

(参考1)

有害性総合評価表

物質名：オルト-ニトロトルエン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>⁴⁾ 吸入毒性：LC₅₀ = 790mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 890mg/kg体重</p> <p><u>マウス</u>⁴⁾ 吸入毒性：LC₅₀ = 328mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 970mg/kg体重</p> <p><u>ウサギ</u>⁴⁾ 経口毒性：LD₅₀ = 1750mg/kg体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>実験動物への影響</u></p> <ul style="list-style-type: none">・中枢神経障害、肝臓の変性と脂肪肝、メトヘモグロビンおよびカルボキシヘモグロビン血症が認められる⁴⁾。 <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none">・200ppmに60分間曝露されると重度の中毒症状を引き起こし、40ppmでも曝露が長くなると症状が出る¹¹⁾。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：報告なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激あり</p> <p>根拠：眼に付くと、刺激、発赤、痛みを生じる¹⁾。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>LOAEL = 25 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：F344/Nラット雄雌各60匹を1群とし、2-ニトロトルエンを0、625、1250および2000mg/kg含む食餌を105週間にわたり与えた。推定摂取量は、雄では0、25、50および90 mg/kg体重/日に、雌では0、30、60および100 mg/kg体重/日である。雄の1250mg/kg以上の群および雌の2000mg/kg群で体重がコントロールよりも低かった。肝臓については、雄の625mg/kg以上の群で好酸性巣、雌の625mg/kg以上の群で明細胞巣、雌の1250mg/kg以上の群で好酸性巣、包皮腺の萎縮、雌の1250mg/kg以上の群で陰核腺の萎縮、雌の2000mg/kg群で混合細胞巣の増加を認めた。また、雌雄の625mg/kg以上の群で脾臓造血細胞の増殖、雄の625mg/kg以上の群および雌の1250mg/kg以上の群で骨髄の過形成が、雄の2000mg/kg群で精巣間質細胞の過形成がみられた⁸⁾。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p>

	<p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 2.1 mg/m³(3.8 ppm) 計算式：25 mg/kg/日 ÷ 100 × 60kg/10m³ × 7/5 = 2.1 mg/m³</p> <p>参考値：0.76 mg/m³ (影響の可能性のあるレベル) 無毒性量などは決定できないが、ヒトのデータとして参考にするべき値である。</p> <p>根拠：中国のジニトロトルエンとトリニトロトルエンの合成工場で疫学調査が行われている¹²⁾。ニトロトルエンは中間原料として使用されていた。2-ニトロトルエン、4-ニトロトルエン、2,4-ジニトロトルエンおよび2,6-ジニトロトルエンの曝露濃度は平均でそれぞれ0.759mg/m³、0.685mg/m³、0.043mg/m³、0.014mg/m³であった。各物質に対応する尿中代謝物が測定されており、2-ニトロトルエンの代謝物として2-ニトロ安息香酸および2-ベンジルアルコールがそれぞれ4.25 μmol/Lおよび0.33 μmol/L検出されている。また、ヘモグロビン付加物の開裂産物も測定されており、2-ニトロトルエンに対応するものとして2-メチルアニリンが7.54 pmol/gHb検出されている。自覚症状としては、無気力、吐き気、不眠、眠気、目まいおよび頭痛の愁訴率がコントロール群と比較して多かった。また、尿にウロビリノーゲンおよび糖が検出された者では2-ニトロトルエンのヘモグロビン付加物レベルが高かった。血清中の尿素、アルカリフォスタファアーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミンおよび総蛋白のレベルは2-ニトロトルエンのヘモグロビン付加物レベルと関連していた。この調査の対象者は4つの物質への混合曝露集団であるため、2-ニトロトルエンの無毒性量などを決定することはできない。しかし、自覚症状の愁訴率がコントロール群よりも高い集団において、2-ニトロトルエンの曝露濃度0.759mg/m³が他の物質よりも高いことから、この濃度は自覚症状と関連した値として参考になる。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>NOAEL = 200 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：Wistarラットに6ヶ月にわたり強制的に経口投与する実験が行なわれている。雌雄各10匹を1群とし、2-ニトロトルエン200mg/kg体重/日を週5日投与し、コントロール群にはオリーブオイルを投与した。3ヶ月後、雄の曝露群5匹は雌の非曝露と、残りの雄の曝露群5匹は雌の曝露と交尾させた。また、雄の非曝露群5匹は雌の非曝露と、残りの雄の非曝露群5匹は雌の曝露1匹と交尾させた。そして、さらに3ヶ月投与した。この投与量は中毒を引き起こす量であるが、雌雄の生殖能力に障害は見られなかった⁷⁾。以上より、NOAELは雌雄とも200mg/kg体重/日である。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 120 mg/m³ (22ppm) 計算式：200 mg/kg/日 ÷ 10 × 60kg/10m³ = 120 mg/m³</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：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<i>in vitro</i>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<i>in vivo</i>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⁹⁾。以上のように、変異原性の有無を決定するには不十分である。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対して恐らく発がん性がある。</p> <p>根拠：EU Annex I では Cat.-2 に分類している。 IARC はヒトに対して不十分な証拠であり、実験動物については限定的証拠でありグル</p>

	<p>ープ 3 としているが、ドイツ DFG は亜慢性試験で精巣上体に中皮腫が発生し、遺伝毒性も代謝産物に疑われることから、カテゴリ-2 に分類している。</p> <p>閾値の有無：不明</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする</p> <p>仮に閾値ありと仮定した場合の評価（参考）</p> <p>LOAEL = 25 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：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ものであった⁸⁾。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本試験では、F344/N ラットの雄および雌それぞれ 60 匹の群に、2-ニトロトルエンを 625、1250 および 2000mg/kg 含む食餌を 105 週間にわたり投与した（雄では約 25、50、90 mg/kg 体重/日に、雌では約 30、60、100 mg/kg 体重/日に相当）。3 ヶ月で曝露を中断した曝露中断試験（以下、Stop-exposure 試験）では、ラットの雄 70 匹の群に、2-ニトロトルエンを 2000 あるいは 5000mg/kg 含む食餌を 13 週間にわたり投与し（約 125、315 mg/kg 体重/日に相当）、その後、試験の終了時まで投与を中止した。 ・本試験およびStop-exposure試験のいずれにおいても、雄ラットにおける悪性中皮腫の発生率は用量相関的に正の傾向を示し、曝露群ではコントロール群よりも有意に高かった。以上の報告ではLOAELは示されていないが、2002 年報告のNTP実験⁸⁾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。 <p>不確実性係数 UF = 1000</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = $3.8 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$ ($7.3 \times 10^{-2} \text{ ppm}$)</p> <p>計算式： $25 \text{ mg/kg/日} \div 1000 \times 60 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 / (240 \text{ 日} / 360 \text{ 日}) / (45/75) = 0.38 \text{ mg/m}^3$</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TWA : 2 ppm (11mg/m³)、経皮吸収あり</p> <p>根拠：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-STELの設定のための十分な情報は入手できなかった。</p> <p>日本産業衛生学会 設定なし</p>