

## [9] ニトリロ三酢酸

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

<p>物質名： ニトリロ三酢酸          (別の呼称：N,N-ビス(カルボキシメチル)グリシン、NTA、ニトリロトリス (メチレンカルボン酸)、アミノ三酢酸、トリグリシン、トリグリコールアミック酸)          CAS 番号：139-13-9          化審法官報告示整理番号：2-1276          化管法政令番号：1-233          RTECS 番号：AJ0175000          分子式：C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>          分子量：191.14          換算係数：1 ppm = 7.81 mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)          構造式：</p>

#### (2) 物理化学的性状

本物質は無色結晶である<sup>1)</sup>。

融点	242°C(分解) <sup>2)</sup> , 241.5°C(分解) <sup>3)</sup>
沸点	
密度/比重	>1 <sup>4)</sup>
蒸気圧	$3.00 \times 10^{-5}$ mmHg (= $4.00 \times 10^{-3}$ Pa) (25°C) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	-3.81 <sup>5)</sup>
解離定数 (pKa)	pK <sub>1</sub> =3.03 <sup>3), 5)</sup> , pK <sub>2</sub> =3.07 <sup>3)</sup> , pK <sub>3</sub> =10.70(20°C) <sup>3)</sup>
水溶性 (水溶解度)	$5.91 \times 10^4$ mg/L (25°C) <sup>5)</sup> , $5.906 \times 10^4$ mg/L(25°C) <sup>6)</sup> , $6.490 \times 10^4$ mg/L (25.1°C) <sup>6)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性  <u>好氣的分解</u> (難分解性と判断される物質<sup>7)</sup>)          分解率：BOD 1%、TOC 0%、IP 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>8)</sup></p> <p>化学分解性  <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>          反応速度定数：<math>79.0 \times 10^{-12}</math> cm<sup>3</sup>/(分子・sec) (25°C、計算値)<sup>5)</sup>          半減期：0.81~8.1 時間 (OH ラジカル濃度を <math>3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5</math> 分子/cm<sup>3</sup><sup>9)</sup> と仮定して計算)</p> <p><u>加水分解性</u></p>
--

加水分解性の基をもたない<sup>10)</sup>。

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質<sup>7)</sup>）

生物濃縮係数(BCF)：

<9~24（試験期間：4週間、試験濃度：3 mg/L、魚種：コイ）<sup>8)</sup>

<77~131（試験期間：4週間、試験濃度：0.3 mg/L、魚種：コイ）<sup>8)</sup>

土壌吸着性

土壌吸着定数（K<sub>oc</sub>）：44（PCKOCWIN<sup>11)</sup>により計算）

#### (4) 製造輸入量及び用途

##### ① 生産量・輸入量等

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

##### ② 用途

本物質の主な用途は、洗剤ビルダー、硬水軟化剤、界面活性剤の添加剤、放射能汚染除去剤<sup>12)</sup>、合成、キレート化剤、希土類元素の精製における溶離剤<sup>13)</sup>とされている。

#### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号：802）及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：233）として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として選定されている。

## 2. 暴露評価

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暴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

ニトリロ三酢酸は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成15年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種<sup>2)</sup>、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体<sup>3)</sup>から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成15年度）

	届出					届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）			移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭				移動体
全排出・移動量	0	140	0	0	17	8,300	—	—	—	—	140	—	140

業種別届出量（割合）							総排出量の構成比(%)	
化学工業	0	140	0	0	17	8,300	届出	届出外
		(100%)			(100%)	(100%)	100%	—

本物質の平成15年度における環境中への総排出量は0.14tとなり、すべて届出排出量であった。これはすべて公共用水域へ排出されるとしており、その排出源は化学工業（100%）であった。この他に下水道への移動量が0.017t、廃棄物への移動量が8.3tであった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表2.1に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0をベースに日本固有のパラメータを組み込んだMackay-Type Level III多媒体モデル<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、平成15年度に環境中への推定排出量が最大であった三重県（公共用水域への排出量0.14t）とした。予測結果を表2.2に示す。

本物質の環境中への排出は水域のみであり、環境中の媒体別分配割合も水域が99.2%と予測された。

表 2.2 媒体分配割合の予測結果

媒体	分配割合 (%)
大気	0.0
水域	99.2
土壌	0.0
底質	0.8

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.02	16/50	全国	2005	5
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	0.34	3.78	<0.07	130	0.07	37/47	全国	2002	6 <sup>1)</sup>
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/7	全国	1994	7
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$									

注：1) この調査で採用された分析法では、海水試料の分析はできないとされている。

## (4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.4）。ここで、公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日暴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  $15\text{m}^3$ 、2L 及び  $2,000\text{g}$  と仮定し、体重を  $50\text{kg}$  と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒体	濃度	一日暴露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	$0.34 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2002)	$0.014 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	食 物	$0.02 \mu\text{g}/\text{g}$ 未満程度 (2005)	$0.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度

	媒体	濃度	一日暴露量
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	130 µg/L 程度 (2002)	5.2 µg/kg/day 程度
	食 物 土 壤	0.04 µg/g 程度 (2005) データは得られなかった	1.6 µg/kg/day 程度 データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入暴露の予測最大暴露濃度は、一般環境大気や室内空気のデータが得られず設定できなかった。

経口暴露の予測最大暴露量は、公共用水域淡水及び食物のデータから算定すると 6.8 µg/kg/day であった。本物質は水域に排出され、水域中に分配される可能性が高いことから、飲料水からの暴露について検討する必要があると考えられる。

表 2.5 人の一日暴露量

媒体	平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	
	室内空気	
水質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	0.014
食物	<u>0.8</u>	1.6
土壌		
経口暴露量合計	0.014+ <u>0.8</u>	6.8
総暴露量	0.014+ <u>0.8</u>	6.8

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

#### (5) 水生生物に対する暴露の推定（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暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 130 µg/L 程度であったが、同海水域では実測データに基づく PEC は設定できなかった。なお、公共用水域の淡水域で 2 番目に高い検出値は 8.6 µg/L であった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.34 µg/L 程度 (2002)	130 µg/L 程度 (2002)
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質の二ナトリウム塩 50 mg/kg をラット、ウサギ、イヌ、サルに強制経口投与した結果、血中放射活性は 1 時間後には高い値を示し、特にイヌでの上昇が著しく、24 時間後には大きく減少した。72 時間でそれぞれ投与した放射活性の 95、23、69、14% が尿中に、3、33、5、65% が糞中に未変化のまま排泄され、 $^{14}\text{CO}_2$  の排泄は 1% 未満で、主要な排泄経路はラット及びイヌで尿中、ウサギ、サルでは糞中であった。また、体内への残留は 0.9、4、3、1% とわずかで、主に骨に分布していた<sup>1)</sup>。

マウスに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 150 mg/kg を強制経口投与、あるいは 45 mg/kg/day を静脈内投与した結果、血中放射活性は経口投与で 1 時間後にピークがみられ、4 時間後にはピーク値の 15% にまで低下し、静脈内投与では 1 時間後には投与 2 分後の 18% にまで低下した。経口投与では 24 時間以内に投与した放射活性の 96% が尿中に、3.5% が糞中に未変化のまま排泄され、1 時間後の放射活性は両投与群とも膀胱、骨、腎臓の順で高かったが、これら組織からの排泄も速やかで、8 時間後に放射活性は検出されなかった<sup>2)</sup>。また、妊娠マウスに経口投与、あるいは静脈内投与したところ本物質は胎盤を通過し、胎仔の骨で放射活性の高い吸収がみられた<sup>3)</sup>。

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質の二ナトリウム塩 20 mg/kg をイヌに強制経口投与した結果、血清中放射活性のピークは 75 分後にみられ、24 時間後には検出限界値に近い値にまで低下した。72 時間で投与した放射活性の 80% が尿中に、3.3% が糞中に排泄されたが、このうち、尿中への排泄は 4 時間で約 75% と大部分を占め、72 時間後の放射活性は骨で最も高く、次いで腎臓で高かったが、他の臓器ではわずかであった。また、同様にして静脈内投与したところ、72 時間で投与した放射活性の 96% が尿中に、0.7% が糞中に排泄された<sup>4)</sup>。

ヒトでは、ボランティアに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質を経口投与した結果、血清中放射活性は 2 時間後にピークを示し、12 時間後にはほとんど消失した。120 時間で投与した放射活性の 12% が尿中に、77% (63~98%) が糞中に未変化のまま排泄され、呼気中への  $^{14}\text{CO}_2$  の排泄は 0.1% 未満で、尿中排泄量の 87% が 24 時間以内にみられ、2 日目に 8%、3 日目に 2.5% であった。なお、糞中への排泄が 63% と低かった原因として試料紛失が考えられている<sup>5)</sup>。

このようにヒトを含む実験動物で、本物質は胃腸管から速やかに吸収され、ほとんど代謝されることなく体外へ排泄される。また、相対的に高い残留が実験動物の骨でみられ、主に骨の  $\text{Ca}^{2+}$  との錯体として存在するとされているが、骨の Ca 代謝の検討から、その残留は骨の発育に影響を及ぼすほどのレベルではないと考えられている<sup>1)</sup>。この他、ラット及びマウスで胆汁中への排泄<sup>1, 2)</sup>、イヌの静脈内投与で糞中への排泄<sup>4)</sup> がわずかしかなかったことから、ヒトを含めた動物で本物質の腸肝循環は生じないものと考えられている<sup>1, 2, 4, 5)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

	動物種	経路	致死量、中毒量等	
NTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,100 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	3,160 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	マウス	腹腔内	LD <sub>50</sub>	325 mg/kg <sup>6)</sup>
Na <sub>2</sub> NTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,460 mg/kg <sup>6)</sup>
Na <sub>3</sub> NTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,100 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	ラット	腹腔内	LD <sub>50</sub>	254 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	681 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	イヌ	経口	LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	サル	経口	LD <sub>50</sub>	750 mg/kg <sup>6)</sup>
Na <sub>3</sub> NTA・H <sub>2</sub> O	マウス	腹腔内	LD <sub>50</sub>	500 mg/kg <sup>6)</sup>
Na <sub>x</sub> NTA	ラット	経口	LDLo	2,200 mg/kg <sup>6)</sup>
〃	マウス	腹腔内	LD <sub>50</sub>	460 mg/kg <sup>6)</sup>
K <sub>3</sub> NTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,220 mg/kg <sup>6)</sup>
CuNaNTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	810 mg/kg <sup>7)</sup>
ZnNaNTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	18,600 mg/kg <sup>7)</sup>
CaNaNTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	> 20,000 mg/kg <sup>7)</sup>
NiNaNTA	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	> 22,500 mg/kg <sup>7)</sup>
Na <sub>2</sub> NTA・H <sub>2</sub> O	ラット	吸入	LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/m <sup>3,7)</sup>

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、吸入すると咳、咽頭痛を起し、眼や皮膚に付くと発赤を生じる<sup>8)</sup>。

## ② 中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雄 16 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩一水和物 0、230、2,300 mg/kg/day を 30 日間強制経口投与した結果、230 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、2,300 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>9)</sup>。この結果から、LOAEL は 230 mg/kg/day (本物質換算で 140 mg/kg/day) であった。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩 0、200、2,000 mg/kg/day を 90 日間混餌投与した結果、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓相対重量の有意な増加を認め、剖検では雄 5 匹中 4 匹、雌 5 匹中 2 匹の腎臓で腫大及び表面の凹凸、腎組織の検査では雄 10 匹中 9 匹、雌 9 匹中 3 匹で水腎症がみられ、赤血球数の有意な増加を認めた。このため、雌雄各 40 匹を 1 群として 0、750、1,000 mg/kg/day を 90 日間混餌投与した結果、750 mg/kg/day 以上の群の雌雄で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。750 mg/kg/day 群の雄 10 匹中 4 匹で軽度な尿細管の水症変性、雄の他の 2 匹で尿細管の萎縮及び拡張がみられ、これらの病変は 1,000 mg/kg/day 群では、より顕著であった<sup>10)</sup>。この結果から、NOAEL は 200 mg/kg/day (本物質換算で 150 mg/kg/day) であった。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雄 9 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩を 0、0.01、0.1、1% の濃度で飲水に添加して 10 週間投与した結果、1% 群の 6 匹が 4 週目までに死亡し、残りも瀕死の状態であったので屠殺したが、この群の尿細管で顕著な細胞の空胞化がみられ、0.1% 以上の群で体重増加の抑制、腎臓相対重量の増加を認めた。また、0.01、0.1% 群で用量に依存した血糖値の上昇を認め、1% 群では血糖値は 0.01% 群と同程度であったが、7 匹中 5 匹で糖尿がみられた。このため、さらに雄ラット 25 匹を 1 群として 0.01、0.05、0.1%

濃度で10週間飲水投与して血糖値への影響を調べたところ、0.05%以上の群で有意な血糖値の上昇を認め、0.01%群でも有意な変化ではなかったものの、上昇がみられた。これらの結果から、インシュリンの補助因子として作用する必須金属の減少と関連があるように考えられた<sup>11)</sup>。

エ) ビーグル犬雌雄各4匹を1群とし、本物質の三ナトリウム塩を0、0.03、0.15、0.5%の濃度で餌に添加して90日間投与した結果、一般状態や生残率、血液及び生化学成分、尿、主要臓器組織の各検査で影響はみられず、糞中への陽イオン排泄にも有意な変化はなかった。0.15%以上の群の尿でZn濃度の有意な増加がみられたが、Zn欠乏を示すような病変はなかった。また、本物質塩の用量に依存した骨への蓄積があったが、骨に悪影響はみられなかった<sup>12)</sup>。この結果から、NOAELは0.5%（約135 mg/kg/day）であった。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各50匹を1群とし、本物質の三ナトリウム塩を0、0.03、0.15、0.5%、あるいはナトリウム・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と病変が増強して有意差を示し、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%群の雄で有意差を認めた<sup>13)</sup>。この結果から、NOAELは0.03%（本物質換算で10~20 mg/kg/day）であった。

カ) Fischer 344 ラット雌雄各24匹を1群とし、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%群の雌雄で一貫した体重増加の抑制、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程度~重症の腎炎や水腎症を認め、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>14,15)</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。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) NMRI マウス雌10匹を1群とし、0、0.2%の濃度で飲水に添加して妊娠6日目から18日目まで投与した結果、0.2%群で吸収胚の発生率がやや高く、胎仔の体重がやや低かったものの有意差はなく、骨に本物質の蓄積がみられたが、骨格系及び内臓系の奇形の出現もなかった。この結果から、NOAELは0.2%（400 mg/kg/day）であった<sup>3)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌20匹を1群とし、本物質の三ナトリウム塩0、0.1、20 mg/kg/dayを妊娠6日目から14日目ま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に発生率が有意に高い群もあったが、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。また、同様にしてカドミウム（CdCl<sub>2</sub>として0~4 mg/kg/day）、あるいはメチル水銀（CH<sub>3</sub>HgClとして0~4 mg/kg/day）を併せて投与したところ、本物質塩による毒性の増強作用はみられなかった<sup>16)</sup>。この結果から、NOAELは20 mg/kg/day（本物質換算で15 mg/kg/day）であった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各20匹を1群とし、本物質の三ナトリウム塩0、90、

450mg/kg/day を二世代にわたり連続して混餌投与、あるいは雌 20 匹を 1 群として 0、90、450mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで混餌投与した二世代試験の結果、連続投与した 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）で体重増加の有意な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、奇形の発生率に有意な増加もなかった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL は 90 mg/kg/day（本物質換算で 67 mg/kg/day）であった。

エ) ニュージーランド白ウサギ雌 20 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩 0、2.5、25、100、250 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで強制経口投与した結果、吸収胚や胎仔の生存数、体重等に影響はなく、奇形の発生率に有意な増加もなかった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL は 250 mg/kg/day（本物質換算で 190 mg/kg/day）であった。

オ) ビーグル犬に 90 日間<sup>12)</sup>、Sprague-Dawley ラット<sup>17)</sup>、Fischer 344 ラット<sup>14)</sup> に 2 年間混餌投与した試験で、睾丸や卵巣、子宮の重量や組織に影響はみられていない。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 本物質の長期または反復暴露によって腎臓に影響が現れることがある<sup>8)</sup>。

イ) 男性ボランティア 8 人に本物質 10 mg (0.1~0.17 mg/kg で平均 0.15 mg/kg) を経口投与して実施した代謝試験では、検診、血液及び尿検査で悪影響を認めなかった<sup>5)</sup>。

ウ) ボランティア 66 人を対象にして、本物質の三ナトリウム塩を 20% 含む液体洗剤の 1% 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>10)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999 年)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない (本物質及びその塩類として)。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH	— 評価されていない。
	NTP (2002 年)	— 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 (1995 年)	2B 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

## 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、大腸菌、酵母で遺伝子突然変異<sup>18)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で姉妹染色分体交換及び染色体異常<sup>19)</sup>を誘発しなかった。また、本物質の三ナトリウム塩では、ネズミチフス菌<sup>20,21)</sup>、大腸菌<sup>20,22)</sup>で遺伝子突然変異、酵母で遺伝子突然変異及び遺伝子変換<sup>21)</sup>、糸状菌で遺伝子乗換、遺伝子突然変異、染色体の異数性<sup>23)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>24)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で遺伝子突然変異<sup>25)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)<sup>21, 26, 27)</sup>、マウスリンパ球<sup>27)</sup>で姉妹染色分体交換、ラット初代培養肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>28)</sup>、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換<sup>29)</sup>、染色体異常<sup>30)</sup>を誘発しなかったが、チャイニーズハムスター胎仔肺細胞 (C1-1) で小核<sup>31)</sup>、ラットカンガルー腎細胞 (PT K1 細胞) で染色体異常<sup>32)</sup>、ヒト上皮系細胞 (EUE) で遺伝子突然変異<sup>33)</sup>を誘発した報告もわずかにみられた。

*in vivo* 試験系では、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異、優性致死突然変異を誘発しなかったが<sup>34)</sup>、染色体異数性を誘発し<sup>35)</sup>、マウスで優性致死突然変異を誘発しなかったが<sup>36)</sup>、生殖細胞の染色体異数性を誘発した<sup>35)</sup>。本物質の三ナトリウム塩では、ショウジョウバエで体細胞突然変異の弱い誘発がみられたが<sup>37)</sup>、マウス骨髄細胞で小核<sup>30)</sup>、染色体の異数性<sup>38)</sup>を誘発しなかった。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.75、1.5%の濃度で餌に添加して 18 ヶ月間投与し、ラットでは 24 ヶ月、マウスでは 21 ヶ月まで経過観察した結果、1.5%群の雌ラットで肝臓の腫瘍性結節、膀胱移行上皮がん、副腎褐色細胞腺腫、1.5%群の雄マウスで尿細管細胞腺がんの発生率に有意な増加を認めた<sup>14)</sup>。

Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩一水和物をラットに 0、0.75、1.5%、マウスに 0、0.25、0.5%の濃度で餌に添加して 18 ヶ月間投与し、ラットでは 24 ヶ月、マウスでは 21 ヶ月まで経過観察した結果、0.25%以上の群の雄マウスで造血系腫瘍の発生率に増加傾向がみられた以外には投与に関連した腫瘍の発生はなかった<sup>14)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄 24 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩一水和物 0、0.02、0.2、2%を餌に添加して 104 週間投与した結果、2%群の雄で腎臓腫瘍 (移行上皮がん、血管腫、尿細管腺腫及び腺がんの総数)、雌雄で尿管の移行上皮がん、雌で膀胱の移行上皮がんの発生率に有意な増加を認めた。また、これら腫瘍の転移が 2%群の雌雄各 5 匹の肺、リンパ節でみられ、雄ではこの他にも脾臓、副腎、精囊にも転移があった<sup>14)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雄 196 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩を 0、0.1%の濃度で飲水に添加して 704 日間投与した結果、0.1%群の腎臓で腺腫及び腺がんの発生率に有意な増加を認めた<sup>39)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の三ナトリウム塩を 0、0.03、0.15、0.5%、あるいはナトリウム・カルシウム錯体を 0.5%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した試験<sup>13)</sup>、MRC ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、本物質の二ナトリウム塩を 0、5%の濃度で

飲水に添加して 84 週間（5 日/週）投与した試験<sup>40)</sup>では、いずれも腫瘍の発生率に有意な差はなかった。

Wistar ラット雄 32 匹に本物質の第二銅錯体 5 mgCu/kg（最初の 3 日のみ 3 mgCu/kg）、31 匹に第二鉄錯体 10 mgFe/kg（同 5 mgFe/kg）、16 匹に第二銅錯体群と同モルの本物質を 12 週間（5 日/週）腹腔内投与し、無処理の対照群（16 匹）とともに生涯にわたって観察した結果、第二銅錯体群では投与期間内に 14 匹が肝不全で死亡し、腎細胞がんが 8 匹にみられ、肝細胞がん及び肝由来の肉腫の発生もあった。第二鉄錯体群では投与後から一貫して生存率の低下がみられて 21 ヶ月目には全数が死亡し、腎細胞がんが 17 匹でみられ、その潜伏期間は第二銅錯体群に比べて有意に短かった。本物質群及び対照群の腎臓、肝臓で腫瘍の発生はなく、本物質群の生存率は対照群よりも良好であった<sup>41)</sup>。

このように本物質やそのナトリウム塩では、高濃度群の腎臓、尿管、膀胱で腫瘍発生率の有意な増加がみられたが、これは細胞毒性（Zn の蓄積や Ca の減少など）が原因であり、直接的な遺伝子傷害性による可能性は低いと考えられており<sup>42)</sup>、腫瘍の発生した濃度は腎毒性を引き起こした濃度よりも高い。

一方、本物質の第二銅錯体や第二鉄錯体では、本物質を上回る強い毒性（発がん性）がみられたが、これは銅や鉄の毒性（活性酸素種の生成による酸化ストレスなど）によるものと考えられており<sup>41, 43, 44)</sup>、これら遷移金属錯体の知見は本物質の毒性情報の代替にはなり得ず、別物質として取り扱うのが妥当である。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られており、発がん性については実験動物で発がん性を示す証拠が複数あり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。動物実験では混餌投与で 1.5～2%、飲水投与では 0.1%の濃度で発がん影響がみられたが、これは高濃度での細胞毒性が原因であり、遺伝子傷害性による可能性は低いと IARC（1999）では考えられている。このため、本物質の発がん性には閾値が存在するものと判断され、その閾値を示すことは困難であるが、恐らく非発がん影響のみられた濃度よりも高いところにあるものと考えられることから、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。

経口暴露については、中・長期毒性オ)のラットの試験から得られた NOAEL 0.03%（餌中濃度。本物質換算で 10～20 mg/kg/day。エンドポイントはネフローゼ）が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、安全を見込んで 10 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

吸入暴露についてはデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	—	—	10 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域 淡水・食物	0.014 µg/kg/day 以上 0.8 µg/kg/day 未満	6.8 µg/kg/day			29

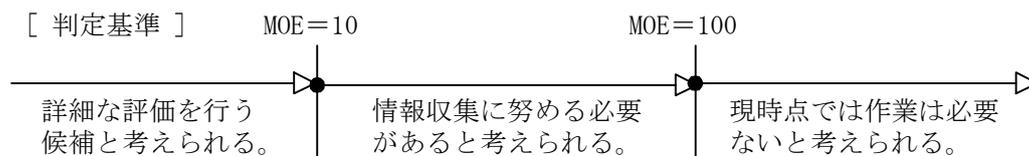
経口暴露については、公共用水域淡水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 0.014 µg/kg/day 以上 0.8 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 6.8 µg/kg/day であった。無毒性量等 10 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 29 となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられる。なお、本物質の平成 15 年度 PRTR データによれば環境中への総排出量は 0.14t (届出排出量のみ) とされているが、環境中では高い頻度で検出されている。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入暴露については、無毒性量等が設定できず、暴露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかつた。なお、本物質の環境中への排出は水域のみで、その後も環境中でほとんどが水に分配されると予測されているため、本物質の一般環境大気からの暴露による健康リスクの評価に向けて吸入暴露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）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	暴露期間 [日]	信頼性			文献 No.
								a	b	c	
藻類		○	<b>300</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	○			3) <sup>*2</sup>
		○	300 <sup>*1</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	○			2)
	○		1,626 <sup>*1</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(AUG)	3	○			2)
		○	5,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			○	1)-56363
		○	5,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			○	1)-56363
		○	5,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			○	1)-56363
		○	>30,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3	○			3) <sup>*2</sup>
甲殻類		○	<b>30,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			2)
		○	<b>106,815</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	○			2)
魚類	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	○			2)
その他			39,300	<i>Rana pipiens</i>	アカガエル科	LC <sub>50</sub> MOR	9 (胚からふ化 後 4 日まで)	○			1)-6187

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 算出の根拠として採用されたもの

信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク (a, b までを採用)

a : 毒性値は信頼できる、b : 毒性値はある程度信頼できる、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明

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、

LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) : 最小影響濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

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

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

( ) 内 : 試験結果の算出法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)、

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため、PNEC の算出の根拠としては用いない

\*2 文献 2) をもとに、最高濃度区を除外し試験時の設定濃度を用いて、速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したもの

信頼性が認められた知見のうち、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

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は開放系で行われた。設定試験濃度区は 0、0.3、1、3、10、30、100 mg/L であり、被験物質の実測濃度は、試験開始時と終了時にそれぞれ設定濃度の 80.0%~105.0%、94.3%~114.0% であった。接種した細胞が死亡した最高濃度区を除き、設定濃度に基づいた速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 30,000 µg/L 超、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 300 µg/L であった<sup>3)</sup>。なお、面積法による毒性値の中にはさらに低いものもあったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を優先し、毒性値として採用している。

### 2) 甲殻類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.202 (1984)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。試験は止水式で行われた。設定試験濃度は 0、80、100、130、170、220 ppm (公比 1.3) であり、試験溶液の調製には脱塩素水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時と終了時にそれぞれ設定濃度の 84.1%~88.4%、101.6%~103.4% であり、設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 106,815 µg/L であった。

また環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.202 (1984)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。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われた。設定試験濃度は 0、1、3、10、30、100 ppm (公比 3.0) であり、試験溶液の調製には脱塩素水が用いられた。被験物質の実測濃度は常に設定濃度の 81.0%~118.0% であり、設定濃度に基づく 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 30,000 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* を用いて急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間毎換水)で行われた。設定試験濃度は 0、1、3、10、30、100 ppm (公比 3.0) であり、試験溶液の調製には脱塩素水が用いられた。全濃度区においてメダカの死亡率は 0% であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時と 48 時間後においてそれぞれ設定濃度の 87.0~99.5%、98.7~110.3% であり、設定濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 100,000 µg/L 超であった。

## (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

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC <sub>50</sub>	30,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC <sub>50</sub>	106,815 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]

3つの毒性値のうち最も低い値（藻類の30,000 µg/L超）をアセスメント係数100で除することにより、急性毒性値に基づくPNEC値300µg/Lが得られた。

#### 慢性毒性値

藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* 生長阻害；72時間 NOEC 300 µg/L

甲殻類 *Daphnia magna* 繁殖阻害；21日間 NOEC 30,000 µg/L

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

2つの毒性値の低い方の値（藻類の300 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3 µg/Lが得られた。

本物質のPNECとしては、藻類の慢性毒性値から得られた3 µg/Lを採用する。

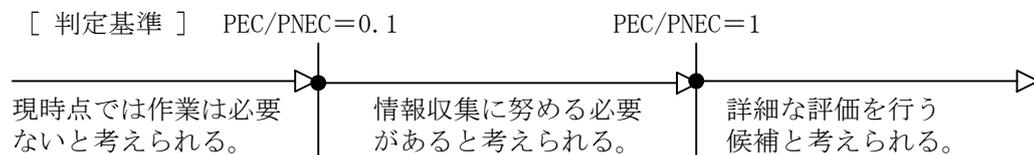
### (3) 生態リスクの初期評価結果

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/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.34 µg/L程度 (2002)	130 µg/L程度 (2002)	3 µg/L	40
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：1) 環境中濃度での( )内の数値は測定年を示す。

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で0.34 µg/L程度、海水域ではデータは得られなかった。また、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130 µg/L程度であり、その設定の根拠とした平成13年度の水質調査では、3 µg/Lを超える検体が全47測定試料中6検体であった。また海水域ではPECは得られなかった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、海水域では求められなかったが淡水域では40となり、詳細な評価を行う候補と考えられる。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 6 共立出版 : 733.
- 2) Lide, D.R., ed. (2002-2003): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 3-173.
- 3) Budavari, S., ed. (1996): The Merck Index, 12th ed., Whitehouse Station, Merck and Co.
- 4) U.S. Coast Guard, Department of Transportation. (1978): CHRIS - Hazardous Chemical Data. Manual Two. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Oct., [Hazardous Substances Data Bank]
- 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: 267.
- 6) Yalkowsky, S. H., HE, Y. (2003): Handbook of Aqueous Solubility Data, Boca Raton, London, New York, Washington DC., CRC Press: 281.
- 7) 経済産業公報 (2003.1.17)
- 8) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Lyman, W.J., Reehl, W.F., Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, DC, USA. (Hazardous Substances Data Bank <http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.5.12 現在)
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 12) 講談社サイエンティフィック (1985) : 有機化合物辞典.
- 13) 朝倉書店 (1986) : 実用化学辞典

### (2) 暴露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2005) : 平成 15 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) 第 11 条に基づき開示する個別事業所データ
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2005) : 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細 資料 1  
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH15/syosai/1susogiri-1.pdf>)
- 3) 製品評価技術基盤機構 : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体) 別の集計 表 3-2 都道府県別  
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2003a/2003a3-2.csv>)
- 4) (独)国立環境研究所(2004) : 平成 15 年度新規化学物質挙動追跡調査報告書
- 5) (財)日本食品分析センター (2005) : 平成 16 年度食事からの化学物質曝露量に関する調査報告書 (環境省請負業務)

- 6) 環境省水環境部水環境管理課 (2003) : 平成 13 年度要調査項目測定結果
- 7) 環境庁環境保健部環境安全課(1995) : 平成 7 年版化学物質と環境

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Michael, W.R. and J.M. Wakim (1971): Metabolism of nitrilotriacetic acid (NTA). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18: 407-416.
- 2) Chu, I., G.C. Becking, D.C. Villeneuve and A. Viau (1978): Metabolism of nitrilotriacetic acid (NTA) in the mouse. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 19: 417-422.
- 3) Tjalve, H. (1972): A study of the distribution and teratogenicity of nitrilotriacetic acid (NTA) in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23: 216-221.
- 4) Budny, J.A. (1972): Metabolism and blood pressure effects of disodium nitrilotriacetate ( $\text{Na}_2\text{NTA}$ ) in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22: 655-660.
- 5) 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.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) Anderson, R.L., W.E. Bishop and R.L. Campbell (1985): A review of the environmental and mammalian toxicology of nitrilotriacetic acid. *Crit. Rev. Toxicol.* 15: 1-102.
- 8) IPCS (1994): International Chemical Safety Cards. 1238. Nitrilotriacetic acid.
- 9) Merski, J.A. (1982): Alterations of renal tissue structure during a 30-day gavage study with nitrilotriacetate. *Food Chem. Toxicol.* 20: 433-440.
- 10) Nixon, G.A. (1971): Toxicity evaluation of trisodium nitrilotriacetate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18: 398-406.
- 11) Mahaffey, D.R. and R.A. Goyer (1972): Trisodium nitrilotriacetate in drinking water. Metabolic and renal effects in rats. *Arch. Environ. Health.* 25: 271-275.
- 12) Budny, J.A., R.J. Niewenhuis, E.V. Buehler and E.I. Goldenthal (1973): Subacute oral toxicity of trisodium nitrilotriacetate ( $\text{Na}_3\text{NTA}$ ) in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26: 148-153.
- 13) 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.
- 14) NCI (1977): Bioassays of nitrilotriacetic acid (NTA) and nitrilotriacetic acid, trisodium salt, monohydrate ( $\text{Na}_3\text{-NTA-H}_2\text{O}$ ) for possible carcinogenicity. TR-6.
- 15) 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 Perspect.* 58: 9-319.
- 16) Nolen, G.A., E.V. Buehler, R.G. Geil and E.I. Goldenthal (1972): Effects of trisodium nitrilotriacetate on cadmium and methyl mercury toxicity and teratogenicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23: 222-237.
- 17) 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.

- 18) Zetterberg, G. (1970): Negative results with nitrilotriacetic acid (NTA) as an inducer of gene mutation in some microorganisms. *Environ. Mutat. Soc. Newsl.* 3: 31-32.
- 19) Loveday, K.S., M.H. Lugo, M.A. Resnick, B.E. Anderson and E. Zeiger, E. (1989): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. II. Results with 20 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 13: 60-94.
- 20) Dunkel, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz and F.G. Simmon (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutag.* 7 (Suppl. 5): 1-248.
- 21) Loprieno, N., G. Bonacristiani, P. Venier, A. Montaldi, F. Majone, V. Bianchi, S. Paglialunga and A.G. Levis (1985): Increased mutagenicity of chromium compounds by nitrilotriacetic acid. *Environ. Mutag.* 7: 185-200.
- 22) Venier, P., C. Gava, M. Zordan, V. Bianchi, A.G. Levis, S. De Flora, C. Benicelli and A. Camoirano (1987): Interactions of chromium with nitrilotriacetic acid (NTA) in the induction of genetic effects in bacteria. *Toxicol. Environ. Chem.* 14: 201-218.
- 23) Crebelli, R., D. Bellincampi, G. Conti, L. Conti, G. Morpurgo and A. Carere (1986): A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.* 172: 139-149.
- 24) Mitchell, A.D., C.J. Rudd and W.J. Caspary (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutag.* 12: 37-101.
- 25) Celotti, L., D. Furlan, L. Seccati and A.G. Levis (1987): Interactions of nitrilotriacetic acid (NTA) with Cr(IV) Compounds in the induction of gene mutations in cultured mammalian cells. *Mutat. Res.* 190: 35-39.
- 26) Venier, P., A. Montaldi, C. Gava, L. Zentilin, G. Tecchio, V. Bianchi, S. Paglialunga and A.G. Levis (1985): Effects of nitrilotriacetic acid on the induction of gene mutations and sisterchromatid exchanges by insoluble chromium compounds. *Mutat. Res.* 156: 219-228.
- 27) Montaldi, A., L. Zentilin, P. Venier, I. Gola, V. Bianchi, S. Paglialunga and A.G. Levis (1985): Interaction of nitrilotriacetic acid with heavy metals in the induction of sister chromatid exchanges in cultured mammalian cells. *Environ. Mutagen.* 7: 381-390.
- 28) Williams, G.M., M.F. Laspia and B.C. Dunkel (1982): Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97: 359-370.
- 29) Ved Brat, S. and G.M. Williams (1984): Nitrilotriacetic acid does not induce sister-chromatid exchanges in hamster or human cells. *Food Chem. Toxicol.* 22: 211-215.
- 30) Montaldi, A., T. Mariot, M. Zordan, M. Paleologo and A.G. Levis (1988): Nitrilotriacetic acid (NTA) does not induce chromosomal damage in mammalian cells either *in vitro* or *in vivo*. *Mutat. Res.* 208: 95-100.
- 31) Modesti, D., C. Tanzarella and F. Degrassi (1995): Genotoxic activity of nitrilotriacetic acid in Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 343: 1-6.

- 32) Kihlman, B.A. and S. Sturelid (1970): Nitrilotriacetic acid (NTA) and chromosome breakage. Environ. Mutag. Soc. Newsl. 3: 32-33.
- 33) Grilli, M.P. and A. Capucci (1985): Mutagenic effect of nitrilotriacetic acid on cultured human cells. Toxicol. Lett. 25: 137-141.
- 34) Kramers, P.G.N. (1976): Mutagenicity studies with nitrilotriacetic acid and Citrex S-5 in *Drosophila*. Mutat. Res. 40: 277-280.
- 35) Costa, R., A. Russo, M. Zordan, A. Pacchierotti, A. Tavella and A.G. Levis (1988): Nitrilotriacetic acid (NTA) induces aneuploidy in *Drosophila* and mouse germ-line cells. Environ. Mol. Mutag. 12: 397-407.
- 36) Epstein, S.S., E. Arnold, S. Andrea, W. Bass and Y. Bishop (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 23: 288-325.
- 37) Zordan, M., U. Graf, D. Singer, C. Bfeltrame, L.D. Valle, M. Osti, R. Costa and A.G. Levis (1991): The genotoxicity of nitrilotriacetic acid (NTA) in a somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res. 262: 253-261.
- 38) Russo, A., F. Pacchierotti, B. Bassani and A.G. Levis (1989): Lack of induction of somatic aneuploidy in the mouse by nitrilotriacetic acid (NTA). Mutat. Res. 226: 111-114.
- 39) Goyer, R.A., H.L. Falk, M. Hogan, D.D. Feldman and W. Richter (1981): Renal tumors in rats given trisodium nitrilotriacetic acid in drinking water for two years. J. Natl. Cancer Inst. 66: 869-880.
- 40) Lijinsky, W., M. Greenblatt and C. Kommineni (1973): Brief communication: feeding studies of nitrilotriacetic acid and derivatives in rats. J. NCI. 50: 1061-1063.
- 41) Toyokuni, S., T. Tanaka, Y. Nishiyama, K. Okamoto, Y. Nakashima, S. Hamazaki, S. Okada and H. Hiai (1996): Induction of renal cell carcinoma in male Wistar rats treated with cupric nitrilotriacetate. Lab. Invest. 75: 239-248.
- 42) IARC (1999): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.73.
- 43) Toyokuni, S. (1996): Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. Free Radic. Biol. Med. 20: 553-566.
- 44) Tanaka, T., S. Kondo, Y. Iwasa, H. Hiai and S. Toyokuni (2000): Expression of stress-response and cell proliferation genes in renal cell carcinoma induced by oxidative stress. Am. J. Pathol. 156: 2149-2157.

#### (4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

6187 : Birge, W.J., J.A. Black, and R.A. Kuehne (1980) : Effects of Organic Compounds on Amphibian Reproduction. Res.Rep.No.121, Water Resourc.Res.Inst., University of Kentucky, Lexington, KY:39 p.(U.S.NTIS PB80-147523).

56363 : Millington, L.A., K.H. Goulding, and N. Adams (1988) : The Influence of Growth Medium Composition on the Toxicity of Chemicals to Algae. Water Res. 22(12):1593-1597.

2) 環境庁(1997) : 平成 8 年度 生態影響試験

3) (独) 国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書