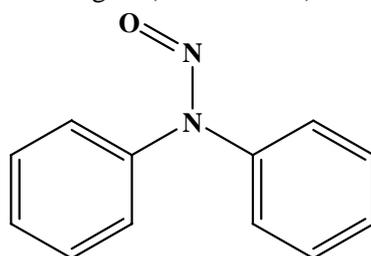


[10] *N*-ニトロソジフェニルアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *N*-ニトロソジフェニルアミン
 (別の呼称：ジフェニルニトロソアミン)
 CAS 番号：86-30-6
 化審法官報告示整理番号：3-431
 化管法政令番号：1-238
 RTECS 番号：JJ9800000
 分子式：C₁₂H₁₀N₂O
 分子量：198.22
 換算係数：1 ppm = 8.11 mg/m³(気体、25°C)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄褐色ないし茶褐色フレークである¹⁾。

融点	66.5°C ²⁾
沸点	151-153°C ³⁾
密度	1.23g/cm ³ (室温) ⁴⁾
蒸気圧	0.1 mmHg(=13.3 Pa) (25°C、類推値) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.13 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	35 mg/L (25°C) ⁶⁾

(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
分解率：BOD 0%、HPLC ※ (試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁷⁾
(備考：※ (汚泥+被験物質) 系は本体ピークのあとに変化物と思われるピークが現われた。被験物質は (汚泥+被験物質) 系で変化し、一部ジフェニルアミン (3-0133、難分解性) を生成した。)
化学分解性
OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $25 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸)により計算)

半減期：2.6～26 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ⁹) と仮定して計算)

加水分解性

加水分解性の基をもたない¹⁰。

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質¹¹)

生物濃縮係数 (BCF) :

8.1～42(試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質設定濃度：0.20 mg/L)⁷

(4.6)～(38)(試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質設定濃度：0.02 mg/L)⁷

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 6200 (PCKOCWIN¹²)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) の製造・輸入量区分は 10t である。

② 用途

本物質の主な用途、排出源はスコーチ防止剤 (ゴム薬品) とされている¹³。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質 (政令番号：238) 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

N-ニトロソジフェニルアミン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¹⁾、届出外排出量対象業種²⁾、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体³⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 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
全排出・移動量	0	550	1	0	0	2,291	165	—	—	—	551	165	716

業種別届出量（割合）							総排出量の構成比(%)	
ゴム製品製造業	0	550 (100%)	1 (100%)	0	0	2,200 (96.0%)	届出	届出外
化学工業	0	0	0	0	0	91 (4.0%)	77%	23%

本物質の平成 15 年度における環境中への総排出量は 0.72t となり、そのうち届出排出量は約 0.55t で全体の 77% であった。届出排出量の大部分 (0.55t) が公共用水域に排出され、土壌に 0.001t 排出される。この他に廃棄物への移動量が 2.3t であった。届出排出量の主な排出源は、公共用水域への排出が多い業種はゴム製品製造業 (100%) であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推計は媒体別には行われていない。届出外排出量の媒体別配分を「平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」⁴⁾をもとに行い、届出排出量と媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

環境中への推定排出量は、水域が 0.72t（全体の 99% 超）、土壌が 0.001t であった。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	0
水域	715
土壌	1

(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⁵⁾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神奈川県（公共用水域への排出量 0.55t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

本物質の環境中への排出先の大部分は水域であり、環境中の媒体別分配割合は水域が 97.1%、底質が 1.7%と予測された。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合 (%)
大気	1.2
水域	97.1
土壌	0.0
底質	1.7

(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 2.4 に示す。

表 2.4 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	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/15	全国	2001	6
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/65	全国	2001	6
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/11	全国	2001	6
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06 ¹⁾	0.06	0/12	全国	1990~1991	7
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/15	全国	1990	7

注：1) 統一検出下限値未満の値として最大0.0018 $\mu\text{g}/\text{g}$ が得られている。

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

地下水の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。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 m^3 、2L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気	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	0.02 µg/L 未満程度 (2001)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2001)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	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	0.02 µg/L 未満程度 (2001)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2001)	0.0008 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日曝露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口曝露の予測最大曝露量は、地下水のデータから算定すると 0.0008 µg/kg/day 未満程度であった。本物質は主として水域に排出され、底質への分配は小さいと予測されていること、生物への濃縮性がない又は低いと判断されていることから⁸⁾、本物質の環境に起因する食物経由の曝露量は小さいと考えられる。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)	
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0008</u>	<u>0.0008</u>
	公共用水域・淡水	(<u>0.0008</u>)	(<u>0.0008</u>)
食物			
土壌			
経口曝露量合計	<u>0.0008</u>	<u>0.0008</u>	
総曝露量	<u>0.0008</u>	<u>0.0008</u>	

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

2) () 内の数字は、経口曝露量合計の算出に用いていない。

(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 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.02 μ g/L 未満程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.02 μ g/L 未満程度 (2001)	0.02 μ g/L 未満程度 (2001)
海 水	0.02 μ g/L 未満程度 (2001)	0.02 μ g/L 未満程度 (2001)

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

マウスに本物質 1 mmol (1,000 mg/kg) を強制経口投与した結果、尿中で亜硝酸塩、硝酸塩、ジフェニルアミン、ヒドロキシジフェニルアミンが検出され、36 時間で尿中への排泄量はそれぞれ 14、248、0.022、0.50 μmol であった。亜硝酸塩及び硝酸塩の尿中への排泄は 24~48 時間で最も多く、これらは 96 時間で投与量の約 25% に相当した。また、消化管内での本物質の脱ニトロソ化を避けるため、0.5 mmol を腹腔内投与したところ、尿中への亜硝酸塩及び硝酸塩の排泄は 0~24 時間で最大となり、96 時間で投与量の約 50% に達し、経口投与に比べて排泄が速く、脱ニトロソ化の割合も約 2 倍高かったが、これは恐らく肝臓への取り込みが高くなるためと考えられた¹⁾。

ラット、モルモット、ウサギに本物質 50 mg/kg を腹腔内投与し、胆汁中への本物質の排泄を調べた結果、6 時間以内に投与量の 12% がラットで、3% がモルモットで、0.3% がウサギで排泄され、その半減期はそれぞれ 510 分、240 分、95 分で、大きな種差がみられた²⁾。

in vitro 試験では、フェノバルビタールで前処理したマウスの肝ミクロソームによって本物質はジフェニルアミン、4-ヒドロキシジフェニルアミン、フェニルキノニンイミンに代謝されたが、N-水酸化体は検出されなかった³⁾。また、ラット及びマウスの肝チトクローム P-450 によって本物質の脱ニトロソ化の進行が認められた^{4,5)}。

本物質 200 mg/kg をモルモットに強制経口投与する直前または 3 時間後に、電子供与体としてアセトアルデヒドを強制経口投与した実験で、血漿からアセトアルデヒドジフェニルヒドラゾンが検出されており⁶⁾、ラットに本物質及びプロリン各 50 μmol を同時投与した実験で、N-ニトロソプロリンの尿中濃度は対照群の約 15 倍に増加し、さらにチオシアン酸カリウム 50 μmol を同時投与すると触媒作用によって尿中濃度は 58 倍にまで増加し、本物質からのプロリンへのニトロソ基転移が有意に認められた⁷⁾。

本物質はチトクローム P-450 による脱ニトロソ化を受けて一酸化窒素とジフェニルアミンとなり、一酸化窒素は亜硝酸塩、硝酸塩へと酸化され、ジフェニルアミンは 4-ヒドロキシジフェニルアミンを経てフェニルキノニンイミンに酸化されるが、還元状態では再び 4-ヒドロキシジフェニルアミンに戻る経路が推定されている。また、代謝物としては未検出であったが、ジフェニルアミンから N-ヒドロキシジフェニルアミンを経てジフェニルニトロオキサイドへと代謝される経路も考えられており、本物質の発がん性や遺伝子傷害性には N-ヒドロキシジフェニルアミンなどの N-水酸化体の関与によるものと推定されている^{3,8)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁹⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,825 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,860 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	> 7,940 mg/kg

本物質によるヒトでの急性症状について情報は得られなかった。なお、ラットへの経口投与では、摂餌量や自発運動の低下、衰弱、振戦、虚脱を示して死亡し、肺の充血、肝臓の退色、消化管の炎症がみられ、ウサギでは軽度の眼刺激性があったが、皮膚刺激性はなかった¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、雄に 0、50、100、150、200、300、400、500 mg/kg/day を 11 週間、雌に 0、200、400、800、1,200、1,600、2,300 mg/kg/day を 8 週間混餌投与した結果、雄で死亡はなかったが、雌では 800 mg/kg/day 群で 60%、1,200 mg/kg/day 以上の群で 100%が 5 週目までに死亡した。また、体重増加の抑制もみられ、200 mg/kg/day 以上の群の雌雄で体重は対照群に比べて 10%以上も軽かった¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 150 mg/kg/day であった。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、雄に 0、550、980、1,100、1,240、1,430、1,950、2,860 mg/kg/day、雌に 0、2,860、4,160、5,980 mg/kg/day を 8 週間混餌投与した結果、各群で死亡はなかったが、体重増加の抑制がみられ、雄の 1,950 mg/kg/day 以上の群及び雌の 5,980 mg/kg/day 群で体重は対照群に比べて 10%以上も軽かった¹¹⁾。

ウ) ウサギ（系統等不明）に 20 mg/kg/day を 4 ヶ月間経口投与した結果、気管支肺炎及び肺気腫、肝臓の脂肪変性及び顆粒状変性、腎臓の混濁腫脹を認めたとした報告¹²⁾があるが、詳細は不明である。

エ) Wistar ラット雄 25 匹を 1 群とし、3.1 mg/kg/day を 45 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、気管支周囲のリンパ球浸潤、気管支上皮の扁平上皮化生、尿細管内のアルブミン析出を認めたとした報告¹³⁾があるが、対照群の設定がなく、気管支周囲のリンパ球浸潤も老齢ラットで一般的なもの¹³⁾とされている。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、200 mg/kg/day を 100 週間混餌投与した結果、雌ラットで用量に依存した死亡率の増加を認め、200 mg/kg/day 群で死亡率は 30%であった。また、50 mg/kg/day 以上の群で試験期間を通して用量に依存した体重増加の抑制がみられ、50 mg/kg/day 群の雌及び 200 mg/kg/day 群の雄で角膜混濁を高率に認めた。この他、50 mg/kg/day 以上の群の膀胱移行上皮細胞で用量に依存した過形成、扁平上皮化生がみられ、これらと関連して 200 mg/kg/day 群の膀胱で移行上皮がんの発生率に有意な増加を認めた¹¹⁾。この結果から、LOAEL は 50 mg/kg/day であった。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、1,300、2,600 mg/kg/day を 101 週間混餌投与した結果、1,300 mg/kg/day 以上の群で試験期間を通して用量に依存した体重増加の抑制を認めた。また、雌に 0、650、1,300 mg/kg/day を 38 週間混餌投与したところ、650 mg/kg/day 以上の群で著しく体重増加が抑制されたため、0、130、520 mg/kg/day に減らしてさらに 60 週間混餌投与（98 週間の荷重平均濃度 0、301、711 mg/kg/day）した結果、体重増加の抑制が改善されることはなかった。死亡率に用量依存性はなかったものの、雌の 711 mg/kg/day で死亡率は 38%であった。雄の 1,300 mg/kg/day 以上の群及び雌の 301 mg/kg/day 以上の群の膀胱で用量に依存した上皮の過形成、粘膜下組織の慢性炎症がみられ、慢性炎症の発生率は有意であったが、がんの発生はなかった¹¹⁾。この結果から、LOAEL は雄で 1,300 mg/kg/day、雌で 301 mg/kg/day であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、200 mg/kg/day を 100 週間、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、1,300、2,600 mg/kg/day を 101 週間、雌に 0、301、711 mg/kg/day を 98 週間混餌投与した結果、ラット及びマウスのいずれの群でも投与に関連した生殖器官への影響はなかった¹¹⁾。

イ) (CBA♂×BALB/c♀) F₁ マウス雄 5 匹を 1 群とし、0、100、250、500、1,000 mg/kg/day を 5 日間腹腔内投与し、精子形態異常の発生を調べた結果、発生率の有意な増加は認めなかった¹⁴⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の発がん性が報告されるようになったことから、1979 年に本物質を取り扱うタイヤ工場の労働組合からの要請で実施された疫学調査では、作業現場の大気からゴムの加硫促進剤・加硫剤として添加されたモルホリンと本物質の反応生物である N-ニトロソモルホリン (1.4~248 µg/m³)、同じく加硫促進剤として添加された N-ニトロソジメチルアミン (0.05~4.1 µg/m³) が検出された。このため、換気の改善及びゴムへの添加を中止したところ、N-ニトロソモルホリンは 1~2 µg/m³ まで減少した。また、1968 年から 1980 年に死亡した工場労働者 503 人の死亡記録をもとに特定死因死亡比 (PMR) を求めたところ、ニトロソアミン類の濃度が高い職場の 236 人とその他の職場の 267 人でがんの PMR に有意な差はなかった。しかし、事務職を除いた 424 人についてみると、動脈硬化性の心疾患 (観察値 198 人：期待値 165 人)、造血系のがん (観察値 7 人：期待値 2.2) の PMR は有意に高かった。この結果から、高濃度で検出された N-ニトロソモルホリンの可能性が考えられたが、製造工程で発生した他物質の暴露もあり、原因は不明であった¹⁵⁾。

(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 年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA (1993 年)	2B 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	— 評価されていない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
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、ネズミチフス菌を用いた試験の多くで遺伝子突然変異を誘発しなかったが^{16,17,18,19)}、代謝活性化系存在下で誘発した報告もみられた²⁰⁾。大腸菌で遺伝子突然変異^{21,22)}、酵母で遺伝子突然変異²³⁾、有糸分裂時の染色体間の乗換²⁴⁾及び遺伝子変換^{25,26)}、Rauscher 白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞 (FRE)²⁷⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)²⁸⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{29,30)} で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{31,32)} で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、チャイニーズハムスター肺細胞 (Don) では代謝活性化系非存在下で姉妹染色分体交換³³⁾、ラット^{34,35)}、ハムスター及びマウス³⁶⁾ の初代培養肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発した。ヒト 2 倍体線維芽細胞 (MRC-9) の DNA 傷害試験では、代謝活性化系存在下で陽性³⁷⁾、陰性^{38,39)} の結果に分かれ、代謝活性化系存在下のヒトリンパ球で姉妹染色分体交換の弱い誘発がみられた⁴⁰⁾。

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⁴¹⁾、ラットの肝細胞で DNA 鎖切断⁴²⁾、マウスの骨髄細胞で小核^{43,44,45)}、マウスの睾丸で DNA 合成阻害⁴⁶⁾、マウスの精子形態異常⁴⁴⁾ のいずれも誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

B6C3F₁ マウス、B6AKF₁ マウス雌雄各 18 匹を 1 群とし、0、1,000 mg/kg/day を 3 週間強制経口投与し、その後、0、0.38% の濃度で餌に添加して 75 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかったが、同時に実施した種々の化学物質の中では再検討が必要な分類に入ると考えられた^{11,47)}。その後の再分析で、雄の B6C3F₁ マウスでの肝細胞がんの発生率は有意に増加しており、雌の B6AKF₁ マウスの肺腺腫もわずかに有意差を満たさないレベルの発生率であることが分かった⁴⁸⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄には 0、1,300、2,600 mg/kg/day を 101 週間混餌投与した。雌には当初 0、650、1,300 mg/kg/day を 38 週目まで混餌投与したが、650 mg/kg/day 以上の群で顕著な体重増加の抑制がみられたために 3 週間投与を休止した後、0、130、520 mg/kg/day に減らし、さらに 60 週間混餌投与した。この結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認めなかった^{11,49)}。

Fischer 344 ラット雌雄 50 匹を 1 群とし、0、50、200 mg/kg/day を 100 週間混餌投与した結果、200 mg/kg/day 群の雌雄で膀胱移行上皮がんの発生率に有意な増加を認めた。また、50 mg/kg/day 以上の群の雄で外皮系線維腫の発生率に有意な用量依存性がみられ、その発生率に有意差はなかったものの、200 mg/kg/day 群の発生率は過去に同系統の対照群でみられた発生率を大きく超えていたことから、本物質投与との関連が示唆された。なお、膀胱結石やニトロ化による生成が考えられた発がん性のあるニトロソアミンとの関連は不明であった^{11,49)}。

米国 EPA は上記雌ラットの膀胱移行上皮がん、カリフォルニア州 EPA は雌雄ラットの膀胱移行上皮がん及び雄マウスの肝細胞がんの発生率に線形多段階モデルをそれぞれ適用し、スロープファクターを $4.9 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、 $9 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している^{48,50)}。

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質を取り扱う米国のタイヤ工場で 1968 年から 1980 年に死亡した工場労働者 503 人の調査では、ニトロソアミン類の濃度が高い職場の 236 人とその他の職場の 267 人でがんの特定死因死亡比 (PMR) に有意な差はなかった。しかし、事務職を除いた 424 人についてみると、造血系のがん (リンパ肉腫及び細網肉腫、ホジキン病、白血病及び無白血病を除く。観察値 7 人：期待値 2.2) の PMR は有意に高かった。また、造血系のがんで死亡した 7 人中 4 人がタイヤ養生部門に長期間勤務していた労働者で、4 人中 3 人が多発性骨髄腫による死亡であった。タイヤ養生部門ではニトロソアミン類のほとんどが本物質の反応生物の N-ニトロソモルホリンであったことから、これによる可能性が考えられたが、他部門に比べて特に高濃度でもなく、原因は不明であった¹⁵⁾。

この他にも、本物質による肺がんを懸念した労働組合の要請で実施された疫学調査の報告があるが、肺がんの過剰発生は認められていない⁵¹⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性オ) のラットの試験から得られた LOAEL 50 mg/kg/day (体重増加の抑制、膀胱移行上皮細胞の変性) を LOAEL であるために 10 で除した 5 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これ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	—	—	5 mg/kg/day	ラット	630,000 超
	地下水	0.0008 µg/kg/day 未満程度	0.0008 µg/kg/day 未満程度			

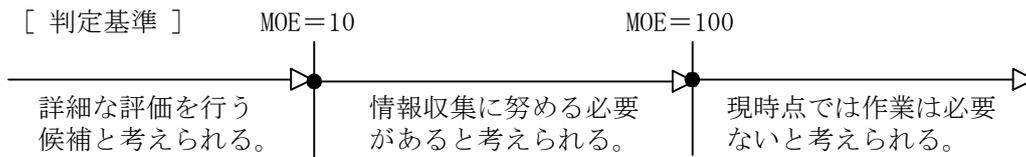
経口暴露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均暴露量、予測最大暴露量はともに 0.0008 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 5 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 630,000 超となる。なお、環境に起因する食物経由の暴露量は少ないと推定されているため、その暴露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

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

表 3.4 吸入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った。なお、本物質の環境中への推定排出量は水域が99%超(0.72 t)を占め、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		○	<520 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3		○ ^{*2}		2)
		○	580	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3		○ ^{*2}		3) ^{*3}
	○		2,370 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3		○ ^{*2}		2)
	○		>3,080	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3		○ ^{*2}		3) ^{*3}
甲殻類		○	75	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21		○ ^{*2}		2)
	○		7,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	○			1)-5184
	○		10,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2		○ ^{*2}		2)
魚類	○		5,800	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-5590
	○		10,200	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4		○ ^{*2}		2)
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

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

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

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、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 界面活性作用を用いているため、毒性値の信頼性は「b」とした

*3 文献 2) をもとに、試験時の実測濃度(幾何平均値)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²⁾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。試験は開放系で実施された。設定試験濃度は 0、0.520、0.800、1.20、1.80、2.60、4.00 mg/L (公比 1.5) であり、試験溶液の調製には助剤としてジメチルスルホキシド(DMSO)と界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-30) が用いられた。被験物質の実測濃度は、暴露終了時において設定濃度の 3~53%であったため、毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 3,080 µg/L 超、72 時間無影響濃度(NOEC) は 580 µg/L であった³⁾。毒性値の信頼性は、界面活性作用のある助剤の使用を考慮して「b」とした。なお面積法による毒性値はこれらよりも低かったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

Le Blanc^{1) -5184} は米国 EPA の試験方法(1975)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* を用いて急性毒性試験を行った。試験は密閉系・止水式で実施された。試験溶液の調製にはガイドラインに基づいた脱イオン調製井戸水が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は設定濃度に基づき 7,800µg/L であった。

または環境庁²⁾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* を用いて繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は開放系・半止水式 (48 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.100、0.320、1.00、3.20、10.0 mg/L (公比 3.2) であり、試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水が、助剤としてジメチルスルホキシド(DMSO)と界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-30) が用いられた。被験物質の実測濃度は設定濃度の 53~106%であったため、毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられ、21 日間無影響濃度 (NOEC) は 75 µg/L であった。毒性値の信頼性は、界面活性作用のある助剤の使用を考慮して「b」とした。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠し、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。試験は密閉系・半止水式 (24 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、2.00、3.80、7.40、14.0、28.0 mg/L (公比 1.9) であり、試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水が、助剤としてジメチルスルホキシド(DMSO)と界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-30) 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 103%~113%、100~106%であり、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は設定濃度に基づき 10,200 µg/L であった。毒性値の信頼性は、界面活性作用のある助剤の使用を考慮して「b」とした。

(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 ₅₀	3,080 µg/L 超
----	--	-------------------------------	--------------

甲殻類 *Daphnia magna* 48 時間 LC₅₀ 7,800 µg/L
 魚類 *Oryzias latipes* 96 時間 LC₅₀ 10,200 µg/L
 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 3,080 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 31 µg/L 超が得られた。

慢性毒性値

藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* 生長阻害；72 時間 NOEC 580 µg/L
 甲殻類 *Daphnia magna* 繁殖阻害；21 日間 NOEC 75 µg/L

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

2 つの毒性値の低い方の値（甲殻類の 75 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 0.75 µg/L が得られた。

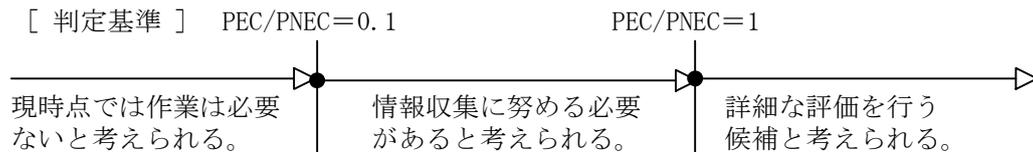
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.75 µg/L を採用する。

(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	0.02 µg/L未満程度 (2001)	0.02 µg/L未満程度 (2001)	0.75 µg/L	<0.03
公共用水域・海水	0.02 µg/L未満程度 (2001)	0.02 µg/L未満程度 (2001)		<0.03

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、海水域ともに 0.02 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。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、海水域ともに平均濃度と同様であった。予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.03µg/L 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品
- 2) Lide, D.R. ed. (2002-2003): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington D.C., CRC Press: 3-25.
- 3) Mackay, D., Shiu, W.Y., and MA, K.C. ed. (1995): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. IV, Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Press: 840-841.
- 4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chicchester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc., Volume1: 1645.
- 5) Mabey, W.R., Smith, J.H., Podoll, R.T., Johnson, H., Mill, T., Chou, T., Gates, J., Patridge, I., Jaber, H., and Vandenberg, D. (1982): Aquatic fate process data for organic priority pollutants. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. EPA-440/4-81-014: 359.
- 6) Banerjee, S. et al. (1980): Water Solubility and Octanol/Water Partition Coefficients of Organics. Limitations of the Solubility-Partition Coefficient Correlation, Environmental Science & Technology, 14: 1227-1229.
- 7) 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
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.6.01 現在)
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 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., and 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) 通産省公報 (1980.12.25)
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 13) 環境省(2005) : PRTR データを読み解くための市民ガイドブック 化学物質による環境リスクを減らすために 平成 15 年度集計結果から

(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) 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
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH15/syosai.html>)
- 5) (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
- 6) 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
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室 (1993)：平成 3 年版化学物質と環境
- 8) 通産省公報 (1980.12.25)

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Appel, K.E., C.S. Ruhl, B. Spiegelhalder and A.G. Hildebrandt (1984): Denitrosation of diphenylnitrosamine in vivo. *Toxicol. Lett.* 23: 353-358.
- 2) Atawodi, S.E. and E.N. Maduagwu (1990): Pharmacokinetics of biliary excretion of *N*-nitrosodiphenylamine (NDPA) in animals of different species. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 15: 27-29.
- 3) Appel, K.E., S. Gorsdorf, T. Scheper, M. Bauszus and A.G. Hildebrandt (1987): Enzymatic denitrosation of diphenylnitrosamine: activation or inactivation? *Arch. Toxicol.* 60: 204-208.
- 4) Appel, K.E., H.H. Ruf, B. Mahr, M. Schwarz, R. Rickart and W. Kunz (1979): Binding of nitrosamines to cytochrome P-450 of liver microsomes. *Chem. Biol. Interact.* 28: 17-33.
- 5) Wakabayashi, K., M. Nagao, T. Kawachi and T. Sugimura (1982): Mechanism of appearance of mutagenicity of *N*-nitrosodiphenylamine with norharman. *IARC Sci. Publ.* 41: 695-707.
- 6) Tatsumi, K., H. Yamada and S. Kitamura (1983): Reductive metabolism of *N*-nitrosodiphenylamine to the corresponding hydrazine derivative. *Arch. Biochem. Biophys.* 226: 174-181.
- 7) Ohshima, H., J.C. Bereziat and H. Bartsch (1982): Measurement of endogenous *n*-nitrosation in rats and humans by monitoring urinary and faecal excretion of *N*-nitrosamino acids. *IARC Sci. Publ.* 41: 397-411.
- 8) Appel, K.E., S. Gorsdorf, T. Scheper, H.H. Ruf, M. Schoepke, C.S. Ruh and A.G. Hildebrandt (1987): Cytochrome p-450 dependent denitrosation of diphenylnitrosamine: A possible bioactivation pathway. In: Benford, D.J., J.W. Bridges and G.G. Gibson, eds. *Drug metabolism: from molecules to man*. Philadelphia, PA: Taylor and Francis, Inc. 644-650.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) Randall, D. and M. Roy (1990): Acute toxicologic evaluation of *N*-nitrosodiphenylamine. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1: 64-65.
- 11) NCI (1979): Bioassay of *N*-nitrosodiphenylamine for possible carcinogenicity. TR-164.
- 12) Zhilova, N.A. and A.A. Kasparov (1966): Comparative toxicological characteristics of antiscorchings: phthalic anhydride and *N*-nitrosodiphenylamine (Vulkalent A). *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 10: 60-62 (in Russian).

- 13) Argus, M.F. and C. Hoch-Ligeti (1961): Comparative study of the carcinogenic activity of nitrosamines. *J. Nat. Cancer Inst.* 27: 695-701.
- 14) Topham, J.C. (1980): The detection of carcinogen-induced sperm head abnormalities in mice. *Mutat. Res.* 69: 149-155.
- 15) McGlothlin, J and T. Wilcox (1984): Health hazard evaluation report, HETA-79-109-1538, Kelly Springfield Tire Company, Cumberland, Maryland. NIOSH technical assistance report. PB85-244424.
- 16) Raineri, R., J.A. Poiley, A.W. Andrews, R.J. Pienta, W. Lijinsky (1981): Greater effectiveness of hepatocyte and liver S9 preparations from hamsters than rat preparations in activating *N*-nitroso compounds to metabolites mutagenic to *Salmonella*. *J. Natl. Cancer. Inst.* 67: 1117-1122.
- 17) Probst, G.S., R.E. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp, S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: Comparisons with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3: 11-32.
- 18) Crebelli, R., E. Falcone, G. Aquilina, A. Carere (1984): *In vitro* mutagenicity of rubber chemicals and their nitrosation products. *Toxicol. Lett.* 23: 307-313.
- 19) McCann, J., E. Choi, E. Yamasaki and B.N. Ames (1975): Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72: 5135-5139.
- 20) Khudoley, V.V., I. Mizgireuv, G.B. Pliss (1987): The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *Salmonella typhimurium* assays: Testing of 126 compounds. *Arch. Geschwulstforsch.* 57: 453-462. (in German).
- 21) Araki, A., M. Muramatsu, T. Matsushima (1984): Comparison of mutagenicities of *N*-nitrosamines on *Salmonella typhimurium* TA100 and *Escherichia coli* WP2 UVRA/PKMO1 using rat and hamster liver S9 mix. *Gann.* 75: 8-16.
- 22) Matsushima, T., Y. Tadamoto, A. Shirai, M. Sawamura and T. Sugimura (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with *E. coli* WP2 system. In: De Serres .F.J., Ashby J., eds. *Progress in mutation research: Evaluation of shortterm tests for carcinogens: Report of the international collaborative program.* Elsevier. 1:387-395.
- 23) Loprieno, N. (1981): Screening of coded carcinogenic/noncarcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. *Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program.* Elsevier. 1: 424-433.
- 24) Kassinova, G.V., S.V. Koval'tsova, S.V. Marfin, I.A. Zakharov (1981): Activity of 40 coded compounds in differential inhibition and mitotic crossing-over assays in yeast. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. *Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program.* Elsevier. 1: 434-455.
- 25) Sharp, D.C. and J.M. Parry (1981): Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture JDI. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. *Progress in mutation research: Evaluation of shortterm tests for carcinogens: Report of the international collaborative program.* Elsevier. 1:491-501.

- 26) Jagannath, D.R., D.M. Vultaggio and D.J. Brusick (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 456-467.
- 27) Mishra, N.K., C.M. Wilson, K.J. Pant and F.O. Thomas (1978): Simultaneous determination of cellular mutagenesis and transformation by chemical carcinogens in Fisher rat embryo cells. J. Toxicol. Environ. Health. 4: 79-91.
- 28) Kuroki, T., C. Drevon, R. Montesano (1977): Microsome-mediated mutagenesis in V79 Chinese hamster cells by various nitrosamines. Cancer. Res. 37: 1044-1050.
- 29) Clive, D., K.O. Johnson, J.F.S. Spector, A.G. Batson and M.M. Brown (1979): Validation and characterization of the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagen assay system. Mutat. Res. 59: 61-108.
- 30) Oberly, T.J., B.J. Bewsey, G.S. Probst (1984): An evaluation of the L-5178Y TK+/- mouse lymphoma forward mutation assay using 42 chemicals. Mutat. Res. 125: 291-306.
- 31) Evans, E.L. and A.D. Mitchell (1981): Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 538-550.
- 32) Perry, P.E. and E.J. Thomson (1981): Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 560-569.
- 33) Abe, S. and M. Sasaki (1977): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. J. Natl. Cancer Inst. 58: 1635-1641.
- 34) Althaus, F.R., S.D. Lawrence, G.L. Sattler, D.G. Longfellow and H.C. Pitot (1982): Chemical quantification of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes as an assay for the rapid screening of potential chemical carcinogens. Cancer Res. 42: 3010-3015.
- 35) Probst, G.S., R.E. McMahon, L.E. Hill, C.Z. Thompson, J.K. Epp and S.B. Neal (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: Comparisons with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environ. Mutagen. 3: 11-32.
- 36) McQueen, C.A., D.M. Kreiser and G.M. Williams (1983): The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse and hamster cells. Environ. Mutagen. 5: 1-8.
- 37) Snyder, R.D. and D.W. Matheson (1985): Nick translation -- a new assay for monitoring DNA damage and repair in cultured human fibroblasts. Environ Mutagen 7:267-279.
- 38) Agrelo, C. and H. Amos (1981): DNA repair in human fibroblasts. In: De Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. : Elsevier. 1: 528-532.
- 39) Martin, C.N. and A.C. McDermid (1981): Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. In: De Serres F.J., Ashby J., eds.

- Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 533-537.
- 40) Lindahl-Kiessling, K., I. Karlberg and A-M. Olofsson (1989): Induction of sister-chromatid exchanges by direct and indirect mutagens in human lymphocytes, co-cultured with intact rat liver cells: effect of enzyme induction and preservation of the liver cells by freezing in liquid nitrogen. *Mutat. Res.* 211: 77-88.
 - 41) Vogel, E., W.G.H. Blijleven, M.J.H. Kortselius and J.A. Zijlstra (1981): Mutagenic activity of 17 coded compounds in the sex-linked recessive lethality test in *Drosophila melanogaster*. In: De Serres FJ, Ashby J, eds. Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 660-665.
 - 42) Brambilla, G., P. Carlo, R. Finollo and L. Sciaba (1987): Dose-response curves for liver DNA fragmentation induced in rats by sixteen *N*-nitroso compounds as measured by viscometric and alkaline elution analyses. *Cancer Res.* 47: 3485-3491.
 - 43) McFee, A.F., P.P. Jauhar, K.W. Lowe, J.T. MacGregor and C.M. Wehr (1989): Assays of three carcinogen/non-carcinogen chemical pairs for *in vivo* induction of chromosome aberrations, sister chromatic exchanges and micronuclei. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 207-220.
 - 44) Salamone, M.F., J.A. Heddle and M. Katz (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. Progress in mutation research: Evaluation of short term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 686-697.
 - 45) Tsuchimoto, T. and B.E. Matter (1981): Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: De Serres F.J., Ashby J., eds. Progress in mutation research: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Elsevier. 1: 705-711.
 - 46) Friedman, M.A. and J. Staub (1976): Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat. Res.* 37: 67-76.
 - 47) Innes, J.R.M., B.M. Ulland, M.G. Valerio, L. Petrucelli, L. Fishbein, E.R. Hart, A.J. Pallotta, R.R. Bates, H.L. Falk, J.J. Gart, M. Klein, I. Mitchell and J. Peters (1969): Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Natl. Cancer. Inst.* 42: 1101-1114.
 - 48) California Environmental Protection Agency (2002): Air Toxics Hot Spots program. Risk assessment guidelines, Part II, Technical support document for describing available cancer potency factors.
 - 49) Cardy, R.H., W. Lijinsky and P.K. Hildebrandt (1979): Neoplastic and nonneoplastic urinary bladder lesions induced in Fischer 344 rats and B6C3F₁ hybrid mice by *N*-nitrosodiphenylamine. *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 3: 29-35.
 - 50) U.S.EPA (1993): IRIS(Integrated Risk Information Systems). No.0178: *N*-Nitrosodiphenylamine.
 - 51) Hollett, B.A.; J.C. Klemme and D. Andjelkovich (1982): Health hazard evaluation report, HETA-81-45-1216 Uniroyal, Incorporated, Mishawaka, Indiana. NIOSH Technical assistance report. PB84-183615.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

5184 : Le Blanc, G.A. (1980) : Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*).
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 24(5):684-691.

5590 : Buccafusco, R.J., S.J. Ells, and G.A. LeBlanc (1981) : Acute Toxicity of Priority Pollutants to
Bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull.Environ.Contam.Toxicol. 26(4):446-452.

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