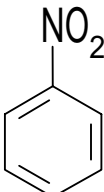


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	96 - 40	官報公示 整理番号	3 - 436	CAS 番号	98 - 95 - 3
名 称	ニトロベンゼン 別名：ニトロベンゾール mirbane oil		構 造 式		
分子式	C ₆ H ₅ NO ₂		分子 量	123.11	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99 % 以上 不純物 : - 添加剤又は安定剤 : -					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 黄色液体 ²⁾ 融 点 : 6 ²⁾ 、5.7 ²⁾ 沸 点 : 211 ²⁾ 引 火 点 : 87.8 ³⁾ 発 火 点 : 482 ³⁾ 爆発限界 : 1.8-40 % ³⁾ 比 重 : d ₄ ¹⁵ 1.205 ⁴⁾ 蒸気密度 : 4.25(空気 = 1) ⁴⁾ 蒸 気 圧 : 0.02 kPa(0.15 mmHg)(20)、0.05 kPa(0.35 mmHg)(30)、 0.13 kPa(1 mmHg)(44.4)、1.33 kPa(10 mmHg)(84.9) ⁵⁾ 分配係数 : log Pow ; 1.85(実測値) ⁶⁾ 、1.88(計算値) ⁶⁾ 加水分解性 : 該当せず 解 離 定 数 : 解離基なし スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 77(基準ピーク, 1.0)、123(0.42)、93(0.09)、51(0.59)、65(0.14)、 30(0.15) ⁵⁾ 吸脱着性 : 土壌吸着係数 Koc = 170 ⁷⁾ 、210 ⁷⁾ 、370 ⁷⁾ 、67 ⁸⁾ 粒度分布 : 該当せず 溶 解 性 : ニトロベンゼン / 水 ; 1.9 mg/l (20) ⁸⁾ 、8.0 mg/l (80) ⁸⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの溶媒と自由に混和。 換算係数 : 1 ppm = 5.12 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.195 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 62,669 t(製造 62,669 t 輸入 0 t)⁹⁾

排出・暴露量：文献なし

用途：アニリンの製造原料、ベンジジン、メタニル酸等の染料中間体の原料、石油工業における選択溶媒、穏やかな酸化剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	100 mg/ℓ	30 mg/ℓ
BOD から算出した分解度		
3.3 %		

活性汚泥を用いる分解度試験での分解度は、0%から100%までのさまざまな結果が報告されている¹¹⁾。これは、ニトロベンゼンの分解速度が試験濃度、植種源、植種の馴化、培養期間等のさまざまな要因によって影響を受けるためと考えられている¹¹⁾。高濃度では、汚泥に阻害性があるとの報告もある¹¹⁾。

嫌氣的

下水汚泥による試験で、8日間のラグタイムを経た後に14日間で50%が分解し、アニリンが生成されたとの報告がある¹¹⁾。他の報告では、馴化した汚泥により110日で81%分解されたことが報告されている¹²⁾。

非生物的

OHラジカルとの反応性

OHラジカルとの反応の速度定数として、 $0.132 \sim 0.21 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ の値が報告されている¹³⁾。速度定数 = $0.15 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ ¹³⁾、OHラジカル濃度 = $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の対流圏大気中の半減期は57～107日と計算される。

清浄な大気中での半減期=180日、中程度に汚染された大気中での半減期=90日間との報告もある¹³⁾。

オゾンとの反応性

清浄な大気中での半減期は6年以上、中程度に汚染された大気中での半減期は2年以上との報告がある¹²⁾。

大気中での直接光分解

5時間で38%が分解され、*o*-、*p*-ニトロフェノールが生成されたとの報告がある¹¹⁾。

水中での直接光分解

北緯40度における表層水中での平均の光分解による半減期は133日との報告がある¹¹⁾。硝酸イオンを14mg(NO³⁻)/ℓ含んだ清浄な浅瀬の水中における真夏の太陽光による半減期は11時間との報告がある¹¹⁾。

2) 濃縮性

低濃縮¹⁰⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	0.125 mg/ℓ	3.1 ~ 4.8
第2区	0.0125 mg/ℓ	1.6 ~ 7.7

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁴⁾

実施年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
51	27 / 70 0.1 ~ 0.4 (0.03 ~ 0.4)	15 / 47 9.5 ~ 1,900 (2 ~ 3.5)	10 / 10 0.003 ~ 0.58 (-)	調査データなし
52	22 / 115 0.13 ~ 3.8 (0.1 ~ 30)	19 / 117 9 ~ 1,500 (1 ~ 1,000)	9 / 85 0.003 ~ 0.005 (0.001 ~ 0.2)	調査データなし
61	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 1 / 73 140ng/m ³ (100)
(平) 3	1 / 153 0.17 (0.15)	2 / 162 47 ~ 70 (23)	4 / 147 0.011 ~ 0.026 (0.0087)	大気 42 / 49 2.2 ~ 160ng/m ³ (2)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹³⁾ (セレナストラム)	/	44.1(96-h):増殖阻害	(harmful)
	<i>Skeletonema</i> ¹³⁾ <i>costatum</i> (スケルトネマ)		10.3(96-h):増殖阻害	分類基準なし
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹³⁾ (オオミジンコ)	/	10(48-h):遊泳阻害	toxic

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> ^{13, 15, 16)} (ブルーギル)	43(96-h)	/	harmful
	<i>Oryzias latipes</i> ^{13, 15)} (ヒメダカ)	20(48-h)		(harmful)
その他	<i>Tubifex sp.</i> ¹³⁾ (イトミミズ類)	-	580(48-h)	分類基準なし

- : データなし
 分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の対象生物種以外
 ()内分類 : OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{13, 17, 18, 19, 20)}

	ラット	マウス
経口 LD ₅₀	600-780 mg/kg	590 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-
経皮 LD ₅₀	2,100 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	640 mg/kg	-

雄ラットへの経口投与で、200 mg/kg 以上でメトヘモグロビンの増加、550 mg/kg で脳軟化症及び脳幹と小脳の出血がみられている。また、雄ラットへの経口投与で精細管の壊死と肝細胞の核小体の大型化がみられている。

2) 刺激性・腐食性¹³⁾

ラットに吸入暴露すると粘膜の広範囲に刺激性が認められる。また、ウサギの眼と皮膚に対し軽度の刺激性を有する。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性^{13, 20, 21)}

(1) 経口投与

雄の SD ラットに 40-41 日間投与した実験で、20 mg/kg/day でメトヘモグロビン血症、溶血性貧血とこれに対する反応性の変化、肝臓の小葉中心性の肝細胞腫大がみられ、60 mg/kg/day で精巣の萎縮、ライディッヒ細胞の過形成、精巣上体の精子減少がみられている。

(2) 吸入暴露

マウスを6時間/日×5日/週×2週間暴露した実験で、10 ppmでは脾臓の髄外造血亢進、うっ血、35 ppmでは細気管支上皮の過形成、125 ppmでは瀕死状態、肝臓の小葉中心性の肝細胞壊死、水腫様変性、腎臓の変性がみられている。また、SD及びF344ラットにおける同条件の実験で、10 ppmでは両系統で脾臓の髄外造血亢進、うっ血がみられている。また、SDラットでは、35 ppmで肝細胞壊死、125 ppmで4日目に死亡、肝臓の小葉中心性の肝細胞壊死、水腫様変性、腎臓の皮質尿細管上皮の水腫様変性などがみられているが、F344では死亡はみられず、125 ppmで腎臓の尿細管上皮の硝子様変性のみがみられている。

マウスを6時間/日×5日/週×90日間暴露した実験で、50 ppmでメトヘモグロビン血症がみられている。また、SD及びF344ラットにおける同条件での実験で、F344では5 ppm、SDでは16 ppmでメトヘモグロビン血症、50 ppmでは両系統で肝臓、腎臓、脾臓、精巣の障害がみられている。マウス、SDラット、F344ラットに対するNOELはそれぞれ16 ppm、5 ppm、5 ppm未満である。

マウスを2年間暴露した実験で、5 ppmで嗅上皮の変性及び脱落、色素の沈着、肺胞の細気管支上皮への化生、肝臓の小葉中心性の肝細胞腫大、多核肝細胞の増加、25 ppmでメトヘモグロビン血症及び貧血がみられている。SD及びF344ラットにおける同条件での実験で、両系統の5 ppmで嗅上皮の色素の沈着、肝臓の小葉中心性の肝細胞腫大、25 ppmでメトヘモグロビン血症及び貧血がみられている。また、SDラットでは25 ppmで精巣の萎縮、精巣上体の精子減少もみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{13, 17, 18, 19, 20)}

In vitro 試験ではハムスター胚細胞を用いる突然変異試験でのみ陽性の結果が示されているが、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験、ラット肝を用いる不定期DNA合成試験、CHO細胞を用いる染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、細胞トランスフォーメーション試験でいずれも陰性である。

In vivo 試験ではショウジョウバエを用いる蒸気暴露による伴性劣性致死試験で陽性を示すが、雄ラットに4.88-48.8 ppmで6時間/日×5日/週×29日の吸入暴露を行った実験では末梢血及び脾臓リンパ球の染色体異常、姉妹染色分体交換ともに誘発がみられていない。さらに、ラットに5-50 ppmの吸入暴露を行った場合も同様の結果が得られている。

6) 発がん性^{13, 20, 22, 23, 24, 25)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996年)	グループD	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
EU(1996年)	カテゴリー3	ヒトに対して発がん性を示す可能性があるが、満足のいく評価を下すには入手できる情報が十分でない物質。
NTP		1996年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH(1996年)	A3	実験動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会		1996年現在発がん性について評価されていない。

(1) 吸入暴露

雌雄の B6C3F₁ マウスを 5、25、50 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 107 週間暴露した実験では、雄で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及び癌、甲状腺の濾胞細胞腺腫、雌で肝細胞腺腫及び乳腺の腺癌の発生率が増加している。

雌雄の F344 ラットを 1、5、25 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 107 週間暴露した実験では、雄で肝細胞腺腫及び癌、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び癌、腎臓の腺腫、雌で子宮内膜ポリープの発生率が増加している。

同様に雄の SD ラットを 1、5、25 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 107 週間暴露した実験では、肝細胞腺腫の発生率が増加しているが、腎臓及び甲状腺の腫瘍はみられていない。

7) 生殖・発生毒性^{13, 17, 20)}

(1) 経口投与

マウスでは 18.75、75 及び 300 mg/kg/day、またラットでは 9.4、37.5 及び 75 mg/kg/day を 13 週間投与した実験で精子の運動性が低下し、異常精子が増加している。

(2) 吸入暴露

ラットを 40 ppm に暴露した実験で精巣重量の減少、精細管の萎縮等がみられている。

ラットを 40 ppm に 6 時間/日で F₀ 及び F₁ 世代に 10 週間暴露した実験で、F₀ 及び F₁ で精巣及び精巣上体の重量が減少し、精細管の萎縮、精子細胞の変性等がみられている。10 及び 40 ppm を 6 時間/日で妊娠 6-15 日の 10 日間暴露した実験では、母動物において 10 及び 40 ppm で脾臓重量の増加、40 ppm で体重増加の抑制がみられたが、胎児毒性及び奇形はみられていない。

ウサギに 100 ppm を 6 時間/日で妊娠 7-19 日の 13 日間暴露した実験で、母動物で肝臓重量の軽度増加とメトヘモグロビンの増加と吸収胚の増加がみられたが、奇形はみられていない。

(3) 経皮投与

マウス及びラットに 50、200 及び 400 mg/kg/day を 13 週間投与した実験で、精子の運動性が低下し、異常精子が増加している。

6. ヒトへの影響^{20, 23, 24, 25, 26, 27)}

1) 急性影響

ニトロベンゼンの蒸気を急激に大量吸入した場合や、衣類や皮膚に付着した場合に中毒を起こすが、経皮吸収による発生事例が最も多い。重症例では頭痛、めまい、悪心などを訴えた後、まもなく意識喪失、昏睡に陥る。瞳孔反応は初期には少し認められるが、のちに消失する。尿ではニトロベンゼン臭がすることがある。

2) 慢性影響

中毒例として、頭痛、めまい、吐き気、耳鳴り、眠気、全身および四肢の倦怠感などがしばしば訴えられる。中には、抑うつ症状や興奮症状など中枢神経系障害を疑わせる状態

を示す例もある。皮膚、粘膜はチアノーゼが顕著で、血液はチョコレート様茶褐色調となり、メトヘモグロビンが検出される。発症 2-3 日後から激しい貧血に続いて脾腫、黄疸が起こる例もある。

職業的にニトロベンゼンに繰り返し暴露された場合では、中等度の貧血が常にみられ、顔面は蒼白になる。また疲労感、軽度の頭痛、食欲不振なども認められる。チアノーゼがみられる例もあるが、離職によって速やかに回復する。

- 3) 発がん性
報告なし。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996 年)	1 ppm(5 mg/m ³)	あり
日本産業衛生学会(1996 年)	1 ppm(5 mg/m ³)	あり

7. 生体内運命^{20, 26)}

ニトロベンゼンは皮膚および肺から容易に生体に吸収される。代謝経路は ニトロ基の還元、ベンゼン環の水酸化及びグルクロン酸抱合、硫酸抱合、メルカプツール酸生成の 3 種が知られている。

ニトロベンゼンはメトヘモグロビン形成物質としてその毒性がよく知られているが、メトヘモグロビンは主にニトロ基の還元過程において生成するといわれている。この還元に関与する酵素系は主として肝臓に存在するが腎臓にも多く存在し、心臓その他にも分布している。細胞内では主としてミクロゾームに存在する。メトヘモグロビン形成能はニトロ基の還元過程で生成するこのニトロソ体及びヒドロキシルアミン体が最も強力である。他にニトロベンゼンの代謝物としては、*p*-ニトロフェノール、*o*-アミノフェノール及び *p*-アミノフェノールも強いメトヘモグロビン形成能を持っている。

8. 分類(OECD 分類基準・案)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、ラット及びマウス経口投与ではクラス 4、ラット経皮投与ではクラス 5 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対しては harmful に該当し、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては harmful に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ニトロベンゼンのヒトへの影響として、急性的には頭痛、めまい、悪心、意識喪失、昏睡、瞳孔反応消失などの症状が、亜急性・慢性的には急性より軽度であるものの同様の臨床症状のほか、抑うつ症状や興奮症状などの中枢神経系障害を疑わせる症状や顕著なチアノーゼがみられている。ほとんどの影響がメトヘモグロビン形成に起因した変化であり、実験動物でも肝臓、腎臓、脾臓、精巣への影響のほか、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血が報告されている。

変異原性試験では *in vitro* のハムスター胚細胞を用いる突然変異試験と *in vivo* のショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験で陽性であり、実験動物における発がん性試験ではマウスの雄で細気管支/肺胞上皮腺腫及び癌、甲状腺の濾胞細胞腺腫、雌で肝細胞腺腫及び乳腺の腺癌、ラットの雄で肝細胞腺腫及び癌、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び癌、雌で子宮内膜ポリープの発生率増加の報告がある。ヒトでの暴露と発がんの関連性を示唆するデータはないが、動物実験の結果からヒトでも発がん性を示す可能性はあると考えられ、IARC ではグループ 2B に分類されている。

生殖試験では胎児毒性、奇形等はみられないものの精巣、精巣上体への影響が報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて広範囲に分布するものと予想される。水中に直接放出された場合、微生物によっては分解されにくく残留することが予想されるが、生物への蓄積性は低い。また、表層水中での直接光分解による半減期は 133 日との報告もある。大気中での本物質の半減期は 57～107 日と計算され、主な分解機構は OH ラジカルとの反応である。また、大気中での直接光分解により *o*-、*p*-ニトロフェノールが生成するとの報告もある。環境庁のモニタリングでは水質、底質、魚類、大気中に検出例がある。水圏環境生物に対しては、OECD の有害性分類基準(案)では藻類に対しては harmful に該当し、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては harmful に分類される。

2) 指摘事項

- (1) マウス、ラットで癌発生率増加の報告があり、ヒトに対して発がん性を示す可能性があると考えられている。
- (2) ヒト、実験動物において主にメトヘモグロビン血症に起因した影響が認められている。
- (3) 生殖試験で雄生殖器への影響がみられている。

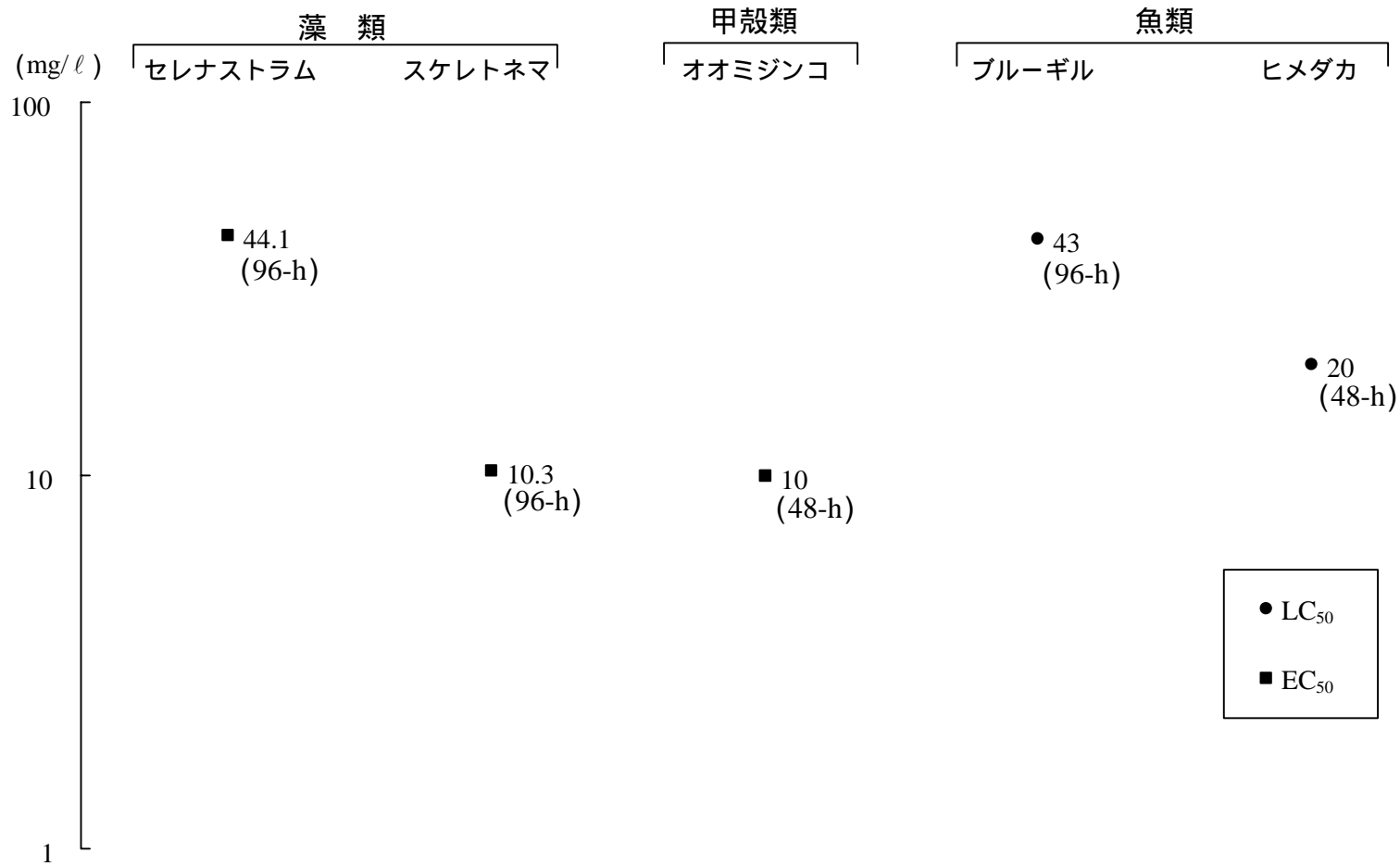
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1996).
- 2) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1983).
- 3) 化学物質安全情報研究会編, 化学物質安全性データブック, オーム社(1995).
- 4) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) Loekke, H., Ecotoxicol. Environ. Saf., **8**, 395-409(1984).
- 8) Roy, W.R., Griffin, R.A., Environ. Geol. Water Sci., **7**, 241-247.(1985).
- 9) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1995).
- 12) ATSDR, Draft Toxicological Profile for Nitrobenzene(1990).
- 13) BUA Report **59**, Nitrobenzene(1991).
- 14) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1996).
- 15) IRPTC(International Register of Potentially Toxic Chemicals), UN.
- 16) The Dictionary of Substances and their Effects, M.L.Richardson, Royal Society of Chemistry Co(1992-1994).
- 17) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 18) Hazardous Substance Data Bank(HSDB), US National Library of Medicine(1996).
- 19) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 20) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **65** (1996).
- 21) The Journal of Toxicological Sciences, **19**, 141-149(1994).
- 22) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 23) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, List of IARC Evaluations(1995).
- 24) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 25) 産業衛生学雑誌, **38**, 172-181(1996).
- 26) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 27) 日本産業衛生学会編, 許容濃度提案理由書集, 中央労働災害防止協会(1994).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) BUA Report **59**(1991).
- 2) The Dictionary of Substances and their Effects, Volume 2.
- 3) IRPTC (International Register of Potentially Toxic Chemicals), UN.

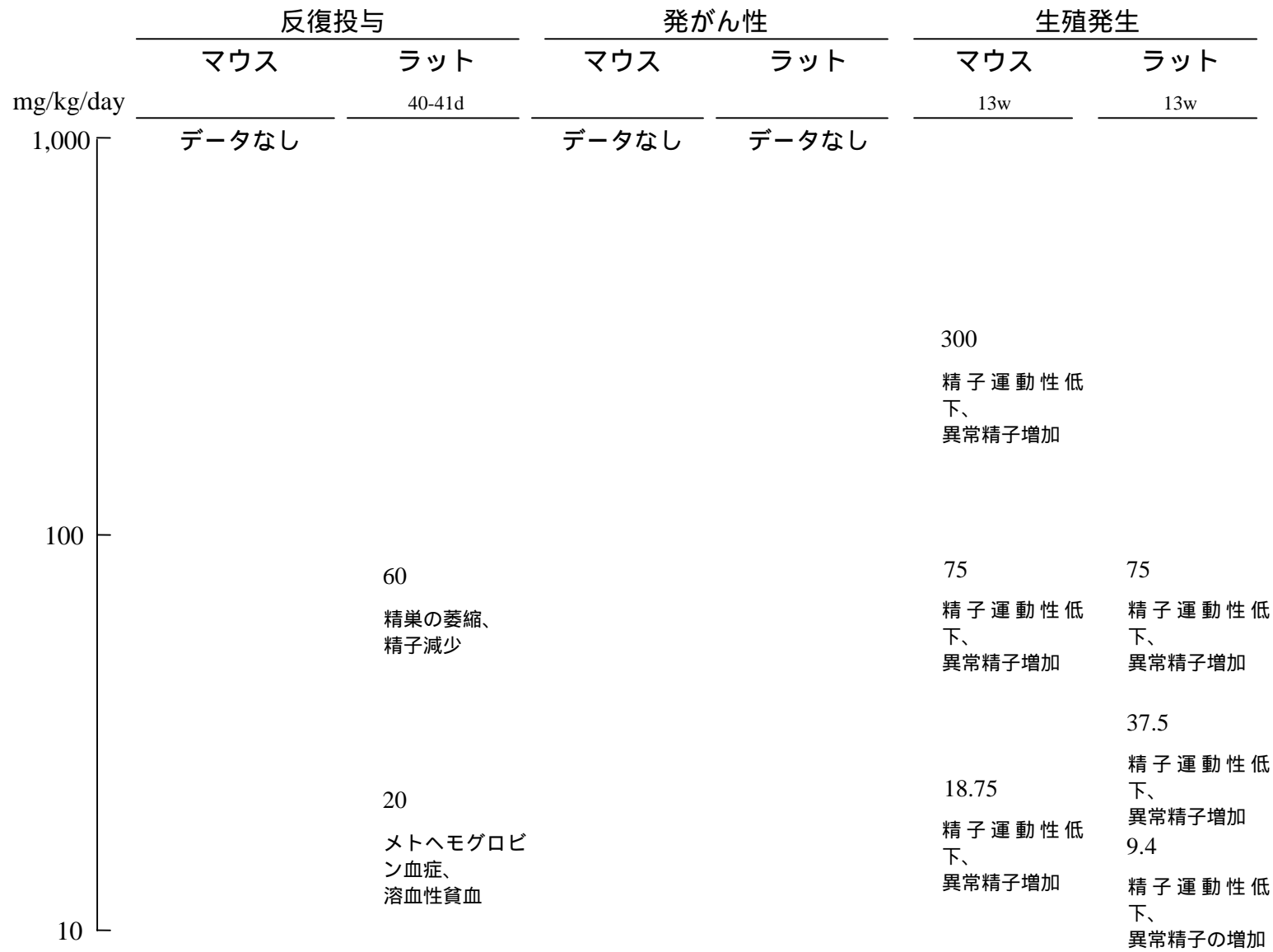
ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)								文献		
			雄				雌						
マウス (B6C3F ₁)	吸入	用量：5、25、50 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	(ppm)	0	5	25	50	0	5	25	50	1) 2)	
			肝臓										
			肝細胞腺腫	14/68	18/65	15/65	14/64	6/51	5/61	5/64	13/62		
			肺										
			細気管支/肺胞 上皮腺腫及び癌	9/68	21/67	21/65	23/66	6/53	11/60	6/64	6/62		
マウス (SD、雄)	吸入	用量：1、5、25 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	(ppm)	0	1	5	25	0	1	5	25	1) 2)	
			肝臓										
			肝細胞腺腫及び癌	1/69	4/69	5/70	16/70	0/70	2/66	0/66	4/70		
マウス (SD、雌)	吸入	用量：1、5、25 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	腎臓									1) 2)	
			腺腫	0/69	0/68	0/70	5/70	0/70	0/66	0/66	0/70		
			甲状腺										
マウス (SD、雄)	吸入	用量：1、5、25 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	濾胞細胞腺腫及び癌	2/69	1/69	5/70	8/70	0/69			0/68	1) 2)	
			子宮										
マウス (SD、雌)	吸入	用量：1、5、25 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	内膜ポリープ					11/69	17/65	15/65	25/69	1) 2)	
			乳腺					0/48			5/60		
マウス (SD、雄)	吸入	用量：1、5、25 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	(ppm)	0	1	5	25					1) 2)	
			肝臓										
マウス (SD、雌)	吸入	用量：1、5、25 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×107週間	肝細胞腺腫	1/63	1/67	2/70	7/65					1) 2)	
			乳腺										

引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **65**(1996).
- 2) BUA Report **59**, Nitrobenzene(1991).

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図(吸入暴露)

