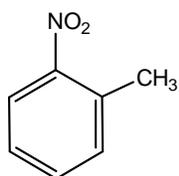


[14] *o*-ニトロトルエン

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： *o*-ニトロトルエン
 (別の呼称：2-ニトロトルエン)
 CAS 番号：88-72-2
 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：XT3150000
 分子式：C₇H₇NO₂
 分子量：137.14
 換算係数：1 ppm = 5.61 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色の液体である¹⁾。

| | |
|----------------------------|--|
| 融点 | -10.4 ²⁾ 、-10 ^{3),4)} 、-10.6 ⁵⁾ 、-4.1 ⁵⁾ |
| 沸点 | 222 (760 mmHg) ^{2),4)} 、222 ³⁾ 、225 ⁵⁾ |
| 密度 | 1.1611 g/cm ³ (19) ²⁾ |
| 蒸気圧 | 0.188 mmHg (=25.1 Pa) (25 、外挿値) ⁴⁾ 、 0.1 mmHg (=13 Pa) (20) ⁵⁾ |
| 分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow) | 2.30 ^{5),6)} |
| 解離定数(pKa) | |
| 水溶性(水溶解度) | 537 mg/L (20 、pH=7) ⁵⁾ 、437 mg/L (20) ⁵⁾ |

(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。

| |
|---|
| <p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解</u> (分解性が良好でないと判断される物質⁷⁾)</p> <p>分解率：BOD 0.5%、TOC *%、GC 0.8%、UV-VIS 2.3% (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)⁸⁾</p> <p>(備考 *：負の値)⁸⁾</p> |
| <p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u></p> <p>反応速度定数：0.7 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (25 、測定値)⁴⁾</p> <p>半減期：7.6 ~ 76 日 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³)⁹⁾と仮定し、1 日</p> |

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¹⁰⁾。

生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される物質⁷⁾)

生物濃縮係数(BCF) :

12.5 ~ 29.9 (試験生物 : コイ、試験期間 : 6 週間、試験濃度 : 0.1 mg/L)⁸⁾

6.6 ~ 29.7 (試験生物 : コイ、試験期間 : 6 週間、試験濃度 : 0.01 mg/L)⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 320 (PCKOCWIN¹¹⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、本物質の平成 13 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¹²⁾。OECD に報告している本物質の生産量は 1,000 ~ 10,000t 未満、輸入量は 1,000t 未満である。

用途

本物質の主な用途は、染料中間物(トルイジン、フクシン)、有機合成とされている¹³⁾。

(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質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下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾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 | 土壌 | 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 | 48.0 | 3.6 | 0.4 | 1.0 |
| 水域 | 13.5 | 91.4 | 2.2 | 6.5 |
| 土壌 | 38.1 | 2.9 | 97.4 | 92.3 |
| 底質 | 0.3 | 2.0 | 0.0 | 0.1 |

注：数値は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 | μg/m ³ | <0.07 | <0.07 | 0.12 | 0.07 | 1/18 | 全国 | 1991 | 2) |
| 室内空気 | μg/m ³ | | | | | | | | |
| 食物 | μg/g | | | | | | | | |
| 飲料水 | μg/L | | | | | | | | |
| 地下水 | μg/L | | | | | | | | |
| 土壌 | μg/g | | | | | | | | |
| 公共用水域・淡水 | μg/L | <0.2 | <0.2 | <0.2 | 0.2 | 0/8 | 全国 | 1991 | 2) |

| 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 |
|------------------------------|-----------|-----------|---------|---------|-----------|------|----------|------|----|
| 公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$ | <0.2 | <0.2 | <0.2 | <0.2 | 0.2 | 0/11 | 全国 | 1991 | 2) |
| 底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$ | <0.031 | <0.031 | <0.031 | <0.031 | 0.031 | 0/8 | 全国 | 1991 | 2) |
| 底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$ | <0.031 | <0.031 | <0.031 | <0.031 | 0.031 | 0/11 | 全国 | 1991 | 2) |
| 魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$ | <0.0075 | <0.0075 | <0.0075 | <0.0075 | 0.0075 | 0/8 | 全国 | 1991 | 2) |
| 魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$ | <0.0075 | <0.0075 | <0.0075 | <0.0075 | 0.0075 | 0/11 | 全国 | 1991 | 2) |

(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)

一般環境大気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、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、飲料水等の分析値が得られなかったためである。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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000\text{ g}$ 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 |
|-----|--------------|---|--|
| 平均 | 大気 一般環境大気 | $0.07\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 未満程度 (1991) | $0.021\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 |
| | 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 |
| | 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 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 公共用水域・淡水 | $0.2\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1991) | $0.008\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 |
| 最大値 | 大気 一般環境大気 | $0.12\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 程度 (1991) | $0.036\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 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 |
| | 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 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 公共用水域・淡水 | $0.2\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1991) | $0.008\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 |
| | 食物 土壌 | データは得られなかった データは得られなかった | データは得られなかった データは得られなかった |

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過去のデータではあるが $0.12\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると過去のデータではあるが $0.008\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取され

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 | <u>0.021</u> | 0.036 |
| | 室内空気 | | |
| 水質 | 飲料水 | | |
| | 地下水 | | |
| | 公共用水域・淡水 | <u>0.008</u> | <u>0.008</u> |
| 食物 | | | |
| 土壌 | | | |
| 経口ばく露量合計 | | <u>0.008</u> | <u>0.008</u> |
| 総ばく露量 | | <u>0.029</u> | 0.036+ <u>0.008</u> |

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。

(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、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域、海水域とも 0.2 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 | 0.2 µg/L 未満程度 (1991) | 0.2 µg/L 未満程度 (1991) |
| 海 水 | 0.2 µg/L 未満程度 (1991) | 0.2 µg/L 未満程度 (1991) |

注：1) 環境中濃度での () 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

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

雄ラットに ^{14}C でラベルした本物質 (3-NT) 200 mg/kg を強制経口投与した結果、72 時間で尿中に 85.8%、糞中に 4.6%、呼気中に 0.1% が排泄されたが、そのほとんどが 24 時間以内に排泄されており、排泄のピークは尿中で 3~6 時間後、糞中で 24 時間以内、呼気中で 12 時間以内であった。また、72 時間までの尿中で 2-ニトロ安息香酸 (投与量の 28.6%)、2-ニトロベンジルグルクロニド (14.1%)、*S*-(2-ニトロベンジル)-*N*-アセチルシステイン (11.6%)、*S*-(2-ニトロベンジル)グルタチオン (3.9%)、2-アミノ安息香酸 (1.8%)、硫酸 2-ニトロベンジル (0.5%)、2-ニトロベンジルアルコール (0.4%) が代謝物として同定され、この他にも投与量の 15.9%、6% に相当する未知の 2 つの代謝物が検出された。ニトロ基の還元を受けていない代謝物では、排泄ピークは 4 時間以内にみられたが、2-アミノ安息香酸と未知の 2 つの代謝物の排泄ピークは 4~12 時間後にみられた¹⁾。

雌雄のラット、雄マウスに ^{14}C でラベルした 200 mg/kg を強制経口投与した結果、雄ラットで血漿中の放射活性は 15~60 分後にピークに達し、その後急速に減少して 24 時間後には検出限界値未満となり、血漿中の半減期は約 1.5 時間であった。72 時間でラットは 102~103% を尿中に、3.2~3.5% を糞中に排泄したが、雄マウスでは尿中に 78%、糞中に 8.6% の排泄で、ラットに比べて尿中排泄は少なかったものの、いずれも 24 時間以内に総排泄量 (72 時間) の 80% 以上を排泄した。また、ラットでは 8 種類の尿中代謝物が検出され、2-ニトロ安息香酸、2-ニトロベンジルグルクロニド、2-アミノベンジルアルコールの 3 物質で投与量の約 55% を占めたが、マウスでは 2-ニトロ安息香酸、2-ニトロベンジルグルクロニドのみが検出され、これらで投与量の 62% に相当した²⁾。

ラットに ^{14}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 74.9%、糞中に 1.9%、雌では尿中に 79.9%、糞中に 0.1% 未満を排泄したが、胆管をカニニューレ処置したところ、尿中への排泄は雄で 36.2%、雌で 32.9% に低下し、糞中への排泄は雄で 0.2%、雌で 0.1% 未満であった。胆汁中には雄で投与量の 28.6%、雌では 9.6% が排泄されたが、このうち雄では 77%、雌では 86% が 2-ニトロベンジルグルクロニドであった。尿中の主要な代謝物は 2-ニトロ安息香酸で雄は 25%、雌は 31.1% を排泄したが、カニニューレ処置した場合には雄で 9.9%、雌で 10.5% に減少し、未知の代謝物 1、2 も変化が大きく、未処置の雄でそれぞれ 4.7、14.3%、雌では 3.7、5.6% であったが、カニニューレ処置した場合にはいずれも 1% 未満に低下した。また、肝臓の高分子共有結合はカニニューレ処置により雄で 93~98%、雌では 78~85% 減少した。これらの結果から、共有結合には腸肝循環が関与しており、胆汁中に排泄された 2-ニトロベンジルグルクロニドが活性代謝物の前駆体であると考えられた³⁾。

本物質は肝臓でニトロベンジルアルコールへと酸化され、さらにニトロベンジルグルクロニドとなって尿中に排泄されるが、その一部は胆汁を經由して腸管に排泄され、腸内細菌によってグルクロン酸が加水分解され、ニトロ基が還元されて 2-アミノベンジルアルコールと

なる。2-アミノベンジルアルコールは腸管から再吸収され、肝酵素によって *N*-水酸化を受け、硫酸転位酵素により *N,O*-サルフェートを生じるが、これは不安定で求電子性のニトロニウムイオンに分解され、肝 DNA と共有結合すると考えられる。また、2-アミノベンジルアルコールが不安定な硫酸 2-アミノベンジルとなり、これが分解してカルボニウムイオンを生成し、肝 DNA と結合する経路も可能性として除外できない³⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性⁴⁾

表 3.1 急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-----|----|------------------|-----------------------|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 891 mg/kg |
| マウス | 経口 | LD ₅₀ | 970 mg/kg |
| ウサギ | 経口 | LD ₅₀ | 1,750 mg/kg |
| ラット | 吸入 | LC ₅₀ | 790 mg/m ³ |
| マウス | 吸入 | LC ₅₀ | 328 mg/m ³ |

本物質は、眼を刺激し、血液に影響を与えてメトヘモグロピンを生成することがある。眼に入ると発赤や痛みを生じ、吸入すると頭痛やチアノ - ゼ、眩暈、息苦しさを生じ、経口摂取ではさらに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こともある⁵⁾。

中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1%の濃度（雄で 0、56、98、178、383、696 mg/kg/day、雌で 0、55、102、190、382、779 mg/kg/day）で 14 日間混餌投与した結果、雄の 0.5%以上の群、雌の 1%群で体重増加の抑制を認め、雄の 1%群で 4/5 匹の肝臓に軽微な卵円形細胞の過形成がみられた⁶⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.0388、0.0675、0.125、0.25、0.5%の濃度（雄で 0、63、106、204、405、854 mg/kg/day、雌で 0、134、217、397、631、1,224 mg/kg/day）で 14 日間混餌投与した結果、雄の 0.125%以上の群で肝臓重量の軽度の増加、雌の 0.5%群で体重増加の軽度の抑制がみられたが、肝臓の組織に異常はなかった⁶⁾。

この結果から、NOAEL はラットの雄で 0.25% (178 mg/kg/day)、雌で 0.5% (382 mg/kg/day)、マウスの雌雄で 0.5% (雄 854 mg/kg/day、雌 1,224 mg/kg/day) であった。

イ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、500、1,000 mg/kg/day を 28 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 1 匹、1,000 mg/kg/day 群の雌雄各 6 匹が死亡した。また、500 mg/kg/day 以上の群で呼吸障害、立毛、行動障害、1,000 mg/kg/day 群で呼吸数の増加、痙攣、アトニー (緊張減退)、衰弱、体重減少などがみられた⁷⁾。この結果から、LOAEL は 500 mg/kg/day (ばく露状況で補正: 360 mg/kg/day) であった。

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（雄で 0、45、89、179、353、694 mg/kg/day、雌で 0、44、87、178、340、675 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増加、0.125%以上の

群の雌雄で体重増加の抑制、0.125%以上の群の雌及び0.25%以上の群の雄で腎臓相対重量の増加、0.25%以上の群の雄でメトヘモグロビン、SDHの増加、雌で赤血球数の減少、0.5%以上の群の雄で赤血球数やヘモグロビン濃度の減少、雌雄で網状赤血球数の増加、雌でメトヘモグロビンの増加、0.5%以上の群の雄及び1%群の雌で胆汁酸の増加などに有意差を認めた。肝臓では0.25%以上の群の雄で炎症と肝細胞の空胞化、0.5%以上の群の雄で卵円形細胞の過形成、腎臓では0.125%以上の群の雄で腎症と硝子滴の蓄積、0.5%以上の群の雄で再生変性、0.5%以上の群の雌及び1%群の雄で色素沈着、脾臓では0.25%以上の群の雌雄でヘモジデリン沈着、0.25%以上の群の雄及び1%群の雌で髄外造血、1%群の雄で脾嚢の線維増多が高率にみられ、雄の腎臓では用量に依存した α_2 -グロブリン濃度の増加もみられた^{6,8)}。

また、B6C3F₁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(雄で0、104、223、415、773、1,536 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、0.125%以上の群の雌及び0.25%以上の群の雄で肝臓相対重量の増加、0.125%以上の群の雌及び0.5%以上の群の雄で腎臓相対重量の増加、0.5%以上の群の雌雄で体重増加の抑制に有意差を認めた。嗅上皮の変性/化生は雌の0.25%以上の群及び雄の0.5%群のほぼ全数にみられた^{6,8)}。

この結果から、LOAELはラットの雌雄で0.0625% (44~45 mg/kg/day)、NOAELはマウスの雄で0.125% (223 mg/kg/day)、雌で0.0625% (132 mg/kg/day)であった。

エ) Wistar ラット雌雄各10匹を1群とし、0、200 mg/kg/dayを3ヵ月間(5日/週)強制経口投与した後に各群5匹の雌雄と相互に交尾・出産させ、さらに3ヵ月間強制経口投与した結果、200 mg/kg/day群の雌雄でヘモグロビン濃度の約10%減少とメトヘモグロビン濃度の軽度の増加がみられ、雄で血清コリンエステラーゼ活性及びクレアチンホスホキナーゼ活性の上昇とイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性の低下、脾臓の変性、腎臓障害、雌で血清コリンエステラーゼ活性及びアルドラーゼ活性、GPTの上昇とATPの低下、腎障害を認めた⁹⁾。この結果から、LOAELは200 mg/kg/day(ばく露状況で補正:140 mg/kg/day)であった。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各60匹を1群とし、0、0.0625、0.125、0.2%の濃度(雄で0、25、50、90 mg/kg/day、雌で0、30、60、100 mg/kg/day)で105週間混餌投与した結果、雄で用量に依存した体重増加の抑制を認め、0.0625%以上の群の雄及び0.2%群の雌の体重は試験期間を通じて一貫して低かった。肝臓では0.0625%以上の群の雄で好酸性巣、雌で好塩基性巣、明細胞巣、0.125%以上の群の雄で細胞浸潤及び小葉中心性壊死、雌で好酸性巣、0.2%群の雄で明細胞巣、雌で混合細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。その他、0.0625%以上の群の雌雄で脾臓造血細胞の増殖、雄で尿管の色素沈着、0.0625%以上の群の雄及び0.125%以上の群の雌で骨髓の過形成、0.125%以上の群の雌雄で唾液腺の萎縮、雄で包皮腺の萎縮、雌で陰核腺の萎縮、0.2%群の雌雄で縦隔リンパ節及び脾臓の色素沈着、雄で下垂体末端部細胞質の変性などの発生率に有意な増加を認めた^{2,10)}。

また、B6C3F₁マウス雌雄各60匹を1群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度(雄で0、165、360、700 mg/kg/day、雌で0、150、320、710 mg/kg/day)で105週間混餌投与した結果、0.125%以上の群の雄及び0.25%以上の群の雌で用量に依存した体重増加の抑制を認め、体重は試験期間を通じて一貫して低かった。0.125%以上の群の雌雄で嗅上皮の変性、雄で肝細胞の

壊死や合胞性変性、尿細管の色素沈着、0.5%群の雌で肝臓の好塩基性巢、好酸性巢、肝細胞の壊死や空胞化、尿細管の色素沈着や硝子滴蓄積の発生率などに有意な増加を認めた。

なお、0.0625%以上の群の雄ラット、0.2%群の雌ラット、0.125%以上の群の雄マウス、0.5%群の雌マウスで生存率の有意な低下を認めたが、これは腫瘍の発生増加が原因として考えられ、0.125%以上の群の雄マウス及び0.25%以上の群の雌マウスで認めた脾臓造血細胞の増殖も血管肉腫の発生率増加に伴う二次的な影響と考えられた^{2,10)}。

この結果から、LOAELはラットの雌雄で0.0625% (雄 25 mg/kg/day、雌 30 mg/kg/day)、マウスの雌雄で0.125% (雄 165 mg/kg/day、雌 150 mg/kg/day)であった。

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 (雄で 0、45、89、179、353、694 mg/kg/day、雌で 0、44、87、178、340、675 mg/kg/day) で 13 週間混餌投与した結果、雄では 0.25%以上の群で精巣及び精巣上体、精巣上体尾部の重量減少、0.5%以上の群で精細管の変性 (胚上皮の欠損)、精子数の減少、精子の運動性及び濃度の低下、雌では 1%群で性周期の延長に有意差を認めたが、卵巣や子宮の組織に異常はなかった^{6,8)}。この結果から、NOAELは雄で 0.125% (89 mg/kg/day)、雌で 0.5% (340 mg/kg/day)であった。
- イ) B6C3F₁ 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 (雄で 0、104、223、415、773、1,536 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、雄の 0.5%以上の群で精巣及び精巣上体、精巣上体尾部の重量減少、1%群で精子の運動性低下に有意差を認めた以外には、生殖器官への影響はみられなかった^{6,8)}。この結果から、NOAELは雄で 0.25% (415 mg/kg/day)、雌で 1% (1,712 mg/kg/day)であった。
- ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.2%の濃度 (雄で 0、25、50、90 mg/kg/day、雌で 0、30、60、100 mg/kg/day) で 105 週間混餌投与した結果、0.125%以上の群の雄で包皮腺、雌で陰核腺の萎縮、0.2%群の雄で精巣間質細胞の過形成の発生率に有意な増加を認め、0.0625%及び0.2%群の精巣で胚上皮の萎縮の発生率にも有意な増加がみられた²⁾。しかし、胚上皮の萎縮は用量依存性がなく、包皮腺や陰核腺の萎縮も生殖機能との関係が不明確であることから、NOAELは雄で 0.125% (50 mg/kg/day)、雌で 0.2% (100 mg/kg/day)と考えられた。
- エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度 (雄で 0、165、360、700 mg/kg/day、雌で 0、150、320、710 mg/kg/day) で 105 週間混餌投与した結果、雌雄の生殖器に影響はみられなかった²⁾。この結果から、NOAELは 0.5% (700~710 mg/kg/day)であった。
- オ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg/day を 3 ヶ月間 (5 日/週) 強制経口投与した後に各群 5 匹の雌雄と相互に交尾・出産させ、さらに 3 ヶ月間強制経口投与した結果、血液や脾臓、腎臓への影響はみられたが、雌雄の受胎能に影響はなかった。また、仔にも約 3 ヶ月間同様に投与したが、親とは異なって、脾臓や腎臓への影響はみられなかった⁹⁾。この結果から、NOAELは 200 mg/kg/day であった。

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/m³) 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/m³) 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/m³) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない¹¹⁾。
- 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、2-メチルアニリン(2-MA)) が検出されており、無気力、傾眠、不眠、頭痛、眩暈、吐き気の各訴えと各ヘモグロビン付加体の開裂産物との関係を調べた結果、2-MA では無気力、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¹²⁾。

(3) 発がん性

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 | - |

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) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌¹³⁻¹⁸⁾、大腸菌^{14, 16, 18)} で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 無添加の枯草菌では DNA 傷害の誘発がみられた¹⁷⁾。また、S9 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¹⁹⁾ を誘発し、S9 添加、無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU) で小核²⁰⁾ を誘発したが、CHO 細胞で染色体異常¹⁹⁾、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成^{14, 21, 22)} を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したラット及びマウスの骨髄で小核²⁾、マウスの末梢血で小核²⁾、マウスの肝臓及び腎臓で DNA 傷害²³⁾ を誘発しなかった。しかし、経口投与したラット、マウスの肝細胞では不定期 DNA 合成の誘発や S 期細胞数に用量に依存した変化や性差

がみられ⁶⁾、腸内細菌の除去や播種によって不定期 DNA 合成試験の結果が異なったことから、本物質の遺伝子傷害性には腸内細菌によるグルクロン酸抱合体の代謝物が関与しているものと考えられた^{2,21)}。

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^{24,25)}、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^{12,26)}。

実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.0625、0.125、0.2%の濃度（雄で 0、25、50、90 mg/kg/day、雌で 0、30、60、100 mg/kg/day）で 105 週間混餌投与した結果、雄では 0.0625%以上の群で中皮腫、皮下組織（脂肪腫、線維腫又は線維肉腫）、0.2%群の肝臓（肝細胞腺腫又は癌）のそれぞれの腫瘍の発生率に有意な増加を認め、0.0625%及び 0.125%群の乳腺では線維腺腫の発生率に有意な増加もみられた。雌では 0.0625%以上の群の乳腺（線維腺腫）、0.125%以上の群の皮下組織（線維腫又は線維肉腫）、0.2%群の肝臓（肝細胞腺腫）のそれぞれの腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。なお、0.0625%以上の群の雄及び 0.2%群の雌では腫瘍の発生増加に伴って生存率は有意に減少し、雄の 0.125%群では 104 週間後に 3 匹のみの生存となり、0.2%群では 96 週までに全数が死亡した^{2,10)}。

Fischer 344 ラット雄 60 匹を 1 群とし、0、0.2、0.5%の濃度（0、125、315 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与し、その後、105 週間まで飼育した結果、0.2%以上の群で中皮腫、乳腺（線維腺腫）、皮下組織（脂肪腫、線維腫又は線維肉腫）、0.5%群の肝臓（肝細胞腺腫又は癌、胆管癌）、肺の細気管支 - 肺泡移行部（腺腫又は癌）のそれぞれの腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。なお、0.2%群では 104 週間後に 11 匹が生存していたが、0.5%群では 100 週までに全数が死亡した^{2,10)}。

B6C3F₁ マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5%の濃度（雄で 0、165、360、700 mg/kg/day、雌で 0、150、320、710 mg/kg/day）で 105 週間混餌投与した結果、0.125%以上の群の雄及び 0.5%群の雌で血管肉腫、0.25%以上の群の雌の肝臓で肝細胞腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、血管肉腫は主に骨格筋、皮下組織、腸間膜にみられた。また、これらの腫瘍の発生増加に伴って 0.125%以上の群の雄及び 0.5%群の雌で生存率の有意な減少を認め、雄の 0.25%群では 104 週、0.5%群では 68 週までに全数が死亡した。なお、雄の 0.125%及び 0.25%群で大腸（盲腸）癌の発生率に有意な増加を認め、対照群及び 0.5%群での発生はみられなかったが、0.5%群では 68 週までの早い時期に全数が死亡していたことから、大腸癌の発生前に死亡していた可能性が考えられた^{2,10)}。

これらの結果について、NTP（2002）はラット及びマウスでの本物質の発がん性を示す明確な証拠と結論している。

過去に NTP で実施した約 500 種類の化学物質に対する嚙歯類の発がん性試験の中で、マウスの大腸で投与に関連した腫瘍の発生を認めたのは本物質が初めてであった。そこで、マウスに発生した大腸癌細胞の遺伝子やタンパク質を分析した結果、ヒトの結腸癌の特徴を示す変化がみられ、これらの変化はおそらく本物質をばく露したマウスでの大腸癌の発生に寄与していると考えられた²⁷⁾。

Fischer 344 ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.5%の濃度で 13 週間混餌投与、0、0.5%の濃度

で 26 週間混餌投与又は 13 週間混餌投与した後に 13 週間飼育した結果、いずれも 0.5%群で体重増加の有意な抑制と肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。13 週間後には 0.5%群の全ラットの肝臓で卵円形細胞の過形成と肝細胞の空胞化がみられ、軽微～軽度であった空胞化は 26 週間後には中程度へと変化したが、過形成については 13 週間投与群と 26 週間投与群で同程度であった。また、肝臓がんの前病変の指標である胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢の増加が 13 週間の投与ですでにみられ、26 週間の投与で GST-P 陽性細胞巢の数と大きさはさらに増加し、投与中止後は時間とともに GST-P 陽性細胞巢の数は減少したが、13 週間の回復期間内では多くは消失せず、むしろ大きさを増していた。このように、本物質の投与を中止した後も GST-P 陽性細胞巢が持続性し、増大したことは長期の発がん試験における肝臓がん発生の可能性を示唆していると考えられた²⁸⁾。

A/Jax マウス雄 30 匹を 1 群とし、本物質を 8 週間 (3 回/週) 気管内投与し、その後 16 週間飼育した結果、各群の総投与量は 0、1,200、3,000、6,000 mg/kg で、肺腫瘍の発生率に用量に依存した増加がみられたが、有意な変化ではなかった²⁹⁾。

SENCAR マウスに 0、24、120、240 mg (約 0、1,200、6,000、12,000 mg/kg) を単回塗布し、その後、30 週間の間、4 µg の 12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートを週 1 回の頻度で塗布したイニシエーション - プロモーション試験の結果、240 mg 群で皮膚の乳頭腫、癌の発生率が増加したが、有意な変化ではなかった²⁹⁾。

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

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・長期毒性オ)のラット試験から得られた LOAEL 25 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝細胞の変性など)を LOAEL であるために 10 で除した 2.5 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

| ばく露経路・媒体 | | 平均ばく露量 | 予測最大ばく露量 | 無毒性量等 | | MOE |
|----------|----------|----------------------|----------------------|---------------|-----|----------|
| 経口 | 飲料水 | - | - | 2.5 mg/kg/day | ラット | - |
| | 公共用水域・淡水 | 0.008 µg/kg/day 未満程度 | 0.008 µg/kg/day 未満程度 | | | 31,000 超 |

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。無毒性量等 2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 31,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取される本物質のリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

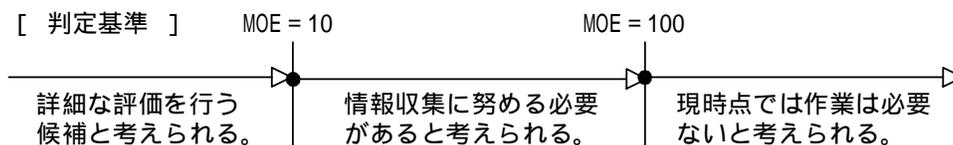
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

| ばく露経路・媒体 | | 平均ばく露濃度 | 予測最大ばく露濃度 | 無毒性量等 | | MOE |
|----------|------|------------------------------------|----------------------------------|-------|---|-----|
| 吸入 | 環境大気 | 0.07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 | 0.12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 | - | - | - |
| | 室内空気 | - | - | | | - |

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として、吸収率 100%と仮定して経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 8.3 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は一般環境大気で 6,900 となる。このため、本物質の健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



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 | | | 4,400 | <i>Chlorella pyrenoidosa</i> | 緑藻類 | NOEC GRO(RATE) | 3 | A | A | 1)-14484 |
| | | | 22,000 | <i>Chlorella pyrenoidosa</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ GRO(RATE) | 3 | A | A | 1)-14484 |
| | | | 28,000 | <i>Scenedesmus quadricauda</i> | 緑藻類 | TT POP | 7 | D | C | 1)-5303 |
| | | | 48,000 | <i>Chlorella pyrenoidosa</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ POP | 4 | A | A | 1)-5375 |
| 甲殻類 | | | 500 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | NOEC REP | 21 | A | A | 1)-6629 |
| | | | 5,400 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | A | A | 1)-6629 |
| | | | 11,000 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | LC ₅₀ MOR | 2 | B | B | 1)-5375 |
| | | | 12,300 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | B | B | 1)-19263 |
| | | | 12,500 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | IC ₅₀ IMM | 1 | C | C | 4)-2006118 |
| | | | 16,000 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 1 | C | C | 1)-707 |
| | | | 42,000 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | LC ₅₀ MOR | 1 | B | B | 1)-5718 |
| 魚類 | | | 29,000 | <i>Poecilia reticulata</i> | グッピー | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-6629 |
| | | | 30,100 | <i>Poecilia reticulata</i> | グッピー | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-19263 |
| | | | 37,000 | <i>Oryzias latipes</i> | メダカ | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-6629 |
| | | | 37,100 | <i>Pimephales promelas</i> | ファットヘッド ミノ | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-10141 |
| | | | 38,000 | <i>Pimephales promelas</i> | ファットヘッド ミノ | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-5087 |
| | | | 40,000 | <i>Danio rerio</i> | ゼブラフィッシュ | LC ₅₀ MOR | 7 | B | C | 1)-5375 |
| その他 | | | 3,400 | <i>Xenopus laevis</i> | アフリカツメガ エル | EC ₅₀ MOR・BEH | 4 | B | B | 1)-6629 |
| | | | 10,000 | <i>Xenopus laevis</i> | アフリカツメガ エル | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-6629 |
| | | | 22,000 | <i>Culex pipiens</i> | アカイエカ | LC ₅₀ MOR | 2 | B | B | 1)-6629 |
| | | | 28,000 | <i>Lymnaea stagnalis</i> | モノアラガイ科 | LC ₅₀ MOR | 4 | B | B | 1)-6629 |

| 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. |
|-----|----|----|---------------|-------------------------------|----------|----------------------|------------------|------------|------------|-----------|
| | | | 42,100 | <i>Lymnaea stagnalis</i> | モノアラガイ科 | LC ₅₀ MOR | 4 | C | C | 1)-19263 |
| | | | 46,100 | <i>Entosiphon sulcatum</i> | エントシフォン属 | TT POP | 3 | D | C | 1)-5303 |
| | | | 100,000 | <i>Tetrahymena pyriformis</i> | テトラヒメナ属 | EC ₅₀ GRO | 1 | D | 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

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、TT (Toxicity Threshold): 増殖阻害閾値、

IC₅₀ (Inhibition Concentration): 半数阻害濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、

REP (Reproduction): 繁殖、再生産、POP (Population Changes): 個体群の変化、BEH (Behavior): 行動

() 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)

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

Ramos ら¹⁾⁻¹⁴⁴⁸⁴ は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Chlorella pyrenoidosa* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は対照区+5 濃度区 (公比 2) であり、被験物質の実測濃度は設定濃度の 44 ~ 100% であった。実測濃度に基づく 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 22,000 μg/L、無影響濃度 (NOEC) は 4,400 μg/L であった。

2) 甲殻類

Canton ら¹⁾⁻⁶⁶²⁹ は OECD の提案した方法 (1979) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験及び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 ~ 2 mmol/L) が用いられた。実測濃度に基づき、48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 5,400 μg/L、21 日間無影響濃度 (NOEC) は 500 μg/L であった。

3) 魚類

Canton ら¹⁾⁻⁶⁶²⁹ は OECD の提案した方法 (1979) に準拠し、グッピー *Poecilia reticulata* の急性毒性試験を実施した。試験用水にはオランダ標準水 (DSW、硬度約 1 ~ 2 mmol/L) が用いられた。実測濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 29,000 μg/L であった。

4) その他

Canton ら¹⁾⁻⁶⁶²⁹ は、Adema ら (1981)、Canton と Slooff (1982a, b)、Slooff ら (1983)、Slooff と Canton (1983) の試験方法を参考にアフリカツメガエル *Xenopus laevis* の急性毒性試験を実施した。試験用水にはオランダ標準水 (DSW、硬度約 1~2 mmol/L) が用いられた。死亡・行動に関する 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 3,400 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、上記本文で示した最小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>Chlorella pyrenoidosa</i> | 生長阻害; 72 時間 EC ₅₀ | 22,000 µg/L |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> | 遊泳阻害; 48 時間 EC ₅₀ | 5,400 µg/L |
| 魚類 | <i>Poecilia reticulata</i> | 96 時間 LC ₅₀ | 29,000 µg/L |
| その他 | <i>Xenopus laevis</i> | 死亡・行動; 96 時間 EC ₅₀ | 3,400 µg/L |

アセスメント係数: 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他の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の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類の 5,400 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 54 µg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、PNEC の参考値は 34 µg/L となる。

慢性毒性値

| | | | |
|-----|------------------------------|------------------|------------|
| 藻類 | <i>Chlorella pyrenoidosa</i> | 生長阻害; 72 時間 NOEC | 4,400 µg/L |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> | 繁殖阻害; 21 日間 NOEC | 500 µg/L |

アセスメント係数: 100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]
2 つの毒性値のうち小さい方の値 (甲殻類の 500 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 5 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 5 µg/L を採用する。

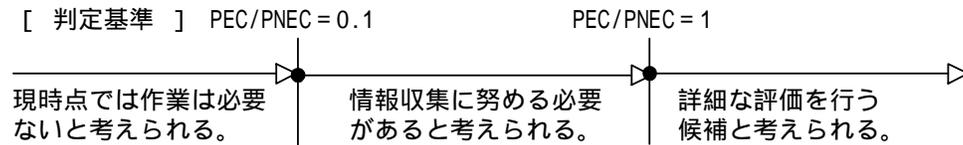
(3) 生態リスクの初期評価結果

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 | 0.2 µg/L未満程度 (1991) | 0.2 µg/L未満程度 (1991) | 5 | < 0.04 |
| 公共用水域・海水 | 0.2 µg/L未満程度 (1991) | 0.2 µg/L未満程度 (1991) | µg/L | < 0.04 |

注): 1) 環境中濃度での () 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、平均濃度で見ると過去のデータではあるが淡水域、海水域ともに $0.2 \mu\text{g/L}$ 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) も、過去のデータではあるが淡水域、海水域ともに $0.2 \mu\text{g/L}$ 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、海水域とも 0.04 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.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: 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: 99.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 30.
- 7) 通産省公報 (1977.11.30).
- 8) 独立行政法人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/Haz_start.html, 2005.12.19 現在).
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Lyman, W.J. et al. (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/>, 2005.5.12 現在)].
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 12) 経済産業省 (2003) : 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)の確報値,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 13) 化学工業日報社 (2007) : 15107 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) 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.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 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.
- 2) NTP (2002): Toxicology and carcinogenesis studies of *o*-nitrotoluene (CAS No. 88-72-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). TR-504.
- 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. 0931. *o*-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 B6C3F₁ mice. TOX-23.
- 7) Ciss, M., H. Dutertre, N. Huyen, N. Phu-Lich and R. Truhaut (1980): Toxicological study of nitrotoluenes: acute toxicity and sub-acute toxicity. *Dakar. Med.* 25: 303-311. (in French).
- 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 B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22: 411-421.
- 9) 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).
- 10) Dunnick, J.K., L.T. Burka, J. Mahler and R. Sills (2003): Carcinogenic potential of *o*-nitrotoluene and *p*-nitrotoluene. *Toxicology.* 183: 221-234.
- 11) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. *Br. J. Ind. Med.* 12: 1-20.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Thompson, C.Z., L.E. Hill, J.K. Epp and G.S. Probst (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ. Mutagen.* 5: 803-811.
- 15) 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.
- 16) De Flora, S., A. Camoirano, P. Zanicchi and C. Bennicelli (1984): Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutat. Res.* 134: 159-165.
- 17) Shimizu, M. and E. Yano (1986): Mutagenicity of mono-nitrobenzene derivatives in the Ames test and rec assay. *Mutat. Res.* 170: 11-22.

- 18) 河合昭宏, 後藤純雄, 松本由美子, 松下秀鶴 (1987): 脂肪族および芳香族ニトロ化合物の変異原性 - 工業材料およびその関連物質. 産業医学. 29: 34-54.
- 19) Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpou, 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.
- 20) Matsushima, T., M. Hayashi, A. Matsuoka, M. Ishidate Jr., K.F. Miura, H. Shimizu, Y. Suzuki, K. Morimoto, H. Ogura, K. Mure, K. Koshi and T. Sofuni (1999): Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). Mutagenesis. 14: 569-580.
- 21) 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.
- 22) Yoshimi, N., S. Sugie, H. Iwata, K. Niwa, H. Mori, C. Hashida and H. Shimizu (1988): The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. Mutat. Res. 206: 183-191.
- 23) Cesarone, C.F., C. Bolognesi and L. Santi (1982): Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. Arch. Toxicol. Suppl. 5: 355-359.
- 24) 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.
- 25) Jones, C.R., A. Beyerbach, W. Seffner and G. Sabbioni (2003): Hemoglobin and DNA adducts in rats exposed to 2-nitrotoluene. Carcinogenesis. 24: 779-787.
- 26) 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.
- 27) Sills, R.C., H.L. Hong, G. Flake, C. Moomaw, N. Clayton, G.A. Boorman, J. Dunnick and T.R. Devereux (2004): *o*-Nitrotoluene-induced large intestinal tumors in B6C3F₁ mice model human colon cancer in their molecular pathogenesis. Carcinogenesis. 25: 605-612.
- 28) Ton, T.T., M.R. Elwell, R.W. Morris and R.R. Maronpot (1995): Development and persistence of placental glutathione-S-transferase-positive foci in livers of male F344 rats exposed to *o*-nitrotoluene. Cancer Lett. 95: 167-173.
- 29) Slaga, T.J., L.L. Triplett, L. H. Smith and H.P. Witschi (1985): Carcinogenesis of nitrated toluenes and benzenes, skin and lung tumor assays in mice. Final Report. ORNL/TM-9645. Oak Ridge National Laboratory. NTIS/ADA 155723.

(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.
- 5087 : Pearson, J.G., J.P. Glennon, J.J. Barkley, and J.W. Highfill (1979) : An Approach to the Toxicological Evaluation of a Complex Industrial Wastewater. In: L.L.Marking and R.A.Kimerle (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, 2nd Symposium, ASTM STP 667, Philadelphia, PA :284-301.
- 5303 : Bringmann, G., and R. Kühn (1980): Comparison of the Toxicity Thresholds of Water Pollutants to Bacteria, Algae, and Protozoa in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res. 14(3):231-241.
- 5375 : Maas-Diepeveen, J.L., and C.J. Van Leeuwen (1986) : Aquatic Toxicity of Aromatic Nitro Compounds and Anilines to Several Freshwater Species. Laboratory for Ecotoxicology, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment, Report No.86-42:10 p.(DUT).
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): The Effects of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 10(5):161-166.
- 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. Spangford (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.
- 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.
- 14484 : Ramos, E.U., W.H.J. Vaes, P. Mayer, and J.L.M. Hermens (1999) : Algal Growth Inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by Polar Narcotic Pollutants: Toxic Cell Concentrations and QSAR Modeling. Aquat.Toxicol. 46(1):1-10.
- 19263 : Ramos, E.U., C. Vermeer, W.H.J. Vaes, and J.L.M. Hermens (1998) : Acute Toxicity of Polar Narcotics to Three Aquatic Species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and Its Relation to Hydrophobicity. Chemosphere 37(4):633-650.
- 2) : 環境省(庁)データ ; 該当なし
- 3) : (独)国立環境研究所 : 化学物質環境リスク評価検討調査報告書 ; 該当なし
- 4) : その他
- 2006118 : Zhao, Y.H., Y.B. He and L.S. Wang (1995): Predicting Toxicities of Substituted Aromatic Hydrocarbons to Fish by Toxicities to *Daphnia magna* or *Photobacterium phosphoreum*. Toxicological and Environmental Chemistry.51: 191-195.