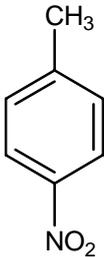


[18] *p*-ニトロトルエン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *p*-ニトロトルエン  
 (別の呼称：4-ニトロトルエン, 1-メチル-4-ニトロベンゼン)  
 CAS 番号：99-99-0  
 化審法官報公示整理番号：3-437 (ニトロトルエン)  
 化管法政令番号：  
 RTECS 番号：XT3325000  
 分子式：C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>  
 分子量：137.14  
 換算係数：1 ppm = 5.61 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)  
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色結晶である<sup>1)</sup>。

融点	51.63°C <sup>2)</sup> 、51.7°C <sup>3)</sup> 、51.6°C <sup>4)</sup> 、51.3°C <sup>5)</sup>
沸点	238.3°C(760 mmHg) <sup>2),4)</sup> 、238.3°C <sup>3)</sup> 、238°C <sup>5)</sup>
密度	1.29 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>5)</sup>
蒸気圧	0.164 mmHg (=21.9 Pa) (25°C) <sup>4)</sup> 、 0.1 mmHg (=10 Pa) (20°C) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.42 <sup>2),5)</sup> 、2.37 <sup>3),4),5),6)</sup>
解離定数 (pKa)	-11.27 <sup>7)</sup>
水溶性 (水溶解度)	345 mg/L (20°C) <sup>5)</sup> 、262 mg/L (20°C、pH=7) <sup>5)</sup>

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性  
好氣的分解  
 分解率：BOD 0.8%、UV-VIS 2.5%、GC※%、TOC※% (試験期間：2週間、  
 被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>8)</sup>  
 (備考 ※：負の値)<sup>8)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.77 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>9)</sup> により計算)

半減期：6.9 日～69 日 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup> と仮定し、  
1 日は 12 時間として計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない<sup>11)</sup>。

生物濃縮性 (濃縮性が無い、あるいは低いと判断される物質<sup>11)</sup>)

生物濃縮係数(BCF)：

3.7～7.2 (試験生物：コイ、試験期間 6 週間、試験濃度：0.1 mg/L)<sup>8)</sup>

4.5～8.0 (試験生物：コイ、試験期間 6 週間、試験濃度：0.01 mg/L)<sup>8)</sup>

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：310 (PCKOCWIN<sup>12)</sup> により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、ニトロトルエンとしての平成 8 年度及び平成 10 年度における製造(出荷)及び輸入量は 1,000～10,000t/年未満である<sup>13), 14)</sup>。

OECD に報告している本物質の生産量は、1,000～10,000t/年未満である。

本物質の生産量は平成 9 年が 2,000t/年、平成 10 年は 1,900t/年であり、輸入量は両年とも 600t/年とされている<sup>15)</sup>。本物質の需要量は平成 9 年が 2,600t/年、10 年は 2,500t/年とされている<sup>15)</sup>。

トルエンと混酸(硝酸と硫酸)を用いて 30～50℃でニトロ化すると、*o*-,*p*-,*m*-ニトロトルエンが生成し、生成比率はそれぞれ 60%、36%、4%とされている<sup>15)</sup>。

## ② 用途

本物質の主な用途は、*p*-トルイジン、2,4-ジニトロトルエン、2,4,6-トリニトロトルエン、*p*-ニトロトルエン-*o*-スルホン酸などの中間物とされている<sup>16)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

ニトロトルエン類は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	55.9	4.5	0.5	1.3
水 域	13.2	91.1	2.0	6.8
土 壤	30.6	2.5	97.4	91.8
底 質	0.3	2.0	0.0	0.1

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.00044	0.00069	<0.00008	0.0029	0.00008	19/20	全国	2002	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食 物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2004	3)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2003	4)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	5)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
土 壤	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	0.0015	0.001	2/47	全国	1998	6)
公共用水域・淡水	μg/L	<0.01	0.016	<0.01	0.6	0.01	1/55	全国	2004	3)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.01	4/55	全国	2003	4)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.01	1/55	全国	2002	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2004	3)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2003	4)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2004	3)
		0.0022	0.0056	<0.001	0.024	0.001	8/14	全国	2003	4)
		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002	5)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2004	3)
		0.0055	0.0062	0.002	0.012	0.001	10/10	全国	2003	4)
		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	5)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0075	<0.0075	<0.0075	<0.0075	0.0075	0/8	全国	1991	7)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0075	<0.0075	<0.0075	<0.0075	0.0075	0/11	全国	1991	7)

注：a) 地下水において、過去には最大値として 0.06 μg/L(2000)が検出されている<sup>8)</sup>

b) 公共用水域・淡水において、過去には最大値として 0.63 μg/L(1999)が検出されている<sup>9)</sup>

c) 公共用水域・海水において、過去には最大値として 0.26 μg/L(1999)が検出されている<sup>9)</sup>

#### (4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水、公共用水域淡水及び土壌の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、地下水よりも公共用水域淡水で高濃度での検出があるためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量及び土壌摂取量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L、2,000 g 及び 0.15 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃 度	一 日 ば く 露 量
平	大 気 一般環境大気	0.00044 μg/m <sup>3</sup> 程度 (2002)	0.00013 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
均	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01 μg/L 未満程度 (2004)	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.01 μg/L 未満程度 (2004)	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった 0.001 μg/g 未満程度 (1998)	データは得られなかった 0.000003 μg/kg/day 未満程度

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
最	大 気 一般環境大気	0.0029 µg/m <sup>3</sup> 程度 (2002)	0.00087 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
大	水 質	データは得られなかった	データは得られなかった
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01 µg/L 未満程度 (2004)	0.0004 µg/kg/day 未満程度
値	公共用水域・淡水	0.6 µg/L 程度 (2004)	0.024 µg/kg/day 程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	0.0015 µg/g 程度 (1998)	0.0000045 µg/kg/day 程度

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気のデータから 0.0029 µg/m<sup>3</sup> 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水及び土壌のデータから算定すると 0.0000045 µg/kg/day 以上 0.0004 µg/kg/day 未満、公共用水域淡水及び土壌のデータから算出すると 0.024 µg/kg/day 程度であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は、0.024 µg/kg/day 程度を採用する。本物質は、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	0.00013	0.00087
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水	(0.0004)	(0.0004)
	公共用水域・淡水	0.0004	0.024
食 物			
土 壤		0.000003	0.0000045
経口ばく露量合計		0.000403	0.0240045
総ばく露量		0.00013+0.000403	0.0248745

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

3) ( ) 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

#### (5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.6 µg/L 程度、海水域では 0.01 µg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 µg/L 未満程度 (2004)	0.6 µg/L 程度 (2004)
海 水	0.01 µg/L 未満程度 (2004)	0.01 µg/L 未満程度 (2004)

注：淡水は河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 2 mg/kg を雌雄のラットに強制経口投与した結果、2 時間後には血液及び血漿中の放射活性はピークに達して減少したが、200 mg/kg の投与では放射活性のピークは約 6 時間後にみられ、8 時間後も高い値で推移した後に減少した。200 mg/kg を強制経口投与した雌雄のマウスでは血液及び血漿中の放射活性は 20~40 分後にピークに達し、その後急速に減少した。また、200 mg/kg 投与時のラット及びマウスで血漿中の未変化体濃度は 10~15 分後にピークに達してその後急速に減少し、6~8 時間後にはほぼ検出限界値未満となり、ラットで未変化体の半減期は約 1 時間であった<sup>1)</sup>。

$^{14}\text{C}$  でラベルした 200 mg/kg を雄ラットに強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 76.7% が尿中に、6.1% が糞中に排泄されたが、呼気中への排泄はなかった。ほとんどが 24 時間以内に排泄されており、排泄のピークは尿中で 3~10 時間後、糞中で 24 時間以内にみられた。72 時間後までの尿から 4-ニトロ安息香酸 (投与量の 28.0%)、4-アセトアミド安息香酸 (27.1%)、4-ニトロ馬尿酸 (13.0%)、*S*-(4-ニトロベンジル)-*N*-アセチルシステイン (3.7%)、4-ニトロベンジルのグルクロン酸抱合体 (1.4%)、4-アミノ安息香酸 (0.8%)、5-メチル-2-ニトロフェニルのグルクロン酸抱合体 (0.3%) 及び硫酸抱合体 (0.2%) が代謝物として同定され、4-アセトアミド安息香酸及び 4-ニトロ馬尿酸、4-アミノ安息香酸の排泄ピークは投与の 4~12 時間後にみられたが、その他の代謝物の排泄ピークは 4 時間以内にみられた<sup>2)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした 200 mg/kg を強制経口投与した結果、12 時間で雄は尿中に投与量の 40.0%、糞中に 1.1%、雌では尿中に 38.6%、糞中に 0.1% を排泄したが、胆管をカニューレ処置したところ、尿中への排泄は雄で 27.7%、雌で 23.4% に低下し、糞中への排泄はそれぞれ 0.4%、0.1% であった。胆汁中には雄で投与量の 9.8%、雌で 1.3% が排泄され、このうち雄では 4-ニトロ安息香酸及び *S*-(4-ニトロベンジル)グルタチオンが各 29%、雌では 4-ニトロ安息香酸が 68% を占めた。尿中の主要な代謝物は 4-ニトロ安息香酸 (雄で 13.2%、雌で 18.0%)、4-アセトアミド安息香酸 (13.0%、9.7%)、4-ニトロ馬尿酸 (6.4%、7.7%) であり、カニューレ処置した場合には雌雄でそれぞれ 9.2~9.4%、6.6~8.5%、3.9~4.5% に減少した。また、肝臓の高分子共有結合はカニューレ処置により雄で 78%、雌で 45% 減少したことから、共有結合には腸肝循環も関与していると考えられた<sup>3)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした 2、200 mg/kg を強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 70% 以上が尿中に排泄された。72 時間では 80% 以上が尿中に、2~5% が糞中に排泄され、排泄に性や投与量の違いによる有意差はみられなかった。マウスでもラットと同様に 24 時間で 70% 以上が尿中に排泄され、72 時間での尿中排泄は雄で約 90%、雌で約 80% で、糞中への排泄はそれぞれ 7%、14% であった。ラットの主要な尿中代謝物は 4-ニトロ安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、4-ニトロ馬尿酸であったが、マウスの主要な尿中代謝物は 5-メチル-2-ニトロフェニルのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体、4-ニトロ馬尿酸であり、マウスでは 4-ニトロ安息香酸、4-アセトアミド安息香酸の排泄割合は相対的に低く、2 mg/kg 投与時には雌雄でともに検出限界値未満であった。また、200 mg/kg/day を 12 日間経口投与した雄ラットで本物質の代謝

や排泄に対する繰り返し投与の影響はみられなかった<sup>1)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>4)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,960 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,231 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	1,750 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	975 mg/m <sup>3</sup>
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	419 mg/m <sup>3</sup>
ラット	経皮	LD <sub>50</sub>	>16,000 mg/kg

本物質は眼を刺激し、血液に影響を与えてメトヘモグロビンを生成することがある。眼に入ると発赤や痛み、吸入すると頭痛やチアノーゼ、眩暈、息苦しさを生じ、経口摂取では吸入の症状に加えて腹痛が現れることもある。また、皮膚から吸収されてこれらの症状が現れる可能性がある<sup>5)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5、1、2%の濃度（雄 0、106、211、446、723、869 mg/kg/day、雌 0、105、203、404、610、611 mg/kg/day）で 14 日間混餌投与した結果、いずれの群にも死亡はみられなかったが、1%以上の群の雌及び 2%群の雄で摂餌量の減少、雌雄の 0.5%以上の群で体重増加の抑制を認めた。0.5%群の雄 1 匹と 1%以上の群の雌雄のほとんどで脾臓のうっ血と髄外造血の亢進がみられ、1、2%の群の数匹の胸腺及び脾臓ではリンパ系細胞の枯渇もみられた<sup>6)</sup>。

また、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.0675、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄 0、202、397、588、920、1,548 mg/kg/day、雌 0、388、647、755、1,262、2,010 mg/kg/day）で 14 日間混餌投与した結果、いずれの群にも死亡はみられなかったが、0.0675%以上の群の雌雄で摂餌量は用量に依存して減少したが、体重増加の抑制は 1%群の雌雄のみでみられた。0.0675%以上の群の雄及び 0.25%以上の群の雌で用量に依存した肝臓相対重量の増加がみられた。なお、対照群を含む各群の数匹の脾臓で髄外造血亢進がみられたが、症状や発生率に用量依存性がなかったことから、投与に関連した影響ではないと考えられた<sup>6)</sup>。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌 51~56 匹を 1 群とし、0、200、400、600 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、600 mg/kg/day で肝臓相対重量の有意な増加を認め、400 mg/kg/day 以上の群では小葉中心性の肝細胞腫脹が高率にみられた。また、脾臓では CD4<sup>+</sup>T 細胞の減少やヒツジ赤血球に対する IgM 反応の低下、遅延型過敏症反応の抑制などが用量依存的（有意）にみられ、600 mg/kg/day 群で有意差があった。これらの結果から、本物質の重要な毒性は免疫系への影響であり、本物質に対する感受性は T 細胞が最も高く、本物質のばく露後にみられた免疫機能障害はヘルパー T 細胞の減少によると考えられている<sup>7)</sup>。

- ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄 0、42、82、165、342、723 mg/kg/day、雌 0、44、82、164、335、680 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与した結果、0.5%以上の群の雌雄で体重増加の抑制、0.125%以上の群の雌で網赤血球数の増加、0.5%以上の群の雄及び 1%群の雌で赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、1%群の雌雄でメトヘモグロビン濃度、有核赤血球数の増加、雄で胆汁酸、雌で GPT の上昇に有意差を認めた。また、0.0625%以上の群の雌雄の脾臓で髓外造血亢進、ヘモジデリン沈着、うっ血、雄の腎臓で腎症及び硝子滴の生成、0.0625%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄の腎臓で巨核、0.0625%以上の群の雌及び 1%群の雄の腎臓で色素沈着、0.25%以上の群の雌雄の脾臓で相対重量の増加、0.5%以上の群の雄及び 1%群の雌で肝臓及び腎臓の相対重量増加に有意差を認めた<sup>6,8)</sup>。なお、0.0625%以上の群の雄の腎臓で $\alpha_{2u}$ -グロブリン濃度の有意な増加を認めたことから、雄ラットにみられた腎臓への影響は雄ラットに特有の $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症によるものと考えられたが、顆粒円柱や慢性糸球体腎炎の悪化などがみられなかったため、本物質による $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症の誘発性は強くないと思われた<sup>1)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.0625%（雄 42 mg/kg/day、雌 44 mg/kg/day）とする。
- エ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄 0、131、212、439、813、1,491 mg/kg/day、雌で 0、132、268、542、1,007、1,712 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与した結果、0.0625%以上の群の雌雄で肝臓相対重量の有意な増加、0.5%以上の群の雄及び 1%群の雌で体重増加の有意な抑制を認めたが、いずれの組織にも影響はみられなかった<sup>6,8)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.0625%（雄 131 mg/kg/day、雌 132 mg/kg/day）とする。
- オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度（雄 0、55、110、240 mg/kg/day、雌 0、60、125、265 mg/kg/day）で 2 年間混餌投与した結果、0.5%群の雄及び 0.25%以上の群の雌の体重はほぼ一貫して対照群よりも低く、雌では 0.125%群の体重も 2 年目は一貫して低かった。投与群の生存率は良好で、同等以上の値であった。0.125%以上の群の雌雄の腎臓で尿細管の硝子滴の増加と着色、0.25%以上の群の雌雄の脾臓で造血細胞の増殖及びヘモジデリン沈着、雄の肝臓で好塩基性細胞巣、明細胞性細胞巣、雌の腎臓で石灰化、0.25%以上の群の雌及び 0.5%群の雄の肝臓で好酸性細胞巣、0.5%群の雌の腎臓で好酸性顆粒細胞の過形成、0.125%群及び 0.5%群の雄の精巣で間質細胞過形成、0.25%以上の群の雌の子宮内膜で嚢胞性過形成、0.5%群で雄の精巣で胚上皮の萎縮の発生率に有意な増加を認めた。一方、0.5%群の雌の乳腺では過形成の発生率に有意な減少もみられた<sup>1)</sup>。この結果から、雄ラットの腎臓への影響は $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症によるもので雄ラットに特有な影響として除外すると、雄で 0.125%（55 mg/kg/day）を NOAEL、雌で 0.125%（60 mg/kg/day）を LOAEL とする。
- カ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度（雄 0、170、345、690 mg/kg/day、雌 0、155、315、660 mg/kg/day）で 2 年間混餌投与した結果、生存率に影響はなかったが、0.5%群の雌雄の体重はほぼ一貫して対照群よりも低く、0.25%群の雌の体重も 92 週目以降は低かった。投与に関連した影響は肺及び肝臓にみられ、0.125%以上の群の雌雄で肺胞上皮の細気管支化、雄の肝細胞で限局性の合胞体性変性の発生率に有意な増加を認めた<sup>1)</sup>。この結果から、LOALE を 0.125%（雄 170 mg/kg/day、雌 155 mg/kg/day）とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄 0、42、82、165、342、723 mg/kg/day、雌 0、44、82、164、335、680 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与した結果、1%群の雄で精巣及び精巣上体、精巣上体尾の各重量、精子細胞数及び精子濃度の有意な減少、精細管の変性を認め、1%群の雌では発情期が有意に延長し、このうち 9 匹では発情周期の識別が難しかったが、子宮や卵巣組織への影響はいずれの群にもなかった。また、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄 0、131、212、439、813、1,491 mg/kg/day、雌で 0、132、268、542、1,007、1,712 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与した結果、0.5%以上の群の雄で精子数が有意に多かった以外には、雌雄の生殖器官への影響はなかった<sup>6,8)</sup>。この結果から、NOAEL をラットの雌雄で 0.5%（雄 342 mg/kg/day、雌 335 mg/kg/day）、マウスの雌雄で 1%（雄 1,491 mg/kg/day、雌 1,712 mg/kg/day）とする。

イ) 1983～1986 年に NTP で実施された 13 週間の反復投与試験 50 件をレビューした報告<sup>9)</sup>では、本物質に関して、雄の Fischer 344 ラットに 0、90、180、360 mg/kg/day を混餌投与した試験で精巣及び精巣上体、精巣上体尾の絶対重量、精巣上体の相対重量の有意な減少がみられたが（具体的な用量段階の記載なし）、精子の数や運動性、異常精子の発生率に有意な差はなく、雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0、40、80、160 mg/kg/day を混餌投与した試験でも生殖器の重量や精子に影響はなかったとされている。しかし、上記ア)に記載した NTP の試験結果と比べて用量（ラット及びマウス）、精子数への影響（ラット）が異なっているが、その原因は不明であった。

ウ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、400 mg/kg/day を 3 ヶ月間（5 日/週）強制経口投与した後に各群の雌雄各 5 匹で 4 群のペア（雄 400×雌 400、雄 400×雌 0、雄 0×雌 0、雄 0×雌 400 mg/kg/day）をつくり、交尾・出産させながらさらに 3 ヶ月間強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 投与の雌雄でヘモグロビン濃度の減少（約 10%）、雄で体重増加の抑制、脾臓の腫脹、精巣の萎縮、精細管の壊死、雌で脱毛がみられたが、繁殖成績や仔への影響はみられなかった<sup>10)</sup>。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、40、80、160 mg/kg/day を交尾前 10 週から交尾、妊娠期間を通じて強制経口投与し、さらに雌には授乳期間も投与して実施した二世世代試験の結果、40 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の雌雄で流涎の発生率に有意な増加を認め、160 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の雌では出産前後に自発運動の低下、呼吸数の減少、チアノーゼなどの一般状態の悪化がみられ、各世代で数匹が死亡した。体重は 80 mg/kg/day 以上の群の F<sub>1</sub> 雄及び 160 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雌で有意に低かった。40 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雄及び 160 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雄で腎臓相対重量、40 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雌及び F<sub>1</sub> 雌雄、160 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雄で肝臓相対重量、160 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌及び F<sub>1</sub> 雌雄で脾臓相対重量の増加に有意差を認め、160 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌雄の脾臓でヘモジデリン沈着、雄の腎臓で好酸性小体及び硝子滴の増加がみられた。F<sub>1</sub> では 80 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓で硝子滴の増加、脾臓でヘモジデリン沈着、160 mg/kg/day 群の雄の腎臓で好酸性小体の増加、雌の脾臓でヘモジデリン沈着がみられた。交尾率や受胎率、出産率、精子数などに影響はなかったが、F<sub>1</sub> では 40 mg/kg/day 以上の群で着床数は有意に多く、80 mg/kg/day

以上の群で妊娠期間は有意に長く、160 mg/kg/day 群で産仔数は有意に多かった。80 mg/kg/day 以上の群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> で出生時の体重は有意に低く、160 mg/kg/day 群では離乳時まで有意に低いままであった。また、160 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> で 4 日生存率が有意に低く、80 mg/kg/day 以上の群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雄、160 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雌では離乳時の脳重量が有意に低く、発育遅延に起因した影響と考えられた。この他、160 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> で生後 4 日に測定した肛門生殖突起間距離が有意に長く、腔開口率（生後 36 日）の有意な低下がみられたが、血中ホルモン濃度や仔の発育分化、反射反応に影響はなく、剖検や外表検査にも異常はみられなかった<sup>11,12)</sup>。この結果から、40 mg/kg/day を親で LOAEL、仔で NOAEL とする。

オ) Wistar ラット雌 12~14 匹を 1 群とし、0、0.001、0.005、0.025、0.125、100 mg/kg/day を妊娠 0 日から哺育 20 日まで強制経口投与した結果、繁殖成績に影響はなかったが、100 mg/kg/day 群の雌 (F<sub>0</sub>) で体重増加量の有意な抑制、平均赤血球血色素量の有意な増加、赤血球数及びヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少を認めた。100 mg/kg/day 群の仔 (F<sub>1</sub>) では、雌雄で体重増加の抑制、網赤血球数の減少、雄で肝臓重量の減少、雌でヘモグロビン濃度及び白血球数の減少、切歯萌出日の遅延に有意差を認めた。なお、0.001~0.125 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 雌で赤血球数やヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、0.125 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雄で体重増加の抑制に有意差があったが、いずれも過去に実施した試験の対照群での変動範囲内に含まれる変化であり、生理的変動の範囲内と考えられ、骨髄の組織にも変化はなかった。0.025 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雄及び 0.125 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雌で網赤血球数の有意な減少、0.025 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雌で桿状核好中球百分比の有意な増加がみられたが、これらの変化の意義については不明であった<sup>13)</sup>。

#### ④ ヒトへの影響

- ア) 本物質に対する職業ばく露の経験では、200 ppm (1,140 mg/m<sup>3</sup>) に 60 分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、40 ppm (228 mg/m<sup>3</sup>) でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。1 ppm (5.7 mg/m<sup>3</sup>) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない<sup>14)</sup>。
- イ) 中国のトリニトロトルエン (TNT) 工場で中間原料のモノニトロトルエン及びジニトロトルエンに高濃度ばく露された労働者 99 人 (対照群 61 人) の調査では、ニトロトルエン類のヘモグロビン付加体の開裂産物 (本物質の場合、4-メチルアニリン(4-MA)) が検出されている。4-MA については未報告であったが、*o*-ニトロトルエンの開裂産物 (2-MA) では労働者の訴えのなかで無気力、不眠のオッズ比がそれぞれ 14.8 (95%CI: 2.8-77)、5.2 (95%CI: 1.1-25.0) と有意に高かった<sup>15)</sup>。
- ウ) 本物質から蛍光増白剤製造の中間体であるスチルベン誘導体 (DAS: 4,4'-ジアミノスチルベン-2,2'-ジスルホン酸) を製造しているアメリカの工場で、性的不能や性欲減退の訴えが男性労働者からあり、健康影響調査が実施された。対象者は DAS 製造に現在従事している 30 人及び以前従事していた 20 人 (DAS ばく露労働者)、別の作業エリアでプラスチック添加物の製造に従事していた 35 人で、血液中の生殖ホルモン濃度を測定したところ、DAS ばく露労働者でテストステロンが有意に低かったが、正常範囲から逸脱するものではなかった。また、性的機能等に関する回答では、射精に関するトラブル (頻度及び早漏) のオ

ッズ比が現在の DAS ばく露労働者、過去の DAS ばく露労働者でともに有意に高かったが、テストステロン濃度との間には明らかな傾向はなかった。ラットでは本物質による精巣等への影響がみられていることから、本物質の関与を否定できないが、エストラジオール様の作用が指摘されている DAS との関連が示唆された<sup>16, 17, 18)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—*
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (2006)	3B ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

注：IARC (1996) は、ニトロトルエン類としての発がん性に関するヒトの証拠、本物質の発がん性に関する動物実験の証拠はともに不十分であり、ニトロトルエン類としてグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類している<sup>19)</sup>。なお、この評価時には下記に示したラット及びマウスの発がん性試験が実施中であったため、それらの結果は考慮されていない。

#### ② 発がん性の知見

##### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌 (TA 100 株) で遺伝子突然変異を認めた結果<sup>20, 21, 22)</sup> もあったが、多くは S9 添加の有無にかかわらず同株を含むネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>23~27)</sup>。S9 無添加の酵母で遺伝子突然変異<sup>28)</sup>、S9 添加・無添加のネズミチフス菌で DNA 傷害<sup>29)</sup> を誘発しなかったが、S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害<sup>22)</sup>、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した<sup>6)</sup>。また、S9 添加・無添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で姉妹染色分体交換を誘発し、S9 添加の CHO 細胞で細胞毒性が認められた用量で染色体異常を軽度に誘発したが<sup>30)</sup>、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞で染色体異常<sup>31)</sup>、初代培養のラットの肝細胞<sup>32)</sup> や精母細胞、精子細胞<sup>33)</sup> で姉妹染色分体交換を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、経口投与したラットの肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>6, 32, 34)</sup>、マウスで小核<sup>35)</sup> を誘発しなかった。

なお、経口投与した雄ラットの肝細胞で DNA 付加体や RNA 又はタンパクとの付加体の形成がみられ<sup>36, 37)</sup>、本物質をばく露した労働者でもヘモグロビン付加体が検出されてい

る<sup>15,38)</sup>。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度（雄 0、55、110、240 mg/kg/day、雌 0、60、125、265 mg/kg/day）で 2 年間混餌投与した結果、0.25%群の雌で陰核腺の腺腫又は癌、雄で皮下の線維腫又は線維肉腫の発生率に有意な増加を認め、これらの発生率は過去に実施した発がん性試験における対照群での発生率（自然発生率）を上回っていた。一方、0.0125%以上の群の雌雄で単核細胞白血病の発生率は有意に低くて、有意な減少傾向にあり、0.25%以上の群の雌雄では自然発生率よりも低かった。また、0.5%群の雄の精巣で間質細胞腺腫、雌の乳腺で線維腺腫の発生率は有意に低くてさらに自然発生率よりも低かった。この他にも 0.125%以上の群の雄の膵臓でランゲルハンス島の腺腫又は癌、0.5%群の雄の甲状腺で C 細胞腺腫の発生率も有意に低かったが、これらは自然発生率を下回るほどではなかった<sup>1)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度（雄 0、170、345、690 mg/kg/day、雌 0、155、315、660 mg/kg/day）で 2 年間混餌投与した結果、0.5%群の雄の肺で肺胞／細気管支移行部の腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、その発生率は自然発生率を上回っていた。しかし、前がん病変と考えられる肺胞上皮過形成の発生率は 0.5%群の雄で増加したものの有意な増加ではなく、雌では肺胞／細気管支移行部の腫瘍発生率に有意な増加もなかった<sup>1)</sup>。

これらの結果から、NTP（2002）は雌ラットで本物質の発がん性を示す幾つかの証拠があったが、雄ラット及び雄マウスで発がん性の証拠は不十分であり、雌マウスで発がん性の証拠はなかったと結論している<sup>1)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関しては、知見が得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ウ) に示した 13 週間のラットの試験から得られた LOAEL 42~44 mg/kg/day（雌の腎組織の変性、雌雄の脾臓の髄外造血亢進など）、中・長期毒性オ) に示した 2 年間のラット試験から得られた LOAEL 60 mg/kg/day（雌の体重増加の抑制と尿細管の変性）が無毒性量等を設定するための信頼性のある低用量の知見と考えられたが、これらは試験期間が大きく異なるにもかかわらず、LOAEL の値は同程度で、エンドポイント



#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	<b>1,920</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)* <sup>2</sup>
		○	1,920	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B* <sup>1</sup>	2)
		○	3,200	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	NOEC GRO	4	A	A	1)-10484
		○	5,470* <sup>1</sup>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	A	B* <sup>1</sup>	2)
		○	10,000	<i>Scenedesmus pannonicus</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	A	A	1)-10484
		○	<b>10,000</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3	A	A	3)* <sup>2</sup>
		○	22,200	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(Yield)	4	A	A	4)- 2006030
		○	25,000	<i>Scenedesmus obliquus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	4)- 2007035
		○	25,000	<i>Scenedesmus obliquus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	2	B	B	4)- 2007036
		○	25,000	<i>Scenedesmus obliquus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	2	B	B	4)- 2007058
甲殻類		○	<b>700</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	14	B	B	1)-6629
		○	1,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-10484
		○	4,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
		○	4,170	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub>	2	D	C	4)- 2006119
		○	<b>4,270</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)
		○	4,710	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	4)- 2008015
		○	5,590	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LOEC GRO	21	B	B	4)- 2006030
		○	6,410	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	4)- 2007051
		○	7,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM / LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-6629
		○	9,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-707
	○	18,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	C	C	4)- 2006030	

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
魚類		○	1,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	NOEC MOR/MOR・ BEH	40	D	C	1)-10484
			3,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	21	B	B	1)-6629
		○	10,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	NOEC GRO/MOR/ MOR・BEH	28	D	C	1)-10484
		○	10,500	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)- 2006119
		○	<b>36,500</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
		○	40,500	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	4)- 2006029
		○	40,500	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC <sub>50</sub> MOR	4	C	C	4)- 2007035
		○	49,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-6629
		○	49,700	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-10141
その他		○	320	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ科	NOEC REP	40	D	C	1)-10484
		○	3,200	<i>Culex pipiens</i>	アカイエカ	NOEC DVP/MOR	25	D	C	1)-10484
		○	3,200	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル	NOEC DVP	100	D	C	1)-10484
		○	10,000	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	C	C	1)-10484
		○	<b>10,000</b>	<i>Hydra oligactis</i>	ヒドラ属	NOEC GRO	21	B	B	1)-10484
		○	<b>79,500</b>	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC <sub>50</sub> GRO	60 時間	B	B	1)-17313
		○	81,360	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC <sub>50</sub> POP	2	B	B	1)-4980
		○	82,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC <sub>50</sub> GRO	1	B	C	1)-11258

**毒性値** (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IGC<sub>50</sub> (50% Growth Inhibitory Concentration) : 半数生長阻害濃度、

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) : 最小影響濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

BEH (Behavior) : 行動、DVP (Development) : 発生阻害、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、

IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、POP (Population Changes) : 個体群の変化、

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

( ) 内 : 毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

Yield : 試験終了時の細胞密度により求める方法

- \*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない  
 \*2 文献2)をもとに、設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

### 1) 藻類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度は 0、0.307、0.768、1.92、4.80、12.0、30.0 mg/L (公比 2.5) であった。被験物質の実測濃度は試験終了時においても設定濃度の 95.7~102%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 10,000 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 1,920 µg/L であった<sup>3)</sup>。なお、面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

### 2) 甲殻類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式 (蓋付容器使用) で行われ、設定試験濃度は 0、0.953、1.71、3.09、5.56、10.0 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には硬度 52.0 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水が用いられた。被験物質の実測濃度は試験終了時においても設定濃度の 94.9~106%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 4,270 µg/L であった。

また、Canton ら<sup>1)-6629</sup> は OECD の提案した方法 (1979) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験用水にはオランダ標準水 (DSW、硬度約 1 mol/L) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始後 0、1、2、4、6 日目でそれぞれ設定濃度の 100、100、98、95、94%であった。繁殖阻害に関する 14 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 700 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No. 203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (蓋付容器使用、48 時間換水) で行われ、設定試験濃度は 0、11.9、17.8、26.7、40.0、60.0 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には硬度 52.0 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質濃度の実測濃度は換水前においても 93.4~99.7%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 36,500 µg/L であった。

### 4) その他

Schultz と Moulton<sup>1)-17313</sup> は、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区+5 濃度区であった。試験溶液はジメチル

スルホキシド (DMSO) 0.6%を助剤として調製された。60 時間半数生長阻害濃度 (IGC<sub>50</sub>) は 79,500 µg/L であった。

また、Slooff と Canton<sup>1)-10484</sup> は、ヒドラ属 *Hydra oligactis* を用いて毒性試験を実施した。試験は半止水式で行われ、設定試験濃度区の公比は $\sqrt{10}$  であった。試験培地には DSW 培地が用いられた。生長阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 10,000 µg/L であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

### 急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC <sub>50</sub>	10,000µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC <sub>50</sub>	4,270µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	36,500µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	生長阻害 ; 60 時間 IGC <sub>50</sub>	79,500µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうちその他生物を除いた最も小さい値 (甲殻類の 4,270 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 43 µg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 NOEC	1,920µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害 ; 14 日間 NOEC	700µg/L
その他	<i>Hydra oligactis</i>	生長阻害 ; 21 日間 NOEC	10,000µg/L

アセスメント係数 : 100 [2 生物群 (藻類、甲殻類) 及びその他生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうちその他生物を除いた小さい方の値 (甲殻類の 700 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 7 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 7 µg/L を採用する。

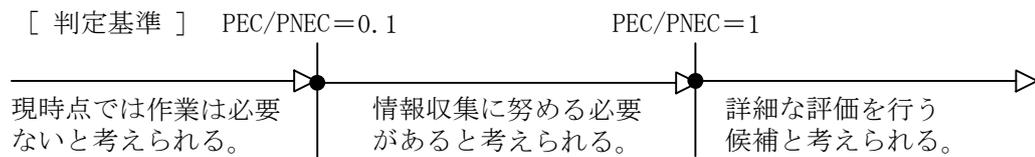
## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01µg/L未満程度 (2004)	0.6 µg/L程度 (2004)	7 µg/L	0.09
公共用水域・海水	0.01µg/L未満程度 (2004)	0.01 µg/L未満程度 (2004)		<0.001

注：1) 水質中濃度の ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.01 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.6 µg/L 程度、海水域では 0.01 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.09、海水域では 0.001 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 516-517.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86<sup>th</sup> Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14<sup>th</sup> Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 145.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4<sup>th</sup> Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 30.
- 7) Donald Mackay et al. (2006): Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM, Boca Raton, London, New York, Taylor and Francis.(CD-ROM): 3308-.3312
- 8) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ,  
([http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON\\_start\\_hazkizon.html](http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html), 2007.4.10 現在).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN<sup>TM</sup> v.1.92.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 12) 通産省公報(1976.5.28).
- 13) 通商産業省 : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 8 年度実績) の確報値.
- 14) 通商産業省 : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 10 年度実績) の確報値.
- 15) シーエムシー出版(1999) : ファインケミカルマーケットデータ'99(上巻) : 466.
- 16) 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品.

## (2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite<sup>TM</sup> v.3.20.
- 2) 環境省環境管理局大気環境課(2003) : 平成 14 年度内分泌攪乱化学物質における環境態調査結果 (大気) について.
- 3) 環境省水・大気環境局水環境課(2006) : 平成 16 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果 (水環境) .

- 4) 環境省環境管理局水環境部企画課(2004)：平成 15 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果（水環境）について。
- 5) 環境省環境管理局水環境部企画課(2003)：平成 14 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果（水環境）について。
- 6) 環境庁水質保全局土壌環境課(1999)：環境ホルモン戦略 SPEED'98 関連の農薬等の環境残留実態調査の結果について。
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室(1992)：平成 3 年度化学物質環境汚染実態調査。
- 8) 環境省環境管理局水環境部水環境管理課(2001)：平成 12 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）実態調査結果。
- 9) 環境庁水質保全局水質管理課(2000)：平成 11 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）実態調査結果。

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) NTP (2002): Toxicology and carcinogenesis studies of *p*-nitrotoluene (CAS No. 99-99-0) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (feed studies). TR-498.
- 2) Chism, J.P., M.J. Turner Jr. and D.E. Rickert (1984): The metabolism and excretion of mononitrotoluenes by Fischer 344 rats. Drug Metab. Dispos. 12: 596-602.
- 3) Chism, J.P. and D.E. Rickert (1985): Isomer- and sex-specific bioactivation of mononitrotoluenes. Role of enterohepatic circulation. Drug Metab. Dispos. 13: 651-657.
- 4) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 5) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0932. *p*-Nitrotoluene.
- 6) NTP (1992): NTP technical report on toxicity studies of *o*-, *m*-, *p*-nitrotoluenes (CAS No.: 88-72-2, 99-08-1, 99-99-0). Administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. TOX-23.
- 7) Burns, L.A., S.G. Bradley, K.L. White Jr., J.A. McCay, B.A. Fuchs, M. Stern, R.D. Brown, D.L. Musgrove, M.P. Holsapple, M.I. Luster and A.E. Munson (1994): Immunotoxicity of mono-nitrotoluenes in female B6C3F<sub>1</sub> mice: I. Para-nitrotoluene. Drug Chem. Toxicol. 17: 317-358.
- 8) Dunnick, J.K., M.R. Elwell and J.R. Bucher (1994): Comparative toxicities of *o*-, *m*-, and *p*-nitrotoluene in 13-week feed studies in F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. Fundam. Appl. Toxicol. 22: 411-421.
- 9) Morrissey, R.E., B.A. Schwetz, J.C. Lamb 4th, M.D. Ross, J.L. Teague and R.W. Morris (1988): Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. Fundam. Appl. Toxicol. 11: 343-358.
- 10) Ciss, M., N. Huyen, H. Dutertre, N. Phu-Lich and R. Truhaut (1980): Toxicologic study of nitrotoluenes: long-term toxicity. Dakar. Med. 25: 293-302. (in French).
- 11) 経済産業省(2005)：二世代繁殖毒性試験報告書. 4-ニトロトルエン.
- 12) Aso, S., K. Miyata, H. Ehara, S. Hosyuyama, K. Shiraishi, T. Umamo and Y. Minobe (2005): A two-generation reproductive toxicity study of 4-nitrotoluene in rats. J. Toxicol. Sci. 30: 117-134.

- 13) 環境省(2003): 哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験結果. 4-ニトロトルエン. 平成15年度第1回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料.  
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1501/index.html>
- 14) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 15) Jones, C.R., Y.Y. Liu, O. Sepai, H. Yan and G. Sabbioni (2005): Hemoglobin adducts in workers exposed to nitrotoluenes. *Carcinogenesis*. 26: 133-143.
- 16) NIOSH (1995): HHE Report No. HETA-90-0360-2504, CIBA-GEIGY, McIntosh, Alabama.
- 17) Grajewski, B., E.A. Whelan, T.M. Schnorr, R. Mouradian, R. Alderfer and D.K. Wild (1996): Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: I. Hormonal and physical status. *Am. J. Ind. Med.* 29: 49-57.
- 18) Whelan, E.A., B. Grajewski, D.K. Wild, T.M. Schnorr and R. Alderfer (1996): Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: II. Perceived libido and potency. *Am. J. Ind. Med.* 29: 59-65.
- 19) IARC (1996): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 65. 2-nitrotoluene, 3-nitrotoluene and 4-nitrotoluene.
- 20) 宮田ルミ子, 能美健彦, 吉川邦衛, 石館基(1981): サルモネラ菌株を用いたラット肝及びマウス肝 S9 分画による *p*-Nitrotoluene と Trichloroethylene の代謝的活性化試験. 衛生試験所報告. 99: 60-65.
- 21) Spangord, R.J., K.E. Mortelmans, A.F. Griffin and V.F. Simmon (1982): Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ. Mutagen.* 4: 163-179.
- 22) Shimizu, M. and E. Yano (1986): Mutagenicity of mono-nitrobenzene derivatives in the Ames test and rec assay. *Mutat. Res.* 170: 11-22.
- 23) Chiu, C.W., L.H. Lee, C.Y. Wang and G.T. Bryan (1978): Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 58: 11-22.
- 24) Tokiwa, H., R. Nakagawa and Y. Ohnishi (1981): Mutagenic assay of aromatic nitro compounds with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 91: 321-325.
- 25) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl. 1): 1-142.
- 26) Suzuki, J., T. Koyama and S. Suzuki (1983): Mutagenicities of mono-nitrobenzene derivatives in the presence of norharman. *Mutat. Res.* 120: 105-110.
- 27) Kubo, T., K. Urano and H. Utsumi (2002): Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J. health Sci.* 48: 545-554.
- 28) Marquardt, H., F.K. Zimmermann, H. Dannenberg, H.G. Neumann, A. Bodenberger and M. Metzler (1970): The genetic effect of aromatic amines and their derivatives: induction of mytotic conversion in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Z. Krebsforsch.* 74: 412-433. (in German).
- 29) Degirmenci, E., Y. Ono, O. Kawara and H. Utsumi (2000): Genotoxicity analysis and hazardousness prioritization of a group of chemicals. *Water Sci. Technol.* 42: 125-131.

- 30) Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpo, B.H. Margolin, M.A. Resnick, B. Anderson and E. Zeiger (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10(Suppl. 10): 1-175.
- 31) Ishidate, M. Jr., M.C. Harnois and T. Sofuni (1988): A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.* 195: 151-213.
- 32) Doolittle, D.J., J.M. Sherrill and B.E. Butterworth (1983): Influence of intestinal bacteria, sex of the animal, and position of the nitro group on the hepatic genotoxicity of nitrotoluene isomers *in vivo*. *Cancer Res.* 43: 2836-2842.
- 33) Working, P.K. and B.E. Butterworth (1984): An assay to detect chemically induced DNA repair in rat spermatocytes. *Environ. Mutagen.* 6: 273-286.
- 34) Mirsalis, J.C., C.K. Tyson, K.L. Steinmetz, E.K. Loh, C.M. Hamilton, J.P. Bakke and J.W. Spalding (1989): Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 155-164.
- 35) Ohuchida, A., A. Fukukawa and R. Yoshida (1989): Micronucleus test of polyploidy inducers. *Mutat. Res.* 216: 371-372.
- 36) Rickert, D.E., R.M. Long, M.C. Dyroff and G.L. Kedderis (1984): Hepatic macromolecular covalent binding of mononitrotoluenes in Fischer-344 rats. *Chem. Biol. Interact.* 52: 131-139.
- 37) Rickert, D.E., J.P. Chism and G.L. Kedderis (1986): Metabolism and carcinogenicity of nitrotoluenes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 197: 563-571.
- 38) Sabbioni, G., C.R. Jones, O. Sepai, A. Hirvonen, H. Norppa, H. Jarventaus, H. Glatt, D. Pomplun, H. Yan, L.R. Brooks, S.H. Warren, D.M. DeMarini and Y.Y. Liu (2006): Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility in workers exposed to nitrotoluenes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15: 559-566.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 15(1):1-6.
- 4980 : Schultz, T.W., M. Cajina-Quezada, M. Chang, D.T. Lin, and R. Jain (1989): Structure-Toxicity Relationships of Para-Position Alkyl- and Halogen-Substituted Monoaromatic Compounds. In: G.W.Suter II and M.A.Lewis (Eds.), *Aquatic Toxicology and Environmental Fate*, 11th Volume, ASTM STP 1007, Philadelphia, PA :410-423.
- 6629 : Canton, J.H., W. Slooff, H.J. Kool, J. Struys, T.J.M. Gouw, R.C.C. Wegman, and G.J. Piet (1985): Toxicity, Biodegradability and Accumulation of a Number of Cl/N-Containing Compounds for Classification and Establishing Water Quality Criteria. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 5:123-131.
- 10141 : Bailey, H.C., and R.J. Spangord (1983): The Relationship between the Toxicity and

- Structure of Nitroaromatic Chemicals In: W.E.Bishop, R.D.Cardwell, and B.B.Heidolph (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, 6th Symposium, ASTM STP 802, Philadelphia, PA :98-107.
- 10484 : Slooff, W., and J.H. Canton (1983): Comparison of the Susceptibility of 11 Freshwater Species to 8 Chemical Compounds. II. (Semi) Chronic Toxicity. Tests Aquat.Toxicol. 4(3):271-282.
- 11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985): Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci.Total Environ. 43(1/2):149-157.
- 17313 : Schultz, T.W., and B.A. Moulton (1984): Structure-Activity Correlations of Selected Azaarenes, Aromatic Amines, and Nitro Aromatics. In: K.L.E.Kaiser (Ed.), QSAR in Environmental Toxicology, Proc.of the Workshop held at McMaster University, Hamilton, Ont., Aug.16-18, 1983, D.Reidel Publ.Co., Dordrecht, Netherlands :337-357.
- 2) 環境庁(1999) : 平成 10 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所(2007) : 平成 18 年度化学物質環境リスク評価検討調査 (第 7 次とりまとめ等に係る調査) 報告書
- 4) その他
- 2006029 : Lang, P.Z., X.F. Ma, G.H. Lu, Y. Wang and Y. Bian (1996): QSAR for the Acute Toxicity of Nitroaromatics to the Carp (*Cyprinus carpio*). Chemosphere. 32(8): 1547-1552.
- 2006030 : Deneer, J.W., C.J. van Leeuwen, W. Seinen, J.L. Maas-Diepeveen and J.L.M. Hermans (1989): QSAR Study of the Toxicity of Nitrobenzene Derivatives Towards *Daphnia magna*, *Chlorella pyrenoidosa* and *Photobacterium phosphoreum*. Aquatic Toxicology.15: 83-98.
- 2006119 : Liu, Z., L. Wang, N. Hong and Z. Kong (1997): QSAR for biotoxication of aromatic compounds. Chinese Science Bulletin.42(5):380-384.
- 2007035 : Zhao, Y., X.Yuan, G. Ji G and L. Sheng (1997): Quantitative Structure-Activity Relationships of Nitroaromatic Compounds to Four Aquatic Organisms. Chemosphere 34 (8) :1837-1844.
- 2007036 : Lu, G.H., X. Yuan and Y.H. Zhao (2001): QSAR study on the toxicity of substituted benzenes to the algae (*Scenedesmus obliquus*). Chemosphere 44 :437-440.
- 2007051 : Zhao, Y. and L. Wang (1995): Quantitative Structure-Activity Relationships of Hydrophobic Organic Chemicals Toxicol. Environ. Chem. 50. : 167-172.
- 2007058 : Liu, L. and P. Lang (2000): Effect of Monotoxicity and Mixtoxicity of Nitroaromatics to the Green Algae, *Scenedesmus obliquus*. Journal of Environmental Sciences 12(3):367-368.
- 2008015 : Kodama, M., T. Yamamoto, K. Oikawa and M. Kitano (2003): Effects of Surfactants on the Toxicity of Chemical Substances Acting on *Daphnia* (2nd Report)-Toxicity When Chemical Substances and Surfactants Coexist. 環境毒性学会誌 6(2):31-43.