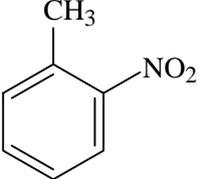


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 7	官報公示 整理番号	3 - 437	CAS 番号	88 - 72 - 2
名 称	2-ニトロトルエン 別名：o-ニトロトルエン 1-メチル-2-ニトロ ベンゼン		構 造 式		
分子式	C ₇ H ₇ O ₂ N		分子 量	137.14	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 水分 添加剤又は安定剤: 無添加					
4-ニトロトルエンについては、個別評価シートがある。					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観: 黄色液体²⁾</p> <p>融 点: -10³⁾</p> <p>沸 点: 222³⁾</p> <p>引 火 点: 106 (c.c.)⁴⁾</p> <p>発 火 点: 文献なし</p> <p>爆発限界: 2.2%(下限)⁵⁾</p> <p>比 重: d₁₅¹⁹ 1.1622³⁾</p> <p>蒸気密度: 4.73(空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧: 13.3 Pa(0.1 mmHg)(20²⁾)、133 Pa(1 mmHg)(50⁴⁾)</p> <p>分配係数: log Pow ; 2.30(実測値)⁶⁾、2.30(計算値)⁶⁾</p> <p>加水分解性: 加水分解を受けやすい化学結合なし</p> <p>解 離 定 数: 解離基なし</p> <p>スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント m/z 65(基準ピーク, 1.0)、92(0.38)、120(0.34)⁷⁾</p> <p>吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 Koc = 124、425⁸⁾</p> <p>粒 度 分 布: 該当せず</p> <p>溶 解 性: 2-ニトロトルエン/水 ; 652 mg/ℓ (30²⁾) アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に混和。</p> <p>換 算 係 数: 1 ppm = 5.70 mg/m³ (気体, 20²⁾) 1 mg/m³ = 0.175 ppm</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 1,313 t (製造 1,126 t 輸入 187 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：農薬原料、色素原料、火薬原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

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		
0.5%		

・馴化汚泥により 5 日間で 98% 分解されたと報告されている(試料濃度:200 mg COD/ℓ、汚泥濃度:100 mg SS/ℓ)⁸⁾。

・馴化汚泥を種源としたクロースドボトル試験で、20 日後に 70% 以上分解されたとの報告がある¹¹⁾。

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 = 3×10^{-11} cm³/分子・sec(25)⁸⁾、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。

直接光分解

2-ニトロトルエンの蒸気に 5 時間光照射(波長>300 nm)した時、初期量の 79% が消失して、2-メチル-6-ニトロフェノール(収量:6.1%)と、2-メチル-4-ニトロフェノール(収量:7.5%)が生成したとの報告がある⁸⁾。

量子収量* から水中の直接光分解による半減期が 19 時間と計算されている¹²⁾。

* 化学物質 X の量子収量は、化学物質 X によって吸収される光子数当たりの反応分子数で定義される。

2) 濃縮性

低濃縮¹⁰⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.1 mg/ℓ	12.5 ~ 29.9
第 2 区	0.01 mg/ℓ	6.6 ~ 29.7

3) 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

実施年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
51	3/70 0.15 ~ 0.79 (0.03 ~ 0.2)	16/50 3.4 ~ 140 (0.2 ~ 2)	0/10 - (0.002)	調査データなし
61	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 1/73 44 ng/m ³ (20)
(平) 3	0/57 - (0.2)	0/57 - (31)	0/57 - (0.0075)	大気 2/54 130 ~ 200 ng/m ³ (70)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間) : 影響指標	OECD 分類基準(案) ¹⁴⁾
藻類	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> ¹¹⁾ (クロレラ)	/	51.7(96-h) : 増殖阻害	(harmful)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)	8.8(48-h)	5.4(48-h) : 遊泳阻害	toxic
魚類	<i>Pimephales promelas</i> ¹⁰⁾ (ファッドヘッドミノー)	37.1(96-h)	/	harmful
	<i>Branchydanio rerio</i> ¹¹⁾ (ゼブラフィッシュ)	65(96-h)		harmful

()内分類 : OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{11, 12, 15, 16)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	970-2,463 mg/kg	890-2,546 mg/kg	1,750 mg/kg
吸入 LC ₅₀	60 ppm	144 ppm >197 ppm(8h)	
経皮 LD ₅₀		>5,000 mg/kg	

ラットに経口投与した実験では、1,000 mg/kg 以上で平衡失調、1,600-4,000 mg/kg で興奮、

呼吸数増加、痙攣、衰弱、弛緩がみられている¹²⁾。

ウサギに経口投与した実験では、LD₅₀は1,750 mg/kgとされ、肝臓の脂肪変性とメトヘモグロビン血症が認められている¹⁶⁾。

ネコに100 mg/kgを経口投与した実験では、3時間後に白血球数の増加、白血球分画で好中球の増加及びリンパ球の減少がみられたが、24時間後にはほとんど回復している。また、ハイツ小体の増加もみられたが、48時間ではメトヘモグロビンの形成は認められていない¹²⁾。

マウス及びラットの吸入暴露実験では、肝臓の脂肪変性とメトヘモグロビン血症がみられている¹⁶⁾。

ウサギに経皮投与した実験では、541 mg/kgで呼吸数増加、振戦、摂餌量減少、一般状態の悪化がみられたが、投与50時間後には消失している¹²⁾。

ネコに300 mg/kgを腹腔内投与した実験では、約8時間後にメトヘモグロビン濃度が最高に達し、散瞳、失調性歩行、痙攣、血液凝固能の低下がみられている¹²⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に刺激性を示さず、眼に軽度の刺激性を示す^{11, 12)}。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスの雄に63-854 mg/kg/day相当量、雌に134-1,224 mg/kg/day相当量(388-10,000 ppm)を14日間混餌投与した実験では、雄の854 mg/kg/day相当量(10,000 ppm)で肝臓重量の増加がみられている¹⁵⁾。

マウスに1,000-50,000 ppmで7週間混餌投与した実験では体重増加抑制がみられ、50,000 ppmでは脾臓、腎臓、肝臓に色素沈着がみられている¹⁷⁾。

マウスに100-1,700 mg/kg/day相当量(625-10,000 ppm)を13週間混餌投与した実験では、375 mg/kg/day(2,500 ppm)以上で体重増加抑制がみられ、187 mg/kg/day(1,250 ppm)以上で鼻腔上皮の変性及び化生がみられている^{11, 15, 16, 18)}。

ラットの雄に56-696 mg/kg/day相当量、雌に55-779 mg/kg/day相当量(625-20,000 ppm)を14日間混餌投与した実験では、体重増加抑制がみられ、雄の696 mg/kg/day(10,000 ppm)で肝臓のoval cell過形成がみられている^{11, 15)}。

ラットに1,000-50,000 ppmで7週間混餌投与した実験では体重増加抑制がみられ、50,000 ppmでは死亡がみられている。12,500 ppmでは腎臓、脾臓に色素沈着が認められている¹⁷⁾。

ラットに40-700 mg/kg/day相当量(625-10,000 ppm)を13週間混餌投与した実験では、188 mg/kg/day(2,500 ppm)以上で体重増加抑制、腎臓の尿細管上皮細胞内の黄褐色色素沈

着、脾臓の髓外造血亢進、ヘモジデリン色素沈着、うっ血がみられ、750 mg/kg/day (10,000 ppm) ではヘマトクリット値、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、血小板数及びリンパ球数の増加、脾臓の被膜肥厚がみられている。雄では 375 mg/kg/day (5,000 ppm) 以上で精巣、精巣上体の重量が減少し、組織学的に精巣の変性、腎臓の尿細管上皮の硝子滴増加、肝臓の肝細胞空胞化、oval cell 過形成がみられている^{11, 15, 16, 18)}。

ラットの雄に 179 mg/kg/day 相当量 (2,500 ppm) を 14 週間以上混餌投与した実験では、肝臓で肝細胞空胞化、oval cell 過形成、炎症がみられている¹⁵⁾。

ラットの雄に 293 mg/kg/day 相当量 (5,000 ppm) を 13 又は 26 週間混餌投与した実験では、体重増加抑制、腎臓、肝臓、脾臓重量の増加、精巣、精巣上体重量の減少がみられ、組織学的には腎臓の硝子滴増加、肝細胞空胞化、oval cell 過形成、脾臓の髓外造血亢進、ヘモジデリン色素沈着、精巣の変性がみられている^{15, 17)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

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 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 2,500 µg/ml S9(+/-) ^{12, 15)}	-
		ネズミチフス菌TA92 150 µg/ml S9(+/-) ¹⁵⁾	-
		ネズミチフス菌TA94 500 µg/ml S9(+/-) ¹⁵⁾	-
	DNA 修復試験	枯草菌 5 µg/plate S9(-) ¹²⁾	+
	染色体異常試験	CHO 細胞 201-394 µg/ml (S9-) 375-422 µg/ml S9(+) ^{12, 15)}	-
		CHL 細胞 250 µg/ml S9(-) ^{12, 15)}	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 355-423 µg/ml S9(+) ^{12, 15, 16)}	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞 13.7 µg/ml S9(-) ¹⁵⁾	-
		ヒト初代培養肝細胞 137 µg/ml S9(-) ¹⁵⁾	-
ラット精原細胞 1.37-137 µg/ml S9(-) ¹⁵⁾		-	

* - : 陰性 + : 陽性

ラットを用いた *in vivo* の不定期 DNA 合成試験を実施したところ、無菌ラットを用いた実験では陰性を示し、腸内細菌を接種したラットでは雌では陰性で、雄のみで陽性を示している。また、ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* の不定期 DNA 合成試験ではいずれも陰性であることから、本物質による DNA 修復能の誘導は腸内細菌が関与しており、またそれには性差があることが示されている¹⁵⁾。

6) 発がん性

(1) 経口投与

F344 ラットの雄に 293 mg/kg/day 相当量を 13 週間混餌投与し、さらに 13 週間回復期間をおいた実験で、精巣及び精巣上体の中皮腫の発生がみられている。また、肝臓において、胆管癌の発生がみられている。これらはいずれも統計学的に有意ではないが、同様

の実験で 26 週間の投与では、精巣上体の中皮腫の発生率の有意な増加がみられている。さらに、同様の実験で、13 週間の投与では、肝臓の GST-P 陽性細胞巢の有意な増加がみられている¹⁷⁾。

(2) 腹腔内投与

A 系マウスに総量として 1,200、3,000、6,000 mg/kg を 3 回/週 × 8 週間投与後 16 週間の回復期間をおいた実験で、肺腫瘍の発生率において、担腫瘍動物数、1 匹あたりの平均個数とも増加傾向がみられているが、有意差はみられていない^{11, 12)}。

(3) イニシエーション試験

SENCAR マウス(性、動物数記載なし)に 24、120、240 mg/animal を単回塗布後、TPA 4 µg/animal を 1 回/週 × 30 週間塗布した実験では、240 mg/animal で皮膚乳頭腫、皮膚癌の発生率のわずかな増加がみられているが、有意差はみられていない^{11, 12)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

マウス、ラットに 2,500、5,000、10,000 ppm を 13 週間混餌投与した実験では、ラットの雄で精巣の変性、精子数の減少、精子の運動性の低下、精巣の組織学的変化がみられ、雌で性周期の延長及び消失がみられている。マウスでは 10,000 ppm で精子の運動性の低下がみられた他は影響はみられていない¹⁵⁾。

雌雄のラットに 200 mg/kg/day で 5 日/週 × 3 ヶ月強制経口投与した後に交配し、さらに 3 ヶ月処理した実験では、雄で脾臓の腫大がみられ、雌雄で尿細管の拡張とヒアリン滴がみられたが、繁殖性及び胎児に影響はみられていない¹⁵⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

メトヘモグロビン血症が発生し、それによる頭痛、チアノーゼ、衰弱化、めまい、運動失調、呼吸障害、頻脈、嘔吐などがみられている⁸⁾。

本物質の毒性影響については、強い毒性症状は 207 ppm の 60 分暴露で発現し、41 ppm で短時間暴露で中毒症状が認められ、中毒症状が発現する最低濃度は 1 ppm であるという報告がある¹²⁾。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{19, 20, 21)}

機関	分類	基準
EPA(1996年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994年)		1997年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	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。
ACGIH(1997年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1998年)	-	1998年現在発がん性について評価されていない。

*nitrotoluenes

ヒトでの発がんについての報告はない。

4) 許容濃度^{20, 21)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997年)	2 ppm(11 mg/m ³)**	あり
日本産業衛生学会(1998年)	記載なし	-

** nitrotoluene

7. 生体内運命

ニトロトルエン類は消化管、肺及び皮膚から吸収される¹²⁾。

ラットに 2-ニトロトルエンを 200 mg/kg 単回経口投与した実験では、雄では投与量の 28.6%、雌では 9.6%が胆汁中に排泄されており、主要代謝物は 2-ニトロベンジルグルクロニドである¹⁵⁾。

ラットに 2-ニトロトルエンを 200 mg/kg 単回経口投与した実験では、72 時間以内に投与量の 85.8%が尿中、4.6%が糞中、0.1%が呼気中に排泄されている^{12, 15)}。

2-ニトロトルエンを投与したラット(投与経路不明)では、尿中代謝物としてニトロ安息香酸、2-ニトロベンジルグルクロニド、*S*-(2-ニトロベンジル)-*N*-アセチルシステイン、*S*-(2-ニトロベンジル)グルタチオン、2-アミノ安息香酸、2-ニトロベンジル硫酸、2-ニトロベンジルアルコールが確認されており、投与 72 時間後の投与量に対する割合はそれぞれ 28.6、14.1、11.6、3.9、1.8、0.5、0.4%である。この他に 2 種類の同定不能の代謝物が確認されている^{12, 15)}。

2-ニトロトルエンは肝臓のチトクロム P450 により 2-ニトロベンジルアルコールへと変換され、これに次いで肝臓の UDP-グルクロン酸転移酵素の作用によりグルクロン酸と抱合する。また、2-ニトロベンジルグルクロニドから腸内細菌による加水分解及び還元で 2-アミノベンジルアルコールが生じる。2-アミノベンジルアルコールは再吸収された後、肝ミクロソーム酵素によりアミノ基の酸化を受け、2-ヒドロキシアミノベンジルアルコールへと変換される。2-アミノベンジルアルコール又は 2-ヒドロキシアミノベンジルアルコールは硫酸抱合体を形成する。2-アミノベンジル硫酸は反応性に富んだアルキル化剤と思わ

れる。2-ヒドロキシアミノベンジルアルコールは不安定な *N*-sulfate を形成し、これはナイトレニウムイオンへと分解する¹⁷⁾。

多くの芳香族ニトロ化合物の遺伝毒性/発癌性の発現には腸内細菌の持つニトロ還元酵素活性が不可欠であることが示唆されている。

雄の無菌ラット及び雌の通常ラットに本物質 200 又は 500 mg/kg を経口投与した実験では、DNA 損傷作用は認められておらず、本物質による DNA に対する作用の発現には腸内細菌の存在が深く関与している事が示唆されている¹²⁾。

雄の F344 ラットに ¹⁴C 標識したニトロトルエン類を経口投与した実験では、肝臓中の総放射活性値は投与後 3-12 時間に、また、肝臓の巨大分子との結合は投与 12 時間後に最高に達している。さらに、投与 12 時間後に肝臓から単離された DNA との結合が確認されているが、この結合はペンタクロロフェノール又は 2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェノールの事前投与により 96% 以上減少している⁸⁾。

in vitro での実験では、2-ニトロトルエンの代謝物である 2-アミノベンジル硫酸が DNA との結合性を有することが示唆されている¹⁵⁾。

8. 分類(OECD 分類基準・案¹⁴⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ラットでクラス 4-5、ウサギでクラス 4、吸入暴露ではマウスでクラス 1、ラットでクラス 2、経皮投与ではラットでクラス 5 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対しては harmful に該当し、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては harmful に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトではメトヘモグロビン血症がみられている。実験動物においてもメトヘモグロビン血症が発生し、さらに肝臓、腎臓、脾臓、精巣、鼻腔に変化が認められている。変異原性・遺伝毒性では *in vitro*、*in vivo* 試験で陽性の結果が報告されている。ヒトでの発がん性については報告がないが、実験動物では精巣、精巣上体での中皮腫、胆管癌の発生率の増加、さらに肝臓での GST-P 陽性細胞巢の有意な増加がみられている。生殖・発生毒性ではラットで精巣及び精子への影響と性周期の延長及び消失がみられている。なお、4-ニトロトルエンにおいても同様の毒性症状が報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、大気中での OH ラジカルとの反応による半減期は半日以内と計算される。水圏では生分解されにくい、生物への蓄積性は低い。水中での直接光分解による半減期は 1 日以内と計算される。環境庁のモニタリングデータでは大気中から検出されている。水圏環境生物に対する急性毒性は甲殻類で強い。

2) 指摘事項

- (1) ヒトではメトヘモグロビン血症がみられる。
- (2) 実験動物で発がん性が認められた報告がある。
- (3) 実験動物で精巣及び精子、性周期への影響がみられている。

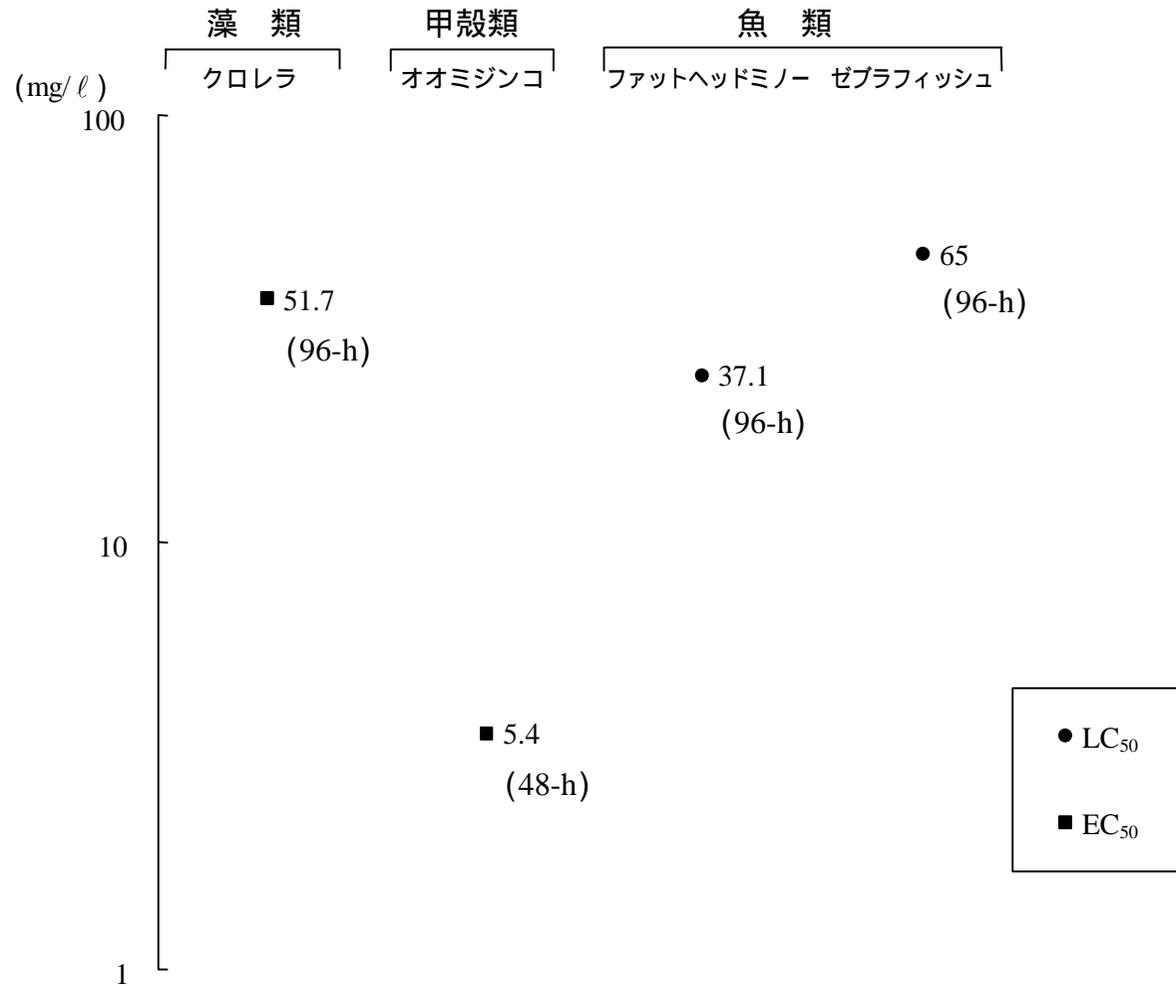
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1999).
- 2) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 3) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 4) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992-1995).
- 5) IPCS, International Chemical Safety Cards(1992).
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 9) 平成8年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 12) BUA Report, **41**(1989).
- 13) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1998).
- 14) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 15) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **65**(1996).
- 16) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 17) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **44**(1996).
- 18) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 19) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 20) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 21) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **40**, 129-153(1998).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).
- 2) AQUIRE/NUMERICA データベース.

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
ラット(雄) (Fischer 344)	経口 (混餌)	用量 : 293 mg/kg/day 相当 投与期間 : 13 週間 (+ 回復期間 13 週間)	雄					1)
			(mg/kg/day)	対照	293			
			精巣					
			中皮腫	0/10	2/20			
			精巣上体					
			中皮腫	0/10	5/20			
			肝臓					
			胆管癌	0/10	2/20			
ラット(雄) (Fischer 344)	経口 (混餌)	用量 : 293 mg/kg/day 相当 投与期間 : 26 週間	雄					1)
			(mg/kg/day)	対照	292			
			精巣					
			中皮腫	0/10	2/20			
			精巣上体					
			中皮腫	0/10	7/20			
			肝臓					
			胆管癌	0/10	1/20			
マウス (SENCAR)	経皮	イニシエーション試験 (性、動物数記載なし) 用量 : 対照群(TPA 4 µg/animal 1 回/週 × 30 週間) 投与群(24, 120, 240 mg/animal 単 回 + TPA 4 µg/animal 1 回/週 × 30 週間)	担腫瘍動物(%)					2), 3)
			(mg)	対照	24	120	240	
			皮膚乳頭腫	13.0	2.5	10.0	16.0	
			皮膚癌	2.5	0.0	2.5	5.0	
マウス(雄) (strain-A/Jax)	腹腔	用量 : 総量 1,200、3,000、6,000 mg/kg 陽性対照 : ウレタン、総量 1,000 mg/kg 投与期間 3 回/週 × 8 週間	雄					2), 3)
			(mg)	対照	1,200	3,000	6,000	
			肺腫瘍	6/26	10/29	11/27	17/23	28/28

- 引用文献 : 1) National Toxicology Program (NTP) Technical Report Series, **44** (1996).
2) BUA Report, **41** (1989).
3) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性図（経口投与）

