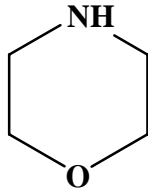


[8] テトラヒドロ-1,4-オキサジン

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： テトラヒドロ-1,4-オキサジン
(別の呼称：モルホリン)
CAS 番号：110-91-8
化審法官報告示整理番号：5-859
化管法政令番号：
RTECS 番号：QD6475000
分子式：C₄H₉NO
分子量：87.12
換算係数：1 ppm = 3.56 mg/m³(気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質はアンモニア臭のある吸湿性の液体である¹⁾。

融点	-4.9°C ²⁾
沸点	128°C (760 mmHg) ²⁾
密度	1.0005 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	10.1 mmHg (=1.35×10 ³ Pa) (25°C) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.86 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	8.49 (25°C) ³⁾
水溶性 (水溶解度)	自由混和 ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 0%、TOC 4.0%、GC※ (試験期間：2 週間、被験物質濃度：100 mg/L、 活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾
(備考：※負の値を得た。)
<u>化学分解性</u>
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：140×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec)(AOPWIN ⁷⁾ により計算)
半減期：0.47～4.7 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ～3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁸⁾ と仮定して 計算)

生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される物質⁹⁾）

生物濃縮係数（BCF）：

<0.3～(0.65)（試験生物：コイ、試験期間：6週間、被験物質設定濃度：5 mg/L）⁶⁾

<2.8(試験生物：コイ、試験期間：6週間、被験物質濃度：0.5 mg/L)⁶⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数（Koc）：5.1(PCKOCWIN¹⁰⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の国内生産量は、平成8～15年では1,000～1,500t/年（推定）とされている¹¹⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、溶剤（ゴム、染料、レジン、ワックス、セラミックス等用）、乳化剤原料 [ポリッシュ(車両、床、皮革)、化粧クリーム、シャンプー、紙コーティング、塗料、殺虫剤、除草剤等用]、Soluble Oil 原料(工作機械の潤滑油、冷却剤用)、防錆剤（蒸気ボイラー、加熱器機等用）、触媒（ポリウレタンフォーム用）とされている¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

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

(1) 環境中への排出量

テトラヒドロ-1,4-オキサジン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移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	土壌	大気/水/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.3	0.0	0.0	0.1
水	27.9	99.8	22.1	47.6
土壌	71.8	0.0	77.9	52.2
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

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

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02 ¹⁾	0.02	0/17	全国	1994～1995	2
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.28	0.34	<0.28	2.2	0.28	1/8	全国	1994	2
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.28	<0.28	<0.28	0.52	0.28	2/8	全国	1994	2

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	0.0050	0.0147	<0.0024	0.0377	0.0024	4/7	全国	1994	2
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	0.0029	0.0074	<0.0024	0.0373	0.0024	4/8	全国	1994	2

注：1) 統一検出下限値未満の値として最大 $0.0028 \mu\text{g/m}^3$ が得られている。

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m^3 、2L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気 一般環境大気	$0.02 \mu\text{g/m}^3$ 未満程度 (1994~1995)	$0.006 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	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	$0.28 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (1994)	$0.011 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	$0.02 \mu\text{g/m}^3$ 未満程度 (1994~1995) ($0.0028 \mu\text{g/m}^3$ が得られている)	$0.006 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 ($0.0008 \mu\text{g/kg/day}$ が得られている)
	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	$2.2 \mu\text{g/L}$ 程度(1994)	$0.088 \mu\text{g/kg/day}$ 程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入暴露の予測最大暴露濃度は、一般環境大気のデータから $0.02 \mu\text{g/m}^3$ 未満程度となった。

経口暴露の予測最大暴露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると $0.088 \mu\text{g/kg/day}$ 程度であった。本物質は生物への濃縮性が無い又は低いと判断されていることから³⁾、本物質の環境に起因する食物経由の暴露量は小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日暴露量

媒体		平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	<u>0.006</u>	<u>0.006</u>
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.011</u>	0.088
食物			
土壌			
経口暴露量合計		<u>0.011</u>	0.088
総暴露量		<u>0.017</u>	<u>0.088+0.006</u>

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

2) 総暴露量は、吸入暴露として一般環境大気を用いて算定したものである。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 2.2 µg/L 程度、同海水域では 0.52 µg/L 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	0.28 µg/L 未満程度 (1994)	2.2 µg/L 程度 (1994)
海水	0.28 µg/L 未満程度 (1994)	0.52 µg/L 程度 (1994)

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

本物質は速やかに体内に吸収され、主に未変化のままで速やかに尿中に排泄される。

ラットに本物質の塩酸塩 500 mg/kg を強制経口投与あるいは 250 mg/kg を静脈内投与した結果、24 時間以内に投与量の 85~88% が尿中に、0.02~0.06% が糞中に排泄され、72 時間では尿中に 91%、糞中に 0.08~0.14% 排泄されたが、すべて未変化体であった。また、ラットに ^{14}C でラベルした本物質の塩酸塩 200 mg/kg を強制経口投与あるいは 150 mg/kg を静脈内投与した結果、放射活性は広く体内に分布したが、小腸を除いた臓器での分布は少なく、消失も速やかで、24 時間以内に投与量の約 90% が未変化のままで尿中に排泄された¹⁾。

本物質及びそのオレイン酸塩をラットに 125~250 mg/kg 強制経口投与した結果、本物質では 2 時間後に小腸、血液、肝臓、腎臓で最高濃度がみられ、24 時間後の残留はこれらに胃を含めた 5 臓器で投与量の 2.3% であったが、オレイン酸塩の場合には血中最高濃度は 6 時間後にみられ、24 時間後にも胃で 2.8%、小腸で 5% が残留していた。また、尿中へは本物質の場合に 24 時間で投与量の 77.5%、48 時間で 91.9%、156 時間で 92.8%、同様にオレイン酸塩では 64.1%、76.9%、90.8% が未変化のままで排泄され、糞中へは 156 時間でそれぞれ 1.4%、6.6% と少なかった²⁾。

一方、ラット、ハムスター、モルモットに ^{14}C でラベルした本物質 125 mg/kg を腹腔内投与した結果、血中放射活性の半減期はそれぞれ 115、120、300 分で、モルモットで有意に遅かった。これらの動物では 24 時間で約 80% の放射活性が尿中へ排泄されたが、ラット及びハムスターでは尿中放射活性の 99% が未変化体で、*N*-メチルモルホリンがわずかに検出されたただけであったのに対し、モルモットでは尿中放射活性の 20% が *N*-メチルモルホリン-*N*-オキシドであり、*N*-メチル化に続いて *N*-酸化により代謝されることが示された³⁾。

ウサギに 890 mg/m³ を 5 時間吸入させたところ、本物質は尿 (324 mg/L)、腎臓 (118 mg/kg) で高かったが、他の臓器や血液、胆汁、糞では 40 mg/kg(mg/L) 以下であった⁴⁾。また、ウサギに ^{14}C でラベルした本物質 435 mg/kg を静脈内投与した結果、血清蛋白との有意な結合はみられず、尿中に投与量の 90% が未変化体として排泄された。血中濃度に対する臓器中濃度の比は 30 分後に肺で 2.2、肝臓で 2.0、腎臓の皮質で 6.6、髄質で 15.3 であり、905 mg/m³ を 5 時間吸入させた場合の肺 (1.4)、肝臓 (1.3) の値と同程度であった。3 時間で投与量の 0.6% が胆汁中に、43% が尿中に排泄され、 NH_4Cl を添加した飲水を 3 日間与えて尿の pH を 7.8~7.9 から 7.1~7.2 に下げると、尿中への排泄速度は有意に増加した⁵⁾。

濃縮された本物質は容易にヒトの皮膚を浸透する。また、ヒトではほとんどが未変化体で尿中に排泄される⁶⁾。

なお、本物質は亜硝酸塩などの窒素酸化物と反応して発がん性のある *N*-ニトロソモルホリンに変化することが知られており、ヒトでは種々の組織や唾液などの分泌液、胃液で検出されている。しかし、この反応は pH の影響を受けるだけでなく、食品などに含まれる種々の物質によって促進あるいは阻害され、体内細菌の作用をも受けることが報告されている⁷⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁸⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,450 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	525 mg/kg
モルモット	経口	LDLo	100 mg/kg
マウス	経口	TDL ₀	1,200 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	8,000 ppm [28,500 mg/m ³] (8hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	1,320 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	500 µL/kg

注：（ ）内の時間は暴露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。吸入すると灼熱感、咳、息苦しさ、息切れが現れ、数時間遅れて肺水腫を起こすことがある。皮膚に付くと発赤、痛み、熱傷、水疱を起こすことがあり、目に入ると発赤、痛み、かすみ目、重度の熱傷を起こし、摂取すると腐食性を示して腹痛、灼熱感、咳、下痢、吐気、ショックあるいは虚脱、嘔吐を生じる⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) ラット（系統等不明）20匹を1群とし、0、160、320、800 mg/kg/day を30日間強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 以上の群でそれぞれ8匹、8匹、19匹が死亡し、800 mg/kg/day 群では20日目の時点で既に10匹が死亡した。160 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した肝臓、腎臓、胃粘膜の壊死がみられ、800 mg/kg/day 群では体重減少、嗜眠もみられた¹⁰⁾。この結果から、LOAELは160 mg/kg/day であった。

イ) モルモット（系統等不明）20匹を1群とし、0、90、180、450 mg/kg/day を30日間強制経口投与した結果、90 mg/kg/day 以上の群でそれぞれ3匹、12匹、16匹が死亡し、90 mg/kg/day 群の肝臓、腎臓で混濁腫脹を含む軽度の変性、180 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した肝臓、腎臓、胃の壊死がみられた¹⁰⁾。この結果から、LOAELは90 mg/kg/day であった。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各10匹を1群とし、本物質のオレイン酸塩を0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5%の濃度で飲水に添加し（本物質換算で約0、70、140、200、400、700 mg/kg/day）、91日間投与した結果、0.6%群の雄で尿比重、雌で血中尿素窒素の有意な増加、1.25%以上の群の雌で尿比重、雄で血中尿素窒素、雌雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、2.5%群の雌雄で体重増加の抑制傾向、近位尿細管で軽度の混濁腫脹がみられたが、尿細管で壊死はみられなかった¹¹⁾。この結果から、NOELは0.3%（140 mg/kg/day）であった。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、本物質のオレイン酸塩を0、0.25、1%の濃度で飲水に添加し（本物質換算で雄0、50～140、280～500 mg/kg/day、雌0、70～170、210～570 mg/kg/day）、96週間投与した結果、0.25%以上の群の雌及び1%群の雄で体重増加の有意な抑制、1%群の雄で血中尿素窒素及び前胃扁平上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、1%群の雌雄で心臓重量、雌で肝臓重量の有意な減少を認め、0.25%群の雌で腎臓重量は有意に増加したが、1%群の雌で腎臓重量は有意な減少を示した。一方、0.25%群の雄

では何ら有意な変化はみられなかった¹²⁾。この結果から、LOAELは雌の0.25%（平均で90 mg/kg/day）であった。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、82、340、920 mg/m³を 7、13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、920 mg/m³群では 1 週間後には鼻や口の周りに赤味があった排泄物や流涎が観察されるようになり、7 週間後には顎甲介で限局性びらん及び扁平上皮化生の増加、ハーダー腺の分泌亢進がみられ、13 週間後にはほとんどのラットで鼻甲介及び顎甲介に加えて鼻中隔、鼻腔前部でもこれら傷害の進行を認め、慢性肺炎の進行もあったが、体重や臓器重量、血液の検査で有意な影響はなかった。この他には、投与に関連した影響として 13 週間後に 340 mg/m³群の雌 10 匹中 2 匹で鼻腔に限局性壊死及び壊死性細胞破片がみられた¹³⁾。この結果から、NOAEL は 82 mg/m³（暴露状況で補正：15 mg/m³）であった。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、36、180、540 mg/m³を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、180 mg/m³以上の群（主に 540 mg/m³群）で眼及び皮膚、粘膜への刺激性がみられ、限局性の皮膚の壊死、流涙、尿による被毛の汚れの発生率は用量に依存して増加した。また、主に 540 mg/m³群の鼻腔内で鼻甲介上皮の炎症及び過形成、鼻甲介骨の壊死、眼で血管新生及び角膜上皮過形成の有無にかかわらず角膜炎、水腫、剥離、瘢痕化、潰瘍の発生率に増加を認め、鼻甲介骨壊死の発生率は雄の 180 mg/m³群でも有意であった。しかし、各群の生残率や体重増加、臓器重量等に影響はなかった^{14,15)}。この結果から、NOAEL は 36 mg/m³（暴露状況で補正：6.4 mg/m³）であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質のオレイン酸塩を 0、0.25、1%の濃度で飲水に添加し（本物質換算で雄 0、50～140、280～500 mg/kg/day、雌 0、70～170、210～570 mg/kg/day）、96 週間投与した結果、睾丸や子宮等の生殖器官に影響はみられなかった¹²⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、36、180、540 mg/m³を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、睾丸や子宮等の生殖器官に影響はみられなかった¹⁴⁾。

ウ) Wistar ラット雌 21 匹を 1 群とし、本物質のオレイン酸塩 0、234、468、936 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、母ラットでは 234 mg/kg/day 以上の群で鼻汁及び鼻周囲の汚れ、468 mg/kg/day 以上の群で流涎の発生率に有意な増加を認めたが、これらの症状は何れも翌朝までに回復した。また、黄体数、着床数及び着床率、胎仔の生存数や性比、体重、胚・胎仔死亡率、外表及び骨格系、内臓系の奇形発生率に有意な変化を認めなかった。この結果から、母ラットで LOAEL は 234 mg/kg/day（本物質換算で 55 mg/kg/day）、胎仔で NOAEL は 936 mg/kg/day（本物質換算で 220 mg/kg/day）であった¹⁶⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 20 分間の暴露では、0.036 mg/m³でボランティアの半数が、0.5 mg/m³では全員が臭いを感知し、不快な生臭さがあったと報告されている¹⁷⁾。

イ) 自ら 43,000 mg/m³を 1 分間暴露すると、鼻が刺激され、1.5 分後には咳が出た。純粋な本物質のピペット操作では激しい咽頭痛が起こり、粘膜が赤くなったが、これらの症状は暴

露を止めるとなくなった。また、純粋な本物質を指先に塗ると上爪皮及び爪下皮のひび割れ、刺すような激しい痛みを引き起こしたが、40倍に希釈した溶液では軽度の刺激を感じただけであった¹⁰⁾。

ウ) 低濃度の本物質やエチルモルホリン、メチルモルホリン及びその他のアミン類を触媒として用いていた職場の労働者で、視野がぼやけたり、光源の周りに虹輪が持続して見えるといった視覚障害が報告されており、暴露後30～90分間に影響が現れ、作業終了後4～6時間継続する^{18, 19)}。ある職場では、本物質を含む発泡材料を保管するようになってから同じ部屋の労働者全員(8人)に影響が現れるようになり、特に作業の終了時に目立った。帰宅時の車両運転に支障がみられたことを除けば深刻な症状ではなく、角膜の水腫による影響¹⁸⁾とされているが、診断の結果、少数の労働者で軽度の結膜感染症がみられただけで、角膜の水腫や変性は認めなかったとする報告もある¹⁹⁾。なお、本物質及びその他の物質の職場濃度についての報告はなかった。

エ) 産業上、皮膚及び気道刺激の例が若干報告されているが、慢性障害例は報告されていない²⁰⁾。

オ) 18才から65才の女性ボランティア320人を対象に、本物質を1%程度含む化粧品のマスカラについて行われたパッチテストでは、316人が陰性で、4人に陽性反応がみられたが、これらは非特異的なもの、あるいは試験手順(閉鎖法)が原因と考えられる刺激によるもので、マスカラは刺激物質でも感作物質でもないことが示された。また、同様に本物質を含むマスカラ、睫のコンディショナー、眼の周りの化粧落としについて各50～100人の女性ボランティアに使用させながら実施したパッチテストでは、チャコール系のマスカラで軽度の灼熱感、若干の痒み、軽度の刺激を訴える者が各3人あったが、これらは不適切な使用によって眼に入り、軽度の刺激を生じたものであった²¹⁾。

(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 (1991年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH (1996年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{22, 23)}、ラット初代培養肝細胞で不定期 DNA 合成²⁴⁾を誘発しなかったが、代謝活性化系非存在下のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異の弱い誘発、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) で細胞形質転換がみられた²⁵⁾。本物質の脂肪酸塩ではネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{22, 23)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常を誘発しなかった²³⁾。

in vivo 試験系では、マウス宿主経路法で陰性であり^{26, 27)}、妊娠 11 日目または 12 日目に強制経口投与した妊娠ハムスターの胎仔で染色体異常、小核、細胞形質転換、遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁸⁾。また、ロシアの工場で平均 0.54~0.93 mg/m³、最大 0.74~2.14 mg/m³ の暴露を 3~10 年間受けた労働者 24 人を対象に、同じ街で職業的に化学物質の暴露を受けていない同人数を対照群として末梢血リンパ球を調査した結果、何らかの異常は対照群で 1.61±0.2%、暴露群で 2.08±0.2%にみられ、染色体欠失は対照群で 0.69±0.2%、暴露群で 0.86±0.2%にみられた。なお、ロシアの遺伝医学研究所のデータベース (437 人分) から求めた末梢血リンパ球異常の発生率は 1.19%であり、対照群の発生率はこれよりも高かった²⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

受胎後から 0、0.1%の濃度で添加した餌 (約 0、67 mg/kg/day) を投与して育てた Sprague-Dawley ラットの F₁、F₂ (対照群 156 匹、0.1%群 104 匹) では、生存期間の中央値は対照群で 109 週間、0.1%群で 117 週間であり、0.1%群の 3 匹に肝細胞がん、2 匹に肺血管肉腫、2 匹に悪性脳神経膠腫がみられたが、対照群でこれら腫瘍の発生はなかった^{30, 31)}。

受胎後から 0、0.1%の濃度で添加した餌を投与して生後 110 週まで育てた Syrian Golden ハムスターの F₁ (対照群 23 匹、0.1%群 22 匹) では、生存期間の中央値は対照群で 72 週間、0.1%群で 68 週間であり、対照群の 1 匹に肝細胞がん、4 匹に肝血管肉腫がみられたが、0.1%群でこれら腫瘍の発生はなかった³¹⁾。

上記の Sprague-Dawley ラット、Syrian Golden ハムスターと同様にして 0.005、0.1%の濃度で添加した餌に亜硝酸ナトリウムを 0.1%加えて投与した実験では、両群のラットで肝細胞がん、肝血管肉腫、肺血管肉腫、0.1%群のハムスターで肝細胞がんの発生率に有意な増加を認めた。これは、本物質が亜硝酸塩などの窒素酸化物と反応して発がん性のある N-ニトロソモルホリンを生成した結果と考えられている^{30, 31)}。

B6C3F₁ マウス雌雄 50 匹を 1 群とし、本物質のオレイン酸塩を 0、0.25、1%の濃度で飲水に添加して 96 週間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生率増加はみられなかった¹²⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄 70 匹を 1 群とし、0、36、178、534 mg/m³ を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、投与に関連した腫瘍の発生率増加はみられなかった¹⁴⁾。

○ 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。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

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

経口暴露については、中・長期毒性エ) のマウスの試験から得られた LOAEL 90 mg/kg/day (体重増加の抑制) を LOAEL であるために 10 で除した 9 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、中・長期毒性カ) のラットの試験から得られた NOAEL 36 mg/m³ (鼻甲介骨の壊死) を暴露状況で補正した 6.4 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	9 mg/kg/day	マウス
	公共用水域淡水	0.011 µg/kg/day 未満程度	0.088 µg/kg/day 程度		

経口暴露については、公共用水域淡水を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 0.011 µg/kg/day 未満程度、予測最大暴露量は 0.088 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 9 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 10,000 となる。なお、環境に起因する食物経由の暴露量は少ないと推定されているため、その暴露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

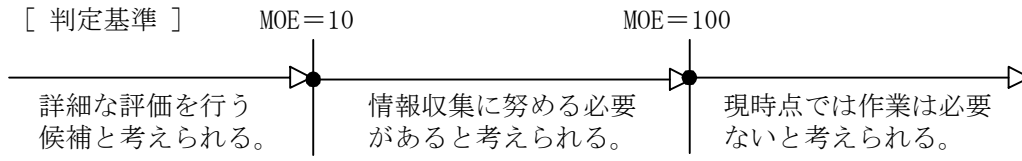
したがって、本物質の経口暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.02 µg/m ³ 未満程度	0.02 µg/m ³ 未満程度	6.4 mg/m ³	ラット
	室内空気	—	—		

吸入暴露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均暴露濃度、予測最大暴露濃度はともに 0.02 µg/m³ 未満程度であった。無毒性量等 6.4 mg/m³ と予測最大暴露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 32,000 超となる。

したがって、本物質の一般環境大気の吸入暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント/ 影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			文献 No.
								a	b	c	
藻類		○	5,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	5			○	1)-56363
		○	5,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	4			○	1)-56363
		○	5,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			○	1)-56363
	○		28,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	○			1)-5089
		○	30,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	○			3) ^{*3}
		○	30,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	○			2)
		○	50,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			○	1)-56363
	○		51,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	○			2)
	○		58,400	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	○			3) ^{*3}
		○	80,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			○	1)-56363
甲殻類		○	5,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			2)
		○	44,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	○			2)
		○	119,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	IC ₅₀ IMM	1		○		1)-5089
魚類	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	○			2) ^{*4}
	○		180,000 ^{*1}	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-5089
	○		350,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-863
	○		367,000	<i>Chelon engeli</i>	ボラ科	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-6028
	○		380,000 ^{*2}	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-5089
	○		400,000	<i>Menidia beryllina</i>	トウゴロウイワシ科	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-863
	○		467,000	<i>Gambusia affinis</i>	カダヤシ科	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-6028
	○		>1,000,000	<i>Tilapia sp.</i>	カワスズメ科	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-6028
その他	○		75,440	<i>Rana ridibunda</i>	アカガエル科	LC ₅₀ MOR	1	○			1)-15315

毒性値 (太字) : PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 算出の根拠として採用されたもの

信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク (a, b まで採用)

a : 毒性値は信頼できる、b : 毒性値はある程度信頼できる、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明
エンドポイント

- EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
 LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) : 最小影響濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、
 影響内容
 GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
 REP (Reproduction) : 繁殖、再生産
 () 内 : 試験結果の算出法
 AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)
 RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)
 *1 軟水を用いた試験から得られた毒性値
 *2 硬水を用いた試験から得られた毒性値
 *3 文献²⁾をもとに、試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したもの
 *4 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毒性の有無を調べる試験)

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

1) 藻類

Calamari ら¹⁾⁻⁵⁰⁸⁹は米国 EPA の試験方法(1971)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) を用いて生長阻害試験を行った。被験物質の実測濃度の変化は設定濃度の 10%以下であり、設定濃度に基づく 96 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 28,000 μg/L であった。

また環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は開放系で行われた。設定試験濃度は 0、5.29、9.53、17.1、30.9、55.6、100 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は、暴露終了時においても設定濃度の 92.1~99.0%が維持されており、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 30,900 μg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* を用いて急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われた。設定試験濃度は 0、18.8、37.5、75.0、150、300 mg/L (公比 2.0) であり、試験溶液の調製には脱塩素水が用いられた。被験物質の実測濃度は暴露終了時においても設定濃度の 102~107%であり、48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は設定濃度に基づき 44,500 μg/L であった。

また環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(週 3 回換水)で行われた。設定試験濃度は 0、2.5、5.0、10、20、40 mg/L (公比 2.0) であり、試験溶液の調製には脱塩素水が用いられた。被験物質の実測濃度は常に設定濃度の 94~110%であり、21 日間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 5,000 μg/L となった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* を用いて急性毒性試験を GLP 試験として実施した。この試験は半止水式(48 時間換水)で行われ、限

度試験（設定試験濃度 100 mg/L）であった。試験溶液の調製には脱塩素水が用いられた。被験物質暴露によるメダカの死亡率は 0%、対照区の死亡率も 0%であった。被験物質の実測濃度は 48 時間後においても設定濃度の 95.8%であり、96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

4) その他

Ozmen ら¹⁾⁻¹⁵³¹⁵ はアカガエル科 *Rana ridibunda* の急性毒性試験を行った。試験は止水式で実施され、設定試験濃度は 0、24.13、41.02、50.0、69.73、100 mg/L であった。試験溶液の調製には試験用水として天然水（硬度 17.1 mg/L as CaCO₃）が、助剤としてエタノールが用いられた。設定濃度に基づく 24 時間半数致死濃度（LC₅₀）は 75,440 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

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

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；96 時間 EC ₅₀	28,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害；48 時間 EC ₅₀	44,500 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
その他	<i>Rana ridibunda</i>	24 時間 LC ₅₀	75,440 µg/L

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

これらの毒性値のうちその他の生物を除いた最も低い値（藻類の 28,000 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 280 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	30,900 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	5,000 µg/L

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

2 つの毒性値の低い方の値（甲殻類の 5,000 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 50 µg/L が得られた。

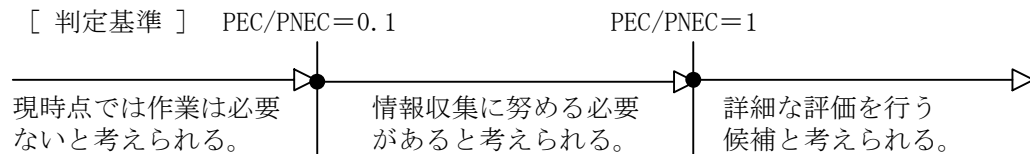
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 50 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.28 µg/L 未満程度 (1994)	2.2 µg/L 程度 (1994)	50 µg/L	0.04
公共用水域・海水	0.28 µg/L 未満程度 (1994)	0.52 µg/L 程度 (1994)		0.01

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.28 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域では 2.2 µg/L 程度、海水域では 0.52 µg/L 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、淡水域では 0.04、海水域では 0.01 となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 9 共立出版 : 304.
- 2) Lide, D.R. ed. (2002-2003): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 3-211.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 203..
- 4) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 10.
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 6) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.6.01 現在)
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 8) 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.
- 9) 通産省公報 (1979.12.20)
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66 .
- 11) 化学工業日報社(1998) : 13398 の化学商品; 化学工業日報社(1999) : 13599 の化学商品; 化学工業日報社(2000) : 13700 の化学商品; 化学工業日報社(2001) : 13901 の化学商品; 化学工業日報社(2002) : 14102 の化学商品; 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品
- 12) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品

(2) 暴露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.3.11.
- 2) 環境庁環境保健部環境安全課(1995) : 平成7年版化学物質と環境
- 3) 通産省公報 (1979.12.20)

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Tanaka, A., T. Tokieda, S. Nambaru, M. Osawa and T. Yamaha (1978): Excretion and distribution of morpholine salts in rats. J. Food Hyg. Soc. 19: 329-334.
- 2) 大西孝司 (1984): 食品添加物 Morpholine (脂肪酸塩) の突然変異原性に関する研究, 日本衛生学会誌, 39: 729-748.
- 3) Sohn, O.S., E.S. Fiala, C.C. Conaway and J.H. Weisburger (1982): Metabolism and disposition of morphine in the rat, hamster, and guinea pig. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64: 486-491.
- 4) Tombropoulos, E.G. (1979): Micromethod for the gas chromatographic determination of morpholine in biological tissues and fluids. J. Chromatogr. 164: 95-99.

- 5) Van Stee, E.W., P.C. Wynns and M.P. Moorman (1981): Distribution and disposition of morpholine in the rabbit. *Toxicology*. 20: 53-60.
- 6) Trochimowicz, H.J., G.L. Kennedy, Jr. and N.D. Krivanek (1994): Heterocyclic and Miscellaneous Nitrogen Compounds. In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed., Vol.V, G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons.
- 7) IPCS (1996): Environmental health criteria 179, Morpholine.
- 8) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 9) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0302. Morpholine
- 10) Shea, T.E. (1939): The acute and subacute toxicity of morpholine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21: 236-245.
- 11) Shibata, M., Y. Kurata, S. Tamano, T. Ogiso, S. Fukushima and N. Ito (1987): 13-week subchronic toxicity study with morpholine oleic acid salt administered to B6C3F₁ mice. *J. Toxicol. Environ. Health*. 22: 187-194.
- 12) Shibata, M., Y. Kurata, T. Ogiso, S. Tamano, S. Fukushima and N. Ito (1987): Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies of morpholine oleic acid salt in B6C3F₁ mice. *Food Chem. Toxicol.* 25: 569-574.
- 13) Conaway, C.C., W.B. Coate and R.W. Voelker (1984): Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 465-472.
- 14) Harbison, R.D., D.J. Marino, C.C. Conaway, L.F. Rubin and J. Gandy (1989): Chronic morpholine exposure of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 491-507.
- 15) Hazelton Laboratories America, Inc.(1986): Two-year chronic inhalation study of morpholine in rats. Final report. OTS0200636-1.
- 16) 酒見和枝, 宇佐見誠, 紅林秀雄, 大野泰雄 (2000):モルホリン脂肪酸塩のラットを用いた経口投与による催奇形性試験. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 118: 50-54.
- 17) Hellman, T.M. and F.H. Small (1974): Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 24: 979-982.
- 18) Mastromatteo, E. (1965): Recent occupational health experiences in Ontario. *J. Occup. Med.* 7: 502-511.
- 19) Jones, W.T. and M.D. Kipling (1972): Glauropsia--blue-grey vision. *Br. J. Ind. Med.* 29: 460-461.
- 20) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
- 21) Cosmetic Ingredient Review (1989): Final report on the safety assessment of morpholine. *J. Am. Colloq. Toxicol.* 8: 707-748.
- 22) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and A. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutat.* : 3-142.
- 23) Ishidate, M., Jr, T. Sofuni, K. Yoshikawa, M. Hayashi, T. Nohmi, M. Sawada and A. Matsuoka (1984): Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food chem. Toxicol.* 22: 623-636.

- 24) Conaway, C.C., C. Tong and G.M. Williams (1984): Evaluation of morpholine, 3-morpholine, and *N*-substituted morpholines in the rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat. Res.* 136: 153-157.
- 25) Conaway, C.C., B.C. Myhr, J.O. Rundell and D.J. Brusick (1982): Evaluation of morpholine, piperazine and analogues in the L5178Y mouse lymphoma assay and BALB/3T3 transformation assay (Abstract No. Dg-7). *Environ. Mutagen.* 4: 390.
- 26) Braun, R., J. Schöneich and D. Ziebarth (1977): *In vitro* formation of *N*-nitroso compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. *Cancer Res.* 37: 4572-4579.
- 27) Edwards, G., W.-Z. Whong and N. Speciner (1979): Intrahepatic mutagenesis assay a sensitive method for detecting *N*-nitrosomorpholine and *in vivo* nitrosation of morpholine. *Mutat. Res.* 64: 415-423.
- 28) Inui, N., Y. Nishi, M. Taketomi, M. Mori, M. Yamamoto, T. Yamada and A. Tanimura (1979): Transplacental mutagenesis of products formed in the stomach of golden hamsters given sodium nitrite and morpholine. *Int. J. Cancer.* 24: 365-372.
- 29) Katosova, L.D., V.N. Fomenko and L.N. Davydenko (1991): Results of cytogenetic examination of workers exposed to morpholine. *Gig. Tr. prof. Zabol.* 6: 35-36. (in Russian).
- 30) Newberne, P.M. and R.C. Shank (1973): Induction of liver and lung tumours in rats by the simultaneous administration of sodium nitrite and morpholine. *Food Cosmet. Toxicol.* 11: 819-825.
- 31) Shank, R.C. and P.M. Newberne (1976): Dose-response study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 1-8.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

863 : Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski, and E. Rider (1977): The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. *J.Hazard.Mater.* 1(4):303-318.

5089 : Calamari, D., R.D. Gasso, S. Galassi, A. Provini, and M. Vighi (1980): Biodegradation and Toxicity of Selected Amines on Aquatic Organisms. *Chemosphere* 9(12):753-762.

6028 : McCain, J.C.Jr. (1976): The Toxicity of Selected Chemicals Used in Power Generating Stations to Hawaiian Fishes. Sea Grant Tech.Report UNIH-SeaGrant-TR-77-01, National Oceanic & Atmospheric Admin., Rockville, MD :17 p.(U.S.NTIS PB-262437).

15315 : Ozmen, M., S. Sener, A. Mete, and H. Kucukbay (1999): In Vitro and In Vivo Acetylcholinesterase-Inhibiting Effect of New Classes of Organophosphorus Compounds. *Environ.Toxicol.Chem.* 18(2):241-246.

56363 : Millington, L.A., K.H. Goulding, and N. Adams (1988): The Influence of Growth Medium Composition on the Toxicity of Chemicals to Algae. *Water Res.* 22(12):1593-1597.

2) 環境庁 (1997) : 平成 8 年度 生態影響試験

3) (独) 国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書