

## [10] 1-ニトロピレン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：1-ニトロピレン

CAS 番号：5522-43-0

化審法官公示整理番号：4-391

化管法政令番号：

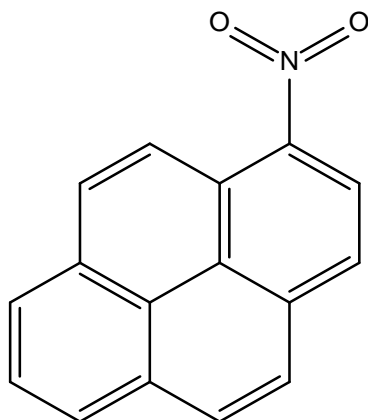
RTECS 番号：UR2480000

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：247.25

換算係数：1 ppm = 10.11 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は黄色い針状結晶である<sup>1)</sup>。

融点	152℃ <sup>2)</sup> 、153~154℃ <sup>3)</sup>
沸点	472℃ (計算値) <sup>4)</sup>
密度	
蒸気圧	3.3×10 <sup>-8</sup> mmHg (= 4.4×10 <sup>-6</sup> Pa) (20℃) <sup>4)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.7 <sup>3)</sup> 、5.29 <sup>5)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.0118~0.0214 mg/L (25℃) <sup>3)</sup> 、 0.0118 mg/L (25℃) <sup>6)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

一部のニトロ PAH は特定の条件下で緩やかに分解する可能性がある<sup>7)</sup>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：  $6.2 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>8)</sup> により計算)

半減期：10～100 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>9)</sup> と仮定し計算)

#### 加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中で加水分解しないとみられる<sup>10)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：1,000 (BCFBAF<sup>11)</sup> により計算)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：86,000 (KOCWIN<sup>12)</sup> により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

本物質の、化審法に基づく製造・輸入数量は、公表されていない。

本物質は、燃焼に伴う非意図的生成が主体であるとされ<sup>13)</sup>、燃焼施設や車両の排ガスから排出される<sup>3)</sup>。

#### ② 用途

本物質の用途情報は得られていない。

### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質に選定されている。

## 2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.0	7	0.0	0.1
土壌	99.7	57.6	99.8	99.6
底質	0.2	35.4	0.2	0.4

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<b>&lt;0.00011</b>	<0.00011	<0.00011	<b>&lt;0.00011</b>	0.00011	0/13	全国	2017	2)
		0.0000047	0.0000048	0.0000038	0.0000058	—	4/4	全国	2013~2014	3)
		0.0000069	0.0000072	0.0000050	0.000010	—	4/4	全国	2010	3)
		0.0000038	0.0000038	0.0000038	0.0000038	—	1/1	石川県	2010 <sup>c)</sup>	4)
		0.000011	0.000011	0.000011	0.000011	—	1/1	石川県	2010 <sup>d)</sup>	4)
		0.0000084	0.000010	0.0000042	0.000021	—	4/4	全国	2007~2008	3)
		0.000010	0.000010	0.000010	0.000010	—	1/1	石川県	2007 <sup>e)</sup>	4)
		0.000013	0.000013	0.000013	0.000013	—	1/1	石川県	2007 <sup>d)</sup>	4)
		0.000015	0.000016	0.000011	0.000023	—	4/4	全国	2004~2005	3)
		0.000025	0.000025	0.000025	0.000025	—	1/1	石川県	2004 <sup>e)</sup>	4)
		0.000025	0.000025	0.000025	0.000025	—	1/1	石川県	2004 <sup>d)</sup>	4)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献	
室内空気	μg/m <sup>3</sup>	0.000044	0.000044	0.000044	0.000044	—	1/1	石川県	1999 <sup>c)</sup>	4)
		0.00010	0.00010	0.00010	0.00010	—	1/1	石川県	1999 <sup>d)</sup>	4)
		<0.00033	0.002	<0.00002	0.0081	0.00002~ 0.00033	2/4	全国	1998	5)
		0.0000049	0.0000049	0.0000049	0.0000049	0.0000002	1/1	東京都	1998	5)
		0.000040	0.000054	0.0000088	0.000085	—	4/4	全国	1997	3)
		0.000018	0.00004	<0.000001	0.00013	0.000001	14/16	全国	1990	6)
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<b>&lt;0.00018</b>	<0.00018	<0.00018	<b>&lt;0.00018</b>	0.00018	0/12	全国	2017	2)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/24	全国	1990	6)
公共用水域・海水	μg/L	<b>&lt;0.00018</b>	<0.00018	<0.00018	<b>&lt;0.00018</b>	0.00018	0/10	全国	2017	2)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/29	全国	1990	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/24	全国	1990	6)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/29	全国	1990	6)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.068	<0.068	<0.068	<0.068	0.068	0/21	全国	1990	6)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.068	<0.068	<0.068	<0.068	0.068	0/28	全国	1990	6)

注：a) 最大値又は平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 夏季調査結果

d) 冬季調査結果

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気 一般環境大気	<b>0.00011 µg/m³ 未満程度</b> (2017)(限られた地域で概ね 0.0000047 µg/m³ の報告がある (2013~2014))	0.000033 µg/kg/day 未満程度(限られた地域で概ね0.0000014 µg/kg/day の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.00018 µg/L 未満程度(2017)	<b>0.0000072 µg/kg/day 未満程度</b>
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.068 µg/g 未満程度 (1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.085 µg/kg/day 未満程度)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気	<b>0.00011 µg/m³ 未満程度</b> (2017)(限られた地域で概ね 0.0000058 µg/m³ の報告がある (2013~2014))	0.000033 µg/kg/day 未満程度(限られた地域で概ね0.0000017 µg/kg/day の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.00018 µg/L 未満程度(2017)	<b>0.0000072 µg/kg/day 未満程度</b>
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.068 µg/g 未満程度 (1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.085 µg/kg/day 未満程度)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告<sup>7)</sup>の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに 0.00011 µg/m³ 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした環境調査の一般環境大気において、最大で概ね 0.0000058 µg/m³ の報告がある。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<0.000033	<0.000033
	参考値 <sup>a)</sup>	(0.000014)	(0.000017)
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<b>&lt;0.0000072</b>	<b>&lt;0.0000072</b>

媒体	平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
食物		
	参考値(魚介類) <sup>b)</sup>	(<0.00022)
土 壤		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

b) 水質実測データと生物濃縮係数 (BCF) から推定した魚類中濃度に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.0000072 μg/kg/day 未満程度となった。

また、食物のデータが得られていないため、参考として魚類中濃度と魚介類の一日摂取量により経口曝露量を推定する。過去の魚類中濃度の実測値は、検出下限値未満 (0.068 μg/g 未満) であったため、直近の水質実測データ (0.00018 μg/L 未満程度) と生物濃縮係数 (BCF 1,000) より魚類中濃度を推定し、さらに魚介類の平均一日摂取量 (64.4 μg/人/day)<sup>7)</sup> によって推定した食物からの経口曝露量は 0.00022 μg/kg/day 未満程度となった。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると、0.00023 μg/kg/day 未満程度となった。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定 (水質に係る予測環境中濃度 : PEC)

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると公共用水域の淡水域、同海水域ともに 0.00018 μg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)
海 水	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

マウスに<sup>3</sup>Hでラベルした本物質 1.03 mg/kg を単回強制経口投与又は腹腔内投与した結果、血清中の放射活性はいずれも投与後 6~12 時間の間に同程度の濃度でピークに達し、その後は 2 相性で消失し、第 1 相及び第 2 相の半減期は強制経口投与で 0.3 日及び 1.8 日、腹腔内投与で 0.5 日及び 3 日であった<sup>1)</sup>。また、ラットに<sup>3</sup>Hでラベルした本物質 35 mg/kg を単回強制経口投与した結果、いずれの組織でも放射活性の最大濃度は投与の 12 時間後にみられ、特に肝臓、腎臓、膀胱、脂肪組織、消化管で高かった。24 時間で投与した放射活性の 52%が糞中に、18%が尿中に排泄され、48 時間で 62%が糞中に、22%が尿中に排泄された<sup>2)</sup>。ラットに<sup>14</sup>Cでラベルした本物質 7 mg/kg を腹腔内投与、ディーゼル排気粒子に吸着させた 9 µg/kg を単回強制経口投与又は気管内投与した結果、いずれの場合も 24 時間で投与した放射活性の 50%超が糞尿中に排泄され、尿中に 20~30%、糞中に 40~60%の排泄であった。気管内投与では、大部分の粒子が肺、気管、食道にあったが、経口投与では主に糞中であつた<sup>3)</sup>。胆管カニューレ処置したラットに<sup>3</sup>Hでラベルした本物質 74、297 µg/kg を静脈内投与した結果、24 時間でいずれも投与量の 8%が尿中、1%未満が糞中に排泄され、胆汁中への排泄はそれぞれ 80%、60%であり、半減期は 1.7 時間、3.4 時間であった。カニューレ未処置ラットへの投与では、74 µg/kg 群の尿中排泄割合は処置ラットに比べて有意に高かったことから、本物質又は代謝物の腸管からの再吸収が考えられた<sup>4)</sup>。

ラットに<sup>14</sup>Cでラベルした本物質 0.07、0.23、1 mg/m<sup>3</sup> (拡散バッテリーで測定した空気動学的放射能中央径 AMDD 0.13~0.15 µm) を 1 時間、又は 0.05、0.16、0.44、1.1 mg/m<sup>3</sup>をディーゼル排気粒子 (AMDD 0.19~0.25 µm) に吸着させて鼻部に 1 時間曝露して吸入させた結果、曝露濃度やディーゼル排気粒子の有無にかかわらず放射活性の排泄は糞尿中にみられ、主要な排出経路は糞中であり、尿中排泄よりも約 2 倍多かった。尿中放射活性の半減期は 13~20 時間の範囲にあり、糞中放射活性の半減期はディーゼル排気粒子に吸着させた 1.1 mg/m<sup>3</sup>群の 50 時間を除くと 15~21 時間の範囲にあつた。また、0.05、0.49 mg/m<sup>3</sup> (AMDD 0.16~0.19 µm) を 1 時間、又は 0.65 mg/m<sup>3</sup>をディーゼル排気粒子 (AMDD 0.23 µm) に吸着させて 1 時間鼻部曝露させ、曝露終了の 1 時間後から放射活性の体内濃度を調べた結果、いずれの群も放射活性は広く全身に分布した後に 2 相性で減少し、各組織の第 1 相の半減期は 7 時間以内であった。1 時間後の放射活性は 0.05 mg/m<sup>3</sup>群で肺のリンパ節、甲状腺、副腎、大腸、鼻甲介、気管、0.49 mg/m<sup>3</sup>群で鼻甲介、気管、腎臓、膀胱、肝臓、喉頭の順で高かったが、94 時間後には 0.49 mg/m<sup>3</sup>群でも腎臓を除く組織で検出限界値程度まで減少した。一方、ディーゼル排気粒子に吸着させた 0.65 mg/m<sup>3</sup>群では 1 時間後に鼻甲介、小腸、肺、膀胱、腎臓、肝臓の順で高く、94 時間後も肺、腎臓、鼻甲介で高い濃度でみられ、0.49 mg/m<sup>3</sup>群の 94 時間後に比べて肺で 81 倍、腎臓で 2.5 倍、鼻甲介で 2 倍高かった<sup>5,6)</sup>。ラットに 8 mg/m<sup>3</sup>(空気動学的質量中央粒径 MMAD 1.6~2.1 µm) を 6 時間吸入させて肺からの本物質の消失を調べた結果、半減期は 0.58 時間であった。また、0.51、7.78、46.6 mg/m<sup>3</sup>を 6 時間/日、5 日/週吸入させ、8 日後、36 日後、13 週間後の肺、血漿の本物質濃度を測定した結果、0.51、7.78 mg/m<sup>3</sup>群では肺中の本物質濃度に目立った増加はみられず、血漿中濃度も定量限界値未満であり、13 週間後の 7.78 mg/m<sup>3</sup>群で肺中濃度の半減期は 1.01

時間であった。46.6 mg/m<sup>3</sup>群の肺中濃度は8日後に比べて36日後に2倍、13週間後に4倍と増加しており、13週間後の肺中濃度の半減期は6.12時間で7.78 mg/m<sup>3</sup>群よりも約6倍長かった。46.6 mg/m<sup>3</sup>群の血漿中濃度に目立った増加はみられず、13週間後の半減期は0.77時間であり、肺中半減期の約1/10であった<sup>7)</sup>。

本物質はチトクローム P450 を介した芳香環の酸化によるエポキシ化とそれに続くニトロフェノール類への転位や抱合、水和、ニトロ基の還元、アセチル化などを受けて代謝され、ラット及びマウスの尿、糞、胆汁で1-ニトロピレン-3-オール、1-ニトロピレン-6-オール、1-ニトロピレン-8-オール、*N*-アセチル-1-アミノピレン-3-オール、*N*-アセチル-1-アミノピレン-6-オール、*N*-アセチル-1-アミノピレン-8-オール、*trans*-4,5-ジヒドロ-4,5-ジヒドロキシ-1-ニトロピレン<sup>2,3,8)</sup>、尿、糞で*N*-アセチル-1-アミノピレン、1-アミノピレン、未変化の本物質<sup>3,8)</sup>が検出されている。主要な尿中代謝物は*N*-アセチル-1-アミノピレン-6-オールであり<sup>1,2,3)</sup>、明らかな変異原性物質であった<sup>3,8)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LDLo > 5,000 mg/kg <sup>9)</sup>

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。ラットに本物質を単回強制経口投与した試験では、5,000 mg/kg の投与でも毒性症状や死亡はみられず、胃、腸、肺、心臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓の組織に影響もなかった<sup>9)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 35 匹を 1 群とし、0、2.5 mg/kg/day を 4 週間 (3 日/週) 強制経口投与した結果、体重や生存率、一般状態に影響はなかった<sup>10,11)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 24~36 匹を 1 群とし、0、25、62 mg/kg を週に 1 回の頻度で 16 週間強制経口投与した後に 94 週齢まで飼育した結果、体重に影響はなかったが、25 mg/kg 以上の群の雌雄で生存率の有意な低下を認めた<sup>12)</sup>。

ウ) 30~55 日齢のラットは化学物質の乳腺腫瘍誘発作用に対する感受性が高いことから、30 日齢の Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、50 μmol/匹 (72 mg/kg 相当) を週に 1 回の頻度で 8 週間強制経口投与し、最終投与から 41 週間飼育した結果、体重や生存率に影響はなかった<sup>13)</sup>。

エ) Fischer 344 ラット雌 40~46 匹を 1 群とし、0、5、10、20 mg/kg/day を 55 週間 (2 回/週) 強制経口投与し、その後 49 週間飼育した結果、体重への影響はなかったが、5 mg/kg/day 以上の群で 70 週後から生存率の低下がみられるようになり、その後の生存率の低下には用



量依存性がみられ、腫瘍の発生率増加と関連していた。なお、試験終了時（104 週後）に屠殺した各群ラットの臓器重量に有意差はなかった<sup>14)</sup>。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、6.6 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 0.16 μm) を鼻部に 4 週間（2 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、体重や肺の重量、肺や気管支リンパ節、鼻腔の組織に影響はなかった<sup>15)</sup>。

カ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.51、1.99、7.78、19.9、46.6 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 1.6~2.1 μm) を鼻部に 13 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、体重や生存率、一般状態に影響はなかった。雄の 1.99、7.78、19.9 mg/m<sup>3</sup> 群で肝臓絶対重量、0.51 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で肝臓相対重量、1.99 mg/m<sup>3</sup> 群で肺絶対重量の有意な増加がみられたが、いずれも曝露濃度に依存した変化ではなかった。剖検ではいずれの組織にも影響はなかったが、0.51 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌及び 1.99 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄の喉頭で喉頭蓋の扁平上皮化生、7.78 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄の鼻腔で嗅上皮のエオジン好性細胞質封入体、46.6 mg/m<sup>3</sup> 群の雄の肺で気管支の扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認めた<sup>7)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.51 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：0.091 mg/m<sup>3</sup>）とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、7.78、19.9、46.6 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 1.6~2.1 μm) を鼻部に 13 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、雄の生殖器重量や精子の数、濃度、運動性、雌の発情周期に影響はなかった<sup>7)</sup>。

### ④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

## (3) 発がん性

### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (2014)	2A	ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (2008)	2	ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA	—	
	ACGIH	—	
	NTP (1998)		合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質

機 関 (年)		分 類
日本	日本産業衛生学会 (2016)	第2 群 A ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分な物質
ドイツ	DFG (1983)	3B ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

## ② 発がん性の知見

### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告が多くあり<sup>16-41)</sup>、S9 添加の試験結果は少ないが、遺伝子突然変異の誘発が報告されている<sup>16, 19, 26, 33, 35, 41, 42)</sup>。S9 添加の大腸菌<sup>43)</sup>、S9 無添加の酵母<sup>44)</sup> で遺伝子突然変異を誘発し、S9 無添加の大腸菌<sup>45)</sup> で DNA 傷害を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO、CHO-K1-BH4) で遺伝子突然変異を誘発しなかったが<sup>46, 47)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) は S9 添加で遺伝子突然変異を誘発し<sup>46)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-UV5)<sup>47)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-NH1A2)<sup>33)</sup>、マウス線維芽細胞 (NIH/3T3-1A2)<sup>33)</sup>、ヒト肝癌細胞 (HepG2)<sup>48)</sup>、ヒトリンパ芽球細胞 (h1A1v2)<sup>49)</sup> は S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) は染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加では誘発し<sup>50)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (Don: Wg3h) は S9 無添加で染色体異常を誘発した<sup>51)</sup>。S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養)<sup>52)</sup>、ヒト肝細胞 (初代培養)<sup>52)</sup>、ヒト肝癌細胞 (HepG2)<sup>48)</sup> で不定期 DNA 合成、ヒトリンパ球 (初代培養)<sup>41)</sup> で小核を誘発した。S9 無添加のラット気管上皮細胞 (初代培養) で細胞形質転換を誘発しなかったが<sup>53, 54, 55)</sup>、マウス胎仔由来線維芽細胞 (BALB/3T3 A31-1-1) で細胞形質転換を誘発した<sup>56)</sup>。S9 無添加のウサギ肺細胞 (初代培養)<sup>57)</sup>、ヒトリンパ芽球様細胞 (MCL-5)<sup>58)</sup> で DNA 傷害を誘発しなかったが、ラット肝細胞<sup>59)</sup>、マウス肝癌細胞 (Hepa1c1c7)<sup>60)</sup>、ヒトの母乳中に剥離した細胞<sup>61)</sup>、ヒト臍静脈内皮細胞 (継代培養)<sup>62)</sup>、ヒト肺癌細胞 (A549)<sup>63)</sup>、ヒト末梢血リンパ球<sup>64)</sup> で DNA 傷害を誘発した。S9 無添加のネズミチフス菌<sup>31, 65)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-UV5)<sup>47)</sup>、ラットの肺細胞核<sup>66)</sup>、ラット肝細胞<sup>67)</sup>、ウシ胸腺 DNA<sup>65, 68, 69, 70)</sup>、ヒト肝癌細胞 (HepG2)<sup>71)</sup> で DNA 付加体を生成した。

*in vivo* 試験系では、経口投与したラットの骨髓細胞で姉妹染色分体交換<sup>9)</sup>、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で染色体異常<sup>72)</sup>、部分切除したマウスの肝臓で小核<sup>73)</sup> 及び DNA 傷害<sup>73)</sup> を誘発したが、経口投与したラットの乳腺で DNA 傷害<sup>74)</sup> を誘発しなかった。気管内投与したマウスの気管上皮細胞で細胞形質転換<sup>55)</sup> を誘発した。また、経口投与したラットの肝臓<sup>68, 75)</sup>、乳腺<sup>68, 75)</sup>、末梢血リンパ球<sup>75)</sup>、腹腔内投与又は皮下投与したラットの乳腺<sup>65, 70, 76)</sup>、皮下投与したラットの投与部位 (皮膚)<sup>76)</sup>、腹腔内投与したマウスの肝臓、肺<sup>76)</sup> で DNA 付加体、経口投与したラットでヘモグロビン付加体<sup>75, 77, 78)</sup>、アルブミン付加体<sup>75)</sup> を生成した。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌 35～36 匹を 1 群とし、0、2.5 mg/kg/day を 4 週間（3 日/週）強制経口投与又は腹腔内投与し、その後 76～78 週まで飼育した結果、腹腔内投与の 2.5 mg/kg/day 群で乳腺の腺癌、線維腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、経口投与の 2.5 mg/kg/day 群では腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>10,11)</sup>。

Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 24～36 匹を 1 群とし、0、25、62 mg/kg を週に 1 回の頻度で 16 週間強制経口投与した後に 94 週齢まで飼育した結果、25 mg/kg 以上の群の雌で乳腺の腺癌、腺腫+腺癌+肉腫、25 mg/kg 群の雄で脾臓腫瘍、62 mg/kg 群の雌で肺腫瘍の発生率に有意な増加がみられ、62 mg/kg 群の雄でも皮膚や肝臓、腸、肺、脾臓、リンパ組織、膀胱、副甲状腺などで腫瘍の発生がみられた<sup>12)</sup>。

30～55 日齢のラットは化学物質の乳腺腫瘍誘発作用に対する感受性が高いことから、30 日齢の Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、50 μmol/匹（72 mg/kg 相当）を週に 1 回の頻度で 8 週間強制経口投与し、最終投与から 41 週間飼育して乳腺腫瘍の発生を調べた結果、最初の乳腺腫瘍は試験開始から 17 週間後にみられ、50 μmol/匹群で乳腺の線維腺腫の発生率に有意な増加を認めた<sup>13)</sup>。

Fischer 344 ラット雌 40～46 匹を 1 群とし、0、5、10、20 mg/kg/day を 55 週間（2 回/週）強制経口投与し、その後 49 週間飼育した結果、5 mg/kg/day 以上の群で単核細胞白血病、乳腺の線維腺腫+腺腫+腺癌、10 mg/kg/day 以上の群で乳腺の腺癌、陰核腺の扁平上皮癌、陰核腺の腺腫+腺癌+扁平上皮癌の発生率に有意な増加を求めた。なお、本試験は 0.61% のジニトロピレン（DNP）を含む本物質が使用されており、ニトロピレン混合物による影響とされている<sup>14)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、100、250、500、1,000 mg/kg/day を 6 日間強制経口投与しながら、4 日間投与の 4 時間後に 2/3 の部分肝切除を実施し、5 週間後に肝臓の γ-GPT 陽性細胞巣を調べた結果、100 mg/kg/day 以上の群で γ-GPT 陽性細胞巣の数、面積比に有意な増加を認め、ラットの肝臓に対する本物質のイニシエーション活性が示唆された<sup>79)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 20 匹を 1 群とし、0、2 mg/匹を週に 2 回の頻度で背部に 10 週間皮下投与し、生涯にわたって飼育した結果、2 mg/匹群では 162 日後から投与部位で腫瘍がみられるようになり、その発生率は有意（7 匹で悪性線維性組織球腫、1 匹で骨外性骨肉腫）に増加した<sup>80)</sup>。しかし、試験に用いた本物質の純度は 99%以上であったものの、その後の別方法による分析では 0.8%の DNP（1,3-DNP 0.2%、1,6-DNP 0.3%、1,8-DNP 0.3%）の混入が判明し、DNP による影響が懸念された。そこで、これらの不純物が 0.05%未満になるように精製した本物質を用いて雄ラット（20 匹/群）に 0、2 mg/匹を週に 2 回の頻度で背部に 10 週間皮下投与するとともに、雄ラット（10 匹/群）に 0.2 mg/匹の本物質、0.002、0.02 mg/匹の 1,8-DNP、0.2 mg/匹の 1,6-DNP を同様にして投与し、650 日後まで飼育した。その結果、本物質の投与群と対照群で投与部位に腫瘍の発生はなかったが、1,8-DNP の 0.002、0.02 mg/匹群、1,6-DNP の 0.2 mg/匹群では 320 日後までにそれぞれ 9、10、10 匹の投与部位に肉腫の発生を認めた。このため、0.8%の DNP を含む本物質でみられた発がん性については、DNP によるものと考えられた<sup>81)</sup>。

Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 28~32 匹を 1 群とし、0、12、25 mg/kg を生後 24 時間以内から週 1 回の頻度で背部に 8 週間皮下投与した後に 62 週齢まで飼育した結果、25 mg/kg 群の雌雄の投与部位で悪性線維性組織球腫の発生率に有意な増加を認め、25 mg/kg 群の雌で乳腺の線維腺腫、腺癌、線維腺腫+腺癌+癌肉腫の発生率に有意な増加を認めた<sup>82)</sup>。

Sprague-Dawley ラット及び Fischer 344 ラット新生仔の雌 47~55 匹を 1 群とし、0、25 mg/kg を生後 24 時間以内から週 1 回の頻度で背部に 8 週間皮下投与した後に 86 週齢まで飼育した結果、Sprague-Dawley ラットの 25 mg/kg 群で乳腺の腺癌、腺癌+線維腺腫+腺腫、Fischer 344 ラットの 25 mg/kg 群で白血病の発生率に有意な増加を認めた<sup>10,83)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 31~32 匹を 1 群とし、0、1.5 mg/匹を肺（左側下 1/3）に注入した後に 72 週間飼育し、肺への影響を調べた結果、1.5 mg/匹群の肺で癌の発生も扁平上皮化生の発生もなかった<sup>84)</sup>。

Sprague-Dawley ラット雌 27 匹を 1 群とし、0、0.5 mg/匹を胸部乳腺に単回皮下投与し、翌日に鼠径部乳腺に同様にして投与して 77 週間飼育した結果、乳腺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>85)</sup>。

A/J マウス雌雄各 12~16 匹を 1 群とし、0、176、529、1,592 mg/kg を 6 週間（3 回/週）かけて腹腔内投与した後に 18 週間飼育した結果、1,592 mg/kg 群の雄で肺腫瘍の発生数に有意な増加を認めた<sup>86)</sup>。

CD-1 マウス新生仔の雌雄 26~50 匹を 1 群とし、0、0.17、0.69 mg の 1/7 量を生後 24 時間以内、2/7 量を 8 日齢、4/7 量を 15 日齢に腹腔内投与し、1 年間飼育して肝臓腫瘍、肺腫瘍、悪性リンパ腫の発生状況を調べた結果、0.17 mg 以上の群の雄で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた<sup>87)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス新生仔の雌雄 20~39 匹を 1 群とし、0、0.17 mg の 1/7 量を生後 24 時間以内、2/7 量を 8 日齢、4/7 量を 15 日齢に腹腔内投与した後に 72 週齢まで飼育した結果、0.17 mg 群の雄の肝臓で 4/21 匹に肝細胞腺腫の発生を認めたが、溶媒のみを投与した対照群の雄 4/28 匹、無処置の対照群の雄 1/39 匹にもみられ、有意な差はなかった<sup>88)</sup>。

本物質は代表的な多環芳香族炭化水素（PAH）の 1 つであり、動物実験での発がん性が確認されていることから、カリフォルニア州 EPA は本物質の発がん性強度をベンゾ[a]ピレン（BaP）と比較して 1/10 と見積もり、マウスの試験結果（胃の腫瘍）から求めた BaP のスロープファクターを 10 で除した 1.2 (mg/kg/day)<sup>-1</sup> を本物質のスロープファクターに、ハムスターの試験結果（気道の腫瘍）から求めた BaP のユニットリスクを 10 で除した 1.1 × 10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> を本物質のユニットリスクに設定している<sup>89)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

なお、ヒトの知見がないにもかかわらず、IARC（2013）は本物質を 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）に分類したが、これは複数の動物種で発がん性の証拠があったこと、変異原性を有する代謝物が生成されること、遺伝子傷害性については十分な証拠があ

ることから、実験動物と同様にヒトでもがんが誘発されると判断されたことによる<sup>90)</sup>。

#### (4) 健康リスクの評価

##### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見は得られていない。発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、その発がん性には閾値がないと考えられており、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、無毒性量等を設定できなかった。

吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性力) に示したラットの試験から得られた LOAEL 0.51 mg/m<sup>3</sup> (喉頭蓋の扁平上皮化生) を曝露状況で補正して 0.091 mg/m<sup>3</sup> とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.00091 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、無毒性量等に設定する。

発がん性については、本物質の知見に基づいて算出したリスク評価値は得られなかったが、ベンゾ[a]ピレンの発がん性強度を 1 とした時の評価から得られた値があったことから、経口曝露のスロープファクターとして 1.2 (mg/kg/day)<sup>-1</sup>、吸入曝露のユニットリスクとして 1.1×10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> を採用する。

##### ② 健康リスクの初期評価結果

###### ○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.0000072 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等が設定できず、MOE (Margin of Exposure) の算出はできなかったが、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 8.6×10<sup>-9</sup> 未満となる。

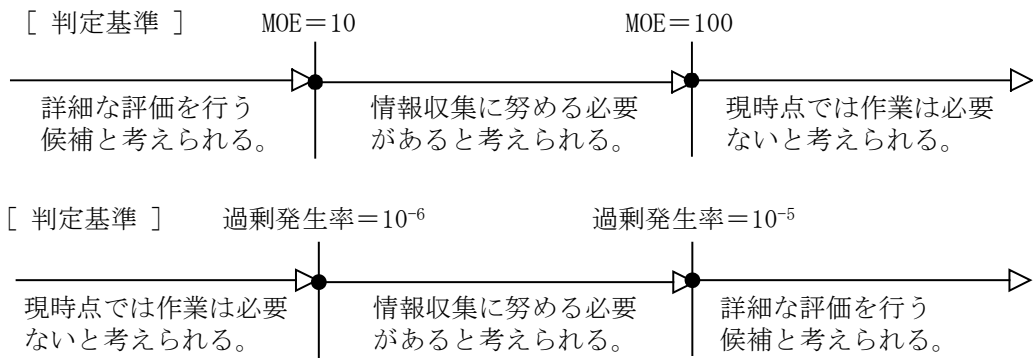
このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.0000072 µg/kg/day 未満程度	0.0000072 µg/kg/day 未満程度			—

表 3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD <sub>05</sub>	EPI
経口	飲料水	—	1.2 (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.0000072 µg/kg/day 未満程度		8.6×10 <sup>-9</sup> 未満		—



また、食物からの曝露量は得られていないが、魚類と公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合の曝露量 0.00023  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度から、参考としてがん過剰発生率を算出すると  $2.8 \times 10^{-7}$  未満となる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、最大予測曝露濃度はともに 0.00011  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度であった。無毒性量等 0.00091  $\text{mg}/\text{m}^3$  と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE は 83 超となる。一方、発がん性については予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率をユニットリスクから求めると  $1.2 \times 10^{-8}$  未満となる。

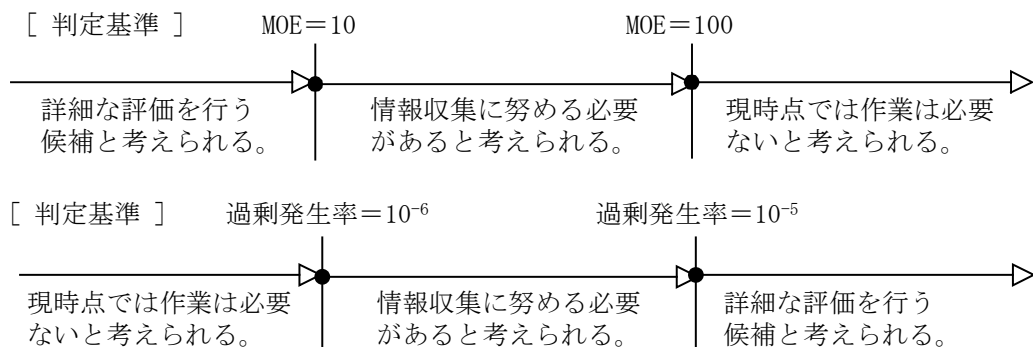
健康リスクの判定としては、MOE が判定基準の区分をまたぐため、判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.00011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.00011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.00091 $\text{mg}/\text{m}^3$ ラット	83 超
	室内空気	—	—		—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気	0.00011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$1.1 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	1.2 $\times 10^{-8}$ 未満	—	—
	室内空気	—		—		—



しかし、限られた地域のデータとして報告のあった最大値の概ね  $0.0000058 \mu\text{g}/\text{m}^3$  から、参考として MOE を算出すると 1,600 となり、がん過剰発生率は  $6.4 \times 10^{-10}$  となる。

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

ただし、一般環境大気中には様々なニトロ化多環芳香族炭化水素が存在するため、それらの複合曝露による健康リスクの評価についても検討が必要と考えられる。

#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

本物質は紫外線による毒性の増加が懸念されるため、本初期評価では環境リスクの観点から、紫外線照射量が通常の試験条件を大きく逸脱した知見については収集していない。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント/ 影響内容（光条件）	曝露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
藻類等	○		<b>0.53</b> <sup>*1</sup>	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE) (360-670 nm、 39 µmol/m <sup>2</sup> /s)	3	B	B	3)- 2015151
		○	<b>0.67</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE) (60-90 µmol/m <sup>2</sup> /s)	3	A	A	1)-2
		○	2.4 <sup>*2,3</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE) (4,000 Lux)	3	B	B	2)
	○		4.4	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE) (60-90µmol/m <sup>2</sup> /s)	3	A	A	1)-2
	○		>5.3 <sup>*2,3</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE) (4,000 Lux)	3	B	B	2)
甲殻類 等	○		<b>1.32</b> <sup>*4</sup>	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM (Vis 12 W/m <sup>2</sup> 、 UV 0.019 W/m <sup>2</sup> )	1	B	B	3)- 2019208
	○		>44 <sup>*5</sup>	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM (暗条件)	1	B	C	3)- 2015151
		○	<b>54</b> <sup>*3</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP (800 Lux 以下)	21	B	B	1)-1
	○		>330 <sup>*3,6</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM (800 Lux 以下)	2	B	B	1)-1
魚類	○		<b>&gt;0.21</b> <sup>*5</sup>	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC <sub>50</sub> MOR (室内自然光条件)	4	B	B	3)- 2015151
	○		>16 <sup>*5</sup>	<i>Pseudopleuronectes yokohamae</i>	マコガレイ	LC <sub>50</sub> MOR (室内自然光条件)	4	B	B	3)- 2015151
	○		>330 <sup>*3,5</sup>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR (1,000 Lux 以下)	4	B	B	1)-1
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験はある程度信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可、



E：信頼性は低いと考えられるが、原著にあたって確認したものではない  
採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク  
A：毒性値は採用できる、B：毒性値はある程度採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、  
REP (Reproduction)：繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

- \*1 2 試験の平均値
- \*2 文献 1)-1 に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値
- \*3 分散剤を用いて実施された試験結果
- \*4 著者により新たに算出された値（文献中未記載）
- \*5 限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験）により得られた値
- \*6 分散可能な最高濃度で影響が見られなかった

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

## 1) 藻類等

Onduka ら<sup>3)-2015151</sup>は、OECD テストガイドライン No.201 (2006) を海産生物用に変更した試験方法に従って、珪藻類 *Skeletonema costatum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0（対照区、助剤対照区）、2.0～8.0 µg/L（公比  $\sqrt{2}$ ）であった。試験培地として、濾過海水で調製した f/2 培地が用いられ、助剤としてジメチルスルホキシド（DMSO）が 330 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度（試験開始時及び終了時の幾何平均値）は、0（対照区、助剤対照区）、0.20～1.8 µg/L であり、設定濃度の 5.5～23% であった。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC<sub>50</sub>）は、実測濃度に基づき 0.53 µg/L（2 試験の平均値）であった。

また、環境省<sup>1)-2</sup>は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」（2003）に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0（対照区、助剤対照区）、0.0014、0.0023、0.0037、0.0059、0.0094、0.015 mg/L（公比 1.6）であった。被験物質の実測濃度（幾何平均値）は、<0.00092（対照区、助剤対照区）、0.00067、0.00092、0.00154、0.00261、0.00609、0.01068 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 52.9～82.6% 及び 0～61.3% であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間無影響濃度（NOEC）は 0.67 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Onduka ら<sup>3)-2019208</sup>は、シオダマリミジンコ *Tigriopus japonicus* の急性遊泳阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0（助剤対照区）、0.01、0.1、1、10 µM（公比 10）であった。試験用水には濾過海水が用いられ、溶解助剤としてアセトンが用いられた。助剤対照区を除く被験物質の実測濃度（試験開始時及び終了時の幾何平均値）は、0.0039、0.0249、0.363、4.25 µM であった。弱光条件下（可視光 12 W/m<sup>2</sup>、紫外光 0.019 W/m<sup>2</sup>、UV-B は<0.001 W/m<sup>2</sup>）において、遊泳阻害に関する 24 時間半数影響濃度（EC<sub>50</sub>）は、実測濃度に基づき 1.32 µg/L (= 0.00533 µM、著者による再計

算値) とされた。

また、環境省<sup>1)-1</sup>は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (2 日毎換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.0300、0.0540、0.0960、0.180、0.300 mg/L (公比約 1.8) であった。試験用水には硬度 250 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。試験溶液の調製には、ジメチルホルムアミド (DMF) 及び界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が 1 : 7.3 の割合で、100 mg/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.0005 (対照区、助剤対照区)、0.0275、0.0506、0.0945、0.177、0.297 mg/L であり、0、8、20 日後の換水時及び 2、10、21 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 90~115% 及び 81~95% であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 54 µg/L であった。

### 3) 魚 類

Onduka ら<sup>3)-2015151</sup>は、OECD テストガイドライン No.203 (1992) を海産生物用に変更した試験方法に従って、マミチヨグ *Fundulus heteroclitus* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、5,000 µg/L (限度試験) であった。試験用水には濾過海水が用いられ、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 1,000 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) は、0 (対照区、助剤対照区)、0.21 µg/L であり、設定濃度の 0.0047% であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 0.21 µg/L 超とされた。

#### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

##### 急性毒性値

藻類等	<i>Skeletonema costatum</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	0.53 µg/L
甲殻類等	<i>Tigriopus japonicus</i>	24 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	1.32 µg/L
魚 類	<i>Fundulus heteroclitus</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.21 µg/L 超

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、限度試験から得られた魚類の毒性値を除き、小さい方の値 (藻類等の 0.53 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.0053 µg/L が得られた。

##### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	0.67 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	54 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 0.67 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.0067 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の急性毒性値から得られた 0.0053 µg/L を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると、淡水域及び海水域ともに 0.00018 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.00018 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.03 未満であった。

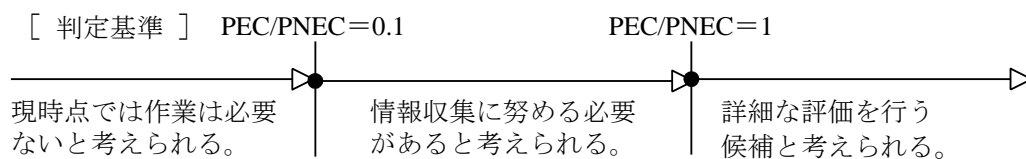
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられ、総合的な判定も同様とした。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00018 µg/L 未満程度 (2017)	0.00018 µg/L 未満程度 (2017)	0.0053 µg/L	<0.03
公共用水域・海水	0.00018 µg/L 未満程度 (2017)	0.00018 µg/L 未満程度 (2017)		<0.03

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (1989):IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans V46 : 321.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) Yaffe D, Cohen Y, Arey J & Grosovsky A.J (2001) :Multimedia analysis of PAHs and nitro-PAH daughter products in the Los Angeles basin, Risk Anal, 21(2): 275-294.
- 5) Karcher W, Devillers J, Garrigues P & Jacob J ed. (1991): Spectral atlas of polycyclic aromatic compounds Vol3: including information on aquatic toxicity, occurrence and biological activity. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers.
- 6) Gang Y, Xiaobai X(1992): Investigation of aqueous solubilities of nitro-PAH by dynamic couple-column HPLC. Chemosphere 24(12) : 1699-1705.
- 7) World Health Organization(2003) : Environmental Health Criteria 229 SELECTED NITRO- AND NITRO-OXY-POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc229.htm>,2019.05.22 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA : 7-4,7-5. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 環境省環境保健部環境安全課 : 化学物質分析法開発調査報告書(平成 28 年度). 化学物質データベース(Webkis-Plus).

### (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成 29 年度化学物質環境実態調査.
- 3) Kazuichi Hayakawa, Ning Tang, Edward Gou Nagato, Akira Toriba, Shigekatsu Sakai, Fumio Kano, Sumio Goto, Osamu Endo, Kei-ichi Arashidani, Hitoshi Kakimoto (2018) : Long term trends in atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic

- aromatic hydrocarbons: A study of Japanese cities from 1997 to 2014. *Environmental Pollution*. 233:474-482.
- 4) 浜寛貴, 徳田貴裕, 伊崎陽彦, 大野友子, 渡辺有梨, 神田哲雄, 唐寧, 亀田貴之, 鳥羽陽, 早川和一 (2012): 金沢市内における大気粉塵中多環芳香族炭化水素類およびニトロ多環芳香族炭化水素類の最近 12 年間の変遷. *大気環境学会誌*. 47(1):1-8.
  - 5) 環境庁水・大気環境局大気環境課 (1999): 平成 10 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
  - 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991): 平成 2 年度化学物質環境汚染実態調査.
  - 7) 厚生労働省 (2018): 平成 29 年国民健康・栄養調査報告.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Howard PC, Consolo MC, Dooley KL, Beland FA. (1995): Metabolism of 1-nitropyrene in mice: transport across the placenta and mammary tissues. *Chem Biol Interact*. 95: 309-325.
- 2) Kinouchi T, Morotomi M, Mutai M, Fifer EK, Beland FA, Ohnishi Y. (1986): Metabolism of 1-nitropyrene in germ-free and conventional rats. *Jpn J Cancer Res*. 77: 356-369.
- 3) Ball LM, King LC. (1985): Metabolism, mutagenicity, and activation of 1-nitropyrene *in vivo* and *in vitro*. *Environ Int*. 11: 355-362.
- 4) Medinsky MA, Shelton H, Bond JA, McClellan RO. (1985): Biliary excretion and enterohepatic circulation of 1-nitropyrene metabolites in Fischer-344 rats. *Biochem Pharmacol*. 34: 2325-2330.
- 5) Bond JA, Sun JD, Medinsky MA, Jones RK, Yeh HC. (1986): Deposition, metabolism, and excretion of 1-[<sup>14</sup>C] nitropyrene and 1-[<sup>14</sup>C] nitropyrene coated on diesel exhaust particles as influenced by exposure concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 85: 102-117.
- 6) Bond JA, Medinsky MA, Sun JD. (1986): Deposition and metabolism of free and particle-associated nitropyrenes after inhalation. Health Effects Institute Research report No.2.
- 7) NTP (1996): NTP technical report on toxicity studies of 1-nitropyrene (CASRN 5522-43-0) administered by inhalation to F344/N rats. Toxicity Report Series No. 34.
- 8) Ball LM, Kohan MJ, Inmon JP, Claxton LD, Lewtas J. (1984): Metabolism of 1-nitro[<sup>14</sup>C] pyrene *in vivo* in the rat and mutagenicity of urinary metabolites. *Carcinogenesis*. 5: 1557-1564.
- 9) Marshall TC, Royer RE, Li AP, Kusewitt DF, Brooks AL. (1982): Acute and genetic toxicity of 1-nitropyrene and its fate after single oral doses to rats. *J Toxicol Environ Health*. 10: 373-384.
- 10) King CM. (1988): Metabolism and biological effects of nitropyrene and related compounds. Health Effects Institute Research report No.16.
- 11) Imaida K, Lee MS, Wang CY, King CM. (1991): Carcinogenicity of dinitropyrenes in the weanling female CD rat. *Carcinogenesis*. 12: 1187-1191.
- 12) El-Bayoumy K, Rivenson A, Johnson B, DiBello J, Little P, Hecht SS. (1988): Comparative tumorigenicity of 1-nitropyrene, 1-nitrosopyrene, and 1-aminopyrene administered by gavage to Sprague-Dawley rats. *Cancer Res*. 48: 4256-4260.
- 13) El-Bayoumy K, Chae YH, Upadhyaya P, Rivenson A, Kurtzke C, Reddy B, Hecht SS. (1995): Comparative tumorigenicity of benzo[a]pyrene, 1-nitropyrene and

- 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine administered by gavage to female CD rats. *Carcinogenesis*. 16: 431-434.
- 14) Odagiri Y, Adachi S, Katayama H, Matsushita H, Takemoto K. (1986): Carcinogenic effects of a mixture of nitropyrenes in F344 rats following its repeated oral administrations. *Dev Toxicol Environ Sci*. 13: 291-307.
  - 15) Wolff RK, Barr EB, Bond JA, Eidson AF, Griffith WC, Hahn FF, Harkema JR, Henderson RF, Mitchell CE, Rothenberg SJ, Shopp GM, Sun JD. (1988): Factors affecting possible carcinogenicity of inhaled nitropyrene aerosols. Health Effects Institute Research report No.19.
  - 16) DeMarini DM, Dallas MM, Lewtas J. (1989): Cytotoxicity and effect on mutagenicity of buffers in a microsuspension assay. *Teratog Carcinog Mutagen*. 9: 287-295.
  - 17) Watanabe M, Ishidate M Jr, Nohmi T. (1989): A sensitive method for the detection of mutagenic nitroarenes: construction of nitroreductase-overproducing derivatives of *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100. *Mutat Res*. 216: 211-220.
  - 18) Consolo MC, Anders M, Howard PC. (1989): Mutagenicity of the phenolic microsomal metabolites of 3-nitrofluoranthene and 1-nitropyrene in strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*. 210: 263-269.
  - 19) Lewtas J, King LC, Williams K, Ball LM, DeMarini DM. (1990): Bioassay-directed fractionation of 1-nitropyrene metabolites: generation of mutagrams by coupling reverse-phase HPLC with microsuspension mutagenicity assays. *Mutagenesis*. 5: 481-489.
  - 20) Watanabe M, Ishidate M Jr, Nohmi T. (1990): Sensitive method for the detection of mutagenic nitroarenes and aromatic amines: new derivatives of *Salmonella typhimurium* tester strains possessing elevated *O*-acetyltransferase levels. *Mutat Res*. 234: 337-348.
  - 21) Yu SY, Heflich RH, Von Tungeln LS, El-Bayoumy K, Kadlubar FF, Fu PP. (1991): Comparative direct-acting mutagenicity of 1- and 2-nitropyrene: evidence for 2-nitropyrene mutagenesis by both guanine and adenine adducts. *Mutat Res*. 250: 145-152.
  - 22) Oda Y, Shimada T, Watanabe M, Ishidate M Jr, Nohmi T. (1992): A sensitive *umu* test system for the detection of mutagenic nitroarenes in *Salmonella typhimurium* NM1011 having a high nitroreductase activity. *Mutat Res*. 272: 91-99.
  - 23) Oda Y, Yamazaki H, Watanabe M, Nohmi T, Shimada T. (1993): Highly sensitive *umu* test system for the detection of mutagenic nitroarenes in *Salmonella typhimurium* NM3009 having high *O*-acetyltransferase and nitroreductase activities. *Environ Mol Mutagen*. 21: 357-364.
  - 24) Hagiwara Y, Watanabe M, Oda Y, Sofuni T, Nohmi T. (1993): Specificity and sensitivity of *Salmonella typhimurium* YG1041 and YG1042 strains possessing elevated levels of both nitroreductase and acetyltransferase activity. *Mutat Res*. 291: 171-180.
  - 25) Watanabe M, Sofuni T, Nohmi T. (1993): Comparison of the sensitivity of *Salmonella typhimurium* strains YG1024 and YG1012 for detecting the mutagenicity of aromatic amines and nitroarenes. *Mutat Res*. 301: 7-12.
  - 26) Ball LM, Rosser-Duncan P, Boucher MN. (1994): Oxidative and bacterial pathways in metabolic activation of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycyc Arom Compounds* 7: 35-42.

- 27) Nohmi T, Yamada M, Matsui M, Matsui K, Watanabe M, Sofuni T. (1995): Involvement of *umuDC<sub>ST</sub>* genes in nitropyrene-induced -CG frameshift mutagenesis at the repetitive CG sequence in the *hisD3052* allele of *Salmonella typhimurium*. *Mol Gen Genet.* 247: 7-16.
- 28) Oda Y, Yamazaki H, Thier R, Ketterer B, Guengerich FP, Shimada T. (1996): A new *Salmonella typhimurium* NM5004 strain expressing rat glutathione *S*-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/*umu* test system. *Carcinogenesis.* 17: 297-302.
- 29) DeMarini DM, Shelton ML, Bell DA. (1996): Mutation spectra of chemical fractions of a complex mixture: role of nitroarenes in the mutagenic specificity of municipal waste incinerator emissions. *Mutat Res.* 349: 1-20.
- 30) Watanabe T, Takashima M, Kasai T, Hirayama T. (1997): Comparison of the mutational specificity induced by environmental genotoxin nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium his* genes. *Mutat Res.* 394: 103-112.
- 31) Arimochi H, Kinouchi T, Kataoka K, Kuwahara T, Ohnishi Y. (1998): Activation of 1-nitropyrene by nitroreductase increases the DNA adduct level and mutagenicity. *J Med Invest.* 44: 193-198.
- 32) Oda Y, Yamazaki H, Shimada T. (1999): Role of human *N*-acetyltransferases, NAT1 or NAT2, in genotoxicity of nitroarenes and aromatic amines in *Salmonella typhimurium* NM6001 and NM6002. *Carcinogenesis.* 20: 1079-1083.
- 33) Kappers WA, van Och FM, de Groene EM, Horbach GJ. (2000): Comparison of three different *in vitro* mutation assays used for the investigation of cytochrome P450-mediated mutagenicity of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res.* 466: 143-159.
- 34) Yamazaki H, Hatanaka N, Kizu R, Hayakawa K, Shimada N, Guengerich FP, Nakajima M, Yokoi T. (2000): Bioactivation of diesel exhaust particle extracts and their major nitrated polycyclic aromatic hydrocarbon components, 1-nitropyrene and dinitropyrenes, by human cytochromes P450 1A1, 1A2, and 1B1. *Mutat Res.* 472: 129-138.
- 35) Hatanaka N, Yamazaki H, Kizu R, Hayakawa K, Aoki Y, Iwanari M, Nakajima M, Yokoi T. (2001): Induction of cytochrome P450 1B1 in lung, liver and kidney of rats exposed to diesel exhaust. *Carcinogenesis.* 22: 2033-2038.
- 36) Carroll CC, Warnakulasuriyarachchi D, Nokhbeh MR, Lambert IB. (2002): *Salmonella typhimurium* mutagenicity tester strains that overexpress oxygen-insensitive nitroreductases *nfsA* and *nfsB*. *Mutat Res.* 501: 79-98.
- 37) Salamanca-Pinzón SG, Camacho-Carranza R, Hernández-Ojeda SL, Espinosa-Aguirre JJ. (2006): Nitrocompound activation by cell-free extracts of nitroreductase-proficient *Salmonella typhimurium* strains. *Mutagenesis.* 21: 369-374.
- 38) Østergaard TG, Hansen LH, Binderup ML, Norman A, Sørensen SJ. (2007): The *cda* GenoTox assay: a new and sensitive method for detection of environmental genotoxins, including nitroarenes and aromatic amines. *Mutat Res.* 631: 77-84.
- 39) Salamanca-Pinzón SG, Camacho-Carranza R, Hernández-Ojeda SL, Frontana-Uribe BA, Espitia-Pinzón CI, Espinosa-Aguirre JJ. (2010): Correlation of the genotoxic activation and

- kinetic properties of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium nitroreductases SnrA and cnr with the redox potentials of nitroaromatic compounds and quinones. *Mutagenesis*. 25: 249-255.
- 40) Oda Y, Zhang Y, Buchinger S, Reifferscheid G, Yang M. (2012): Roles of human sulfotransferases in genotoxicity of carcinogens using genetically engineered *umu* test strains. *Environ Mol Mutagen*. 53: 152-164.
  - 41) Bonnefoy A, Chiron S, Botta A. (2012): Environmental nitration processes enhance the mutagenic potency of aromatic compounds. *Environ Toxicol*. 27: 321-331.
  - 42) Hakura A, Suzuki S, Satoh T. (1999): Advantage of the use of human liver S9 in the Ames test. *Mutat Res*. 438: 29-36.
  - 43) Watanabe-Akanuma M, Ohta T. (1994): Effects of DNA repair deficiency on the mutational specificity in the *lacZ* gene of *Escherichia coli*. *Mutat Res*. 311: 295-304.
  - 44) Rhenimi LR, Abu-Nasr NF, Yamamoto K. (2008): 1-Nitropyrene efficiently induces mitotic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Radiat Res*. 49: 615-622.
  - 45) Mersch-Sundermann V, Kern S, Wintermann F. (1991): Genotoxicity of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons and related structures on *Escherichia coli* PQ37 (SOS chromotest). *Environ Mol Mutagen*. 18: 41-50.
  - 46) Heflich RH, Thornton-Manning JR, Kinouchi T, Beland FA. (1990): Mutagenicity of oxidized microsomal metabolites of 1-nitropyrene in Chinese hamster ovary cells. *Mutagenesis*. 5: 151-157.
  - 47) Thornton-Manning JR, Smith BA, Beland FA, Heflich RH. (1991): Mutagenesis and DNA adduct formation by 1-nitropyrene in Chinese hamster ovary cells without exogenous metabolic activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 109: 538-546.
  - 48) Eddy EP, Howard PC, McCoy GD, Rosenkranz HS. (1987): Mutagenicity, unscheduled DNA synthesis, and metabolism of 1-nitropyrene in the human hepatoma cell line HepG2. *Cancer Res*. 47: 3163-3168.
  - 49) Durant JL, Busby WF Jr, Lafleur AL, Penman BW, Crespi CL. (1996): Human cell mutagenicity of oxygenated, nitrated and unsubstituted polycyclic aromatic hydrocarbons associated with urban aerosols. *Mutat Res*. 371: 123-157.
  - 50) Matsuoka A, Sofuni T, Miyata N, Ishidate M Jr. (1991): Clastogenicity of 1-nitropyrene, dinitropyrenes, fluorene and mononitrofluorenes in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res*. 259: 103-110.
  - 51) Lafi A, Parry JM. (1987): Chromosome aberrations induced by nitro-, nitroso- and aminopyrenes in cultured Chinese hamster cells. *Mutagenesis*. 2: 23-26.
  - 52) Schehrer L, Regan JD, Westendorf J. (2000): UDS induction by an array of standard carcinogens in human and rodent hepatocytes: effect of cryopreservation. *Toxicology*. 147: 177-191.
  - 53) Mitchell CE, Thomassen DG. (1990): Cytotoxic and transformation responses of rat tracheal epithelial cells exposed to nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons in culture. *Carcinogenesis*. 11: 155-158.
  - 54) West RW, Rowland KL. (1994): *In vitro* transformation potential of *N*-polycyclic aromatic hydrocarbons in rat tracheal epithelial cells. *Toxicol In vitro*. 8: 301-307.



- 55) Ensell MX, Whong WZ, Heng ZC, Nath J, Ong T. (1998): *In vitro* and *in vivo* transformation in rat tracheal epithelial cells exposed to diesel emission particles and related compounds. *Mutat Res.* 412: 283-291.
- 56) Sheu CW, Dobras SN, Rodriguez I, Lee JK, Fu PP. (1994): Transforming activity of selected polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro-derivatives in BALB/3T3 A31-1-1 cells. *Food Chem Toxicol.* 32: 611-615.
- 57) Becher R, Låg M, Schwarze PE, Brunborg G, Sørderlund EJ, Holme JA. (1993): Chemically induced DNA damage in isolated rabbit lung cells. *Mutat Res.* 285: 303-311.
- 58) Martin FL, Cole KJ, Orme MH, Grover PL, Phillips DH, Venitt S. (1999): The DNA repair inhibitors hydroxyurea and cytosine arabinoside enhance the sensitivity of the alkaline single-cell gel electrophoresis ('comet') assay in metabolically-competent MCL-5 cells. *Mutat Res.* 445: 21-43.
- 59) Mori H, Sugie S, Okumura A, Hara A, Kinouchi T, Kataoka K, Ohnishi Y. (1991): Genotoxicity of pyrene oxide and 1-nitropyrene oxides in hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat Res.* 262: 233-238.
- 60) Asare N, Tekpli X, Rissel M, Solhaug A, Landvik N, Lecureur V, Podechard N, Brunborg G, Låg M, Lagadic-Gossmann D, Holme JA. (2009): Signalling pathways involved in 1-nitropyrene (1-NP)-induced and 3-nitrofluoranthene (3-NF)-induced cell death in Hepa1c1c7 cells. *Mutagenesis.* 24: 481-493.
- 61) Martin FL, Cole KJ, Williams JA, Millar BC, Harvey D, Weaver G, Grover PL, Phillips DH. (2000): Activation of genotoxins to DNA-damaging species in exfoliated breast milk cells. *Mutat Res.* 470: 115-124.
- 62) Andersson H, Piras E, Demma J, Hellman B, Brittebo E. (2009): Low levels of the air pollutant 1-nitropyrene induce DNA damage, increased levels of reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells. *Toxicology.* 262: 57-64.
- 63) Kim YD, Ko YJ, Kawamoto T, Kim H. (2005): The effects of 1-nitropyrene on oxidative DNA damage and expression of DNA repair enzymes. *J Occup Health.* 47: 261-266.
- 64) Li S, Wang X, Xu H (2009): Genotoxicity of 1-nitropyrene to human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *J Environ Health.* 26: 383-384. (in Chinese).
- 65) Herreno-Saenz D, Evans FE, Beland FA, Fu PP. (1995): Identification of two  $N^2$ -deoxyguanosinyl DNA adducts upon nitroreduction of the environmental mutagen 1-nitropyrene. *Chem Res Toxicol.* 8: 269-277.
- 66) Mitchell CE, Akkaraju S. (1989): Binding of polycyclic and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons to specific fractions of rat lung chromatin. *Cancer Lett.* 48: 129-134.
- 67) Qu SX, Stacey NH. (1996): Comparison of DNA adduct induction *in vitro* by PAHs and nitro-PAHs in freshly isolated rat hepatocytes. *Toxicol In vitro.* 10: 685-692.
- 68) Roy AK, El-Bayoumy K, Hecht SS. (1989):  $^{32}\text{P}$ -postlabeling analysis of 1-nitropyrene-DNA adducts in female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis.* 10: 195-198.

- 69) King LC, George M, Gallagher JE, Lewtas J. (1994): Separation of <sup>32</sup>P-postlabeled DNA adducts of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons by HPLC. *Chem Res Toxicol.* 7: 503-510.
- 70) Chae YH, Upadhyaya P, Ji BY, Fu PP, El-Bayoumy K. (1997): Comparative metabolism and DNA binding of 1-, 2-, and 4-nitropyrene in rats. *Mutat Res.* 376: 21-28.
- 71) Silvers KJ, Couch LH, Rorke EA, Howard PC. (1997): Role of nitroreductases but not cytochromes P450 in the metabolic activation of 1-nitropyrene in the HepG2 human hepatoblastoma cell line. *Biochem Pharmacol.* 54: 927-936.
- 72) Pusztai Z, Selyes A, Ember I. (1998): Short-term effects of 1-nitropyrene on chromosomes and on oncogene/tumor suppressor gene expression *in vivo*. *Anticancer Res.* 18: 4489-4492.
- 73) Igarashi M, Nagata M, Itoh S, Yamoto T, Tsuda S. (2010): Relationship between DNA damage and micronucleus in mouse liver. *J Toxicol Sci.* 35: 881-889.
- 74) El-Bayoumy K, Chae YH, Rosa JG, Williams LK, Desai D, Amin S, Fiala E. (2000): The effects of 1-nitropyrene, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine and 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in the rat mammary gland and modulation by dietary 1,4-phenylenebis(methylene) selenocyanate. *Cancer Lett.* 151: 7-13.
- 75) El-Bayoumy K, Johnson BE, Roy AK, Upadhyaya P, Partian SJ. (1994): Biomonitoring of nitropolynuclear aromatic hydrocarbons via protein and DNA adducts. Health Effects Institute. Research Report No. 64.
- 76) Smith BA, Korfmacher WA, Beland FA. (1990): DNA adduct formation in target tissues of Sprague-Dawley rats, CD-1 mice and A/J mice following tumorigenic doses of 1-nitropyrene. *Carcinogenesis.* 11: 1705-1710.
- 77) Suzuki J, Meguro S, Morita O, Hirayama S, Suzuki S. (1989): Comparison of *in vivo* binding of aromatic nitro and amino compounds to rat hemoglobin. *Biochem Pharmacol.* 38: 3511-3519.
- 78) van Bekkum YM, Scheepers PT, van den Broek PH, Velders DD, Noordhoek J, Bos RP. (1997): Determination of hemoglobin adducts following oral administration of 1-nitropyrene to rats using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 701: 19-28.
- 79) Denda A, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, Eimoto H, Konishi Y, Sato S. (1989): Induction of rat liver  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase-positive foci by oral administration of 1-nitropyrene. *Cancer Lett.* 45: 21-26.
- 80) Ohgaki H, Matsukura N, Morino K, Kawachi T, Sugimura T, Morita K, Tokiwa H, Hirota T. (1982): Carcinogenicity in rats of the mutagenic compounds 1-nitropyrene and 3-nitrofluoranthene. *Cancer Lett.* 15: 1-7.
- 81) Ohgaki H, Hasegawa H, Kato T, Negishi C, Sato S, Sugimura T. (1985): Absence of carcinogenicity of 1-nitropyrene, correction of previous results, and new demonstration of carcinogenicity of 1,6-dinitropyrene in rats. *Cancer Lett.* 25: 239-245.
- 82) Hirose M, Lee MS, Wang CY, King CM. (1984): Induction of rat mammary gland tumors by 1-nitropyrene, a recently recognized environmental mutagen. *Cancer Res.* 44: 1158-1162.

- 83) Imaida K, Lee MS, Land SJ, Wang CY, King CM. (1995): Carcinogenicity of nitropyrenes in the newborn female rat. *Carcinogenesis*. 16: 3027-3030.
- 84) Maeda T, Izumi K, Otsuka H, Manabe Y, Kinouchi T, Ohnishi Y. (1986): Induction of squamous cell carcinoma in the rat lung by 1,6-dinitropyrene. *J Natl Cancer Inst*. 76: 693-701.
- 85) Imaida K, Hirose M, Tay L, Lee MS, Wang CY, King CM. (1991): Comparative carcinogenicities of 1-, 2-, and 4-nitropyrene and structurally related compounds in the female CD rat. *Cancer Res*. 51: 2902-2907.
- 86) El-Bayoumy K, Hecht SS, Sackl T, Stoner GD. (1984): Tumorigenicity and metabolism of 1-nitropyrene in A/J mice. *Carcinogenesis*. 5: 1449-1452.
- 87) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, Dooley KL, Fu PP, Han-Hsu H, Beland FA, Kadlubar FF. (1986): Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz[a]anthracene, chrysene and benzo[a]pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis*. 7: 1317-1322.
- 88) Mori H, Morishita Y, Sugie S, Tanaka T, Kojima T, Suzui M, Kataoka K, Kinouchi T, Ohnishi Y. (1992): Carcinogenicity examination of 1-nitropyrene oxides and related chemicals: lack of their tumorigenic effects in a newborn mice assay. *J Toxicol Sci*. 17: 235-241.
- 89) California EPA(1994): Benzo[a]pyrene as a toxic air contaminant. Part B. Health assessment.
- 90) IARC (2013): 1-nitropyrene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.105. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes: 621-688.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) 環境省データ

1. 環境省 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験
2. 環境省 (2006) : 平成 17 年度 生態影響試験

##### 2) 国立環境研究所 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

##### 3) その他

2015151 : Onduka, T., D. Ojima, A. Kakuno, K. Mochida, K. Ito, J. Koyama, and K. Fujii (2012): Nitrated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Marine Environment: Acute Toxicities for Organisms at Three Trophic Levels. *Jpn. J. Environ. Toxicol.* 15(1): 1-10.

2019208 : Onduka T., D. Ojima, K. Ito, K. Mochida, M. Ito, J. Koyama, and K. Fujii (2017): Photo-induced Toxicity and Oxidative Stress Responses in *Tigriopus japonicus* Exposed to Nitro-polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Artificial Light. *Chemosphere*, 169: 596-603.