

(参考2)

有害性評価書

物質名：オルト-ニトロアニソール

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：2-ニトロアニソール

別 名：1-Methoxy-2-nitro-benzene

化 学 式： $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$

分 子 量：153.14

CAS 番号：91-23-6

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第124号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色～黄～赤色の液体

比重(水=1)：1.25

沸 点：277℃

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：0.004 kPa (30℃)

蒸気密度(空気=1)：5.29

融 点：10℃

凝固点：データなし

引火点：124℃

発火点：464℃

爆発限界(容量%)：1.04～66vol%、

溶解性(水)： 溶けない(20℃)

オクタノール/水分配係数 log Pow:1.73

換算係数：

1ppm=6.26mg/m³ (25℃)

1mg/m³=0.16ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重い。

エ 化学的危険性：燃焼すると、有毒で腐食性のフュームを生成する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 ²⁾

生産量：2006年 800トン(推定)

輸入量：情報なし

用 途：有機合成、染料、医薬品の中間体、ジアニシジン原料。

製造業者：酒井興業(ICMD)

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし
経口、LD50	1300-1450 mg/kg BW	740-1000 mg/kg BW	データなし
経皮、LD50	データなし	> 2000 mg/kg BW	データなし
腹腔内 LD50	データなし	データなし	データなし

経口投与試験によるLD50は、マウスやラットでいくつか報告³⁾されているが、740-1980 mg/kgの間である。2-ニトロアニソール単回投与による皮膚曝露試験では、LD50は2000mg/kg以上であり、ラットの死亡は認められなかった³⁾。

イ 刺激性及び腐食性

Hoechst(DFG³⁾による)は、ニュージーランド白ウサギの皮膚に2-ニトロアニソールを塗布し刺激反応を示さなかったことを報告している。また、同じくウサギに2-ニトロアニソールを点眼し、1時間後に結膜において腫脹とびまん性発赤、軽度の流涙を認めた。24時間後では、これらの刺激反応は消失、4日後まで観察した。

ウ 感作性

呼吸器感作性、皮膚感作性に関する報告は認められなかった。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

吸入曝露における反復投与試験の報告はない。

経口投与

米国のNational Toxicology Program(1993)⁴⁾では、雄と雌のFischer 344 ラットに0, 583, 1166, 2332, 4665, 9330 で曝露し（重量換算で0, 37, 75, 150, 300, 600mg/kg体重）またB6C3F1 マウスでは0, 250, 500, 1000, 2000, 4000（重量換算で0, 60, 120, 230, 470, 930mg/kg体重）を14日間経口投与し、急性反応を調べた。平均体重増加は、雄の4665ppmまたは9330ppmのラット、250ppmとそれ以上のマウス、雌では4000ppmのラットで減少した。絶対肝重量は、1166ppmの雄ラット、583ppm以上の雌のラットで増加した。赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの値は、すべての用量の雄ラットでコントロール群より低下した。メトヘモグロ빈は、雄ラットで1166ppm以上の用量で増加した。体重減少を除けば、マウスでは2-ニトロアニソールによる影響は認められなかった。NOEL（無作用量）は決定できなかった。

雌雄5匹ずつのグループのWistar系ラットに0, 1.6, 8, 40, 200mg/kgのニトロアニソールをチューブにて28日間経口投与を行い、40mg/kg以上で肝重量が増加したが病理学的変化は認められなかった。体重や摂取量にも各群に差はなかった。NOEL（無作用量）は、8 mg/kgとしている³⁾。また、150 mg/kgで経口投与を30回雄ラットに繰り返すと、軽度の溶血性貧血、肝臓、腎臓、脾臓の相対重量が増加した³⁾。

亜急性期から亜慢性期の反応に関しては、雄と雌のB6C3F1 マウスで0, 60, 200, 600, 2000, 6000ppm (0, 9, 30, 90, 300, 900 mg/kg) とFischer 344 ラットでは0, 200, 600, 2000, 6000, 18000ppm (0, 10, 30, 100, 300, 900 mg/kg) の2-ニトロアニソールを飼料に混入し13週間投与し臓器等への影

響を調べた⁴⁾。6000 または 18000ppmの雄と雌のラット、2000 または 6000ppmのマウスでは平均体重が低下した。ヘモグロビンとヘマトクリットの低下が、2000、6000、18000ppmの雄と雌のラット、2000、6000ppmの雄と雌のマウスで認められた。メトヘモグロ빈は 6000 と 18000ppmの雄と雌のラット、6000ppmの雄のマウスで増加した。ラットの主病変に関しては、膀胱における過形成が 6000ppmと 18000ppm、脾臓の鬱血が 6000ppmと 18000ppm、腎臓での腎尿細管壊死が 600-6000ppm、肝臓における肝細胞過形成、18000ppmで認められた。マウスに関しては、雄で肝細胞の過形成が 200ppm以上の用量で認められた。

2-ニトロアニソールの 14 日間の経口投与試験を雌雄のラット (0, 60, 120, 230, 470, 930 mg/kg) とマウス (0, 35, 70, 150, 300, 450mg/kg) に行った。雄性ラットでは、470 mg/kgにて体重減少、120 mg/kg以上にて肝絶対重量の増加を認め、雌性では 60 mg/kg以上にて肝絶対重量の増加を認めた。マウスに関しては、体重減少が雄性で 35 mg/kg 雌性で 450 mg/kgで認められた。NOELは決定されていない³⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

生殖・発生毒性に関する吸入曝露試験の報告はない。

経口投与

生殖毒性に関しては⁴⁾、ラットに 13 週間、2-ニトロアニソール (0, 10, 30, 100, 300, 900mg/kg) の経口投与にて、高用量において子宮萎縮や胚上皮の変性を認めた。また、20 匹の妊娠中のラットに 20,80,320mg/kgの 2-ニトロアニソールの投与を妊娠 6 日から 15 日まで行い、高用量で軽度の胚毒性を認めた。また、催奇形性は認められなかった³⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

In vitro試験において、以下に示す試験が行われており、陽性を示した報告が、複数認められた^{3)・5)}。枯草菌株のH17 やM45 におけるrec assayにおいて 2-ニトロアニソールは陽性であった。ネズミチフス菌 (サルモネラ菌) を用いた変異原性試験であるエイムス試験は、いくつかの研究施設で行われており、TA100 株において陽性が一貫して認められた。TA1535 では一定の反応傾向は認められず、他の株では変異原性は認められなかった。ほ乳類細胞を用いた試験^{3)・4)}では、2-ニトロアニソールはチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) の姉妹染色分体交換を誘発し、染色体異常を引き起こしたこと、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y cells) のチミジンキナーゼ遺伝子座の変異を 0.15 µg/ml以上で誘発したことが認められた。染色体異常誘発活性 (clastogenic activity) は、S9 を加えたときのみ弱い活性が認められ、一方、姉妹染色分体交換の誘発はS9 を加えていない時に誘発した。チャイニーズハムスターの肺細胞由来のV79 細胞におけるHGPRT遺伝子の突然変異の誘発は認めなかった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA100 (S9+, -)	+ 3), 4), 6)
		ネズミチフス菌TA1535 (S9+, -)	- 3), 5), 6)
		ネズミチフス菌TA1537 (S9+, -)	- 3), 6)
		ネズミチフス菌TA1538 (S9-)	+ 3)
		ネズミチフス菌TA98 (S9+, -)	- 3), 4)
		ネズミチフス菌TA98 (S9-)	+ 3)
		ネズミチフス菌TA97 (S9+, -)	- 4), 6)
		WP2uvrA (S9+, -)	- 6)
	rec test	枯草菌株	+ 3)
		Bacillus. subtilis H17, M45 (S9-)	
	突然変異試験	mouse lymphoma L5178Y cells (S9-)	+ 4)
		チミジンキナーゼ遺伝子	
		CHOV79細胞 (S9+, -) HGPRT遺伝子変異	- 3)
	染色体異常試験	CHO細胞 (S9+)	(+) 3), 6)
	姉妹染色分体交換試験	CHL細胞 (S9+, -)	+ 3)

－：陰性 ＋：陽性 (+)：弱陽性

キ 発がん性データ

吸入ばく露

吸入曝露試験による肺腫瘍など慢性影響を調べた有意な報告はない。

経口投与

動物試験に関しては、経口投与試験においてマウスやラットを用いた複数の長期試験で 2 ニトロアニソールが腫瘍発生を引き起こすことを認めている³⁾。

米国National Toxicology Program (1993)⁴⁾では、2 ニトロアニソールの発がん性を検討するために、雌雄のB6C3F1 マウスに 0, 666, 2000, 6000 ppm(雄：0, 80, 240, 830 mg/kg体重、雌：0, 100, 320, 1200mg/kg体重)の 2 ニトロアニソールを 103 週間経口投与し腫瘍発生率を調べた。肝細胞の腺腫の発生率は雌雄ともロジスティック解析において有意に増加した(雄；対照群 14/50、低濃度群 26/50、中濃度群 41/50、高濃度群 29/50、雌；対照群 14/50、低濃度群 20/50、中濃度群 36/50、高濃度群 18/50)。肝細胞の腺腫とがんを含む腫瘍発生率は、雄で対照群 21/50、低濃度群 32/50、中濃度 45/50、高濃度群 32/50、雌で対照群 17/50、低濃度群 21/50、中濃度群 37/50、高濃度群 20/50 と、雄雌ともに対照群と比較して中濃度で有意差な腫瘍発生率の増加を認めた。また、ヒトでは小児に発生しやすい肝芽腫では、対照群 0/50、低濃度群 3/50、中濃度群 17/50、高濃度群 9/50 と雄のみに有意に増加した。他の肝病変として、出血、クッパー細胞の色素沈着、エオジン好性小増殖巣、局所壊死、肝細胞肥大、核の増大、好酸性細胞質などの細胞学的変化の発生率は、曝露群も陰性対照群も増加した。

ラットにおいてもNational Toxicology Program (1993)⁴⁾では、2 つの経口曝露試験を報告している。Fischer 344/Nラットの雌雄とも 0, 222, 666, 2000 ppm(雄：0, 10, 30, 80 mg/kg体重、雌：0, 10, 30,

90mg/kg体重)のニトロアニソールを 103 週間経口投与し、発がん性を検討している。単核球性白血病の発生率が、雄雌とも有意に増加した(雄; 対照群 26/50、低濃度群 25/50、中濃度群 42/50、高濃度群 34/50。雌; 対照群 14/50、低濃度群 11/50、中濃度群 14/50、高濃度群 26/50)。もう一つの試験として同様にFischer 344/Nラットを用いて、雌雄とも 0、6000、18000 ppm (雌雄とも 0、340、1100 mg/kg 体重)のニトロアニソールを 27 週間経口投与し 77 週の観察期間をおいた後(計 104 週目)に腫瘍の発生率を検討、膀胱腫瘍、大腸腫瘍、腎臓腫瘍の発生率が雄雌とも増加した。膀胱腫瘍に関しては、移行上皮乳頭腫で、雄、対照群 0/59、低濃度群 9/59、高濃度群 1/60、雌では対照群 0/58、低濃度群 2/59、高濃度群 1/60、移行上皮がんでは、雄の対照群 0/59、低濃度群 27/59、高濃度群 50/60、雌の対照群 0/58、低濃度群 28/59、高濃度群 48/60 と有意な発生率の上昇を示した。膀胱ではまれではあるが、扁平上皮乳頭腫やがんは高濃度群の雌雄で発症が認められ、肉腫は、雌雄の低高濃度群とも発症率が増加した。雄では対照群 0/59 に対して低濃度群 2/59、高濃度群 9/59、雌でも対照群 0/58 に対して低濃度群 2/59、高濃度群で 14/60 であった。扁平上皮化生と結合組織の増生に関して雌雄とも曝露により発症頻度が増加した。大腸に関して、腺腫様ポリープでは、雄の対照群 0/60 に対して低濃度群 26/60、高濃度群 30/60、雌の対照群 0/60 に対して低濃度群 8/60、高濃度群 18/60 とともに発症率が有意に上昇している。大腸がんでは、高濃度群の雄で有意に発症(5/60)が増加しており、雌(2/60)も同様であった。腎臓腫瘍に関して、移行上皮癌の発症率は、対照群と比較して雄雌とも有意に増加した。対照群では雄雌とも腫瘍は認められなかったが、雄では低濃度群 1/60、高濃度群で 8/60、さらに、移行上皮乳頭腫が高濃度群で 4/60 に認められた。雌でも、移行上皮乳頭腫が 1/60、移行上皮がんが 1/60 に認められた。移行上皮の過形成は、雄雌ともすべての曝露群で有意に増加した。

2-ニトロアニソールの代謝物の発がん性に関しても検討されており、代謝産物の一つであるo-アニシジンをラットやマウスに経口投与し、マウスやラットに膀胱移行上皮腫瘍やラットの腎盂に移行上皮がんを引き起こしたことが報告されている⁵⁾。

(2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

ヒトに関して、有害性を評価できる疫学的報告は認められなかった。

ア 急性毒性

工場における 2-ニトロアニソールの流出事故があり、汚染地域の清掃に伴う作業者のバイオロジカルモニタリングを行った³⁾。500 人以上の作業者の尿において、o-ニトロフェノール グルクロン酸抱合体やo-ニトロフェノール硫酸が検出されたが、飽和した時に認められやすいo-アニシジンや遊離した 2-ニトロアニソールは検出されなかった。これらの濃度は、仕事の期間や曝露レベルと相関した。作業終了後、数値は検出限界以下に低下した。加えて、清掃作業に伴うメトヘモグロビンレベルを 50 人の作業場で測定したが、全ての値は、正常範囲であった³⁾。

イ 刺激性及び腐食性

刺激性及び腐食性に関する報告なし。

ウ 感作性

感作性に関する報告なし。

エ 反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

反復ばく露毒性に関わる報告なし。

オ 生殖・発生毒性.

生殖・発生毒性に関わる報告なし。

カ 遺伝毒性

工場における 2-ニトロアニソールの流出事故があり、2-ニトロアニソールのDNA鎖切断による遺伝毒性の調査を事故後の清掃作業員 19 人と非曝露者 20 人にアルカリ溶出法 (alkali elution methods) を用いて行った。2-ニトロアニソールによる有意なDNA鎖切断能は認められなかった³⁾。

キ 発がん性

発がん性に関する報告はなし。

発がんの定量的リスク評価

US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values : <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris> (2/9/09 確認)¹²⁾, WHO “Air Quality Guidelines for Europe”, California EPA, Canada EPA :

<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> (2/9/09 確認)¹³⁾ には、2-ニトロアニソールのユニットリスク、スロープファクターに関する記載は認められなかった。

発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる)^{5),7)}

(人においては不十分な発がん性の証拠、動物においては十分な発がん性の証拠)

NTP 11th : R (ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質)⁸⁾

産業衛生学会 : 第 2 群B (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質)⁹⁾

EU Annex I : Cat. 2、R45 : (がんを引き起こすことがある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2¹²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし¹⁰⁾

日本産業衛生学会 : 設定なし⁹⁾

DFG MAK : 設定なし¹¹⁾

参考 代謝の影響

経口投与

ニトロアニソールの代謝^{3) 5)}に関して、代謝経路として酸化的O-脱メチル化によるo-ニトロフェノールの生成とo-アニシジンへの還元の2つのルートが考えられている。ニトロアニソール 25mg/kg の血管内注入による代謝動態の研究では、注入量の 63%がo-ニトロフェノール硫酸、11%がo-ニトロフェノール、グルクロン酸抱合体、1.5%がo-ニトロフェノール、0.6%がo-アニシジンで、24%は不明であった。おそらく、主経路がo-ニトロフェノールであり、o-アニシジンの生成はほとんどない。但し、高濃度の反復投与などにより主経路が飽和状態になるとニトロ還元によるo-アニシジン生成が亢進すると考えられる。Millerらは(1985) (IARC⁵⁾による)、雄のFisher344 ラットにC14 でラベルした 3 用量(5,50,500 mg/kg) の経口を行い、毎日の排泄物のC14 を解析した。血中におけるピークは、吸収の用量依存を反映し、50mg/kgでは 3 時間で最高濃度(投与量の 0.9%)に達し、500mg/kgでは 6 時間で最高濃度

(投与量の 0.9%) に達した。5 や 50mg/kg と比較して 500 mg/kg では排泄が緩徐であった。5 mg/kg では 24 時間で 73%、50 mg/kg では 69% が排泄されるのに対し 500 mg/kg では 34% で、24-48 時間でも 37% であった (低濃度では 1.2% である)。これらは、主に腎代謝であり、7 日以内に投与量の 70% が尿として、7% が便として排泄された。

Yuan ら(1991) (IARC⁵⁾ による) は、2-ニトロアニソールの保存における代謝の影響を検討するために、雄の Fischer 344 ラットに 2-ニトロアニソールを 0.25mg/g を食べ物に含む新鮮な飼料 NIH-07 または、30 日間保存した飼料 NIOH-07 を投与した。ラットには、7 日間毎日 3 時間餌を与え、その後 18 時間メタボリックケージの中で尿を採取した。次に、ラットは 3 日間普通食で飼育した後に、もう一方の餌 (NIH07 なら NIOH07、NIOH07 なら NIH07) を与え、同じプロセスを繰り返した。これらの解析により保存した飼料には、新鮮な飼料より 2-ニトロアニソールが強く結合することを示唆した。

血液投与

Miller らは(1985) (IARC⁵⁾ による) は、経口投与の 2 用量は、2-ニトロアニソールの尿中排泄率の飽和であったので、25mg/kg の血管内注入による代謝動態の研究を行った。同用量の血管内注入後、血液、組織及び排泄物を 15 分から 7 日まで採取し、¹⁴C の解析を行った。注入直後から、筋肉 20%、皮膚 10%、脂肪 6.8%、血液 6.5%、肝臓 4.8%、血清 3.1%、腎臓 2.8%、小腸 1.9% のように組織に移行した。ピークの組織濃度は全ての臓器で 15 分以内であり、尿と便への排泄は、経口投与の排泄と類似しており、7 日までに尿排泄が 86%、便排泄が 9% であった (24 時間以内に放射活性の 90% は、ラットから排泄されている)。¹⁴C の排泄は、2 相性であり、全ての臓器における初期排泄相は、1-2 時間であり、後期の全ての臓器における排泄相は半減期が 2.5-6.2 日であった。血液からの 2-ニトロアニソールの排泄も二相性で、初期と後期の半減期は 30 分と 2.2 時間であった。また、2-ニトロアニソール 25mg/kg の腹腔内注入後 24 時間で回収した尿中の解析では、経口投与後の尿と比較して、代謝産物の割合が類似していた。

引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 : 1520 (2004) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15308 の化学商品 (2008) p371
- 3) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.9 (1998) p103-114.
- 4) United States National Toxicology Program (1993) Toxicology and Carcinogenesis Studies of o-Nitroanisole(CAS No.91-23-6) in F344 rats and B6C3F₁ Mice (Feed Studies) (Technical Report Series 416; NIH Publication 93-3147), Research Triangle Park, NC
- 5) IARC (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol.27, Some Aromatic Amines, Anthraquinones and Nitroso Compounds, pp. 63-80
- 6) 日本化学物質安全・情報センター、労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 (1996) p195, 498-499
- 7) IARC 発がん性物質リスト @ <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>, IARC
- 8) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition “o-Nitroanisole”
- 9) 「許容濃度の勧告 (2006 年度)」産業衛生学雑誌 48 巻 p98
- 10) ACGIH, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2008)、ACGIH
- 11) DFG, List of MAK and BAT Values 2007
- 12) <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>
- 13) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>