

CERI 有害性評価書

p-ニトロクロロベンゼン

p-Nitrochlorobenzene

CAS 登録番号 : 100-00-5

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

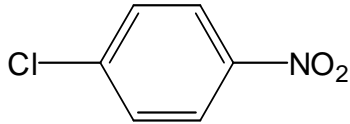
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	5
6.2 環境中の生物への影響（まとめ）.....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	7
7.3 実験動物に対する毒性.....	8
7.3.1 急性毒性.....	8
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	8
7.3.3 感作性.....	9
7.3.4 反復投与毒性.....	9
7.3.5 生殖・発生毒性.....	13
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	14
7.3.8 その他の影響（免疫毒性）.....	16
7.4 ヒト健康への影響（まとめ）.....	16
文 献.....	18

1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>p</i> -ニトロクロロベンゼン 1-クロロ-4-ニトロベンゼン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-237
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-442
CAS登録番号	100-00-5
構造式	
分子式	C ₆ H ₄ ClNO ₂
分子量	157.56

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
労働基本法	疾病化学物質
労働安全衛生法	特定化学物質等第二類物質 名称等を表示すべき有害物 名称等を通知すべき有害物 指針を公表した化学物質 変異原性が認められた既存化学物質 管理濃度 1 mg/m ³
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物
港則法	毒物類

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	黄色固体	Merck, 2001
融点	82~84℃	Merck, 2001
沸点	242℃	Merck, 2001
引火点	127℃ (密閉式)	NFPA, 2002
発火点	510℃	EU:IUCLID, 2000
爆発限界	1.5~9.6 vol% (空气中、156℃)	EU:IUCLID, 2000
比重	1.52 (詳細不明)	Merck, 2001
蒸気密度	5.43 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	20 Pa (30℃)	IPCS, 1999
分配係数	log Kow = 2.39 (測定値)、2.46 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	

土壌吸着係数	Koc = 310 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 225 mg/L (20°C)	SRC:PhysProp, 2002
	冷アルコール : 難溶 沸騰したアルコール、エーテル、二硫化炭素 : 混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	0.495 Pa·m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 6.55 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.153 ppm	計算値
その他	強力な酸化剤であり、可燃性物質や還元性物質と激しく反応する	化学物質評価研究機構, 2002

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 製造・輸出量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	15,598	14,178	10,465	14,501	0
輸入量	データなし	データなし	データなし	データなし	3,500-5,000
輸出量	7,000	7,000	7,000	7,000	データなし
国内供給量	8,598	7,178	3,465	7,501	3,500-5,000

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

p-ニトロクロロベンゼンはアゾ染料、硫化染料、医薬品等の原料である *p*-フェニレンジアミン、*p*-ニトロアニリン、*p*-アニシジン、2-クロロ-*p*-アニシジン、3-ニトロ-*p*-アニシジン、*p*-アミノフェノール、*p*-クロロアニリン、2,5-ジアミノ-1-ニトロベンゼン等の合成原料として使用される (化学工業日報社, 2004)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.7×10 ⁻¹³ (25°C、推定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	2~3 か月
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

水中での光分解半減期は、緯度 50 度における夏季の晴天下の条件では 17 日と計算されている (GDCh BUA, 1992)。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	5	
吸光光度測定	4	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976年5月28日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
1年間馴化した菌を用いた生分解性試験	不明	不明	90%以上	Voelskow, 1984
6ヶ月以上馴化した菌を用いた生分解性試験	100 mg/L	159日	99%以上	Jakobczyk et al., 1984

b 嫌氣的生分解性

嫌気条件下での生分解性実験では、直接的な測定で *p*-ニトロクロロベンゼンが 40 mg/L から 0.05 mg/L にまで生分解されたことが報告されている (Gvozdyak, 1982)。

以上のことから、*p*-ニトロクロロベンゼンの生分解には分解酵素系を誘導するための比較的長期間に亘る微生物の馴化が必要であることが示唆される。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 33.5 時間と推算される (Lyman et al., 1982)。土壌吸着係数 *K_{oc}* の値 310 から、水中の懸濁物質及び汚泥にはある程度吸着されると推定される。水に対する溶解度は 225 mg/L (23.5°C)、蒸気圧は 20 Pa (30°C)、ヘンリー定数は 0.495 Pa・m³/mol (25°C) である。

以上のことなどから、環境水中に 1,2-ジクロロプロパンが排出された場合は、ある程度底質に吸着する。容易には生分解されるとは考えにくい、馴化などの特定の条件が調った場合には、生分解による除去の可能性もある。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.15	8	5.8~20.9	濃縮性がない 又は低い
	0.015		7.5~18.1	

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1979年5月28日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表6-1)

クロレラ、セネデスムスに対する生長阻害試験結果がある。クロレラの 96 時間 EC₅₀ は 4.9 mg/L (Mass-Diepeveen and van Leeuwen, 1986)、セネデスムスの 48 時間 EC₅₀ は、8 mg/L (バイオマス) 及び 16 mg/L (生長速度)、48 時間 EC₁₀ の 2.2 mg/L (バイオマス) 及び 4.9 mg/L (生長速度) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

表 6-1 *p*-ニトロクロロベンゼンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	4.9 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	DIN ¹⁾ 38413-9 止水	24	48 時間 EC ₅₀	生長阻害	8	Kuhn & Pattard, 1990
				バイオマス	16	
				生長速度	2.2	
				バイオマス	4.9	
			48 時間 EC ₁₀	生長速度	(n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

甲殻類のオオミジンコ及びコウライエビに対する急性毒性が報告されている。オオミジンコに対する最小の毒性値は、遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 2.7 mg/L (Canton et al., 1985) であった。また、コウライエビでは、96 時間 LC₅₀ が 2.14 mg/L であった (Yin and Lu, 1993)。

長期毒性の最小値は、オオミジンコの繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 0.19 mg/L であった (Kuhn et al, 1989)。他にオオミジンコの繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC が 0.16 mg/L という報告 (Bayer, 1986) もあるが、これは企業実施試験データのため、原著が入手できず、試験条件等の詳細は不明であった。そのため、試験条件等の判明している、実質上ほぼ同等の数値と考えられる、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.19 mg/L (Kuhn et al, 1989) を甲殻類の長期毒性の最小値と判断する。

表 6-2 *p*-ニトロクロロベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	13 (n)	Trenel & Kuhn, 1982
	24 時間 以内	半止水	20	250	8.0- 8.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.7 (m)	Canton et al., 1985
	24 時間 以内	UBA, 1984 ¹⁾ 止水	25	ND	≥7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	15 (n)	Kuhn et al., 1989
	24 時間 以内	止水	20	250	8.2	48 時間 LC ₅₀	6.7 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	8.9 (n)	Canton et al., 1985
	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	6 (n)	Knie et al., 1983
<i>Penaeus chinensis</i> (甲殻類、 コライエビ)	ND	ND	23-27	ND	7.53 - 8.95	96 時間 LC ₅₀	2.14 (n)	Yin & Lu, 1993
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	24 時間 以内	UBA, 1984 ¹⁾ 半止水	20	ND	8.0 ±0.2	21 日間 NOEC 繁殖	0.19 (m)	Kuhn et al., 1989
	ND	半止水	20	250	8.2	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	3.2 1.8 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
	ND	OECD 202	ND	ND	ND	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	1.58 0.16	Bayer, 1986

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度

1) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚では、ゼブラフィッシュ、ブルーギル、ファトヘッドミノー、グッピー、ニジマスなどの試験が実施されている。試験法が判明している急性毒性の最小値は、コイ科の一種 (*Leuciscus idus*) の 48 時間 LC₅₀ の 2 mg/L であった (Knie et al., 1983)。また急性毒性ではないが、グッピーに対する 14 日間 LC₅₀ が 6.6 mg/L (Mass-Diepeveen and van Leeuwen, 1986) と報告されている。

表 6-3 *p*-ニトロクロロベンゼンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	流水	23	ND	8.15	96 時間 LC ₅₀	15 (n)	Roderer, 1990
	ふ化直後	止水	25	250	8.2	7 日間 EC ₅₀ 7 日間 LC ₅₀	14 45 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC 致死	8.3 3.2	Überlegungen, 1985
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド・ミノ)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	26.7	U.S. EPA, 1983
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	3-4 週齢	ND	25	250	8.2	14 日間 LC ₅₀	6.6 (n)	Maas-Diepeveen & van Leeuwen, 1986
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	6 (n)	Überlegungen, 1985
<i>Leuciscus idus</i> (コイ科の一種)	ND	DIN 38 412 part 15	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	2 (n)	Knie et al., 1983

ND: データなし、(n): 設定濃度

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

p-ニトロクロロベンゼンの藻類に対する毒性では、急性毒性として、クロレラの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 4.9 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

無脊椎動物では、急性毒性の最小値は、コウライエビの致死を指標とした 96 時間 LC₅₀ の 2.14 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験が報告されており、21 日間 EC₅₀ が 1.58 mg/L、NOEC が 0.19 mg/L であった。

魚類では、最小の LC₅₀ 値は、コイ科の一種 (*Leuciscus idus*) の 48 時間 LC₅₀ の 2 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

以上から、*p*-ニトロクロロベンゼンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、甲殻類のオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.19 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類のオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.19 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

p-ニトロクロロベンゼンは皮膚、肺、腸管から容易に吸収される。体内では大部分は脂肪に存在し、次いで血液、腎臓、肝臓及び脾臓である。*p*-ニトロクロロベンゼンは急速に代謝される。ヒトでの最も重要な代謝経路はグルタチオン抱合であり、その結果、*N*-アセチル-*S*-(4-ニトロフェニル)-*L*-システインとなり、最終的にはメルカプトツール酸として主に尿中に排泄される。

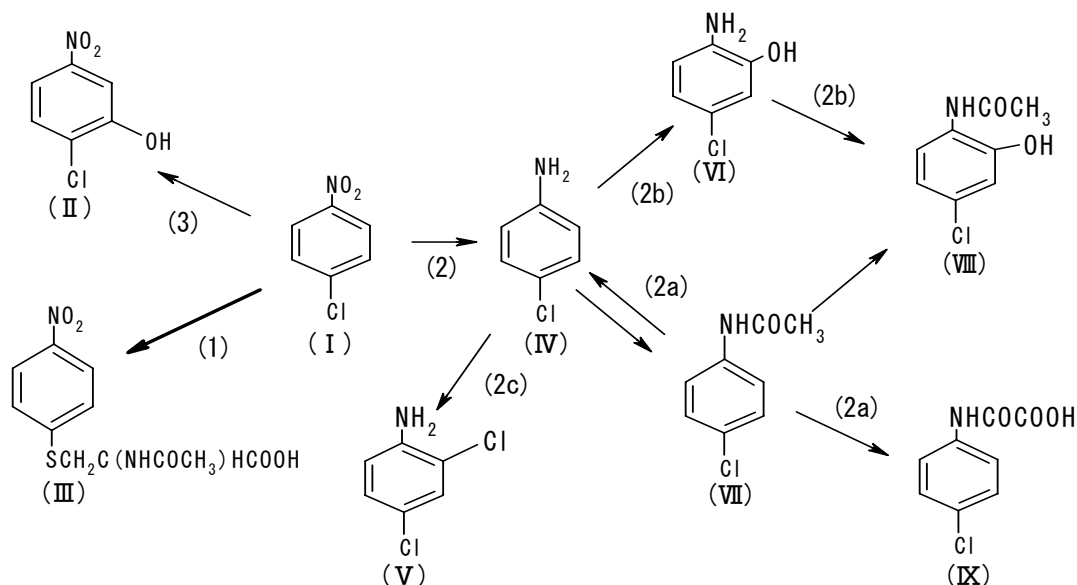


図 7-1 *p*-ニトロクロロベンゼンの代謝経路図 (Yoshida et al., 1992, 1993)

I: *p*-ニトロクロロベンゼン、II: 2-クロロ-5-ニトロフェノール、III: *N*-アセチル-*S*-(4-ニトロフェニル)-*L*-システイン、IV: 4-クロロアニリン、V: 2,4-ジクロロアニリン、VI: 2-アミノ-5-クロロフェノール、VII: 4-クロロアセトアニリド、VIII: 4-クロロ-2-ヒドロキシアセトアニリド
IX: 4-クロロフェニルオキサミン酸

注) 体内で VII の水酸化で VIII が生成するかどうかは明確ではない。

7.2 疫学調査及び事例

ヒトに対する *p*-ニトロクロロベンゼンの高濃度暴露による急性毒性はメトヘモグロビン形成に起因する溶血性貧血のほか、悪心、嘔吐、頭痛などの自覚症状が発現する。中毒事例では頭重、頭痛、食欲不振、悪心、めまい、息苦しさ等を自覚症状とし、重篤なチアノーゼが認められ、メトヘモグロビン濃度の著しい上昇があった (田淵ら, 1985)。慢性影響についての十分な報告はない。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

動物の急性毒性はラット、マウスの経口 LD₅₀ で 200~1,410 mg/kg であった。経皮ではウサギの LD₅₀ が 2,000~3,160 mg/kg と報告されている。

実験動物に対する毒性症状としては、チアノーゼ、血尿、呼吸障害がみられる。ウサギへの 0.5~500 mg/kg の皮下投与は、ハイツ小体生成の増加とメトヘモグロビン濃度の上昇をもたらした (Ishizu et al., 1973)。ウサギへの 50~200 mg/kg の皮下投与は、ハイツ小体生成の増加、メトヘモグロビン濃度の上昇、赤血球浸透圧抵抗の低下がみられた (Nishida et al., 1982)。

表 7-1 *p*-ニトロクロロベンゼンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD ₅₀ (mg/kg)	650-1,410	200-810	ND
吸入 (mg/m ³)	ND	4時間致死濃度; 16,100	ND
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	750	2,000-3,160
皮下LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	500-1,500

ND: データなし

出典 : ACGIH, 2001; GDCh BUA, 1992; U.S. NTP, 1993

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-2)

p-ニトロクロロベンゼンの刺激性は、皮膚刺激性、眼刺激性ともに軽微または認められなかった。

表 7-2 *p*-ニトロクロロベンゼンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	皮膚一次刺激性試験	不明	不明	刺激性あり	Schreiber, 1980
ウサギ	皮膚一次刺激性試験	不明	不明	刺激性なし	Dastur, 1983
ウサギ	眼粘膜刺激性試験	不明	不明	刺激性なし	Schreiber, 1980
ウサギ	眼粘膜一次刺激性試験	不明	不明	わずかな、一時的な角膜の混濁	Dastur, 1983
ウサギ 2匹	眼粘膜一次刺激性試験	投与後1、4時間、及び1、2、3日に観察	結膜囊に10mg投与 1.洗眼せず 2.洗眼:投与20秒後、流水で1分間洗浄	洗眼せず 刺激性なし、角膜、結膜に影響なし 洗眼実施 角膜の一時的混濁、結膜への影響なし、刺激性なし。投与後4時間後に正常に回復	Du Pont Specialty Chemicals, 1994

7.3.3 感作性 (表 7-3)

p-ニトロクロロベンゼンの感作性に関して、現在の基準で評価できる試験報告はない。

表 7-3 *p*-ニトロクロロベンゼンの感作性試験結果

動物種等	試験法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット	背部の皮膚に注入、日をおいて繰り返し、注入日に腹部皮膚に注入または貼付で確認	不明	1% オリーブ溶液 0.1mL	感作性はなかった。	Landsteiner & Jacobs, 1935
マウス 3T3 線維芽細胞、及びヒト AG1522 皮膚線維芽細胞	マウス 3T3 線維芽細胞、100 μM (15.8 μg/mL) 中で培養 ヒト AG1522 皮膚線維芽細胞 40 μM (6.3 μg/mL) 中で培養	不明		感作性物質が示す細胞の微細構造に変化なし	Leung et al., 1990
モルモット	皮膚に塗布	不明	不明	わずかな感作性 詳細不明	Rusakov et al., 1973
ラット	吸入	5 か月	0.008 mg/m ³	試験後、感作影響がみられた。 詳細不明	Rusakov et al., 1973

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

p-ニトロクロロベンゼンの反復投与毒性は、経口 (混餌、強制) 投与及び吸入暴露で実施されており、いずれも血液・造血系、及び肝臓への影響がみられている。また精子及び雌の性周期に影響を及ぼすことが報告されている。以下に重要なデータを示す。

雌雄 SD ラット (各 60 匹/群) に *p*-ニトロクロロベンゼンの 0、0.1、0.7、5 mg/kg/日を 2 年間強制経口投与した試験で、0.7 mg/kg/日投与群で、ごく軽度の貧血がみられた。また、0.7 mg/kg/日以上投与群で、血液のメトヘモグロビン濃度が投与 10 か月以降有意に上昇した。投与に関する唯一の病理組織学的変化は、5 mg/kg/日投与群における脾臓の褐色色素沈着であった。本評価書では、本試験の NOAEL をメトヘモグロビン濃度の有意な上昇を指標に、0.1 mg/kg/日と判断した (Monsanto, 1990)。

雌雄 SD ラット (各 10 匹/群) に *p*-ニトロクロロベンゼンの 0、0.9、2.9、7 ppm (0、5、15、45 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入暴露した試験で、雌雄に結膜及び鼻のチアノーゼが全ての用量で発生し用量依存性があった。2.9 ppm 以上では雌雄に全身チアノーゼが発生した。また、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値の減少がみられ、雌では白血球数が増加し、メトヘモグロビン濃度が上昇した。7 ppm では、雄に白血球数が増加しメトヘモグロビン濃度も有意に上昇した。病理組織学的検査では、7 ppm で雌雄の脾臓重量増加と腫大及びうっ血、脾臓の髄外造血とヘモジデリン沈着がみられた。また、雄では肝臓の重量増加もみられた (Nair et al., 1986)。本評価書では、この試験の LOAEL を結膜、鼻のチアノーゼの発生を指標とした 0.9 ppm (5 mg/m³) と判断した。

雌雄 F344 ラット (各 10 匹/群) に *p*-ニトロクロロベンゼンの 0、1.5、3、6、12、24 ppm (0、

9.8、19.7、39.3、78.6、157.2 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、1.5 ppm 以上で雌雄に有意なメトヘモグロビン濃度の上昇がみられた。3 ppm 以上では、雌雄に肝臓及び脾臓の重量増加がみられた。6 ppm では雄に脾臓の腫大と暗色化がみられ、12 ppm では雌雄の脾臓に造血亢進があった。24 ppm では雌雄の腎臓近位尿細管への影響があり、雌の脾臓に主題と暗色化がみられた (U.S. NTP, 1993; Travlos et al., 1996)。本評価書では、この試験における LOAEL をメトヘモグロビン濃度の有意な上昇を指標に 1.5 ppm と判断した。

よって、*p*-ニトロクロロベンゼンの経口投与試験での最小を示す NOAEL は、Monsanto (1990) のラットを用いた 2 年間投与試験で、血液のメトヘモグロビン濃度の有意な上昇を指標とした NOAEL 0.1 mg/kg/日である。吸入暴露試験は、Nair ら (1986) のラットを用いた 4 週間の試験、及び U.S. NTP, 1993 のラットを用いた 13 週間の試験であり、いずれも NOAEL は得られていないが、その LOAEL は Nair (1986) では、結膜・鼻のチアノーゼ及び血液 (メトヘモグロビン値) への影響を指標とした 0.9 ppm (5 mg/m³) であり、U.S. NTP (1993) では、同じくメトヘモグロビン値の変化を指標とし、1.5 ppm (9.8 mg/m³) である。

表 7-4 *p*-ニトロクロロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス BDF ₁ 雌雄 各10匹/群	経口投与 (混餌)	13週間	0、74.1、222、677、 2,000、4,000 ppm	雄 677 ppm以上 脾臓のうっ血、髄外造血の亢進 2,000 ppm以上 脾臓のヘモジデリン沈着 雌 677 ppm以上 脾臓のうっ血、髄外造血の亢進、 ヘモジデリン沈着	櫻ら, 1995
ラット F344 雌雄 各10匹/群	経口投与 (混餌)	13週間	0、24.7、74.1、222、 677、2,000 ppm	雄 74.1 ppm以上 脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着 222 ppm以上 脾臓の髄外造血の亢進、皮膜の肥厚 雌 24.7 ppm以上 脾臓のヘモジデリン沈着 74.1 ppm以上 脾臓のうっ血 222 ppm以上 脾臓の髄外造血の亢進、皮膜の肥厚 NOAEL 24.7 ppm (2.5 mg/kg/日相当) (本 評価書の判断)	櫻ら, 1995
ラット 雌雄 (系統不明)	経口投与 (強制経口)	90日	0、3、10、30 mg/kg/日	3 mg/kg/日以上 (雌雄) 相対脾臓重量の増加 メトヘモグロビン濃度増加、ヘモグ ロビン・ヘマトクリット値・赤血球 数・ウロビリノーゲン値の減少、 10 mg/kg/日以上 (雌雄) 腎臓・肝臓のヘモジデリン沈着、肝 臓の髄外造血	Nair, 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				30 mg/kg/日 雄：骨髄の過形成、精巣萎縮	
ラット SD 雌雄 各 60 匹/群	経口投与 (強制経口)	2 年	0、0.1、0.7、5 mg/kg/日	0.7 mg/kg/日 (雌雄) ごく軽度な貧血 0.7 mg/kg/日以上 (雌雄) メトヘモグロビン濃度の上昇 5 mg/kg/日 (雌雄) 脾臓細網内皮細胞の褐色色素沈着 NOAEL: 0.1 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Monsanto , 1990
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 5 匹/群	吸入暴露	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1.5、3、6、12、24 ppm (0、9.8、19.7、39.3、 78.6、157.2 mg/m ³)	1.5 ppm 以上 (雌雄) 絶対及び相対肝臓、脾臓の重量増加 12 ppm 以上 (雌雄) 脾臓の造血細胞の増加と色素沈着 24 ppm (雌雄) 脾臓の腫大と暗色化	U.S. NTP, 1993
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1.5、3、6、12、24 ppm (0、9.8、19.7、39.3、 78.6、157.2 mg/m ³)	12 ppm 以上 (雌雄) 脾臓の絶対及び相対重量の有意な増加 肝臓の絶対重量の有意な増加 脾臓の造血細胞の増加と色素沈着 骨髄の造血亢進とヘモジデリン沈着 24 ppm 雌雄：肝臓の相対重量の有意な増加 雌：前胃の扁平上皮過形成 NOAEL 6 ppm	U.S. NTP, 1993; Travlos et al., 1996
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6+ α 時間 /日 (α : 15-18 分) 5 日/週	0、6、12、24 ppm (0、39.3、78.6、157.2 mg/m ³)	24 ppm 雌：性周期の延長	U.S. NTP, 1993
ラット F344 雌雄 各 5 匹/群	吸入暴露	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1.5、3、6、12、24 ppm (0、9.8、19.7、39.3、 78.6、157.2 mg/m ³)	1.5 ppm 以上 雌雄：肝臓、脾臓の絶対及び相対重量 増加 雄：脾臓の腫大と暗色化、 6 ppm 以上 雌雄：脾臓に造血細胞増加と色素沈 着 12 ppm 以上 雄：腎臓近位曲尿細管の硝子滴腎 症 雌：脾臓の腫大と暗色化、 腎臓近位曲尿細管のヘモジデ リン沈着 24 ppm 雌雄：心臓の絶対及び相対重量の増加 腎臓の相対重量の増加 雄：胸腺の絶対及び相対重量の減少	U.S. NTP, 1993
ラット 系統、雌雄 不明 16 匹/群	吸入暴露 (頭部)	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0、50、290、640 mg/m ³ (0、7.6、44.3、97.8 ppm)	50 mg/m ³ (7.6 ppm) 以上 メトヘモグロビン血症、脾臓の重量 増加 290 mg/m ³ (44.3 ppm) 以上 精巣重量の減少 290 mg/m ³ (44.3 ppm) 精細管の変性、精巣上体中の異常精 子含有率増加、脾臓、骨髄、腎臓の変	Nair, 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				性 640 mg/m ³ (97.8 ppm) 肝臓重量の増加	
ラット SD 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、5、15、45 mg/m ³ (0、0.9、2.9、7.0 ppm)	5 mg/m ³ (0.9 ppm) 以上 雌雄：結膜、鼻のチアノーゼ 雄：メトヘモグロビン濃度わずかに上昇 15 mg/m ³ (2.9 ppm) 以上 雌雄：全身のチアノーゼ 赤血球数、ヘマトクリット値の減少 ヘモグロビン値の減少 雌：白血球数の増加 メトヘモグロビン濃度の有意な上昇 (メトヘモグロビン症) 45 mg/m ³ (7.0 ppm) 雌雄：脾臓の絶対、相対重量増加、脾臓の腫大、うっ血、髄外造血、ヘモジデリン沈着 雄：白血球数の増加 メトヘモグロビン濃度の有意な上昇 (メトヘモグロビン症) 肝臓の平均重量増加 LOAEL: 0.9 ppm (5 mg/m ³) (本評価書の判断)	Nair et al., 1986
ラット F344 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1.5、3、6、12、24 ppm (0、9.8、19.7、39.3、78.6、157.2 mg/m ³)	1.5 ppm 以上 雌雄：メトヘモグロビン濃度の有意な上昇 3 ppm 以上 雌雄：絶対及び相対肝臓、脾臓の重量増加、 6 ppm 雄：脾臓の腫大と暗色化、 12 ppm 以上 雌雄：脾臓に造血充進 24 ppm 雄：腎臓近位尿細管の硝子滴腎症 雌：脾臓の腫大と暗色化、 腎臓近位尿細管のヘモジデリン沈着 LOAEL: 1.5 ppm (9.8 mg/m ³) (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1993 Travlos et al., 1996
ラット F344/N 雌雄 各10匹/群	吸入暴露	13週間 6+ α 時間 /日 (α : 15-18 分) 5日/週	0、6、12、24 ppm (0、39.3、78.6、157.2 mg/m ³)	6 ppm以上 雌：性周期の短縮 24 ppm 雄：精子細胞数、精子濃度、精子運動性の減少、精細管の萎縮	U.S. NTP, 1993

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

生殖毒性としては、マウスへ 250 mg/kg/日を強制経口投与した NTP 連続交配プロトコールによる試験 (U.S. NTP, 1993) で、ペア動物による受胎率が有意に減少した結果から、本評価書では生殖毒性に関する NOAEL を 125 mg/kg/日と判断した。発生毒性は母体の影響が出ない濃度では暴露の影響はなかった。

表 7-5 *p*-ニトロクロロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 各20匹/群	経口投与 (強制経口)	同居前7日 同居後98日	0、62.5、125、 250 mg/kg/日	各投与ともF ₁ 、F ₂ 児の体重が対照に比べ 低値 受胎率 (妊娠ペア/同居ペア) mg/kg/日 対照 62.5 125 250 受胎 1 35/35 16/16 19/19 14/14 2 35/35 16/16 19/19 13/14 3 35/35 16/16 19/19 12/14* 4 35/35 16/16 18/19 11/14* 5 28/35 11/16 12/19 8/14* ペアあたりの平均同腹児数 対照 62.5 125 250 平均数 4.8±0.1 4.7±0.1 4.6±0.1 4.1±0.3 NOAEL: 125 mg/kg/日 (本評価書の判 断)	U.S. NTP, 1993
ラット SD 雄15匹/群 雌30匹/群	経口投与 (強制経口)	F ₀ 、F ₁ とも 交配前14日間 交配中、授乳中	0.1、0.7、5 mg/kg/日	F ₀ 5 mg/kg/日 妊娠率、雄の授胎率のわずかな減少 F ₀ 、F ₁ 生殖への影響なし	Nair, 1986; Nair et al., 1989
ラット SD 雌24匹/群	経口投与 (強制経口)	妊娠6-19日	0、5、15、45 mg/kg/日	5 mg/kg/日 母体：脾臓重量のわずかな増加 胎児：影響なし 15 mg/kg/日 母体：体重増加の抑制、脾臓重量の増 加 胎児：影響なし 45 mg/kg/日 母体：体重増加の抑制、脾臓重量の増 加、母体当たりの吸収胚数の増 加、 胎児：骨格異常 (主として湾曲肋骨) 頻度の増加	Nair et al., 1985
ウサギ New Zealand White 雌18匹/群	経口投与 (強制経口)	妊娠7-19日	0、5、15、40 mg/kg/日	5、15 mg/kg/日 母体、胎児とも影響なし 奇形の発生なし 40 mg/kg/日 途中8/18死亡のため試験中止	Nair et al., 1985

*: 統計学的に有意

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

p-ニトロクロロベンゼンは、*in vitro* で培養細胞を用いた SCE 試験、染色体異常試験、細菌を

用いた復帰突然変異試験で陽性である。*in vivo* ではショウジョウバエの伴性劣性致死試験、及びチャイニーズハムスター腹腔内投与の染色分体交換試験では陰性であったが、マウス腹腔内投与における骨髓細胞小核試験では陽性であることから、本評価書では、*p*-ニトロクロロベンゼンは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-6 *p*-ニトロクロロベンゼンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	S9- : 100-150 S9+ : 250-500 μ g/mL	-	+	Galloway et al., 1987
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	プレート法 ハムスターS9	62.5-2,000 μ g/plate	-	+	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法 ラット S9	62.5-2,000 μ g/plate	-	w+	
		ネズミチフス菌 TA1535	プレインキュベーション法	30-3,000 μ g/plate	-	-	
		ネズミチフス菌 TA1537	プレインキュベーション法	30-3,000 μ g/plate	-	-	
		ネズミチフス菌 TA98	プレインキュベーション法	30-3,000 μ g/plate	-	-	
	染色体異常試験	CHO 細胞	処理時間 10.5 時間	50-500 μ g/mL	-	-	Galloway et al., 1987
			処理時間 10.6 時間	700-900 μ g/mL	w+	ND	
			処理時間 19 時間	S9- : 500-700 S9+ : 600-900 μ g/mL	w+	+	
<i>in vivo</i>	DNA 鎖切断試験	マウス (ICR)	腹腔内	30-1,000 mg/kg	肝臓、腎臓、 脳の細胞に 一本鎖切断 誘発		Cesarone et al., 1983
	染色分体交換試験	チャイニーズハムスター(雌雄)	腹腔内	0、65、130、 260 mg/kg	-		Herbold, 1992
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ(親)	混餌 注入	100 ppm 100 ppm (ピー ナッツオイル 中)	-		Zimmering et al., 1985
		ショウジョウバエ(幼生)	混餌	80 ppm	-		Zimmering et al., 1989
	小核試験	マウス (NMRI) 骨髓細胞	腹腔内	500 mg/kg	+		Herbold, 1990

+ : 陽性、- : 陰性、w+ : 弱い陽性

7.3.7 発がん性 (表 7-8、7-9)

IARCは、グループ3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)、ACGIH(2002)ではA3(ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質)に分類している。

表 7-8 国際機関等でのp-ニトロクロロベンゼンの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2002)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2002b)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

p-ニトロクロロベンゼンの発がん性試験は経口投与で実施されており、動物に対する発がん性の有無の結果は交錯しているが、労働省は F344 の脾臓、副腎に発がんを認めたことから、動物に対して発がん性があると結論している。

表 7-9 p-ニトロクロロベンゼンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																				
マウス ICR (雌雄各 25 匹/群)	経口投与 (混餌)	18 か月間 その後 3 か月間無 添加餌投 与	0、3,000、 6,000 ppm	雄 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">対照</td> <td style="text-align: center;">3,000</td> <td style="text-align: center;">6,000</td> <td style="text-align: center;">ppm</td> </tr> <tr> <td>肝細胞がん</td> <td style="text-align: center;">0/14</td> <td style="text-align: center;">4/14*</td> <td style="text-align: center;">1/14</td> </tr> <tr> <td>血管腫</td> <td style="text-align: center;">0/14</td> <td style="text-align: center;">2/14</td> <td style="text-align: center;">4/14*</td> </tr> </table> 雌 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">対照</td> <td style="text-align: center;">3,000</td> <td style="text-align: center;">6,000</td> <td style="text-align: center;">ppm</td> </tr> <tr> <td>血管腫</td> <td style="text-align: center;">0/15</td> <td style="text-align: center;">2/20</td> <td style="text-align: center;">7/18*</td> </tr> </table> * :有意差あり	対照	3,000	6,000	ppm	肝細胞がん	0/14	4/14*	1/14	血管腫	0/14	2/14	4/14*	対照	3,000	6,000	ppm	血管腫	0/15	2/20	7/18*	Weisburger et al., 1978
対照	3,000	6,000	ppm																						
肝細胞がん	0/14	4/14*	1/14																						
血管腫	0/14	2/14	4/14*																						
対照	3,000	6,000	ppm																						
血管腫	0/15	2/20	7/18*																						
マウス BDF ₁ (雌雄各 50 匹/群)	経口投与 (混餌)	104 週間	0、125、500、 2,000 ppm	各 50 匹中 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">対照</td> <td style="text-align: center;">125</td> <td style="text-align: center;">500</td> <td style="text-align: center;">2,000</td> <td style="text-align: center;">ppm</td> </tr> </table> 雄 リンパ節の 悪性リンパ腫 2 2 1 8 肝細胞がん 1 3 1 6 血管腫 (全臓器) 3 0 1 5 雌 肝血管肉腫 0 1 0 5 肝細胞がん 2 0 2 5 発生率は低値であることから、BDF ₁ マウスに対するがん原性は断定できなかった。	対照	125	500	2,000	ppm	大野ら, 1994, 1995; 労働省, 1994															
対照	125	500	2,000	ppm																					
ラット SD (雄各 25 匹/群)	経口投与 (混餌)	計 20 か 月間 その後 6 か月間無 添加餌投 与	0-3 か月 0、2,000、 4,000 ppm 4-6 か月 0、250、500 ppm 7-20 か月 0、500、1,000 ppm	投与に関連する腫瘍の発生はなかった。	Weisburger et al., 1978																				

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 (各 60 匹/ 群)	経口投 与 (強制 経口)	2 年	0、0.1、0.7、 5 mg/kg/日	0.7 mg/kg/日 (雌雄) ごく軽度な貧血 0.7 mg/kg/日以上 (雌雄) メトヘモグロビン濃度の上昇 5 mg/kg/日 (雌雄) 軽度の貧血、脾臓細網内皮細胞の褐色化 腫瘍は対照群、投与群に共にみられ、主な腫瘍は下垂体腺腫、皮膚、乳腺、及び副腎皮質、または髓質細胞の良性、悪性の腫瘍であった。 腫瘍の発生率は雌雄とも、対照と有意差なし。	Monsanto, 1990
ラット F344 (雌雄各 50 匹/群)	経口投 与 (混 餌)	104 週間	0、40、200、 1,000 ppm	1,000 ppm 雄雌：死亡率の増加 (主要死因；脾臓腫瘍) 各 50 匹中 ppm 対照 40 200 1,000 雄 脾臓線維肉腫 0 1 0 29 脾臓骨肉腫 0 0 0 11 脾臓肉腫 (NOS) 0 0 1 6 脾臓血管肉腫 0 0 5 7 脾臓線維腫 0 0 1 15 副腎褐色細胞腫 7 7 6 16 雌 脾臓線維肉腫 0 0 0 17 脾臓骨肉腫 0 0 0 3 脾臓血管肉腫 0 0 2 4 脾臓線維腫 0 0 1 3 副腎褐色細胞腫 3 6 4 16	大野ら, 1994, 1995 労働省, 1994

7.3.8 その他の影響 (免疫毒性)

その他の影響として、マウスに対する腹腔内投与で、免疫毒性があることが報告されている。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

p-ニトロクロロベンゼンは皮膚、肺、腸管から容易に吸収される。ヒトの最も重要な代謝経路はグルタチオン抱合であり、最終的にはメルカプツール酸として排泄される。ヒトの高濃度暴露による急性影響は、吸入、経口、及び皮膚吸収からのメトヘモグロビン形成による溶血性貧血、悪心、頭痛、めまい等のメトヘモグロビン血症である。ニトロベンゼン、及びその誘導体はアニリン、及びその誘導体に比べ体内代謝が遅いので、メトヘモグロビン血症は長期化する。

動物の急性毒性はラット、マウスの経口 LD₅₀ で 200～1,410 mg/kg であった。経皮ではウサギの LD₅₀ が 2,000～3,160 mg/kg と報告されている。

刺激性に関する試験結果は、皮膚刺激性、眼刺激性ともに軽微または認められなかった。

感作性に関して、現在の基準で評価できる試験報告はなかった。

反復投与では、経口（混餌、強制経口）と吸入による試験があり、いずれも、血液・造血系、及び肝臓への影響がみられている。また精子、及び雌の性周期に影響がみられている。経口投与による NOAEL は、ラットを用いた 2 年間投与試験の、血液のメトヘモグロビン濃度の有意な上昇を指標とした NOAEL 0.1 mg/kg/日である。吸入暴露による NOAEL は得られていないが、その LOAEL は、ラットを用いた 4 週間の試験による結膜・鼻のチアノーゼ及び血液（メトヘモグロビン値）への影響を指標とした 0.9 ppm (5 mg/m³) 及び、ラットを用いた 13 週間の試験のメトヘモグロビン値の変化を指標とした 1.5 ppm (9.8 mg/m³) である。

生殖毒性は、マウスへ 250 mg/kg/日 を同居前 7 日間と同居後 98 日間強制経口投与した NTP 連続交配プロトコールによる試験で、ペア動物による受胎率が有意に減少し、この試験の結果から、生殖毒性に関する NOAEL は 125 mg/kg/日 と判断した。発生毒性は、母体毒性の出ない濃度では発生しなかった。

遺伝毒性については、*in vitro* で培養細胞を用いた SCE 試験、染色体異常試験、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性であった。*in vivo* ではショウジョウバエの伴性劣性致死試験、及びチャイニーズハムスター腹腔内投与の染色分体交換試験では陰性であったが、マウス腹腔内投与における骨髓細胞小核試験では陽性であることから、*p*-ニトロクロロベンゼンは遺伝毒性を有すると判断した。

発がん性については、マウス、ラットに 104 週間経口（混餌）投与した試験で、マウスでは、2,000 ppm 投与で雄に悪性リンパ腫、肝細胞癌、血管腫が、雌で肝臓の血管肉腫、肝細胞がんが発生した。しかし、その発生率は低値であることから、マウスに対するがん原性は断定できなかった。F344 ラットでは、104 週間経口（混餌）投与で、1,000 ppm 投与群の雌雄に脾臓の線維腫、線維肉腫、血管肉腫、副腎の褐色細胞腫の発生増加がみられ、雄の 1,000 ppm 投与群では脾臓の肉腫 (NOS) の発生率も増加しており、F344 ラットに対して明らかに発がん性はあったが、SD ラットを用いた 2 年間強制経口投与試験では、発がん性はみられていない。

IARC は、人及び実験動物に対する発がん性の証拠は不十分として、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。ACGIH では、A3（ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質）となっている。なお、労働省は F344 ラットの脾臓、副腎への発がん作用の結果及びその他の文献を考慮し、*p*-ニトロクロロベンゼンは動物に発がん性があり、ヒトへの発がんの可能性も否定できないとし、「*p*-ニトロクロロベンゼンによる健康障害を防止するための指針」を公表している。

その他の影響として、マウスに対する腹腔内投与で、免疫毒性があることが報告されている。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Bayer (1986) Bayer-interne Untersuchungen 1986. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Beitrag zur Beurteilung, Beitrag zur Beurteilung von 19 gefährlichen Stoffen in oberirdischen Gewässern. Texte 10/86, Umweltbundesamt, (1986) Berlin. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Bray, E.T., James, S.P. and Thorpe, W.V. (1956) The Metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit. *Biochem. J.*, **64**, 38-44. (ACGIH, 2001; GDCh BUA, 1988 から引用)
- Canton, J.H., Stooff, W., Kool, H.J., Struys, J., Gouw, T.J.M., Wegman, R.C.C. and Piet, G.J. (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. (OECDG Data File) (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Cesarone, C.F., Bolognesi, C. and Santi, L. (1983) DNA damage induced in vivo in various tissues by nitrochlorobenzene derivatives. *Mutat. Res.*, **116**, 239-246.
- Dastur, K.D. (1983) Letter from E.I. Du Pont De Nemours Company to George E. Parris of Dynamac Corporation, dated May 27, 1983. (U.S. NTP, 1993 から引用)
- Du Pont Specialty Chemicals (1994) Eye irritation test of benzene, 1-chloro-4-nitro-, in rabbits. US.EPA/OPTS Public Files, Fiche # OTS0557116, Doc. # 86940000706S.
- EU, European Chemicals Bureau (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.
- Eckert, J.W. (1962) Fungistatic and phytotoxic properties of some derivatives of nitrobenzene. *Phytopathology*, **52**, 642-649.
- Galloway S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D. et al. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells; Evaluation of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, **10** (Suppl. 10), 1-175.
- GDCh BUA, German Chemical Society- Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1988) m/p-Chloronitrobenzene, BUA Report No. 11. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society- Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1992) Supplementary Report I m-/p-Chloronitrobenzene, BUA Report No. 114. S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gvozdyak, P.I., Kulikov, N.I., Mogilevich, N.F., Tashirev, A.B., Tikhnenko, S.A. and Nezdoinov, V.I. (1982) Microbial removal of p-nitrochlorobenzene from water under anaerobic conditions. *Khim. Tekhnol. Vody*, **4**, 473-474. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.* **5** Suppl. 1, 3-142.
- Herbold, B.A. (1990) P-chloronitrobenzene. micronucleus test on the mouse. Bayer AG, unpublished Report No. 19388. (GDCh BUA, 1992 から引用)
- Herbold, B.A. (1992) p-chloronitrobenzene. Sister chromatid exchange in bone marrow of Chinese hamster in vivo. Bayer AG, unpublished Report No. 21020. (GDCh BUA, 1992 から引用)
- Hoechst (1982) Hoechst AG unpublished data. (Report No. W82-053) (ECB, 2000 から引用)
- Howard, P.H. (1989) Hand Book of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. I, Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1996) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, **65**, 263-296, Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishizu, S., Minami, M. and Yamamura, K. (1973) Study on Heinz bodies. *Ind. Health*, **11**, 95-104. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Jakobczyk, J.J., Kwiatkowski, M. and Ostrowska, J. (1984) Untersuchung der biologischen zersetzung aromatischer nitroverbindungen in Abwassern. *Chem. Techn.*, **36**, 112-116. (GDCh BUA, 1988 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Knie, J., Juhnke, I. and Schiller, W. (1983) Ergebnisse der Untersuchung von chemischen Stoffen mit vier Biotests. Deutsche Gewässerkundliche Mitteilungen., **27**, 77-79. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus Subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Res.*, **24**, 31-38.
- Kuhn, R., Pattard, M., Permak, K. and Winter, A. (1989) Results of harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Landsteiner, K. and Jacobs, J. (1935) Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. *J. Exp. Med.*, **61**, 643-657.
- Leung, M.F., Geoghegan- Barek, K., Zemansky, G.B. and Chou, I.N. (1990) Microtubule disassembly induced by sensitizing halogenated nitrobenzene derivatives. *Toxic. in vitro*, **4**, 252-263. (GDCh BUA, 1992 から引用)
- Li, Q., Minami, M. and Inagaki, H. (1998) Acute and subchronic immunotoxicity of p-chloro nitrobenzene in mice. I. Effect on natural killer, cytotoxic T-lymphocyte activities and mitogen-stimulated lymphocyte proliferation. *Toxicology*, **127**, 223-232.
- Li, Q., Minami, M., Hanaoka, T. and Yamamura, Y. (1999) Acute immunotoxicity of p-chloro nitrobenzene in mice: II. Effect of p-chloronitrobenzene on the immunophenotype of murine splenocytes determined by flow cytometry. *Toxicology*, **137**, 35-45.
- Lyman, W.J. et al (1982) Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds. McGraw-Hill, NY. (Howard, 1989 から引用)
- Lysak, A. and Marcinek, J. (1972) Multiple toxic effect of simultaneous action of some chemical substances on fish. *Rocz. Nauk Roln. Ser. H. Rybactwo.*, **94**, 53-63. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- MacPhee, C. and Ruelle, R. (1969) Lethal effects of 1888 chemicals upon four species fish from Western North America. *Univ. Idaho Forest, Wildl. Range Exp. Station Bull. No. 3*, Moscow, ID, 112p.
- Mass-Diepeveen, J.L. and van Leeuwen, C.J. (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.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Monsanto (1990) A chronic oral gavage study in rats with p-nitrochlorobenzene. (Project No. 80-2487) U.S. EPA/OPTS Public Files Fiche # OTS0526382, Doc# 89-900000257, old# 8EHQ-0590-0980.
- Nair, R.S. (1986) Letter to T.R. Torkelson. (ACGIH TLV Committee) (ACGIH, 2001 から引用)
- Nair, R.S., Johannsen, F.R. and Schroeder, R.E. (1985) Evaluation of teratogenic potential of para-nitroaniline and para-nitrochlorobenzene in rats and rabbits. In Rickert, D.E., ed., *Toxicity of Nitroaromatic Compounds*, Washington DC, Hemisphere, pp. 61-85.
- Nair, R.S., Johannsen, F.R., Levinskas, G.J. and Ben-Dyke, R. (1986) Subchronic inhalation toxicity of p-nitroaniline and p-nitrochlorobenzene in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **6**, 618-627.
- Nair, R.S., Johannsen, F.R., Schroeder, R.E. and Aulette, C.S. (1989) Evaluation of chronic and reproductive effects of p-nitrochlorobenzene (PNCB) in rats. (Abstract no. 846). *Toxicologist*, **9**, 212.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- Nishida, N., Nakamura, I., Kudo, Y. and Kagami, M. (1982) Effects of aromatic nitro and amino compounds on the osmotic fragility of red cells. *Jpn. J. ind. Health*, **24**, 172-180. (IARC, 1996 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nomeir, A.A., Markham, P.M., Mongan, A.L., Silveira, D.M. and Chadwick, M. (1992) Effect of dose on the percutaneous absorption of 2- and 4- chloronitrobenzene in rats. *Drug, Metab. and Dispos.*, **20** (3), 436-439.
- Oyodo kakou (1980) Japan Kokai Tokyo Koho Patent No. 80160702, 13. 12. 1980. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Pacseri, I., Magos, L. and Batskor, I.A. (1958) Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. *Arch. Ind. Health*, **18**, 1-8.
- Renshaw, A. and Ashcroft, G.V. (1926) Four cases of poisoning by monochlorobenzene, and one by acetanilide, occurring in a chemical works: With an explanation of the toxic symptoms produced. *J. Ind. Hyg.*, **8**, 67-73. (U.S. NTP, 1993 から引用)
- Roderer, G. (1990) *Testung Wassergefährdender Stoffe als Grundlage für Wasserqualitätsstandards. Testbericht: Wassergefährdende Stoffe, Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Schmallenberg. (OECDG Data File)* (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Rusakov, N.V., Korotkova, G.I. and Bikbulatov, V. Sh. (1973) Experimentelle Untersuchung der allergenen Wirkung von Ortho- und Para-nitrochlorbenzol. *Gig. Saint.*, **3**, 13-16. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Schreiber, G. (1980) p-Nitrochlorbenzol. Bericht des Fraunhofer-Institutes f. Toxikologie u. Aerosolforschung, Schmallenberg. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Schultz, T.W., Cajina-Quezada, Chang, M., Lin, D.T. and Jain, R. (1989) Structure-toxicity relationship of para-position alkyl-and halogen-substituted monoaromatic compounds. In: G.W. Suter II and M.A. Lewis (Eds.), *Aquatic*

- Toxicology and Environmental Fate, 11th Volume, ASTM STP 1007, Philadelphia, PA, 410-423. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stellungnahme (1987) Stellungnahme zur Richtlinie des Rates 76/464 EWG vom 0.4.0.5.76 und zum Rhein-Chemie-Ubereinkommen vom 03.12.76; Entwurf: Gewässerbelastung in der Bundesrepublik Deutschland durch Chloronitrobenzole, Stand: 02.11.87. (GDCh BUA, 1988 より引用)
- Travlos, G.S., Mahler, J., Ragan, H.A., Chou, B.J. and Bucher R. (1996) Thirteen-week Inhalation of 2- and 4-chloronitrobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **30**, 75-92.
- Trenel, J. and Kuhn, R. (1982) Bewertung Wassergefährdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport. Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern. (OECDG Data File) (U.S. EPA, 2002a から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1983) Chemical Hazard Information Profile Draft Report 4-Chloronitrobenzene, Office of Toxic Substances. (GDCh BUA, 1988 より引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) Toxicity studies of 2-chloronitrobenzene and 4-chloronitrobenzene administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Toxicity Report Series No. 33, NIH Publication 93-3382.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of health and human services public health service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Überlegungen (1985) Überlegungen zu Qualitätszielen für oberirdische Gewässer-Daten zu 19 ausgewählten Stoffen, Stoffbericht Nr. 209, Entwurf. Zusammengefasst von: Bundesanstalt für Gewässerkunde, Bundesgesundheitsamt, Umweltbundesamt, Berlin. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Voelskow, H. (1984) Bakterienkulturen zum Abbau substituierter Aromaten. *Von Wasser*, **63**, 87-92. (GDCh BUA, 1988 から引用)
- Watanabe, T., Ishihara, N. and Ikeda, M. (1976) Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.*, **37**, 157-168. (IARC,1996 から引用)
- Weisburger, E.K., Russfield, A.B., Homburger, F., Weisburger, J.H., Boger, E., Van Dongen, C.G. and Chu, K.C. (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 325-356.
- Yin, H. and Lu, J. (1993) Toxic Effects of Two Organic Toxicants on *Penaeus chinensis*. *Mar. Sci./Haiyang Kexue* (1), 59-62.
- Yoshida, M., Sunaga, M. and Hara, I. (1988) Urinary diazo-positive metabolites levels of workers handling p-nitrochlorobenzene in a dye producing factory. *Ind. Health*, **26**, 87-91.
- Yoshida, T. (1994) Pharmacokinetics study of p-Chloronitrobenzene in Rat. *Drug. Metab. Dispos.*, **22**, 275-280.
- Yoshida, T., Tabuchi, T. and Andoh, K. (1992) Identification of urinary metabolites of human subjects acutely poisoned by p-chloronitrobenzene. *Xenobiotica*, **22**, 1459-1470.
- Yoshida, T., Tabuchi, T. and Andoh, K. (1993) Pharmacokinetic study of p-chloronitrobenzene in humans suffering from acute poisoning. *Drug Metab. Dispos.*, **21**, 1142-1146.
- Zimmering, S., Mason, J.M. and Valencia, R. (1989) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila* VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. *Environ. Mol. Mutag.*, **14**, 245-251.
- Zimmering, S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila* II. Result of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutag.*, **7**, 87-100.
- 大野博, 山崎一法, 松本道治, 松島泰次郎 (1994) *p*-クロロニトロベンゼンの F344 ラット及び BDF1 マウスを用いた経口投与によるがん原性試験. 第 53 回 日本癌学会 予稿要旨集 (1994).
- 大野博, 山崎一法, 松本道治, 大澤護, 加納浩和, 松島泰次郎 (1995) *p*-クロロニトロベンゼン (*p*-CNB) のラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性試験. 第 68 回 日本産業衛生学会 予稿要旨集 (1995)
- 化学工業日報社 (2004) 14504 の化学商品
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版,

- 東京 (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm,
http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 53 号.
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果.
櫻ゆみ, 竹内哲也, 野田圭介, 妹尾英樹, 片桐卓, 相磯成敏, 長野嘉介, 山内勝彦, 松本道男, 奥平雅彦 (1995)
p-クロロニトロベンゼンの 13 週間経口投与によるラット及びマウスの脾臓への影響. 第 11 回 日本毒性病理学会要旨集 (1995).
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書
- 田淵武夫, 原 一郎, 南 正康, 山城久和 (1985) 港湾作業における急性パラニトロクロロールベンゼン中毒例. 大阪府立公衛研究報, 労働衛生編, 23, 25-30.
- 通商産業省 (1976) 通商産業省公報 (1976 年 5 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 土岐光延, 石蔵文信, 森規左生, 松生護, 山城久和, 福島良一, 植松輝夫 (1985) パラニトロクロロールベンゼン (PNCB) 中毒にて著名なメトヘモグロビン (Mt-Hb) 血症を呈した症例とその検討, メチレンブルーを使用しなかった例. 海上医学研究, 22, 87-94.
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学会誌, 44, 140-164.
- 労働省 (1994) パラ-ニトロクロロールベンゼンによる健康障害を防止するための指針について, 労働省基発第 155 号 (平成 6 年 3 月 25 日).

CERI 有害性評価書 *p*-ニトロクロロベンゼン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。