資料3-1

初期リスク評価書（案）

No.__（初期）

オルト-ニトロアニソール
(*o*-Nitroanisole)

目　次

本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
別添１　有害性総合評価表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・__
別添２　有害性評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・__
別添３　ばく露作業報告集計表・・・・・・・・・・・・・・・・・・__
別添４　測定分析法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・__

2011年6月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1　物理的性状等

（1）化学物質の基本情報

名　称： オルトーニトロアニソール
別　名： 2-ニトロアニソール、1-Methoxy-2-nitro-benzene
化学式： $NO_2C_6H_4OCH_3$
分子量： 153.14
CAS 番号： 91-23-6
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 124 号

（2）物理的化学的性状

外観：無色～黄－赤色の液体
比重（水＝1）：1.25
沸　点：277 ℃
初留点：データなし
蒸留範囲：データなし
蒸気圧：0.004 kPa (30℃)
蒸気密度（空気＝1）：5.29
融　点：10 ℃
凝固点：データなし
引火点：124 ℃
発火点：464 ℃
爆発限界（容量%）：1.04～66 vol%、
溶解性（水）： 溶けない（20℃）
ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow:1.73
換算係数：
1ppm＝6.26 mg/m3（25℃）
1mg/m3＝0.16 ppm（25℃）

（3）生産･輸入量、使用量、用途

生産量：2006 年 800 ﾄﾝ（推定）
輸入量：情報なし
用　途：有機合成、染料、医薬品の中間体、ジアニシジン原料。

2　有害性評価（詳細を別添１及び別添２に添付）

（1）発がん性

○発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる
　根拠：IARC　2B　（参考：EU　2）
○閾値の有無の判断：閾値なし
　根拠：遺伝毒性試験において、ニトロアニソールが複数の遺伝毒性を有していることが報告されていること、ニトロアニソールのプロモーター作用のように発がんのメカニズムを示す報告もないことより閾値なしと考える。
○リスクレベルの算出
　閾値がないので、スロープファクターの検索を行った。US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values , WHO “Air Quality Guidelines for Europe”, California EPA, Canada EPA で検索を行ったが､オルト-ニトロアニソールのスロープファクターに関する記載は認められなかった。よって、リスクレベル 10^{-4} に対応するばく露濃度 RL(10^{-4})の算出はできない。

（２）発がん性以外の有害性

○急性毒性：あり

○生殖・発生毒性：あり

（３）許容濃度等

○ACGIH：設定なし

○日本産業衛生学会：設定なし

（４）評価値

○ 一次評価値：評価値なし

○ 二次評価値：0.01 ppm（0.062 mg/m^3）

（オルトーアニシジン ACGIH の TLV-TWA（0.1 ppm）の 1/10）

３　ばく露実態評価

（１）有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添３に添付）

平成 20 年におけるオルトーニトロアニソールの有害物ばく露作業報告は、合計 1 事業場から、2 作業についてなされ、作業従事労働者数の合計は 20 人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は約 370 トン（延べ）であった。

主な用途は他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用であり、作業の種類は「「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」及び「サンプリング、分析、試験又は研究の作業」であった。

2 作業ともに、作業時間は 20 時間／月以下であり、局所排気装置の設置はなく、いずれの作業でも防毒マスク、保護手袋の着用がなされていた。

（２）ばく露実態調査結果

ばく露実態調査は、有害物ばく露作業報告のあった 1 事業場を対象とした。

対象事業場においては、オルトーニトロアニソールを原料とした他の製剤等の製造が行われており、オルトニトロアニソールは合成の段階で消費されてしまうことから、作業実態の聞き取り調査を行った上で、以下の測定分析法により、オルトーニトロアニソールをドラム缶からタンクに注入する作業に従事する労働者 1 人の個人ばく露測定を行うとともに、対象作業場について作業環境測定基準に基づくＡ測定及びスポット測定（2 地点）を実施した。

○ 測定分析法（詳細な測定分析法は別添４に添付）

- 個人ばく露測定：捕集剤にポンプを接続して捕集

  ※個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。

- 作業環境測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- スポット測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- 分析法：高速液体クロマトグラフ法

○ 測定結果

対象労働者の個人ばく露測定結果の 8 時間 TWA は 0.0030 ppm であり、二次評価値を下回った。

対象労働者が作業した作業場はオルトーニトロアニソールをドラム缶から液送用ポンプでタンクに移送する場であり、当該作業場所において行ったＡ測定の測定結果の幾何平均値は、0.0097 ppm、最大値は 0.023 ppm となった。当該作業場は四方に壁がなく屋外であるため、局所排気装置は設置されておらず、周りにタンク等の障害物が多く通風が不十分となっている状況が認められ、Ａ測定で部分的に高い値となった要因と考えられる。呼吸用保護具として防じんマスクを使用しているため、ばく露防止の効果はないが、保護手袋、保護眼鏡を使用し、経皮ばく露を防止している。

また、当該作業場でのスポット測定の幾何平均値は 0.13 ppm で、最大値は仕込み作業でドラム缶に残った残液を別容器に集めて、再度ポンプでタンクに注入する作業で 0.16 ppm となり、二次評価値を上回ったが、当該作業に従事した労働者の個人ばく露測定の結果は二次評価値を下回った。

4　リスクの判定及び今後の対応

オルトーニトロアニソールについては、一次評価値の設定がないが、個人ばく露測定の結果は二次評価値 0.01 ppm を下回った。有害物ばく露作業報告のあった事業場数が 1 ヶ所のみであるため、リスクの範囲は限定的であり、また、本調査結果からみても二次評価値を超える高いばく露が発生するリスクは低いと考える。

ただし、当該物質は発がん性が疑われる物質であり、また、特にオルトーニトロアニソールを原料として仕込む作業については、二次評価値以下であるが、ばく露が認められているので、事業者は当該作業に従事する労働者等を対象として、自主的なリスク管理を行うことが必要と考える。

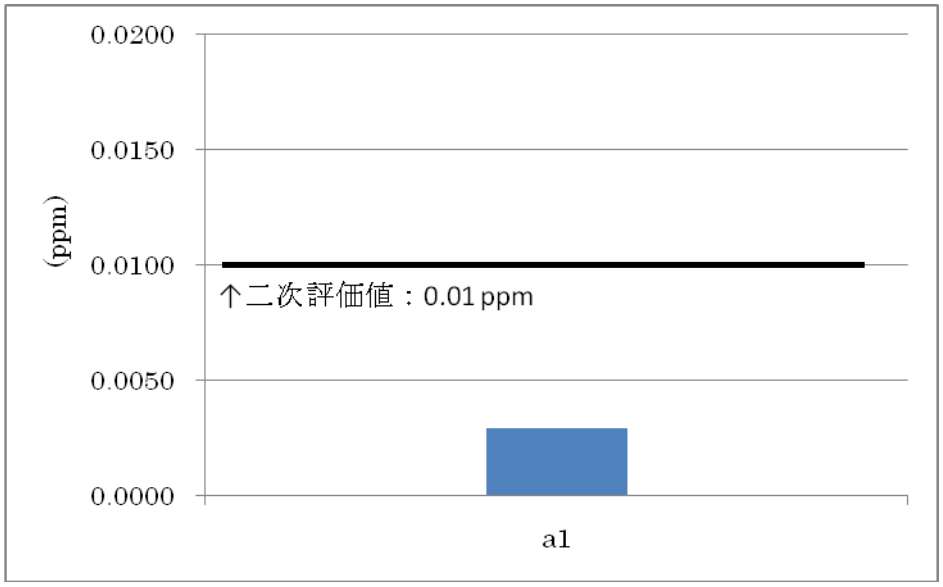
ばく露実態調査結果

【集計表】

		個人ばく露測定結果、ppm			スポット測定結果、ppm			作業環境測定結果（A測定準拠）、ppm		
用途	対象事業場数	測定数	測定値	8時間TWA	作業数	平均（※1）	最大値	単位作業場数	平均（※2）	最大値
オルトーニトロアニソール										
2.他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用	1	1	0.0048	0.0030	2	0.130	0.16	1	0.0097	0.023
計	1	1	0.0048	0.0030	2	0.130	0.16	1	0.0097	0.023

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて有効数字3桁で処理した
※1：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均
※2：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

【個人ばく露測定】



別添１

有害性総合評価表

物質名：オルト-ニトロアニソール

有害性の種類	評　価　結　果
ア 急性毒性	致死性 ラット　マウス　ウサギ　他 吸入毒性：LC_{50} ＝　データなし　データなし　データなし 経口毒性：LD_{50} ＝740-1000 mg/kg、1300-1450 mg/kg 経皮毒性：LD_{50} ＞ 2000 mg/kg　データなし　データなし 健康影響 ヒトへの影響 工場における 2-ニトロアニソールの流出事故があり、汚染地域の清掃に伴う作業者のバイオロジカルモニタリングを行った[3)]。500 人以上の作業者の尿において、o-ニトロフェノール　グルクロン酸抱合体や o-ニトロフェノール硫酸が検出されたが、飽和した時に認められやすい o-アニシジンや遊離した 2-ニトロアニソールは検出されなかった。これらの濃度は、仕事の期間や曝露レベルと相関した。作業終了後、数値は検出限界以下に低下した。加えて、清掃作業に伴うメトヘモグロビンレベルを 50 人の作業者で測定したが、全ての値は、正常範囲であった[3)]。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：なし 根拠：6 匹のニュージーランド白ウサギに 4 時間皮膚曝露を行ったが、いかなる刺激性も認めなかった） 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし（IUCLID91-23-6 より：判定のみ） 根拠：ウサギに２ニトロアニソールを点眼し、1 時間後に結膜において腫脹とびまん性発赤、軽度の流涙を認めた。24 時間後では、これらの刺激反応は消失、この観察は 4 日後まで行われた。
ウ 感作性	皮膚感作性：報告なし 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	無作用量（NOEL）＝8 mg/kg bw 根拠：雌雄 5 匹ずつのグループの Wistar 系ラットにニトロアニソール　0, 1.6, 8, 40, 200 mg/kg bw を 28 日間経口投与し、40mg/kg 以上で肝重量が増加したが、病理学的変化は認められなかった。NOEL（無作用量）は、8 mg/kg bw であることを認めた。 不確実性係数　ＵＦ ＝ 100 根拠：種差 10，試験期間 10 NOEL/UF= 0.08 mg/kg/日 評価レベル ＝0.48 mg/m^3 これに労働者の呼吸量 10m^3、体重を 60kg として計算すると 計算式：0.08 mg/kg/日×60÷10＝4.8 × 10^{-1} mg/m^3（7.7 × 10^{-2} ppm）
オ 生殖・発生毒性	無毒性量（NOAEL）＝80 mg/kg/日 根拠：20 匹の妊娠中のラットに 20,80,320mg/kg bw の 2-ニトロアニソールの投与を妊娠 6 日から 15 日まで行い、高用量で軽度の胚毒性を認めた。また、催奇形性は認め

	られなかった。20mg/kg では、母獣に影響はなく、80mg/kg では胎児に影響を認めなかった。 不確実性係数　ＵＦ　＝　100 根拠：（種差 10、試験期間 10） NOEL/UF= 0. 8 mg/kg/日 評価レベル　＝4.8 mg/m^3 これに労働者の呼吸量 10m^3、体重を 60kg として計算すると 計算式：0. 8 mg/kg/日×60÷10＝4.8 mg/m^3（7.7 ppm）
カ　遺伝毒性（変異原性を含む）	遺伝毒性：あり 根拠：遺伝毒性に関わる試験管内試験において、陽性を示した報告が複数認められた。枯草菌株の H17 や M45 における rec assay において 2-ニトロアニソールは陽性であった。ネズミチフス菌（サルモネラ菌）を用いたエームス試験は、いくつかの研究施設で行われており、TA100 株において陽性が一貫して認められた。TA1535 では一定の反応傾向は認められず、他の株では変異原性は認められなかった。ほ乳類細胞を用いた試験では、2-ニトロアニソールはチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）の姉妹染色分体交換を誘発し、染色体異常を引き起こしたこと、マウスリンパ腫細胞（L5178Y cells）のチミジンキナーゼ遺伝子座の変異を誘発したことが認められた。染色体異常誘発活性は、S9 を加えたときのみ弱い活性が認められ、一方、姉妹染色分体交換やチミジンキナーゼ変異の誘発は S9 を加えていない時に認められた。チャイニーズハムスターの肺細胞由来の V79 細胞における HGPRT 遺伝子の突然変異の誘発は認めなかった。
キ　発がん性	発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC は発がん性を 2B に分類している IARC は NTP、日本産業衛生学会、EU、DGF の分類から、ニトロアニソールは、発がん性を 2B、NTP　11th　は R、日本産業衛生学会は第 2 群 B、EU Annex I は Cat.２、R45、DFG MAK は Carc. Cat.に分類している。 閾値の有無：閾値なし 根拠：遺伝毒性試験において、ニトロアニソールが複数の遺伝毒性を有していることが報告されていること、ニトロアニソールのプロモーター作用のように発がんのメカニズムを示す報告もないことより閾値なしと考える。 閾値がないので、スロープファクターの検索を行った。US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values（2/9/09 確認）[12], WHO “Air Quality Guidelines for Europe”, California EPA, Canada EPA（2/9/09 確認）[13] で検索を行ったが、2-ニトロアニソールのスロープファクターに関する記載は認められなかった。よって、リスクレベル 10^{-4} に対応するばく露濃度 RL(10^{-4})を算出はできない。 ＜参考＞閾値のある場合 最小毒性量（LOAEL）＝30 mg/kg/日　体重　(経口投与) 根拠：吸入ばく露による報告がないため、経口投与による動物実験の中で最も低用量で発がんがみられた報告を用いて推定した。NTP　(1993)の、F344 ラットに 2 年間経口投与を行った試験の雌の単核球性白血病の発生率が対照群 14/50、222ppm 群 11/50、666 ppm 群 14/50、2000ppm　群 26/50 であった。666 ppm、(30 mg/kg 体重)を LOAEL とした。 不確実性係数　ＵＦ　＝1000 根拠：種差 10，LOAEL から NOAEL への変換 10、がんの重大性 10

	評価レベル ＝ 4.5× 10^{-1} mg/m^3 （7.3 × 10^{-2} ppm）―― 参考値 計算式： 30 mg/kg bw×60 kg bw / 10 m^3 ×1/1000 ×1/(240/360) ×1/(45/75)= 0.45 mg/m^3
コ 許容濃度の設定	ACGIH　設定なし 日本産業衛生学会　設定なし

別添２

有害性評価書

物質名：オルト-ニトロアニソール

1. 化学物質の同定情報 [1)]

名　　称：2-ニトロアニソール

別　　名：1-Methoxy-2-nitro-benzene

化 学 式：$NO_2C_6H_4OCH_3$

分 子 量：153.14

CAS 番号：91-23-6

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 124 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的化学的性状 [1)]

外観：無色～黄－赤色の液体

比重（水＝1）：1.25

沸　点：277℃

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：0.004 kPa (30℃)

蒸気密度（空気＝1）：5.29

融　点：10℃

凝固点：データなし

引火点：124℃

発火点：464℃

爆発限界（容量%）：1.04～66vol%、

溶解性（水）： 溶けない（20℃）

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow:1.73

換算係数：
1ppm＝6.26mg/m^3（25℃）
1mg/m^3＝0.16ppm（25℃）

(2) 物理的化学的危険性 [1)]

ア　火災危険性　：可燃性である。

イ　爆発危険性　：情報なし

ウ　物理的危険性：この蒸気は空気より重い。

エ　化学的危険性：燃焼すると、有毒で腐食性のフュームを生成する。

3. 生産･輸入量／使用量／用途 [2)]

生産量：2006 年 800 ﾄﾝ（推定）

輸入量：情報なし

用　途：有機合成、染料、医薬品の中間体、ジアニシジン原料。

製造業者：酒井興業（ICMD）

4. 健康影響

（1） 実験動物に対する毒性

ア　急性毒性

<u>致死性</u>

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし
経口、LD50	1300-1450 mg/kg BW	740-1000 mg/kg BW	データなし
経皮、LD50	データなし	> 2000 mg/kg BW	データなし
腹腔内 LD50	データなし	データなし	データなし

経口投与試験による LD50 は、マウスやラットでいくつか報告[3)]されているが、740-1980 mg/kg の間である。2-ニトロアニソール単回投与による皮膚曝露試験では、LD50 は 2000mg/kg 以上であり、ラットの死亡は認められなかった[3)]。

イ　刺激性及び腐食性

Hoechst(DFG[3)]による)は、ニュージーランド白ウサギの皮膚に２ニトロアニソールを塗布し刺激反応を示さなかったことを報告している。また、同じくウサギに２ニトロアニソールを点眼し、1 時間後に結膜において腫脹とびまん性発赤、軽度の流涙を認めた。24 時間後では、これらの刺激反応は消失、4 日後まで観察した。

ウ　感作性

呼吸器感作性、皮膚感作性に関する報告は認められなかった。

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）

<u>吸入ばく露</u>

吸入曝露における反復投与試験の報告はない。

<u>経口投与</u>

米国の National Toxicology Program(1993)[4)]では、雄と雌の Fischer 344 ラットに 0, 583, 1166, 2332, 4665, 9330 で曝露し（重量換算で 0, 37, 75, 150, 300, 600mg/kg 体重）また B6C3F1 マウスでは 0, 250, 500, 1000, 2000, 4000（重量換算で 0, 60, 120, 230, 470, 930mg/kg 体重）を 14 日間経口投与し、急性反応を調べた。平均体重増加は、雄の 4665ppm または 9330ppm のラット、250ppm とそれ以上のマウス、雌では 4000ppm のラットで減少した。絶対肝重量は、1166ppm の雄ラット、583ppm 以上の雌のラットで増加した。赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの値は、すべての用量の雄ラットでコントロール群より低下した。メトヘモグロビンは、雄ラットで 1166ppm 以上の用量で増加した。体重減少を除けば、マウスでは 2-ニトロアニソールよる影響は認められなかった。NOEL（無作用量）は決定できなかった。

雌雄 5 匹ずつのグループの Wistar 系ラットに 0, 1.6, 8, 40, 200mg/kg のニトロアニソールをチューブにて 28 日間経口投与を行い、40mg/kg 以上で肝重量が増加したが病理学的変化は認められなかった。体重や摂取量にも各群に差はなかった。NOEL（無作用量）は、8 mg/kg としている[3)]。また、150 mg/kg で経口投与を 30 回雄ラットに繰り返すと、軽度の溶血性貧血、肝臓、腎臓、脾臓の相対重量が増加した[3)]。

亜急性期から亜慢性期の反応に関しては、雄と雌の B6C3F1 マウスで 0、60、200、600、2000、6000ppm（0, 9, 30, 90, 300, 900 mg/kg）と Fischer 344 ラットでは 0、200、600、2000、6000、18000ppm（0, 10, 30, 100, 300, 900 mg/kg）の 2-ニトロアニソールを飼料に混入し 13 週間投与し臓器等への影

響を調べた[4]。6000 または 18000ppm の雄と雌のラット、2000 または 6000ppm のマウスでは平均体重が低下した。ヘモグロビンとヘマトクリットの低下が、2000、6000、18000ppm の雄と雌のラット、2000、6000ppm の雄と雌のマウスで認められた。メトヘモグロビンは 6000 と 18000ppm の雄と雌のラット、6000ppm の雄のマウスで増加した。ラットの主病変に関しては、膀胱における過形成が 6000ppm と 18000ppm、脾臓の鬱血が 6000ppm と 18000ppm、腎臓での腎尿細管壊死が 600-6000ppm、肝臓における肝細胞過形成、18000ppm で認められた。マウスに関しては、雄で肝細胞の過形成が 200ppm 以上の用量で認められた。

2 ニトロアニソールの 14 日間の経口投与試験を雌雄のラット（0, 60, 120, 230, 470, 930 mg/kg）とマウス（0, 35, 70, 150, 300, 450mg/kg）に行った。雄性ラットでは、470 mg/kg にて体重減少、120 mg/kg 以上にて肝絶対重量の増加を認め、雌性では 60 mg/mg 以上にて肝絶対重量の増加を認めた。マウスに関しては、体重減少が雄性で 35 mg/kg　雌性で 450 mg/kg で認められた。NOEL は決定されていない[3]。

オ　生殖・発生毒性

<u>吸入ばく露</u>

生殖・発生毒性に関する吸入曝露試験の報告はない。

<u>経口投与</u>

生殖毒性に関しては[4]、ラットに 13 週間、2-ニトロアニソール（0, 10, 30, 100, 300, 900mg/kg）の経口投与にて、高用量において子宮萎縮や胚上皮の変性を認めた。また、20 匹の妊娠中のラットに 20,80,320mg/kg の 2-ニトロアニソールの投与を妊娠 6 日から 15 日まで行い、高用量で軽度の胚毒性を認めた。また、催奇形性は認められなかった[3]。

カ　遺伝毒性（変異原性）

In vitro 試験において、以下に示す試験が行われており、陽性を示した報告が、複数認められた[3)-5)]。枯草菌株の H17 や M45 における rec assay において 2-ニトロアニソールは陽性であった。ネズミチフス菌（サルモネラ菌）を用いた変異原性試験であるエイムス試験は、いくつかの研究施設で行われており、TA100 株において陽性が一貫して認められた。TA1535 では一定の反応傾向は認められず、他の株では変異原性は認められなかった。ほ乳類細胞を用いた試験[3)-4)]では、2-ニトロアニソールはチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）の姉妹染色分体交換を誘発し、染色体異常を引き起こしたこと、マウスリンパ腫細胞（L5178Y cells）のチミジンキナーゼ遺伝子座の変異を 0.15 μg/ml 以上で誘発したことが認められた。染色体異常誘発活性（clastogenic activity）は、S9 を加えたときのみ弱い活性が認められ、一方、姉妹染色分体交換の誘発は S9 を加えていない時に誘発した。チャイニーズハムスターの肺細胞由来の V79 細胞における HGPRT 遺伝子の突然変異の誘発は認めなかった。

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TA100（S9＋，－）	＋3),4),6)
		ネズミチフス菌TA1535（S9＋，－）	－3),5),6)
		ネズミチフス菌TA1537（S9＋，－）	－ 3),6)
		ネズミチフス菌TA1538（S9－）	＋ 3)
		ネズミチフス菌TA98（S9＋，－）	－3) 4)
		ネズミチフス菌TA98（S9－）	＋ 3)
		ネズミチフス菌TA97（S9＋，－）	－ 4),6)
		WP2uvrA(S9＋，－)	－ 6)
	rec test	枯草菌株 Bacillus. subtilis H17, M45 (S9－)	＋ 3)
	突然変異試験	mouse lymphoma L5178Y cells （S9－） チミジンキナーゼ遺伝子	＋ 4)
		CHOV79細胞(S9＋，－) HGPRT遺伝子変異	－ 3)
	染色体異常試験	CHO細胞(S9＋)	(+) 3),6)
	姉妹染色分体交換試験	CHL細胞(S9＋，－)	＋ 3)

－：陰性　＋：陽性　(+)：弱陽性

キ　発がん性データ

<u>吸入ばく露</u>

吸入曝露試験による肺腫瘍など慢性影響を調べた有意な報告はない。

<u>経口投与</u>

動物試験に関しては、経口投与試験においてマウスやラットを用いた複数の長期試験で 2 ニトロアニソールが腫瘍発生を引き起こすことを認めている[3)]。

米国 National Toxicology Program (1993)[4)]では、2 ニトロアニソールの発がん性を検討するために、雌雄の B6C3F1 マウスに 0, 666, 2000, 6000 ppm(雄：0,80, 240, 830 mg/kg 体重、雌：0, 100, 320, 1200mg/kg 体重)の 2 ニトロアニソールを 103 週間経口投与し腫瘍発生率を調べた。肝細胞の腺腫の発生率は雌雄ともロジスティック解析において有意に増加した（雄；対照群 14/50、低濃度群 26/50、中濃度群 41/50、高濃度群 29/50、雌；対照群 14/50、低濃度群 20/50、中濃度群 36/50、高濃度群 18/50）。肝細胞の腺腫とがんを含む腫瘍発生率は、雄で対照群 21/50、低濃度群 32/50、中濃度 45/50、高濃度群 32/50、雌で対照群 17/50、低濃度群 21/50、中濃度群 37/50、高濃度群 20/50 と、雄雌ともに対照群と比較して中濃度で有意差な腫瘍発生率の増加を認めた。また、ヒトでは小児に発生しやすい肝芽腫では、対照群 0/50、低濃度群 3/50、中濃度群 17/50、高濃度群 9/50 と雄のみに有意に増加した。他の肝病変として、出血、クッパー細胞の色素沈着、エオジン好性小増殖巣、局所壊死、肝細胞肥大、核の増大、好酸性細胞質などの細胞学的変化の発生率は、曝露群も陰性対照群も増加した。

ラットにおいても National Toxicology Program (1993)[4)]では、２つの経口曝露試験を報告している。Fischer 344/N ラットの雌雄とも 0、222、666、2000 ppm(雄：0,10, 30, 80 mg/kg 体重、雌：0, 10, 30,

90mg/kg 体重)のニトロアニソールを 103 週間経口投与し、発がん性を検討している。単核球性白血病の発生率が、雄雌とも有意に増加した（雄；対照群 26/50、低濃度群 25/50、中濃度群 42/50、高濃度群 34/50。雌；対照群 14/50、低濃度群 11/50、中濃度群 14/50、高濃度群 26/50）。もう一つの試験として同様に Fischer 344/N ラットを用いて、雌雄とも 0、6000、18000 ppm (雌雄とも 0, 340, 1100 mg/kg 体重)のニトロアニソールを 27 週間経口投与し 77 週の観察期間をおいた後（計 104 週目）に腫瘍の発生率を検討、膀胱腫瘍、大腸腫瘍、腎臓腫瘍の発生率が雄雌とも増加した。膀胱腫瘍に関しては、移行上皮乳頭腫で、雄、対照群 0/59、低濃度群 9/59、高濃度群 1/60、雌では対照群 0/58、低濃度群 2/59、高濃度群 1/60、移行上皮がんでは、雄の対照群 0/59、低濃度群 27/59、高濃度群 50/60、雌の対照群 0/58、低濃度群 28/59、高濃度群 48/60 と有意な発生率の上昇を示した。膀胱ではまれではあるが、扁平上皮乳頭腫やがんは高濃度群の雌雄で発症が認められ、肉腫は、雌雄の低高濃度群とも発症率が増加した。雄では対照群 0/59 に対して低濃度群 2/59、高濃度群 9/59、雌でも対照群 0/58 に対して低濃度群 2/59、高濃度群で 14/60 であった。扁平上皮化生と結合組織の増生に関して雌雄とも曝露により発症頻度が増加した。大腸に関して、腺腫様ポリープでは、雄の対照群 0/60 に対して低濃度群 26/60、高濃度群 30/60、雌の対照群 0/60 に対して低濃度群 8/60、高濃度群 18/60 とともに発症率が有意に上昇している。大腸がんでは、高濃度群の雄で有意に発症（5/60）が増加しており、雌（2/60）も同様であった。腎臓腫瘍に関して、移行上皮癌の発症率は、対照群と比較して雄雌とも有意に増加した。対照群では雄雌とも腫瘍は認められなかったが、雄では低濃度群 1/60、高濃度群で 8/60、さらに、移行上皮乳頭腫が高濃度群で 4/60 に認められた。雌でも、移行上皮乳頭腫が 1/60、移行上皮がんが 1/60 に認められた。移行上皮の過形成は、雄雌ともすべての曝露群で有意に増加した。

2-ニトロアニソールの代謝物の発がん性に関しても検討されており、代謝産物の一つである o-アニシジンをラットやマウスに経口投与し、マウスやラットに膀胱移行上皮腫瘍やラットの腎盂に移行上皮がんを引き起こしたことが報告されている[5)]。

（2） ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ヒトに関して、有害性を評価できる疫学的報告は認められなかった。

ア　急性毒性

工場における 2-ニトロアニソールの流出事故があり、汚染地域の清掃に伴う作業者のバイオロジカルモニタリングを行った[3)]。500 人以上の作業者の尿において、o-ニトロフェノール　グルクロン酸抱合体や o-ニトロフェノール硫酸が検出されたが、飽和した時に認められやすい o-アニシジンや遊離した 2-ニトロアニソールは検出されなかった。これらの濃度は、仕事の期間や曝露レベルと相関した。作業終了後、数値は検出限界以下に低下した。加えて、清掃作業に伴うメトヘモグロビンレベルを 50 人の作業者で測定したが、全ての値は、正常範囲であった[3)]。

イ　刺激性及び腐食性

刺激性及び腐食性に関する報告なし。

ウ　感作性

感作性に関する報告なし。

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）

反復ばく露毒性に関わる報告なし。

オ　生殖・発生毒性.

生殖・発生毒性に関わる報告なし。

カ　遺伝毒性

工場における 2-ニトロアニソールの流出事故があり、2-ニトロアニソールの DNA 鎖切断による遺伝毒性の調査を事故後の清掃作業者 19 人と非曝露者 20 人にアルカリ溶出法（alkali elution methods）を用いて行った。2-ニトロアニソールによる有意な DNA 鎖切断能は認められなかった[3)]。

キ　発がん性

発がん性に関する報告はなし。

<u>発がんの定量的リスク評価</u>

US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values：http://cfpub.epa.gov/ncea/iris (2/9/09 確認)[12)] , WHO “Air Quality Guidelines for Europe”, California EPA, Canada EPA：http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB (2/9/09 確認)[13)] には、2－ニトロアニソールのユニットリスク、スロープファクターに関する記載は認められなかった。

<u>発がん性分類</u>

IARC　　：2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）[5),7)]

（人においては不十分な発がん性の証拠、動物においては十分な発がん性の証拠）

NTP　11th　：R（ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質）[8)]

産業衛生学会：第 2 群 B（人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質）[9)]

EU Annex I ：Cat. 2 、R45：（がんを引き起こすことがある）

DFG MAK　：Carc. Cat. 2 [12)]

(3)　許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA　　：設定なし [10)]

日本産業衛生学会　　：設定なし [9)]

DFG　MAK　　：設定なし [11)]

参考　代謝の影響

<u>経口投与</u>

ニトロアニソールの代謝[3) 5)]に関して、代謝経路として酸化的 O-脱メチル化による o-ニトロフェノールの生成と o-アニシジンへの還元の２つのルートが考えられている。ニトロアニソール 25mg/kg の血管内注入による代謝動態の研究では、注入量の 63%が o-ニトロフェノール硫酸、11%が o-ニトロフェノール　グルクロン酸抱合体、1.5%が o-ニトロフェノール、0.6%が o-アニシジンで、24%は不明であった。おそらく、主経路が o-ニトロフェノールであり、o-アニシジンの生成はほとんどない。但し、高濃度の反復投与などにより主経路が飽和状態になるとニトロ還元による o-アニシジン生成が亢進すると考えられる。Miller らは(1985) (IARC[5)] による)、雄の Fisher344 ラットに C14 でラベルした 3 用量（5,50,500 mg/kg）の経口を行い、毎日の排泄物の C14 を解析した。血中におけるピークは、吸収の用量依存を反映し、50mg/kg では 3 時間で最高濃度（投与量の 0.9%）に達し、500mg/kg では 6

時間で最高濃度（投与量の 0.9%）に達した。5 や 50mg/kg と比較して 500 mg/kg では排泄が緩徐であった。5 mg/kg では 24 時間で 73%、50 mg/kg では 69%が排泄されるのに対し 500 mg/kg では 34%で、24-48 時間でも 37%であった（低濃度では 1,2%である）。これらは、主に腎代謝であり、7 日以内に投与量の 70%が尿として、7%が便として排泄された。

Yuan ら(1991) (IARC[5] による)は、2-ニトロアニソールの保存における代謝の影響を検討するために、雄の Fischer 344 ラットに 2-ニトロアニソールを 0.25mg/g を食べ物に含む新鮮な飼料 NIH-07 または、30 日間保存した飼料 NIOH-07 を投与した。ラットには、7 日間毎日 3 時間餌を与え、その後 18 時間メタボリックケージの中で尿を採取した。次に、ラットは 3 日間普通食で飼育した後に、もう一方の餌（NIH07 なら NIOH07、NIOH07 なら NIH07）を与え、同じプロセスを繰り返した。これらの解析により保存した飼料には、新鮮な飼料より 2 ニトロアニソールが強く結合することを示唆した。

<u>血液投与</u>

Miller らは(1985) (IARC[5] による)は、経口投与の 2 用量は、2－ニトロアニソールの尿中排泄率の飽和であったので、25mg/kg の血管内注入による代謝動態の研究を行った。同用量の血管内注入後、血液、組織及び排泄物を 15 分から 7 日まで採取し、^{14}C の解析を行った。注入直後から、筋肉 20%、皮膚 10%、脂肪 6.8%、血液 6.5%、肝臓 4.8%、血清 3.1%、腎臓 2.8%、小腸 1.9%のように組織に移行した。ピークの組織濃度は全ての臓器で 15 分以内であり、尿と便への排泄は、経口投与の排泄と類似しており、7 日までに尿排泄が 86%、便排泄が 9%であった（24 時間以内に放射活性の 90%は、ラットから排泄されている）。^{14}C の排泄は、2 相性であり、全ての臓器における初期排泄相は、1-2 時間であり、後期の全ての臓器における排泄相は半減期が 2.5-6.2 日であった。血液からの 2-ニトロアニソールの排泄も二相性で、初期と後期の半減期は 30 分と 2.2 時間であった。また、2－ニトロアニソール 25mg/kg の腹腔内注入後 24 時間で回収した尿中の解析では、経口投与後の尿と比較して、代謝産物の割合が類似していた。

<u>引用文献</u>

1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　ICSC 番号：1520（2004）IPCS
2) 化学工業日報社、15308 の化学商品（2008）p371
3) ドイツ学術振興会(DFG)：MAK Value Documentations Vol.9 (1998) p103-114.
4) United States National Toxicology Program (1993) Toxicology and Carcinogenesis Studies of o-Nitroanisole(CAS No.91-23-6) in F344 rats and B6C3F, Mice (Feed Studies) (Technical Report Series 416; NIH Publication 93-3147), Research Triangle Park, NC
5) IARC (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol.27, Some Aromatic Amines, Anthraquinones and Nitroso Compounds, pp. 63-80
6) 日本化学物質安全・情報センター、労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集（1996）p195, 498-499
7) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
8) NTP,　Report on carcinogens, Eleventh Edition　“o-Nitroanisole”
9) 「許容濃度の勧告（2006 年度）」産業衛生学雑誌　48 巻　p98
10) ACGIH, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2008）、ACGIH
11) DFG, List of MAK and BAT Values 2007
12) http://cfpub.epa.gov/ncea/iris

13)　http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB

ばく露作業報告集計表（オルトーニトロアニソール）

別 添 3

①作業の種類	⑫用途	②事業場数※1	③作業数	当該作業従事労働者数（人）		製剤等の製造量・消費量（トン）			対象物の量（トン）			当該作業従事時間（時間／月）							⑰換気設備設置状況（作業数）				⑱保護具使用状況（作業数）							⑲性状（作業数）				⑳温度（作業数）		
				④総数※2	⑤事業場当たり平均	⑥総量※2	⑦事業場当たり平均	⑧労働者当たり平均	⑨総量※2	⑩事業場当たり平均	⑪労働者当たり平均	⑬コード（作業数）				⑭総従事時間※3	⑮事業場当たり平均※3	⑯労働者当たり平均※3	局所排気装置	ブッシュプル	全体換気装置	その他	防じんマスク	防毒マスク	保護衣	保護眼鏡	保護手袋	なし	その他	固体	粉末	液体	気体	50℃未満	50℃以上100℃未満	100℃以上
												1～20hr	2 21～50hr	3 51～100	4 101hr～																					
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	02（他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用）※4 1作業	1	1	17	17.0	189	189.0	11.1	187.1	187.1	11.0	1				10	10.0	0.6				1		1		1	1					1		1		
34 サンプリング、分析、試験又は研究の作業	02（他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用）※4 1作業	1	1	3	3.0	189	189.0	63.0	187.1	187.1	62.4	1				10	10.0	3.3				1		1		1	1					1		1		
合計（⑬以降は全作業における割合）		（※）1	2	20		378			374			100%	0%	0%	0%				0%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているので、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。
※2 同一の労働者又は製剤等で複数の作業に重複してカウントされる場合があるので、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。
※3 コード1：10時間、コード2：35時間、コード3：75時間、コード4：125時間として算出
※4 実態調査を基に報告のあった用途コードを変更

別添４

o-ニトロアニソール標準測定法

構造式: C 7 H7NO3　　分子量: 153.14　　CASNo.: 91-23-6

許容濃度等：
OSHA　－
NIOSH　－
ACGIH　0.01ppm

物性等
比重：1.254
BP 277℃；MP　9.4℃
VP　4Ｐa(30℃)

別名　１－メトキシ－２－ニトロベンゼン
オルトーニトロフェニルメチルエーテル

サンプリング

サンプラー：　ORBO 507
silica-gel tube　(520 / 260mg)

サンプリング速度:　0.5L/min.

精度

回収率(直接添加法による)
1.　3.075μｇ　メタノール　124.4%
2.　15.38μｇ　メタノール　112.3%
3.　30.75μｇ　メタノール　112.0%

容量
1.5mL

定量下限
0.14μg/mL（分析調査課検討 10σ）
0.5L/min×10 分間　0.006ppm（0.041mg/m3）
0.1L/min×480 分間 0.0006ppm(0.004mg/m3)

保存性について
室温で７日間の保存性を確認
添加量 3.075～30.75μｇ において 112.0～124.4%の回収率

分析

分析方法：　高速液体ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌ分析法
脱着：　メタノール 1.5mL
20min.超音波抽出
20min.遠心分離
機器：　Agilent　1100 シリーズ
カラム：　TSK-gel ODS-80TsQA(3μm)
2.0mm×25cm
カラム温度：　40℃
移動相：　ﾒﾀﾉｰﾙ／水=60／40(v／v%)
流量　：　0.2mL/min.
検出器：　DAD 検出器
210nm
注入量：　5μL
検量線：　メタノールで調整

0 v/v%	0μg/ml
0.00025v/v%	3.075μg/mL
0.0005 v/v%	6.150μg/mL
0.0015 v/v%	12.30μg/mL
0.0025 v/v%	30.75μg/mL
0.005　v/v%	61.50μg/mL
0.01　v/v%	123.0μg/mL

絶対検量線

適用

妨害　3-ﾆﾄﾛｱﾆｿｰﾙ、4-ﾆﾄﾛｱﾆｿｰﾙは妨害しない。ただし、4-ﾆﾄﾛｱﾆｿｰﾙの不純物ピークはｏ-ニトロアニソールと重なる。

メソッド　参考：