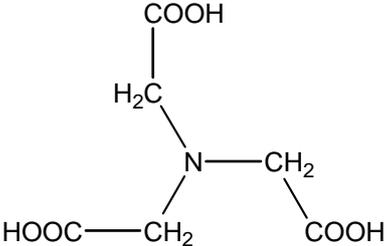


化学物質安全性(ハザード)評価シート

| | | | | | |
|---|--|--------------|-------------------------------------|--|--------------|
| 整理番号 | 2000 - 23 | 官報公示 整理番号 | 2 - 1276(化審法) 1 - 233(化学物質管理促進法) | CAS 番号 | 139 - 13 - 9 |
| 名 称 | ニトリロ三酢酸 別名：ニトリロ-2,2',2''-三酢酸、 N,N-ビス(カルボキシメチ ル)グリシン、トリグリシ ン、アミノ三酢酸 | | 構 造 式 |  | |
| 分子式 | C ₆ H ₉ NO ₆ | | 分子量 | 191.14 | |
| 市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤: 無添加 | | | | | |
| 1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 白色固体 ²⁾ 融 点 : 230-235 ³⁾ 沸 点 : 246 ⁴⁾ 引 火 点 : 文献なし 発 火 点 : 文献なし 爆発限界 : 文献なし 比 重 : $d_4^{20} > 1$ ⁵⁾ 蒸気密度 : 6.59(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 4×10^{-4} Pa (3×10^{-5} mmHg) (25 ⁵⁾) 分配係数 : log Pow ; -0.94(計算値) ⁶⁾ 加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数 : pKa ; 3.03 ⁵⁾ スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント 文献なし 吸脱着性 : 土壌吸着係数 K _{oc} ; <286 ⁵⁾ 粒度分布 : 文献なし 溶解性 : ニトリロ三酢酸/水 ; 1.28 g/L(22.5 ^{3, 4)}) ほとんどの有機溶媒に可溶 ⁵⁾ 換算係数 : 該当せず | | | | | |

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 578 t (製造 0 t 輸入 578 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：合成洗剤原料、キレート化剤、希土類元素溶出剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾(化審法)

| 試験期間 | 被験物質 | 活性汚泥 |
|---------------|----------|---------|
| 4 週間 | 100 mg/L | 30 mg/L |
| BOD から算出した分解度 | | |
| 0% | | |

OECD テストガイドライン 301E(修正 OECD スクリーニング試験)により 24 日間で 80% 以上及び、21 日間で 100% 分解されたとの報告がある⁵⁾。

順化汚泥を接種源とした分解度試験で分解されたとの報告が多数ある(例えば、MITI 試験法により 14 日間で 90% 分解、OECD テストガイドライン 301B(Sturm 試験)により 17 日間で 97% 分解)⁵⁾。

OECD テストガイドライン 301A(DOC die-away 試験)で分解されたとの報告が多数ある(例えば、8~10 日の誘導期間を経た後、12~14 日後に 100% 分解されたとの報告がある)⁵⁾。

5 種の土壤中で 7 日後に 6~30% (平均 = 22.4%) 分解されたとの報告がある。分解速度は、低温で遅くなることが報告されている(2 及び 25 での 24 日後の分解度は、それぞれ 1-25% 及び 80%)⁵⁾。

嫌氣的

嫌気処理条件下、28 日間では全く分解されなかったとの報告がある。一方、帯水層土壌を用いた試験により、脱窒素条件下で分解されたことが報告されている⁵⁾。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $7.9 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (25)で⁵⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 2~5 時間と計算される。

直接光分解

鉄()との 1 : 1 錯体の 10mM 水溶液に、緯度 60 度(ストックホルム)における太陽光と同じスペクトルの光を照射した時の半減期は 43 分と報告されている⁵⁾。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ

インディアナポリス地域においてニトリロ三酢酸ナトリウム塩が洗濯石鹼として使用許可される前後(1979～1983年)における飲料水、表層水及び排水処理場からの排水中のニトリロ三酢酸濃度として以下の値が報告されている⁵⁾。

| | 測定点数 | 測定期間 | 濃度(mg/L) |
|--------|------|----------------|---------------|
| 飲料水 | 4 | 1979.1～1981.4 | < 0.001～0.003 |
| | | 1981.10～1983.5 | 0.002～0.008 |
| 表層水 | 9 | 1979.1～1981.4 | < 0.001～0.006 |
| | | 1981.10～1983.5 | 0.003～0.031 |
| 処理場の排水 | 4 | 1979.1～1981.4 | 0.0003～0.036 |
| | | 1981.10～1983.5 | 0.021～0.639 |

1979.1～1981.4、1981.10～1983.5 は、それぞれニトリロ三酢酸が洗濯石鹼として使用許可される前後の調査期間

| 実施年度 (昭) | 検出例と検出範囲 ⁹⁾ | | | |
|-------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 水質 ppb | 底質 ppb | 魚類 ppm | その他 |
| | B/A 検出範囲 (検出限界) | B/A 検出範囲 (検出限界) | B/A 検出範囲 (検出限界) | B/A 検出範囲 (検出限界) |
| 55 | 2/36 1 (1) | 3/36 11～13 (5～20) | 調査データなし | 調査データなし |
| (平) 6 | 1/21 5 (5) | 0/21 - (200) | 0/18 - (0.5) | 調査データなし |

4. 生態毒性データ

| 分類 | 生物名 | LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) | EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)：影響指標 | 毒性区分* ¹⁰⁾ |
|-----|--|-----------------------------------|--|--|
| 藻類 | - | - | - | |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ) <i>Mysidopsis bahia</i> ¹¹⁾ (ミシッドシュリンプ) | - 464(96-h) | 79(24-h)：遊泳阻害 - | 急性カテゴリー3に 相当(暴露時間が異 なる) <推奨生物種以外> |
| 魚類 | - | - | - | |

*：OECD 分類基準に基づく区分

-：データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{4, 12)}

| | マウス | ラット |
|----------------------|-------------|-------------------|
| 経口 LD ₅₀ | 3,160 mg/kg | 1,100-1,470 mg/kg |
| 吸入 LC ₅₀ | - | - |
| 経皮 LD ₅₀ | - | - |
| 腹腔内 LD ₅₀ | 325 mg/kg | - |

2) 刺激性・腐食性

本物質は強酸性物質であることから刺激性を有すると推察される⁴⁾。実験報告はない。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに本物質を 29.4 mg/kg の用量で 4 週間経口投与した実験で、尿組成及び膀胱重量の変化がみられている¹²⁾。

本物質及びそのナトリウム塩をラットに 0.15%以上の濃度で、またはマウスに 0.5%以上の濃度で 28 日間以上混餌投与した実験で、近位尿細管の上皮細胞の空胞化、腎盂移行上皮のびらんや増生、水腎症がみられている^{5, 13)}。

本物質または本物質のナトリウム塩を F344 ラットに 1.5%及び2%で 4 週間混餌投与した実験で、成長抑制、腎臓の相対重量の増加、尿カルシウムの増加、血尿、尿中への本

物質及び本物質のナトリウム-カルシウム塩の結晶の出現がみられている。1.5%では膀胱の組織においてカルシウム濃度の 50%減少が観察されているが、マンガン、亜鉛、ナトリウム、カリウム濃度は殆ど変化していない¹³⁾。

ラットに本物質のナトリウム塩を 91 日間混餌投与した実験で、脛骨の脱脂骨重量、灰分含量に変化はみられていない¹³⁾。

本物質及びそのナトリウム塩を雌雄ビーグル犬に 0.03、0.15、0.5%の用量で混餌投与した実験で、0.15%以上の群において尿中亜鉛排泄量の有意な増加がみられている。また、本物質は骨に蓄積するが、これは悪影響を及ぼさない¹³⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

| | 試験方法 | 試験条件 | 結果* |
|---------------------|-----------------------------------|---|-----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 ⁴⁾ | - |
| | 突然変異試験 | 酵母、4 mg/mL ¹³⁾ | - |
| | 染色体異常試験 | CHO 細胞、S9(+/-)、5 µg/mL ¹⁴⁾ | - |
| | 姉妹染色分体交換試験 | CHO 細胞、S9(+/-)、0.5-5 µg/mL ¹⁴⁾ | - |
| <i>in vivo</i> | 優性致死試験 | マウス、125 mg/kg 腹腔内投与、または 1,000 mg/kg 経口投与 ¹³⁾ | - |
| | 伴性劣性致死試験 | ショウジョウバエ、9,557 mg/L 混餌投与、または 1,911 mg/L 注射 ¹³⁾ | - |
| | | ショウジョウバエ、0.4%混餌投与、または 0.1%注射 ¹³⁾ | - |
| | 染色体異常試験 (異数性) | マウス骨髄細胞、138、275 mg/kg 腹腔内投与 ⁵⁾ | - |
| | | マウス生殖細胞、275 mg/kg 腹腔内投与 ⁵⁾ | + |
| | | ショウジョウバエ、9.6 mg/mL ¹³⁾ | + |
| 染色体異常試験 (性染色体ロス) | ショウジョウバエ、4,000 ppm ¹³⁾ | + | |

2, 2', 2''-ニトリロ三酢酸三ナトリウム塩

| 試験方法 | | 試験条件 | 結果* |
|-----------------|---------------------------------------|---|-----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌及び大腸菌、S9(+/-) ¹³⁾ | - |
| | 突然変異試験 | 酵母、S9(+/-)、40 µg/mL ¹³⁾ | - |
| | | V79 細胞(HPRT)、1.91 mg/mL ¹³⁾ | - |
| | | ヒト上皮様細胞、2 mg/L ¹³⁾ | + |
| | マウスリンフォーマ試験 | L5178Y TK ^{+/+} 、S9(+); 630-2,350 µg/mL S9(-); 524-1,900 µg/mL ¹³⁾ | - |
| | 姉妹染色分体交換試験 | ヒトリンパ球、1.43 mg/mL ¹³⁾ | - |
| | | カンガルーラット細胞、3.82 mg/mL ¹³⁾ | + |
| 不定期 DNA 合成試験 | 初代培養ラット肝細胞、0.5、1 mg/mL ¹³⁾ | - | |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | マウス、200-400 mg/kg ¹³⁾ | - |

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

・ニトリロ三酢酸

NCI で実施された雌雄 B6C3F₁ マウスにニトリロ三酢酸を 0.75、1.5% の濃度で 18 か月間混餌投与し、21 か月に剖検した実験で、腎腫瘍(多くは腺癌)の発生率が、雄では 0.75% 以上の群、雌では 1.5% 群で増加している。また、雌雄 F344 ラットに 0.75、1.5% の濃度で 18 か月間混餌投与し、24 か月に剖検した実験で、腎腫瘍(多くは尿細管上皮由来の腺腫・腺癌)の発生率が雄の 0.75% 以上の群で増加し、膀胱の移行上皮癌が雌の 0.75% 以上の群で増加している。さらに、雌では副腎の褐色細胞腫が 1.5% 群で増加し、肝臓の腺腫も 1.5% 群で増加している^{4, 5, 13)}。

・ニトリロ三酢酸三ナトリウム塩一水和物

NCI で実施された雌雄 B6C3F₁ マウスにニトリロ三酢酸三ナトリウム塩一水和物を 0.25、0.5% の濃度で 18 か月間混餌投与し、21 か月に剖検した実験で、雄において血液の腫瘍の発生率が用量相関的に増加している。しかし、雌雄 F344 ラットに 0.75、1.5% の濃度で 18 か月間混餌投与し、24 か月に剖検した実験では、腫瘍の発生率増加はみられていない。一方、雌雄 F344 ラットに 0.02、0.2、2% の濃度で 104 週間混餌投与した実験で、雌雄の高用量群で腎臓で尿細管上皮由来の腺腫・腺癌、腎盂由来の移行上皮癌、尿管・膀胱で移行上皮癌が観察されている^{5, 13)}。

・ニトリロ三酢酸三ナトリウム塩

雄 SD ラットに 0.1% のニトリロ三酢酸三ナトリウム塩を 704 日間飲水投与した実験で、腎臓の腺腫と腺癌の発生率が増加している¹³⁾。

・ニトリロ三酢酸二ナトリウム塩

雌雄 Swiss マウスに 5 g/L のニトリロ三酢酸二ナトリウム塩を 26 週間飲水投与し、35-36 週で解剖した実験では、腫瘍の発生率の増加はみられていない。また、雌雄 MRC ラット

に0.5%のニトリロ三酢酸二ナトリウム塩を含む水約20 mLを84週間飲水投与した実験では、腫瘍の発生率の増加はみられていない¹³⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

マウスに本物質を0.2%の濃度で妊娠6-18日目の13日間飲水投与した実験で、胎児体重の変化と吸収胚の増加がみられているが、奇形はみられていない¹³⁾。

ラットに本物質の三ナトリウム塩一水和物0.1、20 mg/kg/dayを妊娠6-14日目の9日間飲水投与した実験で、胎児に水腎症と膀胱の障害がみられている¹³⁾。

本物質の三ナトリウム塩を雌雄のラットに0.1、0.5%の濃度で混餌投与した二世世代繁殖試験および同用量をラットに妊娠6日目から15日目までの10日間混餌投与した実験で、影響はみられていない¹⁵⁾。

また、ウサギに2.5、25、100、250 mg/kg/dayを妊娠7日目から16日目までの10日間投与した実験で、影響はみられていない¹⁵⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{16, 17, 18)}

| 機 関 | 分 類 | 基 準 |
|------------------|--------|---------------------------------------|
| EPA | - | 2000年現在発がん性について評価されていない。 |
| EU | - | 2000年現在発がん性について評価されていない。 |
| NTP(2000年) | | 合理的に発がん性があることが懸念される物質。 |
| IARC(1999年) | グループ2B | ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。 |
| ACGIH | - | 2000年現在発がん性について評価されていない。 |
| 日本産業衛生学会(1999年)* | 第2群B | ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。 |

*: ニトリロ三酢酸及びその塩

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{17, 18)}

| 機関名 | 許容濃度 | 経皮吸収性 |
|-----------------|------|-------|
| ACGIH(2000年) | 記載なし | |
| 日本産業衛生学会(1999年) | 記載なし | |

7. 生体内運命

ラット及びイヌに本物質の二ナトリウム塩を単回経口投与した実験では、投与量の77-99%の吸収が認められる¹³⁾。

ラットに180 mg/kgを経口投与、あるいは45 mg/kgを静脈内投与した実験で、肺、腸、筋肉に比較的高濃度に分布している⁵⁾。マウスに¹⁴Cで標識した本物質の三ナトリウム塩0.93 mgを経口投与または静脈内投与した実験では、骨に高い蓄積がみられ、48時間後でも残存がみられている¹³⁾。

本物質はほ乳類では代謝されず、速やかに尿中に排泄される¹³⁾。

本物質の二ナトリウム塩を経口投与した実験で、ラットとイヌでは吸収された本物質は尿中のみに排泄され、胆汁中には本物質はみられていない。ウサギ、サルでは糞中への排泄がみられている¹³⁾。

ウサギ、イヌ、サルに¹⁴Cで標識した本物質を投与した実験で、3日目までに尿に23、69、14%、糞中に33、5、65%排泄されている。また、骨への¹⁴Cの残留は30、3、1%で、種差が認められている⁵⁾。

8. 分類(OECD分類基準)

| 区分 | 分類* ¹⁰⁾ |
|--------|----------------------|
| 急性毒性 | カテゴリ-4(経口のデータによる) |
| 水圏生態毒性 | 急性カテゴリ-3(甲殻類のデータによる) |

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリ-に基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリ-に基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質はヒトに対する急性影響や慢性影響は報告されていないが、動物実験において腎毒性及び肝毒性を有することが示唆されている。また、一部の変異原性・遺伝毒性試験で、陽性例が報告されている。発がん性試験では、泌尿器系腫瘍を中心に発生率の増加がみら

れており、IARC ではヒトに対して発がん性を示す可能性があるとしてグループ 2B と評価している。一方、生殖・発生毒性試験では、奇形の発生はみられていない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい。大気中では OH ラジカルの反応と直接光分解が関与しており、半減期は 1 日以内と計算される。環境庁のモニタリングでは水質及び底質から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は甲殻類で弱い。

2) 指摘事項

- (1) 実験動物において腎毒性及び肝毒性を有する。
- (2) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

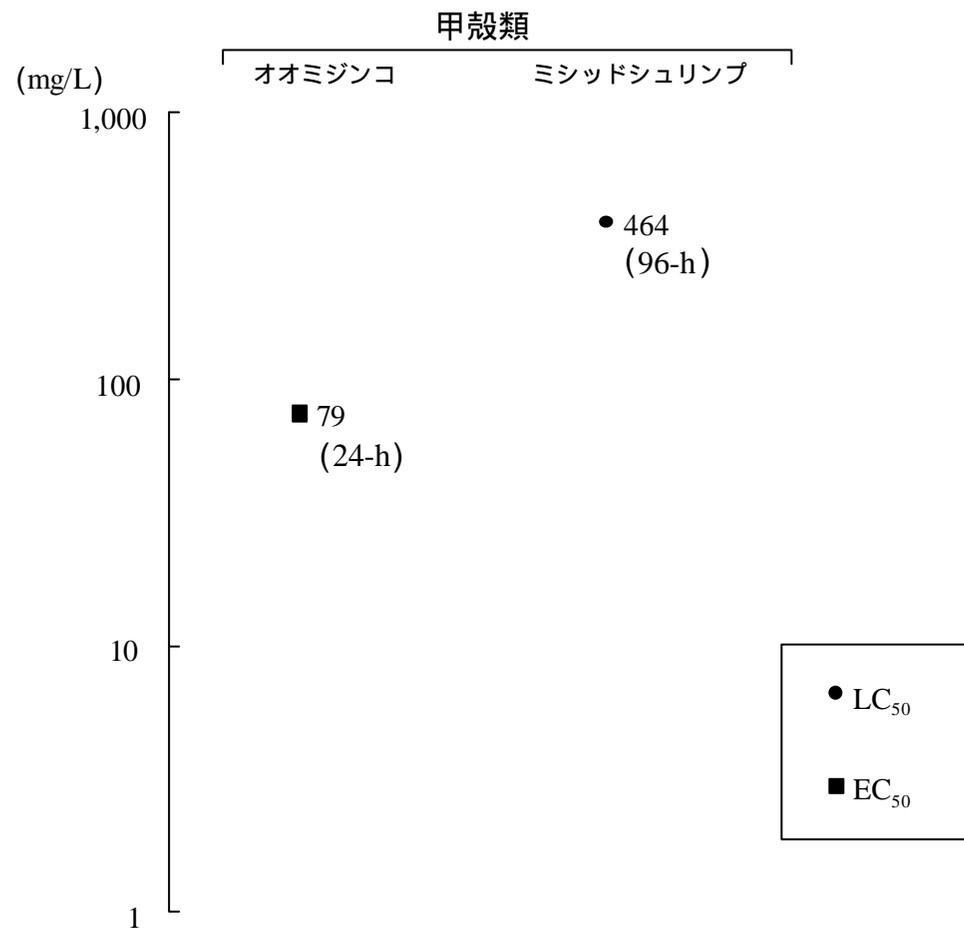
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd.. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 5) Hazardous Substances Data Bank(HSDS), U.S.National Library Medicine(1998).
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 8) (財)化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(1990).
- 9) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 10) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 11) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 12) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), US NIOSH(1998).
- 13) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **48**, (1990).
- 14) K.S.Loveday, Environmental and Molecular Mutagenesis, **13**(1), 60-94(1989).
- 15) G. A. Nolen, Fd. Cosmet. Toxicol., **9**, 509-518(1971).
- 16) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 17) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 18) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

