example: furan (CAS No. 110-00-9). *Food Chem Toxicol*. 48(Suppl. 1): S69-74.
- 33) Von Tungeln LS, Walker NJ, Olson GR, Mendoza MC, Felton RP, Thorn BT, Marques MM, Pogribny IP, Doerge DR, Beland FA. (2017): Low dose assessment of the carcinogenicity of furan in male F344/N Nctr rats in a 2-year gavage study. *Food Chem Toxicol*. 99: 170-181.
- 34) NCTR (National Center for Toxicological Research). (2015): Two-year carcinogenicity bioassay of furan in F344 rats. Technical report for NCTR experiment No E2168.01 (Test No. E2168.02). 102 pp. Cited in: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2017): Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. *EFSA J*. 15: e05005.
- 35) Moser GJ, Foley J, Burnett M, Goldsworthy TL, Maronpot R. (2009): Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity). *Exp Toxicol Pathol*. 61: 101-111.
- 36) JECFA (2011): Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.
- 37) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2017): Risks for public health

related to the presence of furan and methylfurans in food. EFSA J. 15: e05005.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

12448 : Brooke, L.T., D.J. Call, D.L. Geiger, and C.E. Northcott (1984): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 1. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :414.

150898 : Call, D.J., and D.L. Geiger (1992): Subchronic Toxicities of Industrial and Agricultural Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). Volume I. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 318 p.

##### 2) 環境省 (2010) : 平成 21 年度 生態影響試験

##### 3) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2019249 : Williams, J.R., J.R. Rayburn, G.R. Cline, R. Sauterer, and M. Friedman (2014): Potential Protective Effect of L-Cysteine against the Toxicity of Acrylamide and Furan in Exposed *Xenopus laevis* Embryos: An Interaction Study. Journal of Agricultural and Food Chemistry 62(31): 7927-7938.

2025208 : 通商産業省 (1983): フラン (資料 No. K-528) のコイにおける濃縮度試験.

## [5] リン酸ジブチル=フェニル

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：リン酸ジブチル=フェニル

(別名：ジブチルフェニルホスファート、ジブタン-1-イル=フェニル=ホスファート、  
リン酸ジ-ノルマル-ブチル=フェニル、リン酸ジ-*n*-ブチル=フェニル)

CAS 番号：2528-36-1

化審法官報公示整理番号：3-4665 (ジブチル=フェニル=ホスファートを主成分 (65%  
以上) とする、ブチル=ジフェニル=ホスファート、  
ジブチル=フェニル=ホスファート及びトリブチル  
=ホスファートの混合物)

化管法管理番号：562

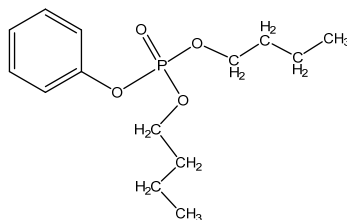
RTECS 番号：TB9626600

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>P

分子量：286.30

換算係数：1 ppm = 11.71 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は淡黄色透明の液体で、揮発性物質である<sup>1)</sup>。

融点	87.46°C (MPBPWIN <sup>2)</sup> により推定)
沸点	155°C (133 Pa) <sup>3)</sup>
密度	
蒸気圧	0.00186 Pa (25°C) (MPBPWIN <sup>2)</sup> により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.27 (pH 不明、精製水) <sup>4)</sup> 、4.27 (pH 不明) <sup>3)</sup>
酸解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	96 mg/L <sup>3)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (難分解性<sup>5)</sup>)

分解率：LC/MS 2% (平均値) (試験期間：4 週間)<sup>6)</sup>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $56 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>7)</sup>により推定)

半減期：1.1～11 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>8)</sup>と仮定して推定)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、冷暗所での 7 日後の残存率は 88.1% (調製濃度：20.0 ng/mL、pH = 7) だった<sup>9)</sup>。

生物濃縮性 (高濃縮性でない<sup>5)</sup>)

生物濃縮係数(BCF)：

35 (試験生物：コイ、試験期間：61 日間、試験濃度：0.05 mg/L)<sup>6)</sup>

20～54 (試験生物：コイ、試験期間：61 日間、試験濃度：0.005 mg/L)<sup>6)</sup>

(備考：試験サンプルとしては届出物質 (混合物) を使用し、定量対象は本物質のみとしている。)<sup>6)</sup>

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc)：930 (KOCWIN<sup>10)</sup> により推定)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 製造輸入量等

ジブチル=フェニル=ホスファートの主成分 (65%以上) とする、ブチル=ジフェニル=ホスファート、ジブチル=フェニル=ホスファート及びトリブチル=ホスファートの混合物の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>11)</sup>。

表 1.1 ジブチル=フェニル=ホスファートを主成分 (65%以上) とする、ブチル=ジフェニル=ホスファート、ジブチル=フェニル=ホスファート及びトリブチル=ホスファートの混合物の製造・輸入数量の推移<sup>a)</sup>

年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t)	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

## ② 用途

本物質の主な用途は、潤滑油の添加剤である<sup>1)</sup>。また、耐火性航空機油圧作動油に使用され<sup>12)</sup>、製品中に 20～70%含まれるとの情報がある<sup>13)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：562、政令番号：509）に指定されている。

リン酸エステル類は、人健康影響及び生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。ただし、要調査項目等調査マニュアル（平成12年12月）の有機リン酸エステル類の分析法において本物質は調査対象物質になっていない。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2023 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (2023 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)						排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)						総排出量の構成比(%)	
届出事業所無し						届出	届出外
						0%	-

本物質の 2023 年度における環境中への総排出量は 0 t であった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>2)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.2 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	1.2	91.1	1.1	2.0
土 壌	98.6	1.5	98.8	97.8
底 質	0.1	7.4	0.1	0.2

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3.1、表 2.3.2 に示す。

表 2.3.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>									
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u>&lt;0.00060</u>	<0.00060	<0.00060	<u>0.0021</u>	0.00060	2/18	全国	2017	4)
公共用水域・海水	μg/L	<u>&lt;0.00060</u>	<0.00060	<0.00060	<u>&lt;0.00060</u>	0.00060	0/3	神奈川県、 大阪府、 兵庫県	2017	4)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.3.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	公共用水域・淡水	0.00060 µg/L 未満程度 (2017)	<u>0.000024 µg/kg/day 未満程度</u>
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	公共用水域・淡水	0.0021 µg/L 程度 (2017)	<u>0.000084 µg/kg/day 程度</u>
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。



表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>≤0.000024</u>	<u>0.000084</u>
食 物			
土 壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量は 0.000024 μg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.000084 μg/kg/day 程度となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.0021 μg/L 程度、海水域では概ね 0.00060 μg/L 未満となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00060 μg/L 未満程度 (2017)	0.0021 μg/L 程度 (2017)
海 水	概ね 0.00060 μg/L 未満 (2017)	概ね 0.00060 μg/L 未満 (2017)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

本物質の体内動態、代謝に関して、知見は得られなかった。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>1)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,140 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,620 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,790 mg/kg
ラット	吸入	LC	> 7 mg/m <sup>3</sup>
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/kg

ヒトでの急性影響について、知見は得られなかった。

なお、ラットに単回強制経口投与した急性毒性試験では急性肺水腫や胃腸の運動亢進、下痢などがみられた<sup>1)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質製剤（CP-850、Monsanto Company より提供）を餌に添加して 0、10、30、100、300、600、1,000 mg/kg/day の用量で 4 週間投与した投与量設定のための予備試験では、投与後 1 週間で赤色尿が 100 mg/kg/day 群で 1 匹、600 mg/kg/day 群で 1 匹、1,000 mg/kg/day 群で 3 匹、褐色尿が 600 mg/kg/day 群で 1 匹観察された。その他の一般状態に投与による影響はなく、300 mg/kg/day 群の雄 1 匹が 1 週間以内に死亡した。300 mg/kg/day 以上の群の雌及び 600 mg/kg/day 以上の群の雄で体重の増加抑制を認めたが、剖検では投与に関連した肉眼的病変は認められなかった<sup>2)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群（対照群は 2 つの群にて構成）とし、本物質製剤（CP-850、Monsanto Company より提供）を餌に添加して 0、50、150、500 mg/kg/day の用量で 90 日間投与した結果、150 mg/kg/day 群で 2 匹、500 mg/kg/day 群で 1 匹に、頸部の腹側または側面の腫脹、硬結、瞳孔散大が認められ、対照群及び 500 mg/kg/day 群の雌各 1 匹、150 mg/kg/day 群の雌 2 匹が死亡し、そのうち 3 匹は 6 週目の採血後の死亡であった。500 mg/kg/day 群の雌で摂餌量の有意な減少、500 mg/kg/day 群の雌雄で体重の有意な低下を認め、50 mg/kg/day 以上の群の雌及び 50、500 mg/kg/day 群の雄で血小板の有意な減少、500 mg/kg/day 群の雌雄で総タンパク質、アルブミン、コレステロールの有意な増加を認めた。眼や尿の検査では投与に関連した影響はなく、剖検においても肉眼的病変は認められなかったが、150 mg/kg/day 以上の群の雄の肝臓で絶対及び相対重量の有意な増加、150 mg/kg/day

以上の群の雌の肝臓で相対重量の有意な増加、500 mg/kg/day 群の雌で肝臓の絶対重量の有意な増加、500 mg/kg/day 群の雌の腎臓で絶対重量の有意な減少を認めた。病理組織検査では、50 mg/kg/day 以上の群の雄で尿細管上皮の硝子滴変性が 15 匹中それぞれ 1、8、13 匹に認められ、150 mg/kg/day 以上の群の雌雄の膀胱で移行上皮過形成、雌雄の腎臓で尿細管管腔のタンパク質蓄積、500 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で多巣性の肝細胞変性と肝細胞肥大、雌の卵巣で間質細胞肥大の発生率増加が認められた<sup>3)</sup>。

この結果から、NOAEL を 50 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、5 mg/kg/day の用量で餌に混ぜて 90 日間投与した結果、各群で死亡はなく、一般状態や体重、血液、剖検、病理組織学的検査の結果にも投与による影響はなかった<sup>4)</sup>。

この結果から、NOAEL を 5 mg/kg/day 以上とする。なお、この試験で使用された物質は、ブチルジフェニルホスフェート 14%、トリブチルホスフェート 14%を含んでいた。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、5、50、250 mg/kg/day の用量で餌に混ぜて 91 日間投与した結果、全群で合計 5 匹が眼窩洞出血や事故で死亡又は安楽死したが、いずれも投与に関連した影響とは考えられず、投与による一般状態の変化は全動物でみられなかった。250 mg/kg/day 群の雌で試験期間を通じて体重の増加抑制を認め、雄でも 7 週目から 50 mg/kg/day 以上の群で体重の増加抑制傾向がみられた。250 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の有意な減少、総コレステロールの有意な増加を認めたが、総コレステロールの増加については背景データの範囲内であり、投与に関連した影響とは考えられなかった。血漿のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性は 50 mg/kg/day 以上の群の雌及び 250 mg/kg/day 群の雄、脳及び赤血球の AChE 活性は 250 mg/kg/day 群の雌で有意に低かった。250 mg/kg/day 群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌で肝臓相対重量の増加、腎臓の絶対重量の減少に有意差を認めたが、腎臓の重量の変化は偶発的なものと考えられ、剖検では投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。病理組織学的検査では、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 250 mg/kg/day 群の雌の膀胱で上皮過形成、粘膜下炎症の発生率の増加、250 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で脂肪化の発生率の増加、雄の肝細胞でグリコーゲンの貯蔵を表すと考えられる空胞化の発生率の減少を認めたが、肝臓の所見の生物学的意義は疑わしいと考えられている<sup>5,6)</sup>。

この結果から、雄の NOAEL を 5 mg/kg/day、雌の NOAEL を 50 mg/kg/day とする。なお、この試験で使用された物質は、少量のブチルジフェニルホスフェート、トリブチルホスフェートを含んでいた。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群 (対照群は 2 つの群にて構成) とし、本物質製剤 (CP-850、Monsanto Company より提供) を 0、3、30、300 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、一般状態や体重に投与による影響はなかったが、妊娠 11 日に 300 mg/kg/day 群の 1 匹が死亡し、剖検では鼻の周囲に少量の乾燥した赤色物

質、肝臓に顕著な分葉化、肺に軽度のうっ血、胸腔内に血液が認められ、死因は特定されなかった。各群の黄体数や着床数、吸収胚数、胎仔の生存数や体重、性比に投与による影響はなく、奇形や変異の発生率にも投与による影響はなかった<sup>7)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とし、生殖・発生毒性の NOAEL を母ラット及び胎仔で 300 mg/kg/day 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、5、50、250 mg/kg/day を交尾前 10 週から交尾、妊娠、授乳の各期間を通して餌に混ぜて投与した二世世代試験の結果、各群の一般状態に投与による影響はなく、死亡の発生もなかったが、250 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌雄で交尾前の投与期間に体重増加の有意な抑制を認めた。また、250 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌は妊娠、授乳期間を通して体重が有意に低かった。F<sub>0</sub> 仔世代の F<sub>1a</sub> の雌雄についても F<sub>0</sub> と同様に混餌投与し交配した。250 mg/kg/day 群の F<sub>1a</sub> 雄、50 mg/kg/day 以上の群の F<sub>1a</sub> 雌で交尾前の投与期間に体重増加の有意な抑制を認め、250 mg/kg/day 群の F<sub>1a</sub> 雌は妊娠、授乳期間を通して、50 mg/kg/day 群の F<sub>1a</sub> 雌は授乳期間において、体重が有意に低かった。F<sub>0</sub>、F<sub>1a</sub> の各群で雌雄の交尾率や受胎率に投与による影響はなかった。

仔への影響については、F<sub>1a</sub> 仔において 50 mg/kg/day 以上の群で 4 日生存率、離乳時生存率が有意に低く、F<sub>2</sub> 仔においては 250 mg/kg/day 群で離乳時生存率が有意に低く、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で離乳前の平均体重が対照群と比較して有意に低かった。250 mg/kg/day 群の F<sub>1a</sub> 仔の生存率の有意な低下を認めたことから、仔への毒性の経路を評価するため、F<sub>0</sub> 雌雄の 0、250 mg/kg/day 群について同様に投与し、得られた F<sub>1b</sub> 仔を哺育する母ラットを互いに入れ替えた群も追加して哺育させた結果、250 mg/kg/day 群の母ラットが哺育した対照群の F<sub>1b</sub> 仔でのみ、離乳時生存率が有意に低かった<sup>6,8)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を F<sub>0</sub> 雌雄で 50 mg/kg/day とし、生殖・発生毒性の NOAEL を F<sub>1</sub> 母ラット及び F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 仔で 5 mg/kg/day とする。なお、この試験で使用された物質は少量のブチルジフェニルホスフェート、トリブチルホスフェートを含んでいた。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 皮膚病の既往歴がない健康なボランティア 50 人（男性 32 人、女性 18 人）を対象とし、上腕部への本物質の 24 時間閉塞適用を週 3 回の頻度で 5 週間繰り返し、その 2 週間後に同じ部位に 24 時間閉塞適用するチャレンジテストを実施した。その結果、5 週間の期間内に皮膚に変化（紅斑、浮腫、小胞）がみられたのは 1 人だけであったが、チャレンジテストでは 4 人に陽性反応がみられた<sup>9)</sup>。

また、同様にしてボランティア 50 人（男性 7 人、女性 43 人）を対象にして 24 時間閉塞適用を 5 週間繰り返した後に、水で 1% に希釈した本物質を用いてチャレンジテストを実施した。その結果、5 週間の期間内に 8 人の皮膚に紅斑や浮腫、小胞、滲出がみられ、チャレンジテストでは 10 人に陽性反応がみられた<sup>10)</sup>。なお、この試験で使用された物質はブチルジフェニルホスフェート、トリブチルホスフェートを含んでいた。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### ② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>11~14)</sup>、大腸菌<sup>14)</sup>、酵母<sup>11)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>15)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)<sup>16)</sup>で遺伝子突然変異、ヒト末梢血リンパ球<sup>17)</sup>で染色体異常を誘発せず、ラット肝細胞 (初代培養)<sup>18)</sup>で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。

イ) *in vivo* 試験系では、腹腔内投与したラットの骨髄細胞<sup>19)</sup>で染色体異常を誘発しなかった。

#### ③ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

#### ④ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

### (4) 健康リスクの評価

#### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ)に示したラットの試験から得られた NOAEL 5 mg/kg/day (膀胱の上皮過形成、粘膜下炎症)を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除

した 0.5 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。  
 吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

### ア) 経口曝露

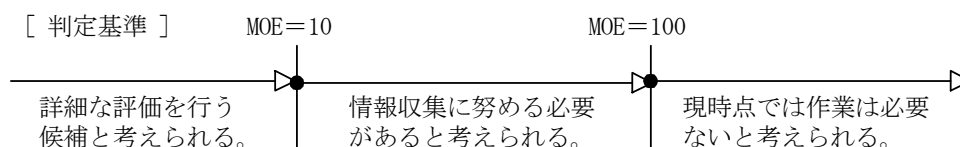
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.000024 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.000084 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.5 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 600,000 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000024 µg/kg/day 未満程度	0.000084 µg/kg/day 程度			600,000



### 【総合的な判定】

化管法に基づく 2023 年度の環境中への総排出量は 0 t であった。本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

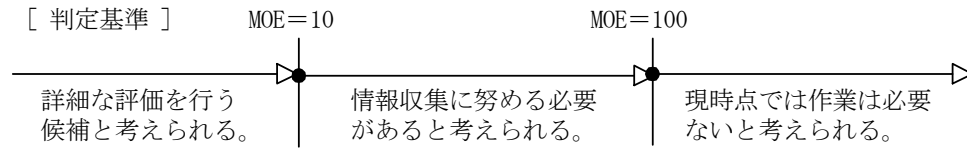
### イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



#### 【総合的な判定】

化管法に基づく 2023 年度の環境中への総排出量は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では、大気に排出した場合でもほとんど大気には分配されないと予測されている。したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	2,300 <sup>*1</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	— <sup>*2</sup>	—	2)
	○		8,100 <sup>*1</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	— <sup>*2</sup>	—	2)
甲殻類等		○	<b>92</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-18379
	○		<b>360</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-18379
	○		830 <sup>*1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	— <sup>*2</sup>	—	2)
魚類	○		1,300 <sup>*1</sup>	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC <sub>50</sub> MOR	4	— <sup>*2</sup>	—	2)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

MOR (Mortality) : 死亡

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 3 物質混合物の毒性値 (本物質そのものの毒性値ではない。本物質以外にリン酸ブチルジフェニル及びリン酸トリブチルが最大で 35% 混合している)

\*2 3 物質混合物を用いた毒性試験の信頼性は A (信頼できる) である



評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

#### 1) 甲殻类等

Adams と Heidolph<sup>1)-18379</sup> は、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、硬度 120～250 mg CaCO<sub>3</sub>/L の試験用水が用いられた。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 又はアセトンが最大量 1.0 mL/L で用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 360 µg/L であった。

また、Adams と Heidolph<sup>1)-18379</sup> は、Macek と Buxton により報告された試験方法 (1976) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は流水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び助剤対照区のほかに 5 濃度区であった。試験用水の硬度は 160～180 mg /L (CaCO<sub>3</sub> 換算) であった。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 又はアセトンが 0.1 mL/L 以下の濃度で用いられた。繁殖阻害 (親個体の死亡率) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 92 µg/L であった。

#### (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質の有害性情報に関しては、甲殻類について 1 文献から信頼できる急性毒性及び慢性毒性実験値が 1 つずつ得られているのみである。そこで、3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) の急性及び慢性毒性について、予測手法により生態毒性を推定し、甲殻類については、その結果が PNEC 導出に用いた実験値を補強する証拠の一つとして用いることができるか、その他の 2 生物群については、その結果をリスク評価に活用できるかどうか検討した (付属資料「リン酸ジブチル=フェニル」参照)。

#### 1) QSAR による生態毒性の推定

甲殻類慢性毒性及び魚類の慢性毒性において、一定の指標<sup>a</sup>を満たす QSAR 回帰式から、適用領域内<sup>b</sup>と判定された QSAR 予測値について (表 4.2 及び表 4.3)、その妥当性を検討した。

表 4.2 リン酸ジブチル=フェニルの QSAR を用いた急性毒性予測結果の概要  
(KOWWIN による推定値 log Kow = 4.11 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 (95%予測区間) [µg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>
藻類	1,230	96 h EC <sub>50</sub>	ECOSAR 2.2	Esters	6.4 [-0.18, 6.3]	0.79	28 (6)	—
	4,940	96 h EC <sub>50</sub>	ECOSAR 2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	6.4 [1.2, 4.7]	0.99	6 (3)	—

<sup>a</sup> KATE、ECOSAR に共通：決定係数 (R<sup>2</sup>) が 0.7 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以上。KATE のみ：leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q<sup>2</sup>) が 0.5 以上

<sup>b</sup> KATE、ECOSAR に共通：推定 logKow が QSAR を構築する参照物質の log Kow の最大値と最小値の間に存在する。  
KATE のみ：部分構造適用領域に対する判定が「in」又は「in (conditionally)」である

生物群	QSAR 予測値 (95%予測区間) [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>
甲 殻 類	<b>2,060</b>	48 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	5 [-2.7, 5]	0.77	98 (30)	—
	<b>2,810</b>	48 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR 2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	5 [1.2, 4.7]	0.96	7 (15)	—
	<b>3,690</b>	48 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR 2.2	Esters	5 [-0.67, 5.3]	0.81	47 (26)	—
魚  類	<b>1,830</b>	96 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters	5 [-0.18, 5.4]	0.79	102 (13)	—
	<b>2,630</b>	96 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	5 [-0.6, 4.7]	0.96	28 (12)	—
	<b>2,980</b>	96 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5 [-1.8, 5]	0.878	298 (55)	—
	<b>4,500</b> (1,000 - 20,000)	96 h LC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CNOSP_X_ phosphorus unreactive	[1.56, 4.70]	0.94	6 (9)	0.87

95%予測区間：KATE2025 のみ記載

R<sup>2</sup>：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

( ) の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値 &gt;6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、クラスの構造定義に合致するものの QSAR 式の構築には使用されないデータ数。

Q<sup>2</sup>：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2025 のみ)

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値

Max log Kow: ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する log Kow では「No Effects at Saturation」と予測される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

**QSAR 予測値** (太字)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値**QSAR 予測値** (太字下線)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値のうち、QSAR 式を構成している参照物質に本物質のようなリン酸エステル類が含まれており、生物活性物質等は含まれていないもの、参照物質の種類数が5以上であるもの (後述)

表 4.3 リン酸ジブチル=フェニルの QSAR を用いた慢性毒性予測結果の概要  
(KOWWIN による推定値 log Kow = 4.11 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 (95%予測区間) [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>
藻  類	<b>830</b> (58 - 12,000)	72 h NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus all	[1.63, 4.70]	0.74	9 (7)	0.64
	<b>1,390</b>	ChV	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	8 [-1.2, 5.9]	0.7	34 (5)	—
	<b>1,500</b> (420 - 5,400)	72 h NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	0.95	5 (7)	0.86
	<b>2,350</b>	ChV	ECOSAR 2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8 [1.2, 6.8]	0.96	7 (2)	—

	QSAR 予測値 (95%予測区間) [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>
甲 殻 類	<b>345</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8 [-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)	—
	<b>537</b>	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8 [-0.6, 7.3]	0.99	10 (2)	—
	<b>739</b>	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8 [0.59, 8.1]	0.8	27 (14)	—
魚 類	<b>367</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8 [0.49, 6.2]	0.74	46 (7)	—

95%予測区間：KATE2025 のみ記載

R<sup>2</sup>：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

( ) の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値 >6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、クラスの構造定義に合致するものの QSAR 式の構築には使用されないデータ数。

Q<sup>2</sup>：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2025 のみ)

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値

Max log Kow: ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する log Kow では「No Effects at Saturation」と予測される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

**QSAR 予測値** (太字)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値

**QSAR 予測値** (太字下線)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値のうち、QSAR 式を構成している参照物質に本物質のようなリン酸エステル類が含まれており、生物活性物質等は含まれていないもの、参照物質の種類数が 5 以上であるもの (後述)

ECOSAR 2.2 の「Neutral Organics クラス」及び「Esters クラス」について、実際に参照物質の構造を確認したところ、本物質のようなリン酸エステル類は含まれていなかったため、これら 2 クラスからの QSAR 予測値を採用するのは妥当ではないと判断した。また、藻類の慢性毒性 (表 4.3) における KATE 2025 ver.1.0 の「CNOSP\_X phosphorus all クラス」には、生物活性のある農薬等が参照物質に含まれているため、ここでは用いないこととした。

また、各 QSAR 式を構成している参照物質の毒性試験データ数 (n) が指標を満たしていても、実際の参照物質の種類数が 5 未満である場合には、そのクラスからの毒性予測値は採用しないこととした。

「Neutral Organics クラス」、「Esters クラス」、「CNOSP\_X phosphorus all クラス」以外で参照物質種類数が 5 以上の QSAR クラスについて、各 QSAR 式を構成している参照物質を確認したところ、それぞれリン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質が含まれていることが明らかであったため、当該クラスからの QSAR 予測値は妥当であり採用可能と判断した。

その結果、魚類急性毒性予測値は 2,630～4,500 μg/L、藻類慢性毒性予測値は 1,500～2,350 μg/L、甲殻類慢性毒性予測値は 537 μg/L とされた。

藻類及び甲殻類の急性毒性 QSAR 予測値と魚類の慢性毒性 QSAR 予測値については、各 QSAR 式を構成している参照物質の種類数が 5 未満であったり、参照物質に本物質のようなリン酸エステル類が含まれていなかったため、採用しなかった。

甲殻類の慢性毒性 QSAR 予測値 (537 μg/L) は、PNEC の導出に用いた慢性毒性実験値 (92 μg/L) の 10 倍の範囲に収まっていた。

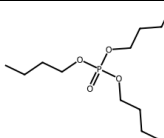
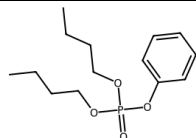
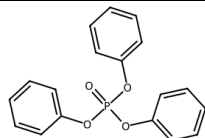
## 2) 類推による生態毒性の推定

「1) QSAR による生態毒性の推定」において、藻類及び甲殻類の急性毒性と魚類の慢性毒性については妥当性のある QSAR 予測値が得られなかったため、類似物質による類推により毒性予測を検討することとした。

本物質が分類される ECOSAR 2.2 の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」を構築している参照物質から、本物質と化学構造的に類似性が比較的高い物質を抽出した（表 4.4）。抽出した物質は、log Kow（予測値）の値が本物質（4.11）より小さいリン酸トリ *n*-ブチル（log Kow=3.82）と大きいリン酸トリフェニル（log Kow=4.70）である。

類似物質の毒性傾向を確認したところ、log Kow が大きいものあるいはフェニル基を持つものの方が毒性が高い（つまり毒性値が小さい）傾向がありそうなのが示唆された。しかし、甲殻類等の慢性毒性のように、log Kow が大きくフェニル基の数が多いリン酸トリフェニルよりも、log Kow が小さくフェニル基の数が少ないリン酸ジブチルフェニル（本物質）の方が毒性値が小さい例もあった。したがって、本物質の藻類及び甲殻類の急性毒性予測値や魚類の慢性毒性予測値を、log Kow やフェニル基の数の観点から類推することはしなかった。

表 4.4 リン酸ジブチルフェニル（本物質）及び ECOSAR2.2「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質から抽出した類似物質  
（毒性値は ECOSAR ではなく『化学物質の環境リスク評価』より引用）

物質	リン酸トリ- <i>n</i> -ブチル	リン酸ジブチル=フェニル（本物質）	リン酸トリフェニル	
CAS No.	126-73-8	2528-36-1	115-86-6	
構造式				
分子量	266.31	286.30	326.28	
log Kow	4.00 (pH不明) 3.82 (KOWWIN)	4.27 (pH不明) 4.11 (KOWWIN)	4.59 (pH不明) 4.70 (KOWWIN)	
水溶解度(mg/L)	280 (25℃)	96（温度不明）	0.73 (24℃) 1.90 (25℃)	
『化学物質の環境リスク評価』においてPNEC導出の際に参照した知見として本文中で言及された毒性値				
急性	藻類等	2,800 ( <i>D. subspicatus</i> , 72 hr-EC <sub>50</sub> )	—	2,000 ( <i>R. subcapitata</i> , 96 h-EC <sub>50</sub> )
	甲殻類等	2,100 ( <i>D.magna</i> , 72 h-LC <sub>50</sub> )	360 ( <i>D.magna</i> , 48 h-EC <sub>50</sub> )	90 ( <i>D.magna</i> , 48 h-LC <sub>50</sub> )
	魚類	14,100 ( <i>O. latipes</i> , 96 h-LC <sub>50</sub> )	—	299 ( <i>O. mykiss</i> , 96 h-LC <sub>50</sub> )
慢性	藻類等	3,400 ( <i>R. subcapitata</i> , 72 h-NOEC)	—	100 ( <i>R. subcapitata</i> , 72 h-NOEC)
	甲殻類等	1,030 ( <i>D.magna</i> , 21 d-NOEC)	92 ( <i>D.magna</i> , 21d-NOEC)	254 ( <i>D. magna</i> 21 d-NOEC)
	魚類	8,300 ( <i>O. mykiss</i> , 胚～ふ化後48 d-LETC)	—	15.2 ( <i>O. latipes</i> , 133 d-NOEC)

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LETC (Lethal Threshold Concentration) : 致死限界濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度  
*R. subcapitata* = *Raphidocelis subcapitata* 緑藻（ムレミカツキモ）、*D. subspicatus* = *Desmodesmus subspicatus* 緑藻（トゲイカダモ）、*D. magna* = *Daphnia magna* オオミジンコ、*O. latipes* = *Oryzias latipes* ミナメダカ、*O. mykiss* = *Oncorhynchus mykiss* ニジマス

## (3) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

急性毒性値

甲殻類等 *Daphnia magna* 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) 360 µg/L

アセスメント係数：1,000 [1 生物群 (甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (甲殻類等の 360 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.36 µg/L が得られた。

慢性毒性値

甲殻類等 *Daphnia magna* 21 日間 NOEC (繁殖阻害) 92 µg/L

アセスメント係数：100 [1 生物群 (甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (甲殻類等の 92 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.92 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の急性毒性値から得られた 0.36 µg/L を採用する。

## (4) 生態リスクの初期評価結果

## 【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域では 0.00060 µg/L 未満程度、海水域も概ね 0.00060 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域で 0.0021 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00060 µg/L 未満であり、PEC と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域で 0.006、海水域では 0.002 未満となる。

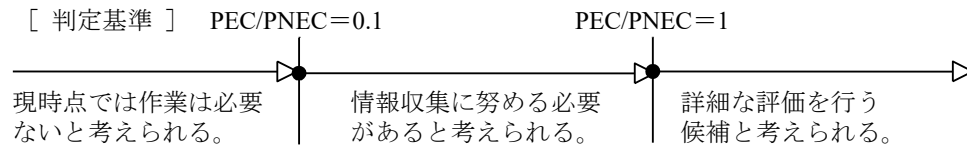
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

表 4.5 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00060 µg/L 未満程度 (2017)	0.0021 µg/L 程度 (2017)	0.36 µg/L	0.006
公共用水域・海水	概ね0.00060 µg/L未満 (2017)	概ね0.00060 µg/L未満 (2017)		< 0.002

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



### 【総合的な判定】

QSAR による生態毒性の推定を検討した結果、魚類急性毒性予測値は 2,630～4,500  $\mu\text{g/L}$ 、藻類慢性毒性予測値は 1,500～2,350  $\mu\text{g/L}$  とされた。これらを考慮しても 3 生物群の毒性値の数は揃わず、アセスメント係数は急性毒性で 1,000、慢性毒性で 100 のままである。PNEC の参考値は、甲殻類等の実験値に基づく PNEC (表 4.5) と同様に 0.36  $\mu\text{g/L}$  となる。したがって、PEC と PNEC の参考値の比は、PEC / PNEC 比と同様に淡水域で 0.006、海水域では 0.002 未満である。

したがって、総合的な判定も、現時点では作業の必要はないと考えられた。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2024)：リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート（2021 年改正対象物質），りん酸ジブチル=フェニル（第 1 版、作成年：2023 年 3 月 9 日）(<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>, 2025.06.30 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.1.44.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 676.
- 4) Victor W. Saeger et al.(1979) : Environmental Fate of Selected Phosphate Esters , Environmental Science & Technology 13(7) 840-844.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 127.]
- 5) 経済産業省(2017)：新規公示化学物質（平成 23 年 4 月 1 日以降届出）に関する公示（平成 29 年度：厚生労働省・経済産業省・環境省告示第七号（平成 29 年 7 月 31 日）判定結果）([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H23shinki\\_H29koujihantei.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23shinki_H29koujihantei.pdf), 2025.05.20 現在).
- 6) ジブチル=フェニル=ホスファートを主成分（65%以上）とする、ブチル=ジフェニル=ホスファート、ジブチル=フェニル=ホスファート及びトリブチル=ホスファートの混合物の新規化学物質審査シート。化審法データベース(J-CHECK).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課(2017)：化学物質分析法開発調査報告書(平成 28 年度)【修正追記版】。化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 11) 経済産業省：化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.05.20 現在).
- 12) Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology 5th Ed, John Wiley & Sons. Vol.11:4 94.
- 13) EASTMAN(2025) : Safety Data Sheet ( Skydrol® 500B-4 Fire Resistant Hydraulic Fluid、Skydrol® LD4 Fire Resistant Hydraulic Fluid ).

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課（2025）：令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ，([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6a.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html),2025.02.28 現在).

- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html), 2025.02.28 現在).
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite<sup>TM</sup>v.4.11.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成 30 年度版化学物質と環境 (平成 29 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 2) International Research and Development Corporation (1978): Four week dietary range-finding study in rats (IRD-77-257A). NTIS/OTS0519476.
- 3) International Research and Development Corporation (1980): Ninety day feeding study in rats. NTIS/OTS0519481.
- 4) International Research and Development Corporation (1983): 90 Day dietary toxicity study in rats. NTIS/OTS0206397.
- 5) Hazleton Laboratories America, Inc. (1986): Subchronic toxicity study in rats. Dibutylphenyl phosphate (DBPP). Monsanto study number HL-84-348. Final report. NTIS/OTS0510698.
- 6) Healy CE, Nair RS, Lemen JK, Johannsen FR. (1991): Subchronic and reproduction studies with dibutyl phenyl phosphate in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol.* 16: 117-127.
- 7) International Research and Development Corporation (1979): Teratology study in rats (IRD-77-252). NTIS/OTS0519476.
- 8) Hazleton Laboratories America, Inc. (1987): Two-generation reproduction study in rats. Dibutylphenyl phosphate (DBPP). Monsanto study number HL-84-349. Final report. NTIS/OTS0513946.
- 9) Shelanski Holding Company (1972): Dermal sensitization of dibutyl phenyl phosphate in humans. NTIS/OTS0570850.
- 10) Shelanski Holding Company (1973): Dermal irritation/sensitization study of dibutyl phenyl phosphate in humans. NTIS/OTS0555176.
- 11) Litton Bionetics, Inc. (1977): Mutagenicity evaluation of DBPP BIO-77-337. Final report. NTIS/OTS0519448.
- 12) Microbiological Associates (1977): Activity of C-8013-132-11 in the Salmonella/microsomal assay for bacterial mutagenicity. NTIS/OTS0206297.
- 13) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11(Suppl 12): 1-158.
- 14) Sokolowski (2011): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: Reaction mass of butyl diphenyl phosphate and dibutyl phenyl phosphate and tributyl phosphate. 7.6.1. Genetic toxicity *in vitro*. 001 Key Experimental study.



- ([https://chem.echa.europa.eu/100.147.308/dossier-view/c598f522-f49c-4173-8cde-c6477fae8749/IUC5-93ce5c36-f311-4443-adfd-741406f89dc6\\_765c979c-ca06-4b3c-910f-eff4c1333ad6](https://chem.echa.europa.eu/100.147.308/dossier-view/c598f522-f49c-4173-8cde-c6477fae8749/IUC5-93ce5c36-f311-4443-adfd-741406f89dc6_765c979c-ca06-4b3c-910f-eff4c1333ad6), 2025.11.25 現在).
- 15) Litton Bionetics, Inc. (1978): Mutagenicity evaluation of DBPP BIO-77-377 in the mouse lymphoma forward mutation assay. Final report. NTIS/OTS0519476.
  - 16) Pharmakon Research International, Inc. (1985): CHO/HGPRT Mammalian cell forward gene mutation assay with dibutyl phenyl phosphate. PH 314-MO-003-84 (PK-84-099). NTIS/OTS0513958.
  - 17) Morris (2011): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: Reaction mass of butyl diphenyl phosphate and dibutyl phenyl phosphate and tributyl phosphate. 7.6.1. Genetic toxicity *in vitro*. 005 Key Experimental study. ([https://chem.echa.europa.eu/100.147.308/dossier-view/c598f522-f49c-4173-8cde-c6477fae8749/IUC5-cf23ad35-308b-43e7-b726-66c1c28798bd\\_765c979c-ca06-4b3c-910f-eff4c1333ad6](https://chem.echa.europa.eu/100.147.308/dossier-view/c598f522-f49c-4173-8cde-c6477fae8749/IUC5-cf23ad35-308b-43e7-b726-66c1c28798bd_765c979c-ca06-4b3c-910f-eff4c1333ad6), 2025.11.25 現在).
  - 18) SRI International (1985): Evaluation of the potential of dibutylphenylphosphate to induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. Final report. NTIS/OTS0206806.
  - 19) Blazak (1986): Unpublished study report. Cited in: ECHA REACH registration dossier: Reaction mass of butyl diphenyl phosphate and dibutyl phenyl phosphate and tributyl phosphate. 7.6.2. Genetic toxicity *in vivo*. 001 Key Experimental study. ([https://chem.echa.europa.eu/100.147.308/dossier-view/c598f522-f49c-4173-8cde-c6477fae8749/IUC5-a670f78d-8cb8-451f-b45e-0098ad5d4383\\_765c979c-ca06-4b3c-910f-eff4c1333ad6](https://chem.echa.europa.eu/100.147.308/dossier-view/c598f522-f49c-4173-8cde-c6477fae8749/IUC5-a670f78d-8cb8-451f-b45e-0098ad5d4383_765c979c-ca06-4b3c-910f-eff4c1333ad6), 2025.11.21 現在).

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) US EPA 「ECOTOX」

18379 : Adams, W.J., and B.B. Heidolph (1985): Short-Cut Chronic Toxicity Estimates Using *Daphnia magna*. In: R.D.Cardwell, R.Purdy and R.C.Bahner (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, Seventh Symposium, ASTM STP 854, Philadelphia, PA :87-103.

##### 2) 新規化学物質審査シート. 化審法データベース (J-CHECK). 審査情報 (審査シート) . 官報公示整理番号; 3-4665. ([https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=2528-36-1&mno=3-4665&request\\_locale=ja](https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=2528-36-1&mno=3-4665&request_locale=ja), 2025.10.29 現在)

## [6] リン酸トリフェニル

本物質は、第4次取りまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表した。今回、新たに生態毒性に関する知見と環境実測データ（水質）が得られ、また、健康影響に関しても新たな知見が得られたため、改めて初期評価を行った。

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：リン酸トリフェニル

（別の呼称：トリフェニルホスフェート、TPP）

CAS 番号：115-86-6

化審法官報公示整理番号：3-2522（トリフェニル（又はモノメチルフェニル，ジメチルフェニル，ノニルフェニル）ホスフェート）、  
3-3363（トリス（フェニル，モノメチルフェニル，ジメチルフェニル，エチルフェニル，ノニルフェニル混合）ホスフェート）

化管法管理番号：461（リン酸トリフェニル）

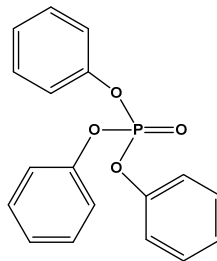
RTECS 番号：TC8400000

分子式： $C_{18}H_{15}O_4P$

分子量：326.28

換算係数：1ppm = 13.34 mg/m<sup>3</sup>(気体、25℃)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質（リン酸トリフェニル）は常温で無色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	49.39℃ <sup>2)</sup> 、49～50℃ <sup>3), 4)</sup> 、50℃ <sup>5)</sup>
沸点	245℃ (14.6 kPa) <sup>2), 3), 5)</sup>
密度	1.2055 g/cm <sup>3</sup> (50℃) <sup>2)</sup>
蒸気圧	8.37×10 <sup>-4</sup> Pa (25℃) (外挿値) <sup>6)</sup>
分配係数（1-オクタノール/水）(log Kow)	4.59 (pH 不明) <sup>4), 5), 7)</sup> 、4.6 (pH 不明、精製水) <sup>8)</sup>
酸解離定数 (pKa)	
水溶性（水溶解度）	0.73 mg/1,000g (24℃) <sup>2)</sup> 、1.90 mg/L (25℃) <sup>4)</sup> 、 0.73 mg/L (24℃) <sup>5), 9)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質（リン酸トリフェニル）の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

## 生物分解性

好氣的分解（分解性が良好と判断される化学物質<sup>10)</sup>）

分解率：BOD 90%、TOC 95\*%、LC 96%<sup>11)</sup>

（試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）<sup>11)</sup>

（備考：\*水系において試料が溶解していないため、理論 DOC 量に比較して分解度を算出した<sup>11)</sup>）

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $11 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN<sup>12)</sup>により推定）

半減期：0.49～4.9 日（OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>13)</sup>と仮定し、一日を 12 時間として推定）

加水分解性

半減期：> 28 日（pH = 5）（25°C）<sup>6)</sup>、19 日（pH = 7）（25°C）<sup>6)</sup>、7.5 日（pH = 8.2）（21°C）<sup>6)</sup>、3 日（pH = 9）（25°C）<sup>6)</sup>、1.3 日（pH = 9.5）（21°C）<sup>6)</sup>

加水分解しリン酸ジフェニルとフェノールを生成する<sup>6)</sup>。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：

84±32（試験生物：Oryzias latipes、試験期間：18 日、被験物質濃度：0.01 mg/L）<sup>14)</sup>

193±79（試験生物：Oryzias latipes、試験期間：32 日、被験物質濃度：0.02 mg/L）<sup>14)</sup>

189±90（試験生物：Oryzias latipes、試験期間：35 日、被験物質濃度：0.03 mg/L）<sup>14)</sup>

## 土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc)：2,514 ～ 3,561（海外土壌）<sup>15)</sup>

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 製造輸入量等

本物質（リン酸トリフェニル）の 2020 年の国内生産量は 1,500～1,600 t 規模と推定されている<sup>16)</sup>。

トリフェニル（又はモノメチルフェニル、ジメチルフェニル、ノニルフェニル）ホスフェートの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>17)</sup>。

表 1.1 トリフェニル（又はモノメチルフェニル、ジメチルフェニル、ノニルフェニル）

## ホスフェートの製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	5,000	3,000	3,000	2,000	2,000
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	2,000	3,000	2,000	1,000	1,000

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

トリス（フェニル、モノメチルフェニル、ジメチルフェニル、エチルフェニル、ノニルフェニル混合）ホスフェートの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.2 に示す <sup>17)</sup>。

表 1.2 トリス（フェニル、モノメチルフェニル、ジメチルフェニル、エチルフェニル、

## ノニルフェニル混合）ホスフェートの製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

## ② 用 途

本物質（リン酸トリフェニル）は、各種の合成樹脂・合成ゴムの可塑剤、難燃剤や安定剤に使われている <sup>1)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質（リン酸トリフェニル）は、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：461、政令番号：514）に指定されている。

リン酸エステル類は、人健康影響及び生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2023 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2023 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）						排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	210	118	0.1	0	37	27,248	1,076	—	—	—	328	1,076	1,404

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
業種	排出量	割合	排出量	割合	排出量	割合	届出	届出外	割合	割合
下水道業							720			
							(67.0%)			
繊維工業	12	(5.8%)	118	(100%)	0	0	11	277		
							(29.9%)	(26.8%)		
プラスチック製品製造業	198	(94.2%)	0	(100%)	0.1	0	0	42		
							(45.2%)	(3.9%)		
輸送用機械器具製造業							13			
							(1.2%)			
金属製品製造業							11			
							(1.0%)			
電気機械器具製造業	0		0		0	0	0	2		
							(1.3%)	(0.2%)		
家具・装備品製造業							2			
							(0.2%)			
一般機械器具製造業							2			
							(0.2%)			
その他の製造業							2			
							(0.1%)			
化学工業	0		0		0	26	4,360	1		
							(70.1%)	(16.0%)	(0.1%)	
自動車整備業							1			
							(0.1%)			
精密機械器具製造業							1			
							(0.1%)			
ゴム製品製造業	0		0		0	0	19	0.7		
							(0.07%)	(0.07%)		
窯業・土石製品製造業	0		0		0	0	762	0.3		
							(2.8%)	(0.03%)		
非鉄金属製造業							0.3			
							(0.03%)			
鉄鋼業	0		0		0	0	1,200	0.1		
							(4.4%)	(0.009%)		
鉄道業							0.1			
							(0.009%)			
出版・印刷・関連産業	0		0		0	0	550			
							(2.0%)			
食料品製造業	0		0		0	0	370			
							(1.4%)			
石油製品・石炭製品製造業	0		0		0	0	29			
							(0.1%)			

本物質の 2023 年度における環境中への総排出量は約 1.4 t となり、そのうち届出排出量は約 0.33 t で全体の 23%であった。届出排出量のうち約 0.21 t が大気、約 0.12 t が公共用水域、0.0001 t が土壌へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量

が 0.037 t、廃棄物への移動量が約 27 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種はプラスチック製品製造業 (94%) であり、公共用水域への排出が多い業種は繊維工業 (100%) であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	441
水 域	963
土 壤	0.1

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.3 に示す<sup>1)</sup>。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の推移

年度	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
2023	210	118	0.1	0	37	27,248	1,076				328	1,076	1,404
2022	102	188	0	0	26	39,108	1,445				290	1,445	1,735
2021	31	150	0	0	26	54,861	1,904				181	1,904	2,085
2020	41	179	0	0	23	57,918	1,738				219	1,738	1,957
2019	46	185	0	0	18	201,533	2,041				230	2,041	2,271
2018	57	131	0	0	11	232,330	1,841				188	1,841	2,029
2017	119	121	0	0	9	229,784	847				240	847	1,087
2016	70	78	0	0	8	335,904	2				148	2	150
2015	73	65	0	0	6	734,069	6				138	6	144
2014	122	88	0	0	16	150,844	4				210	4	214

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2023 年度に環境中への排出量が最大であった京都府 (大気への排出量 0.028 t、公共用水域への排出量 0.13 t)、大気及び土壌への排出量が最大であった広島県 (大気への排出量 0.12 t、公共用水域への排出量 0.009 t、土壌への排出量 0.0001 t)、公共用水域への排出量が最大であった石川県 (大気への排出量 0.013 t、公共用水域への排出量 0.14 t) とした。予測結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合 (%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大 気	公共用水域	土 壤
	京都府	広島県	石川県	広島県
大 気	0.2	2.4	0.2	2.4
水 域	43.2	13.3	53.1	13.3
土 壤	6.4	69.3	5.7	69.3
底 質	50.1	15.0	41.0	15.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.5.1、表 2.5.2 に示す。

表 2.5.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体		幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<u>0.00014</u>	0.00015	0.000079	<u>0.00021</u>	0.000041	5/5	全国	2007	5)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g	<u>&lt;0.001</u>	<0.001	<0.001	<u>&lt;0.001</u>	0.001	0/50	全国	2004	6)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	7)
		<u>&lt;0.01</u>	<0.01	<0.01	<u>0.04</u>	0.01	1/15	全国	2000	8)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	0.13	0.02	3/39	全国	2024	9) <sup>c)</sup>
		<u>&lt;0.02</u>	0.035	<0.02	<u>0.46</u>	0.02	3/19	全国	2022	10) <sup>c), d)</sup>
		<0.011	<0.011	<0.011	0.024	0.011	3/15	全国	2017	11)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/30	全国	2002	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.01	14/65	全国	2000	8)
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/8	全国	2024	9) <sup>c)</sup>
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/1	東京都	2022	10) <sup>c)</sup>
		<u>&lt;0.011</u>	<0.011	<0.011	<u>&lt;0.011</u>	0.011	0/3	神奈川県、 大阪府、 兵庫県	2017	11)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.01	0/11	全国	2000	8)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.004	<0.004	<0.004	0.011	0.004	3/14	全国	2002	7)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.004	<0.004	<0.004	0.017	0.004	5/10	全国	2002	7)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) ガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）を用いた自動同定・定量データベースシステム（AIQS-GC）によるスクリーニング分析結果。定量的な曝露量の推定に採用する場合には分析法の精度管理状況を精査している。

d) 分析法の精度管理状況を曝露評価分科会で精査したところ、令和2年度のAIQS-DB法による要調査項目の一斉分析マニュアル（案）に準じており、定量的な曝露量の推定に採用できると判断した。

表 2.5.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g/m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	<u>0.088</u>	<i>0.0007</i>	40/50	全国	2014	12)
食物 $\mu\text{g/g}$									
飲料水 $\mu\text{g/L}$									
地下水 $\mu\text{g/L}$									
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	岡山県	2024	13)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	岡山県	2023	14)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/14	岡山県	2022	15)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	岡山県	2021	16)
	0.0027 <sup>d)</sup>	0.0051 <sup>d)</sup>	<0.00086	0.024 <sup>c)</sup> (0.042 <sup>g)</sup>	0.00086	66/87	全国	2019～ 2021	17)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/12	岡山県	2020	18)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/13	岡山県	2019	19)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/7	愛知県	2018	20)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/7	愛知県	2017	21)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	岡山県	2024	13)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	岡山県	2023	14)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	岡山県	2022	15)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	岡山県	2021	16)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	岡山県	2020	18)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/1	岡山県	2019	19)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/3	愛知県	2018	20)



媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/3	愛知県	2017	21)
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0015	0.0007	1/6	岡山県	2024	13)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/6	岡山県	2023	14)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0022	0.0007	1/6	岡山県	2022	15)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0011	0.0007	2/6	岡山県	2021	16)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0008	0.0007	1/6	岡山県	2020	18)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0009	0.0007	1/6	岡山県	2019	19)
底質(公共用水域・海水) µg/g	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/1	岡山県	2024	13)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/1	岡山県	2023	14)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/1	岡山県	2022	15)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/1	岡山県	2021	16)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/1	岡山県	2020	18)
	<0.0007	<0.0007	<0.0007	<0.0007	0.0007	0/1	岡山県	2019	19)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 公表されていない。

d) 最大値に採用しない地点の濃度を除いて算出した平均値。

e) 排出源と調査地点の詳細な位置関係が不明な地点や排出源の排水に近いと考えられる調査地点の濃度を除いた最も大きい値。

f) 排出源と調査地点の詳細な位置関係が不明な地点の濃度。

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水、公共用水域・淡水及び食物の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.6）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.6 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平      均	大気		
	一般環境大気	過去のデータではあるが概ね 0.00014 µg/m <sup>3</sup> (2007)	過去のデータではあるが概ね 0.000042 µg/kg/day
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (2000)	過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2022)	<b>0.0008 µg/kg/day 未満程度</b>
	食 物	過去のデータではあるが 0.001 µg/g 未満程度 (2004)	過去のデータではあるが 0.04 µg/kg/day 未満程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大気		
	一般環境大気	過去のデータではあるが概ね 0.00021 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2007)	過去のデータではあるが概ね 0.000063 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	室内空気	限られた地域で 0.088 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2014)	限られた地域で 0.026 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	過去のデータではあるが 0.04 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2000)	過去のデータではあるが 0.0016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	公共用水域・淡水	0.46 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2022)	<b>0.018 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}</math> 程度</b>
	食 物	過去のデータではあるが 0.001 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満程度 (2004)	過去のデータではあるが 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.6 に示すとおり、一般環境大気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。なお、過去のデータではあるが、一般環境大気の実測データが得られており、最大値の参考値は概ね 0.00021  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。室内空気については、限られた地域を対象とした調査において、最大 0.088  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度となった。

一方、化管法に基づく 2023 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル<sup>22)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.061  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。

表 2.7 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大 気	一般環境大気		
	参考値 <sup>a)</sup>	(0.000042)	(0.000063)
	室内空気		
	参考値 <sup>b)</sup>		(0.026)
水 質	飲料水		
	地下水		
	参考値 <sup>a)</sup>	(<0.0004)	(0.0016)
	公共用水域・淡水	<b>&lt;0.0008</b>	<b>0.018</b>
食 物			
	参考値 <sup>a)</sup>	(<0.04)	(<0.04)
土 壤			

注：1) 太字の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) ( ) 内の値は、調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去（10 年以上前）の調査結果に基づく曝露量。

b) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量。

経口曝露量については、表 2.7 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量は 0.0008  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度、予測最大曝露量は 0.018  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。なお、淡水のみ摂取すると仮定した場合の曝露量は、AIQS-GC によるスクリーニング分析結果から設定したもの

である。分析法の精度管理状況を精査した結果、定量的な曝露量の推定に採用できると判断した。

また、公共用水域・淡水の実測データと過去のデータではあるが食物の実測データから求めた曝露量は、それぞれ 0.018 µg/kg/day 程度、0.04 µg/kg/day 未満程度であり、これらを加えた曝露量の参考値は最大で 0.058 µg/kg/day 未満程度となった。

化管法に基づく 2023 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに希釈のみを考慮した河川中濃度の最大値は、排出先河川の流量測定結果<sup>24)</sup>から 2023 年度の平水流量に相当する流量より求めた 5.6 µg/L となった。また、化管法に基づく排出量は年度により変動しているため、直近 3 年間の排出量から河川中濃度を求めた。その結果、河川中濃度の最大値は 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を同年度の排出先河川の流量測定結果<sup>24)</sup>から平水流量に相当する流量で除して求めた 26 µg/L となった。化管法に基づく排出量を用いて推定した河川中濃度は、安全側に立った評価を行う観点から 26 µg/L とし、この河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 1.0 µg/kg/day となった。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.8 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.46 µg/L 程度、海水域では概ね 0.011 µg/L 未満となった。なお、淡水域の 0.46 µg/L 程度は、AIQS-GC によるスクリーニング分析結果から設定したものである。

化管法に基づく 2023 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに希釈のみを考慮した河川中濃度の最大値は、排出先河川の流量測定結果<sup>24)</sup>から 2023 年度の平水流量に相当する流量より求めた 5.6 µg/L となった。また、化管法に基づく排出量は年度により変動しているため、直近 3 年間の排出量を用いて河川中濃度を求めた。その結果、河川中濃度の最大値は 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を同年度の排出先河川の流量測定結果<sup>24)</sup>から平水流量に相当する流量で除して求めた 26 µg/L となった。化管法に基づく排出量を用いて推定した河川中濃度は、安全側に立った評価を行う観点から 26 µg/L とする。

表 2.8 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.02 µg/L 未満程度 (2022)	0.46 µg/L 程度 (2022)
海 水	概ね 0.011 µg/L 未満 (2017)	概ね 0.011 µg/L 未満 (2017)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

マウスに単回経口投与した際の血中のコリンエステラーゼ (ChE) の変化から、本物質の一部が吸収されることが示唆された。また、モルモットに単回経口投与した 1 ヶ月後に胃腸管で未吸収の本物質がみられたことから、吸収は緩慢であると考えられた<sup>1)</sup>。さらに、マウスの雄に 12 週間経口投与した結果、本物質とその代謝物であるジフェニルリン酸 (DPP) が胃と腸、心臓、肝臓、腎臓で高い濃度で検出され、全臓器における DPP の総濃度は、本物質の 3.55 倍だった。8 週間の回復期間の後では、本物質の臓器からの除去率は 38%に達したのに対し、DPP を投与した場合の除去率は 3~5%に留まり、DPP は分解・除去速度が本物質より遅いことが示唆されている<sup>2)</sup>。

ラットの雌の妊娠 9 日から 18 日まで本物質を含む難燃剤を経口投与した試験の結果、胎盤組織において用量依存的に蓄積が認められた<sup>3)</sup>。また、ラットの交配後から授乳期にかけて経口投与した試験では、妊娠期及び授乳による胎仔及び産仔への移行、及び血液脳関門の通過が認められた<sup>4)</sup>。一方で、ラットを用いた別の試験では、胎仔及び産仔から検出されず、母動物からも検出されなかったが、母動物の尿で代謝物の DPP が検出されたことから、本物質が速やかに代謝されたと考えられた<sup>5)</sup>。ヒトでは、日本、フィリピン、ベトナムで母乳の 86%<sup>6)</sup>、スウェーデンで母乳<sup>7)</sup>、中国で母乳<sup>8)</sup>や臍帯血<sup>9)</sup>から検出されている。

ラットの肝ミクロソーム<sup>10)</sup>、ヒト肝臓調製物を用いた *in vitro* 試験<sup>11)</sup>、及びマウスの雄に経口投与した *in vivo* 試験<sup>2)</sup>では、主要な代謝物は DPP であり、DPP の他に、エポキシド及びヒドロキシ化、*o*-脱アルキル化経由で形成された代謝物や、その抱合体が確認された。また、ラットの肝ミクロソームを用いた試験では、本物質の代謝にアリールエステラーゼ及び混合機能オキシダーゼ (主としてシトクロム P-450) が関与していると考えられ<sup>12)</sup>、ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、主に CYP1A2 及び CYP2E1 が関与していると報告されている<sup>13)</sup>。本物質と DPP は、その他の複数の研究においてもヒトの尿から検出されており<sup>14,15)</sup>、26 人の女性のボランティアを対象に本物質を含むマニキュアを塗った試験で、全員の尿中で DPP が検出され、マニキュア塗布の 10~14 時間後に曝露前の 6.59 倍に増加した<sup>16)</sup>。カナダの複数人のボランティアの尿からは DPP に加えて本物質の *p*-及び *m*-OH-グルクロン酸抱合体が検出された<sup>17)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>18)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3,500 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,320 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	3,000 mg/kg
ネコ	経口	LDLo	2,000 mg/kg
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub>	> 4,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	> 7,900 mg/kg

ヒトでの急性症状について情報は得られなかったが、経口投与のラット及びネコで振戦、正向反射の変化、睡眠時間の変化などが報告されている<sup>18)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、55、110、220、441、881 mg/kg/day で 4 日間強制経口投与し、5 日目に安楽死させた結果、881 mg/kg/day 群で投与後の体重が対照群より有意に低かった。肝臓では 220 mg/kg/day 以上の群で絶対重量、441 mg/kg/day 以上の群で相対重量の増加が認められた。55 mg/kg/day 以上の群で ChE 活性の用量依存的な低下（36～70%の低下）、220 mg/kg/day 以上の群で血清の遊離チロキシン濃度の用量依存的な減少が認められた。また、110 mg/kg/day 以上の群で血清の HDL コレステロールの増加、220 mg/kg/day 以上の群でアルブミン/グロブリン比の減少及び総コレステロールの増加、881 mg/kg/day 群でアルブミンの減少及び LDL コレステロールの増加が認められた<sup>19)</sup>。この結果から、LOAEL を 55 mg/kg/day とする。

イ) Holtzman ラット雄 5 匹を 1 群とし、本物質を 0、0.5、5%の濃度で餌に添加して 35 日間投与した。5%群については食事を拒否して体重減少が見られたため、3 日後に投与量を 0.1%に変更した。その結果、0.5%群で軽度の体重増加の抑制がみられたが、未処理の飼料に戻すと回復した（有意差は不明）。また、肝臓相対重量の有意な増加を認めた。血液検査や主要臓器の外観に異常はみられなかった<sup>1)</sup>。

なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は、0%、0.1%、0.5%群でそれぞれ約 0、70、350 mg/kg/day 相当であった<sup>20)</sup>。

この結果から、NOAEL を 70 mg/kg/day 程度とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、250、1,000、4,000 ppm の濃度で餌に添加して 28 日間投与した、げっ歯類における 28 日間反復経口投与試験（OECD テストガイドライン 407 準拠）の結果、1,000 ppm 以上の群の雄で体重増加の抑制、4,000 ppm 群の雌雄で摂餌量の増加がみられた。4,000 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められ、4,000 ppm 群の雄で肝臓の肥大が高頻度でみられた。病理組織学的検査では、1,000 ppm 以上の群の雄及び 4,000 ppm 群の雌の門脈周囲肝細胞に軽度から中程度の肥大、門脈周囲と一部中間帯域の肝細胞に好酸性変化がみられ、細胞質は均質な微細顆粒状となっていた。1,000 ppm 以上の群の雄でアスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST) 活性の低下、4,000 ppm 群の雄で血漿中のコレステロール値の上昇が認められた。

なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は、雄で 0、23、104、508 mg/kg/day、雌で 0、39、161、701 mg/kg/day であった<sup>21)</sup>。

この結果から、NOAEL を雄で 250 ppm（23 mg/kg/day）、雌で 1,000 ppm（161 mg/kg/day）とする。

エ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、300、1,500、7,500 ppm の濃度で餌に添加して

90 日間投与した、げっ歯類における 90 日間反復経口投与試験（OECD テストガイドライン 408、EU Method B.26、EPA OPPTS 870.3100 準拠）の結果、7,500 ppm 群の雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の増加がみられた。7,500 ppm 群の雄で血中の総タンパク質とカルシウムが増加し、1,500 ppm 以上の群の雄、7,500 ppm 群の雌でコレステロールが増加した。1,500 ppm 以上の群の雄及び 7,500 ppm 群の雌で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、この所見のみられた 7,500 ppm 群の雌雄では、肝臓の肥大と重量の増加及び赤褐色変色が認められた。1,500 ppm 以上の群の雄では甲状腺濾胞細胞肥大がみられ、著者らは肝細胞肥大に伴う二次的なものと考えた。7,500 ppm 群の雄では、甲状腺の肥大と重量の増加が認められた。なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は、雄で 0、20、105、583 mg/kg/day、雌で 0、22、117、632 mg/kg/day であった<sup>22)</sup>。1,500 ppm (105 mg/kg/day) 以上の群の雄及び 7,500 ppm (632 mg/kg/day) 群の雌でみられた小葉中心性肝細胞肥大について、著者らは、肝臓の逆行性変化がみられなかったことから有害なものではないと判断しているが、雄で甲状腺濾胞細胞の肥大が同用量以上でみられており、中・長期毒性（ウ）の 1,000 ppm (104 mg/kg/day) 以上の群の雄及び 4,000 ppm (701 mg/kg/day) 群の雌の知見でも肝細胞の肥大に付随して好酸性変化や細胞質の微細顆粒状化がみられていることから、本評価では、本物質の毒性による影響と判断した。

この結果から、NOAEL を雄で 300 ppm (20 mg/kg/day)、雌で 1,500 ppm (117 mg/kg/day) とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、本物質（純度 98%）を 0、0.25、0.50、0.75、1.0%の濃度で餌に添加して 4 ヶ月間投与した。本物質の神経影響を確認するため、投与開始した月の月末から 1 ヶ月毎に、オープンフィールドテスト（方向感覚）とロータロッドテスト（運動協調性と平衡感覚）、前肢の握力試験、3、4 ヶ月目には追加で負の重力反応を評価する試験が実施された。その結果、すべての群で神経・筋機能や一般状態に影響はなかったが、0.50%群及び 1.0%群で体重増加の有意な抑制を認めた。

なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は、約 0、161、345、517、711 mg/kg/day であった<sup>23)</sup>。この結果から、NOAEL を 517 mg/kg/day 程度とする。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質（純度 98%）を 0、0.25、0.50、0.75、1.0%の濃度で餌に添加して 120 日間投与した試験の結果、雄では最初の 2 ヶ月間に用量に依存した体重増加の抑制がみられ、1.0%群で第 0～第 4 週の間の体重増加は有意に低かった。また、雄の 0.25%以上の群で血清  $\beta$  グロブリンの増加、雌の 0.25%以上の群で  $\alpha$  グロブリンの有意な増加が認められたが、脾臓及び胸腺の重量、脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節の組織、免疫反応に影響はなかった<sup>24)</sup>。

なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は、約 0、161、345、517、711 mg/kg/day であった<sup>25)</sup>。この結果から、NOAEL を 161 mg/kg/day 程度とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、本物質（純度 98%）を 0、0.25、0.50、

0.75、1.0%の濃度で餌に添加して 91 日間投与し、その後、交尾を経て妊娠 20 日まで投与したラットにおける出生前発生毒性試験の結果、1.0%群の雌ラットで妊娠 0 日の体重が有意に低く、妊娠子宮を除いた正味の体重増加の解析では 0.50%以上の群で減少傾向にあったが有意差はなかった。また、すべての群で黄体数、着床率、生存胎仔数、死亡胎仔数、奇形や変異の発生率等に影響はなかった。胎仔において、複数の投与群で中程度の水尿管症及び腎近位部の尿管拡張の発生率上昇がみられたが、用量依存性がないため、投与に関連した変化ではないと考えられた。

なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は、妊娠期の雌で 0、166、341、516、690 mg/kg/day であった<sup>26)</sup>。

この結果から、生殖発生毒性の NOAEL を 1.0% (690 mg/kg/day) 以上とし、一般毒性の NOAEL を雌雄で 0.75% (516 mg/kg/day) とする。

イ) New Zealand White ウサギ雌 22 匹を 1 群とし、0、32、80、200 mg/kg/day を妊娠 6 日から 28 日まで強制経口投与した、ウサギにおける出生前発生毒性試験 (OECD テストガイドライン 414、EU Method B.31、EPA OPPTS 870.3700 準拠) の結果、母ウサギに臨床症状や死亡例は観察されず、体重、摂餌量、臓器重量や組織学的変化も認められなかった。また、胎仔の数、体重、性比、外形、内臓及び骨格の奇形や発育異常も認められなかった。200 mg/kg/day 群において胎仔の付属肺葉の欠損の発生率の増加がみられたが、同じ実験室の過去の対照群のデータでも、同等の発生率の試験が 2 件あったことから、毒性学的な意義がないものと判断された<sup>27)</sup>。

この結果から、NOAEL を母ウサギ及び胎仔で 200 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 15 又は 22 匹を 1 群とし、本物質を 0、1,000、3,000、10,000、15,000、30,000 ppm の濃度で餌に添加して妊娠 6 日から分娩を経て哺育 28 日まで投与し、産仔には断乳後に同用量の餌を出生後 56 日まで投与した結果、30,000 ppm 群は、母ラットにおいて重篤な臨床症状や体重増加の停止がみられたため除外した。母ラットについて、10,000 ppm 以上の群で体重増加の抑制、3,000 ppm 以上の群で肝臓の相対重量の増加、10,000 ppm 以上の群で胸腺の相対重量の減少が認められた。全血中のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) について、母ラットでは 3,000 ppm 以上の群で活性の有意な低下が認められた。予備的な内部曝露量評価では、本物質の妊娠期及び授乳による胎仔及び産仔への移行が認められた。

産仔について、15,000 ppm 群の雌雄で生存率の有意な低下、10,000 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制 (対照群と比較して平均体重が約 10~70%軽かった) が認められた。産仔についてのみ脳の ChE 活性も調査されており、10,000 ppm 以上の群の雌で AChE 活性の有意な低下が認められたが、全血中の AChE には有意な変化はみられなかった。性成熟については、産仔の 1,000 ppm 以上の群の雄で包皮分離日、3,000 ppm 群の雌で膈開口日に有意な遅延が認められ、15,000 ppm 群の雌の全頭及び 10,000 ppm 群の雌のほとんどは膈開口がみられなかった。ただし、離乳時の体重で調整した場合、このうち雄の 1,000 ppm 群及び 3,000 ppm 群では影響がみられなくなった (有意差の有無は不明)<sup>4)</sup>。

なお、摂餌量から求めた本物質の摂取量は 0、50、150、500、750、1,500 mg/kg/day であ

た。包皮分離日や膣開口日の遅延がみられた 10,000 ppm 以上の群では、離乳以降の体重が対照群と比べて著しく軽く、本評価では、成長の遅延が性成熟の遅延に影響した可能性が高いと判断した。

この結果から、NOAEL を母ラット及び産仔で 50 mg/kg/day とする。

エ) C57BL/6 マウス雌に 0、2、10、50 mg/kg/day を離乳直後（生後 21 日）から最長 40 日間（生後 61 日まで）強制経口投与し、膣開口日、卵巢機能等を調べた。その結果、40 日間投与したマウス（各群 6 匹）では、2 mg/kg/day 以上の群の体重は全期間にわたり対照群と同程度であった。生後 21 日から生後 35 日まで投与したマウス（各群 15 匹）について投与期間中、膣開口を観察したところ、2 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した膣開口日の遅延がみられ、50 mg/kg/day 群で有意であった。また、40 日間の投与後に卵巢と性ホルモン分泌を調べた結果、卵巢重量に影響はなかったが、卵胞総数は 2 mg/kg/day 以上の群でそれぞれ 16%、38%、47%と用量依存的に減少した。発育段階別にみると、前胞状卵胞数は 2 mg/kg/day 以上の群、原始卵胞数、小胞状卵胞数及び大胞状卵胞数は 10 mg/kg/day 以上の群で有意に減少した。血清中の性ホルモン濃度については、10 mg/kg/day 以上の群で 17 $\beta$ -エストラジオールの有意な減少（対照群と比較して約 80%）が認められたが、テストステロン、プロゲステロンについては有意な変化はなかった。また、血清中の卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）については、50 mg/kg/day 群で FSH 濃度の有意な増加（対照群の 2.5 倍）が認められたが、LH 濃度の変化はみられなかった。卵巢のエストロゲン合成遺伝子（*CYP19a1*、*P450scc*、*StAR*、*17 $\beta$ -HSD*）の発現量に有意な変化は認められなかったものの、2 mg/kg/day 以上の群で *P450scc* は増加傾向、*17 $\beta$ -HSD* は減少傾向にあった。生後 21 日から 7 日間強制経口投与したマウス（各群 6 匹）では、10 mg/kg/day 以上の群で FSH、50 mg/kg/day の群で LH の有意な上昇が認められた<sup>28)</sup>。上記の結果から、2 mg/kg/day 以上の群で卵巢への影響がうかがえた。

なお、上記実験のサポート研究として実施されたエストロゲン応答性レポーターマウス（E-Rep Tg、卵巢摘出）を用いた実験では、E-Rep Tg マウスに 17 $\beta$ -エストラジオールを皮下投与しつつ、本物質 2～50 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した結果、子宮と下垂体でエストロゲン拮抗作用（エストロゲン受容体シグナルの抑制）が確認されている<sup>28)</sup>。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 50 mg/kg/day 以上とし、生殖発生毒性の LOAEL を 2 mg/kg/day とする。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 本物質の取り扱い工程で 2～10 年（平均 7.4 年）の間、本物質の蒸気を含むミストや粉塵 3.5 mg/m<sup>3</sup>（時間加重平均）に曝露された労働者 32 人の調査で、皮膚炎や目・呼吸器系の刺激、消化器系疾患、神経系疾患などの有害な影響を認めなかった。また、このうち日常的に本物質製造装置を取り扱う 6 人で赤血球 ChE 活性のわずかだが有意な低下がみられ、本物質の吸収を示す証拠と思われたが、血漿 ChE 活性には影響がなかった<sup>1)</sup>。この結果から、NOAEL を 3.5 mg/m<sup>3</sup> 以上（曝露状況で補正：0.7 mg/m<sup>3</sup>）とする。



イ) 本物質やリン酸トリクレジル (TCP) を含むリン酸トリアリール類の製造に平均 8.9 年従事した労働者 34 人の調査で、慢性的な健康影響はなかったが、耳鼻咽喉、呼吸器、皮膚、消化器及び神経筋の自覚症状に増加傾向がみられ、曝露の程度と正の相関関係にあった。また、血漿 ChE 活性は 16 人の労働者で通常の 70% 以下であったが、曝露の程度、期間、消化器及び神経筋の症状との間に相関関係はなく、赤血球 ChE 活性の低下もなかった。本物質の濃度について報告はないが、これらの影響は本物質以外によるものと考えられている<sup>29)</sup>。有機リン酸エステル混合物 (本物質 30%、本物質のプロピレン置換体 70%) に曝露された労働者 39 人の調査では、血清 IgM 及び赤血球 ChE 活性は有意に低かったが、血漿 ChE 活性やその他のパラメータに有意な影響はなかった<sup>30)</sup>。

ウ) 本物質及び TCP の製造に従事する労働者で多発性神経炎の発生がみられたが、その原因は TCP の *o*-体であり、本物質による可能性はないと考えられた<sup>1,31)</sup>。

エ) 本物質に関しては、パッチテストに関する研究が多く報告されている。デンマークで 23,192 人を対象とした本物質及び TCP を含む酢酸セルロースフィルムのパッチテストでは、15 人 (0.065%) が陽性反応を示し、このうち 2 人については本物質がアレルゲンであると分かったが、TCP による交差感作と考えられた<sup>32)</sup>。過去に本物質を含む眼鏡フレームの使用で鼻に湿疹ができ、TCP を含むポリ塩化ビニル製のフィルムにパッチテストで反応を示した 51 歳女性に対し、両物質でパッチテストの再検査が行われた結果、本物質及び TCP に対し陽性反応が観察された。また、湿疹のある 16 人を検査したところ、TCP に対して 1 例の陽性反応と、本物質に対して 1 例の疑わしい反応が認められた<sup>33)</sup>。また、眼鏡フレームの使用で鼻、こめかみに湿疹のできた 67 才の女性患者では、本物質 (純度 98% 以上)、TCP の *m*-体、*p*-体の 0.05、0.5、5% 溶液でパッチテストを実施した結果、本物質では 0.05% 以上、TCP の *m*-体では 0.5% 以上の濃度で陽性反応であったが、*p*-体では 5% でも陰性であった。合成した TCP 5% 溶液でも陽性反応であったが、本溶液の分析の結果、種々のリン酸トリアリール類が含まれており、本物質の濃度も患者の閾値を上回る 0.08% であった<sup>34)</sup>。6 ヶ月にわたって両手の手掌に発生した亀裂のある乾癬状の皮膚炎に悩まされた 29 才の男性のパッチテストでは、5% の本物質溶液で陽性であったが、TCP を含む他のリン酸トリアリール類ではすべて陰性であった<sup>35)</sup>。ヘルシンキ大学皮膚科病院で 343 人の患者に本物質のパッチテストを行った結果は全て陰性だった<sup>36)</sup>。プラスチックや接着剤を扱っている 358 人の患者を対象として 1991～1996 年に行われた同様の試験では、本物質にアレルギー反応を示した患者は 1 人、刺激反応を示した患者は 3 人であった<sup>37)</sup>。別の研究でも、接触感作性の兆候はほとんどないと結論づけられている<sup>38)</sup>。

結論として、複数の海外の評価書において、臨床所見はごくわずかであり、本物質が皮膚の感作を引き起こすことを示す証拠は十分ではないと評価されている<sup>39,40)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2

に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH (2001)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

## ② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>41, 42)</sup>、大腸菌<sup>43)</sup>、酵母<sup>41)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>41)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で染色体異常を誘発しなかった<sup>44)</sup>。S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で不定期 DNA 合成を誘発しなかった<sup>45)</sup>。

イ) *in vivo* 試験系の知見は得られなかった。

## ③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) A/St マウス雄 20 匹を 1 群とし、20、40、80 mg/kg をそれぞれ 18、3、1 回 (20、40 mg/kg は 3 回/週) 腹腔内投与して肺腫瘍の発生を調べた結果、初回の投与から 24 週間後までに 20 mg/kg 群で 2 匹、40 mg/kg 群で 17 匹、80 mg/kg 群で 8 匹が死亡し、80 mg/kg 群で肺腺腫がみられたが、対照群と比較して肺腺腫の発生率の有意な増加はみられなかった<sup>46)</sup>。なお、本物質の経口投与及び吸入曝露による発がん性試験に関して、知見は得られなかった。

## ④ ヒトに関する発がん性の知見

人に関する発がん性の知見はなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、生殖・発生毒性エ) に示したマウスの知見から得られた LOAEL 2 mg/kg/day (雌の前胎状卵胞数の減少) を LOAEL であることから 10 で除した 0.2 mg/kg/day

が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、ヒトへの影響ア) に示した疫学調査から得られた NOAEL 3.5 mg/m<sup>3</sup> (健康影響がみられない濃度) を曝露状況で補正した 0.7 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等に設定する。

## ② 健康リスクの初期評価結果

### ア) 経口曝露

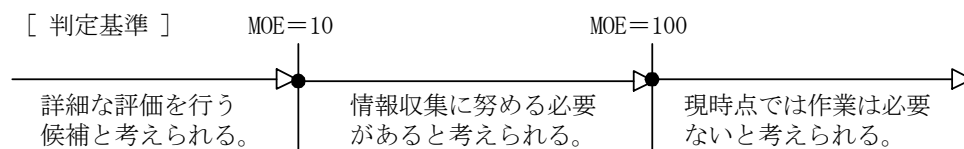
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0008 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.018 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.2 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 1,100 となる。なお、淡水を摂取すると仮定した場合の平均曝露量と予測最大曝露量は、AIQS-GC によるスクリーニング分析結果から設定されたものである。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.2 mg/kg/day	マウス	—
	公共用水域・淡水	0.0008 µg/kg/day 未満程度	0.018 µg/kg/day 程度			1,100



### 【総合的な判定】

公共用水域・淡水の実測データ 0.018 µg/kg/day 程度と過去のデータではあるが食物の実測データ 0.04 µg/kg/day 未満程度から求めた曝露量の参考値は最大で 0.058 µg/kg/day 未満程度であった。参考としてこれと無毒性量等 0.2 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 340 超となる。

化管法に基づく下水道への移動量は年度により変動しているため、安全側に立った評価を行う観点から、直近3年間の排出量から河川中濃度を求めたところ、2022年度の値が最大となった。そこから経口曝露量を算出すると 1.0 µg/kg/day であった。参考としてこれと無毒性量等 0.2 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 20 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。まずは下水道への移動を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

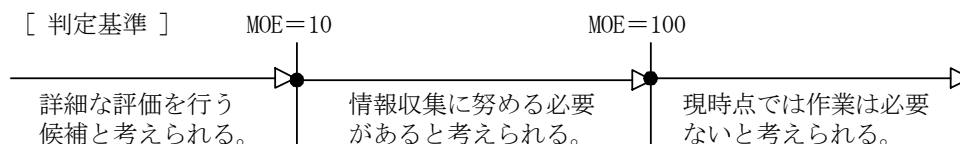
## イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、一般環境大気及び室内空気の曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	0.7 mg/m <sup>3</sup>	ヒト	—
	室内空気	—	—			—



## 【総合的な判定】

過去の一般環境大気中の実測データ（2007 年）から求めた曝露濃度の最大値は概ね 0.00021  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.7  $\text{mg}/\text{m}^3$  から求めた MOE は 3,300,000 となる。限られた地域の室内空気の実測データ（2014 年）から求めた曝露濃度の最大値は 0.088  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.7  $\text{mg}/\text{m}^3$  から求めた MOE は 8,000 となる。

また、化管法に基づく 2023 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は 0.061  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.7  $\text{mg}/\text{m}^3$  から求めた MOE は 11,000 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

## (5) 前回と今回の評価の概要

前回（第 4 次取りまとめ）及び今回（第 24 次取りまとめ）の健康リスク評価では、経口曝露及び吸入曝露の健康リスク評価を行った。

## ア) 経口曝露

経口曝露の健康リスク評価における無毒性量等は、前回は、ラットの試験に基づき 16  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ （体重増加の抑制）と設定したのに対し、今回は、最新の知見を反映し、マウスの試験に基づき 0.2  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ （雌の前胎状卵胞数の減少）と設定した。

予測最大曝露濃度について、今回の評価時の値（公共用水域・淡水）を前回の値（地下水・食物）と比較すると 0.82 倍～11 倍程度の値となった。MOE としては今回と前回でそれぞれ 1,100、73,000 超 1,000,000 以下となった。

今回の評価において、公共用水域・淡水の実測データ及び過去の実測データをもとに算出した MOE は 340 超、近年で最も排出量の多い年の届出排出量をもとに推定した曝露

量から算出した MOE は 20 となった。

そのため、総合的な判定は、「情報収集等を行う必要があると考えられる」とされた。

表 3.5 前回と今回の評価の概要（経口曝露）

		前回の評価 (第 4 次取りまとめ)	今回の評価 <sup>1)</sup> (第 24 次取りまとめ)
無毒性量等	生物種	ラット	マウス
	エンドポイント	体重増加の抑制	雌の前胎状卵胞数の減少
	無毒性量等(mg/kg/day)	16	0.2
予測最大曝露量 ( $\mu\text{g/kg/day}$ )	公共用水域・淡水	—	0.018
	地下水・食物	0.0016 以上～0.022 未 満	—
MOE	公共用水域・淡水	—	1,100
	地下水・食物	73,000 超～1,000,000 以下	—
MOE による判定	判定表記 <sup>3)</sup>	○(地下水・食物)	○(公共用水域・淡水)
参考値	公共用水域・淡水の実測データと、過去の食物の実測データから求めた参考値( $\mu\text{g/kg/day}$ )		<0.058
	上記参考値から求めた MOE		>340
	化管法に基づく近年で最も排出量が多い年度の公共用水域・淡水への届出排出量からの推定値( $\mu\text{g/kg/day}$ )		1.0
	上記推定値から求めた MOE		20
総合的な判定 <sup>2)</sup>	判定表記 <sup>3)</sup>	○	▲

注：

- 1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す
- 2) 前回の評価では「判定」という項目名で表記されている
- 3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない
- 4) 表中において、—はデータ等がないことを示す
- 5) 表中において、斜め線は実施していないことを示す

#### イ) 吸入曝露

吸入曝露の健康リスク評価における無毒性量等は、前回、今回ともに、ヒトの疫学調査に基づき  $0.7 \text{ mg/m}^3$ （健康影響がみられない用量）と設定した。

一般環境大気及び室内空気の前最大曝露濃度は、前回、今回ともに把握されていない。

局所地域データ及び過去の一般大気中の実測データに基づく大気中濃度について、今回の

評価時の値を前回の値と比較すると、一般環境大気では 1/17 程度、室内空気では 4 倍程度となった。MOE としては今回と前回でそれぞれ、一般環境大気では 3,300,000、200,000、室内空気では 8,000、47,000 となり、前回の評価時の MOE と比較して、一般環境大気では 17 倍程度、室内空気では 1/6 程度の値となった。今回の評価において、化管法に基づく届出排出量をもとに推定した大気中濃度から算出した MOE は 11,000 となった。

そのため、総合的な判定は、「情報収集等を行う必要性は低いと考えられる」とされた。

表 3.6 前回と今回の評価の概要（吸入曝露）

		前回の評価 (第 4 次取りまとめ)	今回の評価 <sup>1)</sup> (第 24 次取りまとめ)
無毒性量等	生物種	ヒト	ヒト
	エンドポイント	健康影響がみられない用量	健康影響がみられない用量
	無毒性量等(mg/m <sup>3</sup> )	0.7	0.7
予測最大曝露濃度 (μg/m <sup>3</sup> )	環境大気	—	—
	室内空気	—	—
MOE	環境大気	—	—
	室内空気	—	—
MOE による判定	判定表記 <sup>3)</sup>	—	—
参考値	環境大気(μg/m <sup>3</sup> )	0.0035 (局所地域のデータ)	0.00021 (過去の一般環境大気 中の実測データ)
	上記参考値から求めた MOE	200,000	3,300,000
	室内空気(μg/m <sup>3</sup> )	0.015 (局所地域のデータ)	0.088 (局所地域データ)
	上記参考値から求めた MOE	47,000	8,000
	化管法に基づく直近年度の大気への届出排出量からの推定値(μg/m <sup>3</sup> )		0.061
	上記参考値から求めた MOE		11,000
総合的な判定 <sup>2)</sup>	判定表記 <sup>3)</sup>	×(一般環境大気) ×(室内空気)	○(一般環境大気) ○(室内空気)

注：

- 1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す
- 2) 前回の評価では「判定」という項目名で表記されている
- 3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない
- 4) 表中において、—はデータ等がないことを示す
- 5) 表中において、斜め線は実施していないことを示す

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>100</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類 (BBM 培地 / EPA 培地)	NOEC GRO (AUG)	3	B	B	1)-56363
		○	≥ 230	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO (RATE)	7	B	C	5)-1
	○		> 230	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	7	B	C	5)-1
		○	980	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)
		○	1,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類 (OECD 培地)	NOEC GRO (AUG)	3	B	B	1)-56363
	○		<b>2,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	1)-2957
	○		2,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	C	C	1)-179400
	○		3,980	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	C	3)
甲殻類 等	○		<b>90</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-170319
		○	158*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	MATC REP	21	C	C	1)-179871
	○		250	<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	ヨコエビ属	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-5151
		○	<b>254</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-1
	○		360	<i>Chironomus riparius</i>	ドブユスリカ	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-5151
	○		2,410	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	2)-1
魚 類		○	0.134	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	NOEC HAT	100 (曝露は 雄のみ)	D	C	1)-179865

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
		○	> 1.4	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (孵化仔魚)	NOEC GRO / MOR	90	D	C	1)-2957
		○	3.01	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR	73	D	C	5)-2
		○	<b>15.2</b>	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	NOEC REP (F0 / F1世代)	133	A	A	2)-2
		○	17.1	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	NOEC REP	21	A	A	4)- 2024131
			20	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR / HAT	7	B	—	1)-188151
			25	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ (胚)	NOEC GRO	14	C	—	1)-178983
		○	40	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	NOEC REP	21	B	B	1)-170515
	○		<b>299</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR (止水式)	4	B	B	1)-636
	○		360	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-15572
	○		370	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	1)-6797
	○		400	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-2957
	○		> 450	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR (流水式)	4	B	B	1)-636
	○		1,260	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-2
その他			1,213	<i>Paracentrotus lividus</i>	ヨーロッパムラ サキウニ (胚)	EC <sub>50</sub> GRO	2	B	—	4)- 2024129
	○		<b>1,310</b>	<i>Lithobates catesbeianus</i>	ウシガエル	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)- 2024128
	○		1,574	<i>Limnodrilus hoffmeisteri</i>	イトミミズ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)- 2024128
	○		3,590	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC <sub>50</sub> MOR	12	C	C	1)-187658

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない



採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration)：最大許容濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、成長（動物）、HAT (Hatchability)：ふ化率、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、

MOR (Mortality)：死亡、REP (Reproduction)：繁殖、再生産、

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve)：生長曲線下の面積により求める方法（面積法）

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

\*1 文献から NOEC と LOEC の幾何平均値を算出した

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 藻類等

Mayer ら<sup>1)-2957</sup>は、米国 EPA の試験方法 (Algal Assay Procedure: Bottle Test、1971) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。生長阻害に関する 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 2,000 µg/L であった。

また、Millington ら<sup>1)-56363</sup>は OECD テストガイドライン (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を行った。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.05、0.1、0.5、1.0、5.0 mg/L であった。試験培地には BBM 培地又は EPA 培地が用いられた。生長阻害に関する面積法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Lin<sup>1)-170319</sup>は、OECD の標準試験法 (1997) に準拠してオオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/L (公比 2) であった。試験には M4 培地 (硬度約 250 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 90 µg/L であった。

また、環境庁<sup>2)-1</sup>は OECD テストガイドライン No.211 (1998 年) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間ごとに換水、テフロンシートで水面を被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.025、0.080、0.250、0.800、2.50 mg/L (公比 3.2) であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 250 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の Elendt M4 培地、助剤としてそれぞれ 40 mg/L のジメチルホルムアミド (DMF) 及び界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-60) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験溶液調製時又は換水後において設定濃度の 92～111%、換水前においては設定濃度の 19～109% であった。実測濃度の時間加重平均値は、<0.007 (対照区、助剤対照区)、0.023、0.071、0.254、0.831、2.62 mg/L であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 254 µg/L であった。

### 3) 魚 類

Sitthichaikasem<sup>1)-636</sup> は、米国 EPA の試験方法 (EPA-660/3-75-009、1975) に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、100、130、180、240、320、560、750 µg/L であった。試験溶液の調製には、硬度 40~48 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の再構成水と助剤としてアセトンが用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 299 µg/L であった。

また、環境省<sup>2)-2</sup> は OECD テストガイドライン No.240 (2015) に準拠し、ミナミメダカ *Oryzias latipes* の拡張世代繁殖試験 (MEOGRT) を実施した。試験は流水式 (1 日当たり 5 回以上換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.50、1.6、5.0、16、50 µg/L (公比約 3.2) であった。被験物質の実測濃度は、0 (検出限界未満)、0.501、1.62、4.54、15.2、48.4 µg/L であった。繁殖阻害 (F0 及び F1 世代の産卵数又は受精卵数) に関する 133 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 15.2 µg/L であった。

### 4) その他の生物

Ai ら<sup>4)-2024128</sup> は、ウシガエル *Lithobates catesbeianus* (= *Rana catesbeiana*) の幼生を用いた急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間ごとに換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.694、0.833、1.000、1.200、1.440、1.728 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として 48 時間以上エアレーション処理した水道水が、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 1,310 µg/L であった。

#### (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

#### (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

##### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	2,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	90 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	299 µg/L
その他	<i>Lithobates catesbeianus</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	1,310 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除き最も小さい値 (甲殻類等の 90 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.9 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	100 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	254 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	19 週間 NOEC (繁殖阻害)	15.2 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値（魚類の 15.2 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 1.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の急性毒性値から得られた 0.9 µg/L を採用する。

**(4) 生態リスクの初期評価結果****【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】**

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.02 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.011 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.46 µg/L 程度、海水域では概ね 0.011 µg/L 未満であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.5、海水域では 0.01 未満となる。なお、淡水域の PEC は AIQS-GC によるスクリーニング分析結果から設定されたものである。

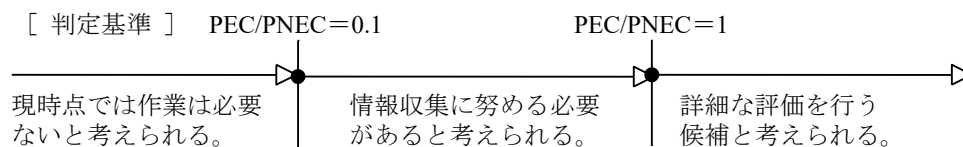
生態リスクの判定は、情報収集に努める必要があると考えられた。

**表 4.2 生態リスクの判定結果**

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2022)	0.46 µg/L 程度 (2022)	0.9 µg/L	0.5
公共用水域・海水	概ね0.011 µg/L未満 (2017)	概ね0.011 µg/L未満 (2017)		< 0.01

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

**【総合的な判定】**

化管法に基づく直近 3 年間の排出量を用いて河川中濃度を求めた結果、河川中濃度の最大値は、2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を同年度の排出先河川の流量測定結果から平水流量に相当する流量で除して求めた 26 µg/L となった。この値と PNEC の比は 29 である。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられた。

本物質については、曝露に関する情報が不足しているため、製造輸入数量や排出量の推移、環境中濃度に関して注視を続けることが必要である。

#### (5) 前回と今回の評価の概要

前回（第4次取りまとめ）の生態リスク評価では、水質実測データから設定した予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比が0.1未満だったことから、「現時点では作業の必要はない」とされた。

本物質については新たな環境実測データ（水質）と生態毒性に関する知見が得られたため、改めて評価を行った。

生態毒性においては、前回のPNEC導出の根拠データよりも小さな毒性値が得られ、新たなPNECは前回の評価時よりも小さな値の0.9 µg/Lとなった。

PEC/PNEC比による生態リスクの判定では情報収集に努める必要があるとされ、化管法に基づく河川中濃度の推定値とPNECの比は29となったため、総合的な判定も情報収集に努める必要があるとされた。

表 4.3 前回と今回の評価の概要

		前回の評価 (第4次取りまとめ)	今回の評価 <sup>1)</sup> (第24次取りまとめ)
予測無影響濃度 (PNEC)	生物種	甲殻類	甲殻類等
	エンドポイント	EC <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>
	アセスメント係数	100	10
	PNEC (µg/L)	3	0.9
予測環境中濃度 (PEC)	淡水 (µg/L)	0.06	0.46
	海水 (µg/L)	< 0.01	< 0.011
PEC / PNEC 比	淡水	0.02	0.5
	海水	< 0.003	< 0.01
PEC/PNEC 比による判定 <sup>2)</sup>	判定表記 <sup>3)</sup>	○	▲
総合的な判定	化管法に基づく直近年度の届出排出量による推定河川中濃度 (µg/L)		26
	上記推定河川中濃度とPNECの比		29
	判定表記 <sup>3)</sup>		▲

注：1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す

2) 前回の評価では「評価結果」という項目名で表記されている

3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、

■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない

4) 表中の斜線は、実施していないことを示す

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2024): リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質), リン酸トリフェニル (作成年: 2012 年)  
(<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>, 2025.05.20 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1805.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 222.
- 5) Verschuere, K. ed. (2009): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002): SIDS Initial Assessment Report, Triphenyl phosphate.
- 7) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 155.
- 8) Victor W. Saeger et al.(1979): Environmental Fate of Selected Phosphate Esters, Environmental Science & Technology 13(7) 840-844.[OECD (2002): SIDS Initial Assessment Report, Triphenyl phosphate.]
- 9) Yalkowsky, S.H. and He, Y. (2003): Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: .
- 10) 通産省公報 (1983.12.28)
- 11) 分解度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN<sup>TM</sup> v.1.92.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 14) Sasaki, K. et al(1982): Bioconcentration and Excretion of Phosphoric Acid Triesters by Killifish (*Oryzias latipes*), Bulletin of Environmental Contamination Toxicology, 28: 752-759. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2536>, 2025.06.02 現在)]
- 15) Anderson C. et al(1993): Fate of Triphenyl Phosphate in Soil, Chemosphere 27(5): 869-879. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2536>, 2025.06.02 現在)]
- 16) シーエムシー出版(2021): 2022 年版ファインケミカル年鑑: 407-408.
- 17) 経済産業省: 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2024.05.17 現在).

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6a.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html),2025.02.28 現在).
- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html), 2025.02.28 現在).
- 3) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細,  
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR05/syosai.html>, 2025.02.28 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2026)：令和 7 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2009)：平成 20 年度版化学物質と環境 (平成 19 年度化学物質環境実態調査結果) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 6) (財) 日本食品分析センター(2005)：平成 16 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負業務) .
- 7) 環境省水環境部企画課 (2004)：平成 14 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 8) 環境省水環境部水環境管理課 (2002)：平成 12 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 環境省水・大気環境局環境管理課 (2025)：令和 6 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 10) 環境省水・大気環境局水環境課 (2023)：令和 4 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 11) 環境省環境保健部環境安全課 (2019)：平成 30 年度版化学物質と環境 (平成 29 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 12) Shinji Takeuchi, Toshiko Tanaka-Kagawa, Ikue Saito, Hiroyuki Kojima, Hideto Jinno (2019) Distribution of 58 Semi-Volatile Organic Chemicals in the Gas Phase and Three Particle Sizes in Indoor Air and House Dust in Residential Buildings During the Hot Season in Japan. BPB Reports 2(6):91-98.
- 13) 岡山県 (2025)：令和 6 年度化学物質環境モニタリング調査結果について.
- 14) 岡山県 (2024)：令和 5 年度化学物質環境モニタリング調査結果について.
- 15) 岡山県 (2023)：令和 4 年度化学物質環境モニタリング調査結果について.
- 16) 岡山県 (2022)：令和 3 年度化学物質環境モニタリング調査結果について.
- 17) 西野貴裕 (2022)：国内における生活由来化学物質による環境リスク解明と処理技術の開発. 環境研究総合推進費 5-1954.
- 18) 岡山県 (2021)：令和 2 年度化学物質環境モニタリング調査結果について.
- 19) 岡山県 (2020)：令和元年度化学物質環境モニタリング調査結果について.
- 20) 愛知県(2019)：平成 30 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.

- 21) 愛知県(2018): 平成 29 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 22) 経済産業省 (2022): 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry – Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.3.
- 23) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.
- 24) 茨城県 (2024): 公共用水域の水質等測定結果,  
(<https://www.pref.ibaraki.jp/seikatsukankyo/kantai/suishitsu/water/kokyoyosuiiki.html>)

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Sutton WL, Terhaar CJ, Miller FA, Scherberger RF, Riley EC, Roudabush RL, Fassett DW. (1960): Studies on the industrial hygiene and toxicology of triphenyl phosphate. Arch Environ Health. 1: 33-46.
- 2) Cao J, Lei Y, Jiang X, Kannan K, Li M. (2024): Biotransformation, bioaccumulation, and bioelimination of triphenyl phosphate and its dominant metabolite diphenyl phosphate *in vivo*. Environ Sci Technol. 58(35):15486-15496.
- 3) Baldwin KR, Phillips AL, Horman B, Arambula SE, Rebuli ME, Stapleton HM, Patisaul HB. (2017): Sci Rep. 7: 7118.
- 4) Witchev SK, Sutherland V, Collins B, Roberts G, Shockley KR, Vallant M, Krause J, Cunney H, Waidyanatha S, Mylchreest E, Sparrow B, Moyer R, Behl M. (2023): Reproductive and developmental toxicity following exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers, triphenyl phosphate and isopropylated phenyl phosphate, in Sprague Dawley rats. Toxicol Sci. 191(2): 374-386.
- 5) Phillips AL, Chen A, Rock KD, Horman B, Patisaul HB, Stapleton HM. (2016): Editor's highlight: Transplacental and lactational transfer of Firemaster® 550 components in dosed Wistar rats. Toxicol Sci. 153: 246-257.
- 6) Kim JW, Isobe T, Muto M, Tue NM, Katsura K, Malarvannan G, Sudaryanto A, Chang KH, Prudente M, Viet PH, Takahashi S, Tanabe S. (2014): Organophosphorus flame retardants (PFRs) in human breast milk from several Asian countries. Chemosphere. 116: 91-97.
- 7) Sundkvist AM, Olofsson U, Haglund P. (2010): Organophosphorus flame retardants and plasticizers in marine and fresh water biota and in human milk. J Environ Monit. 12(4): 943-51.
- 8) Chen X, Zhao X, Shi Z. (2021): Organophosphorus flame retardants in breast milk from Beijing, China: Occurrence, nursing infant's exposure and risk assessment. Sci Total Environ. 771:145404.
- 9) Wang X, Chen P, Zhao L, Zhu L, Wu F. (2021): Transplacental behaviors of organophosphate tri- and diesters based on paired human maternal and cord whole blood: Efficiencies and impact factors. Environ Sci Technol. 55(5): 3091-3100.
- 10) Chu S, Letcher RJ. (2019): *In vitro* metabolic activation of triphenyl phosphate leading to the formation of glutathione conjugates by rat liver microsomes. Chemosphere. 237: 124474.
- 11) Van den Eede N, Maho W, Erratico C, Neels H, Covaci A. (2013): First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions. Toxicol Letters. 223: 9-15.

- 12) Sasaki K, Suzuki T, Takeda M, Uchiyama M. (1984): Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate. *Bull Environ Contam Toxicol.* 33: 281-288.
- 13) Zhang Q, Ji S, Chai L, Yang F, Zhao M, Liu W, Schüürmann G, Ji L. (2018): Metabolic mechanism of aryl phosphorus flame retardants by cytochromes P450: A combined experimental and computational study on triphenyl phosphate. *Environ Sci Technol.* 52: 14411-14421.
- 14) Hoffman K, Garantziotis S, Birnbaum LS, Stapleton HM. (2015): Monitoring indoor exposure to organophosphate flame retardants: Hand wipes and house dust. *Environ Health Perspect.* 123: 160-165.
- 15) Castorina R, Butt C, Stapleton HM, Avery D, Harley KG, Holland N, Eskenazi B, Bradman A. (2017): Flame retardants and their metabolites in the homes and urine of pregnant women residing in California (the CHAMACOS cohort). *Chemosphere.* 179: 159-166.
- 16) Mendelsohn E, Hagopian A, Hoffman K, Butt CM, Lorenzo A, Congleton J, Webster TF, Stapleton HM. (2016): Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate. *Environ Int.* 86: 45-51.
- 17) Su G, Letcher RJ, Yu H, Gooden DM, Stapleton HM. (2016): Determination of glucuronide conjugates of hydroxyl triphenyl phosphate (OH-TPHP) metabolites in human urine and its use as a biomarker of TPHP exposure. *Chemosphere.* 149: 314-319.
- 18) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 19) NTP (2018): NTP Research report on in vivo repeat dose biological potency study of triphenyl phosphate (CAS No. 115-86-6) in male Sprague Dawley rats (Hsd: Sprague Dawley SD) (Gavage studies). Research Report 8.
- 20) European Chemicals Agency : Registered Substances: Triphenyl phosphate. Repeated dose toxicity: oral. 005 Supporting Experimental result. (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/7/6/2/?documentUUID=21ec2c6a-12a7-49c8-a656-5c2f12c55d4f>, 2025.02.16 現在)
- 21) European Chemicals Agency : Registered Substances: Triphenyl phosphate. Repeated dose toxicity: oral. 008 Supporting Experimental result. (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/7/6/2/?documentUUID=3eba6288-8798-429b-9e32-6e46b0c301ce>, 2025.02.16 現在)
- 22) WIL Research Europe B.V. (2015): 90-day oral toxicity study with triphenyl phosphate by dietary administration in the rat. Project 505940. 30 Apr 2015, 's-Hertogenbosch: WIL Research Europe B.V. Unpublished report. Cited in: European Chemicals Agency : Registered Substances: Triphenyl phosphate. Repeated dose toxicity: oral. 001 Key Experimental result. (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/7/6/2>, 2025.02.16 現在)
- 23) Sobotka TJ, Brodie RE, Arnold A, West GL, O'Donnell MW. (1986): Neuromotor function in rats during subchronic dietary exposure to triphenyl phosphate. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 8: 7-10.
- 24) Hinton DM, Jessop JJ, Arnold A, Albert RH, Hines FA. (1987): Evaluation of immunotoxicity in a subchronic feeding study of triphenyl phosphate. *Toxicol Ind Health.* 3: 71-89.
- 25) European Chemicals Agency : Registered Substances: Triphenyl phosphate. Repeated dose toxicity: oral. 004 Supporting Experimental result. (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/7/6/2>, 2025.02.16 現在)



- dossier/-/registered-dossier/15972/7/6/2/?documentUUID=050458af-b436-4699-a203-781af2501cc5, 2025.11.19 現在)
- 26) Welsh JJ, Collins TF, Whitby KE, Black TN, Arnold A. (1987): Teratogenic potential of triphenyl phosphate in Sprague-Dawley (Spartan) rats. *Toxicol Ind Health*. 3: 357-369.
  - 27) European Chemicals Agency : Registered Substances: Triphenyl phosphate. Developmental toxicity /teratogenicity toxicity. 001 Key Experimental result. (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/7/9/3> 2025.02.16 現在)
  - 28) Ma H, Ishida K, Xu C, Takahashi K, Li Y, Zhang C, Kang Q, Jia Y, Hu W, Matsumaru D, Nakanishi T, Hu J. (2021): Triphenyl phosphate delayed pubertal timing and induced decline of ovarian reserve in mice as an estrogen receptor antagonist. *Environ Pollution*. 290: 118096.
  - 29) Tabershaw IR, Kleinfeld M. (1957): Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phenyl phosphates : An industrial hygiene study. II. Clinical effects of tricresyl phosphate. *AMA Arch Ind Health*. 15: 541-544.
  - 30) Emmett EA, Lewis PG, Tanaka F, Bleecker M, Fox R, Darlington AC, Synkowski DR, Dannenberg AM Jr., Taylor WJ, Levine MS. (1985): Industrial exposure to organophosphorus compounds. Studies of a group of workers with a decrease in esterase-staining monocytes. *J Occup Med*. 27: 905-914.
  - 31) Hunter D, Perry KMA, Evans RB. (1944): Toxic polyneuritis arising during the manufacture of tricresyl phosphate. *Br J Ind Med*. 1: 227-231.
  - 32) Hjorth N. (1964): Contact dermatitis from cellulose acetate film. Cross-sensitization between tricresylphosphate (TCP) and triphenylphosphate (TPP). *Berufsdermatosen*. 12: 86-100. Cited in: OECD (2002): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15. Triphenyl phosphate. CAS No: 115-86-6.
  - 33) Pegum JS. (1966): Contact dermatitis from plastics containing tri-aryl phosphates. *Br J Dermatol*. 78(12): 626-631.
  - 34) Carlsen L, Andersen KE, Egsgaard H. (1986): Triphenyl phosphate allergy from spectacle frames. *Contact Dermatitis*. 15: 274-277.
  - 35) Camarasa JG, Serra-Baldrich E. (1992): Allergic contact dermatitis from triphenyl phosphate. *Contact Dermatitis*. 26: 264-265.
  - 36) Tarvainen K. (1995): Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glue series. *Contact dermatitis*. 32: 346-351.
  - 37) Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T. (1999): Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol*. 79: 296-300.
  - 38) Kayser D, Schlede E. (2001): Chemikalien und Kontaktallergie - Eine bewertende Zusammenstellung, Triphenylphosphat, BgVV. Urban & Vogel. München. ISBN: 3-86094-163-1. Cited in: OECD (2002): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15. Triphenyl phosphate. CAS No: 115-86-6.
  - 39) Hartwig A, MAK Commission. (2023): The MAK collection for occupational health and safety. Volume 8. No 3. Triphenyl phosphate.

- 40) OECD (2002): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15. Triphenyl phosphate. CAS No: 115-86-6.
- 41) Monsanto Industrial Chemicals Co. (1979): Summary of the mutagenicity study, neurotoxicity study, teratology study, long-term feeding study and 90-day inhalation study which Monsanto has on the aryl phosphate. EPA-OTS document No. 40-7942057.
- 42) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen. 9: 1-110.
- 43) Szybalski W. (1958): Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. Ann NY Acad Sci. 76: 475-489.
- 44) European Chemicals Agency : Registered Substances: Triphenyl phosphate. Genetic toxicity: *in vitro*. 002 Key Experimental result. (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15972/7/7/2/?documentUUID=c3c5ec31-7ce2-4de2-b131-3e1e923cd038>, 2025.02.16 現在).
- 45) Schmuck G. (1989): Beziehungen zwischen neurotoxischer, mutagener und kanzerogener Wirkung organischer Phosphorverbindungen - Entwicklung und Validierung eines Zellkulturverfahrens zur Voraussage neurotoxischer Effekte, Thesis; University of Würzburg; Germany. Cited in: OECD (2002): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15. Triphenyl phosphate. CAS No: 115-86-6.
- 46) Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisburger EK. (1977): Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res. 37: 2717-2720.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 636 : Sitthichaikasem, S. (1978): Some Toxicological Effects of Phosphate Esters on Rainbow Trout and Bluegill. Diss.Abstr.Int.B.39(2): 538 / Ph.D.Thesis,Iowa State Univ.,Ames,IA :258 p.
- 2957 : Mayer, F.L., W.J. Adams, M.T. Finley, P.R. Michael, P.M. Mehrle, and V.W. Saeger (1981): Phosphate Ester Hydraulic Fluids: An Aquatic Environmental Assessment of Pydrauls 50E and 115E. In: D.R.Branson and K.L.Dickson (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, 4th Conf., ASTM STP 737, Philadelphia, PA :103-123.
- 5151 : Huckins, J.N., J.F. Fairchild, and T.P. Boyle (1991): Role of Exposure Mode in the Bioavailability of Triphenyl Phosphate to Aquatic Organisms. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 21(4):481-485.
- 6797 : Mayer, F.L.Jr., and M.R. Ellersieck (1986): Manual of Acute Toxicity: Interpretation and Data Base for 410 Chemicals and 66 Species of Freshwater Animals. Resour.Publ.No.160, U.S.Dep.Interior, Fish Wildl.Serv., Washington, DC :505 p.
- 15572 : Palawski, D., D.R. Buckler, and F.L. Mayer (1983): Survival and Condition of Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*) After Acute Exposures to Methyl Parathion, Triphenyl Phosphate, and DEF. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 30(5):614-620.
- 56363 : Millington, L.A., K.H. Goulding, and N. Adams (1988): The Influence of Growth Medium

- Composition on the Toxicity of Chemicals to Algae. Water Res. 22(12):1593-1597.
- 170319 : Lin, K. (2009): Joint Acute Toxicity of Tributyl Phosphate and Triphenyl Phosphate to *Daphnia magna*. Environ. Chem. Lett. 7(4): 309-312.
- 170515 : Liu, X., K. Ji, A. Jo, H.B. Moon, and K. Choi (2013): Effects of TDCPP or TPP on Gene Transcriptions and Hormones of HPG Axis, and Their Consequences on Reproduction in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). Aquat. Toxicol. 134/135:104-111.
- 178983 : Sun, L., H. Tan, T. Peng, S. Wang, W. Xu, H. Qian, Y. Jin, and Z. Fu (2016): Developmental Neurotoxicity of Organophosphate Flame Retardants in Early Life Stages of Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). Environ. Toxicol. Chem. 35(12): 2931-2940.
- 179400 : Monsanto Co. (1983): Acute Toxicity of Triphenyl Phosphate (BN-78-1384305-3) to the Freshwater Alga *Selenastrum capricornutum*. EPA/OTS 878211831:9 p..
- 179865 : Li, Y., C. Wang, F. Zhao, S. Zhang, R. Chen, and J. Hu (2018): Environmentally Relevant Concentrations of the Organophosphorus Flame Retardant Triphenyl Phosphate Impaired Testicular Development and Reproductive Behaviors in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). Environ. Sci. Technol. Lett. 5:649-654.
- 179871 : Yuan, S., H. Li, Y. Dang, and C. Liu (2018): Effects of Triphenyl Phosphate on Growth, Reproduction and Transcription of Genes of *Daphnia magna*. Aquat. Toxicol. 195:58-66.
- 187658 : Zhang, S., D. Hagstrom, P. Hayes, A. Graham, and E.S. Collins (2019): Multi-Behavioral Endpoint Testing of an 87-Chemical Compound Library in Freshwater Planarians. Toxicol. Sci. 167(1): 26-44.
- 188151 : Zhang, X., Q. Zhou, X. Li, W. Zou, and X. Hu (2020): Integrating Omics and Traditional Analyses to Profile the Synergistic Toxicity of Graphene Oxide and Triphenyl Phosphate. Environ. Pollut. 263(A): 11 p..
- 2) 環境省（庁）データ
1. 環境庁（2000）：平成 11 年度 生態影響試験.
  2. 環境省（2021）：令和元年度及び令和 2 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する第二段階生物試験（リン酸トリフェニル）実施業務.
- 3) 国立環境研究所（2005）：平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 4) U.S. EPA 「ECOTOX」以外
- 2024128 : Ai, S., J. Li, X. Wang, S. Zhao, G. Ge, and Z. Liu (2024) : Derivation of Aquatic Predicted No-effect Concentration and Ecological Risk Assessment for Triphenyl Phosphate and Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate. Sci. Total Environ. 913: 169756.
- 2024129 : Bellas, J., D. Rial, J. Valdes, L. Vidal-Linan, J. I. Bertucci, S. Muniategui, V. M. Leon, and J. A. Campillo (2022): Linking Biochemical and Individual-level Effects of Chlorpyrifos, Triphenyl Phosphate, and Bisphenol A on Sea Urchin (*Paracentrotus lividus*) Larvae. Environ. Sci. Pollut. Res. 29: 46174-46187.
- 2024131 : Kawashima, Y., Y. Onishi, N. Tatarazako, H. Yamamoto, M. Koshio, T. Oka, Y. Horie, H. Watanabe, T. Nakamoto, J. Yamamoto, H. Ishikawa, T. Sato, K. Yamazaki, T. Iguchi (2022):

Summary of 17 Chemicals Evaluated by OECD TG229 Using Japanese Medaka, *Oryzias latipes* in EXTEND 2016. J. Appl. Toxicol. 42: 750–777.

- 5) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), Triphenyl phosphate, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2025.10.29 現在).
1. Toxicity to aquatic plants other than algae. 001 Key Experimental study (2023).
2. Endocrine disrupter testing in aquatic vertebrates - in vivo/embryo. 002 Key Experimental Study (2021).

## （Ⅱ） 化学物質の健康リスク初期評価（１物質：追加実施分）の結果

## [1] 亜鉛及びその化合物

全亜鉛について水生生物保全の環境基準が設定され、既にリスク管理されていることから、本物質の生態リスクの初期評価は行わず、健康リスクの初期評価を行った。

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

##### 1) 亜鉛

物質名：亜鉛  
CAS 番号：7440-66-6  
化審法官報公示整理番号：  
化管法管理番号：1（亜鉛の水溶性化合物）  
RTECS 番号：ZG8600000  
元素記号：Zn  
原子量：65.38  
換算係数：1 ppm = 2.67 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

No	物質名	CAS No.	化審法官報公示整理番号	RTECS 番号	分子量	化学式
2)	塩化亜鉛(II)	7646-85-7	1-264	ZH1400000	136.29	ZnCl <sub>2</sub>
3)	酸化亜鉛(II)	1314-13-2	1-561	ZH4810000	81.38	ZnO
4)	シュウ酸亜鉛	547-68-2	—	—	153.40	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
5)	硝酸亜鉛(II)	7779-88-6	1-491	ZH4772000	189.39	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6)	水酸化亜鉛(II)	20427-58-1	1-433	ZH3853000	99.39	Zn(OH) <sub>2</sub>
7)	硫化亜鉛(II)	1314-98-3	1-572	ZH5400000	97.44	ZnS
8)	硫酸亜鉛(II)	7733-02-0	1-542	ZH5260000	163.46	ZnSO <sub>4</sub>
9)	リン酸亜鉛(II)	7779-90-0	1-526	TD0590000	386.08	Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>

(注)物質名に併記したローマ数字は、酸化数を示す。

#### (2) 物理化学的性状

亜鉛及びその化合物の物理化学的性状は以下の通りである。

No	化学式	性状
1)	Zn	銀白色の結晶である <sup>1)</sup> 。
2)	ZnCl <sub>2</sub>	常温で白色の固体である <sup>2)</sup> 。
3)	ZnO	無定形の白色粉末である <sup>1)</sup> 。
4)	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	白色の粉末である <sup>3)</sup> 。
5)	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	無色の結晶である <sup>4)</sup> 。
6)	Zn(OH) <sub>2</sub>	無色の結晶である <sup>1)</sup> 。
7)	ZnS	無色の粉末または結晶である <sup>1)</sup> 。
8)	ZnSO <sub>4</sub>	常温で無色透明の固体である <sup>2)</sup> 。
9)	Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	無色の結晶性固体である <sup>1)</sup> 。

No	化学式	融点	沸点	密度
1)	Zn	419.527℃ <sup>5)</sup> 、419.5℃ <sup>6)</sup> 、 420℃ <sup>7)</sup> 、409℃ (約 101kPa)	907℃ (101kPa) <sup>5)</sup> 、 908℃ <sup>6)</sup> 、 <sup>7)</sup>	7.134 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 、7.14 g/cm <sup>3</sup> (25℃) <sup>6)</sup> 、6.9 g/cm <sup>3</sup> (22℃)

## 1 亜鉛及びその化合物

No	化学式	融点	沸点	密度
		Pa (粉末) <sup>8)</sup> 、416℃ (約 101 kPa) (粒子) <sup>8)</sup>		(粉末) <sup>8)</sup> 、7.1 g/cm <sup>3</sup> (22℃) (粒子) <sup>8)</sup>
2)	ZnCl <sub>2</sub>	325℃ <sup>5)</sup> 、327.9℃ <sup>6)</sup> 、283℃ <sup>9)</sup> 、287℃ (約 101 kPa) <sup>11)</sup>	732℃ (101 kPa) <sup>5)</sup> 、732℃ <sup>6)</sup> 、 <sup>9)</sup> 、 <sup>10)</sup>	2.907 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 、2.907 g/cm <sup>3</sup> (25℃) <sup>6)</sup> 、2.91 g/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> 、 <sup>10)</sup> 、2.93 g/cm <sup>3</sup> (22℃) <sup>11)</sup>
3)	ZnO	1,974℃ <sup>5)</sup> 、>1,000℃ (約 101 kPa) <sup>12)</sup>		5.6 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 、5.67 g/cm <sup>3</sup> <sup>6)</sup> 、5.68 g/cm <sup>3</sup> (22℃) <sup>12)</sup>
4)	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	100℃ <sup>13)</sup>		2.562 g/cm <sup>3</sup> (24℃) <sup>13)</sup>
5)	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	~36℃ (六水和物) <sup>6)</sup> 、38.84℃ (101 kPa) <sup>14)</sup>		2.065 g/cm <sup>3</sup> (六水和物) <sup>6)</sup> 、1.054 g/cm <sup>3</sup> <sup>14)</sup>
6)	Zn(OH) <sub>2</sub>	125℃ (分解) <sup>5)</sup> 、 <sup>9)</sup> 、134℃ (約 101 kPa) (分解) <sup>15)</sup>		3.05 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 、3.053 g/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> 、3.11 g/cm <sup>3</sup> (22℃) <sup>15)</sup>
7)	ZnS	1,020℃ (閃亜鉛鉱型、ウルツ鉱型に転移) <sup>5)</sup> 、1,827℃ (ウルツ鉱型) <sup>5)</sup> 、1,700℃ <sup>9)</sup>	昇華 (ウルツ鉱型) <sup>5)</sup>	4.04 g/cm <sup>3</sup> (閃亜鉛鉱型) <sup>5)</sup> 、4.09 g/cm <sup>3</sup> (ウルツ鉱型) <sup>5)</sup> 、4.102 g/cm <sup>3</sup> (閃亜鉛鉱型) <sup>6)</sup> 、4.087 g/cm <sup>3</sup> (ウルツ鉱型) <sup>6)</sup> 、4.16 g/cm <sup>3</sup> (22℃) <sup>16)</sup>
8)	ZnSO <sub>4</sub>	680℃ (分解) <sup>5)</sup> 、 <sup>9)</sup> 、600℃ <sup>17)</sup> 、>229℃ (約 101 kPa) (分解) (一水和物) <sup>18)</sup> 、>204℃ (約 101 kPa) (分解) (六水和物) <sup>18)</sup> 、>196℃ (約 101 kPa) (分解) (七水和物) <sup>18)</sup>		3.8 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 、3.54 g/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> 、3.35 g/cm <sup>3</sup> (22℃) (一水和物) <sup>18)</sup> 、2.05 g/cm <sup>3</sup> (22℃) (六水和物) <sup>18)</sup> 、1.98 g/cm <sup>3</sup> (22℃) (七水和物) <sup>18)</sup>
9)	Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	900℃ <sup>5)</sup> 、846℃ (約 101 kPa) (分解) <sup>19)</sup>		4.0 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 、3.26 g/cm <sup>3</sup> (22℃) <sup>19)</sup>

No	化学式	蒸気圧	log Kow	解離定数(pKa)
1)	Zn			
2)	ZnCl <sub>2</sub>			
3)	ZnO			
4)	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>			
5)	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			7.5 (23℃) (六水和物) <sup>20)</sup>
6)	Zn(OH) <sub>2</sub>			
7)	ZnS			
8)	ZnSO <sub>4</sub>	2,698 Pa (25℃) <sup>5)</sup>	-0.07 (pH 不明) <sup>21)</sup>	
9)	Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>			

No	化学式	水溶性(水溶解度)
1)	Zn	0.1 mg/L (20℃) (pH = 6.93~8.57) (粉末) <sup>8)</sup> 、0.4 mg/L (20℃) (pH = 6.03~6.53) (粒子) <sup>8)</sup>
2)	ZnCl <sub>2</sub>	4.08×10 <sup>6</sup> mg/1,000g (25℃) <sup>5)</sup> 、4.32×10 <sup>6</sup> mg/1,000g (25℃) <sup>6)</sup> 、 <sup>9)</sup> 、4.32×10 <sup>6</sup> mg/L (25℃) <sup>10)</sup> 、8.51×10 <sup>5</sup> mg/L (20℃) <sup>11)</sup>
3)	ZnO	4.2 mg/1,000g (18℃) <sup>9)</sup> 、<1.6 mg/L <sup>22)</sup> 、2.9 mg/L (20℃) (pH = 6.07~6.55) <sup>12)</sup>
4)	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	26 mg/1,000g (25℃) <sup>5)</sup>
5)	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.20×10 <sup>6</sup> mg/1,000g (25℃) <sup>5)</sup> 、≥9.98×10 <sup>5</sup> mg/L (22℃) (pH = 6.96) <sup>20)</sup>
6)	Zn(OH) <sub>2</sub>	0.42 mg/1,000g (20℃) <sup>5)</sup> 、648 mg/L (20℃) (pH = 6.81~6.94) <sup>15)</sup>
7)	ZnS	7 mg/1,000g (18℃) (ウルツ鉱型) <sup>9)</sup>

No	化学式	水溶性(水溶解度)
8)	ZnSO <sub>4</sub>	5.77×10 <sup>5</sup> mg/1,000g (25℃) <sup>5)</sup> 、3.667×10 <sup>5</sup> mg/1,000g (25℃) <sup>9)</sup> 、2.20×10 <sup>5</sup> mg/L (20℃) <sup>17)</sup> 、2.10×10 <sup>5</sup> mg/L (20℃) (pH = 3.7~4.07) (一水和物) <sup>18)</sup> 、2.11×10 <sup>5</sup> mg/L (20℃) (pH = 2.67~2.72) (六水和物) <sup>18)</sup> 、2.08×10 <sup>5</sup> mg/L (20℃) (pH = 3.74~3.76) (七水和物) <sup>18)</sup>
9)	Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	2.7 mg/L (20℃) (pH = 6.61~7) <sup>19)</sup>

## (3) 環境運命に関する基礎的事項

亜鉛及びその化合物の生物濃縮性は次のとおりである。

No	化学式	生物濃縮性
1)	Zn	
2)	ZnCl <sub>2</sub>	生物濃縮係数(BCF)：濃縮性がない又は低いと判断される物質 <sup>23)</sup> 58~116 (試験生物：コイ、試験期間：10 週間、試験濃度*：1ppm) <sup>24)</sup> 103~178 (試験生物：コイ、試験期間：10 週間、試験濃度*：0.5ppm) <sup>24)</sup> 72~149 (試験生物：コイ、試験期間：10 週間、試験濃度*：0.2ppm) <sup>24)</sup> (230)~457 (試験生物：コイ、試験期間：10 週間、試験濃度*：0.05ppm) <sup>24)</sup> *注：試験濃度は亜鉛濃度として表示 <sup>24)</sup>
3)	ZnO	生物濃縮係数(BCF)：高濃縮性ではないと判断される物質 <sup>25)</sup> 19~110 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：2.5mg/L) <sup>26)</sup> ≤172~217 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.25 mg/L) <sup>26)</sup>
4)	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	
5)	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	生物濃縮係数(BCF)：高濃縮性ではないと判断される物質 <sup>27)</sup> ≤19~60 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：10mg/L) <sup>28)</sup> ≤210 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：1.0 mg/L) <sup>28)</sup> *注：本試験は六水和物を用いて行われ、水和物であることを考慮して純度補正を行った。
6)	Zn(OH) <sub>2</sub>	
7)	ZnS	生物濃縮係数(BCF)：高濃縮性ではないと判断される物質 <sup>29)</sup> 17~61 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：3.0mg/L) <sup>30)</sup> <95~217 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.30mg/L) <sup>30)</sup>
8)	ZnSO <sub>4</sub>	生物濃縮係数(BCF)：濃縮性がない又は低いと判断される物質 <sup>31)</sup> 59~112 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：1ppm) <sup>32)</sup> 94~242 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.1ppm) <sup>32)</sup>
9)	Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	

亜鉛は自然界に広く存在し、地殻の 0.02 重量%を占めている<sup>33)</sup>。亜鉛は 5 つの安定な同位元素 <sup>64</sup>Zn(49%)、<sup>66</sup>Zn(28%)、<sup>68</sup>Zn(19%)、<sup>67</sup>Zn(4.1%)、<sup>70</sup>Zn(0.62%) の混合物で、通常+2 の酸化数を示す<sup>33)</sup>。亜鉛は銅や鉛と同じ好塩基性元素で、ほとんどの岩石中に微量に含まれている<sup>33)</sup>。亜鉛は酸性、アルカリ性、無機化合物と強い反応性を持っており、その両性的な性質から様々な塩を形成する<sup>33)</sup>。

亜鉛はヒトにとっての必須元素であり、ほとんどの生物で生体内濃度が調節され<sup>33)</sup>、食物連鎖を通して蓄積されない<sup>34)</sup>。

## ①大気

大気へは、人為的には、交通と輸送（タイヤ）、卑金属の生産、石炭と燃料の燃焼から流入するとされている<sup>7)</sup>。自然発生源としては土壌粒子、火成岩からの放出、森林火災、生物起源、海



域から発生する飛来塩分から大気に流入するとされている<sup>7)</sup>。

亜鉛は様々なサイズの粒子に含まれており、発生源によって粒子サイズが異なる<sup>33)</sup>。亜鉛を含む小さな粒子は、廃棄物焼却炉から大気に排出されるが、亜鉛を含む大きな粒子は、車両のタイヤの摩耗により生成される<sup>33)</sup>。産業プロセスから放出される亜鉛の大部分は、呼吸により吸入されるほど小さい粒子に吸着される<sup>33)</sup>。亜鉛は、乾性・湿性沈着によって大気から除去されるが、粒子サイズによっては長距離輸送されることもある<sup>33)</sup>。国内で採取した大気中浮遊粒子から検出される主な金属は粒径により異なり、亜鉛は主に粒径  $0.3\ \mu\text{m}\sim 0.8\ \mu\text{m}$  の粒子から検出された報告がある<sup>35)</sup>。

大気中の亜鉛は主にエアロゾル中の酸化物の形態をとる<sup>33)</sup>という報告もあるが、国内で採取したエアロゾル中の亜鉛の化学種とその割合は試料を採取した場所や時期により異なり、 $2.5\ \mu\text{m}$  以下の粒径ではシュウ酸亜鉛、硫酸亜鉛、塩化亜鉛が多く、 $2.5\ \mu\text{m}$  より大きな粒径では硫化亜鉛、酸化亜鉛、炭酸亜鉛、塩化亜鉛が多いという報告もある<sup>36)</sup>。

## ②水 域

水域へは、工業排水や大気からの沈着のほか、農地、廃棄物及び下水汚泥などから流入するとされている<sup>7)</sup>。水質、底質における亜鉛の輸送と分布は、存在する亜鉛の化学種とその環境特性に依存しており、亜鉛の溶解度は主に pH により決定される<sup>33)</sup>。亜鉛はアルカリ性で水酸化亜鉛として沈殿するが、水酸化亜鉛は両性化合物であり、過剰のアルカリで溶解する<sup>34)</sup>。亜鉛は pH 7.5 から 8.0 で水酸化亜鉛や炭酸亜鉛として沈殿し、pH 10.5 から 11 で再び溶解する<sup>34)</sup>。炭酸亜鉛と酸化亜鉛に加えて硫化亜鉛やリン酸亜鉛は溶解度が低い<sup>34)</sup>。溶解度の低い塩が形成されるため、水環境中に導入された亜鉛のほとんどは水和鉄、酸化マンガン、粘土鉱物、有機物などに吸着されて最終的には堆積物に分配される<sup>34)</sup>。

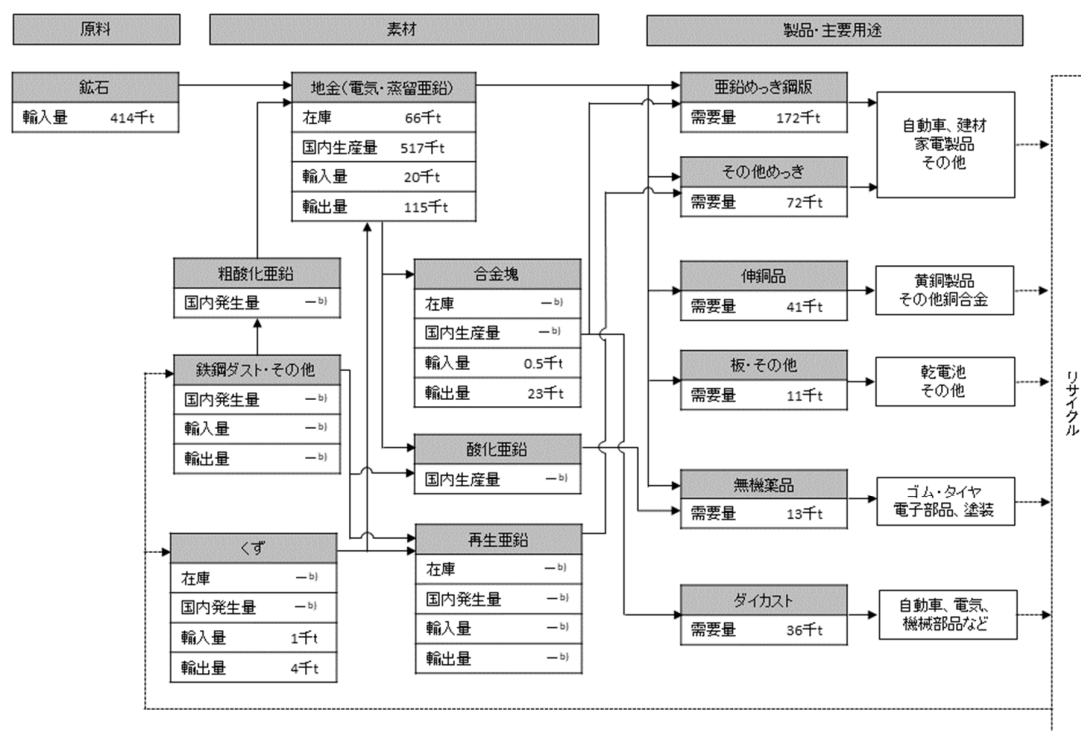
## ③陸 域

陸域への人為的な亜鉛の供給源は、亜鉛メッキ構造物の腐食、農業（肥料、農薬、下水汚泥）、交通（タイヤ、油、グリース）、大気からの沈着や、固体産業廃棄物とされている<sup>7)</sup>。土壌中の亜鉛の主な自然供給源は、亜鉛の硫化鉱物とされている<sup>7)</sup>。土壌中の亜鉛は、1)土壌中の水分に溶解、2)土壌粒子への可逆的な吸着、3)有機錯体化、4)粘土鉱物や金属酸化物、金属水酸化物に内包、5)鉱物に存在の 5 つの存在形態がある<sup>33)</sup>。亜鉛は土壌中で沈殿と溶解、錯体の形成と解離、吸着と脱着などの反応を起こす<sup>33)</sup>。これらの反応とその結果として生じる亜鉛の生物学的利用能は、1)土壌の pH と酸化還元電位、2)土壌水分中の亜鉛イオンと亜鉛以外のイオン濃度、3)土壌固相中の吸着部位の性質や数、4)有機亜鉛錯体形成配位子の濃度によって制御される<sup>33)</sup>。ほとんどの条件下では、土壌粒子に吸着している亜鉛の方が、土壌溶液や間隙水に溶解している亜鉛よりも多い<sup>33)</sup>。

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

亜鉛のマテリアルフローを図1に示す<sup>37)</sup>。



注：a) 純分率：鉄鋼ダスト・その他 30%、地金（塊）100%、くず 100%、合金塊（合金地金）95%、再生亜鉛 100%

b) 生産・需要量が不明、輸出入量の記載がない。

図1 亜鉛のマテリアルフロー(2021年) a) 37)を一部改変

亜鉛化合物の化審法に基づき公表された製造・輸入数量のうち、直近10年間の実績が1,000トン以上の物質について、その推移を表1.1に示す<sup>38)</sup>。

表1.1 亜鉛化合物の製造・輸入数量(t)の推移 a), b)

年度	2014	2015	2016	2017	2018
塩化亜鉛	4,000	4,000	4,000	4,000	5,000
酸化亜鉛	80,000	80,000	70,000	80,000	60,000
硝酸亜鉛	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
水酸化亜鉛	4,000	5,000	5,000	4,000	3,000
硫化亜鉛	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000	1,000 未満
硫酸亜鉛	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
リン酸亜鉛	7,000	6,000	6,000	6,000	6,000
ジアルキル (C3~6) ジチオリン酸亜鉛	2,000	2,000	2,000	3,000	3,000
ジアルキル (C8~24) ジチオリン酸亜鉛	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000

## 1 亜鉛及びその化合物

年度	2019	2020	2021	2022	2023
塩化亜鉛	5,000	4,000	4,000	4,000	4,000
酸化亜鉛	40,000	100,000	100,000	100,000	100,000
硝酸亜鉛	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
水酸化亜鉛	3,000	3,000	4,000	4,000	3,000
硫化亜鉛	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
硫酸亜鉛	1,000	5,000	6,000	5,000	5,000
リン酸亜鉛	7,000	5,000	5,000	5,000	5,000
ジアルキル (C3～6) ジチオリン酸亜鉛	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
ジアルキル (C8～24) ジチオリン酸亜鉛	2,000	2,000	2,000	1,000	1,000 未満

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 直近 10 年間の実績が 1,000 トン未満もしくは秘匿、届出がないとなっていた物質 (群) は 71 物質 (群) であった。

亜鉛及び酸化亜鉛の経済産業省生産動態統計調査に基づく生産量の推移を表 1.2 に示す<sup>39)</sup>。

表 1.2 亜鉛及び酸化亜鉛の生産量の推移

年	2014	2015	2016	2017	2018
亜鉛 <sup>a)</sup> (t)	583,021	566,619	533,689	523,919	521,110
酸化亜鉛 (t)	60,920	59,224	56,729	61,901	62,855
年	2019	2020	2021	2022	2023
亜鉛 <sup>a)</sup> (t)	526,717	501,146	517,221	516,638	484,687
酸化亜鉛 (t)	60,648	48,100	58,062	54,131	48,531

注：a) 亜鉛鉱石から精練されたもの（電気亜鉛、蒸留亜鉛、精留亜鉛、調合亜鉛）。

塩化亜鉛の生産量の推移を表 1.3 に示す<sup>40)</sup>。

表 1.3 塩化亜鉛の生産量の推移

年	2014 <sup>a)</sup>	2015	2016	2017	2018
塩化亜鉛 (t)	20,841	21,041	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>
年	2019	2020	2021	2022	2023
塩化亜鉛 (t)	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>

注：a) 年度

b) 記載がない

亜鉛の輸出量、輸入量の推移をそれぞれ表 1.4 に示す<sup>41)</sup>。

表 1.4 亜鉛の輸出量と輸入量の推移<sup>a)</sup>

年	2015	2016	2017	2018	2019
輸出量 (純分 t) <sup>b),c)</sup>	159,407	127,581	125,183	127,457	134,902
輸入量 (純分 t) <sup>b),c)</sup>	36,786	29,663	36,502	37,341	33,336

## 1 亜鉛及びその化合物

年	2020	2021	2022	2023	2024
輸出量 (純分 t) <sup>b),c)</sup>	189,319	167,460	180,702	190,537	164,262
輸入量 (純分 t) <sup>b),c)</sup>	29,102	28,229	36,476	29,859	20,694

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より。

b) 亜鉛の塊、合金塊、くず、鉄鋼ダスト・その他、板・棒・線・その他の亜鉛製品を合計したもの。

c) 純分換算率は、塊 100%、合金塊 95%、くず 100%、鉄鋼ダスト・その他 30%、板・棒・線・その他の亜鉛製品 100%として計算<sup>37)</sup>。

酸化亜鉛及び過酸化亜鉛の輸出量、輸入量の推移を表 1.5 に示す<sup>41)</sup>。

表 1.5 酸化亜鉛及び過酸化亜鉛の輸出量と輸入量の推移

年	2015	2016	2017	2018	2019
輸出量 (t)	3,228	2,707	3,335	2,808	2,614
輸入量 (t)	8,482	10,501	8,161	8,987	9,367
年	2020	2021	2022	2023	2024
輸出量 (t)	1,884	2,408	2,349	1,669	1,977
輸入量 (t)	8,955	9,091	10,157	12,799	9,354

注：普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より。

塩化亜鉛、硫酸亜鉛の輸入量の推移を表 1.6 に示す<sup>41)</sup>。

表 1.6 塩化亜鉛、硫酸亜鉛の輸入量の推移

年	2015	2016	2017	2018	2019
塩化亜鉛 (t)	3	410	1,148	1,208	1,905
硫酸亜鉛 (t)	1,497	1,435	1,657	1,916	1,740
年	2020	2021	2022	2023	2024
塩化亜鉛 (t)	1,288	1,230	1,562	1,647	2,362
硫酸亜鉛 (t)	1,918	2,006	1,563	1,915	1,557

注：普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より

リン化亜鉛の農薬原体としての国内生産量及び輸入量の推移を表 1.7 に示す<sup>42)</sup>。

表 1.7 リン化亜鉛の農薬原体としての国内生産量・輸入量の推移

農薬年度	2014	2015	2016	2017	2018
国内生産量 (kL)	— a)	— a)	— a)	— a)	— a)
輸入量 (kL)	— a)	4.5	4.5	4.0	— a)
農薬年度	2019	2020	2021	2022	2023
国内生産量 (kL)	— a)	— a)	— a)	— a)	— a)
輸入量 (kL)	4.0	8.1	— a)	3.0	— a)

注：a) 不明もしくは出荷、生産がないもの。

医薬品としての亜鉛華（酸化亜鉛）の生産量の推移を表 1.8 に示す<sup>43)</sup>。

表 1.8 亜鉛華（酸化亜鉛）の生産量の推移<sup>a), b)</sup>

年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量 (t)	145	144	141	146	154
年	2019	2020	2021	2022	2023
生産量 (t)	183	181	192	202	210

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を、2019 年からは製造販売業者を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。  
b) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が 1 億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

## ② 用 途

亜鉛の主な用途は、亜鉛鉄板、亜鉛板、黄銅（真鍮）、伸銅製品、亜鉛合金ダイカスト、写真製版、亜鉛華、亜鉛末などとされている<sup>44)</sup>。

亜鉛化合物の主な用途を、表 1.9 に示す。

表 1.9 亜鉛化合物の主な用途

化合物名	主な用途
塩化亜鉛	亜鉛メッキ加工工程の皮膜形成、染料や農薬等の合成原料、マンガン乾電池の電解液、活性炭の活性化剤など <sup>2)</sup> 。
塩化亜鉛アンモニウム	メッキ処理剤、金属溶接 <sup>44)</sup> 。
ケイフッ化亜鉛	木材白あり防虫剤、コンクリート増強剤、亜鉛電解浴、クリーニング店の漂白浴用、木材防腐剤 <sup>44)</sup> 。
酸化亜鉛	ゴム（加硫促進助剤）、塗料（堅練、調合ペイントほか塗膜強化剤）、印刷インキ、絵具、ガラス（硬質ガラス、光学ガラス）、陶磁器うわ薬、脱脂酸の製造、電線（被覆ゴムの加硫促進助剤）、触媒（硫安、メタノール、アセトン製造用）、医薬品（亜鉛華デンプン、亜鉛華絆創こう、亜鉛華軟こう）、亜鉛塩製造、メッキ、歯科セメント、石油精製、顔料（ジンクロクロメートの原料）、電池、電子写真材料、蛍光体、ガスセンサー、フェライト（ソフトフェライトコアの原料）、金属石けん、バリスター、化粧品、日焼け止めクリーム、抗菌プラスチック、UV 遮へい材、放熱材料、帯電防止剤等 <sup>44)</sup> 。
硝酸亜鉛	医薬品、媒染剤、樹脂加工触媒、金属表面処理剤 <sup>44)</sup> 。
水酸化亜鉛	メッキ、触媒、顔料 <sup>45)</sup> 。
炭酸亜鉛	顔料、陶磁器、防火剤、化粧品、医薬品（軟こう）、亜鉛塩類の製造、ゴム配合剤、ミネラル飼料、亜鉛メッキ <sup>44)</sup> 。
硫化亜鉛	蛍光体原料、塗料、ゴム用顔料、蒸着材料 <sup>44)</sup> 。
硫酸亜鉛	農作物への薬害や土壌のアルカリ化を防ぐために農薬や肥料に混合、ミ

化合物名	主な用途
	ネラル分を強化する目的で家畜用飼料に添加、同様な目的で育児やペット用の粉ミルクにも含まれている製品がある <sup>2)</sup> 。メッキや汚水処理、結膜炎などの目の炎症を抑える目薬の添加剤など <sup>2)</sup> 。液体のレーヨンを凝固させるための溶液としての使用量は減少 <sup>2)</sup> 。
リン化亜鉛	農薬（殺鼠剤） <sup>44)</sup>
リン酸亜鉛	医薬品、歯科用セメント、さび止め <sup>45)</sup> 。

### (5) 環境施策上の位置付け

亜鉛の水溶性化合物は、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号:1、政令番号:001）に指定されている。

亜鉛及びその化合物は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

亜鉛及びその化合物は、利水障害（味覚及び色）の観点から水道水質基準が設定されている。

生活環境の保全に関する環境基準（水質）が全亜鉛として設定されているほか、水質汚濁防止法に基づく排水基準（生活環境項目）が亜鉛含有量として設定されている。亜鉛及びその化合物は、水質汚濁防止法の指定化学物質に指定されている。

## 2. 曝露評価

健康リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

## (1) 環境中への排出量

亜鉛の水溶性化合物は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2023年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2023 年度）  
（亜鉛の水溶性化合物）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）						排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	9,928	594,938	0.1	3,524	14,364	2,818,501	35,968	1,778	-	-	608,390	37,746	646,136

業種等別排出量(割合)	0	474,027 (79.7%)	0	0	0	63,607 (2.3%)	7,436 (20.7%)				総排出量の構成比(%)	
下水道業											届出	届出外
化学工業	783 (7.9%)	51,355 (8.6%)	0	0	1,133 (7.9%)	702,720 (24.9%)	0				94%	6%
産業廃棄物処分量	0 (0.5%)	3,019 (0.5%)	0	0	1 (0.008%)	0	22,419 (62.3%)					
鉄鋼業	142 (1.4%)	17,763 (3.0%)	0	0	21 (0.1%)	157,010 (5.6%)	1 (0.003%)					
非鉄金属製造業	966 (9.7%)	13,208 (2.2%)	0	22 (0.6%)	75 (0.5%)	14,004 (0.5%)	1 (0.004%)					
金属製品製造業	7,780 (78.4%)	4,173 (0.7%)	0	0	11,003 (76.6%)	1,753,828 (62.2%)	89 (0.2%)					
金属鉱業	0 (1.0%)	6,090 (1.0%)	0	3,500 (99.3%)	0	0						
輸送用機械器具製造業	188 (1.9%)	5,467 (0.9%)	0	0	320 (2.2%)	66,157 (2.3%)	21 (0.06%)					
石油製品・石炭製品製造業	0 (0.8%)	5,055 (0.8%)	0	0	32 (0.2%)	0	0					
計量証明業	0 (0.8%)	4,500 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.004%)					
電気業	0 (0.6%)	3,500 (0.6%)	0	0	0	0	0					
繊維工業	0 (0.5%)	2,900 (0.5%)	0	0	0	0	215 (0.6%)					
木材・木製品製造業	0 (0.0007%)	4 (0.0007%)	0	0	0	0	2,756 (7.7%)					
パルプ・紙・紙加工品製造業	0.6 (0.006%)	1,970 (0.3%)	0	0	130 (0.9%)	15,040 (0.5%)	80 (0.2%)					
一般廃棄物処理業 (ごみ処分量に限る。)	0.1 (0.001%)	825 (0.1%)	0	2 (0.06%)	1 (0.009%)	2,100 (0.07%)	1,148 (3.2%)					
その他の製造業	0	0	0	0	0	185 (0.007%)	664 (1.8%)					
一般機械器具製造業	0 (0.08%)	460 (0.08%)	0	0	1,603 (11.2%)	9,790 (0.3%)	30 (0.08%)					
家具・装備品製造業	0 (0.0004%)	2 (0.0004%)	0	0	0	0	418 (1.2%)					
医薬品製造業	0 (0.06%)	359 (0.06%)	0	0	0	12,100 (0.4%)						
ゴム製品製造業	0 (0.005%)	31 (0.005%)	0	0	0	2,044 (0.07%)	233 (0.6%)					
プラスチック製品製造業	68 (0.7%)	0 (100%)	0.1 (100%)	0	0	1,721 (0.06%)	195 (0.5%)					
電気機械器具製造業	0 (0.03%)	163 (0.03%)	0	0	15 (0.1%)	7,585 (0.3%)	20 (0.06%)					

# 1 亜鉛及びその化合物

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)						排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	9,928	594,938	0.1	3,524	14,364	2,818,501	35,968	1,778	-	-	608,390	37,746	646,136

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
業種	排出量	割合	排出量	割合	排出量	割合	届出	届出外	合計	
自動車整備業							137			
窯業・土石製品製造業	0	59	0	0	0	990	(0.4%)	26		
鉄道業							(0.07%)	28		
出版・印刷・関連産業							(0.08%)	27		
医療業							(0.08%)	7		
特別管理産業廃棄物処分業	0	6	0	0	0	0	(0.02%)			
飲料・たばこ・飼料製造業	0.7	4	0	0	0	6,982		0		
自然科学研究所	(0.007%)	(0.0006%)					(0.01%)	4		
高等教育機関							(0.007%)	3		
食料品製造業	0	0	0	0	30	1,900	(0.007%)	3		
商品検査業							(0.006%)	2		
なめし革・同製品・毛皮製造業							(0.005%)	2		
精密機械器具製造業							(0.004%)	1		
衣服・その他の繊維製品製造業							(0.0006%)	0.2		
農業製造業	0	0	0	0	0	740				
農業								1,778		
							(100%)			

亜鉛の水溶性化合物の 2023 年度における環境中への総排出量は約 650 t となり、そのうち届出排出量は約 610 t で全体の 94% であった。届出排出量のうち約 9.9 t が大気、約 590 t が公共用水域、0.0001 t が土壌へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に埋立処分が約 3.5 t、下水道への移動量が約 14 t、廃棄物への移動量が約 2,800 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は金属製品製造業（78%）、非鉄金属製造業（10%）であり、公共用水域への排出が多い業種は下水道業（80%）であった。

しかし、特別要件施設（金属鉱業、一般廃棄物処分業、産業廃棄物処分業、下水道業、等）の排出量は定量下限値をもとに排出量を算出している場合があるため、過剰評価している場合があることに留意する必要がある。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	34,073
水域	606,762
土壌	1,778



亜鉛の水溶性化合物の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.3 に示す<sup>1)</sup>。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移  
（亜鉛の水溶性化合物）

年度	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
2023	9,928	594,938	0.1	3,524	14,364	2,818,501	35,968	1,778			608,390	37,746	646,136
2022	9,600	590,549	0.1	16	14,897	2,988,172	60,631	1,954			600,165	62,585	662,750
2021	9,493	626,956	1	12	11,099	2,930,310	64,549	1,654			636,462	66,203	702,665
2020	9,452	593,096	1	16	15,963	2,859,808	60,375	1,713			602,565	62,088	664,653
2019	10,191	611,141	0.1	15	12,562	3,341,465	64,811	2,514			621,346	67,325	688,671
2018	10,383	636,097	0.1	2	14,077	3,241,561	62,868	3,122			646,482	65,990	712,472
2017	10,418	611,807	0.9	22	13,126	3,088,304	10,109	3,124			622,247	13,233	635,480
2016	11,293	595,044	4	36	12,937	3,234,454	8,673	3,508			606,378	12,181	618,559
2015	10,954	590,590	0.5	43	14,917	3,303,667	8,790	3,810			601,588	12,600	614,188
2014	11,877	619,088	4	49	11,116	5,426,852	7,734	3,829			631,018	11,563	642,581

## （2）媒体別分配割合の予測

亜鉛及びその化合物の化学形態は環境中で様々に変化するため、媒体別分配割合の予測を行うことは適切ではない。したがって、亜鉛及びその化合物の媒体別分配割合の予測は行わなかった。

## （3）各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1～表 2.4.3 に示す。

また、表流水、湖沼水等を原水とする水道原水の調査結果から集計した結果を表 2.5 に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気 μg Zn/m <sup>3</sup>	<b>0.040</b>	0.047	0.011	0.10	— <sup>c)</sup>	18/18	北海道、 埼玉県、 新潟県	2023	4)
	0.038	0.043	0.013	0.078	— <sup>c)</sup>	18/18	北海道、 埼玉県、 新潟県	2022	5)
	0.038	0.047	0.0076	<b>0.11</b>	— <sup>c)</sup>	18/18	北海道、 埼玉県、 新潟県	2021	6)
	0.036	0.043	0.0085	0.095	— <sup>c)</sup>	19/19	北海道、 埼玉県、 新潟県	2020	7)
	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	0.0076	0.12	— <sup>c)</sup>	19/20	北海道、 埼玉県、 新潟県	2019	8)

## 1 亜鉛及びその化合物

媒 体		幾何 平均值 <sup>a)</sup>	算術 平均值	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
		0.050	0.059	0.011	0.11	— <sup>c)</sup>	20/20	北海道、 埼玉県、 新潟県	2018	9)
		0.048	0.055	0.021	0.14	— <sup>c)</sup>	20/20	北海道、 埼玉県、 新潟県	2017	10)
		0.050	0.061	0.022	0.26	— <sup>c)</sup>	23/23	全国	2016	11)
		0.044	0.051	0.010	0.14	— <sup>c)</sup>	24/24	全国	2015	12)
		0.050	0.073	0.016	0.54	— <sup>c)</sup>	22/22	全国	2014	13)
		0.047	0.070	0.0038	0.57	— <sup>c)</sup>	36/36	全国	2013	14)
室内空気	μg Zn/m <sup>3</sup>									
食物 <sup>d)</sup>	μg Zn/g									
飲料水	μg Zn/L	<170	<170	<10	520	10～170	1669/8563	全国	2022	15)
		<170	<170	<10	920	10～170	1633/8378	全国	2021	16)
		<140	<140	<10	260	10～140	1598/8296	全国	2020	17)
		<200	<200	<10	650	10～200	1475/8082	全国	2019	18)
		<200	<200	<10	870	10～200	1288/7770	全国	2018	19)
		<1000	<1000	<10	300	10～1000	1198/7497	全国	2017	20)
		<100	<100	<10	500	10～100	930/6239	全国	2016	21)
		<100	<100	<10	300	10～100	789/5691	全国	2015	22)
		<160	<160	<10	500	10～160	764/5594	全国	2014	23)
		<1000	<1000	<10	280	10～1000	717/5649	全国	2013	24)
地下水	μg Zn/L	<5	8.4	<5	47	5	4/10	全国	2002	25)
		<5	43	<5	590	5	5/15	全国	2000	26)
土壌	μg Zn/g									
公共用水域・淡水	μg Zn/L	<40	<40	0.68	6700	1～40 <sup>e)</sup>	984/1063	全国	2023	27) <sup>f)</sup>
		3.7	7.4	<1	650	1	3522/3735	全国	2023	27) <sup>g)</sup>
		<40	<40	0.66	16000	1～40 <sup>e)</sup>	876/931	全国	2022	28) <sup>f)</sup>
		3.7	7.6	<1	780	1	3512/3702	全国	2022	28) <sup>g)</sup>
		<40	<40	0.77	5700	1～40 <sup>e)</sup>	963/1019	全国	2021	29) <sup>f)</sup>
		3.7	7.6	<1	630	1	3528/3740	全国	2021	29) <sup>g)</sup>
		<40	<40	<1	6900	1～40 <sup>e)</sup>	998/1081	全国	2020	30) <sup>f)</sup>
		3.7	7.8	<1	640	1	3609/3820	全国	2020	30) <sup>g)</sup>
		<40	<40	<1	2900	1～40 <sup>e)</sup>	1063/1151	全国	2019	31) <sup>f)</sup>
		3.9	7.9	<1	690	1	3687/3887	全国	2019	31) <sup>g)</sup>
		<40	<40	<1	6600	1～40 <sup>e)</sup>	1300/1407	全国	2018	32) <sup>f)</sup>
		4	8.3	<1	730	1	3656/3876	全国	2018	32) <sup>g)</sup>
		<40	<40	<1	5300	1～40 <sup>e)</sup>	1344/1447	全国	2017	33) <sup>f)</sup>
		4	8.2	<1	650	1	3788/3976	全国	2017	33) <sup>g)</sup>
		<40	<40	<1	7400	1～40 <sup>e)</sup>	1519/1617	全国	2016	34) <sup>f)</sup>
		4	8.2	<1	1100	1	3820/4000	全国	2016	34) <sup>g)</sup>
		<100	<100	<1	6300	1～100 <sup>e)</sup>	1640/1735	全国	2015	35) <sup>f)</sup>
		4.4	8.5	<1	750	1	3847/3958	全国	2015	35) <sup>g)</sup>
<100	<100	0.1	4900	1～100 <sup>e)</sup>	1539/1621	全国	2014	36) <sup>f)</sup>		

## 1 亜鉛及びその化合物

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g Zn/L}$	4.4	8.4	<1	560	<i>1</i>	3583/3671	全国	2014	36) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	35	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	221/270	全国	2023	27) <sup>f)</sup>
	2.7	3.9	<1	35	<i>1</i>	824/878	全国	2023	27) <sup>g)</sup>
	<10	<10	0.73	32	<i>1</i> ~ 10 <sup>c)</sup>	214/266	全国	2022	28) <sup>f)</sup>
	2.3	3.1	<1	30	<i>1</i>	824/890	全国	2022	28) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	33	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	241/297	全国	2021	29) <sup>f)</sup>
	2.3	3.3	<1	37	<i>1</i>	798/875	全国	2021	29) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	38	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	253/295	全国	2020	30) <sup>f)</sup>
	2.5	3.6	<1	43	<i>1</i>	834/895	全国	2020	30) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	36	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	289/335	全国	2019	31) <sup>f)</sup>
	2.5	3.5	<1	33	<i>1</i>	871/937	全国	2019	31) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	30	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	319/395	全国	2018	32) <sup>f)</sup>
	2.9	4	<1	30	<i>1</i>	861/925	全国	2018	32) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	27	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	380/442	全国	2017	33) <sup>f)</sup>
	2.9	4.3	<1	66	<i>1</i>	880/938	全国	2017	33) <sup>g)</sup>
	<5	<5	<1	25	<i>1</i> ~ 5 <sup>c)</sup>	336/403	全国	2016	34) <sup>f)</sup>
	2.8	3.9	<1	25	<i>1</i>	871/936	全国	2016	34) <sup>g)</sup>
	<10	<10	<1	160	<i>1</i> ~ 10 <sup>c)</sup>	350/428	全国	2015	35) <sup>f)</sup>
	2.6	4.1	<1	120	<i>1</i>	859/943	全国	2015	35) <sup>g)</sup>
	<10	<10	<1	110	<i>1</i> ~ 10 <sup>c)</sup>	377/424	全国	2014	36) <sup>f)</sup>
	2.5	3.7	<1	96	<i>1</i>	810/880	全国	2014	36) <sup>g)</sup>
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g Zn/g}$	0.37	0.43	0.16	0.86	0.005	14/14	全国	2002	25)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g Zn/g}$	0.48	0.51	0.30	0.86	0.005	10/10	全国	2002	25)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g Zn/g}$	8.1	8.1	8.1	8.1	0.05	1/1	滋賀県	1979	37)
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g Zn/g}$	4.7	4.8	3.4	8.0	0.05	7/7	全国	1979	37)
	4.8	5.0	3.3	7.3	0.05	6/6	全国	1978	38)
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g Zn/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g Zn/g}$	28	29	19	42	0.05	3/3	岩手県、 神奈川県、 徳島県	1979	37)
	21	22	18	26	0.05	3/3	岩手県、 神奈川県、 徳島県	1978	38)

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 公表されていない。

d) 2005年度に行われたマーケットバスケット調査による食品添加物の亜鉛化合物(グルコン酸亜鉛、硫酸亜鉛)の一日摂取量<sup>39)</sup>は、2,650  $\mu\text{g}$ /人/日である。

e) 不検出地点の定量下限値の最小値と最大値を記載。

f) 特殊項目

g) 生活環境項目

表 2.4.2 微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) の成分測定結果 (国による調査結果)

媒 体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg Zn/m <sup>3</sup>	0.016	0.020	0.00052	0.093	— <sup>a)</sup>	165/165	全国	2022	40)
		0.015	0.020	0.0014	0.071	— <sup>a)</sup>	170/170	全国	2021	40)
		0.017	0.022	0.0019	0.091	— <sup>a)</sup>	171/171	全国	2020	40)
		0.018	0.023	0.0015	0.11	— <sup>a)</sup>	179/179	全国	2019	40)
		0.019	0.023	0.0022	0.18	— <sup>a)</sup>	179/179	全国	2018	40)
		0.021	0.026	0.0024	0.21	— <sup>a)</sup>	187/187	全国	2017	40)

注：a) 公表されていない。

表 2.4.3 各媒体中の存在状況 (国以外の調査結果)

媒体		幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg Zn/m <sup>3</sup>	<u>0.13</u>	0.16	<0.080	0.31	<i>0.080</i>	8/10	さいたま市	2024	41)
		<0.080	0.093	<0.080	0.20	<i>0.080</i>	6/11	さいたま市	2023	41)
		0.086	0.12	<0.080	<u>0.39</u>	<i>0.080</i>	6/11	さいたま市	2022	41)
		0.097	0.13	<0.080	0.28	<i>0.080</i>	6/11	さいたま市	2021	41)
		0.11	0.14	<0.080	0.29	<i>0.080</i>	8/11	さいたま市	2020	41)
室内空気	μg Zn/m <sup>3</sup>									
食物 <sup>c)</sup>	μg Zn/g									
飲料水	μg Zn/L									
地下水	μg Zn/L									
土壌	μg Zn/g									
公共用水域・淡水	μg Zn/L									
公共用水域・海水	μg Zn/L									
底質(公共用水域・淡水)	μg Zn/g	90	160	6	1800	— <sup>d)</sup>	153/153	全国	2023	42)
		70	160	0.11	2000	5.0	149/151	全国	2022	42)
		84	160	0.04	1590	— <sup>d)</sup>	152/152	全国	2021	42)
		88	170	9.4	1600	— <sup>d)</sup>	156/156	全国	2020	42)
		87	190	<5	2100	5	154/155	全国	2019	42)
		88	190	9	2300	— <sup>d)</sup>	162/162	全国	2018	42)
		92	180	14	2100	— <sup>d)</sup>	139/139	全国	2017	42)
		90	180	4.2	1800	— <sup>d)</sup>	134/134	全国	2016	42)
		81	200	5.7	4200	— <sup>d)</sup>	141/141	全国	2015	42)
		85	160	14	1800	— <sup>d)</sup>	127/127	全国	2014	42)
底質(公共用水域・海水)	μg Zn/g	160	210	16	750	— <sup>d)</sup>	70/70	全国	2023	42)
		130	190	<5.0	1100	5.0	67/70	全国	2022	42)

# 1 亜鉛及びその化合物

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g Zn/g}$	160	200	19	730	— <sup>d)</sup>	70/70	全国	2021	42)
	150	210	6.9	950	— <sup>d)</sup>	70/70	全国	2020	42)
	140	190	13	560	— <sup>d)</sup>	64/64	全国	2019	42)
	140	170	17	540	— <sup>d)</sup>	63/63	全国	2018	42)
	170	230	20	830	— <sup>d)</sup>	68/68	全国	2017	42)
	170	240	18	1300	— <sup>d)</sup>	73/73	全国	2016	42)
	160	200	19	570	— <sup>d)</sup>	67/67	全国	2015	42)
	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	860	0.0003	— <sup>d)/18</sup>	瀬戸内海	2015	43)
	160	250	16	2800	— <sup>d)</sup>	72/72	全国	2014	42)
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g Zn/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g Zn/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g Zn/g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 1997～2012年度までに行われたマーケットバスケット調査による亜鉛の一日摂取量<sup>44)～50)</sup>は、7,698～9,434  $\mu\text{g}$ /人/日の範囲である。

d) 公表されていない。

表 2.5 水道原水の調査結果

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 <sup>a)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 <sup>b)</sup> $\mu\text{g Zn/L}$	<100	<100	<10	930	10～100	342/2069	全国	2022	15)
	<100	<100	<10	100	10～100	359/2096	全国	2021	16)
	<100	<100	<10	400	10～100	374/2103	全国	2020	17)
	<100	<100	<10	1000	10～100	275/1862	全国	2019	18)
	<100	<100	<10	310	10～100	244/1828	全国	2018	19)
	<1000	<1000	<10	1000	10～1000	232/1728	全国	2017	20)
	<100	<100	<10	190	10～100	144/1272	全国	2016	21)
	<100	<100	<10	160	10～100	116/1217	全国	2015	22)
	<130	<130	<10	240	10～130	116/1182	全国	2014	23)
	<100	<100	<10	120	10～100	118/1170	全国	2013	24)
公共用水域・海水 $\mu\text{g Zn/L}$									

注：a) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

b) 水道原水のうち、「表流水」、「湖沼水」、「ダム直接」又は「ダム放流」のデータのみを集計対象とした。

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質については、吸入曝露による健康リスク初期評価を行うため、一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.6）。化学物質の人による一日曝露量の算出に

際しては、人の一日の呼吸量を  $15 \text{ m}^3$ 、体重を  $50 \text{ kg}$  と仮定している。

表 2.6 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	<b><math>0.040 \mu\text{g Zn/m}^3</math> 程度</b> (2023) (限られた地域で $0.13 \mu\text{g Zn/m}^3$ 程度の 報告がある(2024))	$0.012 \mu\text{g Zn/kg/day}$ 程度 (限られた地域で $0.039 \mu\text{g Zn/kg/day}$ 程 度)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	<b><math>0.11 \mu\text{g Zn/m}^3</math> 程度</b> (2021) (限られた地域で $0.39 \mu\text{g Zn/m}^3$ 程度の 報告がある(2022))	$0.033 \mu\text{g Zn/kg/day}$ 程度 (限られた地域で $0.12 \mu\text{g Zn/kg/day}$ 程 度)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった

注：**太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.6 に示すとおり一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は  $0.040 \mu\text{g Zn/m}^3$  程度、予測最大曝露濃度は  $0.11 \mu\text{g Zn/m}^3$  程度となった。なお、限られた地域を対象とした大気調査で最大  $0.39 \mu\text{g Zn/m}^3$  程度の報告がある。

一方、化管法に基づく 2023 年度の大気への届出排出量（亜鉛の水溶性化合物として）をもとに、プルーム・パフモデル<sup>51)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で  $0.14 \mu\text{g Zn/m}^3$  となった。この大気中濃度は、水溶性化合物の排出量を用いて推定したため、水溶性以外の化合物の排出量を考慮した大気濃度は、さらに高くなる可能性がある。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

なお、本物質については、既に食事からの摂取量の耐容上限量及び水道水質基準が設定されていることから、経口曝露の初期評価については対象外とした。

#### (1) 体内動態、代謝

亜鉛は「日本人の食事摂取基準（2025 年版）」<sup>1)</sup>において、必要量等が示されている栄養素の一つ（微量ミネラル）である。ヒトでは、全ての組織及び組織液に存在し、300 以上の酵素系の補因子である<sup>2)</sup>。ヒト成人の体ではわずか約 2g とされ、そのほとんどが筋肉（～60%）や骨（～30%）、皮膚（～5%）に認められる<sup>2,3)</sup>。肝臓（～5%）以外の臓器：消化管、腎臓、肺、脳、心臓、脾臓などの亜鉛量は僅かであり、前立腺、網膜、精子でも検出されている<sup>2)</sup>。一部の組織における亜鉛の分布は、ある程度、年齢によって制御されているようであり、年齢とともに、肝臓、脾臓、前立腺の亜鉛濃度は増加し、子宮や大動脈における亜鉛濃度は減少する<sup>2,3)</sup>。腎臓と心臓の亜鉛濃度は 40～50 歳でピークに達し、その後減少する<sup>2)</sup>。

亜鉛の吸収については、経口摂取ではヒトにおいて測定された吸収率には大きなばらつきがあり（8～80%）、これは摂取された食物の量や種類が様々であったためと考えられている<sup>2,3)</sup>。体内の自然な恒常性維持機構が消化管からの亜鉛の吸収を制御しており、栄養的に適切な水準の亜鉛を摂取しているヒトは、食事で摂取される亜鉛の総摂取量の約 20～30%を吸収する<sup>2,3)</sup>。亜鉛が欠乏しているヒトは、摂取した亜鉛をより高率に吸収し、過剰量の亜鉛を摂取しているヒトでは胃腸管からの吸収は少なくなることがある<sup>2,3)</sup>。

胃腸管における亜鉛の吸収は、小腸全体にわたって起こるが十二指腸において最も高率で起こる<sup>2,3)</sup>。腸での亜鉛の吸収には、受動拡散による過程とトランスポーターによる過程の両方が関わっている<sup>2,3)</sup>。亜鉛欠乏（空腹）時、腸管腔を形成する（粘膜）上皮細胞の腔へ面した頂端側において ZIP4 タンパク質が蓄積する。ZIP4 は先天性亜鉛欠乏症の原因遺伝子として見つかった分子であり、亜鉛のトランスポーターとして上皮細胞内へ亜鉛を取り込む<sup>4)</sup>。

なお、メタロチオネインは分子内に 7 つ亜鉛を結合することができ、亜鉛の恒常性に寄与する可能性がある<sup>2)</sup>。亜鉛は（粘膜）上皮細胞でメタロチオネインの生成を誘発する可能性がある<sup>2)</sup>。亜鉛は、消化管の上皮細胞内のメタロチオネインに結合する。ただし、腸管の表面は 6 日ほどで入れ替わるため、この際には細胞もろとも亜鉛は体外に便として排出される<sup>2)</sup>。

十分な亜鉛が細胞内へ確保されると ZIP4 の発現はやがて減少し、亜鉛は上皮細胞の門脈側へ輸送されてやがて血中へと入る<sup>4)</sup>。

血中へ放出された以降についてみると、亜鉛は 2 価の金属イオン（生体膜を通過できない形態）として遊離しているのではなく、主に複合体を形成することが多い<sup>2,3)</sup>。亜鉛は、血液中に拡散性または非拡散性の形態で存在し、拡散性形態では、血漿中の亜鉛の約 2/3 が自由に交換可能であり、アルブミンと緩く結合している<sup>2)</sup>。また、拡散性形態として、アミノ酸（主にヒスチジンとシステイン）と結合したものもある。亜鉛-アルブミン複合体は、亜鉛-アミノ酸複合体と平衡状態にある<sup>2)</sup>。亜鉛-アミノ酸複合体は、受動的に組織膜を通過して輸送され、タンパク質に結合する。腎臓と肝臓の重要な結合タンパク質はメタロチオネインであるが、他の結合タンパク質が存在する場合もある<sup>2)</sup>。非拡散性亜鉛のうち少量は、血漿中の  $\alpha$ 2-マクログロブリンと

緊密に結合しており、他の結合タンパク質の亜鉛とは自由に入れ換わることはできない<sup>2,3)</sup>。亜鉛は、肝臓においてのみ、 $\alpha$ 2-マクログロブリンに組み込まれたり、解離したりする<sup>2,3)</sup>。

なお、胃腸管における亜鉛の吸収に影響を与える因子としては、大豆タンパク質やフィチン酸塩などの植物性タンパク質の摂取、アルコール摂取、EDTAの使用、食事からの他の微量元素の摂取などがある<sup>3)</sup>。また、体における亜鉛の状態、上皮を介した内因性亜鉛の腸管腔への分泌、胆汁や膵液の分泌、及び細胞内輸送も、胃腸管における亜鉛の吸収に影響を与える<sup>3)</sup>。

亜鉛の排泄については、ヒトでは経口摂取した亜鉛の約70～80%が糞便中（食物中の亜鉛濃度に応じて5～10 mg/day）、10%が尿中（亜鉛の重量で200～600  $\mu$ g/day）に排泄される<sup>3)</sup>。このほか、排泄経路として唾液分泌、脱毛、母乳、発汗があげられる<sup>3)</sup>。糞便中の亜鉛は、吸収されなかった食物由来のもの、胆汁、膵液及びその他の分泌物由来の内因性のものから構成される<sup>3)</sup>。亜鉛を過剰摂取していないヒトでは、吸収され体内に蓄積された放射性標識された亜鉛の半減期は162～500日であった<sup>3)</sup>。

ラットに酢酸亜鉛として191 mg/kg/dayの亜鉛を3ヶ月間経口投与した試験では、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、骨、血液で亜鉛濃度が著しく上昇し、特に骨（対照値の258%）と血液（対照値の520%）での上昇が高かった<sup>2)</sup>。硫酸亜鉛として76.9 mg/kg/dayの亜鉛、または硝酸亜鉛として38 mg/kg/dayの亜鉛を約1ヶ月間経口投与したマウスでは腎臓と肝臓で亜鉛濃度の上昇がみられた<sup>2)</sup>。

吸入曝露の知見は限られているものの、以下のヒトや実験動物の知見が得られている。なお、酸化亜鉛の知見が多く、それ以外の化学形態の知見は少ない。

酸化亜鉛のフューム（煙霧。粒径はナノサイズからサブミクロン）に慢性的に曝露されていた労働者12人の調査では、非曝露の対照群に比べて血球、全血及び尿の亜鉛濃度が有意に高かったことから<sup>5)</sup>、ある程度は肺からも吸収されると考えられる。動物における吸入曝露後の亜鉛の吸収に関する情報としては、肺からの除去率を調べた報告がある。ラットに12.8 mg/m<sup>3</sup>の酸化亜鉛のエアロゾル（空気動力学的質量中央粒径(MMAD)1  $\mu$ m）を17時間吸入させて肺からの除去率を測定した結果、肺の亜鉛含量は単一指数関数的に減少して24時間後には初期負荷量の約7%となり、半減期は6.3時間であった<sup>6)</sup>。さらに、ラットに90日間、種々の酸化亜鉛及び硫酸亜鉛のエアロゾルを吸入曝露させた結果、水に難溶な酸化亜鉛のナノ粒子及びマイクロメーター粒子、水溶性の硫酸亜鉛（ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O）粒子がいずれも気道内で可溶化し、肺や上気道に共通の影響を及ぼしていることが示されている（詳細は、生殖・発生毒性イ）に記載のとおり<sup>7,8)</sup>。

ラットに0、8 mg/m<sup>3</sup>の酸化亜鉛ナノ粒子のエアロゾル（MMAD3  $\mu$ m未満）を14日間（6時間/日、5日/週）吸入させ、曝露期間終了後1日目の体内亜鉛濃度を測定した結果、8 mg/m<sup>3</sup>群の肺では対照群に比べて3.65倍高かったが、肺関連リンパ節（LALN）や脳、腎臓、肝臓、血液、尿では対照群の亜鉛濃度とほぼ同じであった。14日間の回復期間後にはいずれの組織の亜鉛濃度も対照群と差はなく、急速な排泄を示していた<sup>9)</sup>。また、同様にして0、0.3、1.5、4.5 mg/m<sup>3</sup>をラットに90日間（6時間/日、5日/週）吸入させ、曝露期間終了後1日目と29日目に、臓器、血液、尿中の亜鉛の含有量を調べた結果、曝露期間終了後1日目に、4.5 mg/m<sup>3</sup>群の肺の亜鉛濃度が対照群の1.8倍高かったが、その他の組織では亜鉛濃度の有意な増加はみられなかった<sup>10)</sup>。

呼吸器官からの吸収、分布の知見として次の報告がある。

ラットに（水溶性の高い）酢酸亜鉛の水溶液0.4 mL（亜鉛として0.02 mg）を気管内投与した



結果、投与量の 90% 以上について肺への取り込みと 3 時間以内の消失が認められた。0.1 mg、0.2 mg の気管内投与では、対照群に比べて 2 日後の肝臓、脾臓で亜鉛濃度が有意に高かったことから、肺から移行した亜鉛の一部は肝臓や脾臓へ分布することが推察された<sup>11)</sup>。また、酸化亜鉛粒子（粒径 2 $\mu$ m 未満）の懸濁液 0.4 mL（亜鉛として 0.1 mg）を気管内投与した結果、投与後 8 時間の時点では投与量の少なくとも半分程度が肺から検出されており、5 日以内に肺から消失した（半減期：14 時間）。しかし、1 mg の気管内投与であっても 2 日後の肝臓、腎臓で測定可能な亜鉛の蓄積はみられなかった<sup>12)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>13)</sup>

【亜鉛】			
動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LDLo	5,000 mg/kg

【酢酸亜鉛】			
動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,510 mg/kg

【酸化亜鉛】			
動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD	>8,437 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	7,950 mg/kg
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	2,500 mg/m <sup>3</sup>

【塩化亜鉛】			
動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	350 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	329 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	200 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	1,960 mg/m <sup>3</sup> (10 min)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	2,000 mg/m <sup>3</sup>

注：（ ）内の時間は曝露時間を示す。

亜鉛（粉末）や酸化亜鉛のフェュームを吸入すると、金属フェューム熱を引き起こすことがある。吸入すると金属味、咽頭痛、咳、脱力感、発熱を生じ、経口摂取すると腹痛、吐き気、嘔吐を生じる。皮膚に付いても急性症状は生じないが、眼に入ると充血を生じる<sup>14,15)</sup>。

塩化亜鉛は眼や皮膚に腐食性を示し、エアロゾルは気道を重度に刺激する。吸入すると咳、咽頭痛、灼熱感、息苦しさ、息切れを生じ、経口摂取すると咽頭痛、喉や胸の灼熱感、吐き気、嘔吐、腹痛、ショック/虚脱を生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、皮膚熱傷を生じ、眼に入ると充血、痛み、重度の熱傷を生ずる<sup>16)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) 酸化亜鉛のナノ粒子として、疎水性の表面処理をした Z-COTE HP1 (MMAD 3  $\mu\text{m}$  未満) 及び参照物質として表面処理をしていない Z-COTE (MMAD 3  $\mu\text{m}$  未満) 並びに、Zinc Oxide 205532 (マイクロメーターサイズパウダー、疎水性の表面処理なし、MMAD 3  $\mu\text{m}$  未満) を使用し、Wistar ラット雄 45 匹を 1 群として 0、0.5、2、8  $\text{mg}/\text{m}^3$  の Z-COTE HP1 のエアロゾル、8  $\text{mg}/\text{m}^3$  の Z-COTE のエアロゾル、8  $\text{mg}/\text{m}^3$  の Zinc Oxide 205532 エアロゾルを鼻部に 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 曝露して吸入させた亜急性吸入毒性試験 (OECD テストガイドライン 412 準拠) を行った。その結果、3 種類の粒子で死亡や一般状態、体重、血液、血液生化学、尿への影響はいずれの群にもなく、剖検や臓器重量にも変化はなかった。気管支肺胞洗浄液 (BALF) 検査では、Z-COTE HP1、Z-COTE、Zinc Oxide 205532 の 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で好中球、乳酸脱水素酵素 (LDH)、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、総タンパク質の有意な増加とマクロファージの有意な減少、Z-COTE HP1 と Zinc Oxide 205532 の 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で活性酸素種 (ROS) の有意な減少 (肺胞マクロファージからの分泌量であり、肺胞マクロファージの最大呼吸活性の低下を反映している模様) を認めた。Z-COTE HP1 では、0.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  以上の群で TGF- $\beta$ 、2  $\text{mg}/\text{m}^3$  以上の群でサイトカイン (CINC-1、IL-6、TNF- $\alpha$ ) の有意な増加もみられた。病理組織学的検査では、Z-COTE HP1、Z-COTE 及び Zinc Oxide 205532 の 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  群の肺で粒子を含んだマクロファージの蓄積と細気管支-肺胞上皮過形成、肺胞の顆粒球浸潤、間質の単核細胞又は炎症細胞の浸潤の頻度に増加を認め、Z-COTE HP1 の 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では主に肺胞マクロファージの崩壊による肺胞リポタンパク症もみられた<sup>9)</sup>。

ナノ粒子である Z-COTE HP1 の試験結果から、NOAEL を 2  $\text{mg}/\text{m}^3$  (曝露状況で補正：0.36  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 4~6 匹を 1 群とし、0、1.1、4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  の酸化亜鉛のナノ粒子エアロゾル (蒸発凝縮法で作製、流体力学的粒径 平均 50 nm、幾何平均粒径は 1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で 48 nm (幾何標準偏差 1.8 nm)、4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で 51 nm (幾何標準偏差 1.8 nm)) に 2 週間 (5 時間/日、5 日/週) 吸入 (全身曝露) させ、曝露終了の 1 日後、7 日後、30 日後に BALF、末梢血、肺、心臓を採取し、肺の炎症や心肺毒性について調べた。なお、曝露期間中、1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  群、4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群の幾何平均粒径に大きな変化はなかった。実験の結果、1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  以上の群で曝露終了の 1 日後、7 日後の BALF 中の総細胞数、好中球数、総タンパク質の有意な増加、4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で曝露終了の 1 日後、7 日後、30 日後の BALF 中の LDH の有意な増加を認めた。全身性の炎症反応については、1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では曝露終了の 30 日後まで白血球数の増加、曝露終了の 1 日後にリンパ球数の増加、7 日後に顆粒球数の増加、7 日後及び 30 日後に 8-OHdG レベルの増加に有意差を認めた。4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では曝露終了の 7 日後に白血球数、顆粒球数、8-OHdG レベルの有意な増加を認めた。肺の病理組織学的検査では、曝露終了の 1 日後、7 日後に肺胞腔に重度 (1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  群) 及び中等度 (4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群) の間質への好中球浸潤が認められた。細胞浸潤の程度は 30 日後には軽度 (1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  群) 及び軽微な炎症 (4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群) となった。心臓の病理組織学的検査では、1.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  以上の群で曝露終了後の 30 日間にわたって軽度から中程度のリンパ球浸潤がみられ、4.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では曝露終了の 7 日後に局所線維化がみられ、30 日後に心筋の変性と壊死が観察された<sup>17)</sup>。

この結果から、LOAEL を  $1.1 \text{ mg/m}^3$ （曝露状況で補正 :  $0.16 \text{ mg/m}^3$ ）とする。

ウ) Sprague Dawley ラット雄 12 匹を対照群、18 匹/群を曝露群として、曝露群には蒸発凝縮法で作製した酸化亜鉛のナノ粒子エアロゾルを 2 週間（5 時間/日、5 日/週）吸入（全身曝露）させ、曝露終了の 24 時間後、7 日後、30 日後に腎臓を摘出し、H&E 染色、過ヨウ素酸シッフ染色によって腎組織の病理学的評価を行う実験を行った。病理学的評価は、主に光学顕微鏡による低倍率視野 50 視野（LPF）あたりの炎症性病巣（リンパ球または形質細胞の 2 個以上の集簇）の数、ならびに腎皮質内の糸球体周囲、血管周囲、間質、尿細管上皮内の炎症の有無を指標とした。曝露濃度は、実験 1)  $0, 1.1 \text{ mg/m}^3$ 、実験 2)  $0, 4.9 \text{ mg/m}^3$  とした。なお、エアロゾル中のナノ粒子の幾何平均粒径は  $1.1 \text{ mg/m}^3$  群で  $48 \text{ nm}$ （幾何標準偏差  $1.8 \text{ nm}$ ）、 $4.9 \text{ mg/m}^3$  群で  $51 \text{ nm}$ （幾何標準偏差  $1.8 \text{ nm}$ ）であった。その結果、実験 1) では、曝露終了 24 時間後～30 日後の観察結果を併せると、対照群の 6/12 匹（50%）及び  $1.1 \text{ mg/m}^3$  群の 16/18 匹（88.9%）で、腎皮質内の糸球体周囲及び血管周囲の領域に炎症細胞（主にリンパ球）の浸潤が認められた。炎症性病巣数は、 $1.1 \text{ mg/m}^3$  群では平均 2.39 個/50 LPF であり、対照群（平均 0.67 個/50 LPF、 $p=0.002$ ）と比較して、有意に増加した。実験 2) においても、曝露終了 24 時間後～30 日後の観察結果を併せると、対照群の 7/12 匹（58.3%）及び  $4.9 \text{ mg/m}^3$  群の 16/18 匹（88.9%）で、腎皮質内の糸球体周囲及び血管周囲の領域に炎症細胞（主にリンパ球）の浸潤が認められ、炎症性病巣数は、 $4.9 \text{ mg/m}^3$  群では平均 2.44 個/50 LPF であり、対照群（平均 0.92 個/50 LPF、 $p=0.011$ ）と比較して、有意に増加した。 $1.1 \text{ mg/m}^3$  群及び  $4.9 \text{ mg/m}^3$  群では、曝露終了 24 時間後に、尿細管上皮内へのリンパ球浸潤を伴う尿細管炎が観察されたが、7 日後、30 日後には消失していた。尿細管上皮細胞の変性や壊死は観察されなかった。なお、対照群では尿細管間質リンパ球浸潤はみられなかった<sup>18)</sup>。この結果から、LOAEL を  $1.1 \text{ mg/m}^3$ （曝露状況で補正 :  $0.16 \text{ mg/m}^3$ ）とする。

エ) Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、酸化亜鉛のナノ粒子エアロゾル  $0, 2.11, 10.4 \text{ mg/m}^3$ （蒸発凝縮法で作製、一次粒径  $35 \text{ nm}$ ）を 4 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入（全身曝露）させ、曝露終了の 3 日後、1 ヶ月後、3 ヶ月後に BALF 中の細胞、ケモカインを分析した。なお、試験期間中に測定されたエアロゾル粒子の幾何平均径は、 $2.11 \text{ mg/m}^3$  群で  $0.126 \mu\text{m}$ （幾何標準偏差  $0.011 \mu\text{m}$ ）、 $10.4 \text{ mg/m}^3$  群で  $0.148 \mu\text{m}$ （幾何標準偏差  $0.014 \mu\text{m}$ ）であった。その結果、 $10.4 \text{ mg/m}^3$  群で、曝露終了の 3 日後の BALF 中の総細胞数、好中球数、マクロファージ数、サイトカイン誘導性好中球走化性因子（CINC-1,2）、酸化ストレスマーカーであるヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）が増加したが、曝露終了の 1 ヶ月後、3 ヶ月後の分析結果では対照群と比べて有意な増加はなかった。また、肺の病理組織を観察した結果、 $10.4 \text{ mg/m}^3$  群では曝露終了の 3 日後に肺のわずかな領域で軽度の炎症がみられたが、1 ヶ月後、3 ヶ月後には炎症は見られなかった。肺胞には泡沫マクロファージと粒子を含んだマクロファージが観察され、一部のマクロファージは融合して多核細胞を形成した。 $2.11 \text{ mg/m}^3$  群では曝露終了後のどの時点でも肺の炎症はみられなかった<sup>19)</sup>。この結果から、NOAEL を  $2.11 \text{ mg/m}^3$ （曝露状況で補正 :  $0.38 \text{ mg/m}^3$ ）とする。

オ) 酸化亜鉛のナノ粒子として、疎水性の表面処理をした Z-COTE HP1（MMAD  $3 \mu\text{m}$  未満）

及び参照物質として Zinc Oxide 205532（マイクロメーターサイズパウダー、疎水性の表面処理なし、MMAD 3  $\mu\text{m}$  未満）を使用し、Wistar ラット雄 65 匹を 1 群として 0、0.3、1.5、4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  の Z-COTE HP1 エアロゾル又は 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  の Zinc Oxide 205532 エアロゾルを鼻部に 3 ヶ月間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた亜慢性吸入毒性試験（OECD テストガイドライン 413 準拠）を実施した。その結果、曝露に関連した死亡や一般状態、体重、血液、尿への影響はいずれの群にもなかったが、Z-COTE HP1 の 1.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  以上の群及び Zinc Oxide 205532 の 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群の血清で無機リンの有意な減少、Zinc Oxide 205532 の 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で肺重量の有意な増加を認めた。BALF 検査では、Z-COTE HP1 及び Zinc Oxide 205532 の 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群で好中球、リンパ球、LDH、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、総タンパク質の有意な増加とマクロファージ、肺胞マクロファージ由来分泌活性酸素種の有意な減少を認め、肺の炎症と傷害が示唆された。肺胞マクロファージ由来分泌活性酸素種の有意な減少はナノ粒子の 1.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群でもみられ、Zinc Oxide 205532 の 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群ではサイトカイン（CINC-1）の有意な増加もみられた。病理組織学的検査では Z-COTE HP1 及び Zinc Oxide 205532 の 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群の鼻腔及び副鼻腔の上皮で好酸性硝子滴、肺で粒子を含んだマクロファージの蓄積と細気管支-肺胞上皮過形成、肺胞の顆粒球浸潤、間質の単核細胞浸潤の発生率に増加を認めた。さらに Zinc Oxide 205532 の 4.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では鼻腔及び副鼻腔で嗅上皮過形成、肺付属リンパ節でリンパ過形成の発生率にも増加を認め、Z-COTE HP1 の 1.5  $\text{mg}/\text{m}^3$  群でも肺で粒子を含んだマクロファージの蓄積の発生率増加がみられたが、組織への影響はいずれもごく軽微～軽微なものであった<sup>10)</sup>。

この結果から、Z-COTE HP1（ナノ粒子）の実験結果に基づき、NOAEL を 1.5  $\text{mg}/\text{m}^3$ （曝露状況で補正：0.27  $\text{mg}/\text{m}^3$ ）とする。

カ) C57BL/6 マウス雄 6～8 匹を 1 群とし、市販の酸化亜鉛のナノ粒子を使用し、水に懸濁させてネブライザーでエアロゾル化した 0、3.6  $\text{mg}/\text{m}^3$ （一次粒径 0.015  $\mu\text{m}$ 、試験中の粒子の幾何平均径 0.046  $\mu\text{m}$ 、幾何標準偏差 0.0018  $\mu\text{m}$ ）を 2 週間（4 時間/日、5 日/週）、0、3.3  $\text{mg}/\text{m}^3$ （一次粒径 0.026  $\mu\text{m}$ 、試験中の粒子の幾何平均径 0.036  $\mu\text{m}$ 、幾何標準偏差 0.0018  $\mu\text{m}$ ）を 13 週間（4 時間/日、5 日/週）吸入（全身曝露）させた結果、いずれの試験でも曝露群の体重や血液、肺の組織に影響はなく、肺機能にも影響はなかった。BALF 検査では、2 週間曝露群でマクロファージと好中球の有意な増加を認めたが、好中球については全細胞に占める割合が 1.7%であり、わずかな増加であった。総タンパク質や LDH には有意な変化はなかった。また、7 種類の炎症性サイトカイン/ケモカインのうち IL-12（p40）、MIP-1  $\alpha$  で有意な増加を認めたが、それらの濃度は対照群の 1.6 倍、1.3 倍とわずかな増加であった。13 週間曝露群ではマクロファージの有意な増加を認めたが、好中球や LDH、サイトカインなどに有意な変化はなかった<sup>20)</sup>。また、2 週間曝露群及び 13 週間曝露群で、曝露期間後に行われたメサコリンチャレンジテストで、気道過敏性はみられなかった。

この結果から、LOAEL を 3.3  $\text{mg}/\text{m}^3$ （曝露状況で補正：0.39  $\text{mg}/\text{m}^3$ ）とする。

## ③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、酸化亜鉛のナノ粒子 (Z-COTE HP1) エアロゾル 0、0.3、1.5、7.5 mg/m<sup>3</sup> を妊娠 6 日から妊娠 19 日まで鼻部に曝露 (6 時間/日) して吸入させた出生前発生毒性試験 (OECD テストガイドライン 414 準拠) の結果、7.5 mg/m<sup>3</sup> 群の肺で絶対及び相対重量の増加、中程度の肺胞タンパク症、軽度のびまん性炎症と出血を認めた。しかし、妊娠及び胎仔に関する各種パラメーターに影響はなかった<sup>21)</sup>。なお、エアロゾルの粒径に関する記載はなかったが、使用した酸化亜鉛ナノ粒子は中・長期毒性のア)、オ) で記載したものと同一品番であった。

この結果から、NOAEL を母ラットで 1.5 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正 : 0.38 mg/m<sup>3</sup>)、胎仔で 7.5 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正 : 1.9 mg/m<sup>3</sup>) 以上とする。

イ) 市販品の酸化亜鉛 (ZnO) として、疎水性の表面処理をしたナノ粒子 (cZnO と示す。出発物質の中央粒径 (D<sub>50</sub>) 18.3 nm、試験中の測定による MMAD 0.97~1.73 µm)、及び疎水性の表面処理をしていないナノ粒子 (uZnO と示す。出発物質の D<sub>50</sub> 18.2 nm、試験中の測定による MMAD 1.19~1.4 µm) を、各種ナノ粒子のエアロゾルとして 0、0.5、2、10 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群として、交配前の 43 日間及び交配期間として最大 14 日間、交配期間後も雄 (F<sub>0</sub>) は合計で少なくとも 90 日間となるように吸入曝露 (全身曝露) し、また雌 (F<sub>0</sub>) は妊娠 19 日まで吸入曝露した (6 時間/日)。雌 (F<sub>0</sub>) への曝露は、妊娠 20 日から仔の出生後 3 日までは分娩・哺育のために休止したが、出生後 4 日から 22 日まで雌 (F<sub>0</sub>) と出生仔への曝露を行った。また、粒子サイズによる毒性の違いを評価するために、ZnO の表面処理をしていないマイクロメートルサイズの粒子 (µZnO と示す。出発物質の D<sub>50</sub> は決定できず。試験中の測定による MMAD 0.82 µm) をエアロゾルとして 10 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、さらに、Zn イオン (Zn<sup>2+</sup>) による影響を観察するために水溶性の ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O のエアロゾル (出発物質の D<sub>50</sub> 1,080 nm、試験中の MMAD 2.25 µm) を 22 mg/m<sup>3</sup> の濃度で (ZnO のエアロゾル 10 mg/m<sup>3</sup> と Zn<sup>2+</sup> として等モル濃度になる曝露濃度)、ZnO のナノ粒子と同様の交配、妊娠、哺育や曝露のスケジュールで Wistar ラット雌雄各 10 匹及びその出生仔に吸入させた。なお、ナノ粒子 (cZnO、uZnO) とマイクロメートルサイズの粒子 (µZnO) の粒径は MMAD で比較すると大差はなく、マイクロメートルサイズの粒子の方がやや小さかった。試験の結果、雌雄 (F<sub>0</sub>) については以下の結果が得られた。

cZnO、uZnO、µZnO に曝露された雌雄 (F<sub>0</sub>) では、臨床徴候、臨床化学パラメーターに曝露に関連した影響はなかった。ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O に曝露された雌雄 (F<sub>0</sub>) では流涎がみられた。uZnO に曝露された雌雄 (F<sub>0</sub>) では体重への影響はなかったが、cZnO に曝露した雌 (F<sub>0</sub>) の 10 mg/m<sup>3</sup> 群では、妊娠中及び哺育中に体重が減少し、最終的な平均体重は対照群よりも約 5% 低かった。また、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O に曝露された雌雄 (F<sub>0</sub>) では体重増加の抑制がみられた。どの試験物質においても、雌雄 (F<sub>0</sub>) とともに、眼科検査、機能・観察総合評価法 (Functional Observational Battery : FOB) 及び運動機能評価法 (motor activity: MA) の検査での影響はみられなかった。血液学的検査では、cZnO に曝露された 10 mg/m<sup>3</sup> 群の雄 (F<sub>0</sub>) で総白血球数、好中球数、リンパ球数のわずかなが有意な増加が認められた。

90 日間曝露後の BALF 検査で、cZnO、uZnO、µZnO に曝露された 10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄 (F<sub>0</sub>)、

ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O に曝露した 22 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄 (F<sub>0</sub>) で好中球、単球の増加による総細胞数の増加、総タンパク質、LDH、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) の増加が認められた。cZnO、uZnO に曝露した 2mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄 (F<sub>0</sub>) で、GGT、ALP、LDH (雄のみ) が増加した。

病理組織学的検査では、全ての試験物質の最高濃度 (ZnO 物質で 10 mg/m<sup>3</sup>、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O で 22 mg/m<sup>3</sup>) に曝露した雌雄 (F<sub>0</sub>) の肺では、好中球の浸潤と泡沫マクロファージの多巢性蓄積が観察され、肺重量の増加と排出リンパ節 (縦隔・気管支リンパ節) の活性化が認められた。肺細胞の損傷の結果として、II 型肺胞上皮細胞の過形成及び肺胞内の細胞残渣 (debris) が認められた。cZnO、uZnO に曝露した 2 mg/m<sup>3</sup> 群の雄 (F<sub>0</sub>) の肺では、少数の泡沫マクロファージまたは好中球浸潤のみが観察された。0.5 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄 (F<sub>0</sub>) では病理組織学的所見は認められなかった。cZnO、uZnO、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O の最高濃度 (ZnO 物質で 10 mg/m<sup>3</sup>、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O で 22 mg/m<sup>3</sup>) に曝露した雌雄 (F<sub>0</sub>) で、鼻腔の嗅上皮の変性や再生が観察されたが (ZnO 物質で軽微～軽度、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O で中等度)、μZnO の曝露群ではみられなかった。cZnO に曝露した 2 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄 (F<sub>0</sub>)、uZnO に曝露した 2 mg/m<sup>3</sup> 群の雄 (F<sub>0</sub>)、及び uZnO に曝露した 0.5 mg/m<sup>3</sup> 群の雌 (F<sub>0</sub>) 1 匹で鼻腔の嗅上皮の変性や再生が観察された。さらに、cZnO、uZnO の 10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄 (F<sub>0</sub>) の喉頭で上皮の変性 (細胞層数の増加と扁平上皮化生) がみられた。ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O の曝露群 (22 mg/m<sup>3</sup> 群) では、雌雄 (F<sub>0</sub>) で炎症細胞浸潤及び喉頭蓋基部の扁平上皮化生、雌 (F<sub>0</sub>) 1 匹で喉頭上皮のびらん/潰瘍がみられた。出生仔 (F<sub>1</sub>) では、生後 4 日から 22 日まで雌雄各 5 匹を 1 群として、cZnO、uZnO については 0、0.5、2、10 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、μZnO については 10 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O については 22 mg/m<sup>3</sup> の濃度で吸入させた結果、全試験物質の雌雄の最高濃度 (ZnO 物質で 10 mg/m<sup>3</sup>、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O で 22 mg/m<sup>3</sup>) に曝露した雌雄 (F<sub>1</sub>) の肺で軽微な細胞残渣と好中球浸潤がみられ、さらに、最高濃度の cZnO、μZnO、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O に曝露した雌雄 (F<sub>1</sub>) の鼻腔で、嗅上皮の軽微～中等度の変性や再生がみられた。cZnO については、0.5 mg/m<sup>3</sup> 群の雄 (F<sub>1</sub>) 1/5 匹及び 2 mg/m<sup>3</sup> 群の雌 (F<sub>1</sub>) 2/5 匹で嗅上皮の軽微な変性や再生がみられた。uZnO に曝露した雌雄では鼻腔の嗅上皮への影響はみられなかった<sup>7,8)</sup>。

生殖・発生毒性については以下の結果が得られた。

全ての試験物質について、曝露群の発情周期、交尾、受胎能、妊娠期間、着床数、着床後損失数、生存仔の割合への影響はなかった。出生仔の生存率、離乳までの体重増加、肛門生殖器間距離、神経発達及び機能への影響はなかった。

また、甲状腺ホルモン (T4、TSH) の測定では、全ての試験物質について、雌雄 (F<sub>0</sub>)、仔 (F<sub>1</sub>) への影響は認められなかった<sup>7,8)</sup>。

なお、著者らは、ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O に曝露したラットでは、uZnO、cZnO、μZnO の呼吸器官への影響と比較して、肺では影響の発生率と重症度が低く、鼻腔と喉頭では発生率と重症度がともに高くなったとしている。これは粒子状の亜鉛化合物と溶解した Zn<sup>2+</sup> の鼻腔以降の気道への沈着パターンや Zn<sup>2+</sup> 放出パターンの違い、粒子サイズ等に起因すると考えている<sup>7,8)</sup>。当該試験では、水に難溶な酸化亜鉛のナノ粒子及びマイクロメーター粒子、水溶性の硫酸亜鉛 (ZnSO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O) 粒子がいずれも気道内で可溶化し、肺や上気道に共通の影響を及ぼしていることが示されており、Zn<sup>2+</sup> の関与が示唆されている。

以上の結果から、複数の曝露濃度が設定された cZnO、uZnO の実験結果を用いて NOAEL

を設定することとする。

一般毒性については、雄（F<sub>0</sub>）では cZnO、uZnO への曝露で認められた肺の泡沫マクロファージ、鼻腔の嗅上皮の変性や再生に基づいて NOAEL を 0.5 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：0.13 mg/m<sup>3</sup>）、雌（F<sub>0</sub>）では uZnO への曝露で認められた鼻腔の嗅上皮の変性や再生に基づいて LOAEL を 0.5 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：0.13 mg/m<sup>3</sup>）とする。

仔（F<sub>1</sub>）では、cZnO への曝露で認められた鼻腔の嗅上皮の変性や再生に基づいて、雄の LOAEL を 0.5 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：0.13 mg/m<sup>3</sup>）、雌の NOAEL を 0.5 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：0.13 mg/m<sup>3</sup>）とする。

生殖毒性については、雌雄（F<sub>0</sub>）の NOAEL を 10 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：2.5 mg/m<sup>3</sup>）以上とする。また、仔（F<sub>1</sub>）の発生毒性、発達神経毒性については、NOAEL を 10 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：2.5 mg/m<sup>3</sup>）以上とする。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 亜鉛や銅、マグネシウム、マンガン、ニッケルなどの金属の溶接や加熱、切断などの熱処理加工時に発生した金属酸化物のフューム（煙霧）を吸入すると、金属熱やフューム熱と呼ばれる急性症状を発症することがあり、酸化亜鉛フュームでの発生が多かったことから、亜鉛熱とも呼ばれている。症状の発現は急激であり、フュームを吸い込んでから 3～10 時間後に発症し、初期症状として喉の炎症に伴う甘い金属味、呼吸困難、喉の渇きがある。その後、悪寒、微熱、筋肉痛、倦怠感、疲労感、痰の出ない咳が生じ、過度の発汗や震えるような悪寒、吐き気や嘔吐、頭痛を伴うこともある。症状は自然治癒性で、24～48 時間後には消失し、完全に回復するには 4 日間かかることが多い。正確な病態は不明であるが、サイトカインを介したものと考えられている<sup>22,23)</sup>。

イ) 酸化亜鉛に曝露したことのない健康で非喫煙者のボランティア 13 人（男性 8 人、女性 5 人）に、ランダムに順序付けられた単盲検法で 0、2.5、4.9 mg/m<sup>3</sup> の酸化亜鉛フューム（質量中央粒径 0.3 μm）をマスクを介して 2 時間吸入させ、曝露後の自覚症状、体温（口腔温度）、血漿の炎症性サイトカイン（IL-6、TNF-α）について調べた。なお、各濃度への曝露は異なる日に行われ、曝露の間隔は少なくとも 48 時間あけられた（平均間隔 9 日）。ボランティア 13 人のうち 1 人が実験途中で脱落（理由不明）した。実験の結果、自覚症状については、12 人中 11 人が 2.5 mg/m<sup>3</sup>、4.9 mg/m<sup>3</sup> への曝露後に対照曝露（0）後の自覚症状スコアを上回り、4.9 mg/m<sup>3</sup> への曝露については有意な増加であった。一貫して見られた症状は、疲労感、筋肉痛、咳であった。体温については概日リズムが約 1.0°F（0.56°C）であるため、朝の体温（ベースライン）から 0.56°C 以上、上昇した場合を発熱としたときに、2.5 mg/m<sup>3</sup>、4.9 mg/m<sup>3</sup> への曝露の 6 時間～12 時間後にそれぞれ 9 人と 7 人が発熱し、体温上昇の平均はそれぞれ 1.23°F（0.68°C）、1.35°F（0.75°C）であった。血漿の炎症性サイトカインのうち、IL-6 のレベルは対照曝露と比較して、2.5 mg/m<sup>3</sup> 及び 4.9 mg/m<sup>3</sup> の曝露後に曝露前のベースラインから大幅に上昇し、4.9 mg/m<sup>3</sup> への曝露については有意な上昇であった。TNF-α については明らかな増加傾向はなかった<sup>24)</sup>。

ウ) ボランティア 4 人に  $0, 5 \text{ mg/m}^3$  の酸化亜鉛フューム（質量中央粒径  $0.17 \mu\text{m}$  以下）を 2 時間吸入させた結果、 $5 \text{ mg/m}^3$  曝露の 6～10 時間後に 4 人全員がヒューム熱の症状を少なくとも 1 つ以上訴えたが、肺機能に変化はみられなかった<sup>25)</sup>。

エ) 中国の亜鉛鑄造工場の男性労働者 20 人（うち 18 人は 6 年前の工場開設時から勤務）を対象とした調査では、問診と身体検査、肺機能測定（スパイロメトリー）を就業の前後、就業中、翌日の就業前に、胸部 X 線検査を就業の前後に、採血（曝露濃度測定のため）を終業後に実施し、就業中に採尿と個人サンプラーによる呼吸域の亜鉛濃度測定（午前、午後に分けて）を実施した。その結果、個人サンプラーによる気中の亜鉛濃度の平均値は 8 時間 TLV の  $5 \text{ mg/m}^3$  よりも低かったが、労働者 3 人については平均濃度が約  $7 \sim 19 \text{ mg/m}^3$  であり、そのうち 1 人では午後の測定で  $36.3 \text{ mg/m}^3$  であった。尿中亜鉛濃度と気中亜鉛濃度には有意な正の相関がみられ、特に午後の測定値でより強い相関がみられた。血清中の亜鉛濃度は全労働者で基準範囲内にあり、気中の亜鉛濃度との相関はなかった。金属ヒューム熱を発症した労働者はおらず、レントゲン写真や肺機能にも全労働者で変化はみられなかった。また、3 人が発熱や悪寒を過去に報告していたが、初めて工場で働き出した頃に遡って質問したところ、全員が金属フューム熱の症状の少なくとも 1 つを経験したと回答した。これらの結果から、金属フューム熱に対する耐性が存在すると考えられた<sup>26)</sup>。

オ) 酸化亜鉛に曝露したことのない健康で非喫煙者のボランティア 16 人（男性 8 人、女性 8 人）に、酸化亜鉛のナノ粒子  $0, 0.5, 1.0, 2.0 \text{ mg/m}^3$ （曝露濃度  $0.5, 1.0, 2.0 \text{ mg/m}^3$  の電気移動度粒径はそれぞれ  $47.8, 62.8 \text{ nm}, 85.8 \text{ nm}$ 、個数濃度はそれぞれ  $1.69 \times 10^6/\text{cm}^3, 2.03 \times 10^6/\text{cm}^3, 2.53 \times 10^6/\text{cm}^3$ ）を 2 週間間隔でそれぞれ 4 時間曝露（30 分×4 回のエルゴメーター運動あり）させ、各濃度への曝露前後、及び曝露 24 時間後に身体検査、採血、肺機能検査、呼気一酸化窒素濃度（FeNO）、体温の測定、質問票による調査を実施した。また、初回曝露の 2～6 週間前（ベースライン検査）と最終曝露の 2～6 週間後（最終検査）にも、これらの検査や調査が実施された。その結果、 $1.0, 2.0 \text{ mg/m}^3$  への曝露後に、血液中の急性期タンパク質（C 反応性タンパク質、血清アミロイド A タンパク質）の濃度依存的な増加、 $2.0 \text{ mg/m}^3$  への曝露後に好中球レベルの増加、 $37.5^\circ\text{C}$  以上の体温上昇を示す被験者数の増加、インフルエンザ様症状（発熱感、気分不良、筋肉痛）を呈した被験者数の増加が認められた<sup>27)</sup>。

カ) 上記オ) と同じ研究チームによる同様のボランティア実験で、健康で非喫煙者のボランティア 16 人（男性 8 人、女性 8 人）に酸化亜鉛のナノ粒子  $0, 0.5, 1.0, 2.0 \text{ mg/m}^3$  を 4 時間曝露（30 分×4 回のエルゴメーター運動あり）し、各濃度への曝露後に誘発痰を採取して炎症細胞マーカー、可溶性マーカーを分析した実験では、 $0.5 \text{ mg/m}^3$  以上の曝露後に気道刺激症状（喉の刺激及び咳）の頻度と強度の増加がみられた。また、 $0.5 \text{ mg/m}^3$  以上の曝露後には、痰中の好中球数、インターロイキン-8 (IL-8)、IL-6、マトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)、及び組織メタロプロテアーゼ阻害因子 (TIMP-1) の有意な増加が認められたが、曝露濃度依存性はなかった。好中球数と総タンパク質、IL-8、MMP-9、及び TIMP-1 の濃度の間には強い相関関係が認められた<sup>28)</sup>。



また、同様の研究デザインによる別のボランティア実験では、各濃度への曝露後に呼気凝縮液（EBC）中の亜鉛とバイオマーカー（ロイコトリエン B<sub>4</sub>（LTB<sub>4</sub>）、ペプチドロイコトリエン（LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>）、8-イソ-PGF<sub>2α</sub>、pH、プロスタグランジン E<sub>2</sub>（PGE<sub>2</sub>））を調べた結果、酸化亜鉛ナノ粒子の吸入による影響はなかった<sup>29)</sup>。

キ) アメリカの2つの亜鉛製錬所で1946年から1975年の間に1年以上働いた男性労働者978人を対象とした調査では、1975年末までに73人が死亡しており、全米の男性人口に基づく全死亡の標準化死亡比（SMR）は0.83で、有意な増加はみられなかった<sup>30)</sup>。

ク) フィンランドの亜鉛製錬所の労働者234人（平均勤続年数5.5年）と年齢、身長でマッチさせた非曝露の対照群161人の調査では、亜鉛焙焼棟の亜鉛濃度が最も高く、総粉じん濃度で2.5～4.5 mg/m<sup>3</sup>（亜鉛含量は90%で主に酸化亜鉛）であったが、肺機能障害や喘息様症状の増加はみられなかった<sup>31)</sup>。

ケ) 酸化亜鉛と塩素供与体としてのヘキサクロロエタンを主成分とした発煙筒は塩化亜鉛の微粒子（白煙）を形成する。このタイプの発煙筒が学校の火災訓練で使用され、発煙場所のトイレ内にある個室で誤って白煙を吸入した21歳の学生の症例では、当初、著しい興奮や吐き気、眼の強い刺激、頻呼吸、チアノーゼ、喘鳴がみられた。6時間後に発熱と頻脈、血性喀痰がみられ、胸部X線写真で両肺野の間質性・肺泡性浸潤を認め、急性呼吸窮迫症候群と判断されて集中治療室に入院した。1日後に頻呼吸と体温はさらに上昇し、喀痰は膿性化し、低酸素発作を呈したため、高濃度酸素の投与などが行われたが、9日後に重度の呼吸不全と腎不全を発症し、多臓器不全により死亡した<sup>32)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表3.2に示すとおりである。

表3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA (2005)	ヒトに対する発がん性の評価を行うにはデータが不十分
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### ② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、酸化亜鉛は代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフ

ス菌<sup>33~39)</sup>、大腸菌<sup>37)</sup>、酵母<sup>33)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、マウスリンパ腫細胞(L5178Y)<sup>40)</sup>では遺伝子突然変異を誘発した。S9無添加のシリアンハムスター胚細胞で染色体異常を誘発したが<sup>41)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞(CHL)ではS9添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発しなかった<sup>39)</sup>。S9無添加のシリアンハムスター胚細胞(初代培養)で姉妹染色分体交換<sup>42)</sup>、不定期DNA合成<sup>42)</sup>を誘発し、S9無添加のチャイニーズハムスター肺細胞(V79)<sup>43)</sup>、ヒト単球性白血病細胞(THP-1)<sup>44)</sup>で小核を誘発した。また、S9無添加のヒト末梢血リンパ球<sup>45, 46)</sup>、ヒト単球性白血病細胞(THP-1)<sup>44)</sup>、ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞(A549)<sup>47)</sup>、ヒトリンパ芽球細胞(TK6)<sup>47)</sup>、ヒト肺線維芽細胞(MRC5)<sup>48)</sup>、ヒト末梢血リンパ球<sup>49)</sup>でDNA傷害を誘発した。

この他、S9無添加のシリアンハムスター胚細胞(初代培養)で細胞形質転換<sup>42)※</sup>を誘発した。

塩化亜鉛を曝露した試験では、枯草菌の野生株H17(Rec+)とDNA組換え修復能欠損株M45(Rec-)を用いたRec-assayでDNA傷害<sup>50)</sup>、ヒトの末梢血リンパ球で染色体異常<sup>51)</sup>を誘発しなかった。

※シリアンハムスター胚細胞を用いた細胞形質転換試験は、被験物質のDNA傷害性を検出する試験系ではないが、被験物質の曝露によって多段階的に進行する腫瘍形成過程の初期に起こる形質転換を検出する試験法であるため、発がん性に関連する情報として記載する。

イ) *in vivo* 試験系では、酸化亜鉛を経口投与したショウジョウバエで、体細胞突然変異や体細胞組換えを誘発したとの報告<sup>43, 52)</sup>と誘発しなかったとの報告<sup>53, 54)</sup>があった。また、経口投与したショウジョウバエ幼虫の血球でDNA傷害を誘発しなかったが<sup>53)</sup>、より高濃度にした条件ではDNA傷害を誘発した<sup>54)</sup>。

酸化亜鉛を吸入曝露したマウスの気管支肺胞洗浄液の細胞成分<sup>55)</sup>、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞及び末梢血<sup>49)</sup>でDNA傷害を誘発しなかった。また、酸化亜鉛を気管内投与したマウスの肺と肝臓でDNA傷害を誘発しなかった<sup>56)</sup>。

経口投与したラットの肝臓及び胃<sup>39)</sup>、経口投与<sup>39)</sup>や腹腔内投与<sup>38)</sup>したマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかったが、吸入曝露したラットの骨髓で小核を誘発した<sup>9)</sup>。腹腔内投与したマウスでは、骨髓細胞で染色体異常及び小核、肝細胞でDNA傷害が誘発された<sup>49)</sup>。

塩化亜鉛を単回または複数回腹腔内投与したマウスで、骨髓細胞の染色体異常が誘発された<sup>57)</sup>。

### ③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Porton マウス雌 100 匹を 1 群とし、重量比で 47~32%の酸化亜鉛、44%のヘキサクロロエタン、2%の硝酸カリウム、7~22%のケイ化カルシウムからなる発煙筒の成分に点火して発生させた白煙を使用し、亜鉛として 0、1.3、12.8、121.7 mg/m<sup>3</sup>の白煙を 20 週間(1 時間/日、5 日/週の頻度で計 100 回の曝露)吸入させ、その後 13 ヶ月間飼育した結果、1.3 mg/m<sup>3</sup>以上の群で体重増加への影響はなかったが、121.7 mg/m<sup>3</sup>群で早期死亡が多かった。発がん

影響については、 $121.7 \text{ mg/m}^3$  群で肺胞上皮癌の発生率に有意な増加を認めた。非腫瘍性の影響としては、 $12.8 \text{ mg/m}^3$  以上の群の肝臓で脂肪変性の発生率の増加、 $121.7 \text{ mg/m}^3$  群の肺で局所的なリンパ球浸潤、マクロファージ浸潤の発生率の増加、肝臓でリンパ球浸潤の発生率の増加が認められた。また、Porton-Wistar ラット雌 50 匹、Dunkin-Hartley モルモット雌 49～50 匹を 1 群として同様に実施した試験では、がんの発生率に有意な増加はなく、非腫瘍性の影響についても有意な増加はなかった。Dunkin-Hartley モルモットの高曝露群 ( $119.3 \text{ mg/m}^3$ ) については最初の数回の曝露で死亡率が高かったため、15 回目の曝露後に曝露が中止され、その後、観察が継続された。なお、オキシ塩化亜鉛や塩化亜鉛、テトラクロロエチレン、四塩化炭素などが発煙時に生成していたと考えられ、未燃焼のヘキサクロロエタンが存在していた可能性も考えられることから、発がんの原因物質は特定できなかった<sup>58)</sup>。

#### ④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) アメリカの 9 つの銅製錬所及び亜鉛製錬所で 1946 年から 1975 年の間に 1 年以上働いた男性労働者 4,802 人（亜鉛のみ曝露は 978 人、亜鉛と銅の曝露は 269 人）を対象とした調査で、1970 年の全米の男性人口に基づくがんの標準化死亡率（SMR）を調べた結果、発がんリスクの増加が疑われた銅精錬所 1 施設については、当該施設のデータから求めた呼吸器系がんの SMR の有意な増加が認められたが、亜鉛精錬所を含むその他の精錬所をまとめて評価した SMR では、がんの有意な増加はなかった<sup>30)</sup>。なお、亜鉛精錬所の労働者のみを対象としたがんの SMR は計算されていない。また、呼吸器系がんの SMR の有意な増加が認められた銅精錬所では喫煙データは採られていなかった。

### (4) 健康リスクの評価

#### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、評価の対象としなかった。

吸入曝露については、生殖・発生毒性イ) に示したラットの試験から得られた一般毒性に基づく LOAEL  $0.5 \text{ mg/m}^3$ （鼻腔の嗅上皮変性または再生）を曝露状況で補正して  $0.13 \text{ mg/m}^3$  とし、LOAEL であることから 10 で除し、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した  $0.0013 \text{ mg/m}^3$  ( $0.001 \text{ mg Zn/m}^3$ ) が、亜鉛化合物についての信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

なお、無毒性量等の設定根拠となった生殖・発生毒性イ) の試験物質は酸化亜鉛 ( $\text{ZnO}$ ) のナノ粒子エアロゾル（出発物質の中央粒径 ( $D_{50}$ )  $18 \text{ nm}$  程度、試験中の測定による MMAD  $0.97 \sim 1.73 \mu\text{m}$ ) である。生殖・発生毒性イ) の試験では、参照物質として酸化亜鉛のマイクロメーターサイズの粒子を用いた 1 曝露濃度のみの吸入曝露試験も実施されているが、この粒子

の試験中に測定された粒径は MMAD 0.82  $\mu\text{m}$  であった。この結果をみると、試験中に測定されたナノ粒子の MMAD は、マイクロメーターサイズの粒子の MMAD と大差ないサイズであった。また、呼吸器官への有害性影響も、両者で共通する曝露濃度での試験結果に基づく、同程度と考察されている<sup>7,8)</sup>。さらに、当該試験では、水に難溶な酸化亜鉛のナノ粒子及びマイクロメーター粒子、水溶性の硫酸亜鉛 ( $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) 粒子（出発物質の  $D_{50}$  1,080 nm、試験中の MMAD 2.25  $\mu\text{m}$ ）がいずれも気道内で可溶化し、肺や上気道に共通の影響を及ぼしていることが示されている。

## ② 健康リスクの初期評価結果

### ア) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

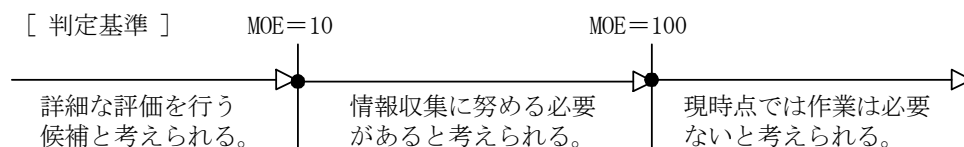
吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は 0.040  $\mu\text{g Zn/m}^3$  程度、予測最大曝露濃度は 0.11  $\mu\text{g Zn/m}^3$  程度であった。無毒性量等 0.001  $\text{mg Zn/m}^3$  と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 0.91 となる。

このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

なお、吸入曝露の無毒性量等は、上述のとおり、酸化亜鉛 (ZnO) のナノ粒子エアロゾル（出発物質の中央粒径 ( $D_{50}$ ) 18 nm 程度、試験中の測定による MMAD 0.97~1.73  $\mu\text{m}$ ) のラット吸入曝露試験から設定されたものである。一般環境大気中の亜鉛及びその化合物の曝露濃度については、粒径 0.3  $\mu\text{m}$  の粒子状物質に対し 99%以上の捕集率を有するフィルタで大気粉じんを捕集し、亜鉛元素の重量を測定したものであり、ラット吸入曝露試験中に実測された酸化亜鉛のエアロゾルと同等の粒径をもつ大気中の粉じんに含まれる亜鉛の含量も測定されている。しかしながら、一般環境大気中には、様々な化学形態の亜鉛化合物が存在していること<sup>59)</sup>、それに対して、有害性情報（主に動物実験結果）は酸化亜鉛のエアロゾルによるものであり、他の化学形態の知見は不足していることに留意が必要である。

表 3.3 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.040 $\mu\text{g Zn/m}^3$ 程度	0.11 $\mu\text{g Zn/m}^3$ 程度	0.001 $\text{mg Zn/m}^3$	ラット	0.91
	室内空気	—	—			—



### 【総合的な判定】

一般環境大気においては、限られた地域で最大値として 0.39  $\mu\text{g Zn/m}^3$  程度（平均曝露濃度及び予測最大曝露濃度と同様の測定方法による）の報告がある。参考として、限られた地域での最大値と酸化亜鉛のナノ粒子（出発物質の  $D_{50}$  18 nm 程度、試験中の測定による MMAD

0.97～1.73  $\mu\text{m}$ ) の試験結果に基づく無毒性量等 0.001 mg Zn/ $\text{m}^3$  から MOE を算出すると 0.26 となる。化管法では亜鉛の水溶性化合物（常温で中性の水に 1%（質量比）以上溶ける物質）を第一種指定化学物質としており、大気への届出排出量に基づく大気中濃度の年平均値は最大で 0.14  $\mu\text{g Zn}/\text{m}^3$  と推定された。しかしながら、この値は、水溶性化合物の排出量を用いて推定されているため、水溶性以外の化合物の排出量を考慮した大気濃度は、さらに高くなる可能性がある。大気への届出排出量に基づく大気中濃度の年平均値を用いたリスク評価は過小評価となる可能性があるため、ここでは MOE を算出しないこととした。

参考として算出した MOE より、一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて情報収集等を行う必要があると考えられる。曝露情報については、有害大気汚染物質モニタリング調査の最近の調査結果が得られている。一方、有害性情報については、大気環境中には様々な化学形態や粒径の亜鉛化合物が存在しているにも関わらず、現在のところ、入手可能な動物実験結果は、酸化亜鉛（ZnO）のナノ粒子等の限られた化学形態、粒径の知見が多く、大気中の粒子状物質に含まれる亜鉛の化学形態や粒子状物質の粒径の影響を評価できる吸入曝露実験が実施されていない。また、実験動物の吸入曝露による長期試験の知見も得られておらず、吸入曝露における体内動態・代謝に関する基本的な知見も限られている。

このように、有害性情報が不十分である現状を考慮すると、今回算出した MOE には高い不確実性が存在する可能性が考えられる。したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露について、情報収集に努める必要があると考えられる。

亜鉛及びその化合物について、今後、より現実的に即した健康リスク評価を実施する場合には、化学形態や粒径等に特徴的な有害性情報や体内動態・代謝に関する基本的な情報を充実させる必要がある。

## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 6、865、1169、2479、2514.
- 2) 環境省 (2023) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対応) , 亜鉛の水溶性化合物 (作成年 : 2012 年) , (<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>).
- 3) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 348.
- 4) 中原勝儼 (1997) : 無機化合物・錯体辞典 講談社サイエンティフィク : 381.
- 5) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 6) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 7) European Commission (2008): European Union Risk Assessment Report. Zinc Metal.
- 8) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 9) Dale L, Perry (2010) : Hndbook of Inorganic Compounds, 2nd Edition, Boca Raton, CRC Press.
- 10) European Commission (2008): European Union Risk Assessment Report. Zinc Chloride.
- 11) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc chloride, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 12) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc oxide, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 13) Lewis, R.J. Sr.(2007) : Hawley's Condensed Chemical Dictionary 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc. New York, NY: 1347.
- 14) ICSC(2019) : ICSC1206. ZINC NITRATE.
- 15) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc hydroxide, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 16) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc sulphide, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 17) European Commission (2008): European Union Risk Assessment Report. Zinc Sulphate.
- 18) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc sulphate, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).

- 19) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Trizinc bis(orthophosphate), REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 20) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Zinc nitrate, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2025.04.28 現在).
- 21) ICSC(2007) : ICSC1698. ZINC SULFATE.
- 22) European Commission (2008): European Union Risk Assessment Report. Zinc Oxide.
- 23) 通産省公報(1982.12.28)
- 24) 濃縮度試験報告書 (塩化亜鉛 (試料 No.K-444) ) . 化審法データベース(J-CHECK).
- 25) 通産省公報(1995.12.28).
- 26) 酸化亜鉛 (被験物質番号 K-442) のコイにおける濃縮度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 27) 通産省公報(1996.12.27)
- 28) 硝酸亜鉛 (被験物質番号 K-445) のコイにおける濃縮度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 29) 通産省公報(1996.12.27)
- 30) 硫化亜鉛 (被験物質番号 K-446) のコイにおける濃縮度試験 最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 31) 通産省公報(1981.12.25)
- 32) 濃縮度試験報告書 (硫酸亜鉛 (試料 No.K-443) ) . 化審法データベース(J-CHECK).
- 33) World Health Organization(2001) : Environmental Health Criteria 221 ZINC(<https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc221.htm>, 2024.05.27 現在).
- 34) 内藤 航・加茂 将史・対馬孝治(2007) : 詳細リスク評価書 : 亜鉛.
- 35) 斎藤育江, 大貫文, 保坂三継, 小縣昭夫, 中江大 (2012) : 大気中浮遊粒子の粒径別個数濃度及び金属濃度調査 東京都健康安全研究センター研究年報. 63:255-265.
- 36) Sachika Natori, Masatomo Fujiwara, Minako Kurisu, Masaharu Tanimizu, Tsuyoshi Iizuka, Yoshio Takahashi (2023) : Speciation and isotopic analysis of zinc in size-fractionated aerosol samples related to its source and chemical processes. Atmospheric Environment. 294: 119504.
- 37) 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2024) : 鉱物資源マテリアルフロー2021 亜鉛 (Zn) .
- 38) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.05.07 現在).
- 39) 経済産業省 : 経済産業省生産動態統計調査 (<https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/index.html>, 2025.05.07 現在).
- 40) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品 ; 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品 ;

化学工業日報社(2022)：17322 の化学商品；化学工業日報社(2023)：17423 の化学商品；  
化学工業日報社(2024)：17524 の化学商品；化学工業日報社(2025)：17625 の化学商品。

- 41) 財務省：貿易統計(<https://www.customs.go.jp/toukei/info/>，2025.05.21 現在)。
- 42) 一般社団法人 日本植物防疫協会(2014)：農薬要覧-2014-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2018)：農薬要覧-2017-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2021)：農薬要覧-2020-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2023)：農薬要覧-2023-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2024)：農薬要覧-2024-。
- 43) 厚生労働省医政局：薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1.html>，2025.05.07 現在)。
- 44) 化学工業日報社(2025)：2025 年版 17625 の化学商品。
- 45) 化学工業日報社(2024)：2025 年版 新化学インデックス。

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ，  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6a.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html)，2025.02.28 現在)。
- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国，  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html)，2025.02.28 現在)。
- 3) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細，  
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR05/syosai.html>，2025.02.28 現在)。
- 4) 環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室、モビリティ環境対策課 (2025)：令和 5 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 5) 環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室、モビリティ環境対策課 (2024)：令和 4 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 6) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2023)：令和 3 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 7) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2022)：令和 2 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 8) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2021)：令和元年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 9) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2020)：平成 30 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。



- 10) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2019)：平成 29 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 11) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2018)：平成 28 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 12) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2017)：平成 27 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 13) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2016)：平成 26 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 14) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2015)：平成 25 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）。
- 15) (公社)日本水道協会 (2024)：令和 4 年度水道統計 水質編 第 105-2 号。
- 16) (公社)日本水道協会 (2023)：令和 3 年度水道統計 水質編 第 104-2 号。
- 17) (公社)日本水道協会 (2022)：令和 2 年度水道統計 水質編 第 103-2 号。
- 18) (公社)日本水道協会 (2021)：令和元年度水道統計 水質編 第 102-2 号。
- 19) (公社)日本水道協会 (2020)：平成 30 年度水道統計 水質編 第 101-2 号。
- 20) (公社)日本水道協会 (2019)：平成 29 年度水道統計 水質編 第 100-2 号。
- 21) (公社)日本水道協会 (2018)：平成 28 年度水道統計 水質編 第 99-2 号。
- 22) (公社)日本水道協会 (2017)：平成 27 年度水道統計 水質編 第 98-2 号。
- 23) (公社)日本水道協会 (2016)：平成 26 年度水道統計 水質編 第 97-2 号。
- 24) (公社)日本水道協会 (2015)：平成 25 年度水道統計 水質編 第 96-2 号。
- 25) 環境省水環境部企画課 (2004)：平成 14 年度 要調査項目等存在状況調査結果。
- 26) 環境省水環境部水環境管理課 (2002)：平成 12 年度 要調査項目等存在状況調査結果。
- 27) 環境省水・大気環境局 (2025)：令和 5 年度公共用水域水質測定結果。
- 28) 環境省水・大気環境局 (2024)：令和 4 年度公共用水域水質測定結果。
- 29) 環境省水・大気環境局 (2023)：令和 3 年度公共用水域水質測定結果。
- 30) 環境省水・大気環境局 (2022)：令和 2 年度公共用水域水質測定結果。
- 31) 環境省水・大気環境局 (2020)：令和元年度公共用水域水質測定結果。
- 32) 環境省水・大気環境局 (2019)：平成 30 年度公共用水域水質測定結果。
- 33) 環境省水・大気環境局 (2018)：平成 29 年度公共用水域水質測定結果。
- 34) 環境省水・大気環境局 (2017)：平成 28 年度公共用水域水質測定結果。
- 35) 環境省水・大気環境局 (2016)：平成 27 年度公共用水域水質測定結果。
- 36) 環境省水・大気環境局 (2015)：平成 26 年度公共用水域水質測定結果。
- 37) 環境庁環境保健部保健調査室 (1980)：昭和 55 年版化学物質と環境（昭和 54 年度化学物質環境実態調査結果）。
- 38) 環境庁環境保健部保健調査室 (1979)：昭和 54 年版化学物質と環境（昭和 53 年度化学物質環境実態調査結果）。
- 39) 厚生労働省：平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査, (<https://www.ffcr.or.jp/upload/tenka/DI-studyH17.pdf>)。

- 40) 環境省：大気汚染状況報告書, (<https://www.env.go.jp/air/osen/report/index.html>, 2025.07.01 現在)
- 41) さいたま市：自動車排出ガス調査について, (<https://www.city.saitama.lg.jp/001/009/008/p021065.html>, 2025.06.25 現在).
- 42) 地方公共団体資料（下記参照）
- 43) Chikumbusko Chiziwa Kaonga, Kazuhiko Takeda, Hiroshi Sakugawa, Hideo Yamazaki (2017) : Pesticides and heavy metals in sediment core samples from a coastal area in Japan. *Geochemical Journal*. 51:525-536.
- 44) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2013): 日常食からの有害物摂取量調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書. 21-44.
- 45) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2012): 日常食の汚染物摂取量推定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 23-44.
- 46) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2011): 日常食の汚染物摂取量推定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 17-29.
- 47) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2010): 日常食の汚染物摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 13-32.
- 48) 松田りえ子 (2007): 日常食の汚染物摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究 平成 16 年度～18 年度 総合研究報告書. 1-9.
- 49) 松田りえ子, 梶山浩, 米谷民雄, 堀伸二郎 (2002): 食品中の有害物質等の評価に関する研究. 厚生科学研究費補助金 生活安全総合研究事業 「食品中の有害物質等の評価に関する研究」 平成 13 年度 総括・分担研究報告書. 1-23.
- 50) 国立医薬品食品衛生研究所 食品部 (2001): 日本におけるトータルダイエット調査（食品汚染物の 1 日摂取量）1977～1999 年度. 厚生科学研究費補助金 生活安全総合研究事業 「食品中の有害物の評価に関する研究」 平成 12 年度 総括・分担研究報告書. 197-231.
- 51) 経済産業省 (2019): 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

○地方公共団体資料（URL は引用した調査結果の直近年度のもの）

青森県：公共用水域及び地下水の水質測定結果

(<https://www.pref.aomori.lg.jp/soshiki/kankyo/kankyo/kousui.html>)

岩手県：公共用水域水質 地下水質 大気汚染状況 ダイオキシン類 測定結果

(<https://www.pref.iwate.jp/kurashikankyou/kankyou/hozen/sonota/1006031.html>)

埼玉県：公共用水域及び地下水の水質測定結果

(<https://www.pref.saitama.lg.jp/a0505/koukyouyousuiiki.html>)

東京都：公共用水域及び地下水の水質測定結果

([https://www.kankyo.metro.tokyo.lg.jp/water/tokyo\\_bay/measurements/measurements](https://www.kankyo.metro.tokyo.lg.jp/water/tokyo_bay/measurements/measurements))

愛知県：公共用水域の水質等調査結果

(<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/mizutaiki/0000063715.html>)

京都市：公共用水域及び地下水の水質測定結果

(<https://www.city.kyoto.lg.jp/kankyo/page/0000107444.html>)

兵庫県：環境白書 (<https://www.kankyo.pref.hyogo.lg.jp/jp/keikaku>)

兵庫県西宮市：河川・海域底質調査結果

(<https://www.nishi.or.jp/kotsu/kankyo/suishitsu/100255420240221.html>)

奈良県：環境調査報告書（水質編） (<https://www.pref.nara.jp/60158.htm>)

和歌山県：環境保全データ集

(<https://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/032100/hozendata/hozendata.html>)

広島県：水質等調査の結果 (<https://www.pref.hiroshima.lg.jp/site/eco/e-e4-kokyo-r5-index2.html>)

高知県：公共用水域及び地下水質の水質測定結果 (<https://www.pref.kochi.lg.jp/doc/mizu-houkokusho/>)

福岡県：公共用水域水質測定結果

(<https://www.pref.fukuoka.lg.jp/contents/05koukyouyousuiiki.html>)

熊本県：水質調査報告書（公共用水域及び地下水）

(<https://www.pref.kumamoto.jp/soshiki/51/143083.html>)

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) 厚生労働省 (2024): 日本人の食事摂取基準 (2025 年版) .

([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/syokuji\\_kijyun.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokuji_kijyun.html), 2025.12.1 現在)

- 2) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2005): Toxicological profile for zinc.

- 3) European Chemicals Bureau. (2004): European Union Risk Assessment Report. Zinc oxide. Addendum to the Part II (Human Health). CAS No: 1314-13-2. EINECS No: 215-222-5. Risk assessment. 2nd Priority List. Vol. 43.

(<https://echa.europa.eu/documents/10162/cc20582a-d359-4722-8cb6-42f1736dc820>, 2024.8.8 現在).

- 4) 神戸大朋 (2023): 亜鉛トランスポートの解析から亜鉛の生理機能を探る. 日本栄養・食糧学会誌. 76(4): 207-216.

- 5) Hamdi EA. (1969): Chronic exposure to zinc of furnace operators in a brass foundry. Br J Ind Med. 26: 126-134.

- 6) Oberdörster G, Hochrainer D, Ma RH. (1980): Zinc oxide aerosols: Generation, lung clearance and effects on lung clearance. J Aerosol Sci Med Fed Biomed Influence Aerosol Conf 7th: 132-137.

- Cited in: European Chemicals Bureau. (2004): European Union risk assessment report. Zinc oxide. 2nd Priority List. Vol. 43.
- 7) Thoma T, Ma-Hock L, Schneider S, Honarvar N, Treumann S, Groeters S, Strauss V, Marxfeld H, Funk-Weyer D, Seiffert S, Wohlleben W, Dammann M, Wiench K, Lombaert N, Spirlet C, Vasquez M, Dewhurst N, Landsiedel R. (2024): Toxicological inhalation studies in rats to substantiate grouping of zinc oxide nanoforms. *Part Fibre Toxicol.* 21: 24.
  - 8) Thoma T, Ma-Hock L, Schneider S, Honarvar N, Treumann S, Groeters S, Strauss V, Marxfeld H, Funk-Weyer D, Seiffert S, Wohlleben W, Dammann M, Wiench K, Lombaert N, Spirlet C, Vasquez M, Dewhurst N, Landsiedel R. (2025): Correction: Toxicological inhalation studies in rats to substantiate grouping of zinc oxide nanoforms. *Part Fibre Toxicol.* 22: 24.
  - 9) Fraunhofer ITEM (2013): 14-Day nose-only inhalation toxicity study of Z-COTE HP1 in Wistar WU rats. Unpublished report. Cited in: OECD (2015): Series on the safety of manufactured nanomaterials. No. 52. Dossier on zinc oxide. Part 3. ENV/JM/MONO(2015)15/PART3.
  - 10) Creutzenberg O. (2011): 3-month nose-only inhalation toxicity study of Z-COTE HP1 in Wistar WU rats. Unpublished report. Cited in: OECD (2015): Series on the safety of manufactured nanomaterials. No. 52. Dossier on zinc oxide. Part 3. ENV/JM/MONO(2015)15/PART3.
  - 11) 小林 悦子, 平野 靖史郎, 塚本 直美, 玉川 洋子, 鈴木 和夫 (1988): ラットに気管内投与した重金属の影響 (第4報) . 肺における酢酸亜鉛の代謝. *衛生化学.* 34: 560-564.
  - 12) Hirano S, Higo S, Tsukamoto N, Kobayashi E, Suzuki KT. (1989): Pulmonary clearance and toxicity of zinc oxide instilled into the rat lung. *Arch Toxicol.* 63: 336-342.
  - 13) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
  - 14) IPCS (2019): International Chemical Safety Cards. 1205. Zinc powder (pyrophoric).
  - 15) IPCS (2017): International Chemical Safety Cards. 0208. Zinc oxide.
  - 16) IPCS (2017): International Chemical Safety Cards. 1064. Zinc chloride.
  - 17) Chuang HC, Juan HT, Chang CN, Yan YH, Yuan TH, Wang JS, Chen HC, Hwang YH, Lee CH, Cheng TJ. (2014): Cardiopulmonary toxicity of pulmonary exposure to occupationally relevant zinc oxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* 8: 593-604.
  - 18) Chien CC, Yan YH, Juan HT, Cheng TJ, Liao JB, Lee HP, Wang JS. (2017). Sustained renal inflammation following 2 weeks of inhalation of occupationally relevant levels of zinc oxide nanoparticles in Sprague Dawley rats. *J Toxicol Pathol.* 30: 307-314.
  - 19) Morimoto Y, Izumi H, Yoshiura Y, Tomonaga T, Oyabu T, Myojo T, Kawai K, Yatera K, Shimada M, Kubo M, Yamamoto K, Kitajima S, Kuroda E, Kawaguchi K, Sasaki T. (2016): Evaluation of pulmonary toxicity of zinc oxide nanoparticles following inhalation and intratracheal instillation. *Int J Mol Sci.* 17: 1241.
  - 20) Adamcakova-Dodd A, Stebounova LV, Kim JS, Vorrink SU, Ault AP, O'Shaughnessy PT, Grassian VH, Thorne PS. (2014): Toxicity assessment of zinc oxide nanoparticles using sub-acute and sub-chronic murine inhalation models. *Part Fibre Toxicol.* 11: 15.
  - 21) BASF (2013): Report. Z-Cote HP1 prenatal developmental toxicity study in Wistar rats administration via inhalation. Unpublished report. Cited in: OECD (2015): Series on the safety of

- manufactured nanomaterials. No. 52. Dossier on zinc oxide. Part 3. ENV/JM/MONO(2015)15/PART3.
- 22) Ahsan SA, Lackovic M, Katner A, Palermo C. (2009): Metal fume fever: a review of the literature and cases reported to the Louisiana Poison Control Center. J La State Med Soc. 161: 348-351.
  - 23) Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. (2000): Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. Environ Health Perspect. 108(Suppl. 4): 685-696.
  - 24) Fine JM, Gordon T, Chen LC, Kinney P, Falcone G, Beckett WS. (1997): Metal fume fever: characterization of clinical and plasma IL-6 responses in controlled human exposures to zinc oxide fume at and below the threshold limit value. J Occup Environ Med. 39: 722-726.
  - 25) Gordon T, Chen LC, Fine JM, Schlesinger RB, Su WY, Kimmel TA, Amdur MO. (1992): Pulmonary effects of inhaled zinc oxide in human subjects, guinea pigs, rats, and rabbits. Am Ind Hyg Assoc J. 53: 503-509.
  - 26) Martin CJ, Le XC, Guidotti TL, Yalcin S, Chum E, Audette RJ, Liang C, Yuan B, Zhang X, Wu J. (1999): Zinc exposure in Chinese foundry workers. Am J Ind Med. 35: 574-580.
  - 27) Monsé C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Kappert G, Weiss T, Ulrich N, Marek EM, Bünger J, Brüning T, Merget R. (2018): Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. Part Fibre Toxicol. 15: 8.
  - 28) Monsé C, Raulf M, Hagemeyer O, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Marek EM, Jettkant B, Bünger J, Merget R, Brüning T. (2019): Airway inflammation after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. BMC Pulm Med. 19: 266.
  - 29) Monsé C, Hagemeyer O, van Kampen V, Raulf M, Weiss T, Menne E, Jettkant B, Kendzia B, Merget R, Brüning T, Bünger J. (2021): Human inhalation study with zinc oxide: Analysis of zinc levels and biomarkers in exhaled breath condensate. Adv Exp Med Biol. 1324: 83-90.
  - 30) Logue JN, Koontz MD, Hattwick MA. (1982): A historical prospective mortality study of workers in copper and zinc refineries. J Occup Med. 24: 398-408.
  - 31) Roto P. (1980): Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. Scand J Work Environ Health. 6 (Suppl. 1): 1-49.
  - 32) Gil F, Pla A, Hernández AF, Mercado JM, Méndez F. (2008): A fatal case following exposure to zinc chloride and hexachloroethane from a smoke bomb in a fire simulation at a school. Clin Toxicol (Phila). 46: 563-565.
  - 33) Litton Bionetics Inc. (1976): Mutagenic evaluation of compound FDA 75-14. 001314-13-2. Zinc oxide USP. LBI Project No. 2468. NTIS/PB257880.
  - 34) 山口 孝子, 山内 あい子, 山崎 裕康, 垣内 靖男 (1991): タイヤ中に使用されているゴム添加剤の変異原性について. 衛生化学. 37: 6-13.
  - 35) Sawai J, Saito I, Kanou F, Igarashi H, Hashimoto A, Kokugan T, Shimizu M. (1995): Mutagenicity test of ceramic powder which have growth inhibitory effect on bacteria. J Chem Eng Jpn. 28: 352-354.
  - 36) Sawai J, Kojima H, Kano F, Igarashi H, Hashimoto A, Kawada E, Kokugan T, Shimizu M. (1998): Short Communication: Ames assay with *Salmonella typhimurium* TA102 for mutagenicity and

- antimutagenicity of metallic oxide powders having antibacterial activities. *World J Microbiol Biotechnol.* 14: 773-775.
- 37) Yoshida R, Kitamura D, Maenosono S. (2009): Mutagenicity of water-soluble ZnO nanoparticles in Ames test. *J Toxicol Sci.* 34: 119-122.
- 38) Landsiedel R, Ma-Hock L, Van Ravenzwaay B, Schulz M, Wiench K, Champ S, Schulte S, Wohlleben W, Oesch F. (2010): Gene toxicity studies on titanium dioxide and zinc oxide nanomaterials used for UV-protection in cosmetic formulations. *Nanotoxicology.* 4: 364-381.
- 39) Kwon JY, Lee SY, Koedrith P, Lee JY, Kim KM, Oh JM, Yang SI, Kim MK, Lee JK, Jeong J, Maeng EH, Lee BJ, Seo YR. (2014): Lack of genotoxic potential of ZnO nanoparticles in *in vitro* and *in vivo* tests. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 761: 1-9.
- 40) Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RH. (2006): A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol.* 19: 627-644.
- 41) Hikiba H, Watanabe E, Barrett JC, Tsutsui T. (2005): Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *J Pharmacol Sci.* 97: 146-152.
- 42) 鈴木 博 (1987): 歯科臨床で使用されている薬物の発癌性と遺伝毒性の検討. (II) 6 種類の歯科臨床で使用されている薬物 (ホルモクレゾール, ヨードホルム, 酸化亜鉛, クロロホルム, クロラムフェニコール, 塩酸テトラサイクリン) の培養シリアン・ハムスター胎児細胞における形態形質転換, DNA 傷害と姉妹染色分体交換誘導能について. *歯学.* 74: 1385-1403.
- 43) Reis ÊM, de Rezende AA, Santos DV, de Oliveria PF, Nicolella HD, Tavares DC, Silva AC, Dantas NO, Spanó MA. (2015): Assessment of the genotoxic potential of two zinc oxide sources (amorphous and nanoparticles) using the *in vitro* micronucleus test and the *in vivo* wing somatic mutation and recombination test. *Food Chem Toxicol.* 84: 55-63.
- 44) Senapati VA, Kumar A, Gupta GS, Pandey AK, Dhawan A. (2015): ZnO nanoparticles induced inflammatory response and genotoxicity in human blood cells: A mechanistic approach. *Food Chem Toxicol.* 85: 61-70.
- 45) Musarrat J, Saquib Q, Azam A, Naqvi AHS. (2009): Zinc oxide nanoparticles-induced DNA damage in human lymphocytes. *Int J Nanoparticles.* 2: 402-415.
- 46) Khan M, Naqvi AH, Ahmad M. (2015): Comparative study of the cytotoxic and genotoxic potentials of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles. *Toxicol Rep.* 2: 765-774.
- 47) El Yamani N, Collins AR, Rundén-Pran E, Fjellsbø LM, Shaposhnikov S, Zienolddiny S, Dusinska M. (2017): *In vitro* genotoxicity testing of four reference metal nanomaterials, titanium dioxide, zinc oxide, cerium oxide and silver: towards reliable hazard assessment. *Mutagenesis.* 32: 117-126.
- 48) Ng CT, Yong LQ, Hande MP, Ong CN, Yu LE, Bay BH, Baeg GH. (2017): Zinc oxide nanoparticles exhibit cytotoxicity and genotoxicity through oxidative stress responses in human lung fibroblasts and *Drosophila melanogaster*. *Int J Nanomedicine.* 12: 1621-1637.

- 49) Ghosh M, Sinha S, Jothiramajayam M, Jana A, Nag A, Mukherjee A. (2016): Cyto-genotoxicity and oxidative stress induced by zinc oxide nanoparticle in human lymphocyte cells *in vitro* and Swiss albino male mice *in vivo*. Food Chem Toxicol. 97: 286-296.
- 50) Nishioka H. (1975): Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. Mutat Res. 31: 185-189.
- 51) Deknudt G, Deminatti M. (1978): Chromosome studies in human lymphocytes after *in vitro* exposure to metal salts. Toxicology. 10: 67-75.
- 52) Cardozo TR, De Carli RF, Seeber A, Flores WH, da Rosa JAN, Kotzal QSG, Lehmann M, da Silva FR, Dihl RR. (2019): Genotoxicity of zinc oxide nanoparticles: an *in vivo* and *in silico* study. Toxicol Res (Camb). 8: 277-286.
- 53) Alaraby M, Annangi B, Hernández A, Creus A, Marcos R. (2015): A comprehensive study of the harmful effects of ZnO nanoparticles using *Drosophila melanogaster* as an *in vivo* model. J Hazard Mater. 296: 166-174.
- 54) Carmona ER, Inostroza-Blancheteau C, Rubio L, Marcos R. (2016): Genotoxic and oxidative stress potential of nanosized and bulk zinc oxide particles in *Drosophila melanogaster*. Toxicol Ind Health. 32: 1987-2001.
- 55) Larsen ST, Jackson P, Poulsen SS, Levin M, Jensen KA, Wallin H, Nielsen GD, Koponen IK. (2016): Airway irritation, inflammation, and toxicity in mice following inhalation of metal oxide nanoparticles. Nanotoxicology. 10: 1254-1262.
- 56) Gutierrez CT, Hadrup N, Loizides C, Hafez I, Biskos G, Roursgaard M, Saber AT, Møller P, Vogel U. (2024): Absence of genotoxicity following pulmonary exposure to metal oxides of copper, tin, aluminum, zinc, and titanium in mice. Environ Mol Mutagen. 65: 251-260.
- 57) Gupta T, Talukder G, Sharma A. (1991): Cytotoxicity of zinc chloride in mice *in vivo*. Biol Trace Elem Res 30: 95-101.
- 58) Marrs TC, Colgrave HF, Edginton JA, Brown RF, Cross NL. (1988): The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. Arch Toxicol. 62: 123-132.
- 59) Natori S, Fujiwara M, Kurisu M, Tanimizu M, Iizuka T, Takahashi Y. (2023) : Speciation and isotopic analysis of zinc in size-fractionated aerosol samples related to its source and chemical processes. Atmos Environ. 294: 119504.

### （Ⅲ） 化学物質の生態リスク初期評価（３物質：追加実施分）の結果



# [1] イベルメクチン

## 1. 物質に関する基本的事項

### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：イベルメクチン

CAS 番号：70288-86-7 (イベルメクチン)

71827-03-7 (イベルメクチン B1a)

70209-81-3 (イベルメクチン B1b)

化審法官報公示整理番号：

化管法管理番号：

RTECS 番号：IH7891500 (イベルメクチン)

分子式：C<sub>48</sub>H<sub>74</sub>O<sub>14</sub> (イベルメクチン B1a)

C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub> (イベルメクチン B1b)

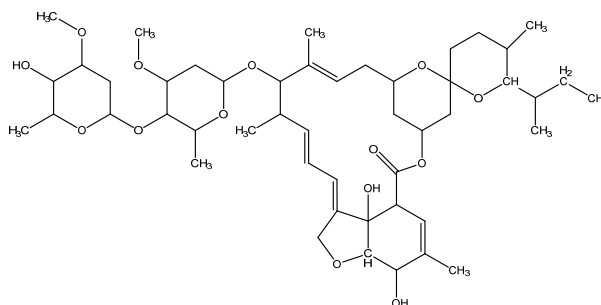
分子量：875.09 (イベルメクチン B1a)

861.07 (イベルメクチン B1b)

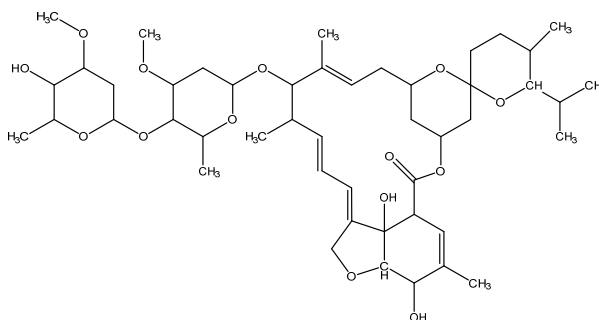
換算係数：1 ppm = 35.79 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C) (イベルメクチン B1a)

1 ppm = 35.22 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C) (イベルメクチン B1b)

構造式：



イベルメクチン B1a (CAS 番号：71827-03-7)



イベルメクチン B1b (CAS 番号：70209-81-3)

注：本物質はイベルメクチン B1a を 90%以上、イベルメクチン B1b を 10%未満含有する混合物である<sup>1)</sup>。

### (2) 物理化学的性状

本物質は白色～黄白色の粉末である<sup>1)</sup>。

	イベルメクチン	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b
融点	～155°C <sup>2)</sup>	155～157°C <sup>2)</sup>	349.84°C (MPBVPWIN <sup>3)</sup> により推定)
沸点		943.48°C (MPBVPWIN <sup>3)</sup> により推定)	931.88°C (MPBVPWIN <sup>3)</sup> により推定)

	イベルメクチン	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b
密度			
蒸気圧		$1.6 \times 10^{-28}$ Pa (25°C) (MPBVPWIN <sup>3)</sup> により推定)	$4.24 \times 10^{-28}$ Pa (25°C) (MPBVPWIN <sup>3)</sup> により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.218 <sup>1)</sup>	4.61 (KOWWIN <sup>4)</sup> により推定)	4.11 (KOWWIN <sup>4)</sup> により推定)
酸解離定数 (pKa)		$12.7 \pm 0.4$ (Percepta <sup>5)</sup> の A CD/pKa GALAS 法により推定)	$12.7 \pm 0.4$ (Percepta <sup>5)</sup> の A CD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	~4 mg/L <sup>2)</sup>	$2.715 \times 10^{-4}$ mg/L (25°C) (WSKOWWIN <sup>6)</sup> により推定)	$8.877 \times 10^{-4}$ mg/L (25°C) (WSKOWWIN <sup>6)</sup> により推定)

## (3) 環境運命に関する基礎的事項

イベルメクチン B1a 及びイベルメクチン B1b の分解性及び濃縮性は次のとおりである。なお、本物質の分解性及び濃縮性の情報は得られなかった。

生物分解性	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b
好氣的分解	生分解性の情報は得られなかった。	
化学分解性	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b
OH ラジカルとの反応性 (大気中)	反応速度定数 : $607 \times 10^{-12}$ cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>7)</sup> による推定) 半減期 : 0.11~1.1 時間	反応速度定数 : $605 \times 10^{-12}$ cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>7)</sup> による推定) 半減期 : 0.11~1.1 時間
	半減期は OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm <sup>3</sup> <sup>8)</sup> と仮定し推定	
オゾンとの反応性 (大気中)	反応速度定数 : $120 \times 10^{-17}$ cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>7)</sup> による推定) 半減期 : 3.2~19 分	反応速度定数 : $120 \times 10^{-17}$ cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>7)</sup> による推定) 半減期 : 3.2~19 分
	半減期はオゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11}$ 分子/cm <sup>3</sup> <sup>8)</sup> と仮定し推定	
加水分解性	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b
	残存率 : 69% (分解性スクリーニング試験の結果) <sup>9)</sup>	残存率 : 66% (分解性スクリーニング試験の結果) <sup>9)</sup>
	残存率は初期濃度 2.0 µg/L、pH=7、暗所での 7 日後の残存率 <sup>9)</sup>	
生物濃縮性	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b
生物濃縮係数 (BCF) :	510 (BCFBAF <sup>10)</sup> により推定)	240 (BCFBAF <sup>10)</sup> により推定)
土壌吸着性	イベルメクチン B1a	イベルメクチン B1b

有機炭素補正 土壌吸着係数 (Koc)	$8.8 \times 10^5$ (KOCWIN <sup>11</sup> )により推定)	$4.6 \times 10^5$ (KOCWIN <sup>11</sup> )により推定)
---------------------------	---	---

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 製造輸入量等

本物質の医薬品としての生産量等は得られていない。

本物質の動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.1 に、対象動物別推定割合を表 1.2 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.1 動物用医薬品としての販売量の推移<sup>a)</sup>

年	2014	2015	2016	2017	2018
販売量 (t) <sup>b)</sup>	0.6802	0.5274	0.5495	0.6007	0.6347
年	2019	2020	2021	2022	2023
販売量 (t) <sup>b)</sup>	0.5740	0.6323	0.5954	0.5030	0.5709

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

表 1.2 動物用医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	投与 経路	販売量 (t) <sup>a)</sup>	対象動物別推定割合 (%)										
			肉用 牛	乳用 牛	馬	豚	肉用 鶏	採卵 鶏	犬・ 猫	水産用 淡水	水産用 海水	観賞 魚	その 他
2014	経口	0.3481	0	0	4	48	0	0	48	0	0	0	0
	経皮	0.2881	64.4	35.6	0	0	0	0	0.03	0	0	0	0
	注射	0.0441	23.2	23.5	0	53.3	0	0	0	0	0	0	0
2015	経口	0.1808	0	0	7.6	91	0	0	1.4	0	0	0	0
	経皮	0.3053	64	36	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0
	注射	0.0413	23.5	24.3	0	52.2	0	0	0	0	0	0	0
2016	経口	0.1892	0	0	5.9	93.6	0	0	0.5	0	0	0	0
	経皮	0.3202	65.1	34.8	0	0	0	0	0.01	0	0	0	0
	注射	0.0401	24.8	25	0	50.2	0	0	0	0	0	0	0
2017	経口	0.2246	0	0	5.9	93.6	0	0	0.5	0	0	0	0
	経皮	0.3278	65.2	34.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0483	20.3	21.3	0	58.4	0	0	0	0	0	0	0
2018	経口	0.2613	0	0	4.5	95.1	0	0	0.4	0	0	0	0
	経皮	0.3351	64.9	35.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0384	21.7	24.4	0	53.9	0	0	0	0	0	0	0
2019	経口	0.1700	0	0	9.5	89.9	0	0	0.6	0	0	0	0
	経皮	0.3629	62.9	37.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0411	20.8	25.3	0	53.8	0	0	0	0	0	0	0

年	投与経路	販売量 (t) <sup>a)</sup>	対象動物別推定割合 (%)										
			肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	採卵鶏	犬・猫	水産用淡水	水産用海水	観賞魚	その他
2020	経口	0.1990	0	0	6.6	93.0	0	0	0.5	0	0	0	0
	経皮	0.3908	62.4	37.4	0	0.2	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0425	16.6	28.3	0	54.5	0	0	0.7	0	0	0	0
2021	経口	0.2013	0	0	7.6	92.0	0	0	0.4	0	0	0	0
	経皮	0.3540	62.7	37.2	0	0.1	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0401	16.9	27.9	0	54.7	0	0	0.6	0	0	0	0
2022	経口	0.1708	0	0	7.6	92.0	0	0	0.4	0	0	0	0
	経皮	0.2941	61.6	38.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0382	16.4	29.1	0	54.0	0	0	0.6	0	0	0	0
2023	経口	0.1966	0	0	7.7	92.0	0	0	0.3	0	0	0	0
	経皮	0.3366	64.4	35.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射	0.0377	16.6	29.4	0	53.5	0	0	0.5	0	0	0	0

注：a) 原末換算量

## ② 用途

本物質の主な用途は医薬品及び動物用医薬品である。医薬品の効能・効果は腸管糞線虫症、疥癬であり<sup>13)</sup>、動物用医薬品の効能・効果は牛、豚、馬、犬の内部寄生虫、外部寄生虫駆除である<sup>14)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

## 2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。イベルメクチン B1a とイベルメクチン B1b の予測結果を表 2.1.1、表 2.1.2 に示す。

表 2.1.1 Level III Fugacity Model によるイベルメクチン B1a の媒体別分配割合（％）

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	0.0	1.4	0.0	0.0
土 壤	99.6	0.0	99.7	99.3
底 質	0.4	98.6	0.3	0.7

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

表 2.1.2 Level III Fugacity Model によるイベルメクチン B1b の媒体別分配割合（％）

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	0.0	1.9	0.0	0.0
土 壤	99.6	0.0	99.7	99.3
底 質	0.4	98.1	0.3	0.7

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	— 0.000019 <0.000013	— 0.00018 <0.000013	<0.000028 <0.000015 <0.000013	<u><b>0.0047</b></u> 0.0046 0.000079	— 0.000015 0.000013	— 14/32 1/32	全国 全国 全国	2021 2021 2021	2) <sup>b)</sup> 2) <sup>c)</sup> 2) <sup>d)</sup>
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	—  <0.000015  <0.000013	—  <0.000015  <0.000013	<0.000028  <0.000015  <0.000013	<u><b>0.000019</b></u> <u><math>\approx</math></u> <u><b>0.000032</b></u> 0.000019 <0.000013	—  0.000015  0.000013	—  1/3  0/3	神奈川県、 大阪府、 福岡県 神奈川県、 大阪府、 福岡県 神奈川県、 大阪府、 福岡県	2021  2021  2021	2) <sup>b)</sup>  2) <sup>c)</sup>  2) <sup>d)</sup>
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) イベルメクチンB1a、イベルメクチンB1bの合計。

c) イベルメクチンB1aの調査結果。

d) イベルメクチンB1bの調査結果。

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$									
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

#### (4) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質（イベルメクチン B1a、イベルメクチン B1b の合計）の水生生物に対する曝露の推定

の観点から、水質中濃度を表 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.0047 µg/L 程度、海水域では概ね 0.000019 µg/L 以上 0.000032 µg/L 未満となった。

表 2.3 公共用水域濃度（イベルメクチン B1a、イベルメクチン B1b の合計）

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	—	0.0047 µg/L 程度 (2021)
海 水	—	概ね 0.000019 µg/L 以上 0.000032 µg/L 未満 (2021)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

#### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>391</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-105829
	○		910	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> PHY	1	C	C	1)-114423
	○		<b>&gt; 4,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)-105829
甲殻類等		○	<b><u>0.0000003</u></b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-105829
		○	0.000003*1	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	MATC REP	7	C	C	1)-173801
	○		<b>0.0057</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-105829
	○		0.025	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	C	C	1)-174536
	○		0.026	<i>Neomysis integer</i>	イサザアミ属	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	1)-61897
魚 類	○		<b>3.0</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-174536
	○		< 5.1*1	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-174536
	○		15	<i>Clarias gariepinus</i>	ヒレナマズ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-2024166
	○		17.2	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-174145
その他	○		<b>3.94</b>	<i>Culex pipiens</i>	アカイエカ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-173736
	○		5.5	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-174140
	○		7.75	<i>Nereis diversicolor</i>	セイヨウカワゴカイ	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	1)-61897



生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		14.3	<i>Amphinemura sulcicollis</i>	フサオナシカワ ゲラ属	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration) : 最大許容濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

PHY (Physiology) : 生理学 (ここでは光合成阻害)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 文献より算出した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 藻類等

Garric ら<sup>1)-105829</sup> は、OECD テストガイドライン No.201 (2002) に準拠し、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、38、122、391、1,250、4,000 μg/L (公比 3.2) であった。試験溶液の調製には、助剤としてアセトン (100 μL/L) が用いられた。最高濃度においても 50%以上の生長阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 4,000 μg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 391 μg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Garric ら<sup>1)-105829</sup> は国際標準化機構 (ISO) の試験方法 (ISO 6341, 1996) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (助剤対照区)、1.25、2.5、5、10、20、40 ng/L (公比 2) であった。試験溶液の調製には、試験用水として M4 培地 (233 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が、助剤として 0.04 μL/L 未満のアセトンが用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 0.0057 μg/L であった。

また、Garric ら<sup>1)-105829</sup> は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度は

0 (対照区、助剤対照区)、0.0003、0.001、0.01、0.1、1 ng/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として M4 培地 (233 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が、助剤として 0.001 µL/L のアセトンが用いられた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 0.0000003 µg/L であった。

### 3) 魚 類

Halley ら<sup>1)-174536</sup> は、米国 EPA の試験方法 (EPA-660/3-75-009、1975) に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* (= *Salmo gairdneri*) の急性毒性試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 又はトリエチレングリコールが用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 3.0 µg/L であった。

### 4) その他の生物

Pampiglione ら<sup>1)-173736</sup> は、アカイエカ *Culex pipiens* の第 3~4 齢幼虫について急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われた。設定試験濃度区は、対照区のほかに 4~5 濃度区であった。48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 3.94 µg/L であった。

## (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

## (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	4,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	0.0057 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.0 µg/L
その他	<i>Culex pipiens</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	3.94 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類等の 0.0057 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.000057 µg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	391 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	0.0000003 µg/L

魚類では採用できる値が得られなかったが、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性値より、甲殻類等の感受性が最も高いことが推測されることから、慢性毒性値においても魚類の毒性値が甲殻類等のものよりも小さくなることはないとは推定し、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 を用いることとした。

2 つの毒性値のうち、小さい方の値（甲殻類等の  $0.0000003 \mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値  $0.00000003 \mu\text{g/L}$  が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた  $0.00000003 \mu\text{g/L}$  を採用する。

#### (4) 生態リスクの初期評価結果

##### 【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で  $0.0047 \mu\text{g/L}$  程度、海水域では概ね  $0.000019 \mu\text{g/L}$  以上  $0.000032 \mu\text{g/L}$  未満であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 160,000、海水域では 600 以上 1,000 未満となる。

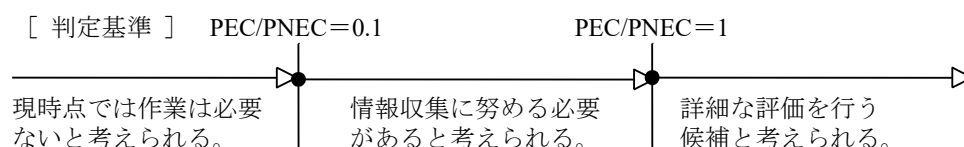
したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられた。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	—	$0.0047 \mu\text{g/L}$ 程度 (2021)	$0.00000003 \mu\text{g/L}$	160,000
公共用水域・海水	—	概ね $0.000019 \mu\text{g/L}$ 以上 $0.000032 \mu\text{g/L}$ 未満 (2021)		600以上 1,000未満

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



##### 【総合的な判定】

総合的な判定も、詳細な評価を行う候補と考えられた。

詳細な評価の際には、他の生物群よりも感受性が高いと考えられる甲殻類等について、更なる情報を収集し、慎重に実施する必要がある。

## 4. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) マルホ株式会社(2023):医薬品インタビューフォーム ストロメクトール®錠 3mg(2023 年 7 月改定(第 18 版)).
- 2) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1805.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2022) : 化学物質分析法開発調査報告書(令和 2 年度)【修正追記版】 , 化学情報データベース(Webkis-Plus).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00
- 12) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2025.05.20 現在).
- 13) 一般財団法人 日本医薬情報センター(2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022 : 19.
- 14) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会(2024) : 動物用医薬品医療機器要覧 2024 年版.

### (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 令和 4 年度版化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

### (3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S. EPA 「ECOTOX」  
 61897 : Grant,A., and A.D. Briggs (1998): Toxicity of Ivermectin to Estuarine and Marine Invertebrates. Mar. Pollut. Bull.36(7): 540-541.  
 105829 : Garric,J., B. Vollat, K. Duis, A. Pery, T. Junker, M. Ramil, G. Fink, and T.A. Ternes (2007): Effects of the Parasiticide Ivermectin on the Cladoceran *Daphnia magna* and the Green Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Chemosphere69(6): 903-910.  
 114423 : Escher,B.I., C. Berger, N. Bramaz, J.H. Kwon, M. Richter, O. Tsinman, and A. Avdeef (2008): Membrane-Water Partitioning, Membrane Permeability, and Baseline Toxicity of the Parasiticide Ivermectin, Albendazole, and Morantel. Environ. Toxicol. Chem.27(4): 909-918.

- 173736 : Pampiglione,S., G. Majori, G. Petrangeli, and R. Romi (1985): Avermectins, MK-933 and MK-936, for Mosquito Control. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.79:797-799.
- 173798 : Bundschuh,M., T. Hahn, B. Ehrlich, S. Holtge, R. Kreuzig, and R. Schulz (2016): Acute Toxicity and Environmental Risks of Five Veterinary Pharmaceuticals for Aquatic Macroinvertebrates. Bull. Environ. Contam. Toxicol.96(2): 139-143.
- 173801 : Lopes,C., S. Charles, B. Vollat, and J. Garric (2009): Toxicity of Ivermectin on Cladocerans: Comparison of Toxic Effects on *Daphnia* and *Ceriodaphnia* Species. Environ. Toxicol. Chem.28(10): 2160-2166.
- 174140 : Martini,F., J.V. Tarazona, and M.V. Pablos (2012): Are Fish and Standardized FETAX Assays Protective Enough for Amphibians? A Case Study on *Xenopus laevis* Larvae Assay with Biologically Active Substances Present in Livestock Wastes. Sci. World J.2012:605804.
- 174145 : Oliveira,R., C.K. Grisolia, M.S. Monteiro, A.M.V.M. Soares, and I. Domingues (2016): Multilevel Assessment of Ivermectin Effects Using Different Zebrafish Life Stages. Comp. Biochem. Physiol. C Comp. Pharmacol. Toxicol.187:50-61.
- 174536 : Halley,B.A., T.A. Jacob, and A.Y.H. Lu (1989): The Environmental Impact of the Use of Ivermectin: Environmental Effects and Fate. Chemosphere18(7/8): 1543-1563.
- 2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 2024166 : Ogueji E, C. Nwani, C. Mbah, S. Iheanacho, and F. Nweke (2020): Oxidative Stress, Biochemical, Lipid Peroxidation, and Antioxidant Responses in *Clarias Gariepinus* Exposed to Acute Concentrations of Ivermectin. Environ Sci Pollut Res Int27(14):16806-16815.

## [2] エチレンジアミン

本物質は、第3次取りまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表した。今回、新たに生態毒性に関する知見が得られ、新たな環境実測データ（水質）も得られたため、改めて生態リスクの初期評価を行った。

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：エチレンジアミン

(別の名称：1,2-エタンジアミン)

CAS 番号：107-15-3

化審法官報公示整理番号：2-150

化管法管理番号：59

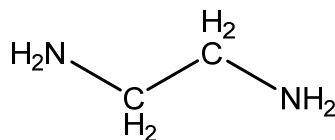
RTECS 番号：KH8575000

分子式：C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>

分子量：60.10

換算係数：1 ppm = 2.46 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

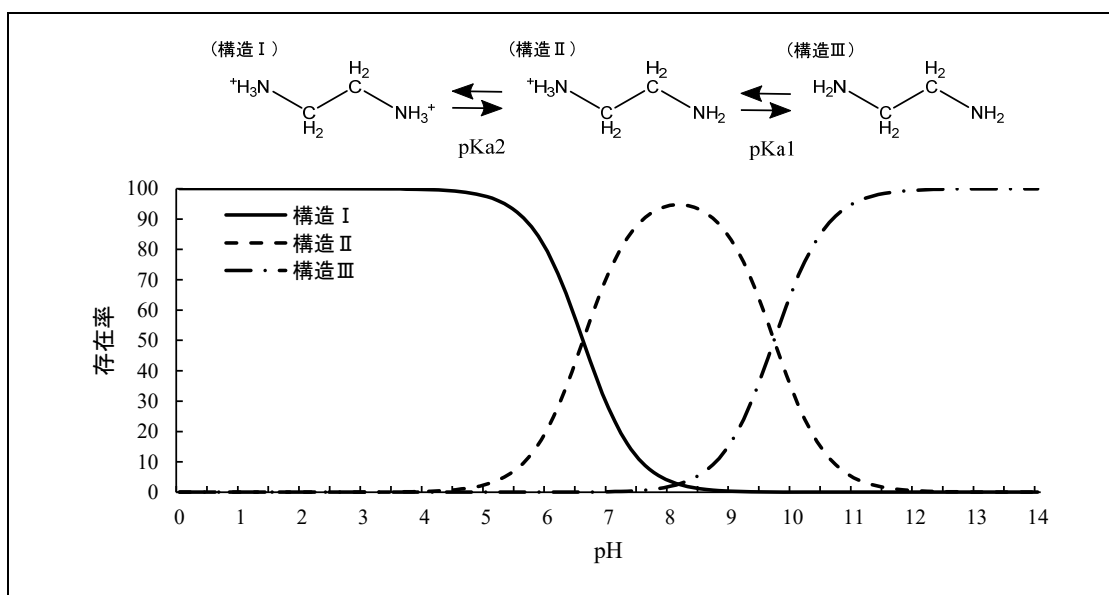
本物質は常温で無色透明の液体で、揮発性物質である<sup>1)</sup>。

融点	11.14℃ <sup>2)</sup> 、8.5℃ <sup>3), 4), 5)</sup> 、10.9～11.1℃ <sup>6)</sup>
沸点	116.9℃ (101 kPa) <sup>2)</sup> 、116～117℃ <sup>3)</sup> 、 118℃ (101 kPa) <sup>4)</sup> 、117℃ <sup>6)</sup>
密度	0.8979 g/cm <sup>3</sup> (20℃) <sup>2)</sup>
蒸気圧	1,620 Pa (25℃) <sup>2)</sup> 、1,600 Pa (25℃) <sup>4)</sup> 、 1,000 Pa (20℃) <sup>5)</sup> 、1,550 Pa (20℃) <sup>5)</sup> 、 1,200 Pa (20℃) <sup>6)</sup> 、1,706 Pa (25℃) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log K <sub>ow</sub> )	- 2.04 (pH = 13.0) <sup>7)</sup> 、- 1.3(pH 不明 蒸留水) <sup>6)</sup>
酸解離定数 (pK <sub>a</sub> )	pK <sub>a1</sub> = 9.922 (25℃) <sup>8)</sup> 、pK <sub>a2</sub> = 6.859 (25℃) <sup>8)</sup>
水溶性 (水溶解度)	1.10 × 10 <sup>5</sup> mg/L (20℃) <sup>6)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pK<sub>a</sub> 推定結果より、本物質は環境水中で構造Ⅰ、構造Ⅱ及び構造Ⅲとして存在すると推定された。

pK<sub>a</sub> 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pK<sub>a1</sub> = 9.7 ± 0.4、pK<sub>a2</sub> = 6.6 ± 0.6 (Percepta<sup>9)</sup>の ACD/pK<sub>a</sub> GALAS 法)



本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

#### 生物分解性

好氣的分解（分解性が良好と判断される化学物質）<sup>10)</sup>

分解率：BOD(NO<sub>2</sub>) 39%（平均）、BOD(NH<sub>3</sub>) 94%（平均）、TOC 96%（平均）、  
HPLC 100%（平均）<sup>11)</sup>

（試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）<sup>11)</sup>

#### 化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数：63 × 10<sup>-12</sup> cm<sup>3</sup>/(分子・sec)（AOPWIN<sup>12)</sup>による推定）

半減期：1～10 時間（OH ラジカル濃度を 3 × 10<sup>6</sup>～3 × 10<sup>5</sup> 分子/cm<sup>3</sup><sup>13)</sup>と仮定し推定）

#### 加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる<sup>14)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2（BCFBAF<sup>15)</sup>により推定）

#### 土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc)：2,071～7,051（海外土壌）<sup>16)</sup>

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に

示す<sup>17)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	20,000	10,000	10,000	10,000	9,000
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) <sup>a)</sup>	6,000	10,000	10,000	8,000	7,000

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す

エチレンジアミン及びその塩の貿易統計に基づく輸出量、輸入量の推移を表 1.2 に示す<sup>18)</sup>。

表 1.2 エチレンジアミン及びその塩の輸出量・輸入量の推移<sup>a)</sup>

年	2014	2015	2016	2017	2018
輸出量 (t)	11,816	8,924	7,661	9,249	4,887
輸入量 (t)	2,146	1,905	2,044	2,435	2,550
年	2019	2020	2021	2022	2023
輸出量 (t)	3,078	5,849	8,003	5,606	2,486
輸入量 (t)	2,602	2,614	2,232	1,824	1,915

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より

## ② 用 途

本物質は、キレート剤として用いられるエチレンジアミン四酢酸の原料、エポキシ樹脂硬化剤や殺菌剤の原料として用いられるほか、繊維処理剤（防しわ剤、染料固着剤）、可塑剤やゴム薬品などの原料にも使われる<sup>1)</sup>。また、医薬品添加物（静脈内注射及び皮下注射の安定化剤、安定剤、溶解補助剤、殺虫剤の架橋剤）に用いられている<sup>19)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：59、政令番号：79）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

本物質は、毒物及び劇物取締法の劇物に指定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1018）に指定されていた。



## 2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2023 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2023 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	5,681	9,861	0	0	2,113	95,052	105	-	-	-	15,542	105	15,647

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
							届出	届出外		
化学工業	4,406 (77.5%)	8,223 (83.4%)	0	0	1,215 (57.5%)	56,097 (59.0%)	0			
食料品製造業	0 (0.0%)	880 (8.9%)	0	0	870 (41.2%)	100 (0.1%)	0.2 (0.2%)			
金属製品製造業	13 (0.2%)	740 (7.5%)	0	0	0	4,770 (5.0%)	12 (11.4%)			
倉庫業	496 (8.7%)	0	0	0	0	0	0			
医薬品製造業	364 (6.4%)	0	0	0	0	555 (0.6%)				
一般機械器具製造業	280 (4.9%)	0	0	0	0	2,800 (2.9%)	9 (8.7%)			
電気機械器具製造業	100 (1.8%)	16 (0.2%)	0	0	28 (1.3%)	24,480 (25.8%)	3 (2.5%)			
輸送用機械器具製造業							34 (32.4%)			
下水道業							27 (25.6%)			
石油製品・石炭製品製造業	22 (0.4%)	0	0	0	0	50 (0.05%)	0			
自動車整備業							10 (9.5%)			
非鉄金属製造業	0 (0.003%)	3	0	0	0	0	0.9 (0.9%)			
家具・装備品製造業							3 (2.5%)			
鉄道業							2 (1.9%)			
プラスチック製品製造業	0.4 (0.007%)	0	0	0	0	0	1 (1.0%)			
その他の製造業							1 (1.1%)			
鉄鋼業							0.6 (0.6%)			
医療業							0.5 (0.5%)			
自然科学研究所							0.4 (0.4%)			
窯業・土石製品製造業							0.3 (0.3%)			
商品検査業							0.2 (0.2%)			
高等教育機関							0.2 (0.2%)			

	届出							届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)							排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動		対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	5,681	9,861	0	0	2,113	95,052		105	-	-	-	15,542	105	15,647
業種等別排出量(割合)														
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	6,201 (6.5%)		0.1 (0.10%)				総排出量の構成比(%)		
パルプ・紙・紙加工品製造業								0.1 (0.10%)				届出	届出外	
木材・木製品製造業								0.1 (0.10%)				99%	1%	
計量証明業								0.1 (0.10%)						

本物質の 2023 年度における環境中への総排出量は約 16 t となり、そのうち届出排出量は約 16t でほとんどが届出排出量であった。届出排出量のうち約 5.7 t が大気、約 9.9 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約 2.1 t、廃棄物への移動量が約 95 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業（78%）であり、公共用水域への排出が多い業種も化学工業（83%）であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の媒体別配分は「令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	5,710
水域	9,938
土壌	0

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.3 に示す<sup>1)</sup>。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

年度	届出							届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)							排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動		対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
2023	5,681	9,861	0	0	2,113	95,052		105				15,542	105	15,647
2022	4,202	10,948	0	0	2,674	110,047		4				15,150	4	15,154
2021	4,320	14,298	0	0	208	143,026		5				18,618	5	18,623
2020	6,372	9,531	0	0	302	108,009		4				15,902	4	15,906
2019	7,484	12,790	0	0	272	117,134		5				20,273	5	20,278
2018	7,259	13,854	0	0	289	122,790		5				21,113	5	21,118
2017	6,931	14,361	0	0	281	111,898		6				21,292	6	21,298
2016	6,731	9,836	0	0	411	126,943		206				16,567	206	16,773
2015	5,911	11,928	0	0	333	448,121		322				17,839	322	18,161
2014	7,374	10,639	0	0	527	109,727		276				18,013	276	18,289

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデルを用いて予測した。予測の対象地域は、2023 年度に環境中、大気及び公共用水域への排出量が最大であった山口県（大気

への排出量 4.1 t、公共用水域への排出量 8.2 t) とした。予測結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	山口県	山口県	山口県
大 気	0.9	0.9	0.9
水 域	70.1	70.1	70.1
土 壌	3.7	3.7	3.7
底 質	25.4	25.4	25.4

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.5.1、表 2.5.2 に示す。

表 2.5.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水     μg/L	<u>&lt;0.6</u> <0.4	<0.6 <0.4	<0.6 <0.4	<u>1.6</u> <0.4	0.6 0.4	2/39 0/11	全国 全国	2020 1987	4) 5)
公共用水域・海水     μg/L	<u>&lt;0.6</u> <0.4	<0.6 <0.4	<0.6 <0.4	<u>&lt;0.6</u> <0.4	0.6 0.4	0/8 0/18	全国 全国	2020 1987	4) 5)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.078	<0.078	<0.078	<0.078	0.078	0/10	全国	1987	5)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.078	<0.078	<0.078	<0.078	0.078	0/18	全国	1987	5)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									
貝類(公共用水域・淡水) μg/g									
貝類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.5.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水     μg/L									
公共用水域・海水     μg/L									
底質(公共用水域・淡水) μg/g									

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

#### (4) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域では 1.6 µg/L 程度、海水域では 0.6 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく 2023 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース<sup>6)</sup>の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 1.4 µg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.6 µg/L 未満程度 (2020)	1.6 µg/L 程度 (2020)
海 水	0.6 µg/L 未満程度 (2020)	0.6 µg/L 未満程度 (2020)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

#### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>3,200</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		100,000	<i>Auxenochlorella pyrenoidosa</i>	トレボウクシア 藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	C	C	1)-11455
		○	> 100,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
	○		<b>&gt; 100,000</b>	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
	○		151,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	4	B	B	1)-13269
	○		> 335,500*1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
甲殻類 等		○	<b>160</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
		○	2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	3)-3
	○		<b>14,000</b>	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	B	B	1)-2408
	○		16,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	B	1)-5718
	○		16,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	3)-2
魚 類		○	<b>10,000</b> *2	<i>Gasterosteus aculeatus</i>	イトヨ (胚)	NOEC MOR	28	B	B	3)-4
	○		<b>115,700</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-2965
	○		220,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)-3217
	○		230,000	<i>Salmo trutta</i>	ブラウントラウ ト	LC <sub>50</sub> MOR	2	C	C	1)-448

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
その他	○		> 10,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	10	B	B	1)-12119
	○		> 10,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (幼生)	LC <sub>50</sub> MOR	10	B	B	1)-12119
	○		120,000	<i>Indoplanorbis exustus</i>	インドヒラマキガイ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)-2012277
	○		130,000	<i>Pelophylax porosus porosus</i>	トウキョウダルマガエル (幼生)	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)-2011185
	○		350,000	<i>Bufo bufo japonicus</i>	ヨーロッパヒキガエル (幼生)	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)-2012277

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可  
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない  
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>10</sub> (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、  
LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、  
TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

DEV (Development) : 発生、GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、  
REP (Reproduction) : 繁殖

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)  
RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 文献から求めた値

\*2 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験) により得られた値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 藻類等

Kühn と Pattard<sup>1)-2997</sup> は、ドイツ規格 DIN 38 412, Part9 (draft standard, 1988) に準拠し、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験を実施した。試験には密閉容器が用いられた。設定試験濃度区は、対照区及び 0.80~100 mg/L (公比 2) であった。生長阻害に関する速度法による 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 100,000 μg/L 超とされた。

EU の試験法 (C.3 : Algal Inhibition test) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-1</sup>。設定試験濃度は、

0 (対照区)、3.2、10.2 32.8、104.9、335.5 mg/L (公比約 3) であった。pH を中性に維持するため、培地中の  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  と  $\text{NaCO}_3$  をそれぞれ 160 mg/L と 100 mg/L に増加させた。生長阻害に関する速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 3,200  $\mu\text{g/L}$  であった。

## 2) 甲殻類等

Price ら<sup>1)-2408</sup> は、一部改変した Tarzwell (1969) の方法に従って、アルテミア属 *Artemia salina* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (緩い栓あり) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.8) であった。試験には人工海水が用いられた。24 時間半数生存限界濃度 (TLm) は、設定濃度に基づき 14,000  $\mu\text{g/L}$  であった。

Kühn ら<sup>1)-847</sup> は、ドイツ連邦環境庁 (FEA) 提案の暫定方法 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は、密閉容器を用いて半止水式 (週 3 回換水) で行われた。設定試験濃度の範囲は、0.08~5 mg/L (公比 2) であった。試験用水には、ドイツ工業規格 (DIN 38412 Part I, II, 1982) に従った人工調製水 (硬度 250 mg/L、 $\text{CaCO}_3$  換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より 20% 以上減少しなかったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害 (親個体の死亡率) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 160  $\mu\text{g/L}$  であった。

## 3) 魚 類

Curtis と Ward<sup>1)-2965</sup> は、ファットヘッドミノ *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区以上 (公比 1.6) であった。試験用水には人工軟水 (硬度 40~48 mg/L、 $\text{CaCO}_3$  換算) が用いられた。96 時間半数致死濃度 ( $\text{LC}_{50}$ ) は、設定濃度に基づき 115,700  $\mu\text{g/L}$  であった。

OECD テストガイドライン No. 210 に準拠して、イトヨ *Gasterosteus aculeatus* の胚を用いた魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-4</sup>。設定試験濃度は 0 (対照区)、10 mg/L (限度試験) であった。試験用水には、オランダ標準水が用いられた。被験物質曝露による死亡は見られず、28 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 10,000  $\mu\text{g/L}$  とされた。

## 4) その他の生物

Birch と Prahl<sup>1)-12119</sup> は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚又は幼生を用いて、急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (蓋付き容器使用) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100~10,000  $\mu\text{g/L}$  であった。試験用水には C 培地が用いられた。胚を用いた試験では、最高濃度区においても対照区と同程度の死亡率であった。幼生を用いた試験では、最高濃度区においても 50% の死亡は確認されなかった。10 日間半数致死濃度 ( $\text{LC}_{50}$ ) は、設定濃度に基づき 10,000  $\mu\text{g/L}$  超とされた。

### (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

### (3) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

#### 急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	100,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Artemia salina</i>	24 時間 TLm	14,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	115,700 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	10 日間 LC <sub>50</sub>	10,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値（甲殻類等の 14,000 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 140 µg/L が得られた。

#### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	3,200 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	160 µg/L
魚 類	<i>Gasterosteus aculeatus</i>	28 日間 NOEC (致死)	10,000 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値（甲殻類等の 160 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 16 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 16 µg/L を採用する。

### (4) 生態リスクの初期評価結果

#### 【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域では 0.6 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.6 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 1.6 µg/L 程度、海水域で 0.6 µg/L 未満程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.1、海水域では 0.04 未満となる。

したがって、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられた。

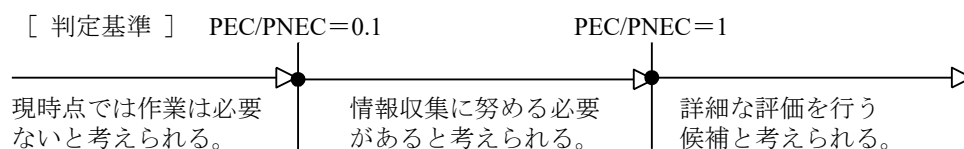


表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.6 µg/L 未満程度 (2020)	1.6 µg/L 程度 (2020)	16 µg/L	0.1
公共用水域・海水	0.6 µg/L未満程度 (2020)	0.6 µg/L未満程度 (2020)		<0.04

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



### 【総合的な判定】

化管法に基づく 2023 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 1.4 µg/L であり、PNEC に対する比は 0.09 であった。

総合的な判定としては、PEC/PNEC 比による判定も考慮して、情報収集に努める必要があるとした。

本物質については、製造輸入数量や排出量の推移、環境中濃度に関して注視を続けることが必要である。

### (5) 前回と今回の評価の概要

前回（第3次取りまとめ）の生態リスク評価では、水質実測データから設定した予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比が 0.25 未満と確定値ではなかったことから、「リスクの判定はできない」とされた。

本物質については新たな環境実測データ（水質）と生態毒性に関する知見が得られたため、改めて評価を行った。

生態毒性において、信頼性のあるデータがある生物群が増えたことにより、アセスメント係数が小さくなり、PNEC は前回よりも 10 倍大きな値となった。

水質実測データから設定された PEC 値は、淡水域では前回よりも高濃度であり、PEC/PNEC 比は 0.1 となるため、「情報収集に努める必要がある」とされた。

化管法に基づく届出排出量から推定した河川中濃度と PNEC 値の比は 0.09 であり、PEC/PNEC 比による判定も考慮して、総合的な判定も「情報収集に努める必要がある」とされた。

表 3.3 前回と今回の評価の概要

		前回の評価 (第3次取りまとめ)	今回の評価 <sup>1)</sup> (第24次取りまとめ)
予測無影響濃度 (PNEC)	生物種	甲殻類	甲殻類等
	エンドポイント	NOEC 繁殖阻害	NOEC 繁殖阻害
	アセスメント係数	100	10
	PNEC (µg/L)	1.6	16
予測環境中濃度 (PEC)	淡水 (µg/L)	< 0.4	1.6
	海水 (µg/L)	< 0.4	< 0.6
PEC / PNEC 比	淡水	< 0.25	0.1
	海水	< 0.25	< 0.04
PEC/PNEC 比による判定 <sup>2)</sup>	判定表記 <sup>3)</sup>	×	▲
総合的な判定	化管法に基づく直近年度の 届出排出量による推定 河川中濃度 (µg/L)		1.4
	上記推定河川中濃度と PNEC の比		0.09
	判定表記 <sup>3)</sup>		▲

注：1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す

2) 前回の評価では「評価結果」という項目名で表記されている

3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、  
■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない

4) 表中の斜線は、実施していないことを示す

## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2024) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質) , エチレンジアミン (作成年 : 2012 年) (<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>, 2025.7.29 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 702.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers : 179.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2001) : SIDS Initial Assessment Report, Ethylenediamine.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book : 5.
- 8) Perrin, D.D. (1972) : Dissociation Constants of Organic Bases in aqueous Solution : Supplement 1972. , IUPAC Chemical Data Series, Butterworth, London: substance number 4035.
- 9) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 10) 通産省公報 (1991.12.27)
- 11) エチレンジアミン (被験物質番号 K-662) の微生物による分解度試験最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 14) Lyman WJ et al. (1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC :Amer Chem Soc: 7-4, 7-5. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/535> , 2025.05.20 現在) ].
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 16) John W. Davis(1993) : Physico-Chemical Factors Influencing Ethyleneamine Sorption to Soil. Environmental Toxicology and Chemistry. 12 : 27-35. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/535> , 2025.05.20 現在) ].
- 17) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2025.05.20 現在).
- 18) 財務省 : 貿易統計(<https://www.customs.go.jp/toukei/info/index.htm> , 2025.05.22 現在).
- 19) 薬事日報社(2021) : 医薬品添加物事典 2021 : 74.

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6a.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html), 2025.02.28 現在).
- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html), 2025.02.28 現在).
- 3) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細,  
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR05/syosai.html>, 2025.02.28 現在).
- 4) 環境省水・大気環境局水環境課 (2021) : 令和 2 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1988) : 昭和 63 年版化学物質と環境 (昭和 62 年度化学物質環境実態調査結果) .
- 6) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.

## (3) 生態リスクの初期評価

## 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 448 : Woodiwiss, F.S., and G. Fretwell (1974): The Toxicities of Sewage Effluents, Industrial Discharges and Some Chemical Substances to Brown Trout (*Salmo trutta*) in the Trent River Authority Area. *Water Pollut.Control* 73:396-405.
- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.-D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.
- 2408 : Price, K.S., G.T. Waggy, and R.A. Conway (1974): Brine Shrimp Bioassay and Seawater BOD of Petrochemicals. *J.Water Pollut.Control Fed.* 46(1):63-77.
- 2965 : Curtis, M.W., and C.H. Ward (1981): Aquatic Toxicity of Forty Industrial Chemicals: Testing in Support of Hazardous Substance Spill Prevention Regulation. *J.Hydrol.* 51:359-367.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. *Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI* 5:332 p.

- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): Results of the Damaging Effect of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 10(5):161-166.
- 11455 : Van Leeuwen, C.J., J.L. Maas-Diepeveen, G. Niebeek, W.H.A. Vergouw, P.S. Griffioen, and M.W. Luijken (1985): Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. I. Short-Term Toxicity Tests. Aquat.Toxicol. 7(3):145-164.
- 12119 : Birch, W.X., and K.V. Prahlad (1986): Effects of Nabam on Developing *Xenopus laevis* Embryos: Minimum Concentration, Biological Stability, and Degradative Products. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 15(6):637-645.
- 13269 : Van Wijk, R.J., J.F. Postma, and H. Van Houwelingen (1994): Joint Toxicity of Ethyleneamines to Algae, Daphnids and Fish. Environ.Toxicol.Chem. 13(1):167-171.
- 2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 2011185 : 西内 康浩 (1984): 農薬製剤の数種淡水産動物に対する毒性—CIII 各種溶媒の毒性. 水産増殖 32:115-119.
- 2012277 : 西内 康浩 (1983): 農薬製剤の数種淡水産動物に対する毒性-XCIV ～各種溶媒の毒性～. 水産増殖 31(2) : 101-103.
- 3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), Ethylenediamine, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2025.10.29 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 003 Key Experimental study (1990).
  2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 KeyExperimental study (1989).
  3. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Supporting Experimental study (1992).
  4. Long-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (1992).

### [3] ストレプトマイシン

#### 1. 物質に関する基本的事項

##### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ストレプトマイシン

CAS 番号：57-92-1

3810-74-0（硫酸塩）

化審法官報公示整理番号：

化管法管理番号：671

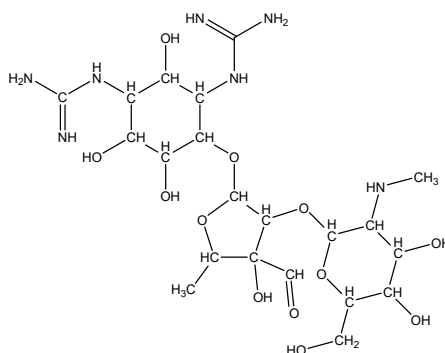
RTECS 番号：WK4375000

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>

分子量：581.57

換算係数：1 ppm = 23.79 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



##### (2) 物理化学的性状

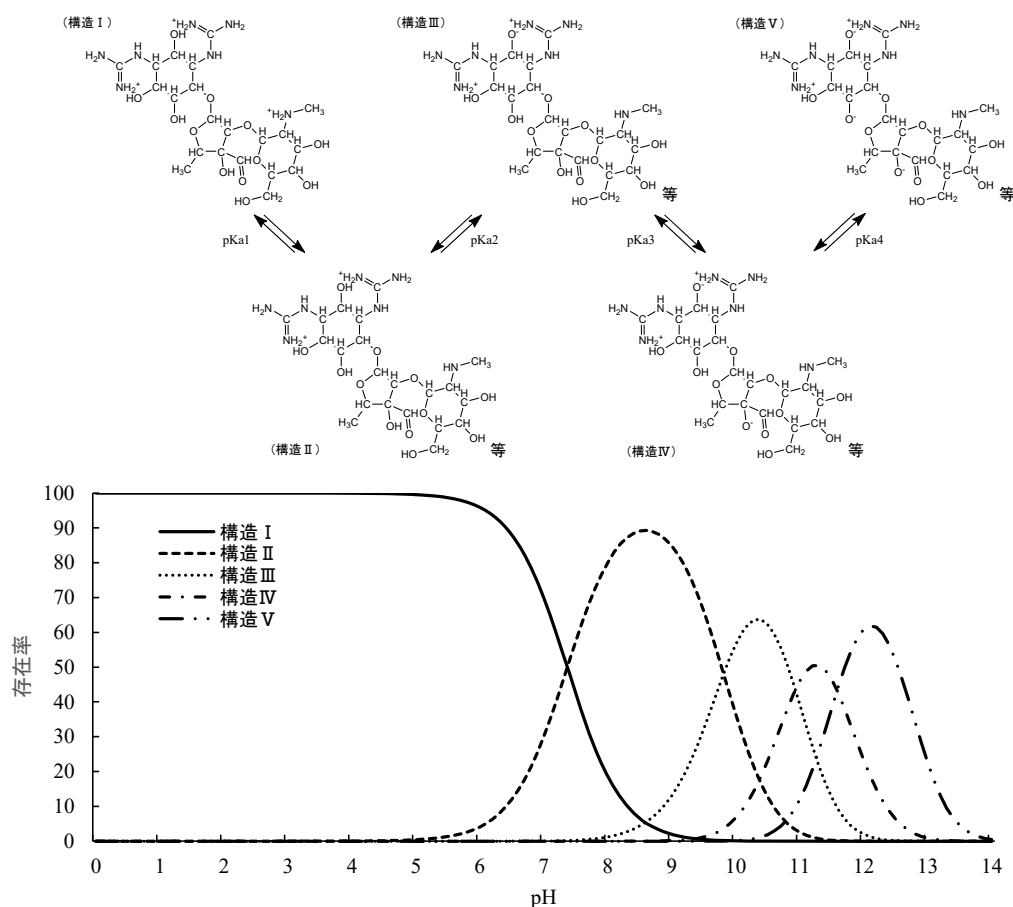
本物質は白色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	349.84 °C (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により推定)、 ～ 230 °C (分解) (硫酸塩) <sup>3)</sup> 、約 185°C (分解) (硫酸塩) <sup>4)</sup>
沸点	869.56 °C (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により推定)
密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20°C) (硫酸塩) <sup>4)</sup>
蒸気圧	7.75 × 10 <sup>-26</sup> Pa (25°C) (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により推定) < 7.1 × 10 <sup>-4</sup> Pa (80°C) (硫酸塩) <sup>4)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-7.53 (KOWWIN <sup>5)</sup> により推定) 解離性物質のため測定不能 (硫酸塩) <sup>4)</sup>
酸解離定数 (pKa)	pKa1=7.4 ± 0.4、pKa2=9.8 ± 1.0、pKa3=10.9 ± 1.1、 pKa4=11.6 ± 1.0 (Percepta <sup>6)</sup> の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	1 × 10 <sup>6</sup> mg/L (25°C) (WSKOWWIN <sup>7)</sup> により推定) > 2.0 × 10 <sup>4</sup> mg/L (28°C) (硫酸塩) <sup>4), 8)</sup>

##### (3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 I 及び構造 II として存在すると推定された。推定結果には、図示した構造とは異なる官能基が解離した構造のものもある。

pKa 推定結果 (25°C、イオン強度 0) : pKa1=7.4±0.4、pKa2=9.8±1.0、pKa3=10.9±1.1、pKa4=11.6±1.0 (Percepta<sup>®</sup>)の ACD/pKa GALAS 法)



注 1 : 本物質は互変異性体が存在する。互変異性体の構造は Percepta の自動選択 (推論された互変異性体のうち優勢な (主要な) 互変異性体が自動的に選択される) を用いて計算した。

注 2 : pKa = 7.0±5.0 の範囲で取りうる主な構造を示した。

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

#### 生物分解性

##### 好氣的分解

生分解性の情報は得られなかった。

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 :  $550 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>®</sup>)による推定)

半減期 : 0.11 ~ 1.2 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し推定)

##### 加水分解性

半減期 (硫酸塩) : 1 年以上 (pH = 4、25°C)<sup>4)</sup>、330 日 (pH = 7、25°C)<sup>4)</sup>、192 日 (pH = 9、25°C)<sup>4)</sup>

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 3.2 (BCFBAF<sup>11)</sup> により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc) : 120~19,000 (25℃) (硫酸塩)<sup>4)</sup>

#### (4) 製造輸入量及び用途

##### ① 製造輸入量等

本物質の医薬品としての生産量等の情報は得られていない。

本物質の硫酸塩 (CAS 番号 3810-74-0) の動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.1 に、対象動物別推定割合を表 1.2 に示す<sup>13)</sup>。

表 1.1 本物質の硫酸塩の動物用医薬品としての販売量の推移<sup>a)</sup>

年	2014	2015	2016	2017	2018
販売量 (t) <sup>b)</sup>	25	21	32	30	20
年	2019	2020	2021	2022	2023
販売量 (t) <sup>b)</sup>	23	24	17	22	19

注 : a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量 (原末換算量) を集計。

表 1.2 本物質の硫酸塩の動物用医薬品の対象動物別推定割合

年	投与経路	販売量 (t) <sup>a)</sup>	対象動物別推定割合 (%)										
			肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	採卵鶏	犬・猫	水産用淡水	水産用海水	観賞魚	その他
2014	経口	25	0.2	0.2	0	71.4	28.2	0	0	0	0	0	0
2015	経口	21	0.2	0.2	0	71.5	28.0	0	0	0	0	0	0
2016	経口	32	0.2	0.2	0	74.0	25.6	0	0	0	0	0	0
2017	経口	30	0.2	0.2	0	76.8	22.8	0	0	0	0	0	0
2018	経口	20	0.2	0.2	0	70.2	29.3	0	0	0	0	0	0
2019	経口	23	0.2	0.2	0	73.1	26.4	0	0	0	0	0	0
2020	経口	24	0.2	0.2	0	68.8	30.8	0	0	0	0	0	0
2021	経口	17	0.3	0.3	0	65.9	33.6	0	0	0	0	0	0
2022	経口	22	0.2	0.2	0	66.4	33.3	0	0	0	0	0	0
2023	経口	19	0.2	0.2	0	66.9	32.8	0	0	0	0	0	0

注 : a) 原末換算量

農薬原体としての、本物質及び本物質の硫酸塩 (CAS 番号 3810-74-0) の国内生産量・輸入量・輸出量の推移を表 1.3 に示す<sup>14)</sup>。



表 1.3 農薬原体としての国内生産量・輸入量・輸出量の推移

農薬年度	物質名	2014	2015	2016	2017	2018
国内生産量 (t, kL)	ストレプトマイシン	— a)	— a)	— a)	— a)	— a)
	硫酸塩	26.9	40.0	1.8	52.4	— a)
輸入量 (t, kL)	ストレプトマイシン	17.0	18.0	30.0	59.0	44.2
	硫酸塩	— a)	— a)	— a)	— a)	— a)
輸出量 (t, kL)	ストレプトマイシン	— a)	— a)	— b)	— b)	— b)
	硫酸塩	— b)	— b)	— b)	— b)	— b)
農薬年度	物質名	2019	2020	2021	2022	2023
国内生産量 (t, kL)	ストレプトマイシン	— a)	— a)	— b)	— b)	— b)
	硫酸塩	— b)	— b)	— b)	— b)	— b)
輸入量 (t, kL)	ストレプトマイシン	28.6	33.4	— b)	— b)	— b)
	硫酸塩	— b)	— b)	26.8	31.7	40.1
輸出量 (t, kL)	ストレプトマイシン	— b)	— b)	— b)	— b)	— b)
	硫酸塩	— b)	— b)	— b)	— b)	— b)

注：a) 不明もしくは出荷、生産がないもの。

b) 情報がない。

ストレプトマイシン及びその誘導体並びにこれらの塩の貿易統計に基づく輸出量、輸入量の推移を表 1.4 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.4 輸出量・輸入量の推移<sup>a)</sup>

年	2014	2015	2016	2017	2018
輸出量 (t)	0.006	0.200	0.005	0.012	0.018
輸入量 (t)	83	101	123	149	99
年	2019	2020	2021	2022	2023
輸出量 (t)	0.017	—	—	—	—
輸入量 (t)	108	104	91	111	78

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より

## ② 用 途

本物質は抗生物質であり、硫酸塩として医薬品、動物用医薬品、農薬に使われる<sup>1)</sup>。

医薬品（抗生物質）としては、感染性心内膜炎（ベンジルペニシリンまたはアンピシリンと併用の場合）、ペスト、野兔病、肺結核及びその他結核症、ワイル病に効果を示す<sup>1)</sup>。動物用医薬品としては、牛、豚の細菌性下痢症のほか、ベンジルペニシリンプロカインとの合剤で、豚の細菌性下痢症、鶏のブドウ球菌症に効果を示す<sup>1)</sup>。

また、単独あるいは他の有効成分（原体）との混合剤として農薬に使われ、野菜や果樹の細菌性病害に効果を示す<sup>1)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：671、政令番号：292）に指定されている。

## 2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2023 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2023 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）						排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0.2	0	0	0	0	41	-	41,386	-	-	0.2	41,386	41,386

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
農薬製造業	0.2	0	0	0	0	41				
	(100%)					(100%)				
農薬								41,386		
							(100%)			

本物質の 2023 年度における環境中への総排出量は約 41 t となり、そのうち届出排出量は 0.0002 t とほとんどが届出外排出量であった。届出排出量は全て大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が 0.041 t であった。届出排出量の排出源は、農薬製造業（100%）であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	0.2
水 域	0
土 壌	41,386

### (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデルを用いて予測した。予測の対象地域は、2023 年度に環境中及び土壌への排出量が最大であった北海道（土壌への排出量 24 t）、大気への排出量が最大であった佐賀県（大気への排出量 0.0002 t、土壌への排出量 0.53 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	土壌
	北海道	佐賀県	北海道
大 気	0.0	0.0	0.0
水 域	20.5	35.0	20.5
土 壌	67.5	44.6	67.5
底 質	12.0	20.4	12.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、表 2.4.2 に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水      μg/L	<b>&lt;0.0011</b>	<0.0011	<0.0011	<b>0.0023</b>	0.0011	7/32	全国	2021	4)
公共用水域・海水      μg/L	<b>&lt;0.0011</b>	<0.0011	<0.0011	<b>&lt;0.0011</b>	0.0011	0/3	神奈川県、 大阪府、 福岡県	2021	4)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									
貝類(公共用水域・淡水) μg/g									
貝類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水      μg/L									
公共用水域・海水      μg/L									
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

#### (4) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.0023 µg/L 程度、海水域では概ね 0.0011 µg/L 未満となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0011 µg/L 未満程度 (2021)	0.0023 µg/L 程度 (2021)
海 水	概ね 0.0011 µg/L 未満 (2021)	概ね 0.0011 µg/L 未満 (2021)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

#### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	ストレプトマイシン 毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.	被験 物質
藻類等	○		6	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	7	D	C	1)- 49908	硫酸塩
		○	13.5	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	E	C	4)	硫酸塩
		○	22.3	<i>Navicula pelliculosa</i>	珪藻類	NOEC GRO (RATE)	4	E	C	4)	硫酸塩
	○		<b>34</b>	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	1	B	B	1)- 155070	硫酸塩
	○		64	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	E	C	4)	硫酸塩
		○	< 100	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	NOEC GRO	4	B	B	1)- 158980	
	○		106	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)- 49908	硫酸塩
	○		116.3	<i>Navicula pelliculosa</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	4	E	C	4)	硫酸塩
	○		130	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	B	B	2)- 2024158	硫酸塩
	○		280	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	1)- 158980	
	○		419	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)	硫酸塩
		○	1,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-73383	硫酸塩
	○		>1,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO	7	B	B	1)-73383	硫酸塩
	○		1,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	1	B	B	1)- 155070	硫酸塩
甲殻類 等		○	12,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	E	C	4)	硫酸塩
		○	<b>32,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-55705	硫酸塩
	○		<b>42,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	3)	硫酸塩

生物群	急性	慢性	ストレプトマイシン 毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.	被験 物質
	○		290,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	D	C	1)-10197	硫酸塩
	○		487,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-55705	硫酸塩
魚 類		○	14,400	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC HAT / MOR / GRO	33	E	C	4)	硫酸塩
	○		> 54,300	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	3)	硫酸塩
	○		> 180,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	E	C	4)	硫酸塩
	○		> 180,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	E	C	4)	硫酸塩
その他			> 160,000	<i>Arbacia lixula</i>	アスナロウニ科 (胚)	EC <sub>50</sub> DVP	3	B	—	2)- 2024159	硫酸塩
			>160,000	<i>Paracentrotus lividus</i>	ヨーロッパムラサ キウニ (胚)	EC <sub>50</sub> DVP	2	B	—	2)- 2024159	硫酸塩

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可  
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない  
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

DVP (Development) : 発生、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatchability) : 孵化率、  
IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)、

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

### 1) 藻類等

Van der Grinten ら<sup>1)-155070</sup>は、藍藻類 *Microcystis aeruginosa* の生長阻害試験を実施した。試験には、ストレプトマイシン硫酸塩が用いられた。設定試験濃度区の範囲は約 0.0005~10 mg/L (ストレプトマイシン当たり) であった。生長阻害に関する 24 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 34 μg/L (ストレプトマイシン当たり) であった。

また、Qian ら<sup>1)-158980</sup>は藍藻類 *Microcystis aeruginosa* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、0.1、0.25 mg/L であった。最低濃度区においても有意な影響が見られ、生長阻害に関する 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100 μg/L 未満とされた。

## 2) 甲殻類等

オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が実施された<sup>3)</sup>。被験物質としてストレプトマイシン硫酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、10,000、18,000、32,000、56,000、100,000 µg/L (公比約 1.8) であった。被験物質の実測濃度 (ストレプトマイシン当たり) は、0 (対照区)、7,600、15,500、27,400、44,300、97,700 µg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 42,000 µg/L (ストレプトマイシン当たり) であった。

また、Wollenberger ら<sup>1)-55705</sup> は OECD テストガイドライン No.211 (1996) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験にはストレプトマイシン硫酸塩が用いられた。設定試験濃度 (ストレプトマイシン当たり) は、0 (対照区)、4、8、16、32、64 mg/L (公比 2) であった。試験用水には M7 培地が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 32,000 µg/L (ストレプトマイシン当たり) であった。

## 3) 魚類

コイ *Cyprinus carpio* の急性毒性試験が実施された<sup>3)</sup>。被験物質としてストレプトマイシン硫酸塩が用いられた。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100,000 µg/L (限度試験) であった。被験物質の実測濃度 (ストレプトマイシン当たり) は、0 (対照区)、54,300 µg/L であった。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 54,300 µg/L 超 (ストレプトマイシン当たり) とされた。

## (2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

## (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Microcystis aeruginosa</i>	24 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	34 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	42,000 µg/L
魚類	<i>Cyprinus carpio</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	54,300 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (藻類等の 34 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.34 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Microcystis aeruginosa</i>	96 時間 NOEC (生長阻害)	100 µg/L 未満
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	32,000 µg/L

魚類では採用できる値は得られなかったが、信頼性が低くないと考えられる魚類初期生活段階毒性試験からの 33 日間 NOEC は 14,400 µg/L であった。したがって、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 を用いることとした。

これらの毒性値のうち、最も小さい値（藻類等の 100 µg/L 未満）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 10 µg/L 未満が得られた。

本物質の PNEC としては、確定値である藻類等の急性毒性値から得られた 0.34 µg/L を採用する。

**(4) 生態リスクの初期評価結果****【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】**

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.0011 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.0011 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.0023 µg/L 程度、海水域では概ね 0.0011 µg/L 未満であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.007、海水域では 0.003 未満となる。

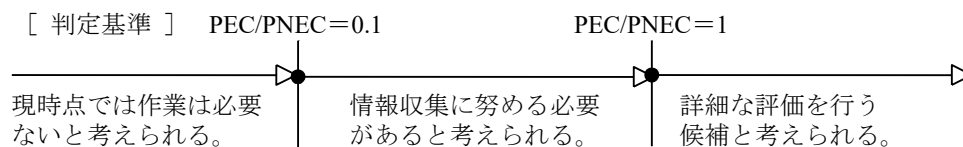
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0011 µg/L 未満程度 (2021)	0.0023 µg/L 程度 (2021)	0.34 µg/L	0.007
公共用水域・海水	概ね 0.0011 µg/L 未満 (2021)	概ね 0.0011 µg/L 未満 (2021)		< 0.003

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

**【総合的な判定】**

総合的な判定も現時点では作業の必要はないと考えられた。



## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2024): リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質), 1,1'-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-( $\{5$ -デオキシ-2-*O*-[2-デオキシ-2-(メチルアミノ)-アルファ-*L*-グルコピラノシル]-3-*C*-ホルミル-アルファ-*L*-リキソフラノシル}オキシ)-2,5,6-トリヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジイル]ジグアニジン(第一版、作成日: 2023 年 3 月 9 日) (<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>, 2025.04.17 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) Haynes.W.M.ed. (2013): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) 環境省 (2011): 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準として環境大臣が定める基準の設定に関する資料 ストレプトマイシン硫酸塩 (ストレプトマイシン) (<https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/rv/264streptomycin%20sulfate.pdf>, 2025.04.17 現在).
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 6) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.55.0.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 8) O'Neil, M.J. ed. (2013): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1632.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00
- 13) 動物用医薬品検査所: 動物用医薬品等販売高年報 (<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2025.05.07 現在).
- 14) 一般社団法人 日本植物防疫協会(2016): 農薬要覧-2016-; 一般社団法人 日本植物防疫協会(2019): 農薬要覧-2019-; 一般社団法人 日本植物防疫協会(2022): 農薬要覧-2022-; 一般社団法人 日本植物防疫協会(2023): 農薬要覧-2023-, 一般社団法人 日本植物防疫協会(2023): 農薬要覧-2024-
- 15) 財務省: 貿易統計(<https://www.customs.go.jp/toukei/info/index.htm>, 2025.04.13 現在).

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025): 令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個

別事業所データ,

([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/6a.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html), 2025.02.28 現在).

- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html), 2025.02.28 現在).
- 3) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細, (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR05/syosai.html>, 2025.02.28 現在).
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 令和 4 年度版化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

### (3) 生態リスクの初期評価

#### 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 10197 : Muller, H.G. (1982): Sensitivity of *Daphnia magna* Straus Against Eight Chemotherapeutic Agents and Two Dyes. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 28(1):1-2.
- 49908 : Halling-Sorensen, B. (2000): Algal Toxicity of Antibacterial Agents Used in Intensive Farming. Chemosphere 40(7):731-739.
- 55705 : Wollenberger, L., B. Halling-Sorensen, and K.O. Kusk (2000): Acute and Chronic Toxicity of Veterinary Antibiotics to *Daphnia magna*. Chemosphere 40(7):723-730.
- 73383 : Brain, R.A., D.J. Johnson, S.M. Richards, H. Sanderson, P.K. Sibley, and K.R. Solomon (2004): Effects of 25 Pharmaceutical Compounds to *Lemna gibba* Using a Seven-Day Static-Renewal Test. Environ. Toxicol. Chem. 23(2):371-382.
- 155070 : Van der Grinten, E., M.G. Pikkemaat, E.J. Van den Brandhof, G.J. Stroomberg, and M.H.S. Kraak (2010): Comparing the Sensitivity of Algal, Cyanobacterial and Bacterial Bioassays to Different Groups of Antibiotics. Chemosphere 80(1): 1-6.
- 158980 : Qian, H., J. Li, X. Pan, Z. Sun, C. Ye, G. Jin, and Z. Fu (2012): Effects of Streptomycin on Growth of Algae *Chlorella vulgaris* and *Microcystis aeruginosa*. Environ. Toxicol. 27(4): 229-237.

#### 2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

- 2024158 : Li, K., M. Mucci, and M. Lüring (2022): Compounds to Mitigate Cyanobacterial Blooms Affect Growth and Toxicity of *Microcystis Aeruginosa*. Harmful Algae 118: 102311.
- 2024159 : Carballeira, C., M.R. De Orte, I.G. Viana (2012): Assessing the Toxicity of Chemical Compounds Associated With Land-Based Marine Fish Farms: The Sea Urchin Embryo Bioassay With *Paracentrotus lividus* and *Arbacia lixula*. Arch Environ Contam Toxicol 63:249-261.

- 3) 環境省 : 水域の生活環境動植物の被害防止に係る農薬登録基準 (<https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>, 2025.01.23 現在)

- 4) U.S. EPA (2018) :Transmittal of the Preliminary Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for the Registration Review of Streptomycin Sulfate. (Document ID EPA-HQ-OPP-2008-0687-0028).

付属資料 生態リスク初期評価における定量的構造活性相関（QSAR）等による検討の詳細

## [1] フラン

本資料は、II. (II) [4]フランの生態リスク初期評価において実施した、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討の詳細を解説するものである。

なお、ここでの QSAR 等による検討は、本生態リスク初期評価において参考情報として用いることを目的としており、他の評価において利用できることを保証するものではない。

### 1. QSAR 等による検討の対象とした理由


本物質の有害性情報に関しては、藻類、甲殻類及び魚類の3種の生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性について信頼性のある試験による実験値が得られている。甲殻類及び魚類の慢性毒性については信頼性のある試験による実験値が得られていない。そこで、予測手法を用いた生態毒性の推定結果を参考として用いることができるか検討するため、予測の検討対象とした。

### 2. QSAR による生態毒性の推定

QSAR モデルには、国内外で広く用いられている KATE2025ver1.0<sup>a</sup>（以下「KATE」という。）及び ECOSAR2.2<sup>b</sup>（以下「ECOSAR」という。）を用いた。これら2つの QSAR モデルは、化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラス（構造分類）を定義し、各 QSAR クラスには構造の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験による実験値を有する既存の化学物質が参照物質として割り当てられている。そして、各 QSAR クラスにおいて、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした回帰分析による毒性予測を行っている。

上記2つの QSAR モデルの QSAR 予測において使用した本物質の情報を別表1に示す。

別表1 QSAR 予測対象物質の情報

構造式	
SMILES	c1ccoc1
分子量	68.07
log Kow (KOWWIN による推定値)	1.36

別表1の情報をを用いて、QSAR モデルによって求めた急性毒性、慢性毒性の予測結果の概要をそれぞれ別表2、別表3に示す。

a : 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2025 version1.0 (2025 年 8 月 14 日確認)  
<https://kate.nies.go.jp/>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2025 年 8 月 14 日確認)  
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

本検討においては、検討対象とする毒性について、基本的に以下の条件（以下、指標という。）を満たす回帰式から、適用領域内と判定された QSAR 予測結果について妥当性を検討した。なお、条件からの逸脱が軽微な場合は、それが許容されるものであるかについても検討した。

- 回帰式の条件
  - 当てはまりの良さの指標としての決定係数 ( $R^2$ ) が 0.7 以上
  - 毒性試験データ数 ( $n$ ) が 5 以上
  - leave-one-out による内部バリデーション指標 ( $Q^2$ ) が 0.5 以上 (KATE のみ)
- 適用領域内の判定
  - 本物質の log Kow が参照物質の log Kow 最小と最大の範囲内にある
  - 部分構造判定において適用領域内であると判定される (KATE のみ)

別表 2 フランの PNEC の導出に用いた急性毒性実験値と QSAR による急性毒性予測結果の概要 (KOWWIN による推定値 log Kow= 1.36 を用いた予測)

【急性毒性】

生物群	PNEC 導出に 用いた実験値又は QSAR 予測値 (95%予測区間) [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>	適用領域		
									log Kow	部分 構造	
藻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	>58,000	72 h EC <sub>50</sub>									
	65,300	96h EC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	6.4[1.3, 5.3]	0.68	$\frac{41}{(9)}$	—	in	—	
	<b>140,000</b> (22,000 – 910,000)	72h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive excl. HRAC Ea Alga	[1.34, 5.10]	<u>0.92</u>	$\frac{9}{(16)}$	<u>0.82</u>	in	in	
	270,000 (4,000 – 5,300,000)	72h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Alga	[1.81, 4.17]	<u>0.93</u>	$\frac{4}{(1)}$	0.41	out	in(p)	
甲殻類	400,000 (14,000 – 5,300,000)	72h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic excl. pyridine Alga	[1.81, 4.17]	<u>0.83</u>	$\frac{5}{(2)}$	<u>0.52</u>	out	in(p)	
	PNEC 導出に用いた実験値										
	110,000	48 h EC <sub>50</sub>									
	<b>44,000</b> (15,000 - 130,000)	48h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Fish, Daphnid	[0.80, 4.17]	<u>0.96</u>	$\frac{7}{(0)}$	<u>0.90</u>	in	in(p)	
	<b>48,000</b> (12,000 – 200,000)	48h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive	[0.80, 4.17]	<u>0.94</u>	$\frac{11}{(0)}$	<u>0.90</u>	in	in(p)	
魚類	<b>85,000</b> (6,900 – 1,000,000)	48h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive	[0.61, 4.17]	<u>0.83</u>	$\frac{15}{(19)}$	<u>0.74</u>	in	in	
	<b>112,000</b>	48h EC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5[-2.7, 5]	<u>0.77</u>	$\frac{98}{(30)}$	<u>0.90</u>	in	—	
	PNEC 導出に用いた実験値										
	61,000	96 h LC <sub>50</sub>									
	<b>160,000</b> (17,000 – 1,500,000)	96h LC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive	[0.61, 4.33]	<u>0.84</u>	$\frac{30}{(1)}$	<u>0.81</u>	in	in	
魚類	<b>200,000</b> (22,000 – 1,800,000)	96h LC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive	[-1.75, 5.10]	<u>0.82</u>	$\frac{44}{(17)}$	<u>0.78</u>	in	in	
	<b>200,000</b> (17,000 – 2,400,000)	96h LC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Fish, Daphnid	[0.76, 4.33]	<u>0.82</u>	$\frac{21}{(0)}$	<u>0.78</u>	in	in	
	<b>209,000</b>	96h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5[-1.8, 5]	<u>0.88</u>	$\frac{298}{(55)}$	—	in	—	

別表3 フランの PNEC の導出に用いた慢性毒性実験値と QSAR による慢性毒性予測結果の概要  
(KOWWIN による推定値 log Kow= 1.36 を用いた予測)

## 【慢性毒性】

生物群	PNEC 導出に 用いた実験値又は QSAR 予測値 (95%予測区間) [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>	適用領域		
									log Kow	部分 構造	
藻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	4,400	72 h NOEC									
	<b>7,600</b> (1,000 - 55,000)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive excl. HRAC Ea Alga	[0.02, 5.13]	<u>0.89</u>	<u>15</u> (9)	<u>0.86</u>	<u>in</u>	<u>in</u>	
	25,000 (330 - 1,900,000)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Alga	[1.81, 4.17]	0.66	<u>5</u> (0)	-1.73	out	<u>in(p)</u>	
	40,000 (180 - 8,700,000)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic excl. pyridine Alga	[1.81, 4.17]	0.66	<u>7</u> (0)	0.37	out	<u>in(p)</u>	
	<b>15,000</b>	96h ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-1.2, 5.9]	<u>0.7</u>	<u>34</u> (5)	—	<u>in</u>	—	
甲殻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—	—								
	<b>2,700</b> (200 - 69,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive	[0.00, 4.66]	<u>0.88</u>	<u>10</u> (8)	<u>0.76</u>	<u>in</u>	<u>in</u>	
	<b>3,600</b> (400 - 32,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive	[0.80, 4.17]	<u>0.83</u>	<u>7</u> (0)	<u>0.64</u>	<u>in</u>	<u>in(p)</u>	
	<b>3,600</b> (400 - 32,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Fish, Daphnid	[0.80, 4.17]	<u>0.83</u>	<u>7</u> (0)	<u>0.64</u>	<u>in</u>	<u>in(p)</u>	
	<b>9,260</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-0.15, 7.7]	<u>0.87</u>	<u>26</u> (1)	—	<u>in</u>	—	
魚類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—	—								
	3,200 (200 - 4,900)	Chronic NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X unreactive Fish Chronic	[1.52, 5.52]	<u>0.76</u>	<u>12</u> (0)	<u>0.68</u>	out	<u>in(p)</u>	
	<b>19,100</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[0.49, 6.2]	<u>0.74</u>	<u>46</u> (7)	—	<u>in</u>	—	

生物群：QSAR による予測の検討を行う毒性

PNEC 導出に用いた実験値：II. (II) [5] フランの生態リスク初期評価において PNEC 導出の根拠として採用された実験値

95%予測区間：KATE のみ記載

エンドポイント

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

QSAR モデル

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR)ソフトウェアとして、ECOSAR 及び KATE を用いた。

logKow

Max log Kow：ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する場合、ECOSAR では「飽和状態で影響なし」と判定される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

QSAR 式の統計値

R<sup>2</sup>：決定係数

n：毒性試験データ数

( ) 内の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値>6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、いずれも QSAR クラスの定義に合致するものの QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

Q<sup>2</sup>：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE のみ)

適用領域

log Kow in：適用領域内 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内に  
ある)

out of：適用領域外 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内に  
ない)

部分構造 (KATE のみ) in：適用領域内 (予測対象物質に含まれる「構造判定用部分構造」の全てが、当該 QSAR クラスに  
含まれる物質が持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれる。

c：生態毒性予測システム「KATE2025」技術文書 (2025 年 3 月 27 日版)

[https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE\\_TechnicalDocument.pdf](https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE_TechnicalDocument.pdf) より一部改変

out of : 適用領域外 (予測対象物質の「構造判定用部分構造」に、当該 QSAR クラスと 反応性が低く 特異的な生理活性作用に基づかない物質群を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれない 部分構造がある)

統計値、適用領域 (下線) : 指標を満たす統計値、適量領域内の判定

Neutral Organics : ECOSAR では Baseline Toxicity として Neutral Organics の QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力される。

ここで出力された構造は必ずしも Neutral Organics に該当するとは限らない。

QSAR 予測値 (太字) : 統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値

QSAR 予測結果の検討を行う前に、ECOSAR では Baseline Toxicity として「Neutral Organics」クラスの QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力されるが、QSAR 予測対象物質が「Neutral Organics」クラスに該当するとは限らないことから、「Neutral Organics」クラスが適用される物質の構造定義の確認を実施した。別表 4 に ECOSAR 「Neutral Organics」クラスに分類される構造の定義を引用する。QSAR 予測対象物質と同様に炭素と酸素で構成される複素環式芳香族が含まれるか「Neutral Organics」クラスの参照物質を確認したところ、QSAR 予測対象物質そのものが魚類の急性及び慢性において参照物質に含まれていた。以上より、QSAR 予測対象物質が「Neutral Organics」クラスに該当することを確認し、QSAR 予測結果の妥当性を検討する対象に含めることとした。

別表 4 ECOSAR 「Neutral Organics」に分類される構造の定義<sup>d</sup>

<p>Application: Solvents, non-reactive, non-ionizable neutral organic compounds</p> <p>1. Alcohols, 2. Acetals, 3. Ketones, 4. Ethers, 5. Alkyl halides, 6. Aryl halides 7. Aromatic hydrocarbons, 8. Halogenated aromatic hydrocarbons, 9. Halogenated aliphatic hydrocarbons, 10. Sulfides and di-sulfides</p>
--

別表 3 及び上述の ECOSAR のクラス分類の確認により、甲殻類及び魚類の慢性毒性において KATE 及び ECOSAR のいずれにおいても指標を満たす QSAR 式から適用領域内の予測結果が得られた。甲殻類慢性毒性において、KATE の「CO\_X ether unreactive」クラスでは 2,700 µg/L、「Cnos\_X heteroaromatic unreactive」クラス及び「Cnos\_X heteroaromatic unreactive Fish, Daphnid」クラスでは 3,600 µg/L、ECOSAR の「Neutral Organics」クラスでは 19,100 µg/L であり、これらを QSAR 予測結果の妥当性を検討する対象とした。一方、KATE の魚類慢性毒性における「Cnos\_X unreactive Fish Chronic」クラスでは、QSAR 式は指標を満たすものの、QSAR 予測対象物質の log Kow (1.36) は参照物質の log Kow 範囲 (1.52～ 5.52) からは逸脱していた。しかしながら、QSAR 予測対象物質の log Kow は 1.36、参照物質の最小 log Kow は 1.52 であることから、逸脱は軽微であり、かつ一般的に毒性は弱いと推察される log Kow の低い側への逸脱であることから、本予測においては許容されうるものと判断し、QSAR 予測結果の妥当性を検討する対象に含めることとした。

<sup>d</sup> : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2025 年 8 月 8 日確認)  
<https://www.epa.gov/tsc-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>  
 (“ECOSAR Class Definition: Neutral Organics”より改行等一部改変)



QSAR 予測結果の妥当性を検討するため、はじめに QSAR 予測対象物質の構造を確認した。QSAR 予測対象物質は炭素と酸素で構成される複素環式芳香族であり、ECOSAR、KATE のいずれにおいても特異的に強い毒性は予測されないクラスに分類された。なお、KATE では特異的に強い毒性に限らず、反応性のある部分構造を部分構造判定に用いているが、QSAR 予測対象物質ではそのような部分構造は認識されなかった。一方、甲殻類慢性及び魚類慢性毒性において分類されるクラスの参照物質中には、QSAR 予測対象物質と同様に炭素と酸素で構成される複素環式芳香族は含まれていないことが確認された。

次に、他の生物種/エンドポイントにおける予測毒性と試験による毒性を比較した。ここでは 3 生物群の急性及び藻類の慢性毒性において得られている PNEC 導出の根拠値と指標を満たす QSAR 式から得られた予測毒性値の最小値を比較した（別表 2）。なお、予測毒性値の最小値はいずれも KATE の予測値であり、95%予測区間が得られるため、その値についても比較の観点とした。比較を行ったいずれのエンドポイントにおいても、PNEC 導出に用いた実験値と予測毒性値の最小値は 10 倍の範囲に収まり、かつ、PNEC 導出に用いた実験値は予測毒性値の 95%予測区間の中に収まった。このことから、比較を行ったエンドポイントに対しては、妥当な予測が行われていると確認された。また、ECOSAR における予測値は予測毒性値の最小値における 95%予測区間の中に収まっており、KATE 及び ECOSAR の QSAR 予測において概ね同等の毒性が予測されていた。このことから、比較を行った他の生物種/エンドポイントにおいては特別な作用機構は推察されなかった。

以上の確認により、QSAR 予測対象物質のクラス分類や、他の生物種やエンドポイントにおける有害性情報からは QSAR 予測対象物質における特別な作用機構は推察されない一方で、QSAR 予測対象物質が分類されるクラスには、構造が類似する参照物質は含まれていなかった。よって、QSAR 予測結果は概ね妥当であると考えられるが、予測値をそのまま「PNEC の参考値」の導出に使うことはせず、おおよその毒性傾向を示すべきと考えた。QSAR 予測結果は、甲殻類慢性毒性では 2,700～9,260 µg/L、魚類慢性毒性では 3,200～19,100 µg/L であった。

## [2] リン酸ジブチル＝フェニル

本資料は、II. (II) [5]リン酸ジブチル＝フェニルの生態リスク初期評価において実施した、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討の詳細を解説するものである。

なお、ここでの QSAR 等による検討は、本生態リスク初期評価において参考情報として用いることを目的としており、他の評価において利用できることを保証するものではない。

### 1. QSAR 等による検討の対象とした理由

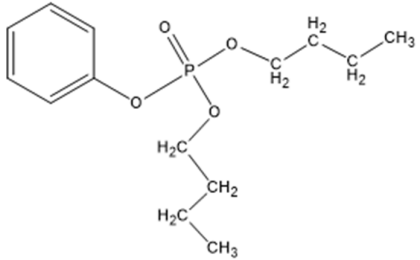
本物質の有害性情報に関しては、甲殻類について 1 文献から信頼できる急性毒性実験値及び慢性毒性実験値が 1 つずつ得られているのみである。化審法の下では、新規化学物質として本物質を主成分とする混合物（リン酸トリブチル及びリン酸ブチルジフェニルが合わせて最大で 35% 混合）が登録されており、藻類、甲殻類、魚類に対する混合物の急性毒性試験結果が公表されている。しかし、本物質単独での藻類及び魚類に対する毒性情報は得られていない。

そこで、3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）の急性及び慢性毒性について、予測手法により生態毒性を推定し、甲殻類については、その結果が実験値を補強する証拠の一つとして用いることができるか、その他の 2 生物群については、その結果をリスク評価に活用できるかを検討した。

### 2. QSAR による生態毒性の推定

QSAR モデルには、国内外で広く用いられている KATE2025ver1.0<sup>a</sup>（以下「ECOSAR」という。）及び ECOSAR2.2<sup>b</sup>（以下「KATE」という。）を用いた。これら 2 つのモデルは、化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラス（構造分類）を定義する。各クラスには、部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験による実験値を有する既存の化学物質が、参照物質として割り当てられている。各 QSAR クラスでは、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした、回帰分析による毒性予測を行っている。これらの QSAR 予測に使用した本物質の情報を別表 1 に示す。

別表 1 QSAR 予測対象物質の情報

構造式	
SMILES	<chem>O=P(OCCCC)(OCCCC)Oc1ccccc1</chem>
分子量	286.30
log Kow (KOWWIN による推定値)	4.11

a : 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2025 version1.0 (2025 年 8 月 12 日確認)  
<https://kate.nies.go.jp/KATE2025-ja.html>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2 (2025 年 8 月 12 日確認)  
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

別表 1 の情報を用いて QSAR モデルによって求めた急性毒性及び慢性毒性の予測結果の概要を、PNEC 導出に用いた実験値とともに、それぞれ別表 2 及び別表 3 に示した。

検討対象とする毒性について、以下の条件（以下、指標という。）を満たす回帰式から、適用領域内と判定された QSAR 予測結果について妥当性を検討した。

- 回帰式の条件
  - 当てはまりの良さの指標としての決定係数 ( $R^2$ ) が 0.7 以上
  - 毒性試験データ数 (n) が 5 以上
  - leave-one-out による内部バリデーション指標 ( $Q^2$ ) が 0.5 以上 (KATE のみ)
- 適用領域内の判定
  - 本物質の log Kow が参照物質の log Kow 最小値と最大値の範囲内にある
  - 部分構造判定において適用領域内であると判定されている (KATE のみ)

別表 2 リン酸ジブチル=フェニルの PNEC の導出に用いた急性毒性実験値と QSAR による急性毒性予測結果の概要 (KOWWIN による推定値 log Kow=4.11 を用いた予測)

【急性毒性】

生物群	PNEC 導出に 用いた実験値又は QSAR 予測値 (95%予測区間) [µg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>	適用領域		
									log Kow	部分 構造	
藻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—									
	1,230	96 h EC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters	6.4 [-0.18, 6.3]	0.79	28 (6)	—	—	—	
	3,430	96 h EC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	6.4 [1.3, 5.3]	0.68	41 (9)	—	—	—	
	4,940	96 h EC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	6.4 [1.2, 4.7]	0.99	6 (3)	—	—	—	
	—	72 h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CNOSP_X_ phosphorus unreactive	—	—	2 (10)	—	—	—	
甲殻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	360	48 h EC <sub>50</sub>									
	2,060	48 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5 [-2.7, 5]	0.77	98 (30)	—	—	—	
	2,810	48 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	5 [1.2, 4.7]	0.96	7 (15)	—	—	—	
	3,690	48 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters	5 [-0.67, 5.3]	0.81	47 (26)	—	—	—	
	5,100 (170 - 150,000)	48 h EC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CNOSP_X_ phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	0.39	4 (8)	-2.7	in	in	
魚類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—									
	1,830	96 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters	5 [-0.18, 5.4]	0.79	102 (13)	—	—	—	
	2,630	96 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	5 [-0.6, 4.7]	0.96	28 (12)	—	—	—	
	2,980	96 h LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5 [-1.8, 5]	0.878	298 (55)	—	—	—	
	4,500 (1,000 - 20,000)	96 h LC <sub>50</sub>	KATE2025 v1.0	CNOSP_X_ phosphorus unreactive	[1.56, 4.70]	0.94	6 (9)	0.87	in	in	
	14,300	14 d LC <sub>50</sub>	ECOSAR2.2	Esters	6 [4.8, —]	—	1 (1)	—	—	—	

別表3 リン酸ジブチル=フェニルの PNEC の導出に用いた慢性毒性実験値と  
QSAR による慢性毒性予測結果の概要 (KOWWIN による推定値 log Kow=4.11 を用いた予測)

## 【慢性毒性】

生物群	PNEC 導出に 用いた実験値又は QSAR 予測値 (95%予測区間) [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R <sup>2</sup>	n	Q <sup>2</sup>	適用領域		
									log Kow	部分 構造	
藻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—									
	459	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8[-0.18, 5.3]	0.63	$\frac{21}{(5)}$	—	—	—	
	<b>830</b> (58 – 12,000)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus all	[1.63, 4.70]	<u>0.74</u>	$\frac{9}{(7)}$	<u>0.64</u>	in	in	
	<b>1,390</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-1.2, 5.9]	<u>0.7</u>	$\frac{34}{(5)}$	—	—	—	
	<b>1,500</b> (420 – 5,400)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	<u>0.95</u>	$\frac{5}{(7)}$	<u>0.86</u>	in	in	
	<b>2,350</b>	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8[1.2, 6.8]	<u>0.96</u>	$\frac{7}{(2)}$	—	—	—	
甲殻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	92	21 d NOEC									
	27 (0.00000097 – 740,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus all	[1.63, 4.70]	0.21	$\frac{7}{(4)}$	-0.31	in	in	
	<b>345</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8 [-0.15, 7.7]	<u>0.87</u>	$\frac{26}{(1)}$	—	—	—	
	470 (0.00089 – 250,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	<u>0.76</u>	$\frac{3}{(4)}$	-3.1	in	in	
	<b>537</b>	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8 [-0.6, 7.3]	<u>0.99</u>	$\frac{10}{(2)}$	—	—	—	
	<b>739</b>	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8 [0.59, 8.1]	<u>0.8</u>	$\frac{27}{(14)}$	—	—	—	
魚類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—									
	153	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8 [0.37, 6.3]	0.65	$\frac{11}{(2)}$	—	—	—	
	<b>367</b>	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8 [0.49, 6.2]	<u>0.74</u>	$\frac{46}{(7)}$	—	—	—	
	681	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8 [3.8, 6.3]	0.96	$\frac{3}{(1)}$	—	—	—	
	—	Chronic NOEC	KATE2025 v1.0	Unclassified Fish chronic	—	—	$\frac{0}{(0)}$	—	—	—	

生物群 : QSAR による予測の検討を行う生物群

PNEC 導出に用いた実験値 : II. (II) [5] リン酸ジブチル=フェニルの生態リスク初期評価において PNEC 導出の根拠として採用された実験値

95%予測区間 : KATE のみ記載

エンドポイント

ChV (Chronic Value) : NOEC と LOEC の幾何平均値、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

QSAR モデル

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) ソフトウェアとして、ECOSAR 及び KATE を用いた。

log Kow

Max log Kow : ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する場合、ECOSAR では「飽和状態で影響なし」と判定される。

[log Kow Range] : QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

QSAR 式の統計値

R<sup>2</sup> : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

( ) 内の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値>6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、いずれも構造は QSAR クラスの定義に合致するものの、QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

Q<sup>2</sup> : leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE のみ)

## 適用領域

log Kow in : 適用領域内 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にある)

out of : 適用領域外 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にはない)

部分構造 (KATE のみ) in : 適用領域内 (予測対象物質に含まれる「構造判定用部分構造」の全てが、当該 QSAR クラスに含まれる物質を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれる。

out of : 適用領域外 (予測対象物質の「構造判定用部分構造」に、当該 QSAR クラスと反応性が低く特異的な生理活性作用に基づかない物質群を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれない部分構造がある)

統計値、適用領域 (下線) : 指標を満たす統計値、適量領域内の判定

Neutral Organics : ECOSAR では Baseline Toxicity として Neutral Organics の QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力される。

ここで出力された構造は必ずしも Neutral Organics に該当するとは限らない。

**QSAR 予測値** (太字) : 統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値

**QSAR 予測値** (太字下線) : 統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値のうち、QSAR 式を構成している参照物質に本物質のようなリン酸エステル類が含まれており、生物活性物質等は含まれていないもの、参照物質の種類数が 5 以上であるもの (後述)

本物質について、QSAR 等の活用の検討対象となっている 3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) の急性毒性及び慢性毒性のうち、指標を満たす QSAR 予測値は、別表 2 及び 3 の太字で示されたものであった。

しかし、ECOSAR の「Neutral Organics クラス」では、単純な非極性麻酔作用メカニズムを持つ中性有機化合物が該当するとされており、構造の定義にも本物質のようなリン酸エステル類は含まれていない (別表 4)。また、ECOSAR の「Esters クラス」では構造の定義上はリン酸エステル類も該当するが、実際に参照物質の構造を確認したところ、本物質のようなリン酸エステル類は含まれていなかった。後述の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」にはリン酸エステル類が含まれていることから、「Esters クラス」ではリン酸エステル類が除かれていると思われる。したがって、本物質の毒性値としてこれら 2 クラス (「Neutral Organics クラス」「Esters クラス」) から QSAR 予測値を採用するのは妥当ではないと判断した。

別表 4 ECOSAR 「Neutral Organics」に分類される構造の定義<sup>d</sup>

Application:

Solvents, non-reactive, non-ionizable neutral organic compounds

1. Alcohols, 2. Acetals, 3. Ketones, 4. Ethers, 5. Alkyl halides, 6. Aryl halides
7. Aromatic hydrocarbons, 8. Halogenated aromatic hydrocarbons,
9. Halogenated aliphatic hydrocarbons, 10. Sulfides and di-sulfides

藻類及び甲殻類の急性毒性 (別表 2) について、ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質 (別表 5 参照) が含まれていた。しかし、参照物質の毒性試験データ数は指標 ( $n \geq 5$ ) を満たしているものの、参照物質の種類に重複が多く、実際の参照物質種類数はそれぞれ 4 種と少なかった。したがって、このクラスからの藻類及び甲殻類の急性毒性 QSAR 予測値を採用することはできないと判断した。

c : 生態毒性予測システム「KATE2025」技術文書 (2025 年 3 月 27 日版)

[https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE\\_TechnicalDocument.pdf](https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE_TechnicalDocument.pdf) より一部改変

d : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2025 年 8 月 8 日確認)

<https://www.epa.gov/tsc-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>  
 (“ECOSAR Class Definition: Neutral Organics”より改行等一部改変)

魚類の急性毒性（別表 2）について、ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」及び KATE の「CNOSP\_X phosphorus unreactive クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチル、リン酸トリフェニル等本物質の類似物質（別表 5 参照）が含まれていた。また、参照物質の種類数も 5 以上と十分であったため、この 2 クラスからの魚類急性毒性 QSAR 予測値は採用できると考えられ、2,630～4,500 µg/L であった。

藻類の慢性毒性（別表 3）について、KATE からは 2 つのクラス（「CNOSP\_X phosphorus all クラス」及び「CNOSP\_X phosphorus unreactive クラス」）が指標を満たしていた。しかし、「CNOSP\_X phosphorus all クラス」には、生物活性のある農薬等が参照物質に含まれていたため、より適切と考えられる「CNOSP\_X phosphorus unreactive クラス」からの予測値を採用することとした。KATE の「CNOSP\_X phosphorus unreactive クラス」及び ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質（別表 5 参照）が含まれていた。また、参照物質の種類数も 5 以上と十分であったため、この 2 クラスからの藻類慢性毒性 QSAR 予測値は採用できると考えられ、1,500～2,350 µg/L であった。

甲殻類の慢性毒性（別表 3）について、ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質（別表 5 参照）が含まれていた。また、参照物質の種類数も 5 以上と十分であったため、このクラスからの甲殻類慢性毒性 QSAR 予測値 537 µg/L は採用できると考えられた。

魚類慢性毒性については、指標を満たす QSAR 予測値が「Neutral Organics クラス」からのみであった。このクラスには本物質の類似物質は含まれていないため、該当予測値を採用することはできなかった。

甲殻類の慢性毒性 QSAR 予測値 (537 µg/L) は、PNEC の導出に用いた慢性毒性実験値 (92 µg/L) の 10 倍の範囲に収まっていた。

### 3. 類推による生態毒性の推定

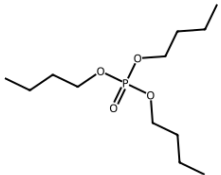
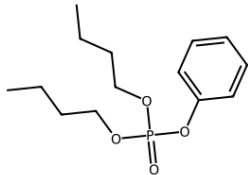
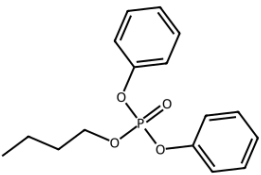
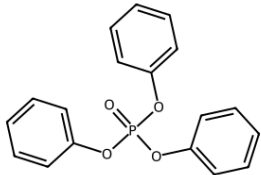
「2. QSAR による予測」において、藻類及び甲殻類の急性毒性と魚類の慢性毒性については、妥当性のある QSAR 予測値が得られなかったため、類似物質による類推により毒性予測を検討することとした。

本物質が分類される ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」を構築している参照物質から、本物質と化学構造的に類似性が比較的高い物質を抽出した（別表 5）。抽出した物質は、log Kow（予測値）の値が本物質 (4.11) より小さいリン酸トリ *n*-ブチル (log Kow=3.82) と本物質より大きいリン酸トリフェニル (log Kow=4.70) である。また参考として、化審法の下で本物質とともに混合物として登録されているリン酸ブチルジフェニルについても、類似物質として log Kow の順に並べた。

類似物質の毒性傾向を確認したところ、log Kow が大きいものあるいはフェニル基を持つものの方が毒性が高い（つまり毒性値が小さい）傾向がありそうなのが示唆された。しかし、

甲殻類等の慢性毒性のように、 $\log K_{ow}$  が大きくフェニル基の数が多いリン酸トリフェニルよりも、 $\log K_{ow}$  が小さくフェニル基の数が少ないリン酸ジブチルフェニル（本物質）の方が毒性値が小さい例もあった。したがって、本物質の藻類及び甲殻類の急性毒性予測値や魚類の慢性毒性予測値を、 $\log K_{ow}$  やフェニル基の数の観点から類推することはしなかった。

別表5 リン酸ジブチル=フェニル（本物質）と ECOSAR「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質から抽出  
又はその他の類似物質（毒性値は ECOSAR ではなく『化学物質の環境リスク評価』より引用）

物質	リン酸トリ- <i>n</i> -ブチル	リン酸ジブチル=フェニル（本物質）	リン酸ブチルジフェニル	リン酸トリフェニル
『化学物質の環境リスク評価』	第4巻	第24巻	—	第24巻
CAS No.	126-73-8	2528-36-1	2752-95-6	115-86-6
構造式				
分子量	266.31	286.30	306.29	326.28
log Kow	4.00 (pH不明) 3.82 (KOWWIN)	4.27 (pH不明) 4.11 (KOWWIN)	4.41 (KOWWIN)	4.59 (pH不明) 4.70 (KOWWIN)
水溶解度(mg/L)	280 (25℃)	96 (温度不明)	1.95 (WSKOWWIN)	0.73 (24℃) 1.90 (25℃)
『化学物質の環境リスク評価』においてPNEC導出の際に参照した知見として本文中で言及された毒性値				
急性	藻類等	2,800 ( <i>D. subspicatus</i> , 72 hr-EC <sub>50</sub> )	—	2,000 ( <i>R. subcapitata</i> , 96 h-EC <sub>50</sub> )
	甲殻類等	2,100 ( <i>D. magna</i> , 72 h-LC <sub>50</sub> )	360 ( <i>D. magna</i> , 48 h-EC <sub>50</sub> )	90 ( <i>D. magna</i> , 48 h-LC <sub>50</sub> )
	魚類	14,100 ( <i>O. latipes</i> , 96 h-LC <sub>50</sub> )	—	299 ( <i>O. mykiss</i> , 96 h-LC <sub>50</sub> )
慢性	藻類等	3,400 ( <i>R. subcapitata</i> , 72 h-NOEC)	—	100 ( <i>R. subcapitata</i> , 72 h-NOEC)
	甲殻類等	1,030 ( <i>D. magna</i> , 21 d-NOEC)	92 ( <i>D. magna</i> , 21d-NOEC)	254 ( <i>D. magna</i> , 21 d-NOEC)
	魚類	8,300 ( <i>O. mykiss</i> , 胚～ふ化後48 d-LETC)	—	15.2 ( <i>O. latipes</i> , 133 d-NOEC)

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LETC (Lethal Threshold Concentration) : 致死限界濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度  
*R. subcapitata* = *Raphidocelis subcapitata* 緑藻（ムレミカツキモ）、*D. subspicatus* = *Desmodesmus subspicatus* 緑藻（トゲイカダモ）、*D. magna* = *Daphnia magna* オオミジンコ、  
*O. latipes* = *Oryzias latipes* ミナミメダカ、*O. mykiss* = *Oncorhynchus mykiss* ニジマス