

## 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                                                 | <div>致死性</div> <table><tr><th>ラット</th><th>マウス</th><th>ウサギ</th><th>他</th></tr><tr><td>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし</td><td>データなし</td><td>データなし</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">経口毒性：LD<sub>50</sub> = 740-1000 mg/kg、1300-1450 mg/kg</td></tr><tr><td>経皮毒性：LD<sub>50</sub> &gt; 2000 mg/kg</td><td>データなし</td><td>データなし</td><td></td></tr></table> <div>健康影響</div> <div>ヒトへの影響</div> <p>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>3)</sup>。500 人以上の作業者の尿において、<i>o</i>-ニトロフェノール グルクロン酸抱合体や <i>o</i>-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 <i>o</i>-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 人の作業で測定したが、全ての値は、正常範囲であった<sup>3)</sup>。</p> | ラット   | マウス | ウサギ | 他 | 吸入毒性：LC <sub>50</sub> = データなし | データなし | データなし |  | 経口毒性：LD <sub>50</sub> = 740-1000 mg/kg、1300-1450 mg/kg |  |  |  | 経皮毒性：LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg | データなし | データなし |  |
| ラット                                                    | マウス                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ウサギ   | 他   |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| 吸入毒性：LC <sub>50</sub> = データなし                          | データなし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | データなし |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| 経口毒性：LD <sub>50</sub> = 740-1000 mg/kg、1300-1450 mg/kg |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| 経皮毒性：LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg                     | データなし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | データなし |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| イ 刺激性/腐食性                                              | <div>皮膚刺激性/腐食性：なし</div> <p>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)</p> <div>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）</div> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| ウ 感作性                                                  | <div>皮膚感作性：報告なし</div> <div>呼吸器感作性：報告なし</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)                         | <div>無作用量（NOEL）＝8 mg/kg bw</div> <p>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。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 10, 試験期間 10</p> <p>NOEL/UF= 0.08 mg/kg/日</p> <p>評価レベル＝0.48 mg/m<sup>3</sup></p> <p>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</p> <p>計算式：0.08 mg/kg/日×60÷10＝4.8 × 10<sup>-1</sup> mg/m<sup>3</sup> (7.7 × 10<sup>-2</sup> ppm)</p>                                                                                                                                                                                                                                                      |       |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |
| オ 生殖・発生毒性                                              | <div>無毒性量（NOAEL）＝80 mg/kg/日</div> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |     |     |   |                               |       |       |  |                                                        |  |  |  |                                    |       |       |  |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>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。</p> <p>不確実性係数 <math>UF = 100</math></p> <p>根拠：(種差 10、試験期間 10)</p> <p><math>NOEL/UF = 0.8 \text{ mg/kg/日}</math></p> <p>評価レベル <math>= 4.8 \text{ mg/m}^3</math></p> <p>これに労働者の呼吸量 <math>10\text{m}^3</math>、体重を <math>60\text{kg}</math> として計算すると</p> <p>計算式：<math>0.8 \text{ mg/kg/日} \times 60 \div 10 = 4.8 \text{ mg/m}^3</math> (7.7 ppm)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| カ 遺伝毒性<br>(変異原性を<br>含む) | <p>遺伝毒性：あり</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| キ 発がん性                  | <p>発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：IARC は発がん性を 2B に分類している</p> <p>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 11<sup>th</sup> 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。</p> <p>閾値の有無：閾値なし</p> <p>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。</p> <p>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)<sup>12)</sup>、WHO “Air Quality Guidelines for Europe”, California EPA, Canada EPA (2/9/09 確認)<sup>13)</sup> 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 <math>10^{-4}</math> に対応するばく露濃度 RL(<math>10^{-4}</math>)を算出はできない。</p> <p>&lt;参考&gt;閾値のある場合</p> <p>最小毒性量 (LOAEL) <math>= 30 \text{ mg/kg/日}</math> 体重 (経口投与)</p> <p>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雄の単核球性白血病の発生率が対照群 426/50、222ppm 群 1125/50、666 ppm 群 1442/50、2000ppm 群 2634/50 であった。666 ppm、(30 mg/kg 体重)を LOAEL とした。</p> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>不確実性係数 UF =1000<br/> 根拠：種差 10, LOAEL から NOAEL への変換 10、がんの重大性 10</p> <p>評価レベル = <math>4.5 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3</math> (<math>7.3 \times 10^{-2} \text{ ppm}</math>) —— 参考値<br/> 計算式： <math>30 \text{ mg/kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 1/1000 \times 1/(240/360) \times 1/(45/75) = 0.45 \text{ mg/m}^3</math></p> |
| コ<br>許容濃度の設定 | <p>ACGIH 設定なし<br/> 日本産業衛生学会 設定なし</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |