

[11] 4-ヒドロキシ安息香酸メチル

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-ヒドロキシ安息香酸メチル

(別の呼称：パラオキシ安息香酸メチル、メチルパラベン)

CAS 番号：99-76-3

化審法官報公示整理番号：3-1585 (ヒドロオキシ安息香酸アルキル(C=1~22))

化管法政令番号：1-334

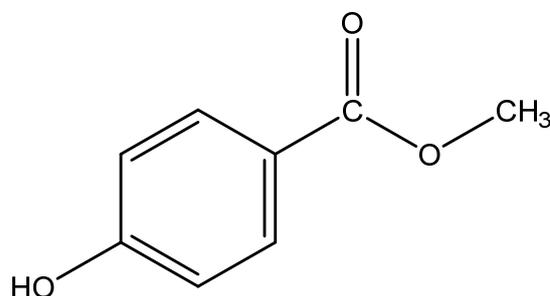
RTECS 番号：DH2450000

分子式：C₈H₈O₃

分子量：152.15

換算係数：1 ppm = 6.22 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶または白色結晶性粉末である¹⁾。

融点	125.2°C ²⁾ 、131°C ^{3),5)} 、125°C ⁷⁾
沸点	275°C (分解) ²⁾ 、270~280°C (分解) ³⁾ 、270~280°C (760mmHg) ⁵⁾
密度	1.38 g/cm ³ (20°C) ⁷⁾
蒸気圧	7.00 × 10 ⁻² mmHg (= 9.33 Pa) (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.96 ^{4),5)}
解離定数 (pKa)	8.4 (23°C) ⁷⁾
水溶性 (水溶解度)	2.4 × 10 ³ mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、2.5 × 10 ³ mg/1,000g (20°C) ³⁾ 、3 × 10 ³ mg/1,000g (25°C) ³⁾ 、2.20 × 10 ³ mg/L (25°C) ⁵⁾ 、2.030 × 10 ³ mg/L (20°C) ⁶⁾ 、2.075 × 10 ³ ~ 2.500 × 10 ³ mg/L (25°C) ⁶⁾ 、1.88 × 10 ³ mg/L (20°C、pH = 5.72) ⁷⁾

(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

CO₂ 発生量：89% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：20 mg/L)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $11 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸) により計算)

半減期：5.8 ～ 58 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹) と仮定し計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：9.1 (BCFBAF¹⁰) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：86 (KOCWIN¹¹) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1～22) 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¹²⁾。

表 1.1 ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	6,000	5,000	4,000	4,000
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	4,000	5,000	4,000	4,000

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。

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の平成 19 年度における製造 (出荷) 及び輸入量は 1,000～10,000 t/年未満である¹³⁾。

本物質の化学物質排出把握管理促進法 (化管法) における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁴⁾。

② 用途

本物質の主な用途は医薬 (保存料)、医薬部外品添加物 (化粧品防カビ剤) とされている¹⁵⁾。

(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第一種指定化学物質 (政令番号：334) に指定されている。

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、平成29年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}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（平成 29 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	66	285	0	0	302	16,891	273	-	-	-	352	273	625

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							273				届出	届出外	
パルプ・紙・紙加工品製造業	3 (4.4%)	250 (87.6%)	0	0	0	304 (1.8%)	(100%)				56%	44%	
化学工業	64 (95.6%)	16 (5.7%)	0	0	302 (100%)	16,587 (98.2%)							
医薬品製造業	0	19 (6.7%)	0	0	0	0							
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	0.1 (0.0006%)							

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は約0.63tとなり、そのうち届出排出量は約0.35tで全体の56%であった。届出排出量のうち0.066tが大気、約0.29t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0.30t、廃棄物への移動量が約17t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(96%)であり、公共用水域への排出が多い業種はパルプ・紙・紙加工品製造業(88%)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	66
水域	558
土壌	0

(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⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 29 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった愛媛県（公共用水域への排出量 0.25 t）、大気への排出量が最大であった和歌山県（大気への排出量 0.055 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	公共用水域
	愛媛県	和歌山県	愛媛県
大気	0.1	29.1	0.1
水域	99.5	54.5	99.5
土壌	0.0	15.2	0.0
底質	0.4	1.3	0.4

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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

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 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.0027	<0.0027	<0.0027	0.0027	0/6	全国	2009	5)	
室内空気	μg/m ³									
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	0.0026	0.0027	0.0016	0.0037	0.00025	7/7	愛知県	2018	6) ^{e)}
		0.0021	0.0022	0.0012	0.0038	0.00025	7/7	愛知県	2017	7) ^{e)}
		<0.001	0.002	<0.001	0.005	0.001	2/5	山口県	2017	8)
		—	—	<0.002	0.0039 ^{e)}	0.002	— ^{d)} /8	琵琶湖	2016	9)
		—	—	<0.002	0.03 ^{e)}	0.002	— ^{d)} /5	琵琶湖	2015	9)
		0.0082	0.063	<0.0008	0.36	0.0008	9/13	埼玉県、 京都府、 徳島県	2010	10) ^{e)}
0.088	0.12	0.025	0.36	0.0061	12/12	大阪府、 徳島県	2009	11) ^{e)}		

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 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・海水	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.002	0/3	北海道、 和歌山県	2008	12)
	0.0057	0.0059	0.0045	0.0079	0.00025	3/3	愛知県	2018	6) ^{e)}
	0.0050	0.0052	0.0040	0.0072	0.00025	3/3	愛知県	2017	7) ^{e)}
底質(公共用水域・淡水)	0.002	0.002	0.001	0.004	0.001	3/3	山口県	2017	8)
	0.0020	0.0027	0.0004	0.0048	0.0001	5/5	山口県	2017	8)
底質(公共用水域・海水)	<0.00022	0.00027	<0.00022	0.00058	0.00022	1/3	北海道、 和歌山県	2010	13)
	0.0009	0.0009	0.0006	0.0013	0.0001	3/3	山口県	2017	8)
魚類(公共用水域・淡水)									
魚類(公共用水域・海水)									

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) 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) 検体値

d) 報告されていない

e) 環境中濃度は、*o*-体、*m*-体、*p*-体の異性体混合物の可能性を否定できないが、異性体毎の製造輸入数量等や環境中への排出量が不明であり、異性体毎の環境実測データが得られていないため、安全側を考慮した値として採用することとした。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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 m³、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	0.0027 µg/m³ 未満程度 (2009)	0.00081 µg/kg/day 未満程度
	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
	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
均	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満 (2008) (限られた地域で 0.088 µg/L 程度の報告がある (2009))	過去のデータではあるが概ね 0.00008 µg/kg/day 未満 (限られた地域で 0.0035 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
	土壌	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	0.0027 µg/m³ 未満程度 (2009)	0.00081 µg/kg/day 未満程度
	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
	水質		

	媒体	濃度	一日曝露量
最大値	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	過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満 (2008) (限られた地域で 0.36 µg/L 程度の報告がある(2009))	過去のデータではあるが概ね 0.00008 µg/kg/day 未満 (限られた地域で 0.014 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
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

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。

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、予測最大曝露濃度ともに 0.0027 µg/m³ 未満程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 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¹⁴⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.013 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	<0.00081	<0.00081	
	室内空気			
水質	飲料水			
	地下水			
	公共用水域・淡水	参考値 ^{a)}	(<0.00008)	(<0.00008)
		参考値 ^{b)}	(0.0035)	(0.014)
食物				
土壌				

注：1) 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。

2) 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) 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結果に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。なお、過去のデータではあるが公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は概ね 0.00008 µg/kg/day 未満となった。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 0.014 µg/kg/day 程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 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¹⁵⁾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 0.068 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.0027 µg/kg/day となった。

また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^{a)}を全国河道構造データベース¹⁵⁾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 1.7 µg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.069 µg/kg/day となった。

^{a)} 公共用水域への排出量は、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。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値 (99.6%)³⁾ をそのまま採用した。

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 2.7 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）を設定できるデータは得られなかった。

なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域で概ね 0.002 µg/L 未満であった。また、限られた地域を調査対象とした公共用水域の淡水において最大 0.36 µg/L 程度の報告があり、同海水域では概ね 0.0079 µg/L の報告があった。

化管法に基づく平成 29 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¹⁵⁾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 0.068 µg/L となった。また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース¹⁵⁾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 1.7 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満(2008)] [限られた地域で 0.088 µg/L 程度の報告がある(2009)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満(2008)] [限られた地域で 0.36 µg/L 程度の報告がある(2009)]
海 水	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.0057 µg/L の報告がある(2018)]	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.0079 µg/L の報告がある(2018)]

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

雄ラットに ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の放射活性は1時間後にピークを示した後に急速に減少し、12時間後にはかろうじて定量できる程度にまで減少した。168時間で投与した放射活性の83%が尿中、0.9%が糞中に排泄され、飼育ケージに11%、体内に0.04%の放射活性があり、糞尿中排泄のほぼすべてが24時間以内の排泄であった。0.5~8時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されただけであった。雌ラットに同用量を投与した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった¹⁾。

雄ラットの背部に ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を6時間塗布した結果、血漿中の放射活性は8時間後にピークを示した後に減少し、22~24時間後にかろうじて定量できる程度まで減少した。168時間で投与した放射活性の15%が尿中、0.7%が糞中に排泄され、飼育ケージに6%、体内に37%の放射活性があり、糞尿中排泄の大部分が48時間以内の排泄であった。0.5~8時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されただけであった。雌ラットに同用量を塗布した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった¹⁾。

ラットに 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、*p*-ヒドロキシ安息香酸は30分後には尿中に現れ、90分後までの尿中に投与量の67~75%が *p*-ヒドロキシ安息香酸、10~12.5%が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、8~10%がグルクロン酸誘導体として排泄されたが、未変化の本物質は尿中から検出されなかった²⁾。

ウサギに 800 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24時間の尿中に *p*-ヒドロキシ安息香酸、*p*-ヒドロキシ馬尿酸、*p*-カルボキシフェニルグルクロン酸抱合体が主要な代謝物として排泄され、少量の *p*-ヒドロキシベンゾイルグルクロン酸抱合体、*p*-カルボキシフェニル硫酸抱合体の排泄もあったが³⁾、未変化の本物質は尿中からわずかに検出される程度であった⁴⁾。

ヒトでは、ボランティアに重水素でラベルした本物質 0.1~0.2 mg/kg を経口投与した結果、48時間で尿中に投与量の17%が未変化の本物質、64%が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、3%が *p*-ヒドロキシ安息香酸、0.1%が 3,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルとして排泄されたが、いずれも排泄のピークは1~1.3時間後にみられ、24時間後にはほぼすべてが排泄された⁵⁾。

ヒトの皮膚（表皮）と本物質を0.1、0.4、2%含有する乳剤を用いた *in vitro* 透過試験では、透過係数 (K_p) は $0.74 \times 10^{-4} \sim 0.91 \times 10^{-4}$ cm/h の範囲にあり、含有量による差はなかった。一方、ヒトよりも3倍厚かったヘアレスマウスの皮膚（表皮+真皮）では K_p は $1.41 \times 10^{-4} \sim 1.66 \times 10^{-4}$ cm/h の範囲にあり、ヒトの2倍大きかったが、共に透過性は中程度と判定される値であった⁶⁾。

本物質はシャンプーやスキンケアなどの日用品、化粧品、医薬品などの防腐剤として広く使用されており、国内外の調査では80%以上の被験者の尿中から本物質が検出され、それらの使用状況と採尿までの経過時間に起因した個人差が大きかったが、その平均濃度は男性に比べて女性で有意に高く、パラベン類の中で最も高かった⁷⁻¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	2,100 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	>8,000 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	6,000 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	3,000 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	3,000 mg/kg

0.1%の本物質溶液を口に含むと、数分後に舌の麻痺や感覚の鈍化を起こしたと報告されている¹⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、8%の濃度で餌に添加して 96 週間投与した結果、8%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、一般状態や臓器の外観、組織に影響はなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、900~1,200、5,500~5,900 mg/kg/day であった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 900~1,200 mg/kg/day とする。

イ) 雑種のイヌ 2~3 匹を 1 群とし、0、500、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加（6 日/週）して 318~422 日間投与した結果、一般状態や臓器の外観、組織に影響はいずれの群にもなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上（曝露状況補正：857 mg/kg/day）とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で卵巣相対重量の有意な減少と甲状腺、副腎、肝臓の相対重量の有意な増加、血清のサイロキシン（T4）濃度の有意な低下を認めたが、投与に関連した組織への影響はなかった¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 250 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、0.1、1%の濃度で餌に添加して生後 25~27 日から 8 週間投与した結果、体重や生殖器の重量、精子の数や形態、性ホルモン濃度への影響はいずれの群にもなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、102、1,030 mg/kg/day であった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 1,030 mg/kg/day 以上とする。

イ) 上記ア) の試験の追試を目的として、Wistar ラット雄 16 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に添加して生後 22 日から 8 週間投与した結果、体重や生殖器の重量、精子の生

産量や数、運動性、性ホルモン濃度への影響はいずれの群にもなかった。精子の形態異常（主に無頭）の発生率はそれぞれ2.3、2.3、5.0、4.0%であり、0.1%以上の群で有意差を認めたと、発生率そのものが低かったことから、投与に関連した悪影響と判断するほどのものではなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は0、11、110、1,141 mg/kg/dayであった²⁰⁾。この結果から、NOAELを1,141 mg/kg/day以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で膣開口日の有意な遅延と発情周期の有意な短縮を認めた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 250 mg/kg/day とする。

エ) Wistar ラット雌 24 匹を 1 群とし、0、5.5、25.5、118、550 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、各群で死亡や流産、体重への影響はなかった。また、妊娠率や黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重にも影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²¹⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 550 mg/kg/day 以上とする。

オ) CD-1 マウス雌 24~31 匹を 1 群とし、0、5.5、25.5、118、550 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、各群の 0、1、4、1、2 匹で死亡又は流産がみられ、550 mg/kg/day 群で体重増加の軽度抑制がみられたが、妊娠率や黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²¹⁾。この結果から、母マウス及び胎仔で NOAEL を 550 mg/kg/day 以上とする。

カ) ゴールデンハムスター雌 22~25 匹を 1 群とし、0、3、14、65、300 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 10 日まで強制経口投与した結果、各群の 1、0、0、1、0 匹で死亡又は流産がみられたが、体重や妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²¹⁾。この結果から、母ハムスター及び胎仔で NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

キ) オランダウサギ雌 12~20 匹を 1 群とし、0、3、14、65、300 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで強制経口投与した結果、各群の体重や妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²²⁾。この結果から、母ウサギ及び胎仔で NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 男女各 25 人のボランティアの皮膚に本物質の 5% 溶液を 1 日おきに 10 回 (4~8 時間/回) 塗布した結果、刺激作用はみられなかった。また、3 週間後に再度塗布した結果、感作反応はみられなかった¹⁷⁾。

イ) 91 人の接触皮膚炎患者に対するパッチテストの結果、2 人が本物質の 1、5% 溶液、他の

2人が本物質の5%溶液に対して陽性反応を示したが、そのうち3人はエチル体、プロピル体、ブチル体にも陽性反応を示し、そのうち1人は4-ヒドロキシ安息香酸にも陽性反応を示したことから、交差感作が示唆された²³⁾。

ウ) 前立腺癌の転移巣検索のために腹部超音波検査を受けた71歳男性の症例では、その日の夜に腹部に紅斑が出現した。このため、翌日に皮膚科を受診したところ、検査用ゲルを塗布した部位に一致して軽度の痒みを伴う境界明瞭な浮腫性紅斑を認めた。検査用ゲルのパッチテストは陽性であり、ゲル成分のパッチテストでは、4種類の原料成分のうち、防腐剤である本物質で陽性を認めたことから、本物質による接触皮膚炎と診断した。皮疹はステロイド剤の外用により速やかに改善し、その後の検査時には腹部を透明なビニールシートで覆ってその上に検査用ゲルを置くようにしたところ、再発は認めなかった²⁴⁾。

エ) 1人の患者に本物質500mg、他の1人の患者に本物質200mgを28日間経口摂取させ、さらに500mgを4日間摂取させた結果、有害な影響はみられなかった。また、患者2人に1,000mgを29日間摂取させ、さらに2,000mgを28日間摂取させても有害な影響はみられなかった²⁵⁾。

オ) 不妊治療で通院していたボストンの夫婦194組の夫を対象とした調査では、全員の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と血清の性ホルモン濃度、精子の濃度や運動性、形態などの質、精子のDNA傷害との間に関連はみられなかった²⁶⁾。また、東京の婦人科クリニックに不妊治療で通院していた夫婦42組の夫を対象とした調査でも、全員の尿から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性との間に関連はみられなかった²⁷⁾。南スペインの男子大学生215人を対象とした調査でも、92%の学生の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性、形態、性ホルモン濃度との間に関連はみられなかった²⁸⁾。

カ) 中国湖北省の乳児コホートの中から、武漢市に住む1,006組の母子を無作為抽出した調査では、出産前に母親から採取した尿中の本物質濃度と出生時の体重、身長との関係を検討した。その結果、尿中濃度と体重には男児(527人)で正、女児(479人)で負の関連がみられたが、有意な関連ではなかった。身長については男児で有意な正の関連がみられたが、女児では有意な関連はみられなかった²⁹⁾。また、プエルトルコの妊婦922人を対象とした調査では、妊娠期の尿中の本物質は早産のオッズ比の低下(0.70, 95%CI: 0.49~0.98)、低出生体重児(SGA)のオッズ比の低下(0.66, 95%CI: 0.47~0.93)と関連していた³⁰⁾。

(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 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

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、大腸菌で遺伝子突然変異を誘発せず³¹⁾、S9 無添加のネズミチフス菌、酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった³²⁾。チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) では S9 無添加で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加で染色体異常を誘発した³³⁾。S9 無添加のヒト胎児肺線維芽細胞 (WI-38) で染色体異常を誘発しなかった³²⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異及び体細胞組換えを誘発しなかった³⁴⁾。経口投与したラットの骨髄細胞で染色体異常、優性致死突然変異を誘発せず、経口投与したマウス宿主経路法でネズミチフス菌、酵母に遺伝子突然変異を誘発しなかった³²⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

C57BL/6 マウス雄 25 匹を 1 群とし、0、2.5 mg/匹を鼠径部の皮下に単回投与して 5 週後に一部の投与部位を切除し、得られた組織をかゆ状にして新たに雄 25 匹/群に皮下投与し、18 週間 (初回投与から 23 週間) 飼育した結果、腫瘍の発生はなかった³⁵⁾。

CF-1 マウス雌 50 匹及び A/Jax マウス雌 50 匹を 1 群とし、2.5 mg/匹を単回静脈内投与して 28 週間飼育した結果、肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。また、CF-1 マウス雌 20 匹を 1 群とし、2.5 mg/匹を月に 1 回投与しながら 28 週間飼育した結果、肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった³⁵⁾。

C57BL/6 マウス雄 50 匹を 1 群とし、ジベンゾ(a,i)ピレン 12.5 µg/匹を単回皮下投与した 24 時間後に同じ投与部位に本物質 0、2.5 mg/匹を皮下投与し、7、14 日後にも再度投与しながら 29~31 週間飼育した結果、投与部位の腫瘍の発生率に有意な増加はなかった³⁵⁾。

Fischer 344 ラット雌雄を各 60、10、20、30、40 匹の 5 群に分け、0、0.6、1.1、2.0、3.5 mg/kg を 52 週間皮下投与 (2 回/週) した後に 6 ヶ月間飼育した結果、投与部位及びその他の部位で投与に関連した腫瘍の発生増加はなかった³⁶⁾。

○ 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・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 250 mg/kg/day (卵巣相対重量の減少、甲状腺・副腎・肝臓相対重量の増加など) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 25 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。

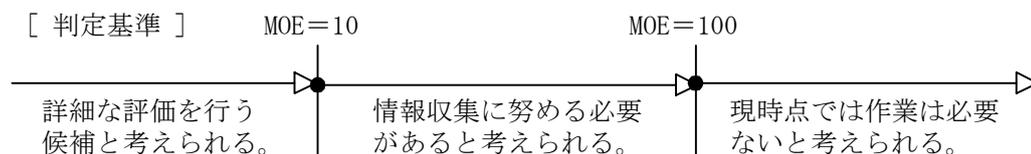
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量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 3.3 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	—	—	25 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、限られた地域の公共用水域・淡水のデータから算出した経口曝露の最大値は 0.014 µg/kg/day であったが、参考としてこれと無毒性量等 25 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 (Margin of Exposure) は 180,000 となる。また、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.0027 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 930,000 となり、下水道への移動量を考慮した値 0.069 µg/kg/day を用いると MOE は 36,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、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ことから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

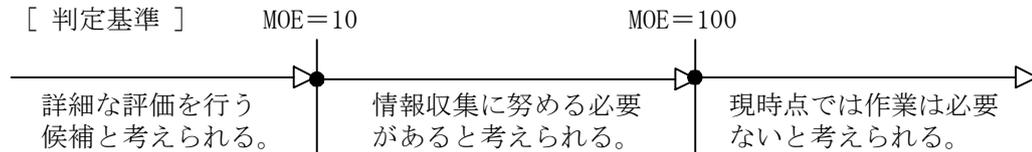
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、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	0.0027 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.0027 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—



しかし、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 83 mg/m^3 となるが、参考としてこれと一般環境大気の予測最大曝露濃度 0.0027 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 で除して算出した MOE は 3,100,000 超となる。また、化管法に基づく平成 29 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 0.013 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 640,000 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。

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		○	16,600 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
		○	20,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B	B	1)-103220
		○	21,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	4)- 2019033
	○		35,250	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C	C	4)- 2019038
	○		55,600 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		80,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	4)- 2019033
	○		91,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	1)-103220
甲殻類 等		○	200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
		○	1,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)- 2019037
		○	<1,310	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	NOEC REP	7	B	B	4)- 2019034
		○	2,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)- 2019033
	○		11,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-103220
	○		24,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152617
	○		34,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)- 2019033
	○		35,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)

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.
甲殻類 等	○		36,730	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)- 2019037
魚類	○		59,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		63,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)- 2019033
	○		>160,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152617
その他	○		4,740	<i>Aedes aegypti</i>	ネッタイシマカ	LC ₅₀ MOR	1	C	C	4)- 2019039
	○		5,770	<i>Culex quinquefasciatus</i>	ナミカ属	LC ₅₀ MOR	1	C	C	4)- 2019039
	○		77,000	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-158949

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

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (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、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 2)に基づき、試験時の設定濃度を用いて速度法により再計算した値

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

環境庁²⁾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)、5.00、9.10、16.6、30.2、54.9、100 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) は、<0.008 (対照区)、5.01、9.04、16.5、29.5、53.5、94.4 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 94~106%及び 95~100%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による 72 時

間半数影響濃度 (EC₅₀) は 55,600 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 16,600 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

Madsen ら¹⁾⁻¹⁰³²²⁰ は国際標準化機構 ISO の試験方法 (ISO 6341, 1996) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、2.0、5.0、10、20、50、100、200 mg/L (公比約 2) であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 11,200 µg/L であった。

また、環境庁²⁾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 時間毎換水、テフロンシートで水面被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.10、0.32、1.00、3.20、10.0 mg/L (公比 3.2) であった。試験溶液の調製には、硬度 250 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.01 (対照区)、0.07、0.20、0.81、2.88、9.50 mg/L であり、0、12、15 日後の換水時及び 1、13、16 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 95~110%及び 16~97%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 200 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、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 時間毎換水、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)、10.0、18.0、32.0、56.0、100 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には、硬度 60 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24 時間後の幾何平均値) は、<0.008 (対照区)、9.31、17.1、30.4、55.9、97.9 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 94~100% 及び 92~100%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 59,500 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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 ₅₀ (生長阻害)	55,600 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	11,200 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	59,500 µg/L

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、最も小さいもの (甲殻類等の 11,200 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 110 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)	16,600 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	200 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類等及び甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 200 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 2.0 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 2.0 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

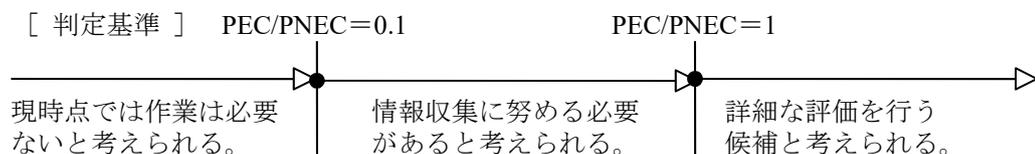
本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

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	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満(2008)] [限られた地域で 0.088 µg/L 程度の報告がある(2009)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満(2008)] [限られた地域で 0.36 µg/L 程度の報告がある(2009)]	2.0 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.0057 µg/L の報告がある(2018)]	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.0079 µg/L の報告がある(2018)]		—

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



しかし、限られた地域を対象とした環境調査において公共用水域の淡水域で最大 0.36 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.0079 µg/L の報告があり、この濃度と PNEC の比は淡水域で 0.18、海水域では 0.004 であった。

また、本物質の化管法に基づく平成 29 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 0.068 µg/L となり、この値と PNEC との比は 0.03 であった。下水道への移動量から推計した公共用水域への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 1.7 µg/L であり、この値と PNEC との比は 0.85 となった。

以上から、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る。

本物質については、魚類の慢性毒性及び排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィック : 749.
- 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: 1132.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 42.
- 5) 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: 143.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 481.
- 7) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, Methyl 4-hydroxybenzoate, (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.05.22 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2019.03.28 現在).
- 13) 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 15) 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 年度版.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成 29 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 1 1 条に基づき開示する個別事業所データ.

- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 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,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 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 (2010) : 平成 21 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 愛知県 : 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。
(<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/0000007079.html>, 2019.1.16 現在)
- 7) 愛知県 : 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。
(<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/0000007079.html>, 2019.1.16 現在)
- 8) 山口県 : 平成 29 年度環境ホルモン実態調査結果。
(<http://www.pref.yamaguchi.lg.jp/cms/a15500/chemi-substance/end.html>, 2019.1.16 現在)
- 9) 桐山徳也、津田泰三、佐貫典子、宮下康雄、河原晶、居川俊弘、中村光穂、古田世子、池田将平、一瀬諭、瀧野明彦、藤森匠、卯田隆 (2017) : 化学物質の影響把握と総量リスク評価手法の検討. 琵琶湖環境科学研究センター研究報告書(平成 26~28 年度). 13:183-202.
- 10) Kumiko Kimura , Yutaka Kameda, Hiroshi Yamamoto, Norihide Nakada, Ikumi Tamura, Motonobu Miyazaki, Shigeki Masunaga (2014) : Occurrence of preservatives and antimicrobials in Japanese rivers. *Chemosphere*. 107:393–399.
- 11) Hiroshi Yamamoto et al. (2011) : Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*. 410-411:102-111.
- 12) 環境省環境保健部環境安全課 (2009) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 13) 環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 平成 22 年度化学物質環境実態調査.
- 14) 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.
- 15) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Aubert N, Ameller T, Legrand JJ. (2012): Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [¹⁴C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*. 50: 445-454.
- 2) Derache R, Gourdon J. (1963): Metabolism of a food preservative: parahydroxybenzoic acid and its esters. *Food Cosmet Toxicol*. 1: 189-195. (in French).

- 3) Tsukamoto H, Terada S. (1962): Metabolism of drugs. XXVI. Metabolic fate of *p*-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbit. (2). Chem Pharm Bull (Tokyo). 10: 86–90.
- 4) Tsukamoto H, Terada S. (1960): Metabolism of drugs. XXIII. Metabolic fate of *p*-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. (1). Chem Pharm Bull (Tokyo). 8:1066–1070.
- 5) Moos RK, Angerer J, Dierkes G, Brüning T, Koch HM. (2016): Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. Arch Toxicol. 90: 2699-2709.
- 6) Seo JE, Kim S, Kim BH. (2017): *In vitro* skin absorption tests of three types of parabens using a Franz diffusion cell. J Expo Sci Environ Epidemiol. 27: 320-325.
- 7) Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. (2010): Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. Environ Health Perspect. 118: 679-685.
- 8) Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. (2013): Characteristic profiles of urinary *p*-hydroxybenzoic acid and its esters (parabens) in children and adults from the United States and China. Environ Sci Technol. 47: 2069-2076.
- 9) Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, Suh JH, Lee HS, Moon GI, Hong JH, Hwang IG. (2016): Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. Environ Res. 146: 245-251.
- 10) 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2017): 日本人における化学物質のばく露量について –化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011～) –。
(https://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja_full.pdf, 2019.11.12 現在)
- 11) Smarr MM, Sundaram R, Honda M, Kannan K, Louis GM. (2017): Urinary Concentrations of Parabens and Other Antimicrobial Chemicals and Their Association with Couples' Fecundity. Environ Health Perspect. 125: 730-736.
- 12) Statistics Canada (2018): Health Fact Sheets. Paraben concentrations in Canadians, 2014 and 2015.
- 13) Nishihama Y, Ameda R, Yoshinaga J, Konishi S, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Imai H. (2018): Inter- and intra-individual variation in urinary concentrations of parabens in male and female Japanese subjects. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 53: 73-78.
- 14) Husøy T, Andreassen M, Hjertholm H, Carlsen MH, Norberg N, Sprong C, Papadopoulou E, Sakhi AK, Sabaredzovic A, Dirven HAAM. (2019): The Norwegian biomonitoring study from the EU project EuroMix: Levels of phenols and phthalates in 24-hour urine samples and exposure sources from food and personal care products. Environ Int. 132: 105103.
- 15) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 16) Bubnoff MV, Schnell D, Vogt-Moykoff J. (1957): Studies on the pharmacology of benzoic acid, parachlorobenzoic acid, parahydroxybenzoic acid, and its esters. Arzneim.-Forsch. 7: 340–344.
- 17) Matthews C, Davidson J, Bauer E, Morrison JL, Richardson AP. (1956): *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. J Am Pharm Assoc. 45: 260-267.

- 18) Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. (2010): Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol.* 29: 306-316.
- 19) Oishi S. (2004): Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of *p*-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol.* 42: 1845-1849.
- 20) Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L, Mann P. (2008): Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 83: 123-133.
- 21) Food and Drug Research Labs. (1972): Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben). NTIS/PB-221785.
- 22) Food and Drug Research Labs. (1973): Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben). NTIS/PB-223817.
- 23) Wuepper KD. (1967): Paraben contact dermatitis. *JAMA.* 202: 579-581.
- 24) 玉井真理子, 東裕子, 久保秀通, 金蔵拓郎, 宇都浩文, 坪内博仁 (2009): 超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例. *西日本皮膚科.* 71: 128-130.
- 25) Bijlsma UG. (1928): Solbrol (para-oxybenzoic acid methylesther). *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 34: 173-179. (in German).
- 26) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. (2011): Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 119: 252-257.
- 27) Nishihama Y, Toshima H, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraiishi H, Tokuoka S. (2017): Paraben exposure and semen quality of Japanese male partners of subfertile couples. *Environ Health Prev Med.* 22: 5.
- 28) Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. (2018): Urinary concentrations of parabens and reproductive parameters in young men. *Sci Total Environ.* 621: 201-209.
- 29) Wu C, Huo W, Li Y, Zhang B, Wan Y, Zheng T, Zhou A, Chen Z, Qian M, Zhu Y, Jiang Y, Liu H, Hu J, Chen X, Xu B, Xia W, Xu S. (2017): Maternal urinary paraben levels and offspring size at birth from a Chinese birth cohort. *Chemosphere.* 172: 29-36.
- 30) Aker AM, Ferguson KK, Rosario ZY, Mukherjee B, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. (2019): The associations between prenatal exposure to triclocarban, phenols and parabens with gestational age and birth weight in northern Puerto Rico. *Environ Res.* 169 :41-51.
- 31) Mortelmans KE, Griffin AF. (1981): Microbial mutagenesis testing of substances; compound report: F76-022, methyl-*p*-hydroxybenzoate. NTIS/PB89187454.
- 32) Litton Bionetics. (1974): Mutagenic evaluation of methyl paraben. LBI Project #2446. NTIS/PB245459.
- 33) Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M Jr. (1979): Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mutat Res.* 66: 277-290.
- 34) Ayar A, Uysal H. (2013): Genotoxic and safety assessment of 2 parabens in somatic cells of in vivo *Drosophila melanogaster*. *Turk J Biol.* 37: 683-688.
- 35) Homburger F. (1968): Final report. Contract PH-43-67-677. Project C-173. NTIS/PB183027.

- 36) Mason MM, Cate CC, Baker J. (1971): Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. Clin Toxicol. 4: 185-204.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

103220 : Madsen,T., H.B. Boyd, D. Mylen, A.R. Pedersen, G.I. Petersen, and F. Simonsen (2001): Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. Ministry of the Environ.and Energy, Danish EPA, Environ.Proj.No.615:235 p.

152617 : Dobbins,L.L., S. Usenko, R.A. Brain, and B.W. Brooks (2009): Probabilistic Ecological Hazard Assessment of Parabens Using *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. Environ. Toxicol. Chem.28(12): 2744-2753.

158949 : Li,M.H. (2012): Acute Toxicity of Benzophenone-Type UV Filters and Paraben Preservatives to Freshwater Planarian, *Dugesia japonica*. Toxicol. Environ. Chem.94(3): 566-573.

2) 環境庁 (2000) : 平成 11 年度生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) その他

2019033 : Yamamoto, H., I. Tamura, Y. Hirata, J. Kato, K. Kagota, S. Katsuki, A. Yamamoto, Y. Kagami, and N. Tatarazako (2011) : Aquatic Toxicity and Ecological Risk Assessment of Seven Parabens: Individual and Additive Approach. Sci. Total Environ. 410—411 : 102-111.

2019034 : Terasaki, M., R. Abe, M. Makino, and N.Tatarazako (2015): Chronic Toxicity of Parabens and Their Chlorinated By-Products in *Ceriodaphnia dubia*. Environ. Toxicol. 30(6) : 664-673.

2019037 : Lee, J., Nayeon Park, Younglim Kho, Kiyoun Lee, and Kyunghye Ji (2017) : Phototoxicity and Chronic Toxicity of Methyl Paraben and 1,2-hexanediol in *Daphnia magna*. Ecotoxicology, 26(1): 81-89.

2019038 : Di Poi, C. K. Costil, V. Bouchart, and M.P. Halm-Lemeille (2018): Toxicity Assessment of Five Emerging Pollutants, Alone and in Binary or Ternary Mixtures, towards Three Aquatic Organisms. Environmental Science and Pollution Research, 25(7): 6122-6134.

2019039 : Kannathasan, K., A. Senthilkumar, and V. Venkatesalu (2011) : Mosquito Larvicidal Activity of Methyl-p-hydroxybenzoate Isolated from the Leaves of *Vitex trifolia* Linn. Acta Tropica, 120(1-2): 115-118.