

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 8	官報公示 整理番号	3 - 437	CAS 番号	99 - 99 - 0
名 称	4-ニトロトルエン 別名： <i>p</i> -ニトロトルエン 1-メチル-4-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					
2-ニトロトルエンについては、個別評価シートがある。					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 無色もしくは黄色固体 ^{2, 3)} 融 点 : 51.6-52.1 ⁴⁾ 沸 点 : 237.7 ⁴⁾ 引 火 点 : 106 (c.c.) ⁵⁾ 発 火 点 : 文献なし 爆発限界 : 文献なし 比 重 : d ₄ ²⁵ 1.1226 ⁴⁾ 蒸気密度 : 4.73(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 13.3 Pa(0.1 mmHg)(20) ²⁾ 分配係数 : log Pow ; 2.37(実測値) ⁶⁾ 、2.38(計算値) ⁶⁾ 加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数 : 解離基なし スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 91(基準ピーク, 1.0)、137(0.66)、65(0.56)、107(0.21) ⁷⁾ 吸脱着性 : 土壌吸着係数 Koc = 153、464 ⁸⁾ 粒度分布 : 文献なし 溶 解 性 : 4-ニトロトルエン/水 ; 442 mg/ℓ (30) ²⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に混和。 換算係数 : 1 ppm = 5.70 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.175 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成8年度 870 t (製造 564 t 輸入 306 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：農薬原料、火薬原料、医薬原料、染料・顔料の原料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		
0.8%		

・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), 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 = 8.05×10^{-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10~20日と計算される。

直接光分解

4-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38%が消失して、4-メチル-2-ニトロフェノール(収量:6.1%)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5.9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	3.7~7.2
第2区	0.01 mg/ℓ	4.5~8.0

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	1/70 0.1 (0.03~0.4)	3/59 11~38 (2~10)	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 0/73 - (20)
(平) 3	1/57 0.21 (0.2)	0/57 - (15)	0/57 - (0.0075)	調査データなし

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)	/	22.2(96-h) : 増殖阻害 (死亡を含む)	(harmful)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)	7.5(48-h)	7.5(48-h) : 遊泳阻害 (死亡を含む)	toxic
魚類	<i>Pimephales promelas</i> ¹¹⁾ (ファッドヘッドミノー) <i>Oryzias latipes</i> ¹¹⁾ (メダカ)	49.7(96-h) 51(96-h)	/	harmful 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)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,280 mg/kg	1,960-7,100 mg/kg	1,750 mg/kg
吸入 LC ₅₀	76 ppm >758 ppm(1h)	177 ppm >758 ppm(1h)	-
経皮 LD ₅₀	-	>750 mg/m ³	-
腹腔内 LD ₅₀	-	940 mg/kg	-

ラットに経口投与した実験では、250 mg/kg 以上では呼吸異常、一般状態の悪化がみられ、1,000-9,000 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肝臓の脂肪変性、メトヘモグロビン血症がみられている¹⁵⁾。

マウス及びラットの吸入暴露実験では肝臓の脂肪変性、メトヘモグロビン血症がみられている¹⁵⁾。

ラットに 750 mg/kg を経皮投与した実験では一般状態の悪化がみられている¹²⁾。ラットに 16,000 mg/kg を経皮投与した実験では肝臓の脂肪変性、メトヘモグロビン血症がみられている^{11, 15)}。

ラットに腹腔内投与した実験では運動失調、チアノーゼ、呼吸速迫がみられ¹⁵⁾、3 時間以内にメトヘモグロビン血症を起こすが 24 時間以内に回復している¹¹⁾。

ラットに 280、420、621、939、1,400、2,110 mg/kg を腹腔内投与した実験では、投与 3 時間後の血中メトヘモグロビン濃度が 6.5-27.1% となり、24-48 時間後に高用量で死亡がみられている¹²⁾。

ネコに 30、80、200、300、500、5,000 mg/kg を腹腔内投与した実験では、500 mg/kg 群で投与後 26 時間後にメトヘモグロビン濃度が最大 26% となり、利尿、流涎、瞳孔散大、痙攣、振戦、筋硬直、後肢跛行、運動失調、麻痺、ハインツ小体形成がみられ、500 mg/kg 以上の群で死亡がみられている。5,000 mg/kg 以外の投与群では肝臓の赤褐色点、肝臓の脂肪変性がみられている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

モルモットの実験で感作性なしと報告されている^{11, 12)}。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスの雄に 202-1,548 mg/kg/day 相当量、雌に 388-2,010 mg/kg/day 相当量(388-10,000 ppm)を 14 日間混餌投与した実験では、肝臓の相対重量増加がみられている¹⁶⁾。

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、

肝臓の重量増加がみられている¹⁶⁾。

マウスに 200、400、600 mg/kg/day を 14 日間投与した実験では、IgM 抗体産生細胞数の減少がみられている¹¹⁾。

ラットの雄に 106-869 mg/kg/day 相当量、雌に 105-611 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、体重減少がみられ、雄 446 mg/kg/day 相当量以上、雌 420 mg/kg/day 相当量以上の群で脾臓のうっ血、髄外造血亢進がみられている¹⁶⁾。

ラットに 40-700 mg/kg/day 相当量(625、1,250、2,500、5,000、10,000 ppm)を 13 週間混餌投与した実験では、腎臓では尿細管上皮の硝子滴増加、軽度の腫大及び黄褐色色素沈着、脾臓では髄外造血亢進、ヘモジデリン色素沈着、うっ血がみられている。高用量では中皮細胞過形成を伴う脾臓被膜の軽度肥厚、ヘマトクリット値、赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下、血小板数及びリンパ球数の増加がみられている^{15, 16, 17)}。

ラットの雄に 90、180、360 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与した実験では、体重減少、精巣、精巣上体の重量減少がみられている¹¹⁾。

ラットに 400 mg/kg/day を 6 ヶ月間強制経口投与した実験では、脱毛、ヘモグロビン濃度の低下、コリンエステラーゼ活性の上昇、また、脾臓の腫大、ヘモジデロシス、髄外造血亢進、精細管壊死を伴う精巣萎縮がみられている^{11, 12)}。

イヌに 500 mg/kg/day を数日間経口投与した実験では、嘔吐、胃粘膜刺激、食欲減退、体重減少、黄疸がみられているが投与中止後すぐに回復している^{11, 12)}。

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 13,715 µg/plate S9(+/-) ^{12, 16)} (但し、TA92、TA94、TA98、TA1535、TA1537、 TA1538では陰性)	+
		ネズミチフス菌TA92 1,500 µg/mℓ S9(+/-) ^{12, 16)}	-
		ネズミチフス菌TA1535、TA1537、TA1538、 TA98 2,500 µg/mℓ S9(+/-) ^{12, 16)}	-
	DNA 修復試験	枯草菌 5,000 µg/plate S9(-) ^{12, 16)}	+
	染色体異常試験	CHO細胞 S9(+) 550 µg/mℓ ^{12, 16)}	+
		CHL細胞 S9(-) 250 µg/mℓ ^{12, 16)}	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 S9(+/-) 200 µg/mℓ ^{12, 16)}	+
	遺伝子変換試験	酵母 100 µg/mℓ S9(-) ^{12, 16)}	-
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+} 細胞 75 µg/mℓ S9(+) ^{12, 16)}	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞 S9(-) 13.7 µg/mℓ ^{12, 16)}	-
ラット精原細胞S9(-) 13.7 µg/mℓ ^{12, 16)}		-	

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス腹腔内投与 ^{12, 16)}	-
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞 200-1,000 mg/kg ^{12, 16)}	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 腹腔内投与

A系マウスに総量として1,800、4,500、9,000 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は、発がん性はみられていない^{11, 12)}。

(2) イニシエーション試験

SENCAR マウス(性、動物数記載なし)に50、250、400 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、発がん性はみられていない^{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、精子の運動性低下及び精巣の組織学的変化がみられ、雌では性周期の延長及び消失がみられているが、マウスではみられていない¹⁶⁾。

雌雄のラットに400 mg/kg/day で5日/週×3ヵ月強制経口投与した後に交配し、さらに3ヵ月処理した実験では、雄で脾臓の腫大と精細管の壊死をともなう精巣の萎縮がみられたが、繁殖性及び胎児に影響はみられていない¹⁶⁾。

(2) 腹腔内投与

雌ラットの交配前日に30、100、1,000 mg/kg を単回投与した実験で、30 mg/kg 以上で子宮重量の増加がみられている^{15, 16)}。

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⁾。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{18, 19, 20)}

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^{19, 20)}

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4-ニトロトルエンを200 mg/kg 単回経口投与した実験では、雄では投与した4-ニトロトルエンの9.8%、雌では1.3%が胆汁中に排泄されており、主要代謝物は4-ニトロ安息香酸であった^{12, 16)}。

マウスに本物質500 mg/kgを単回経口投与した実験で、事前にピラゾールを100 mg/kg又は4-臭化ピラゾールを50 mg/kg 腹腔内投与した場合、16時間以内の尿中4-ニトロ安息香酸及び4-アミノ安息香酸排泄が著明に減少している。このことから、ピラゾールによって阻害されるアルコールデヒドロゲナーゼが肝臓における本物質の代謝に関与していると結論されている¹²⁾。

4-ニトロトルエンを投与した3例のラット(投与経路不明)では尿中代謝物として4-ニトロ安息香酸、4-アセトアミノ安息香酸、4-ニトロ馬尿酸、*S*-(4-ニトロベンジル)-*N*-アセチルシステイン、4-ニトロベンジルグルクロニド、4-アミノ安息香酸、*S*-メチル-2-ニトロフェニルグルクロニド、5-メチル-2-ニトロフェニル硫酸が確認され、投与72時間後の投与量に対する割合はそれぞれ28.0、27.1、13.0、3.7、1.4、0.8、0.3、0.2%であった^{12, 16)}。

雄のF344ラットに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が、単離したDNAとの結合は認められていない⁸⁾。

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でクラス 4、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 1-3、ラットでクラス 2、経皮投与ではラットでクラス 3 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、精巣に変化が認められている。変異原性・遺伝毒性では *in vitro* 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く、実験動物では発がん性は認められていない。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、2-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 20 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数時間と計算される。環境庁のモニタリングデータでは水質及び底質から検出されたことがある。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ている。
- (2) 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。

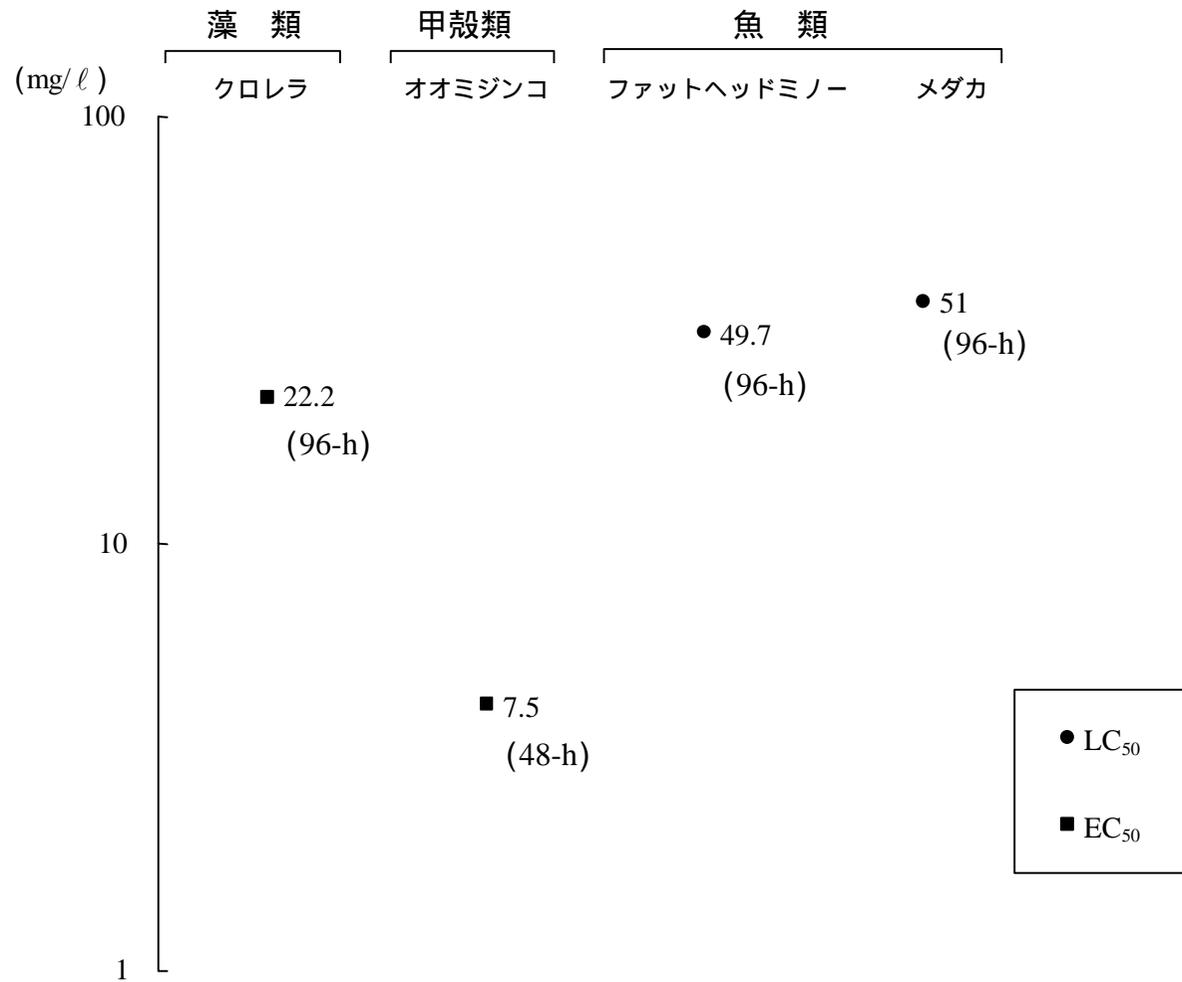
参考資料

- 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) IPCS, International Chemical Safety Cards(1992).
- 4) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 5) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992-1995).
- 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) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 16) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **65**(1996).
- 17) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 18) 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).
- 19) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 20) 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) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性図（経口投与）

