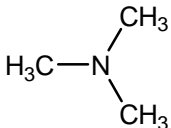


## [7] トリメチルアミン

### 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： トリメチルアミン<br>(別の呼称： <i>N,N</i> -ジメチルメタンアミン、 <i>N</i> -トリメチルアミン)<br>CAS 番号： 75-50-3<br>化審法官報公示整理番号： 2-140<br>化管法政令番号：<br>RTECS 番号： PA0350000<br>分子式： C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> N<br>分子量： 59.11<br>換算係数： 1 ppm = 2.42 mg/m <sup>3</sup> (気体、25 )<br>構造式： |
|--|



#### (2) 物理化学的性状

本物質は魚類様アンモニア臭を持つ室温で無色の気体である<sup>1)</sup>。

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| 融点                          | -117.1 <sup>2)</sup> 、-117.08 <sup>3)</sup> 、-124 <sup>5)</sup> 、-117 <sup>6)</sup> 、-124 <sup>6)</sup>  |
| 沸点                          | 2.8 <sup>2)</sup> 、2.87 (760 mmHg) <sup>3)</sup> 、3.2~3.8 <sup>5)</sup> 、3.5 <sup>6)</sup>   |
| 密度                          | 0.627 (25、>1 atm) <sup>2)</sup>  |
| 蒸気圧                         | 1.61 × 10 <sup>3</sup> mmHg (=2.15 × 10 <sup>5</sup> Pa) (25 ) <sup>5)</sup> 、<br>1.4 × 10 <sup>3</sup> mmHg (=1.9 × 10 <sup>5</sup> Pa) (20 ) <sup>6)</sup> 、<br>1.7 × 10 <sup>3</sup> mmHg (=2.2 × 10 <sup>5</sup> Pa) (20 ) <sup>6)</sup> |
| 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) | 0.16(pH=2.7) <sup>4)</sup> 、0.16 <sup>(2),5)</sup> 、0.245 <sup>6)</sup>  |
| 解離定数 (pKa)                  | 9.80 (25 ) <sup>2)</sup> 、9.80 <sup>5)</sup>   |
| 水溶性 (水溶解度)                  | 8.90 × 10 <sup>5</sup> mg/L (30 ) <sup>5)</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<br><u>好氣的分解 (分解性が良好と判断される物質)<sup>7)</sup></u><br>分解率： BOD(NO <sub>2</sub> ) 66%、BOD(NH <sub>3</sub> ) 92%、TOC 100%、GC 100%<br>(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) <sup>8)</sup>   |
| 化学分解性<br><u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u><br>反応速度定数： 60.9 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (25、測定値) <sup>9)</sup><br>半減期：1.1 時間 ~ 11 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>10)</sup> と仮定し<br>計算) |

オゾンとの反応性（大気中）

反応速度定数： $9.73 \times 10^{-18} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （25、測定値）<sup>9)</sup>

半減期：6.6時間～40時間（オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{分子}/\text{cm}^3$ <sup>10)</sup> と仮定し計算）

加水分解性

加水分解性の基を持たない<sup>11)</sup>

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (BCFBAF<sup>12)</sup>により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：6 (ポドゾル土)、232 (アルフィゾル土)、678 (コンスタンス湖底質)<sup>13)</sup>

## (4) 製造輸入量及び用途

## 生産量・輸入量等

本物質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>14), 15), 16)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

| 平成(年度)                   | 21                  | 22                  | 23                  |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup> | 3,435 <sup>b)</sup> | X <sup>c), d)</sup> | 3,000 <sup>d)</sup> |

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含まない値を示す

c) 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

d) 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まない値を示す

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の平成 16 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<sup>17)</sup>。OECD に報告している本物質の生産量は、1,000～10,000 t/年未満である。

国内需要量の推移を表 1.2 に示す<sup>18)</sup>。

表 1.2 国内需要量の推移

| 平成(年度)                 | 19    | 20    | 21    | 22    | 23    |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 国内需要量(t) <sup>a)</sup> | 5,700 | 4,800 | 4,500 | 5,300 | 4,700 |

注：a) 推定値

## 用途

本物質の主な用途は、塩化コリン、繊維油剤、逆性石けん、イオン交換樹脂原料、医薬品とされている<sup>19)</sup>。

本物質は、するめいか、脂肪分の少ない魚（にしん、ぼら、かたくちいわし等）の塩蔵品等の加工品、すずき等の生魚、乾燥ヤマドリダケ等食品中に存在する成分である<sup>20)</sup>。欧米では、スナック菓子、焼菓子、肉製品、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている<sup>20)</sup>。

#### （5）環境施策上の位置付け

本物質は悪臭防止法の特定悪臭物質に指定されているほか、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。

また本物質は、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: 1017）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、わ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移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル<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 Fugacity モデルによる媒体別分配割合（％）

| 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          | 89.3  | 0.4   | 0.0   | 0.5       |
| 水域          | 7.4   | 97.1  | 0.4   | 20.9      |
| 土壌          | 3.1   | 0.0   | 99.6  | 78        |
| 底質          | 0.2   | 2.5   | 0.0   | 0.5       |

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 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

| 媒体     | 幾何<br>平均値 <sup>a)</sup> | 算術<br>平均値 | 最小値    | 最大値 <sup>a)</sup> | 検出<br>下限値 | 検出率  | 調査<br>地域 | 測定年度 | 文 献 |
|--------|-------------------------|-----------|--------|-------------------|-----------|------|----------|------|-----|
| 一般環境大気 | μg/m <sup>3</sup>       | <0.007    | <0.007 | <0.007            | 0.007     | 2/20 | 全国       | 2012 | 2)  |
|        |                         |           |        |                   |           | 0/16 | 全国       | 1991 | 3)  |
| 室内空気   | μg/m <sup>3</sup>       |           |        |                   |           |      |          |      |     |
| 食物     | μg/g                    |           |        |                   |           |      |          |      |     |
| 飲料水    | μg/L                    |           |        |                   |           |      |          |      |     |
| 地下水    | μg/L                    |           |        |                   |           |      |          |      |     |

| 媒体           | 幾何<br>平均値 <sup>a)</sup> | 算術<br>平均値      | 最小値   | 最大値 <sup>a)</sup> | 検出<br>下限値           | 検出率     | 調査<br>地域 | 測定年度                | 文 献  |    |
|--------------|-------------------------|----------------|-------|-------------------|---------------------|---------|----------|---------------------|------|----|
| 土 壤          | μg/g                    |                |       |                   |                     |         |          |                     |      |    |
| 公共用水域・淡水     | μg/L                    | <0.37          | 1.5   | <0.37             | <b>17</b>           | 0.37    | 5/17     | 全国                  | 2012 | 2) |
|              |                         | <b>&lt;0.9</b> | <0.9  | <0.4              | 9.7                 | 0.4~0.9 | 5/46     | 全国                  | 2012 | 4) |
|              |                         | <3             | <3    | <3                | <3                  | 3       | 0/4      | 北海道、<br>東京都、<br>三重県 | 1986 | 5) |
| 公共用水域・海水     | μg/L                    | <0.37          | 0.49  | <0.37             | <b>1.2</b>          | 0.37    | 1/5      | 全国                  | 2012 | 2) |
|              |                         | <b>&lt;0.9</b> | <0.9  | <0.9              | <0.9                | 0.9     | 0/1      | 長崎県                 | 2012 | 4) |
|              |                         | <3             | <3    | <3                | <3                  | 3       | 0/7      | 全国                  | 1986 | 5) |
| 底質(公共用水域・淡水) | μg/g                    | <0.08          | <0.08 | <0.08             | <0.08 <sup>b)</sup> | 0.08    | 0/3      | 東京都、<br>三重県         | 1986 | 5) |
| 底質(公共用水域・海水) | μg/g                    | 0.087          | 0.13  | <0.08             | 0.38                | 0.08    | 3/6      | 全国                  | 1986 | 5) |

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) 統一検出下限値未満の値として0.099 μg/m<sup>3</sup>が得られている

c) 統一検出下限値未満の値として0.043 μg/gが得られている

#### (4) 人に対する曝露量の推定 (一日曝露量の予測最大量)

一般環境大気及び公共用水域・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<br>均      | 大 気<br>一般環境大気 | 0.007 μg/m <sup>3</sup> 未満程度 (2012) | 0.0021 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<br>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      | 0.9 μg/L 未満程度 (2012)                | 0.036 μg/kg/day 未満程度  |
|             | 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<br>大<br>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<br>一般環境大気 | 0.011 μg/m <sup>3</sup> 程度 (2012)   | 0.0033 μg/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           |
|             | 水 質<br>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      | 17 μg/L 程度 (2012)                   | 0.68 μg/kg/day 程度     |

|  | 媒 体 | 濃 度         | 一 日 曝 露 量   |
|--|-----|-------------|-------------|
|  | 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 |

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気から  $0.011 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度となった。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水から算定すると  $0.68 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度であった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性が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。

表 2.4 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   | <u>0.0021</u>                                | 0.0033   |
|         | 室内空気     |  |  |
| 水 質     | 飲料水      |  |  |
|         | 地下水      |  |  |
|         | 公共用水域・淡水 | <u>0.036</u>                                 | 0.68   |
| 食 物     |          |  |  |
| 土 壤     |          |  |  |
| 経口曝露量合計 |          | <u>0.036</u>                                 | 0.68   |
| 総曝露量    |          | <u>0.0381</u>                                | 0.6833   |

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである

#### (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  $17 \mu\text{g}/\text{L}$  程度となり、海水域では概ね  $1.2 \mu\text{g}/\text{L}$  となった。

表 2.5 公共用水域濃度

| 水 域 | 平 均  | 最 大 値                                |
|-----|--|--------------------------------------|
| 淡 水 | $0.9 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2012)     | $17 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2012)  |
| 海 水 | $0.9 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2012) | 概ね $1.2 \mu\text{g}/\text{L}$ (2012) |

注：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

7系統のラットに<sup>14</sup>Cでラベルした本物質15 mg/kgを強制経口投与した結果、24時間で投与した放射活性の80~86%が尿中に、4~6%が糞中に排泄され、尿中放射活性の44~47%がN-酸化により生じたトリメチルアミンN-オキシド(TMAO)、2~4%が脱メチルによって生じたジメチルアミン(DMA)であり、49~54%が未変化の本物質であった。糞中では90~98%が未変化体、2~10%がTMAOであり、糞尿中への排泄に系統間で有意差はなかった<sup>1)</sup>。

<sup>14</sup>Cでラベルした本物質をラットに静脈内投与した結果、24時間で投与した放射活性の96%が尿中に排泄され、24~72時間の尿中排泄は無視できる程度であった。72時間で糞中に0.8%、呼気中に<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として0.8%が排泄され、血液や肝臓、腎臓には0.04%以下の残留であった。また、5.9 mg/kgの静脈内投与では24時間の尿中から未変化体とTMAOが検出され、その割合は投与量に対して17%と39%(計56%)であったが、59 mg/kgの投与では42%と17%(計59%)になって未変化体が増加し、N-酸化を経由した代謝経路の飽和が示唆された。また、尿中には未知の非メチルアミン代謝物が約40%排泄されていたと考えられた<sup>2)</sup>。

ラットに10、20、40 mg/kgを静脈内投与した結果、血液中の本物質は指数関数的に減少して半減期は2~2.5時間であり、10~40 mg/kgの投与範囲内では動態のパラメータに有意な差はなかった。20 mg/kgの強制経口投与では、血液中の本物質濃度のピークは1時間後にみられて指数関数的に減少し、半減期は1.65時間、生物学的利用能は81%であった。血液中のTMAO濃度のピークは静脈内投与では0.75~1時間後、経口投与では1時間後にみられ、その後は指数関数的に減少したものの本物質に比べてやや遅く、経口投与時のデータから求めた半減期は1.8時間であった<sup>3)</sup>。

ヒトでは、本物質投与前の8時間で男性ボランティア4人の尿中には本物質が0.6 mg、TMAOが23 mg、DMAが4.4 mg排泄されたが、本物質の塩酸塩485 mgを経口投与すると8時間で尿中の本物質は11倍、TMAOは10倍、DMAは1.3倍増加した。再度、1週間後に970 mgの塩酸塩を投与すると、本物質は39倍、TMAOは24倍、DMAは1.8倍増加した。しかし、どちらの投与量でも95%以上がTMAOとして排泄された<sup>4)</sup>。また、3人の男性に<sup>14</sup>Cでラベルした本物質塩酸塩100 mgを経口投与した結果、6時間で投与した放射活性の84%が尿中に排泄され、24時間で95%が排泄された。TMAOの2水和物100 mgの経口投与では、6時間で約50%、24時間で95%が排泄された。さらにどちらの場合も24~72時間で尿中に約2%の放射活性が排泄されたが、糞中への排泄は72時間で約1%であり、呼気中への排泄はなかった。尿中の放射活性はどちらの場合もTMAO(95%超)と本物質(5%未満)であり、N-酸化が主要な代謝経路で、本物質が脱メチル化したという証拠はなかった<sup>5)</sup>。男性ボランティア5人に本物質の塩酸塩485、972 mgを経口投与した試験では、投与後4時間までの尿中でDMAの増加がみられ、本物質の1~2%が脱メチル化した結果と考えられた<sup>6)</sup>。

ヒト及びラットの皮膚を用いた本物質の透過試験では、24時間でヒトの皮膚は約5%、ラットの皮膚は約21%が透過し、透過時には少量のTMAOの生成がみられた<sup>7)</sup>。

本物質のN-酸化は主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)を介して進み、成人の肝臓にあるFMO3は成人のFMO1やFMO2、FMO4、FMO5、チトクロームP-450(CYP1A1など11

タイプ)、ウサギの肺の FMO2 に比べて少なくとも 30 倍以上、本物質に対する *N*-酸化の活性が高かった。また、成人の肝臓の FMO3 は腎臓や小腸、ヒト胎児の肝臓の FMO3 よりも活性が高く、本物質のクリアランスには肝臓の FMO3 が大きく関与していると考えられている<sup>8)</sup>。

本物質は食品等から直接摂取される以外にも、腸内細菌によって魚類に多く含まれる TMAO の還元や幅広い食品に含まれるコリンやカルニチン等の分解によって生成されている<sup>9, 10)</sup>。このため、本物質を *N*-酸化する能力の低いヒトでは尿や呼気、汗などの体液に本物質が高濃度で含まれるため、魚臭様の臭いを生じて魚臭症やトリメチルアミン尿症と呼ばれており<sup>11, 12)</sup>、遺伝子多型による先天的な原因や感染症、食事の影響などの後天的な原因も考えられている<sup>12)</sup>。日本では魚臭症患者の存在さえ知られていなかったが、最近の調査で魚臭症の疑いのある患者が見つかっており、遺伝子多型の存在も明らかになっている<sup>13-15)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>16)</sup>

| 動物種 | 経路 |                  | 致死量、中毒量等                                  |
|-----|----|------------------|---|
| ラット | 経口 | LD <sub>50</sub> | 500 mg/kg                                 |
| ブタ  | 経口 | LDLo             | 1,000 mg/kg                               |
| ラット | 吸入 | LCLo             | 3,500 ppm[8,470 mg/m <sup>3</sup> ] (4hr) |
| マウス | 吸入 | LC <sub>50</sub> | 19,000 mg/m <sup>3</sup>                  |

注:( )内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、気道を重度に刺激し、高濃度を吸入すると、肺水腫を起こすことがあり、皮膚に付着した液体が急速に気化すると、凍傷を起こすことがある。水溶液は眼、皮膚に対して腐食性を示す。吸入すると灼熱感、咳、頭痛、咽頭痛、息苦しさ、息切れを生じ、眼に入ると発赤、痛み、かすみ眼を生じる。水溶液を経口摂取すると腐食性を示し、腹痛、灼熱感、ショックまたは虚脱を生じる<sup>17, 18)</sup>。

### 中・長期毒性

ア) 用量設定のために、Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群として 0、25、50、100 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した予備試験では、雌雄いずれの投与群にも死亡はなく、一般状態の変化、体重及び摂餌量の推移、血液及び血液生化学のいずれにも影響はなかった<sup>19)</sup>。この結果から、NOAEL を 100 mg/kg/day 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 5~6 匹を 1 群とし、0、0.04、0.08、0.16、0.31、0.62%の濃度で本物質の塩酸塩を餌に添加して 14 日間投与した結果、0.31%以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。その後さらに 84 日まで混餌投与を続けたところ、0.31%以上の群にみられた体重増加の抑制は改善されず、有意なままであったが、尿や血液、血液生化学、臓器の重量や剖検時の外観に影響はなかった。病理組織学的検査では、0.62%群の精囊及び前立腺に明らかな変化がみられ、精囊では大きさが著明に減少して重量は対照群の 1/2~1/3 となり、分泌顆粒も減少しており、前立腺への影響はやや軽度であったが、腺管の狭窄と分泌



物の減少がみられた<sup>20)</sup>。この結果から、著者らはNOAELを0.16%としているが、これを用量に換算すると80 mg/kg/day程度となる。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各13匹を1群とし、0、8、40、200 mg/kg/dayを交尾前14日から雄には42日間、雌には哺育4日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day群で雄2/13匹、雌1/13匹が死亡し、雌雄で異常呼吸音と投与直後の流涎がみられた。また、200 mg/kg/day群の雌雄の前胃で炎症性細胞浸潤を伴った扁平上皮過形成や粘膜下組織の水腫、肉芽の形成の発生率に有意な増加を認め、前胃粘膜のびらんや潰瘍、出血も一部でみられた。途中で死亡した雄では、これらの組織変化に加え、十二指腸及び空腸でうっ血、盲腸で好中球浸潤を伴う水腫もみられた。しかし、血液や血液生化学、尿、臓器重量には毒性学的意義のある変化はなかった<sup>19)</sup>。この結果から、NOAELを40 mg/kg/dayとする。

エ) Sprague-Dawley ラット雄10匹を1群とし、0、75、250、750 ppmを2週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、750 ppm群で体重増加の有意な抑制を認め、曝露時には音刺激に対する反応の低下がみられた。250 ppm以上の群で濃度に依存した赤血球数の有意な増加がみられ、750 ppm群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板、好中球、血清尿素窒素、血清タンパク質、血清クレアチニンが有意に増加した。鼻腔及び鼻甲介の刺激は75 ppm以上の群でみられたが、それは鼻粘膜の充血やうっ血、浮腫、変性や壊死、萎縮、再生像又は扁平上皮化生、凝血塊や膿汁貯留を伴っており、変性は空胞化や組織崩壊、上皮の剥離からなつた。これらの組織変化は75 ppm群ではごく軽微であったが、750 ppm群では中程度/重度であり、鼻以外の組織には影響はなかったが、250 ppm以上の群では2週間の回復期間後も鼻の組織変化が持続していた。なお、250 ppm以上の群で腎臓絶対重量の減少がみられたが、相対重量に有意差はなかった<sup>21)</sup>。この結果から、LOAELを75 ppm(曝露状況で補正:13 ppm(31 mg/m<sup>3</sup>))とする。

オ) 雄ラット12匹を1群とし、0、25、75 mg/m<sup>3</sup>を7ヶ月間(5時間/日)吸入させた結果、25 mg/m<sup>3</sup>以上の群で曝露開始から3~4週間頃まで興奮と攻撃性が現れ、曝露時の下痢は1ヶ月間持続してみられた。75 mg/m<sup>3</sup>群ではリンパ球の減少と好中球の増加が4ヶ月以降からみられるようになったが、体重や酸素消費量、CO<sub>2</sub>排出量、血液中のタンパク質分画、肝臓の抗毒素機能(Quick-Pytel testによる)、神経及び筋の興奮性閾値に影響はなかった。病理形態学的検査では、75 mg/m<sup>3</sup>群で気管支肺炎及び肺胞中隔の破壊を伴った肺組織の出血、肝臓及び腎臓、脾臓で出血を認め、25 mg/m<sup>3</sup>群でも同様の変化はみられたが、程度はより軽度であった。副腎相対重量の有意な増加が75 mg/m<sup>3</sup>群でみられたが、肝臓等の重量に影響はなかった<sup>22)</sup>。なお、本報告については不明な点もあったことから、NOAEL等の判断はしなかった。

#### 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各13匹を1群とし、0、8、40、200 mg/kg/dayを交尾前14日から雄には42日間、雌には哺育4日まで強制経口投与した結果、交尾率や受胎率への影響、分娩及び哺育状態の異常はみられず、産仔数や分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数等にも影響はなかった。また、仔の出生率や数、4日生存率、体重や形態等にも影響はなかった<sup>19)</sup>。この結果から、母ラット及び仔でNOAELを200 mg/kg/day以上とする。

イ) Swiss マウス雌 12 匹を 1 群とし、妊娠 8 日に 0、18、59、177 mg/kg を腹腔内投与し、妊娠 18 日に屠殺して母マウス及び胎仔への影響を調べた結果、投与に関連した影響はいずれの群にもなかった<sup>23)</sup>。

また、CD-1 マウス雌 4~11 匹を 1 群とし、0、15、59、148、296 mg/kg/day を妊娠 1 日から妊娠 17 日まで腹腔内投与し、妊娠 18 日に屠殺して影響を調べた。その結果、148 mg/kg/day 以上の群では投与後 3 分以内に運動失調が現れ、呼吸は浅くて速くなり、鼻からの分泌物や振戦がみられるようになったが、接触に対する反応はあり、正向反射は消失しなかった。これらの影響は約 10 分間継続し、20 分で完全に回復したが、296 mg/kg/day 群では 5/11 匹が死亡した。148 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低く、296 mg/kg/day 群で死亡の胎仔数は有意に多かったが、胎仔の数に影響はなく、外表系や内臓系、骨格系の異常の発生率に有意な増加もなかった。しかし、妊娠 8 日の未処置の雌から採取した胎仔 (5~12 匹/群) を 0、0.5、1、1.5、2 mM の濃度で本物質を添加した培養液中で 48 時間培養した結果、胎仔の頭臀長や頭長、卵黄嚢の直径、生存率、体節数等は濃度に依存して低下し、DNA、RNA、タンパク質の量も濃度に依存して減少した<sup>24)</sup>。

ウ) CD-1 マウス雌に 0、59、148、296、443 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで腹腔内投与し、各群の一部 (4~5 匹) を屠殺して胎仔への影響を調べた結果、296 mg/kg/day 以上の群で胎仔の体重は有意に低く、443 mg/kg/day 群で同腹仔数は有意に少なかった。また、各群 8 匹以上の仔を 8 週齢まで飼育した結果、296 mg/kg/day 以上の群の雄 (仔) 及び 443 mg/kg/day 群の雌 (仔) で 4~5 週齢頃から体重増加の有意な抑制を認め、443 mg/kg/day 群の雄 (仔) では脳、腎臓、精嚢の重量、血清テストステロン濃度、脳の DNA 量及びタンパク質量が有意に減少した。443 mg/kg/day 群の雌 (仔) では体重以外には腎臓重量の有意な減少がみられただけで、本物質投与による影響は雌よりも雄に強く現れた<sup>25)</sup>。

### ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気閾値として気中濃度で 0.00044 ppm、水溶液濃度で 0.00020 ppm とした報告<sup>26)</sup>、臭気閾値を 0.0008 mg/m<sup>3</sup> (0.00033 ppm) とした報告<sup>27)</sup> がある。また、我が国で三点比較式臭袋法によって測定された臭気閾値は 0.000032 ppm であったと報告されている<sup>28)</sup>。

イ) 本物質は少量では魚臭様、大量ではアンモニア様の強い臭いがあり、代謝されてトリメチルアミン *N*-オキシド (TMAO) に変化することで臭いはなくなるが、本物質を *N*-酸化する能力の低いヒトでは尿や呼気、汗などの体液に本物質が高濃度で含まれるため、体臭に起因した二次的な影響が問題になっている。しかし、これらの人達で本物質による直接的な影響があったとした報告は得られなかった。

また、本物質の塩酸塩 485 mg を経口投与し、翌週に 970 mg の塩酸塩を経口投与した男性ボランティア 4 人<sup>4)</sup>、本物質の塩酸塩 485 mg/週を 2 週間、さらに 972 mg/週を 2 週間経口投与した男性ボランティア 5 人<sup>6)</sup> では、投与に関連した影響はみられなかった。

ウ) 本物質を含む溶液が付着した数分後に石けんと水で洗い流した時でさえ、点状出血が皮膚に現れ、曝露部位には 1~2 時間の圧痛があり、2~3 時間後に軽微な皮膚の剥離がみられた<sup>22)</sup>。

エ) 事故で本物質が眼に入ったヒトでは角膜上皮に痂皮が生じたが、角膜や眼球の傷害を伴

わないで4~5日で治癒したと報告があった<sup>29)</sup>。この報告には本物質の量や濃度の報告がなかったが、ごく軽微な曝露であったと考えられた。

オ) ボランティア4人(女性1人)に3、6.5、40.6 mg/m<sup>3</sup>を日を替えながら4時間吸入させて眼への影響を検討した結果、40.6 mg/m<sup>3</sup>では角膜上皮と上皮下の小嚢腫に著明な浮腫があったが、角膜の厚さは浮腫によってわずかに増加しただけであった。40.6 mg/m<sup>3</sup>では全員に視野のぼやけがあり、3人で視力とコントラスト感度が低下した。6.5 mg/m<sup>3</sup>では2人の角膜に症状がみられ、1人で視力、3人でコントラスト感度が低下したが、3 mg/m<sup>3</sup>では角膜に症状はなく、1人に視力の低下がみられただけであった。この結果から、6.5 mg/m<sup>3</sup>では眼に計測可能な影響が生じると考えられた<sup>30)</sup>。

カ) 本物質濃度が0.1~8 ppmの範囲にあり、8時間の時間加重平均濃度が5 ppm未満の職場では、定期的な健康診断と生物学的なモニタリングの結果に影響はなかったが、20 ppm以上では上気道に中程度の刺激がみられたとした報告があった<sup>31)</sup>。

### (3) 発がん性

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      | -   |

#### 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<sup>32~34)</sup>、大腸菌<sup>34)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかった。チャ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た<sup>35)</sup>。

*in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった<sup>36)</sup>。

実験動物に関する発がん性の知見

本物質による実験動物での発がん性の有無について、知見は得られなかった。

なお、本物質の代謝物であるトリメチルアミン *N*-オキシド(TMAO)を0、0.08%の濃度で飲水に添加して雌雄各15匹のSprague-Dawleyラットに50週間投与し、その後生涯にわ

たって飼育した結果、腫瘍の発生増加はなかった。また、本物質 0.08%と亜硝酸ナトリウム 0.2%を添加した飲水を同様に投与した試験でも、腫瘍の発生増加はなかった<sup>37)</sup>。

ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性について、知見は得られなかった。

#### (4) 健康リスクの評価

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、中・長期毒性ウ)のラットの試験から得られた NOAEL 40 mg/kg/day (前胃組織の変性)を試験期間が短かったことから 10 で除した 4 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、中・長期毒性工)のラットの試験から得られた LOAEL 75 ppm (鼻腔粘膜の変性)を曝露状況で補正して 13 ppm (31 mg/m<sup>3</sup>)とし、試験期間が短かったことから 10 で除し、さらに LOAEL であるために 10 で除した 0.31 mg/m<sup>3</sup> が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。

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      | -                    | -                 | 4 mg/kg/day ラット | -   |
|         | 公共用水域・淡水 | 0.036 µg/kg/day 未満程度 | 0.68 µg/kg/day 程度 |                 | 590 |

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 0.036 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.68 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 4 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 (Margin of Exposure) は 590 となる。環境媒体から食物経由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。

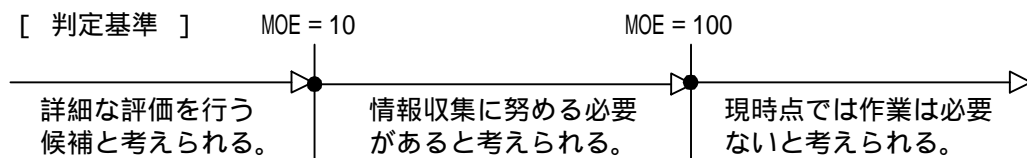
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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 | 0.007 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 | 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 | 0.31 $\text{mg}/\text{m}^3$ ラット | 2,800 |
|         | 室内空気 | -                                   | -                                 |                                 | -     |

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  $0.007 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度、予測最大曝露濃度は  $0.011 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であった。無毒性量等  $0.31 \text{mg}/\text{m}^3$  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 2,800 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



## 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、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、甲殻類、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<br>[µg/L]      | 生物名                                    | 生物分類 / 和名 | エンドポイント<br>/ 影響内容              | 曝露期間[日]<br>(試験条件等) | 試験の<br>信頼性 | 採用の<br>可能性 | 文献 No.   |
|-----|----|----|--------------------|--|-----------|--------------------------------|--------------------|------------|------------|----------|
| 藻類  |    |    | <b>56,000</b>      | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類       | NOEC<br>GRO (RATE)             | 3                  | A          | A          | 2)       |
|     |    |    | <b>&gt;100,000</b> | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類       | EC <sub>50</sub><br>GRO (RATE) | 3                  | A          | A          | 2)       |
|     |    |    | 150,000            | <i>Desmodesmus subspicatus</i>         | 緑藻類       | EC <sub>50</sub><br>GRO (RATE) | 3                  | E          | C          | 5)       |
| 甲殻類 |    |    | <b>8,000</b>       | <i>Daphnia magna</i>                   | オオミジンコ    | NOEC REP                       | 21                 | A          | A          | 2)       |
|     |    |    | <b>28,000</b>      | <i>Daphnia magna</i>                   | オオミジンコ    | EC <sub>50</sub> IMM           | 2                  | A          | A          | 2)       |
|     |    |    | 139,950            | <i>Daphnia magna</i>                   | オオミジンコ    | EC <sub>50</sub> IMM           | 2                  | E          | C          | 5)       |
| 魚類  |    |    | 25,000             | <i>Leuciscus idus</i>                  | コイ科       | LC <sub>50</sub> MOR           | 2<br>(pH調整あり)      | E          | C          | 5)       |
|     |    |    | <b>&gt;100,000</b> | <i>Oryzias latipes</i>                 | メダカ       | LC <sub>50</sub> MOR           | 4                  | A          | A          | 2)       |
|     |    |    | 610,000            | <i>Leuciscus idus</i>                  | コイ科       | LC <sub>50</sub> MOR           | 2<br>(pH調整なし)      | E          | C          | 5)       |
|     |    |    | 1,000,000          | <i>Oryzias latipes</i>                 | メダカ       | TLm MOR                        | 2                  | C          | C          | 1)-10132 |
| 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

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、REP (Reproduction): 繁殖

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

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)及び OECD テストガイドライン No. 201 (2006) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験にはトリメチルアミン塩酸塩が用いられ、設定試験濃度は0(対照区)、9.5、17、31、56、100 mg/L(公比1.8、トリメチルアミン換算)であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時に、それぞれ設定濃度の97~98%及び94~96%であった。最高濃度区においても50%を超える阻害が見られず、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100,000 µg/L超とされた。また速度法による72時間無影響濃度(NOEC)は、設定濃度に基づき56,000 µg/Lであった。

## 2) 甲殻類

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)及び OECD テストガイドライン No. 202 (2004) に準拠し、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。試験にはトリメチルアミン塩酸塩が用いられ、止水式で行われた。設定試験濃度は0(対照区)、4.4、8.8、18、35、70 mg/L(公比2.0、トリメチルアミン換算)であった。試験用水には、米国 ASTM の試験法(ASTM E729, 2007)に従った人工調製水(硬度166.5 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び試験終了時に、それぞれ設定濃度の100~101%及び96~98%であった。48時間半数影響濃度(EC<sub>50</sub>)は、設定濃度に基づき28,000 µg/Lであった。

また環境省<sup>2)</sup>は、OECD テストガイドライン No. 211 (2008) 及び OECD ガイダンス文書 No. 23 (2000) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験にはトリメチルアミン塩酸塩が用いられ、半止水式(毎日換水)で行われた。設定試験濃度は、0(対照区)0.51、1.3、3.2、8.0、20 mg/L(公比2.5、トリメチルアミン換算)であった。試験用水には、米国 ASTM の試験法(ASTM E729, 2007)に従った人工調製水(硬度166.5 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験中を通して設定濃度の91~105%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、設定濃度に基づき8,000 µg/Lであった。

## 3) 魚類

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)及び OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験にはトリメチルアミン塩酸塩が用いられ、半止水式(48時間後換水)で行われた。設定試験濃度は0(対照区)、100 mg/L(トリメチルアミン換算、限度試験)であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度44 mg/L、CaCO<sub>3</sub>換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験中を通して設定濃度の92~98%であった。被験物質曝露による試験生物の死亡は見られず、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。

## (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  | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72 時間 EC <sub>50</sub> ( 生長阻害 ) | 100,000 µg/L 超 |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i>                   | 48 時間 EC <sub>50</sub> ( 遊泳阻害 ) | 28,000 µg/L    |
| 魚類  | <i>Oryzias latipes</i>                 | 96 時間 LC <sub>50</sub>          | 100,000 µg/L 超 |

アセスメント係数：100 [ 3 生物群 ( 藻類、甲殻類及び魚類 ) 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 ( 甲殻類の 28,000 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 280 µg/L が得られた。

慢性毒性値

|     |  |                     |             |
|-----|--|---------------------|-------------|
| 藻類  | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72 時間 NOEC ( 生長阻害 ) | 56,000 µg/L |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i>                   | 21 日間 NOEC ( 繁殖阻害 ) | 8,000 µg/L  |

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

2つの毒性値の小さい方( 甲殻類の 8,000 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 80 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 80 µg/L を採用する。

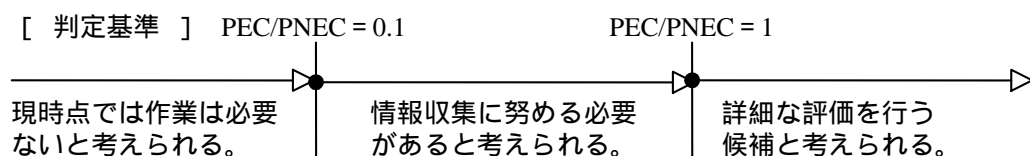
## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

| 水 質      | 平均濃度                    | 最大濃度 (PEC)        | PNEC    | PEC/<br>PNEC 比 |
|----------|-------------------------|-------------------|---------|----------------|
| 公共用水域・淡水 | 0.9 µg/L未満程度 (2012)     | 17 µg/L程度 (2012)  | 80 µg/L | 0.2            |
| 公共用水域・海水 | 0.9 µg/L未満の報告がある (2012) | 概ね1.2 µg/L (2012) |         | 0.02           |

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





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は 0.9  $\mu\text{g/L}$  未満程度であり、海水域では 0.9  $\mu\text{g/L}$  未満の報告があった。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 17  $\mu\text{g/L}$  程度であり、海水域では概ね 1.2  $\mu\text{g/L}$  であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.2、海水域では 0.02 となるため、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、生産量や排出源を考慮した環境中濃度や、魚類の慢性毒性に関する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) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 488-489.
- 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.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book:7.
- 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:56.
- 6) 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).
- 7) 通産省公報 (1980.12.25).
- 8) 通商産業省 (1980) : トリメチルアミンの分解度試験報告書.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Lyman WJ et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc pp. 7-4, 7-5, 8-12. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2013.8.5 現在)].
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) von Oepen B., Kördel W., Klein W. (1991) : Sorption of nonpolar and polar compounds to soils: Processes, measurements and experience with the applicability of the modified OECD-Guideline 106. Chemosphere. 22(3-4):285-304.
- 14) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 15) 経済産業省 (2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(22年度実績)について, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H22jisseeki-matome-ver2.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseeki-matome-ver2.html), 2012.3.30 現在).
- 16) 経済産業省 (2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(23年度実績)について, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H23jisseeki-matome.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseeki-matome.html), 2013.3.25 現在).
- 17) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成16年度実績)の確報値([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在).

- 18) シーエムシー出版(2009)：内外化学品資料 2009 年度版 E ファイル：E36-01 - E36-08.;シーエムシー出版(2010)：内外化学品資料 2010 年度版 E ファイル：E36-01 - E36-08.;シーエムシー出版(2011)：内外化学品資料 2011 年度版 E ファイル：E36-01 - E36-08.;シーエムシー出版(2012)：内外化学品資料 2011 年度版 E ファイル：E36-01 - E36-08.;シーエムシー出版(2013)：内外化学品資料 2013 年度版 E ファイル：E36-01 - E36-08.
- 19) 化学工業日報社 (2013)：16313 の化学商品.
- 20) 食品安全委員会 (2010)：添加物評価書 トリメチルアミン,  
( <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20091130001>, 2013.11.24 現在 ).

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2013)：平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 環境庁環境保健部保健調査室 (1992)：平成 3 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 4) 環境省水・大気環境局水環境課 (2013)：平成 24 年度要調査項目測定結果.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987)：昭和 61 年度化学物質環境汚染実態調査.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Al-Waiz, M. and S.C. Mitchell (1991): The fate of trimethylamine in the rat. *Drug Metabol. Drug Interact.* 9: 41-48.
- 2) Smith, J.L., J.S. Wishnok and W.M. Deen (1994): Metabolism and excretion of methylamines in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125: 296-308.
- 3) Nnane, I.P. and L.A. Damani (2001): Pharmacokinetics of trimethylamine in rats, including the effects of a synthetic diet. *Xenobiotica.* 31: 749-755.
- 4) Al-Waiz, M., S.C. Mitchell, J.R. Idle and R.L. Smith (1987): The relative importance of N-oxidation and N-demethylation in the metabolism of trimethylamine in man. *Toxicology.* 43: 117-121.
- 5) Al-Waiz, M., S.C. Mitchell, J.R. Idle and R.L. Smith (1987): The metabolism of <sup>14</sup>C-labelled trimethylamine and its N-oxide in man. *Xenobiotica.* 17: 551-558.
- 6) Lundh, T., B. Akesson and S. Skerfving (1995): Effect of dietary intake of trimethylamine on human metabolism of the industrial catalyst dimethylethylamine. *Occup. Environ. Med.* 52: 478-483.
- 7) Kenyon, S., P.L. Carmichael, S. Khalaque, S. Panchal, R. Waring, R. Harris, R.L. Smith and S.C. Mitchell (2004): The passage of trimethylamine across rat and human skin. *Food Chem. Toxicol.* 42: 1619-1628.
- 8) Lang, D.H., C.K. Yeung, R.M. Peter, C. Ibarra, R. Gasser, K. Itagaki, R.M. Philpot and A.E. Rettie (1998): Isoform specificity of trimethylamine N-oxygenation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450 enzymes: selective catalysis by FMO3. *Biochem. Pharmacol.* 56: 1005-1012.

- 9) Zeisel, S.H., K.A. daCosta, M. Youssef and S. Hensey (1989): Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: dose-response relationship. *J. Nutr.* 119: 800-804.
- 10) Zhang, A.Q., S.C. Mitchell and R.L. Smith (1999): Dietary precursors of trimethylamine in man: a pilot study. *Food Chem. Toxicol.* 37: 515-520.
- 11) Humbert, J.A., K.B. Hammond and W.E. Hathaway (1970): Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. *Lancet.* 2: 770-771.
- 12) Mitchell, S.C. and R.L. Smith (2001): Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab. Dispos.* 29: 517-521.
- 13) 山崎浩史, 藤枝正輝, 富樫正浩, P. Ujjiin, 中山佳都夫, 斎藤鉄也, 鎌滝哲也 (2003): アジアで見出した魚臭症候群患者のトリメチルアミン代謝の変動要因. 日本薬物動態学会年会講演要旨集. 18: 23-24.
- 14) Shimizu, M., H. Fujita, T. Aoyama and H. Yamazaki (2006): Three novel single nucleotide polymorphisms of the FMO3 gene in a Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 21: 245-247.
- 15) 清水万紀子 (2009): 化学物質の生体内運命に影響を及ぼす薬物代謝酵素の個人差。—トリメチルアミンとフラビン含有酸素添加酵素に着目して— . *Yakugaku Zasshi.* 129: 1351-1356.
- 16) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2013.12.10 現在).
- 17) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 0206. Trimethylamine.
- 18) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 1484. Trimethylamine (40% aqueous solution).
- 19) 化学物質点検推進協議会(2001):トリメチルアミンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 44-59.
- 20) Amooore, J.E., M.R. Gumbmann, A.N. Booth and D.H. Gould (1978): Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chem.Senses.* 3: 307-317.
- 21) Kinney, L.A., B.A. Burgess, H.C. Chen and G.L. Kennedy Jr. (1990): Inhalation toxicology of trimethylamine. *Inhal. Toxicol.* 2: 41-51.
- 22) Rotenberg, IuS. and F.D. Mashbits (1967): On the toxic effect of low trimethylamine concentrations. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 11: 26-30. (in Russian).
- 23) Varma, D.R., I. Guest, S. Smith and S. Mulay (1990): Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 30: 1-14.
- 24) Guest, I. and D.R. Varma (1991): Developmental toxicity of methylamines in mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* 32: 319-330.
- 25) Guest, I. and D.R. Varma (1993): Selective growth inhibition of the male progeny of mice treated with trimethylamine during pregnancy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 71: 185-187.
- 26) Amooore, J.E. and E. Hautala (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3: 272-290.
- 27) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.

- 28) 永田好男 (2003): 三点比較式臭袋法による閾値測定. In: 環境省(2003): においとかおりの測定法に関する国際ワークショップ. pp.118-127.
- 29) Friemann, W. and W. Overhoff (1956): Keratitis as occupational disease in oil herring fishers. Klin. Monbl. Augenheilkd. Augenarztl. Fortbild. 128: 425-438. (in German).
- 30) Järvinen, P., K. Engström, V. Riihimäki, P. Ruusuvaara and K. Setälä (1999): Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. Occup. Environ. Med. 56: 1-5.
- 31) AIHA (1980): Workplace environmental exposure level guide. Trimethylamine. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 41: A35-37.
- 32) NTP (1982): National Toxicology Program. Database Search Application. Search Results for 75-50-3.  
[http://tools.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=75-50-3](http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=75-50-3). (2013.12.10 現在).
- 33) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen. 8(Suppl. 7): 1-119.
- 34) 化学物質点検推進連絡協議会(2001): トリメチルアミンの細菌を用いる復帰変異試験. 化学物質毒性試験報告. 8: 60-64.
- 35) 化学物質点検推進連絡協議会(2001): トリメチルアミン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. 化学物質毒性試験報告. 8: 65-69.
- 36) 食品安全委員会添加物専門調査会 (2010): (案) 添加物評価書. トリメチルアミン.
- 37) Lijinsky, W. and H.W. Taylor (1977): Feeding tests in rats on mixtures of nitrite with secondary and tertiary amines of environmental importance. Food Cosmet. Toxicol. 15: 269-274.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「AQUIRE」

10132 : Tonogai, Y., S. Ogawa, Y. Ito, and M. Iwaida (1982): Actual Survey on TLM (Median Tolerance Limit) Values of Environmental Pollutants, Especially on Amines, Nitriles, Aromatic Nitrogen Compounds. J.Toxicol.Sci. 7(3):193-203.

##### 2) 環境省 (2011) : 平成 22 年度 生態影響試験

3) (独) 国立環境研究所報告書 ; 該当なし

4) その他 ; 該当なし

5) OECD High Production Volume Chemicals Program (2012) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Profile, Tertiary Amines.