

- MG, Ding W. In vivo genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate. *Food Chem Toxicol* 2016; 87: 120-127.
- 48) Gollapudi B, et al. Glycidyl methacrylate: Evaluation in an in vivo assay for gene mutation using transgenic Big Blue Fisher 344 rats. CRI Number 991592; PTR # 35242-310-2. Testing laboratory: Health and Environmental Research Laboratories. The Dow Chemical Company. Report no.: File # HET K-031916-018. Owner company: The Dow Chemical Company. Study number: Study ID 981081; 1999. (cited in ECHA CLH report for 2,3-epoxypropyl methacrylate, 2015.)
- 49) Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weiburger JH, Glass RM, Mantel N. Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 985-1036.
- 50) Potts RO, Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res* 1992; 9: 663-669.
- 51) Kimura E, Kawano Y, Todo H, Ikarashi Y, Sugibayashi K. Measurement of skin permeation/penetration of nanoparticles for their safety evaluation. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 1476-1486.
- 52) DFG. Glycidylmethacrylat [MAK Value Documentation in German Language, 2015]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH; 2015: DOI: 10.1002/3527600418.mb10691d0058.
- 53) AIHA. WEEL[®] Values (2011). 2013 ERPG/WEEL Handbook. AIHA Guideline Foundation, 2013.
- 54) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

発がん性分類暫定物質 (2018) の提案理由

平成 30 年 5 月 17 日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

2-ニトロトルエン



[CAS No. 88-72-2]

発がん性分類 第 2 群 A

1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会は、2-ニトロトルエンの発がん性分類について分類していなかったが、国際がん研究機関 (IARC) の分類見直しがあり、2-ニトロトルエンを発がん性分類対象物質として取り上げて検討した。

IARC は 2-ニトロトルエンについて 1996 年に Group 3 に分類した¹⁾。1996 年以降に新たにいくつかの文献が示されたことから、IARC は 2010 年の専門家会議を経て、2013 年のモノグラフ Volume 101 で見直し、Group 3 から Group 2A に変更した²⁾。

2-ニトロトルエンのみに曝露されたとするヒト集団での発がんに関する疫学的な結果の報告はみられない。2-ニトロトルエンの曝露の可能性が考えられる報告として、マゼンタ (フクシン) など芳香族アミン染料製造工場でのケース報告³⁾と 2つのコホート研究^{4,5)}がある。北イタリアの染料工場で 1922~1970 年の間に働いていた 906 人のコホート研究⁵⁾で、Group 1 に分類される「マゼンタの製造工程」⁶⁾(マゼンタは発がん性分類第 2 群 B⁷⁾) で 2-ニトロトルエンが中間体として使用され、2-ニトロトルエンの曝露の程度は示されていないが、職務、曝露および合成過程で細かく作業者を分類して行った評価で、β-ナフチルアミンおよびベンジジンの影響を除外してもフクシン製造が膀胱がんの過剰発生に寄与し、2つのフクシン製造工程で 2-ニトロトルエンおよび 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン) が原料あるいは中間体として存在し、2-ニトロトルエンの膀胱がん発症率の増加への寄与は否定できないとしている⁵⁾。したがって、2-ニトロトルエンのヒト発がんの証拠は限定的であると考えられる。

動物実験における発がん性については、多くの報告がある。B6C3F1 マウス (雌雄各 60 匹/群) に 1250, 2500, 5000 ppm の濃度で 105 週間混餌投与 (雄で約 165, 360, 700, 雌で約 150, 320, 710 mg/kg 体重/日に相当) したところ、雌雄で骨格筋、皮下組織あるいは腸間膜の血管肉腫および盲腸癌、雌で肝細胞腺腫および肝細胞癌の増加が認められた^{8,9)}。F344 ラット (雌雄各 60 匹/群) に 625, 1250, 2000 ppm の濃度で 105 週間混餌投与 (雄で約 25, 50, 90, 雌で約 30, 60, 100 mg/kg 体重/日に相

当)した結果,雄ラットで中皮腫,皮膚の脂肪腫,線維腫および線維肉腫,肝細胞腺腫と肝細胞癌腫の合計,胆管癌,細気管支肺胞上皮腺腫と細気管支肺胞上皮癌の合計,ならびに乳腺の線維腺腫,雌ラットで皮膚の線維腫,乳腺の線維腺腫および肝細胞腺腫の増加が認められた^{8,9)}.また,F344雄ラットに625から10000ppmの濃度で13週混餌投与したところ,5000ppm投与群で精巣鞘膜の中皮腫(3/10)が観察され^{10,11)},さらに5000ppmの濃度で13週間混餌投与後,投与を止めて引き続き26週まで観察したところ,精巣鞘膜の中皮腫(5/20)および胆管癌(2/20)が観察された¹²⁾.

これらのことから,2-ニトロトルエン曝露による動物での発がんの証拠は十分と考えられる.

また,発がんメカニズムの面からいくつかの報告がなされている.F344ラットへの2-ニトロトルエンの経口1回投与により,尿に主に2-ニトロ安息香酸(2-nitrotobenzoic acid)として代謝された¹³⁾.2-ニトロトルエンに曝露している作業員の尿中に主要代謝物として2-ニトロ安息香酸が認められている¹⁴⁾.

F344雌雄ラットに投与したところ,12時間後に胆汁中に雄で28.6%,雌で9.6%が主に2-ニトロベンジルグルクロニドとして排泄されるが,腸内細菌によりアミノベンジルアルコールに変化し,さらに肝臓で再吸収および代謝を受けて求電子物質になり,肝のDNAと結合シアダクトを形成するとしている¹⁵⁾.腸内細菌による代謝が活性化に必要であることが確認されている¹⁶⁾.

これらのことから,2-ニトロトルエン曝露による発がんメカニズムに関する証拠は十分と考えられる.

以上から,ヒトの疫学研究の証拠は限定的であるが,動物での発がんの証拠は十分で,発がんメカニズムの証拠も十分と考えられることから,日本産業衛生学会は2-ニトロトルエンの発がん性分類を第2群Aとすることを提案する.

2. 勧告の履歴

2017年度(新規提案) 第2群A

文 献

- 1) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: Volume 65 Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. Lyon: IARC, 1996.
- 2) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: Volume 101 Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking water. Lyon: IARC, 2013.
- 3) Rehn L. Bladder Tumour in fuchsin workers. Arch Klin Chir 1895; 50: 588-600.
- 4) Case RAM, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry: Part

II. Further consideration of the role of aniline and the manufacture of auramine and magenta (fuchsin) as possible causative agents. Br J Ind Med 1954; 11 (3): 213-216.

- 5) Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines: An epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis(2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environ Res 1982; 27 (2): 241-254.
- 6) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: Volume 100F A review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012.
- 7) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告(2016年度). 産業衛生学雑誌 2016; 58 (5): 181-212.
- 8) NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of o-Nitrotoluene (CASRN 88-72-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2002; 504: 1-357.
- 9) Dunnick JK, Burka LT, Mahler J, Sills R. Carcinogenic potential of o-nitrotoluene and p-nitrotoluene. Toxicology 2003; 183 (1-3): 221-234.
- 10) NTP. NTP technical report on the toxicity studies of ortho-, meta-, and para-nitrotoluenes (CAS Nos. 88-72-2, 99-08-1, 99-99-0) administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxic Rep Ser 1992; 23: 1-E4.
- 11) Dunnick JK, Elwell MR, Bucher JR. Comparative toxicities of o-, m-, and p-nitrotoluene in 13-week feed studies in F344 rats and B6C3F1 mice. Fundam Appl Toxicol 1994; 22: 411-421.
- 12) NTP. NTP Comparative toxicity and carcinogenicity studies of o-nitrotoluene and o-toluidine hydrochloride (CAS Nos. 88-72-2 and 636-21-5) administered in feed to male F344/N rats. Toxic Rep Ser 1996; 44: 1-C8.
- 13) Chism JP, Turner MJ, Rickert DE. The metabolism and excretion of mononitrotoluenes by Fischer 344 rats. Drug Metab Dispos 1984; 12: 596-602.
- 14) Jones CR, Sepai O, Liu YY, Yan H, Sabbioni G. Urinary metabolites of workers exposed to nitrotoluenes. Biomarkers 2005; 10 (1): 10-28.
- 15) Chism JP, Rickert DE. Isomer- and sex-specific bioactivation of mononitrotoluenes. Role of enterohepatic circulation. Drug Metab Dispos 1985; 13 (6): 651-657.
- 16) Doolittle DJ, Sherrill JM, Butterworth BE. 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 1983; 43 (6): 2836-2842.