

(参考2)

有害性評価書

物質名：オルト-ニトロトルエン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：オルト-ニトロトルエン

別 名：1-メチル-2-ニトロベンゼン、*o*-ニトロトルエン、*o*-モノニトロトルエン

化 学 式：C₇H₇NO₂

分 子 量：137.14

CAS 番号：88-72-2

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第426号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：特徴的な臭気のある黄色～無色の液体 引火点 (C.C.)：95℃

比重 (水=1)：1.16

発火点：420℃

沸 点：222℃

爆発限界 (空气中)：1.47～8.8vol%、

初留点：データなし

溶解性 (水)：0.044g/100 ml (20℃)

蒸留範囲：データなし

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.3

蒸気圧：0.02 kPa (20℃)

換算係数：

1ppm=5.61mg/m³ (25℃)

蒸気密度 (空気=1)：4.73

1mg/m³=0.18ppm (25℃)

融 点：-10℃

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。

イ 爆発危険性：酸、酸化剤と接触すると火災や爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：強力な酸化剤や還元剤、酸、塩基と接触すると分解し、有毒なフェュームを生じ、火災や爆発の危険をもたらす。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。燃焼すると窒素酸化物、一酸化炭素を生成する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 ^{2), 3)}

生産量：平成13年度 千～1万ト (平成16年度調査では実績なし)

輸入量：情報なし

用 途：染料中間物 (トルイジン、フクシン)

製造業者：三井物産 (輸入)

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する2-ニトロトルエンの急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	328mg/m ³	790mg/m ³	データなし
経口、LD50	970mg/kg 体重	890mg/kg 体重	1750mg/kg 体重
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内 LD50	データなし	データなし	データなし

健康影響

- ・中枢神経障害、肝臓の変性と脂肪肝、メトヘモグロビンおよびカルボキシヘモグロビン血症が認められる⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚には刺激性はないが、目に入ると発赤や痛みを生じる⁵⁾。

ウ 感作性

報告なし。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

報告なし

経口投与

- ・Fisher344/Nラット雌雄各5匹を1群とし、2-ニトロトルエンを0、625、1250、2500、5000および10000mg/kg含む食餌を14日間与えた。推定摂取量は、雄では0、56、98、178、383および696mg/kg体重/日、雌では0、55、102、190、382および779mg/kg体重/日である。雄の5000mg/kg以上の群および雌の10000mg/kg群では体重増加の抑制が見られた。また、雄の10000mg/kg群では、5匹中4匹で肝臓に淡染性の卵形の核をもつ小さな細胞（卵形細胞）のわずかな過形成が見られた。雌では肝臓の病変は見られなかった⁶⁾。以上よりNOAELは雄では178mg/kg体重/日、雌では382mg/kg体重/日である。
- ・Wistarラット雌雄各群10匹を1群とし、経口で2-ニトロトルエン0、500および1000mg/kg体重/日を週5日、計4週間にわたり強制的に投与した。500mg/kg体重/日群では、雄2匹、雌1匹が、1000mg/kg体重/日群で雄6匹、雌6匹が死亡した。また、500mg/kg体重/日以上で、呼吸障害、立毛、行動障害が、1000mg/kg体重/日群で、呼吸数の増加、痙攣、緊張減退が見られた。病理組織学的検査は行われていない⁷⁾。以上よりLOAELは雌雄とも500mg/kg体重/日であった。
- ・Fischer344雌雄ラット各10匹を1群とし、2-ニトロトルエンを0、625、1250、2500、

5000 および 10000mg/kgを含む食餌を 13 週間与えた。推定摂取量は、雄では 0、45、89、179、353 および 694 mg/kg体重/日、雌では 0、44、87、178、340 および 675 mg/kg体重/日であった。雌雄の 625mg/kg以上の群で肝臓相対重量の増加が、1250mg/kg以上の群で体重増加の抑制が、雄の 2500mg/kg以上の群および雌の 1250mg/kg以上の群で腎臓相対濃度の増加が見られた。また、雄の 2500mg/kg以上の群でメトヘモグロビンおよびソルビトール脱水素酵素の増加、雌の 2500mg/kg以上の群で赤血球数の減少、雄の 5000mg/kg以上の群で赤血球数とヘモグロビン濃度の減少、雌雄の 5000mg/kg以上の群で網状赤血球数の増加、雌の 5000mg/kg以上の群でメトヘモグロビンの増加、雄の 5000mg/kg以上の群および雌の 10000mg/kg以上の群で胆汁酸の増加を認めた。腎臓については、雄の 1250mg/kg以上の群では、硝子滴の蓄積が見られ、さらに雄の 10000mg/kg群および雌の 5000mg/kg以上の群では、尿細管上皮細胞の細胞質の黄色あるいは茶色の変色が見られた。脾臓については、雌雄の 2500mg/kg以上の群でヘモジデリン色素沈着の増加、雄の 2500mg/kg以上の群および雌の 10000mg/kg群で髄外での造血が見られた。肝臓については、雄の 2500mg/kg食餌以上の群で細胞質の空胞変性および炎症が、雄の 5000mg/kg以上の群で卵形細胞の過形成が見られた⁶⁾。以上よりLOAELは雄で 45mg/kg体重/日、雌で 44mg/kg体重/日であった。

- Wistarラットに 6 ヶ月にわたり強制的に経口投与する実験が行なわれている。雌雄各 10 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエン 200mg/kg体重/日を週 5 日投与し、コントロール群にはオリーブオイルを投与した。3 ヶ月後、雄の曝露群 5 匹は雌の非曝露と、残りの雄の曝露群 5 匹は雌の曝露と交尾させた。また、雄の非曝露群 5 匹は雌の非曝露と、残りの雄の非曝露群 5 匹は雌の曝露 1 匹と交尾させた。そして、さらに 3 ヶ月投与した。死亡例はなく、体重増加および生殖能力に影響は見られなかった。200mg/kg体重/日群では、軽度の血液臨床化学的变化（ヘモグロビン減少、メトヘモグロビン微増、雄の血清コリンエステラーゼ活性およびクレアチニンホスホキナーゼ活性の上昇と血清イソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性の低下、雌の血清コリンエステラーゼ活性、アルドラーゼ活性およびGPTの上昇と血清ATPの低下）があり、剖検では雄の曝露群で脾臓の変性が、雌雄の曝露群で腎臓の変性（尿細管の硝子滴の膨張と蓄積）が見られた⁷⁾。以上よりLOAELは 200mg/kg体重/日となる。
- F344/Nラット雄雌各 60 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエンを 0、625、1250 および 2000mg/kg 含む食餌を 105 週間にわたり与えた。推定摂取量は、雄では 0、25、50 および 90 mg/kg 体重/日に、雌では 0、30、60 および 100 mg/kg体重/日である。雄の 1250mg/kg以上の群および雌の 2000mg/kg群で体重がコントロールよりも低かった。肝臓については、雄の 625mg/kg以上の群で好酸性巣、雌の 625mg/kg以上の群で明細胞巣、雌の 1250mg/kg以上の群で好酸性巣、雌の 2000mg/kg群で混合細胞巣の増加を認めた。また、雌雄の 625mg/kg以上の群で脾臓造血細胞の増殖、雄の 625mg/kg以上の群および雌の 1250mg/kg以上の群で骨髄の過形成が見られた⁸⁾。以上より、LOAELは雌で 25mg/kg体重/日、雄で 30mg/kg体重/日である。
- B6C3F1 マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエンを 0、388、675、1250、2500 および 5000mg/kg含む食餌を 14 日間与えた。推定摂取量は、雄では 0、63、106、204、

405 および 854mg/kg体重/日、雌では 0、134、217、397、631 および 1224mg/kg体重/日である。雄の 1250 mg/kg以上の群で肝臓重量の増加が、雌の 5000 mg/kg群で体重増加の抑制が見られた⁶⁾。以上よりNOAELは雄では 106 mg/kg体重/日、雌では 631mg/kg体重/日である。

- B6C3F1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエンを 0、625、1250、2500、5000 および 10000mg/kg含む食餌を 13 週間与えた。推定摂取量は、雄では 0、104、223、415、773 および 1536mg/kg体重/日、雌では 0、132、268、542、1007 および 1712mg/kg体重/日である。雌雄の 2500 mg/kg以上の群で体重がコントロールよりも低く、また雄の 2500 mg/kg以上の群および雌の 1250 mg/kg以上の群で肝臓相対重量の増加が見られた。また、雌雄の 1200 mg/kg以上の群では、臭覚の上皮の変性が見られた⁶⁾。以上よりNOAELは雄では 104mg/kg体重/日、雌では 132mg/kg体重/日である。
- B6C3F1マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエンを 0、1250、2500 および 5000mg/kg含む食餌を 105 週間にわたり投与した。推定摂取量は、雄では 0、165、360 および 700 mg/kg体重/日に、雌では 0、150、320 および 710 mg/kg体重/日である。雄の 1250 mg/kg以上の群および雌の 2500 mg/kg以上の群で体重増加の抑制が見られた。肝臓については、雄の 1250mg/kg以上の群で肝細胞の壊死や合胞性変性が、雌の 5000mg/kg群で好酸性巣や肝細胞の壊死が見られた。腎臓については、雄の 1250mg/kg以上の群および雌の 5000mg/kg群で尿細管の色素沈着が見られた。また、雌雄の 1250mg/kg以上の群で嗅上皮の変性が認められた⁸⁾。以上よりLOAELは雄では 165mg/kg体重/日、雌では 150mg/kg体重/日である。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- 吸入曝露による生殖・発生毒性試験は実施されていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- Fischer344/NラットおよびB6C3F1 マウスについて、雌雄各 10 匹を 1 群とし 2-ニトロトルエンを 0、2500、5000 および 10000mg/kg含む食餌を 13 週にわたり投与する実験が行なわれている。10000mg/kgは、ラットでは概ね 700mg/kg体重に、マウスでは 1500mg/kg体重に相当する。雄ラットでは、2500mg/kg以上の群で精巣、精巣上体および精巣上体尾部の重量減少が見られ、5000mg/kg以上の群のラットで精巣の変性、精子数の減少、精子の運動性と濃度の低下が認められた。雌ラットでは 10000mg/kg群で性周期の延長が認められた。雄マウスでは、5000mg/kg以上の群で精巣、精巣上体および精巣上体尾部の重量減少が見られ 10000mg/kg群で精子の運動性低下が認められた⁶⁾。以上よりNOAELはラットでは雄 89mg/kg体重/日および雌 340mg/kg体重/日であり、マウスでは雄では 415 mg/kg体重/日および雌 1712mg/kg体重/日である。
- F344/Nラット雄雌各 60 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエンを 0、625、1250 および 2000mg/kg含む食餌を 105 週間にわたり与えた。推定摂取量は、雄では 0、25、50 および 90 mg/kg体重/日に、雌では 0、30、60 および 100 mg/kg体重/日である。雄の 1250mg/kg以上の群

で包皮腺の萎縮、雌の 1250mg/kg以上の群で陰核腺の萎縮、雄の 2000mg/kg群で精巣間質細胞の過形成が見られた⁸⁾。以上より、NOAELは雄では 25mg/kg体重/日、雌では 30mg/kg体重/日である。

- B6C3F₁マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、*o*-ニトロトルエンを 0、1250、2500 および 5000mg/kg含む食餌を 105 週間にわたり投与した。推定摂取量は、雄では 0、165、360 および 700 mg/kg体重/日に、雌では 0、150、320 および 710 mg/kg体重/日である。いずれの濃度でも雌雄の生殖器に影響は見られなかった⁸⁾。以上よりNOAELは雄では 700 mg/kg体重/日、雌では 710 mg/kg体重/日である。
- Wistarラットに 6 ヶ月にわたり強制的に経口投与する実験が行なわれている。雌雄各 10 匹を 1 群とし、2-ニトロトルエン 200mg/kg体重/日を週 5 日投与し、コントロール群にはオリーブオイルを投与した。3 ヶ月後、雄の曝露群 5 匹は雌の非曝露と、残りの雄の曝露群 5 匹は雌の曝露と交尾させた。また、雄の非曝露群 5 匹は雌の非曝露と、残りの雄の非曝露群 5 匹は雌の曝露 1 匹と交尾させた。そして、さらに 3 ヶ月投与した。この投与量は中毒を引き起こす量であるが、雌雄の生殖能力に障害は見られなかった⁷⁾。以上より、NOAELは雌雄とも 200mg/kg体重/日である。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- 2-ニトロトルエンは、細菌を用いた変異原性試験では遺伝毒性は見られない⁹⁾。
- 2-ニトロトルエンは、ヒト肝初代培養細胞を用いた*in vitro*試験、あるいは、ラットの精原細胞を用いた*in vitro*試験では、不定期DNA合成を引き起こさなかった⁹⁾。
- 2-ニトロトルエンは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞 (CHO細胞) を用いた*in vitro*試験では、染色体異常を引き起こさないが、S9 存在下で姉妹染色分体交換を引き起こした⁹⁾。
- Fisher 344 雌雄ラットを用いた 200mg/kg体重の経口投与実験では、肝臓の高分子との共有結合量は、2-ニトロトルエンが 3-ニトロトルエンあるいは 4-ニトロトルエンよりも多かった (2-、3-、4-ニトロトルエンの順に、雄では 36.6、6.9、10.1 nmol/g蛋白、雌では 11.2、7.9、8.5 nmol/g蛋白)。2-ニトロトルエンでは性差が見られ、共有結合量は雄が雌の 3 倍多かった。胆管挿管により腸肝循環を妨害すると、雄では共有結合量は 93%減少 (擬似手術をしたコントロールとの比較)、あるいは 98%減少 (手術なしのコントロールとの比較) し、雌では共有結合量は 78%減少 (擬似手術をしたコントロールとの比較)、あるいは 85%減少 (手術なしのコントロールとの比較) した⁹⁾。
- 2-ニトロトルエンは*in vivo*試験で、ラットの肝臓のDNAを含む高分子と共有結合した。*in vitro*の試験では、DNAと共有結合する 2-ニトロトルエンの代謝物は 2-アミノベンジル硫酸であった⁹⁾。
- 2-ニトロトルエンは、経口投与後のFisher344 雄ラットの肝細胞で不定期DNA合成を引き起こしたが、*in vitro*での処理では肝細胞で不定期DNA合成を引き起こさなかった。また、無菌動物での実験では、不定期DNA合成を引き起こさなかったが、このことは、代謝活性化における腸内細菌の役割が不可欠なことを示している。Fisher344 ラットの雌雄は同じような腸内細菌を持っているが、雄でのみ不定期DNA合成を引き起こす。この違いは、胆汁排泄の性差で説明されるかもしれない⁹⁾。

(注：文献 9 が引用している NTP の報告では、雌でも不定期 DNA 合成を引き起こす。文献 9 の Table 3 にもそのように記載されている。ただし、雄が 200mg/kg 体重から引き起こすのに対して、雌は 750 mg/kg 体重から引き起こす。文献 9 で「雄のみが不定期 DNA 合成を引き起こす」と記載しているのは、おそらく低用量の場合と思われる。)

- 3-ニトロトルエンは、*in vivo*試験で、ラットの肝臓の高分子と共有結合するが、DNAとは共有結合しない。また、CHO細胞を用いた*in vitro*試験で、染色体異常は引き起こさないが、弱い姉妹染色分体交換を引き起こした。*in vivo*での3-ニトロトルエン投与でも、*in vitro*での処理でも、Fisher344ラットの肝細胞で不定期DNA合成を引き起こさなかった。また、ラットの精原細胞を用いた*in vitro*試験では、不定期DNA合成を引き起こさなかった⁹⁾。
- 4-ニトロトルエンは、*in vivo*試験で、ラットの肝臓の高分子と共有結合するが、DNAとは共有結合しない。4-ニトロトルエンは、1つの実験では、CHO細胞を用いた*in vitro*試験で、姉妹染色分体交換および染色体異常を引き起こした。4-ニトロトルエンは、Fisher344ラットの初代培養肝細胞で、*in vitro*処理後でも、*in vivo*処理後でも不定期DNA合成を引き起こさなかった。4-ニトロトルエンは、ラットの精原細胞を用いた*in vitro*試験では、不定期DNA合成を引き起こさなかった⁹⁾。
- 4-ニトロトルエンは、BDF1雄マウスへの腹腔内投与後、多染性赤血球に小核を誘発しなかった⁹⁾。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (S9 +, -) ⁹⁾	-
		大腸菌 (S9 +, -) ⁹⁾	-
	不定期DNA合成試験	ラット精原細胞 ⁹⁾	-
		ヒト肝初代培養細胞 ⁹⁾	-
		Fisher344雄ラット肝細胞 ⁹⁾	-
	染色体異常試験	CHO細胞 (S9 +, -) ⁹⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9 +) ⁹⁾	+
CHL細胞 (S9 -) ⁹⁾		-	
In vivo	不定期DNA合成試験	Fisher344雄ラット肝細胞 ⁹⁾	+
	DNAとの共有結合	Fisher344雌雄ラット肝細胞 ⁹⁾	+

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- 吸入曝露による発がん性試験は実施されていない。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

1992年に報告されたNTPによるラットを用いた13週間投与試験の結果は以下のようであった⁶⁾。

- ・6～8週齢の Fisher 344/N 雄ラット各群 10 匹に 2-ニトロトルエンを 0、625、1250、2500、5000、10000mg/kg 含む食餌を 13 週間与えた。2-ニトロトルエンとしての投与量はそれぞれ 0、45、89、179、353、694mg/kg 体重/日と推定される。10000mg/kg 群中 2 匹では、精巣上体を被う鞘膜の中皮細胞の過形成が見られた。5000mg/kg 群中 3 匹では、同じ部位の中皮腫が見られた。NTP などこれまで実施した雄ラットの 13 週間の実験（曝露群およびコントロール群）は約 435 件あるが、中皮腫は見られていない。NTP が実施した 2 年間の実験では、雄ラットのコントロールでは中皮腫の発生率は全部位で 2.7%である。

1996 年に報告された NTP によるラットを用いた 13 週間および 26 週間投与試験の結果は以下のようであった¹⁰⁾。

- ・ Fisher344/N 雄ラットに 2-ニトロトルエンを 5000mg/kg 含む食餌を 13 週間投与後、13 週間中断した後の観察では、精巣あるいは精巣上体の鞘膜の中皮腫が 20 匹中 5 匹に見られた。また、26 週間投与では、20 匹中 7 匹に発生した。
- ・ Fisher344/N 雄ラットに 2-ニトロトルエンを 5000mg/kg 含む食餌を 13 週間あるいは 26 週間投与した試験では、進行性の不可逆的な肝臓重量の増加、肝臓での細胞質の空胞変性と卵形細胞の過形成が見られた。また、13 週間投与により、胎盤型グルタチオン S 転移酵素陽性の肝細胞巣が発生し、26 週間投与では、さらに大きさと数が増加した。13 週間投与後、中止して 13 週間目の観察では、肝細胞巣の数はわずかに減少したが、大きさはさらに増加した。また、13 週間投与後、中止して 13 週間目の観察では胆管がん cholangiocarcinoma が 20 匹中 2 匹に発生し、26 週間投与では 20 匹中 1 匹に胆管がんが発生した。13 週間投与した試験で、抗生物質を投与して腸内細菌層の変化が毒性に与える影響を検討したが、2-ニトロトルエン投与による毒性のパターンと強さは変わらなかった。ただし、胆管がんは発生しなかった。

2002 年に報告された NTP によるラットを用いた長期間の発がん試験の結果は以下のようであった⁸⁾。

- ・ 本試験では、F344/N ラットの雄および雌それぞれ 60 匹の群に、2-ニトロトルエンを 625、1250 および 2000mg/kg 含む食餌を 105 週間にわたり投与した（雄では約 25、50、90 mg/kg 体重/日に、雌では約 30、60、100 mg/kg 体重/日に相当）。3 ヶ月で曝露を中断した曝露中断試験（以下、Stop-exposure 試験）では、ラットの雄 70 匹の群に、2-ニトロトルエンを 2000 あるいは 5000mg/kg 含む食餌を 13 週間にわたり投与し（約 125、315 mg/kg 体重/日に相当）、その後、試験の終了時まで投与を中止した。
- ・ 本試験および Stop-exposure 試験のいずれにおいても、雄ラットにおける悪性中皮腫の発生率は用量相関的に正の傾向を示し、曝露群ではコントロール群よりも有意に高かった。雄の曝露群では、皮下の新生物（線維腫、線維肉腫、脂肪腫）の発生率が上昇し、雌の曝露群では、線維腫・線維肉腫（合わせたもの）の発生率が上昇した。本試験の雄の 2000mg/kg 群を除く、すべての雌雄の曝露群で、乳腺線維腺腫の発生率が有意に上昇した。雌の 625mg/kg および 1250mg/kg 群で、乳腺の過形成が有意に増加した。
- ・ Stop-exposure 試験において、雄の中皮腫、皮膚新生物および乳腺線維腺腫の発生率が上

- 昇したことは、3ヶ月の投与で発がん影響を引き起こすのに十分であることを示している。
- Stop-exposure 試験における雄の 5000mg/kg 群では、3ヶ月時点で肝臓重量がコントロール群と比較して有意に増加していた。本試験における雌雄の 2000mg/kg 群では肝細胞腺腫の発生率が有意に上昇し、本試験の雄の 2000mg/kg 群および Stop-exposure 試験の雄の 5000mg/kg 群では肝細胞の腺腫・癌腫（合わせたもの）の発生率が有意に上昇していた。Stop-exposure 試験の雄の 5000mg/kg 群では 3 匹に胆管癌が見られ、本試験の雄の 625mg/kg および 2000mg/kg 群ではそれぞれ 1 匹に胆管癌が見られた。肝臓の非腫瘍性病変には、雌雄の曝露群における好酸性病巣、混合細胞巣および明細胞巣、雄の曝露群における混合細胞の浸潤物、雌の曝露群における好塩基性病巣があった。
 - Stop-exposure 試験における雄の 5000mg/kg 群では、肺胞・細気管支の腺腫と肺胞・細気管支の腺腫・癌腫（合わせたもの）の発生率が有意に上昇しており、また、雌雄の曝露群の多くで、肺胞・細気管支の過形成が増加していた。脾臓の造血細胞の増殖と下顎リンパ節（雌）および骨髄の過形成の発生率は、雄の曝露群では3ヶ月および2年の時点で、雌の曝露群では2年の時点で上昇していた。
 - 1250mg/kg 以上のすべての雄の曝露群およびすべての雌の曝露群において、単核細胞白血病の発生率が有意に減少していた。Stop-exposure 試験における雄の 5000mg/kg 群では、精巣間質細胞線腫の発生率が有意に減少していた。

2002 年に報告されたNTPによるマウスを用いた長期間の発がん試験の結果は以下のようであった⁸⁾。

- B6C3F₁マウスの雄および雌それぞれ 60 匹の群に、2-ニトロトルエンを 1250、2500 および 5000mg/kg含む食餌を 105 週間にわたり投与した（雄では約 165、360、700 mg/kg体重/日に、雌では約 150、320、710 mg/kg体重/日に相当）。
- 雄のすべての曝露群および雌の 5000mg/kg 群では、血管肉腫の発生率がコントロール群よりも有意に高かった。雄の 5000mg/kg 群を除くすべての群で、大腸（盲腸）の癌腫が見られた。
- 雌の 25000mg/kg および 5000mg/kg 群で、肝細胞新生物の発生率が有意に上昇していた。好酸性および好塩基性の病巣やごく小さいあるいは中程度の壊死を含む非腫瘍性の肝臓の病変が雌雄の曝露群で増加していた。また、雄の曝露群では限局性の肝細胞合胞変性が、雌の 5000mg/kg 群では肝細胞の壊死と限局性の肝細胞の細胞質空胞変性が見られた。
- 雄の曝露群および雌の 5000mg/kg 群で、尿細管の色素沈着の頻度が大きかった。雌雄の 2500mg/kg あるいは 5000mg/kg 群のすべてで、嗅上皮の変性が見られ、その程度は曝露濃度の増加とともに強くなっていた。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- 200ppmに 60 分間曝露されると重度の中毒症状を引き起こし、40ppmでも曝露が長くなると症状が出る¹¹⁾。

イ 刺激性及び腐食性

・眼に付くと、刺激、発赤、痛みを生じる¹⁾。

ウ 感作性

報告なし。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

・中国のジニトロトルエンとトリニトロトルエンの合成工場で疫学調査が行われている¹²⁾。
ニトロトルエンは中間原料として使用されていた。2-ニトロトルエン、4-ニトロトルエン、
2,4-ジニトロトルエンおよび 2,6-ジニトロトルエンの曝露濃度は平均でそれぞれ
0.759mg/m³、0.685mg/m³、0.043mg/m³、0.014mg/m³であった。各物質に対応する尿中
代謝物が測定されており、2-ニトロトルエンの代謝物として 2-ニトロ安息香酸および 2-ベン
ジルアルコールがそれぞれ 4.25 μmol/L および 0.33 μmol/L 検出されている。また、ヘモ
グロビン付加物の開裂産物も測定されており、2-ニトロトルエンに対応するものとして 2-
メチルアニリンが 7.54 pmol/gHb 検出されている。自覚症状としては、無気力、吐き気、
不眠、眠気、目まいおよび頭痛の愁訴率がコントロール群と比較して多かった。また、尿
にウロビリノーゲンおよび糖が検出された者では 2-ニトロトルエンのヘモグロビン付加物
レベルが高かった。血清中の尿素、アルカリフォスタファアーゼ、アラニンアミノトランス
フェラーゼ、アルブミンおよび総蛋白のレベルは 2-ニトロトルエンのヘモグロビン付加物
レベルと関連していた。

オ 生殖・発生毒性.

報告なし。

カ 遺伝毒性

・上記のように、中国での疫学調査¹²⁾では、2-ニトロトルエン曝露によりヘモグロビン付加
物を生成することが認められている。この調査では染色体異常についても検討しており、
その頻度はコントロール群と比較し曝露群で多かった。ただし、2-ニトロトルエンの他に、
4-ニトロアニリン、2,4-ジニトロトルエンおよび 2,6-ジニトロトルエンの曝露も受けてお
り、2-ニトロトルエン曝露により引き起こされたのかは明確ではない。

キ 発がん性

報告なし。

発がんの定量的リスク評価

US-EPA の IRIS (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris> 2/9/09 確認)¹⁹⁾ および WHO の Air
Quality Guidelines for Europe: Second Edition (2000) と Air Quality Guidelines-global
update 2005、Cal. EPA (<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> 2/9/09 確認)²⁰⁾ では 2-
ニトロトルエンは取り上げられていないため、ユニットリスクに関する情報が無い。

発がん性分類

- IARC : グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質)
(2-Nitrotoluene、3-Nitrotoluene、4-Nitrotoluene)⁹⁾
- EU Annex I : カテゴリー 2 (ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質)¹³⁾
- DFG : カテゴリー 2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)¹⁴⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (11mg/m³) , (全ての異性体として) (2006)¹⁵⁾

ACGIH勧告要旨¹⁶⁾ :

2-、3-および4-ニトロトルエンへの職業ばく露について、構造的に類似の、アニリンのTLVに基づいて、TLV-TWAとして2ppm (11mg/m³) を勧告する。この値は、メトヘモグロビン血症およびその結果としての酸素欠乏症とチアノーゼの可能性を最小限とする意図で設定する。異性体ごとに固有にまたばく露濃度に応じて様々な程度の肝臓、腎臓、および生殖障害の可能性を示唆する限られたデータもある。ニトロトルエンと構造が類似しているアニリンとニトロベンゼン(皮膚接触や通常の投与でチアノーゼを発生させる)との類似性を根拠に経皮吸収性「Skin」表記を付す。感受性「SEN」表記、発がん性の分類、およびTLV-SYELの設定のための十分な情報は入手できなかった。

ACGIH TLV設定における有害性の評価について :

動物実験としては、ラットおよびマウスに0、625、1250、2500、5000、10000mg/kgの食餌を13週間投与したNTPの毒性試験をレビューしている。2-ニトロトルエンの場合、2500mg/kg以上で体重増加の抑制、1250mg/kg以上で肝臓、脾臓、腎臓への影響、625mg/kgで肝臓重量の増加を認めている。また、雄ラットでは、2500mg/kg以上で血液指標の変化、雌ラットでは、2500mg/kg以上で肝臓と脾臓の病変が見られている。マウスでは肝臓、腎臓あるいは脾臓の損傷は見られないが、2500mg/kg以上で、鼻腔の病変、および体重減少が認められている。3-ニトロトルエンの場合、10000mg/kgで体重減少、雄ラットでは625mg/kg以上で腎障害、雌雄ラットでは2500mg/kg以上で脾臓に病理組織学的損傷が認められている(詳細記載はない)。マウスでは変化はない。4-ニトロトルエンの場合、10000mg/kgで体重減少、ラットでは、すべての濃度レベルで腎臓と脾臓に病理組織学的損傷が見られたが、マウスではそのような変化は見られていない。

発がん性との関連では、2-ニトロトルエンの場合、雄ラット10000mg/kg群の10匹中2匹に、精巣上体を被う鞘膜の中皮細胞の過形成が見られ、5000mg/kg群の10匹中3匹に同部位の中皮腫が認められた。また、生殖・発達毒性の関連では、いずれの全異性体でも、雄ラットで精子濃度の減少、運動性低下、精子数の減少が、雌ラットで発情サイクルの遅延が見られたが、マウスでは影響は見られなかった。

遺伝毒性では、いずれの異性体も *Salmonella typhimurium* strain TA100, TA1535, TA1537, TA98 を用いた変異原性試験は陰性であった。CHO細胞を用いた試験では、いずれの異性体も姉妹染色分体交換を引き起こすとともに、4-ニトロトルエンは染色体異常も引き起こす。マウスのリンパ球 L5178Y を用いた試験では、4-ニトロトルエンは代謝活性により変異原性が認められる。2-ニトロトルエンを経口投与した雌雄ラットおよび雌雄マウスの肝培養細胞により、不定期DNA合成の増加が認められた。ただし、3-および4-ニトロトルエンを経口投与した雄ラットの肝培養細胞では不定期DNA合成の増加は認められなかった。2-ニトロトルエンは、ラットの肝細胞でs-phase DNA合成を誘導するが、マウスでは見られない。

ヒトでの中毒事例は見当たらないが、Linchはニトロベンゼンの毒性よりも弱いと考えてい

る。また、異性体で毒性が異なるようである。一般に、芳香族ニトロ化合物はメトヘモグロビン生成能がある。Linchによると、ニトロトルエンの酸欠毒性は比較的弱い。また、2-ニトロトルエンは他の異性体より毒性が低い。

以上の考察から、ACGIHは以下のような勧告を行っている。ニトロトルエンは化学構造が類似のアニリンやニトロベンゼンと同様にメトヘモグロビン血症を発症させると考えられ、アニリンのTLVに基づいて、TLV-TWAとして 2ppm (11mg/m³) を勧告する。また、皮膚吸収の定量的データはないが、アニリンやニトロベンゼンとの構造類似性から皮膚吸収ありとする。感作性の有無、発がん性の有無、TLV-STELを決定するだけの十分なデータがない。

以上のように、TLV-TWA はメトヘモグロビン血症を予防するための数値であり、発がん性との関連はない。ACGIH はニトロトルエンの発がん性の有無を決定していないため、がん予防のための TLV-TWA を設定することができない。

参考：アニリン

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (7.6mg/m³) (2006)¹⁵⁾

ACGIH勧告要旨¹⁷⁾：

アニリンへの職業ばく露について、動物で 5ppmにおいて血中ヘモグロビンの増加が見られること、構造的に類似のニトロベンゼンのTLVに基づいて、TLV-TWAとして 2 ppm (7.6mg/m³) を勧告する。

ラットにアニリンの塩酸塩を混入した食餌を投与する発がん性試験において、脾臓及びその他の組織に血管肉腫および線維肉腫と肉腫の発生が認められた。これらの動物データに基づき、また、ヒトの疫学データとの関連性が不確かであることを理由に、発がん性を「A3：動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」に分類する。

感作性「SEN」表記、TLV-STEL を設定するための十分な情報は入手できなかった。

参考：ニトロベンゼン

ACGIH TLV-TWA 1 ppm (5mg/m³) (2006)¹⁵⁾

ACGIH勧告要旨¹⁸⁾：

ニトロベンゼンへの職業ばく露について、メトヘモグロビン血症の可能性を最小限とするためにTLV-TWAとして 1 ppm (5mg/m³) を勧告する。他の毒性として、貧血、チアノーゼ、酸素欠乏、神経毒性（頭痛、吐き気、めまい）、肝毒性（肝臓肥大、肝細胞壊死）、および血液化学値の変化等が動物およびヒトで示されている。

ラットおよびマウスでの 2 年間の吸入ばく露試験において実証された肺胞、気管支、甲状腺、肝臓、及び腎臓の腫瘍原性に基づき発がん性を「A3：動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」に分類する。

感作性「SEN」表記、TLV-STEL を設定するための十分な情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会：設定なし

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0931 (2000)
- 2) 化学工業日報社: 15308の化学商品 (2008)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成13年度実績)結果報告
- 4) NIOSH: RTECS (CD版、最新版)
- 5) 化学物質評価研究機構: 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート 2-ニトロトルエン.
- 6) National Institute of Health: NTP Technical Report on Toxicity Studies of o-, m-, and p-Nitrotoluenes Administered in Dosed Feed to F334/N Rats and B6C3F₁ Mice. TOX-23 (1992),
- 7) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.8 (1997) p95-108.
- 8) National Institute of Health: NTP Technical Report on Toxicology and carcinogenesis studies of o-nitrotoluene (CAS no. 88-72-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies) ,TR-504 (2002).
- 9) IARC: IARC Monograph Vol.65. (1996)
- 10) National Institute of Health: NTP Technical Report on Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of o-Nitrotoluene and o-Toluidine Hydrochloride Administered in Feed to Male F334/N Rats. TOX-44 (1996)
- 11) Goldblatt MW: Research in industrial health in the chemical industry. Br J Ind Med 12:1-20 (1955)
- 12) Sabbioni G, Jones CR, Sepai O, Hirvonen A, Norppa H, Järventaus H, Glatt H, Pomplun D, Yan H, Brooks LR, Warren SH, Demarini DM, Liu YY. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility in workers exposed to nitrotoluenes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15:559-66 (2006).
- 13) European Commission : ECB – Classification and Labelling, Search ClassLab Database,
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2007)
- 15) ACGIH : CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. (2007)
- 16) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrotoluene. (2001)
- 17) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Aniline. (2001)
- 18) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrobenzene. (2001)
- 19) <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>
- 20) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>