

[9] ニトログリセリン

本物質は、第4次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

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：ニトログリセリン

(別の呼称：三硝酸グリセリン、硝酸グリセロール)

CAS 番号：55-63-0

化審法官報公示整理番号：2-1574

化管法政令番号：1-313

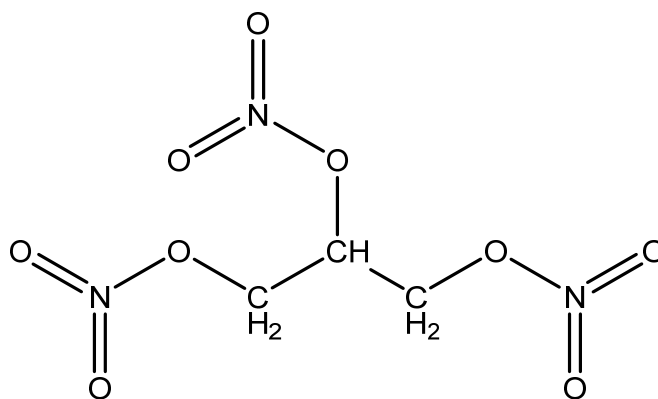
RTECS 番号：QX2100000

分子式：C₃H₅N₃O₉

分子量：227.09

換算係数：1 ppm = 9.29 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で、揮発性物質である¹⁾。

融点	12.8℃ ²⁾ 、2.8℃ (不安定型) ³⁾ 、13.5℃ (安定型) ³⁾ 、13.5℃ ⁴⁾ 、3℃ ⁵⁾ 、13℃ ⁵⁾
沸点	218℃ (爆発) ²⁾ 、218℃ (爆発、50~60℃で分解) ³⁾ 、125℃ (2.00 mmHg) ⁴⁾ 、260℃ (爆発) ⁵⁾
密度	1.5931 g/cm ³ (20℃) ²⁾ 、1.60 g/cm ³ ⁵⁾
蒸気圧	4×10 ⁻⁴ mmHg (=0.05 Pa) (25℃) ²⁾ 、2.6×10 ⁻⁴ mmHg (=0.035 Pa) (20℃) ³⁾ 、2.00×10 ⁻⁴ mmHg (=0.0267 Pa) (20℃) ⁴⁾ 、2.5×10 ⁻⁴ mmHg (=0.033Pa) (20℃) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.62 ^{6), 4)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.3×10 ³ mg/1,000g (25℃) ²⁾ 、1.25×10 ³ mg/1,000ml ³⁾ 、1.38×10 ³ mg/L (20℃) ⁴⁾ 、1.8×10 ³ mg/L (20℃) ⁵⁾ 、1.378×10 ³ ~ 1.800×10 ³ mg/L (20℃) ⁷⁾

(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

分解率：53.6% (活性汚泥、振盪フラスコ法、30°C、5日間)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.1 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾ により計算)

半減期：4.9 ~ 49 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾ と仮定し、1 日を 12 時間として計算)

加水分解性

反応速度定数： $0.0215 \text{ L}/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)^{11), 12)}

半減期：1.0~10 年 (pH を 8~7 と仮定し計算)

反応速度定数： $0.00836 \text{ L}/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (18°C、測定値)¹²⁾

半減期：2.6~26 年 (pH を 8~7 と仮定し計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：5.4 (BCFBAF¹³⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：25 (KOCWIN¹⁴⁾ 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き公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	X ^{b)}
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は100 t以上である¹⁶⁾。

本物質の医薬品としての生産数量の推移を表 1.2 に示す¹⁷⁾。ただし、化管法に基づく排出量 600 kg より、医薬品としての生産・輸入数量は少ないと考えられる。

表 1.2 医薬品としての生産・輸入数量の推移^{a),b)}

平成（年）	21	22	23	24	25
生産数量(t) ^{c)}	0.45	0.53	0.46	0.31	0.25
輸入数量(t) ^{d)}	0.18	0.14	0.12	0.18	0.15
平成（年）	26	27	28	29	30
生産数量(t) ^{c)}	0.25	0.23	0.005	— ^{e)}	0.18
輸入数量(t) ^{d)}	0.09	0.13	— ^{e)}	— ^{e)}	— ^{e)}

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 年間生産（輸入）金額が原則1億円以上、かつ複数者から報告のある品目を掲載された特掲医薬品を集計した値。

c) 医薬品中含有量の規格情報が得られた注射剤（5mg/10ml）、貼付剤（27mg/14cm²）の生産数量を用いて計算した値。

d) 医薬品中含有量の規格情報が得られた貼付剤（27mg/14cm²）の輸入数量を用いて計算した値。

e) 公表されていない。

② 用途

本物質の用途は、無煙火薬の主剤とされている¹⁸⁾。また、本物質は医薬品（うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症発作）の有効成分としても使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：313）に指定されている。

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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成29年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 29 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	600	0	0	0	0	9	-	-	-	-	600	-	600
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	600 (100%)	0	0	0	0	9 (100%)					届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は0.60 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が0.009 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成29年度に環境中及び大気への排出量が最大であった大分県（大気への排出量0.44 t）とした。予測結果を表2.2に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域	
	環境中	大気
	大分県	大分県
大気	3.4	3.4
水域	18.6	18.6
土壌	77.8	77.8
底質	0.2	0.2

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 2.3 に示す。

本物質の環境中等の濃度について情報の収集を試みたが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

表 2.3 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	測定年度	文 献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質について、実測データに基づく人に対する曝露量の推定を行うことはできなかった（表 2.4）。

表 2.4 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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		

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	飲料水 地下水 公共用水域・淡水	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
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	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 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	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 地下水 公共用水域・淡水	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
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁴⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壤			

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(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 2.6 のように整理した。

本物質について、実測データに基づく水生生物に対する曝露の推定を行うことはできなかった。
化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

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

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 10 mg/kg を単回強制経口投与した結果、4 時間で投与した放射活性の 21%が尿中、20%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された¹⁾。また、ラットに ^{14}C でラベルした 180 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 39.8%が尿中に、25.5%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に、6.3%が糞中に排泄され、肝臓で 4.3%、消化管で 3.0%、血液、腎臓、脳、肺でそれぞれ 1%以下の放射活性が検出された。尿中には投与量の 10.6%がモノニトログリセリン、10.0%が 1,2-ジニトログリセリングルクロニド、6.9%がグリセロール、3.5%が 1,3-ジニトログリセリングルクロニド、1.5%がモノニトログリセリングルクロニドとして排泄されており、この他にも 1%未満の 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニトログリセリンの排泄があったが、未変化の本物質は 0.1%未満とわずかであった²⁾。

ヒトでは、ボランティアに 0.3 mg を舌下に単回噴霧して投与した結果、血漿中の本物質濃度は 3 分後にピーク濃度に達し、20 分後にはピーク濃度の 1/10 以下（定量限界以下）まで減少した。また、頬粘膜に 0.3 mg を単回噴霧した結果、血漿中で本物質は 3 分後に認められるようになり、6 分後にピーク濃度に達して 20 分後には定量限界以下まで減少したが、ピーク濃度は舌下投与時の 1/2 と低かった³⁾。

一方、ボランティアに 6.5 mg を水溶液又は錠剤として単回経口投与した結果、血漿中の本物質は水溶液投与時の 10 分後に低い濃度で検出されただけで、錠剤投与時には不検出であった。しかし、血漿からは 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニトログリセリンが検出され、いずれも 20 分後にピーク濃度（1,2-ジニトログリセリン>1,3-ジニトログリセリン）に達した後は約 43 分の半減期で減少した。このため、本物質は消化管又は初回通過時の肝臓でほとんどが代謝され、未変化体の生物学的利用能は 1%未満と低いと考えられた⁴⁾。

狭心症患者の胸部（6×9 cm）に 0.2 mg/kg を塗布した結果、血漿中の本物質濃度は 15 分後に平衡状態に達し、約 5 時間持続した⁵⁾。

本物質はジニトログリセリン、モノニトログリセリン、グリセロールへと代謝された後に CO_2 又は極性物質へと代謝される経路が想定されており²⁾、本物質や代謝物が血管平滑筋の細胞内でグルタチオン S-転移酵素による脱ニトロ化によって亜硝酸イオンを生じ、ミトコンドリア内のアセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH2, ALDH3）を介して一酸化窒素（NO）に転換され、NO が血管内のシグナル伝達系に作用して血管平滑筋を弛緩させることによって血管が拡張し、血流量が増加するという薬理作用が想定されている⁶⁾。

(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⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	105 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	685 mg/kg

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	115 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,055 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	1,450 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,607 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	29.2 mg/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	35.2 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>280 mg/kg

本物質は眼を刺激する。吸入すると頭痛、吐き気、顔面紅潮、眩暈を生じ、経口摂取ではこれらに加えて嘔吐、ショックや虚脱を生じる。皮膚に付くと吸収されて頭痛や吐き気などを生じ、眼に入ると充血、痛みを生じる⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、0.001、0.01、0.1%の濃度で餌に混ぜて 5 週間投与した結果、いずれの群にも影響はなかった。このため、5 倍量に増量してさらに 8 週間投与した結果、0.5%群で体重増加の軽度抑制がみられた以外には、血液や血液生化学、臓器の外観や重量、組織への影響はなかった。なお、摂餌量から求めた用量は 0、0.001、0.01、0.1%の雄で 0、0.8、6.0、59 mg/kg/day、雌で 0、0.9、6.4、59 mg/kg/day、0、0.005、0.05、0.5%群の雄で 0、2.6、24.5、230 mg/kg/day、雌で 0、3.1、26.5、234 mg/kg/day であった⁹⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、2.5%の濃度で餌に混ぜて 13 週間投与した結果、2.5%群で一過性の体重増加の抑制がみられ、赤血球数、網状赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血清 ALP が有意に上昇し、空腹時血糖値は有意に減少した。また、2.5%群の肝臓、脾臓で色素沈着、重度の精子形成不全を伴う中等度～重度の精巢の変性及び萎縮がみられた。なお、摂餌量から求めた用量は雄 0、1,406 mg/kg/day、雌 0、1,416 mg/kg/day であった⁹⁾。この結果から、LOAEL を雄で 1,406 mg/kg/day、雌で 1,416 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 38 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、0.1%以上の群の雌及び 1%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.1%群の雄の体重も 3 ヶ月後から試験期間を通して一貫して低かった。1%群では 3 ヶ月後の雌雄でメトヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、雄で網赤血球数、雌で赤血球数の有意な増加がみられ、赤血球数等は 1 年以内に正常に戻ったが、メトヘモグロビン濃度は 18 ヶ月後までに有意に高かった。1%群の雄の血清で ALT、AST、ALP の有意な上昇、雌雄の肝臓、雌の腎臓で相対重量の有意な増加を認め、0.1%以上の群の雌雄の肝臓で肝細胞変異巣、1%群の雌雄の肝臓で著明な腫大、胆管線維症、嚢胞性の胆管過形成、脾臓及び腎臓で色素沈着の発生率に増加がみられた。なお、摂餌量から求めた用量は雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/day、雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/day であった^{9,10)}。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄 3.04 mg/kg/day、雌 3.99 mg/kg/day) とする。

エ) C57BL/6Jms マウス雄 49~66 匹、雌 45~50 匹を 1 群とし、0、0.001、0.004% (0、1.5、6.2 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して 18 ヶ月間投与し、さらに別の群には 0.033% (58.1 mg/kg/day) の濃度で 12 ヶ月投与した後に 6 ヶ月間飼育した。その結果、一般状態に影響はなかったが、0.033%群で体重増加の有意な抑制を認めた。投与に伴う炎症や変性などの非腫瘍性病変の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 0.004% (6.2 mg/kg/day) とする。

オ) ICR マウス雌雄各 58 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、0.1%以上の群の雄及び 1%群の雌の体重は試験期間を通して一貫して低かった。12 ヶ月後の検査時に屠殺した 1%群の雌雄で網状赤血球数の増加を伴う代償性貧血、肝臓及び脾臓、腎臓でわずかな色素沈着を認め、24 ヶ月後も軽度の貧血と色素沈着がみられた。なお、摂餌量から求めた用量は雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/day、雌 0、9.72、96.4、1,058 mg/kg/day であった^{9, 10)}。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄 11.1 mg/kg/day、雌 9.72 mg/kg/day) とする。

カ) Beagle 犬雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、1、5、25 mg/kg/day を餌に混ぜて 12 ヶ月間投与した結果、一般状態や体重、臓器の重量や組織に影響はなかった。なお、9 ヶ月後に 1 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した軽度のメトヘモグロビン血症がみられたが、12 ヶ月後には消失していた⁹⁾。この結果から、NOAEL を 25 mg/kg/day 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 28 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に添加して投与した 3 世代試験の結果、1%群の親 (F₀、F₁、F₂の雌雄) で体重増加の有意な抑制を認め、F₀の受精能に影響はなかったが、F₁、F₂の 1%群では受精能が著明に低下した。0.1%群の F₂雌と未処置の雄では妊娠率に影響がなく、1%群の F₂雄で精巣の萎縮とライディッヒ細胞の増加を伴う重度の精子形成不全を認めたことから、受精能の低下は雄に原因があるものと考えられた。F₁、F₂の仔世代では 1%群の出生時体重が有意に低かった。また、F₀雌と未処置の雄の試験では、1%群の胎仔で舌骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。なお、摂餌量から求めた F₀の用量は雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/day、雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.1% (31.5 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、1、10、20 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで腹腔内投与し、20 匹/群を妊娠 20 日に屠殺し、10 匹/群を自然分娩させた結果、20 mg/kg/day 群で軽度の痙攣又は自発運動の抑制が一過性に散見された以外は一般状態に変化はなく、妊娠及び授乳期間の体重にも影響はなかった。黄体数、着床数、吸収胚数、胎仔の生存数や体重などに影響はなく、外表系、内臓系、骨格系の奇形や変異の発生率にも影響はなかった。仔 (F₁) では出生率、離乳率、発育分化、体重増加などに影響はなく、行動、機能、生殖能に異常はなかった。また、F₁の一部を交尾させた結果、黄体数や着床

数、胎仔の生存数や体重、奇形や変異の発生率にも影響はなかった¹²⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質は強力な血管拡張剤であり、少量の経口摂取によって強い頭痛が数時間続くことは開発当初から知られていた¹³⁾。本物質を取り扱う弾薬工場の労働者では、休み明けに仕事を始めるとひどい頭痛や眩暈に悩まされるようになり、数日で消失するものの、再び休み明けに仕事を始めると再発するということを繰り返していた。これは「月曜日の頭痛」と呼ばれ、これを回避するために少量の本物質を自宅に持ち帰り、手などに塗布することも行われていた。頭痛は拍動性で、頭部の熱感と頭重感で始まり、前頭部から後頭部に移動し、頸部の後にも拡がることもあり、数時間から数日続くが、曝露が持続すると耐性が現れて痛みが消失するものの、耐性は一過性であり、非曝露下では数日で消失することから、再発を繰り返すことになる¹⁴⁾。

イ) 本物質の労働現場における慢性曝露や医薬品としての継続服用の中止から 1~3 日後に、断薬に起因する発作（離脱反応）によって心血管疾患のリスクが高まり、「月曜日の朝の狭心症」や「月曜日の朝の死」、「月曜日の朝の発作」と呼ばれる症状が発現することがある。その所見は狭心症、心筋梗塞、不整脈、突然死であり、剖検では冠状動脈に異常は認められていない^{15,16)}。

ウ) 狭心症に対する長時間の作用を期待した推奨経口投与量は 6.5~13 mg であり、持続時間は 6~8 時間とされている⁶⁾。これは 6.5 mg の経口摂取によって脳内の血管を拡張させ、頭痛を生じる可能性があることから LOAEL とし、1 日の摂取量として体重 50 kg で除すと 0.13 mg/kg/day となる。

エ) ロケットの推進薬として本物質とセルロースの混合物を製造する工場の調査では、約 200 人の労働者のうち 9 人が非アテローム性虚血性心疾患を発症しており、そのうち 1 人が突然死していた。これらの労働者は本物質に 12~48 ヶ月間曝露されており、本物質曝露による慢性的な血管拡張が代償性で恒常性維持のための血管収縮を惹起し、それ（血管収縮）が心臓の虚血を伴って離脱期間中持続したためと考えられている¹⁷⁾。

オ) デトロイトの産業衛生局の調査では、本物質の錠剤を週に 2~3 日の頻度で製造している工場では、職場の呼吸域における本物質の濃度は 0.03~0.11 ppm の範囲にあり、頭痛や刺激の訴えがあったが、製造設備等の改善により 0.01 ppm (0.093 mg/m³) 以下になると頭痛等の訴えはなくなった¹⁸⁾。このため、NOAEL を 0.093 mg/m³ (曝露状況で補正: 0.019 mg/m³) とする。

カ) スウェーデンのダイナマイト工場で、1955 年から 1975 年に虚血性心疾患又は脳血管疾患で死亡した男性労働者 169 人を症例、それ以外の疾患又は事故で死亡した男性 184 人を対照とした症例対照研究では、リスク比は 3.2 (95%CI: 1.4~7.3) と有意に高かった。そのう

ち、虚血性心疾患のリスク比は3.4 (95%CI: 1.5~7.8) と有意に高かったが、脳血管疾患のリスク比は1.6 で有意差はなかった¹⁹⁾。その後、1980 年末までに102 人が死亡しており、心血管疾患のリスク比は2.7 (95%CI: 1.4~5.4)、脳血管疾患のリスク比は2.9 (95%CI: 0.9~6.4) であった²⁰⁾。

キ) アメリカの弾薬施設で1949 年から1980 年に5 ヶ月以上雇用され、本物質に曝露された白人男性労働者5,529 人、非曝露の白人男性労働者5,136 人を対象にした調査では、1982 年末までに曝露群の949 人、対照群の1,154 人が死亡していたが、全米の白人男性人口から求めた全死亡、呼吸器、消化器、泌尿生殖器の各疾患による標準化死亡比 (SMR) に有意な増加はなかった。脳血管疾患の SMR は1.07、対照群から求めたリスク比 (SRR) は0.87 であり、SRR に増加はなかったが、虚血性心疾患の SMR、SRR はともに1.07 で軽度増加がみられた。また、虚血性心疾患の死亡率と本物質の曝露には有意な関連がみられ、45 歳未満で高頻度曝露 (2 日/月以上) 群の SRR は3.30 (95%CI: 1.29~8.48) と有意に高かった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	—
EU	EU	—
USA	EPA (2006)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (2005)	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) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{22, 23, 24)}、大腸菌²⁵⁾、酵母²²⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、高濃度で弱い誘発を認めたネズミチフス菌の報告^{24, 26)} もあった。この遺伝子突然変異の誘発機構としては、細胞内で代謝された本物質から遊離した一酸化窒素によるものと考えられている^{24, 26)}。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁷⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したラットで優性致死突然変異を誘発しなかった¹⁰⁾。また、

経口投与したラットの末梢血リンパ球²⁷⁾、腎細胞^{10, 27)}、骨髄細胞¹⁰⁾、イヌの末梢血リンパ球²⁷⁾、腎細胞²⁷⁾で染色体異常を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 50 匹、雌 48 匹を 1 群とし、0、0.03% (0、31 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して 10 ヶ月間投与し、その後 8 ヶ月間飼育した結果、両群の雌の乳腺で線維腺腫の発生がみられたが、その発生率に有意差はなかった²⁸⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 38 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1% (0、3.04、31.5、363 mg/kg/day、雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/day) の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、1%群の雌雄で肝細胞癌+腫瘍性結節の発生率に増加を認め、0.1%群の雌雄でも数匹にみられたが、前がん病変である肝細胞変異巣の発生率は 0.1%以上の群の雌雄で有意に高かった。この他に、1%群の雄の精巣でライディッヒ細胞腫の発生率に増加がみられた^{9, 10)}。

C57BL/6Jms マウス雄 49~66 匹、雌 45~63 匹を 1 群とし、0、0.001、0.004% (0、1.5、6.2 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して 18 ヶ月間投与し、さらに別の群には 0.033% (58.1 mg/kg/day) の濃度で 12 ヶ月間投与した後に 6 ヶ月間飼育した結果、0.001%以上の群で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。

ICR マウス雌雄各 58 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1% (雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/day、雌 0、9.72、96.4、1,058 mg/kg/day) の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、0.01%以上の群で腫瘍の発生率に増加はなかった^{9, 10)}。

雄の Fischer 344 ラット (200 匹) を①群 60 匹、②群 80 匹、③群 10 匹、④群 30 匹、⑤群 20 匹の 5 群に分け、①、②、⑤群は 6 週齢時に本物質 1,200 mg/kg を単回強制経口投与し、②、④群は 8 週齢から本物質を 1%濃度 (500 mg/kg/day 程度) で餌に添加して投与し、②、⑤群は 9 週齢時に肝臓の 2/3 を部分切除し、③群は無処置とし、14、32、52、78、84 週齢で屠殺して肝臓への影響を調べた。その結果、①、③、⑤群の肝臓では腫瘍の発生がなく、1,200 mg/kg の単回投与や 2/3 の部分肝切除は腫瘍発生に影響しなかったが、1%濃度で混餌投与した②、④群では肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生率が有意に高く、前がん病変の発生率も有意に高かった²⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スウェーデンのダイナマイト工場の調査では、1927 年以降に雇用され、1977 年までに本物質に曝露された労働者でがんによる死亡率の増加はなかった³⁰⁾。

スコットランドの弾薬・推進薬工場で 1965 年 1 月 1 日時点で雇用されていた 65 歳未満の男性労働者 4,061 人を追跡した調査では、労働者を曝露状況から弾薬部門、推進薬部門のそれぞれ高曝露群と低曝露群、対照群の 5 群に分け、さらに 1965 年 1 月 1 日時点で 50 歳未満、50 歳以上に分けて 1980 年末までの死因を分析した。その結果、弾薬部門の高曝露群で肺がん死亡 (観察値 4 人、期待値 1 人) の増加がみられた。しかし、労働者は弾薬原料のニトログリコールにも曝露されており、ニトログリコールの方が揮発性が高く吸入しやすく、経皮からもより容易に吸収されることを考慮するとニトログリコールの寄与の方が大きいと考えられた³¹⁾。

アメリカの弾薬施設で 1949 年から 1980 年に 5 ヶ月以上雇用され、本物質に曝露された白人男性労働者 5,529 人、非曝露の白人男性労働者 5,136 人を対象にした調査では、1982 年末までに曝露群の 949 人、対照群の 1,154 人が死亡していたが、全米の白人男性人口から求めた全悪性腫瘍の標準化死亡比 (SMR) は 0.84 (95%CI: 0.72~0.99) と有意に低く、リンパ・造血系腫瘍の SMR は 1.06 (95%CI: 0.66~1.64) であり、有意差はなかった²¹⁾。

(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。

経口曝露については、ヒトへの影響ウ) に示した LOAEL 0.13 mg/kg/day (脳内の血管拡張作用) を LOAEL であるために 10 で除した 0.013 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、ヒトへの影響オ) に示した NOAEL 0.093 mg/m³ (頭痛) を曝露状況で補正した 0.019 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

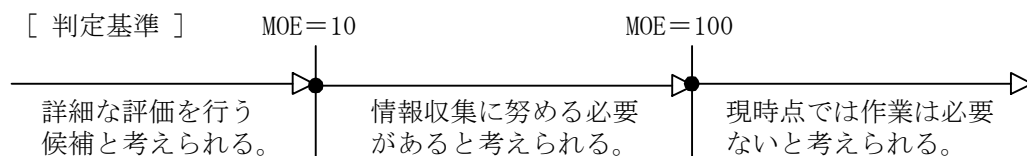
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.013 mg/kg/day	ヒト
	地下水	—	—		



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の環境中への総排出量は 0.60 t であったが、公共用水域への排出は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では水域への分配はほとんどなかった。

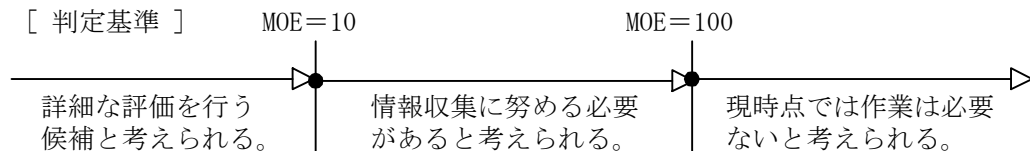
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 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	—	—	0.019 mg/m ³	ヒト
	室内空気	—	—		



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は 0.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.019 mg/m^3 から算出した MOE は 120 となる。

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

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、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	370 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	B	B	1)-17395
	○		400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-5963
	○		>1,890 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	1)-17395
	○		3,300	<i>Navicula pelliculosa</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-5963
甲殻類 等		○	3,230	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-17395
		○	12,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-5963
		○	12,500	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属	NOEC EMG	18	D	C	1)-5963
	○		17,830	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	A	A	1)-17395
	○		20,000	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5963
	○		32,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5963
魚類		○	30	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	~ふ化後 60	B	B	1)-17395
		○	110	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (仔魚)	NOEC MOR / GRO (第2世代の致死又は成長)	~第2世代 のふ化後 30	B	B	1)-5963
		○	150	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマズ (胚)	NOEC MOR	30	B	B	1)-5963
		○	200	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC MOR / GRO	~ふ化後 28	B	B	1)-17395
	○		1,670	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5963

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
魚類	○		>1,870	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5963
	○		1,900	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-17395
その他	○		17,430	<i>Hydra littoralis</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-17395

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: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、EMG (Emergence): 羽化、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 文献中の 0~48 時間のデータに基づき、速度法により再計算した値

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

Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 EPA-TSCA の試験方法 (797.1050, 1985, 1986) に従って、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.22、0.44、0.72、1.20、2.00 mg/L であった。試験培地には、2 倍強度の AAP 培地 (硬度約 30 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は 0.0 (対照区)、0.18、0.37、0.59、1.14、1.89 mg/L であった。毒性値は、指数増殖が維持されていた 0~48 時間のデータに基づき、速度法により再計算された。最高濃度区においても 50%以上の阻害は見られず、96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 1,890 μg/L 超とされた。速度法による 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 370 μg/L であった。

2) 甲殻類等

Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法 (E729-80, 1980) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、5.8、9.7、16.0、27.0、45.0 mg/L であった。試験用水には、Na₂SeO₃ により、セレン 2 μg/L を添加した JHU/APL 地下水 (硬度 190 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。

被験物質の実測濃度は、0.0 (対照区)、5.48、9.45、15.53、26.98、44.80 mg/L であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 17,830 µg/L であった。

また、Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法の草案 No.3 (Waller and Lazorchak, 1986) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、2.1、3.5、5.8、9.7、16.2 mg/L であった。試験用水には、Na₂SeO₃ によりセレン 2 µg/L を添加した JHU/APL 地下水 (硬度 190 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0 (対照区)、1.88、3.23、5.48、9.65、16.05 mg/L であった。繁殖阻害 (平均産仔数) に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 3,230 µg/L であった。

3) 魚類

Bentley ら¹⁾⁻⁵⁹⁶³ は米国 EPA の試験方法 (EPA600/3-75-009, 1975) に従って、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (流速 5 L/時間) で行われた。設定試験濃度区は、対照区、助剤対照区のほかに 7 濃度区であった。試験用水には地下水 (硬度 35 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられ、助剤としてアセトンが用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,670 µg/L であった。

また、Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法の草案 No.10 (Goodman, 1986) に従って、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の胚を用いて魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験を実施した。試験は流水式 (4.5 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.03、0.07、0.11、0.18、0.30 mg/L であった。試験用水には、曝気した JHU/APL 地下水 (硬度 190 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0、0.03、0.06、0.11、0.19、0.29 mg/L であった。仔魚の生長阻害 (乾重量) に関するふ化後 60 日までの無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 30 µg/L であった。

4) その他の生物

Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法 (E729-80, 1980) に従って、ヒドラ属 *Hydra littoralis* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、5.8、9.7、16.0、27.0、45.0 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として JHU/APL 地下水 (硬度 100~110 mg/L, CaCO₃ 換算) が、助剤としてエタノールが用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0 (対照区、助剤対照区)、5.06、7.66、15.17、23.82、40.18 mg/L であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 17,430 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	1,890 µg/L 超
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	17,830 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	1,670 µg/L

その他 *Hydra littoralis* 48 時間 LC₅₀ 17,430 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、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小さい値（魚類の 1,670 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 16 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 NOEC（生長阻害）	370 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	3,230 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	胚～ふ化後 60 日間 NOEC（成長阻害）	30 µg/L

アセスメント係数：10 [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、最も小さい値（魚類の 30 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 3 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 3 µg/L を採用する。

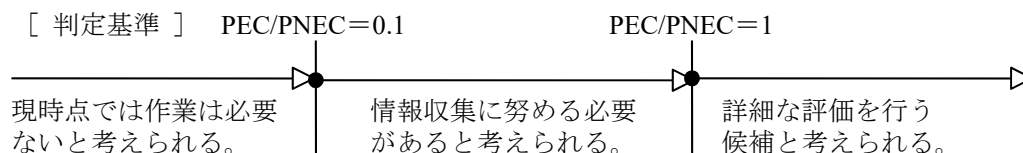
(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

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	データは得られなかった	データは得られなかった	3 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1230.
- 4) 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: 16.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th
Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons,
Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 6.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 55.
- 8) Wendt T.M., Cornell J.H., Kaplan A. M. (1978): Microbial Degradation of Glycerol Nitrates.
Applied and Environmental Microbiology 36(5) : 693-699.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) 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.
- 11) Ellington JJ (1989) ; Hydrolysis Rate Constants for Enhancing Property-Reactivity Relationships.
USEPA/600/3-89/063, NTIS PB89-220479 [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 12) Capellos C., Fisco W.J., Ribaud C. , Hogan, V.D. , Campisi J., Murphy F.X., Castorina T.C.,
Rosenblatt D.H.(1984):Basic hydrolysis of glyceryl nitrate esters. III. Trinitroglycerin.
International Journal of Chemical Kinetics 16:1027-1051[Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2019.03.28 現在).
- 16) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物
質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合
(第4回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

- 17) 厚生労働省医政局：薬事工業生産動態統計年報
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2019.07.01 現在).
- 18) 化学工業日報社(2018)：16918 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019)：平成 29 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 1 1 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2020)：平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 経済産業省 (2019)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 5) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) DiCarlo FJ, Crew MC, Haynes LJ, Melgar MD, Gala RL. (1968): The absorption and biotransformation of glyceryl trinitrate-1,3-¹⁴C by rats. *Biochem Pharmacol.* 17: 2179-2183.
- 2) Hodgson JR, Lee CC. (1975): Trinitroglycerol metabolism: denitration and glucuronide formation in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 34: 449-455.
- 3) 村島正博, 村島正泰, 待井一男, 横山貴夫, 佐藤賢太郎 (1990): TY-0155(ニトログリセリンスプレー)投与後の血漿中ニトログリセリン濃度推移および血圧・心拍数の変化. *基礎と臨床.* 24: 3881-3890.
- 4) Noonan PK, Benet LZ. (1986): The bioavailability of oral nitroglycerin. *J Pharm Sci.* 75: 241-243.
- 5) 林元英, 増田俊一, 佐野廣, 井上恒昭, 末永栄一. (1981): Nitroglycerin 軟膏(SK-106N)の生体内動態に関する研究. *基礎と臨床.* 15: 1950-1954.
- 6) Katzung BG. (2018): *Basic and clinical pharmacology.* 14th edition. McGraw-Hill Education.
- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) IPCS (2015): *International Chemical Safety Cards.* 0186. Nitroglycerin.
- 9) Ellis HV 3rd, Hong CB, Lee CC, Dacre JC, Glennon JP. (1984): Subacute and chronic toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats, and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 4: 248-260.
- 10) Ellis HV III, Hagensen JH, Hodgson JR, Minor JL, Hong CB, Ellis ER, Girvin JD, Helton DO, Herndon BL, Lee CC. (1978): Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III: Effects of life-time exposure part II: Trinitroglycerin. Progress report. No. 8. ADA078746.

- 11) Suzuki K, Sudo K, Yamamoto T, Hashimoto K. (1975): The carcinogenicity of *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinopyrrolidine (molsidomine) in comparison with nitroglycerin in C57BL/6Jms mice. *Pharmacometrics*. 9: 229-242.
- 12) 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安. (1981): Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第8報) . ラットにおける器官形成期投与試験. *応用薬理*. 22: 737-751.
- 13) Tfelt-Hansen PC, Tfelt-Hansen J. (2009): Nitroglycerin headache and nitroglycerin-induced primary headaches from 1846 and onwards: a historical overview and an update. *Headache*. 49: 445-456.
- 14) Rabinowitch IM. (1944): Acute Nitroglycerine Poisoning. *Can Med Assoc J*. 50: 199-202.
- 15) Morton WE. (1977): Occupational habituation to aliphatic nitrates and the withdrawal hazards of coronary disease and hypertension. *J Occup Med*. 19: 197-200.
- 16) Kristensen TS. (1989): Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Health*. 15: 245-264.
- 17) Lange RL, Reid MS, Tresch DD, Keelan MH, Bernhard VM, Coolidge G. (1972): Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation*. 46: 666-678.
- 18) Hanlon JJ, Fredrick WG. (1966): Great lead controversy. *Arch Environ Health*. 12: 676.
- 19) Hogstedt C, Axelson O. (1977): Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J Occup Med*. 19: 675-678.
- 20) Hogstedt C, Axelson O. (1984): Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers--an extended case-referent study. *Ann Acad Med Singapore*. 13 (2 Suppl): 399-403.
- 21) Stayner LT, Dannenberg AL, Thun M, Reeve G, Bloom TF, Boeniger M, Halperin W. (1992): Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scand J Work Environ Health*. 18: 34-43.
- 22) Simmon VF, Spangord RJ, Eckford SL, McClurg V. (1977): Mutagenicity of some munition wastewater chemicals and chlorine test kit reagents. Final report 1. ADA057680.
- 23) Ellis HV III, Hodgson JR, Hwang SW, Halpap LM, Helton DO, Andersen BS, Van Goethem DL, Lee CC. (1978): Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase I: Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitization, disposition and metabolism, and Ames tests of additional compounds. Progress Report No. 6. ADA069333.
- 24) Maragos CM, Andrews AW, Keefer LK, Elespuru RK. (1993): Mutagenicity of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*. 298: 187-195.
- 25) Kononova SD, Korolev AM, Eremenko LT, Gumanov LL. (1972): The mutagenic effect of some esters of nitric acid on bacteriophage T4B. *Genetika*. 8: 101-108. (in Russian). Cited in: National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (1978): Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate.
- 26) Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, Elespuru RK, Misra M, Dunams TM, Cebula TA, Koch WH, Andrews AW, Allen JS, Keefer LK. (1991): DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*. 254: 1001-1003.

- 27) Lee CC, Ellis HV III, Kowalski JJ, Hodgson JR, Hwang SW, Short RD, Bhandari JC, Sanyer JL, Reddig TW, Minor JL, Helton DO. (1976): Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II: Effects of multiple doses. Part I: Trinitroglycerin. Progress report No. 2. ADA047067.
- 28) Takayama S. (1975): Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. *Pharmacometrics*. 9: 217-228.
- 29) Tamano S, Ward JM, Diwan BA, Keefer LK, Weghorst CM, Calvert RJ, Henneman JR, Ramljak D, Rice JM. (1996): Histogenesis and the role of *p53* and *K-ras* mutations in hepatocarcinogenesis by glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. *Carcinogenesis*. 17: 2477-2486.
- 30) Hogstedt C, Andersson K. (1979): A cohort study on mortality among dynamite workers. *J Occup Med*. 21: 553-556.
- 31) Craig R, Gillis CR, Hole DJ, Paddle GM. (1985): Sixteen year follow up of workers in an explosives factory. *J Soc Occup Med*. 35: 107-110.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

5963 : Bentley, R.E., J.W. Dean, S.J. Ells, G.A. LeBlanc, S. Sauter, K.S. Buxton, and B.H. Sleight III (1978): Laboratory Evaluation of the Toxicity of Nitroglycerine to Aquatic Organisms. U.S.Army Medical Res.Develop.Command, Washington, D.C.:82 p.

17395 : Burton,D.T., S.D. Turley, and G.T. Peters (1993): Toxicity of Nitroguanidine, Nitroglycerine, Hexahydro-1,3,5-Trinitro-1,3,5-Triazine (RDX), and 2,4,6-Trinitrotoluene (TNT) to Selected Freshwater Aquatic Organism. Final Rep.No.WREC-93-83, U.S.Army Med.Res.and Dev. Command, Frederick, MD:256 p..