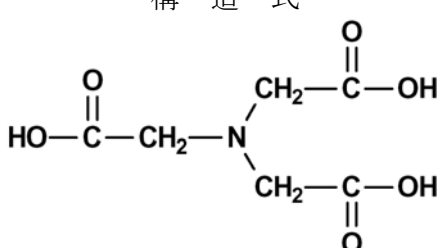


| 物質名   | ニトリロ三酢酸  |                  |   | DB-30 |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
|---|--|------------------|---|-------|-----|----|----------|--|--|-----|----|------------------|---------------------------|--|-----|----|------------------|---------------------------|--|
| 別名  | ニトリロトリ酢酸<br>三酢酸ニトリル<br>2,2',2''-ニトリロ三酢酸<br>トリグリシン、アミノ三酢酸 |                  | 構造式<br> |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
|   | CAS 番号   | 139-13-9         |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
|   | PRTR 番号  | 第1種 233          |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
|   | 化審法番号  | 2-1276           |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| 分子式   | C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub>            | 分子量              | 191.14  |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| 沸点  | —  | 融点               | 242℃ <sup>3)</sup>  |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| 蒸気圧   | 7.0×10 <sup>-9</sup> mmHg (25℃) <sup>1)</sup>            | 換算係数             | 1 ppm = 7.82 mg/m <sup>3</sup> (25℃)  |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| 分配係数 (log P <sub>ow</sub> )   | -3.8 <sup>2)</sup>                                       | 水溶性              | 1.28 g/L (22.5℃) <sup>4)</sup>  |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| <b>急性毒性</b>   |  |                  |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>経路</th> <th colspan="3">致死量、中毒量等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>LD<sub>50</sub></td> <td colspan="2">3,160 mg/kg<sup>5)</sup></td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>LD<sub>50</sub></td> <td colspan="2">1,100 mg/kg<sup>5)</sup></td> </tr> </tbody> </table>   |  |                  |   |       | 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 |  |  | マウス | 経口 | LD <sub>50</sub> | 3,160 mg/kg <sup>5)</sup> |  | ラット | 経口 | LD <sub>50</sub> | 1,100 mg/kg <sup>5)</sup> |  |
| 動物種   | 経路   | 致死量、中毒量等         |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| マウス   | 経口   | LD <sub>50</sub> | 3,160 mg/kg <sup>5)</sup>   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| ラット   | 経口   | LD <sub>50</sub> | 1,100 mg/kg <sup>5)</sup>   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| <b>中・長期毒性</b>   |  |                  |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・雄ラットに本物質の三ナトリウム塩一水和物 0、200、2,000 mg/kg/day (本物質換算) を 30 日間強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 以上の群の尿細管で用量に依存した細胞の空包化、過形成を認め、2,000 mg/kg/day 群では腎盂移行上皮のびらん、過形成も顕著であった<sup>6)</sup>。この結果から、LOAEL は 200 mg/kg/day (本物質換算：140 mg/kg/day) であった。</li> <li>・ラットに本物質の三ナトリウム塩を 0、0.03、0.15、0.5%、ナトリウム・カルシウム錯体を 0.5% の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、0.03% 以上の群で脛骨中亜鉛濃度、0.15% 以上の群で尿中亜鉛濃度の用量に依存した有意な増加を認めた。また、0.15% 以上の群で 6 ヶ月後の観察時からみられた尿細管の水腫性変性からなる軽度のネフローゼは時間経過とともに発生率、厳しさを増し、0.5% の両群では重症であった。また、三ナトリウム塩投与群の雄で用量に依存した生残率の低下がみられ、0.5% 群では有意な変化であった<sup>7)</sup>。この結果から、NOAEL は 0.03% (本物質換算：10 mg/kg/day) であった。</li> <li>・ラットに 0、0.02、0.2、2% の濃度で本物質の三ナトリウム塩一水和物を餌に添加して 104 週間投与した結果、2% 群の雌雄で体重増加の抑制、雄で死亡率の有意な増加を認めた。また、2% 群では 60～64 週後には雄の 59%、雌の 9% で腎臓の肥大及び硬化が触診によって認められるようになり、雌雄のほとんどで中～重症の腎炎あるいは水腎症を認め、膀胱、輸尿管、腎盂でも移行上皮の異形性や過形成がみられた<sup>8,9)</sup>。この結果から、NOAEL は 0.2% (本物質換算：雄で 56 mg/kg/day、雌で 69 mg/kg/day) であった。</li> </ul> |  |                  |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| <b>生殖・発生毒性</b>  |  |                  |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・マウスに 0、400 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで飲水投与した結果、400 mg/kg/day 群で吸収胚のわずかな増加、胎仔体重のわずかな減少がみられたものの有意な変化はなく、骨に本物質の蓄積がみられたが、骨格や内臓等に奇形の出現もなかった<sup>10)</sup>。</li> <li>・ラットに本物質の三ナトリウム塩一水和物 0、0.1、20 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 14 日目ま</li> </ul>  |  |                  |   |       |     |    |          |  |  |     |    |                  |                           |  |     |    |                  |                           |  |

で飲水投与した実験を2回繰り返した結果、胎仔の水腎症、水尿管症、膀胱異常、停留睾丸、第5胸骨分節欠損、余剰肋骨のいくつかが有意な発生率を示した群もあったが、用量依存性も再現性もなく、投与に関連した影響とは考えられなかった<sup>11)</sup>。

- ・ラットに本物質の三ナトリウム塩 0、90、450 mg/kg/day を混餌投与して実施した二世世代試験 (F<sub>0</sub>世代は3回、F<sub>1</sub>世代は2回出産) の結果、450 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 世代の雌及び F<sub>1</sub> 世代の雄、F<sub>0</sub> 世代の初産仔 (離乳時) で有意な体重増加の抑制を認めた以外には、吸収胚や生存胎仔数等に影響はなく、奇形の有意な発生もなかった<sup>11)</sup>。この結果から、NOAELは90 mg/kg/day (本物質換算：67 mg/kg/day) であった。

### ヒトへの影響

- ・本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、長期または反復暴露によって腎臓に影響を与えることがある<sup>12)</sup>。
- ・本物質 10 mg を男性ボランティア 9 人に経口投与して実施した検診、血液及び尿検査で悪影響を認めなかった<sup>13)</sup>。
- ・ボランティア 66 人を対象に、本物質の三ナトリウム塩を 0.2% 含む水溶液を用いて実施したパッチテストの結果、刺激性は極めて軽度であり、感作性も認めなかった<sup>14)</sup>。

### 発がん性

IARC の発がん性評価：2B<sup>15)</sup>

実験動物では発がん性が認められるものの、ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないため、IARC の評価では 2B (ヒトに対して発がん性が有るかもしれない) に分類されている。

### 許容濃度

|          |   |
|----------|---|
| ACGIH    | — |
| 日本産業衛生学会 | — |

### 暫定無毒性量等の設定

経口暴露については、ラット中・長期毒性試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (ネフローゼ) を採用し、暫定無毒性量等に設定する。

吸入暴露については、暫定無毒性量等の設定はできなかった。

### 引用文献

- 1) Lyman, W.J. (1985): Environmental Exposure From Chemicals Vol I. CRC Press.
- 2) Meylan, W.M. and P.H. Howard (1995): Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92.
- 3) CRC Handbook of Chemistry and Physics. 76th Ed. (1995-1999): CRC Press Inc.
- 4) The Merck Index. 13th Ed. (2001): Merck and Co. Inc.
- 5) US National Insutitute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) Merski, J.A. (1982): Alterations of renal tissue structure during a 30-day gavage study with nitrilotriacetate. Food Chem. Toxicol. 20: 433-440.
- 7) Nixon, G.A., E.V. Buehler and R.J. Niewenhuis (1972): Two-year rat feeding study with trisodium nitrilotriacetate and its calcium chelate. Toxicol. Appl. Pharmacol. 21: 244-252.
- 8) NCI (1977): Bioassays of nitrilotriacetic acid (NTA) and nitrilotriacetic acid, trisodium salt, monohydrate (Na<sub>3</sub>-NTA-H<sub>2</sub>O) for possible carcinogenicity. TR-6.

- 9) Gold, L.S., C.B. Sawyer, R.Magaw, G.M. Backman, M. de Veciana, R. Levinson, N.K. Hooper, W.R. Havender, L. Bernstein, R. Peto, M.C. Pike and B.N. Ames (1984): A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Env. Health Prespect.* 58: 9-319.
- 10) Tjalve, H. (1972): A study of the distribution and teratogenicity of nitrilotriacetic acid (NTA) in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23: 216-221.
- 11) Nolen, G.A., L.W. Klusman, D.L. Back and E.V. Buehler (1971): Reproduction and teratology studies of trisodium nitrilotriacetate in rats and rabbits. *Food Cosmet. Toxicol.* 9: 509-518.
- 12) IPCS (1994): International Chemical Safety Cards. 1238. Nitrilotriacetic acid.
- 13) Budny, J.A. and J.D. Arnold (1973): Nitrilotriacetate (NTA): human metabolism and its importance in the total safety evaluation program. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25: 48-53.
- 14) Nixon, G.A. (1971): Toxicity evaluation of trisodium nitrilotriacetate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18: 398-406.
- 15) IARC (1999): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 73.