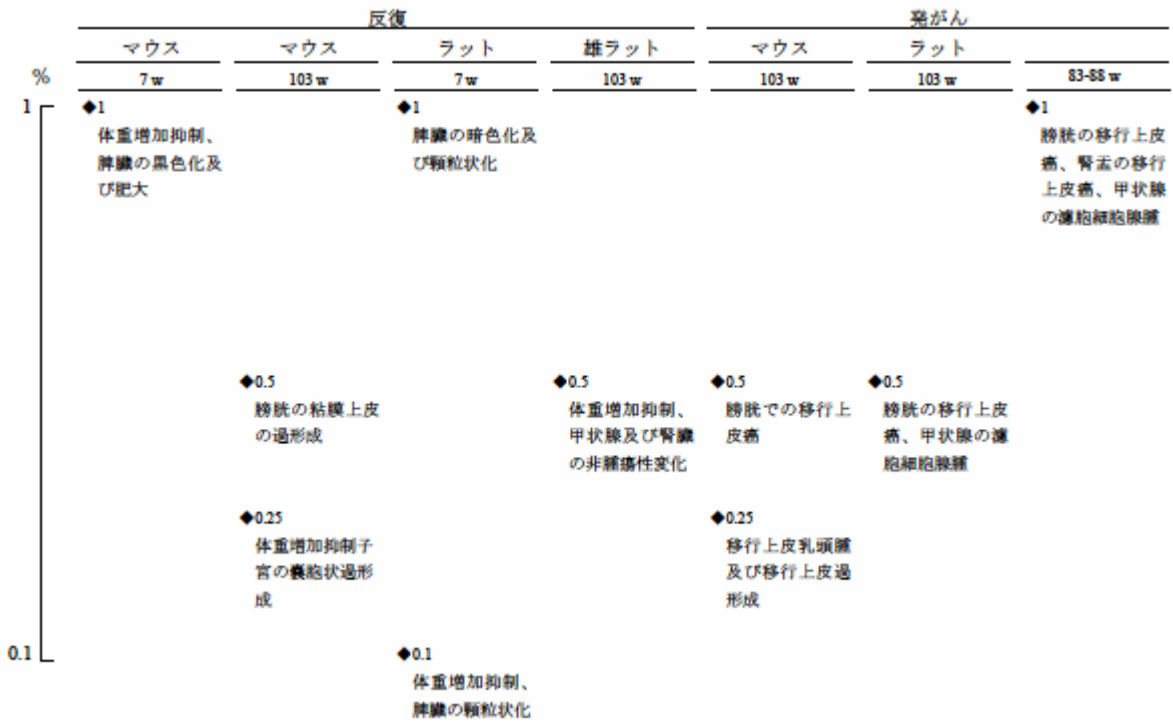
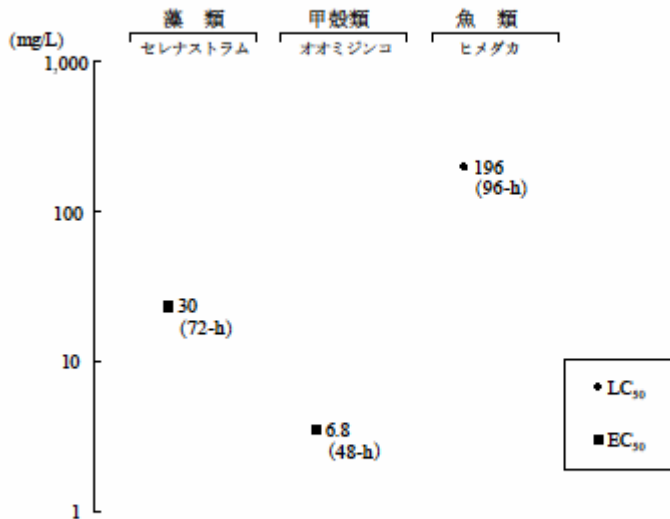


参考資料<sup>2)</sup>

ほ乳動物毒性図(経口投与)



生態毒性図



引用文献

1) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 環境庁環境保健部環境安全課 (1997).

## 有害性評価書

物質名： 2-ニトロアニソール

### 20. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称：2-ニトロアニソール

別 名：1-Methoxy-2-nitro-benzene

化 学 式：NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>

分 子 量：153.14

CAS 番号：91-23-69

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

### 21. 物理化学情報

#### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

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<sup>3</sup>@25℃

1mg/m<sup>3</sup>=0.16ppm@25℃

#### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

ア 火災危険性：可燃性である。

イ 爆発危険性：

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、有毒で腐食性のフェームを生成する。

### 22. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

生産量：2005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)

### 23. 発がん性データ

#### (1) 動物への影響

##### 吸入ばく露

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<sup>4),9)</sup>。

米国National Toxicology Program (1993)<sup>5)</sup>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 666、2000、6000 mg/kg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 (hepatocellular adenoma) 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; 陰性対照 14/50、低濃度 26/50、中濃度 41/50、高濃度 29/50、雌; 陰性対照 14/50、低濃度 20/50、中濃度 36/50、高濃度 18/50)。肝細胞の腺腫とがんを含む腫瘍発生率は、雄で陰性対照 21/50、低濃度 32/50、中濃度 45/50、高濃度 32/50、雌で陰性対照 17/50、低濃度 21/50、中濃度 37/50、高濃度 20/50 と、雄雌ともに陰性対照と比較して中濃度で有意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、陰性対照 0/50、低濃度 3/50、中濃度 17/50、高濃度 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、エオジン好性細胞巣、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)<sup>5)</sup>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、2000mg/kg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; 陰性対照 26/50、低濃度 25/50、中濃度 42/50、高濃度 34/50。雌; 陰性対照 14/50、低濃度 11/50、中濃度 14/50、高濃度 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、18000mg/kg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、陰性対照 0/59、低濃度 9/59、高濃度 1/60、雌では陰性対照 0/58、低濃度 2/59、高濃度 1/60、移行上皮がんでは、雄陰性対照 0/59、低濃度 27/59、高濃度 50/60、雌陰性対照 0/58、低濃度 28/59、高濃度 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の雄雌で発症が認められ、肉腫は、雌雄の低高濃度とも発症率が増加した。雄では陰性対照 0/59に対して低濃度 2/59、高濃度 9/59、雌でも陰性対照 0/58に対して低濃度 2/59、高濃度で 14/60であった。扁平上皮化生 (squamous metaplasia) 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 (adenomatous polyp) では、雄陰性対照 0/60に対して低濃度 26/60、高濃度 30/60、雌陰性対照 0/60に対して低濃度 8/60、高濃度 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 (transitional cell tumor) の発症率は、陰性対照群と比較して雄雌とも有意に増加した。陰性対照では雄雌とも腫瘍は認められなかったが、雄では低濃度 1/60、高濃度で 8/60、さらに、移行上皮乳頭腫 (transitional cell papilloma) 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つい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<sup>6)</sup>。

ニトロアニソールの代謝<sup>6)・7)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>らは(1985)、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。さらに、Miller<sup>7)</sup>らは(1985)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、C14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)。C14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時間であった。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。

Yuan<sup>8)</sup>ら(1991)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。

単回投与試験と反復投与試験の報告がある。

単回投与試験に関して、2-ニトロアニソールの経口投与におけるLD50<sup>9)</sup>は、ラットでは740mg/kgであり、マウスでは1300 mg/kgであった(United States National Institute for Occupational Safety and Health 1994)。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<sup>10)・11)</sup>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<sup>12)</sup>。

反復投与試験(急性期)に関しては米国のNational Toxicology Program(1993)<sup>5)</sup>では、雄と雌のFischer 344 ラットに583ppm, 1166ppm, 2332ppm, 4665ppm, 9330ppmで曝露し(重量換算で37, 75, 150, 300, 600mg/kg体重)またB6C3F1 マウスでは250ppm, 500ppm, 1000ppm, 2000ppm, 4000ppm(重量換算で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빈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-ニトロアニソールに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<sup>13)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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 (9, 30, 90, 300, 900 mg/kg) とFischer 344 ラットでは0, 200, 600, 2000, 6000, 18000ppm (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<sup>5)</sup>。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빈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。

生殖毒性に関しては<sup>5)</sup>、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。

環境有害性<sup>14)</sup>に関しては、急性毒性では、オオミジンコの24時間におけるEC50が59mg/Lで、GHS区分の3であること、慢性毒性では、オオミジンコの21日間のNOECが13 mg/Lで、区分外であることから、顕著な環境毒性は認められないと思われる。なお、藻類、魚類に関する毒性の報告はない。

## (2) ヒトへの影響

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。

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<sup>9)</sup>。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빈レベルを50人の作業で測定したが、全ての値は、正常範囲であった<sup>15)</sup>。

IARC<sup>3)</sup>では、ヒトの発がん性のグループ分類評価において、ヒトに関しては、発がん性評価のための十分な疫学的データが認められなかったこと、動物試験においては、長期経口投与試験でマウス1報告、ラットで2報告において複数臓器で腫瘍発生を認めたことが報告されていること、その他の関連データとしてニトロアニソールは腎代謝で、その主な代謝産物が2-ニトロフェノールであること、

高用量ではメトヘモグロビン血症を呈すること、複数臓器に病変をひきおこすこと、培養細胞において遺伝毒性を認めることを見解として示し、これらのことからニトロアニソールの発がん分類は、発がん性の可能性があるGroup 2Bと評価した。

DFGは、動物試験ではなかったが、試験管内試験において遺伝毒性を認めたこと、過剰な投与により制限された結果ではあるが、長期の動物への曝露試験において発がん性を認めたことから、ヒトの発がん性のカテゴリー IIIA2として分類した<sup>4)</sup>。

### (3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

#### 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員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<sup>15)</sup>。

試験管内試験や動物試験においては、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<sup>16)-18)</sup>。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。S9を加えた場合は333 µg/ml、加えない場合は、666 µg/mlであった。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<sup>5),19)</sup>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細胞におけるヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ(HPRT)遺伝子座の突然変異の誘発は認めなかった。

・

(表 省略)

#### (4) 発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある)<sup>8)</sup>

NTP 11<sup>th</sup> : 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)<sup>20)</sup>

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)<sup>21)</sup>

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

DFG MAK : Carc. Cat. 2

GHS モデル分類 : 区分2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : ほぼ同時期に IARC で 2B、ACGIH では A3 と分類されている。

いずれを採用しても GHS 分類は区分2となる。

#### 5. 発がん性評価

##### (1) 発がん性の判定 : 発がん性あり

ヒト : 活用できる有効な疫学的報告が認められなかった。

動物 : ラットやマウスに長期経口投与試験において、膀胱腫瘍、腎腫瘍、大腸腫瘍、単球性白血病、良性悪性の肝腫瘍で有意な発生率の上昇を認めており、動物試験より発がん性はあると考える。

##### (2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : エイムス試験や rec assay で陽性であったこと、CHO 細胞における姉妹染色分体交換や染色体異常を誘発したこと、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など、複数の報告で遺伝毒性を認めたことより閾値がないと考える。

##### (3) 閾値なしの場合の評価

IRIS Cancer Unit Risk Values(US EPA), WHO “Air Quality Guidelines for Europe”, California EPA, Canada EPA 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。

(参考)

但し、あくまでも参考までに2-ニトロアニソールの長期経口曝露による発がん性試験(NTP 1993<sup>5)</sup>)におけるベンチマーク用量(mg/kg/日) (体重補正など行っていない) の計算結果を以下に示す。

ベンチマーク用量 (mg/kg/日) モデル式	NTP1993 肝腫瘍 (がんと腺腫) マウス 雄*	NTP1993 肝腫瘍 (がんと腺腫) マウス 雌*	NTP1993 膀胱 移行上皮がん ラット 雄	NTP1993 膀胱 移行上皮がん ラット 雌
Gamma	13.6	27.6	42.9	44.9
Logistic	21.3	39.8	129.7	131.7
LogLogistic	8.4	24.0	28.4	24.1
LogProbit	24.2	47.6	76.1	78.7
Multistage	13.6	27.6	42.9	44.9
Multistage-Cancer	13.6	27.6	42.9	44.9
Probit	23.1	40.0	128.3	130.2
Weibull	13.6	27.6	42.9	44.9
Quantal-Linear	13.4	25.2	42.9	44.9

\* : 高濃度における腫瘍発生率が低下していたので、飽和濃度と見なし解析から除外した。

一部の試験結果しか解析していないが、最低値のベンチマーク用量で slope factor を計算すると

$$\text{Slope factor} = 0.1 \div 8.4 = 0.012$$

$$\text{参考評価レベル} : 10^{-4} \times 60 \text{ (kg)} \div 0.012 \div 10 \times 360 \text{ day} / 240 \text{ day} \times 75 \text{ year} / 45 \text{ years} = 0.12 \text{ mg/m}^3$$

また、Multistage-Cancerモデルにおける最低値のベンチマーク用量 (13.6 mg/kg/日) から計算すると、

$$\text{参考評価レベル} : 0.20 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{Slope factor} = 0.1 \div 13.6 = 0.0074$$

$$10^{-4} \times 60 \text{ (kg)} \div 0.0074 \div 10 \times 360 \text{ day} / 240 \text{ day} \times 75 \text{ year} / 45 \text{ years} = 0.20 \text{ mg/m}^3$$

#### (4) 閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

Hoechst (1989)<sup>13)</sup>では、ラットに28日間経口投与を行い、NOEL (無作用量) は、8 mg/kgと報告しており、これを基に評価レベルを算定する。(但し、この報告はpublishされていないが、調べた範囲では唯一のNOELを記載した論文であり、MAK Value にて参考文献として採用されていた)

(体重補正など行っていない)

根拠：動物試験で得られた NOEL = 8 mg/kg/日

不確実性係数 UF = 100

(種差 10, 発がんの重要性 10)

$$\text{NOEL/UF} = 0.08 \text{ mg/kg/日}$$

これに労働者の呼吸量 10m<sup>3</sup>、体重を 60kgとして計算すると

$$\text{評価レベル} ; 0.08 \text{ mg/kg/日} \times 60 \div 10 = 0.48 \text{ mg/m}^3$$

LOEL = 40 mg/kg/日<sup>9)</sup> (上記Hoechst論文のLOEL ; ラットへの4週間以上の経口反復曝露で溶血、内臓重量に変動がみられる。)

不確実係数 UF1000 であることより 0.04 mg/kg/日

$$\text{同様に計算すると評価レベル} : 0.04 \text{ mg/kg/日} \times 60 \div 10 = 0.24 \text{ mg/m}^3$$



## 6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし<sup>22)</sup>

日本産業衛生学会 : 設定なし<sup>21)</sup>

DFG MAK : 設定なし<sup>23)</sup>

## 引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 : 1520 (2004年) IPCS
- 2) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 3) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 4) DFG : MAK Value Documentations Vol.9 103-114.
- 5) United States National Toxicology Program (1993) Toxicology and Carcinogenesis Studies of o-Nitroanisole(CAS No.91-23-6) in F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Feed Studies) (Technical Report Series 416; NIH Publication 93-3147), Research Triangle Park, NC
- 6) 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
- 7) Miller, M.J., Sipes, I.G., Perry, D.F. & Carter, D.E. (1985) Pharmacokinetics of o-nitroanisole in Fischer 344 rats. Drug Metab. Dispos., 13, 527-531
- 8) Yuan, J., Jameson, C.W., Goehl, T.J., Collins, B.J., Corniffe, G., Kuhn, G. & Castro, C. (1991) Effects of physical binding of o-nitroanisole with feed upon its systemic availability in male F344 rats. Bull. environ. Contam. Toxicol., 47, 152-159
- 9) Reznichenko AK, Vasilenko NM, Muzhikovskiy GL, Krasnorutskaya EP (1986) Toxizität von o-Nitroanisol (Russian). Gig Sanit 51(1): 85-86
- 10) Hoechst (1985a) o-Nitroanisol, Prüfung der akuten oralen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten. Report No. 85.0095. unpublished
- 11) Bayer (1986) DIN-Sicherheitsdatenblatt: o-Nitroanisol. Bayer AG, Leverkusen  
Chiu CW, Lee LH, Wang CY, Bryan GT (1978) Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for Salmonella typhimurium. Mutat Res 58: 11-22
- 12) Hoechst (1985d) Acute eye irritation study in rabbits.CIT (Centre International de Toxicologie). Study No. 1072 TAL, unpublished
- 13) Hoechst (1989) o-Nitroanisol, subakute orale Toxizität an SPF-Wistar-Ratten. Report No. 89.0021, unpublished
- 14) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 15) Hessisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Sozialordnung 1993; Schuckmann and Mayer 1993
- 16) Shimizu, M. & Yano, E. (1986) Mutagenicity of mono-nitrobenzene derivatives in the Ames test and rec assay. Mutat. Res., 170, 11-22
- 17) Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. & Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutag., Suppl. 1, 3-142

- 18) Dellarco, V.L. & Prival, M.J. (1989) Mutagenicity of nitro compounds in *Salmonella typhimurium* in the presence of flavin mononucleotide in a preincubation assay. *Environ. mol. Mutag.*, 13, 116-127
- 19) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10, Suppl 10: 1-175
- 20) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition "o-Nitroanisole"
- 21) 「許容濃度の勧告 (2006 年度)」産業衛生学雑誌 48 巻 p98
- 22) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2005)、ACGIH
- 23) DFG, List of MAK and BAT Values 2006

## 有害性評価書

物質名：2-ニトロトルエン

### 24. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称：2-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：C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>

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

### 25. 物理化学情報

#### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある黄色～無色の液体

凝固点： °C

比重 (水=1)：1.16

引火点 (C.C.)：95°C

沸 点：222°C

発火点：420°C

初留点：データなし

爆発限界 (空气中)：1.47～8.8vol%、

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：0.044g/100 ml (20°C)

蒸気圧：0.02 kPa (20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.3

蒸気密度 (空気=1)：4.73

換算係数：

融 点：-10°C

1ppm=5.61mg/m<sup>3</sup>@25°C

1mg/m<sup>3</sup>=0.18ppm@25°C

#### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

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：

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。

### 26. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2),9)</sup>

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：

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)

### 27. 発がん性データ

#### (1) 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。

1996年のIARCのMonograph<sup>6)</sup>では以下のように述べている。この時点では長期間の発がん性試験は実施されていなかった。

- 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。実験終了時まで死亡例はなかった。2500、5000、10000mg/kg群で、コントロールと比較してそれぞれ12、28、44%の体重増加の抑制が見られた。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などで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。<sup>6)</sup>
- Fisher344/N雌雄ラットに2-、3-および4-ニトロトルエンを625～20000mg/kg含む食餌を14日間与えた。推定摂取量は、雄では2-ニトロトルエン56～696mg/kg体重、3-ニトロトルエン61～881mg/kg体重、4-ニトロトルエン106～869mg/kg体重、雌では2-ニトロトルエン55～779mg/kg体重、3-ニトロトルエン58～754mg/kg体重、4-ニトロトルエン105～611mg/kg体重である。2-ニトロトルエン投与に関連した病変は見られなかったが、ただし、雄の10000mg/kg群（696mg/kg体重）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の増殖から成る卵形細胞のわずかな過形成が見られた。これらの細胞は門脈域の肝細胞の間に分散してあった。雌では肝臓の病変は見られなかった。<sup>6)</sup>
- 雄ラットに2-ニトロトルエンを2500mg/kg以上含む食餌（179mg/kg体重以上）を14週間与えた試験では、肝臓で、細胞質の空胞変性、卵形細胞の過形成、炎症が見られた。細胞質の空胞変性は、肝小葉全域に様々な大きさの多数の丸い空胞があるのが特徴であり、特に門脈域に多い。卵形細胞の過形成は、淡染性の細胞質と球形あるいは卵形の核を持つ小さな細胞の増加である。これらの細胞が1個ずつあるいは2個ずつ肝細胞の間に分散している。時には、肝小葉の門脈域に、小さな塊、あるいは細管構造を形成することもある。<sup>6)</sup>
- B6C3F1雌雄マウスにニトロトルエンを625～10000mg/kg含む食餌（約100 - 1700mg/kg体重/日）を13週間与えた試験では、毒性の唯一の証拠は、2-ニトロトルエンでの臭覚の上皮の変性・化生であった（1250mg/kg群以上で見られた<sup>14)</sup>）。肝臓への毒性はマウスでは見られなかった。ただし、肝臓重量の増加はいずれの異性体でも見られた。<sup>6)</sup>

1996年に報告されたNTPによるラットを用いた13週および26週間投与試験の結果は以下のようであった<sup>15)</sup>。

- 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。<sup>15)</sup>
- 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トランスフェラーゼ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、*o*-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。<sup>15)</sup>

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<sup>16)</sup>。

- 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、*o*-ニトロトルエンを 625、1250 あるいは 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、*o*-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 2000ppm 曝露群を除く、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 625ppm および 1250ppm 曝露群で、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 5000ppm 曝露群では、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 2000ppm 曝露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 2000ppm 曝露群および Stop-exposure 試験の雄の 5000ppm 曝露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 5000ppm 曝露群では 3 匹に胆管癌が見られ、本試験の雄の 625ppm および 2000ppm 群ではそれぞれ 1 匹に肝胆管癌が見られた。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 5000ppm 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。
- 1250ppm 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 5000ppm 曝露群では、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<sup>16)</sup>。

- B6C3F<sub>1</sub>マウスの雄および雌それぞれ 60 匹の群に、*o*-ニトロトルエンを 1250、2500 あるいは 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）。