

[6] *N*-ニトロソジメチルアミン

本物質は、第10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、新たに環境実測データ（大気、水質）が得られ、また、諸外国機関において健康リスクについて吸入の知見による評価値が発表されたため、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： *N*-ニトロソジメチルアミン

(別の呼称： NDMA)

CAS 番号： 62-75-9

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

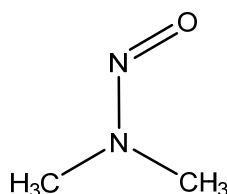
RTECS 番号： IQ0525000

分子式： C₂H₆N₂O

分子量： 74.08

換算係数： 1 ppm = 3.03 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色の液体である¹⁾。

融点	< 25°C ²⁾
沸点	146°C (101 kPa) ³⁾ 、151~153°C ⁴⁾ 、 154°C (101 kPa) ⁵⁾ 、153°C ⁶⁾ 、152°C ⁶⁾
密度	1.0048 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	730 Pa (25°C) ³⁾ 、1,080 Pa (25°C) ⁶⁾ 、 360 Pa (20°C) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.57 ^{5), 8)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1 × 10 ⁶ mg/L ⁵⁾

(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

本物質が50%以上残留したとの報告がある (試験期間：2週間、分析法：比色法)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $2.5 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)²⁾

半減期： 2.1 ~ 21 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、一日は 12 時間として計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $< 3.0 \times 10^{-20} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)²⁾

半減期： $> 0.24 \sim > 1.5 \text{ 年}$ (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し計算)

加水分解性

湖水中では分解しないとの報告がある (試験期間：108 日、30°C)⁹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 3.2 (BCFBFAF¹¹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 23 (KOCWIN¹²⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量・輸入量等の情報は、得られなかった。

本物質は、ある範囲の pH 条件下において硝酸塩や亜硝酸塩、アミンを利用する産業プロセスにおいて、副生成物として生成される¹³⁾。本物質は、ゴム工業、皮なめし、農薬製造業、食品加工、鋳物業、染料業などの工業廃水に含まれる可能性がある¹³⁾。

本物質は、前駆物質 (ジメチルアミン及び亜硝酸塩) を含む食品の加熱により生成する¹⁴⁾。また本物質は、夜間、大気中でジメチルアミン (DMA) と窒素酸化物の反応により生成する可能性がある¹³⁾。日光による NDMA の光分解半減期は 0.5~1.0 時間との報告がある¹³⁾。

なお、我が国の水環境は、①下水流入水 (工場排水そのものにも含まれる)、②クロラミン処理による生成、③黄ばみ防止剤のオゾン処理による生成による汚染が確認されているとの報告がある¹⁵⁾。

② 用途

本物質は、過去にロケット燃料製造の中間体、土壌の硝化阻害剤、ゴムやポリマーの製造における可塑剤、繊維やプラスチック工業における溶剤、酸化防止剤、共重合体の軟化剤、潤滑油の添加剤に使われていた¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

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ほか、水道水質基準の要検討項目に位置づけられている。

ニトロソアミン類は、人健康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 Model¹⁾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 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	7.7	0.0	0.3	1.3
水 域	25.6	99.2	22.6	36.7
土 壤	66.7	0.4	77	61.9
底 質	0.1	0.3	0.1	0.1

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 ^{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	0.00051	0.00062	0.00019	0.0023	0.0000075	19/19	全国	2019	2)
		0.0026	0.027	0.0007	0.30^{e)}	0.000017	12/12	全国	2015	3)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	1/7	全国	2012	4)
		— ^{d)}	— ^{d)}	<0.001	<0.001	0.001	0/7	全国	2011	5)
		— ^{d)}	— ^{d)}	<0.001	0.002	0.001	4/8	全国	2010	5)

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	
地下水	<0.001	0.0012	<0.001	0.003	0.001	3/8	全国	2009	6)	
地下水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/15	全国	2000	7)	
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.00041	0.00088	0.00012	0.0081	0.000024	25/25	全国	2019	2)
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/40	全国	2011	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/65	全国	2000	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/19	全国	1989	9)
公共用水域・海水	μg/L	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000024	1/1	大阪府	2019	2)
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/7	全国	2011	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/11	全国	2000	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	1/14	全国	1989	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.001	0.002	<0.0001	0.0077	0.0001	17/19	全国	1989	9)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.00049	0.00071	<0.0001	0.0027	0.0001	13/14	全国	1989	9)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/18	全国	1989	9)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0007	0.0005	1/13	全国	1989	9)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	徳島県	1989	9)

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線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) 上位2番目の濃度は0.0028 μg/m³であり、2桁低い値であった。

d) 報告されていない。

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 ^{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 ^{c)}	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	0.0004	0.0004	0.0004	0.0004	0.0002	1/1	神奈川県	1982	10) ^{d)}
飲料水	μg/L	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0005	0.0004	1/17	大阪府	2010	11)
		—	—	<0.0010	0.0083	0.0010	—	全国	2010	12)
		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	大阪府	2010	13)
		<0.001	<0.001	<0.001	0.0012	0.001	2/14	大阪府	2009	14) ^{e)}
		0.00075	0.0012	<0.0004	0.0037	0.0004	9/14	大阪府	2009	14) ^{f)}
		0.0016	0.0016	0.0016	0.0016	0.0010	1/1	大阪府	2009	15)

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	
地下水	μg/L	0.0011	0.0011	0.0011	0.0011	0.0010	1/1	大阪府	2008	15)
		—	—	<0.0010	0.0022	0.0010	10/31	全国	2007	16) ^{e)}
		—	—	<0.0010	<u>0.010</u>	0.0010	5/28	全国	2007	16) ^{f)}
		<0.0010	<0.0010	<0.0010	<0.0010	0.0010	0/1	大阪府	2007	17)
		<0.0010	<0.0010	<0.0010	<0.0010	0.0010	0/1	大阪府	2006	17)
		<0.0010	<0.0010	<0.0010	<0.0010	0.0010	0/3	大阪府	2006	18)
		<u>0.0014</u>	0.0019	0.0006	<u>0.0052</u>	0.0005	7/7	東京都	2010	19)
地下水	μg/L	0.0008	0.0011	<0.0005	0.0032	0.0005	13/16	東京都	2009	19)
	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u>0.14</u>	0.14	0.11	<u>0.19</u>	0.0001	7/7	京都府、 大阪府	2013	20)
		0.031	0.047	0.011	0.12	0.0001	7/7	京都府、 大阪府	2012	20)
		0.0030	0.0030	0.0021	0.0036	0.0010	8/8	淀川水系	2011	21)
		0.0032	0.0071	<0.0010	0.051	0.0010	12/13	淀川水系	2010	21)
		0.0032	0.0035	0.0020	0.0050	0.0010	2/2	淀川及び 利根川	2010	12)
		0.002	0.003	<0.001	0.009	0.001	10/14	淀川水系	2010	13)
		0.0022	0.0026	0.0006	0.0033	0.0005	6/6	東京都	2010	19)
		0.006	0.006	0.004	0.011	0.001	9/9	淀川水系	2009	13)
		<u>0.0077</u>	0.071	0.0010	<u>1.1</u>	0.0010	21/21	群馬県	2009	22)
		0.0012	0.0017	<0.0005	0.0034	0.0005	7/9	東京都	2009	19)
		0.0015	0.0015	0.0010	0.0019	0.0010	8/8	利根川	2008	23)
		0.0032	0.0052	<0.0010	0.0092	0.0010	3/4	京都府	2008	15)
		0.0013	0.0020	<0.001	0.0044	0.001	2/3	淀川水系	2008	24)
		— ^{g)}	— ^{g)}	<0.0010	0.0025	0.0010	— ^{g)}	利根川流域	2008	25)
		0.0030	0.0065	<0.0010	0.088	0.0010	23/26	淀川水系	2007	26)
		0.0029	0.0047	0.0012	0.011	0.0010	3/3	淀川水系	2007	27)
		0.0043	0.0044	0.0040	0.0047	0.0010	2/2	淀川及び 利根川	2007	28)
		0.0013	0.0016	<0.0010	0.0024	0.0010	3/4	淀川水系	2006	17)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/4	新潟県	2000	29)
	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									

- 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) 海外の化学製品製造施設周辺の大気調査において最大値0.230 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ は施設周辺地域で検出され、その地域の外では0.079 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が最大値との報告がある³⁰⁾。
 d) 表中の濃度データは陰膳方式における一般家庭の調査結果。同一文献で報告されているマーケットバスケット方式における調査の一日摂取量は、0.087 $\mu\text{g}/\text{day}$ (3月)、0.054 $\mu\text{g}/\text{day}$ (5月)。本物質は食品の加熱調理により生成する可能性があるため、陰膳方式、マーケットバスケット方式の調査結果は環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。
 e) 夏季調査結果。
 f) 冬季調査結果。
 g) 報告されていない。

(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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、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	0.0026 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2015)	
		室内空気	データは得られなかった	
	水質	飲料水	0.001 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2012)	
		地下水	過去のデータではあるが 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2000) (過去の限られた地域で 0.0014 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2010))	
		公共用水域・淡水	0.00041 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2019) (限られた地域で 0.14 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2013)) (過去の限られた地域で 0.0077 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2009))	
	食物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.0005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満程度 (1989)、貝類：過去のデータではあるが 0.0005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満の報告がある (1989))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.00064 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度)	
		土壌	データは得られなかった	
	最大値	大気	一般環境大気	0.30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2015)
			室内空気	データは得られなかった
		水質	飲料水	0.001 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2012) (過去の限られた地域で 0.010 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(2007))
地下水			過去のデータではあるが 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2000)	
公共用水域・淡水			0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度 (限られた地域で 0.0056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度の報告がある) (過去の限られた地域で 0.00031 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度の報告がある)	

	媒体	濃度	一日曝露量
最 大 値	公共用水域・淡水	(過去の限られた地域で 0.0052 µg/L 程度の報告がある (2010)) 0.0081 µg/L 程度 (2019) (限られた地域で 0.19 µg/L 程度の報告がある (2013)) (過去の限られた地域で 1.1 µg/L 程度の報告がある (2009))	(過去の限られた地域で 0.00021 µg/kg/day 程度の報告がある) 0.00032 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.0076 µg/kg/day 程度の報告がある) (過去の限られた地域で 0.044 µg/kg/day 程度の報告がある)
	食物	データは得られなかった (魚類: 過去のデータではあるが 0.0007 µg/g 程度 (1989)、貝類: 過去のデータではあるが 0.0005 µg/g 未満の報告がある (1989))	データは得られなかった (魚介類: 過去のデータではあるが 0.00089 µg/kg/day 程度)
	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濃度(曝露量)を示す。

2) 魚介類からの一日摂取量の推定には、国民健康・栄養調査報告³¹⁾の一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.3 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 0.0026 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.30 µg/m³ 程度となった。

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	0.00078	0.090	
	室内空気			
水質	飲料水	<0.00004	0.00004	
		参考値 a), b)	(0.0004)	
	地下水	参考値 b)	(<0.0008)	(<0.0008)
		参考値 a), b)	(0.000056)	(0.00021)
		公共用水域・淡水	0.000016	0.00032
		参考値 a)	(0.0056)	(0.0076)
参考値 a), b)		(0.00031)	(0.044)	
食物				
	参考値 (魚介類) b), c)	(<0.00064)	(0.00089)	
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。

3) 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。

b) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量。

c) 魚介類 (魚類中濃度と魚類等の平均一日摂取量及び貝類濃度と貝類の平均一日摂取量) から推定した曝露量。

経口曝露については、表 2.4 に示すとおり、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで飲料水からのみ摂取すると仮定した場合には、平均曝露量は 0.00004 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00004 µg/kg/day 程度となり、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 0.000016 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.00032 µg/kg/day

程度となった。

なお、過去の限られた地域を対象に調査した飲料水の実測データから算定した経口曝露量は、最大 0.0004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の報告がある。公共用水域・淡水では限られた地域を対象に調査したデータから算定した経口曝露量は最大 0.0076 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度、過去（10年以上前）のデータではあるが限られた地域を対象に調査したデータから算定した経口曝露量は最大 0.044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は食品の加熱調理により生成する可能性があるため、陰膳方式、マーケットバスケット方式の調査結果は環境に由来する経口曝露量の算出には採用せず、参考として魚介類の実測データから算出する。過去のデータではあるが、魚類中濃度の最大値（0.0007 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）及び貝類濃度の最大値（0.0005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満）とそれらの平均一日摂取量（魚類等 61.3 g/人/day（総数）、貝類 2.8 g/人/day（総数）³¹⁾）によって推定した食物からの経口曝露量は魚類摂取による曝露量（0.00086 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ）と貝類摂取による曝露量（0.000028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満）を合計し最大 0.00089 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となる。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量 0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を加えると、最大 0.0012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 2.5 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は 0.0081 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となり、同海水域は 0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

なお、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・淡水で 0.19 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告があり、過去（10年以上前）の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・淡水で 1.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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	0.00041 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2019) [限られた地域で 0.14 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 0.0077 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(2009)]	0.0081 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2019) [限られた地域で 0.19 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 1.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある(2009)]
海 水	0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2011)	0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2011)

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

本物質は、第10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、新たに環境実測データ（大気、水質）が得られ、また、諸外国機関において健康リスクについて吸入の知見による評価値が発表されたため、改めて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

ラットに本物質 50 mg/kg を経口投与した結果、血液、肝臓、腎臓中の本物質濃度は 60 分でピークに達した後に減少して 4 時間以内に全て消失し、24 時間で投与量の約 1.3% の本物質が尿中に排泄された。10 mg/kg の投与では 30 分後にピーク濃度に達して 3 時間以内に消失し、24 時間の尿中から本物質は検出されなかった¹⁾。また、50 mg/kg を経口投与したラットでは 24 時間で投与量の 1.7% の本物質が尿中に排泄されたが、糞中から本物質は検出されなかった²⁾。

¹⁴C でラベルした本物質（2 mg/kg）を経口投与したラットの 15 分後の胃腸内容物には投与量の 2% 未満の放射活性しかなく、肝 DNA のメチル化量は投与量（～10 mg/kg）に比例して増加したことから、10 mg/kg までの投与量では経口吸収は飽和しなかったと考えられた³⁾。

ラットに 5 mg/kg を経口投与した結果、2 時間で約 35%、6 時間で約 50% の放射活性が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄された⁴⁾。ラットに 5 mg/kg を静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与した結果、7 時間で呼気中（¹⁴CO₂）に 54～55%、24 時間で尿中に 7.0～8.9% の放射活性が排泄され、同量の経口投与では 48% が呼気中（¹⁴CO₂）に、5.7% が尿中に排泄されており、投与経路による大きな差はなかったが、幽門部を結紮して経口投与すると呼気中への排泄は 28.5% へと大きく減少した。また、両端を結紮したラットの胃及び小腸内に ¹⁴C でラベルした本物質を注入して消失状況を観察した結果、小腸の放射活性は 20 分で 10% 未満となったが、胃では 60～95% が残存しており、飢餓ラットに比べて餌を与えたラットの方が胃からの消失は遅かった⁵⁾。

吸入時の定量的な体内動態を検討した報告はなかったが、気管内挿管して本物質を吸入させたラットの尿から、わずかながら本物質が検出されており^{6,7)}、ヒトの腹部表皮を用いた透過試験では、3 時間で 1～4% の本物質が皮膚を透過した⁸⁾。

¹⁴C でラベルした本物質 0.6 mg/kg を静脈内投与したラットの血液中では本物質及び放射活性は 2 相性で急速に減少し、第 2 相の半減期は本物質で 10.7 分、放射活性で 24.1 分であり、1 mg/kg の経口投与の場合には本物質で 14.5 分、放射活性で 56.7 分であった⁹⁾。ハムスターに 0.3 mg/kg を静脈内投与、2.8 mg/kg を経口投与した場合もほぼ同様の半減期であったが、経口投与時の放射活性のみが 60 分の観察時間内にほとんど減少しなかった⁹⁾。また、約 1 mg/kg の静脈内投与でラットは 5.2%（24 時間で 3.6%）、ハムスターは 31%（24 時間で 23%）の放射活性を 72 時間で尿中に排泄したが、どちらの尿からも本物質は検出されなかった^{9,10)}。

ラットに 50 mg/kg を静脈内投与して 0.5～4 時間後に血液や肝臓、腎臓、脾臓、脳などの本物質濃度を測定した結果、これらの間に大きな濃度差はなかった²⁾。また、本物質の代謝を阻害させたラットに ¹⁴C でラベルした本物質を静脈内投与して 30 分後の放射活性の体内分布をオートラジオグラムで見ると、組織や体液ではほぼ一様に分布していた。一方、未処置のマウスでは 1 分後から肝臓で最も高い放射活性がみられ、次いで腎皮質の放射活性が高く、その他の組織ではほぼ同様であったが、30 分後からは肝臓、腎臓以外にも造血臓器やリンパ系、胃腸管粘膜、脾臓、唾液腺で高い放射活性がみられるようになり、¹⁴C でラベルしたホルムアルデヒドを投与

した時にみられた分布パターンに一致するものであった¹¹⁾。

本物質はチトクローム P-450 (CYP2E1) を介した α -水酸化による主要な代謝経路と 15~30% の代謝に関与する脱ニトロソ化による代謝経路で代謝されると考えられている。 α -水酸化経路では、本物質の α 位の炭素が水酸化を受けて不安定な中間体の α -ヒドロキシメチルニトロソアミンとなり、さらに代謝されてホルムアルデヒドと不安定で反応性の高い中間体のメチルジアゾニウムイオンとなり、メチルジアゾニウムイオンは窒素を放出して DNA や RNA、タンパク質などと付加体を生成する。脱ニトロソ化の経路では本物質は N-メチルホルムアルジミンと一酸化窒素になり、さらに代謝されてホルムアルデヒドとメチルアミン、亜硝酸塩になり、ホルムアルデヒドは最終的に CO₂ とギ酸塩になる。脱ニトロソ化代謝経路の毒性は相対的に低く、本物質の毒性は主に α -水酸化の代謝経路によると考えられている^{9, 12, 13, 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	26 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	37 mg/kg
ハムスター	経口	LD ₅₀	28 mg/kg
モルモット	経口	LDLo	25 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	10 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	20 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	78 ppm [257mg/m ³] (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	57 ppm [188mg/m ³] (4hr)
イヌ	吸入	LCLo	16 ppm [53 mg/m ³] (4hr)

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、肝臓に影響を与えて黄疸を生じることがある。吸入すると咽頭痛や咳、吐き気、下痢、嘔吐、頭痛、脱力感を生じ、経口摂取ではこれらの症状に加えて胃痙攣を起こすこともある。皮膚に付いたり、眼に入ると発赤や痛みを生じる¹⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) 雄の Wistar ラット、Hartley モルモット、トカゲを 1 群 10 匹、ネコ、サバンナモンキー、Aylesbury アヒルを 1 群 6 匹として本物質 50 mg/kg を強制経口投与した結果、ラット、モルモット、ネコで衰弱や呼吸障害、体重減少などがみられ、ネコの 33% が死亡したが、サルやトカゲ、アヒルでは一般状態や体重に影響はなかった。死亡時又は 30 時間後の剖検ではラットやモルモットの肝臓は暗赤色で非常に脆弱化しており、腹腔内には出血もあった。ネコでは腹膜内への重度の出血と腹水がみられ、サルの肝臓も鮮紅色を帯びて拡大しており、相対肝臓重量は有意に高かった。ALP はラット、モルモット、ネコで有意に高かった。

同様にして 5 mg/kg/day を 5~11 日間投与した結果、ラットの 30%、モルモットの 40%、ネコの 66.6%、サルの 50% が死亡し、平均生存日数はモルモット及びネコで 5 日、ラットで 9 日、サルで 11 日であり、ラット、モルモット、ネコで体重減少と肝臓相対重量の有意

な減少を認めた。また、ラット、モルモット、ネコ、サルの AST、ALT、ALP は有意に上昇したが、トカゲ、アヒルの肝臓に影響はなかった¹⁷⁾。

1 mg/kg/day の 30 日間強制経口投与では、ネコの 50%が死亡し、ネコで体重減少、ラット、モルモットで体重増加の有意な抑制がみられ、ラット、モルモット、ネコで AST、ALT は有意に上昇した。トカゲの体重増加にも抑制がみられ、ALT は有意に上昇した。ラット、モルモット、ネコ、サルの肝臓で小葉中心性肝実質の壊死がみられ、ネコで最も著明であった。また、これらの動物では壊死の他にもうっ血や白血球浸潤、肝細胞の空胞化や核濃縮、核溶解などもみられた¹⁷⁾。

これらの結果から、ラット、モルモット、ネコ、サルで LOAEL を 1 mg/kg/day とするが、ネコでは 50%が死亡していたことに留意が必要である。

イ) ラット (系統等不明) に 0、0.0075%の濃度 (0、3.8 mg/kg/day 程度) で餌に添加して 12 週間投与した結果、0.0075%群で体重の減少を認め、剖検時には 0.0075%群の肝臓でうっ血や組織の脆弱化がみられたが、他の臓器ではうっ血を除いて外観に影響はなかった。肝臓組織の検査では、0.0075%群で投与第 1 週後に中心静脈周囲の肝細胞で好酸性の壊死像が散見されるようになり、2 週後には壊死の領域は出血を伴って小葉の 1/2~1/3 にまで広がり、レチクリン構造の崩壊がみられた。4~8 週には壊死及び出血の領域は小葉のほぼ全域にまで広がり、軽度の再生反応がみられるようになった。12 週になると出血は減少して新たなものはなくなり、壊死の領域も縮小したが、種々の大きさの再生結節が現れ、その幾つかはレチクリン線維で囲まれて偽小葉を形成しており、奇怪多核肝細胞と多数の分裂像からなる著明な再生能の亢進がみられた。なお、タンパク質、シスチン、コリンのそれぞれを増強した餌に代えて同様に混餌投与した場合には肝臓の傷害は軽かったものの再生能の亢進はより強く現れた。一方、タンパク質、シスチン、コリンのそれぞれを欠乏させた餌で混餌投与した場合には肝細胞への影響はより強く現れたが、再生反応はほとんどなかった¹⁸⁾。この結果から、LOAEL を 0.0075% (3.8 mg/kg/day 程度) とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、0.00001、0.0001、0.001%の濃度で 96 週間混餌投与した結果、一般状態や体重への有意な影響はなかったが、68 週以降から 0.0001%以上の群の雄で腫瘍による死亡率の増加にともなって軽度の体重減少がみられ、0.001%群の雌で肝臓の絶対及び相対重量、雌雄で脾臓重量に明瞭な増加を認めた。また、0.001%群の雌雄で赤血球数の減少を伴った白血球数の増加がみられたが、AST や ALT、ALP などに差はなかった。肝臓では 0.0001%以上の群で腫瘍を含む病変がみられ、結節性過形成の発生率は 0.0001%群の雄で 6.7%、雌で 35.3%、0.001%群の雄で 35.3%、雌で 44.4%であった。腎盂炎が対照群を含む全群にみられたが、その発生率及び症状は 0.001%群の雄で顕著であった。なお、0.001%群でみられた脾臓重量の増加は白血病の発生に関連した影響と考えられた¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.00001% (0.005 mg/kg/day 程度) とする。

エ) Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹 (対照群のみ雌雄各 240 匹) を 1 群とし、0.033~16.896 ppm (0.001~0.697 mg/kg/day) の 15 濃度段階で生涯にわたって飲水投与した結果、肝腫瘍の発生に伴う用量に依存した死亡率の増加がみられ、最高用量群では雌雄の全数が 1 年以

内に死亡した。体重に有意な差はなく、肝臓では非腫瘍性の病変として肝細胞の収縮や結節性過形成、巨大細胞などがみられ、それらの発生率には有意な増加傾向があった^{20, 21)}。しかし、得られた結果は肝腫瘍発生の影響を強く受けていたことから、NOAEL等の判断はしなかった。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 36 匹を 1 群とし、0、0.12、0.6、3 mg/m³ を 207 日間 (4~5 時間/日、4 日/週) 吸入させ、その後 1,200 日まで生涯にわたって飼育観察した結果、3 mg/m³ 群では 580 日までに全匹が死亡し生存期間の中央値は対照群よりも 9 ヶ月も短く、体重増加の抑制に続いて体重の減少もみられた。0.6 mg/m³ 以上の群では半数以上に鼻腔の腫瘍がみられ、0.12 mg/m³ 群でも約 1/3 に鼻腔の腫瘍がみられた²²⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) CD-1 マウス雌 20 匹を 1 群として 0、0.00001% の濃度で飲水に添加した本物質を 75 日間投与し、その後、飲水投与を続けながら未処置の雄と交尾させ、妊娠、授乳期を通して投与した結果、0.00001% 群で受胎に要した平均日数は 3 日長く、死産の胎仔と 2 日以内に死亡した新生仔を合わせた仔の死亡率は有意に高かった。また、離乳時の雄の数は雌の倍 (性比 2:1) であり、雄は雌に比べて有意に多かった。なお、死産の胎仔及び死亡した新生仔で主要臓器の外観や組織に影響はなかった²³⁾。この結果から、母マウス及び仔で LOAEL を 0.00001% (0.02 mg/kg/day 程度) とする。

イ) C3H マウス雌 3 匹を 1 群とし、妊娠 16 日又は 19 日に 37 mg/kg を腹腔内投与した結果、どちらも全数の胎仔が死亡した²⁴⁾。

ウ) 妊娠 13、14、16、18 日の Holtzman ラット雌に 0、20 mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 2 日の胎仔体重は妊娠 13 日投与の 20 mg/kg 群、妊娠 18 日投与の 20 mg/kg 群で有意に低かった。また、15 mg/kg 又は 20 mg/kg の単回投与では、非妊娠の雌及び妊娠 16 日までの雌で死亡はなかったが、妊娠 18 日の投与では 15 mg/kg 群で 9.4%、20 mg/kg 群で 35.3% が死亡した²⁵⁾。

エ) Wistar ラット雌 2 匹に 0.02% の濃度 (10 mg/kg/day 程度)、6 匹に 0.01% の濃度 (5 mg/kg/day 程度) で妊娠初期から混餌投与した結果、0.02% 群の 1 匹が妊娠 19 日に死亡し、0.01% 群の 4 匹も妊娠 20 日に屠殺した際には全胎仔を再吸収していた。このため、残りのラットも屠殺して調べたところ、数匹の生存胎仔がみられただけであった。1 匹の胎仔の肝臓ではプラズマ細胞や好酸球、マクロファージ、好中球、リンパ球が集簇した大きな塊が門脈や肝静脈の周囲に複数みられたが、残りの胎仔の肝臓の外観は正常であった。また、雌 4 匹に 0.005% の濃度で妊娠 1 日から出産 1 ヶ月後まで混餌投与して授乳している仔の肝臓を頻繁に注意深く調べたが、いずれも変化はみられなかった²⁶⁾。なお、肝臓への影響を主眼とした報告であったため、0.005% 群の出産状況や仔の生存状況等についての記載はなかった。

オ) 雌ラット (系統不明) 6 匹以上を 1 群とし、妊娠 1 日から妊娠 15 日の各妊娠日に 30 mg/kg を単回強制経口投与し、妊娠 17~21 日の間に胎仔の状況を調べた結果、胎仔 (胚) の死亡率は妊娠 5 日、8 日、14 日、15 日に投与した群以外は対照群よりも高く、特に妊娠 10 日投与群では約 60%、妊娠 12 日投与群では約 40% の高い死亡率であった。また、妊娠第 1 週、第 2 週、第 3 週の各 7 日間に毎日 1 mg/匹を強制経口投与した結果、第 1 週投与群及び第 2 週投与群で胎仔 (胚) の死亡率は 37~40% であったが、第 3 週投与群での致死作用はみられなかった。全妊娠期間に毎日 0.5 mg/匹を投与した群では胎仔 (胚) の死亡率は約 20% であった²⁷⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 約 1 年半の間に少なくとも 4 回以上、1 回当たり 250~300 mg の本物質 (合計で 1.5 g 未満) を密かに食物に混ぜて投与されたと見積もられた 42 才の女性では、初期の自覚症状として軽度 (~38°C) の発熱、発汗、吐き気、嘔吐、上腹部の痛み、下痢、腸からの出血が現れ、出血性気管炎や咽頭痛、過度の流涎もみられて体重は 6 週間で 5 kg 減った。その後も腹痛を伴った発熱が持続したことから入院し、内視鏡や開腹による検査で肝臓の硬化や小型化が観察され、組織検査では門脈周囲で退行性の肝疾患や線維化、多形性の細胞像などがみられた。15 ヶ月後に夜間の悪寒を伴った発熱や深刻化した黄疸、進行性貧血などで再入院したが、腹腔鏡検査では肝臓の縮小の進行や極度の脾腫大、組織検査では門脈周囲で炎症性の円形細胞浸潤を伴った肝細胞の拡大や線維化、ヘモジデリン沈着を伴った再生性結節や偽胆管増生がみられた。女性は 32 ヶ月後に死亡したが、剖検では偽小葉を伴った肝硬変、胆管増生、結節性過形成が肝臓にみられた。なお、本物質の投与が発覚した時期は最初に症状が現れてから 17 ヶ月後であった^{28, 29)}。

イ) 本物質の開発製造のために雇用され、間もなく本物質のフュームを吸引して不調を訴えるようになり、その後 2 週間勤務した後に辞職した化学技師では、主な訴えは疲弊、頭痛、腹部の痙攣、左側の深い痛み、吐き気、若干の嘔吐、時折の背中での痛みなどであり、辞職した日の翌日には約 2.4 L の腹水が排液された。約 16 ヶ月後に本物質の製造が再開されると、この作業に従事した二人目の技師が腹部の痛みや衰弱、食欲減退、頭痛を訴え、症状の出現時期は作業の再開時だと訴えた。再開 12 日目に約 1 L の本物質が入ったフラスコを落とす事故があり、これをモップと布切れで拭き取ったところ、その夜に体調が非常に悪化し、翌日は職場に行けなかった。事故から 6 日後に上腹部の痛みと痙攣、膨満感が始まり、8 日後には腹部の圧痛や膨満感はより増して著しい食欲不振や軽度の吐き気を生じ、14 日後に入院した際には若干の黄疸がみられた。事故から 47 日後に技師は死亡したが、この間に 4 回の腹腔穿刺によって腹水が排液 (最大時 6 L) されており、剖検では肝臓の実質全域で急性のび慢性変性が限局性/び慢性の壊死を伴ってみられ、壊死領域には円形細胞と食細胞の浸潤、門脈周囲には多数の粟粒大の出血があった。また、肝細胞の再生性増殖が強度にみられた領域では原形質や核の大きさと染色反応に著しい不規則性があった。なお、多少なりとも曝露のあった労働者に対する聞き取り調査では、全員が眩暈や失神、頭痛、脱力感の経験があった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 (1987)	2A	ヒトに対して恐らく発がん性がある。
EU	EU (2008)	1B	ヒトに対して発がん性であると推定される物質。
USA	EPA (1993)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH (1995)	A3	動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP (2005)		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	—	
ドイツ	DFG (2004)	2	動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもありと考えられる。

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^{31~36}、大腸菌^{34,35}、酵母^{37,38}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{31,36,39,40,41}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{42~45}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{46,47} で遺伝子突然変異を誘発した。ラット肝細胞 (初代培養)⁴⁸、ヒト肝細胞 (初代培養)⁴⁹ で DNA 鎖切断、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL、D6)^{32,50,51}、ラット腹水肝癌細胞 (AH66B) 及びラット食道がん細胞 (R1, R3)⁵² で染色体異常、ラット腹水肝癌細胞 (AH66B) 及びラット食道がん細胞 (R1, R3)^{52,53}、ヒトリンパ球 (初代培養)^{54,55}、ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90、WI-38) 及びヒト皮膚線維芽細胞 (S-3299)⁵⁶、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{56,57,58}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79、D6、初代培養)^{51,55,58,59,60} で姉妹染色分体交換、ラット肝細胞 (初代培養)⁶¹ で DNA 傷害を誘発した。また、ラット肝細胞 (初代培養)⁶²、ヒトリンパ芽球細胞 (NC-37 BaEV)⁶³、マウス及びハムスターの肝細胞 (初代培養)⁶⁴ で不定期 DNA 合成を誘発したが、ラットの脾臓細胞 (初代培養)⁶⁵ で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、経口投与や腹腔内投与、静脈内投与したラットやマウス、ハムスター、スナネズミの肝臓^{66~70}、本物質の中毒患者の肝臓⁷¹ で DNA メチル化、経口投与や腹腔内投与したラットやマウスの肝臓及び腎臓^{61,72~75} で DNA 鎖切断、経口投与や吸入させたラットの肝臓^{76,77,78}、鼻腔や気管の上皮細胞⁷⁷、マウスの精巣^{79,80}、胎仔の肝臓や腎臓^{78,81} で不定期 DNA 合成、腹腔内投与したマウス^{82,83} やその胎仔⁸³、チャイニーズハ

ムスター⁸⁴⁾の骨髄細胞で姉妹染色分体交換、経口投与した妊娠ハムスター胎仔の線維芽細胞⁸⁵⁾で染色体異常を誘発した。また、腹腔内投与したラットの骨髄細胞⁸⁶⁾、肝細胞^{87,88)}、腹腔内投与や吸入させたマウスの骨髄細胞^{82,89)}、経口投与した妊娠ハムスターの胎仔の線維芽細胞⁸⁵⁾で小核を誘発した。なお、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たが^{90,91,92)}、腹腔内投与したマウスで優性致死突然変異⁹³⁾、精子の形態異常⁹⁴⁾、吸入させたラットの精母細胞で不定期 DNA 合成⁷⁷⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Porton ラット雌に 0、0.0002、0.0005、0.001、0.002、0.005%の濃度で 104~120 週間混餌投与した結果、各群の 0/29、0/18、4/62、2/5、15/23、10/12 匹で肝腫瘍の発生を認めた。また、0、0.0002、0.0005%の濃度で同様に投与した雄では 0/12、1/19、1/6 匹で肝腫瘍の発生を認めた。なお、0.0005%群で 104 週間に摂取した本物質は 54 mg/匹と見積もられた⁹⁵⁾。

Wistar ラット雄に 0、0.001%の濃度で 54 週間混餌投与した結果、0.001%群の 7/15 匹の精巢でライディッヒ細胞腫の発生を認めたが、対照群でこの腫瘍の発生はなかった。また、肝臓癌の発生はいずれの群にもなかった⁹⁶⁾。

Wistar ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、0.00001、0.0001、0.001%の濃度で 96 週間混餌投与した結果、対照群及び 0.00001%群での肝腫瘍の発生はなかったが、0.0001%以上の群で肝癌、0.001%群で肝臓の血管内皮腫、線維肉腫の発生率に増加を認め、0.001%群の雌では約半数に白血病もみられた¹⁹⁾。

C57BL マウス雌雄に 0.03 mg を週 2 回の頻度で 50 週間強制経口投与し、さらに 30 週間飼育した結果、肝臓の良性腫瘍、悪性腫瘍が雄の 7/37 匹、14/37 匹、雌の 3/31 匹、16/31 匹にみられ、リンパ腫も雄の 6/37 匹、雌の 2/31 匹にみられた。また、0.03 mg の本物質を 40% エタノール溶液 0.2 mL に加えて同様に投与した結果、肝腫瘍やリンパ腫に加えて嗅神経芽細胞腫が雄の 12/38 匹、雌の 12/32 匹にみられ、雄の 2/38 匹では肺に腺腫もみられた。40% エタノール溶液 0.2 mL のみを同様に投与した群では、リンパ腫が雄の 8/38 匹、雌の 7/32 匹にみられ、雄の 2/38 匹で肝臓の良性腫瘍がみられたものの、雌雄の肝臓で悪性腫瘍の発生はなく、嗅神経芽細胞腫の発生もなかった⁹⁷⁾。

Fischer 344 ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、5.5、13 mg/L の濃度で 30 週間飲水投与（5 日/週）して 5.5 mg/L 群は 17 mg、13 mg/L 群は 39 mg の本物質を摂取させ、その後生涯にわたって飼育した結果、肝臓では 5.5 mg/L 群の 9 匹に肝臓癌、5 匹に結節性過形成、13 mg/L 群の 10 匹に肝臓癌、7 匹に血管肉腫、2 匹に結節性過形成を認めた。また、白血病は 5.5 mg/L 群の 19 匹、13 mg/L 群の 10 匹にみられ、5.5 mg/L 群の 12 匹で下垂体の腺腫又は癌、4 匹で甲状腺腺腫、2 匹で甲状腺癌、13 mg/L 群の 5 匹で下垂体腺腫、2 匹で肺腫瘍や乳腺線維腺腫などがみられ、110 週に対照群の雌は 14 匹生存していたが、5.5 mg/L 群では 1 匹、13 mg/L 群では 100 週で 0 匹の生存であった⁹⁸⁾。

妊娠 16 日又は 19 日の C3H マウス雌に 7.4 mg/kg を腹腔内投与し、得られた仔 (F₁) の雌雄各 48~68 匹を 1 群として生涯にわたって飼育した結果、妊娠 16 日投与群の F₁ 雌、妊娠 19 日投与群の F₁ 雌雄で肝細胞癌、妊娠 19 日投与群の F₁ 雄で肉腫（細胞肉腫及び未分化の転移性肉腫）の発生率に有意な増加を認めた。各群とも肺腫瘍の発生率に有意な増加は

なかったが、妊娠 19 日投与群の F₁ 雌 1 匹で頭蓋内に神経鞘腫がみられ、自然発生は非常にまれであることから、投与との関連が示唆された²⁴⁾。

妊娠ラット（系統不明）10~12 匹を 1 群とし、妊娠第 1 週、第 2 週、第 3 週の各週 7 日間に毎日 1 mg/匹を強制経口投与し、別の 1 群 18 匹に 0.5 mg/匹を全妊娠期間に毎日強制経口投与し、得られた仔（F₁）を飼育した結果、第 3 週投与群の F₁ の 7.0%、全期間投与群の F₁ の 5.1%が腎臓の悪性腫瘍で死亡したが、対照群及び第 1 週投与群、第 2 週投与群での腫瘍の発生は無かった²⁷⁾。

Sprague-Dawley ラット雌 36 匹を 1 群とし、0、0.12、0.6、3 mg/m³を 207 日間（4~5 時間/日、4 日/週）吸入させ、その後生涯にわたって飼育した結果、0.12 mg/m³群の 13 匹、0.6 mg/m³群の 31 匹、3 mg/m³群の 19 匹で鼻腔に腫瘍の発生を認め、3 mg/m³群では嗅神経芽細胞腫が 9/19 匹（47%）、粘表皮腫瘍が 7/19 匹（37%）にみられたが、0.12、0.6 mg/m³群では嗅神経芽細胞腫が 2/13 匹~2/31 匹（15~6%）、粘表皮腫瘍が 11/13 匹~30/31 匹（85~97%）にみられた²²⁾。

Wistar ラット 30~51 匹を 1 群として 0、0.005、0.2 mg/m³を 25 ヶ月間、Balb/c マウス 30~68 匹を 1 群として 0、0.005、0.2 mg/m³を 17 ヶ月間吸入させた結果、ラット及びマウスともに 0.2 mg/m³群の肺、肝臓、腎臓で腫瘍の発生率が著明に増加し、発生時期も対照群に比べて著しく早かった⁹⁹⁾。

Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0.033~16.896 ppm (0.001~0.697 mg/kg/day) の 15 濃度段階で生涯にわたって飲水投与した結果、肝腫瘍の発生に伴う用量に依存した死亡率の増加がみられ、最高用量（16.896 ppm）群では雌雄の全数が 1 年以内に死亡したが、低用量（雄 2.112 ppm 以下、雌 1.056 ppm 以下）の群では生存率は対照群とともに良好であり、一部は 3 年以上生存した。用量に依存した腫瘍の発生率増加は肝臓のみにみられ、肝細胞の腫瘍が最も多く、次いで胆管、間葉の腫瘍も多かった^{20, 21, 100, 101)}。

US EPA（1993）は Colworth-Wistar ラットの結果から、雌の肝腫瘍の発生率にワイブル、extra risk 法を適用して経口曝露のスロープファクターを $5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、吸入換算したユニットリスクを $1.4 \times 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した¹⁰²⁾。

カリフォルニア州 EPA（1988）は Colworth-Wistar ラット雌の肝腫瘍による死亡数（致死性肝腫瘍の発生率）からスロープファクターを $1.6 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、吸入換算したユニットリスクを $4.6 \times 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した¹⁰³⁾。また、カリフォルニア州 EPA（2006）は飲料水目標値の検討の中で、雌での肝腫瘍の発生状況から $6.9 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ をスロープファクターとして算出した¹⁰⁴⁾。

一方、CICAD（2002）は雌雄の Colworth-Wistar ラットにおける肝腫瘍の発生状況から 5% の過剰発生率を示す用量（TD₀₅）を各腫瘍タイプで求めると、最も低い TD₀₅ は雌の胆管腫瘍（胆管嚢胞腺腫）の 0.034 mg/kg/day になるとし、これは $0.05/0.034 = 1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ のスロープファクターに等しいとした¹⁰⁵⁾。

WHO（2008）は CICAD（2002）を引用し、雌の胆管腫瘍（胆管嚢胞腺腫）の TD₀₅ の 95% 信頼限界値下限 TDL₀₅ は 0.018 mg/kg/day であったとし、これから求めたスロープファクターは $2.77 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ であり、カナダ保健省は 2005 年の未公開報告書で同値を算出したとしていた¹⁰⁶⁾。その後、カナダ保健省（2011）は評価文書を公開しており、種差を考慮した係数（scaling factor）を適用した癌のスロープファクターを $1.04 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ として

10^{-5} レベルの飲料水中濃度を示している¹⁰⁷⁾。

英国環境庁(2021)では、Sprague-Dawley ラットの吸入経路の鼻腔の腫瘍の用量反応関係の知見²²⁾を、曝露期間及び曝露手法に問題があり、理想的でないにしても、極めて重要と認めている。飲水投与試験においては、様々な肝腫瘍(全身的影響)が見られたが、本吸入曝露試験では、接触影響の部位である鼻腔に腫瘍発生が報告されたとして、曝露経路により標的器官に明らかな違いがあるため、経路間外挿を行うことは不適切としている。そのため、英国環境庁は、Sprague-Dawley ラットの吸入曝露試験による鼻腔の腫瘍の発生率を用いて、BMD (Benchmark dose) モデリングを実施し、ガンマ及びワイブルモデルから、 $BMDL_{10}$ として 0.023 mg/m^3 を求めた。連続曝露の補正(4/24(時間)及び4/7(日)を乗じる)を行った値 0.002 mg/m^3 を出発点とし、大気排出の長期環境アセスメントレベル (Environmental Assessment Level, EAL) として、 10^{-5} 生涯過剰発がんレベルに相当する濃度に外挿し、 0.2 ng/m^3 を算出した¹⁰⁸⁾。

なお、経口経路の知見を吸入経路に換算した値から求めた評価値等としての参考情報であるが、ノルウェー公衆衛生研究所(NIPH, 2011)は、WHO(2008)を引用し、Colworth-Wistar ラット雌の胆管嚢胞腺腫の発生状況に基づくスロープファクター $2.77 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ を用い、さらに、経口摂取から吸入への換算を行うことで、生涯過剰発がんリスクが 10^{-5} 以下となる推奨される許容可能な大気中濃度として 0.3 ng/m^3 を算出している¹⁰⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

胃がん患者 246 人と年齢、性、居住地域でマッチさせた対照群 246 人を対象としたカナダの調査では、食品からの本物質摂取と胃がんとの間に有意な関連はみられなかった¹¹⁰⁾。

胃腺癌と診断された患者 354 人と年齢、性、居住地域でマッチさせた対照群 354 人を対象としたスペインの調査では、本物質を主とするニトロソアミン類の各個人の摂取量を少ない方から多い方へ順に並べ、354 個のデータを 4 等分して第 1 から第 4 の四分位(quartile)群に分けた。最も摂取量が少ない第 1 四分位群に対する胃腺癌のオッズ比(総カロリーで調整)を求めると、ニトロソアミン類の摂取量増加に伴うオッズ比の有意な増加傾向がみられた¹¹¹⁾。

胃がん患者 746 人と腫瘍や消化器系疾患以外の急性疾患や外傷で受診した対照群 2,053 人を対象としたイタリアの調査では、本物質の摂取量から三分位(tertile)群に分けて第 1 三分位群に対する胃がんのオッズ比(年齢、性で調整)を求めると、オッズ比の増加傾向は有意であり、最も摂取量の多い第 3 三分位群のオッズ比 1.56 (95%CI: 1.3~1.9) は有意に高かった。また、年齢や性、学歴、胃がん家族歴、総合食品スコアインデックス、 β -カロチンやビタミン C の摂取量、総カロリー摂取量で調整しても、さらに硝酸塩、亜硝酸塩を加えて調整してもオッズ比の増加傾向は有意であり、第 3 三分位群のオッズ比は有意に高かった¹¹²⁾。

胃腺癌と診断された患者 92 人と年齢、性でマッチさせた対照群 128 人を対象としたフランスの調査では、本物質の摂取量から三分位群に分けて第 1 三分位群に対する胃腺癌のオッズ比を年齢、性、職業、総カロリー摂取量で調整して求めると、第 2 三分位群は 4.13 (95% CI: 0.93~18.3)、第 3 三分位群は 7.00 (95%CI: 1.85~26.5) であり、第 3 三分位群の

オッズ比は有意に高く、オッズ比の増加傾向も有意であった¹¹³⁾。

頭頸部・上部消化管がん患者 645 人（喉頭 169 人、食道 125 人、口腔 351 人）と年齢、性でマッチさせた対照群 458 人を対象としたワシントン州の調査では、本物質の摂取量から三分位群に分けて第 1 三分位群に対するがんのオッズ比を年齢、性、喫煙量、飲酒、エネルギーやアスコルビン酸の摂取量、肥満度、学歴で調整して求めると、第 3 三分位群の口腔がんのオッズ比のみが有意（1.82、95%CI: 1.10~3.00）であった。また、喉頭がん、食道がん、口腔がんのオッズ比にはそれぞれ有意な増加傾向はなかったが、それらを合わせた頭頸部がんとしてのオッズ比には有意な増加傾向があった¹¹⁴⁾。

肺がん患者 326 人（男性 226 人、女性 100 人）と年齢、性でマッチさせた対照群 865 人（男性 597 人、女性 268 人）を対象としたハワイの調査では、本物質の摂取量から四分位群に分けて第 1 四分位群に対する肺がんのオッズ比を年齢、人種、喫煙量、β-カロチン摂取量で調整して求めると、男性の第 3 四分位群のオッズは 2.8（95%CI: 1.4~5.3）、第 4 四分位群のオッズは 3.3（95%CI: 1.7~6.2）、女性の第 4 四分位群のオッズは 2.7（95%CI: 1.0~6.9）といずれも有意であり、男性、女性ともにオッズ比の増加傾向は有意であった¹¹⁵⁾。

肺がん患者 320 人と年齢、性、居住地域でマッチさせた対照群 320 人を対象としたウルグアイの調査では、本物質の摂取量から四分位群に分けて第 1 四分位群に対する肺がんのオッズ比を年齢、性、住居、居住地域、肺がんの家族歴、肥満度、喫煙量、総エネルギー摂取量で調整して求めると、第 3 四分位群のオッズは 1.77（95%CI: 1.06~2.96）、第 4 四分位群のオッズは 3.14（95%CI: 1.86~5.29）と有意であった。また、対象とした肺がん患者の 47.8%を占めた扁平上皮がんでは第 3 四分位群のオッズは 2.34（95%CI: 1.24~4.42）、第 4 四分位群のオッズは 3.11（95%CI: 1.62~5.95）、全体の 20.3%を占めた腺癌では第 3 四分位群のオッズは 2.78（95%CI: 1.13~6.85）、第 4 四分位群のオッズは 4.57（95%CI: 1.88~11.1）と有意であったが、全体の 11.3%を占めた小細胞がんについてはオッズ比の有意な増加はなかった¹¹⁶⁾。

フィンランドで 9,985 人（男性 5,274 人、女性 4,711 人）を 24 年間追跡した調査では、この間に 189 人が消化器がん（頭頸部がん 48 人、胃がん 68 人、結腸直腸がん 73 人）と診断された。そこで、本物質の摂取量から四分位群に分けて第 1 四分位群に対するそれぞれのがんのオッズ比を年齢、性、居住地域、喫煙量、総エネルギー摂取量で調整して求めると、第 4 四分位群で結腸直腸がんの相対リスクは 2.12（95%CI: 1.04~4.33）と有意に高かったが、頭頸部がんや胃がんに関連はなかった¹¹⁷⁾。

スウェーデンで女性 61,433 人を 18 年間追跡した調査では、この間に 156 人が胃がんと診断された。本物質の摂取量から五分位（quintile）群に分けて第 1 五分位群に対する胃がんのハザード比を年齢で調節して求めると、第 5 五分位群のハザード比は 1.81（95%CI: 1.07~3.07）と有意に高く、摂取量に依存したハザード比の増加傾向も有意であった。また、年齢の他に、学歴、肥満度、総エネルギー摂取量、アルコールや果実、野菜の摂取量で調整してハザード比を求めても増加傾向は有意であり、第 5 五分位群のハザード比は 1.96（95%CI: 1.08~3.58）と有意に高いままであった¹¹⁸⁾。

(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おり、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ウ)のラットの試験から得られた NOAEL 0.005 mg/kg/day (肝の結節性過形成) が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の NOAEL 0.005 mg/kg/day を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、Colworth-Wistar ラットの試験結果 (肝腫瘍) から $1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1} \sim 5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ があつたが、初期評価であることを考慮して安全側の評価結果が得られる $5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。また、その他の手法として、EPI (Exposure/Potency Index) 算出に必要な TD₀₅ については、Colworth-Wistar ラットの試験結果 (胆管嚢胞腺腫) から求めた 0.034 mg/kg/day を採用する。

一方、吸入曝露の非発がん影響については、無毒性量等の設定ができなかった。

発がん性については、2021年に英国環境庁において Sprague-Dawley ラットの試験結果 (鼻腔の腫瘍) から 10^{-5} 生涯過剰発がんレベルに相当する濃度 0.2 ng/m^3 が、長期環境アセスメントレベル (EAL) として設定された。前回の第 10 次取りまとめにおいては、当時、この Sprague-Dawley ラットの知見は諸外国の評価値等に採用されていなかったため、評価に用いる指標として採用しなかった。しかしながら、英国環境庁において EAL が設定されたことを受けて、上記のラット発がん試験の知見が、初期リスク評価において採用できるものであるかを精査した。その結果、本物質が強い変異原性を示す物質であるためラットの鼻腔の腫瘍がヒトへの外挿性が示唆されると考えられること、この知見の観察期間が生涯にわたること、曝露濃度が適切に測定されていることなど、十分信頼に足る知見だと判断した。そこで、今回の再評価においては、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクとして、英国環境庁の 10^{-5} 生涯過剰発がんレベルに相当する濃度 0.2 ng/m^3 から算出した $5 \times 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ を採用することとした。

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、飲料水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $0.00004 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度、予測最大曝露量は $0.00004 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度であった。無毒性量等 0.005 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、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 1,300 となる。また、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合の平均曝露量は $0.000016 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度、予測最大曝露量は $0.00032 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度であり、予測最大曝露量から求めた MOE は 160 となる。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飲料水を摂取すると仮定した場合に 2.0×10^{-6} 、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場

合に 1.6×10^{-5} となり、参考として TD_{05} から求めた EPI はそれぞれ 1.2×10^{-6} 、 9.4×10^{-6} となる。

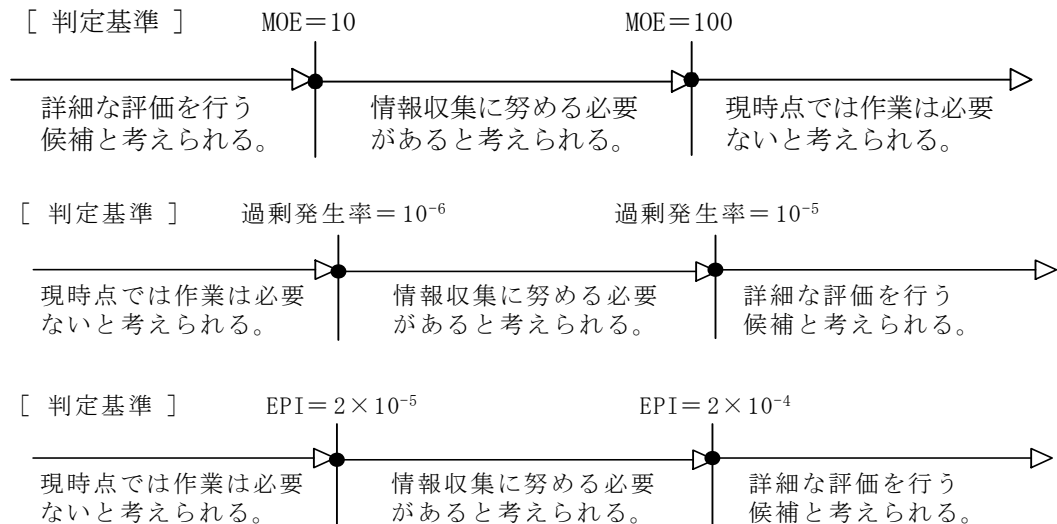
このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

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	0.00004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.00004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	0.005 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$	ラット	1,300
	公共用水域・淡水	0.000016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			160

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 ^o ファクター	過剰発生率	TD_{05}	EPI
経口	飲料水	0.00004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	$5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	2.0×10^{-6}	0.034 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$	1.2×10^{-6}
	公共用水域・淡水	0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度		1.6×10^{-5}		9.4×10^{-6}



さらに過去 (1989 年) の魚介類のデータから魚類中濃度の最大値 ($0.0007 \mu\text{g}/\text{g}$) 及び貝類濃度の最大値 ($0.0005 \mu\text{g}/\text{g}$ 未満) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 $61.3 \text{ g}/\text{人}/\text{day}$ (総数)、貝類 $2.8 \text{ g}/\text{人}/\text{day}$ (総数)) によって推定した食物からの経口曝露量は魚類摂取による曝露量 ($0.00086 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) と貝類摂取による曝露量 ($0.000028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満) を合計し最大 $0.00089 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となる。公共用水域・淡水の予測最大曝露量を加えると最大 $0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となるが、これから算出した MOE は 42、がん過剰発生率は 6.1×10^{-5} 、EPI は 3.5×10^{-5} となる。

したがって、総合的な判定としても、詳細な評価を行う候補と考えられる。

○ 吸入曝露

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、 $0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、予測最大曝露濃度は $0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。無毒性量等が設定できず、MOE は算出できなかったが、発がん性については予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率をユニットリスクから求めると 1.5×10^{-2} となる。また、予測最大曝露濃度が測定された 2015 年の 2 番

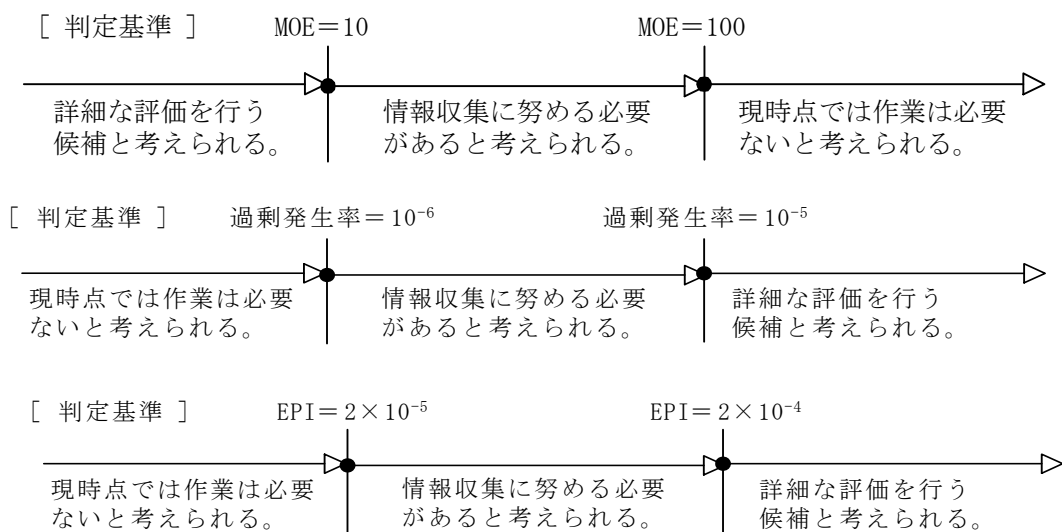
目の濃度は $0.0028 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、そこからがん過剰発生率を求めると 1.4×10^{-4} となった。
 このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

表 3.5 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	$0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	$0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 ₀₅	EPI
吸入	環境大気	$0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	$5 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	1.5×10^{-2}	—	—
	室内空気	—		—		—



また、予測最大曝露濃度の $0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が測定された 4 年後の 2019 年の全国での最大濃度は $0.0023 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、これに対するがん過剰発生率を求めると 1.2×10^{-4} となった。

したがって、総合的な判定としても、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、詳細な評価を行う候補と考えられる。

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	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	○		4,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	1)-479
	○		5,100	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-479
甲殻類等	○		280,000	<i>Gammarus limnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5744
	○		330,000	<i>Gammarus limnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
魚類	○		940,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
	○		3,300,000	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	B	B	1)-5873
	○		5,500,000	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	B	B	1)-5873
その他	○		1,365,000	<i>Dugesia dorocephala</i>	ナミウズムシ 属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
	○		2,300,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	EC ₅₀ DVP	4	B	C	1)-71517
	○		3,200,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-71517

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

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度

影響内容

DVP (Development): 発生 (ここでは胚体の頭尾長)、GRO (Growth): 生長 (植物)、MOR (Mortality): 死亡

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) 甲殻類等

Draper III と Fisher¹⁾⁻⁵⁷⁴⁴ は、ヨコエビ属 *Gammarus limnaeus* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (密閉容器使用) で行われた。設定試験濃度区の範囲は 100~500 mg/L であった。被験物質の実測濃度の平均減少率は、設定濃度の 15.5~23% であった。底質なしの試験において、設定濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 280,000 µg/L であった。

2) 魚類

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch らの試験方法 (1975) 及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 100、500、750、1,000、1,200 mg/L であった。試験には硬度 202 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は、設定濃度の 10.0~35.0% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 940,000 µg/L であった。

3) その他の生物

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch らの試験方法 (1975) 及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ナミウズムシ属 *Dugesia dorotocephala* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 100、500、700、1,000、1,500、2,000 mg/L であった。試験には硬度 246 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は、設定濃度の 5.0~28.0% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,365,000 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	<i>Gammarus limnaeus</i>	96 時間 LC ₅₀	280,000 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	940,000 µg/L
その他	<i>Dugesia dorotocephala</i>	96 時間 LC ₅₀	1,365,000 µg/L

アセスメント係数 : 1,000 [2 生物群 (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]

得られた毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方の値 (甲殻類等の 280,000 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 280 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、信頼できる知見が得られなかったため、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 280 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

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 0.00041 µg/L 程度、海水域では 0.06 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 0.0081 µg/L 程度、海水域では 0.06 µg/L 未満程度であった。

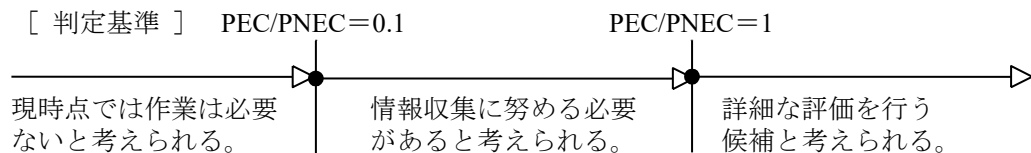
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.00003、海水域では 0.0002 未満であった。

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る。

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	0.00041 µg/L 程度(2019) [限られた地域で 0.14 µg/L 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 0.0077 µg/L の報告がある (2009)]	0.0081 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.19 µg/L 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 1.1 µg/L の報告がある(2009)]	280 µg/L	0.00003
公共用水域・海水	0.06 µg/L 未満程度 (2011)	0.06 µg/L 未満程度 (2011)		<0.0002

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



なお、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・淡水で 0.19 µg/L 程度の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.0007 であった。

また、過去 (10 年以上前) のデータではあるが、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・淡水で最大 1.1 µg/L の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.004 となった。

以上から、総合的な判定としても、さらなる情報収集を行う必要性は低いと考えられる。

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 : 670.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11.
- 3) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1234.
- 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: 35.
- 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) KLEIN,R.G.(1982) : Calculations and Measurements on The Volatility of N-Nitrosamines and Their Aqueous Solutions. Toxicology. 23:135-147.
- 8) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book:5.
- 9) Tate R.L, Alexander M. (1975): Stability of Nitrosamines in Samples of Lake Water, Soil, and Sewage. Journal of the National Cancer Institute. 54(2):327-330.
- 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™ v3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document 38.N-Nitrosodimethylamine.
- 14) 佐藤昭男, 木川寛, 鈴木幸夫, 河村太郎 (1985) : 食事に由来する *N*-ニトロソ化合物の一日摂取量. 食品衛生学雑誌. 26(2):184-188.
- 15) 浅見真理, 小坂浩司 (2009) : 水道水中の新規有害化学物質—過塩素酸と NDMA. 水と水技術. 3:18-25.
- 16) Mari Asami, Masami Oya, Koji Kosaka (2009) : A national survey of NDMA in raw and drinking water in Japan. Science of the Total Environment. 407:3540-3545.

(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 (2021) : 令和2年度版化学物質と環境 (2019年度(令和元年度)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) 環境省環境保健部環境安全課 (2017) : 平成 28 年度版化学物質と環境 (平成 27 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/>).
- 4) 厚生労働省健康局水道課(2013) : 平成 24 年度未規制物質等の水道水における存在実態調査報告書.
- 5) 厚生労働省健康局水道課(2012) : 平成 23 年度未規制物質等の水道水における存在実態調査結果 (案) .
- 6) 厚生労働省健康局水道課(2010) : 平成 21 年度未規制物質等の水道水における存在実態調査委託報告書.
- 7) 環境省水環境部水環境管理課(2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 8) 環境省水・大気環境局水環境課 (2012) : 平成 23 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 環境庁環境保健部保健調査室 (1990) : 平成元年度化学物質環境汚染実態調査.
- 10) 佐藤昭男, 木川寛, 鈴木幸夫, 河村太郎 (1985) : 食事に由来する N-ニトロソ化合物の一日摂取量. 食品衛生学雑誌. 26(2):184-188.
- 11) 大阪府 : 平成 22 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 12) 小坂浩司, 廣瀬一人, 浅見真理, 秋葉道宏 (2011) : 水道における N-ニトロソアミン類とその前駆物質の実態調査. 土木学会論文集 G (環境). 67(7):III_13-III_21.
- 13) 益崎大輔, 北本靖子, 平林達也, 林広宣 (2011) : 淀川水系における NDMA 等 N-ニトロソアミン類の実態及びその処理性. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 62:39-47.
- 14) 大阪府 : 平成 21 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
(<http://www.pref.osaka.jp/kankyoeisei/suido/biryoyuki.html>, 2010.9.16 現在).
- 15) 北本靖子, 上口浩幸, 宮田雅典(2010) : NDMA 等 N-ニトロソアミン化合物の実態と浄水処理性. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 61:15-20.
- 16) Mari Asami, Masami Oya, Koji Kosaka (2009) : A nationwide survey of NDMA in raw and drinking water in Japan. Science of the Total Environment. 407:3540-3545.
- 17) 立石浩之, 北本靖子, 宮田雅典(2007) : 水源及び浄水処理過程における NDMA の実態調査について. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 59:71-75.
- 18) 真柄泰基, 伊藤禎彦, 浅見真理 (2007) : 最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究-消毒副生成物分科会-. 最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. 51-55.
- 19) Nguyen Van Huy, Michio Murakami, Hiroshi Sakai, Kumiko Oguma, Koji Kosaka, Mari Asami, Satoshi Takizawa (2011) : Occurrence and formation potential of N-nitrosodimethylamine in ground water and river water in Tokyo. Water Research. 45(11):3369-3377.
- 20) 田中宏明 (2013) : 水道水源淀川水系での都市排水の窒素由来の新たな消毒副生物の動態に関する研究. 河川整備基金助成事業.
- 21) 益崎大輔, 平林達也, 林広宣 (2012) : N-ニトロソアミン化合物の水道水源における存在実態及び浄水処理における挙動. 水道協会雑誌. 81(11):2-17.
- 22) K. Kosaka, K. Fukui, M. Asami and M. Akiba (2010) : Source of N-nitrosodimethylamine in river waters of the upper Tone River basin in Japan. Water Sci. Technol. 62(11): 2550-2557.

- 23) 松井佳彦, 伊藤禎彦, 浅見真理 (2009): 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究—消毒副生成物分科会—. 平成 20 年度 統括・分担研究報告書. 65-72.
- 24) 北本靖子, 上口浩幸, 宮田雅典 (2009): NDMA 等ニトロソアミン類の LC-MS/MS 法による分析方法の検討と実態調査. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 60:51-56.
- 25) 小坂浩司, 浅見真理, 今野裕介, 秋葉道宏 (2009): 利根川上・中流域における N - ニトロソジメチルアミンとその前駆物質の実態調査. 環境工学研究論文集. 46:233-240.
- 26) 立石浩之, 北本靖子, 宮田雅典 (2009): N-ニトロソジメチルアミンの水道水源での存在実態及び高度浄水処理過程における挙動. 水道協会雑誌. 78(4):8-22.
- 27) Koji Kosaka, Mari Asami, Yusuke Konno, Masami Oya, Shoichi Kunikane (2009): Identification of Antiyellowing Agents as Precursors of N-Nitrosodimethylamine Production on Ozonation from Sewage Treatment Plant Influent. Environmental Science & Technology. 43(14):5236-5241.
- 28) Masami Oya, Koji Kosaka, Mari Asami, Shoichi Kunikane (2008): Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) by ozonation of dyes and related compounds. Chemosphere. 73:1724-1730.
- 29) Kuniaki Kawata, Tsuyoshi Ibaraki, Akiko Tanabe, Hiroaki Yagoh, Akiko Shinoda, Hiroshi Suzuki, Akio Yasuhara (2001): Gas chromatographic-mass spectrometric determination of hydrophilic compounds in environmental water by solid-phase extraction with activated carbon fiber felt. Journal of Chromatography A. 911:75-83.
- 30) IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document 38. N-Nitrosodimethylamine.
- 31) 厚生労働省 (2020): 令和元年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 国崎直道, 松浦宏之, 林誠 (1978): ラットにおける N-nitrosodimethylamine の吸収と分解について. 食衛誌. 19: 62-67.
- 2) Magee PN. (1956): Toxic liver injury; the metabolism of dimethylnitrosamine. Biochem J. 64: 676-682.
- 3) Gomez MID, Swann PF, Magee PN. (1977): The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. Implication for the possible hazard of dimethylnitrosamine in human food. Biochem J. 164: 497-500.
- 4) Agrelo C, Phillips JC, Lake BG, Longland RC, Gangolli SD. (1978): Studies on the gastrointestinal absorption of N-nitrosamines: effect of dietary constituents. Toxicology. 10: 159-167.
- 5) Phillips JC, Lake BG, Heading CE, Gangolli SD, Lloyd AG. (1975): Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effect of dose, route of administration and sex. Food Cosmet Toxicol. 13: 203-209.
- 6) Klein RG, Schmezer P. (1984): Quantitative measurement of the exhalation rate of volatile N-nitrosamines in inhalation experiments with anaesthetized Sprague-Dawley rats. IARC Sci. Publ. 57: 513-517.

- 7) Schmezer P, Klein RG, Spiegelhalter B. (1984): Urinary excretion of *N*-nitrosodimethylamine in rats after Thalamonal narcosis. *Cancer Lett.* 23: 351-353.
- 8) Brain KR, Walters KA, James VJ, Dressler WE, Howes D, Kelling CK, Moloney SJ, Gettings SD. (1995): Percutaneous penetration of dimethylnitrosamine through human skin *in vitro*: application from cosmetic vehicles. *Food Chem Toxicol.* 33: 315-322.
- 9) Streeter AJ, Nims RW, Sheffels PR, Heur YH, Yang CS, Mico BA, Gombar CT, Keefer LK. (1990): Metabolic denitrosation of *N*-nitrosodimethylamine *in vivo* in the rat. *Cancer Res.* 50: 1144-1150.
- 10) Streeter AJ, Nims RW, Wu PP, Logsdon DL. (1990): Toxicokinetics of *N*-nitrosodimethylamine in the Syrian golden hamster. *Arch Toxicol.* 64: 562-566.
- 11) Johansson EB, Tjälve H. (1978): The distribution of [¹⁴C]dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of [¹⁴C] formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol.* 45: 565-575.
- 12) Haggerty HG, Holsapple MP. (1990): Role of metabolism in dimethylnitrosamine-induced immunosuppression: a review. *Toxicology.* 63: 1-23.
- 13) Yoo JS, Ishizaki H, Yang CS. (1990): Roles of cytochrome P450IIE1 in the dealkylation and denitrosation of *N*-nitrosodimethylamine and *N*-nitrosodiethylamine in rat liver microsomes. *Carcinogenesis.* 11: 2239-2243.
- 14) Lee VM, Keefer LK, Archer MC. (1996): An evaluation of the roles of metabolic denitrosation and α -hydroxylation in the hepatotoxicity of *N*-Nitrosodimethylamine. *Chem Res Toxicol.* 9: 1319-1324.
- 15) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 16) IPCS (2001): International Chemical Safety Cards. 0525. *N*-Nitrosodimethylamine.
- 17) Maduagwu EN, Bassir O. (1980): A comparative assessment of toxic effects of dimethylnitrosamine in six different species. *Toxicol Appl Pharmacol.* 53: 211-219.
- 18) Khanna SD, Puri D. (1966): The hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine in the rat. *J Pathol Bacteriol.* 91: 605-608.
- 19) Arai M, Aoki Y, Nakanishi K, Miyata Y, Mori T, Ito N. (1979): Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats. *Gann.* 70: 549-558.
- 20) Brantom PG. (1983): Dose-response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Ph.D. thesis, University of Surrey. Guildford. Carshalton, Surrey. British Industrial Biological Research Association (BIBRA). 158 pp.
- 21) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1991): Effects on 4080 rats of chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res.* 51: 6415-6451.
- 22) Klein RG, Janowsky I, Pool-Zobel BL, Schmezer P, Hermann R, Amelung F, Spiegelhalter B, Zeller WJ. (1991): Effects of long-term inhalation of *N*-nitrosodimethylamine in rats. *IARC Sci Publ.* 105: 322-328.

- 23) Anderson LM, Giner-Sorolla A, Ebeling D, Budinger JM. (1978): Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 19: 311-327.
- 24) Anderson LM, Hagiwara A, Kovatch RM, Rehm S, Rice JM. (1989): Transplacental initiation of liver, lung, neurogenic, and connective tissue tumors by *N*-nitroso compounds in mice. *Fundam Appl Toxicol.* 12: 604-620.
- 25) Nishie K. (1983): Comparison of the effects of *N*-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats. *Food Chem Toxicol.* 21: 453-462.
- 26) Bhattacharyya K. (1965): Foetal and neonatal responses to hepatotoxic agents. *J Pathol Bacteriol.* 90: 151-161.
- 27) Napalkov NP, Alexandrov VA. (1968): On the effects of blastomogenic substances on the organism during embryogenesis. *Z Krebsforsch.* 71: 32-50.
- 28) Fussgaenger RD, Ditschuneit H. (1980): Lethal exitus of a patient with *N*-nitrosodimethylamine poisoning, 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication. *Oncology.* 37: 273-277.
- 29) Pedal I, Besserer K, Goertler K, Heymer B, Mittmeyer HJ, Oehmichen M, Schmähl D. (1982): Fatal nitrosamine poisoning. *Arch Toxicol.* 50: 101-112.
- 30) Freund HA. (1937): Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. *Ann Intern Med.* 10: 1144-1155.
- 31) Bartsch H, Malaveille C, Camus AM, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R. (1980): Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat Res.* 76: 1-50.
- 32) Ishidate M Jr., Yoshikawa K. (1980): Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells *in vitro* with and without metabolic activation. - A comparative study on mutagens and carcinogens. In: Chambers PL, Klinger W. (eds): Further studies in the assessment of toxic actions. *Arch Toxicol Suppl.* 4: 41-44.
- 33) Prival MJ, Mitchell VD. (1981): Influence of microsomal and cytosolic fractions from rat, mouse, and hamster liver on the mutagenicity of dimethylnitrosamine in the *Salmonella* plate incorporation assay. *Cancer Res.* 41: 4361-4367.
- 34) Araki A, Muramatsu M, Matsushima T. (1984): Comparison of mutagenicities of *N*-nitrosamines on *Salmonella typhimurium* TA100 and *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101 using rat and hamster liver S9. *Gann.* 75: 8-16.
- 35) DeFlora S, Zancacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS. (1984): Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res.* 133: 161-198.
- 36) Langenbach R. (1986): Mutagenic activity and structure-activity relationships of short-chain dialkyl *N*-nitrosamines in a hamster hepatocyte V79 cell-mediated system. *Mutat Res.* 163: 303-311.
- 37) Jagannath DR, Vultaggio DM, Brusick DJ. (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: de Serres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International collaborative

- Program. ProgRes in Mutation Research. Vol.1: 456-467.
- 38) Frezza D, Smith B, Zeiger E. (1983): The intrasanguineous host mediated assay procedure using *Saccharomyces cerevisiae*: comparison with two other metabolic activation systems. *Mutat Res.* 108: 161-168.
- 39) Kuroki T, Drevon C, Montesano R. (1977): Microsome-mediated mutagenesis in V79 Chinese hamster cells by various nitrosamines. *Cancer Res.* 37: 1044-1050.
- 40) Katoh Y, Tanaka M, Takayama S. (1982): Higher efficiency of hamster hepatocytes than rat hepatocytes for detecting dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine in hepatocyte-mediated Chinese hamster V79 cell mutagenesis assay. *Mutat Res.* 105: 265-269.
- 41) Dickins M, Wright K, Phillips M, Todd N. (1985): Toxicity and mutagenicity of 6 anti-cancer drugs in Chinese hamster V79 cells co-cultured with rat hepatocytes. *Mutat Res.* 157: 189-197.
- 42) Hsie AW, Machanoff R, Couch DB, Holland JM. (1978): Mutagenicity of dimethylnitrosamine and ethyl methanesulfonate as determined by the host-mediated CHO/HGPRT assay. *Mutat Res.* 51: 77-84.
- 43) Carver JH, Salazar EP, Knize MG, Wandres DL. (1981): Mutation induction at multiple gene loci in Chinese hamster ovary cells: The genetic activity of 15 coded carcinogens and noncarcinogens. In: de Serres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative program. Progress in Mutattion Research. Vol.1: 594-601.
- 44) O'Neill JP, Machanoff R, San Sebastian JR, Hsie AW. (1982): Cytotoxicity and mutagenicity of dimethylnitrosamine in mammalian cells (CHO/HGPRT system); enhancement by calcium phosphate. *Environ Mutagen.* 4: 7-18.
- 45) Adair GM, Carver JH. (1983): Induction and expression of mutations at multiple drug-resistance marker loci in Chinese hamster ovary cells. *Environ Mutagen.* 5: 161-175.
- 46) Clive D, Johnson KO, Spector JF, Batson AG, Brown MM. (1979): Validation and characterization of the L5178Y/TK⁺ mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat Res.* 59: 61-108.
- 47) Amacher DE, Paillet SC. (1983): The activation of procarcinogens to mutagens by cultured rat hepatocytes in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutat Res.* 113: 77-88.
- 48) Bradley MO, Dysart G, Fitzsimmons K, Harbach P, Lewin J, Wolf G. (1982): Measurements by filter elution of DNA single- and double-strand breaks in rat hepatocytes: Effects of nitrosamines and γ -irradiation. *Cancer Res.* 42: 2592-2597.
- 49) Martelli A, Robbiano L, Giuliano L, Pino A., Angelini G, Brambilla G. (1985): DNA fragmentation by *N*-nitrosodimethylamine and methyl methanesulfonate in human hepatocyte primary cultures. *Mutat Res.* 144: 209-211.
- 50) 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.
- 51) Abe S, Sasaki M. (1977): Studies on chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges induced by chemicals. *Proc Japan Acad.* 53: 46-49.
- 52) Ikeuchi T, Sasaki M. (1981): Differential inducibility of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges by indirect mutagens in various mammalian cell lines. *Mutat Res.* 90: 149-161.

- 53) Abe S, Sasaki M. (1982): Induction of sister-chromatid exchanges by indirect mutagens/carcinogens in cultured rat hepatoma and esophageal tumor cells and in Chinese hamster Don cells co-cultivated with rat cells. *Mutat Res.* 93: 409-418.
- 54) Inoue K, Shibata T, Abe T. (1983): Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by indirect carcinogens with and without metabolic activation. *Mutat Res.* 117: 301-309.
- 55) Madle E, Kasper P, Madle S, Tiedemann G. (1987): Hepatocyte-mediated SCE induction by indirect mutagens: importance of hepatocyte density and cell-to-cell contact. *Mutat Res.* 188: 153-160.
- 56) Tomkins DJ, Kwok SE, Douglas GR, Biggs D. (1982): Sister chromatid exchange response of human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells to dimethylnitrosamine and benzo(a)pyrene. *Environ Mutagen.* 4: 203-214.
- 57) Okinaka RT, Barnhart BJ, Chen DJ. (1981): Comparison between sister-chromatid exchange and mutagenicity following exogenous metabolic activation of promutagens. *Mutat Res.* 91: 57-61.
- 58) Blazak W, Stewart B, DiBiasio-Erwin D, Allen K, Green C. (1985): Induction of sister chromatid exchanges (SCE) by dimethylnitrosamine (DMN) in Chinese hamster cells co-cultured with primary human hepatocytes (PHH). *Environ Mutagen.* 7: 32.
- 59) Sirianni SR, Huang CC. (1987): Comparison of S9 fractions from rats, mice, and Chinese hamsters to metabolize dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine to intermediates that induce sister-chromatid exchanges in V79 cells. *Mutat Res.* 188: 7-11.
- 60) Shimizu RW, Sun JD, Li AP, Newton GJ, Brooks AL. (1984): The use of sister-chromatid exchange in Chinese hamster primary lung cell cultures to measure genotoxicity. *Mutat Res.* 130: 333-342.
- 61) Bermudez E, Mirsalis JC, Eales HC. (1982): Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following *in vivo* and *in vitro* exposure to genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 4: 667-679.
- 62) Andrae U, Schwarz LR. (1981): Induction of DNA repair synthesis in isolated rat hepatocytes by 5-diazouracil and other DNA damaging compounds. *Cancer Lett.* 13: 187-193.
- 63) Andrae U, Jahnel P., Greim H. (1979): Induction of DNA repair synthesis in human lymphoblastoid cells by metabolically activated chemicals as short term test for DNA-damaging compounds. *Mutat Res.* 64: 125.
- 64) McQueen CA, Kreiser DM, Williams GM. (1983): The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. *Environ Mutagen.* 5: 1-8.
- 65) Steinmetz KL, Mirsalis JC. (1984): Induction of unscheduled DNA synthesis in primary cultures of rat pancreatic cells following *in vivo* and *in vitro* treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 6: 321-330.
- 66) O'Connor PJ, Chu YH, Cooper DP, Maru GB, Smith RA, Margison GP. (1982): Species differences in the inducibility of hepatic O^6 -alkylguanine repair in rodents. *Biochimie.* 64: 769-773.
- 67) Bamborschke S, O'Connor PJ, Margison GP, Kleihues P, Maru GB. (1983): DNA methylation by dimethylnitrosamine in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): indications of a deficient, noninducible hepatic repair system for O^6 -methylguanine. *Cancer Res.* 43: 1306-1311.
- 68) Pegg AE, Hui G. (1978): Removal of methylated purines from rat liver DNA after administration of dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 38: 2011-2017.

- 69) Pegg AE, Perry W. (1981): Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Cancer Res.* 41: 3128-3132.
- 70) Stumpf R, Margison GP, Montesano R, Pegg AE. (1979): Formation and loss of alkylated purines from DNA of hamster liver after administration of dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 39: 50-54.
- 71) Herron DC, Shank RC. (1980): Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning. *Cancer Res.* 40: 3116-3117.
- 72) Brambilla G, Cavanna M, Pino A, Robbiano L. (1981): Quantitative correlation among DNA damaging potency of six *N*-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. *Carcinogenesis.* 2: 425-429.
- 73) Petzold GL, Swenberg JA. (1978): Detection of DNA damage induced *in vivo* following exposure of rats to carcinogens. *Cancer Res.* 38: 1589-1594.
- 74) Abanobi SE, Farber E, Sarma DSR. (1979): Persistence of DNA damage during development of liver angiosarcoma in rats fed dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 39: 1592-1596.
- 75) Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L. (1982): Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. *Arch Toxicol Suppl.* 5: 355-359.
- 76) Kornbrust D, Dietz D. (1985): Aroclor 1254 pretreatment effects on DNA repair in rat hepatocytes elicited by *in vivo* and *in vitro* exposure to various chemicals. *Environ Mutagen.* 7: 857-870.
- 77) Doolittle DJ, Bermudez E, Working PK, Butterworth BE. (1984): Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine. *Mutat Res.* 141: 123-127.
- 78) Bakke JP, Mirsalis JC. (1984): Measurement of unscheduled DNA synthesis (UDS) in fetal and maternal liver following *in vivo* exposure to genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 6: 446.
- 79) Friedman MA, Staub J. (1976): Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res.* 37: 67-76.
- 80) Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L. (1979): DNA repair synthesis in mice spermatids after treatment with *N*-methyl-*N*-nitroso-urea and *N*-*N*-dimethyl-nitrosamine: Preliminary results. *Toxicology.* 12: 183-186.
- 81) Bolognesi C, Rossi L, Santi L. (1988): A new method to reveal the genotoxic effects of *N*-nitrosodimethylamine in pregnant mice. *Mutat Res.* 207: 57-62.
- 82) Bauknecht T, Vogel W, Bayer U, Wild D. (1977): Comparative *in vivo* mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow. *Hum Genet.* 35: 299-307.
- 83) Sharma RK, Lemmon M, Bakke J, Galperin I, Kram D. (1983): Studies of *in utero* sister chromatid exchange induction and cell replication kinetics. *Environ Mutagen.* 5: 406.
- 84) Neal SB, Probst GS. (1983): Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.* 113: 33-43.
- 85) Inui N, Nishi Y, Taketomi M, Mori M. (1979): Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. *Mutat Res.* 66: 149-158.
- 86) Trzos RJ, Petzold GL, Brunden MN, Swenberg JA. (1978): The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat Res.* 58: 79-86.
- 87) Tates AD, Neuteboom I, Hofker M, den Engelse L. (1980): A micronucleus technique for detecting

- clastogenic effects of mutagens/carcinogens (DEN, DMN) in hepatocytes of rat liver *in vivo*. *Mutat Res.* 74: 11-20.
- 88) Mehta R, Silinskas KC, Zucker PF, Ronen A, Heddle JA, Archer MC. (1987): Micronucleus formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines. *Cancer Lett.* 35: 313-320.
- 89) Odagiri Y, Adachi S, Katayama H, Takemoto K. (1986): Detection of the cytogenetic effect of inhaled aerosols by the micronucleus test. *Mutat Res.* 170: 79-83.
- 90) Lee WR, Abrahamson S, Valencia R, von Halle ES, Würgler FE, Zimmering S. (1983): The sex-linked recessive lethal test for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res.* 123: 183-279.
- 91) Blount JL, Woodruff RC, Hudson SJ. (1985): Interaction between mobile DNA-element-induced lethal mutations and chemical mutagens in the hybrid dysgenic system of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 149: 33-40.
- 92) Brodberg RK, Mitchell MJ, Smith SL, Woodruff RC. (1987): Specific reduction of *N,N*-dimethylnitrosamine mutagenicity in *Drosophila melanogaster* by dimethyl sulfoxide. *Environ Mol Mutagen.* 10: 425-432.
- 93) Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y. (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 23: 288-325.
- 94) Wyrobek AJ, Bruce WR. (1975): Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Nat Acad Sci.* 72: 4425-4429.
- 95) Terracini B, Magee PN, Barnes JM. (1967): Hepatic pathology in rats on low dietary levels of dimethylnitrosamine. *Br J Cancer.* 21: 559-565.
- 96) Terao K, Aikawa T, Kera K. (1978): A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats. *Food Cosmet Toxicol.* 16: 591-596.
- 97) Gričiute L, Castegnaro M, Bereziat JC. (1981): Influence of ethyl alcohol on carcinogenesis with *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Lett.* 13: 345-352.
- 98) Lijinsky W, Reuber MD. (1984): Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses. *Cancer Lett.* 22: 83-88.
- 99) Moiseev GE, Benemanskiĭ VV. (1975): The carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine when inhaled. *Vopr Onkol.* 21: 107-109. (in Russian).
- 100) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1984): Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats, mice or hamsters). *IARC Sci Publ.* 57: 627-665.
- 101) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1991): Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.* 51: 6452-6469.
- 102) US EPA (1993): Integrated Risk Information System (IRIS). *N*-Nitrosodimethylamine.
- 103) California Environmental Protection Agency (1988): *N*-nitrosodimethylamine. In: OEHHA (2009): Technical support document for describing available cancer potency factors. Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values.

- 104) California Environmental Protection Agency (2006): *N*-nitrosodimethylamine. Public health goals for chemicals in drinking water.
- 105) IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 38. *N*-Nitrosodimethylamine.
- 106) WHO (2008): *N*-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- 107) Health Canada (2011): Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline technical document. *N*-nitrosodimethylamine (NDMA).
- 108) Environment Agency, UK (2021): Consultation response document: new EALs for emissions to air. <https://www.gov.uk/government/consultations/environmental-assessment-levels-eals-used-in-air-emissions-risk-assessments/public-feedback/consultation-response-document-new-eals-for-emissions-to-air%20> (2021.10.20 現在)
Consultation outcome. Appendix C: Summary of toxicological evidence for MEA and NDMA <https://www.gov.uk/government/consultations/environmental-assessment-levels-eals-used-in-air-emissions-risk-assessments/public-feedback/appendix-c-summary-of-toxicological-evidence-for-mea-and-ndma> (2021.10.20 現在)
- 109) The Norwegian Institute of Public Health(NIPH) (2011): Health effects of amines and derivatives associated with CO2 capture.
- 110) Risch HA, Jain M, Choi NW, Fodor JG, Pfeiffer CJ, Howe GR, Harrison LW, Craib KJ, Miller AB. (1985): Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol.* 122: 947-959.
- 111) González CA, Riboli E, Badosa J, Batiste E, Cardona T, Pita S, Sanz JM, Torrent M, Agudo A. (1994): Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am J Epidemiol.* 139: 466-473.
- 112) La Vecchia C, D'Avanzo B, Airoldi L, Braga C, Decarli A. (1995): Nitrosamine intake and gastric cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 4: 469-474.
- 113) Pobel D, Riboli E, Cornée J, Hémon B, Guyader M. (1995): Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: a case-control study in Marseille, France. *Eur J Epidemiol.* 11: 67-73.
- 114) Rogers MA, Vaughan TL, Davis S, Thomas DB. (1995): Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4: 29-36.
- 115) Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. (1992): High-fat foods and the risk of lung cancer. *Epidemiology.* 3: 288-299.
- 116) De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A., Mendilaharsu M. (1996): Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5: 679-682.
- 117) Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T.(1999): Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds: a follow-up study. *Int J Cancer.* 80: 852-856.
- 118) Larsson SC., Bergkvist L, Wolk A. (2006): Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer.* 119: 915-919.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

479 : Draper III, A.C., and W.S. Brewer (1979): Measurement of the Aquatic Toxicity of Volatile Nitrosamines. J.Toxicol.Environ.Health 5:985-993.

5744 : Draper III, A.C., and J.W. Fisher (1980): The Effects of Selected Aquatic Sediments on the Acute Toxicity of N-Nitrosdimethylamine to *Gammarus limnaeus*. Tech.Rep.AMRL-TR-79-94, Aerospace Med.Res.Lab., Wright-Patterson Air Force Base, OH:10 p.

5873 : Ferraro, L.A., R.E. Wolke, and P.P. Yevich (1977): Acute Toxicity of Water-Borne Dimethylnitrosamine (DMN) to *Fundulus heteroclitus* (L.). J.Fish Biol. 10(3):203-209.

71517 : Fort, D.J., J.R. Rayburn, D.J. DeYoung, and J.A. Bantle (1991): Assessing the Efficacy of an Aroclor 1254-Induced Exogenous Metabolic Activation System for FETAX. Drug Chem. Toxicol. 14(1&2) : 143-160.