

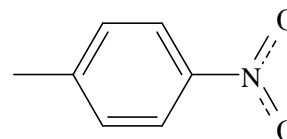
初期評価プロファイル (SIAP)

4-ニトロトルエン

物質名 : 4-Nitrotoluene

構造式 : C₇H₇NO₂

CAS No. : 99-99-0



SIAR 結論の要旨

ヒトの健康

4-ニトロトルエンは皮膚、胃腸管、または気道から迅速に吸収され、体中に分布する。主な代謝経路は、側鎖または環の酸化、グルクロン酸および無機硫酸塩との抱合、その後の尿中への排泄である。ラットにおいて、腸肝循環も観察された。4-ニトロトルエンはメトヘモグロビンを形成する化学物質である。頻呼吸、喘鳴、眠気、並びにチアノーゼは LD₅₀ 値付近、またはそれ以上の経口投与後に生じる主要な臨床兆候であった。メトヘモグロビン血症は経皮高用量ばく露のラットにおいて報告された(ラット経口 LD₅₀: 2144-4700 mg/kg 体重; ラット経皮 LD₅₀: >750 mg/kg 体重; ウサギ経皮 LD₅₀: >20,000 mg/kg 体重; ラット吸入 LC₅₀: >851 mg/m³/4 時間; 粒子の大きさに関する入手可能な情報はない)。

4-ニトロトルエンはウサギの皮膚及び眼に刺激性がない (OECD TG 404, 405)。Single Injection Adjuvant Test (SIAT) 及び Buehler Test (OECD TG 406) において、モルモットの皮膚に対して感受性はなかった。

ラットによる 2 年間及び 13 週間の混餌投与試験において、4-ニトロトルエンは試験した全投与レベルの両性及び脾臓において造血およびヘモジリン色素沈着を引き起こした。メトヘモグロビン血症は 10,000ppm (雄: 約 723 mg/kg 体重/日、雌: 約 680 mg/kg 体重/日) の 13 週間試験の最後に認められた。全身毒性を示す高レベルばく露で、雄で睾丸の変性が、雌では発情周期の長期化が認められた。雄ラットにおいて、α₂u-グロブリン腎症が全投与群で観察された。この影響は種特異的であり、ヒトとの関連性はない (LOAEL: 625ppm(約 42 mg/kg 体重/日に相当) 脾臓毒性に基づく)。マウス 13 週間混餌投与試験において、この化学物質に関係する病変は見られなかった。体重減少に基づく NOAEL は 2500ppm(約 439 mg/kg 体重/日)であった。2 年間の混餌投与試験において、雄及び雌マウスは肺胞細気管支上皮形成の増加を示し、肝細胞における シンシチウム細胞の変成が雄で検出された (LOAEL 1250ppm=約 155-170 mg/kg 体重/日)。免疫学的機能障害がマウスで報告された。影響の毒性学的な重要性は明確ではない。

In vitro で 4-ニトロトルエンは代謝活性化系の有無に関わらず、良質の Ames 試験において大腸菌及び *Salmonella typhimurium* に変異原性を示さなかった。培養哺乳動物細胞において、4-ニトロトルエンは代謝活性化系の存在下で変異原性を示した。本化学物質は肝細胞における不定期 DNA 合成を引き起こさなかった。*In vivo* で、4-ニトロトルエンは遺伝毒性がなかった。本物質は現在の標準試験(OECD TG 474) によって実施された試験において、ラット及びマウスの骨髄細胞に小核を誘発せず、ラットの *ex vivo* (生体外)肝細

胞における不定期 DNA 合成も誘発しなかった。

2 年の混餌投与試験で、皮下の皮膚腫瘍の発生率増加に基づいて、4-ニトロトルエンの発がん性のあいまいな証拠が雄ラットであった。陰核腺腫瘍の発生率増加に基づいて、雌ラットにおいて発がん性の証拠が若干あった。肺胞/細気管支腫瘍の発生率増加に基づいて、雄マウスに発がん性のあいまいな証拠があった。1250、2500、及び5000ppm (約 155、315、660 mg/kg 体重/日) にばく露した雌マウスにおいては、発がん性の証拠はなかった。

4-ニトロトルエンは明白な全身毒性が観察される条件でさえ、ラットの経口投与生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD TG 421)において、ほとんどの指標 (受精指数、受胎率、受精時間、妊娠の長さ、黄体数と着床数、出生率) に有害な影響はなかった。出産率の減少、出生前死亡の増加、並びに同腹仔数及び仔体重の減少が親の毒性を伴う用量で報告された。4-ニトロトルエンの亜慢性試験で、脾臓毒性とその後の赤血球損傷及び体重減少を示す毒性用量において睾丸変性が確認された (NOAEL (生殖毒性) : 25 mg/kg 体重/日 ; NOAEL (発生毒性) : 25g mg/kg 体重/日、NOAEL (雄、一般毒性) : 25 mg/kg 体重/日 ; LOAEL (雌、一般毒性) : 25 mg/kg 体重/日)。

入手可能なデータに基づいて、様々な *in vitro* 及び *in vivo* スクリーニング試験から 4-ニトロトルエンの関連するホルモン活性の証拠はなかった。

ニトロトルエンによる中毒症例はまれである。それらは初期の製造工場だけから報告されており、それらは混合ばく露に関連している。中毒徴候にはチアノーゼ、呼吸困難、並びに頻脈が含まれた。

ヒトの中毒に関する最近の公開文献報告は確認されていない。

環境

4-ニトロトルエンは融点が 51.3°C、沸点が 238°C、並びに密度が 1.29g/mL(20°C)、蒸気圧が 13Pa(20°C)、logKow は 2.37、水溶解度は 345 mg/L(20°C)、引火点は約 103°C、発火温度は 450°Cである。

その化学構造から、4-ニトロトルエンは環境条件下での加水分解は予想されない。pH8、25°Cの 8 日間安定性試験で、約 6%の 4-ニトロトルエン(純度 99.5%)が水中で消失した。

Mackay レベル I のフガシティーモデルによると、4-ニトロトルエンの主な標的区画は大気(63.6%) 及び水 (35%) である。測定されたヘンリー定数 $0.57\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ は水溶液からの 4-ニトロトルエンの揮発性について中程度の可能性を示唆している。大気中で 4-ニトロトルエンは間接的光分解 ($t_{1/2}$ 大気:20.8 日) 並びに直接的な光分解のために分解される。地表水において、半減期は光分解のために 6 時間と推定される。

MITI 試験において、わずかに 0.8%の 4-ニトロトルエンが 14 日以内に無機化されただけなので、4-ニトロトルエンは容易には生分解されることがわかる。それにもかかわらず、本来備わっている生分解性を調べる試験は 4-ニトロトルエンが好氣的条件下で、順化したバクテリアにより生分解することを示している (10 日間の順応を含む 21 日後に 100%分解)。

魚について測定された生物濃縮係数は 3.7-27 の範囲にあり、これは 4-ニトロトルエンの生物蓄積性がそれほど重要ではないことを示唆している。土壌有機物への結合は吸着定数 $K_{oc}=309$ により算出された。4-

ニトロトルエンは中程度の土壌蓄積性を持つ物質とみなすことができる。3種の粘土鉱物(clay mineral)に対する4-ニトロトルエンの吸着定数は、5~45L/kgであり、粘土による吸着が低いことを示す。

4-ニトロトルエンの水生生物種に対する急性毒性に関して、魚、ミジンコ、並びに藻類を用いた試験の信頼できる実験結果が入手可能である。

魚の急性毒性は*Carassius auratus* (48時間 LC₅₀) が 10.5 mg/L、*Cyprinus carpio*(96時間 LC₅₀) が約 40 mg/L、*Pimephales promelas*(96時間 LC₅₀)が 50 mg/L、並びに*Oryzias latipes*(48時間 LC₅₀) が 74 mg/Lであった。ミジンコ(*Daphnia magna*)は、48時間 EC₅₀値が 4.2、7.5、並びに 11.8 mg/Lであった。藻類の生長阻害試験において、*Chlorella pyrenoidosa*の 96時間 EC₅₀は 22.2 mg/Lで、*Scenedesmus obliquus*の 48時間 ErC₅₀は 25 mg/Lであった。

魚 (*Oryzias latipes*、*Poecilia reticulata*) の長期毒性試験は、死亡率及び遊泳行動を毒性指標とする2つの28日試験により評価された。NOEC値は 0.8 mg/L 及び 10 mg/L であった。*Oryzias latipes* の毒性指標孵化率に対する慢性毒性試験は 40日間 NOEC が 32 mg/L であった。死亡率、生長、並びに遊泳行動を毒性指標とする*Oryzias latipes*の 40日間では、NOECは 1 mg/L であった。*Daphnia magna*の2つの慢性試験が入手可能である。毒性指標を繁殖率とする 21日間 NOECs はそれぞれ、0.7 mg/L 及び 1 mg/L であった。非標準試験種である軟体動物*Lymnaea stagnalis*を用いた非ガイドライン試験では、繁殖率を毒性指標として 40日間 NOEC は 0.32 mg/L であった。藻類 *Scenedesmus pannonicus*の生長阻害試験において、10 mg/L、4日間の4-ニトロトルエンによるバイオマスに対する影響は観察されなかった。3つの栄養レベル(魚、無脊椎動物、藻類)に対する慢性水生毒性データに基づいて、予測無影響濃度(PNEC)は評価係数 10 を用いて算出できる。*Lymnaea stagnalis*の40日間 NOEC の 0.32 mg/L を用いて、PNEC 32µg/L が確定した。

ばく露

約77,000 トンの4-ニトロトルエンが2000年に世界中で生産された；西ヨーロッパ 30,000t/年、中国 26,000t/年、米国 9,000t/年、東ヨーロッパ 5,000t/年、インド 4,000t/年、並びに韓国 3,200t/年。リードカンパニーの全生産能力は2000年に合計 28,000t/年である。

4-ニトロトルエンは化学工業で蛍光増白剤、着色剤、製薬、農薬、などに加工される中間体の合成に使われる基礎化学物質である。直接の用途は知られていない。

リードカンパニーの製造及び加工工場からの、実質的な4-ニトロトルエンの環境中への排出は2001年にはなかった。供給水のために、検出限界値(2µg/L)、川の流量の10パーセントイル(1050m³/s)、並びに希釈係数(700)を考慮して、予測環境濃度(PEC)の<2.8ng/Lが算出された。

1999年にドイツにおいて、ライン川における4-ニトロトルエン濃度の90パーセントイルが<0.5µg/L、ドナウ川は<0.02µg/L、エルベ川については最高が0.05µg/Lであった。

4-ニトロトルエンの製造及び加工中に作業者は吸入、経皮、並びに経口経路でばく露するかもしれない。リードカンパニーにおいて、作業者のばく露はドイツ職業ばく露限界値の 5ppm(28 mg/m³)を十分に下回っている。作業者における 4-ニトロトルエン代謝生成物のレベルはばく露しない大衆よりも高くはない。

4-ニトロトルエンはタバコの喫煙中に形成される。以前の軍需品製造場所、または過去のごみ埋立地で、4-ニトロトルエンが地下水及び浸出液中に発生するかもしれない。しかしながら、環境を通じて、一般大衆が重大な間接ばく露を受けることは予想されない。

勧告

本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。

勧告の理論的根拠並びに勧告された追加研究の特徴

ヒトの健康

本化学物質はヒト健康に有害性がある。担当国によって提出されたデータに基づいて、ばく露は職業環境においては管理されており、また消費者へのばく露はわずかである。しかしながら、提供国によって提出されていないばく露シナリオは調査されなければならないだろう。

環境

本化学物質は環境に有害性がある。担当国により提出されたデータに基づいて、環境へのばく露は低いと予想される。そのため、本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。諸国は担当国によって提出されていないばく露シナリオ、例えば、軍需品集積場または以前の軍需品工場からのばく露を調査するように要望するかもしれない。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。