

平成 20 年度リスク評価物質有害性評価書（暫定版）

	実態 調査	物 質 名	掲載頁
1		アルファ, アルファージクロロトルエン	－ (※)
2	●	イソプレン	3
3	●	ウレタン	8
4	●	2, 3-エポキシプロピル=フェニルエーテル	12
5	●	オルト-アニシジン	20
6	●	オルト-ニトロアニソール	27
7	●	オルト-ニトロトルエン	36
8	●	2-クロロ-1, 3-ブタジエン	－ (※)
9	●	4-クロロ-2-メチルアニリン及びその塩酸塩	－ (※)
10	●	コバルト化合物（塩化コバルト及び硫酸コバルトに限る。）	45
11	●	酸化プロピレン	57
12		ジアゾメタン	－
13		2, 4-ジアミノアニソール	－
14	●	4, 4'-ジアミノジフェニルエーテル	69
15		4, 4'-ジアミノジフェニルスルフィド	－ (※)
16	●	4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン	74
17	●	2, 4-ジアミノトルエン	78
18	●	1, 4-ジクロロ-2-ブテン	－ (※)
19	●	2, 4-ジニトロトルエン	82
20	●	1, 2-ジブロモエタン（別名EDB）	－ (※)
21		1, 2-ジブロモ-3-クロロプロパン	－

22		ジメチルカルバモイル=クロリド	－ (※)
23		N, N-ジメチルニトロソアミン	－ (※)
24	●	ジメチルヒドラジン	89
25		1, 4, 7, 8-テトラアミノアントラキノン (別名ジスパースブルー1)	－
26		N-(1, 1, 2, 2-テトラクロロエチルチオ)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロフタルイミド (別名キャプタフォル)	－ (※)
27		5-ニトロアセナフテン	－
28		2-ニトロプロパン	94
29		パラ-フェニルアゾアニリン	－
30	●	ヒドラジン	100
31	●	フェニルヒドラジン	106
32	●	1, 3-プロパンスルトン	111
33		プロピレンイミン	116
34		ヘキサクロロベンゼン	－
35		ヘキサメチルホスホリックトリアミド	－
36	●	ベンゾ [a] アントラセン	120
37	●	ベンゾ [a] ピレン	123
38	●	ベンゾ [e] フルオラセン	128
39	●	メタンスルホン酸メチル	－ (※)
40		2-メチル-4-(2-トリルアゾ) アニリン	－
41	●	4, 4'-メチレンジアニリン	131
42	●	2-メトキシ-5-メチルアニリン	137
43		りん化インジウム	141
44		りん酸トリス (2, 3-ジブromoプロピル)	145

● : 20年度ばく露実態調査の予定物質

－ : 現段階で有害性評価の未実施の物質

※ : 20年度有害性評価の予定物質

有害性評価書

物質名：イソプレン

1. 化学物質の同定情報

名称：イソプレン (Isoprene)

別名：2-メチル-1,3-ブタジエン、2-メチルブタジエン、 β -メチルブタジエン、
2-メチルジビニル

化学式：C₅H₈

分子量：68.12

CAS 番号：78-79-5

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43号

2. 物理的・化学的性状⁶⁾

外観：特徴的な臭気のある揮発性の高い無色の液体
引火点：-54℃ (C.C.)

沸点：34℃

発火点：220℃

融点：-146℃

爆発限界：1.5～8.9% (空气中)

比重 (水=1)：0.7

溶解性 (水)：溶けない

蒸気圧 (20℃)：53.2 kPa、

オクターブ/水分配係数 log Pow：2.30

相対蒸気密度 (空気=1)：2.4

換算係数：1ppm=2.83@20℃、2.79@25℃

1mg/m³=0.35@20℃、0.36@25℃

3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：120千トン (2003年)¹⁾

用途：合成・天然ゴム、ポリイソプレン、ブチルゴム原料¹⁾

主として合成ゴム原料(ポリイソブチレンゴム、液状ポリイソプレン、スチレン-イソプレン-スチレン熱可塑性エラストマー及びその水素化物、スチレン-ブタジエン-イソプレン共重合系合成ゴム、ブチルゴム)。その他の用途としてゲラニオール、リナロール等の原料、香料原料、菊酸等の農薬中間体原料、イソフィトール(ビタミンE 中間体)の原料¹⁾。²⁾

4. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性²⁾

	マウス	ラット
吸入LC ₅₀	56,206 mg/kg	64,440ppm(4h)
経口LD ₅₀	—	—
経皮LD ₅₀	—	—

イ 皮膚腐食性/刺激性²⁾

ヒトへの影響

被験者での検討において、10 mg/m³(3.6 ppm)から臭気が知覚され、160 mg/m³(58 ppm)では上気道粘膜、喉頭、咽頭への軽度の刺激性が認められている。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性²⁾

ヒトへの影響

被験者での検討において、10 mg/m³(3.6 ppm)から臭気が知覚され、160 mg/m³(58 ppm)では眼への軽度の刺激性が認められている。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性²⁾

報告なし

オ 生殖細胞変異原性²⁾

In vitro では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で代謝活性化系の有無に関わらず陰性と報告されている。*In vivo* では、B6C3F1 マウスを438、1,750、7,000 ppm に6 時間/日×12 日間吸入ばく露した実験で、骨髄細胞における染色体異常の増加はみられないものの、438 ppm 以上において骨髄細胞の姉妹染色分体交換及び末梢赤血球中の小核の誘発が認められたと報告されている。

カ 発がん性²⁾

(1) 吸入ばく露

NTP で実施した雄のB6C3F1 マウスを70、220、700、2,200、7,000 ppm に6 時間/日×5日/週×6 ヶ月間ばく露した後6 ヶ月間の回復期間を設けた実験では、700 ppm 以上の群で肝細胞腺腫またはがん、ハーダー腺の腺腫、2,200 ppm 以上の群で肺の細気管支／肺胞上皮腺腫またはがん、前胃の扁平上皮乳頭腫またはがんの発生率が有意に増加している。

同様にNTP で実施した雄のF344 ラットを70、220、700、2,200、7,000 ppm に6 時間/日×5 日/週×6 ヶ月間吸入ばく露した後6 ヶ月間の回復期間を設けた実験では、回復期間終了時に700 ppm 以上の群で精巣の間質細胞腺腫の発生率がわずかに増加している。

さらにイソプレンばく露に関する用量-反応曲線をより明らかにするためにB6C3F1 マウスを使ってばく露濃度、ばく露時間、ばく露期間をそれぞれ変えた試験が実施されている。この結果からイソプレンの発がん性には累積ばく露量より最大ばく露量の方が密接に関係しており、また1日のばく露時間が長いほどより大きなリスクがあることが明らかにされている。

NTP で実施した雄のF344 ラットを220、700、7,000 ppm に6 時間/日×5日/週×105週間ばく露した実験で、700 ppm及び7,000ppmにばく露した雄群で腎尿細管腺腫が、7,000ppmばく露した雄群で腎尿細管過形成が有意に増加した。また、700ppm及び7,000ppmばく露した雄群で脾線維症が有意に増加した。¹²⁾

ヒトへの影響

イソプレンのヒトに対する発がん性は不十分な証拠しかなく、疫学データも入手できないが、実験動物に対する発がん性は十分な証拠がある。よって、イソプレンはヒトに対して

発がん性の可能性がある。(2B)⁴⁾

発がん性評価

IARC 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁴⁾、

日本産業衛生学会 2B：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で、証拠が比較的十分でない物質³⁾

キ 生殖毒性²⁾

(1) 吸入ばく露

マウスを280、1,400 及び7,000 ppm に6 時間/日で妊娠6-17 日の12 日間ばく露した実験では、すべての濃度において胎児で体重の減少がみられ、7,000 ppm では母動物で体重増加の抑制、胎児で過剰肋骨がみられたが、催奇形性は認められていない。

ラットを280、1,400 及び7,000 ppm に6 時間/日で妊娠6-19 日の14 日間ばく露した実験では、7,000 ppm で胎児に骨化遅延がみられたが、母動物に対する毒性と催奇形性は認められていない。

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）²⁾

(1) 吸入ばく露

高濃度の吸入ばく露では呼吸麻痺による死亡がみられている。

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）²⁾

(1) 吸入ばく露

マウスを438、1,750、7,000 ppm に6 時間/日×5 日/週×2 週間ばく露した実験で、438 ppm 以上で貧血、肝細胞の空胞変性、前胃の扁平上皮の過形成がみられ、1,750 ppm 以上で嗅上皮の変性、7,000 ppm で体重増加の抑制と胸腺、精巣の萎縮がみられている。なおラットでの同条件での実験では、最高用量の7,000 ppm でも異常はみられていない。

マウスを70、220、438、7,000 ppm に6 時間/日×5 日/週×26 週間ばく露した実験で、220 ppm以上で大球性貧血、嗅上皮の変性がみられ、438 ppm 以上で前胃の扁平上皮の過形成、7,000ppm で精巣の萎縮と脊髄白質の変性がみられている。また70 ppm 以上では、ばく露後26 週間の回復期間終了時にも脊髄白質の変性がみられている。

ラットを7,000 ppm に6 時間/日×5 日/週×26 週間ばく露した実験で、精巣間質細胞の過形成の発生率が増加している。

コ 許容濃度

設定なし

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ²⁾

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C ₅₀ (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間):影響指	毒性区分 *
----	-----	--	------------------------------------	-----------

藻類	<i>Scenedesmus quadricauda</i> (セネデスマス)	>1,000(96-h):増殖阻害	標 —	区分外
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	140(48-h):遊泳阻害	—	区分外
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル) <i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	42.5(96-h):致死 74(96-h):致死	—	急性3 慢性3

* : OECD 分類基準に基づく区分

イ 環境運命 ²⁾

分解性

難分解 (化審法既存化学物質安全性点検データ)

試験期間	被験物質	活性汚泥	試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	2.0 mg/L	2 mg/L	4週間	10.0 mg/L	2 mg/L
BOD から算出した分解度			BOD から算出した分解度		
2 %			2 %		

嫌氣的 報告なし

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数=1.01×10⁻¹⁰ cm³/分子・sec(25°C)で9)、OH ラジカル濃度=5.0×10⁵~1×10⁶ 分子/cm³ とした時の半減期は1.9~3.8 時間と計算される。

オゾンとの反応性

対流圏大気中では、速度定数=1.43×10⁻¹⁷ cm³/分子・sec で、オゾン濃度=7×10¹¹ 分子/cm³ とした時の半減期は19.2 時間と計算される9)。

オゾンとの反応によりホルムアルデヒド(85%)、メタクロレイン、メチルビニルケトンが生成されるとの報告がある12)。

硝酸ラジカルとの反応性

大気中の硝酸ラジカル濃度をそれぞれ100 ppt、10 ppt とした時の半減期はそれぞれ 216 分、22 分と計算されている 2)。

生物蓄積性 ²⁾

低濃縮 (化審法既存化学物質安全性点検データ)

脂質含量	試験期間	
4.8 % (Av.)	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	50 mg/L	5.0~14

第2区	5 mg/L	<5.6~20
-----	--------	---------

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

平成14年度 水質 0/14 (検出数/検体数)

平成15年度 大気 15/15 (検出数/検体数) 88~1,300ng/m³ (検出範囲)

5. 物理的・化学的危険性⁶⁾

火災危険性：引火性がきわめて高い。

爆発危険性：蒸気／空気の混合気体は爆発性である。

物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性がある。流動、攪拌などにより静電気が発生することがある。

化学的危険性：爆発性過酸化物を生成しやすい。加熱や多くの物質の影響下で重合し、火災または爆発の危険を伴う。強酸化剤、強還元性物質、強酸、強塩基、酸塩化物、アルコールと反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI））を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 1) 化学物質の環境リスク評価（2002）、環境省
- 2) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 3) 許容濃度の勧告（2004年度）日本産業衛生学 46 巻 日本産業衛生学会
- 4) IARC Monograph Vol.71(1999)
- 5) 「モデルMSDS」（2002）、中央労働災害防止協会
- 6) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版、第4集(1999)
- 7) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 8) Ronald L. Melnick, Toxicology, 113, 247-252(1996).
- 9) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 60, 215-232(1994)
- 10) IARC Monograph Vol.71(1999)
- 11) 14705 の化学商品（2005）、化学工業日報社
- 12) NTP TR-486 : Toxicology and Carcinogenesis Studies of Isoprene in F344/N Rats (Inhalation Studies),1999
- 13) 平成16年度(2004年度)版「化学物質と環境」（冊子のpdf版）平成17年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

有害性評価書

物質名：ウレタン

6. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：ウレタン

別 名：エチルカーバメイト

化 学 式： $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$

分 子 量：89.09

CAS 番号：51-79-6

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 60 号

7. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：ほとんど無臭、無色の結晶またはペレット、凝固点：データなし

あるいは白色顆粒状粉末

比重 (水=1)：1.1

引火点 (C.C.)：92℃

沸 点：182～184℃

発火点：データなし

融 点：48～50℃

爆発限界 (容量%)：～ vol%、

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：0.2g/100 ml

蒸気圧：48 Pa (25℃)

オクタール/水分配係数 $\log P_{ow}$ ：-0.15

蒸気密度 (空気=1)：3.07

換算係数：

1ppm = 3.64mg/m³@25℃

1mg/m³ = 0.27ppm @25℃

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：加熱や燃焼により分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物)を生じる。

8. 生産・輸入量／使用量／用途 ²⁾

生産量：

輸入量：

用 途：生化学用

製造業者：

9. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

- ・マウスにエチルカーバメイトを吸入暴露したところ、肺の腺がん、白血病、子宮の血管腫の発生率が上昇した⁴⁾。
- ・3系統のマウス（BLH、NMRI、C57BL）にウレタンを含有した2つのタイプのエアロゾルスプレイ（圧力タイプと超音波タイプ）を暴露した。試験開始週齢はBLH系とC57BL系が4～8週齢、NMRI系は6ヶ月齢以内であった。各群のマウスにウレタン濃度5、10、15、20%のエアロゾルを20～60分/日吸入暴露した。20%濃度の最長投与期間はBLH系マウスの14.5週からC57BL系マウスの3.5週と幅があった。圧力タイプのスプレイ暴露では投与開始後10～22週目で初めて肺腫瘍が観察され、超音波タイプでは7～15週目であった。生存期間が長くなるにつれ、腫瘍の未分化の程度が進み、腫瘍の大きさ、1個体あたりの腫瘍の発生数を増加させた。BLH系とNMRI系マウスには腺腫のみ認められたが、C57BL系マウスでは5%、22週間投与の群の多くで、扁平上皮タイプの固形癌が認められた⁵⁾。

(2) ヒトへの影響

- ・1950年から1975年にかけて、大量に患者に使用されていたが、ヒトへの発がん性を予測するための疫学データはない⁴⁾。
- ・多発性骨髄腫患者に治療のためにアルキル化剤と共に投与されたウレタンの尿中代謝物はラット、ウサギとほぼ同種のものが検出された³⁾。
- ・ヒトとげっ歯類におけるウレタンの代謝活性化機構が非常に類似していること、また、この活性化によるDNA親和性を有する究極発がん物質ビニルカーバメイトやビニルカーバメイトエポキシサイドがウレタンのげっ歯類での発がん機序に重要な役割を演じていることから、エチルカーバメイト（ウレタン）はヒトに対してもおそらく発がん性を有している（Group 2A）と考えられる⁴⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・体細胞in vivo変異原性試験が陽性、生殖細胞変異原性試験が陽性⁸⁾。

(4) 発がん性分類

IARC	: 2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある） ⁴⁾
NTP 11 th	: R（ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質） ⁵⁾
産業衛生学会	: 第2群B（人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質） ⁶⁾
EU Annex I	: Carc. 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）

（分類根拠）：IARC 分類が Group 2B、産衛学会勧告分類が 第2群 B、NTP 分類が R であることから、区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：ヒトに対しておそらく発がん性がある

ヒト：ヒトでの発がん性を示すデータはないが、CYP2E1による代謝活性化機構は発がん性が

多数報告されているげっ歯類と同様であり、P450 で酸化されて DNA 親和性の高い代謝物が生成する。

動物：マウスにエチルカーバメイトを吸入暴露したところ、肺の腺がん、白血病、子宮の血管腫の発生率が上昇した⁴⁾。

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：種々の試験において変異原性が確認されている⁸⁾。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR = 2.9 \times 10^{-4} (\mu \text{ g/m}^3)^{-1}$$

根拠：Cal. EPA の OEHHA, Toxicity Criteria Database 0612 (2007)は当該物質のユニットリスクに関する下記データを掲載している。

・ UR=2.90 x 10⁻⁴ (μg/m³)⁻¹ (ただし、このデータの根拠となる文献は不明) ¹³⁾

・ Inhalation Slope Factor=1.00E+01 (mg/kg-day)⁻¹

$$RL(10^{-4}) = UR/2.90 = 0.34 = 3.4 \times 10^{-1} \mu \text{ g/m}^3 \text{となる。}$$

この値は、1日24時間の生涯ばく露を前提としているので、リスク評価事業が前提とする労働条件で労働補正すると、

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL}(10^{-4}) &= RL(10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) = (3.4 \times 10^{-1}) / 0.2 \\ &= 1.7 \mu \text{ g/m}^3 \quad (1.7 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3, 4.6 \times 10^{-4} \text{ ppm}) \end{aligned}$$

参考値：The reference additional lifetime cancer risk (4 x 10⁻⁵ for 労働年数 40 年 : 0.002 mg/m³)

計算根拠:¹⁴⁾

$$\begin{aligned} I_{\text{dose}} &= I_e - I_c / C \times (X_{\text{po}}/L) \times (X_{\text{pe}}/L) \times 1 \text{ 日当たりのばく露時間} / 24 \times 1 \text{ 週間当たりのばく露日数} / 7 \\ &= (17/69 - 6/74) / 0.5 \times 730/750 \times 730/750 \times 24/24 \times 7/7 = 3.5 \times 10^{-1} [\text{mg/kg/d}]^{-1} \end{aligned}$$

I_{dose}: the carcinogenic activity attributable to the exposure to the substance per unit daily dose under lifespan conditions assuming a linear dose response relationship

I_e and I_c: incidence of tumor bearing animals or tumors in exposed and control animals, respectively, X_{po}: exposure period, X_{pe}: experimental period

このI_{dose}を基に、いわゆる健康人を対象にした職業ばく露による発がんリスク (health-based calculated occupational cancer risk values: HBC-OCRVs) を平均寿命 75 年、労働時間 8 時間 / 日、5 日 / 週、48 週 / 年、労働年数 40 年、呼吸量 10 m³ / 8 時間労働の条件で計算すると

$$\text{HBC-OCRV} = 3.5 \times 10^{-1} \times 40 \text{ 年} / 75 \text{ 年} \times 48 \text{ 週} / 52 \text{ 週} \times 5 \text{ 日} / 7 \text{ 日} \times 10 \text{ m}^3 / 70 \text{ kg} = 1.8 \times 10^{-2} [\text{mg/m}^3]^{-1}$$

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし

引用文献

- 13) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0314 (1997年) IPCS
- 14) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 15) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 16) IARC Monograph Vol.96 (2007), IARC
- 17) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 18) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 19) US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS) Ethyl carbamate (2007)
- 20) CCOHS, RTECS CD-ROM (2007)
- 21) DFG : MAK Value Documentations
- 22) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・(独)製品評価技術基盤機構(NITE) : 「有害性評価書」
- 23) (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
- 24) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 25) OEHHA, Toxicity Criteria Database 0612 (2007)、Cal. EPA
- 26) Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Urethane (ethyl carbamate): Health-based calculated occupational cancer risk values. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no.2000/2OSH.

有害性評価書

物質名：2,3-エポキシプロピル=フェニルエーテル

10. 化学物質の同定情報

名称：2,3-エポキシプロピル=フェニルエーテル (2,3-Epoxypropylphenyl ether)

別名：フェニルグリシジルエーテル、1,2-エポキシ-3-フェノキシプロパン、
フェノキシメチルオキシラン

Phenyl glycidyl ether、1,2-Epoxy-3-phenoxypropane、Phenoxy methyloxirane、
PGE

化学式：C₉H₁₀O₂

分子量：150.1

CAS 番号：122-60-1

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92号

11. 物理的・化学的性状²⁾

外観：特徴的な臭気のある無色の液体

引火点 (OC) : >79°C

比重 (水=1) : 1.11

溶解性 (水) : 0.24g/100ml (20°C)

沸点 : 245°C

オクタノール/水分配係数 log Pow: 1.12

蒸気圧 : 1.33 Pa (20°C)

換算係数 :

蒸気密度 (空気=1) : 5.2

1ppm=6.25mg/m³@20°C、6.13@25°C

融点 : 3.5°C

1mg/m³=0.160ppm@20°C、0.163@25°C

12. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量 : 182 トン/平成 10 年度¹⁾

輸入量 : 1 トン/平成 10 年度¹⁾

用途 : エポキシ樹脂・アルキド樹脂の原料兼反応溶媒、樹脂安定剤、木綿等の改質剤、
分散染料の染色改良剤¹⁾

製造業者 : 共栄社化学、坂本薬品、ダイセル化学、ナガセ化成、日本油脂、ジャパンエポキシレジン、四日市合成¹⁰⁾

13. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性) ¹⁾

	マウス	ラット	ウサギ
吸入LC50	>100 ppm(4h)	>100 ppm(8h)	—
経口LD50	1,400 mg/kg	2,600 - 4,700 mg/kg	—
経皮LD50	—	2,100 mg/kg	1,664 mg/kg
皮下LD50	760 mg/kg	—	—

経口投与又は経皮投与した実験(動物種、投与経路、投与量不明)で、自発運動低下、中枢神経系の抑制及び呼吸筋の麻痺に起因する死亡がみられている。

イ 皮膚腐食性/刺激性¹⁾

ウサギの皮膚に10 mg を24 時間開放適用した実験で、強度の刺激性を示す。また、ウサギの皮膚に20 mg を24 時間適用した実験で、中等度の刺激性を示す。

ヒトへの影響

本物質は皮膚への刺激性を示す。

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性¹⁾

ウサギの眼に111 mg を適用した実験で、中等度の刺激性を示す。

ヒトへの影響

本物質は眼への刺激性を示す。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

ヒトへの影響

Guinea pigsの耳介にPGE (5%エタノール液) を34日間、毎日塗布する試験において皮膚感作を誘発した。⁶⁾

本物質は接触アレルゲンであり、皮膚感作性を示す。エポキシ樹脂を取り扱う労働者でのパッチテストでは、本物質にばく露された経験のある58 人のうち9 人が本物質で陽性を示している。また、エポキシ樹脂を扱うが本物質にはばく露されていない40 人の皮膚炎の患者では5 人が本物質で陽性を示し交差感作性があることを示している。ケーブル製造工場の労働者で皮膚炎を示す15 人の労働者のうち8 人が本物質で陽性を示しており、この場合ではプラスチック絶縁体に本物質が安定剤として使用されている。また、20 人の樹脂製造労働者のうち19 人がエポキシ樹脂に対して接触性アレルギーを示し、パッチテストでは本物質に14 人、アリルグリシジルエーテルに3 人、*m*-ブチルグリシジルエーテルに2 人が陽性を示している。¹⁾

ACGIH は本物質を感作性物質として分類している。⁴⁾

呼吸器感作性については報告なし。

オ 生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9(+/-) ¹³⁾ (TA97、TA100、TA1535 で陽性)	+
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535、S9(+/-) (TA98 は陰性)	+
		大腸菌 WP2uvrA、S9(-) ¹³⁾	+
	DNA 修復試験	大腸菌 PQ37、S9(-)	+
	染色体異常試験	CHO 細胞 ¹³⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	V79 細胞、S9(-) ³⁾	+
	形質転換試験	シリアンハムスター胎児初代培養細胞 ¹³⁾	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞 ³⁾	-
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット骨髓細胞、吸入暴露、2-11 ppm (12.3-67.5 mg/m ³) ¹³⁾	-
	小核試験	ICR マウス骨髓細胞、経口投与、400-1,000 mg/kg ¹³⁾	-
	優性致死試験	SD ラット、吸入暴露、2-11 ppm (12.3-67.5 mg/m ³) ¹³⁾	-
	宿主経路試験	ネズミチフス菌 TA1535 (マウスに 2,500 mg/kg を経口投与) ¹³⁾	+

*- : 陰性 + : 陽性

本物質は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の結果、変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。¹⁾

カ 発がん性¹⁾

1. 吸入ばく露

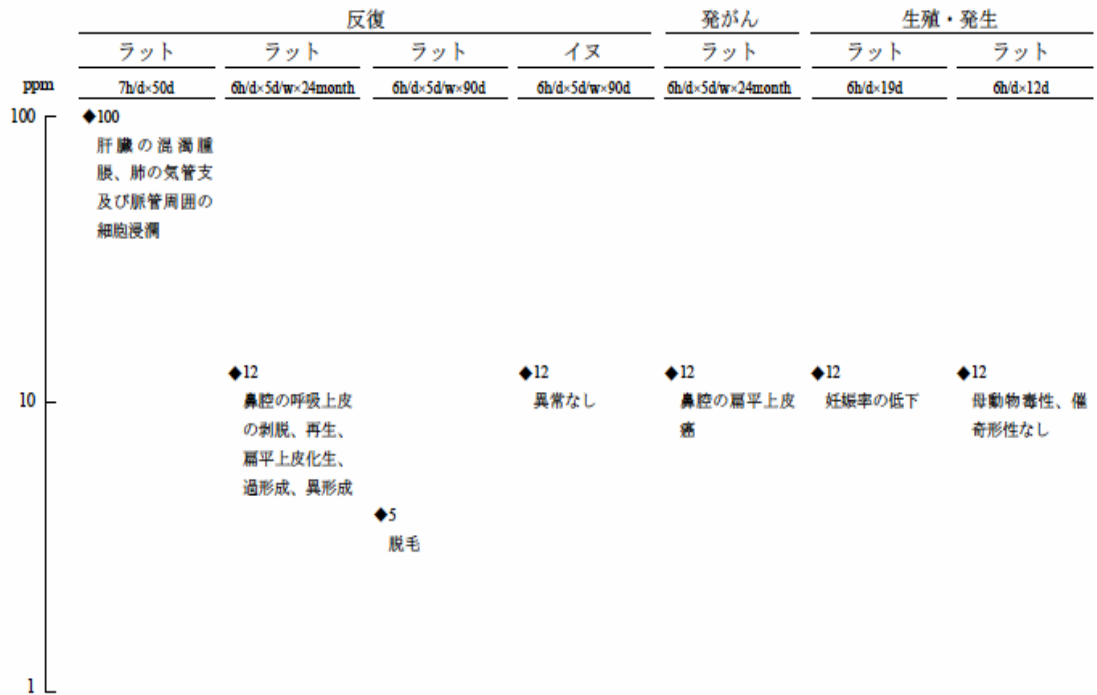
雌雄SD ラットを1、12 ppm(6、74 mg/m³)に6 時間/日×5 日/週×24 か月間吸入ばく露した実験で、雌雄の12 ppm 群で鼻腔の扁平上皮癌の誘発がみられている。

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)			文献
			対照	1	12 (ppm)	
ラット (Sprague-Dawley)	吸入	用量 : 雌雄 1, 12 ppm(6, 73.5 mg/m ³) 投与期間 : 6 時間/日 × 5 日/週 × 24 か月間	雄			
			鼻腔 扁平上皮癌	1/89	0/83	9/85
			雌			
			鼻腔 扁平上皮癌	0/87	0/88	4/89

引用文献 1) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 47 (1989).

ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



2. 経口投与
報告なし。
3. 経皮投与
報告なし。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B：ヒトに対して発がん性がある可能性がある。⁸⁾

ACGIH A3：動物発がん性物質であることが確認されたが、ヒトとの関係は未知。⁴⁾

日本産業衛生学会 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で、証拠が比較的十分でない物質。⁷⁾

発がん性の定量的評価

カリフォルニアEPAの資料¹²⁾では当該物質の発がん性のユニットリスク及びNSRLを以下と評価している。(詳細情報なし)

$$\text{ユニットリスク} = 4 \times 10^{-5} \text{ per } \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{NSRL}(10^{-5}) = 5 \mu\text{g}/\text{day} = 0.25 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 4 \times 10^{-5} \text{ ppm}$$

キ 生殖毒性¹⁾

1. 吸入ばく露

雌ラットを1、5、12 ppm(6、31、75 mg/m³)に6時間/日で妊娠4日目から15日目までの12日間ばく露した実験で、いずれのばく露量においても、母動物に対する毒性や催奇形性は認め

られていない。

雄ラットを1、5、12 ppm(6、31、75 mg/m³)に6 時間/日×19 日間ばく露後、6 週間無処置の雌と交配した実験で、12 ppm 群で妊娠率の低下がみられている。

2. 経皮投与

雌ウサギに30、100、300 mg/kg/day を妊娠6 日目から18 日目までの13 日間投与した実験で、母動物において皮膚への影響はみられたが、胎児への毒性や催奇形性は認められていない。

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）¹⁾

ヒトに対して眼、鼻、呼吸器、皮膚への刺激性を示す。

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）¹⁾

吸入ばく露

ラットを本物質100 ppm(614 mg/m³)に7 時間/日×50 日間（事務局注：原典⁶⁾によれば5 日/週×10週間が正しいと考えられる。）吸入ばく露した実験で、肝細胞の混濁腫脹、肺の気管支及び脈管周囲の細胞浸潤がみられている。

ラットを本物質1、5、12 ppm(6、31、74 mg/m³)に6 時間/日×5 日/週×90 日間（事務局注：正しくは13週間と考えられる。）吸入ばく露した実験で、5 ppm 以上で脱毛がみられた他に変化はみられていない。

ラットを本物質1、12 ppm(6、74 mg/m³)に6 時間/日×5 日/週×24 ヶ月間吸入ばく露した実験で、12 ppm で鼻腔の呼吸上皮の剥離、再生、扁平上皮化生、過形成、異形成がみられている。

イヌを本物質1、5、12 ppm(6、31、74 mg/m³)に6 時間/日×5 日/週×90 日間吸入ばく露した実験では、異常はみられていない。

コ 許容濃度の設定

ACGIH(2004) TWA : 0.1ppm ⁴⁾

日本産業衛生学会：設定なし。

OSHA PEL 10ppm

ACGIH Documentation (2001) 要旨 ⁶⁾

フェニルグリシジルエーテル (PGE) による職業ばく露に対して 0.1ppm(0.6mg/m³)のTLV-TWAが推奨される。この値は、ヒトで報告されている感作性および試験で確認されている精巣損傷と鼻腔がんの可能性を最小限にするために定めた。PGEは皮膚刺激性が強く、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こすことがSEN注記の根拠となっている。ウサギとラットにPGEを経皮投与することによって造血毒性と致死的影响を引き起こすデータがSkin注記の根拠となっている。PGEにばく露したラットにおいて、鼻腔の扁平上皮変質形成および鼻腔の悪性腫瘍が観察されたことに基づいて、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとするA3注記が割り当てられた。TLV-STELを推奨するまでの十

分なデータは得られていない。

2) 水生環境有害性

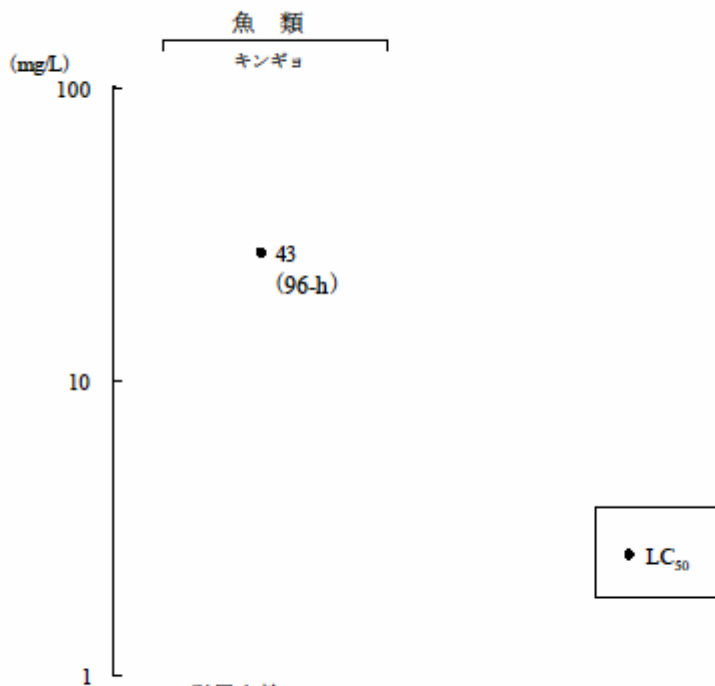
ア 生態毒性データ¹⁾

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C ₅₀ (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間)：影響指 標	毒性区 分*
藻類	—	—		
甲殻類	—	—		
魚類	<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	LC50 43mg/L(96-h)		急性III

*：GHS分類基準に基づく区分。

—：データなし

生態毒性図



引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine (1998).

イ 環境運命¹⁾

分解性：好氣的（逆転法） 良分解(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	30 mg/L	100 mg/L
BOD から算出した分解度	TOC から算出した分解度	LC から算出した分解度**

58、33*、62%	20、66、68%	98 (80)、97(35)、98(82)%
------------	-----------	------------------------

* 試験終了時、BOD 値は上昇中であった。

** ()は生成するジオール体を考慮した分解度。

嫌氣的 報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 2.99×10^{-11} cm³/分子・sec(25°C)で6)、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 6～13 時間と計算される。

生物蓄積性 log Pow : 1.63(計算値)

濃縮性 報告なし。

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

昭和59年度 0/24 (検出数/検体数)

14. 物理的・化学的危険性²⁾

ア 火災危険性 : 可燃性。

イ 爆発危険性 : 79°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性 : 情報なし

エ 化学的危険性 : 爆発性過酸化物を生成することがあると推測される。強酸化剤、強酸、強塩基と反応する。

備考

この有害性評価書は、「既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(2002)」、化学物質評価研究機構(CERI)を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 1) 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート(2002)、化学物質評価研究機構(CERI)
- 2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0188 (1998) IPCS
- 3) 化学工業日報社「14705の化学商品」(2005)
- 4) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 5) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、和訳 ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2001)ACGIH
- 7) 許容濃度の勧告 産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 8) IARC 発がん性物質リスト <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>、IARC
- 9) IARC Monograph Vol.47, Vol.71 (1999), IARC
- 10) 新化学インデックス 2003 年版 化学工業日報社
- 11) 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 補遺 3 版

(2005) JETOC

- 12) Prop65 データベース、<http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/>、California EPA、 US
- 13) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

有害性評価書

物質名：オルト-アニシジン

15. 化学物質の同定情報

名称：オルト-アニシジン (o-Anisidine)

別名：オルトアニシジン、2-メトキシアニリン、o-メトキシアニリン、
1-アミノ-2-メトキシベンゼン、o-アミノアニソール

化学式：C₇H₉NO

構造式：

分子量：123.15

CAS 番号：90-04-0

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 120 号

16. 物理的・化学的性状⁶⁾

外観：特徴的な臭気のある黄色液体。 引火点：118℃

空気にばく露すると茶色を帯びる。

比重 (水=1)：1.092

発火点：データなし

沸点：225℃

溶解性：溶けにくい

蒸気密度：4.25 (空気 = 1)

融点：5℃

蒸気圧：<0.133 kPa (30℃)

オクタール/水分配係数 log Pow: : 0.95

換算係数: 1ppm=5.12@20℃、5.04@25℃、1mg/m³=0.20@20℃、0.20@25℃

17. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量： 78 トン (1998 年度)²⁾、150 トン (推定、2003 年)¹⁾

輸入量：101 トン (1998 年度)²⁾

用途：ファストレッドBBベースとして知られたクロムファストイエロー2G、スーダンR、クロサインスカーレット10B、ダイアミンファストイエロー4G、ナフトールAS-OL、ラポトーゲンレッドRなど各種染料の中間物¹⁾

18. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
吸入LC ₅₀	—	—	—
経口LD ₅₀ ²⁾	1,400 mg/kg	1,150-2,000 mg/kg	870 mg/kg
経口LD ₅₀ ⁷⁾	1,400 mg/kg	2000 mg/kg	1300 mg/kg
経皮LD ₅₀	—	—	—

イ 皮膚腐食性／刺激性²⁾

報告なし

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性²⁾

報告なし

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性²⁾

報告なし

オ 生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料²⁾

試験方法		試験条件	結果*
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537、TA98、TA100、S9(+)	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9(+)	+
In vivo	不定期 DNA 合成試験	ラット腎臓細胞	—
	眼色スポットテスト	ショウジョウバエ	+
	コメットアッセイ	CD-1マウス、雄、経口投与、690 mg/kg 腎臓、脳、骨髄、胃、膀胱、結腸の粘膜 (膀胱粘膜、結腸粘膜で陽性)	+

* — : 陰性 + : 陽性

本物質は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の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。⁸⁾

カ 発がん性²⁾

(2) 経口投与

NCI で実施された、雌雄B6C3F1 マウスに本物質の塩酸塩を0.25、0.5%で103 週間混餌投与した実験で、膀胱の移行上皮過形成/乳頭腫の増加がみられ、0.5%では雌雄ともに膀胱の移行上皮がん発生率の有意な増加が認められている。

NCI で実施された、雌雄F344 ラットに本物質の塩酸塩を0.5%で103 週間、あるいは1%で

83-88 週間混餌投与した実験で、いずれの投与群においても雌雄ともに膀胱の移行上皮がんの発生率の有意な増加が認められ、雄では1%群で腎盂での移行上皮がんの発生率の有意な増加もみられている。また、雄においてはいずれの投与群でも甲状腺の濾胞細胞腺腫/腺がん発生率の有意な増加が認められている。

ヒトへの影響

o-アニシジン塩酸塩は混餌投与により、マウスの1実験とラットの1実験により試験され、それぞれ動物の種と性に、膀胱の移行上皮がんを誘発した。ヒトに対する発がん性に就いては、不十分な証拠しかない。よって、本物質はヒトに対して発がん性の可能性がある。(分類2B)¹²⁾

発がん性評価

IARC 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない。⁵⁾

産業衛生学会 2B：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で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾

ACGIH A3：動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質³⁾

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料^{13,14)}には、NCI TR-89¹⁵⁾の試験結果に基づき、経口ばく露によるNSRL*の値は5 μ g/day、および、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は 4.0×10^{-5} per μ g/m³と記載されている。

*NSRL：No Significant Risk Level；生涯ばく露により10⁵人に1人のがん誘発が予測される1日ばく露量

キ 生殖毒性
報告なし

ク 特定臓器毒性/全身毒性（単回ばく露）
690 mg/kgのo-アニシジンを1回経口投与したとき、CBAマウスでは投与後3～48時間の間、Alpk：APfSDラットでは24時間後にメトヘモグロビンの有意な上昇が観察された。⁹⁾

ケ 特定臓器毒性/全身毒性（反復ばく露）²⁾

(1) 経口投与

B6C3F1 マウスに本物質の塩酸塩を最大3%まで7週間混餌投与した実験で、用量依存的な体重増加抑制がみられ、1%以上で脾臓の黒色化及び腫大がみられている。

B6C3F1 マウスに本物質の塩酸塩0.25、0.5%を103週間混餌投与した実験で、用量依存性の体重増加抑制がみられ、雌では子宮の嚢胞状過形成の増加がみられ、雌雄の0.5%で膀胱の粘膜上皮の過形成がみられている。

F344 ラットに本物質の塩酸塩を最大3%まで7週間混餌投与した実験で、体重増加抑制がみられ、雄の0.1、0.3%で脾臓の顆粒状化、雌雄の1%以上で脾臓の暗色化及び顆粒状化がみられている。

F344 ラットに本物質の塩酸塩0.5、1%を103週間混餌投与した実験で、体重増加抑制と、甲状腺及び腎臓に非腫瘍性変化がみられている。

ヒトへの影響

本物質0.4 ppm に3.5時間/日×6か月間ばく露された労働者では、貧血あるいは慢性中毒症状はみられていないが、数例に頭痛、めまいがみられており、これらの例では、スルフヘモグロビン及びメトヘモグロビンが増加し、しばしばハインツ小体を含む赤血球がみられている。

コ 許容濃度

ACGIH (2004年)³⁾ TLV-TWA:0.1 ppm (根拠:無酸素症)、経皮吸収性

根拠: o-アニシジンへの職業ばく露について、TLV-TWA 0.5 mg/m³(0.1 ppm)を勧告する。この値はこの物質にばく露した労働者のメタヘモグロビン血症による酸素欠乏症の可能性を最小にすることを意図している。

日本産業衛生学会 (2004年)⁴⁾ 0.1 ppm (0.5 mg/m³)、経皮吸収性

根拠: o-アニシジンの毒性として問題になるのは発がん性と血漿毒性である。発がん性はラット及びマウスにおいて確認され、IARCはo-アニシジンを2Bに分類していることからヒトでの発がん性が推定できる。血漿毒性はp-アニシジンより強いとは想定しがたいが、発がん性を考慮してできる限り低い濃度に維持する必要がある。以上から、o-アニシジンを第2群Bに分類し、許容濃度として0.1 ppm (0.5 mg/m³) (皮)を提案する。

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ¹¹⁾

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C ₅₀ (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間):影響指標	毒性区分 *
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ムレミカズキモ	30 (72-h): 生長阻害		急性3
		21.1 (72h): 生長阻害 (面積法)	7.50: 生長阻害 (面積法)	
	<i>Scenedesmus pannonicus</i> セネデスムス	11.6 (72h): 生長阻害 (速度法)	2.4: 生長阻害 (速度法)	
殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	6.8 (48-h): 遊泳阻害	0.0549 (21d): 繁殖	急性2
		0.18 (48h): 遊泳阻害	0.125 (21d): 繁殖	
		0.33 (48h): 遊泳阻害		
		1.9 (48h): 遊泳阻害		
		4.12 (48h): 遊泳阻害		
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (ヒメダカ)	196 (96-h): 致死		分類基準外
	<i>Poecilia reticulata</i> グッピー	165 (14d) ↓		

* : OECD 分類基準に基づく区分

イ 環境運命 ²⁾

分解性

好氣的 良分解 (化審法既存化学物質安全性点検データ)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度	TOC から算出した分解度	GC から算出した分解度
40*~69%	72~93%	81~100%

* 試験終了時、BOD 値は上昇中であった。

嫌氣的 報告なし

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 1.2×10^{-10} cm³/分子・sec (25°C) で、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 2~3 時間と計算される。

生物蓄積性 報告なし

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹⁶⁾

平成 2 年度 水質 2/48 (検出数/検体数) 0.02~0.027 μg/L (検出範囲)

平成 2 年度 大気 0/51 (検出数/検体数)

19. 物理的・化学的危険性 ⁶⁾

火災の危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

爆発の危険性：情報なし

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフューム(窒素酸化物)を生じる。強酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。酸、酸無水物、酸塩化物、クロロ酸塩と反応する。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書(既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(2002)、化学物質評価研究機構(CERI))を主として原文のまま引用したものである。

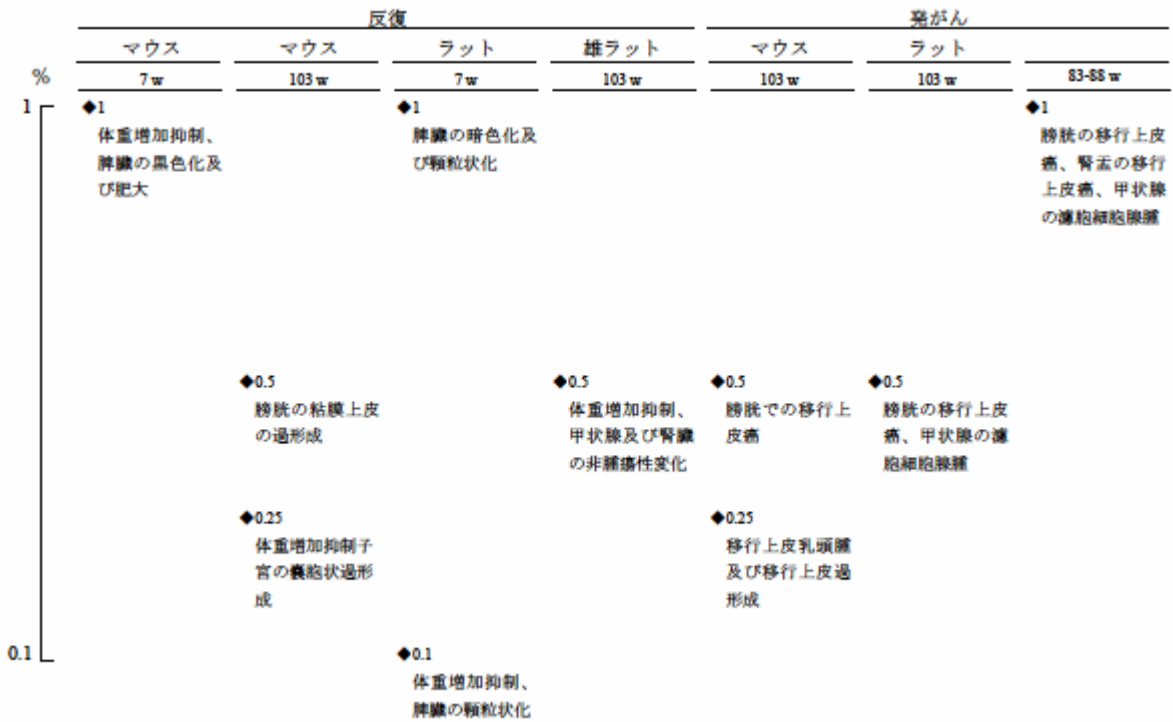
引用文献

- 11) 14705 の化学商品 (2005)、化学工業日報社
- 12) 既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(2002)、化学物質評価研究機構(CERI)
- 13) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 14) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学 46 巻 (2004 年度)、日本産業衛生学会
- 15) IARC Monograph Vol. 73:(1999)
- 16) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版、第4集(1999)、IPCS

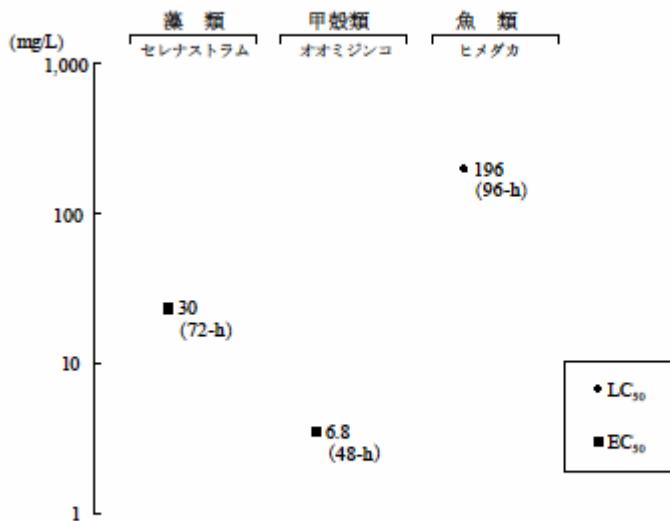
- 17) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991), ACGIH(和訳)
- 18) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺版(1997)、JETOC
- 19) 許容濃度提案理由書 (1996)、日本産業衛生学会
- 20) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 27(1982).
- 21) EU(2002) European Union Risk Assessment Report o-ANISIDINE, p24
- 22) IARC Monograph Vol. 73(1999)
- 23) Proposition 65, California EPA 、 <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/>
- 24) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005)、California EPA
- 25) NCI TR-89 : Bioassay of o-Anisidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity (1978)
- 16) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

参考資料²⁾

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 ¹⁾

名 称：2-ニトロアニソール

別 名：1-Methoxy-2-nitro-benzene

化 学 式：NO₂C₆H₄OCH₃

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 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/m³@25℃

1mg/m³=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：

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 ²⁾

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^{4),9)}。

米国National Toxicology Program (1993)⁵⁾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、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)⁵⁾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⁶⁾。

ニトロアニソールの代謝^{6)・7)}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⁶⁾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。Miller⁷⁾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、Miller⁷⁾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。

Yuan⁸⁾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LD50⁹⁾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^{10)・11)}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¹²⁾。

反復投与試験(急性期)に関しては米国のNational Toxicology Program(1993)⁵⁾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¹³⁾。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⁹⁾。

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⁵⁾。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⁵⁾、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¹⁴⁾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⁹⁾。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¹⁵⁾。

IARC³⁾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⁴⁾。

(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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。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^{5),19)}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)⁸⁾

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)²⁰⁾

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)²¹⁾

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 1993⁵⁾)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)¹³⁾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 10m³、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⁹⁾ (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 ²²⁾

日本産業衛生学会 : 設定なし ²¹⁾

DFG MAK : 設定なし ²³⁾

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 B6C3F₁ 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 ¹⁾

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：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

25. 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

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/m³@25°C

1mg/m³=0.18ppm@25°C

(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：

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 ^{2),9)}

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Monograph⁶⁾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。⁶⁾
- 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。⁶⁾
- 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。⁶⁾
- 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¹⁴⁾）。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。⁶⁾

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¹⁵⁾。

- 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。¹⁵⁾
- 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。¹⁵⁾

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¹⁶⁾。

- 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¹⁶⁾。

- B6C3F₁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）。

- ・雄のすべての曝露群および雌の 5000ppm 曝露群では、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 5000ppm 群を除くすべての群で、大腸（盲腸）の癌腫が見られた。
- ・雌の 25000ppm および 5000ppm 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 5000ppm 曝露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 5000ppm 群で、尿細管の色素沈着の頻度が大きかった。雌雄の 2500ppm あるいは 5000ppm 曝露群のすべてで、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

- ・ヒトでの発がんあるいは遺伝毒性に関するデータはない。⁶⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・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。⁶⁾
- ・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。⁶⁾
- ・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。⁶⁾
- ・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。⁶⁾
- ・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。⁶⁾
- ・2-ニトロトルエンは、経口投与後の Fisher 344 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。Fisher 344 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。⁶⁾

（注：文献 6 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 6 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 6 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。⁶⁾

- 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。⁶⁾
- 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。⁶⁾

(4) 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) ⁶⁾

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) ⁷⁾

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)

GHS モデル分類 : 区分外

(分類の根拠) : EU でカテゴリー2 (EU-Annex I, 2005)に分類されているが、IARC ではグループ 3 (IARC 65, 1996) に分類されていることから、区分外とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：人に対して発がん性が疑われる。

ヒト：疫学調査はなく、ヒトでの発がん性に関するデータはない。

動物：NTPによるラットを用いた長期間の発がん試験では、悪性中皮腫、皮膚新生物、乳腺線維腺腫、肝細胞腺腫・癌腫、胆管癌、肺癌・細気管支腺腫・癌腫が、マウスを用いた長期間の発がん試験では、血管肉腫、大腸癌腫、肝細胞新生物が発生しており、動物に対して発がん性があるといえる。

(2) 閾値の有無判定：不明

根拠：NTPによるラットを用いた長期間の発がん性試験では、もっとも低い用量でも影響が出ているため、NOAELは求まらない。また、細菌を用いた変異原性試験では遺伝毒性は認められず、ヒト肝初代培養細胞あるいはラット精原細胞を用いた*in vitro*試験でも不定期DNA合成を引き起こさなかった。しかし、ラットを用いた*in vivo*試験では、肝臓のDNAを含む高分子と共有結合し、また、肝細胞で不定期DNA合成を引き起こした。⁶⁾したがって変異原性の有無が不明確である。このため、閾値の有無は不明である。

(3) 閾値なしの場合の評価

US-EPA の IRIS および WHO の Air Quality Guidelines: Second Edition (2000) ・ Global Update 2005 では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ない。

(4) 仮に閾値ありと仮定した場合の評価（参考）

LOAELは示されていないが、2002年報告のNTP実験¹⁶⁾におけるもっとも低い用量は25mg/kg 体重/日であり、この値をLOAELと仮定する。不確実性計数UF=1000（種差 10、LOAELからNOAELへの変換 10、発がんの重要性 10）とすれば、 $NOAEL/UF = 25/1000 = 0.025\text{mg/kg/day}$ となり、これに労働者の呼吸量 10m^3 、体重を 60kg、年間労働日数を 240 日として計算すると、評価値 $= 0.025\text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 / (240\text{day}/360\text{day}) = 0.23\text{mg/m}^3$ となる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (11mg/m³) , (全ての異性体として) (2006)³⁾

ACGIH勧告要旨⁴⁾：

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。感作性「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。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)³⁾

ACGIH勧告要旨¹⁰⁾：

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)³⁾

ACGIH勧告要旨¹⁾：

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

NIOSH REL 2ppm

OSHA PEL 5ppm

引用文献

- 5) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0931 (2000年) IPCS
- 6) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 7) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 8) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrotoluene (2001) ACGIH
- 9) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 10) IARC Monograph Vol.65 (1996), IARC
- 11) ECB – Classification and Labelling, Search ClassLab Database, European Commission,
- 12) ECB –IUCLID Database “2-nitrotoluene” (2000), European Commission,
- 13) 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、経済産業省
- 14) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Aniline (2001), ACGIH
- 15) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrobenzene (2001) ACGIH
- 16) DFG : MAK Value Documentations
- 17) (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
- 18) NTP Technical Report on Toxicity Studies of o-, m-, and p-Nitrotoluenes Administered in Dosed Feed to F334/N Rats and B6C3F₁ Mice. (1992), National Institute of Health
- 19) NTP Technical Report on Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of o-Nitrotoluene and o-Toluidine Hydrochloride Administered in Feed to Male F334/N Rats. (1996), National

Institute of Health

- 20) 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) (2002). National Institute of Health

有害性評価書

物質名：コバルト及びその化合物

28. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：コバルト及びその化合物

別 名：

化 学 式：複数物質であるため特定できない。

分 子 量： 同 上

CAS 番号： 同 上

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 172 号

29. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ^{1) -1~1) -5}

	コバルト ^{1) -1}	酸化コバルト (II) ^{1) -2}	酸化コバルト (III) ^{1) -3}	塩化コバルト ^{1) -4}	硫酸コバルト ^{1) -5}
CAS 番号	7440-48-4	1307-96-6	1308-04-9	7646-79-9	10124-43-3
分子量	58.93 (原子量)	74.93	165.86	129.84	155.00
外観	銀-灰色の粉末	黒-緑色の結晶 あるいは粉末	黒-灰色の結晶 性粉末	淡青色、吸湿性 の粉末。	薄紫~紺色の結 晶
密度 g/cm ³	8.9	5.7~6.7	5.2	3.4	3.71
沸点 °C	2870			1049	
蒸気圧 kPa(°C)				5.33 (770°C)	
融点 °C	1493	1935	895 (分解)	735	735 (分解)
水への溶解性 g/100ml (20°C)	溶けない	溶けない	溶けない	53	36.2
オクターブ/水分係 数 log Pow				0.85	

(2) 物理的・化学的危険性の 1 例：硫酸コバルト ^{1) -5}

ア 火災危険性：不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：735°Cまで加熱すると分解し、有害なフェーム(イオウ酸化物)を生じる。粉塵の状態が強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

30. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

コバルト

生産量：2005 年：470,875kg、輸出=379,669kg(塊、粉)、輸入=

輸入量： 12,772kg(塊、粉)

用 途：磁性材料、特殊鋼、超硬工具、触媒

製造業者：住友金属鉱山

塩化コバルト

生産量：情報なし

輸入量：情報なし

用途：乾湿指示薬、陶磁器の着色剤、メッキ、触媒の製造、保健用医薬品、毒ガスの吸着剤

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、松垣薬品工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

硫酸コバルト

生産量：2005年 4000ト (推定)

輸入量：情報なし

用途：コバルト塩の原料、蓄電池、メッキ用、ペイント・インキの乾燥剤、陶磁器の顔料、触媒

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、松垣薬品工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

31. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露 (マウス、ラット)

金属コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータは無いと IARC Monograph Vol.86 (2006)では記載している。

硫酸コバルトの吸入による発がん性データが米国 National Toxicology Program (NTP; TR-471, 1998)で報告されている (IARCモノグラフでも引用)。B6C3F1 マウス (6週齢、雌雄各 50匹) を 0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³の硫酸コバルト七水和物 (純度約 99%; MMAD, 1.4-1.6 μm; GSD, 2.-2.2 μm) を含む水エアロゾルで 6時間/日、5日/週の条件で 105週間吸入ばく露した。その結果、生存率・生存日数ともに対照群との違いは認められなかったが、平均体重は雄の 3.0 mg/m³投与群で 96週から 105週まで対照群よりも低く、雌では全コバルト投与群で 20週から 105週まで逆に増加が認められた。びまん性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³投与群の雄で、限局性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³投与群の雌で対照群よりも有意に高く発生していた。また肺胞/気管支腫瘍 (アデノーマおよび/またはカルシノーマ) が観察され、雌雄共に 3.0 mg/m³投与群で高い発生率を認めた。肺胞/気管支アデノーマ (雄、3.0 mg/m³) の発生率、肺胞/気管支カルシノーマ (雄、3.0 mg/m³) の発生率、およびこれらを合わせた発生率は、NTPにおける吸入実験のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。なお腫瘍発生には濃度依存性があり、また他の臓器には発生せず肺にのみ腫瘍形成が認められた (NTP, 1998)。

Fischer344/Nラットを用いた系では、上述の系と同様に雌雄各 50匹を用い、0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³の硫酸コバルト七水和物を含むエアロゾルで 6時間/日、5日/週の条件で 105週間吸入ばく露した。その結果、体重変動や生存数は対照群と違いは認められなかったが、タンパク症、肺胞上皮化生、肉芽腫性肺胞炎症、間質性繊維症の発生率および重篤度は全ての硫酸コバルトばく露群で雌雄共に顕著であった。肺胞上皮過形成の発生率は雄では全ばく露群で、雌では 3.0 mg/m³ばく露群で有意に増加し、扁平上皮化生および異型肺胞上皮過形成は雌の 1.0 mg/m³および 3.0 mg/m³ばく露群でそれぞれ有意な増加が認められた。また肺胞/気管支腫瘍が観察され、雄では 3.0 mg/m³ばく露群で有意に増加していた。一方、雌では 1.0 mg/m³および 3.0 mg/m³ばく露群でこれら腫瘍の発生率が増加しており、National Toxicology Program (NTP)のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。扁平上皮がんは雌の 1.0 mg/m³ばく露群で 1匹、3.0 mg/m³ばく露群で 1匹観察した。良性または悪性褐色性細胞腫の発生率は雄の 1.0 mg/m³ばく露群および雌の 3.0 mg/m³ばく露群で対照群よりも有意に高く、NTPヒストリカル・コントロールレンジを超えた。その他、鼻部側壁過形成、嗅上皮萎縮、喉頭蓋扁平上皮化生の発生率は雌雄共に全ばく露群で有意に増加し、濃度

依存性が認められた。なお鼻部側壁の扁平上皮化生および嗅上皮の化生は雌雄共に 3.0 mg/m³ばく露群で対照群よりも有意に増加した(NTP, 1998)。

気管内注入 (ラット)

Steinhoff and Mohr (1991)はラットをコバルト-アルミニウム-クロムスピネル(spinel) 粉体でばく露した結果を報告している。用いたスピネルは青色粉体でCo²⁺ 0.66, Al³⁺ 0.7, Cr³⁺ 0.3, O²⁻ 3.66の組成(実験式)を持ち、CaO, Al(OH)₃, Cr₂O₃を1,250°Cで焼結させてできる(粒子の80%が< 1.5 μm)。SDラット(10週齢、雌雄各50匹)に10 mg/kgのスピネルを2週間ごとに18回(19回目から31回目は4週間ごとに1回)、2年間気管内注入した。ばく露による体重および生存期間の変動は認められなかったが、スピネルばく露群で肺胞/気管支の異常増殖を認め(100匹中61匹; 対照群では0匹)、1匹の雄および2匹の雌に扁平上皮がん(carcinoma)を認めた(IARC, 2006)。

Farrellら(1974)の検討では、ラット(雌雄共に25匹)にまず0.5 mgのN-ニトロソジエチルアミンを皮下投与し、その後4 mgの酸化コバルトを30週間気管内投与したところ、50匹中2匹のラットに肺胞肺がんが発生した(ACGIH, 2001)。

筋肉内投与 (ラット、マウス)

Heathら(1954, 1956)はラット(10ヵ月齢、雌雄各10匹)に28 mgの金属コバルト粉体を大腿部筋肉内に単回投与し、投与後122週までに雄(4/10)および雌(5/10)に投与部位での肉腫(ほとんどが横紋筋肉腫)の形成を認めた。追加検討では金属コバルト粉体(雌、n=10)の他に亜鉛(雌、n=5)粉体あるいはタングステン粉体(雌、n=5)をそれぞれ28 mg 筋肉内単回投与し、投与後105週までにコバルト投与群(8/10)で肉腫(横紋筋肉腫)の形成を認めた。この時亜鉛あるいはタングステン投与群では肉腫形成は生じなかった(IARC, 2006)。

Heathら(1971)およびSwansonら(1973)は、ラット(7-9週齢、雌)に人工股関節あるいは人工膝関節の摩耗によって生じた“摩耗”粒子(粒子径0.1-1 μm) 28 mgを筋肉内投与した。人工関節には生体用金属材料としてコバルト-クロム-モリブデン合金が使用されている(コバルト66.5%、クロム26.0%、モリブデン6.65%、マンガン1.12%)。3回の実験(合計80匹)を行った結果、投与29ヵ月後までに投与部位に肉腫の形成を確認した(1回目: 3/16、2回目: 4/14、3回目: 16/50)。半数は横紋筋肉腫、他はほとんどが線維肉腫であった(IARC, 2006)。

Gilmanら(1962)はラットおよびマウスに酸化コバルトあるいは硫化コバルトを筋肉内に単回投与し、発がん性活性は酸化コバルトよりも硫化コバルトの方が高いこと、またマウスよりもラットの方が高頻度に発がん性を示すことを報告している。Gilmanら(1962)はその後の検討で酸化コバルト(筋肉内投与)によるラットでの横紋筋肉腫の発生率が50%であったのに対し、マウスでは全く認められなかったと報告している(ACGIH, 2001)。

骨内埋込 (ラット、ウサギ)

Memoliら(1986)によれば、コバルト合金(クロムやニッケル、モリブデン、タングステン、ジルコニウム等を使用)をSDラット(30-43日齢、雄10-17匹、雌8-15匹)の大腿骨に埋め込み(直径1.6 mm、長さ4 mmの微小ロッド、あるいは粉体物、多孔性圧縮素線として)、30ヵ月まで観察を続けたところ、移植部位に肉腫の形成を認めたと報告している: コバルト41%を含むコバルト合金粉体移植群(1/18)、33%コバルトを含むニッケル-コバルト粉体群(3/26)、51%コバルトを含む多孔性圧縮素線群(3/32)。(IARC, 2006)

また 15-20 匹のウサギ (種、性別、日齢不明) 大腿骨洞に金属コバルト粉じんあるいは金属クロム粉じんを埋め込み 6 年後まで腹部 X 線を用いた解析を行ったところ、コバルト移植群で 2 匹、クロム移植群で 3 匹に投与部位の肉腫形成が認められたとの報告(Schinz & Uehlinger, 1942)があるが、IARC ワーキンググループは limited report として記述している(IARC, 2006)。

腹腔内投与 (ラット)

Steinhoff & Mohr (1991)は SD ラット (10 週齢、雌雄各 10 匹) にコバルト-アルミニウム-クロムスピネル粉体 (上述(1)-2 と同) を 2 ヶ月に 1 回、3 回腹腔内投与した (総投与量、600 mg/kg 体重)。自然死に至るまで観察したところ、スピネル投与群で 2 匹のラットに腹膜腫瘍が認められた (組織球腫 1 匹、肉腫 1 匹)。なお対照群 1 匹に組織球腫を認めている(IARC, 2006)。

胸郭内投与 (ラット)

Heath & Daniel (1962)はラット (2-3 ヶ月齢、雌) 10 匹に 28 mg の金属コバルト粉体を胸郭内投与した。投与経路は横隔膜右側 (第 1 グループ)、または左側第 4 肋間隙 (第 2 グループ) とし、28 ヶ月まで観察を続けた。投与 3 日までに第 1 および第 2 グループでそれぞれ 6/10、2/10 のラットが死亡したが、生存したラットについて調べたところ、12 匹中 4 匹に胸郭内肉腫を認めた(IARC, 2006)。

皮下投与 (ラット)

Steinhoff and Mohr (1991)は、SD ラット (雌雄共に 1 群 20 匹) に 2 mg/kg の酸化コバルトを 5 週間繰り返し皮下投与、あるいは 20 mg/kg の単回投与を行い、2 年後まで観察を続けたところ、20 mg/kg の単回投与群で 20 匹中 9 匹に限局性腫瘍を認めた(ACGHI, 2001)。

(2) ヒトへの影響

単発ばく露例が Schulz ら(1978)により報告されている。ミネラルオイル精油所で働く労働者が、触媒として使用するフタロシアニンコバルトを含む袋を開けた際、誤って多量の(considerable) フタロシアニンコバルトを口中に含んだ。5 ヶ月後、口腔内に巨細胞腫の発生を認めた。(MAK Value Documentations, 2005)

Wegnerら(1986)はドイツのゴスラーにある金属精錬所においてコバルト (註: コバルト化合物と表記) にばく露されている 40 人の労働者を対象に 1983-1984 年にフィールドスタディを行った。平均年齢は 42.7 ± 9.3 歳、コバルトにばく露された総平均期間は 11.3 ± 8.04 年であった。作業環境空気中のコバルト平均濃度は $313.6 \pm 451.4 \text{ g/m}^3$ であった。対象労働者の血球数、肺機能テストおよび肺の X 線写真像からのスクリーニングではコバルトに特異的な徴候は認められなかった。そこでこの金属精錬所で少なくともコバルトに 10 年以上ばく露された労働者で、死亡した 70 人のうち 67 人の死因を調べた。肺がんで死亡した労働者の死亡時の年齢は 63.6 ± 10.03 歳であり、全体の平均 (65.7 ± 10.23 歳) より若干低かった。1981 年のドイツ連邦共和国での死亡率(23%)と比較すると、対象集団のがんによる死亡率は 43.3% (29/67) と顕著に高く、気管支がんが 19.4% (13/67) (うち喫煙者 92.3% (12/13))、胃がんが 9.0% (6/67) (うち喫煙者 83.3% (5/6))、他の悪性腫瘍が 14.9% (10/67) であった。ただしこの調査は学術誌に掲載されておらずシンポジウムの要旨であるため研究デザインに関する情報に欠けており、またニッケルの同時ばく露やヒ素への過去のばく露 (農業部局でのばく露) が死亡率を上げている可能性を除外できない。(MAK Value Documentations, 2005)

Oeschら(1999)はヒトにおけるコバルトによる染色体異常誘発を報告している。金属精錬所(職場環境中コバルト濃度 $>4 \text{ g/m}^3$)で働く労働者78人のうち11人のリンパ球を用いた解析を行ったところ、DNA一本鎖切断の増加およびDNA酸化障害の修復能減少が観察された。一方でde Boeckら(2000)はコバルトばく露労働者(24人; 21.5 g コバルト/ g 尿中クレアチニン)および超硬合金粉じんばく露労働者(29人; 19.9 g コバルト/ g 尿中クレアチニン)のリンパ球では小核形成の増加、DNA切断、DNA酸化障害は認められなかったと報告している。なお対照集団の尿中コバルト濃度は 1.7 g コバルト/ g 尿中クレアチニンであった。(MAK Value Documentations, 2005)

Hogstedtらはスウェーデンにある3カ所の超硬合金工場働く労働者のうち、1940-1982年間に少なくとも1年間超硬合金粉じんにばく露された3,163名の男性労働者を対象とし、1951-1982年間の追跡調査を行った結果を報告している。この調査ではばく露を4つのカテゴリーに分けている(カッコ内は空气中コバルト濃度):超硬合金取扱室に時々立ち入る($<2 \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金取扱室に常時立ち入るが、作業者は超硬合金を扱っていない($1-5 \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金物の製造を行っている($10-30 \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金物の製造を行う際に粉体状のコバルトにばく露されている($60-11,000 \mu\text{g/m}^3$)。なお対象労働者はタングステンカーバイドのような、超硬合金製造に使用される多種の他物質にもばく露されていた。その結果、調査期間の間に80歳以下で292人が死亡したが(SMR, 0.96; 95% CI, 0.85-1.07)、73人の死因ががんであり(SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.32)、そのうち17人に肺がんを認めた(SMR, 1.34; 95% CI, 0.77-2.13)。ばく露強度の高い群と低い群と比較したがSMRは同様であった。一方、潜在期間(初回ばく露からの時間)に関してはばく露を20年以上としたサブコホートでより高く、雇用10年以上および初回ばく露から20年以上経過した群で肺がんによる有意な超過死亡が認められた(7例; SMR, 2.78; 95% CI, 1.11-5.72)。さらにこのコホートでは肺線維症による死亡が4例確認された(この数は全死亡数の1.4%に相当し、全国比0.2%に比べると高い数値であると著者らは言及している)。1970年代の終わりに行われた調査では、スウェーデンの超硬合金製造労働者と一般のスウェーデン人男性の喫煙習慣に違いはなかったことが示されている。[IARCワーキンググループは、肺がん死亡例数が少ないこと、他の発がん物質ばく露の調整がないこと、肺がんリスクとばく露強度に正の相関がないことを指摘している](IARC, 2006)

Lasfarguesらはフランスの超硬合金製造プラントにおけるコホート研究を行っている。雇用後少なくとも1年を経過した男性労働者709人を対象に1956年から1989年まで追跡を行った。1983年に測定された粉じん中コバルト濃度および労働者の尿中コバルト濃度から4つのばく露群に分類した:無ばく露群(超硬合金粉じんに直接ばく露されていない)、低ばく露群(粉じん中コバルト濃度, $<10 \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01-0.02 \mu\text{mol/L}$)、中程度ばく露群(粉じん中コバルト濃度, $15-40 \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01-0.10 \mu\text{mol/L}$)、高濃度ばく露群(気中平均コバルト濃度, $>50 \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.02-0.28 \mu\text{mol/L}$)。対象者709人中634人(89.4%)が生存しており、そのうち295人が追跡調査終了まで雇用されていた。喫煙習慣は対象労働者の81%、また死亡した人の69%にあった。その結果、全体の死亡率は予期値とほぼ一致していたが(75人死亡; SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.31)、肺がんによる死亡率に過剰が認められ(10人死亡; SMR, 2.13; 95% CI, 1.02-3.93)、この過剰は高濃度ばく露区域で働いていた労働者に最も高く認められることを報告している(6人死亡; SMR, 5.03; 95% CI, 1.85-10.95)。(IARC, 2006)

このLasfarguesらのレポートに続いて、フランスの超硬合金製造工場を対象にコバルトおよびタングステンカーバイドの職業ばく露と肺がん発生率との関連を調べる大規模な死亡率研究の結果が報告された(Moulinら、1998年)。これは上記Lasfarguesら(1994年)の対象プラントを含む10カ所の工場から7,459人の労働者(男性5,777人、女性1,682人)を対象としたコホートであり、

それぞれの工場が開設された時期（1945～1965年）から1991年12月31日まで調査を行っている。雇用最短期間はLasfarguesら(1994年)の対象プラントで1年、他の9工場で3ヵ月であり、死亡率追跡調査は1968年から1991年まで行った。死亡した684人の死因は死亡診断書(633人)およびカルテ(29人)で確認したが、22人(3.2%)については不明であった。フランス全土の死亡率と比較すると、死因を特定しない場合のSMRは0.93(684人; 95% CI, 0.87-1.01)であり、肺がんによる死亡ではSMR 1.30(63人; 95% CI, 1.00-1.66)と増加していた。[コホート内ケースコントロール研究によりほとんど影響はなくなるだろうと考えられるが、追跡調査を行わないことでSMRが過小評価されていく可能性をIARCワーキンググループは指摘している]。(IARC, 2006)

Moulinら(1998)のコホート内ケースコントロール研究では、61例のケース(肺がん死亡例)および180人のコントロールを対象としている。コホート参加者から1ケースあたり3例のコントロールを抽出した:(a)追跡調査に基づき、ケースが死亡した日に雇用3ヵ月を経過しておりかつその時点で生存していたことが分かっている、(b)同じ性であり誕生日が±6ヵ月である。ケースおよびコントロールの職場におけるばく露はジョブエクスポージャーマトリックスを用いて得た(320の就業期間と、0-9の半定量的なばく露スコアを含む)。ばく露は、(i)コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露(超硬合金製造業に特徴的)、(ii)コバルトと他物質との同時ばく露(他の製造過程で生じる物質)、として判定した。コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露は、職務経歴の任意の期間でコード化した最大強度スコアや、強度 ≥ 2 でばく露された継続期間、および推定累積ばく露を基に解析した。累積ばく露は非加重スコアまたは頻度-加重スコア(強度 \times 継続期間 \times 頻度)として表した。累積ばく露スコアはコバルトへのばく露有無を区別した後、対照群におけるばく露分布の四分位値に分割した。各リスクに対するばく露スコアはケースが死亡する10年前までの情報に基づいた。喫煙習慣(習慣無し、以前吸っていた、現在も吸っている)に関する情報は同僚や親類あるいは被験者本人にインタビューして得、解析時には被験者を喫煙習慣の有無(never versus never)により分けた(喫煙習慣に関する情報は全被験者の80%に適用できた)。ジョブエクスポージャーマトリックスに挙げられている発がん物質や社会経済的レベルおよび喫煙などの交絡因子の影響はマルチロジスティックモデルを利用して評価した。その結果、コバルトおよびタングステンカーバイド同時ばく露作業者のオッズ比はばく露レベル2-9とレベル0-1を対比して1.93(95% CI, 1.03-3.62)であった。このオッズ比はばく露継続期間および非加重累積量で増加したが、ばく露レベルまたは頻度-加重累積量でははっきりしなかった。焼結過程前のコバルト-タングステンカーバイドばく露ではリスクが増加し(オッズ比1.69; 95% CI, 0.88-3.27)、頻度-加重累積ばく露で有意に上昇した($p=0.03$)。一方焼結後のコバルト-タングステンカーバイドばく露のオッズ比は低く(オッズ比1.26; 95% CI, 0.66-2.40)、累積ばく露でも有意差は認められなかった。既知もしくは可能性のある発がん物質へのばく露を補正したが結果は変わらなかった。喫煙による影響(全体の80%に喫煙習慣あり)を補正するとオッズ比は2.29(95% CI, 1.08-4.88)に対して2.6(95% CI, 1.16-5.82)と若干上昇した。(IARC, 2006)

Wildら(2000)は上述のMoulinら(1998)のコホートの中で最も大きいプラントを対象に、同様のジョブエクスポージャーマトリックスを用いてより詳細な職務経歴を作成し、1968年から1992年まで追跡調査を行った。対象2,860人のうち死因を特定しない場合(性別も分けていない)のSMRは1.02(399人; 95% CI, 0.92-1.13)であり、肺がんによる死亡は男性で増加した(46人; SMR, 1.70, 95% CI, 1.24-2.26)。ばく露強度 ≥ 2 で超硬合金粉じんによるばく露された場合のSMRは上昇し(26人; SMR, 2.02, 95% CI, 1.32-2.96)、焼結前の超硬合金製造現場で働く労働者の肺がん死亡はさらに高い値を示した(9人; SMR, 2.42, 95% CI, 1.10-4.59)。一方、焼結後のプラントにおける肺が

ん死亡はSMR 1.28 (5人; 95% CI, 0.41-2.98)であった。喫煙および他の職場発がん物質を加味したポアゾン回帰モデルでは、焼結前のコバルトおよびタングステンカーバイドばく露による肺がんリスクはばく露期間に応じて上昇することを示す(10年間で1.43)。しかし焼結後のばく露では上昇が認められない。(IARC, 2006)

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

サルモネラ菌 TA100 株を用いたエイムス試験では、肝臓 S9 ミックスの有無にかかわらず硫酸コバルト七水和物の変異原性が認められた。なお TA98 株および TA1535 株では変異原性が確認されなかった(NTP, 1998)。

哺乳類細胞を用いた系では硫酸コバルトの遺伝毒性が認められ、シリアンハムスター胚細胞では形質転換および小核形成が生じた。マウス繊維芽細胞ではがん抑制遺伝子 *p53* の発現が認められ、過酸化水素存在下ではDNAの一本鎖切断や明らかなDNA鎖内クロスリンクが生じたが、8-ヒドロキシ-2'-デオキシングアノシン付加体の形成は認められなかった。ヒトリンパ球(白血球細胞)では分裂期細胞の割合が減少したが、小核形成や染色体異常(染色体構造および染色体数を指標)の誘発は認められなかった。コバルトイオンによる発がん機構は明らかにされていないが、コバルトが二価の必須金属イオン(マグネシウム、カルシウム、鉄、銅、亜鉛)と置換し細胞機能に影響を及ぼす可能性が考えられている。またコバルトがDNA修復を阻害することや、過酸化水素と相互作用して活性酸素種を生成しDNA障害を与えることも一つの可能性と思われる(Report on Carcinogens 11th, 2004)。その他、IARCモノグラフ(2006)、MAK Value Documentations (2005)に系統立てて整理して報告されている。

(4) 発がん性分類

IARC : 2B(ヒトに対する発がんが疑われる) (Cobalt metal without tungsten carbide, Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts)⁶⁻¹, Cobalt and cobalt compounds⁶⁻²

: 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) (Cobalt metal with tungsten carbide)

ACGIH : A3(ヒトに対する発がんが疑われる)⁴⁾

EU Annex I : Cat.2; R-49 (ヒトに対する発がんが疑われる: 吸入) (塩化コバルト、硫酸コバルト)⁸⁾

産業衛生学会 : 第2群B (ヒトに対する発がんが疑われる) (コバルトおよびコバルト化合物)⁷⁾

DFG MAK : Category 2 (Cobalt and its compounds (inhalable dusts and aerosols))

GHS モデル分類 : 区分2 (ヒトに対する発がんが疑われる)

(分類の根拠) : ACGIH (2001)で A3 (cobalt and inorganic compounds として)、IARC (1991)で Group 2B (cobalt and cobalt compounds として)、日本産業衛生学会で 2B (コバルト及びコバルト化合物として) であることから、区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 :

Cobalt and cobalt compounds, Cobalt metal without tungsten carbide, Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts) : 人に対する発がん性が疑われる。

Cobalt metal with tungsten carbide : 人に対しておそらく発がん性がある。

《ヒトの場合》

超硬合金は、タングステンカーバイトにコバルト等の金属粉末を混合し、これを金型にて圧縮成形し焼結することにより製造する。スウェーデンの超硬合金製造工場を対象としたコホート研究では肺がんによる死亡が多く認められ、ばく露期間が長いほど SMR が高いことが報告されている(Hogstedt)。またフランスにおける超硬合金製造プラントを対象としたコホート研究で肺がんによる死亡が多く認められ、コバルトに高濃度にばく露された群で SMR がより高いこと(Lasfargues)、複数の超硬合金製造工場を対象とした大規模コホート調査でも肺がん発生率が高いこと(Moulin)、特に焼結前の超硬合金製造現場の労働者に肺がん発生率が高く、肺がんリスクはばく露期間に応じて上昇する(Wild)との知見がある。これらはコバルトの吸入ばく露による発がん例であり、他の職業性発がん物質による影響は明確にはできないが、その影響を補正した場合でも肺がんリスクは高いと考えられる。なおフタロシアンコバルトの口内ばく露で口腔内に巨細胞腫が観察されたとの報告があり、これは単発ばく露による短期発がん例と考えられる。

《動物の場合》

げっ歯類を用いた動物実験では、金属コバルト、金属コバルト粉じん、金属コバルト粉末およびコバルト無機化合物(硫酸コバルト、硫化コバルト、酸化コバルト)の発がん性が明らかに認められている。投与経路も吸入ばく露をはじめ気管内投与、筋肉内投与、骨内埋込、腹腔内投与、胸郭内投与、皮下投与と十分な検討がなされており、何れも投与経路に応じた部位で発がん(肺胞腫瘍、気管支腫瘍、筋肉腫、肺がん、扁平上皮がん)が認められていることから、動物における発がんは確認されていると考える。

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：コバルトおよびその塩について、エイムス試験陽性であり、また種々の哺乳類細胞や昆虫細胞を用いた系で小核形成、DNA 一本鎖切断、姉妹染色分体交換、遺伝子変異などの変異原性および遺伝子障害性を示す数多くの報告がある。従って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)および Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (WHO)で検索を行ったが、コバルトに関する記載は認められなかった("cobalt"で検索)。

また OEHHA Cancer Potency List (California EPA)および First Priority Substances List Assessment Report (Canada EPA)でも同様に検索を行ったが cobalt の情報は記載されていない。

(4) 閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

金属コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータは現時点では存在しないため(IARC, 2006)、硫酸コバルトの吸入ばく露による発がんデータを参考として評価値を算出する。0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³の硫酸コバルトで6時間/日、5日/週の条件で105週間吸入ばく露したところ、肺胞/気管支腫瘍(アデノーマ、カルシノーマ)がB6C3F1 マウスで雌雄共

に 3.0 mg/m³の投与量で、またF344/Nラットでは肺胞/気管支腫瘍、扁平上皮がん、悪性褐色性細胞腫が雌雄で 1.0 または 3.0 mg/m³の投与量で認められた(NTP; TR-471, 1998)。従ってNOAELを 0.3 mg/m³として算定する。

根拠：動物試験で得られたNOAEL=0.3 mg/m³ (NTP; TR-471, 1998)¹⁰⁾

25°Cにおける換算係数：コバルト 1 mg/m³ = 0.41 ppmより 0.3 mg/m³ = 0.123 ppm

不確実性係数 UF=100 (種差 10, 発がんの重要性 10, NOAEL 1)

NOAEL/UF = 3 × 10⁻³ mg/m³ (1.23 × 10⁻³ ppm)

労働時間 8 時間への補正：時間(8/6)、労働日数(5/5)で補正。

評価レベル = 0.3 × 1/100 / (8/6 × 5/5) = 4 × 10⁻³ mg/m³ --- 参考値

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006)³⁾
ACGIH 勧告要旨：

ACGIH (2001)⁴⁾¹⁾ではコバルトおよび無機コバルトのTLV-TWAを 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm)と定め、ぜんそくの進行や肺機能変性、心筋への影響を最小限に防ぐことを意図している。このTLV値は超硬合金タングステンカーバイド工場におけるコバルトばく露に適用するが、研磨微粒子へのばく露が同時に生じておりこれも肺変性に関わると考えられる。実験動物では種々の経路を通じたコバルトばく露試験で腫瘍形成が認められていることから、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。しかしACGIHはヒトにおけるコバルト及びコバルト化合物の発がん性は不確実であることを認識している。経皮吸収性「Skin」や感作性「SEN」見解またはTLV-STELを勧告するための十分なデータは入手できていない。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

金属コバルトのラット腹腔内投与による急性毒性はLD₅₀で 10-200 mg/kg体重と報告されている。また金属コバルト、金属タングステン、タングステンカーバイドの各 5%溶液を 1 ml (註：50 mg)ラット (一群 6 匹) に気管内投与したところ、金属タングステンおよびタングステンカーバイドでは有害性は認められなかったのに対し、金属コバルト投与群は数時間以内に死亡した。剖検結果から、重篤な肺水腫が生じており多数の小出血が認められた。さらにラット、ゴールデンハムスター、ウサギ、モルモット、マウスに金属コバルト粉じんを 6 時間/日、4 日間吸入ばく露した結果、昏睡、努力性呼吸、死亡、肺全体の浮腫および出血など、全ての動物種において同様の反応が認められたが、金属コバルト粉じんのばく露濃度が不明な報告である。ハムスターに 100 mg/m³の酸化コバルトを 3 または 6 時間/日ばく露した結果、4 日以内に死亡した。慢性ばく露では、ミニブタに 0.1 または 1.0 mg/m³の金属コバルト粉末を 6 時間/日、5 日/週で 3 ヶ月間吸入ばく露した結果、全体的な肺コンプライアンスの低下が認められ、心電図では心室収縮強度の減少が観察された。また肺胞中隔が顕著に肥厚しており、コラーゲン、弾性組織、繊維芽細胞の量に起因すると考えられる。これらの肺の変化は 0.1 mg金属コバルト/m³で認められた。疫学調査では 0.1 mg/m³以下の金属コバルトおよび無機コバルト化合物のばく露により喘息や肺の変化が観察された。コバルト・亜鉛製造工場における硫酸コバルトばく露 (0.1 mg/m³以下) で喘息の発症リスクが 5 倍であったとの報告がある。スウェーデンの超硬合金工場では 0.06 mg/m³以下のコバルトばく露により一過性の心筋変化が認められた。これらの報告を踏まえ、コバルトおよび無機コバルトのTLV-TWAを 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm)と勧告している。同じ勧告値をカーバイドやダイヤモンドの接合材質としてコバルトを用いる超硬合金タングステンカーバイド工場に適用するが、肺変性に関わると考えられる研磨

微粒子へのばく露も同時に生じていると考えられる。

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm), as Co (ハイドロカルボニルコバルト) (2001)⁴⁾²

ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001)はハイドロカルボニルコバルト (C₄HCoO₄, CAS No. 16842-03-8) のTLV-TWAを0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm)と定め、肺のうっ血、浮腫、出血への影響を最小限に防ぐことを意図している。空気中ではハイドロカルボニルコバルトのガス状態から固体微粒子への迅速な分解が生じるため、確実な毒性データは得られていない。経皮吸収性「Skin」や感作性「SEN」見解またはTLV-STELを勧告するための十分なデータは入手できていない。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について :

ラットのLC₅₀ (30分) は 165 mg/m³ (67.65 ppm)とされている。ハイドロカルボニルコバルトの動物実験での臨床像はカルボニルニッケルやペンタカルボニル鉄と同様で、肺浮腫や肺全体の障害(うっ血、出血、肺全体の硬化)が認められる。しかしカルボニルニッケルの 1/2 の毒性である。空気中ではハイドロカルボニルコバルトのガス状態から固体微粒子への迅速な分解が生じるため、確実な毒性データは得られていない。ほとんどの場合、吸入ばく露は無機コバルト化合物に対するものであり、また毒性に関してもハイドロカルボニルではなく無機コバルトのものである。カルボニルコバルトのTLV-TWAはコバルトとして 0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm)を提案する。この値により肺浮腫や肺全体の障害などの急性毒性や、長期ばく露による健康影響に対して有意な防御が可能となる。コバルトおよびコバルト化合物のヒトに対する発がん性は不明であるが、ACGIHは“ヒトへの発がん性が疑わしい” A2 に分類するには根拠不十分と判断され、“動物実験では発がんが確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知”であるA3 標記となっている。

日本産業衛生学会 : 0.05mg/m³ (2.05 x 10⁻² ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006)⁷⁾

日本産業衛生学会勧告の要旨 :

産業衛生学会提案理由書(1992)ではコバルトおよびコバルト化合物 (Coとして ; CAS No. 7440-48-4) の許容濃度を 0.05 mg/m³と定めている。提案理由として、平均コバルトばく露 0.06 mg/m³ないしそれ以上で気道の不可逆的な閉塞が認められることからコバルトについての許容濃度を 0.05 mg/m³ (2.05 x 10⁻² ppm)として提案している⁸⁾

有害性評価に対する担当委員レビュー :

げっ歯類を用いた動物実験の結果は、コバルトが発がん性を有することを明確に示していると言える。ヒトにおける発がん性は比較的大きなコホートでの調査結果から、肺がんのリスク増加が指摘されている。これは吸入ばく露による発がん例であると言える。

ところでコバルトには金属コバルト単体に加え、種々のコバルト無機化合物(硫酸コバルト、硫化コバルト、酸化コバルト等)が存在する。MAK Value Documentations (2005)に以下の記載がある。例えば硫酸コバルトはラットやマウスを用いた吸入実験で発がん性が立証されているが、そのメカニズム研究からコバルトイオンが発がんに寄与する本体と考えられている。従って水に溶けやすい(溶解度>0.1 g/L)全てのコバルト化合物はCaricnogen category 2 に分類するとしている。一方金属コバルトや、水に溶けにくいコバルト化合物(硫化コバルト、酸化コバルト)でも発がん性やDNA障害(一本鎖切断増加、修復能低下)が認められることから、これら不溶性・難溶性コバルトからコバルトイオンがリリースされていると考えられる。以上のことから水溶性コバルト化合物

(硫酸コバルト等)と同様に、難溶性コバルト化合物(硫化コバルト、酸化コバルト等)や不溶性コバルト(金属コバルト)も Carcinogen category 2 に分類するとしている。(MAK Value Documentations, 2005)¹³⁾

従ってそれぞれのコバルトに対する規制の必要性も考えられるが、労働現場において単独化合物へのばく露はむしろ考えにくく複合ばく露を考慮すべきであることから、「コバルトおよびその化合物」としての規制を行うのが良いのかもしれない。

ところで超硬合金は、タングステンカーバイドにコバルト等の金属粉末を混合し、これを金型にて圧縮成形し焼結することにより製造する。焼結前後の工程で比較した場合、焼結前の超硬合金製造現場の労働者に肺がん発生率が高いとの知見がある。このことから IARC では Cobalt metal with tungsten carbide を 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)とし、Cobalt metal without tungsten carbide の 2B (ヒトに対する発がんが疑われる)と区別して分類しており(IARC, 2006)、新しい考え方が導入されたと言える。

引用文献

- 1)-1 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「コバルト」 ICSC 番号:0782 (2004年) IPCS
- 1)-2 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(II)」 ICSC 番号:1551 (2004年) IPCS
- 1)-3 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(III)」 ICSC 番号:0785 (2004年) IPCS
- 1)-4 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「塩化コバルト(II)」 ICSC 番号:0783 (2004年) IPCS
- 1)-5 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「硫酸コバルト」 ICSC 番号:1127 (2001年) IPCS
- 2) 「15107の化学商品」化学工業日報社(2007年)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH←??
- 4)-1 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
“Cobalt and inorganic compounds”
- 4)-2 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
“Cobalt Hydecarbonyl”
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6)-1 IARC Monograph Vol.86 (2006), IARC “Metallic cobalt particles”
- 6)-2 IARC Monograph Vol.86 (1991), IARC “Cobalt and Cobalt Compounds”
- 7) 「許容濃度の勧告(2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98・産業衛生学会
- 8) 「許容濃度等の勧告(2000)」P-84 産業衛生学会 コバルトおよびコバルト化合物許容濃度提案理由書
- 9) EU Annex I <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/> EU/ECB
- 10) NTP : Report on Carcinogen 11th “Cobalt sulfate”
- 11)-1 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt”(2000)
- 11)-2 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt sulfate”(2000)
- 12)-1 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(2+) oxide”(2007)
- 12)-2 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(III) oxide”(2007)
- 12)-3 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(II) chloride”(2007)
- 13) DFG : MAK Value Documentations Vol. 23, DFG (2005)
- 14) 化学物質評価研究機構(CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」
- 15) (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

16) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC

有害性評価書

物質名：酸化プロピレン

32. 化学物質の同定情報

名称：酸化プロピレン (Propylene Oxide)

別名：プロピレンオキシド、1,2-プロピレンオキシド、1,2-エポキシプロパン、メチルオキシラン

化学式：C₃H₆O

分子量：58.08

CAS 番号：75-56-9

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 195 号

33. 物理的・化学的性状⁷⁾

外観：特徴的な臭気のある、揮発性の高い無色の液体 融点：-104°C

比重 (水=1)：0.8

引火点：-37°C (C.C.)

沸点：34°C

発火点：449°C

蒸気圧 (20°C)：59 k Pa

爆発限界 (空気中 vol%)：2~38.5

蒸気密度 (空気=1)：2.0

溶解性 (水)：40.5g/100 ml (20°C)

換算係数：1ppm=2.42@20°C、2.38@25°C

分配係数 log Pow：0.03

1mg/m³=0.41@20°C、0.42@25°C

34. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：426 千トン (2003 年)¹⁾

輸入量：3,155 千トン (2003 年)¹⁾

輸出量：54 千トン (2003 年)¹⁾

用途：プロピレングリコール、プロピレンハロヒドリン、イソプロパノールアミン、オキシエステル類、オキシエーテル類、アリルアルコール、プロピオンアルデヒド、アセトン、プロピレンカーボネート、顔料、医薬品の中間体、殺菌剤の原料¹⁾

プロピレンオキシドは燻蒸剤として、またウレタンフォーム、プロピレングリコール、プロピレングリコールエーテル、界面活性剤、洗剤の製造で利用され、特殊タピオカでんぷんや合成潤滑剤にも使われる。また、滅菌剤や消毒薬、および電子顕微鏡の試料調製で溶媒として利用される。¹³⁾

製造業者：旭硝子、トクヤマ、日本オキシラン

35. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性²⁾

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
吸入LC ₅₀	1,740 ppm(4h)	4,000 ppm (4 h)	—	—
経口LD ₅₀	630 mg/kg	520-1,140 mg/kg	660-690 mg/kg	—
経皮LD ₅₀	—	—	7,168 mg/kg	1,244-1,500 mg/kg

呼吸困難や鼻からの出血のほか運動失調や鎮静作用などの神経症状が認められている。

イ 皮膚腐食性/刺激性²⁾

ウサギの無傷な皮膚を剃毛し、10%または20%酸化プロピレン水溶液を塗布後、プラスチック製カバーで密封し、6分間以上ばく露させると、充血や浮腫が生じた。もっとも重度のばく露部位では痂皮形成が生じた。¹⁶⁾

ヒトへの影響

皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている。²⁾

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、表皮の海綿症、皮膚の浮腫、単核細胞を伴う血管周囲の浸潤がみられている。²⁾

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性²⁾

眼及び皮膚に重度の刺激性を示す。

ヒトへの影響

皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている。²⁾

1,500 ppm の酸化プロピレンに15分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激が見られる。²⁾

ヒトでは酸化プロピレンへのばく露により、角膜熱傷をきたした。¹⁶⁾

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性²⁾

感作性はない。

ヒトへの影響

ACGIH (2004年) は感作性物質に分類している。³⁾

オ 生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

In vitro ではネズミチフス菌TA1535/pSK1002 のumu 試験とHGPRT 遺伝子突然変異試験で陽性、ラット肝細胞、CHO 細胞、ヒトリンパ球培養細胞でいずれも染色体異常の誘発が報告されている。²⁾

In vivo ではマウスを用いる小核試験で100-500 mg/kg の範囲で小核の誘発は認められていないが、CD-1 雄マウスに300 mg/kg の腹腔内投与では小核の誘発が示されている。

SD 雄ラットを298 ppm に7時間/日×5日間吸入ばく露した場合やCD-1 雄マウスに

50-250mg/kg を14 日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを298ppm に7 時間/日×5 日間/週×1-9 週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない。²⁾

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露

NTP で実施した雌雄のB6C3F1 マウスを200、400 ppm に6 時間/日×5 日/週×103 週間ばく露した実験では、雌雄の400 ppm 群で鼻腔の血管腫の発生率が有意に増加し、雄の400ppm 群では鼻腔の血管肉腫の発生率が有意に増加している。その他、雄の400 ppm 群で鼻腔の扁平上皮がんが1/50、鼻腔の乳頭腫が1/50 みられ、雌の400 ppm 群では鼻腔の腺がんが2/50 みられている。²⁾

同様にNTP で実施した雌雄のF344 ラットを200、400 ppm に6 時間/日×5 日/週×103週間ばく露した実験では、雌の400 ppm 群で鼻腔の乳頭腺腫の発生率が有意に増加している。²⁾

(2) 経口投与

雌のSD ラットに15、60 mg/kg/week で112 週間投与した実験では、前胃の扁平上皮がんの発生率が用量に相関して増加している。²⁾

(3) 皮下投与

雌のNMRI マウスに0.1、0.3、1.0、2.5 mg/マウスで1 回/週×95 週間投与した実験では、1.0 mg/マウス以上の群で皮下の線維肉腫の発生率が有意に増加している。²⁾

本物質は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の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。¹⁷⁾

参考資料 2)

(プロピレンオキシド)10

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス(B6C3F ₁)	吸入	用量: 200, 400 ppm 投与期間: 6時間/日×5日/週 ×103週間	(ppm)	0	200	400	0	200	400	1)-3)
			鼻腔							
			血管腫	0/50	0/50	5/50	0/50	0/50	3/50	
			血管肉腫	0/50	0/50	5/50	0/50	0/50	2/50	
			扁平上皮癌			1/50				
乳頭腫			1/50							
							2/50			
ラット(F344)	吸入	用量: 200, 400 ppm 投与期間: 6時間/日×5日/週 ×103週間	(ppm)	0	200	400	0	200	400	1)-3)
			鼻腔							
			乳頭腺腫	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	3/50	
ラット(SD) 雌	経口	用量: 15, 60 mg/kg/week 投与期間: 112週間	(mg/kg/week)	0	200	400			1),2)	
			前胃							
			扁平上皮癌	0/50	2/50	19/50				
マウス(NMRI) 雌	皮下	用量: 0.1, 0.3, 1.0, 2.5 mg/mouse 投与期間: 1回/週×95週間	(mg/mouse)	0	0.1	0.3	1.0	2.5	1)-3)	
			皮下							
			線維肉腫	4/200	3/100	2/100	12/100	15/100		

引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 36(1985).
- 2) IPCS, Environmental Health Criteria 56(1985).
- 3) BUA Report 94(1992).

ヒトへの影響

オランダの酸化プロピレン製造工場の労働者116人(平均ばく露濃度0.01 mg/m³)について、リンパ球における染色体異常誘発率を調査した結果では、染色体異常の出現率は対照群と有意差は認められていない。また、アルキル化デンプンの製造工場で、酸化プロピレンに不定期に1-2年間ばく露された20人の労働者(平均濃度0.8-27.5 mg/m³、最大値135 mg/m³)の末梢血における染色体異常や小核の誘発に関する調査でも、これらの有意な増加は認められていない。²⁾

2つの化学工場とウエストバージニアの研究所で働いている29,139人の集団に関する遡及的疫学調査では、非ホジキンスリンパ腫(52例)、多発性骨髄腫(20例)、非リンパ性白血病(39例)及びリンパ性白血病(18例)による死亡が報告されている。²⁾

本物質は吸入によりラットで強く吸収され、その後は広範囲に代謝され急速に排泄される。代謝は主としてグルタチオンとの抱合により生じる。本物質は1,2-プロパンジオールに加水分解される。酸化プロピレンのDNA付加物は、マウス、ラット、イヌの各種臓器で形成された。症例対照研究が報告されているが、ヒト発がん性に関して確実な結論は得られなかった。¹³⁾

発がん性評価

ACGIH (2004年) A3: 動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質³⁾

日本産業衛生学会 (2004年) 2B: 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で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾

IARC 2B: ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁵⁾

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹⁴⁾には、NTP TR-267¹⁵⁾の試験結果に基づき、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は3.7×10⁻⁶ per μg/m³と記載されている。

キ 生殖毒性

(1) 吸入ばく露

マウスを389 ppm に2年間ばく露した実験で卵巣の萎縮がみられている。

ラットを300 ppm に6時間/日ばく露した2世代試験で1、2世代とも体重の増加抑制はみられたが、生殖能力に異常は認められていない。²⁾

ラットを500 ppm に7時間/日で交配前3週間及び妊娠1-6日の6日間ないし7-16日の10日間ばく露した実験で母動物では体重の増加抑制が認められ、黄体数、着床数及び胎児数が減少し、胎児体重の低値及び波状肋骨の増加がみられたが、奇形はみられていない。²⁾

ラットを389 ppm に2年間ばく露した実験で精巣が萎縮している。²⁾

ウサギを500 ppm に7時間/日で妊娠1-19日の19日間ばく露した実験で母動物では摂餌量が減少し吸収胚が増加したが、奇形は出現していない。²⁾

サルの雄を100ないし300 ppm に7時間/日×5日/週×2年以上ばく露した実験で奇形はみられていないが、精子数及び精子の運動性が低下している。²⁾

SD雄ラットを298 ppm に7時間/日×5日間吸入ばく露した場合やCD-1雄マウスに50-250mg/kgを14日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを298ppmに7時間/日×5日間/週×1-9週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない。²⁾

酸化プロピレン（プロピレンオキシド）－1 6）

試験種別	2週間吸入毒性試験（生殖発生毒性予備）	
方法	動物	Crj：CD(SD)IGS ラット 雄・雌（8週齢）、妊娠雌（11週齢） 5匹/群
	投与	0（対照群）、125、250、500、750、1000ppm 1日6時間、14日間連続（妊娠雌：妊娠6－19日）
	観察、検査	反復投与毒性：一般状態等、血液・生化学、病理 生殖発生毒性：性周期、精子、胎児（生死、重量、外表・骨格・内臓）
主な結果	一般状態等	死亡なし、体重増加抑制（雄、雌、妊娠雌：750ppm以上）
反復投与毒性	血液・生化学	雄：カリウムの減少（750ppm以上） 雌、妊娠雌：尿素窒素の減少（750ppm以上）
	病理	鼻腔：呼吸上皮の扁平上皮化生（雄：500ppm以上、雌：750ppm以上、妊娠雌：1000ppm以上）過形成（雄、雌、妊娠雌：1000ppm以上）、嗅上皮の萎縮（雄、雌、妊娠雌：500ppm以上） 鼻咽頭：上皮の過形成（雄、妊娠雌：1000ppm） 気管：上皮の過形成（雄：1000ppm） 胸腺：重量低下、核崩壊像（妊娠雌：500ppm以上）
	性周期	影響を認めず
生殖発生毒性	精子	影響を認めず
	胎児	低体重・骨化遅延（750ppm以上）
まとめ	反復投与毒性：750ppm以上で体重増加抑制が認められたが、最高濃度の1000ppmでも死亡は認められなかった。また、500ppm以上で鼻腔に組織傷害が認められた。 生殖発生毒性：750ppm以上で胎児の発育遅延が認められた。 以上より、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の投与濃度は、雄雌ともに1000ppmを最高濃度とし、以下、500、250及び125ppmに設定することとした。	

酸化プロピレン（プロピレンオキシド）-2⁶

試験種別	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD 422）	
方法	動物	Crj：CD(SD)IGS ラット 雄・雌（8週齢） 10匹/群
	投与	0（対照群）、125、250、500、1000ppm 1日6時間、1週7日間 雄：42日間（交配前(14日間)+交配(14日間)+交配後(14日間)） 雌：35～39日間(交配前(14日間)+交配(交尾確認まで)+交配後（妊娠19日まで））
	観察、検査	反復投与毒性：一般状態等、血液・生化学、病理 生殖発生毒性：性周期、精子、交配、分娩、新生児（哺育4日まで）
主な結果 <u>反復投与毒性</u>	一般状態等	死亡（1000ppm、雄3匹、雌4匹、死因は呼吸器系の障害）、失調性歩行（1000ppm、雄7匹、雌4匹）、異常呼吸（1000ppm、雄6匹、雌2匹）、体重増加抑制（雄、雌：500ppm以上）
	血液・生化学	雄：白血球数減少（1000ppm）、総ビリルビン増加（500ppm以上）、総コレステロール・リン脂質・ γ -GTPの増加（1000ppm） 雌：白血球数減少（1000ppm）、LDHとCPKの増加（1000ppm）
	病理	鼻腔：呼吸上皮の扁平上皮化生（雄、雌：1000ppm以上）、嗅上皮の萎縮（雄：250ppm以上、雌：500ppm以上） 肺：炎症（雄、雌：500ppm以上） 精巣：精原細胞の壊死（雄：1000ppm） 精嚢及び前立腺重量：重量低下（1000ppm） 胸腺：萎縮（雄、雌：1000ppm） 脾臓：ヘモジデリン沈着増加（雄：500ppm以上、雌：1000ppm）
<u>生殖発生毒性</u>	性周期	発情期間隔の遷延（1000ppm：4匹）
	精子	精子運動機能の低下・精子数の減少・精子形態の異常（1000ppm）
	交配	影響を認めず
	分娩	分娩した母動物なし（1000ppm）
	新生児	産児なし（全胚・胎児の死亡・吸収）（1000ppm）
まとめ	<p>反復投与毒性：最高濃度の1000ppmでは雌雄共に死亡が認められた。鼻腔の傷害が雄では250ppm以上、雌では500ppmから認められた。</p> <p>生殖発生毒性：死亡が認められた最高濃度の1000ppmでは、雄の精子及び雌の性周期への影響が認められた。また、この濃度では分娩した母動物はなく、子宮内の胚・胎児の全てが死亡・吸収した。</p> <p>以上より、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は、反復投与毒性においては125ppm、生殖発生毒性においては500ppmと推定された。</p>	

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）²⁾

ヒトへの影響

中枢神経系に対する弱い抑制作用が知られている。²⁾

1,500 ppm の酸化プロピレンに15 分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激や頭痛、脱力、下痢がみられている。ばく露2 時間後には蒼白になり、虚脱状態を呈している。²⁾

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

(1) 吸入ばく露

ラットを6 時間/日×5 日/週×13 週間ばく露した実験で、300 ppm 以上で体重増加の抑制、600 ppm で鼻腔上皮の変性や過形成がみられている。1500 ppm に6 時間/日×5 日/週×7週間のばく露で後肢の有髄神経及び薄束の軸索変性、300 ppm に7 時間/日×5 日/週×104週間のばく露では筋萎縮がみられている。²⁾

モルモットを195 ppmに7 時間/日×5 日/週×6 週間ばく露した実験で肺の相対重量増加、出血、水腫、充血がみられている。²⁾

(2) 経口投与

ラットに 100 mg/kg/day を 5 日/週×18 回投与した実験で、体重の減少、軽度の肝臓障害がみられている。26 日間飲水投与した実験で、0.052 mg/kg/day 以上で血液学的検査に異常がみられ、0.520 mg/kg/day で多尿、血清アルブミンの減少などがみられている。²⁾

ヒトへの影響

ヒトの慢性影響についての情報は見い出せない。²⁾

コ 許容濃度

ACGIH（2004 年）³⁾ TLV-TWA : 2 ppm、感作性

根拠：酸化プロピレンへの職業ばく露について、TLV-TWAとして2ppm (4.8mg/m³) を勧告する。この値は皮膚の感作、眼、粘膜、及び皮膚の刺激、細胞増殖の増大の可能性を最小とする意図で設定した。

日本産業衛生学会（2004 年）⁴⁾ 記載無し

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ ²⁾

分類	生物名	急性毒性 L(E)C ₅₀ (mg/L) (時間) : 影響指標	慢性毒性 NOEC(mg/L) (時間) : 影響指標	分類基準*
藻類	Selenastrum Capricornutum (セレナストラム)	240(96-h) : 増殖阻害	100(96-h) : 増殖阻害	区分外
甲殻類	Daphnia magna (オオミジンコ)	350(48-h) : 遊泳阻害		区分外
魚類	Lepomis macrochirus (ブルーギル) Gambusia affinis (カダヤシ)	215(96-h) : 致死 141(96-h) : 致死		急性3

Mugil ceohalus (ボラ)	89(96-h) : 致死		
Salmo mykiss (ニジマス)	89(96-h) : 致死		
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	52(96-h) : 致死 ²⁾		

* : OECD 分類基準に基づく区分

分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の対象生物種以外

分類基準適用外 : 毒性値が OECD 分類基準値以上

() 内分類 : OECD 分類基準値が適用できると仮定した時の分類

イ 環境運命 ²⁾

分解性

好氣的 良分解 (化審法既存化学物質安全性点検データ)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
93~98 %		

嫌氣的 報告なし

非生物的

OH ラジカルとの反応性

速度定数 = $0.45 \sim 1.3 \times 10^{-12}$ cm³/分子・sec が報告されている。

対流圏大気中では、速度定数 = 0.52×10^{-12} cm³/分子・sec (25°C)¹²⁾、OH ラジカル濃度 = $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は15~31 日と計算される。

水中では、速度定数 = 1.4×10^{-8} l /分子・sec、OH ラジカル濃度 = 10^{-17} 分子/cm³ としたときの半減期は15.7 年と計算される。

加水分解

淡水中では1,2-プロパンジオール、海水中ではクロロプロパノールとなる。淡水中での半減期はpH 7-9 で11.6 日、pH 5 で6.6 日、海水中(3% NaCl)ではpH 7-9 で4.1 日、pH 5 で1.5 日(温度: 25°C)、中性の海水中での塩素イオンとの反応では90%は1-クロロ-2-プロパノールと10%の2-クロロ-1-プロパノールが生成される。

濃縮性

Pow 値との関係式から計算した濃縮倍率は、プロピレンオキシド(log Pow = 0.18)及び加水分解生成物であるプロパンジオール(log Pow = -1.06(計算値))、1-クロロ-2-プロパノール(log Pow = 0.137(計算値))、2-クロロ-1-プロパノール(log Pow = 0.357(計算値))でそれぞれ0.07、0.0042、0.066、0.109 となる。

生物蓄積性 報告なし

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹⁸⁾

平成8年度 大気 30/46 (検出数/検体数) 16~210 ng/m³ (検出範囲)

36. 物理的・化学的危険性 ⁷⁾

火災危険性：きわめて引火性が高い。加熱すると破裂の危険を伴う圧力上昇が起こる。

爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。

化学的危険性：塩基、酸、金属塩化物の影響下で激しく重合することがあり、火災または爆発の危険を伴う。塩素、アンモニア、強酸化剤、酸と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

備考

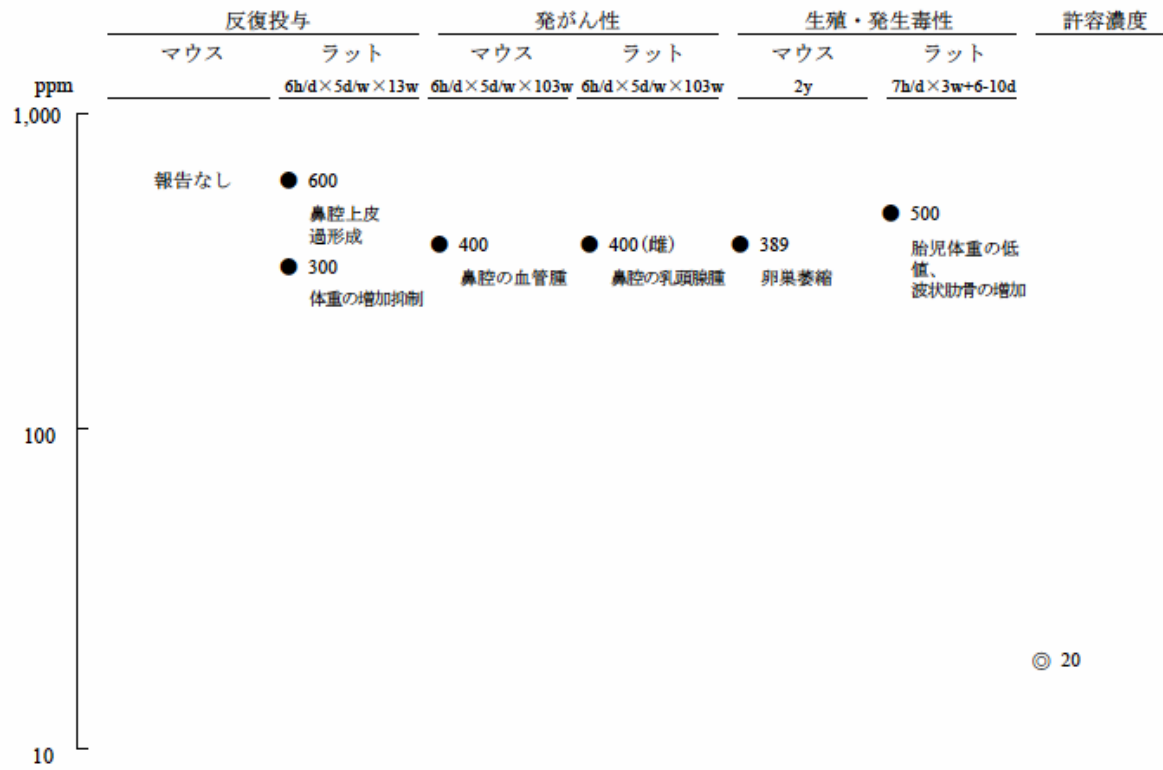
この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI））を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 1) 14705 の化学商品（2005）、化学工業日報社
- 2) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 3) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 4) 許容濃度の勧告（2004年度）日本産業衛生学 46 巻、日本産業衛生学会
- 5) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 6) プロピレンオキシドのラットを用いた吸入による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験報告書（2003）、中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター
- 7) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版、第3集(1997)、IPCS
- 8) European Communities (2002) European Union Risk Assessment Report Methyloxirane (CAS No: 75-56-9) RISK ASSESSMENT.
- 9) Reuzel PGJ, and Kuper CF (1982). Chronic (28 month) inhalation toxicity/carcinogenicity study of 1,2-propylene oxide in rats. Report no. V 82.215/280853. CIVO Institutes TNO, Zeist, NL.
- 10) US EPA (1994) Integrated Risk Information System Propylene oxide (CASRN 75-56-9)
- 11) Kuper, C.F., P.G.J. Reuzel, V.J. Feron and H. Verschuuren. 1988. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. Food Chem. Toxicol. 26(2): 159-167.
- 12) OECD(2001) : SIDS Initial Assessment Meeting, SIAP
- 13) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 14) Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors、OEHHA（2002）、California EPA
- 15) NTP TR-267 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation Studies（1985）)
- 16) Documentation of TLVs and BEIs (2001), ACGIH
- 17) 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 補遺 2 版（2000）、JETOC
18. 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版）平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

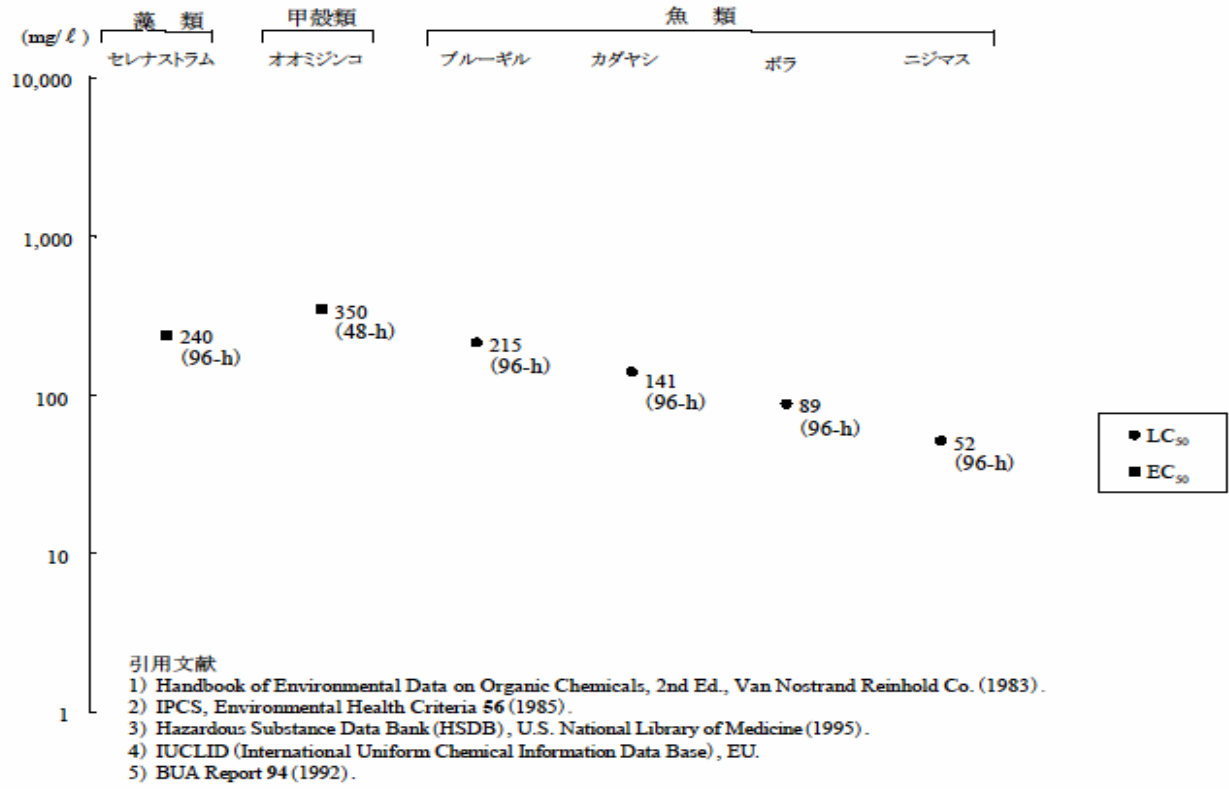
参考資料 2)

ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



© 20

生態毒性図



有害性評価書

物質名： 4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

37. 化学物質の同定情報 ⁶⁾

名 称： 4,4'-ジアミノジフェニルエーテル

別 名： 4,4'-オキシビスベンゼンアミン、4,4'-オキシジアニリン、ビス (4-アミノフェニル)
エーテル

化 学 式： C₁₂H₁₂N₂O

分 子 量： 200.24

CAS 番号： 101-80-4

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 208 号

38. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁸⁾

外 観： 白色の粉末

凝固点： データなし

比 重 (水=1)： データなし

引火点： 218°C

沸 点： 350°C

発火点： °C

融 点： 186-187°C

爆発限界 (容量%)： データなし

蒸留範囲： データなし

溶解性 (水)： 0.056g/100 ml(25°C est.)

蒸気圧： 0.00058 Pa (25°C, est)

オクタノール水分配係数 log Pow: 2.22 (est.)

蒸気密度 (空気=1)：

換算係数：

1ppm=8.19 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.12 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性

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：

エ 化学的危険性：

39. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量： 2005 年 約 2,000 トン (推定)

輸入量：

用 途： ポリイミド、ポリアミイミド、ポリアミド用原料、その他エポキシ樹脂、ウレタン樹脂など高分子化合物などの高分子化合物の原料ならびに架橋剤。

製造業者： 和歌山精化工業

40. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

4,4'-ジアミノジフェニルエーテルの発がんを評価するための動物実験での研究は、吸入ばく

露による報告はない。しかし、経口投与による研究はラットで4実験、マウスで2実験、皮下投与による研究はラットで2実験、マウスで1実験が報告されている。

経口投与

- F344 ラット (雄雌各 50 匹/群) に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル (純度 98.9%) を飼料に混入 (200、400 または 500 ppm) し 104 週間投与した実験では、肝細胞がん (雄: 対照群 0/50、200 ppm 群 4/50、400 群 23/50、500 ppm 22/50、雌: 対照群 0/50、200 ppm 群 0/49、400 群 4/50、500 ppm 6/50) と肝臓の腫瘍性結節 (雄: 対照群 1/50、200 ppm 群 9/50、400 群 18/50、500 ppm 17/50、雌: 対照群 3/50、200 ppm 群 0/49、400 群 20/50、500 ppm 11/50) の発生が雄雌とも用量依存性の増加を示し、雄の 200、400 および 500 ppm 群ならびに雌の 400 と 500 ppm 群の発生率は対照群に比べて高かった。また、甲状腺の濾胞細胞腺腫 (雄: 対照群 1/46、200 ppm 群 1/47、400 群 8/46、500 ppm 13/50、雌: 対照群 0/49、200 ppm 群 2/48、400 群 17/48、500 ppm 16/50) と濾胞細胞がん (雄: 対照群 0/46、200 ppm 群 5/47、400 群 9/46、500 ppm 15/50、雌: 対照群 0/49、200 ppm 群 2/48、400 群 12/48、500 ppm 7/50) の発生が雄雌とも用量依存性の増加を示し、雄雌とも 400 と 500 ppm 群の発生率は対照群に比べ有意に高かった。^{4, 13)} これらの結果から、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルはF344 ラットに対し発がん性を示すと著者は結論している。¹³⁾
- 雄雌のSprague-Dawleyラットに、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入 (200、または 400 ppm) し 2 年間投与した実験では、子宮がんの有意な増加が雌の 400 ppm 群、精巣の間細胞腫瘍の有意な増加が雄の 200 と 400 ppm 群に認められた。⁴⁾
- Sprague-Dawleyラット (雌 20 匹) に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを強制経口投与 (40 mg/匹を 3 日おきに 10 回) し、9 ヶ月目に解剖した実験では、腫瘍の発生増加は認められていない。IARC Working Groupは、この実験は実験期間が短いと指摘している。⁴⁾
- ラット (雄 15 匹、雌 33 匹) に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入して 1.5 から 9 ヶ月投与した後、826 日目まで強制経口投与 (総投与量 4.12 g/匹) した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 16 匹のうち 7 匹に 9 個の腫瘍の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ しかし、この実験は対照群を設けていない。
- B6C3F1 マウス (雄雌各 50 匹/群) に、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル (純度 98.9%) を飼料に混入 (150、300 または 800 ppm) し 104 週間投与した実験では、ハーダー腺の腺腫 (雄: 対照群 1/50、150 ppm 群 17/50、300 群 13/49、800 ppm 17/50、雌: 対照群 2/50、150 ppm 群 15/50、300 群 14/50、800 ppm 12/50) の発生が雄雌とも全ての投与群の発生率が対照群に比べ有意に高かった。また、雄の 150 ppm 群に肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生 (対照群 29/50、150 ppm 群 40/50、300 群 34/49、800 ppm 36/50) の有意な増加、雌の 800 ppm 群に肝細胞腺腫 (対照群 4/50、150 ppm 群 6/49、300 群 9/48、800 ppm 14/50) および肝細胞がん (対照群 4/50、150 ppm 群 7/49、300 群 6/48、800 ppm 15/50) の有意な発生増加が認められた。さらに、甲状腺の濾胞細胞腺腫の有意な発生増加が雌の 800 ppm 群に認められた (対照群 0/46、150 ppm 群 0/43、300 群 0/42、800 ppm 7/48)。^{4, 13)} これらの結果から、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルはB6C3F1 マウスに対し発がん性を示すと著者は結論している。¹³⁾
- CC57Wマウス (雄 16 匹、雌 24 匹) に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入して 6

週間投与した後、強制経口投与（総投与量 440 mg/匹）し 472 日目まで観察した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 14 匹のうち 8 匹に 10 個の腫瘍の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ しかし、IARC Working Groupは、この実験は対照群を設けていないと指摘している。⁴⁾

皮下投与

- Wistarラット（雄雌各 20 匹）に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを 670 日目まで皮下投与（1 回/週、100 から 300 mg/kg体重/回、総投与量 14.4 g/kg体重）し生涯観察した実験では、対照群（雄雌各 25 匹）には肝臓の腫瘍の発生がなかったが、投与群 40 匹のうち 10 匹に悪性の肝臓腫瘍、12 匹に良性の肝臓腫瘍が発生した。IARC Working Groupは、この実験は動物の性別、組織型、肝臓以外の腫瘍発生、投与スケジュールに関する記載がないと指摘している。⁴⁾
- ラット（雄 30 匹、雌 32 匹）に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを皮下投与（週 1 回、25 mg/匹、総投与量 2 g/匹）し 949 日目まで観察した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 39 匹のうち 7 匹に 7 個の腫瘍の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ IARC Working Groupは、この実験は対照群を設けていないと指摘している。⁴⁾
- CC57Wマウス（雄 15 匹、雌 18 匹）に 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを皮下投与（週 1 回、5 mg/匹、総投与量 175 mg/匹）し 316 日目まで観察した実験では、最初の腫瘍の発生以後まで生存した 9 匹のうち 3 匹に 3 個の腫瘍の発生がみられた。⁴⁾ 著者は、この実験結果から 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは発がん性が認められないとしている。¹⁴⁾ IARC Working Groupは、この実験は対照群を設けていないと指摘している。⁴⁾

(2) ヒトへの影響

- ヒトを対象とした研究は、症例報告、疫学研究とも見当たらない。⁴⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- 労働安全衛生法第 57 条 4 の規定に基づき実施した「安衛法変異原性評価」では、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは微生物を用いる変異原性試験においてネズミチフス菌TA98 とTA100 に対してS9 による代謝活性化系の存在下において変異原性を示し、また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においてチャイニーズハムスター肺細胞にS9 による代謝活性化の有る場合、無い場合とも染色体異常誘発性を示し、「変異原性が認められた化学物質」とされている。¹⁵⁾
- 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは、ネズミチフス菌（TA98、TA100）に対して、代謝活性化系の存在下において 50 から 500 µg/プレートの濃度で突然変異性を示す。⁴⁾
- 初代培養肝細胞を用いたDNA修復試験で 4,4'-ジアミノジフェニルエーテルは不定期DNA合成を誘発した。¹⁶⁾

(4) 発がん性分類

- IARC : 2B（ヒトに対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）⁴⁾
NTP 11th : R（ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質）⁵⁾

産業衛生学会：第2群B（人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）⁶⁾

EU Annex I：Carc. 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）：IARCで2Bに、日本産業衛生学会で2Bに分類されていることより区分2に分類した。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：人に対する発がん性が疑われる

ヒト：ヒトでの発がん性を示すデータはない。

動物：ラットに経口投与した実験で良性と悪性の肝細胞腫瘍および甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生、皮下投与した実験で良性と悪性の肝細胞腫瘍の発生がみられたことが報告されている。また、マウスに経口投与した実験で良性と悪性の肝細胞腫瘍およびハーダー腺の腺腫の発生がみられたことが報告されている。これらの結果から、4,4'-ジアミノジフェニルエーテルの発がん性に関する動物実験での証拠は十分であると考えられる。⁴⁾

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：代謝活性条件下でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 と TA100 に対して変異原性を示す。また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においてチャイニーズハムスター肺細胞にS9による代謝活性化の有る場合、無い場合とも染色体異常誘発性を示す。初代培養肝細胞を用いたDNA修復試験でも不定期DNA合成を誘発し、DNA損傷作用があると考えられる。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR=4.00 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$RL(10^{-4})=2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 (2.5 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3, 3.0 \times 10^{-4} \text{ppm})$$

根拠：吸入ばく露でのユニットリスク $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ は、カリフォルニアEPAの資料に 4.00×10^{-5} と記載されている。ただし、この資料にはユニットリスクの数値を求めた根拠となる文献は記載されていない。¹⁷⁾

なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240 日/年、労働年数 45 年）に基づいて換算すれば以下となる。

$$\text{労働補正RL} (10^{-4}) = \text{RL} (10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75)$$

$$= 2.5 / 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.3 \times 10^{-2} \text{mg}/\text{m}^3, 1.5 \times 10^{-3} \text{ppm})$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価（参考）

根拠：吸入ばく露による報告がないため、経口投与と皮下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。すなわち、ラットに4,4'-ジアミノジフェニルエーテルを飼料に混入して投与した2つの実験で、それぞれの実験の最低濃度群である200 ppm群で腫瘍（1つの実験は肝臓、1つの実験は精巣）の発生増加が認められたことが報告されており^{4,13)}、これらの報告の投与用量を基に評価レベルを算定した。飼料中の

濃度 200 ppmは、「動物実験での飼料中濃度から体重当りの簡易用量換算表」に従って計算すると、若齢ラットで 20 mg/kg体重/日、老齢ラットで 10 mg/kg体重/日の投与用量に相当する。この経口投与の用量を、呼吸量 10m³/日、体重 60kgとして吸入ばく露での気中濃度に換算すると、20 mg/kg体重/日は 20 mg/kg/日×60kg÷10m³/日=120 mg/m³(14 ppm)、10 mg/kg体重/日は 10 mg/kg/日×60kg÷10m³/日=60 mg/m³(7ppm)となる。従って、LOAEL=7~14 ppmと推定する。

不確実性係数 UF =1000 (種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL10) として評価レベルを計算すると

計算：評価レベル =7~14×1/1000=0.007~0.014 ppm(0.06~0.12 mg/m³) となる。

評価レベル 0.007~0.014 ppm(0.06~0.12 mg/m³) --- 参考値

6, 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし

引用文献

- 18) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 19) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 20) IARC Monograph Vol.16 (1978), IARC
- 21) IARC Monograph Vol.29 (1982), IARC
- 22) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 23) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 24) EC ECB, IUCLID Dataset “4,4'-methylenedi-o-toluidine” (2000)
- 25) CCOHS, RTECS CD-ROM “4,4'-oxidianiline” (2007)
- 26) DFG : MAK Value Documentations
- 27) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・ (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : 「有害性評価書」
- 28) (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
- 29) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 30) National Cancer Institute, Bioassay of 4,4'-Oxydianiline for Possible Carcinogenicity . NCI-CG-TR-205, NTP-80-14, U.S. Department of Health and Human Services (1980)
- 31) Dzhioev FK (1975), On carcinogenic activity of 4,4'-diaminodiphenyl ether. Voprosy Onkologii 21, 69-73.
- 32) 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、労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修、社団法人日本化学物質安全・情報センター編集・発行 (1996年)
- 33) Mori H, Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Kawai K, Mashizu N and Shimizu H (1988), Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. Mutation Research 204, 683-688.
- 34) OEHHA Cancer Potency List, California EPA (2006)
- 35) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals

有害性評価書

物質名： 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン

41. 化学物質の同定情報 ^{1),5)}

名称： 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン

別名： 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン)

4,4'-メチレンジオ-トルイジン

化学式： $C_{15}H_{18}N_2$

分子量： 226.32

CAS 番号： 838-88-0

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 210 号

42. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ⁵⁾

外観： 灰白色粒状結晶又は粉末

引火点： 220°C

比重 (密度)： Bulk 400-500kg/m³

発火点： 455°C

沸点： 230-235°C

爆発限界 (容量%)： データなし

融点、凝固点： 155°C

溶解性： 0.016g/L 水(23.7°C)

蒸留範囲： データなし

蒸気圧： 16 Pa (180°C)

オクターブ水分配係数 $\log Pow$: 2.417(23.7°C)

蒸気密度 (空気=1)：

換算係数：

1ppm=9.26 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.11 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性：

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：

43. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量：

輸入量： 2005 年 5 トン (推定)

用途： エポキシ樹脂、ウレタン樹脂硬化剤

製造業者： BASF ジャパン (輸入)

44. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンの発がんを評価するための動物実験での研究は、

吸入ばく露による報告はない。しかし、経口投与による研究はラットで3実験、イヌで1実験が報告されている。

- ・ラット(雄24匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを5回/週、10ヶ月間強制経口投与(総投与量10.2g/kg体重)した実験では、検査した動物23匹のうち18匹に悪性の肝臓腫瘍、2匹に良性の肝臓腫瘍、また、12匹に皮下腫瘍(主に線維腫)が投与開始から487日の間に観察された。しかし、この実験は対照群を設けていない。¹⁾
- ・ラット(雄雌各50匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを飼料に混入(200ppm)し約1年間投与した実験では、肺、肝臓および皮膚の腫瘍が発生した。対照群の雄雌各50匹にはこれらの腫瘍の発生はなかった。¹⁾
- ・ラット(雄25匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを約180日間強制経口投与(50mg/kg体重)した実験では、投与した動物に肝臓、肺、乳腺および皮膚の腫瘍が発生した。¹⁾
- ・ビーグル犬(雌6匹)に、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンをカプセルに入れ7年間経口投与(100mg/日、3回/週で6週間、5回/週で5週間、その後、50mg/日、5回/週で7年目まで投与)した実験では、5.2年から7年生存した3匹のうち3匹に肝細胞がん、2匹に肺腫瘍が発生した。対照群の動物(雌6匹、8.3から9年で解剖)には、肝臓腫瘍や肺腫瘍の発生はなかった。この結果から、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンはイヌに対して発がん性が有ると考察している。¹²⁾

(2) ヒトへの影響

- ・1922年から1970年の間に雇用された染料労働者906人に関するイタリアでのコホート研究は、膀胱がんによる過剰死亡(観察値36、期待値1.2)があることを示した。ニューフクシン(new fuchsin)とサフラニンT製造業に雇用されていた53人の労働者のうち、5人が膀胱がんで死亡した(期待値0.08)。最小雇用期間は12年であった。死亡者5人のうち3人は、フクシンとサフラニンT製造の前駆物質として使用するオルソ-トルイジンと4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンの合成に従事していた。³⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンは、ネズミチフス菌(TA98、TA100)に対して、代謝活性化系の存在下において突然変異性を示す。⁶⁾

(4) 発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対しておそらく発がん性のあると考えられる物質)³⁾

MAK : Cat.2 (動物実験の結果からヒトに発がん性を持つと考えられる物質)⁴⁾

EU Annex I : Carc. 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) : EUでカテゴリー2 (区分1B相当) としているが、IARCの判定2Bを採って「区分2」とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：：人に対する発がん性が疑われる

ヒト：染料労働者に関するイタリアでのコホート研究は、①染料労働者に膀胱がんによる過剰死亡があり、②4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンを含む染料前駆物質の合成に従事していた労働者に膀胱がんによる死亡があったことを報告している。しかし、ヒトを対象とした研究による 4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン単独での発がん性の証拠は不十分であると考えられている。³⁾

動物：ラットとイヌに経口投与して発がん性を検索した実験があり、両動物種とも肝細胞がんが高頻度に発生し、また、ラットに肺、乳腺および皮膚の腫瘍、イヌに肺の腫瘍の発生もみられたことが報告されている。これらの結果から、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタンの発がん性に関する動物実験での証拠は十分であると考えられる。³⁾

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：代謝活性条件下でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 と TA100 に対して変異原性を示す。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR = 2.60 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$RL (10^{-4}) = 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3 (3.8 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3, 4.2 \times 10^{-5} \text{ppm})$$

根拠：吸入ばく露でのユニットリスク ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹は、カリフォルニアEPAの資料に 2.60×10^{-4} と記載されている。ただし、この資料にはユニットリスクの数値を求めた根拠となる文献は記載されていない。¹³⁾

なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240 日/年、労働年数 45 年）に基づいて換算すれば以下となる。

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL} (10^{-4}) &= RL (10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) \\ &= 0.38 / 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 1.9 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.9 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3, 2.1 \times 10^{-4} \text{ppm}) \end{aligned}$$

(4) 仮に閾値ありとした場合の評価

情報が不十分であるためもとめない。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：設定なし

日本産業衛生学会：設定なし

引用文献

- 36) 「15107の化学商品」化学工業日報社（2007年）
- 37) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 38) IARC Monograph Suppl.7 (1987), IARC
- 39) DFG List of MAK and BAT Values 2005
- 40) European Commission, ECB, IUCLID Dataset “4,4'-Methylen-di-o-toluene” (2000)
- 41) EC ECB, IUCLID Dataset “4,4'-methylen-di-o-toluidine” (2000)
- 42) CCOHS, RTECS CD-ROM “Aniline, 4,4'-methylen-bis(methyl)” (2007)
- 43) DFG : MAK Value Documentations
- 44) (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

- 45) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 46) IARC Monograph Vol.4 (1973), IARC
- 47) Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF and Zapp JA Jr. (1978), Liver and lung tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). J Environmental Pathology and Toxicology 1, 339-356.
- 48) OEHHA Cancer Potency List, California EPA (2006)

有害性評価書

物質名： 2,4-ジアミノトルエン

45. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：2,4-ジアミノトルエン

別 名：2,4-トルエンジアミン、4-メチル-m-フェニレンジアミン

化学式：CH₃C₆H₃(NH₂)₂

分子 量：122.17

CAS 番号：95-80-7

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 211 号

46. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色の結晶。空気に暴露すると暗色になる。凝固点： °C

比重 (水=1)：

引火点：149°C

沸 点：292°C

発火点：データなし

融 点：99°C

爆発限界 (容量%)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：よく溶ける。

蒸気圧：0.13 kPa (106.5°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow:0.35

蒸気密度 (空気=1)：4.2

換算係数：

1ppm=5.00mg/m³@25°C

1mg/m³=0.20ppm@25°C

(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：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物)を生じる。

47. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：2005年 100トン (推定)

輸入量：

用 途：TDI原料、染料中間体

製造業者：三井化学、三井ポリウレタン

48. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

・マウスやラットを用いた吸入曝露による急性毒性試験の報告は認めるが⁹⁾、現時点で、動物実験による吸入曝露による発がん実験は行われていない。

経口投与

- 2,4-ジアミノトルエンはマウスとラットに発がん性を示す。

雌マウスにおいて 2,4-ジアミノトルエンの長期経口投与によって肝細胞がんが発生する¹³⁾。雌雄のB6C3F₁マウスに 2,4-ジアミノトルエン 0、100、200ppmを 101 週間経口（混餌）投与した試験で、100ppm以上投与した雌に肝細胞がんの有意な増加を認めた。また、100ppm以上投与した雌雄のマウスの体重抑制とリンパ腫や白血病の発生を認めた。

雄ラットにおいて 2,4-ジアミノトルエンの長期経口投与によって皮下線維腫、肝細胞腺腫を発生し、雌ラットにおいて 2,4-ジアミノトルエンの長期経口投与によって乳腺腺腫と乳がんを発生する^{13, 14)}。雌雄のF344 ラットに 2,4-ジアミノトルエン 0、125、250ppmを 103 週間経口（混餌）投与する試験で、投与 40 週間で著明な体重減少を認めたため、投与量をそれぞれ 0、50、100ppmに変更した。高用量群は生存率の減少のため、投与 80 週で死亡例も含めた腫瘍発生の検討を行った。一方、低用量群は投与 103 週まで投与した。投与量の時間平均は低用量群では雌雄で 79ppm、高用量群では、雄で 176ppm、雌で 171ppmと計算されている。雄では 79ppm以上で皮下繊維腫が、176ppmで肝細胞腺腫が発生した。一方、雌では 79ppm以上で乳腺腺腫と乳がんが発生した。

(2) ヒトへの影響

- 疫学的にジアミノトルエンの男性への生殖能への影響があるという報告もあるが、結論に達してはいない⁹⁾。2,4-ジアミノトルエンはヒトの肝細胞癌セルラインに変異原性があるという報告があるが¹⁸⁾、現時点で、疫学的にヒトで 2,4-ジアミノトルエンは発癌性があることを報告した研究はない。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ネズミチフス菌、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、マウスリンパ腫細胞や酵母で 2,4-ジアミノトルエンの変異原性が示され⁹⁾、また、ヒトの肝細胞癌セルラインにおいても変異原性が示されている¹⁸⁾。さらに、2,4-ジアミノトルエンは仔ウシ胸腺DNAに対してDNA付加体を形成し、ラット肝細胞のDNAに結合することが示されている⁹⁾。

ラットに 2,4-ジアミノトルエンを経口投与した結果、小核細胞出現率に有意な上昇を認めなかったが、肝細胞の不定期DNA合成反応は陽性であった。また、雄マウスに 2,4-ジアミノトルエンを経口投与や腹腔内投与して、精子の形態や雌への胚着床率や胚吸収率を検討し、明らかな異常は認めなかった。さらに、ラットに 2,4-ジアミノトルエンを腹腔内投与や混餌投与した結果、肝臓や乳腺組織のDNAに 2,4-ジアミノトルエンが結合していることが示された⁹⁾。

2,4-ジアミノトルエンはマウスに対して母体毒性を示すが、発生毒性を示さない。しかし、2,4-ジアミノトルエンは雄ラットの受精能力を低下させ、雄ラットの受精能を指標としたNOAELは 100ppm（5mg/kg/day）と評価されている⁹⁾。

(4) 発がん性分類

- IARC : 2B（ヒトに対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）⁴⁾
- NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)⁵⁾
- 産業衛生学会 : 第 2 群B（人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質）⁷⁾
- EU Annex I : Carc. 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) : NTP (2005) で R、IARC (1987) で 2B に分類されていることから、
区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : 人に対する発がん性が疑われる

ヒトでは発癌性を示す報告はないが、2,4-ジアミノトルエンの経口投与により、マウスとラットに肝細胞癌や乳癌などの発癌することが示されている。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

菌、培養細胞、酵母を使用した in vitro の研究で、遺伝毒性を示し、培養細胞を使用した研究で DNA 結合性を示している。

(3) 閾値なしの場合の評価

Unit riskはUS EPAで評価されておらず³⁶⁾、Canada EPAやWHOでは評価対象に入っていない¹⁵⁾。¹⁶⁾ California EPAによれば次のInhalation Unit Risk、Inhalation Slope Factor、Oral Slope Factorが評価されている¹⁷⁾。

Inhalation Unit Risk; 1.1×10^{-3} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Inhalation Slope Factor; 4.0 per mg/kg-day

Oral Slope Factor; 3.8 per mg/kg-day

Inhalation Unit Riskから生涯過剰発がんリスクレベル[RL(10^{-4})]は 9.1×10^{-5} mg/ m^3 と計算できる。

労働補正後のRL(10^{-4})に対応する濃度

労働補正RL(10^{-4})= RL(10^{-4})/(10/20×240/360×45/75)= 4.6×10^{-4} mg/ m^3 (9.2×10^{-5} ppm)

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

マウスの混餌経口摂取による発癌の LOAEL は 100ppm、ラットの混餌経口摂取による発癌の LOAEL は 79ppm であった。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : MAK Value Documentations Vol.VI339-352 (中災防に原本なし)

MAK 勧告要旨 : MAK Value Documentations 原本がない

担当委員レビュー : MAK Value Documentations 原本がない

引用文献

49) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0582 (1997年) IPCS

- 50) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 51) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 52) IARC Monograph Vol.16 (1978), IARC
- 53) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition
- 54) ES EPA, Integrated Risk Information System “2,4-Diaminotoluene”. (1987)
- 55) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98
- 56) CCOHS, RTECS CD-ROM “toluene-2,4-diamine” (2007)
- 57) 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」
- 58) DFG : MAK Value Documentations
- 59) (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
- 60) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 61) Sontag JM: Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. [J Natl Cancer Inst](#) 66:591-602 (1981)
- 62) [Cardy RH](#): Carcinogenicity and chronic toxicity of 2,4-toluenediamine in F344 rats. [J Natl Cancer Inst](#) 62:1107-16 (1979)
- 63) Canada EPA “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/psl1.htm>)
- 64) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition”, (2000)、WHO Regional Office for Europe (<http://www.euro.who.int/air/activities/20050223>)
- 65) Toxicity Criteria Database 06/12/07, California EPA (<http://www.oehha.ca.gov/risk/pdf/TCDB061207cas.pdf>)
- 66) [Séverin I](#), [Jondeau A](#), [Dahbi L](#), [Chagnon MC](#): 2,4-Diaminotoluene (2,4-DAT)-induced DNA damage, DNA repair and micronucleus formation in the human hepatoma cell line HepG2. [Toxicology](#). 213:138-46 (2005)

有害性評価書

物質名：2,4-ジニトロトルエン

49. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：2,4-ジニトロトルエン

別名：1-メチル-2,4-ジニトロベンゼン、2,4-DNT

化学式： $C_6H_3CH_3(NO_2)_2$

分子量：182.13

CAS 番号：121-14-2

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272号

50. 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の結晶

凝固点：情報なし

比重(密度)：1.52g/cm³

引火点：169℃

沸点：>250℃(分解する)

発火点：情報なし

初留点：情報なし

爆発限界(容量%)：～vol%、

蒸留範囲：情報なし

溶解性(水)：非常に溶けにくい

蒸気圧：0.02 Pa (25℃)

オクターブ/水分配係数 log Pow:1.98

蒸気密度(空気=1)：6.28

換算係数：

融点：71℃

1ppm=7.45mg/m³@25℃

1mg/m³=0.13ppm@25℃

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。多くの物質と接触すると爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：加熱すると、爆発することがある。空気がなくても加熱すると分解して窒素酸化物などの有毒で腐食性のフェームを生じる。還元剤、強塩基、酸化剤と反応し、爆発の危険をもたらす。

51. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：2005年 1,000ト(推定)

輸入量：

用途：有機合成および染料(m-ニトロアニリン、m-フェニレンジアミンの原料)

製造業者：シラド化学

52. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

動物に吸入ばく露を行った実験研究は存在しない。¹⁾

経口投与

ACGIH のTLV-TWAは以下のように動物実験結果を考慮し設定された歴史的経過がある。すなわち、マウス、ラット、イヌで経口 5 mg/kg/day超の投与量でみられた軽度の貧血、神経・筋、肝、腎、生殖影響の可能性を最小限にするために、ニトロベンゼン (TLV-TWA : 5 mg/m³)、ジニトロベンゼン (TLV-TWA : 1 mg/m³) に勧告された許容濃度との類似性に鑑み、1946年から1991年までTLV-TWAは 1.5 mg/m³とされていた。その後1992年に、DNT異性体がばく露作業者の心疾患や生殖影響のリスクを上昇させる可能性があるとして、TLV-TWAが 0.15 mg/m³に下げられ、1996年には0.15 mg/m³も0.2 mg/m³も実質的に違いがないとして0.2 mg/m³とされ今日に至る。⁴⁾

経口投与による実験として、雌雄ICRマウスに2,4-DNTを0、0.01、0.07、0.5% (0、14、95、898 mg/kg/日相当) 含む飼料を24か月間投与した試験で、雄0.01%以上で腎臓の腺腫またはがんの誘発がみられた (0.01%群で6/22匹)。¹⁰⁾

雄F344ラットに2,4-DNT0、27 mg/kg/日相当を52週間混餌投与した試験で、27 mg/kg/日群の1/20匹に肝細胞腺腫が見られた。また、肝臓の変異細胞単の出現がみられた (IARCは動物数が少ないこと、投与期間が短いことを指摘している)。¹⁰⁾

雌雄F344ラットに2,4-DNTを0、0.008 (最初の19週間は0.0075)、0.02%含む飼料を78週間投与し、104週で解剖した試験で、雌0.02%で乳腺の繊維腺腫 (23/50匹) の発生率の増加がみられた。¹⁰⁾

雌雄SDラットに2,4-DNTを0、0.0015、0.01、0.07% (雄で0、0.57、3.92、34.5、雌で0、0.71、5.14、45.3 mg/kg/日相当) 含む飼料を24か月間投与した試験で、雌0.07%で肝細胞がん (10/25匹)、乳腺の線維腺腫 (21/25匹) の発生率の増加が、雄0.07%で皮膚の線維腫 (15/27匹) の発生率の増加がみられた。¹⁰⁾

・腹腔内投与

DNTのプロモーション活性の有無を検討するために、雄F344ラットに*N*-ニトロソジエチルアミンの単回腹腔内投与2週間後から被験物質を混餌投与し、肝臓のγ-GTP陽性細胞単を指標とする系を用いた試験で、2,6-体、2,4-体、異性体混合物 (2,4-体 76.2%、2,6-体 18.8%、3,4-体 2.4%、2,3-体 1.5%、2,5-体 0.7%、3,5-体 0.1%) のうち、全てにおいてプロモーション活性が認められた。¹⁰⁾

以上の結果から、2,4-体によってマウスに腎がんが誘発されること、またラットにおいては2,4-体または2,6-体によって肝細胞がん、乳腺の線維腺腫などの発生率の増加がみられることが示された。特に2,6-体は2,4-体に比べて低い用量 (7 mg/kg/日の52週間の混餌投与) で肝細胞がんを誘発している。2,6-体を18.8%含む工業用においては35mg/kg/日の52週間の混餌投与によって肝細胞がんの発生率の増加がみられた。2,6-体としての投与量は0.188x35 mg/kg/日 = 6.58、前記の実験とほぼ同じ約7 mg/kg/日である。また、本実験では104週において工業用3.5 mg/kg/日以上で肝細胞がんの発生率の増加がみられている。また、2,4-体、2,6-体は肝発がんにおけるプロモーション活性を有し、さらに2,6-体はイニシエーション活性も有することが示されている。¹⁰⁾

(2) ヒトへの影響

2,4-ジニトロトルエン (2,4-DNT) は通常の室内条件において気体として吸入されることはなく、この意味において、吸入ばく露量を定量したヒトでのデータは発がん性、非発がん毒性を問わず存

在しない。ただし、粉末の場合拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがあり、⁹⁾ 弾薬等の軍需品製造工場では吸入経路が主要なばく露経路である。

工場労働者が 2,4-または 2,6-DNT に曝露された場合、主に呼吸器あるいは少量ではあるが、皮膚から体内に入る。また、経口で体内に入る。チアノーゼ、貧血、白血球増加、頭痛、動悸、不眠症、めまい、食欲不振、振戦（手、腕、指、頭、舌）、眼振、反応遅延、視覚障害、嘔吐、下痢、体重減少、皮膚刺激、白血球減少、肝炎がみられている。¹⁰⁾

イリノイ州およびバージニア州の軍需工場で 1940 年代から 1950 年代に最低でも 1 カ月間 DNT に曝露された作業員（イリノイ州 156 人、バージニア州 301 人）において、1980 年までをコホート期間とする後ろ向きコホート研究では、発がん率の増加、肝および胆嚢がんによる死亡の増加はみられなかった。しかし、うっ血性心不全、心停止および動脈硬化がみられた。また、就労前とその後の調査で DNT に曝露された可能性のある作業員に心電図異常、頻脈がみられた。さらに、死亡および死因を統計学的期待値と比較した調査では、DNT による発がんはみられなかったが、虚血性心疾患による死亡数が増加した。¹⁰⁾ しかし、この研究の統計学的検出力は十分でない。⁶⁾

バージニア州の軍需工場で 1949 年から 1980 年の間に最低 5 ヶ月間勤務し、最低でも 1 日間 DNT (2,4-DNT 約 98%, 2,6-DNT 約 2%) に曝露された白人男性 4,989 人の調査報告がある。1982 年年末までの生死を確定させた。アメリカ全体での死亡率に対する標準化死亡比 (SMR) が 2.7 (95% 信頼区間 1.0-5.8) であり、また、工場内非曝露コホート群 7,436 人の死亡率を用いて計算した標準化比率 (SRR, Standardized Rate Ratio) が 3.9 (95% 信頼区間 1.0-14.4) であり、胆管、肝臓および胆嚢がんの増加がみられたが、他の部位のがんでリスクの増加したものはなかった。DNT に 5 年を超えて曝露した労働者はほとんどいなかったため、曝露期間-反応関係の解析を行うことはできなかった。^{6, 10)}

第一次世界大戦中、フランス人労働者が大量の濃度不明の工業用 DNT を扱った結果、呼吸器及び皮膚から高濃度の DNT に曝露された事例で、チアノーゼ、膝関節の痛み、眩暈及び頭痛などの症状がみられている。しかし、他の物質の曝露やコントロールデータがないことからこのデータの分析には注意が必要である。トルエンジアミンを製造する化学工場では工業用 DNT 0.026~0.890 mg/m³ (平均 0.207 mg/m³ (0.027 ppm)) に曝露された 52 名の労働者について行った医学調査において、肝臓の血液化学検査及び腎臓に関する項目では異常が見られなかった。また、精子数、精子形態、卵胞刺激ホルモン (FSH) レベルあるいは彼らの妻の流産発生率にコントロールと比較して異常は見られなかった。¹⁰⁾

CDC の調査ではケンタッキーの化学工場では DNT 及びトルエンジアミンに曝露された労働者は曝露されていない労働者よりも 50% 以上の精子の減少がみられている。米国労働安全衛生研究所 (NIOSH) の調査では工業用の混合物に曝露された労働者 9 人の精子数が曝露されていない労働者に比べて少なかった。しかし、このケースでは理由は不明だが対照とした 9 人の精子数は多かった。労働者に泌尿器科の検査（精巣容積、血清 FSH、精子数、精子形態及び性経験、受精に関する要因についての問診）を行った。問診の際に曝露時期及び曝露頻度について調べた。全部で 203 人に問診を行い、FSH 測定用に 200 サンプルを採取、また、175 人中 150 人から最低 1 つの精子標本を採取した。調査した対象において身体的な影響は見られなかった。また、受精率の低下も認められなかった。曝露者の平均精子数及び正常形態の精子の割合が非曝露者及びわずかに曝露した人よりも高かったが、有意差はみられなかった。なお、FSH についても同様であった。¹⁰⁾

以上、DNT のヒトでの神経毒性、心血管系への影響、心疾患、発がんに関する調査など多数の報

告があるが、これらの影響とDNTの曝露量との関係が明らかな報告はない。¹⁰⁾

IARCは2,4-、2,6-及び3,5-DNTはいずれもヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、しかし、2,4-及び2,6-DNTの動物に対する発がん性の証拠は十分であるとして、2,4-及び2,6-DNTともグループ2B（ヒトに対して発がん性を示す可能性のある物質）に分類、3,5-DNTはグループ3（ヒトに対する発がん性について分類できない物質）に分類しており、工業用DNTについては、現在発がん性について評価していない。¹⁰⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- 遺伝毒性に関して、微生物を用いた試験では、2,4-DNTはネズミチフス菌TA98、TA100、TA1538、TM677 及びTA100NR3（ニトロ還元酵素欠損株）において突然変異を誘発した。大腸菌WP2 *uvrA*およびネズミチフス菌TA98 を用いた標準的なプレート法による試験では、S9の有無にかかわらず変異原性を示さなかったが、TA98ではハムスターS9を添加した改変プレインキュベーション法で、添加したフラビンモノヌクレオチド濃度に依存した突然変異の誘発がみられた。また、ニトロ還元酵素(NR)やO-アセチル転移酵素(OAT)を発現するYG株でも変異原性を示した。特にNR及びOAT活性が高いYG1041 及びYG1042 で強い陽性を示した。2,4-DNTはネズミチフス菌を用いたDNA損傷試験でもS9無添加で陽性を示した。¹⁰⁾
- 培養細胞を用いた試験では、マウスリンパ腫P388細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、S9無添加で陽性であった。¹⁰⁾
- チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた場合は、好氣的条件下では陰性であったが、嫌氣的条件下では陽性を示した。また、CHO細胞を用いた染色体異常試験では陰性であったが、姉妹染色分体交換(SCE)試験ではラットS9の添加で弱い陽性を示した。2,4-DNTはヒト及びラットの肝細胞を用いたin vitro試験で不定期DNA合成を誘発しなかった。一方、Butterworthらは代謝物の2,4-ジアミノトルエンを用いて同様の試験を行い、ヒト及びラットの両方の肝細胞で不定期DNA合成が誘発されることを報告した。2,4-DNTはシリアンハムスター細胞を用いた試験で形質転換を誘発しなかったが、細胞間連絡は阻害した。2,4-DNTはラットの肝細胞を用いたin vitro試験でDNA鎖切断を誘起した。¹⁰⁾
- In vivo試験では、2,4-DNTをF344ラットに経口投与した実験で肝臓DNAとの結合がみられた。また、F344ラットへ腹腔内投与し、³²Pでポストラベルした実験では、3種類のDNA付加体が肝臓、腎臓、肺、乳腺に認められ、そのうち肝臓での付加体が最も多かった。ラット及びマウスへの腹腔内投与では肝臓、肺、小腸、大腸でDNAとの結合がみられた。DNAと結合する代謝物は2-ヒドロキシアミノ-6-ニトロベンジルアルコールと推定されており、DNA付加体は曝露2週間後で40%以上残存していた。また、ラットに投与した実験では肝臓で用量に依存した不定期DNAの合成がみられた。不定期DNAの合成の誘発は雌より雄で高かった。2,4-DNTに曝露されたヒトのリンパ球で染色体異常が報告されている。2,4-DNTのマウスを用いた骨髄小核試験及び優性致死試験は陰性であった。2,4-DNTはショウジョウバエを用いた試験では注射により伴性劣性致死を誘発した。¹⁰⁾
- 以上、2,4-DNTはバクテリア及び哺乳動物細胞の系で明らかに突然変異やDNA損傷を誘発している。また、in vivoではDNAとの結合や不定期DNA合成の誘発がみられていることから、遺伝毒性を有すると考えられる。¹⁰⁾

(4) 発がん性分類

IARC : 2B (人に対する発がんの可能性がある)⁶⁾

ACGIH : 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)
(全ての異性体として)⁴⁾

EU Annex I : Carc. 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) : IARC (1996) で 2B に分類されていることから区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : ヒトに対して発がん性が疑われる。

ヒト : 米国の軍需工場労働者のコホート研究では、2,4-及び 2,6-DNT にばく露される労働者に肝及び胆嚢がんのリスク上昇をみとめた。これは 6 症例にもとづく結果である。同一工場と米国の別の軍需工場における、比較的少数の労働者集団を対象としたそれ以前の研究では、このような発がんリスク上昇は検出されなかった。したがって、これらの結果はヒトにおいて DNT の発がん性について結論づけるのに十分な強い、あるいは一貫した知見とはみなされない。⁵⁾

動物 : 2,4-DNT 経口投与によるマウス及びラットを用いた各 2 つの適切な研究が存在する。マウスを用いた 1 つの研究では催腫瘍性は認められなかったが、さらに高用量を用いた 2 つ目の研究では、腎尿管上皮の腫瘍が雄で認められた。ラットを用いた 2 つの研究ではともにさまざまな外皮系腫瘍の発生が雄で増加した。肝細胞がんの発生は 1 つの研究の雌雄で増加した。両方の研究で、雌の乳腺線維腺腫の発生が増加した。⁵⁾ したがって、実験動物に対する発がん性については十分な証拠がある。⁵⁾

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : 2,4-DNT はバクテリア及び哺乳動物細胞の系で明らかに突然変異や DNA 損傷を誘発している。

また、in vivo では DNA との結合や不定期 DNA 合成の誘発がみられていることから、遺伝毒性を有すると考えられる。¹⁰⁾

(3) 閾値なしの場合の評価

2,4-DNT の UR は US EPA の IRIS プログラムでは評価が終了していないため求められていない。⁸⁾

California EPA (2005) では、2,4-DNT の UR を以下の値としている。

UR = 8.9×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ ¹⁵⁾ これから RL を求めると、

LR (10^{-4}) = $1/(0.89) = 1.1$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

当リスク評価事業における前提条件 (呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240/年、労働年数 45/75) に基づいて換算すれば以下となる。

労働法補正 LR (10^{-4}) = LR (10^{-4}) $(10/20 \times 240/360 \times 45/75) = 1.1/0.2 = 5.5$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
= 5.5×10^{-3} mg/kg (7.2×10^{-4} ppm)

一方、2,4-/2,6-DNT 混合物として、IRIS では飲水中の UR、RL (10^{-4}) を以下の値として算出している。

$$\text{Drinking Water UR} = 1.9 \times 10^{-5} (\mu\text{g/L})^{-1} \quad 14)$$

$$\text{RL}(10^{-4}) = 5 \mu\text{g/L} \quad 14)$$

吸入によるURは算出されていないが、参考までにヒトの1日飲水量を2L、吸収率100%、労働時間中の呼吸量10m³として吸入ばく露に換算すれば以下となる。

$$\text{RL}(10^{-4}) (\text{吸入計算値}) = 5\mu\text{g/L} \times 2\text{L/日} / (10 \text{ m}^3/\text{日}) = 1\mu\text{g/m}^3$$

$$\text{労働補正RL}(10^{-4}) = \text{RL}(10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75)$$

$$= 5 \mu\text{g/m}^3 = 0.005 \text{ mg/m}^3 (0.00065 \text{ ppm}) \quad \text{----- 参考値}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

根拠：動物試験で得られたLOAEL=100 ppm food (0.01% food以上で腎臓の腺腫またはがんの誘発)¹⁰⁾

不確実性係数 UF = 1000

(種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL10)

$$\begin{aligned} \text{計算：評価レベル} &= 100 \text{ ppm food} \times 0.05 \text{ kg food/kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 1/1000 \\ &= 0.039 \text{ ppm} (0.03 \text{ mg/m}^3) \end{aligned}$$

評価レベル 0.0039 ppm (0.03 mg/m³) --- 参考値

[ちなみに、ACGIH勧告では腎臓の腫瘍については触れられていない。同勧告で触れられている肝細胞がんの発生をエンドポイントとした場合のLOAELは700 ppm food^{4, 10)}である。このときの参考値は0.273 ppm (0.21 mg/m³)となる。]

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.2 mg/m³ ジニトロトルエン (全ての異性体として) (2001) ³⁾

ACGIH勧告要旨⁴⁾ :

ジニトロトルエン (DNT) への職業ばく露についてTLV-TWAとして0.2mg/m³を勧告する。この値は心臓障害、生殖影響の可能性を最小限とするため設定する。この値は同様にメトヘモグロビン血症の発症を予防する余地を与える。爆発物製造工業の労働者の調査の結果は、皮膚接触がDNTばく露からの吸収の主たる経路であることを示唆しており、経皮吸収性「Skin」表記を付す。

ラット及びマウスにDNTを含む食餌を投与する試験では肝臓がん、繊維肉腫、皮下繊維腫、及び胆肝がんの発生が認められこれを根拠に発がん性分類を「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」とした。

感作性「SEN」表記、TLV-STELを勧告するために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

有害性評価に関する担当委員レビュー：

ACGIHはジニトロトルエン (DNT) への職業ばく露についてTLV-TWAとして0.2mg/m³を勧告している。この値は心疾患、生殖影響の可能性を最小限とする観点で設定され、メトヘモグロビン血症の発症についても十分予防できる数値である。爆発物製造工業における労働者の調査の結果は、皮膚接触がDNTばく露からの吸収の主たる経路であることを示唆しており、経皮吸収性「Skin」表記が付されている。

ラット及びマウスにDNTを含む食餌を投与する試験では、肝臓がん、線維肉腫、皮下線維腫、

及び胆管がんの発生が認められ、これを根拠に発がん性分類を「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」とされた。感作性「SEN」表記、TLV-STELは十分な情報が入手できず勧告されていない。

今回行った定量的な発がん性評価に関しては、IRISでは2,4-DNT純品のUR、RL(10^{-4})が現在に至るまで算出されていないが、California EPA(2005)が算出した吸入UR= 8.9×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ から求めたRL(10^{-4})は1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、これに労働補正を加えると0.0055 mg/kg (0.00072 ppm)と評価された。なお、IRISで示されている2,4-/2,6-DNT混合物の経口UR、RL(10^{-4})を用いて算出した吸入経路の評価値は、それぞれ 9.5×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹、0.005 mg/m³ (0.00065 ppm)であった。また、仮に閾値があると仮定した場合の参考評価値は腎臓の腺腫またはがん（このHong et al (1985)の論文は文献^{6,10)}で引用されているがACGIH documentation⁴⁾では触れられていない)については0.03 mg/m³ (0.0039 ppm)、肝細胞がんの発生^{4,10)}をエンドポイントとした場合は0.21 mg/m³ (0.273 ppm)となり、後者はTLV-TWAとほぼ同じ値となった。

引用文献

- 67) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0727 (2005年) IPCS
- 68) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 69) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 70) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 71) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 72) IARC Monograph Vol.65 (1996), IARC
- 73) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 74) US EPA, Integrated Risk Information System “2,4-Dinitrotoluene”
- 75) EC ECB, IUCLID Dataset “2,4-Dinitrotoluene” (2000)
- 76) 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」
- 77) DFG: MAK Value Documentations Vol.13, p181-186
- 78) (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
- 79) European Commission, ECB: Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 80) EPA IRIS <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0397.htm>
- 81) California EPA(2005) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/May2005Hotspots.pdf

有害性評価書

物質名：ジメチルヒドラジン

53. 化学物質の同定情報

名称：N,N-ジメチルヒドラジン

別名：1,1-ジメチルヒドラジン

化学式：C₂H₈N₂

分子量：60.1

CAS 番号：57-14-7

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 295 号

54. 物理的・化学的性状 ⁵⁾

外観：刺激臭のある、無色の発煙性で吸湿性の液体。空気にはよく露すると黄色になる。	比重：0.8
沸点：63 °C	引火点：-15 °C (CC)
融点：-58 °C	発火点：249 °C
蒸気圧：16.4 kPa (20°C)	爆発限界：2~95 vol% (空気中)
相対蒸気密度 (空気=1)：2.1	水への溶解性：非常によく溶ける
	オクタノール/水分分配係数 log Pow：-1.9
	換算係数：1ppm=2.50@20°C、2.46@25°C 1mg/m ³ =0.40@20°C、0.41@25°C

55. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：200 トン (2003 年) ¹⁾

用途：合成繊維・樹脂安定剤、医薬・農薬原料、ミサイル推進剤、海面活性剤反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係(難溶化合物溶剤)) ¹⁾

ジェット燃料およびロケット燃料の成分、酸性ガスの吸収剤、植物成長調整剤として用いられる。写真や化学合成に用いられる。³⁾

製造業者：日本ヒドラジン¹⁾

56. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性) ³⁾

1,1-ジメチルヒドラジンを 4 時間吸入ばく露したときの LC₅₀ 値はラットで 252ppm、ハムスターで 392ppm である。イヌに 110ppm の 4 時間ばく露を行うと死亡したが、24ppm では死亡しなかった。1,1-ジメチルヒドラジンを経皮投与したときの LD₅₀ 値はイヌで 1200~1680 mg/kg、モルモットで 1329mg/kg、ウサギで 1060mg/kg である。ウサギを用いて閉塞経皮投与試験を実施した場合には毒性が増大し、LD₅₀ 値が 156mg/kg となる。

イ 皮膚腐食性/刺激性

報告なし。

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性
報告なし。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性
DFG(MAK)ではSh (皮膚感作性の恐れのある物質) としている。⁶⁾

オ 生殖細胞変異原性
報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 ³⁾

1,1-ジメチルヒドラジンは種々の試験で遺伝作用を発現する。Salmonella typhimurium を用いる試験系において陽性結果が得られている。L5178Y マウスリンパ腺細胞およびV-79 肝臓細胞において、1,1-ジメチルヒドラジンは突然変異を誘発した。Escherichia coli の栄養欠乏株は復帰変異を示したが、1,1-ジメチルヒドラジンは Escherichia coli のλプロフェージ突然変異を誘発しなかった。肝細胞において不定期 DNA 合成が誘導された。ラット肝臓 S-9 活性化系非存在下で実施したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる試験系において、姉妹染色分体交換が誘発された。イヌの小核試験およびマウスの優性致死試験などの in vivo 動物試験において陰性であり、マウスに精子異常は誘発されなかった。1,1-ジメチルヒドラジン投与後、マウスの骨髄に小核は誘発されなかったが、1,1-ジメチルヒドラジンを注射し、部分肝切除を行った96時間後に測定を行った場合、小核を有する肝細胞が誘発された。DNA 相互作用はラット肝臓細胞における単鎖切断として証明され、1,1-ジメチルヒドラジンばく露後に認められた。アルカリ溶出法を用いた in vivo 試験において肝臓細胞障害が認められ、腹腔内投与を行ったマウスの肝臓および肺において、DNA 切断が認められた。

本物質は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の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。¹⁰⁾

カ 発がん性

1. 吸入ばく露 ³⁾

イヌ、ラット、マウス、ハムスターに 0、0.05、0.5、5ppm の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日の割合で 6 ヶ月間吸入ばく露する試験を実施した。ばく露 17~20 ヶ月後にこれらのげっ歯類を計画的に屠殺した。1,1-ジメチルヒドラジンには不純物として発がん性物質であるジメチルニトロソアミンが 0.12%混入していた。このジメチルニトロソアミンが製造過程で混入したのか、1,1-ジメチルヒドラジンの分解産物であるのかは不明である。5ppm ばく露群のイヌの肝臓機能検査で軽度異常および血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) の上昇が認められた。これより低用量では化合物に関連する作用は認められなかった。これらのパラメータはばく露期間終了後、可逆的に回復した。ハムスターについては、いずれの用量群においても化合物に関連する腫瘍発生率の上昇は認められなかった。5ppm ばく露群のラットで肺腫瘍、扁平上皮がんおよび肝臓がんの発生率が上昇し

た。0.5ppm ばく露群のラットですい臓のランゲルハンス島細胞腺腫発生率が上昇したが、5ppm ばく露群ではごくわずかに上昇したのみであった（統計的有意差なし）。線維性組織球腫が 0.5 ppm ばく露群のラットでは軽度に、5ppm ばく露群では有意に上昇し、非染色性腺腫が 0.5ppm ばく露群の両方のラットで上昇した。これらの腫瘍発生率の上昇はジメチルニトロソアミンによる可能性がある。濃度 5ppm の 0.12%ジメチルニトロソアミン含有 1,1-ジメチルヒドラジンを 8.5 週間にわたりイヌにばく露すると、SGPT が上昇し、肝臓形態が極わずかに変化した。しかしながら、精製 1,1-ジメチルヒドラジン (5ppm) ばく露したイヌの肝機能パラメータは正常であり、肝臓に対する形態学的な影響も認められなかった。肝臓に対する作用はジメチルニトロソアミンによるものであると考えられる。しかしながら、データから推定することはできない。ヒドラジン自身の発がん性作用はすべてその刺激性作用によるものであることが指摘されている。DNA の間接的アルキル化はヒドラジンの変異原性および「発がん性作用の両方に寄与していると推定され（すなわち、発がん過程において中間体である細胞性物質と反応する）、これが毒性作用と密接に関連している。

この物質は人で発がん性を示す可能性がある。⁵⁾

（事務局注：N,N-ジメチルヒドラジンのメーカーによれば、「当該物質は空気との反応性が高く、反応すればジメチルニトロソアミンを生成する可能性は高い。ただし、メーカーで生産した段階では、N,N-ジメチルヒドラジンの純度は高く（ジメチルニトロソアミンが混入している可能性はない）、貯蔵、供給の段階では窒素封により空気・光との接触を断っているため、上記文献中の濃度（0.12%）に至るジメチルニトロソアミンの生成の可能性はない」としている。）

2. 経口投与 ³⁾

いくつかの試験において、ハムスター0、0.05、0.5、5ppm の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1 日 6 時間、飲料水に添加して投与した。マウスの場合、血管、肺、腎臓、肝臓の腫瘍発生率が有意に上昇した。ラットでは肝臓がんが、ハムスターでは血管および盲腸の腫瘍が発現した。

3. 皮下投与 ³⁾

37mg/kg（オス）または 32mg/kg（メス）の 1,1-ジメチルヒドラジンを一生にわたり 1 週間に 1 回の割合で皮下投与したハムスターは悪性末梢神経鞘腫瘍を発現し、全般的な新生物性反応が上昇した。この試験とは対照的に、シリアンゴールデンハムスターに 8~5mg/kg の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1 週間に 1 回、皮下投与しても処置に関連した腫瘍は発現しなかった。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない。（1999）⁴⁾

ACGIH A3：動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質（2004 年）²⁾

産業衛生学会 2B：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で、証拠が比較的十分でない物質（2004）⁷⁾

キ 生殖毒性

1. 腹腔内投与 ³⁾

妊娠ラットに 10、30、60mg/kg の 1,1-ジメチルヒドラジンを妊娠 5 日目から 15 日目まで腹

腔内投与した。妊娠ラットにおいて 1,1-ジメチルヒドラジンは胎芽毒性を示したが、催奇形性は認められなかった。処置の結果、母動物の体重も減少した。LD50 値の 0.1、0.25、0.4、0.55、0.7 倍量の 1,1-ジメチルヒドラジンを 5 日間腹腔内投与したマウスで形態学的に異常な精子の割合が有意かつ可逆的に上昇した。

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）³⁾

1,1-ジメチルヒドラジンはイヌの皮膚から容易に吸収され、塗布後 30 秒以内に血中に検出される。イヌの皮膚に 1,1-ジメチルヒドラジンを塗布すると、角膜混濁も誘発される。経皮ばく露により紅斑が発現する。急性ばく露による毒性作用は嘔吐、痙攣、その他の神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。

この物質は中枢神経系、肝臓に影響を与え、呼吸不全、肝障害を生じることがある。蒸気にばく露すると死に至ることがある。⁵⁾

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）³⁾

ラット、マウス、イヌに 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間の割合で 1,1-ジメチルヒドラジン蒸気を吸入ばく露した。ばく露濃度はラットおよびマウスで 75ppm の 7 週間ばく露または 140ppm の 6 週間ばく露とした。イヌには 5ppm の 26 週間ばく露または 25ppm の 13 週間ばく露を実施した。75 または 140ppm ばく露群のラットおよびマウスで死亡率上昇、神経学的作用、呼吸作用が認められたが、形態学的組織変化は認められなかった。25ppm ばく露群のイヌ 1 匹が死亡し、残りのイヌで神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および細網内皮系組織の血鉄症が認められた。5ppm ばく露群のイヌでは軽度の体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。

この物質は神経系、肝臓、血液に影響を与えることがある。⁵⁾

ヒトへの影響 ³⁾

ヒトの 1,1-ジメチルヒドラジン吸入ばく露事例が数例報告されている。ばく露濃度は不明である。ばく露症状は呼吸器作用、悪心、嘔吐、神経系作用、肺水腫、SGPT 上昇などであった。

コ 許容濃度の設定

ACGIH（2004 年）²⁾ TLV-TWA : 0.01ppm、経皮吸収性

根拠：1,1-ジメチルヒドラジン（UDMH）はラットにおいて 0.05ppm で鼻腫瘍発生率がわずかに上昇したこと、また、他のヒドラジン類、特に、メチルヒドラジンが 0.02ppm でラットおよびマウスに鼻刺激など他の毒性徴候を誘発する事実と類似していることから、UDMH の TLV=TWA 勧告値を 0.01ppm に設定している。

日本産業衛生学会⁷⁾：設定されていない。

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし。

イ 環境運命

分解性：報告なし

生物蓄積性：log Pow：-1.9⁵⁾

57. 物理的・化学的危険性⁵⁾

- ア 火災危険性：引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフェーム(またはガス)を放出する。
- イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。火災と爆発の危険性がある。
- ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。
- エ 化学的危険性：この物質は空気に触れると自然発火することがある。燃焼すると、窒素酸化物、水素、アンモニア、ジメチルアニリン、窒化水素酸などの有毒あるいは引火性のフェームを生成する。この物質は強力な還元剤であり、四酸化窒素、過酸化水素、硝酸のような酸化剤と激しく反応する。この物質は強塩基で、酸と激しく反応して、腐食性を示す。酸素と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。プラスチックを侵す。

備考

この有害性評価書は、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996年)、ACGIH 中災防訳を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 82) 14705 の化学商品 (2005)、化学工業日報社
- 83) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 84) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996年)、ACGIH 和訳版
- 85) IARC Monograph Vol.1, Suppl. 7(1987)
- 86) 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版、第3集 (1997)、IPCS
- 87) List of MAK and BAT Values 2003、DFR
- 88) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 89) Rinehart, W.E., E. Donati, and E.A. Greene. 1960. The sub-acute and chronic toxicity of 1,1-dimethylhydrazine vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. June :207-210.
- 90) Haun CC. 1977. Canine hepatotoxic response to the inhalation of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH) and 1,1-dimethylhydrazine with dimethylnitrosamine (DMNA). AMRL-TR-76-125.
- 91) MacEwen JD, EH Vernot, Toxic Hazard Research Unit Annual Technical Report, AMRL-TR-77-46, AS A046—085. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Wright-Patterson Air Force Base, Ohio (1977)
- 92) 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 補遺 2 版 (2000)、JETOC

有害性評価書

物質名：ニトロプロパン

58. 化学物質の同定情報

名称：2-ニトロプロパン(2-Nitropropane)

別名：イソニトロプロパン(Isonitropropane)

ジメチルニトロメタン(Dimethylnitromethane)

sec-ニトロプロパン(sec-Nitropropane)

化学式：C₃H₇NO₂

分子量：89.1

CAS 番号：79-46-9

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425号

59. 物理的・化学的性状 7)

外観：無色の油状の液体

比重(水=1)：0.99

沸点：120°C

蒸気圧：1.7kPa (20°C)

蒸気密度(空気=1)：3.1

融点：-93°C

引火点：24°C (CC)

発火点：428°C

爆発限界(容量%) 下限：2.6 上限：11

溶解性(水)：1.7ml/100ml (25°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.93

換算係数：

1ppm=3.71mg/m³@20°C、3.64@25°C

1mg/m³=0.27ppm@20°C、0.27@25°C

60. 生産・輸入量、使用量、用途 1)

生産量/輸入量：報告なし

用途：溶剤、溶媒(酢酸セルロース、ビニル樹脂、合成ゴム、染料など)、ロケット燃料

なお、日本塗料工業会によれば本物質は数年前(2002年頃)より塗料溶剤としての使用は行われていない。

製造業者：

61. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性(致死性) 4)

Sprague-Dawley系ラットに2-ニトロプロパン(2-NP)を急性経口投与したときのLD₅₀値は720mg/kgであると報告されている。

ネコ、ラット、ウサギ、モルモットおよびサルを用いた2-NPの吸入試験がTreonとDutraによって報告されている。4.5時間吸入ばく露時の最小致死濃度(LCLo)について検討が行われている。これらのLCLo値はネコ、ラット、ウサギ、モルモットのそれぞれでは714ppm、1513ppm、2381ppm、4622ppmであった。

イ 皮膚腐食性/刺激性

報告なし 4)

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

報告なし 4)

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし 4)

オ 生殖細胞変異原性 4)

2-ニトロプロパン (2-NP) はエームス試験において陽性であり、*in vitro* で DNA と反応する。不定期 DNA 合成試験、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験、ラットを用いる優性致死試験または細胞遺伝試験、マウス精子異常試験、マウスを用いた染色体異常誘発能に関する小核試験において、遺伝毒性は認められていない。従って、2-NP は一部の非哺乳類試験系において遺伝毒性を示すと考えられるが、*in vivo* 哺乳類試験系では有意な変異原性反応は証明されていない。

(表 省略)

カ 発がん性 4)

国立労働安全保健研究所 (NIOSH) が依頼した吸入試験において、Sprague-Dawley系オスラットおよびNew Zealandオスシロウサギに市販グレードの 2-ニトロプロパン (2-NP、純度 94.45wt.%) を 1 日 7 時間、1 週間に 5 日間の割合で 6 ヶ月間ばく露した。ラット 50 匹およびウサギ 15 匹からなる 1 群に 207ppm (750mg/m³) のばく露を行い、同じ動物数からなる 2 番目の群には 27ppm (98mg/m³) のばく露を行い、3 番目の群を同時対照とした。207ppm (750mg/m³) の 2-NP ばく露 6 ヶ月後に屠殺した 10 匹のラットすべてで肝細胞がんまたは肝細胞腺腫が認められた。今回の試験において、対照群を含めて、他の動物 (ウサギまたは低用量ラット) に腫瘍は認められなかった。207ppm の 3 ヶ月間ばく露を受けたラットにおいて肝細胞の肥大、過形成および壊死が報告されている。また、207ppm の 1、3 および 6 ヶ月間ばく露を受けたラットで肝重量が増加した。

Griffin らは、雌雄の Sprague-Dawley 系オス・メスラットに 200、100 および 25ppm の 2-NP をばく露する吸入試験を実施した。200ppm において、オス・メス両方で肝細胞がんが発現した。100ppm では、12 ヶ月間ばく露後の Sprague-Dawley 系オスラットおよび 18 ヶ月間ばく露後の Sprague-Dawley 系メスラットで肝腫瘍が発現した。25ppm では、最長 22 ヶ月のばく露まで、良性又は悪性腫瘍あるいは何らかの病変 (肝臓の病変を含む) の発生率が上昇したり、2-NP ばく露に起因すると考えられる何らかの疾病が発現することはなかった。腫瘍および他の病変の分布は対照群およびばく露群のオス・メスラットで類似した。

国際がん研究機関 (IARC) は、上記の試験について検討し、2-NP の動物に対する発がん性に関して十分な証拠が得られていると結論している。(事務局注：疫学調査の情報はヒトの発がんを評価するには適切でないとし、発がん性を 2B と分類している。6) 国際化学物質安全性計画 (IPCS) による 2-NP (1992 年) の基礎資料でもこれらの試験の追加検討が行われている。(事務局注：EHC 138¹⁶⁾ では、上記の NIOSH の依頼試験、Griffin らによる試験結果等を検討した結果、実験動物への影響として、「ラットに 100ppm の本物質を 7 時間/日、5 日/週、18 ヶ月間

吸入ばく露するとオスに肝細胞がんを含む肝臓障害が見られ、207 ppmを同条件でばく露すると、より早期に、高い頻度で肝細胞がんが見られる。また、中濃度慢性 (Moderate-chronic oral dosage) 経口ばく露でもラットに肝細胞がんの発現が認められることから、本物質による実験動物での発がんにおいては明確な証拠がある。一方、ラットの長期吸入ばく露 (25-27 ppm) では何の障害も認められず、また、マウスとウサギをラットで肝細胞がんを発現する条件でばく露しても、影響は僅かしか認められなかった (ただし、これらの試験は、2種の動物の発がん性を完全に排除するに十分ではないが。) と評価している。

また、ヒトへの影響については、「職業上の高濃度ばく露事例しかなく、通常業務上の長期ばく露によるヒトへの影響調査するには不適切である。」としている。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC グループ 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁶⁾

ACGIH A3：動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質²⁾

日本産業衛生学会 2B：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で、証拠が比較的十分でない物質⁵⁾

NTP R：発がん性の疑いのある物質

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹⁴⁾には、経口ばく露によるNSRL*の値は $30 \mu\text{g/day}$ と記載されている。

*NSRL：No Significant Risk Level；生涯ばく露により 10^5 人に 1 人のがん誘発が予測される 1 日ばく露量

キ 生殖毒性 ⁴⁾

妊娠 1 日から 15 日まで 170mg/kg の 2-ニトロプロパン (2-NP) を腹腔内投与した妊娠ラットで胎児の 1-2 日の発育遅延が、母体毒性の発現しない投与量でも認められたが、催奇形性は認められなかった。本化合物の妊娠動物の腹腔内投与による経路はヒトが 2-NP ばく露を受ける経路と異なり、また、他の動物種への直接外挿には適さない。

ク 特定臓器毒性／全身毒性 (単回ばく露)

ネコに 750ppm の 2-NP を 4.5 時間ばく露したときのメトヘモグロビンレベルは 25.35% であり、 280ppm の 7 時間ばく露ではメトヘモグロビンレベルが 15%～25% となった。⁴⁾ 事故で大量をばく露して死亡したヒトの肝細胞に障害が見られた^{3, 10, 11)}。

ケ 特定臓器毒性／全身毒性 (反復ばく露)

反復ばく露条件下において、ネコが最も感受性が高く、呼吸困難が認められ、1 日 7 時間、1 週間に 5 回の割合で 328ppm (1190mg/m^3) の反復ばく露を行うと死亡した。病理組織検査において、肝臓の重度実質細胞変性や局所壊死および心臓や腎臓の軽度から中程度の変性が報告されている。 328ppm 以下のばく露を受けたサル、ウサギ、モルモットまたはラットの組織において、ばく露期間に関係なく、組織学的変化は報告されていない。⁴⁾

ラットに 25ppm (78mg/m^3) を 7 時間/日 × 5 日/週 × 22 ヶ月間ばく露した実験で、肝重量の増加、肝細胞の巣状空胞化等がみられた^{12, 13)}。

コ 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：10 ppm (36mg/m^3) ²⁾

根拠：2-ニトロプロパン (2-NP) について、TLV-TWA：10 ppm を勧告する。この値は肝障害と肝がんの可能性を最小化することを意図している。肝腫瘍形成が陽性即ち 6 から 8 ヶ月間 2-NP に吸入ばく露したラットで肝細胞線種、がんが認められたことを根拠に A3 (動物発がん物質でヒトでの証拠が不十分) が付された。決定的ではないが、2-NP にばく露した労働者の疫学データに基づけば A2 (ヒトの発がんが疑わしい物質) が不十分ながら示唆される。

経皮吸収性の付記および STEL 勧告値の設定十分なデータはない。
日本産業衛生学会：未設定

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし ④

イ 環境運命

報告なし ④

62. 物理的・化学的危険性 ⑦

ア 火災危険性：引火性である。多くの反応により火災または爆発を生じることがある。火災時に刺激性もしくは有毒なフューム(またはガス)を放出する。

イ 爆発危険性：24℃以上では蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ロ 物理的危険性：情報なし

ハ 化学的危険性：燃焼すると分解し、窒素酸化物を生じる。酸、アミン、無機塩基、重金属酸化物により、衝撃に敏感な化合物が形成される。活性炭と反応し、火災の危険をもたらす。マスクのフィルターの活性炭により分解することがある。

備考

この有害性評価書は、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1992 和訳 ACGIH) を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 93) 14705 の化学商品 (2005)、化学工業日報社、他
- 94) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 95) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 96) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1992)、和訳、ACGIH
- 97) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 98) IARC Monographs vol.71 (1999)、IARC
- 99) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0187 (1995)、IPCS
- 100) Hazardous Substances Data Bank(HSDB)、National Library of Medicine
- 101) Treon JF, Dutra FR (1952) Physiological response of experimental animals to the vapor of 2-nitropropane. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 5, 5261
- 102) Hine CH, Pasi A, Stephens BG. Fatalities following exposure to 2-nitropropane. J Occup Med (1978) 20, 333-7.
- 103) Gaultier, M., Fournier, P., Gervais, P. and Sicot, C. (1964). Intoxication par le Nitropropane. Arch. Mal. Prof. Med., 25 : 425-428.
- 104) US EPA Integrated Risk Information System 2-Nitropropane (CASRN 79-46-9) (2002)
- 105) Griffin, T.B., A.A. Stein and F. Coulston. 1981. Histological study of tissues and organs from

- rats exposed to vapors of 2-nitropropane at 25 ppm. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 5(2): 194-201.
- 106) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005) ,California EPA
 - 107) Lewis et al: Subchronic Inhalation Toxicity of Nitromethane and 2-Nitropropane, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 233-249(1979)
 - 108) Environmental Health Criteria(EHC) 138, (1992), International Programme on Chemical Safety(IPCS)

有害性評価書

物質名：ヒドラジン

63. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：ヒドラジン

別 名：ジアミド、ジアミン

化学式： $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2$

分子量：32.05

CAS 番号：302-01-2

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 459 号

64. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：刺激臭のある、無色で発煙性かつ吸湿性液体

比重 (水=1)：1.01

沸 点：114°C

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：1.4 kPa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：1.1

融 点：2°C

凝固点：℃

引火点 (C. C.)：38°C

発火点：データなし

爆発限界 (空气中)：1.8~100vol%

溶解性 (水)：非常によく溶ける

オクターブ/水分配係数 $\log P_{ow}$ ：-3.1

換算係数：

1ppm=1.31 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.76 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性。

イ 爆発危険性：38°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。
多くの物質と接触すると火災および爆発を起こす危険性がある。

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：分解してアンモニアのフューム、水素、窒素酸化物を生じ、火災および爆発の危険をもたらす。この物質は強力な還元剤であり、酸化剤と激しく反応する。中程度の強塩基である。多くの金属、金属の酸化物、多孔性物質と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。空気や酸素がなくても分解する。

65. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：データなし

輸入量：データなし

用 途：無水ヒドラジンはロケット燃料、エアバック用起爆剤、水加物はプラスチック発砲剤製造、制缶剤、水処理剤、還元剤、重合触媒及び各種誘導体、試薬、農薬。

製造業者：(水和物) エムジーシー大塚ケミカル、日本カーバイド、日本ファインケム

66. 発がん性データ

(1) 動物への影響

(1)-1 吸入ばく露

ヒドラジンの吸入ばく露発がん性試験がラット、マウス、及びハムスターを用いて行われた³⁾。

ラットを用いた吸入ばく露試験では、雌雄F344ラットに0.05, 0.25, 1, 5 ppm 濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露し、実験開始後30か月に屠殺を行った。その結果、鼻腔良性腫瘍の発生頻度は1及び5 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した(雌; 対照群: 0/147, 0.05 ppm群: 1/99, 0.25 ppm群: 0/100, 1 ppm群: 4/97, 5 ppm群: 31/98, 雄; 対照群: 0/149, 0.05 ppm群: 2/99, 0.25 ppm群: 2/99, 1 ppm群: 10/98, 5 ppm群: 66/99)。鼻腔悪性腫瘍の発生頻度は5 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した(雌; 対照群: 0/147, 0.05 ppm群: 0/99, 0.25 ppm群: 0/100, 1 ppm群: 0/97, 5 ppm群: 5/98, 雄; 対照群: 0/149, 0.05 ppm群: 1/99, 0.25 ppm群: 0/99, 1 ppm群: 10/98, 5 ppm群: 6/99)。また、5 ppm群雄において甲状腺がんの発生頻度の有意な増加が認められた(対照群: 7/149, 0.05 ppm群: 6/99, 0.25 ppm群: 5/99, 1 ppm群: 9/98, 5 ppm群: 13/99)。

雄性C57BL-6マウスに0.05, 0.25, 1 ppm 濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露した試験では、実験開始後27か月に肺腺腫の発生頻度は1 ppm群で対照群と比較して有意に増加した(対照群: 4/378, 0.05 ppm群: 3/364, 0.25 ppm群: 5/382, 1 ppm群: 12/379)。

雄性ゴールデンハムスターに0.25, 1, 5 ppm濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露した実験では、実験開始後24か月に鼻粘膜ポリープの発生頻度は5 ppm群で対照群と比較して有意に増加した(対照群: 1/181, 0.25 ppm群: 0/154, 1 ppm群: 1/148, 5 ppm群: 16/160)。

(1)-2 経口投与

雌雄のNMRIマウスにヒドラジン水和物を2, 10, 50 ppm の用量で生涯飲水投与した試験では⁴⁾、雌の50 ppm群では肺良性腫瘍の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した(対照群: 6/50, 2 ppm群: 6/50, 10 ppm群: 9/50, 50 ppm群: 15/47)。

雌雄のWistarラットにヒドラジン水和物を2, 10, 50 ppm の用量で生涯飲水投与した実験では⁵⁾、肝臓良性腫瘍の発生頻度は50 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した(雌; 対照群: 0/50, 2 ppm群: 0/50, 10 ppm群: 0/50, 50 ppm群: 4/47, 雄; 対照群: 0/50, 2 ppm群: 1/49, 10 ppm群: 1/50, 50 ppm群: 4/49)。肝臓悪性腫瘍の発生頻度は雌の50 ppm群に対照群と比較して有意に増加した(対照群: 0/50, 2 ppm群: 0/50, 10 ppm群: 0/50, 50 ppm群: 3/47)。また、子宮悪性腫瘍の発生頻度は雌の50 ppm群に対照群と比較して有意に増加した(対照群: 7/50, 2 ppm群: 9/50, 10 ppm群: 8/50, 50 ppm群: 14/47)。

(2) ヒトへの影響

ヒドラジンの推定ばく露濃度が1-10 ppmのコホート研究では、ヒドラジンばく露と発がん性の間に因果関係はないと結論された⁶⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

ヒドラジンは*in vitro*では、復帰突然変異試験で陽性であり、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験及びチャイニーズハムスター細胞を用いた小核試験でも陽性である。*in vivo* 試験では、マウスを用いた優性致死試験は陰性であるが、ショウジョウバエの遺伝子突然変異(誘発)試験では陽性である⁷⁾。以上から、ヒドラジンは遺伝毒性を有すると判断する。

(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)
NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)
ACGIH : A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明の物質)
産業衛生学会 : 第2群B (人間に対しておそらく発がん性であると考えられる物質)
EU Annex I : Carc. 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): IARC(1999)で2B、ACGIH(2005)でA3、IRIS (2005) でB2、NTP (2005)でRに分類されていることから区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定: 人に対する発がん性が疑われる。

根拠:

動物:

ヒドラジンは吸入ばく露発がん性試験では、ラットでは鼻腔にがん、甲状腺にがんを誘発した。また、ヒドラジン水和物の経口投与試験では、ラットの肝臓と子宮にがんを誘発した。したがって、ヒドラジンは動物実験で明確に発がん性を有する。

ヒト:

ヒトでの発がん性を示すデータはない。

(2) 閾値の有無判定: 閾値なし

根拠:

*in vitro*の様々な遺伝毒性試験で陽性の結果を示す。ショウジョウバエの遺伝子突然変異(誘発)試験でも陽性の結果を示す。

(3) 閾値なしの場合の評価

$UR=4.9 \times 10^{-3}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

$RL(10^{-4})=0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (2.0×10^{-5} mg/m³, 1.5×10^{-5} ppm)

根拠:

EPA (米国環境保護庁) のIRIS に掲載された吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル (RL(10⁻⁴))及び吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値に基づく。なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を20m³/日、ばく露日数を360 日/年としており、呼吸量 10m³/日、ばく露日数240 日/年及び就業年数/生涯年数=45/75 に基づいて労働補正すれば以下となる。

労働補正後のRL(10⁻⁴)に対応する濃度

$RL(10^{-4})/(10/20 \times 240/360 \times 45/75)=0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.0×10^{-4} mg/m³, 7.6×10^{-5} ppm)

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

根拠: ラットの吸入ばく露発がん性試験では、0.05 ppm群で鼻腔良性腫瘍の軽度な増加が認め

られたことから（雌；対照群：0/147、0.05 ppm群：1/99、雄；対照群：0/149、0.05 ppm群：2/99）⁸⁾、LOAELは0.05 ppm として評価レベルを算出する。

不確実性係数 UF=1000

（種差 10、LOAEL から NOAEL への変換 10、発がんの重要性 10）

計算：評価レベル = $0.05 \times 6/8/1000$ ppm = 0.000375 ppm (0.049 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

（労働時間 8 時間への補正を行った。）

評価レベル 0.000375 ppm(0.049 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) — 参考値

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：0.01 ppm, (2006)⁸⁾

ACGIH 勧告要旨：

ヒドラジンへの職業的曝露についての TLV-TWA として 0.01 ppm を勧告する。一部はメチルヒドラジンの TLV との類似性もある（最新のメチルヒドラジンの TLV Documentation を参照）。この値は、0.05ppm で曝露したラットで観察された鼻腔がん、及び肝臓に対する悪影響の可能性を最小限とする意図で設定した。ヒドラジンを皮膚に塗布した試験動物で、急激で著しい吸収があり、その結果、火傷及び腐食、並びに重度の全身毒性が生じることが報告されていることから、経皮吸収性「Skin」の表記が勧告された。げっ歯類を用いる複数の試験においてヒドラジンの発がん性が示されている。影響を受ける一次器官は肝臓、肺、及び鼻腔上皮である。腫瘍の種類は肺腺種及び腫瘍、及び肝がんである。従って、A3（動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明）の注意書きを付記した。SEN 注意書き、又は TLV-STEL 提案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：

ヒドラジンへの職業ばく露について、TLV-TWA としてヒドラジンと類似性のあるメチルヒドラジンに対する TLV を加味して 0.01ppm と勧告する。この値は、0.05 ppm ヒドラジンをラットに吸入ばく露させた場合に鼻腔良性腫瘍の軽度な増加が認められた事実に基づいており（雌；対照群：0/147、0.05 ppm 群：1/99、雄；対照群：0/149、0.05 ppm 群：2/99）、腫瘍の発生可能性を最小限とすることを意図している。ヒドラジンの吸入ばく露による発がんの標的臓器はラットでは鼻腔と甲状腺、マウスでは肺、ハムスターでは鼻腔である。ヒドラジン水和物の経口投与による発がんの標的臓器はラットでは肝臓と子宮、マウスでは肺である。以上のように、ヒドラジンは動物実験では発がん性があることが明確に示されていることから、「動物に対して発がん性であるが、ヒトとの関連は不明の物質」とされる A3 に分類・記載される。しかしながら現段階においては、SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。

日本産業衛生学会：0.01 ppm (0.013mg/m³)，(1994)⁹⁾

許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は(1)ACGIH が A2 (A suspected human carcinogen) に分類している、(2)動物実験で 5ppm ではラットおよびハムスターの鼻腔粘膜に腫瘍を生じる、(3)代謝における遺伝的多型性の存在、の 3 点である。0.25ppm では催腫瘍性は証明されず、許容濃度はこの値以下に設定されるべきである。

isoniazid はヒト結核の治療のため 300mg/日程度は使用される。投与量 200mg を成人に投与した場合、Slow acetylator で 10ng/ml 程度の血中濃度となる。ラットでの薬物動態的検討から肝、

肺、血漿、濃度は変わらず体内水分に均等に分布すると考えられる。ヒトにおいても同様に分布すると予想され、成人（65kg）では約36Lの分布容積を持つことになる。0.01ppmを許容濃度と仮定し100%が肺から吸収されるとすると、作業時間内に体内に吸収するヒドラジンの総量は作業時呼吸空気量を10m³とすれば約0.13mgとなる。この総量が36Lに分布すると仮定すると約3.6ng/mLの血漿濃度となりイソニアジット200mgの服用の約1/3の濃度に相当する。

（前述のヒトの症例2, 3は）ヒドラジンの母物質であるイソニアジット服用時に、副作用として認められる症状を起こしたものであると考えられる。これら副作用は極めて低い曝露濃度で発症しているが、これらの症状は特殊な場合と考えられ、用量-反応関連では捉えきれない。従って許容濃度の目的からは、提案に際し配慮すべきであるとは考えられない。

以上の諸点から0.01ppmを許容濃度として採用した場合、提案に際し考慮すべき(1)~(3)の要件は十分配慮されたものとする。また発がん性が動物実験から疑われるため第2群Bに区分することを提案する。さらにヒト及び動物で経皮吸収が曝露経路として認められるため、(皮)を付けることを提案する。

有害性評価に関する担当委員レビュー：

許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は(1)ACGIHがA2 (A suspected human carcinogen)に分類している、(2)ヒドラジンは吸入ばく露発がん性試験では、ラットにおいて1ppmでは鼻腔に良性腫瘍、5ppmでは鼻腔および甲状腺にがん、マウスにおいては1ppmで肺に良性腫瘍、ハムスターにおいては5ppmで鼻腔に良性腫瘍を誘発した。ヒドラジン水和物の経口投与試験では、50ppmでラットの肝臓と子宮にがん、マウスの肺に良性腫瘍を誘発した。(3)代謝における遺伝的多型性の存在、の3点である。0.25ppmでは発がんは証明されず、許容濃度はこの値以下に設定されるべきである。

イソニアジットはヒト結核の治療のため300mg/日程度は使用される。投与量200mgを成人に投与した場合、Slow acetylatorで10ng/ml程度の血中濃度となる。ラットでの薬物動態的検討から肝、肺、血漿、濃度は変わらず体内水分に均等に分布すると考えられる。ヒトにおいても同様に分布すると予想され、成人（65kg）では約36Lの分布容積を持つことになる。0.01ppmを許容濃度と仮定し100%が肺から吸収されるとすると、作業時間内に体内に吸収するヒドラジンの総量は作業時呼吸空気量を10m³とすれば約0.13mgとなる。この総量が36Lに分布すると仮定すると約3.6 ng/mLの血漿濃度となりイソニアジット200mgの服用の約1/3の濃度に相当する。

（前述のヒトの症例2, 3は）ヒドラジンの母物質であるイソニアジット服用時に、副作用として認められる症状を起こしたものであると考えられる。これら副作用は極めて低い曝露濃度で発症しているが、これらの症状は特殊な場合と考えられ、用量-反応関連では捉えきれない。従って許容濃度の目的からは、提案に際し配慮すべきであるとは考えられない。

以上の諸点から0.01ppmを許容濃度として採用した場合、提案に際し考慮すべき(1)~(3)の要件は十分配慮されたものとする。また発がん性が動物実験から疑われるため第2群Bに区分することを提案する。さらにヒト及び動物で経皮吸収が曝露経路として認められるため、(皮)を付けることを提案する。

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 0281 (1995年) IPCS
2. 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)

3. MacEwen, J.D., Kinkead, E.R. and Vernot, E.H. (1981) Chronic inhalation toxicity of hydrazine, Oncogenic effects. Air Force Aerospace Med. Res. Lab., Report No. AFAMRL-TR-81-56.
4. Steinhoff, D., Mohr, U. and Schmidt, W.M. (1990) On the question of the carcinogenic action of hydrazine - evaluation on the basis of new experimental results. *Exp. Pathol.*, **39**, 1-9.
5. Steinhoff, D. and Mohr, U. (1988) The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Exp. Pathol.*, **33**, 133-143.
6. Wald, N., Boreham, J., Doll, R. and Bonsall, J. (1984) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Br J Ind Med*, 41, 31-4.
7. European Commission, ECB-IUCLID Database "Hydrazine" (2000)
8. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006) ACGIH
9. 「許容濃度等の勧告 (1994)」 産業衛生学会 ヒドラジン許容濃度提案理由書

有害性評価書

物質名：フェニルヒドラジン

67. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：フェニルヒドラジン

別 名：ヒドラジノベンゼン

化学式： $C_6H_5NHNH_2$

分子量：108.14

CAS 番号：100-63-0

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 470 号

68. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色～黄色の油状液体または結晶

比重 (水=1)：1.1

沸 点：243.5°C

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：10 Pa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：3.7

融 点：19.5°C

凝固点：データなし

引火点 (C.C.)：88°C

発火点：174°C

爆発限界 (空气中)：1.1～? vol%、

溶解性 (水)：14.5g/100 ml (25°C)

オクターブ/水分配係数 $\log Pow$ ：1.25

換算係数：

1ppm=4.42 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.23 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：88°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフューム(窒素酸化物など)を生じる。強力な酸化剤と反応する。二酸化鉛と激しく反応する。

69. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：2005 年 50 トン (推定)

輸入量：

用 途：有機顔料中間体

製造業者：山陽色素、三星化学工業、大日精化

70. 発がん性データ

(1) 経口投与 (一部、腹腔内投与)

- ・フェニルヒドラジン塩酸塩を水に溶かし、7-8 週齢のBALB/cとDBA/2 をかけあわせたF₁マウス (CDF₁) の雌に経口、雄に腹腔内投与した。投与は週 1 回、8 週間 (8 回) 行った。投与量は経口投与の場合は 1 回あたり 2.9 mg/マウス (145 mg/kg 体重)、腹腔内投与の場合は 1.45 mg/マウ

ス (73 mg/kg 体重)とした。フェニルヒドラジン塩酸塩の投与により白血病は観察されなかった。肺腫瘍の発生率は経口投与で 14%、腹腔内投与で 13%であり、対照群の発生率(それぞれ 10%、11%) よりやや増加したが、統計学的な有意差はなかった 7)。

- 25 匹の雌の Swiss マウスにフェニルヒドラジンを週 5 日、40 週間経口投与した。最初は 0.5 mg/日投与したが、著明な貧血のため 6 週間目から 0.25 mg/日に用量を削減した。40 -50 週間目と 50 -60 週間目に生き残ったマウスの肺腫瘍発生を観察した。25 匹中生き残った 8 匹について、形態学的変化は見られなかった 4), 7)。
- フェニルヒドラジン塩酸塩を 42 週間にわたって 30 匹の BALB/c/Cb/Sc マウスに 200 日間経口投与した。投与量は 1 mg/マウス/日 (およそ 50 mg/kg 体重)とした。毒性影響のため時々投与を中止し、全投与量は 200 mg/マウスであった。悪性肺腫瘍の発生率は対照群で 13.3%であるのに対し、投与群では 53.3%と増加し、統計学的に有意差が認められた 4), 7)。
- フェニルヒドラジン塩酸塩を 0.01%になるように飲料水に溶かして、雌雄の Swiss マウスに最大 110 週間与えた。およその投与量は、雄は 40.5 mg/kg 体重/日、雌は 31.5 mg/kg 体重/日であった。投与群では、対照群に比べて生存期間が短く、血管腫瘍の発生率が有意に増加した 4), 7)。

(2) ヒトへの影響

- フェニルヒドラジンのばく露とヒトのがんとの関係についての研究は見当たらない。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ラットにフェニルヒドラジン 65 mg/kg 体重を単回経口投与し、24 時間後に肝臓の DNA 付加体レベルを測定したところ、グアニン 1 mol 中に $133 \pm 47 \mu \text{mol}$ の N⁷-メチルグアニンと微量の O⁶-メチルグアニンが検出された。メチル化のメカニズムは、フェニルヒドラジンが内因性に生成されたホルムアルデヒドと反応しホルムアルデヒドフェニルヒドラゾンを生成し、連続的な酵素反応による。内因性のホルムアルデヒドレベルは肝臓で最も高く、続いて腎臓、肺で高い 7)。
- 6 ヶ月齢の BALB/c や NMRI マウスに 50 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与したところ、末梢赤血球の小核形成が増加していた。しかし、小核を有する赤血球の発生は出血や脾臓摘出後の対照群でも同様に見られるので、フェニルヒドラジンによる直接的な遺伝毒性によるものであるかは明らかでない 7)。
- 2-3 ヶ月齢の雄の Swiss マウスにフェニルヒドラジンを 85 mg/kg 体重、または 170 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、投与後それぞれ 1 時間後と 6 時間後に屠殺した。また、7.6 mg/kg 体重の用量で 5 日間毎日腹腔内投与し、最終投与から 6 時間後に屠殺した。85 mg/kg 体重投与の肺組織を除き、肝臓と肺の抽出物からの一本鎖 DNA アルカリ溶出率は有意な増加が見られた 4)。
- サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)TA104 株を使ってフェニルヒドラジンの変異原性(復帰突然変異)を 3 ヶ所の研究室で調べた。S9 ミックスの存在下で 1000 $\mu \text{g/plate}$ 以下 5 種類の濃度で測定した(3 ヶ所の研究室で 0, 250, 500, 1000 $\mu \text{g/plate}$ は共通であり、各研究室で 0~250 $\mu \text{g/plate}$ の間の濃度を 1 種類測定した)。その結果、いずれの研究室においてもフェニルヒドラジンの変異原性が確認された 7)。
- サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)TA1535 株と TA1537 株を使ってフェニルヒドラジン塩酸塩の変異原性(復帰突然変異)を調べた。濃度は 100, 200, 500, 1000 $\mu \text{g/plate}$ とした。フェニルヒドラジン塩酸塩は両方の菌株において、S9 ミックスの存在下、非存在下のどちらにつ

いても濃度依存的に変異原性を示した 4)。

- ・ サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)TA1530 株を使ってフェニルヒドラジンの変異原性(復帰突然変異)を調べた。S9 ミックスの非存在下で、濃度は 0.5, 1.0, 1.5, 2.5 mg/plate とした。どの濃度でも変異原性が見られた 4)。
- ・ ラット肝細胞の初代培養を共存させたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来 V79 細胞に対してフェニルヒドラジンは変異原性を示した 7)。
- ・ BALB/c マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において S9 ミックス存在下でフェニルヒドラジンは染色体異常誘発作用を示した 7)。

(4) 発がん性分類

ACGIH : A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明) 4)

EU Annex I : Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある) 6)

DFG MAK : Carc. Cat. 3B

GHS モデル分類 : 区分 2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : EU でカテゴリー 2 (EU-Annex I, 2005) に分類されているが、ACGIH で A3 (ACGIH 7th, 2001) に分類されていることから、区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : ヒトに対する発がん性が疑われる

ヒト : 発がん性を示すデータはない。

動物 : フェニルヒドラジン塩酸塩を 42 週間、全投与量 200 mg/マウスを経口投与すると、肺腫瘍の発生率が増加した 4) 7)。また、0.01 % フェニルヒドラジン塩酸塩を含む飲料水をマウスに最大 110 週間にわたり与えると、血管腫瘍の発生率が増加した 4) 7)。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : S9 ミックスの存在・非存在下条件でサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)に対して変異原性を示した 4) 7)。

ラットに 65 mg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、肝臓の DNA 付加体が増加した 7)。

マウスに 85 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与すると、肝臓の抽出物からの一本鎖 DNA のアルカリ溶出率が増加した。マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、染色体異常誘発作用を示した。このように種々の試験において変異原性が確認されている 4)。

(3) 閾値なしの場合の評価

RL(10^{-4}) = $5 \times 10^{-1} \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($5 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3$, $1.2 \times 10^{-4} \text{ppm}$)

UR = $2 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

計算根拠 : カリフォルニア州 EPA の資料に記載された、経口ばく露による NSRL(10^{-5}) の値 $1 \mu\text{g}/\text{day}^*$ から吸入ばく露における過剰発がん生涯リスクレベル (RL(10^{-4})) に対応する濃度を次の計算式を用いて算出した。

$$RL(10^{-4})[\mu g/m^3]=NSRL(10^{-5})[\mu g/day]\times 10\times 1/20[m^3/day]$$

$$RL(10^{-4})=1\times 10\times 1/20=5\times 10^{-1}$$

また、 $RL(10^{-4})[\mu g/m^3]=10^{-4}\div UR[\mu g/m^3]^{-1}$ の計算式からユニットリスク(UR)をとって算出した。

$$UR=10^{-4}/0.5=2\times 10^{-4}$$

なお、カリフォルニア州EPAのUR算出根拠(呼吸量=20 m³/日、生涯ばく露=75年)を当リスク評価事業における前提条件、呼吸量(10/20)、労働日数(240/360)、労働年数(45/75)に基づいて換算すれば以下となる。

$$\begin{aligned} \text{労働補正}RL(10^{-4}) &= RL(10^{-4})/(10/20\times 240/360\times 45/75) \\ &= 2.5 \mu g/m^3 (2.5\times 10^{-3} mg/m^3, 5.8\times 10^{-4} ppm) \end{aligned}$$

*BALB/c/Cb/Se マウスにフェニルヒドラジン塩酸塩を42週にわたって200日間、1 mg/dayの用量で経口投与した実験(10)と、フェニルヒドラジン塩酸塩を0.01%になるように飲料水に溶かして、5-6週齢の雌雄Swissマウスに生涯与えた実験(11)から、Cancer Potencyをそれぞれ求めて(Swissマウスの実験に関しては雌雄それぞれ別に求めた)幾何平均を計算し、フェニルヒドラジン塩酸塩のCancer Potencyとした。この値を分子量で補正してフェニルヒドラジンのCancer Potencyを求めNSRLを計算した。 <参考コメント>

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価(参考)

今までの発がん性に関わる実験は用量反応関係を検討した研究がないため、NOAELやLOAELが求められない。従って、評価レベルの算出は困難と考えられる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.44mg/m³) , (2006)

ACGIH勧告要旨 : フェニルヒドラジンへの職業的曝露についてのTLV-TWAとして0.1 ppm (0.44mg/m³)を勧告する。この値は、鼻腔及び皮膚刺激、皮膚炎、及び報告されている皮膚感作性の可能性を最小限とする意図で設定した。皮膚及び吸入経路の職業的曝露の結果である溶血性貧血症も又毒性効果の可能性がある。フェニルヒドラジンを局所的に塗布したげっ歯類で、体重が有意に減少することが観察されたことが、Skin注意書きを付記した理由である。

フェニルヒドラジンを胃管又は飲料水で与えたマウスで悪性腫瘍の発生が増加したことを基にしてA3(動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明)の注意書きを付記した。フェニルヒドラジンは、メチルヒドラジンと類似した毒性特性を持ち、メチルヒドラジンのTLV-TWAは0.01ppmであるが、このTLVは慎重に用いなければならない。SEN注意書き、又はTLV-STEL提案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 :

フェニルヒドラジンはモルモットやヒトに対して皮膚感作性を持つことが報告されている。その他の急性影響として、動物実験(動物種は不明)において、神経毒性、チアノーゼ、低体温、血尿、

嘔吐、痙攣、肝臓や腎臓の退行性変化が観察された。また、ウサギへの蒸気吸入ばく露（濃度は測定されていない）により、低血圧、呼吸停止、血液色素の変化が観察された。イヌに 20, 30, 40 mg/kg のフェニルヒドラジンを 2 日間経口投与すると、溶血性貧血、赤血球のハイנטツ小体、血尿、メトヘモグロビン血症、脾腫、尿細管にヘモグロビンが多量に存在することによる肝臓、腎臓の肥大、精子形成の減少が観察され、腹腔内投与されたラットでも類似の症状が観察された。亜慢性影響としては、0.1 %フェニルヒドラジンをラットの皮膚に 1 日おきに 4 週間塗布すると、体重が減少し、塗布した部位で角質化、扁平上皮の増殖および白血球浸潤が見られた。

ヒトでは皮膚や吸入による職業上のばく露により、溶血性貧血、皮膚炎および皮膚過敏症が明らかになっている。

ヒトとの関連は不明だが、動物実験で発がん性が観察されている。フェニルヒドラジン塩酸塩を 42 週間、全投与量 200 mg/マウス経口投与により肺腫瘍の発生率が増加し、また、0.01 %フェニルヒドラジン塩酸塩を含む飲料水をマウスに最大 110 週間にわたり与えると、血管腫瘍の発生率が増加した。また、*in vivo* および *in vitro* 試験で変異原性が明らかにされている。これらのことから、A3（動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明）の注意書きが付記された。

TLV-TWA を設定した根拠となる影響（鼻腔及び皮膚刺激、皮膚炎、皮膚感作性、職業的ばく露の結果である溶血性貧血症および局部的に塗布したげっ歯類における体重の減少）を報告した論文が入手できなかったため、評価値として適用すべきか否かは判断できなかった。

日本産業衛生学会：設定なし

引用文献

- 109) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0938 (2005 年) IPCS
- 110) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007 年)
- 111) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 112) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 113) European Commission, ECB – Classification and Labelling, Search ClassLab Database
- 114) European Commission, ECB – IUCLID Database “phenylhydrazine” (2000)
- 115) DFG : MAK Value Documentations vol.11, p225-234
- 116) (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
- 117) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 118) Clayson DB, Biancifiori C, Milia U, Santill FEG (1966). The induction of pulmonary tumours in BALB/c/Cb/Se mice by derivatives of hydradine. In: Severi L (ed). *Lung Tumours in Animals: Proceedings of the Third Perugia Quadrennial Conference on Cancer*. Division of Cancer Research, University of Perugia, Perugia, Italy.
- 119) Toth B, Shimizu H (1976). Tumorigenic effects of chronic administration of benzylhydrazine dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride. *Z Krebsforsch* 87:267-273.

有害性評価書

物質名：1,3-プロパンスルホン

71. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：1,3-プロパンスルホン

別 名：1,2-オキサチオラン-2,2-ジオキサイド

化学式：C₃H₆O₃S

分子量：122.14

CAS 番号：1120-71-4

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 492 号

72. 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、白色の結晶または 凝固点：データなし

無色の液体

比重 (水=1)：1.393 (40°C)

引火点 (O.C.)：データなし

沸点以下で分解する。

発火点： °C

初留点：データなし

爆発限界 (空気中)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：10g/100 ml

蒸気圧： kPa (20°C)

オクターブ水分配係数 log Pow:

蒸気密度 (空気=1)：データなし

換算係数：

融 点：31°C

1ppm=5.00 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.20 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフェーム(イオウ酸化物など)を生じる。湿気と反応し、有毒な 3-プロパンスルホン酸を生成する。

73. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：

輸入量：

用途：合成樹脂、繊維、塗料、染料、医農薬の合成中間体

製造業者：片山化学工業、東京化成工業

74. 発がん性データ

(1) 動物実験

吸入ばく露による発がん性

これまでに、1,3-プロパンスルホンの吸入ばく露試験は報告されていない。

経口投与による発がん性

ラットの経口投与試験での発がん性が報告されている。

雌雄のCDラットに1,3-プロパンスルトンを28mg/kg/日、56mg/kg/日の投与量で週2回、それぞれ60週間、32週間、経口投与した。コントロール群、28mg/kg群、56mg/kg群の脳での悪性腫瘍の発生率は、雄ではそれぞれ1/16, 10/26, 11/26であり、雌では1/16, 12/26, 12/26であった。同様に、小脳での悪性腫瘍の発生率は、雄では0/16, 6/26, 11/26であり、雌では0/16, 8/26, 4/26であった。また雌では、コントロール群、28mg/kg群、56mg/kg群の乳癌の発生率は、それぞれ0/16, 6/26, 13/26であった。そのほか、1,3-プロパンスルトン投与群では少数であるが白血病、小腸癌、耳管腫瘍などの発生も観察された¹¹⁾。以上のように、1,3-プロパンスルトン投与群では雌雄ともに、脳の悪性腫瘍の発生率の有意な増加、さらに雌では乳癌の発生率の有意な増加がみられた^{6,8)}。

またラットに1,3-プロパンスルトンを30mg/kg/日、週1回、48週間にわたり経口投与した結果、悪性腫瘍の発生率は4/10であり、うち2例は脳腫瘍であった⁸⁾。

静脈投与による発がん性

1,3-プロパンスルトンの単回投与により発がん性がみられた⁶⁾。

ラット32匹に1,3-プロパンスルトンを150mg/kgの投与量で単回静脈注射した結果、9匹で脳腫瘍を含む様々な部位のがんによる死亡が観察された⁸⁾。

さらに、ラットへの反復静脈投与によっても、脳腫瘍をはじめ全身の様々な組織での腫瘍発生が報告されている。ラットに、1,3-プロパンスルトンを10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgの投与量で週1回、31週間(40mg/kgのみ16週間)にわたり静脈投与した。すべての腫瘍発生率は10、20、40mg/kg群でそれぞれ2/11、3/8、3/10であった⁸⁾。

皮下投与による発がん性

1,3-プロパンスルトンの単回投与により発がん性がみられた⁶⁾。

ラットに対する1,3-プロパンスルトンの単回皮下投与では、10 mg/kg、30 mg/kg、100mg/kgの投与量での局所の肉腫発生率は、それぞれ、4/15、12/18、18/18であった⁸⁾。

さらに、ラットおよびマウスへの反復皮下投与による局所の腫瘍発生が報告されている。

ラットに1,3-プロパンスルトンを15mg/kg、30mg/kgの投与量で週1回、21週間皮下投与した結果、局所の肉腫発生率は、7/12、11/11と高率に認められた⁸⁾。

そのほか、雄ラットに1,3-プロパンスルトンを62, 125, 166 mg/kgの投与量で、15日間隔で1～7回の皮下投与を行い、肺がんの発生率が17/73であった報告¹²⁾があるが、IARCワーキンググループでは発がん性データとして限定的な報告であると記している⁶⁾。

一方、マウスでは、1,3-プロパンスルトンを0.3mg/kgの投与量で週1回、63週間皮下投与した結果、投与部位の腫瘍発生率は21/30(そのうち悪性腫瘍発生率は13/30)と高かった⁸⁾。

皮膚投与による発がん性

3系統(CF-1,C3H, CBah)のマウス(雄25匹、雌25匹)に対し、ベンゼンを溶媒に用いた2.5% 1,3-プロパンスルトン溶液を週2回、4週間皮膚投与後、トルエンを溶媒に用いた2.5% 1,3-プロパンスルトン溶液を週2回、1年間皮膚投与した。また溶媒対照群では、ベンゼンのみを週

2回4週間皮膚投与後、トルエンのみを週2回、1年間皮膚投与した。その結果、未処置および溶媒対照群では皮膚腫瘍の発生はみられなかったが、1,3-プロパンスルトン投与群では、全体で約60%のマウスで皮膚腫瘍（癌、肉腫を含む）の発生がみられた¹³。マウス系統別の皮膚腫瘍発生率は、CF1マウスは雄で15/21、雌で3/24、C3Hマウスは雄で20/22、雌で6/25、CBahマウスは雄で20/23、雌で18/25であった。さらに2系統のマウスでは、1,3-プロパンスルトン投与により、局所だけでなく全身性の腫瘍発生率の有意な増加がみられた。CF1マウスでは、リンパ網内系腫瘍の発生率について、未処置群では雄が1/24、雌が1/23、溶媒対照群では雄が0/22、雌が3/25であったのに対し、1,3-プロパンスルトン投与群では雄が12/21、雌が7/24と高かった⁶。また、C3H雌マウスでは、乳腺および子宮の腫瘍の発生率が有意に高かった¹³。

経胎盤による仔への発がん性

妊娠15日のラットに対し、1,3-プロパンスルトンを20mg/kg単回静脈投与した結果、仔に悪性神経原性腫瘍の発生がみられた⁴。

(2) ヒトへの影響

- ・ヒトに対する発がん性に関する疫学データは報告されていない^{4,6,8}。
- ・1,3-プロパンスルトンの職業ばく露歴があり、悪性腫瘍を発症した男性13例の報告がある。このうち9例は、ラット、マウスの動物実験で発がんがみられた中枢神経系、消化器、造血器/リンパ系組織、腎、呼吸器の悪性腫瘍であった¹⁴。
- ・ヒトへの健康影響として、接触皮膚炎がみられたことが記載されている⁸。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・種々の変異原性、形質転換試験のほぼすべてで、1,3-プロパンスルトンは陽性であることが示されている⁸。
- ・細菌を用いた試験では、1,3-プロパンスルトンはDNA損傷を引き起こし、復帰突然変異試験で陽性結果が示されている^{6,8}。
- ・ほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*遺伝毒性試験では、チャイニーズハムスター細胞やヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験などで陽性結果が示されている^{6,8}。そのほか、マウスC3H 10T1/2CL8細胞株やヒト上皮細胞株を用いた細胞形質転換試験で陽性結果が報告されている^{6,8}。
- ・*in vivo*遺伝毒性試験では、SDラットに1,3-プロパンスルトン31mg/kgを静脈投与後、ラット脳細胞でDNA鎖の切断が誘導された^{6,15}。
- ・1,3-プロパンスルトンは、*in vitro*でpH6-7.5の条件下でグアノシンおよびDNAと反応し、反応生成物の90%以上はN7-アルキルグアノシンである⁶。

(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) ⁶
NTP 11 th	: R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)
ACGIH	: A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明) ⁴
産業衛生学会	: 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質)
EU Annex I	: Carc. 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) : EU ではカテゴリー 2 (EU ANNEX I (2005)) に分類されているが、IARC および日本産業衛生学会では 2B (IARC 71 (1999)、産衛学会勧告 (2005))、ACGIH では A3 (ACGIH, 7th, 2001)、NTP では R(NTP RoC (11th, 2005)) に分類されていることから、区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : ヒトに対する発がん性が疑われる

ヒト : ヒトでの発がん性を示す疫学データはない。

動物 : ラットでは、経口投与、静脈注射、皮下投与、妊娠動物への出生前投与といった複数の投与経路により、脳、乳腺を含む様々な部位での発がんが報告されている。また、マウスでは、皮膚投与、皮下投与により、局所での発がんが報告されている。このような種々の試験結果から、動物において発がん性は十分である。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : 体細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験 (ラット脳細胞における DNA 損傷試験) で陽性結果があり、さらに *in vitro* 変異原性試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験など) で陽性結果が示されている。このような種々の試験において、変異原性、遺伝毒性が確認されている。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR = 6.9 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$RL (10^{-4}) = 0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.4 \times 10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3, 2.8 \times 10^{-5} \text{ ppm})$$

計算根拠 : California EPA に掲載された吸入ばく露による生涯過剰発がんのユニットリスクに基づいて計算する。

(なお、ユニットリスクは、UllandらおよびWeisburgerら¹¹⁾の 1,3-プロパンスルトンの経口投与試験による雄ラットの小脳での悪性腫瘍の発生率のデータをもとに計算されている¹⁶⁾。)

RL (10⁻⁴)の値を当リスク評価事業における前提条件、呼吸量(10m³/20m³)、労働日数(240日/360日)、労働年数(45年/75年)に基づいて換算すれば、以下の通りとなる。

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL} (10^{-4}) &= \text{RL} (10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) = 0.14/0.2 \\ &= 0.7 \mu\text{g}/\text{m}^3 (7.0 \times 10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3, 1.4 \times 10^{-4} \text{ ppm}) \end{aligned}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

これまでの発がん性に関わる実験結果からは NOAEL や LOAEL が求められない。従って、評価レベルの算出は困難と考えられる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし

引用文献

- 120) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1524 (2004年) IPCS
- 121) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 122) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 123) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 124) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 125) IARC Monograph Vol.71 (1999), IARC
- 126) NTP : Report on Carcinogen 11th “1,3-Propane sultone”
- 127) DFG : MAK Value Documentations
- 128) (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
- 129) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 130) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH: Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 75-88.
- 131) Gupta SC, Mehrotra TN, Srivastava UK. Carcinogenic effect of 1:3 propane sultone. Int Surg 1981; 66: 161-163.
- 132) Doak SM, Simpson BJ, Hunt PF, Stevenson DE: The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. Toxicology 1976; 6: 139-154.
- 133) Bolt HM, Golka K: 1,3-Propane sultone, an extremely potent experimental carcinogen: what should be expected in humans? Toxicol Lett 2004;151:251-4.
- 134) Robbiano L, Brambilla M. DNA damage in the central nervous system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. Teratog Carcinog Mutag 1987; 7: 175-181.
- 135) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxicology and Epidemiology Section, 2002, pp. 500-503.

有害性評価書

物質名：プロピレンイミン

75. 化学物質の同定情報

名称：プロピレンイミン(Propylenimine)

別名：2-メチルアジリジン(2-Methylaziridine)、2-メチルアザシクロプロパン、
メチルエチレンイミン(Methylethylenimine)、メチルエチルイミン

化学式：C₃H₇N

分子量：57.1

CAS 番号：75-55-8

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 493 号

76. 物理的・化学的性状⁷⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色で油状の発煙性液体	引火点：-4℃ (CC)	爆発限界 (容量%) 上限： 下限：
沸点：67℃	溶解性 (水、)：混和する	オクターブ水分配係数 log Pow:
蒸気圧：14.9 k Pa (20℃)	換算係数：	
蒸気密度 (空気=1)：2.0	1ppm=2.34mg/m ³ @25℃	
融点：-63℃	1mg/m ³ =0.43ppm@25℃	
比重 (水=1)：0.8		

77. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量/輸入量：報告なし

用途：プロピレンイミンは様々な紙製品、繊維製品、ゴム、薬品の製造上で化学中間体として利用される。また、付着性を改善させる目的でラテックス表面コーティング樹脂の製造でも使われる。³⁾

78. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

プロピレンイミンの生理作用はエチレンイミンに類似しているが、非常に限定的なラット吸入試験で、強度はエチレンイミンの 1/4 から 1/8 に相当すると考えられる。ラットの 4 時間 LCLo は 500ppm で、同じ濃度はモルモットの 1 時間 LCLo に相当する。²⁾

イ 皮膚腐食性/刺激性

プロピレンイミンは皮膚、気道刺激性を有する。³⁾

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

プロピレンイミンは眼刺激性を有し、ウサギの眼に 5% 水溶液を注入すると、角膜障害を起こす。

²⁾

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性
報告なし。²⁾

オ 生殖細胞変異原性
報告なし²⁾

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 ⁶⁾

2-Methylaziridine は細菌に対して、突然変異を誘発し、*Saccaromyces cerevisiae* に対しては有糸分裂組換えを誘発する。キイロシヨウジョウバエに対しては、修復欠損遺伝子型のキイロシヨウジョウバエを用いた場合、食餌実験においていくつかの異なるタイプの体細胞突然変異と、吸入実験において伴性劣性致死突然変異を誘発した。標準的なアッセイが用いられた場合、マウス C3H 10T1/2 細胞において形質転換は誘発されなかったが、処理された細胞が再培養された場合、形質変換コロニーが生じた。

(表 省略)

カ 発がん性

Ulland らは、プロピレンイミン 10mg/kg を週 2 回、60 週間、経管にて経口投与したところ、52 匹のラット中 37 匹に 45 箇所の腫瘍が発症したと報告した。顆粒性白血病、耳孔扁平上皮がん及び神経膠腫が観察された。著者らは、この化合物がラットの様々な臓器に強力な発がん作用を表すという結論に達した。国際がん研究機関 (IARC) は Ulland らの試験を検討し、2B に分類している。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B : ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁶⁾

ACGIH A3: 動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質¹⁾

日本産業衛生学会 2B : 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で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾

NTP R : 発がん性の疑いのある物質

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹⁰⁾には、経口ばく露によるNSRL*の値は 0.028 μ g/dayと記載されている。

*NSRL : No Significant Risk Level ;生涯ばく露により 10⁵人に1人のがん誘発が予測される1日ばく露量

キ 生殖毒性
報告なし²⁾

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

報告なし²⁾

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

報告なし²⁾

コ 許容濃度の設定

ACGIH¹⁾ TLV-TWA : 2ppm（根拠：刺激、中枢神経障害）、経皮吸収性

TLV提案理由要旨³⁾：プロピレンイミンのTLV-TWAは、エチレンイミン（TLV-TW 0.5ppm、根拠：刺激、気管支炎）との類似性を根拠として 2ppm (4.7mg/m³) が勧告されている。この値は気道の刺激を最小限とすることを意図している。プロピレンイミンは生理作用がエチレンイミンに類似している（但し、エチレンイミンより低い³⁾）ため、経皮吸収性を付記する。感作性とSTELを勧告する十分な情報は現時点でない。³⁾ なお、ACGIH TLV BookletでTLVの根拠としている中枢神経障害についてTLV提案理由書への記載はない。）

日本産業衛生学会⁴⁾ TWA : 2ppm、経皮吸収性

根拠：ACGIHがこの許容濃度を一応 25ppmと決めた根拠をつまびらかにしえないが、1958年以來、この値が勧告されてきた。しかし、その後、1964年に至って、更に”皮”が”付され、ついで、1966年には従来の25ppmを改め2ppmと変更された。本邦においては、本物質についての実験的研究及び現場での中毒例の報告がないので、エチレンイミンの時と同様に一応ACGIHにならって上記提案の値2ppm、5mg/m³を許容濃度とし、さらにこれに皮膚の符号を付してわが国の値としたい。

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし²⁾

イ 環境運命

報告なし²⁾

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹⁾

昭和61年度 水質 0/30（検出数/検体数）

79. 物理的・化学的危険性⁷⁾

- ア 火災危険性：きわめて引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフェーム（またはガス）を放出する。
- イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。
- ロ 物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。
- ハ 化学的危険性：酸の影響下で重合することがあり、火災または爆発の危険を伴う。加熱すると爆発することがある。加熱や燃焼により分解し、窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。

備考

この有害性評価書は、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (ACGIH、1992、和訳)、を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 136) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 137) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1992) 和訳、ACGIH
- 138) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 139) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 140) 許容濃度提案理由書 日本産業衛生学雑誌 14 巻 (1967)、日本産業衛生学会
- 141) IARC Monographs vol.71 (1999)
- 142) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0322 (1995)、IPCS
- 8) Carpenter CP, Smyth HF Jr, Shaffer CB [1948] The acute toxicity of ethylene imine to small animals. J Ind Hyg Toxicol 30(1):26. 2.
- 9) Ulland B, Finkelstein M, Weisburger EK, et al. Carcinogenicity of industrial chemicals propylene imine and propane sultone. Nature 1971; 230: 460-
- 10) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005) ,California EPA
11. 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

有害性評価書

物質名：ベンゾ[a]アントラセン

80. 化学物質の同定情報

名称：ベンゾ[a]アントラセン (Benzo[a]anthracene)

別名：ベンゾアントラセン、ナフタアントラセン

化学式：C₁₈H₁₂

分子量：228.3

CAS 番号：56-55-3

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 533 号

81. 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色～黄茶色の蛍光性薄片又は粉末

昇華点：435℃

沸点：℃

引火点 (OC/CC)：℃

初留点：℃

発火点：℃

蒸留範囲：℃ ～ ℃

爆発限界 (容量%) 上限： 下限：

蒸気圧：292 Pa (20℃)

溶解性 (水)：溶けない

蒸気密度 (空気=1)：

オクタノール/水分配係数 log Pow：5.61

融点：162℃

換算係数：

比重 (水=1)：1.274

1ppm=9.050mg/m³@20℃、9.34@25℃

1mg/m³=0.11ppm@20℃、0.11@25℃

82. 生産・輸入量、使用量、用途

用途：単品としての工業的生産はなく、コールタール系重質油の成分として存在するのみと考えられる。

83. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性) ^{3, 4)}

報告なし

イ 皮膚腐食性/刺激性^{3, 4)}

報告なし

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性^{3, 4)}

報告なし

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性^{3, 4)}
報告なし

オ 生殖細胞変異原性^{3, 4)}
報告なし

カ 発がん性

ベンゾ (a) アントラセン (B[a]A) は、そのアルキル誘導体、または、ベンゾ[a]ピレン (B[a]P) と比べて、比較的弱い発がん性物質である。しかしながら、マウス皮膚における腫瘍生成のイニシエーターとして作用する。プロモーターである 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate を週 2 回、24 週間にわたり皮膚に塗布し、1.1、2.2、4.4、または 8.8 μ モルの B[a]A の局所塗布を一度行った場合、マウス一匹当たりそれぞれ 0.9、1.6、2.6、及び 2.9 の乳頭腫を誘発する。³⁾

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2A : ヒトに対しておそらく発がん性がある (1983)

ACGIH A2 : ヒトに対する発がん性が疑わしい物質 (2004)

NTP 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、Polycyclic aromatic Hydrocarbons (PAH) として) (11th Report)

MAK 2 : ヒトに対して発がん性が疑われる物質、PAH として (2003)

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料^{5, 6)}には、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)は、BaPの0.1倍相当であるとして 1.1×10^{-4} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と記載されている。

キ 生殖毒性^{3, 4)}
報告なし

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露) ^{3, 4)}
報告なし

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露) ^{3, 4)}
報告なし

コ 許容濃度の設定

ACGIH(2004年) 当該物質としての設定はない。

参考 : TLV-TWA : 0.2mg/m³ (根拠 : 発がん) (コールタールピッチ揮発分のベンゼン可溶分)

2) 水生環境有害性^{3, 4)}

ア 生態毒性データ
報告なし

イ 環境運命

分解性：

生物蓄積性 log Pow : 5.61 ¹⁾

84. 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：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：粉末または、顆粒状で空気と混合すると粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：情報なし

備考

この有害性評価書は、主として、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH および IARC Monographs Vol. 32 (1983)を原文のまま引用したものである。

引用文献

- 143) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0385 (1995)、IPCS
- 144) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 145) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH
- 146) IARC Monographs Vol. 32 (1983)
- 147) California EPA Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part 2 Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors p.110(2002)
- 148) California Cancer Potency Information Database (<http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/>)

有害性評価書

物質名：ベンゾ[a]ピレン

85. 化学物質の同定情報

名称：ベンゾ[a]ピレン (Benzo[a]pyrene)

別名：3,4-ベンゾピレン、3,4-ベンツピレン

化学式：C₂₀H₁₂

分子量：252.31

CAS 番号：50-32-8

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 534 号

86. 物理的・化学的性状⁶⁾

外観：淡黄色～黄色の結晶又は粉末

溶解性 (水)：溶けない。 (<0.1 g/100 ml)

比重(水=1)：1.4

オクタノール水分配係数 log Pow：6.04

沸点：310～312 °C (1.3kPa)

融点：179 °C

蒸気圧 (Pa, 20°C)：0.667 (5×10⁻⁹mmHg)

換算係数：1ppm=10.50@20°C、10.32@25°C

蒸気密度 (空気=1)：8.71

1mg/m³=0.10@20°C、0.10@25°C

87. 生産・輸入量、使用量、用途

コールタール処理、石油精製、頁岩油精製、石炭及びコークス処理、灯油処理、熱発生(ボイラー等)及び火力発電等より発生する。¹⁾

88. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

腹腔内LD₅₀ = 250mg/kg¹⁾

イ 皮膚腐食性/刺激性

マウスの耳介に対する刺激性について、ID₅₀ が5.6×10⁻⁵ mmol/ear と報告されている。¹⁾

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

報告なし。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし。

オ 生殖細胞変異原性

報告なし。

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料¹⁾

多くの変異原性・遺伝毒性試験の陽性対照物質として汎用され、代謝活性化法により陽性を示す。

In vitro 試験では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験、げっ歯類株化細胞を用いる染色体異常、姉妹染色分体交換、遺伝子突然変異の試験でいずれも陽性を示す。

In vivo 試験では、ショウジョウバエの伴性劣性致死試験で陰性または陽性、マウスの相互転座試験で陰性、マウスの特定座位試験で陰性、宿主経路法で陰性、チャイニーズハムスター骨髄細胞の染色体異常試験及びマウスの小核試験で陽性または陰性の報告例が混在する。他は全て陽性の結果が報告されており、ショウジョウバエの優性致死、マウス及びチャイニーズハムスター骨髄細胞の姉妹染色分体交換、ハムスター精原細胞の染色体異常、マウスの優性致死、マウススポットテストの各試験ではいずれも陽性を示している。

カ 発がん性

1. 吸入ばく露

雄のゴールデンハムスターを0.209、0.903、4.418 ppm に3時間/日×生涯ばく露した実験で、0.903 ppm 以上の群で上部気道(鼻腔、喉頭、気管)腫瘍の発生率が対照群に比べ増加しているが肺腫瘍はみられていない。発生例数は不明であるが、咽頭、食道、前胃でもばく露に関連した腫瘍(乳頭腫、乳頭状ポリープ、扁平上皮がん)が発生している。¹⁾

2. 経口投与

雌雄のSwiss マウスに5.2 mg/kg を110日間混餌投与した実験では、前胃の乳頭腫及びがんが発生した。¹⁾

3. 経皮投与

雌のNMRI マウスに1.7、2.8、4.6 µg/マウスを2回/週×生涯投与した実験では、皮膚腫瘍の発生に明らかな用量相関性がみられている。¹⁾

4. 肺内投与

雌のOsborne-Mendel ラットに0.1、0.3、1.0 mg を肺に直接単回投与した実験では、0.1 mg 以上の群で類表皮がんが発生し、0.1及び0.3 mg 群で多形細胞肉腫が発生した。¹⁾

B[a]Pが実験動物に発がん性があるという十分な証拠がある。*in vivo*で動物にB[a]Pをばく露した場合に、閾値が存在しないことが示唆される。B[a]P代謝物は、培養ヒト肝臓細胞DNAならびにヒト膀胱および気管支外組織と結合することが示されている。⁸⁾

疫学研究および動物試験の結果から、B[a]Pに対して厳格な規制基準を制定する必要があることが示される。疫学データは性質上定量データではないが、B[a]Pへのばく露増大が危険であることは明白である。これらのデータから、0.05mgほどの微量のB[a]Pでも、動物に腫瘍を発生することが可能であり、また、0.1 µM (25 µg/L) のB[a]Pで培養ヒト肝臓細胞に毒性を示す。動物における発がん性試験の結果が陽性であり、B[a]Pばく露と肺がんとの間に有意の相関がみられたことに基づき、TLV委員会はB[a]PをA2、即ち、ヒトに対して発がん性が疑われる物質に指定し、TLV値は設定しない。⁸⁾

ヒトへの影響

疫学的に肺がん発症の報告があり、特にタバコによる肺がんは本物質が要因であるとされている。また、皮膚がんの報告もある。¹⁾

定量的リスク評価

WHOの資料¹⁰⁾には吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は 9×10^{-2} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と記載されている。

発がん性評価

IARC (1996) 2A ヒトに対しておそらく発がん性がある²⁾

ACGIH (1996) A2 : ヒトに対する発がん性が疑わしい物質³⁾

日本産業衛生学会 2A : ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠がより十分な物質⁵⁾

キ 生殖毒性

1. 経口投与

マウスでは、10、40、160 mg/kg を妊娠7-16 日の10 日間経口投与により、160 mg/kgで妊娠率の低下及び生存出生児数の減少がみられたが、奇形の出現はなかった。なお、母動物には毒性兆候はみられなかった。また、10 mg/kg 以上で受精率及び産児数低下などの生殖障害がみられ、精巣重量減少、精細管の萎縮、精子細胞の無形成、卵巣組織の低形成及び卵胞、黄体の減少が観察された。¹⁾

100-150 mg/kg を妊娠中及び妊娠後期に投与すると出生児の免疫機能が低下した。

ラットでは、10、40、160 mg/kg の妊娠期間中経口投与により出生児に低体重が認められた。投与期間及び濃度は不明であるが、出生前の投与により、出生児の雌雄とも生殖器障害がみられた。また、0.5、5 mg/kg を妊娠1-15 日の15 日間投与により、母動物で体重増加抑制、血液学的検査値の変動、着床前及び後胚死亡率の増加、胎児の数及び体重の減少、水腎、尿管拡張がみられたが、奇形の出現は認められなかった。

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

報告なし。

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

経口投与

マウスで120 mg/kg の6 ヶ月間経口投与により、再生不良性貧血や汎血球減少症など造血器に影響が現われ、生存期間の短縮がみられている。なお、この系統でみられた死亡の半数は投与後15 日までにみられ、骨髓機能の抑制により引き起こされた出血あるいは感染が死亡原因と考えられている。¹⁾

コ 許容濃度の設定

ACGIH、日本産業衛生学会とも許容濃度を勧告していない。^{3、5)}

参考 : ACGIH TLV-TWA:0.2mg/m³ (根拠 : 発がん) (コールタールピッチ揮発分のベンゼン可溶分)

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ¹⁾

分類	生物名	L(E)C50 (mg/L) (時間)：影響指標	NOEC (mg/L) (時間)：影響指標	GHS 分類
藻類	Selenastrum capricornutum (セレナストラム)	0.015(72-h)：増殖阻害		急性1 慢性1
	Chlamidomonas reinhardtii (クラミドモナス)	>4(72-h)：増殖阻害		
	Anabena Flosaquae (アナベナ)	>4(72-h)：増殖阻害		
	Scenedesmus acutus (セネデスマス)	0.005(72-h)：増殖阻害 ⁷⁾		
甲殻類	Daphnia pulex (ミジンコ)	0.005(96-h)：遊泳阻害		急性1 慢性1
	Daphnia magna (オオミジンコ)	0.04(24h)：遊泳阻害 ⁷⁾		
魚類	Oncorhynchus mykiss (ニジマス)	—	0.0024(36d)：生長阻 害 ⁷⁾	

イ 環境運命

分解性

好氣的：水圏環境での半減期= 875 日、土壌中での半減期=290 日が報告されている。単離菌を接種した土壌中では、8 日間で50～80%分解されたとの報告がある。¹⁾

非生物的

OH ラジカルとの反応性：OH ラジカルとの反応による半減期は21 時間と報告されている。

¹⁾

生物蓄積性 (BCF)：カキ；3,000、ニジマス；920、ブルーギル；2,657、オオミジンコ；1,000、ミジンコ；13,000 と報告されている。¹⁾

89. 物理的・化学的危険性⁶⁾

火災危険性：可燃性。

爆発危険性：情報なし

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：ニトロ誘導体、強酸化剤と反応する。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI））を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

149) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）

150) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html

- 151) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 152) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 153) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 154) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0104 (1989)、IPCS
- 155) 環境省 (H15) 化学物質の環境リスク評価、第2巻
- 156) IARC Monograph Vol.32、Supp.7(1987)
- 157) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 158) Air Quality Guidelines for Europe:Second Edition、WHO Regional Office for Europe,2000
http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4
- 159) Proposition 65, California EPA

有害性評価書

物質名：ベンゾ[e]フルオラセン

90. 化学物質の同定情報

名称：ベンゾ[e]フルオラセン (Benzo[e]fluoranthene)

別名：ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[e]アセフェナントリレン、2-3-ベンゾフルオランテン

化学式：C₂₀H₁₂

分子量：252.3

CAS 番号：205-99-2

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 536 号

91. 物理的・化学的性状¹⁾

外観：無色の結晶

オクタール/水分配係数 log Pow : 6.12

沸点：481°C

換算係数：

融点：168°C

1ppm=10.50mg/m³@20°C、10.32mg/m³@25°C

溶解性 (水、)：溶けない

1mg/m³=0.10ppm@20°C、0.10@25°C

92. 生産・輸入量、使用量、用途

用途：工業製品として作られる物ではない。

環境中では多環芳香族炭化水素 (PAH) の 1 成分として存在する。通常は有機物、特に化石燃料やタバコの不完全燃焼や分解で生じる。

93. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

報告なし

イ 皮膚腐食性/刺激性

報告なし

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

報告なし

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし

オ 生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

Mutation and other short-term tests ⁴⁾

Test	Organism/ assay	Exogenous metabolic system	Reported result	Comments	References
PROKARYOTES					
Mutation	Sulmonella typhimurium (his-/his+)	Aro-R-PMS	Negative	At 2 x 450 mg/kg bw, i.p.	Mossanda et al., (1979)
		Aro-R-PMS	Positive	At 100 µg/plate in strain TA100 at 7 nmol/plate in strain TA98	LaVoie et al. (1979) Hermann (1981)
<i>MAMMALIAN CELLS IN VIVO</i>					
Chromosome effects	Chinese hamster bone-marrow cells	—	Positive	At 100 nmol/ml	Roszinsky-Kocher et al., (1979)
	Sister chromatid exchange (aberrations)	—	Negative	Treated i.p. with 2 x 450 mg/kg bw	

カ 発がん性

動物研究³⁾

ベンゾ[b]フルオラセン (B[b]F) を、2 カ月 (用量 0.6 mg) の期間にわたって皮下注射した場合、肉腫を引き起こす作用を示す研究が 1964 年の Buu - Hoi による報告において言及されている。30 匹のラットのうち、18 匹が注射部位で肉腫を発生した。別の研究は B[b]F の肺移植について調査しており、肺肉腫と B[b]F 濃度との間における用量相関を明らかにした。

遺伝子毒性研究³⁾

B[b]F は B[b]F-9,10-diol ; B[b]F-1,2-diol ; B[b]F-11,12-diol ; 3-methyl B[b]F を含める複数の代謝産物とともに、サルモネラ菌 (Ames) 試験において突然変異誘発性であることが示された。これらの代謝産物は Aroclor 1254 を投与されたラットから得られたラット肝臓抽出液 (9000 g 上清) と共に B[b]F を培養することによって得られており、これらは in vivo では検出されない

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B : ヒトに対して発がん性があるかもしれない (1983)

ACGIH A2 : ヒトに対する発がん性が疑わしい物質 (2004)

NTP 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 (11th Report)

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料^{5,6)}には、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)はBaPの 0.1 倍相当であるとして 1.1×10^{-4} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と記載されている。

キ 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

報告なし

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

報告なし

ケ 許容濃度の設定

ACGIH (2004年)²⁾ 当該物質としての設定はない。
参考：TLV-TWA:0.2mg/m³(根拠：発がん) (コールタールピッチ揮発分のベンゼン可溶分)

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ
報告なし

イ 環境運命
報告なし

94. 物理的・化学的危険性¹⁾

- ア 火災危険性：情報なし
- イ 爆発危険性：情報なし
- ウ 物理的危険性：加熱すると、有毒なフュームを生じる。
- エ 化学的危険性：情報なし

備考

この有害性評価書は、主として“Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH”と“IARC Monographs Vol.32 (1983)”を原文のまま引用したものである。

引用文献

- 160) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0720 (1999)、IPCS
- 161) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 162) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996)、ACGIH
- 163) IARC Monographs Vol.32 (1983)
- 164) California EPA Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part 2 Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors p.110(2002)
- 165) California Cancer Potency Information Database (<http://www.oehha.ca.gov/ChemicalDB/>)

有害性評価書

物質名： 4,4'-メチレンジアニリン

95. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称： 4,4'-メチレンジアニリン

別 名： p, p'-ジアミノジフェニルメタン、4, 4'-ジアミノジフェニルメタン、
4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン、MDA

化学式： $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$

分子 量： 198.26

CAS 番号： 101-77-9

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 597 号

96. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ^{1), 15)}

外観：特徴的な臭気のある無色～淡黄色の薄片

密度： 0.5g/cm³

沸 点： 398～399°C (102kPa)

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧： 133 Pa (197°C)

蒸気密度 (空気=1)：

融 点： 91.5～92°C

凝固点：データなし

引火点 (C.C.)： 220°C

発火点： 500°C超

爆発限界 (容量%)：データなし

溶解性 (水)：溶けにくい

オクタール/水分配係数 log Pow: 1.6

換算係数：

1ppm=8.11 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.12ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：加熱や燃焼により分解し、アニリン、窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。弱塩基である。強酸化剤と激しく反応する。

97. 生産・輸入量/使用量/用途 ⁹⁾

生産量：経済産業省平成 16 年度実績調査報告 百～1 千ト未満

輸入量：

用途：

製造業者：

98. 発がん性データ

1. 動物への影響

経口投与

12週齢のB6C3F1マウス(雌雄各50匹)に4,4'-メチレンジアニリン(MDA)塩酸塩の、0%(0ppm)、0.015%(150ppm, mg/l)、0.03%(300ppm, mg/l)の濃度を103週間飲水投与した発がん試験で、300ppm群において雌雄ともに甲状腺ろ胞細胞腺腫が有意に増加していた(♂33%、♀26% : $p < 0.001$)。一方、0.03%群の雌では、2匹に甲状腺ろ胞細胞がんが認められた。さらに、0.03%群の雌に肝細胞腺腫(24%)が用量反応性を持って有意($p=0.01$)に増加していた。また、雄の0.015%以上の群(66% : $p < 0.001$)および雌の0.03%群(22% : $p=0.002$)において肝細胞がんの有意な発生増加が見られた⁵⁾。

6週齢のFisher 344/Nラット(雌雄各50匹)に、MDA塩酸塩の、0%(0ppm)、0.015%(150ppm, mg/l)、0.03%(300ppm, mg/l)の濃度を103週間飲水投与した発がん試験で、雌雄の0.03%群に甲状腺ろ胞細胞がんの発生が有意に増加した(雄14.6% : $p < 0.012$ 、雌35.4% : $p < 0.001$)。また、雄の0.03%群に肝臓腫瘍結節の有意な発生率増加が見られた(50% : $p < 0.001$)⁵⁾。

以上の結果から、F344ラットに対する経口投与によるLOAELは、150ppm(9mg/kg/日)である¹⁰⁾。

(2) ヒトへの影響

急性毒性の例

1965年に英国のエッピング地方で、運搬中に容器から流出したMDAで汚染された小麦粉で作られたパンを食べた84名に、黄疸患者が発生した。強い右上腹部痛が起こり、2~3日後に悪寒とともに黄疸と肝腫大が見られている。血液生化学的検査では、血清ビリルビン値、アルカリフォスファターゼ値軽度上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が著明に上昇している。発症2~3週後の肝生検では、門脈域の炎症と胆汁うっ滞が認められ、胆管炎は著しいものの肝細胞の障害は軽度であった。パンに含まれていたMDAは0.26%と推定された⁸⁾。

1966年~1972年の間に12名のMDA取り扱い男子労働者(20~36歳)に上腹部痛、悪寒、高熱、および黄疸を主症状とした急性中毒性肝炎が発生した。80°Cに暖められたエポキシ樹脂に粉状のMDA(10%含有)やその他の原料の練り込み作業をしており、曝露開始後1~2週間で発症した。気中濃度は0.1ppmで、布製の手袋を装着して取り扱っていたため経皮吸収による中毒と考えられた⁸⁾。

この他、急性中毒性肝炎の例として、エポキシ樹脂を壁に上塗りする作業従事者300名中6名に、また、MDA袋積み作業従事アルバイト学生2名に中毒性肝炎が発症している⁸⁾。

慢性毒性の例

1~12年間エポキシ樹脂を用いて床張り作業をしていた作業員6名中4名に急性肝炎が発症した。このうち2名が、数ヶ月後に再び同じ作業をしたところ再び肝炎を発症し、1か月後でも肝腫大が見られ、治癒が長引いた⁸⁾。

発がん性

エポキシ樹脂とアミン硬化剤を用いた作業に従事していた従業員で、1968年~1980年の間に従事していた白人男性で死亡原因の明らかな502人を調査対象とした。MDA曝露経験者179例のPMR分析で、大腸がん(観察値/期待値 7/3.1)、膀胱がん(観察値/期待値 3/0.80)、リンパ腫・細網肉腫(観察値/期待値 3/0.87)の有意な発生増加が見られ、PCMR(proportional cancer

mortality ratio)分析では、膀胱がんの発生だけが有意な増加であった。調査時の工場内気中濃度は最高0.46mg/m³であった⁸⁾。

この他にも7日間から2.5か月間曝露された従業員10人の内1人に、23年後に膀胱がんが発生したとの報告もある。いずれにしても発がんに関する報告は、他の物質との複合曝露の可能性があり、MDAと膀胱がんとの関連は明らかではない⁸⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

In vitro 試験

サルモネラ菌TA98, TA100, TA1535を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系を加えたときに陽性を示した。チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験でも、代謝活性化系を加えたときに陽性を示した。CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験およびラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験でも弱い陽性を示した。また、マウスリンフォーマ前進突然変異試験では、代謝活性化系を加えないときに弱い陽性を示した¹⁰⁾。

In vivo 試験

ラット肝臓を用いたアルカリ溶出試験において陽性を示した。また、マウス骨髄および末梢血を用いた小核試験、ラット肝臓を用いたDNAアルキル化試験、マウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験において弱い陽性を示した。しかし、マウス・ラット肝臓を用いた不定期DNA合成試験では陰性であった¹⁰⁾。

(4) 発がん性分類

- IARC : グループ 2B (人に対する発がん性が疑われる) ⁵⁾
- 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) ⁶⁾
- 産業衛生学会 : 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質) ⁷⁾
- ACGIH : A3 (動物発がん性物質であるが、ヒトの関連は不明) ²⁾
- EU Annex I : Carc. 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 : 発がん性区分2 (人に対する発がん性が疑われる)

(分類の根拠) : ACGIH (2001) でA3、IARC (1987) で2Bに分類されていることから、区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : 人に対する発がん性が疑われる。 ⁵⁾

根拠 : IARCにて2B

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : In vitro および in vivo の試験において、実施されたほとんどの試験で陽性または軽度陽性を示している。従って、MDAには遺伝毒性ありということで閾値なしと判断する。

(3) 閾値なしの場合の評価

根拠 : ユニットリスクの情報はカリフォルニアEPAを利用¹⁴⁾

Unit Risk Factor: $4.6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

計算 : $RL(10^{-4}) = 0.217 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($2.2 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3$, $2.6 \times 10^{-5} \text{ppm}$)

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL}(10^{-4}) &= 0.217 / (240/360 \times 10/20 \times 45/75) \\ &= 1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.1 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{m}^3, 1.3 \times 10^{-4} \text{ppm}) \end{aligned}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

根拠：動物試験で得られたLOAEL=150ppm(9mg/kg/day)¹⁰⁾

ラットに 103 週間飲水投与し、150ppm 以上の群の雌雄に脂肪肝、甲状腺ろ胞上皮細胞のう腫および過形成が見られたこと。

不確実性係数 UF = 1000 (種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL10)

計算：原報¹⁰⁾のLOAEL値 9mg/kg/dayを基に計算し、労働時間 8 時間および経口から吸入への補正を行った。

$$\begin{aligned} \text{評価レベル} &= 9(\text{mg}/\text{kg}/\text{日}) \times 60\text{kg}/10(\text{m}^3/\text{日}) \times 1/(1000 \times 240/360(\text{日})) \\ &= 0.08\text{mg}/\text{m}^3 (0.001\text{ppm}) \quad \cdots \text{参考値} \end{aligned}$$

6, 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.81mg/m³), (2006)²⁾

ACGIH 勧告要旨：

4,4'-メチレンジアニリン (MDA) への職業的曝露についてのTLV-TWAとして 0.1 ppm (0.81mg/m³)を勧告する。この値は、黄疸、肝炎、肝硬変、及び腫瘍形成を含む肝臓への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定した。MDAに対する皮膚接触とそれに続いて起きる経皮吸収が職業的曝露の主な経路であり、この経路の全身毒性に対する関与がSkin注意書きを付記した理由である。SEN注意書き、又はTLV-STEL提案のための十分な情報は入手できなかった。MDAに曝露した労働者に発がんの報告がないことが明らかになった。いくつかの試験所で、いくつかの曝露経路のラットでの発がん性はかなり確実である。従って、MDAに対してA3 (動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明) の注意書きを付記した。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

動物を用いた急性毒性試験では肝臓や腎臓への毒性作用が見られる。一方、ラットとマウスを用いた経口投与による発がん性試験では、300ppm(253.5mg/m³)群の雌雄に甲状腺ろ胞細胞腺腫や甲状腺上皮過形成が見られ、更に甲状腺のC細胞腺腫や甲状腺ろ胞細胞がんが発生した。マウスでは副腎褐色細胞腫、悪性リンパ腫も量反応性を持って有意に増加していた。以上のことからNTPはMDAが発がん物質であると認定した。

遺伝毒性に関しても、サルモネラ菌やマウスの骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では有意な増加を示した。しかし、ヒトリンパ球を用いた in vitro 試験では陰性であった。

ヒトでの事例では、MDA で汚染されたパンを食べて黄疸となった事故、その他の職業的な曝露によるものでも、黄疸の出現があり、MDA が肝障害を起こすこと、および皮膚吸収のあることが明らかである。

また、皮膚感作性のあることも報告されている。しかし、ヒトでのがんの発生に関する報告はいかなる場合(職業性、事故等)でも報告されていない。

MDA による作業環境曝露による疾病の発生や死亡率に関する報告では、作業環境濃度が 0.03~0.4ppm の範囲であれば何ら問題ないとのことである。以上のことから、TLV-TWA 値は 0.1ppm と

し、‘皮膚’の注意書きを付ける事が提案された。また、発がん性に関しては、ヒトでは不明だが、動物ではTLV値より高い濃度で明らかに発がん性があるが、変異原性もあることからA3とした。

日本産業衛生学会：0.4mg/m³（皮）⁸⁾

産衛学会勧告要旨：

MDAの毒性として問題になるのは肝毒性、皮膚への感作性および発がん性である。職業的曝露においては、気中濃度0.1ppmで急性肝炎が発生しているが、経皮吸収の関与が多であったとされている。

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、感作性物質として取り扱われるべきであると考えられる。

発がん性はラットおよびマウスにおいて確認されている。ヒトではNIOSHの調査で膀胱がんによる死亡の増加が報告されているが、その証拠が十分とは言い難い。IARCはヒトの発がん性に関する報告はないとして2Bに分類している。

以上のことから、肝障害に対する許容濃度として0.4mg/m³を提案する。皮膚吸収が大きいことから（皮）を付記するとともに、感作性物質と明記する。また、MDAは発がん物質の第2群Bに分類されている。

産衛学会勧告設定における有害性の評価について：

4,4'-メチレンジアニリン(MDA)は、齧歯類では明らかに発がん性が報告されているが、ヒトでの発がん性に関しては、膀胱がんの疑いがあるものの複合曝露の疑いはぬぐい去れない。ヒトの曝露では肝毒性が明らかであり、また、皮膚感作性もある。

作業環境中の濃度に関する報告から、動物での発がん性の濃度よりはずっと低い0.03~0.4ppmの範囲であれば何ら問題ないことから、TLV-TWA値は0.1ppmとしている。

IARCは動物試験結果および変異原性結果から発がん性については2Bとし、日本産業衛生学会でも第2群Bとしている。いずれも皮膚感作性ありとしている。

引用文献

- 166) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1111 (1999年) IPCS
- 167) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 168) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 169) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 170) IARC Monograph Vol.39 (1986), IARC
- 171) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition “4,4'-methylenediamine and its Dihydrochloride salt”
- 172) European Commission, ECB : IUCLID Database “4,4'-methylenedianiline”
- 173) 産業衛生学会編「許容濃度提案理由集 増補版 1994-2004」p196-199.
- 174) 経済産業省平成16年度製造・輸入実績調査
- 175) 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE)：「有害性評価書」
- 176) DFG : MAK Value Documentations Vol.7, p36-57
- 177) (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
- 178) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC

- 179) Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors
May 2005, California EPA.
- 15) European Commission, ECB – IUCLID Database “4,4'-methylenedianiline” (2000)

有害性評価書

物質名：2-メトキシ-5-メチルアニリン

99. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：2-メトキシ-5-メチルアニリン

別 名：p-クレシジン

化 学 式：CH₃OC₆H₃(CH₃)NH₂

分 子 量：137.18

CAS 番号：120-71-8

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600号

100. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外 観：白色の結晶

比 重 (水=1)：データなし

沸 点：235°C

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：1.4 Pa (25°C)

蒸気密度 (空気=1)：データなし

融 点：51.5°C

凝固点：データなし

引火点：111°C

発火点：450°C

爆発限界 (容量%)：データなし

溶解性 (水)：溶けにくい

オクターブ水分配係数 log Pow：1.67

換算係数：

1ppm=5.61mg/m³@25°C

1mg/m³=0.18ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、窒素酸化物を含む有毒で刺激性のフュームを生じる。
強力な酸化剤と反応する。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

101. 生産・輸入量/使用量/用途

生産量：

輸入量：

用 途：

製造業者：

102. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露、

吸入による発がん性および急性毒性に関するデータが報告されていないため、吸入暴露による発がん性は評価できない。

経口投与

経口投与による実験動物における発がん性試験の報告がいくつかある。

6週齢 B6C3F マウス雌雄各 50 匹/群を対象に、2-メトキシ-5-メチルアニリン混餌投与による発がん性試験を行った。対照は同マウス雌雄各 50 匹である。

投与量は、雌雄とも低用量（はじめの 21 週間 5000 mg/kg 食餌、続く 83 週間 1500 mg/kg 食餌）と高用量（はじめの 21 週間 10000 mg/kg 食餌、続く 83 週間 3000 mg/kg 食餌）を 2 年間投与した。ただし、高用量オスは、エンドポイントのため 92 週間で投与終了した。

投与群において、用量依存性に膀胱扁平上皮がん（一部移行上皮がんを含む）が発生した（ $P<0.001$ ）。発生率はオスでは対照群 0/50 に対し、低容量群 40/42（ $P<0.001$ ）、高用量群 31/31（ $P<0.001$ ）、メスでは対照群 0/45 に対し、低用量群 41/46（ $P<0.001$ ）、高用量群 44/46（ $P<0.001$ ）であった。肺と腹腔に複数の転移巣が認められた。少数であるが、膀胱肉腫も認められた。

膀胱以外では、鼻腔内悪性腫瘍を認めた。発生率はオスで対照群 0/50 に対し、低用量群 2/47、高用量群 1/41、メスでは対照群 0/47 に対し、低用量群 0/47、高用量群 1/48 であった。その他、メスのみで肝細胞がんおよび肝細胞腺腫（良性）も発生した。その頻度は、対照群 0/45 に対し、低用量群 14（13 が肝細胞がん）/44（ $P<0.001$ ）、高用量 6（全例肝細胞がん）/40（ $P=0.009$ ）であった。低容量群に発生した肝細胞がん中 1 例が肺転移した（National Cancer Institute, 1979）^{3),4),6)}。

マウスにおける 2-メトキシ-5-メチルアニリン経口投与の発がん性 TDL₀ は 355 gm/kg/92 week と記載されている（National Cancer Institute, 1979）⁶⁾。

Fischer 344 種 6 週齢ラット、雌雄各 50 匹/群を対象とした発がん性試験も行われている。対照は同ラット雌雄各 50 匹である。投与量は、雌雄とも低用量（5000 mg/kg 食餌）と高用量（10000 mg/kg 食餌）を 2 年間投与した。投与群において、用量依存傾向を持って膀胱移行上皮がんが発生した。発生率はオスでは対照群 0/48 に対し、低容量群 16/48、高用量群 41/47、メスでは対照群 0/47 に対し、低用量群 31/49、高用量群 41/46 であった。その他、膀胱乳頭腫（良性）も発生した。頻度はオスで対照 0/48 に対し、低容量群 14/48、高用量群 3/47、メスでは対照群 0/47 に対し、低用量群 6/49、高用量群 2/46 であった。少数であったが、平滑筋肉腫を認めた例もあった。腫瘍性病変ではないが、悪性腫瘍を発生しなかった投与群のほとんどで膀胱上皮過形成を認めた。膀胱以外では、嗅神経芽細胞腫が発生した。発生率はオスで対照群 0/48 に対し低用量群 1/50、高用量群 21/47（ $P<0.001$ ）、メスでは対照群 0/50 に対し、低用量群 0/50、高用量群 11/49（ $P<0.001$ ）であった。ごく少数ではあるが、その他の鼻腔悪性腫瘍、鼻上皮過形成も認めた。肝細胞がん、肝胆管がん、その他の肝腫瘍もオスで対照群 0/48 に対し、低用量群 13/49（ $P<0.001$ ）、高用量群 2/46、メスで対照群 0/50 に比して、低用量群 4/48、高用量群 0/48 の頻度で発生した（National Cancer Institute, 1979）^{3) 4) 6)}。

ラットにおける 2-メトキシ-5-メチルアニリン経口投与の発がん性 TDL₀ は 364 gm/kg/2 year と記載されている（National Cancer Institute, 1979）⁶⁾。

経口投与急性毒性として、ラットの LD₅₀ は 1450 mg/kg 体重 と報告されている（Lewis & Tatken, 1979）^{3) 8)}。

B6C3F マウスおよび Fischer 344 ラット雌雄を対象とした長期混餌経口投与試験では、マウスで 0.5% 2-メトキシ-5-メチルアニリン含有混餌、ラットで 1% 2-メトキシ-5-メチルアニリン含有混餌程度の低用量でも、有意な体重増加抑制が認められた。さらに、長期混餌経口投与でラットにおける膀胱上皮過形成と鼻腔上皮過形成を認めた。また、マウスでは水腎症、子宮嚢胞性過形成、脾臓障

害を認めた(National Cancer Institute, 1979) ³⁾。

(2) ヒトへの影響

ヒトを対象とした研究は、症例報告、疫学研究ともに認められない³⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

In vitro 試験

ネズミチフス菌TA1538、TA98、TA100株を用いたエイムス試験において、代謝賦活後突然変異を認めた(Rosenkranz & McCoy, 1981)³⁾。ネズミチフス菌によるエイムス試験の突然変異は、2-メトキシ-5-メチルアニリン総量 62500ngで起こると報告されている⁶⁾。大腸菌を用いた変異原性試験では2-メトキシ-5-メチルアニリン 2mg/プレート濃度で突然変異を認めた。

ラット胚細胞を用いた形質転換試験では31 μg/プレート濃度で、マウス線維芽細胞を用いた形質転換試験では5mg/L/21日投与で形質転換を認めた⁶⁾。しかし、マウス赤血球を用いた小核試験では陰性であった⁸⁾。

In vivo 試験

マウスに595mg/kgの2-メトキシ-5-メチルアニリンを投与したところ、DNA損傷を確認した⁶⁾。

(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) ³⁾

NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質) ⁴⁾

産業衛生学会 : 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質) ⁵⁾

EU Annex I : Carc. 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) : EUでカテゴリー2 (評価時期は不明、EU-Annex I, 2006)に分類されているが、IARCでグループ2B (IARC Suppl.7, 1987)、日本産業衛生学会で2B (1991年提案、産衛学会勧告, 2006)、NTPでR (NTP RoC 11th, 2005)に分類されていることから、評価時期の明らかでないIARC、日本産業衛生学会、NTPの評価に基づいて区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : 人に対する発がん性が疑われる。

ヒト : ヒトでの発がん性を示すデータはない。

動物 : 経口投与でマウス、ラットの雌雄に膀胱がんを発生させた。またラット雌雄に嗅神経芽細胞腫、オスラットに肝臓腫瘍を発生させた。さらにオスマウスに鼻腔腫瘍、メスマウスに肝細胞がんを発生させた^{3), 4), 6)}。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : エイムス試験、その他の突然変異試験、形質転換試験など各種変異原性試験陽性で、DNA

損傷作用も有するため、遺伝子障害性を有すると考えられる^{3), 6)}。

(3) 閾値なしの場合の評価

根拠：California EPA¹⁰⁾

$$\begin{aligned}\text{Unit Risk} &= 4.30\text{E-}05 (\mu\text{ g/m}^3)^{-1}, \text{ Slope Factor} = 1.50\text{E-}01 (\text{mg/kg-day})^{-1} \\ \text{労働補正UR (10}^{-4}) &= 1/0.43 / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) \mu\text{g/m}^3 \\ &= 11.7 \mu\text{ g/m}^3 \quad (1.2 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3, 2.1 \times 10^{-3} \text{ ppm})\end{aligned}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価

これまでの発がん性に関する研究で、NOAEL, LOAEL が求められない。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：設定なし

日本産業衛生学会：設定なし

DFG MAK：設定なし

引用文献

- 180) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1180 (2005年) IPCS
- 181) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 182) IARC Monograph Vol.27 (1982), IARC
- 183) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition “p-Cresidine”
- 184) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 185) NIOSH : RTECS (CD版 2007-2)
- 186) DFG : MAK Value Documentations (Vol.6, p135, 1995)
- 187) (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
- 188) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 10) California EPA “Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical support document for Describing available Cancer Potency Factors” (2005)

有害性評価書

物質名：リン化インジウム

103. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：リン化インジウム

別 名：インジウムリン

化 学 式：InP

分 子 量：145.79

CAS 番号：22398-80-7

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 58 号

104. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ⁸⁾

外 観：灰白色の金属光沢のある結晶

比 重 (水=1)：4.81 (25°C)

沸 点：データなし

融 点：1,070°C

蒸留範囲：データなし

蒸気圧： kPa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：データなし

凝固点：データなし

引火点 (O.C.)：データなし

発火点：データなし

爆発限界 (容量%)：データなし

溶解性 (水)：情報なし

オクターブ水分配係数：データなし

換算係数：

1ppm=5.96mg/m³@25°C

1mg/m³=0.17ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ⁸⁾

ア 火災危険性：イオウとの混合物を加熱すると発火する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：湿った空气中でゆっくり酸化される。350°Cで臭化第 2 水銀と激しく反応する。

105. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量：平成 14 年 1 トン

輸入量：

用 途：InP 単結晶の原料

製造業者：日亜化学工業

106. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

アメリカの National Toxicology Program が行った InP の吸入ばく露実験 (2001) ⁵⁾ において発がん性が確認されている。雌雄のラットおよびマウスを用いて InP (平均粒子径; 1.2 μm) の 1 日 6 時

間、週5日間の吸入ばく露を行った。InPの0.03 mg/m³のばく露濃度では2年間、0.1 mg/m³および0.3 mg/m³のばく露濃度では22週間（ラット）および21週間（マウス）吸入ばく露を行い、その後は実験終了時（ばく露開始より105週）まで清浄空気下で飼育した。各ばく露群で肺腫瘍発生が観察された。肺腺腫または腺がん担腫瘍動物発生率は、ラットのオスでは対照群：14%、0.03 mg/m³群：44%、0.1 mg/m³群：60%、0.3 mg/m³群：70%、であり、ラットのメスでは対照群：2%、0.03 mg/m³群：20%、0.1 mg/m³群：12%、0.3 mg/m³群：52%、マウスのオスでは対照群：12%、0.03 mg/m³群：30%、0.1 mg/m³群：44%、0.3 mg/m³群：26%、マウスのメスでは対照群：8%、0.03 mg/m³群：22%、0.1 mg/m³群：30%、0.3 mg/m³群：28%であった。一方、肺腺腫と腺がんに加えてラットのオスでのみ0.3 mg/m³群で扁平上皮がんの発生（発生率：8%）が認められている。ラットでは最低ばく露濃度の0.03 mg/m³群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加し、量-依存性に発生率は増加し、特に雄では顕著であった。同様に、雌雄のマウスにおいても肺腺腫と腺がんの発生率が最低ばく露濃度の0.03 mg/m³群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加したが、ラットに比べて肺腫瘍発生率には明らかな量-依存性の関係を認めなかった。肺以外の臓器では、ラットの副腎とマウスの肝臓において対照群と比べて有意な腫瘍発生の増加が認められた。腫瘍以外の肺の病変は、ラットおよびマウスの各群で上皮細胞の異型増生、持続性炎症、間質の線維性増殖、上皮細胞の増殖が観察されている。さらに、ラットおよびマウスの吸入ばく露実験におけるInPの発がん性のメカニズムに関しては、InPが肺内に長期にわたって貯留することによって炎症が慢性的に持続し、そのために酸化ストレス、DNA傷害を引き起こし、肺胞・細気管支上皮の増生から肺がんへと進展すると推測されている。

ハムスターを用いたInPの気管内投与による慢性実験は行われているが、約2年間の観察では肺腫瘍発生は観察されていない。InPの吸入ばく露、気管内投与以外の投与方法による発がん性の報告は見当たらない。

(2) ヒトへの影響

- ・ヒトへのInPのばく露とがん発生との関係についての研究報告は見当たらない。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・National Toxicology ProgramによるInPの14週間吸入ばく露実験（2001）⁵⁾において雌雄のマウスの末梢血を用いた小核試験では陰性成績であった。その他の変異原性、遺伝毒性研究報告は見当たらない。

(4) 発がん性分類

- IARC : 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）⁴⁾
- NTP 11th : 設定なし
- 産業衛生学会 : 設定なし
- DFG MAK : Carc. Cat. 2
- GHS モデル分類 : (インジウム : 分類できない)

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：人に対しておそらく発がん性がある。

IARCではInPとしての発がん性はグループ2Aと分類した。

(2) 閾値の有無判定：閾値あり

根拠：in vivo における小核試験では陰性結果であり、吸入曝露実験では肺の持続的な炎症反応の結果、肺胞・細気管支上皮が増生し、肺がん進展すると考えられる。

(3) 仮に閾値なしとした場合の評価

ユニットリスクに関する情報がなく評価は出来ない。

(4) 仮に閾値があるとした場合の評価

今までの発がん性にかかわる動物実験結果からはNOAELが求められない。従って、評価レベルの算出は困難と考えられる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³, as In (2006)²⁾

ACGIH 勧告要旨：

インジウム及びその化合物への職業ばく露についてTLV-TWAとして0.1mg/m³（インジウムとして）を勧告する。この値は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定する。毒性反応の程度と性質は個々のインジウム化合物によって固有である。経皮吸収性、感作性、発がん性の表記及びSTEL提案のための十分な情報は入手できなかった。

3)

ACGIH勧告の根拠として重点を置いているのが酸化インジウムの吸入ばく露実験である。ラットを用いて、酸化インジウムを24~97 mg/m³の濃度で、連日吸入ばく露し、合計224時間ばく露を行った。ラットの肺において、広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。これらの障害は肺胞壁が紡錘形細胞や他の形態の細胞に置き換わっているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了12週間においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。酸化インジウムの粉塵の吸入によって肺からの酸化インジウムのクリアランスが減少し、肺胞蛋白症に類似した特異的な病像引き起こされた⁶⁾。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

酸化インジウムの吸入ばく露実験においてばく露時間が連日吸入曝露で224時間であることより、1日8時間、28日間のばく露が推測される。ばく露終了12週間観察している事より、吸入開始から観察終了まで16週間であると考えられる。ばく露期間および観察期間中は蛋白症様の病変が観察されたが、線維化への進展はなかった。

日本産業衛生学会：生物学的許容値：

血清中インジウム濃度 3 μg/Lの勧告が提案された(2007)⁷⁾が、許容濃度の勧告は行われなかった。

引用文献

- 189) 「15107の化学商品」化学工業日報社（2007年）
- 190) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2006）、ACGIH
- 191) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2001）
“Indium and compounds” ACGIH
- 192) IARC Monograph Vol.86（2006）、IARC
- 193) National toxicology program: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), NTP TR 499, U.S. Department of health and human services, Public Health Service, National Institute of Health, 2001
- 194) Leach, L.J., Scott, J.K., Armstrong, R.D. et al. : The inhalation toxicity of indium sesquioxide in the rat. Atomic Energy Project Report No. UR-590. University of Rochester, Rochester, NY, 1961.
- 195) 「許容濃度の勧告（2007年度）」産業衛生学雑誌 49巻、4号、196-202（2007）
- 196) HSDB on STN, Last Rev. Aug. 29. 2003.

有害性評価書

物質名：りん酸トリス (2,3-ジブロモプロピル)

107. 化学物質の同定情報

名称：りん酸トリス (2,3-ジブロモプロピル) (Tris(2,3-dibromopropyl)Phosphate)

別名：トリス (2,3-ジブロモプロピル) ホスフェート、Tris(2,3-dibromopropyl)phosphoric acid ester、phosphoric acid, tris(2,3-dibromopropyl)ester、Tris(dibromopropyl)phosphate

化学式：C₉H₁₅Br₆O₄P

分子量：697.61

CAS 番号：126-72-7

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 624 号

108. 物理的・化学的性状⁶⁾

外観：無色粘ちよう液体

融点、°C：5.5

比重 (水=1)：2.27

引火点、°C：>110

沸点、°C：沸点以下 200°C で分解する

オクターブ水分配係数 log Pow：4.29

蒸気圧、Pa：0.019 (25°C)

溶解性：0.063g/水100ml(20°C)

換算係数：1ppm=29.03°C@20°C、28.25@25°C

1mg/m³=0.03@20°C、0.04@25°C

109. 生産・輸入量、使用量、用途

りん酸トリス(2,3-ジブロモプロピル) (TBPP)は、1950年頃に最初に製造され、市販品の生産は1959年に報告されている。1975年における米国でのTBPPの生産は、4,100~5,400トンの間と推算されている。わかっている範囲では、現在、TBPPは世界において織物中の難燃剤としては生産・使用されておらず、他の目的のために重合体に添加されている。TBPPは、特に幼児の寝巻でセルローズ(繊維素)、トリアセテートおよびポリエステル生地の重要な難燃剤であったが、これらの使用は欧州の数カ国、米国(1977)、日本(1978)においては禁止された。¹⁾

TBPPは、織物の内部と表面の両方に存在する。それが繊維内部にある場合には、溶媒では抽出できないため、経皮吸収はないであろう。しかし、それが繊維の表面にある場合には、洗濯中に、また、酢酸、その他の溶媒、唾液により抽出され経皮吸収が起こる。この場合には、TBPP処理製品の使用およびまたは洗濯中に、繊維表面からのTBPPの実質的な消失が起こり、環境を汚染するであろう。さらに、環境内へのTBPPの放出は、繊維処理工場およびTBPP含有の固形廃棄物の最終処分からも報告されている。¹⁾

本物質の主な用途は、プラスチックや合成繊維の難燃剤である。しかし、発がん性の疑いにより米国では、1977年に使用が禁止されており、わが国でも、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により、繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン、床敷物での使用が禁止されている。⁷⁾

110. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性（致死性）

TBPPの急性および短期経口毒性および急性経皮毒性は低い。ラットでの経口LD₅₀ (50%致死量)は >2g/kg体重、ウサギの経皮LD₅₀は >8g/kg体重である。広範の腎病変(近位の腎細管細胞の壊死)は、オス・ラットにおけるTBPP100mg/kg体重の単回腹腔内注射後に認められた。¹⁾

経口	ラット	LD50	810 mg/kg ⁷⁾
	マウス	LD50	6,800 mg/kg ⁷⁾
	マウス	LD50	1,149 mg/kg ⁷⁾
経皮	ウサギ	LD50	> 8,000 mg/kg ⁷⁾

イ 皮膚腐食性／刺激性

TBPPの1.1gあるいは0.22gの用量では、ウサギの皮膚および眼への刺激は認められず、モルモットにおいては皮膚感作(訳者注:過敏状態の誘発)は見られなかった。¹⁾

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。⁷⁾

ヒトへの影響

TBPPのヒトへの影響について入手し得るデータは限られている。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

TBPPの1.1gあるいは0.22gの用量では、ウサギの皮膚および眼への刺激は認められず、モルモットにおいては皮膚感作(訳者注:過敏状態の誘発)は見られなかった。¹⁾

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。⁷⁾

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

TBPPの1.1gあるいは0.22gの用量では、ウサギの皮膚および眼への刺激は認められず、モルモットにおいては皮膚感作(訳者注:過敏状態の誘発)は見られなかった。¹⁾

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。⁷⁾

ヒトへの影響

TBPPのヒトにおける皮膚感作の可能性については少数の試験が行われた。これらの試験結果は、TBPPの皮膚感作性は低く、刺激作用はないことを示唆したが、純品のTBPPに強い感作反応を示した人々では、TBPP処理した生地にはばく露された場合にも反応した。¹⁾

ボランティア52人を対象としたパッチテストでは、50人が陰性で、2人が陽性(痒み、じんま疹)であった。しかし、陽性であった2人に1ヵ月後に再度テストを実施したところ、2人とも影響はみられなかった。欧州7ヶ国の1,103人のボランティアを対象としたパッチテスト(5%溶液)では、陽性反応は2人だけであった。⁷⁾

本物質の100%溶液で24人中8人のボランティアが感作反応を示し、20%溶液では25人中2人が感作された。また、20%溶液に感作反応を示したボランティアでは本物質で処理した生地に対する反応もみられたが、その反応は生地(基質)の種類で異なった。感作の程度は繊維表面の薬剤の吸収

率に依存するように思われ、生地の種類や難燃処理方法で異なり、洗濯は生地表面の濃度を減少させた。⁷⁾

オ 生殖細胞変異原性

キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) による研究では、TBPPは雄性生殖細胞および成熟体のオスにおいて伴性劣性致死の増加を示し、相互転座が誘発された。TBPPはw/w⁺眼モザイク試験において強い陽性反応を示した。¹⁾

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

TBPPを投与されたラットにおいては、種々の臓器において、広範のDNA損傷が見出されている。*In vitro*において、TBPPはヒトのKB細胞においてDNAストランドの破損を誘発することが示された。また、ラットの肝細胞において不定期DNA合成を誘発したが、ヒトの包皮上皮細胞では認められなかった。¹⁾

TBPPは、サルモネラチフィウム菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた数種の試験、特に塩基対置換の株で、代謝活性化の有無いずれの場合にも、変異原性を示した。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた遺伝子の正突然変異試験では、代謝活性の有無いずれの場合でも陰性を示した。しかし、フェノバルビタールにより前処理を受けたラットの肝ミクロソームの存在下では、陽性の影響が得られた。マウスのリンパ腫細胞(遺伝子座L5178YTK)の場合には、弱い陽性の影響が示された。¹⁾

TBPP誘発の変異原性および/または遺伝毒性に含まれるメカニズムの解明を指向して、いくつかの研究が実施された。TBPPの細菌変異原性は、ミクロソームのモノオキシゲナーゼ系により媒介される。TBPPはNADPHおよび酸素に依存する反応中でチトクロームP450により活性化される。フェノバルビタールあるいはPCBs処理した動物の肝臓から調製されたミクロソームは変異原性を増強する。モノ-およびビス-(2,3-ジプロモプロピル)リン酸塩の変異原性はTBPPよりも弱い。*In vitro*研究では、TBPP分子のC3の部位の酸化によって、DNAとも結合する強力な直接変異原性物質である2-プロモアクロレインが生成することを示した。¹⁾

サルモネラチフィウム菌 (*Salmonella typhimurium*) TA100に変異原性を示す代謝生成物へのTBPPの生物学的活性化において、動物種間の差異が報告されている。マウスからの肝ミクロソームは、モルモット、ハムスター、ラットのものよりも作用は強い。¹⁾

C3H/10T1/2細胞を用いた3件の細胞形質転換の研究が実施された。1件の研究では陽性の影響が認められたが、他の2件の結果は陰性であった。¹⁾

TBPPについて、マウスおよびラットへの経口投与、メス・マウスへの皮膚塗布による長期試験が行われた。マウスへの経口投与後には、TBPPは、両性の動物において前胃と肺に腫瘍を、メスでは良性・悪性の肝腫瘍、オスでは良性・悪性の腎腫瘍を発生させた。ラットでは、TBPPはオスに良性・悪性の腎腫瘍を、またメスには良性の腎腫瘍を発生させた。メス・マウスへの皮膚塗布後には、皮膚、肺、前胃、口腔に腫瘍を発生させた。これらの実験から、TBPPはマウスおよびラットに対して発がんを起し得る、と結論づけることができる。¹⁾

TBPPの代謝生成物のBBPPを経口的にラットに与えた場合、両性の消化管に腫瘍が発生した。腫瘍には、舌部、食道、前胃の乳頭腫と腺がん、腸の腺がん、肝細胞の腺腫とがん腫が含まれることを見出した。¹⁾

TBPPの別の代謝産物のDBTが皮膚塗布によりラットとマウスで試験された。オス・ラットでは、皮

膚、鼻部、口腔内粘膜、食道、前胃、小腸、大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓、鞘膜、脾臓における新生物(訳者注:腫瘍のような異常組織の発生)の発生率が増加した。メス・ラットでは、皮膚、鼻部、口腔内粘膜、食道、前胃、小腸、大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓、陰核腺、乳腺における新生物の発生率の増加が見られた。オス・マウスでは、皮膚、前胃、肝臓、肺において、またメス・マウスでは皮膚、前胃において、新生物の発生が増加した。¹⁾

in vitro 試験系では、代謝活性化系の存在下でネズミチフス菌、チャイニーズハムスター肺細胞で遺伝子突然変異を誘発し、非存在下でマウス細胞 (C3H 10T1/2) 及びシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で細胞形質転換を誘発した。チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) では代謝活性化系の有無によらず姉妹染色分体交換を誘発した。⁷⁾

in vivo 試験系では、マウス骨髄細胞及びラット肝細胞 で小核、トランスジェニックマウスの腎細胞で遺伝子突然変異、ショウジョウバエで体細胞変換、伴性劣性致死突然変異及び染色体異数性を誘発した。⁷⁾

また、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系で、タンパク質やDNA との共有結合 及びDNA 鎖切断を誘発した。⁷⁾

TBPP は、チャイニーズハムスターV79 細胞における姉妹染色分体交換(SCEs)の数を増加させたが、チャイニーズハムスター細胞、マウス骨髄細胞、ヒトの培養リンパ細胞では染色体異常は誘発されなかった。ヒトの線維芽細胞二倍体(HE2144 系統)では、代謝活性のない場合、SCEs は認められたが染色体異常は見出されなかった。しかし、チャイニーズハムスター細胞系統(CHL)を用いた *in vitro* の染色体異常試験では、TBPP は陽性を示した。

チャイニーズハムスターの骨髄細胞における小核試験では、TBPPは陽性の結果が得られた。マウスを用いた他の小核試験は、弱い陽性を示した。¹⁾

カ 発がん性

1. 経口投与

IARC(国際がん研究機関)は、1979年、TBPPはマウスおよびラットにおいて発がん性を示す十分な証拠が存在する、との結論を下した。ヒトについての十分なデータは存在しないため、TBPPはヒトに発がんリスクをもたらすと見なすのは、実際目的のためには合理的である(IARC,1979)。1987年、短期試験において、オス・ラットの結腸腫瘍が報告された。IARCによる総合的な評価は、TBPPはヒトに対しておそらく発がん性を示す(probably carcinogenic to humans)(グループ2A)、とされた(IARC,1987)。¹⁾

B6C3F1 マウス雌雄各50匹を1群とし、雄に0、59、120 mg/kg/day、雌に0、64、130 mg/kg/day を2年間混餌投与した結果、雄では59 mg/kg/day 以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、肺の腺腫及びびがん、120 mg/kg/day 群で尿細管細胞腺腫及びび腺がんの発生率に有意な増加を認め、雌では64 mg/kg/day 以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、肝臓の腺腫及びびがん、130 mg/kg/day 群で肺の腺腫及びびがんの発生率に有意な増加を認めた。この結果から、米国カリフォルニア州EPA は、下記に示した雄の尿細管細胞腺腫及びび腺がんの発生率に線形化多段階モデルを適用し、スロープファクターを 2.3×10^{-6} (mg/kg/day)と算出している。⁷⁾

雄マウス：経口投与量 mg/kg/day	0	59	120
尿細管細胞腺腫・腺がん	0/54	4/50	14/49

Fischer 344 ラット雌雄各55匹を1群とし、雄で0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌で0、2.5、5.0

mg/kg/day を2年間混餌投与した結果、雄の2.0 mg/kg/day 以上の群及び雌の5.0 mg/kg/day 群で、尿細管細胞腺腫及び腺がんの発生率に有意な増加を認めた。⁷⁾

ヒトへの影響

米国の化学工場で1935年から1976年の間に本物質を含む種々の臭素化合物やDDTのばく露を受けた白人男性労働者3,579人を対象とした疫学調査の結果、本物質のばく露を受けたと推定される628人のうち36人(期待値35人)が死亡しており、米国白人男性人口から求めた標準化死亡比(SMR)は1.03(95%信頼区間0.72~1.43)であった。また、このうちがんによる死亡は7人(期待値6.6人)で、SMRは1.05(同0.42~2.17)であり、死亡率の有意な上昇はなかった。⁷⁾ 本物質はヒトに対する発がん性は不適切な証拠しかないが、実験動物に対する発がん性は十分な証拠があり、哺乳類の*in vivo*, *in vitro*の広範な遺伝毒性試験で一貫して活性があることも踏まえ、恐らくヒト発がん性物質である(2A)と判断した。¹⁰⁾

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹¹⁾にはNTP TR-76¹²⁾の試験結果に基づきNSRL*=0.3[μ g/day](経口)と記載されている。

(*NSRL : No Significant Risk Level ; 生涯ばく露により10⁵人に1人のがん誘発が予測される1日ばく露量)

発がん性評価

IARC 2A : ヒトに対しておそらく発がん性がある²⁾

日本産業衛生学会 : 2A : ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠がより十分な物質³⁾

NTP R : ヒトの発がん物質と合理的に考えられる物質⁴⁾

キ 生殖毒性

ウサギによる90日の試験において、2.27g/kg体重/週の皮膚塗布は、腎臓の変化、精巣の萎縮、精液形成欠如を生じさせた。¹⁾

2件の催奇形性実験がラットについて実施されている。125mg/kg体重以下の投与量の試験において催奇形性は認められなかった。他の200mg/kg体重の用量を用いた実験では、胎児に骨格の奇形の有意の増加が観察され、50および100mg/kg体重の投与では、生育性指標の有意の低下が見られた。報告者は、この観察された影響は母体毒性から生じた、との結論を下した。¹⁾

Sprague-Dawley ラット雌30匹を1群とし、0、250、1,000 mg/kg/day を妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した結果、母ラットで死亡率の増加がみられ、各群の死亡率はそれぞれ0、10、100%であり、1,000 mg/kg/day 群では妊娠9~11日目に死亡した。⁷⁾

Sprague-Dawley ラット雌30匹を1群とし、0、5、25、125 mg/kg/day を妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した結果、125 mg/kg/day 群の母ラットで有意な体重増加の抑制を認めたが、黄体数、着床数、胎子の早期・後期死亡、体重、頭殿長に影響はみられず、さらに吸収胚の発生率、胎子の生存率、着床前胚損失率も投与に関連した変化を示さなかった。また、軟組織及び骨格で変異がみられたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった。この結果から、NOAELは125

mg/kg/day であった。⁷⁾

Wistar ラット雌 (匹数不明) に0、25、50、100、200 mg/kg/day を妊娠7日目から15日目まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の胎仔で骨格変異の発生率に有意な増加を認めた。また、50、100 mg/kg/day 群で生存率の有意な低下を認めたが、200 mg/kg/day 群で生存率に影響はなく、哺育率、10 週後の生存率にも影響はなかった。母ラットでは200mg/kg/day 群で著しい体重増加の抑制がみられた。この結果から、NOEL は100mg/kg/day であった。⁷⁾

Sprague-Dawley ラット雄6匹を1群とし、0、0.4、0.9、1.8、3.5、7.1、14.2、28.4、56.8、113.5 mg をプロピレングリコールに添加して72日間 (3回/週) 腹腔内投与した結果 (対照群はプロピレングリコール投与または未処理)、28.4 mg 以上の群で用量に依存した有意な重量減少を睾丸、副睾丸、前立腺及び精嚢で認め、睾丸での精子生産、副睾丸での精子貯蔵及び精子の運動性に減少がみられ、睾丸の組織検査で精細管への影響を認めた。影響のみられた精細管には生殖細胞がほとんどなく、睾丸の間質ではマクロファージの食作用が活性化されたように思われた。ライディヒ細胞は正常であった。なお、本物質はテストステロンの血清中濃度や睾丸での分泌能に有意な影響を示さなかった。⁷⁾

オ) B6C3F1 マウス雄12~15匹を1群とし、0、400、600、800、1,000 mg/kg/day を5日間腹腔内投与した結果、400 mg/kg/day 以上の群で精子奇形の発生率に有意な増加を認め、800mg/kg/day 以上の群で著しかった。⁷⁾

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

TBPPの急性および短期経口毒性および急性経皮毒性は低い。ラットでの経口LD₅₀ (50%致死量)は>2g/kg体重、ウサギの経皮LD₅₀は>8g/kg体重である。広範の腎病変 (近位の腎細管細胞の壊死)は、オス・ラットにおけるTBPP100mg/kg体重の単回腹腔内注射後に認められた。¹⁾

本物質は胃腸を刺激し、吐き気、嘔吐、頭痛、眩暈、中枢神経系の抑制を生じ、大量のばく露では睾丸萎縮、肺疾患、腎臓障害、肝臓障害を引き起こすことがある。⁷⁾

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

(1) 経口投与

ラットにおけるTBPPの4週間および90日の経口毒性試験 (強制経口投与法あるいは食餌混合法による)では、**25mg/kg**体重以上の投与量において、用量に依存した慢性腎炎発生率の増加と症状の悪化を示した。¹⁾

雄ラット (系統ほか不明) に0、250 mg/kg/day を10日間強制経口投与した結果、2日目にはネフローゼの症状が現れ、日増しに症状は悪化した。しかし、肝臓、睾丸では影響を認めなかった。Sprague-Dawley ラット雌10匹を1群とし、0、100、150、500、1,000 mg/kg/dayを10日間強制経口投与した結果、死亡率は0、0、0、70、100%であった。

雄ラット (系統ほか不明) に0、0.01、0.1%の濃度で餌に添加 (0、90、850 mg/kg/day 程度) して28日間投与した結果、0.1%群で体重増加の抑制、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び睾丸の相対重量の有意な減少を認めたが、血液、尿及び組織の各検査で異常はなかった。この結果から、NOELは0.1% (90 mg/kg/day 程度) であった。⁷⁾

ラット雌雄 (系統ほか不明) に0、10、50、100 mg/kg/day を6週間強制経口投与した結果、血中で臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった。この結果から、NOELは100 mg/kg/day であった。⁷⁾

Osborne-Mendel ラット48 匹を1 群とし、0、25、100、250 mg/kg/day をプロピレングリコールに添加して90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群及びプロピレングリコール投与の対照群で体重増加の抑制、腎臓相対重量の減少に有意な差を認めた。また、25 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の減少、250 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加がみられ、25 mg/kg/day 以上の群で睾丸相対重量の有意な減少、尿細管上皮の細胞形成異常、再生、肥厚を伴った慢性腎炎に発生率の増加及び症状の悪化を認めた。この結果から、LOAELは25 mg/kg/day であった。⁷⁾

Fischer 344 ラット雌雄各55 匹を1 群とし、0、0.005、0.01%の濃度で餌に添加（雄で0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌で0、2.5、5.0 mg/kg/day）して2 年間投与した結果、0.01%群の雄（6/54）、雌（35/54）で尿細管の異形成を認めたが、0.005%群及び対照群での発生はなかった。同様にし、B6C3F1 マウス雌雄各50 匹に0、0.05、0.1%濃度（雄で0、59、120 mg/kg/day、雌で0、64、130 mg/kg/day）を2 年間混餌投与した結果、0.05%群の雄（37/50）、雌（1/50）、0.1%群の雄（30/49）、雌（12/46）で尿細管の異形成を認めたが、対照群での発生はなかった。また、ラットでは対照群と同程度の体重変化であったが、マウスでは0.05%以上の群の雌雄で明瞭な体重増加の抑制を認めた。この結果から、ラットでNOAEL は2.5 2 1 リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル) mg/kg/day、マウスでLOAEL は59 mg/kg/day であった。⁷⁾

(2) 経皮ばく露

ウサギでのTBPP2.2g/kg体重/日以上4 週間にわたる皮膚塗布は、肝臓および腎臓に変質性変化を生じさせ、すべてのウサギは4 週間以内に死亡した。250mg/kg体重以下の用量による他の研究では、死亡は発生しなかった。¹⁾

ウサギによる90 日の試験において、2.27g/kg体重/週の皮膚塗布は、腎臓の変化、精巣の萎縮、精液形成欠如を生じさせた。¹⁾

ヒトへの影響

1935 年から1976 年の間に本物質や1,2-ジブromo-3-クロロプロパン (DBCP)、ポリ臭化ビフェニル (PBB) を含む臭素化合物及びDDT に潜在的にばく露された3,579 人の白人男性を対象に行われた疫学調査では、DBCP にばく露された労働者で循環系疾患による有意な過剰死亡を認めた。また、その他の有機臭素化合物にばく露された労働者で睾丸のがんによる死亡率の有意な増加を認め、睾丸のがんで死亡した労働者に共通したばく露物質は臭化メチルであった。しかし、本物質あるいはDDT にばく露された労働者では、全死亡あるいは死因別の死亡に有意な過剰死亡はみられなかった。⁷⁾

コ 許容濃度の設定

ACGIH (2004 年) 設定なし。⁵⁾

日本産業衛生学会 (2004 年) 設定なし。³⁾

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

その他の生物類に対するTBPPの影響データはほとんどない。TBPP1mg/Lにばく露された6 尾のキンギョ (*Carassius auratus*) は、5 日以内に死亡した。¹⁾

カラスムギの種子の発育阻止に対するEC₅₀ (50%効果濃度) は1,000mg/kg土壌であった。この濃度は、カブラの種子 (*Brassica rapa*種) においては100%の成育阻害を生じさせた。¹⁾

イ 環境運命

好氣的 報告なし。

分解率：BOD 2%、GC 0%（試験期間：2 週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L）⁷⁾

嫌氣的 報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性(大気中)⁷⁾

反応速度定数： $2.77 \times 10^{-11} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、AOPWIN13) により計算)

半減期：2.3～23 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ 14) と仮定して計算)

生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される化学物質）⁷⁾

生物濃縮係数 (BCF) : <0.7～1.9(試験期間：6 週間、試験濃度：100μg/L)

<2.2～4.3(試験期間：6 週間、試験濃度：30μg/L)

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

昭和 50 年度 水質 0/114 (検出数/検体数)

昭和50年度 大気 0/20 (検出数/検体数)

111. 物理的・化学的危険性⁶⁾

火災危険性：特定の条件下で可燃性である。

爆発危険性：情報なし

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：200 °Cに加熱すると分解し、有毒で腐食性のフューム(臭化水素、リン酸化物など)を生じる。酸、塩基と反応する。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（化学物質の環境リスク評価 第3巻（2004）、環境省および IPCS INCHEM Environmental Health Criteria 173(1995) 抄訳「環境保健クライテリア 173」 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部）を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 197) IPCS INCHEM Environmental Health Criteria 173(1995) 抄訳「環境保健クライテリア 173」 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
- 198) IARC Monograph Vol/32(1983)
- 199) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 200) NTP 10th Report on Carcinogens(2003) U.S. Department of Health and Human Services
- 201) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 202) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0433 (2004)、IPCS
- 203) リン酸トリス (2,3-ジブロモプロピル)、化学物質の環境リスク評価 第3巻 (2004)、環境省
- 204) US NCI (1978) Bioassay of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate for possible carcinogenicity. Washington, DC, National Cancer Institute (Technical Report Series No. 76; NIH Publication No. 78-1326)
- 205) Reznik G, Ward JM, Hardisty JF, & Russfield A (1979) Renal carcinogenic and nephrotoxic effects of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) phosphate in F344 rats and (C57Bl/6N ×

- C3H/HeN)F1 mice. J Natl Cancer Inst, 63(1): 205-212.
- 206) IARC Monograph Vol/32(1983)
- 207) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005)、California EPA
- 208) NTP TR-76 : Bioassay of Tris (2,3-Dibromopropyl) Phosphate for Possible Carcinogenicity (1978)
- 209) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>