IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No38 N-Nitrosodimethylamine(2002)

N-ニトロソジメチルアミン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2008

目次

序 言
1. 要 約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 6
3. 分析方法 ---- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 8
4.1 自然界での発生源
4.2 人為的発生源
4.3 生産と用途
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 10
5.1 大 気
5.2 水
5.3 底 質
5.4 土 壌
5.5 生物相
5.6 環境中分配
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 12
6.1 環境中の濃度
6.1.1 大 気
6.1.2 室内空気
6.1.3 水
6.1.4 底質および土壌
6.1.5 ヒトの組織
6.1.6 食 品
6.1.7 消費者製品
6.2 ヒトの暴露量：環境性
6.3 ヒトの暴露量：職業性
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 21
8. 実験哺乳動物および *in vitro* 試験系への影響 ---- 24
8.1 単回暴露
8.2 刺激と感作
8.3 短期・中期暴露
8.4 発がん性
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント
8.6 生殖毒性

8.7　神経毒性と免疫系への影響
8.8　毒性発現機序
9.　ヒトへの影響 ---------- 31
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 33
10.1　水生環境
11.　影響評価 ---------- 34
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定
11.1.1.1　発がん性
11.1.1.2　非腫瘍性
11.1.2　用量反応分析
11.1.2.1　発がん性
11.1.2.2　非腫瘍性
11.1.3　リスクの総合判定例
11.1.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度
11.2　環境への影響評価
11.2.1　陸生生物のエンドポイント
11.2.2　水生生物のエンドポイント
11.2.3　環境リスクの総合判定例
11.2.3.1　水生生物
11.2.4　不確実性
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 42

REFERENCES ---------- 43

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENTS ---------- 69
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ---------- 70
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 71
APPENDIX 4　CALCULATION OF TUMORIGENIC DOSE$_{05}$ ---------- 73

国際化学物質安全性カード
ICSC0525(N-ニトロソジメチルアミン) ---------- 80

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.38　N-Nitrosodimethylamine(2002)
N-ニトロソジメチルアミン

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htmlを参照

1. 要 約

N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)に関する本CICAD は、カナダ環境保護法CanadianEnvironmental Protection Act：CEPA)の下で優先化学物質評価計画(Priority Substances Program)の一環として同じ時期に作成された資料に基づき、Environmental Health Directorate of Health Canada および Commercial Chemicals Evaluation Branch of Environment Canadaが合同で作成した。CEPA に基づく優先物質評価の目的は、一般環境中への間接的な暴露によるヒトの健康および環境への影響を評価することにある。原資料(Environment Canada & Health Canada, 2001)では職業暴露は取り上げなかったが、職業暴露の影響に関する情報は本CICAD に取り入れてある。1998年8月末(環境への影響)および1999年8月末[1](ヒトの健康への影響)時点で確認されたデータが本レビューで検討されている。さらにIARC(1978)、ATSDR(1989)、OME(1991, 1998)、 BIBRA Toxicology International (1997, 1998)も参照した。原資料のピアレビューおよび入手方法に関する情報をAppendix 1に示す。本CICAD のピアレビューに関する情報をAppendix 2に示す。本CICAD は2001 年1月8～12日にスイスのジュネーブで開催された最終検討委員会(Final Review Board)で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者をAppendix 3に示す。IPCS が作成したNDMA に関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0525)(IPCS, 1993)も本CICAD に転載する。

---

[1] レビュアーが注意喚起し、最終検討委員会に先立つ文献検索で得られた新情報に関し、本評価における最も重要な結論への影響を指摘し、最新情報への更新で最優先検討事項に規定するために精査した。さらに最近の情報で、危険有害性や暴露反応分析において決定的でないものも、レビュアーが情報提供を必要とする内容と判断したときはこれを追加した。

N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)は最も単純なジアルキルニトロソアミンである。カナダや米国では、産業用あるいは市販品としてはすでに利用されていないが、各種産業および公共の廃水処理施設から副生成物や汚染物質としての放出が続いている。NDMA は、おもに農薬、ゴムタイヤ、アルキルアミン、染料などの製造工程で放出されている。NDMA は、大気・水・土壌中などの自然条件下で、化学的・光化学的・生物学的プロセスによって生成する可能性もあり、飲料水や自動車排気ガス中に検出されている。

光分解は、地表水、大気、土壌からのNDMA除去の主要経路である。しかし、表面水中に高濃度の有機物質と懸濁物質があると光分解はきわめて遅い。生物分解は、地下水および土壌中からの重要な除去経路である。NDMAの大気中での長距離移動や、土壌や底質への分配が起こる可能性は低い。溶解性と分配係数の低さから、NDMA は地下水に浸出し残留する可能性がある。NDMA は代謝され、生物蓄積は起こらない。最高で0.266 µg/L のエンドオブパイプ濃度が測定された産業施設周辺での限られた汚染を除き、一般にNDMAは地表水には検出されていない。

リスク判定のベースとなったカナダでの小規模調査において、NDMA は産業施設周辺を除いて大気中では検出されていない。たとえば、水処理施設で発生あるいは産業排水で汚染された地下水から生成した低濃度のNDMA が、飲料水中に測定されている。DMAの存在が、ビール(もっとも高頻度で)、塩漬肉、魚加工品、一部のチーズなど数種の食品で証明されているが、これらの製品中では食品加工の変化によって近年その濃度が低下している。化粧品、パーソナルケア製品、ゴム含有製品、タバコ製品など、NDMAを含む市販品の使用でも暴露の発生が考えられる。

実験動物の全てに比較的低用量で腫瘍が発生した試験結果から、NDMAには明らかに発がん性がある。変異原性および染色体異常誘発性を示す確かな証拠もある。腫瘍誘発機序は十分に解明されていないが、代謝の過程で発生したメチルジアゾニウムイオンによって形成されたDNA付加体(~~特~~とくにO^6-メチルグアニン)が、おそらくは決定的に関与しているとみられる。ヒトと動物のNDMA代謝には、質的に類似性があると考えられるため、おそらく比較的低い暴露濃度でヒトに発がん性を示す強い可能性が認められる。

NDMA 暴露に関して、実験動物への非腫瘍性影響のデータが十分でないのは、おもに発がん性に重きをおいたものが多いためである。反復投与毒性試験における肝臓と腎臓への影響、単回投与発生毒性試験における胚毒性と胚致死性、低濃度でさまざまな免疫学的影響(体液性・細胞性免疫反応の抑制)が改善する濃度の範囲などが報告されている。

NDMA のリスク判定において、がんは明らかに暴露反応定量化のための緊要なエンド

ポイントである。がんをエンドポイントとすると適切な判定が得られることに加え、通常報告にある非腫瘍性影響の誘発濃度に比べて、NDMA では一般に非常に低い濃度で腫瘍が発生する。NDMA に暴露した雌雄ラットで肝腫瘍の発生を検討した枢要な試験において、5%腫瘍発現投与量の最低値は雌ラット胆管嚢胞腺腫での 34 µg/kg 体重/日であった。これは、NDMA 1 µg/kg 体重についてユニットリスク 1.5×10^{-3} に相当する。リスクの総合判定例の中で、大気中および汚染した飲料水(地下水)中の NDMA 推定摂取量に基づくと、産業点排出源周辺のリスクは$>10^{-5}$ である。同じく環境中の飲料水では、リスクは 10^{-7}～10^{-5} となる。NDMA は遺伝毒性発がん物質であり、暴露はできる限り低減することが望ましい。

水生生物に関して、急性および慢性毒性データが入手できる。非常に低濃度で発生した毒性は、4000 µg/Lでの藻類生長抑制であった。リスクの総合判定において、資料作成国の地表水中NDMAは、水生生物への有害影響の推定閾値より低濃度である。資料作成国における底質中または土壌中NDMA濃度のデータは、確認されなかった。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

N-ニトロソジメチルアミン(N-Nitrosodimethylamine)または NDMA は、最もとも単純なジアルキルニトロソアミンであり、分子式は $C_2H_6N_2O$、相対分子量は 74.08 である(ATSDR, 1989) (Figure 1)。NDMA(CASNo. 62-75-9)は、N-ニトロソ基(-N-N=O)の性質をもつ N-ニトロソ化合物と呼ばれる化学物質であり、さらにアミン基(-NR_2 の-R は-H あるいはアルキル基で置換)をもつニトロソアミンでもある。NDMA は、ジメチルニトロソアミン(dimethylnitrosamine, dimethyl-nitrosoamine)、N,N-ジメチルニトロソアミン(N,N-dimethylnitrosamine)、N-メチル-N-ニトロソメタンアミン(N-methyl-N-nitrosomethanamine)、N-ニトロソ-N,N-ジメチルアミン(N-nitroso-N,N-dimethylamine)、DMN、DMNA ともいう。

Figure 1: Chemical structure of NDMA.

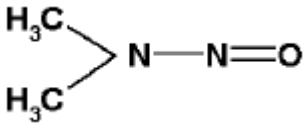


Table 1: Physical and chemical properties of NDMA.

Physical/chemical property	Value[a]
Melting point (°C)	50
Boiling point (°C)	151–154
Log K_{ow}	0.57
Vapour pressure	1080 Pa (25 °C)
Henry's law constant	3.34 Pa m^3/mol (25 °C)
Solubility	miscible

[a] Includes experimental and calculated values listed in Callahan et al. (1979); Clayton & Clayton (1981); ATSDR (1989); Budavari et al. (1989); OME (1991); DMER & AEL (1996).

NDMA は、揮発性、可燃性で油状の黄色液体である。紫外線を吸収すると、光分解され易い(Sax & Lewis, 1987)。Table 1 に、環境内運命に関わり、環境分配モデリング(§ 5.6) に利用される NDMA の物理的・化学的性質を示す。その他の性質は本 CICAD に転載した国際化学物質安全性カードに記載した。

大気中 NDMA の変換係数は 1 ppm = 3.08 mg/m^3 である。

3. 分析方法

NDMA の分析法は、抽出物中の成分をクロマトグラフィーによって分離後濃縮し、N-nitrosamine を検出する。濃縮法は、液液抽出と固相抽出である。クロマトグラフィーによる分離は、ほぼ例外なくガスクロマトグラフィーを利用する。NDMA は、水素炎イオン化検出器(Nikaido et al., 1977)、窒素リン検出器(US EPA, 1984)、還元モードでの Hall 型電気伝導度検出器(von Rappard et al., 1976; US EPA, 1984)、熱エネルギー分析器または化学発光窒素検出器(Fine et al., 1975; Fine & Rounbehler, 1976; Webb et al., 1979; Kimoto et al., 1981; Parees & Prescott, 1981; Sen & Seaman, 1981a; Sen et al., 1994; Tomkins et al., 1995; Tomkins & Griest, 1996)、および質量分析によって検出する。その他に、電子イオン化低分解能質量分析(Sen et al., 1994)、高分解能質量分析(Taguchi et al., 1994; Jenkins et al., 1995)、イオントラップ質量分析器による化学イオン化タンデム質量分析(Plomley et al., 1994)、レーザーイオン化飛行時間型質量分析(Opsal & Reilly, 1986)なども利用する。液体クロマトグラフィーと光分解反応装置や(エレクトロスプレーイオン

化)質量分析を組み合わせることもある(Volmer et al., 1996)。検出限界は、窒素リン検出器では 0.150 µg/L(US EPA, 1984)、ガスクロマトグラフィー熱エネルギー分析器では 0.002 µg/L(Kimoto et al., 1981; Tomkins et al., 1995; Tomkins & Griest, 1996)、ガスクロマトグラフィー高分解能質量分析では 0.001 µg/L(Taguchi et al., 1994; Jenkins et al., 1995)であった。イオントラップ質量分析器による化学イオン化タンデム質量分析でも、同程度の検出限界が得られる(Plomley et al., 1994)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

本 CICAD は、国内評価を実施した資料作成国カナダの発生源と排出量のデータに基づくもので、このデータを実例として紹介する。その他の諸国でも、定量値は異なるが発生源・排出パターンは同様と考えられる。

4.1 自然界での発生源

NDMA は、生物学的・化学的・光化学的プロセスで生成される(Ayanaba & Alexander, 1974)。ニトロソ化可能物質(第ニ級アミン)やニトロソ化剤(亜硝酸塩)に分類され自然界のどこにでも存在する前駆物質が、相互に化学反応することによって、水・大気・土壌中に存在する(OME, 1998)。たとえば NDMA は、夜間大気中でジメチルアミン(DMA)と窒素酸化物の反応によって生成される(Cohen & Bachman, 1978)。また、土壌細菌によって、硝酸、亜硝酸塩、アミン化合物などさまざまな前駆物質から合成されることもある(ATSDR, 1989)。NDMA の前駆物質は、植物、魚類、藻類、糞尿中など、環境中に広範囲に存在する(Ayanaba & Alexander, 1974)。

4.2 人為的発生源

NDMA は、ある範囲の pH 条件下で、硝酸塩や亜硝酸塩とアミンを利用する産業的プロセスの副生成物として生成される。おもに DMA とトリメチルアミン(trimethylamine)などのアルキルアミンと、窒素酸化物、亜硝酸、亜硝酸塩との接触や反応、あるいはニトロやニトロソ化合物経由で起きるニトロソ基転移によって、偶然に生成される(ATSDR, 1989)。したがって、ゴム製造、革なめし、農薬製造、食品加工処理、鋳造、染料生産などの産業廃棄物中に NDMA が存在し、その結果として下水処理施設の排水に含まれる。原資料作成国カナダにおいては、排出先の大半は水圏である。

ディーゼル車の排ガス中にも NDMA が検出される(Goff et al., 1980)。

硝酸塩や亜硝酸塩が存在するとき、汚泥中でアルキルアミンの生物学的・化学的変化によって NDMA が直接生成される(Ayanaba & Alexander, 1974; ATSDR, 1989)。硝酸塩や亜硝酸塩を豊富に含む土壌に下水汚泥を適用したときも、環境中に NDMA が放出されると考えられる。

NDMA は飲料水処理中にも生成される(OME, 1994)。NDMA の前駆物質である DMA や亜硝酸塩は、農業排水から地表水に流入することがある(V.Y. Taguchi, personal communication, 1998)。塩素処理(次亜塩素酸ナトリウムなど)を利用する水処理施設では、このような前駆物質から NDMA が生成される(Jobb et al., 1993; Graham et al., 1996)。紫外線処理では、NDMA が分解され DMA が生成する(Jobb et al., 1994)。しかし、後塩素処理を行う配水システムでは、DMA から NDMA が生成あるいは再生される可能性もある(V.Y. Taguchi, personal communication, 1998)。

NDMA が混入した農薬が使用されて、環境中に放出されることがある(Pancholy, 1978)。NDMA は製造や保管中に生成されることから、農家、病院、家庭で使用される業務用および市販の殺虫剤、殺菌剤、除草剤などに含まれる。ブロマシル(bromacil)、ベナゾリン(benazolin)、2,4-D、ジカンバ(dicamba)、MCPA、メコプロップ(mecoprop)などの DMA 系農薬には、微量混入物質として NDMA が含まれることが考えられる(J. Ballantine, personal communication, 1997; J. Smith, personal communication, 1999)。

1990 年以降カナダで実施された、NDMA が混入した可能性のある 100 を超える農薬（フェノキシ酸 DMA 除草剤)試料の検査では、試料の 49%に平均濃度 0.44 μg/g の NDMA が確認された。濃度 1.0 μg/g 以上の試料は 6 例のみであり、範囲は 1.02～2.32 μg/g であった。時間の経過とともに農薬中の NDMA 濃度は低下した。1994 年カナダでは、市販のフェノキシ酸 DMA 除草剤およそ 1000000kg が陸生環境で使用された(G. Moore, personal communication, 1999)。上記のように NDMA 平均濃度は 0.44 μg/g であり、推定検出割合を考慮すると、これらの除草剤の使用によって環境中に放出された NDMA はおよそ 200 g と算出された。

4.3 生産と用途

カナダや米国では、NDMA は工業的・商業的に利用されていない。カナダでは過去に利用されたが、その他の諸国では現在もゴム形成の難燃剤として、また有機化学工業における中間体、触媒、酸化防止剤、潤滑油添加剤、共重合体の柔軟剤としての利用が続いていると考えられる(ATSDR, 1989; Budavari et al., 1989)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 大 気

NDMA は、蒸気圧が低く(1080 Pa、25 °C)、大気中に排出あるいは大気中で生成された場合、大気中粒子状物質に吸着される可能性は低く、大半は気相中に存在すると考えられる。日光のもとでは、直接光分解によって急速に分解され、ジメチルニトロアミン(dimethylnitramine)を生成する。直射日光による NDMA 蒸気の光分解半減期は、0.5～1.0 時間である (Hanst et al., 1977)。大気中のヒドロキシラジカルとの反応による半減期は、25.4～254 時間である(Atkinson, 1985)。環境分配モデリング(§5.6)は、NDMA の大気中半減期が 5 時間であることに基づいて行う(DMER & AEL, 1996)。NDMA は大気中半減期が短く、大気コンパートメントにおいて難分解性ではないと考えられる。

5.2 水

NDMA は水と混和性があり、蒸気圧もオクタノール - 水分配係数(log K_{ow} 0.57)も低いため、生物蓄積性、粒子状物質への吸着性、揮発性はそれほど認められない(Thomas, 1982; ATSDR, 1989; OME, 1991)。酸化、加水分解、生物変換、生物分解などは、湖水中の NDMA の運命に影響を与える重要な要因ではない(Tate & Alexander, 1975)。光分解が水生環境における NDMA 除去の主要プロセスである。NDMA の除去効率は、水生環境の特性によって決まる。一般に NDMA の光分解は、有機物質や懸濁固形物質が高濃度である場合、澄明な水域と比べてきわめて遅い。光分解速度は、受水域表面の結氷などで光透過性が妨害されたとき大きく低下する(Conestoga-Rovers & Associates, 1994; E. McBean, personal communication, 1999)。光の当たらない地下水コンパートメントで NDMA に残留性が認められることによって、この観察結果が裏付けられる(OME, 1991)。

環境分配モデリング(§5.6)は、地表水中(25℃)の NDMA 平均半減期 17 時間に基づいて行う(DMER & AEL, 1996)。Howard らは(1991)、推定による非順化水性好気的生分解に基づいて、地下水中での NDMA 半減期を 1008～8640 時間と報告した。

5.3 底 質

環境中分配モデリング(§5.6)は、底質中(25℃)の NDMA の平均半減期を 5500 時間として行う(DMER & AEL, 1996)。分解の減速をもたらす要因は、酸素欠乏状態と照度不足で

あり、前者はオキシダント生成を阻害、後者は光分解および光分解プロセスによるオキシダント生成を阻害する。

5.4 土 壌

土壌表面では、光分解と気化によって NDMA は急速に除去される。Oliver (1979)は、土壌表面への NDMA(濃度の報告なし)適用後数時間以内に、土壌から 30～80%が気化したと報告した。しかし NDMA は、地表下に取り込まれてしまうと移動性が非常に高く、地下水源に移行する可能性がある。地表下での生分解は、好気性条件と比べて嫌気性条件下ではわずかに遅い(ATSDR, 1989)。土壌のタイプは、NDMA の生分解にわずかな影響しか与えない。土壌の曝気によって、水分を多く含む土壌と比べ生分解性が改善された。予めバクテリアを NDMA に暴露しておくと、土壌中の生分解が促進された(Mallik & Tesfai, 1981)。環境中分配モデリングは(§5.6)、土壌中(25℃)における NDMA の平均半減期 1700 時間に基づいて行う(DMER & AEL, 1996)。

5.5 生物相

自然状態では植物には NDMA が含まれないが、生長培地から取り込まれることがある。NDMA 10～100 mg /kg 湿重量にレタスやホウレンソウを 2 日間暴露すると、砂地、土壌、水から NDMA が吸収され、レタスで 3.25%、ホウレンソウで 0.38%が生長培地から取り込まれる(Dean-Raymond & Alexander, 1976)。

NDMA の生物濃縮係数は、0.2 と推定されている(Bysshe, 1982)。しかし、一般に NDMA は生物相によって生物変換されるため、従来の生物濃縮係数推定値(K_{ow} と相関関係)は除外される(OME, 1998)。

5.6 環境中分配

フガシティモデルは、NDMA の重要反応、コンパートメント間、移流(システム外への挙動)などの経路、ならびに環境中の全分布の全体像を示す。定常非平衡モデル(フガシティモデル、レベル III)は、Mackay(1991)および Mackay と Paterson(1991)による方法で実行された。モデリングに用いられた物理的・化学的性質の数値は Table 1 に、種々の媒体中の半減期は§5.1～5.4 に提示した。モデリングは 10000km² の地表水域(水深 20 m)を含む 100000 km² への 1000 kg/時間の排出速度デフォルト値を想定して行った。大気高度は 1000 m と想定した。底質および土壌の有機炭素含有量はそれぞれ 4%および 2%、深度は 1 cm および 10 cm と想定した。このモデルによって推定される分布パーセントは、

想定した排出速度の影響を受けない。

モデリングにおいては、NDMA が継続的に媒体中に放出された場合、その大半は定常状態でその媒体中に存在すると考えられる。~~例~~たとえば、NDMA が水中に放出されると、ほとんど全てが水相に、ごく少量が大気中と土壌中に存在すると考えられる。NDMA のほとんど全部が、水中での反応によって除去される。同じく、大気に放出された NDMA の大半が大気中に、ごく少量が土壌中と水中に存在する。NDMA が継続的に土壌中に放出されると、ほとんど全てが地表水に、約 1/3 が大気中に移動する。しかし定常状態で NDMA は、水中や大気中と比べて、土壌中での残留性が高いため、ほとんど全てが土壌中に存在し、地表水にはほとんど移動せず、大気中ではさらに少ない(DMER & AEL, 1996)。

要約すると、フガシティモデルレベル III では、NDMA が水中や大気中に排出されると、そのまま各媒体中に存在し、そこで反応を示すことが予測される。水中や大気中への排出は、短期間の局地的汚染を招く傾向にある。NDMA が土壌中に排出されると、水中や大気中に移動して反応するものと、土壌中で緩慢な反応を示すものがある。土壌中からの気化、吸着、流出、反応の速度は、大気中や水中と比べるとかなり緩慢で、土壌中に排出された NDMA は長く残留し、地下水へ移動する可能性がある(DMER & AEL, 1996)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

本 CICAD は原資料作成国カナダでの国内評価による環境中濃度に基づくもので、このデータをリスクの総合判定のベースとする。その他の諸国でも、定量値はさまざまでも暴露パターンは同様と考えられる。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大 気

屋外大気中の NDMA の有無と濃度に関する情報は、カナダに限らずその他の諸国でもほとんど見当たらない。カナダにおいてもデータの量はわずかで、オンタリオ州に限定されており、その他の都市部のバックグラウンド値と比較するため、大気中への点排出源と考えられる地点周辺で短期間測定されたのみである。農村部での大気中濃度のデータは、確認できなかった。

1990 年、オンタリオ州の工業地域および都市部にある 5 都市では、採取した 7 試料全

ての NDMA 濃度が検出限界より低かった(検出限界 0.0034～0.0046 μg/m³)[2]。

1990 年、オンタリオ州 Elmira の化学製品製造施設周辺における年間大気調査で、41 試料中の NDMA 濃度は不検出(検出限界 0.0029～0.0048 μg/m³)～0.230 μg/m³ であった。41 中 20 試料で、濃度は検出限界ないしはそれ以上であった[3]。製造施設周辺地域で最高濃度が測定されたが、この地域の外では最高濃度は 0.079 μg/m³ であった。オンタリオ州 Kitchener の工業施設周辺で採取された試料で、同様の NDMA 濃度が確認された[3]。

6.1.2 室内空気

入手データによると、米国(Brunnemann & Hoffmann, 1978)とオーストリア (Stehlik et al., 1982; Klus et al., 1992)では、環境中のタバコの煙(ETS)で汚染された室内空気中で NDMA 濃度が高い。ETS 汚染室内空気中の NDMA 最高濃度は 0.24 μg/m³ であったが、同じ方法で非喫煙者の住居で採取された室内空気から、NDMA は検出されなかった(< 0.003 μg/m³) (Brunnemann & Hoffmann, 1978)。両国の ETS 汚染室内空気中 NDMA 濃度は通常 0.01～0.1 μg/m³ であった(Health Canada, 1999)。

6.1.3 水

カナダでは、おもにオンタリオ州内で水域への NDMA 放出量が測定されてきたが、測定値にはかなりのばらつきがみられる。~~例~~たとえば 1996 年、ある化学プラントからセントクレア河へ NDMA 0.266 μg/L を含む廃水が放出された(Environment Canada, 1997)。1997 年 4 月、同プラントから地表水への排出地点における NDMA 濃度は 0.096～0.224 μg/L であった。1998 年にこの企業が廃水処理施設を設置したことによって、上記の濃度は低下したと考えられる。

1990 年、オンタリオ州の下水処理場放流水調査において、39 中 27 試料で NDMA が検

---

[2] Elmira 調査(1990)：モバイル型 TAGA 分析結果に関する A.Ng から G.De Brou への 1990 年 4 月 27 日付技術的メモ、および 1990 年 4 月の Elmira NDMA 調査報告に関する L.Lusis から E. Piché への 1990 年 5 月 5 日付説明メモ(Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment)。

[3] Kitchener 調査(1992)：NC Rubber Products Inc. モバイル型 TAGA6000 分析結果に関する A.Ng から M.Lusis への 1992 年 7 月 24 日付技術的メモ、およびオンタリオ州トロント NC Rubber Products Inc.のモバイル型 TAGA6000 調査に関する M.Lusis から D.Ireland への 1992 年 7 月 28 日付メモ(Ontario Ministry of the Environment)。

出され、最高濃度は 0.22 μg/L であった(OME, 1991)。

1990～1998 年 7 月、オンタリオ州の 101 ヵ所の水処理施設から採取された地表水原水 390 試料中の 37 ヵ所の原水で NDMA が検出された(＞0.001 μg/L)。原水中の平均濃度は、1.27×10^{-3} μg/L であった。1996 年、2 ヵ所の水処理施設の原水中 NDMA 最高濃度は 0.008 μg/L であった(Ontario Ministry of Environment and Energy, 未発表データ、1996; P. Lachmaniuk, Ontario Ministry of the Environment, 未発表データ、1998)。

1990 年、オンタリオ州のさまざまな場所で採取した地下水 24 試料中の NDMA 濃度は検出限界未満であった(検出限界 0.001～0.010 μg/L)。Elmira の帯耐水層の NDMA 濃度が 1.3～2.9 μg/L であったのは、周辺の化学工場からの汚染が原因と考えられた(Kornelsen et al., 1989)。この帯水層を用いた公共水源は、1989 年に閉鎖された(Ireland, 1989)。1994 年および 1995 年に、オンタリオ州南部の農村地域では、地表水原水および地下水源において、NDMA は最高で 0.005 μg/L(検出限界 0.001 μg/L) であったと報告された(OME, 1991)。

1994～1996 年、オンタリオ州内 100 ヵ所で採取された処理水 313 試料に関して、40 ヵ所では少なくとも 1 試料から NDMA が検出された(＞0.001 μg/L)。打ち切りデータの平均濃度は 0.0027 μg/L であった。ポリアミン／アラムを特異的に混合した水処理用凝固剤を使用している飲料用水処理施設の試料で、最高濃度が測定された(Ontario Ministry of Environment and Energy, 未発表データ、1996)。これにはオンタリオ州ハンツビル(Huntsville)の水処理施設で測定された 0.04 μg/L も含まれる。この凝固剤を使用している 4 ヵ所の水処理施設で採取された全 20 試料で、NDMA が検出された(＞0.001 μg/L)。20 試料の平均濃度は 0.012 μg/L であったが、この凝固剤を使用していない施設で採取された残りの 293 試料の打ち切りデータの平均濃度は、0.002 μg/L であった。

オンタリオ州南部にある化学工場での地下水の処理試験では、汚泥日齢の増加に硝化脱窒が適用される場合はとくに、活性汚泥注に NDMA が蓄積する可能性があることが分かった。活性汚泥試料中の NDMA 濃度は、5～10 mg/L であった(J. Kochany, personal communication, 1999; E. McBean, personal communication, 1999)。米国では、NDMA は下水汚泥に一般に含まれる成分と報告されている。乾燥汚泥中の濃度は 15 市の内 14 市で 0.6～45 μg/g であった(Mumma et al., 1984)。

6.1.4 底質および土壌

カナダでは、底質や土壌中の NDMA 濃度のデータは確認されていない。米国の産業施

設周辺で採取された土壌中で、NDMA の最高濃度は 15.1 ng/g であった(IARC, 1978)。

6.1.5　ヒトの組織

NDMA は、さまざまな組織や体液中で定量されている。カナダ、ケベック州で実施された試験で Cooper ら(1987)は、剖検時に 4 人(非職業暴露)の肝、腎、脳、膵から、組織 1g 中におよそ 0.12～0.9 ng の NDMA を検出した。カナダ以外で実施された試験では、非職業暴露による血中または血漿中の濃度は、およそ 0.03～1.5 ng/mL と報告されている(Fine et al., 1977; Lakritz et al., 1980; Yamamoto et al., 1980; Garland et al., 1982; Gough et al., 1983; Dunn et al., 1986)。その他の試験で、母乳中の濃度は 0.1～1.8 ng/g であった(Lakritz & Pensabene, 1984; Mizuishi et al., 1987; Uibu et al., 1996)。暴露が確認されていないヒトの尿中からも、NDMA は検出されている。カナダ(Kakizoe et al., 1979)やその他（Lakritz et al., 1982; Webb et al., 1983）で実施された試験では、0.02 ～0.2 ng/mL と報告されている。

6.1.6　食 品

NDMA は、食品の加工処理や保存あるいは調理中に、特定の食品中にすでに含有または添加されていた前駆物質から生成される。NDMA が通常最も混入しやすい食品は、大きく数種類に分類される。

- 加工肉製品(とくにベーコン)やチーズ(保存法によって食品中にニトロソ化物質が生成される)など、硝酸塩や亜硝酸塩を添加する保存食品
- 魚・肉製品など、燻製による保存食品(煙に含まれる窒素酸化物がニトロソ化物質として働く)
- 麦芽、低脂肪粉乳製品、香辛料など、燃焼ガスによる乾燥食品(燃焼ガスに窒素酸化物が含まれる)
- ~~特~~とくに野菜のピクルスなど、酢漬けや塩漬け食品(硝酸塩から亜硝酸塩への微生物還元が起きる)
- 細菌の混入によってニトロソアミンが生成されやすい高湿度条件下で、栽培または保存される食品

しかし、食品に含まれる NDMA 濃度のデータは、大半が 1970 年代と 1980 年代に実施された試験に由来するもので、その当時の分析法を考えると、現在の NDMA 暴露の推定には信頼度が低いことに留意すべきである。さらに、カナダおよびその他の諸国では、保存期間の亜硝酸塩許容濃度の継続的な引き下げ、一定の食品群への硝酸塩使用の停止、ア

スコルビン酸塩やエリソルビン酸塩といったニトロソ化阻害剤の増量などによって、食品に含まれる NDMA への暴露の可能性を低減する努力をしている(Cassens, 1997; Sen & Baddoo, 1997)。たとえばカナダでは、1975 年に規制を修正し、“じっくりと保存処理した”肉などいくつかの製品を除き加工食肉製品に含まれる亜硝酸塩の許容濃度を引き下げ、硝酸塩の使用を禁止した(G. Lawrence, personal communication, 1999)。硝酸塩による海産物の保存は、1965 年に差し止められた[4]。

カナダにおいては、暴露の可能性のある各食品群の食品中 NDMA 濃度に関して、データはわずかなうえ、ほとんどが上記の法規制導入以前のものである。さまざまな食肉加工品 121 試料中濃度は、0.1 µg/kg 未満(検出限界)～最大で 17.2 µg/kg(ベーコン)であった(Sen et al., 1979, 1980b)。さまざまな魚加工品および海産物 63 試料中濃度は、0.1 µg/kg 未満(検出限界)～最大で 4.2 µg/kg(魚の干物)であった(Sen et al., 1985)。カナダで販売されたチーズ 62 試料(カナダ産 31 と輸入品 31)中濃度は、1 µg/kg 未満(検出限界)～最大で 68 µg/kg(ワインチーズ)であった(Sen et al., 1978)。

通常 NDMA は乳製品の試料から検出されないが、脱脂粉乳は例外であり 11 試料全てに最大で 0.7 µg/kg が含まれていた (Sen & Seaman, 1981b)。その他の諸国においては、天然ガスを利用した直火加熱が原因で、脱脂粉乳に NDMA が含まれると考えられている(Kelly et al., 1989; Scanlan et al., 1994)。カナダでは、直火乾燥するその他の食品について、インスタントコーヒー10 試料中 1 試料では濃度 0.3 µg/kg、粉末スープ 20 試料中 2 試料では最大で 0.25 µg/kg の NDMA が検出された(Sen & Seaman, 1981b)。

1979～1981 年に分析を実施した、粉ミルク、シリアル、肉入りミックスなどのベビーフード 25 試料から、NDMA は検出されなかった(検出限界 0.1～0.5 µg/kg) (Sen et al., 1979, 1980b; Sen & Seaman, 1981b)。1979 年、その他の食品に関する調査を実施したが、リンゴ果汁や飲料、ケチャップなどのソース類、オバルティン(麦芽飲料)、マーガリン、バター、ラード、マッシュルーム(生鮮および缶詰)などからも検出されなかった(Sen et al., 1980b)。検出限界は、0.1 µg/L または 0.1 µg/kg であった。ピザとトッピングの 11 試料中 1 試料からは、痕跡量(＜0.2 µg/kg)の NDMA が検出された(Sen et al., 1980b)。

分析を行った加工肉製品の中でも、特別にベーコンは、生の状態ではニトロソアミンが含まれていない。高温で肉を炒めた場合に限り、ベーコン中にニトロソアミンが生成される(Sen et al., 1979)。炒めたベーコンの中で NDMA 生成を抑制する要因は、亜硝酸塩の

[4] J. Salminen, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate から B. Meek, Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario への 1999 年 9 月 13 日付内部メモ(File No. FP99072001-597)。

初期濃度と残留濃度、加工条件、豚の飼料、脂肪と赤身の割合、阻害物質の有無、炒める温度、調理法などである(Sen, 1986)。よく火を通した脂肪には、調理済みの脂肪の少ないベーコンより高濃度(およそ 2 倍)のニトロソアミンが含まれており、NDMA のように水蒸気揮発性のニトロソアミンは、炒めたときに発生したフュームとともに気化する(Sen, 1986)。

1975 年に加工肉製品への硝酸塩と亜硝酸塩の使用に関する法規制が導入された結果、現在カナダで消費されているベーコンに含まれる NDMA は、報告された最大で 17.2 μg/kg ほどの濃度にはならないと考えられる (Sen et al., 1979, 1980b)。しかし、この数値を裏付ける量的データは入手できない。

文献を精査したところ、先進国においては 1980 年代後半と 1990 年代、食品に含まれる NDMA 濃度は 1970 年代より数値が 1 桁低かったとするのが一致した意見である(Tricker et al., 1991a; Cornée et al., 1992; Sen et al., 1996)。食品中で生成された NDMA 濃度の低下は、調理法と保存技術の改善によるものである。しかし、カナダおよびその他の諸国において、食品中で生成した NDMA の濃度は、1990 年代を通して下降し続けたのか、あるいは 1980 年代後半と 1990 年代に測定された水準のままであったのかを確認するデータは入手できない。

ビールや多数銘柄のウィスキーなど、ほとんどの麦芽酒には、その生産地を問わず NDMA が含まれている(ATSDR, 1989)。ビールに NDMA が含まれることは、1977 年に初めて報告された(ATSDR, 1989)。ビールへの NDMA 混入のおもな原因は麦芽であり、1980 年以前には一般的な方法であった高温の燃焼排ガスによる麦芽の直接乾燥中に NDMA が生成することが確認された(Spiegelhalder et al., 1980)。1981 年に麦芽の乾燥法が(直接から間接に)改善され、現在では麦芽やビールに含まれる濃度はかなり低くなっている(OME, 1991; Sen et al., 1996)。NDMA はビールに含まれる N-ニトロソ化合物全体の微量成分に過ぎないが、未確認の不揮発性 N-ニトロソ化合物が大きく関与しているというのが現在の見解である(Massey et al., 1990; UK MAFF, 1992)。カナダ産ビールの試料では、1978 年オンタリオ州産の 4.9 μg/L が最高濃度と報告されているが、さらに新しい 1988～1989 年の試料では、0.59 μg/L が最高であった。カナダで販売されている輸入ビールでは、1991～1992 年に入手した試料の 9.2 μg/L が最高濃度と報告されたが、最近の試料(1994 年 10～12 月)では、最高濃度が 3.2 μg/L であった。

NDMA は、摂取した食品に含まれる前駆体化合物(肉や魚では DMA、野菜では硝酸塩／亜硝酸塩)から体内で内因的に産生されることもあり、ヒトの体内に既に存在する(硝酸塩、亜硝酸塩)こともある(Vermeer et al., 1998)。しかし、入手可能なデータは不十分であ

り、NDMA の内因性生成量や、体外からの食品に含まれる NDMA 量との比較で内因性生成量の経口暴露への寄与率を、測定することはできない(Cornée et al., 1992)。

6.1.7　消費者製品

暴露は、化粧品、パーソナルケア製品、ゴム含有製品、タバコ製品など、NDMA を含む消費者製品を利用することによって発生する。

NDMA は、さまざまなパーソナルケア製品や化粧品(シャンプー、ヘアコンディショナー、スキンローション、ボディーソープ、保湿クリームやオイル、引きしめ化粧水、洗顔剤など)に含まれることが確認されるが、これは製品中で生成することの多い硝酸塩や窒素酸化物などのニトロソ化剤と(Spiegelhalder & Preussmann, 1984)、パーソナルケア製品の成分として広く利用されているアミン含有化合物との反応によるものと考えられる。~~例~~たとえば、界面活性剤、合成洗剤、増泡剤、タンパク添加物、着色剤などである(ECETOC, 1990)。第 4 級アンモニウム化合物、ベタイン、アミン・オキシドなど(ECETOC, 1991)を含むと考えられる化粧品の基質中では、前駆体化合物のニトロソ化の進行は遅いが、化粧品は販売店や消費者の手元で長期間保管されることがあり、その間に製品中でニトロソアミンの生成が継続する可能性もある(Havery & Chou, 1994)。

1984 年ドイツでは、調査した 145 製品のうち 50 製品(34.5%)に NDMA が含まれ、シャンプー1 製品には最高濃度 24 µg/kg が認められた(Spiegelhalder & Preussmann, 1984)。化粧品に含まれるニトロソアミン濃度を制限する規制が、数カ国で導入された。~~例~~たとえばカナダでは、種々の前駆体化合物を配合した化粧品処方の届出においては、製品中または製品の有効期間内に生成するニトロソアミンが 10 µg/kg を超えないことが、製造業者に対して求められる。これに違反した場合、アミンやアミドまたはニトロソ化剤を除去して、再度処方する必要がある(R. Green, personal communication, 1995)。

その他に、ゴムの加硫促進剤や安定剤に利用されるジアルキルアミンがニトロソ化剤と反応してニトロソアミンが生成されるため、ゴム含有物質との皮膚接触がヒトの NDMA 暴露の原因となる可能性がある(Biaudet et al., 1997)。職場・消費者・医療用のさまざまなゴム含有製品中で、NDMA が検出されている(Health Canada, 1999)。米国製ラテックス使い捨て保護手袋で、最高濃度(329 mg/kg)の NDMA が検出された。しかし、手袋に含まれる総ニトロソアミンのうち、浸出して皮膚吸収されるのはごく一部に過ぎないと考えられている(Fiddler et al., 1985)。カナダでは、N-ニトロソアミンが哺乳瓶のゴム製の乳首やおしゃぶりに含まれていることが確認された。発表された文献の報告によると、NDMA の最高濃度は哺乳瓶の乳首で 25 mg/kg、おしゃぶりで 8.6 mg/kg であった(Sen et

al., 1984)。

タバコの天然成分が保存乾燥・加工中および発酵中にニトロソ化されて、タバコとタバコ製品中の主要な 3 種類の N-ニトロソ化合物、すなわち揮発性・非揮発性・タバコ特異的 N-ニトロソアミンが生成される(Hoffmann et al., 1984; Tricker et al., 1991b)。さらに、紙巻きタバコが燃焼すると、熱分解により NDMA などの揮発性 N-ニトロソアミンが生成する(Tricker & Preussmann, 1992)。タバコの燃焼によって煙の中に発生する揮発性 N-ニトロソアミン生成量は、有機態窒素や有機硝酸の量など、多数の化学的・物理的パラメータに依存している(Hoffmann et al., 1987)。さらに NDMA 生成においては、ニコチンが特異的前駆物質として作用する(Hoffmann et al., 1987)。

紙巻きタバコと口内喫煙タバコの NDMA 含有量、およびタバコの主流煙、副流煙、ETS の NDMA 含有量は、複数の試験において算定されている(Health Canada, 1999)。紙巻きタバコ中で既に生成していた揮発性 N-ニトロソアミンの濃度は、そのタバコの主流煙中濃度よりかなり低く(Tricker et al., 1991b)、副流煙中では、その主流煙中より一般に 1～2 桁高い濃度である(Health Canada, 1999)。

米国の市販の紙巻きタバコ 6 銘柄では、平均 ETS 排出係数が 570 ± 120 ng/本であった(Daisey et al., 1994; Mahanama & Daisey, 1996)。このデータの外挿によって、量と換気回数を規定した室内空気の NDMA 濃度を推定する。室内空気中 NDMA 予測濃度は、0.002～0.005 mg/m^3 であった(Mahanama & Daisey, 1996)。その他の試験データに基づく予測濃度は、0.011～0.037 mg/m^3 であった(Mahanama & Daisey, 1996)。これらのモデル濃度は、§6.1.2 記載の ETS 汚染室内空気中 NDMA 濃度と類似している。

6.2 ヒトの暴露量：環境性

Table 2 に、空間的、時間的に不十分なデータ、および 6 年齢層での体重、吸入量、1 日の摂食・飲水量の各基準値に基づく 1 日点推定値(kg 体重あたり)を示す。これは、過去のデータに基づいた合理的な最悪ケースを想定した 1 日摂取量の推定値であり、NDMA の 1 日摂取量は多くても 0.03 μg/kg 体重/日である。とくに最近のカナダのデータが不足しているため、一般住民での現在の正当な NDMA 平均 1 日摂取量推定値を算定することはできない。このようにデータが不足していても、合理的な最悪ケースを想定した 1 日摂取量の推定値の下限を住民の平均暴露推定値の上限と考えるなら、一般住民が点発生源周辺の屋外空気、水、食品から取り込む NDMA 1 日摂取量が 0.008 μg/kg 体重/日を超える可能性は低い。現在の正当な NDMA 平均 1 日摂取量推定値の基礎となる前提条件に基づくと、1 日摂取量の大半は、加工処理・保存・調理中に生成した NDMA を含む食品から

の摂取と考えられる。しかし、加工処理法の変更や食品中での NDMA 生成の規制が後に導入されて、食品に関する推定値の根拠としたデータが、現状を反映していない可能性に留意すべきである。産業系排出源から大気中に放出された汚染大気吸入による NDMA 摂取の、1 日総摂取量への寄与率はいくぶん低いようで[5]、オンタリオ州の水処理プラントの調査によれば、NDMA を含む飲料水摂取の寄与率はさらに低い。入手データが現状を示すとは言い難いが、産業系排出源周辺の汚染された地下水からの摂取量は、その他あらゆる環境媒体からの総計より多くなるケースも考えられる。

住民が最高濃度(0.24 μg/m^3)の NDMA を含む ETS 汚染室内空気に 21 時間/日暴露したと想定すると(EHD, 1998)、吸入による摂取量推定値の上限は 0.04～0.13 μg/kg 体重/日である。平均的な成人喫煙者が 1 日に紙巻きタバコ 20 本を吸い、主流煙に 4～278 ng/本が含まれると想定すると(Adams et al., 1987; Kataoka et al., 1997)、NDMA 摂取量推定値は 0.080～5.6 μg/人/日、または 0.001～0.08 μg/kg 体重/日である。喫煙者の 1 日摂取量推定値の上限(0.08 μg/kg 体重/日)は、成人が大気、水、食品から摂取する合理的な最悪ケースを想定した推定値 (Table 2、0.016 μg/kg 体重/日)の 5 倍である。

汚染された地下水の摂取による、全ての年齢層の NDMA 1 日摂取量の合理的な最悪ケースを想定した推定値は、0.03 ～0.31 μg/kg 体重/日である(Table 2 参照)。この推定値は、1989 年オンタリオ州 Elmira の給水源泉で確認された NDMA 濃度の最低値(1.3 μg/L)と最大値 (2.9 μg/L)に基づくものである(Kornelsen et al., 1989)。地下水は、周辺の産業施設からの放出によって汚染されていた。

ビールからの NDMA 1 日推定摂取量は、Table 2 に記載された食品からの摂取量の合理的な最悪ケースを想定した推定値には含まれない。合理的な最悪ケースを想定した 1 日摂取量の推定値である＜0.0002～0.0009 μg/kg 体重/日の根拠は、カナダ産ビールでの最新の NDMA 最大濃度(0.59 μg/L)(Sen et al., 1996)およびビールの 1 日平均消費率(EHD, 1998)である[6]。

カナダでは、化粧品のニトロソアミン含有量規制(10 μg/kg)に基づいて(R. Green, personal communication, 1995)、製品利用のシナリオに沿ってシャンプーからの NDMA 経皮取込

---

[5] 産業系排出源の影響を受けない大気の 1 件の調査では NDMA が検出されなかったため(Windsor, Ontario)(Ng & Karellas, 1994b)、データは点発生源のない都市部に居住する一般住民による大気中 NDMA 摂取量を推定する根拠として適切でないと考えられた。

[6] 輸入ビールからの摂取量はさらに多いと考えられる。

み量推定値が算定された(ECETOC, 1994)。報告によると、パーソナルケア製品中最高濃度の NDMA(24 μg/kg)を含むのはドイツ製シャンプーであったため(Spiegelhalder & Preussmann, 1984)、あるシャンプーが推定値の算定に選択された。この算定による推定取込み量 0.000 02 μg/kg 体重/日 (Health Canada, 1999) は、Table2 の大気、水、食品からの合理的な最悪ケースを想定した 1 日総摂取量の推定値より数桁低い数値である。

6.3 ヒトの暴露量：職業性

NDMA が直接利用されることはないが、NDMA 暴露の可能性(製造過程の副産物として)のある職場には、皮革加工業、ゴムおよびタイヤ製造業、ロケット燃料産業、染料製造業、石鹸・洗剤・界面活性剤製造業、鋳造業(中子造型業)、水産加工業(魚粉)、農薬製造業、倉庫および販売所(特とくにゴム製品)などがあり、さらにこれだけに止まらない(ATSDR, 1989)。職業暴露は、吸入あるいは皮膚接触によって発生すると考えられる(ATSDR, 1989)。全米職業暴露調査(National Occupational Exposure Survey) (1981～1983)によれば、米国では、女性 299 人を含む作業員 747 人に NDMA 暴露の可能性がある(NIOSH, 1984)。米国の職業安全衛生局の NDMA に関する規制では(OSHA, 1993)、作業員による接触を避けるための厳密な手順を規定している。混合物(NDMA＞1.0%)は孤立・閉鎖系に保存し、作業員は特別の衛生規則を順守し、物質の移動、流出事故、緊急事態においては一定の手順に従うことなどである。合成切削液、半合成切削油、水溶性切削油には、アミンへの混入物質あるいはアミンと亜硝酸塩の反応による生成物としてニトロソアミンが含まれる。合成切削油に、1～1000 mg/L のニトロソアミンが検出された例もある。切削油には、ニトロソアミン生成の原因となりうるおよそ 8～12 添加物が含まれる。1000 社を超える切削液製造企業の作業員およそ 750000～780000 人が、切削油に含まれるニトロソアミンに暴露する可能性がある。この切削液を利用する機械工場従業員(人数不明)にも、暴露の発生は考えられる。1990 年代の初めに Kauppinen らは(2000)、EU の従業員約 14000 人に NDMA 職業暴露が発生したと推定した。ヨーロッパのゴム製造施設数ヵ所で実施されたモニター試験を基に、作業環境の空気に含まれる NDMA の最高濃度は、約 1 μg/m^3～数百 μg/m^3 と報告された(Ducos & Gaudin, 1986; Daubourg et al., 1992; Solionova et al., 1992; Rogaczewska & Wróblewska-Jakubowska, 1996; Oury et al., 1997; Straif et al., 2000)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ヒトの定量的データは確認されていないが、実験動物を用いた試験によれば、摂取された NDMA は急速かつ大量に(＞90%) (Daugherty & Clapp, 1976; Diaz Gomez et al., 1977; Kunisaki et al., 1978) 主として下部消化管から吸収される(Phillips et al., 1975;

Table 2: Reasonable worst-case estimates of daily intake of NDMA by the general population in the sample country.

Media	Reasonable worst-case estimates of daily intake of NDMA (µg/kg body weight per day)					
	0–0.5 years[a]	0.5–4 years[b]	5–11 years[c]	12–19 years[d]	20–59 years[e]	60+ years[f]
Air[g]	0.0005–0.005	0.001–0.011	0.0008–0.009	0.0004–0.005	0.0004–0.004	0.0003–0.004
Water[h]	0.0013–0.004	0.0006–0.002	0.0004–0.001	0.0002–0.001	0.0003–0.001	0.0003–0.001
Food[i,j]	0.0004–0.001[k]	0.0065–0.016	0.0045–0.011	0.0036–0.009	0.0043–0.011	0.0036–0.009
Subtotals	0.0022–0.010[l]	0.0081–0.029	0.0057–0.021	0.0042–0.015	0.005–0.016	0.0042–0.014
Indoor air–ETS[m]	0.06	0.13	0.10	0.06	0.05	0.04
Groundwater[n]	0.14–0.31	0.06–0.13	0.05–0.10	0.03–0.06	0.03–0.06	0.03–0.06
Beer[o]				<0.0002	0.0009	<0.0004
Shampoo[p]				0.00002	0.00002	0.00002

[a] Assumed to weigh 7.5 kg, to drink 0.8 litres/day of total tap water (as infant formula), and to breathe 2.1 m³ of air per day (EHD, 1998).
[b] Assumed to weigh 15.5 kg, to drink 0.7 litres/day of total tap water, and to breathe 9.3 m³ of air per day (EHD, 1998).
[c] Assumed to weigh 31.0 kg, to drink 1.1 litres/day of total tap water, and to breathe 14.5 m³ of air per day (EHD, 1998).
[d] Assumed to weigh 59.4 kg, to drink 1.2 litres/day of total tap water, and to breathe 15.8 m³ of air per day (EHD, 1998).
[e] Assumed to weigh 70.9 kg, to drink 1.5 litres/day of total tap water, and to breathe 16.2 m³ of air per day (EHD, 1998).
[f] Assumed to weigh 72.0 kg, to drink 1.6 litres/day of total tap water, and to breathe 14.3 m³ of air per day (EHD, 1998).
[g] These reasonable worst-case estimates of intake by inhalation are based on short-term measurements of NDMA in outdoor air in the close vicinity of point sources of atmospheric discharge in Ontario. The minimum estimates are based on the lowest limit of detection (i.e., 0.0017 µg/m³) for half-hour averaging times for Trace Atmospheric Gas Analyser (TAGA) measurements of NDMA in Kitchener, Ontario, in 1992 (technical memorandum from A. Ng to M. Lusis dated 24 July 1992 regarding the Kitchener (1992) survey: NC Rubber Products Inc. — Results of the mobile TAGA 6000; with covering memorandum dated 28 July 1992 from M. Lusis to D. Ireland regarding the mobile TAGA 6000 survey of NC Rubber Products Inc.; Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment). The maximum estimates are based on the censored mean concentration (i.e., 0.019 µg/m³) for half-hour averaging times for TAGA measurements of NDMA (n = 74) in Elmira and Kitchener, Ontario (technical memorandum from A. Ng to M. Lusis dated 24 July 1992 [see above]; technical memorandum from A. Ng to G. De Brou dated 27 April 1990 regarding the Elmira (1990) survey: Results of the mobile TAGA; with covering memorandum dated 5 May 1990 from L. Lusis to E. Piché regarding the Elmira NDMA survey report, April 1990; Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment). Concentrations equivalent to one-half the appropriate limits of detection were assumed for half-hour averages during which NDMA was not detected. It was assumed that the population would be exposed to similar concentrations for 24 h daily, and that concentrations in the indoor air would be the same as those in outdoor air, in the immediate vicinity of the point sources.
[h] These reasonable worst-case estimates of intake by ingestion of drinking-water are based on concentrations of NDMA measured in drinking-water in Ontario. The minimum estimates are based on the mean concentration (i.e., 0.012 µg/litre) for 20 samples from four water treatment plants in Ontario where elevated concentrations of NDMA were attributed to the use of a pre-blended polyamine/alum product in the water treatment plant (Ontario Ministry of Environment and Energy, unpublished data, 1996). The maximum estimates are based on the maximum concentration (i.e., 0.04 µg/litre) among these 20 samples, measured at the water treatment plant in Huntsville, Ontario (Ontario Ministry of Environment and Energy, unpublished data, 1996).
[i] Daily consumption rates (i.e., grams/person per day) of 181 food items by six age groups of Canadians (EHD, 1998) are the basis for the calculation of the reasonable worst-case daily intake of NDMA from ingestion of foods. In Canada, NDMA has been detected in 10 food items for which these daily consumption rates are available. (Intakes from an 11th food item [i.e., beer] are not included in these intake estimates.) The maximum concentrations of NDMA reported for each of the 10 food items (Sen et al., 1978, 1979, 1980b, 1985) were selected for calculation of the maximum estimates of intake from foods for the six age groups. Concentrations of NDMA in the remaining 171 food items were assumed to be zero.
[j] The maximum concentrations in each of the 10 food items (i.e., referred to in footnote i) were reduced in proportion to the frequencies of detection of NDMA in the food item for calculation of the minimum estimates of intake from foods for the six age groups (EHD, 1998). The number of samples of each of the 10 food items referred to in footnote i ranged from 2 (for cottage cheese) to 55 (for cured pork). The frequencies of detection of NDMA in the 10 food items were calculated and ranged from 25% to 100%. Concentrations of NDMA in the remaining 171 food items were assumed to be zero.
[k] The estimates of intake of NDMA by infants were based on the assumption that these infants consume table-ready foods at rates indicated in EHD (1998).
[l] The total daily intake of NDMA by infants is overestimated, since the infants are assumed to be consuming both formula (i.e., reconstituted with drinking-water) and table-ready foods on a daily basis.
[m] Based on the assumption that the population spends 21 h/day (EHD, 1998) breathing ETS-contaminated indoor air containing NDMA at the maximum reported concentration (0.24 µg/m³) measured in a bar in the USA (Brunnemann & Hoffmann, 1978).
[n] Based on the minimum (1.3 µg/litre) and maximum (2.9 µg/litre) concentration of NDMA in well water in Elmira, Ontario (Kornelsen et al., 1989), resulting from contamination of groundwater by a nearby industrial facility, and average daily rates of water consumption (EHD, 1998).
[o] Based on the most recent maximum concentration (0.59 µg/litre) of NDMA in Canadian beer (Sen et al., 1996) and average daily rates of intake of beer from EHD (1998). Intake from imported beer may be higher.
[p] Dermal intake only. These estimates are based on the Canadian regulatory limit (i.e., 10 µg/kg) for nitrosamines in personal care products (R. Green, personal communication, 1995). Shampoo was selected, as the maximum reported concentration of NDMA (24 µg/kg) in such products has been in shampoo in Germany (Spiegelhalder & Preussmann, 1984). Dermal intake was estimated by a generalized approach involving product use scenarios (ECETOC, 1994).

Hashimoto et al., 1976; Agrelo et al., 1978; Pegg & Perry, 1981)。ラットとイヌへの吸入暴露では NDMA が尿中で検出され、ニトロソアミンが肺から吸収されることが分かったが、吸入された NDMA の吸収については、信頼性のある定量的データが確認されなかった。定量的データは確認されなかったが、ラットの皮膚に NDMA 350 µg を含む溶液を塗

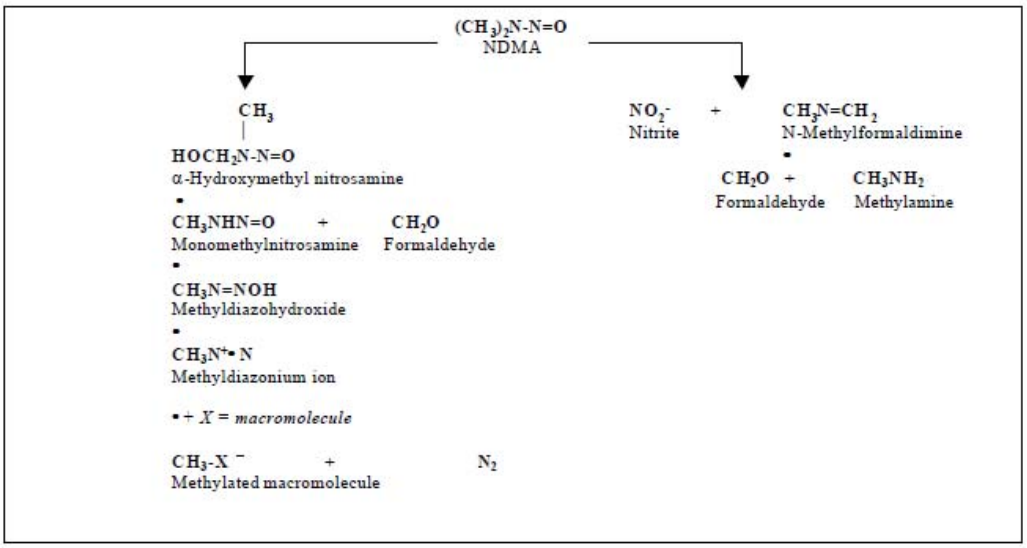


Figure 2: Pathways of NDMA metabolism
(adapted from ATSDR, 1989; Haggerty & Holsapple, 1990; Lee et al., 1996).

布する試験において、尿中に少量(0.03%)の NDMA が検出されたことから、経皮吸収を推測することができる(Spiegelhalder et al., 1982)。

いったん吸収されると、NDMA とその代謝物は広範囲に分布し(Daugherty & Clapp, 1976; Anderson et al., 1986)、母乳を通じ仔世代に移行する可能性がある(Diaz Gomez et al., 1986)。NDMA を投与した妊娠げっ歯動物の胎仔から、ニトロソアミンとその代謝物が検出された(Althoff et al., 1977; Johansson-Brittebo & Tjälve, 1979)。数種類の実験動物への NDMA 静注後の薬物動態解析で、肝代謝および肝外代謝によりニトロソアミンが急速に血中から除去されることが明らかになった。NDMA とその代謝物は、尿中への排泄と二酸化炭素として呼気からの排出が考えられる。

ヒトの NDMA 代謝に関する調査の定量的データは、確認されていない。しかし、ヒト肝標本中での NDMA 代謝的変換に関する数件の試験に基づき、ヒトと実験動物の NDMA 代謝に質的相違はないと考えられる。NDMA の代謝は、ニトロソアミンのα-ヒドロキシ化あるいは脱ニトロソ化である(Figure 2)。チトクロム P450[CYP2E1]依存混合機能酸化酵素系の作用によって発生した、両経路に共通の中間体ラジカル[$CH_3(CH_2)N–N=O$]を経て進行すると考えられる(Haggerty & Holsapple, 1990; Lee et al., 1996)。α-ヒドロキシ化経路に従い、中間体ラジカルから生成されたヒドロキシメチルニトロソアミン($HOCH_2CH_3N–N=O$)は、分解されてホルムアルデヒド(最終的に変換されて二酸化炭素)とモノメチルニトロソアミン($CH_3NHN=O$)となる。モノメチルニトロソアミンは不安定で

あるため、転位により DNA、RNA、タンパクなどの生体高分子をアルキル化する強力なメチル化剤であるメチルジアゾニウムイオン(CH_3N^+ N)になる。脱ニトロソ化を経由した中間体ラジカルの代謝的変換によって、メチルアミン(CH_3NH_2)とホルムアルデヒドが生成すると考えられる。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

NDMA は、検討した実験動物全てに対して一貫して強力な発がん性がある。おもに一般住民が暴露する媒体に混入物質として NDMA が存在し暴露が発生するので、本エンドポイントは限られたものになると思われ、従って、発がん性が試験の、さらには評価の対象とされてきた。その他のエンドポイントについては、十分に調査されていない。重要な判定を下すには入手可能なデータでは不十分と考えられる。さらに、公表されている試験は、経口暴露に限られ、その他の暴露経路については、~~例~~たとえば発がん性のような決定的なエンドポイントに関しても、意義のある用量反応分析は不可能である。

8.1 単回暴露

ラットに NDMA を経口投与すると非常に強い急性毒性がみられ、LD_{50} は 23～40 mg/kg 体重である。吸入暴露でも非常に強い急性毒性がみられ、4 時間 LC_{50} はラット 78 ppm(240 mg/m^3)、マウス 57 ppm(176 mg/m^3)である。イヌ 3 匹は、NDMA16 ppm(49 mg/m^3)4 時間吸入暴露の翌日、1 匹が致死、2 匹が瀕死状態であった(ATSDR, 1989)。短時間吸入暴露では 3 種ともに肝の出血性壊死が認められ、NDMA 暴露したイヌの血液凝固時間延長が報告された(ATSDR, 1989)。腹腔内投与では、LD_{50} はラット 43 mg/kg 体重、マウス 20 mg/kg 体重と報告された(IARC, 1978)。その他の実験動物では、NDMA 短時間暴露による肝(肝毒性)、腎(腫瘍)、精巣(精上皮壊死)への影響がみられた(Magee & Barnes, 1962; Schmidt & Murphy, 1966; Hard & Butler, 1970a,b; McLean & Magee, 1970; OME, 1991)。

8.2 刺激と感作

NDMA による刺激と感作に関するデータは確認されていない。

8.3 短期・中期暴露

数種の哺乳動物にさまざまな条件下で NDMA を経口投与すると(ラットに 1mg/kg 体重/

日を 30 日間、3.8 mg/kg 体重/日を 7～28 日間、5 mg/kg 体重/日を 5～11 日間、マウスに 5 mg/kg 体重/日を 7～28 日間、ハムスターに 4 mg/kg 体重/日を 1～28 日間、モルモット・ネコ・サルに 1 mg/kg 体重/日を 30 日間または 5 mg/kg 体重/日を 5～11 日間、イヌに 2.5 mg/kg 体重/日を 2 日/週 30 週間、ミンクに 0.32 mg/kg 体重/日を 23～34 日間)、肝細胞空胞化、門脈障害、壊死や出血などの肝臓への影響が、多くの場合は生存率低下を伴って認められた(IARC 1978 年からの要約、ATSDR, 1989)。

ラットへの NDMA 3.8 mg/kg 体重/日の 1～12 週間混餌投与では、肝臓への影響に加え、腎、肺、脾、心筋など、さまざまな臓器での“うっ血”が報告されている(Khanna & Puri, 1966)。ラットへの NDMA 10 mg/kg 体重/日 34～37 日間混餌投与(Barnes & Magee, 1954)、ミンクへの 0.3 mg/kg 体重または 0.6 mg/kg 体重 23～34 日間混餌投与(Carter et al., 1969)では、消化管出血がみられた。ミンクへの NDMA 0.2 mg/kg 体重/日(期間不明)混餌投与では、糸球体の拡張、ボーマン嚢のわずかな肥厚など、腎への影響が認められた(Martino et al., 1988)。

8.4 発がん性

ほとんどの試験は現行基準のもとでは制限されたもの(1 群あたりの動物数が少ないこと、単一用量であること、病理組織検査が少ないことなど)と考えられるが、ラット、マウス、ハムスターなどのげっ歯類への NDMA 経口・吸入投与と気管内投与による複数の試験で、一貫性のある明らかな発がん性の証拠が認められてきた。飲水または混餌投与では、ラットの肝およびライディッヒ細胞腫の発生率が上昇し(Terao et al., 1978; Arai et al., 1979; Ito et al., 1982; Lijinsky & Reuber, 1984)、約 5 mg/L 飲水投与と 10 mg/kg 混餌投与では腫瘍発生率上昇が指摘された。ラットでの吸入暴露後に、鼻・肝・肺・腎腫瘍の発生率が上昇し(Moiseev & Benemanskii, 1975; Klein et al., 1991)、0.2 mg/m^3 暴露により、肝・肺・腎腫瘍の発生率が上昇した(Moiseev & Benemanskii, 1975)。マウスへの飲水投与 (Terracini et al., 1966; Clapp & Toya, 1970; Anderson et al., 1979, 1986, 1992)あるいは吸入により(Moiseev & Benemanskii, 1975)、肝・肺・腎への発がん性がみられ、飲水中濃度が 0.01～5 mg/L では腫瘍発生率の上昇が認められた。さらに、暴露期間が 3 週間と比較的短い例もある(Terracini et al., 1966)。気管内投与では、ハムスターの肝腫瘍発生率が上昇した(Tanaka et al., 1988)。妊娠ラットへの腹腔内投与あるいは妊娠マウスへの強制経口投与によって、仔世代での肝・腎腫瘍の発生率が上昇した(Alexandrov, 1968; Anderson et al., 1989)。NDMA(30～60 mg/kg 体重)の経口(Magee & Barnes, 1962)または腹腔内(Hard & Butler, 1970a; McLean & Magee, 1970)単回投与でも、腎腫瘍の発生率上昇が認められた。

さらに最近実施された、生涯暴露量を含む包括的な発がん性バイオアッセイ(詳しい暴露反応関係情報の提供を目的とする)において、Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹からなる 15 用量群に、広範囲の濃度で NDMA 飲水投与を実施した[7](Table3, 4)(Brantom, 1983; Peto et al., 1991a,b)。NDMA 推定 1 日摂取量は、雄ラット 0.001～0.697 mg/kg 体重、雌ラット 0.002～1.224 mg/kg 体重であった。対照群の雌雄各 120 匹には、NDMA を含まない飲水を投与した(Brantom, 1983; Peto et al., 1991a,b)。複数のラット群は、試験の第 12 ヵ月および第 18 ヵ月に中間屠殺とした。用量の増加に伴いラットの生存率は低下し、最高用量群では 1 年以上生存したラットはなかった。暴露群と対照群の体重に有意差はなかった。腫瘍発生率は、雌雄ラットの肝のみで用量依存性に増加した(Table 3, 4)。腫瘍発生率上昇は、肝細胞がんと胆管嚢胞腺腫でとくに高かった。肝への非腫瘍性影響としては、過形成結節および肝細胞委縮が認められた。

8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント

細菌性細胞と哺乳動物の細胞による多数の *in vitro* 試験で、NDMA の変異原性および染色体異常誘発性の確かな証拠が認められた(IARC によるレビュー、1978; ATSDR, 1989)。各種の細胞において、また実施された試験では代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子突然変異、染色体損傷、姉妹染色分体交換、不定期 DNA 合成の発生頻度の増加がみられた。げっ歯類とヒトでも、肯定的な結果が得られている。

同じく *in vivo* 試験においても、遺伝子への影響の明らかな証拠がみられた。ラット、マウス、ハムスターなどのげっ歯類に NDMA を経口投与または腹腔内投与すると、肝細胞(Tates et al., 1980, 1983, 1986; Mehta et al., 1987; Braithwaite & Ashby, 1988; Cliet et al., 1989; Neft & Conner, 1989; Sawada et al., 1991)、骨髄細胞(Bauknecht et al., 1977; Wild, 1978; Neal & Probst, 1983; Collaborative Study Group for the Micronucleus Test, 1986; Neft & Conner, 1989; Krishna et al., 1990; Sato et al., 1992; Morrison & Ashby, 1994)、脾臓細胞(Neft & Conner, 1989; Krishna et al., 1990)、末梢血リンパ球(Tates et al., 1983; Sato et al., 1992)、また食道細胞(Mehta et al., 1987)や腎細胞(Robbiano et al., 1997)において、染色体異常誘発性(小核、姉妹染色分体交換、染色体異常など)が認められた。ラットでは、5 mg/kg 体重の低濃度でも小核細胞の発生頻度の増加が認められた(Trzos et al., 1978; Mehta et al., 1987)。マウスに NDMA 6～9 mg/kg 体重を腹腔内投与すると、胚細胞(小核精子細胞)への影響がみられた(Cliet et al., 1993)。雌マウスを 1030 mg/m^3 で吸入暴露すると、小核骨髄細胞の発生頻度が増加した(Odagiri et

[7] NDMA の濃度は 33、66、132、264、528、1056、1584、2112、2640、3168、4224、5280、6336、8448、16896 µg/L であった。

al., 1986)。妊娠期間中に投与したハムスター(Inui et al., 1979)とマウス(Bolognesi et al., 1988)の仔世代に、染色体異常、小核、遺伝子突然変異、DNA 鎖切断などの遺伝毒性の証拠も認められた。

ラット、マウス、ハムスターなどのげっ歯類に NDMA を経口投与または腹腔内投与すると、肝、腎、肺に DNA 損傷の徴候がみられた(Laishes et al., 1975; Petzold & Swenberg, 1978; Abanobi et al., 1979; Mirsalis & Butterworth, 1980; Brambilla et al., 1981, 1987; Bermudez et al., 1982; Cesarone et al., 1982; Barbin et al., 1983; Doolittle et al., 1984; Kornbrust & Dietz, 1985; Loury et al., 1987; Mirsalis et al., 1989; Pool et al., 1990; Brendler et al., 1992; Jorquera et al., 1993; Asakura et al., 1994; Tinwell et al., 1994; Webster et al., 1996)。DNA 損傷は、胸腺(Petzold & Swenberg, 1978)、精子(Cesarone et al., 1979)、鼻と気管の細胞(Doolittle et al., 1984)にもみられた。遺伝子導入マウスを用いる *in vivo* 試験において、肝の *lacI* 遺伝子座において NDMA は変異原性を示した(Mirsalis et al., 1993; Tinwell et al., 1994; Butterworth et al., 1998)。ラットに 0.1 mg/kg 体重の低濃度で投与しても、肝の不定期 DNA 合成の増加などの影響が認められた(Mirsalis & Butterworth, 1980)。

8.6 生殖毒性

入手できるデータは、NDMA の生殖または発生毒性を評価する基準として不十分である。確認されている大半の調査では、高用量投与が急性毒性または反復投与による臓器毒性を引き起こした可能性があり、これが結果の解釈を複雑にしている。Anderson ら(1978)の報告では、交尾前 75 日間 NDMA 0.1 mg /L を飲水投与した雌マウスの受胎までの期間は、未暴露の対照群より約 3 日長かった。この試験でその他の生殖毒性の評価は行われなかった。雄ラットを用いた試験では、30 mg/kg 体重または 60 mg/kg 体重の単回腹腔内投与によって、精巣障害(精上皮の壊死または変性)が引き起こされた(Hard & Butler, 1970b)。

複数の物質の生殖毒性を検討した 1 世代試験(Anderson et al., 1978)では、各群 20 匹からなる雌マウスに、交尾前 75 日間および妊娠授乳期間中 NDMA 0 mg/L または 0.1 mg/L を飲水投与した(推定 1 日摂取量 0.02 mg/kg 体重/日、総摂取量 2 mg/kg 体重/日)。致死数の割合(死産と新生仔致死の総数に基づく)は、NDMA 暴露マウス(20%)が対照群(9.9%)の 2 倍であった(P ＜0.05)が、おもな原因は死産仔数の増加であった。NDMA 暴露は、母マウスの摂水量、同腹仔数、離乳マウスの平均体重に影響を与えず、死産の胎仔や致死した新生仔には、致死率上昇の原因となる一貫性のある肉眼的・病理組織学的異常は認められなかった。マウスに高用量 NDMA を投与したやや新しい試験では、妊娠第 16 日と 19 日に 37 mg/kg 体重を腹腔内単回投与し、暴露した母マウスの胎仔は全て致死したが、母体

Table 3: Carcinogenicity study with male rats.[a]

Exposure group	NDMA concentration in drinking-water (mg/litre)	Estimated intake (mg/kg body weight per day)[b]	Animals with hepatic tumours (%)[c]		
			Carcinoma	Haemangiosarcoma	Biliary cystadenoma
1	0	0	1	1	1
2	0.033	0.001	2	0	4
3	0.066	0.003	2	0	4
4	0.132	0.005	4	2	4
5	0.264	0.011	2	4	4
6	0.528	0.022	6	0	2
7	1.056	0.044	10	2	2
8	1.584	0.065	13	2	8
9	2.112	0.087	10	13	13
10	2.640	0.109	25	13	23
11	3.168	0.131	29	29	27
12	4.224	0.174	33	21	25
13	5.280	0.218	58	6	29
14	6.336	0.261	60	15	40
15	8.448	0.348	77	6	29
16	16.896	0.697	88	6	4

[a] Brantom (1983); Peto et al. (1991a,b). Animals were provided, for their entire lives until natural death, drinking-water containing the indicated concentrations of NDMA. The animals were sacrificed and necropsied if moribund or exhibiting palpable liver alterations.

[b] Intakes estimated by authors (Peto et al., 1991b).

[c] Proportion of animals with tumours specified at each dose level; *n* = 192 for unexposed controls (treatment group 1); *n* = 48 for each dose level (treatment groups 2–16) (Brantom, 1983).

毒性のデータは得られなかった(Anderson et al., 1989)。本用量(37 mg/kg 体重)は、マウスの腹腔内投与の LD_{50} である 20 mg/kg 体重より多いことは明白である(IARC, 1978)。同試験において、NDMA 7.4 mg/kg 体重を投与しても致死性は認められなかった(Anderson et al., 1989)。

妊娠第 15 日または第 20 日の妊娠ラットに NDMA 20 mg/kg 体重を単回経口投与すると、胎仔体重は有意な($P < 0.05$)低下を示した(Nishie, 1983)。胎仔の生存率と催奇形性に関するデータは報告されていないが、母ラットに体重増加量の低下、肝毒性、致死性などの毒性が認められた。妊娠ラットに NDMA を投与する以下の複数の試験(ATSDR に引用, 1989)では胎仔致死がみられた：1) 30 mg/kg 体重を妊娠第 1～12 日の間(Alexandrov, 1974)または 1～15 日の間(Napalkov & Alexandrov, 1968)の 1 日に単回経口投与、2) 1.4～2.9 mg/kg 体重/日を妊娠中に 7 日間以上反復強制経口投与(Napalkov & Alexandrov, 1968)、3) 5 mg/kg 体重/日を妊娠中の不特定の 1 日から妊娠第 20 日の屠殺日まで混餌投与(Bhattacharyya, 1965)。これらの試験で催奇形性は報告されていないが、実験計画や実験結果に関する情報が不十分で、対照群が不足しており、母体毒性データが足りないため、

Table 4: Carcinogenicity study with female rats.[a]

Exposure group	NDMA concentration in drinking-water (mg/litre)	Estimated intake (mg/kg body weight per day)[b]	Animals with hepatic tumours (%)[c]		
			Carcinoma	Haemangiosarcoma	Biliary cystadenoma
1	0	0	1	1	2
2	0.033	0.002	0	2	2
3	0.066	0.005	0	0	8
4	0.132	0.010	4	2	0
5	0.264	0.019	4	0	6
6	0.528	0.038	10	2	10
7	1.056	0.076	6	4	15
8	1.584	0.115	10	2	71
9	2.112	0.153	10	6	69
10	2.640	0.191	8	2	83
11	3.168	0.229	13	6	92
12	4.224	0.306	15	4	90
13	5.280	0.382	25	0	85
14	6.336	0.459	38	0	69
15	8.448	0.612	69	6	33
16	16.896	1.224	73	10	8

[a] Brantom (1983); Peto et al. (1991a,b). Animals were provided, for their entire lives until natural death, drinking-water containing the indicated concentrations of NDMA. The animals were sacrificed and necropsied if moribund or exhibiting palpable liver alterations.
[b] Intakes estimated by authors (Peto et al., 1991b).
[c] Proportion of animals with tumours specified at each dose level; n = 192 for unexposed controls (treatment group 1); n = 48 for each dose level (treatment groups 2–16) (Brantom, 1983).

調査報告の解釈は困難である(ATSDR, 1989)。これらの試験の中には、投与量が LD_{50} に近いものもあった。

8.7 神経毒性と免疫系への影響

NDMA 暴露が動物の脳や中枢神経系に与える影響に関するデータは確認できない。

同じく入手できるデータは、NDMA の免疫系への影響評価の根拠としては不十分である。確認されている試験結果の大半は、高用量投与に伴う毒性とも考えられるため、解釈が難しい。雌 $B6C3F_1$ マウスに NDMA 1.5 mg/kg 体重/日、3 mg/kg 体重/日、5 mg/kg 体重/日を 14 日間腹腔内反復投与すると、ヒツジ赤血球への IgM 抗体産生細胞反応の低下を伴う体液性免疫抑制や、リポ多糖体に対する脾細胞増殖反応の低下など、免疫系への影響が認められた(Haggerty & Holsapple, 1990 にレビュー)。さらに、さまざまな T 細胞分裂刺激に対する増殖性反応の低下を伴う T リンパ球の機能低下(細胞性免疫の低下など)、リンパ球混合培養反応の抑制、選択的遅延過敏性反応、ならびにリステリア菌、ストレプトコッカス・ズーエピデミクス *Streptococcus zooepidemicus*、インフルエンザウィルスなど

の感染や、B16F10 腫瘍細胞の誘発刺激に対する宿主抵抗性の著しい低下が認められた。雄 BALB/c マウスに NDMA 5 mg/kg 体重を 14 日間腹腔内投与すると、抗体産生と *in vitro* リンパ球増殖反応の低下がみられた(Jeong & Lee, 1998)。

雌 CD-1 マウスに NDMA 5 mg/L または 10 mg/L を 30～120 日間飲水投与すると、顕著な体液性・細胞性免疫の抑制が認められたが(Desjardins et al., 1992)、暴露停止 30 日以内に影響の改善が可能であった。1 mg/L を飲水投与したマウスには、影響が認められなかった。

8.8 作用機序

NDMA の毒性は、NDMA から極めて反応性の高いニトロソアミンへの CYP2E1 依存性代謝的変換に直接に左右されるとする確かな証拠がある。Lee ら(1996)は、NDMA の肝毒性はα-ヒドロキシ化経路で生成されるメチルジアゾニウムイオンに起因するもので、脱ニトロソ化はラットへの NDMA の総合的な肝毒性にほとんど関与しないと考えた。NDMA 暴露後に形成される主要な DNA 付加体は *N*^{7}-メチルグアニンであり(暴露で最初に形成される全付加体の約 65%)、*O*^{6}-メチルグアニンは二次的な付加体である(最初に形成される全付加体の約 7%)。その他に少量生成された DNA 付加体には、*N*^{3}-メチルアデニンと *O*^{4}-メチルチミンがある。

N^{7}-メチルグアニンは脱プリン反応を経て脱プリン部位を生じ、これが DNA 複製に先立って修復されていないと、グアニンからチミンへの塩基転換が起こる(Swenberg et al., 1991)。*O*^{6}-メチルグアニンと *O*^{4}-メチルチミン(生成量は *O*^{6}-メチルグアニンの約 1%)は、直接に誤対合を形成し強力なプロ変異誘起性を示す。*O*^{6}-メチルグアニンはグアニン：シトシンからアデニン：チミンへのトランジション変異(G:C から A:T)を引き起こし、*O*^{4}-メチルチミンは A:T から G:C へのトランジション変異を起こす(Swenberg et al., 1991; Souliotis et al., 1995)。

入手できるデータは、NDMA の発がん性と催奇形性に関連があり、二次的な付加体である *O*^{6}-メチルグアニンの生成と持続性を示すものである(Haggerty & Holsapple によるレビュー、1990; Swenberg et al., 1991; Souliotis et al., 1995)。細胞分裂に先立つ、細胞による DNA 付加体修復能(特異的 *O*^{6}-メチルグアニン DNA-メチル基転移酵素の作用による *O*^{6}-メチルグアニンの除去)は、組織がもつ腫瘍発生への感受性を測定するうえで重要な役割を果たすと考えられる。

サルに NDMA 0.1 mg/kg 体重を経口投与すると、検査した 32 の組織で *O*^{6}-メチルグア

ニンが確認された(Anderson et al., 1996)。胃粘膜と肝で最高濃度が認められ、白血球、食道、卵巣、膵、膀胱、子宮でも高濃度であった。*O*^{6}-メチルグアニン DNA-メチル基転移酵素活性には 30 倍を超える差があり、最高値は胃粘膜、肝、腎、肺で認められた。妊娠 patas モンキーへの NDMA 1 mg/kg 体重(強制経口投与)単回投与試験では、胎仔の肝、肺、腎、膵、脳で *O*^{6}-メチルグアニンの生成が確認された(Chhabra et al., 1995)。

NDMA 20 mg/kg 体重を単回経口投与したラットでは、*O*^{6}-メチルグアニン DNA 付加体の持続性が肝と比べ腎で高いことは、過去の試験において同用量の NDMA を経口・腹腔内短時間投与したラットで、肝ではなく腎腫瘍の発生率が高かったことと似ている(Magee & Barnes, 1962; Schmidt & Murphy, 1966; Hard & Butler, 1970a; McLean & Magee, 1970)。対照的に、低用量の NDMA ＜2 mg/kg 体重/日を長期経口投与したラットで、腎ではなく肝腫瘍の発生率上昇が認められるのは(Brantom, 1983; Lijinsky & Reuber, 1984; Peto et al., 1991a,b)、NDMA の肝初回通過代謝の結果と考えられた(Swenberg et al., 1991)。

肝の *O*^{6}-メチルグアニン量には、転移酵素活性の変動によると考えらる年齢・種差があり、これはさまざまな条件下で暴露される種や系統で観察される NDMA の発がん性のばらつきと一致する。肝の活性は、新生マウスより成熟ラットが(Coccia et al., 1988)、マウスよりラットが(Lindamood et al., 1984)、C57BL マウスより C3H マウスが高い(Lindamood et al., 1984)。

最近 Souliotis ら(1995)は、NDMA 暴露後の腫瘍発生への *O*^{6}-メチルグアニン生成の関与を裏付ける証拠を検討した。NDMA によって誘発されるマウス肺腫瘍の *ras* がん遺伝子(Devereux et al., 1991)、NDMA 4 mg/kg 体重を単回投与した *lacI* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの肝 (Mirsalis et al., 1993)、NDMA 1 mg/kg 体重/日を 5 日間投与した *lacI* 遺伝子導入トランスジェニックマウスの肝、腎、肺(Wang et al., 1998)に、G:C から A:T へのトランジション変異が認められた。さらに、肝に高濃度の *O*^{6}-メチルグアニン DNA-メチル基転移酵素が認められたトランスジェニックマウスは、NDMA 誘発性肝細胞がんの発生に対し、正常対照マウスより感受性が低かった(Nakatsuru et al., 1993)。しかし、Souliotis ら(1995)は、BIBRA Toxicology International 試験(Brantom, 1983; Peto et al., 1991a,b)と同濃度の NDMA を 28 日間飲水投与したラットで、肝 DNA への *O*^{6}-メチルグアニン蓄積の用量反応関係は、発がんバイオアッセイでの用量反応関係と厳密な一致がみられないことも報告した。

9. ヒトへの影響

NDMA 急性経口暴露に関連する 2 人の死亡例と、およそ 250～300 mg を 2 年間に少なくとも 4 回経口摂取した 3 例目が報告されている(Fussgänger & Ditschuneit, 1980; Pedal et al., 1982)。3 例全てで肝障害が認められた。急性暴露によって死亡した 2 人には、脳出血もみられた。NDMA フューム(濃度不明)への暴露によって死亡した 2 人のうち、男性 1 名は死亡前に圧痛を伴う肝腫大、脾腫大、腹部膨隆、黄色腹水の腹腔内貯留が(Freund, 1937)、もう 1 方には剖検で肝硬変が認められた(Hamilton & Hardy, 1974)。その他に NDMA フュームに暴露したが非致死の 2 例では、黄疸、体液の腹腔内貯留、衰弱、頭痛、胃痙攣、左側痛、吐き気、おう吐などの症状がみられた(Freund, 1937; Hamilton & Hardy, 1974)。

関連する疫学的研究には、NDMA 経口摂取に伴う胃がん(Risch et al., 1985; González et al., 1994; La Vecchia et al., 1995; Pobel et al., 1995)、上部消化管がん(Rogers et al., 1995)、肺がん(Goodman et al., 1992; De Stefani et al., 1996)の潜在的リスクを検討する症例対照研究がある。一部の報告では(Goodman et al., 1992; González et al., 1994; Pobel et al., 1995)、患者が発症前年に摂取した記憶に基づく標準的な食事内容、ならびにその他の試験結果から得た摂取食品中 NDMA 濃度に基づき、NDMA 推定摂取量を算出している。De Stefani ら(1996)および Rogers ら(1995)の研究では、被験者に発症前 5 年間および 10 年間それぞれの標準的な食事内容を質問した。

症例研究 4 件中 3 件[8]で、NDMA 経口摂取と胃がんとの間に正の暴露反応関係が認められた(González et al., 1994; La Vecchia et al., 1995; Pobel et al., 1995)が、口腔がん、喉頭がん、食道がんを個別に調査したさらなる研究では認められなかった(Rogers et al., 1995)。上記の胃がん調査よりマッチングや交絡因子調整が十分に行われた 2 件の症例対

[8] González ら(1994)の試験において NDMA 摂取による胃がんのオッズ比(OR)は、第 1 四分位(対照群) 1、第 2 四分位 1.86、第 3 四分位 1.79、第 4 四分位 2.09 であった(傾向検定 P =0.007)。Pobel ら(1995)の報告では、NDMA 摂取による OR(95%信頼区間[CI])(年齢、性別、職業、総カロリー摂取量で調整)は、第 1 三分位(対照群)1、第 2 三分位 4.13(0.93～18.27)、第 3 三分位 7.0(1.85～26.46)であった(傾向検定 P = 0.04)。La Vecchia ら(1995)の報告では、NDMA 摂取に伴う胃がんの OR(95%CI)(年齢、性別、学歴、胃がんの家族歴、総食品スコアインデックス、β-カロテン・ビタミン C・硝酸塩・亜硝酸塩・総カロリー摂取量で調整)は、第 1 三分位(対照群)1、第 2 三分位 1.11(0.9～1.4)、第 3 三分位 1.37(1.1～1.7)であった(傾向検定 P < 0.01)。

照研究[9]では、NDMA と肺がんに明確な暴露反応関係が認められた(Goodman et al., 1992; De Stefani et al., 1996)。大半の試験では、硝酸塩、亜硝酸塩、NDMA とそれぞれが関与するがんとの関連が検討されるが、かなり一貫性のある結果として、NDMA では一般に最も強いがんとの関連性が、硝酸塩ではさまざまな結果が、亜硝酸塩では逆相関が認められた。

地域住民をベースにして、食事からの NDMA 経口摂取による頭頸部・胃・結腸直腸がんのリスクを検討したコホート研究においての NDMA 最高用量群で結腸直腸がんの相対的危険度(RR)が上昇した(Knekt et al., 1999)[10]。最低四分位(対照群)と比較して、NDMA 最高用量群では、頭頸部がんの RR 上昇(RR = 1.37; 95% CI = 0.5～3.74)、胃がんの RR 低下(RR = 0.75; 95% CI = 0.37～1.51)がみられた。

げっ歯類とヒトには、NDMA 暴露後の DNA 付加体形成に質的な相違は認められない。NDMA 中毒の疑われる男性患者では、グアニンの N^7位と O^6位で肝 DNA のメチル化が顕著であった(Herron & Shank, 1980)。Parsa ら (1987) は、*in vitro* でヒト膵外植片と NDMA をインキューベートすると、O^6-メチルグアニンが生成することを免疫組織化学法によって確認した。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

緑藻類(*Selenastrum capricornutum*)と藍藻類(*Anabaena flos-aqua*)を止水式で NDMA

---

[9] Goodman ら(1992)の試験において OR(95%CI)(年齢、人種、喫煙状態、年間紙巻きタバコ消費量、β-カロテン摂取量で調整)は、第 1 四分位と比較した NDMA 摂取男性は第 2 四分位 1.7(0.9～3.2)、第 3 四分位 2.8(1.4～5.3)、第 4 四分位 3.3(1.7～6.2)、第 1 四分位と比較した NDMA 摂取女性は第 2 四分位 1.4(0.7～2.9)、第 3 四分位 1.8(0.7～4.2)、第 4 四分位 2.7(1.0～6.9)(傾向検定　P = 0.006 男性、0.04 女性)であった。De Stefani ら(1996)の報告では、NDMA 摂取による各種の肺がんを総合した OR(95%CI)は、第 1 四分位 1、第 2 四分位 0.88(0.53～1.48)、第 3 四分位 1.77(1.06～2.96)、第 4 四分位 3.14(1.86～5.29)であった(傾向検定 P ＜ 0.001)。

[10] NDMA 摂取に伴う結腸直腸がんの RR(95%CI)(年齢、性別、居住市区町村名、喫煙量、エネルギー摂取量で調整)は第 1 四分位 (対照群)1、第 2 四分位 1.47(0.69～3.11)、第 3 四分位 1.95(0.95～3.99)、第 4 四分位 2.12(1.04～4.33)であった(傾向検定 P = 0.47)。

に 13 日間暴露した。試験では、藻類の生長率、細胞数、最大現存量、乾燥重量を確認した。生長に対する 13 日間 EC_{50} は、緑藻類 4 mg/L、藍藻類 5.1 mg/L であった(Draper & Brewer, 1979)。

Draper と Brewer(1979)の報告では、ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)の 96 時間 LC_{50} は 940 mg/L、扁形動物(*Dugesia dorotocephala*)の 96 時間 LC_{50} は 1365 mg/L であった。スカッド(ヨコエビ類)(*Gammarus limnaeus*)の 96 時間 LC_{50} は、280～445 mg/L であった(Draper & Fisher, 1980)。両試験は半止水式で実施された。

塩水魚であるゼブラフィッシュ(mummichog)(*Fundulus heteroclitus*)の半止水式での 24 時間 LC_{50} は 8300 mg/L、48 時間 LC_{50} は 5500 mg/L、72 時間 LC_{50} は 4700 mg/L、96 時間 LC_{50} は 3300 mg/L、120 時間 LC_{50} は 2700 mg/L であった(Ferraro et al., 1977)。

Grieco ら(1978)は、ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への NDMA 3200 mg/kg、400 mg/kg、800 mg/kg の 52 週間混餌投与によって、肝細胞がんが用量依存性に増加したと報告した。3 mg/kg の投与ではニジマスに腫瘍生成を認めなかったが、体重の低下がみられた。OME(1998)の観察によればニジマスの成長低下は腫瘍誘発より感受性の高い反応であった。

NDMA 5 mg/L をカエル(*Rana temporaria*)に 63 日間および 203 日間飲水投与した。両試験とも、カエルに肝細胞がんならびに造血器系の腺腫と腫瘍が発生した。203 日間暴露では、およそ 44%に腫瘍が発生した(Khudoley, 1977)。水槽水中で別種のカエル(*Xenopus borealis*)を NDMA 400 mg/L に 52 週間暴露したところ、54%に肝・腎腫瘍が発生した(Khudoley & Picard, 1980)。著者らは、両生類は魚類よりニトロソアミンの発がん性に対する感受性が高い(潜伏期が短く腫瘍発生率が高い)と考えた。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定

NDMA には急性毒性があり、短期試験ではおよそ 1 mg/kg 体重/日で複数種に肝障害を引き起こすが、懸念されるのはその発がん性である。NDMA は、調査した全実験動物に対して、一貫して強力な発がん物質であることが分かった。その他のエンドポイントに関す

るデータはほとんと認められない。

入手したデータは、代謝の過程で生成したメチルジアゾニウムイオンによる、おもに生体高分子(DNA、RNA、タンパクなど)のアルキル化に起因する NDMA の毒性と一致している。推定による NDNA 代謝経路は、ヒトもげっ歯類も同様である。

11.1.1.1 発がん性

NDMA の発がん性評価に関連するする情報は、一般住民への疫学調査(症例対照)、実験動物での発がん性バイオアッセイ、遺伝毒性、代謝、生体高分子との相互作用に関する裏付けデータなどから得られる。

データベースはかなり限られているが、疫学調査データで胃がんや肺がんなど数種のがんが NDMA 暴露に伴って発生することが少なくとも示され、胃がんの証拠および肺がんの暴露反応関係の証拠には若干の一貫性があり、肺がんに関してはマッチングや交絡因子の管理が十分に行われた調査で得られている。これらの調査では、記憶に基づく食事内容から推定摂取量を算定しており、アルコールなどの交絡因子は考慮されなかったが、データは､NDMA 経口摂取と発がんの因果関係についての従来の基準のいくつかを一応ある程度満たしていた。

非常に大規模な最近の試験を除いて、確認されている NDMA 発がん性バイオアッセイは、現在の標準(単一用量であること、1 群あたりの動物数が少ないこと、病理組織検査が少ないこと)の制限を受けている。哺乳動物に対する NDMA の発がん性については、その証拠の重さに一貫性があり説得力もある。さらに、腫瘍発生には、遺伝物質との直接相互作用など、発がん性作用機序に特有のパターンがみられる。公表されている試験では、暴露経路(経口、吸入)に関わらず、マウス、ラット、ハムスターなど調査した全での実験動物において、比較的低濃度の数例も含めて NDMA は腫瘍を誘発した。数件の試験で十分に検討したところ、顕著な非腫瘍性影響は認められず、肝、ライディッヒ細胞、肺、腎、鼻腔などのさまざまな組織に腫瘍が発生していた例がある。報告では、最初の腫瘍発生までは比較的短い。単回投与でも、または 2～3 週間の短期反復投与でも、特定の腫瘍の発生率は投与後に上昇した。腫瘍は、暴露した妊娠ラット・マウスの仔世代でも観察されている。

NDMA は、*in vitro* でヒトやげっ歯類の細胞に対し、一貫して変異原性と染色体異常誘発性を示している。暴露動物の複数組織で、遺伝的影響の明白な証拠も観察されている。~~特~~とくに遺伝毒性が、実験的 NDMA 暴露で通例腫瘍が発生する肝、腎、肺などの組織、

ならびに生殖細胞において確認された。

代謝の過程で生じたメチルジアゾニウムイオンによって形成されたDNA付加体(とくに*O*⁶ -メチルグアニン)は、NDMAの発がん性の決定的な原因となるようである。発がん性に対する種差や系統差は、*O*⁶-メチルグアニンDNA-メチル基転移酵素活性のばらつきに関連するものである。げっ歯類とヒトは、推定されるNDMA代謝経路が類似しており、暴露したヒト組織で実際に*O*⁶-メチルグアニンの生成が確認されている。

実験動物への発がん性にはかなりの証拠があり、腫瘍発現と矛盾しないDNAとの直接相互作用がみられ、代謝に関して質的に種特異的な差異がはっきりしないことから、NDMAはヒトに対して発がん性を示す可能性が極めて高い。

11.1.1.2　非腫瘍性影響

NDMA暴露に伴うヒトの健康への有害影響について、がん以外の情報は限られている。症例報告では、NDMA経口摂取に起因する肝障害、脳出血、死亡がみられる。大気中の不特定量のNDMAへの暴露によって、肝・脾腫大、肝硬変、肝性黄疸、腹水、死亡などが引き起こされた。

実験動物に対するNDMA暴露の非腫瘍性影響データも十分でないが、これは発がん性に重点が置かれていることに起因する。反復投与毒性試験(＞0.2 mg/kg体重/日)での肝と腎への影響としては、単回投与発生試験(20～30 mg/kg体重)での胚毒性と胚致死性、低濃度(NDMA 5 mg/L)での免疫系への一連の可逆的な影響(体液性・細胞性免疫抑制)が報告されている。

11.1.2　用量反応分析

点排出源周辺での一般住民の暴露も含む、ヒトのNDMA暴露の主要経路は経口摂取である[11]。さらに、吸入・経皮暴露に伴う暴露反応の重大なエンドポイントに関するデータは、わずかである。従って、ここに記載する用量反応の定量は、経口摂取のみである。

NDMAの発がん性はおもにメチルジアゾニウムイオンなど活性代謝物の生成に起因する可能性が高いため、動物実験のデータに基づいて作成された暴露反応の指標として、体

[11]　住民が室内空気中の最高濃度のNDMAに継続的に暴露すると想定すると、推定暴露量はさらに高濃度になると考えられる(Table 2参照)。

表面積と体重の比率の違いに応じたげっ歯類からヒトへのスケーリングは適切でないと考えられる。

11.1.2.1　発がん性

がんは、NDMA のリスク判定のための暴露反応定量化に決定的であり、かつ最も明らかにされている NDMA のためのエンドポイントである。さらに、通常非腫瘍性影響を引き起こすとされる濃度と比較して、低用量で腫瘍が発現する。ラットではおよそ 0.1 mg/kg 体重/日の低用量で肝腫瘍発現率が上昇し(Brantom, 1983; Peto et al., 1991a,b)、証拠の重みに高い一貫性や説得力がある。NDMA の遺伝毒性(重要であると推定される DNA 付加体の形成など)が、腫瘍発現に決定的な役割を果たすことに疑問の余地はない。交尾前と妊娠授乳中、マウスに NDMA 推定 1 日摂取量 0.02 mg /kg 体重/日を 75 日間投与すると、死産と新生仔致死(合計)が 2 倍に増加した。しかし、母マウスの摂水量、同腹仔数、離乳マウスの平均体重に NDMA 暴露の影響はみられず、死産胎児や致死新生仔には、致死率上昇の原因となる一貫した肉眼的または病理組織学的異常は認められなかった。その他に、マウスに高用量のニトロソアミンを投与した試験(妊娠第 16 日または 19 日に 7.4 mg /kg 体重単回腹腔内投与)でも、致死率上昇は認められなかった(Anderson et al., 1989)。

既存の疫学的データは NDMA 経口摂取とがんとに関連がある可能性を示しているが、暴露反応を判定する基礎としては不十分であり、NDMA に関するがんの暴露反応の定量は、動物試験に基づいて行う。ヒトと実験動物に NDMA 代謝の質的相違はないと考えられ、ヒトの反応が質的に異なると考える理由は存在しない。

NDMA の発がん性の暴露反応分析として最適とされた試験は、Brantom(1983)と Peto ら(1991a,b)が報告した 1 群あたりの動物数が多い(n＝60)雌雄ラットを多数(n＝15)用いる NDMA 飲水投与試験である。その他のバイオアッセイは、1 群あたり動物数が少ないこと、1 組織のみの病理組織検査であることなど、不十分である。

がんに関する暴露反応の定量化では、5%腫瘍発現投与量(TD_{05}：バックグラウンド値より 5%高い腫瘍発現率を示す投与量)を算定する[12]。雌ラットの胆管嚢胞腺腫の最低 TD_{05} は、34 μg/kg 体重/日であった。これは、ユニットリスク 1.5×10^{-3}/1 μg/kg/体重に等しい(0.05/34)。

11.1.2.2　非腫瘍性影響

[12] TD_{05} の算定について Appendix 4 を参照。

NDMA 暴露に伴うヒトと実験動物への非腫瘍性影響の情報は、暴露反応を判定するためには不十分である。

NDMA 0.2 mg/kg 体重/日以上を投与する短・中期動物試験では、肝(肝細胞空胞化、門脈障害、壊死／出血)と腎(糸球体拡張、ボーマン嚢の僅かな肥厚)への影響、脾と肺のうっ血、消化管出血が報告されている。数件の試験で、高用量 20～30 mg/kg 体重/日(母体毒性量)経口投与、あるいは低用量(1.4～2.9 mg/kg 体重/日強制経口または 5 mg/kg 体重/日混餌)反復投与によって胚毒性および胚致死性が認められているが、これは標準のプロトコルに従わず報告も不十分なものであった。催奇形性は報告されていない。マウスを用いた 1 世代試験(Anderson et al., 1978)の報告 1 件では、0.1 mg/L(1 日推定摂取量 0.02 mg/kg 体重/日)で死産と新生仔致死(合計)が 2 倍になった。しかし、信頼度の高い推定摂取量は入手できず、その他の生殖パラメータへの有意な影響もみられず、致死性が上昇する原因となる病理組織学的変化や総 NDMA 投与量の高い母マウスでの胎仔致死率の上昇が認められないことから、観察結果の有意性への信頼は低下する(Anderson et al., 1989)。

マウスにおよそ 1 mg/kg 体重/日以上を 30～120 日間飲水投与すると、細胞性・体液性免疫反応が抑制され、暴露停止 30 日以内に完全に影響が改善されたと報告されている。

したがって、公表された試験によれば、その他の試験において腫瘍発現率が上昇したとされている用量以上(ラットへの約 0.1 mg/kg 体重/日の低用量投与で腫瘍がみられた)で、NDMA の非腫瘍性影響が通常現れている(1 世代生殖試験報告 1 件を除く)。さらに、常に説得力のある証拠が示されている NDMA の遺伝毒性が、腫瘍発現に大きく関与する可能性を考慮すると、明らかにがんはリスク判定を目的とする暴露反応を定量化する重要なエンドポイントである。このエンドポイントに基づいた対策は、その他に報告されている非腫瘍性影響を予防する効果があると考えられる。

11.1.3　リスクの総合判定例

NDMA など、腫瘍発現作用機序が遺伝物質との直接相互作用にあると考えられる物質では、発がん性の定量的推定値(たとえば TD_{05})がリスク判定における暴露推定値に匹敵する。資料作成国カナダでは、オンタリオ州の水道水モニタリングで確認された NDMA を除き、一般環境中でのこの汚染物質のサンプリングと分析の大半を、~~例~~たとえば NDMA が含まれる可能性の高い食品や産業排出源周辺の環境媒体に限定するなど、発生源に重点を置い

て実施する[13]。カナダにおいて、ヒトの NDMA 摂取量として合理的な最悪ケースを想定した最高推定値(Table 2 参照)、すなわち幼児(0.5～4 歳)の空気、水、食品からの摂取量(0.029 µg/kg 体重/日)、幼児(0.5～4 歳)の ETS 汚染屋内空気からの暴露量(0.13 µg/kg 体重/日)、乳児(0～0.5 歳)の汚染地下水からの摂取量(0.31 µg/kg 体重/日)と、TD_{05} 最低値(34 µg/kg 体重/日)とのマージンは、それぞれおよそ 1170、260、110 と低く、低用量リスクは $>10^{-5}$ である。環境中の飲料水のリスクは、10^{-7}～10^{-5} である。食品の加工処理法の変更および NDMA 生成を抑制する規制などがその後に導入された影響を受け、今日の代表的食品からの推定摂取量が低下したことは注目に値する。NDMA は、遺伝毒性をもつ発がん物質であり、暴露はできる限り低減すべきである。

11.1.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度

NDMA 暴露に伴う非腫瘍性影響については、十分に検討されていない。実験動物への非腫瘍性影響は通常、腫瘍発生率上昇を伴う用量(ラットへのおよそ 0.1 mg/kg 体重/日)より高い用量のみで認められているが、1 件の報告によるとマウスに推定摂取量およそ 0.02 mg/kg 体重/日を 75 日間投与した 1 世代試験で死産と新生仔致死(合計)が認められた。本所見の生物学的有意性は不確実であり、今後のこの分野の実験研究によって、低濃度の NDMA 長期暴露が引き起こす生殖毒性の可能性について、より明確な情報が提供されるものと考える。

NDMA では、遺伝毒性(DNA での O^6 -メチルグアニン生成によると考えられる)が発がん性メカニズムに決定的に関与することはほとんど確実である。さらに、枢軸となる試験においては通常と比べて著しく多くの用量群を用いたことが、実験動物を用いて腫瘍発現の暴露反応を判定するときに最適であったと考えられる。

暴露反応が最もよく解明された試験によって確認した TD_{05} の最高値（82 µg/kg 体重/日による雌ラットの肝がん)と、カナダにおいてヒトの NDMA 摂取量として最悪ケースを想定した最高推定値(§ 11.1.3 参照)を比較したマージンは、雌ラットの胆管嚢胞腺腫に基づいて算出したマージンのおよそ 2.4 倍(82 µg/kg 体重/日÷34 µg/kg 体重/日)になる(§ 11.1.3)と考えられる。

11.2　環境への影響評価

11.2.1　陸生生物のエンドポイント

[13]　点発生源の影響を受けない大気調査 1 件では NDMA が検出されなかった。

NDMA は環境中で残留性がなく、環境への影響は点発生源周辺で発生する可能性が最も高い。産業界や地方自治体によるさまざまな調査の結果から、NDMA は大半が水中に放出され、水中に放出されたほとんど全量が水圏に残留し反応を示す。大気中 NDMA の半減期は短く、さらに現在の大気中放出量を考慮すると、点排出源周辺の野生生物に影響があるとは考えにくい。底質や土壌への放出量は検出可能なレベル以下で、NDMA は水中から底質や土壌などのコンパートメントへ移行しないため、野生生物への影響は懸念されるほどではない。従って、水中に放出された NDMA の評価では、点排出源周辺の水中で暴露する生物に着目する。

11.2.2　水生生物のエンドポイント

評価エンドポイントは、魚類、無脊椎動物、両生動物、藻類の豊かさ(個体数)と生存率である。これらの生物は、水生食物連鎖において各栄養段階が食物となって上位の生物群を扶養しているため、これらの生物は生態系において不可欠な 1 部分である。~~例~~たとえば藻類は一次生産者であり、食物連鎖の土台をなしている。植物プランクトンは養分として、プランクトンを食べるさまざまな生物を扶養し、生態系の 1 部分でエネルギーの流れをコントロールしているため、その豊かさ(個体数)と生産力(生産性)は水生食物連鎖にとって重要である。オオミジンコ(*Daphnia magna*)などの枝角類は、バクテリアや植物プランクトンを餌にしており、それ自身が多くの魚類の餌になる。さまざまな魚類は、水生植物、植物プランクトン、動物プランクトン、底生無脊椎動物、底生脊椎動物などを餌にする。雑食性脊椎動物は、肉食脊椎動物の餌になってこれを扶養する。水生生物を測定する最も感度の高いエンドポイントとされているのは、緑藻類(*Selenastrum capricornutum*)の生長である。

NDMA は水生生物に対する急性毒性および慢性腫瘍性病変の強力な誘導物質であるため、その影響を示す評価エンドポイントをここで取り上げる。栄養段階を異にするさまざまな生物種を用いて実施されたほとんど全ての試験で、NDMA 暴露による発がん性が認められた。従来、住民レベルの影響を表す指標として、発がん性エンドポイントが利用されることはなかったが、NDMA を含む流出物の放出地域に絶滅危ぐ種が生息していた場合には影響があると考えられる。しかし、その場合でも環境中の生物と腫瘍発現との関連は明確でない。

11.2.3　環境リスクの総合判定例

11.2.3.1　水生生物

点発生源周辺の水中 NDMA 濃度のデータが入手できないことから、NDMA の発生源と運命に基づいて、放流水中エンドオブパイプ濃度が水生生物の暴露指標として利用される。最近の濃度が、現在の暴露濃度を反映するものとして選択された。水域へ放出された排水中の NDMA 最高濃度は、0.266 µg/L であった。1998 年に企業が排水処理設備を設置したため、本濃度は低下するものと考えられるが、水生植物・動物の長期暴露でのきわめて控えめな分析による推定暴露値(EEV)として利用される。

水生生物の NDMA 長期暴露では、緑藻類(*Selenastrum capricornutum*)の生長抑制に対する 13 日間 EC_{50} に基づいて、critical toxicity value(CTV、最小毒性値)は 4000 µg/L である。植物プランクトン、動物プランクトン、魚類、両生類、無脊椎動物など少なくとも 8 種の水生生物を用いる数件の試験で得られたデータセットから、この数値が選択された。2 番目に感度の高い試験で、生物に腫瘍が認められたことに注目する必要がある。Khudoley(1977)は、濃度 5000 µg/L で 203 日間暴露すると 44％のカエル(*Rana temporaria*)に肝腫瘍が引き起こされたと報告した。§ 11.2.2 で示したように、現時点では一般住民レベルへの影響として腫瘍発現の関連を確認することはできない。

きわめて控えめな分析のために、CTV を適用係数 100 で割って推定無影響値(ENEV)が導かれる。これが、短期 EC_{50} から慢性無影響量への変換、実験室から野外条件への外挿、感受性の種間・種内差などにおいて不確実性をもたらす。結果として ENEV は 40 µg/L となる。

きわめて控えめな指数は EEV 0.266 µg/L を緑藻類の ENEV で割る：

$$\text{指数} = \frac{\text{EEV}}{\text{ENEV}}$$

$$= \frac{0.266\ \mu g/litre}{40\ \mu g/litre}$$

$$= 0.007$$

きわめて控えめな指数が 1 未満であるので、NDMA の放出は資料作成国において水生生物群に有害影響を与える可能性は低い。

11.2.4　不確実性

NDMA の水生動物への影響に関して、生態系への潜在的影響に既存の毒性データを外挿することには不確実性がある。しかし、水中生物のための毒性データには、さまざな栄養段階のさまざまな種が含まれているために十分と考えられている。試験にはかなり古いものもあるが(1960～1980 年代)、ほとんどは質的に優れており、評価の条件に適していると考えられる。

12.　国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC, 1987)は、実験動物に対する発がん性の十分な証拠があり、ヒトとげっ歯類による代謝の類似性が証明されたことに基づいて、NDMA を「ヒトでおそらく発がん性を示す(グループ 2A)」に分類した。

REFERENCES

Abanobi SE, Farber E, Sarma DSR (1979) Persistence of DNA damage during development of liver angiosarcoma in rats fed dimethylnitrosamine. Cancer research, 39:1592–1596.

Adams JD, O'Mara-Adams KJ, Hoffmann D (1987) Toxic and carcinogenic agents in undiluted mainstream smoke and side stream smoke of different types of cigarettes. Carcinogenesis, 8(5):729–731.

Agrelo C, Phillips JC, Lake BG, Longland RC, Gangolli SD (1978) Studies on the gastrointestinal absorption of N-nitrosamines: effect of dietary constituents. Toxicology, 10:159–167.

Alexandrov VA (1968) Blastomogenic effect of dimethylnitrosamine on pregnant rats and their offspring. Nature, 218:280–281.

Alexandrov VA (1974) [Embryotoxic and transplacental oncogenic action of symmetrical dialkylnitrosamines on the progeny of rats.] Bulletin of experimental biology and medicine, 78:1308–1310 (in Russian) [cited in ATSDR, 1989].

Althoff J, Pour P, Grandjean C, Marsh S (1977) Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters. Zeitschrift für Krebsforschung, 90:79–86.

Anderson LM, Giner-Sorolla A, Ebeling D, Budinger JM (1978) Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. Research communications in chemical pathology and pharmacology, 19:311–327.

Anderson LM, Priest LJ, Budinger JM (1979) Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in life to a low dose of dimethylnitros amine. Journal of the National Cancer Institute, 62:1553–1555.

Anderson LM, Harrington GW, Pylypiw HM Jr, Hagiwara A, Magee PN (1986) Tissue levels and biological effects of N-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or high dose exposure with or without ethanol. Drug metabolism and disposition, 14(6):733–739.

Anderson LM, Hagiwara A, Kovatch RM, Rehm S, Rice JM (1989) Transplacental initiation of liver, lung, neurogenic, and connective tissue tumors by N-nitroso compounds in mice. Fundamental and applied toxicology, 12:604–620.

Anderson LM, Carter JP, Logsdon DL, Driver CL, Kovatch RM (1992) Characterization of ethanol's enhancement of tumorigenesis by N-nitrosodimethylamine in mice. Carcinogenesis, 13:2107–2111.

Anderson LM, Souliotis VL, Chhabra SK, Moskal TJ, Harbaugh SD, Kyrtopoulos SA (1996) N-Nitrosodimethylamine-derived O6-methylguanine in DNA of monkey gastrointestinal and urogenital organs and enhancement by ethanol. International journal of cancer, 66:130–134.

Arai M, Aoki Y, Nakanishi K, Miyata Y, Mori T, Ito N (1979) Long- term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats. Gann, 70:549–558.

Asakura S, Sawada S, Daimon H, Fukuda T, Ogura K, Yamatsu K, Furihata C (1994) Effects of dietary restriction on induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) in rat liver. Mutation research, 322:257–264.

Atkinson R (1985) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of hydroxyl radicals with organic compounds under atmospheric conditions. Chemical reviews, 85:69–201.

ATSDR (1989) Toxicological profile for N-nitrosodimethylamine. Prepared by the Syracuse Research Corporation in collaboration with the US Environmental Protection Agency. Washington, DC, US Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 119 pp.

Ayanaba A, Alexander M (1974) Transformation of methylamines and formation of a hazardous product, dimethylnitrosamine, in samples of treated sewage and lake water. Journal of environmental quality, 3:83–89.

Barbin A, Béréziat J-C, Bartsch H (1983) Evaluation of DNA damage by the alkaline elution technique in liver, kidneys and lungs of rats and hamsters treated with

N-nitroso-dialkylamines. Carcino genesis, 4:541–545.

Barnes JM, Magee PN (1954) Some toxic properties of dimethylnitrosamine. British journal of industrial medicine, 11:167–174 [cited in ATSDR, 1989].

Bauknecht T, Vogel W, Bayer U, Wild D (1977) Comparative in vivo mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow. Human genetics, 35:299–307.

Bermudez E, Mirsalis JC, Eales HC (1982) Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following in vivo and in vitro exposure to genotoxic agents. Environmental mutagenesis, 4:667–679.

Bhattacharyya K (1965) Fetal and neonatal responses to hepatotoxic agents. Journal of pathology and bacteriology, 90:151–161 [cited in ATSDR, 1989].

Biaudet H, Mouillet L, Debry G (1997) Migration of nitrosamines from condoms to physiological secretions. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 59:847–853.

BIBRA Toxicology International (1997) N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Report prepared for Health Canada. Carshalton, Surrey, BIBRA Toxicology International.

BIBRA Toxicology International (1998) Endogenous formation of N- nitrosamines. Report prepared for Health Canada. Carshalton, Surrey, BIBRA Toxicology International.

Bolognesi C, Rossi L, Santi L (1988) A new method to reveal the genotoxic effects of N-nitrosodimethylamine in pregnant mice. Mutation research, 207:57–62.

Braithwaite I, Ashby J (1988) A non-invasive micronucleus assay in the rat liver. Mutation research, 203:23–32.

Brambilla G, Cavanna M, Pino A, Robbiano L (1981) Quantitative correlation among DNA damaging potency of six N-nitroso com pounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. Carcinogenesis, 2:425–429.

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 research, 47:3485–3491.

Brantom PG (1983) Dose–response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Ph.D. thesis, University of Surrey, Guildford. Carshalton, Surrey, British Industrial Biological Research Associ ation (BIBRA), 158 pp.

Brendler SY, Tompa A, Hutter KF, Preussmann R, Pool-Zobel BL (1992) In vivo and in vitro genotoxicity of several N-nitrosamines in extrahepatic tissues of the rat. Carcinogenesis, 13:2435–2441.

Brunnemann KD, Hoffmann D (1978) Analysis of volatile nitrosamines in tobacco smoke and polluted indoor environments. Chemical studies on tobacco smoke LIX. IARC scientific publications, 19:343–356.

Budavari S, O'Neil MJ, Smith AS, Heckelman PE, eds. (1989) The Merck index — An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 11th ed. Rahway, NJ, Merck & Co., Inc.

Butterworth BE, Templin MV, Constan AA, Sprankle CS, Wong BA, Pluta LJ, Everitt JI, Recio L (1998) Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lac I transgenic B6C3F1 mice. Environmental and molecular mutagenesis, 31:248–256.

Bysshe SB (1982) Bioconcentration factor in aquatic organisms. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. Handbook of chemical property estimation methods. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 5–6.

Callahan MA, Slimak MW, Gabel NW, May IP, Fowler CF, Freed JR, Jennings P, Durfee RL, Whitemore FC, Maestri B, Mabey WR, Holt BR, Gould C (1979) Water related environmental fate of 129 priority pollutants. Springfield, VA, Versar, Inc. (EPA-440-4-79- 029a,b).

Carter RL, Percival WH, Roe FJC (1969) Exceptional sensitivity of mink to the hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine. Journal of pathology, 97:79–88 [cited in

ATSDR, 1989].

Cassens RG (1997) Residual nitrite in cured meats. Food technology, 51:53–55.

Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L (1979) DNA repair synthesis in mice spermatids after treatment with N-methyl-N-nitroso-urea and N,N-dimethylnitrosamine: preliminary results. Toxicology, 12:183– 186.

Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L (1982) Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. Archives of toxicology, Supplement 5:355–359.

Chhabra SK, Souliotis VL, Jones AB, Anderson LM, Kyrotopoulos SA (1995) O-Methylguanine DNA-adduct formation and modulation by ethanol in placenta and fetal tissues after exposure of pregnant patas monkeys to N-nitrosodimethylamine. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 36:150.

Clapp NK, Toya RE (1970) Effect of cumulative dose and dose rate on dimethyl-nitrosamine oncogenesis in RF mice. Journal of the National Cancer Institute, 45:495–498.

Clayton G, Clayton F, eds. (1981) Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd ed. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 2786–2788.

Cliet I, Fournier E, Melcion C, Cordier A (1989) In vivo micronucleus test using mouse hepatocytes. Mutation research, 216:321–326.

Cliet I, Melcion C, Cordier A (1993) Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test: comparison with four carcinogens. Mutation research, 292:105–111.

Coccia P, Salmona M, Diomede L, Citti L, Mariani L, Romano M (1988) Liver DNA alkylation after a single carcinogenic dose of dimethylnitrosoamine to newborn and adult CFW Swiss mice. Chemico-biological interactions, 68:259–271.

Cohen JB, Bachman JD (1978) Measurement of environmental nitrosamines. IARC

scientific publications, 19:357–372.

Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. 1986. Sex difference in the micronucleus test. Mutation research, 172:151– 163.

Conestoga-Rovers & Associates (1994) Treatability test report for Conestoga-Rovers & Associates on Rayox UV/oxidation treatment of Uniroyal off-site groundwater. Waterloo, Ontario, Conestoga- Rovers & Associates, December.

Cooper SF, Lemoyne C, Gauvreau D (1987) Identification and quantitation of N-nitrosamines in human postmortem organs. Journal of analytical toxicology, 11:12–18.

Cornée J, Lairon D, Velema J, Guyader M, Berthezene P (1992) An estimate of nitrate, nitrite and N-nitrosodimethyl-amine concentrations in French food products or food groups. Sciences des aliments, 12:155–197.

Daisey JM, Mahanam KRR, Hodgson AT (1994) Toxic volatile organic compounds in environmental tobacco smoke: Emission factors for modeling exposures of California populations. Prepared for California Air Resources Board, California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. Berkeley, CA, University of California, Lawrence Berkeley Laboratory (Final Report Contract No. A133-186).

Daubourg N, Coupard A, Pepe E (1992) Nitrosamines volatiles et atmosphères industrielles. Caoutchoucs & plastiques, 717:103–114.

Daugherty JP, Clapp NK (1976) Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of (14C)dimethyl nitrosamine. Life sciences, 19:265–271 [cited in ATSDR, 1989].

Dean-Raymond D, Alexander M (1976) Plant uptake and leaching of dimethylnitrosamine. Nature, 262:394.

Desjardins R, Fournier M, Denizeau F, Krzystyniak K (1992) Immunosuppression by chronic exposure to N-nitrosodimethylamine (NDMA) in mice. Journal of toxicology

and environmental health, 37:351–361.

De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, Mendilaharsu M (1996) Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case–control study from Uruguay. Cancer epidemiology, biomarkers and prevention, 5:679–682.

Devereux TR, Anderson MW, Belinsky SA (1991) Role of ras protooncogene activation in the formation of spontaneous and nitrosamine-induced lung tumours in the resistant C3H mouse. Carcinogenesis, 12:299–303.

Diaz Gomez MI, Swann PF, Magee PN (1977) The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. Biochemical journal, 164:497–500.

Diaz Gomez MI, Tamayo D, Castro JA (1986) Administration of N-nitrosodimethylamine, N-nitrosopyrrolidine, or N'-nitrosonornicotine to nursing rats: their interactions with liver and kidney nucleic acids from sucklings. Journal of the National Cancer Institute, 76(6):1133–1136.

DMER, AEL (1996) Pathways analysis using fugacity modelling of N-nitrosodimethylamine for the second Priority Substances List. Prepared for the Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, Hull, Quebec. Peterborough, Ontario, Don Mackay Environmental Research; and Don Mills, Ontario, Angus Environmental Limited; 63 pp.

Doolittle DJ, Bermudez E, Working PK, Butterworth BE (1984) Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine. Mutation research, 141:123–127.

Draper AC, Brewer WS (1979) Measurement of the aquatic toxicity of volatile nitrosamines. Journal of toxicology and environmental health, 5:985–993.

Draper AC, Fisher JW (1980) The effects of selected aquatic sediments on the acute toxicity of N-nitrosodimethylamine to Gammarus limnaeus. Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory, 10 pp. (Technical Report No. AMBL-TR-79- 94).

Ducos P, Gaudin G (1986) Exposition professionnelle aux nitrosamines volatiles dans l'industrie de caoutchouc de France. Cahiers de notes documentaires, 123:145–150.

Dunn SR, Pensabene JW, Simenhoff ML (1986) Analysis of human blood for volatile N-nitrosamines by gas chromatography–chemiluminescence detection. Journal of chromatography, 377:35–47.

ECETOC (1990) Human exposure to N-nitrosamines, their effects, and a risk assessment for N-nitrosodiethanolamine in personal care products. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Technical Report No. 41; ISSN-07773-8072-41).

ECETOC (1991) Critical evaluation of methods for the determination of N-nitrosamines in personal care and household products. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Technical Report No. 42; ISSN-0773-8072-42).

ECETOC (1994) Assessment of non-occupational exposure to chemicals. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Technical Report No. 58; ISSN-0773-8072-58).

EHD (1998) Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada. Draft internal report. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, Bureau of Chemical Hazards, 18 December 1998.

Environment Canada (1997) Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethyl hexyl)phthalate. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.

Environment Canada, Health Canada (2001) Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List assessment report — N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.

Ferraro LA, Wolke RE, Yevich PP (1977) Acute toxicity of water-borne

dimethylnitrosamine (DMN) to Fundulus heteroclitus L. Journal of fish biology, 10:203–209.

Fiddler W, Pensabene JW, Kimoto WI (1985) Investigation of volatile nitrosamines in disposable protective gloves. American Industrial Hygiene Association journal, 46(8):463–465.

Fine DH, Rounbehler DP (1976) Environmental N-nitroso compounds analysis and formation: Analysis of volatile N-nitroso compounds by combined gas chromatography and thermal energy analysis. IARC scientific publications, 14:404–408.

Fine DH, Rounbehler DP, Huffman F (1975) Analysis of volatile N-nitroso compounds in drinking water at the part per trillion level. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 14:404– 408.

Fine DH, Ross R, Rounbehler DP, Silvergleid A, Song L (1977) Formation in vivo of volatile N-nitrosamines in man after ingestion of cooked bacon and spinach. Nature, 265:753–755.

Freund HA (1937) Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. Annals of internal medicine, 10:1144–1155 [cited in ATSDR, 1989].

Fussgänger RD, Ditschuneit H (1980) Lethal exitus of a patient with N-nitroso-dimethylamine poisoning 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication. Oncology, 37:273–277.

Garland WA, Holowschenko H, Kuenzig W, Norkus EP, Conney AH (1982) A high resolution mass spectrometry assay for N-nitrosodimethylamine in human plasma. In: Magee PN, ed. Nitrosoamines and human cancer. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 183–192 (Banbury Report 12).

Goff EU, Coombs JR, Fine DH (1980) Determination of N-nitrosamines from diesel engine crankcase emissions. Analytical chemistry, 52:1833–1836.

González CA, Riboli E, Badosa J, Batiste E, Cardona T, Pita S, Sanz JM, Torrent M, Agudo A (1994) Nutritional factors and gastric cancer in Spain. American journal of

epidemiology, 139:466–473.
Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN (1992) High-fat foods and the risk of lung cancer. Epidemiology, 3:288–299.
Gough TA, Webb KS, Swann PF (1983) An examination of human blood for the presence of volatile nitrosamines. Food and chemical toxicology, 21(2):151–156.

Graham JE, Andrews SA, Farquhar GJ, Meresz O (1996) Factors affecting NDMA formation during drinking water treatment. In: Proceedings of the 1995 Water Quality Technology Conference. Denver, CO, American Water Works Association.

Grieco MP, Hendricks JD, Scanlon RA, Sinnhube RO, Pierce DA (1978) Carcinogenicity and acute toxicity of dimethylnitrosamine in rainbow trout (Salmo gairdneri). Journal of the National Cancer Institute, 60(5):1127–1131.

Haggerty HG, Holsapple MP (1990) Role of metabolism in dimethyl nitrosamine-induced immunosuppression: a review. Toxicology, 63:1–23.
Hamilton A, Hardy HL (1974) Industrial toxicology, 3rd ed. Acton, MA, Publishing Science Group, Inc., p. 311 [cited in ATSDR, 1989].

Hanst PL, Spence JW, Miller M (1977) Atmospheric chemistry of N-nitrosodimethylamine. Environmental science and technology, 11(4):403–405.

Hard GC, Butler WH (1970a) Cellular analysis of renal neoplasia: light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney by a single carcinogenic dose of dimethyl nitrosamine. Cancer research, 30:2806–2815.

Hard GC, Butler WH (1970b) Toxicity of dimethylnitrosamine for the rat testis. Journal of pathology, 102:201–207.

Hashimoto S, Yokokura T, Kawai T, Mutai M (1976) Dimethylnitrosamine formation in the gastro-intestinal tract of rats. Food and cosmetics toxicology, 14:553–556.

Havery DC, Chou HJ (1994) Nitrosamines in sunscreens and cosmetic products. In: Loeppky RN, Michejda CJ, eds. Proceedings of the 204th National Meeting of the American Chemical Society on Nitrosamines and Related N-Nitroso Compounds, 23–28 August 1992, Washington, DC. Washington, DC, American Chemical Society, pp.

20–33 (ACS Symposium Series 553).
Health Canada (1999) Supporting documentation (exposure) for N-nitrosodimethylamine. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environ mental Health Directorate, Priority Substances Section (August 1999 draft).

Herron DC, Shank RC (1980) Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning. Cancer research, 40:3116–3117.

Hoffmann D, Brunnemann KD, Adams JD, Hecht SS (1984) Formation and analysis of N-nitrosamines in tobacco products and their endogenous formation in consumers. IARC scientific publications, 57:743–762.

Hoffmann D, Adams JD, Brunnemann KD (1987) A critical look at N-nitrosamines in environmental tobacco smoke. Toxicology letters, 35:1–8.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM, eds. (1991) Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Howe RB, Crump KS (1982) Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses. Ruston, LA, Science Research Systems.

IARC (1978) Some N-nitroso compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 125–175 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 17).

Inui N, Nishi Y, Taketomi M, Mori M (1979) Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. Mutation research, 66:149–158.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card — N-Nitrosodimethylamine. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0525).
Ireland D (1989) Information report on drinking water quality, Elmira, Ontario. Cambridge, Ontario, Ontario Ministry of the Environment, Regional Operations Division, 14 November 1989 (unpublished).

Ito N, Fukushima S, Tsuda H, Shirai T (1982) Induction of preneoplastic and

neoplastic lesions in rats treated with N-nitroso compounds. IARC scientific publications, 41:597–601.
Jenkins SWD, Koester CJ, Taguchi V, Wang DT, Palmentier J-PFP, Hong KP (1995) N-Nitrosodimethylamine in drinking water using a rapid, solid-phase extraction method. Environmental science and pollution research international, 2(4):207–210.
Jeong HG, Lee YW (1998) Protective effects of diallyl sulfide on N-nitrosodimethylamine-induced immunosuppression in mice. Cancer letters, 134:73–79.

Jobb DB, Hunsinger RB, Meresz O, Taguchi VY (1993) A study of the occurrence and inhibition of formation of N-nitrosodimethyl amine (NDMA) in the Ohsweken water supply. In: Proceedings of the 1992 Water Quality Technology Conference. Denver, CO, American Water Works Association.

Jobb DB, Hunsinger RB, Taguchi VY, Meresz O (1994) Removal of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from the Ohsweken (Six Nations) water supply: Final report. Toronto, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy, Science and Technology Branch (ISBN 0-7778-3439-1).

Johansson-Brittebo E, Tjälve H (1979) Studies on the distribution and metabolism of 14C-dimethylnitrosamine in foetal and young mice. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 45:73–80.

Jorquera R, Castonguay A, Schuller HM (1993) Effects of age and ethanol on DNA single-strand breaks and toxicity induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone or N-nitrosodimethyl amine in hamster and rat liver. Cancer letters, 74:175–181.

Kakizoe T, Wang T-T, Eng VWS, Furrer R, Dion P, Bruce WR (1979) Volatile N-nitrosamines in the urine of normal donors and of bladder cancer patients. Cancer research, 39:829–832.

Kataoka H, Kurisu M, Shindoh S (1997) Determination of volatile N-nitrosamines in combustion smoke samples. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 59:570–576.

Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, Hansen J, Kromhout H, Blasco JM, Mirabelli E, de la Orden-Rivera V, Pannett B, Plato N, Savela A, Vincent R, Kogevinas M (2000) Occupational exposure to carcinogens in the European Union. Occupational and environmental medicine, 57:10–18.

Kelly PM, Gray JI, Slattery S (1989) Direct "low-NOX" gas combustion heating of a spray drier during milk powder manufacture. Journal of the Society of Dairy Technology, 42(1):14–18.

Khanna SD, Puri D (1966) The hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine in the rat. Journal of pathology and bacteriology, 91:605–608 [cited in ATSDR, 1989].

Khudoley VV (1977) The induction of tumours in Rana temporaria with nitrosamines. Neoplasma, 24(3):249–252.

Khudoley VV, Picard JJ (1980) Liver and kidney tumours induced by N-nitrosodimethylamine in Xenopus borealis (Parker). International journal of cancer, 25:679–683.

Kimoto WI, Dooley CJ, Carre J, Fiddler W (1981) Nitrosamines in tap water after concentration by a carbonaceous adsorbent. Water research, 15:1099–1106.

Klein RG, Janowsky I, Pool-Zobel BL, Schmezer P, Hermann R, Amelung F, Spiegelhalder B, Zeller WJ (1991) Effects of long-term inhalation of N-nitroso-dimethylamine in rats. IARC scientific publications, 105:322–328.

Klus H, Begutter H, Scherer G, Tricker AR, Adlkofer F (1992) Tobacco-specific and volatile N-nitrosamines in environmental tobacco smoke of offices. Indoor environment, 1:348–350.

Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T (1999) Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. International journal of cancer, 80:852–856.

Kornbrust D, Dietz D (1985) Aroclor 1254 pretreatment effects on DNA repair in rat hepatocytes elicited by in vivo or in vitro exposure to various chemicals. Environmental mutagenesis, 7:857–870.

Kornelsen PJ, Hallett DJ, Brecher RW (1989) Special report to Regional Municipality of Waterloo. Contamination of Elmira drinking water with N,N-dimethylnitrosamine. Rockwood, Ontario, ECO LOGIC, 14 December 1989.

Krishna G, Kropko ML, Theiss JC (1990) Dimethylnitrosamine-induced micronucleus formation in mouse bone marrow and spleen. Mutation research, 242:345–351.

Kunisaki N, Matsuura H, Hayashi M (1978) [Absorption and decomposition of N-nitrosodimethylamine in rats.] Shokuhin Eiseigaku Zasshi, 19(1):62–67 (in Japanese).

Laishes BA, Koropatnick DJ, Stich HF (1975) Organ-specific DNA damage induced in mice by the organotropic carcinogens 4-nitroquinoline-1-oxide and dimethylnitrosamine. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 149:978–982.

Lakritz L, Pensabene JW (1984) Survey of human milk for volatile N-nitrosamines and the influence of diet on their formation. Food and chemical toxicology, 22:721–724.

Lakritz L, Simenhoff ML, Dunn SR, Fiddler W (1980) N-Nitroso dimethylamine in human blood. Food and cosmetics toxicology, 18:77–79.

Lakritz L, Gates RA, Gugger AM, Wasserman AE (1982) Nitrosamine levels in human blood, urine and gastric aspirate following ingestion of foods containing potential nitrosamine precursors or preformed nitrosamines. Food and chemical toxicology, 20:455–459.

La Vecchia C, D'Avanzo B, Airoldi L, Braga C, Decarli A (1995) Nitrosamine intake and gastric cancer. European journal of cancer prevention, 4:469–474.

Lee VM, Keefer LK, Archer MC (1996) An evaluation of the roles of metabolic denitrosation and alpha-hydroxylation in the hepatotoxicity of N-nitrosodimethylamine. Chemical research in toxicology, 9:1319–1324.

Lijinsky W, Reuber MD (1984) Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and

other nitrosomethylalkylamines at low doses. Cancer letters, 22:83–88.

Lindamood C III, Bedell MA, Billings KC, Dyroff MC, Swenberg JA (1984) Dose response for DNA alkylation, [3H]thymidine uptake into DNA, and O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in hepatocytes of rats and mice continuously exposed to dimethylnitrosamine. Cancer research, 44:196–200.

Loury DJ, Smith-Oliver T, Butterworth BE (1987) Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed in vitro or in vivo to unleaded gasoline. Fundamental and applied toxicology, 87:127–140.

Mackay D (1991) Multimedia environmental models: the fugacity approach. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a Level III fugacity model. Environmental science and technology, 25:427–436.

Magee PN, Barnes JM (1962) Induction of kidney tumours in the rat with dimethyl-nitrosamine (N-nitrosodimethylamine). Journal of pathology and bacteriology, 84:19–31.

Mahanama KRR, Daisey JM (1996) Volatile N-nitrosamines in environmental tobacco smoke: Analysis, emission factors, and indoor air exposures. Environmental science and technology, 30:1477–1484.

Mallik M, Tesfai K (1981) Transformation of nitrosamines in soil and in vitro by soil microoganisms. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 27:115–121.

Martino PE, Diaz Gomez MI, Tamayo D, Lopez AJ, Castro JA (1988) Studies on the mechanism of the acute and carcinogenic effects of N-nitrosodimethylamine on mink liver. Journal of toxicology and environmental health, 23:183–192.

Massey R, Dennis MJ, Pointer M, Key PE (1990) An investigation of the levels of N-nitrosodimethylamine, apparent total N-nitroso compounds and nitrate in beer. Food additives and contaminants, 7(5):605–615.

McLean AEM, Magee PN (1970) Increased renal carcinogenesis by dimethyl nitrosamine in protein deficient rats. British journal of experimental pathology, 51:587–590.
Mehta R, Silinskas KC, Zucker PF, Ronen A, Heddle JA, Archer MC (1987) Micronucleus formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines. Cancer letters, 35:313–320.

Mirsalis JC, Butterworth BE (1980) Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an in vivo–in vitro assay for potential carcinogens and mutagens. Carcinogenesis, 1:621–625.

Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, Loh EK, Hamilton CM, Bakke JP, Spalding JW (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. Environmental and molecular mutagenesis, 14:155–164.

Mirsalis JC, Provost GS, Matthews CD, Hamner RT, Schindler JE, O'Loughlin KG, MacGregor JT, Short JM (1993) Induction of hepatic mutations in lacI transgenic mice. Mutagenesis, 8:265–271.

Mizuishi K, Teacake M, Yamanobe H, Watanabe Y, Unuma Y, Yamanashi Y (1987) Trace analysis of volatile N-nitrosamines in human milk. Kenkyu Nenpo Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho, 38:150–154 (in Japanese) [cited in Uibu et al., 1996].

Moiseev GE, Benemanskii VV (1975) Concerning the carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine during inhalation. Voprosy Onkologii, 21:107–109 [translated for US Environmental Protection Agency by Scientific Translation Service, Santa Barbara, CA].

Morrison V, Ashby J (1994) Reconciliation of five negative and four positive reports of the activity of dimethylnitrosamine in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutagenesis, 9:361–365.

Mumma RO, Raupach DC, Waldman JP, Tong SSC, Jacobs ML, Babish JG, Hotchkiss JH, Wszolek PC, Gutenman WH, Bache CA, Lisk DJ (1984) National survey of elements and other constituents in municipal sewage sludges. Archives of

environmental contam ination and toxicology, 13:75–83.

Nakatsuru Y, Matsukama S, Nemoto N, Sugano H, Sekiguchi M, Ishikawa T (1993) O6-Methylguanine-DNA methyltransferase protects against nitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90:6468–6472.

Napalkov NP, Alexandrov VA (1968) On the effects of blastomo genic substances during embryogenesis. Zeitschrift für Krebsforschung, 71:32–50 [cited in ATSDR, 1989].

Neal SB, Probst GS (1983) Chemically-induced sister-chromatid exchange in vivo in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. Mutation research, 113:33–43.

Neft RE, Conner MK (1989) Induction of sister chromatid exchange in multiple murine tissues in vivo by various methylating agents. Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis, 9:219–237.

Ng AC, Karellas NS (1994) Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results. Windsor, Ontario, Ontario Ministry of the Environment, Environmental Monitoring and Reporting Branch, Windsor Air Quality Committee; Queen's Printer for Ontario (Publication No. PIBS 3152E; ISBN 0-7778-2831-6).

Nikaido MM, Dean-Raymond D, Francis AJ, Alexander M (1977) Recovery of nitrosamines from water. Water research, 11:1085– 1087.

NIOSH (1984) National Occupational Exposure Survey (1980–83). Cincinnati, OH, Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health.

Nishie K (1983) Comparison of the effects of N-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats. Food and chemical toxicology, 21:453–462.

Odagiri Y, Adachi S, Katayama H, Takemoto K (1986) Detection of the cytogenetic effect of inhaled aerosols by the micronucleus test. Mutation research, 170:79–83.

Oliver J (1979) Volatilization of some herbicide-related nitrosamines from soils. Journal of environmental quality, 8(4):596–601.

OME (1991) N-Nitrosodimethylamine. Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment, Hazardous Contaminants Coordination Branch, 64 pp. (Scientific Criteria Document for Multimedia Standard Development No. 01-90).

OME (1994) Removal of N-nitrosodimethylamine from the Ohsweken (Six Nations) water supply. Final report. Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment, November, 10 pp. + appendix (ISBN 0-7778-3439-1).

OME (1998) Scientific criteria document for the development of an interim provincial water quality objective for N-nitrosodimethylamine (NDMA). Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment, Standards Development Branch, July, 28 pp.

Opsal RB, Reilly JP (1986) Selective analysis of nitro- and nitroso-containing compounds by laser ionization gas chromatography/ mass spectrometry. Analytical chemistry, 58:2919–2923.

OSHA (1993) Occupational Safety and Health Standards: Standard 29 CFR, Standard Number 1910.1003. Washington, DC, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.

Oury B, Limasset JC, Protois JC (1997) Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry. International archives for occupational and environmental health, 70:261–271.

Pancholy SK (1978) Formation of carcinogenic nitrosamines in soils. Soil biology and biochemistry, 10:27–32.

Parees DM, Prescott SR (1981) Direct determination of N-nitrosamines in amines using a gas chromatograph–thermal energy analyzer. Journal of chromatography, 205:429–433.

Parsa I, Friedman S, Cleary CM (1987) Visualization of O6-methylguanine in target cell nuclei of dimethylnitrosamine-treated human pancreas by a murine monoclonal antibody. Carcinogenesis, 8:839–846.

Pedal I, Besserer K, Goerttler K, Heymer B, Mittmeyer HJ, Oehmichen M, Schmahl D (1982) Fatal nitrosamine poisoning. Archives of toxicology, 50:101–112 [cited in ATSDR, 1989].

Pegg AE, Perry W (1981) Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. Cancer research, 41:3128–3132.

Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P (1991a) Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose–response study. Cancer research, 51:6415– 6451.

Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P (1991b) 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 research, 51:6452–6469.

Petzold GL, Swenberg JA (1978) Detection of DNA damage induced in vivo following exposure of rats to carcinogens. Cancer research, 38:1589–1594.

Phillips JC, Lake BG, Heading CE, Gangolli SD, Lloyd AG (1975) Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effects of dose, route of administration and sex. Food and cosmetics toxicology, 13:203–209.

Plomley JB, Koester CJ, March RE (1994) Determination of N-nitrosodimethylamine in complex environmental matrices by quadrupole ion storage tandem mass spectrometry enhanced by unidirectional ion ejection. Analytical chemistry, 66:4437–4443.

Pobel D, Riboli E, Cornée J, Hémon B, Guyader M (1995) Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: A case–control study in Marseille, France. European journal of epidemiology, 11:67–73.

Pool BL, Brendler SY, Liegibel UM, Tompa A, Schmezer P (1990) Employment of adult mammalian primary cells in toxicology: in vivo and in vitro genotoxic effects of environmentally significant N-nitrosodialkylamines in cells of the liver, lung, and kidney. Environmental and molecular mutagenesis, 15:24–35.

Risch HA, Jain M, Choi NW, Fodor JG, Pfeiffer CJ, Howe GR, Harrison LW, Craib KJP, Miller AB (1985) Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. American journal of epidemiology, 122:947–957.

Robbiano L, Mereto E, Morando AM, Pastore P, Brambilla G (1997) An in vivo micronucleus assay for detecting the clastogenic effect in rat kidney cells. Mutation research, 390:51–57.

Rogaczewska T, Wróblewska-Jakubowska K (1996) [Occupational exposure to N-nitrosamine in the production of motor-car tires.] Medycyna Pracy, 47:569–575 (in Polish).

Rogers MAM, Vaughan TL, Davis S, Thomas DB (1995) Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. Cancer epidemiology, biomarkers and prevention, 4:29–36.

Sato S, Taketomi M, Morita T (1992) Simplified mouse peripheral reticulocyte micronucleus test with dimethylnitrosamine. Mutation research, 278:103–107.

Sawada S, Yamanaka T, Yamatsu K, Furihata C, Matsushima T (1991) Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges (SCEs) in rat liver induced in vivo by hepatocarcinogens including heterocyclic amines. Mutation research, 251:59–69.

Sax N, Lewis R Sr (1987) Hawley's condensed chemical dictionary, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co., p. 832.

Scanlan RA, Barbour JF, Bodyfelt FW, Libbey LM (1994) N-Nitrosodimethylamine in nonfat dry milk. In: Loeppky RN, Michejda CJ, eds. Proceedings of the 204th National Meeting of the American Chemical Society on Nitrosamines and Related N-Nitroso Compounds, 23–28 August 1992, Washington, DC. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 34–41 (ACS Symposium Series 553).

Schmidt JD, Murphy GP (1966) Urinary lactic dehydrogenase activity in rats with dimethylnitrosamine induced renal tumors. Investigative urology, 4:57–63.

Sen NP (1986) Formation and occurrence of nitrosamines in food. In: Cohen LA, Reddy BS, eds. Diet, nutrition and cancer: A critical evaluation. Vol. II: Micro nutrients, nonnutritive dietary factors, and cancer. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 135–160.

Sen NP, Baddoo PA (1997) Trends in the levels of residual nitrite in Canadian cured meat products over the past 25 years. Journal of agricultural and food chemistry, 45:4714–4718.

Sen NP, Seaman S (1981a) Gas–liquid chromatographic–thermal energy analyzer determination of N-nitrosodimethylamine in beer at low parts per billion level. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 64:933–938.

Sen NP, Seaman S (1981b) Volatile N-nitrosamines in dried foods. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 64(5):1238–1242.

Sen NP, Donaldson BA, Seaman S, Iyengar JR, Miles WF (1978) Recent studies in Canada on the analysis and occurrence of volatile and non-volatile N-nitroso compounds in foods. IARC scientific publications, 19:373–393.

Sen NP, Seaman S, Miles WF (1979) Volatile nitrosamines in various cured meat products: Effect of cooking and recent trends. Journal of agricultural and food chemistry, 27(6):1354–1357.

Sen NP, Seaman S, McPherson M (1980a) Nitrosamines in alcoholic beverages. Journal of food safety, 2:13–18.

Sen NP, Seaman S, McPherson M (1980b) Further studies on the occurrence of volatile and non-volatile nitrosamines in foods. IARC scientific publications, 31:457–465.

Sen NP, Seaman S, Clarkson S, Garrod F, Lalonde P (1984) Volatile N-nitrosamines in baby bottle rubber nipples and pacifiers. Analysis, occurrence and migration. IARC scientific publications, 57:51–57.

Sen NP, Tessier L, Seaman SW, Baddoo PA (1985) Volatile and nonvolatile nitrosamines in fish and the effect of deliberate nitrosation under simulated gastric conditions. Journal of agricultural and food chemistry, 33:264–268.

Sen NP, Baddoo PA, Weber D, Boyle M (1994) A sensitive and specific method for the determination of N-nitrosodimethylamine in drinking water and fruit drinks. International journal of environmental analytical chemistry, 56:149–163.

Sen NP, Seaman SW, Bergeron C, Brousseau R (1996) Trends in the levels of N-nitrosodimethylamine in Canadian and imported beers. Journal of agricultural and food chemistry, 44(6):1498–1501.

Solionova LG, Smulevich V, Turbin EV, Krivosheyeva LV, Plotnikov JV (1992) Carcinogens in rubber production in the Soviet Union. Scandinavian journal of work, environment and health, 18:120–123.

Souliotis VL, Chhabra S, Anderson LM, Kyrtopoulos SA (1995) Dosimetry of O6-methylguanine in rat DNA after low-dose, chronic exposure to N-nitrosodimethylamine (NDMA). Implications for the mechanism of NDMA hepatocarcinogenesis. Carcinogenesis, 16:2381–2387.

Spiegelhalder B, Preussmann R (1984) Contamination of toiletries and cosmetic products with volatile and nonvolatile N-nitroso carcinogens. Journal of cancer research and clinical oncology, 108:160–163.

Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussmann R (1980) Occurrence of volatile nitrosamines in food: A survey of the West German market. IARC scientific publications, 31:467–479.

Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussman R (1982) Urinary excretion of N-nitrosamines in rats and humans. IARC scientific publications, 41:443–449.

Stehlik G, Richter O, Altmann H (1982) Concentration of dimethylnitrosamine in the air of smoke-filled rooms. Ecotoxicology and environmental safety, 6:495–500.

Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, Keil U (2000) Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. Occupational and environmental medicine, 57:180–187.

Swenberg JA, Hoel DG, Magee PN (1991) Mechanistic and statistical insight into the large carcinogenesis bioassays on N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine. Cancer research, 51:6409–6414.

Taguchi VY, Jenkins SWD, Wang DT, Palmentier J-PFP, Reiner EJ (1994) Determination of N-nitrosodimethylamine by isotope dilution, high-resolution mass spectrometry. Canadian journal of applied spectroscopy, 39:87–93.

Tanaka A, Hisanaga A, Inamasu T, Hirata M, Ishinishi N (1988) A comparison of the carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine and N- nitrosodimethylamine after intratracheal instillation into Syrian golden hamsters. Food and chemical toxicology, 26:847–850.

Tate RL III, Alexander M (1975) Stability of nitrosamines in samples of lake water, soil, and sewage. Journal of the National Cancer Institute, 54:327–330.

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. Muta tion research, 74:11–20.

Tates AD, Neuteboom I, de Vogel N, den Engelse L (1983) The induction of chromosomal damage in rat hepatocytes and lymphocytes. I. Time-dependent changes of the clastogenic effects of diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and ethyl methane-sulfonate. Mutation research, 107:131–151.

Tates AD, Neuteboom I, Rotteveel AHM, de Vogel N, Menkveld GJ, den Engelse L (1986) Persistence of preclastogenic damage in hepatocytes of rats exposed to ethylnitrosourea, diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and methyl methanesulfonate. Correlation with DNA O-alkylation. Carcinogenesis, 7:1053–1058.

Terao K, Aikawa T, Kera K (1978) A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats. Food and cosmetics toxicology, 16:591–596.

Terracini B, Palestro G, Gigliardi MR, Montesano R (1966) Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. British journal of cancer, 20:871–876.

Thomas RG (1982) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. Handbook of chemical property estimation methods. New York, NY, McGraw-Hill, pp. 15–27.

Tinwell H, Lefevre PA, Ashby J (1994) Mutation studies with dimethyl nitrosoamine in young and old lac I transgenic mice. Mutation research, 307:501–508.

Tomkins BA, Griest WH (1996) Determinations of N-nitrosodimethylamine at part-per-trillion concentrations in contaminated groundwaters and drinking waters featuring carbon-based membrane extraction disks. Analytical chemistry, 68:2533–2540.

Tomkins BA, Griest WH, Higgins CE (1995) Determination of N-nitrosodimethylamine at part-per-trillion levels in drinking waters and contaminated groundwaters. Analytical chemistry, 67:4387–4395.

Tricker AR, Preussmann R (1992) Volatile N-nitrosamines in mainstream cigarette smoke: occurrence and formation. Clinical investigations, 70:283–289.

Tricker AR, Pfundstein B, Theobald E, Preussmann R, Spiegelhalder B (1991a) Mean daily intake of volatile N-nitrosamines from foods and beverages in West Germany in 1989–1990. Food and chemical toxicology, 29(11):729–732.

Tricker AR, Ditrich C, Preussmann R (1991b) N-Nitroso compounds in cigarette tobacco and their occurrence in the mainstream tobacco smoke. Carcinogenesis, 12(2):257–261.

Trzos RJ, Petzold GL, Brunden MN, Swenberg JA (1978) The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. Mutation research, 58:79–86.

Uibu J, Tauts O, Levin A, Shimanovskaya N, Matto R (1996) N-Nitrosodimethylamine, nitrate and nitrate-reducing microorganisms in human milk. Acta Paediatrica, 85:1140–1142.

UK MAFF (1992) Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in foods — Second report. The 32nd Report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance.

London, HMSO, 77 pp. (United Kingdom Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Food Surveillance Paper No. 321; ISSN 0141-8521).

US EPA (1984) EPA Method Study 17, Method 607 (Nitrosamines). Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Quality Assurance Branch, Environmental Monitoring and Support Labor atory (EPA-600/4-84-051; PB84207646).
Vermeer ITM, Pachen DMFA, Dallinga JW, Kleinjans JCS, van Maanen JMS (1998) Volatile N-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet. Environmental health perspectives, 106(8):459–463.

Volmer DA, Lay JO Jr, Billedeau SM, Vollmer DL (1996) Detection and confirmation of N-nitrosodialkylamines using liquid chromatog raphy–electrospray ionization coupled on-line with a photolysis reactor. Analytical chemistry, 68:546–552.

von Rappard E, Eisenbrand G, Preussmann R (1976) Selective detection of N-nitrosamines by gas chromatography using a modified microelectrolytic conductivity detector in the pyrolytic mode. Journal of chromatography, 124:247–255.

Wang X, Suzuki T, Itoh T, Honma M, Nishikawa A, Furukawa F, Takahashi M, Hayashi M, Kato T, Sofuni T (1998) Specific mutational spectrum of dimethylnitrosamine in the lacI transgene of Big Blue® C57BL/6 mice. Mutagenesis, 13:625–630.

Webb KS, Gough TA, Carrick A, Hazelby D (1979) Mass spectrometric and chemiluminescent detection of picogram amounts of N- nitrosodimethylamine. Analytical chemistry, 51:989–992.

Webb KS, Wood BJ, Gough TA (1983) The effect of the intake of a nitrosatable drug on the nitrosamine levels in human urine. Journal of analytical toxicology, 7:181–184.

Webster RP, Gawde MD, Bhattacharya RK (1996) Protective effect of rutin, a flavonol glycoside, on the carcinogen-induced DNA damage and repair enzymes in rats. Cancer letters, 109:185–191.

Wild D (1978) Cytogenetic effects in the mouse of 17 chemical mutagens and

carcinogens evaluated by the micronucleus test. Mutation research, 56:319–327.

Yamamoto M, Yamada T, Tanimura A (1980) Volatile nitrosamines in human blood before and after ingestion of a meal containing high concentrations of nitrate and secondary amines. Food and cosmetics toxicology, 18:297–299.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT

Environment Canada & Health Canada (2001)

Copies of the Canadian Environmental Protection Act Priority Substances List assessment report (Environment Canada & Health Canada, 2001) and unpublished supporting documentation for NDMA may be obtained from:

Commercial Chemicals Evaluation Branch
Environment Canada
14th floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Hull, Quebec
Canada K1A 0H3
or
Environmental Health Centre
Health Canada
Address Locator: 0801A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Initial drafts of the supporting documentation and assessment report for NDMA were prepared by staff of Health Canada and Environment Canada. H. Hirtle contributed additional information in the preparation of the draft CICAD.

Environmental sections of the assessment report were reviewed externally by J. Ballantine (Health Canada), A. McLarty (Ontario Ministry of the Environment), E. McBean and J. Kochany (Conestoga-Rovers & Associates), and D. Carlisle (Brez-Carlisle Inc.).

In order to address primarily adequacy of coverage, sections of the supporting documentation pertaining to human health were reviewed externally by B. Birmingham (Ontario Ministry of the Environment) and R. Brecher (Globaltox International Consultants, Inc.).

Accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard characterization and dose–response analysis were considered at a panel meeting of the following members, convened by Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) on 12 August 1999 in Ottawa, Ontario:

M. Bogdanffy, DuPont Haskel Laboratory

J. Christopher, California Environmental Protection Agency
M. Dourson, TERA
S. Felter, Procter & Gamble
J. Mandel, Exponent
R. Rudel, Silent Spring Institute
V. Walker, New York State Department of Health

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on NDMA was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national contact points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/ Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

E. Frantik, National Institute of Public Health, Center of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Praha, Czech Republic

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

T.G. Hrnsi, National Institute of Public Health, Oslo, Norway

A.P. Hugenholtz, Bureau of Chemical Safety, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

E. Srderlund, National Institute of Public Health, Oslo, Norway

U. Steinus, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Y.-W. Stevens, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities/European Union, Luxembourg

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Geneva, Switzerland, 8–12 January 2001

Members

Dr A.E. Ahmed, Molecular Toxicology Laboratory, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom (Chairperson)

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Czerczak, Department of Scientific Information, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O.M. Faroon, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr P.D. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom (Rapporteur)

Dr D. Lison, Industrial Toxicology and Occupational Medicine Unit, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Bureau of Chemical Hazards, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Program, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (Vice- Chairperson)

Dr S. Osterman-Golkar, Department of Molecular Genome Research, Stockholm University, Stockholm, Sweden

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, El-Shatby, Alexandria, Egypt

Dr M. Sweeney, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Professor M. van den Berg, Environmental Sciences and Toxicology, Institute for Risk Assessment Sciences, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Observers

Dr W.F. ten Berge, DSM Corporate Safety and Environment, Heerlen, The Netherlands

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, Luxembourg

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Y. Hayashi, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 4 — CALCULATION OF TUMORIGENIC DOSE$_{05}$

The tumorigenic dose$_{05}$ (TD_{05}; i.e., the dose level that causes a 5% increase in tumour incidence over background) was calcu lated by first fitting the multistage model to the dose–response data. The multistage model is given by

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \ldots - q_k d^k}$$

where d is dose, k is the number of dose groups in the study minus one, P(d) is the probability of the animal developing a tumour at dose d, and $q_i > 0$, i = 1,..., k are parameters to be estimated. TD05s were then calculated as the dose D that satisfies

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0.05$$

A chi-square lack of fit test was performed for each of the three tumour types. The degrees of freedom for this test are equal to k minus the number of qi's for which estimates are non-zero. A P-value less than 0.05 indicates a significant lack of fit.

The study reported by Brantom (1983) and Peto et al. (1991a,b) contained 15 dose groups and controls, which is unusually large. Upper dose groups for which there was downturn in the dose–response curve were first eliminated from calculations of the TD_{05}. These dose groups add no information to the shape of the dose–response curve in the range of the TD_{05} and contribute to lack of fit of the model. In addition, extreme downturn is likely a sign that animals are dying of some other cause before having a chance to develop the tumour of interest.

Two methods were used to fit models to the large number of dose groups. In the first method, quadratic models (i.e., models with k = 2) were fit to the full set of data, less any dose groups contributing to downturn at the upper end of the dose–response curve. Any model with k larger than 2 did not converge when fitting models to the full data set. The second method involved reducing the number of dose groups to 10 (or less) by first eliminating upper dose groups with downturn and then collapsing adjacent similar dose groups together. Collapsing was accomplished by averaging the dose level and totalling the number of tumours for the two groups. Global82 (Howe & Crump, 1982) was then used to fit full multistage models to the reduced data. With the exception of biliary cystadenomas in females, these models did not show significant lack of fit. However, they generally appeared to overestimate the risk in the range of the TD05, resulting in TD05 values that might be overly conservative. There was no evidence of a dose–response relationship for haemangiosarcomas in females; these data were not modelled, therefore, for the purpose of calculating a TD05.

After reducing the data to 10 dose groups, the multistage model still occasionally exhibited lack of fit, due in large part to a levelling off of the dose–response relationship at higher doses. Since a good fit in the range of the TD05 is required, upper dose groups were systematically eliminated until a reasonable fit was achieved. The data finally used to compute TD05s for hepatic tumours in the male and female

rats from the Brantom (1983) and Peto et al. (1991a,b) study are presented in Tables A-1 and A-2.

After comparing the two methods of model fitting, the second was judged to provide a better description of the dose–response relationship in the range of the TD05. These fits were used to generate the final TD05s. The TD05s and model-fitting information are presented in Table A-3 and Figure A-1.

Table A-1: Data on hepatic carcinogenicity in male rats used for modelling.

Carcinoma		Haemangiosarcoma		Biliary cystadenoma	
Intake (mg/kg body weight per day)	Incidence	Intake (mg/kg body weight per day)	Incidence	Intake (mg/kg body weight per day)	Incidence
0	2/192	0	2/192	0	2/192
0.0020	2/96	0.002	0/96	0.0020	4/96
0.0080	3/96	0.005	1/48	0.0080	4/96
0.0330	4/96	0.011	2/48	0.0330	2/96
0.0760	11/96	0.022	0/48	0.0760	10/96
0.1200	26/96	0.044	1/48	0.1200	24/96
0.1960	44/96	0.065	1/48	0.1960	26/96
0.3045	66/96	0.087	6/48	0.3045	33/96
		0.109	6/48		
		0.131	14/48		

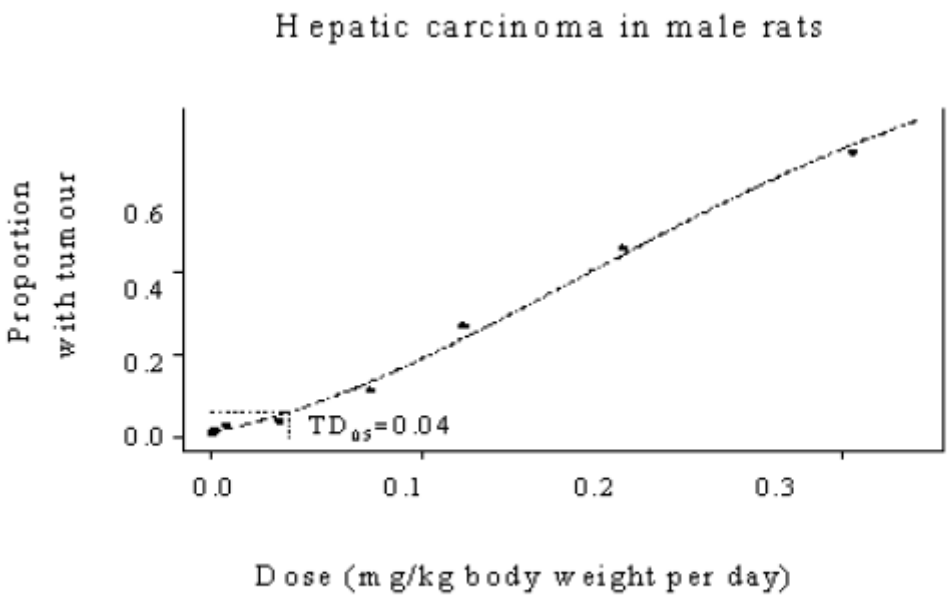
Table A-2: Data on hepatic carcinogenicity in female rats used for modelling.

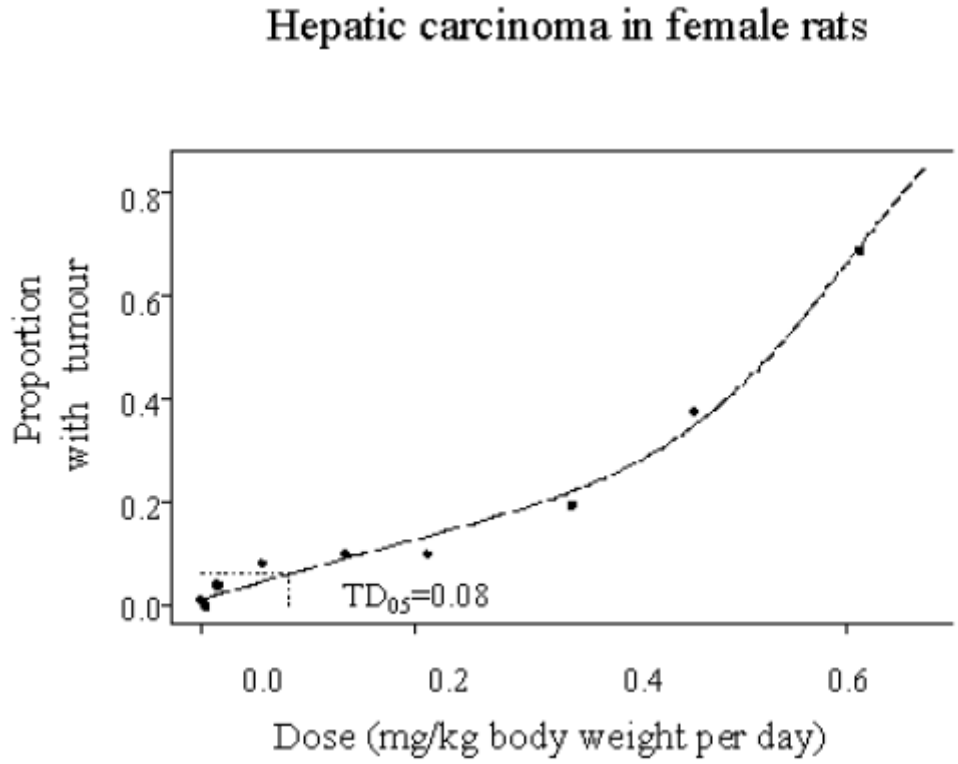
Carcinoma		Biliary cystadenoma	
Intake (mg/kg body weight per day)	Incidence	Intake (mg/kg body weight per day)	Incidence
0	2/192	0	4/192
0.0035	0/96	0.002	1/48
0.0145	4/96	0.005	4/48
0.057	8/96	0.010	0/48
0.134	10/96	0.019	3/48
0.210	10/96	0.038	5/48
0.344	19/96	0.076	7/48
0.459	18/48	0.115	34/48
0.612	33/48		

Table A-3: TD_{05}s for NDMA.

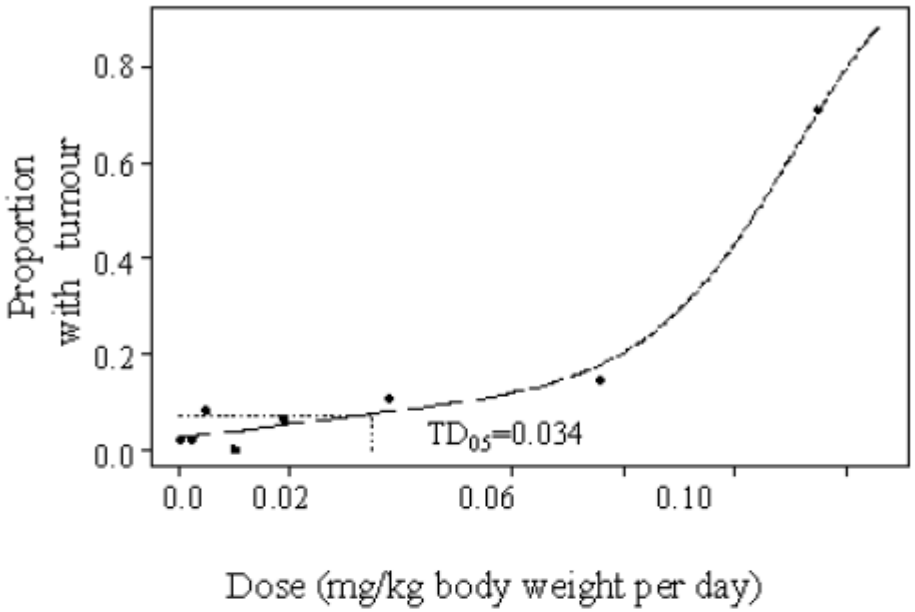
	TD_{05} (µg/kg body weight per day)	95% lower confidence limit on TD_{05}	Chi-square	df	*P*-value
Male rats					
Hepatic carcinoma	38	24	2.17	5	0.82
Hepatic haemangiosarcoma	78	48	7.67	6	0.26
Hepatic biliary cystadenoma	35	29	10.25	6	0.11
Female rats					
Hepatic carcinoma	82	61	7.36	5	0.19
Hepatic biliary cystadenoma	34	18	7.036	5	0.22

Figure A-1: TD_{05}s for NDMA.

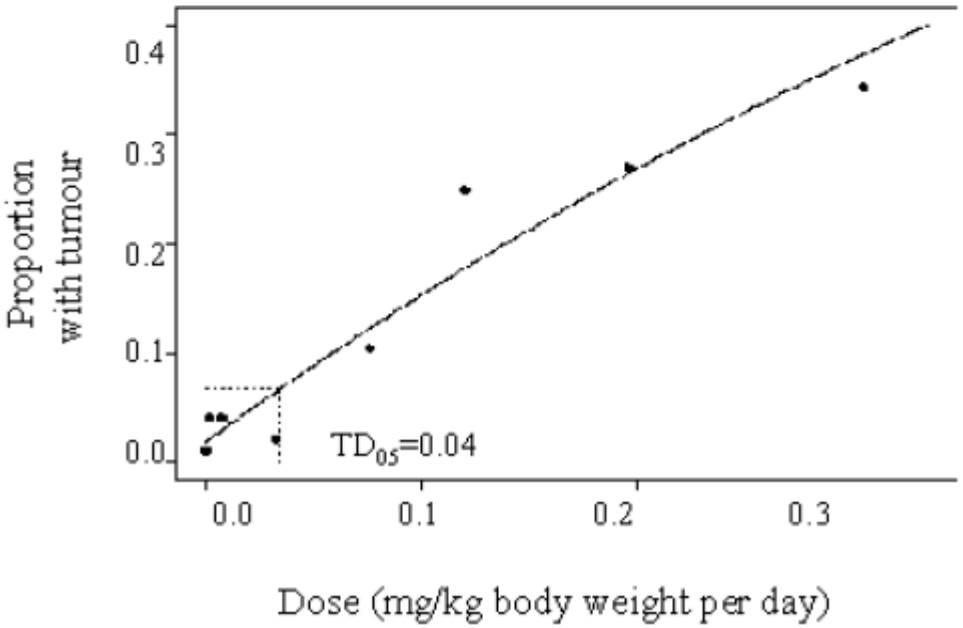


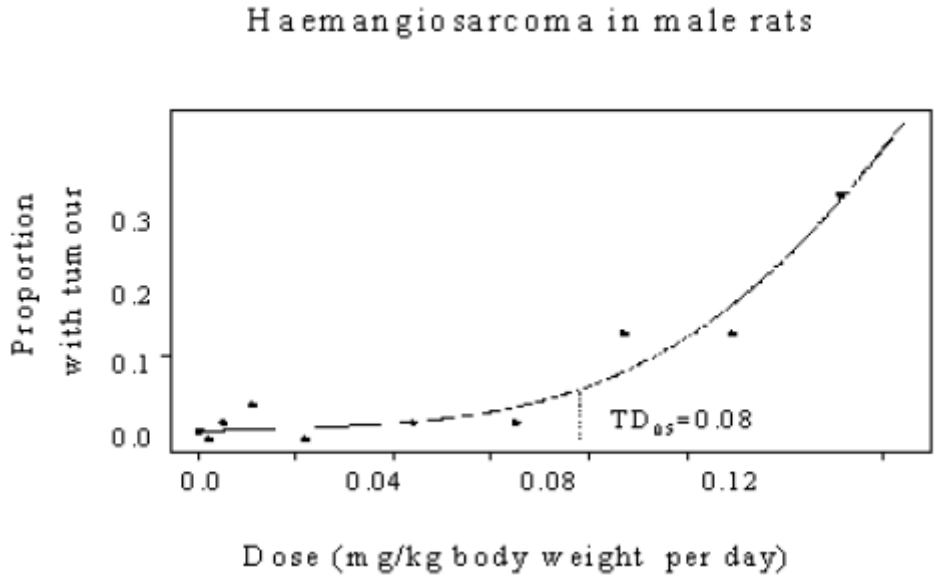


Biliary cystadenoma in female rats



Biliary cystadenoma in male rats




Haemangiosarcoma in male rats
Proportion with tumour
0.0
0.1
0.2
0.3
TD05=0.08
0.0
0.04
0.08
0.12
Dose (mg/kg body weight per day)

国際化学物質安全性カード

N-ニトロソジメチルアミン

ICSC番号:0525

N-ニトロソジメチルアミン
N-NITROSODIMETHYLAMINE
Dimethylnitrosamine
N-Methyl-N-nitrosomethylamine
DMN
$C_2H_6N_2O$ / $(CH_3)_2NN=O$
分子量:74.1

CAS登録番号:62-75-9
RTECS番号:IQ0525000
ICSC番号:0525
国連番号:2810
EC番号:612-077-00-3

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	可燃性。	**裸火禁止。**	粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発			
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咽頭痛、咳、吐き気、下痢、嘔吐、頭痛、脱力感。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	痛み、発赤。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	胃腸塾。 他の症状については「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器にできる限り集める。残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・強力な酸化剤、食品や飼料から離しておく。 ・涼しい場所。 ・暗所に保管。 ・密封。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・破損しない包装。破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・EU分類 記号 : T+, N R : 45-25-26-48/25-51/53 S : 53-45-61 Note : E ・国連危険物分類(UN Hazard Class):6.1 ・国連包装等級(UN Packing Group):I

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

N-ニトロソジメチルアミン

ICSC番号:0525

重要データ

物理的状態; 外観:
黄色の油状液体。

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると分解し、窒素酸化物を生じる。強力な酸化剤、強塩基と反応する。

許容濃度:
TLV:どの暴露経路でも、出来る限り低濃度になるよう注意深くコントロールする (皮膚); A3(動物実験では 発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質) (ACGIH 2007)。
(訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)

MAK:皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー:2 (DFG 2007)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化したとき、空気中で有害濃度に達する速度は不明である。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。肝臓に影響を与え、黄疸を生じることがある。これらの影響は 遅れて現われることがある。「注」参照。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
肝臓に影響を与え、肝機能障害、肝硬変を生じることがある。人でおそらく発がん性を示す。

物理的性質

・沸点:151℃
・比重(水=1):1.0
・水への溶解性:非常によく溶ける
・蒸気圧:360 Pa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):2.56
・引火点:61℃
・log Pow (オクタノール/水分配係数):−0.57

環境に関するデータ

注

・黄疸の症状は数時間経過するまで現われない。
・この物質の環境への影響は十分に調べられていない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61G61b

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。