

[5] *N*-ニトロソジエチルアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *N*-ニトロソジエチルアミン

(別の呼称：NDEA)

CAS 番号：55-18-5

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

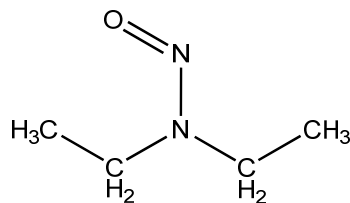
RTECS 番号：IA3500000

分子式：C₄H₁₀N₂O

分子量：102.14

換算係数：1 ppm = 4.18 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は淡黄色の液体である¹⁾。

融点	-11 ~ -9°C (推定) ²⁾
沸点	175~177°C (101 kPa) ²⁾ 、172°C (101 kPa) ³⁾ 、 175~177°C ⁴⁾ 、177°C ⁵⁾
密度	0.9422 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	120 Pa (20°C) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.48 ^{2), 7)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.06×10 ⁵ mg/1,000 g (24°C) ³⁾ 、約 10 ⁵ mg/L ⁵⁾ 、 1.062×10 ⁵ mg/L (24°C) ⁸⁾

(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。

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：18×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN¹⁰⁾により計算)

半減期：3.6 ~ 36 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶~3×10⁵ 分子/cm³¹¹⁾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℃）⁹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 3.2 (BCFBAF¹²⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 83 (KOCWIN¹³⁾ 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。

N-ニトロソアミンは、主に二級アミンとニトロソ化剤との反応により生成され、本物質は主にゴム、染料、金属産業から環境中に排出される可能性がある¹⁴⁾。

本物質はたばこの煙に存在し、亜硝酸処理されたチーズ、魚、肉製品に含まれている¹⁴⁾。

夜間に生成した本物質は、日光で分解するとの報告がある¹⁵⁾。

1988年から2007年に東京都内に流通したゴム製乳首、おしゃぶりを調査した結果、本物質及び酸性条件下で本物質に変化する化合物は、2001年以降検出されていないとの報告がある¹⁶⁾。

② 用途

本物質の用途情報は得られていない。

(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のある物質に選定されている。

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下水道への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	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	4.9	0.0	0.1	0.4
水域	12.4	98.7	9.8	18.7
土壌	82.6	0.6	90.1	80.8
底質	0.1	0.6	0.1	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(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	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³ 0.00058	0.0015	0.000064	0.011	0.000058	19/19	全国	2019	2)
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

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	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
公共用水域・淡水	μg/L	0.00011	0.00019	0.000037	0.0016	0.000026	25/25	全国	2019	2)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/19	全国	1989	3)
公共用水域・海水	μg/L	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01	<u><0.01</u>	0.01	0/14	全国	1989	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	0/19	全国	1989	3)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	0/14	全国	1989	3)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<u><0.0001</u>	<0.0001	<0.0001	<u>0.0004</u>	0.0001	2/18	全国	1989	3)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<u><0.0001</u>	<0.0001	<0.0001	<u>0.0004</u>	0.0001	2/13	全国	1989	3)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<u><0.0001</u>	<0.0001	<0.0001	<u><0.0001</u>	0.0001	0/1	徳島県	1989	3)

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。

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	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	0.0002	0/1	神奈川県	1982	4) ^{c)}
飲料水	μg/L	<u><0.0020</u>	<0.0020	<0.0020	<u><0.0020</u>	<i>0.0020</i>	0/1	大阪府	2010	5)
		<0.0020	<0.0020	<0.0020	<0.002	<i>0.0020</i>	0/1	大阪府	2009	6)
		<0.0020	<0.0020	<0.0020	<0.0020	<i>0.0020</i>	0/1	大阪府	2008	6)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.011	0.012	0.0076	0.022	0.0010	7/7	京都府、 大阪府	2013	7)
		<u>0.021</u>	0.021	0.016	<u>0.026</u>	0.0010	7/7	京都府、 大阪府	2012	7)
		<0.002	<0.002	<0.002	0.0027	<i>0.002</i>	2/8	淀川水系	2011	8)
		<0.002	0.0022	<0.002	0.0081	<i>0.002</i>	6/13	淀川水系	2010	8)
		<0.002	0.0044	<0.002	0.046	<i>0.002</i>	2/14	淀川水系	2010	5)
		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<i>0.002</i>	0/9	淀川水系	2009	5)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/4	新潟県	2000	9)

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
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) 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では、調査した 13 食品群すべて不検出 (<0.0002 µg/g) であった。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。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、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	0.00058 µg/m³程度 (2019)	0.00017 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	限られた地域で 0.002 µg/L 未満の報告がある (2010)	限られた地域で 0.00008 µg/kg/day 未満の報告がある
	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	0.00011 µg/L 程度(2019) (限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2012))	0.0000044 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.00084 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 0.0001 µg/g 未満程度 (1989)、貝類：過去のデータではあるが 0.0001 µg/g 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 0.00013 µg/kg/day 未満程度)
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒体	濃度	一日曝露量
最大値	大気		
	一般環境大気	0.011 µg/m³程度 (2019)	0.0033 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	限られた地域で0.002 µg/L未満の報告がある (2010)	限られた地域で0.00008 µg/kg/day未満の報告がある
	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	0.0016 µg/L 程度(2019) (限られた地域で0.026 µg/L 程度の報告がある (2012))	0.000064 µg/kg/day 程度 (限られた地域で0.0010 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0.0004 µg/g 程度 (1989)、貝類:過去のデータではあるが0.0001 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0.00050 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¹⁰⁾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0.00058 µg/m³程度、予測最大曝露濃度は0.011 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	0.00017	0.0033
	室内空気		
水質	飲料水		
	参考値 ^{a)}	(<0.00008)	(<0.00008)
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.000044	0.000064
	参考値 ^{a)}	(0.00084)	(0.0010)
食物			
	参考値 (魚介類) ^{b), c)}	(<0.00013)	(0.00050)
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、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は0.000044 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量ともに0.000064 µg/kg/day 程度となった。

なお、限られた地域を対象に調査した飲料水、公共用水域・淡水のデータから算定した経口

曝露量は、それぞれ 0.00008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、0.0010 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 (0.0004 $\mu\text{g}/\text{g}$) 及び貝類濃度の最大値 (0.0001 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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))¹⁰⁾ 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 (0.00049 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) と貝類摂取による曝露量 (0.0000056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満) を合計し最大 0.00050 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 0.000064 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を加えると、最大 0.00056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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では 0.0016 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となり、同海水域ではデータが得られず PEC を設定できなかった。

なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.0026 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある。過去のデータではあるが公共用水域・海水域では最大 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度であった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00011 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2019) [限られた地域で 0.021 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2012)]	0.0016 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2019) [限られた地域で 0.026 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2012)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1989)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1989)]

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

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

ヤギに 30 mg/kg を単回強制経口投与した結果、本物質は 1 時間後のミルクに 11.4 mg/kg、血液に 11.9 mg/kg の濃度でみられたが、24 時間後にはミルクにわずかに検出される程度にまで減少した¹⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 50、100、150、200 mg/kg を腹腔内投与した結果、24 時間で投与した放射活性のそれぞれ 0.54、2.4、6.8、11% が尿中に排泄された。また、一部は呼気中に ¹⁴CO₂ として排泄されており、その排泄速度は 200 mg/kg 投与時に 1.24%/分であった²⁾。

ラットに ³H でラベルした本物質 10 mg/kg を単回強制経口投与した結果、4 時間で投与した放射活性の約 4%、24 時間で約 25% が尿中に排泄され、尿中放射活性の 70% 以上が不揮発性画分にあった。また、24 時間後の血清の不揮発性画分には投与量の約 0.3% の放射活性がみられた。肝臓の不揮発性画分に含まれる放射活性は 2 相性で減少し、第 1 相の半減期は 3~6 時間、第 2 相の半減期は約 90 時間であった。腎臓、脾臓、小腸、肺の放射活性も 2 相性で減少したが、肝臓の放射活性が最も高く、次いで腎臓であり、240 時間後の放射活性は肝臓の放射活性を 1 とすると、腎臓で 0.74、脾臓で 0.40、小腸で 0.18、肺で 0.14 であった³⁾。

本物質を経口投与したラットの尿から、N-ニトロソエチル-2-ヒドロキシエチルアミン、N-エチル N-(カルボキシメチル)ニトロソアミンが検出された⁴⁾。また、ラット肝ミクロソームを用いた本物質の代謝実験ではアセトアルデヒドの生成がみられた⁵⁾。

(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⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	220 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	280 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	200 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	250 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。なお、経口投与したラットでは消化管の運動過剰や下痢、脂肪肝変性、体重減少や体重増加の抑制、マウスでは傾眠がみられた⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、200 mg/kg を週 1 回強制経口投与した結果、重度の肝細胞傷害と肝臓、肺、小腸の出血によって 3 週間以内に全数が死亡した。100 mg/kg の投与では、大きな結節を特徴とした重度の肝硬変によって 7~15 週間後に全数が死亡した。50 mg/kg の投与では、17~23 週間後に全数が死亡したが、全数で肝細胞癌の発生がみられ、高用量の投与時と比べて肝硬変の程度は軽かったものの、それでも肝硬変は著明であった。

そこで、50 mg/kg の投与を 12 週間で終了させたところ、肝硬変はさらに目立たなくなったが、腫瘍の発生状況に大きな変化はなかった。25 mg/kg の投与では、肝細胞癌により 26～35 週間後に全数が死亡したが、肝硬変は比較的目立たなかった⁷⁾。

イ) Fischer 344 ラット雄 10～30 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 ppm の濃度で飲水に添加して 16 週間投与した結果、各群で死亡はなく、体重への影響もなかった。また、1 ppm 群で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、肝臓の病理組織学的所見に異常はなかった⁸⁾。なお、本物質の摂取量から求めた各群の用量は 0、0.000009、0.00009、0.0009、0.008、0.09 mg/kg/day であった。この結果から、NOAEL を 0.1 ppm (0.008 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) 妊娠 3 日、妊娠 9 日、妊娠 10 日、妊娠 12 日の雌ラット（系統等不明）に 0、200 mg/kg を単回強制経口投与した結果、着床後の胎仔死亡率は対照群の 5% に対して 200 mg/kg 群ではそれぞれ 38%、28%、51%、27% であり、本物質の投与によって死亡率は大きく増加した。投与日による有意な差はみられず、奇形の発生率増加もなかった⁹⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(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	—
USA	EPA (1987)	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	—
	NTP (1981)	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 (1986)	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ると考えられる

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) 無添加で遺伝子突然変異を誘発した報告はなかったが、S9 添加のネズミチフス菌^{10~18)}、大腸菌^{11, 14, 19, 20, 21)} で遺伝子突然変異を誘発し、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{22, 23)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{24~27)} で遺伝子突然変異を誘発した。S9 無添加のヒト肝癌細胞 (HepG2)²⁸⁾、ヒト肝細胞 (初代培養)^{28, 29)}、ヒト腎細胞 (初代培養)³⁰⁾、ラット肝細胞 (初代培養)^{29, 31, 32, 33)}、ラット腎細胞 (初代培養)³⁰⁾、S9 添加のヒトリンパ芽球細胞 (Namalva)³⁴⁾ で DNA 傷害を誘発し、S9 添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa S3)³⁵⁾、S9 無添加のヒト肝細胞 (初代培養)²⁹⁾、ラットの肝細胞 (初代培養)^{13, 29)} で不定期 DNA 合成、S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)^{36, 37)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³⁸⁾ で染色体異常、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³⁸⁾ で姉妹染色分体交換を誘発した。

in vivo 試験系では、腹腔内投与によるラット宿主経路法の酵母³⁹⁾ で遺伝子突然変異を誘発した。経口投与したラットの肝細胞^{40, 41)} で DNA 傷害、腹腔内投与したマウスの尿細管上皮細胞及び肝細胞⁴²⁾ で DNA 合成の抑制を誘発し、経口投与したラットの肝細胞⁴³⁾ で染色体異常、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞⁴⁴⁾ で姉妹染色分体交換を誘発した。経口投与したマウスの骨髄細胞⁴⁵⁾ で小核を誘発しなかったが、経口投与したラットの肝臓⁴⁶⁾、マウスの膀胱、大腸、肝臓、肺⁴⁵⁾、腹腔内投与したラットの肝細胞⁴⁷⁾ で小核を誘発し、腹腔内投与したマウスの末梢血網赤血球⁴⁸⁾ で小核の弱い誘発がみられた。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雄 25 匹に 1.4 mg/kg/day を 35 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、肝硬変の発生はなかったが、全数の肝臓で肝細胞癌の発生を認め、9 匹では肺の小血管への脈管侵襲がみられ、肺実質に複数の転移巣があった。また、1 匹の腎臓で尿細管癌の発生もみられたが、原発性の肺腫瘍はなかった⁴⁹⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 50 匹に 5 mg/kg/day を飲水に添加して投与した結果、200 日後までに 45 匹が肝細胞癌で死亡し、死亡までの平均日数は 158 日であった⁵⁰⁾。

オジロハムスターモドキ (*Mystromys albicaudatus*) の雌雄各 2~15 匹を 1 群とし、0、0.005、0.01、0.02% の濃度で飲水に添加して投与したところ、0.02% 群では 3 ヶ月を過ぎた頃から体重減少が始まり、毒性症状が顕著となったことから 0.005% に濃度を下げて継続し、0.005% 群は 33 週間、0.01% 群は 40 週間、0.02 → 0.005% 群は 42 週間投与した。その結果、0.005% 以上の群の雌雄で肝細胞癌の発生を認め、胆管腺腫や胆管癌、前胃で扁平上皮癌の発生がみられた。なお、対照群は 138 週間飼育したが、これらの臓器で腫瘍の発生はなかった⁵¹⁾。

Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、25 mg/kg を週 1 回強制経口投与した結果、26~35 週後に全数が肝細胞癌で死亡し、50 mg/kg の投与では 17~23 週後に全数が肝細胞癌で死亡した。一方、100 mg/kg の投与では 7~15 週後に全数が肝硬変で死亡し、200 mg/kg の投与では 3 週間後に全数が肝傷害と肝臓、肺、小腸からの出血で死亡した⁷⁾。

Buffalo ラット雌雄各 14 匹を 1 群とし、0.0114%の濃度で餌に添加して 26 週間投与し、その後 10 週間飼育した結果、雄 9 匹、雌 5 匹の食道で癌の発生を認め、肝臓では雄 5 匹、雌 10 匹で肝細胞癌、雄 2 匹、雌 3 匹で肉腫の発生もみられ、雌ではさらに子宮、脳、卵巣にも悪性腫瘍の発生があった。なお、口腔や舌、前胃で腫瘍の発生はなかった⁵²⁾。

Fischer 344 ラット雌雄計 20 匹に 0.9 mg/匹を 30 週間 (5 日/週) 飲水に添加して投与した結果、投与期間内に全数が死亡し、全数で腫瘍の発生がみられた。食道では 17 匹で癌、2 匹で乳頭腫、肝臓では 10 匹で肝細胞癌、3 匹で血管肉腫などがみられた⁵³⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 90 匹を 1 群とし、0、0.1 mg/kg/day を飲水を介して生涯にわたって投与 (5 日/週) した結果、80 匹中 36 匹で肝腫瘍、33 匹で食道腫瘍の発生を認め、いずれかの腫瘍の発生は 52 匹にみられた。なお、肝腫瘍が発生するまでの平均日数は 760 日、食道腫瘍が発生するまでの平均日数は 804 日であり、対照群の肝臓及び食道では腫瘍の発生はなかった⁵⁴⁾。

Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0~0.00169% (雄 0~0.653 mg/kg/day、雌 0~1.146 mg/kg/day) の 16 濃度段階で飲水に添加して生涯にわたって投与した結果、用量に依存した肝腫瘍及び食道腫瘍の発生の増加と生存率の低下を認め、高用量群ではほぼ全数で腫瘍の発生がみられ、最高用量群の雌雄は約 1 年で全数が死亡した。この他には、鼻咽頭の腫瘍も多かった^{55~58)}。

ICR マウス雄 30 匹に 0.0042%の濃度で飲水に添加して 5 ヶ月間投与した結果、平均生存期間は 6.8 ヶ月間、飲水量から求めた摂取量は 6.01 mg/kg/day であり、11 匹中 3 匹の肝臓で腺腫、1 匹で血管内皮肉腫、2 匹の肺で腺腫、4 匹の前胃で乳頭腫の発生を認めた。また、C3H マウス雄 27 匹に 0.0042%の濃度で飲水に添加して 6.6 ヶ月間投与した後に屠殺した結果、4 匹中 4 匹の肝臓で腺腫、3 匹の前胃で乳頭腫の発生を認め、飲水量から求めた摂取量は 8.46 mg/kg/day であった⁵⁹⁾。

妊娠 21 日の雌ラット (系統等不明) に 150 mg/kg を単回強制経口投与し、出産させて得られた仔を自然死するまで飼育した結果、31 匹中 15 匹で主に腎細胞癌の発生を認めた⁹⁾。この他にも、妊娠期あるいは授乳期に本物質を投与したラットやハムスターの仔で腫瘍の発生率増加を認めた報告があった^{60, 61, 62)}。

Fischer 344 ラット雄 10~30 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 ppm の濃度で飲水に添加して 16 週間投与した結果、0.1 ppm 以上の群の肝臓で前がん病変のマーカーである GST-P 陽性細胞巢の数が有意に増加したことから、肝発がんにおける閾値、少なくとも実質的な閾値の存在が示唆された⁸⁾。なお、本物質の総摂取量から求めた各群の用量は 0、0.000009、0.00009、0.0009、0.008、0.09 mg/kg/day であった。

US EPA (1987) は Colworth-Wistar ラット雌の肝腫瘍の発生状況からスロープファクターを 1.5×10^2 (mg/kg/day)⁻¹、吸入換算したユニットリスクを 4.3×10^{-2} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ と算出した⁶³⁾。また、カリフォルニア州 EPA (1988) は Colworth-Wistar ラット雄の肝腫瘍の発生状況からスロープファクターを 3.6×10 (mg/kg/day)⁻¹、吸入換算したユニットリスクを 1.0×10^{-2} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ と算出した⁶⁴⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

テキサス大学がんセンターで 2002 年から 2009 年の間に膵管腺癌と診断された患者 957 人と年齢、人種、性でマッチさせた対照群 938 人を対象とした症例対照研究では、食品摂取量の聞き取り調査結果を基に食品中のニトロソ化合物データベースから各個人の本物質摂取量を推定し、少ない方から多い方へ摂取量データを順に並べて 4 等分して第 1 から第 4 の四分位 (quartile) 群に分け、最も摂取量が少ない第 1 四分位群に対する膵管腺癌のオッズ比を求めた。その結果、年齢及び総カロリーで調整したオッズ比は第 3 四分位群で 1.72 (95%CI: 1.31~2.25)、第 4 四分位群で 2.16 (95%CI: 1.66~2.82) と有意に高かった。さらに、性や人種、学歴、肥満度、飲酒、喫煙、糖尿病の既往歴、膵臓がんの家族歴を追加して調整したオッズ比は第 2 四分位群で 1.35 (95%CI: 1~1.82)、第 3 四分位群で 1.89 (95%CI: 1.41~2.53)、第 4 四分位群で 2.28 (95%CI: 1.71~3.04) と有意に高く、有意な増加傾向にあった。植物性食品についてみると、生肉及び加工肉の摂取量をさらに追加して調整したオッズ比は第 3 四分位群で 1.66 (95%CI: 1.24~2.22)、第 4 四分位群で 1.93 (95%CI: 1.44~2.60)、動物性食品では野菜及びフルーツの摂取量をさらに追加して調整したオッズ比は第 4 四分位群で 1.35 (95%CI: 1.03~1.78) と有意に高く、どちらも有意な増加傾向があった⁶⁵⁾。

また、同センターで 2004 年から 2018 年の間に肝細胞癌と診断された患者 827 人と対照群 1,013 人を対象とし、食品からの本物質摂取量に着目して同様に実施した症例対照研究では、植物性食品の第 4 四分位群で調整後のオッズ比は 1.58 (95%CI: 1.03~2.41) と有意に高かったが、全食品や動物性食品ではいずれの四分位群でも有意な増加はなかった⁶⁶⁾。

(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・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.008 mg/kg/day (肝臓相対重量の増加) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0008 mg/kg/day 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の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 0.0008 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) から求めた 1.5×10^2 (mg/kg/day)⁻¹ を採用する。

吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

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、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0000044 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.000064 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.0008 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 130 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 9.6×10^{-6} となる。

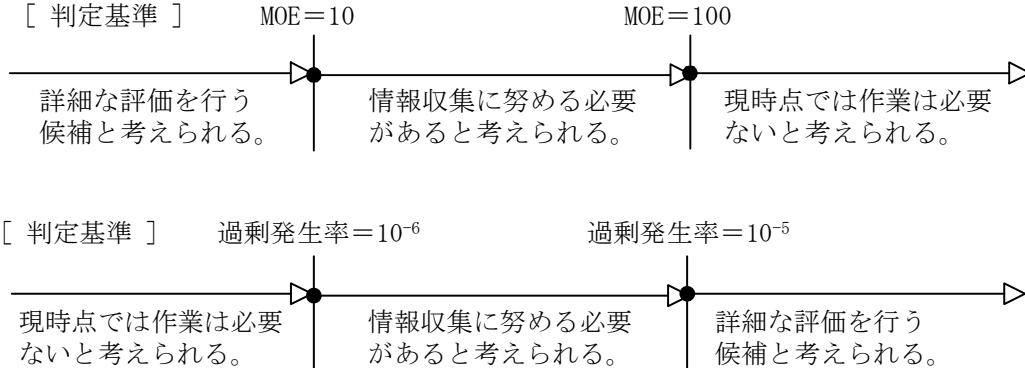
このため、健康リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	—	—	0.0008 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0000044 µg/kg/day 程度	0.000064 µg/kg/day 程度		130

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	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	1.5×10^2 (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.000064 µg/kg/day 程度		9.6×10^{-6}		—



また、限られた地域の飲料水、公共用水域・淡水のデータから推定した最大曝露量はそれぞれ 0.00008 µg/kg/day 未満、0.0010 µg/kg/day 程度であったが、参考としてこれから算出した MOE は 100 超と 8、がん過剰発生率は 1.2×10^{-5} 未満と 1.5×10^{-4} となる。

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 (0.0004 µg/g) 及び貝類濃度の最大値 (0.0001 µg/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)) 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 (0.00049 µg/kg/day) と貝類摂取による曝露量 (0.0000056 µg/kg/day 未満) を合計し最大 0.00050 µg/kg/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 0.00056 µg/kg/day となるが、これから算出した MOE は 14、がん過剰発生率は 8.4×10^{-5} となる。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられる。

まずは発生源や排出源を調べ、公共用水域・淡水の濃度データ及び魚介類の濃度データを

充実させる必要があると考えられる。

○ 吸入曝露

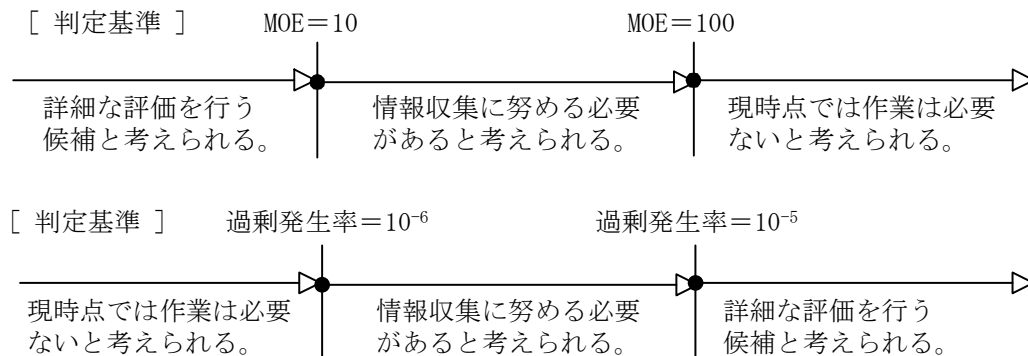
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかつた。

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	0.00058 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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	0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—



しかし、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 0.003 mg/m^3 となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度の 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して算出した MOE は 3 となる。一方、発がん性についてはスロープファクターを吸入換算したユニットリスクは $4.3 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ であったことから、参考として予測最大曝露濃度 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対するがん過剰発生率を算出すると 4.7×10^{-4} となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

まずは吸入曝露換算した有害性データの妥当性を検証するとともに、発生源や排出源を調べ、大気中の濃度データを充実させる必要があると考えられる。

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/和名	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	○		10,200	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	D	C	1)-479
	○		17,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	D	C	1)-479
甲殻類 等	○		500,000	<i>Gammarus limnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
魚類	○		775,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
その他	○		1,490,000	<i>Dugesia dorotocephala</i>	ナミウズムシ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479

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 : 試験はある程度信頼できる、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 : 毒性値はある程度採用できる、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

GRO (Growth) : 生長 (植物)、MOR (Mortality) : 死亡

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 甲殻類等

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch (1975) の試験方法及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ヨコエビ属 *Gammarus limnaeus* 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、設定試験濃度区は 0 (対照区)、100、300、500、700、1,000 mg/L であった。試験には硬度 260 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0.0～9.5%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は500,000 µg/Lであった。

2) 魚類

Draper IIIとBrewer¹⁾⁻⁴⁷⁹は、Birch (1975) の試験方法及び米国APHA (1975) の方法に従って、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は0(対照区)、100、500、750、1,000、1,200 mg/Lであった。試験には硬度288 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5.0～13.3%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は775,000 µg/Lであった。

3) その他の生物

Draper IIIとBrewer¹⁾⁻⁴⁷⁹は、Birch (1975) の試験方法及び米国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、設定試験濃度区は対照区、1,000、1,200、1,400、1,600、1,800 mg/Lであった。試験には硬度260 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9.5～12.2%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は1,490,000 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、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

甲殻類等	<i>Gammarus limnaeus</i>	96時間 LC ₅₀	500,000 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96時間 LC ₅₀	775,000 µg/L
その他	<i>Dugesia dorotocephala</i>	96時間 LC ₅₀	1,490,000 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2生物群 (甲殻類等及び魚類) 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]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方 (甲殻類等の500,000 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500 µg/Lが得られた。

慢性毒性値は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500 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0.00011 µg/L程度であり、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0.0016 µg/L程度であった。海水域では、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で0.000003であった。

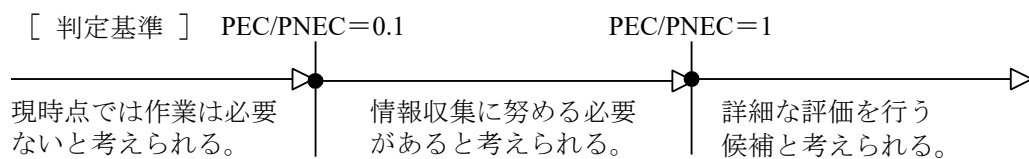
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

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	0.00011 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2012)]	0.0016 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.026 µg/L 程度の報告がある (2012)]	500 µg/L	0.000003
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1989)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1989)]		—

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



なお、公共用水域・淡水では、限られた地域を対象とした調査において、最大で 0.026 µg/L 程度の報告があり、この値と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.00005 であった。

また、過去 (10 年以上前) のデータではあるが、公共用水域・海水では最大で 0.01 µg/L 未満程度の報告があり、この値と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.00002 未満であった。

以上から、総合的な判定としても、新たな情報を収集する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) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 929.
- 2) 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: 15.
- 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) 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).
- 6) KLEIN,R.G.(1982) : Calculations and Measurements on The Volatility of N-Nitrosamines and Their Aqueous Solutions. Toxicology. 23:135-147.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 10.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press : 126.
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) 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.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/4001>, 2021.05.27 現在).
- 15) J. N. Pitts Jr (1979) : Photochemical and biological implications of the atmospheric reactions of amines and benzo(a) pyrene. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences. 290 : 551-576.
- 16) 水石和子、浜野朋子、荻野周三(2008) : ゴム製哺乳用具中のN-ニトロソアミン含有量調査 (1988-2007) . 東京都健康安全研究センター研究年報. 59:121-125.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ 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) 環境庁環境保健部保健調査室 (1990) : 平成2年版化学物質と環境 (平成元年度化学物質環境実態調査結果) .
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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) Juskiewicz T, Kowalski B. (1974): Passage of nitrosamines from rumen into milk in goats. IARC Sci Publ. 9: 173-176.
- 2) Heath DF. (1962): The decomposition and toxicity of dialkyl nitrosamines in rats. Biochem J. 85: 72-91.
- 3) Rajewsky MF, Dauber W. (1970): Distribution of bound tritium from ³H-diethylnitrosamine in rat tissues. Int J Cancer. 5: 389-393.
- 4) Blattmann L, Preussmann R. (1973): Structure of rat urinary metabolites of carcinogenic dialkyl nitrosamines. Z Krebsforsch Klin Onkol. 79: 3-5. (in German).
- 5) Magour S, Nievel JG. (1971): Effect of inducers of drug-metabolizing enzymes on diethylnitrosamine metabolism and toxicity. Biochem J. 123: 8P-9P.
- 6) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 7) Steinhoff D. (1975): Effect of diethylnitrosamine on the livers of rats after high oral doses administered at intervals varying between three and twenty-four days. Acta Hepato-gastroenterol (Stuttg). 22: 72-77.
- 8) Wei M, Kakehashi A, Yamano S, Tamano S, Shirai T, Wanibuchi H, Fukushima S. (2012): Lack of hepatocarcinogenicity of combinations of low doses of 2-amino-3, 8-dimethylimidazo[4,5-

- f*]quinoxaline and diethylnitrosamine in rats: Indication for the existence of a threshold for genotoxic carcinogens. *J Toxicol Pathol.* 25: 209-214.
- 9) Aleksandrov VA. (1974): Embryotoxic and transplacental oncogenic action of symmetrical dialkylnitrosamines on the progeny of rats. *Bull Exp Biol Med.* 78: 1308-1310.
 - 10) Yahagi T, Nagao M, Seino Y, Matsushima T, Sugimura T. (1977): Mutagenicities of *N*-nitrosamines on *Salmonella*. *Mutat Res.*48: 121-129.
 - 11) McMahon RE, Cline JC, Thompson CZ. (1979): Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39: 682-693.
 - 12) Rao TK, Young JA, Lijinsky W, Epler JL. (1979): Mutagenicity of aliphatic nitrosamines in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 66: 1-7.
 - 13) Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutagen.* 3: 11-32.
 - 14) 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.
 - 15) Moore CM, Goodall CM, Beagley KW, Stephens OB, Horne L, Noronha RF. (1985): Mutagenic activation of dialkylnitrosamines by intact urothelial cells. *Mutat Res.* 157: 95-105.
 - 16) Guttenplan JB. (1987): Structure-activity relationships in metabolism and mutagenicities of *N*-nitrosamines. *IARC Sci Publ.* 84: 129-131.
 - 17) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11 (Suppl. 12): 1-158.
 - 18) Okochi E, Namai E, Ito K, Mochizuki M. (1995): Activation of *N*-nitrosodialkylamines to mutagens by a metalloporphyrin/oxidant model system for cytochrome P450. *Biol Pharm Bull.* 18: 49-52.
 - 19) Nakajima T, Tanaka A, Tojyo K. (1974): The effect of metabolic activation with rat liver preparations on the mutagenicity of several *N*-nitrosamines on a streptomycin-dependent strain of *Escherichia coli*. *Mutat Res.* 26: 361-366.
 - 20) Rao TK, Allen BE, Winton W, Lijinsky W, Epler JL. (1981): Nitrosamine-induced mutagenesis in *Escherichia coli* K12 (343/113). 1. Mutagenic properties of certain aliphatic nitrosamines. *Mutat Res.* 89: 209-215.
 - 21) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. (1984): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ Mutagen.* 6 (Suppl. 2): 1-254.
 - 22) Amacher DE, Paillet SC. (1982): Hamster hepatocyte-mediated activation of procarcinogens to mutagens in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutat Res.* 106: 305-316.
 - 23) 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.

- 24) Kuroki T, Drevon C, Montesano R. (1977): Microsome-mediated mutagenesis in V79 Chinese hamster cells by various nitrosamines. *Cancer Res.* 37: 1044-1050.
- 25) 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.
- 26) Jones CA, Huberman E. (1980): A sensitive hepatocyte-mediated assay for the metabolism of nitrosamines to mutagens for mammalian cells. *Cancer Res.* 40: 406-411.
- 27) 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.
- 28) Campart GB, Canonero R, Mereto E, Ferro M. (1989): Cytotoxic and genotoxic effects of 10 *N*-nitroso compounds in a human hepatoma cell line (Hep G2): comparison with human hepatocyte primary cultures. *ATLA.* 17: 22-27.
- 29) Martelli A, Robbiano L, Gazzaniga GM, Brambilla G. (1988): Comparative study of DNA damage and repair induced by ten *N*-nitroso compounds in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Cancer Res.* 48: 4144-4152.
- 30) Robbiano L, Mereto E, Corbu C, Brambilla G. (1996): DNA damage induced by seven *N*-nitroso compounds in primary cultures of human and rat kidney cells. *Mutat Res.* 368: 41-47.
- 31) Bradley MO, Dysart G. (1981): Measurements of DNA single and double strand breaks and their repair by filter elution in rat hepatocytes: nitrosamines and gamma irradiation. 12th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society. *Environ Mutagen* 3:395.
- 32) 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.
- 33) Yamazaki H, Mori Y, Toyoshi K, Mori H, Sugie S, Yoshimi N, Konishi Y. (1985): Genotoxicity of carcinogenic *N*-nitrosopropylamine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA-repair test. *Mutat Res.* 144: 197-202.
- 34) Janzowski C, Jacob D, Henn I, Zankl H, Poole-Zobel BL, Eisenbrand G. (1989): Investigations on organ-specific metabolism and genotoxic effects of the urinary bladder carcinogen *N*-nitrosobutyl-3-carboxypropylamine (BCPN) and its analogs *N*-nitrosodibutylamine(NDBA) and *N*-nitrosobutyl-4-hydroxybutylamine (4-OH-NDBA). *Toxicology.* 59: 195-209.
- 35) Martin CN, McDermid AC, Garner RC. (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38: 2621-2627.
- 36) Kaneko A, Hayashi M, Yoshikawa K, Ishidate M Jr. (1978): Chromosome aberration tests combined with S-9 metabolic activation system *in vitro*. *Mutat Res.* 54: 240.
- 37) 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.

- 38) Natarajan AT, Tates AD, Van Buul PP, Meijers M, De Vogel N. (1976): Cytogenetic effects of mutagens/carcinogens after activation in a microsomal system *in vitro*. I. Induction of chromosome aberrations and sister chromatid exchanges by diethylnitrosamine (DEN) and dimethylnitrosamine (DMN) in CHO cells in the presence of rat-liver microsomes. *Mutat Res.* 37: 83-90.
- 39) Fahrig R, Remmer H. (1983): The organospecific activity of six *N*-nitroso compounds in the host-mediated assay with yeast and rats. *Teratog Carcinog Mutagen.* 3: 41-49.
- 40) 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.
- 41) Brambilla G, Carlo P, Finollo R, Sciabà L. (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.
- 42) Amlacher E, Rudolph C. (1981): The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances. (A nuclear DNA synthesis suppressive short term test). *Arch Geschwulstforsch.* 51: 605-610.
- 43) Horiuchi T, Ito K, Suzuki M, Umeda M. (1984): Sensitive induction of chromosome aberrations in the *in vivo* liver cells of rats by *N*-nitrosodiethylamine. *Mutat Res.* 140: 181-185.
- 44) Parodi S, Zunino A, Ottaggio L, De Ferrari M, Santi L. (1983): Quantitative correlation between carcinogenicity and sister chromatid exchange induction *in vivo* for a group of 11 *N*-nitroso derivatives. *J Toxicol Environ Health.* 11: 337-346.
- 45) Proudlock RJ, Allen JA. (1986): Micronuclei and other nuclear anomalies induced in various organs by diethylnitrosamine and 7,12-dimethylbenz[α]anthracene. *Mutat Res.* 174: 141-143.
- 46) Hamada S, Ohyama W, Takashima R, Shimada K, Matsumoto K, Kawakami S, Uno F, Sui H, Shimada Y, Imamura T, Matsumura S, Sanada H, Inoue K, Muto S, Ogawa I, Hayashi A, Takayanagi T, Ogiwara Y, Maeda A, Okada E, Terashima Y, Takasawa H, Narumi K, Wako Y, Kawasako K, Sano M, Ohashi N, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M. (2015): Evaluation of the repeated-dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assays with 22 chemicals using young adult rats: summary of the collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/The Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) - Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat Res.* 780-781: 2-17.
- 47) 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.
- 48) Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M. (1997): Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS • MMS. *Mutat Res.* 389: 3-122.
- 49) Argus MF, Hoch-Ligeti C. (1961): Comparative study of the carcinogenic activity of nitrosamines. *J Natl Cancer Inst.* 27: 695-709.

- 50) Rajewsky MF, Dauber W, Frankenberg H. (1966): Liver carcinogenesis by diethylnitrosamine in the rat. *Science*. 152: 83-85.
- 51) Yamamoto RS, Kroes R, Weisburger JH. (1972): Carcinogenicity of diethylnitrosamine in *Mystromys albicaudatus* (African white-tailed rat). *Proc Soc Exp Biol Med*. 140: 890-892.
- 52) Reuber MD. (1975): Carcinomas of the esophagus in rats ingesting diethylnitrosamine. *Eur J Cancer*. 11: 97-99.
- 53) Lijinsky W, Reuber MD. (1981): Comparative carcinogenesis by some aliphatic nitrosamines in Fischer rats. *Cancer Lett*. 14: 297-302.
- 54) Habs M, Schmähl D. (1980): Synergistic effects of N-nitroso compounds in experimental long-term carcinogenesis studies. *Oncology*. 37: 259-265.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) Takayama S, Oota K. (1965): Induction of malignant tumors in various strains of mice by oral administration of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine. *Gann*. 56: 189-199.
- 60) Mohr U, Althoff J, Authaler A. (1966): Diaplacental effect of the carcinogen diethylnitrosamine in the golden hamster. *Cancer Res*. 26: 2349-2352.
- 61) Druckrey H. (1973): Specific carcinogenic and teratogenic effects of 'indirect' alkylating methyl and ethyl compounds, and their dependency on stages of ontogenic developments. *Xenobiotica*. 3: 271-303.
- 62) Schoental R, Appleby EC. (1973): The development of tumours in a female rat and her offspring, following administration of diethylnitrosamine to the mother during nursing. *Br J Cancer*. 28: 84.
- 63) US EPA (1987): Integrated Risk Information System (IRIS). N-nitrosodiethylamine.
- 64) California Environmental Protection Agency (2009): Technical support document for cancer potency factors. Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values.
- 65) Zheng J, Stuff J, Tang H, Hassan MM, Daniel CR, Li D. (2019): Dietary N-nitroso compounds and risk of pancreatic cancer: results from a large case-control study. *Carcinogenesis*. 40: 254-262.

- 66) Zheng J, Daniel CR, Hatia RI, Stuff J, Abdelhakeem AA, Rashid A, Chun YS, Jalal PK, Kaseb AO, Li D, Hassan MM. (2021): Dietary *N*-nitroso compounds and risk of hepatocellular carcinoma: a US-based study. *Hepatology*. 2021 Jul 7. doi: 10.1002/hep.32046.

(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.