

CERI 有害性評価書

ニトロベンゼン

Nitrobenzene

CAS 登録番号 : 98-95-3

<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。

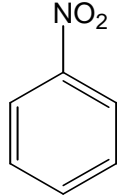
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

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.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
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.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	16
7.3.1 急性毒性.....	16
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
7.3.3 感作性.....	16
7.3.4 反復投与毒性.....	16
7.3.5 生殖・発生毒性.....	21
7.3.6 遺伝毒性.....	24
7.3.7 発がん性.....	26
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	27
文 献.....	29

1. 化学物質の同定情報

物質名	ニトロベンゼン 人工苦扁桃油、ミルバン油
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-240
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-436
CAS登録番号	98-95-3
構造式	
分子式	C ₆ H ₅ NO ₂
分子量	123.11

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)
消防法	危険物第四類第三石油類
毒劇物取締法	劇物
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類
船舶安全法	毒物
航空法	毒物
港則法	毒物

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	黄色液体	U.S.NLM:HSDB, 2002
融点	6°C	Merck, 2001
沸点	210~211°C	Merck, 2001
引火点	88°C (密閉式)	IPCS, 1999
発火点	480°C	IPCS, 1999
爆発限界	1.8 vol% (下限界、空气中)	日本化学会, 1996
比重	1.205 (15°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	4.25 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	20 Pa (20°C)、47 Pa (30°C)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 1.85 (測定値)、1.81 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離其なし	
土壌吸着係数	Koc = 30.6~370 (測定値)	U.S.NLM:HSDB, 2002

溶解性	水：2,090 mg/L (25℃)	SRC:PhysProp, 2002
	アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒：混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	2.43 Pa・m ³ /mol (25℃、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 5.12 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.195 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造量 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	180,770	162,219	159,784	146,363	150,000

出典：通商産業省 (1998-2000)、経済産業省 (2001)、日本化学工業協会 (2002a)

表4-2 用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
アニリン原料	97
<i>m</i> -ジニトロベンゼン原料	1
<i>m</i> -クロロニトロベンゼン原料	1
<i>m</i> -ニトロベンゼンスルホン酸原料	1
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2002)

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	1.4×10 ⁻¹³ (25℃、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	2~4 か月
オゾン	7×10 ⁻²¹ 以下 (25℃、測定値)	7×10 ¹¹	4年以上
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)

OH ラジカルとの反応生成物としては、ジニトロベンゼン、ニトロフェノール類、ジカルボニル化合物が報告されている (Kao, 1994)。

また、オゾンとの反応による半減期は、清浄な大気中では6年以上で、中程度に汚染された大気中では2年以上との報告がある (ATSDR, 1990)。

ニトロベンゼンの 4.46×10⁻² mol/L *n*-ヘキサン溶液 (空気を含む) にキセノンランプの光 (波長 300 nm 以下) を 20~25℃ で 5 時間照射すると、38% が分解されて *p*-ニトロフェノールや (生

成率 4.6%) *o*-ニトロフェノール (生成率 4.6%) を生じるとの報告がある (Nojima and Kanno, 1977)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

波長 313 nm における直接光分解反応の量子収率は 2.9×10^{-5} で、40℃における表層水中での反応速度定数は 178 日^{-1} (Simmons and Zepp, 1986) であるので半減期は 130 日と計算される。水中の腐植物質 (フミン物質) は直接光分解を促進させるとの報告もある (Simmons and Zepp, 1986)。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

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	3	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	0	
全有機炭素 (TOC) 測定	2	

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)

バクテリアによる分解 (生分解) 挙動については、ほとんど分解しない例から 98%以上の分解まで種々の結果が報告されている (Howard, 1989)。被験物質濃度が 5 mg/L 又は 10 mg/L で酵母エキスが共存した場合 (Tabak, et al., 1981) や約 100 mg/L で馴化した汚泥を用いた場合 (Pitter, 1976) は 98~100%の分解度であった。このことから、ニトロベンゼンの生分解には、被験物質濃度を始めとして微生物の種類 (フローラ)、馴化の有無や培養時間、環境条件など多くの因子が関係していることが示唆される。

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

以上のことから、ニトロベンゼンは好氣的な条件下では生分解され難いが、馴化などの条件が調うと生分解されると推定される。

5.3 環境水中での動態

オランダの調査では、ライン河での半減期は 1 日であった (Zoteman, 1989)。污水酸化池での 12 日間の試験では添加したニトロベンゼンの 89.5%が分解し、4.9%が揮散、2.3%が底質に吸着、2.3%が流出して 1%が水中に残存していた (Howard, 1989)。生分解性及び下水処理による

除去に関する知見、並びに上記の調査結果 (Zoteman, 1989) から、ニトロベンゼンは環境水中では、主として生分解をされ、一部は大気に移行し、底質への吸着は少ないと推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 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	0.125	6	2.0~4.8	濃縮性がない 又は低い
	0.0125		1.6~7.7	

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1975 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)

淡水緑藻に対する 72~96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は、23.8~36.6 mg/L の範囲であった。また、海産藻類では珪藻スケルトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 10.3 mg/L (LeBlanc, 1984) であった。

生長阻害に関する NOEC は、セテナストラムでの 3.2 mg/L (U.S. EPA, 1978)、クロレラでの 9.2 mg/L (Urrestarazu Ramos et al., 1999) が報告されている。

表 6-1 ニト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>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀ 96 時間 NOEC	生長阻害 クロロフィル a	36.6 3.2	U.S. EPA, 1978
	止水	24	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	23.8 (a, n)	Bollman et al., 1989
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害	28 9.2	Urrestarazu Ramos et al., 1999
	止水		72 時間 LOEC		16	
	閉鎖系				(a, n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	10.3 (n)	LeBlanc, 1984

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表6-2)

甲殻類のミジンコ類に対する 24 あるいは 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 34.6~54.4 mg/L、48 時間 LC₅₀ は 24 mg/L であった。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインやドイツ環境庁の推奨法に準じたオオミジンコの14日と21日間繁殖試験でのNOECがそれぞれ3.8 mg/L (服部ら, 1984) 及び2.6 mg/L (Kühn et al., 1989) との報告がある。

海産種として甲殻類のミシッドシュリンプに対する96時間LC₅₀が6.68 mg/Lとの報告があり (LeBlanc, 1984)、淡水種であるミジンコ類よりも影響を受けやすいと考えられる。

表 6-2 ニト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
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24時間 以内	U.S EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	7.4- 9.4	24時間 LC ₅₀ 48時間 LC ₅₀	27 24 (n)	LeBlanc, 1980
		OECD 202 半止水 閉鎖系	22± 0.5	ND	ND	14日間 NOEC 14日間 LOEC 繁殖	3.8 12 (n)	服部ら, 1984
		UBA ¹⁾ 半止水 閉鎖系	25±1	ND	8.0 ± 0.2	21日間 NOEC 繁殖	2.6 (m)	Kuhn et al., 1989
		OECD 202 止水	18-21	ND	8.0- 8.3	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	34.6 (n)	Urrestarazu Ramos et al., 1998
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	50 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネコセミジンコ属の一 種)	生後 24時間 以内	止水 閉鎖系	25±1	45.5±1	7.6 ± 0.6	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	54.4 (a, n)	Marchini et al., 1993
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミシッドシュリンプ ²⁾ 、アミ 科)	ND	止水	ND	ND	ND	96時間 LC ₅₀	6.68 (n)	LeBlanc, 1984

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

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、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル及びグッピーに関する急性毒性データ (48~96時間) がある。そのLC₅₀は43~135 mg/Lの範囲にあり、その中で最も信頼できるLC₅₀ (96時間) は、試験液中のニトロベンゼンの平均測定濃度で示したファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する44.1 mg/L (Marchini et al., 1992) であった。また、ファットヘッドミノーのふ化後24時間以内のふ化仔魚に対する7日間の暴露試験での成長を指標とした試験のLOECが10.2 mg/Lという報告もある (Marchini et al., 1992)。

長期毒性としては、ニジマス受精卵からふ化後4日まで27日間暴露した初期生活段階毒性

試験での LC₅₀ が 0.002 mg/L (Black et al., 1982) と報告されているが、この値は藻類やミジンコでの最小無影響濃度をはるかに下回る。魚類の毒性値を QSAR (U.S. EPA, 2001) から推定すると、30 日間の NOEC と LOEC の幾何平均濃度 (ChV) が 17.2 mg/L であり、藻類 (96 時間 ChV: 8.1 mg/L) やミジンコ (16 日間 EC₅₀: 6.9 mg/L) の推定値と比較してもニトロベンゼンのような中性物質では 2~3 倍の変動である。ニジマス受精卵からふ化 4 日目までの感受性の高い時期での試験であることを考慮しても、その LC₅₀ が 0.002 mg/L との報告は低すぎると判断する。

海水魚としては、シープスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 59mg/L と報告されており (Heitmuller et al., 1981)、その急性毒性は淡水魚に対する毒性とほぼ同程度であった。

表 6-3 ニト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>Pimephales promelas</i> (フットヘッド [®] ミノー)	31-35 日齢	流水	24.6±1.4	42.4-46.6	6.9-7.7	96 時間 LC ₅₀	117 (m)	Holcombe et al., 1984
	34 日齢、 0.160 g	流水	25.4	44.1	7.27	96 時間 LC ₅₀	119 (m)	Geiger et al., 1985
	ふ化後 24 時間 以内	U.S. EPA 流水	25±1	45.5±1	7.65±0.6	96 時間 LC ₅₀	44.1	Marchini et al., 1992
						7 日間 LC ₅₀	39.1	
7 日間 NOEC	38.3							
7 日間 LOEC 生存	61.1							
						7 日間 NOEC 7 日間 LOEC 成長	<10.2 ≤10.2 (m)	
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 3cm、 0.3g	止水	20±1	80	ND	48 時間 LC ₅₀	63 (n)	Yoshioka et al., 1986b
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	32-48	6.7-7.8	96 時間 LC ₅₀	43 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月 齢 雌、 1.8±0.3 cm 69±34 mg	OECD 203 半止水	20-25	ND	7.1-8.2	96 時間 LC ₅₀	135 (m)	Urrestarazu Ramos et al., 1998
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	13.1±0.1	96.0±0.3	7.8±0.01	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	0.002 0.002 (m)	Black et al., 1982
海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッド [®] ミノー)	14-28 日 齢 8-15 mm	U.S. EPA 止水	25-31	塩分濃度 10-31‰	ND	96 時間 LC ₅₀	59 (n)	Heitmuller et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態。

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

環境中の生物に対するニトロベンゼンの毒性については、比較的多くのデータがあり、致死、

遊泳阻害、生(成)長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

藻類の生長阻害試験では、72～96時間のEC₅₀(生長阻害)は、10.3～36.6 mg/Lの範囲であった。これらの値は、GHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。また、生長阻害に関する最小のNOECは、セレンストラムでの3.2 mg/Lであった。

無脊椎動物では、甲殻類のミジンコ類での48時間LC₅₀あるいはEC₅₀(遊泳阻害)は、24～54.4 mg/Lの範囲であり、GHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。海産種として甲殻類のミシッドシュリンプに対する96時間LC₅₀が6.68 mg/Lとの報告があり、淡水種であるミジンコ類よりも影響を受けやすいと考えられる。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験での14～21日間NOECが2.6～3.8 mg/Lであったとの報告がある。

魚類のLC₅₀(48～96時間)は43～135 mg/Lの範囲にあり、その中で最も信頼性のあるLC₅₀(96時間)はファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する44.1 mg/Lであった。この値はGHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。また、ファットヘッドミノーのふ化後24時間以内のふ化仔魚に対する成長を指標とした7日間LOECが10.2 mg/Lという報告もある。

以上から、ニト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IIIに相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした21日間NOECの2.6 mg/Lである。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1)

a. 吸収

ニトロベンゼンはヒト及び実験動物で経口、吸入、経皮のいずれによっても速やかに吸収される。特に、経皮吸収は非常に速やかで、暴露経路として重要であることが示されている(Piotrowski, 1967)。

b. 分布

ラットに¹⁴C-ニトロベンゼンを静脈内投与もしくは経口投与したときの全身オートラジオグラフィでは、全身への放射能の分布が認められており、脳内では白質よりも灰白質に高い放射能が認められている(Morgan et al., 1985)。

c. 代謝及び排泄

ニトロベンゼンはラットの肝ミクロソームまたは腸内容物とのインキュベーションによりニトロソベンゼン、フェニルヒドロキシルアミン、アニリンへと還元されることが報告されている(Harada and Omura, 1980; Levin and Dent, 1982; Suzuki et al., 1989)。いずれの動物種でも主要排泄経路は尿中である(Douglas et al., 1983)。

ニトロベンゼンを溶剤として取り扱い、頭痛、吐気、めまい、足の麻痺などを訴え入院した

患者の尿中からは *p*-ニトロフェノール及び *p*-アミノフェノールが検出されている。これら尿中代謝物は入院 2 週間までに徐々に減少し消失した。(Ikeda and Kita, 1964)。

ラットに放射標識したニトロベンゼンを経口投与した実験では投与後 72 時間以内の糞、呼吸及び尿中への排泄量はそれぞれ投与量の 16.4、2.3 及び 58.4% であった (Levin and Dent, 1982)。

ウサギに放射標識したニトロベンゼンを強制経口投与した場合には、主な尿中代謝物として *p*-アミノフェノール(投与量の 31%)が認められている。このほかの尿中代謝物としては *p*-ニトロフェノール、*m*-ニトロフェノール、*o*-アミノフェノール、*m*-アミノフェノールなどが確認されており、投与 1.5~10 日間で投与量の 23-68% の放射能が尿中に排泄されている。ウサギの場合にはこのほかに糞中に *p*-アミノフェノールとして検出されている (Parke, 1955)。

生体内におけるニトロベンゼンの還元とその後のメトヘモグロビン形成には腸内細菌の働きが重要な役割を果たしていると考えられている (Reddy et al., 1976)。

表 7-1 ニトロベンゼンの生体内運命

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト	経皮、 吸入 (蒸気)	5、10、30 μ g/L 6 時間/日 ×4 又は 7 日間	吸収、排泄： ニトロベンゼンの吸収量 着衣状態での 5 及び 10 μ g/L を吸入暴露した場合： それぞれ 7 及び 13 mg、 脱衣状態で 10 及び 30 μ g/L を吸入暴露した場合、 それぞれ 15 及び 54 mg 着衣により皮膚吸収が 20-30% 減少。 10 及び 30 μ g/L の 7 日間反吸入復暴露： ニトロベンゼンの代謝物である <i>p</i> -ニトロフェノールの尿中排泄は暴露初日から 2 日目にかけて増加、暴露 3 日目には定常状態、ニトロベンゼンから <i>p</i> -ニトロフェノールへの 1 日当たりの平均変換率は 16%	Piotrowski, 1967
ヒト	経皮投与 静脈内投与	経皮投与： 4 μ g/cm ² 静脈内投与：不明	吸収、排泄： 放射標識したニトロベンゼンをヒトに静脈内投与した場合： 投与後 20 時間までの尿中放射能の回収率は投与量の 60.5%、 ヒトの前腕部に 4 μ g/cm ² を塗布した場合： 投与量の 1.53% が吸収され、最大吸収速度は 0.22 % dose/hr (時間不明)	Feldmann & Maibach, 1970
ヒト	ガスマスクによる吸入	5 ~ 30 μ g/L (吸収量として 8.4 から 67.6 mg) 単回 6 時間	吸収、排泄： 6 時間の暴露中の肺内でのニトロベンゼン残存率： 87% から 73% に減少 暴露中に尿中代謝物として検出された <i>p</i> -ニトロフェノール：平均すると暴露量の 13% に相当 ニトロベンゼンから <i>p</i> -ニトロフェノールへの変換率と暴露量に相関性はなく、 <i>p</i> -ニトロフェノールの尿中排泄は非常に遅いので体内での蓄積が生じているものと推定	Salmowa et al., 1963

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト(女性) ラット Wistar	ヒト：職業暴露(吸入) ラット：吸入	ヒト：塗装会社でニトロベンゼンを溶剤として取り扱う ラット：25 ppm × 8時間	代謝： ニトロベンゼンを溶剤として取り扱った(17 か月間) 作業者の自覚症状： 頭痛、吐気、めまい、足の麻痺 尿中に <i>p</i> -ニトロフェノール及び <i>p</i> -アミノフェノールを検出、就業中の尿中濃度はそれぞれ 1,056 μ mol/ml 及び 416 μ mol/mL、 これら尿中代謝物は入院 2 週間までに徐々に減少、消失 ラットを 25 ppm のニトロベンゼンに単回 8 時間吸入暴露した場合： 尿中に <i>p</i> -ニトロフェノール及び <i>p</i> -アミノフェノールを検出	Ikeda & Kita, 1964
ヒト	静脈内 ¹⁴ C で標識	不明	排泄： 尿中への排泄率： 投与 5 日目までに 60.5% が排泄、半減期は 20 時間	Feldmann & Maibach, 1970
ラット SD 血漿、 Kamaloops ニジマス血漿	血漿インキュベーション ¹⁴ C で標識	ラット： 0.20-1017 mg/L ニジマス： 0.32-933 mg/L	分布： ¹⁴ C 標識したニトロベンゼンの血漿タンパクとの結合率： ラット 72.0%、ニジマスで 79.4% 血漿タンパクとの結合率： 化合物の log Pow の増加と相関、また、遊離型のニトロベンゼン濃度と用量依存性	Schmieder & Henry, 1988
ラット Wistar	単回強制経口 ¹⁴ C で標識	0.20 mmol/kg	分布、排泄： ¹⁴ C 標識したニトロベンゼンを経口投与した場合の組織分布、放射能排泄率： 投与 1 日後 血液>腎臓>肝臓>肺の順に高濃度 尿中放射能排泄率(累積)：投与量の 50 ± 10% 投与 7 日後 血液>腎臓>肝臓≒肺の順 尿中放射能排泄率(累積)：投与量の 65 ± 5.8% 糞中放射能排泄率(累積)：投与量の 15.5% 投与後 1 及び 7 日後において、放射能のヘモグロビン及び血漿タンパクへの結合が認められ、これはニトロベンゼンの中間代謝物であるニトロソベンゼンとタンパク SH 基との共有結合によるものと推定	Albrecht & Neumann, 1985
ラット Wistar 雄 肝細胞	インキュベーション	不明	代謝： 基質としてニトロベンゼンを添加した場合： フェニルヒドロキシルアミン(+ニトロソベンゼン)の形成、基質濃度 2.5 mM を超えるときにはニトロベンゼンの還元はインキュベーション時間 30 分未満においてのみ直線性 9-10 日間のフェノバルビタール処置を施した動物では代謝速度が著しく増加	Blauboer & Holsteijn, 1983

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 ラット及び 組織ホモジ ネート	ラット：腹腔 内投与 ホモジネー ト：インキュ ベーション	ラット：200 mg/kg、単回 ホモジネー ト：1.5 mM	吸収、分布： 200 mg/kg を腹腔内投与した場合： 投与後 1-2 時間以内に血中ヘモグロビンの 30-40% がメトヘモグロビンに変換 同用量を無菌動物もしくは抗生物質処置動物に投 与した場合： 投与 7 時間後においてもメトヘモグロビンの形 成なし また、通常動物の腸内容物とニトロベンゼン(1.5 mM)のインキュベーションでは 11.1 nmol/mg protein/hr)のアニリンが形成、無菌動物ではアニリン の形成はほとんどなし	Reddy et al., 1976
ラット SD 雄	腹腔内投与	75 mg/kg 単回	吸収、分布： フェノバルビタール(50 mg/kg, ip, 3days)及びカフェ イン(100 mg/kg, ip, 4days)により酵素誘導を行った 場合： 無処置の場合と比較して血中メトヘモグロビン の有意な増加は認めらず、しかし、定常状態に達 したメトヘモグロビンは酵素誘導処置を行った 動物で、より速やかに消失 このことより、ミクロソーム酵素の誘導によりニ トロベンゼンの水酸化及び排泄速度が高まると考 察	Kaplan et al., 1974
ラット F344 雄 (CDF/CrlBR)赤血球	赤血球及び溶 血液とのイン キュベーション (37 °C、 1-150 分間)	100µM	分布： ¹⁴ C 標識したニトロベンゼン(100µM)とラット赤血 球約 200 mg を 37°C で 150 分間インキュベートした 場合： 赤血球の 3% にメトヘモグロビンの形成 30% のニトロベンゼンが赤血球に取り込まれた 溶血液とニトロベンゼンのインキュベーション： 赤血球の 4% にメトヘモグロビンの形成 ニトロベンゼン以外のジニトロベンゼン類の場 合と併せ考えると、ニトロベンゼン類の赤血球への 取り込みとメトヘモグロビン形成との間に明確な 関係はないと考察	Goldstein & Rickert, 1985
ラット F344 雄	静脈内投与、 経口投与	静脈内投与：1、 10、100 mg/kg、 単回 経口投与：450、 550 mg/kg、 単回	分布： ラットに 550 mg/kg を経口投与した場合： 投与 12 時間後に投与量の 0.02% の脳内移行 しかし、これは、脳ホモジネート試料の前処理段 階においてニトロベンゼンが揮発した可能性大 ¹⁴ C 標識したニトロベンゼン 450 mg/kg を経口投与 した場合： 脳内放射能はニトロベンゼンの未変化体による ラットに ¹⁴ C 標識したニトロベンゼン 1、10、100 mg/kg を静脈内投与もしくは 450 mg/kg を経口投与 した場合： 全身オートラジオグラフィーで、全身への放射能 の分布を確認、脳内では白質よりも灰白質に高い 放射能を検出	Morgan et al., 1985

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD (通常動物、無菌動物)	組織ホモジネートとインキュベーション	1.5 mM	代謝： 通常動物、無菌環境下で飼育した通常動物及び無菌動物の肝臓、腎臓、腸管壁及び腸管内容物ホモジネートのニトロ還元酵素活性を、生成するアニリン量を指標に検査： 無菌動物の腸管内容物ホモジネートによる酵素活性はその他の動物の1/55-1/15と著しく低値 生体内におけるニトロベンゼンの還元とその後のメトヘモグロビン形成には腸内細菌の働きが重要な役割を果たしていると考え	Reddy et al., 1976
ラット SD 雄 肝ミクロソーム	<i>in vitro</i> インキュベーション	5 mM	代謝： ラット肝ミクロソームによるニトロベンゼンの還元： 初期に短いタイムラグ、NADPH-チトクロム C 還元酵素により活性化。一方、ニトロベンゼンの還元中間代謝物であるニトロソベンゼン及びフェニルヒドロキシルアミンの還元は、このようなタイムラグや酵素添加による活性化は認められない NADPH 存在下において肝ミクロソームとニトロベンゼンをインキュベートした場合： 速やかに中間代謝物の蓄積がみられ、反応開始 15 分後にはこれら中間代謝物量は最高値に到達 約 5 分後からアニリンの生成を確認、以降直線的に増加 NADPH の代わりに NADH を用いた場合： 多くの中間代謝物の生成が認められているが、アニリンの生成は非常に遅い 肝ミクロソームによるニトロベンゼンからアニリンへの還元は、これら中間代謝物への変換が律速段階であり、また、シトクロム P450 は少なくともニトロベンゼンからアニリンへの還元の最終段階において関与していると考察	Harada & Omura, 1980
ラット SD 雄 ラット及びその腸内細菌の無細胞抽出液と肝 S9	<i>in vivo</i> : 経口投与 <i>in vitro</i> : インキュベーション	経口投与 : 0.5 mmol/kg インキュベーション : 0.98 mg/mL	代謝： ラットに 0.5 mmol/kg を単回経口投与した場合： 投与 48 時間後のニトロベンゼンのヘモグロビンとの結合量は 657.0 ± 36.7 nmol/g Hb 同条件では血漿タンパクとの結合は認められず 一方、抗生物質で前処置を施した動物では、同条件でのヘモグロビンとの結合量は 88.2 nmol/g Hb ラットの腸内細菌の無細胞抽出液との嫌氣的インキュベーションではフェニルヒドロキシルアミンの産生速度は 2.27 nmol/hr/mg protein、アニリンの産生速度は 150.3 nmol/hr/mg protein、また、同様にラット肝 S9 とのインキュベーションでは、フェニルヒドロキシルアミンの産生速度は 0.10 nmol/hr/mg protein、アニリンの産生速度は 100.7 nmol/hr/mg protein ニトロベンゼンの場合、腸内細菌によって産生されたフェニルヒドロキシルアミンが腸管から血中に移行し、ヘモグロビンとの結合に直接寄与していると考え	Suzuki et al., 1989

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄	腹腔内投与	75 mg/kg 単回	<p>代謝：</p> <p>3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(2.5 g/kg, ip)、SKF-525A(80 mg/kg, ip)及び四塩化炭素(1.0 または 2.0 mL/kg, ip)の事前処置によりニトロベンゼン 70 mg/kg を腹腔内投与：</p> <p>血中メトヘモグロビンは 15%まで減少、肝ミクロソーム中のシトクロム P450 含量は 3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及び四塩化炭素処置により減少</p> <p>シトクロム P450 含量とミクロソームニトロ還元酵素活性とは密接に相関しているが、SKF-525A 処置では P450 含量の変化は認めらず</p> <p>これらのことから、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及び四塩化炭素がミクロソームのニトロ還元酵素に影響を及ぼしていると考察</p>	Kaplan & Khanna, 1975

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 ラット及び肝ミクロソーム及び盲腸内容物	経口投与 <i>in vitro</i>	経口投与：225 mg/kg 肝ミクロソーム：100μM 盲腸内容物：500μM	代謝： 肝ミクロソームによる好氣的代謝速度： 非常に遅く(0.008 ±0.003 nmol/mg protein/min)、フェノバルビタール処置により約3倍に増加 また、インキュベーション中からNADPHを除いた場合にはニトロベンゼンの代謝は認められず、SKF-525A 処置により代謝阻害が認められた肝ミクロソームによるニトロベンゼンの代謝物として、総代謝物の40%に相当する未同定の極性化合物のほか、 <i>p</i> -アミノフェノール、 <i>m</i> -ニトロフェノール及び <i>p</i> -ニトロフェノールを検出 ニトロベンゼンの肝ミクロソームによる嫌氣的代謝速度： 好氣的代謝と比較して早く、盲腸内容物中腸内細菌による嫌氣的代謝速度は肝ミクロソームと比較して約150倍高い 腸内細菌による代謝物としてはニトロソベンゼン、フェニルヒドロキシルアミン及びアニリンが認められ、これらの割合はインキュベーション時間に依存して変化し、3時間のインキュベーションでニトロベンゼンの約80%がアニリンへと変換 ラットに放射標識したニトロベンゼン 225 mg/kg を経口投与した場合： 投与後 72 時間以内の糞、呼気及び尿中への放射能の排泄量はそれぞれ投与量の 16.4、2.3 及び 58.4% 同様に動物を抗生物質で前処置した場合： これらに変化は見られず、一方、ニトロベンゼンの尿中代謝物としては <i>p</i> -ヒドロキシアセトアニリド、 <i>p</i> -ニトロフェノール及び <i>m</i> -ニトロフェノールを同定、抗生物質処置により <i>p</i> -ヒドロキシアセトアニリドの排泄は投与量の 16.2%から 0.9%へと激減 ニトロベンゼンの肝ミクロソームによる酸化的代謝は遅くシトクロム P450 による代謝をほとんど受けない。また、還元代謝は腸内細菌により進行し、尿中の最終還元代謝物は腸内細菌による還元代謝と、その後の水酸化及びアセチル化により生じたものと考察	Levin & Dent, 1982
1)ラット F344 雄 (CDF(F-344)/CrIBR) 2)ラット SD 雄 (CrI:CD(SD)BR) 3)マウス B6C3F ₁ 雄 (B6C3F ₁ /CrI/BR) 4)axenic ラット CDF(F-344)/CrI/GN 雄	強制経口投与 腹腔内投与	22.5, 225 mg/kg 単回	排泄： いずれの動物種及び系統においても、ニトロベンゼンの主要排泄経路は尿中 F344 ラットにおける尿中主要代謝物として硫酸 <i>p</i> -ヒドロキシアセトアニリド、硫酸 <i>p</i> -ニトロフェノール、硫酸 <i>p</i> -及び <i>m</i> -ニトロフェノールを同定	Douglas et al., 1983

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ウサギ(系統不明)及びモルモット(系統不明)	ウサギ：強制経口投与、モルモット：皮下投与	ウサギ：200、250、400 mg/kg モルモット：500 mg/kg	分布、代謝、排泄： ウサギに放射標識したニトロベンゼン 200 mg/kg を経口投与した場合： 投与 1.5 日後に腎臓、腎臓の脂肪組織、胃内容物、盲腸内容物、小腸内容物及び糞中で組織中の比放射能 ($\mu\text{C/g}$) が高値 ウサギに放射標識したニトロベンゼン 200-400 mg/kg を強制経口投与した場合： 投与 4-5 日後に主な尿中代謝物は <i>p</i> -アミノフェノール(投与量の 31%)、このほかの尿中代謝物としては <i>p</i> -ニトロフェノール、 <i>m</i> -ニトロフェノール、 <i>o</i> -アミノフェノール、 <i>m</i> -アミノフェノールなどを検出、投与 1.5-10 日間で投与量の 23-68% の放射能が尿中に排泄 モルモットに 500 mg/kg を皮下投与した場合： 同様の結果、ウサギの場合にはこのほかに糞中には投与量の 9% を <i>p</i> -アミノフェノールとして検出	Parke, 1955

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

ニトロベンゼンのヒトでの急性中毒の事例(経口摂取例、吸入暴露摂取例)として摂取数直後に重篤な意識障害、チアノーゼがみられ、その後血中でメトヘモグロビンの形成がみられる。血液形態学的検査で大小不同性赤血球、多染性赤血球、好塩基性赤芽球が多数確認されている(Ajmani et al., 1986; Myslak et al., 1971; Nabarro, 1948; Schimelman et al., 1978; Stevens, 1928; Stevenson and Forbes, 1942)。ヒトに対する最小致死量は、経口摂取で 200 mg/kg との報告がある(Myslak et al., 1971)。

ニトロベンゼンの代謝物である *p*-ニトロフェノールと *p*-アミノフェノールの排泄量を調べた結果、尿中に 2:1 の割合で両物質が確認されている。無菌状態のラットを用いた実験でメトヘモグロビン血症が軽減することが報告されており、腸内細菌によるニトロベンゼンの還元がメトヘモグロビン血症の発現に重要な意味を持つことが明らかにされている (Reddy et al., 1976)。

また、吸入で職業暴露された事例では、急性中毒と同様、重篤な頭痛、眩暈、下肢の麻痺、食欲減退、チアノーゼがみられ、病院搬入後の検査でメトヘモグロビン血症のほか黄疸、肝障害、低血圧、痛覚過敏、尿中ウロビリノーゲンが確認されている。また、尿中には *p*-アミノフェノールと *p*-ニトロフェノールが入院 2 週間後まで検出されている (Ikeda and Kita, 1963)。

表 7-2 ニトロベンゼンの疫学調査及び事例

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
女性(19歳)	経口摂取	50 mL	50 mLを経口摂取した女性の症状： 摂取30分後：意識不明、チアノーゼ 90分後：血中でのメトヘモグロビン形成82% ニトロベンゼンの代謝物である <i>p</i> -ニトロフェノール、 <i>p</i> -アミノフェノールが尿中に2:1の割合で確認された	Myslak et al., 1971
ロンドン在住のポーランド人女性(19歳)	経口摂取	不明	経口摂取した女性の症状： 悪心、嘔吐、チアノーゼ、明黄色の吐物、血液の褐色調、尿の暗色調、また、呼気のアーモンド臭が5日後まで継続、7日後には重篤な溶血性貧血、8日後以降、尿検査で潜血、血液形態学的検査で大小不同性赤血球、多染性赤血球、好塩基性赤芽球を多数確認	Nabarro, 1948
男性(48歳)	経口摂取	6 mL	Hopper's Gunpowder Solvent#9(ニトロベンゼン含量2%)300 mLを経口摂取した男性の症状： 摂取後約10分以内に興奮、思考錯乱、チアノーゼ、浅速呼吸、泡沫状の黄白色吐物、血液の暗褐色調、メトヘモグロビン形成が総ヘモグロビンの75%	Schimmelman et al., 1978
ニューデリー在住の女性(24歳)	経口摂取	不明	経口摂取した女性の症状 摂取後30分以内に嘔吐、蒼白、意識喪失 病院搬入時には重度の意識喪失、チアノーゼ、アーモンド臭(呼気中) 血液はチョコレート色、4日後まで血液中にメトヘモグロビンが存在、6日後には中等度の黄疸、ビリルビン、AST、ALTの増加、貧血の進行、大小不同性赤血球、分裂赤血球、球状赤血球、多染性赤血球を確認	Ajmani et al., 1986
ニューヨーク在住の母親及び生後3週間の実子(双子、男児・女児)	吸入暴露(一晚)	不明	ナンキンムシ駆除のためニトロベンゼンを含む殺虫剤を使用(単回)したマットレス就寝していた子供の症状： 重篤なチアノーゼ、ただし、母親は使用直後に頭痛(1時間半後には回復)のみ、子供のチアノーゼもマットレスから隔離後8日目より回復傾向	Stevens, 1928
コロラド州在住の女児(1歳)	吸入暴露	不明	ナンキンムシ駆除のため、ニトロベンゼンを含む(12.5%)駆除剤を家屋内(ベビー用寝台、マットレスを含む)に噴霧した家の女児症状： 発熱、チアノーゼ、2日後メトヘモグロビン血症、胸部レントゲン写真では異常なし	Stevenson & Forbes, 1942
芳香族ニトロ化合物製造工場働く労働者(39人)	吸入(8時間/日) 吸入期間不明	大気中濃度 5.8 ppm (4.0-7.6 ppm) 29 mg/m ³ (20-38mg/m ³)	ニトロベンゼンによる影響なし	Magos & Batskor, 1957
塗装会社に勤務する女性(47歳)	吸入?(17か月間)	不明	鍋の蓋の塗装作業中にニトロベンゼンを含む塗料を17か月間使用した女性の症状： 重篤な頭痛、目眩、下肢の麻痺、食欲減退、チアノーゼ、 病院搬入後、メトヘモグロビン血症、黄疸、肝障害、低血圧、痛覚過敏、尿中ウロビリノーゲン陽性、尿中には <i>p</i> -アミノフェノールと <i>p</i> -ニトロフェノールが入院2週間後まで検出	Ikeda & Kita, 1963

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

毒性症状としては、メトヘモグロビン血症が最も特徴的であるが、その他に肝臓及び精巣への影響がみられている (Bond et al., 1981; Levin et al., 1988; Reddy et al., 1976; Shimkin, 1939)。

表 7-3 ニト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)	590	640	700 (LDLo)
吸入LC ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,100	600 (LDLo)
皮下LDLo (mg/kg)	286	800	ND

ND: データなし

出典 : Bond et al., 1981; GDCh BUA, 1997; Levin et al., 1988; Reddy et al., 1976; Shimkin, 1939

7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギの皮膚および眼に対する刺激性がそれぞれ 500 mg/24 時間の条件 (Draize 法) で検討され、中等度の刺激性を有することが報告されている (Marhold, 1986)。

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、ニトロベンゼンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

ニトロベンゼンの反復投与毒性は、経口、吸入いずれの投与経路においてもメトヘモグロビン血症及び精巣毒性に集約される。以下に経口経路及び吸入暴露による重要な試験報告を記載する。

雌雄のSDラットにニトロベンゼンの0, 20, 60, 100 mg/kg/日を40~41日間強制経口投与した結果、20 mg/kg以上の投与群で雄に血液学的検査で赤血球数、ヘモグロビン、平均ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少及び肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量増加が、さらに病理組織学的検査で雄に肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹、クッパー細胞の褐色色素沈着、髄外造血、脾臓の髄外造血亢進、褐色色素沈着、腎臓の近位尿細管の褐色色素沈着、骨髄の造血亢進がみられた。20及び60 mg/kg投与群では、雌で授乳期間中に1例ずつ死亡がみられたほか、60 mg/kg投与群では、雌6例に妊娠期間19日目から消瘦、授乳期間1日目から異常歩行、斜頸が、雌に授乳期間に体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。さらに、60 mg/kg以上の群では雄に平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、網状赤血球、赤芽球の増加、アルブミン、総タンパク質、カリウムの増加、腎臓の絶対及び相対重量増加、精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量減少、精巣の精細管萎縮、ライディッヒ細胞過形成、精巣上体の管腔内精子の消失または細胞残屑が

みられた。100 mg/kg 投与群では、雄 2 例が 21 日及び 35 日に死亡、雌で 7 例が妊娠期間に、2 例が授乳期間に死亡し、13 日後から雌雄に立毛、流涎、消瘦、貧血、斜頸、旋回行動、異常歩行が、雌雄に 21 日から体重減少、雄に 1～7 日に摂餌量減少、雌に交配期間 1～7 及び妊娠期間 0～7、14～21 日に摂餌量減少、雄に白血球数、A/G 比、総コレステロールの増加、雄に中枢神経系の壊死/グリオーシスがみられた (Mitsumori et al., 1994)。本評価ではこの試験での LOAEL を 20 mg/kg/日と判断した。

雌雄の F344 ラット、SD ラット、B6C3F₁ マウスを用い、F344 ラットと SD ラットには 0、1、5、25 ppm (0、5、25、125 mg/m³)、B6C3F₁ マウスには 0、5、25、50 ppm (0、25、125、625 mg/m³) の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日でラットでは 2 年以上、マウスでは 505 日間吸入させた結果、Hamm らの 90 日試験と同様にすべての動物において、用量依存的なメトヘモグロビンの増加および肝臓、脾臓、精巣への影響がみられた (Cattley et al., 1994)。このうち F344 ラットでは、1 ppm で雄に脾臓の髓外造血亢進、鼻腔の嗅上皮の色素沈着、雌に鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみられることから、本評価では本試験での LOAEL を 1 ppm と判断した。

従って、NOAEL を決定するための根拠となる知見は得られていないが、LOAEL に関しては、経口投与の場合、SD ラットに 40～41 日間強制経口投与した実験 (Mitsumori et al., 1994) で 20 mg/kg/日、吸入暴露の場合、F-344 ラットに 6 時間/日、5 日/週、2 年間以上吸入暴露した実験 (Cattley et al., 1994) で、1 ppm (5 mg/m³ 相当) である。

表 7-4 ニトロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 10 週齢	強制経口	3 週間 5 回/週	0、30、60 mg/kg/日	30 mg/kg: 影響なし 60 mg/kg: 精巣上体の重量減少、精子細胞及びパキテン期精母細胞の変性、減少	Matsuura et al., 1995
ラット	記載なし	記載なし	0、20、40、 60 mg/kg/日	40 mg/kg 以上 : 精子の生存率、運動能及び数に影響あり	Kato et al., 1995
ラット SD 雄 9 週齢	強制経口	1、2 週間 (回復 2 週間)、又は 3 週間	0、60 mg/kg/日	1 週間投与群: 精子数及び運動能に軽度の影響 2 週間投与群: 精子数の減少 2 週間の回復期間後において精子数の減少 及び運動能の軽度低下 3 週間投与群: 精子の運動能低下	Yamamoto et al., 1996
ラット SD 雄 6、9、 10、11、 14 週齢	強制経口	2 週間 回復 2 週間	0、30、45、 60 mg/kg/日	30 mg/kg: 6 週齢で精巣の重量減少 45 mg/kg: 6 週齢で精巣の重量減少 14 週齢で精巣の重量減少 60 mg/kg: 6 週齢で受胎率の低下、精巣の重量減少 9 週齢で精巣の重量減少、受胎率の低下 10 週齢で精巣の重量減少、精子数増加、精子運動能の増加 11 週齢で精巣の重量減少 14 週齢で精巣の重量減少	Kito et al., 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 7週齢入 荷 8週齢実 験開始 10匹/群	強制 経口	40-41日	0、20、60、 100 mg/kg/日	20 mg/kg : 雌: 1例が授乳期間に死亡 20 mg/kg 以上 : 雄: 赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均ヘ モグロビン量、ヘマトクリット値の減少、 用量依存的な総ビリルビン量の増加、 肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量増加、 肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹、クッパー細 胞の褐色色素沈着、髄外造血、脾臓の髄外 造血亢進、褐色色素沈着、腎臓の近位尿細 管の褐色色素沈着、骨髄の造血亢進 60 mg/kg : 雌: 1例が授乳期間に死亡 6例に妊娠期間 19日目から消瘦、授乳期 間 1日目から異常歩行、斜頸、 授乳期間に体重増加抑制、摂餌量減少 60 mg/kg 以上 : 雄: 平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビ ン量、網状赤血球、赤芽球の増加、アル ブミン、総タンパク質、カリウムの増加、 腎臓の絶対及び相対重量増加、精巣及び精 巣上体の絶対及び相対重量減少 精巣の精細管萎縮、ライディッシュ細胞過形 成、精巣上体の管腔内精子の消失又は細胞 残屑 100 mg/kg : 雌雄: 13日後から立毛、流涎、消瘦、貧血、 斜頸、旋回行動、異常歩行、21日から体 重減少 雄: 2例が 21日及び 35日に死亡、 1-7日に摂餌量減少、雌: 交配期間 1-7及び 妊娠期間 0-7、14-21日に摂餌量減少、 白血球数、A/G比、総コレステロールの増 加 中枢神経系の壊死/グリオシス 雌: 7例が妊娠期間に、2例が授乳期間に死亡 LOAEL: 20 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Mitsumori et al., 1994
ウサギ NZW 雄 5-7匹/群	強制経 口	2又は4週 間、 休薬4週 間	0、50 mg/kg/日	50 mg/kg/日: 投与終了時及び休薬期間中に精子数減少 休薬期間中に精子の運動能及び生存率の 低下	Koida et al., 1996
マウス B6C3F ₁ 雌雄 ラット F344 SD ラット 35日齢 入荷、 マウス 36日齢 入荷	吸入 (ベーパー ー)	マウス: 505日間 6時間/日 5日/週 ラット: 2年以上	マウス 0、5、25、50 ppm (0、25、125、 250 mg/m ³) ラット 0、1、5、25 ppm (0、5、25、 125 mg/m ³)	<u>B6C3F₁マウス</u> 5 ppm: 雄: 肺の肺胞壁の細気管支化、肝臓の小葉 中心性肝細胞肥大、多核肝細胞形成 雌: 赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグ ロビン量の減少、肺の肺胞壁の細気管 支化、鼻腔の変性及び炎症性病変 25 ppm: 雄: 肺の肺胞壁の細気管支化、細気管支/ 肺胞上皮過形成、甲状腺の濾胞上皮細 胞過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞肥 大、多核肝細胞、鼻腔の変性及び炎症 性病変 雌: 赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモ	Cattley et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
10 匹/群				<p>グロビン量の減少、血中メトヘモグロビンレベルの上昇、肺の肺胞壁の細気管支化、鼻腔の変性及び炎症性病変</p> <p>50 ppm: 雄: 軽度な体重増加抑制、赤血球数、ヘマトクリット値の減少、血中メトヘモグロビンレベルの上昇、肺の肺胞壁の細気管支化、細気管支/肺胞上皮過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、多核肝細胞、鼻腔の変性及び炎症性病変、精巣上体の精子減少 雌: 血中メトヘモグロビンレベルの上昇、肺の肺胞壁の細気管支化、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、多核肝細胞、鼻腔の変性及び炎症性病変</p> <p><u>F344 ラット</u> 1 ppm: 雄: 脾臓の髄外造血亢進、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 雌: 鼻腔の嗅上皮の色素沈着 5 ppm: 雄: 肝臓の好酸性変異細胞巣、脾臓の髄外造血亢進、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 雌: 鼻腔の嗅上皮の色素沈着 25 ppm: 雄: 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、好酸性変異細胞巣、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成、脾臓の色素沈着、鼻腔の炎症、嗅上皮の色素沈着 雌: 肝臓の好酸性変異細胞巣、鼻腔の炎症、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 LOAEL: 1 ppm (本評価書の判断)</p> <p><u>SD ラット</u> 1 ppm: 雄: 影響なし 5 ppm: 雄: 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 25 ppm: 雄: 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝海綿状変性、精巣の萎縮、精巣上体の精子減少、鼻腔の嗅上皮の色素沈着</p>	
ラット F344 SD マウス B6C3F ₁ 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入	2 週間 6 時間/日 週 5 日	0、10、35、 125 ppm (0、50、175、 625 mg/m ³)	<p><u>B6C3F₁ マウス</u> 35 ppm 雌雄の脾臓においてヘモシデリン沈着症、髄外造血、リンパの形成不全、間質の過形成、雌の脾臓においてジヌソイドのうっ血、雄に精巣の退色、多核巨細胞形成増加 125 ppm 衰弱及び呼吸数減少、呼吸困難 雌雄に赤血球数減少、ヘモグロビン数減少、ヘマトクリット値減少、平均赤血球容積増加 雌雄に小脳の血管周囲の出血、肝臓の小葉</p>	Medinsky et al., 1985

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>中心性壊死、小葉中心性肝細胞水腫変性、肺の細気管支上皮過形成、血管のうっ血、脾臓の髓外造血、急性うっ血、雌に血管周囲の水腫</p> <p><u>SD ラット</u> 10 ppm 赤血球数減少、 雌に脾臓の相対重量増加</p> <p>35 ppm 赤血球数減少、雄に顆粒球及びリンパ球増加による白血球数増加 雌雄に脾臓の相対重量増加 雌雄の脾臓においてヘモジデリン沈着症、髓外造血、ジヌソイドのうっ血、雄の脾臓においてリンパの形成不全、間質の過形成</p> <p>125 ppm 浅呼吸、呼吸数増加及び異常呼吸音のみられた動物のうち暴露 4 日後に雄 5 例雌 3 例死亡 外陰部周囲の退色 雌雄に血中メトヘモグロビン量増加、雄に顆粒球及びリンパ球増加による白血球数増加、雌雄に赤血球数減少、ヘモグロビン数減少、ヘマトクリット値減少、平均赤血球容積増加 相対重量データなし 雌雄に小脳の血管周囲の出血、肝臓の小葉中心性肝細胞水腫変性単細胞壊死、肺の血管のうっ血、血管周囲の水腫、腎臓の皮質尿管の水腫変性、脾臓の赤脾髄のヘモジデリン貪食細胞、髓外造血、急性うっ血、雄に精巣の多核巨細胞形成、精子形成障害</p> <p><u>F344 ラット</u> 10 ppm 以上 雄に肝臓及び腎臓の相対重量増加、雌に腎臓の相対重量増加</p> <p>35 ppm 雌雄に脾臓におけるヘモジデリン沈着症、髓外造血、脾臓洞のうっ血、被膜過形成</p> <p>35 ppm 以上 雌に肝臓の相対重量増加、雌雄に脾臓の相対重量増加、最終暴露 14 日後においても脾臓の相対重量増加が残存</p> <p>125 ppm 雌雄に血中メトヘモグロビン量増加、赤血球数増加、ヘモグロビン数減少、ヘマトクリット値減少 雄に精巣の相対重量減少、最終暴露 14 日後において精巣の相対重量減少残存 雌雄に腎臓の尿管上皮の硝子滴、脾臓の赤脾髄のヘモジデリン貪食細胞、髓外造血、急性うっ血、雄に精巣の退色、多核巨細胞形成、精子形成障害、水腫(間質性)、セルトリ細胞(間質性)の過形成、脾臓の限局性被膜過形成</p>	

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 SD マウス B6C3F ₁ 雌雄 週齢不明 10匹/群	吸入	90日間 6時間/日 5日/週	0、5、16、50 ppm (0、25、80、 250 mg/m ³)	すべての暴露群の脾臓に、メトヘモグロビン血症由来の変化、肝臓、副腎及び腎臓に病変。ただし、体重推移及び致死率に影響なし <u>F344 ラット</u> 5 ppm 以上 アニリン暴露と類似した脾臓の被膜限局性過形成、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加、両側の精細管上皮変性及び精巣上体の精子数減少または欠如 <u>SD ラット</u> 5 ppm 以上 脾臓の被膜限局性過形成、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加、両側の精細管上皮変性及び精巣上体の精子数減少又は欠如 <u>B6C3 F₁ マウス</u> 5 ppm 以上 脾臓の被膜限局性過形成なし、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加	Hamm et al., 1984
ラット F344 雌雄 週齢不明 匹数不明	経皮	13週間	0、50、200、 400 mg/kg	50 mg/kg 以上： 精巣上体尾部、精巣上体、精巣の絶対及び相対重量減少 (用量不明)	NTP, 1988

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

ニトロベンゼンの生殖・発生毒性において、吸入暴露での NOAEL は、雌雄の SD ラットを用いた二世世代試験の 10 ppm (50 mg/m³) (Dodd et al., 1987; Union Carbide, 1985) である。なお、経口投与の場合、NOAEL を決定するための根拠となる知見は得られていないが、LOAEL に関しては SD ラットに 40～41 日間強制経口投与した実験 (Mitsumori et al., 1994) から 20 mg/kg/日である。

表 7-5 ニトロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 8週齢	強制経口	交配前14日 交配期間14日 (2日で終了) 妊娠期間22日 ほ育期間4日	0、20、60、100 mg/kg/日	F ₀ : 20 mg/kg/日 死亡(雌1例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球容積の減少、メトヘモグロビンの増加、肝臓及び腎臓の重量増加、精巣の精細管萎縮、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進、脾臓の髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着、腎臓の近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着	Mitsumori et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>60 mg/kg/日 貧血、異常歩行、斜頸、摂餌量減少、体重増加抑制、死亡(雌 1 例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球容積の減少、メトヘモグロビン、平均赤血球容積、平均赤血球量、網状赤血球数及び赤芽球の増加、アルブミン、総タンパク質及びカリウムの増加、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び精巣上体の重量増加、精巣の精細管萎縮及びライディッヒ細胞過形成、精巣上体の管腔内精子細胞減少及び細胞残渣、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進、脾臓の髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着、腎臓の近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着</p> <p>100 mg/kg/日 立毛、流涎、削瘦、貧血、斜頸、回転、異常歩行、摂餌量減少、体重増加抑制、死亡(雄 2 例、雌 9 例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球容積の減少、メトヘモグロビンの増加、平均赤血球容積、平均赤血球量、網状赤血球数、赤芽球及び白血球数の増加、アルブミン、総タンパク質、カリウム、A/G 比及び総コレステロールの増加、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び精巣上体の重量増加、精巣の精細管萎縮及びライディッヒ細胞過形成、精巣上体の管腔内精子細胞減少及び細胞残渣、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進、脾臓の髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着、腎臓の近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着、大脳髓質及び橋の神経細胞の壊死又はグリオシス</p>	
				<p>F₁: 20 mg/kg/日 体重減少 60 mg/kg/日 体重減少、生存率の低下 100 mg/kg/日 体重減少、生存率の低下</p> <p>LOAEL: 20 mg/kg/日 (本評価書の判断)</p>	
ラット SD 雌 26匹/群 75-80日齢	吸入	妊娠6-15日 開腹21日	0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m ³)	<p>F₀: 10 ppm: 脾臓の重量増加 40 ppm: 体重増加抑制、脾臓の重量増加 NOAEL: 1 ppm</p> <p>F₁: 影響なし</p>	Tyl et al., 1987

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 30匹/群 52-56日齢	吸入	交配前10日間 妊娠0日-19日 分娩5日-20日 F ₂ 離乳日剖検	0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m ³)	F ₀ : 40 ppm: 受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性及び多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm	Dodd et al., 1987
				F ₁ : 40 ppm 受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性及び多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm	
				F ₂ : 40 ppm 体重低値 NOAEL: 10 ppm	
ラット SD 雌雄 8-9週齢 30匹/群	吸入	交配前2週間 (雌雄) 妊娠期間19日間(雌のみ) 哺育期間17日間(雌のみ)	0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/kg/m ³)	F ₀ : 40 ppm: 精巣及び精巣上体の重量減少、受胎率の低下、精細管の萎縮、精子細胞の変性、巨大塊状精子細胞、精巣上体の精子細胞変性及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm (50 mg/ m ³)	Union Carbide, 1985
				F ₁ : 40 ppm: 体重減少、受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣上体の精子細胞変性及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm (50 mg/ m ³)	
				F ₂ : 40 ppm: 体重減少 NOAEL: 10 ppm (50 mg/ m ³)	
ウサギ NZW 雌 8-9か月齢 22-24匹/群	吸入	13日間 (妊娠7-19日)	0、10、40、100 ppm	F ₀ : 40 ppm 以上 メトヘモグロビンの増加、肝臓の重量増加	Bio/dynamics, 1984
				F ₁ : 100 ppm: 吸収胚の増加	
ウサギ 雌 22匹/群	吸入	妊娠7-19日	0、10、40、100 ppm	F ₀ : 40 ppm 以上: 肝臓の重量増加、メトヘモグロビンの増加	Schroeder et al., 1986
				F ₁ : 100 ppm: 吸収胚の増加	

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では数多くの試験結果で陰性である。

その他の *in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成試験、枯草菌を用いた形質転換試験で陰性であるまた、*in vivo* 試験でも、ヒト末梢血やリンパ球を指標とした姉妹染色分体交換試験や染色体異常試験で陰性の結果が報告されている。

以上のデータから、ニトロベンゼンは遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-6 ニトロベンゼンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ブレインキュベーション法	0.08-10.24 μ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1983
		①ネズミチフス菌 TA98 TA100 ②ネズミチフス菌 TA98 TA100	① FMN を用いるブレインキュベーション法 ②プレート法	0.3-30 μ g/plate	-	-	Dellarco & Prival, 1989
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	プレート法	0.1-10 μ g/plate	-	-	Chiu et al., 1978
		ネズミチフス菌 TA98	プレート法	25-500 μ g/plate	-	-	Ho et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	ブレインキュベーション法	100-5,000 μ g/plate	-	-	Kawai et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA1538	プレート法	50-100 μ g/plate	-	-	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA98 TA98NR TA98/1,8-DNP ₆	ブレインキュベーション法 (ノルハルマン存在下)	200-1,000 μ g/plate	+	(200-1,000)	Suzuki et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1538	プレート法	4-2,500 μ g/plate	-	-	Anderson & Styles, 1978

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					-S9	+S9	
		ネズミチフス菌 TA1535 TA100 TA100NR TA1538 TA98 TA98NR TA1537 TA1537NR TA97a	プレート法	≤ 1,000 μg/plate	— — — — — — — — —		Vance & Levin, 1984
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	ブレインキ ュベーション 法	10.0-1000.0 μg/plate	— — — —	— — — —	Haworth et al., 1983
<i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	①ヒト肝臓の初代培養細胞 Case1 : 6歳女子 Case2 : 73歳男性 Case3 : 25歳女性 Case4 : 16歳女性 Case5 : 56歳男性 ②ラット肝臓の初代培養細胞	氷冷生理食塩水中で保存した健康な肝臓の切断面からカテーテルを挿入し、コラゲナーゼ溶液を還流して調製した初代肝細胞を培養。その後、 ^[3H] チミジンと被験物質溶液と共に培養。	0.01-1.0 mM 0.01-1.0 mM 0.01-1.0 mM 0.01-1.0 mM 1.0 mM 0.01-1.0 mM	— — — — — —		Butterworth et al., 1989
	形質転換試験	枯草菌 Marburg 野生型、Trp ⁻ の株		10 mM	—		Nohmi et al., 1984
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	①F344 雄ラット末梢血リンパ球 ②F344 雄ラット脾臓リンパ球	吸入暴露後に末梢血と脾臓リンパ球を培養し、各標本作製	0、5、16、50 ppm	— —		Kligerman et al., 1983
	染色体異常試験	F344 雄ラット末梢血リンパ球	吸入暴露後に末梢血と脾臓リンパ球を培養し、各標本作製	0、5、16、50 ppm	—		Kligerman et al., 1983
	<i>in vivo-in vitro</i> 不定期 DNA 合成試験	雄 Fischer ラット	経口投与 12 時間後肝臓を取り出し ^[3H] チミジン存在下で培養	0、200、500 mg/kg	—		Mirsalis et al., 1982

a) —: 陰性 +: 陽性

7.3.7 発がん性 (表 7-7、7-8)

ベンゼンの発がん性を評価しており、IARC はグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性のある物質) に分類している。

表 7-7 ニトロベンゼンの国際機関等での発がん性評価

機 関	分 類	分 類 基 準
IARC (2001)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2001)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、動物実験で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2001)	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である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2002)	—	評価されていない。

実験動物の発がん性については、マウスの吸入暴露で雄に肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及びがんの発生率が增加、雌で乳腺の腺がんの発生率が有意に増加、肝細胞腺腫の発生率が增加している。雌雄の F344 ラットでは、雄で肝細胞腺腫及びがん、腎臓の腺腫、腺腫及びがん発生率の有意な増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び腺がんの発生率の増加が、雌に子宮内膜ポリープの発生率の有意な増加がみられている。よってマウス、ラットに発がん性を有すると判断する。

表 7-7 ニトロベンゼンの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 63 日齢 (9 週齢) 70 匹/群	吸入	24 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、5、25、 50 ppm	<腫瘍性病変> 5 ppm 以上: 雄: 肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及びがんの発生率増加 25 ppm: 雄: 肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加 50 ppm: 雄: 肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率が有意に増加 雌: 乳腺の腺がんの発生率が有意に増加、肝細胞腺腫の発生率増加	Cattley et al., 1994
ラット F344 雌雄 62 日齢 (8 週齢) 70 匹/群	吸入	24 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、1、5、25 ppm	<腫瘍性病変> 25 ppm: 雄: 肝細胞腺腫及びがん、腎臓の腺腫、腺腫及びがんの発生率が有意に増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び腺がんの発生率増加 雌: 子宮内膜間質ポリープの発生率が有意に増加	Cattley et al., 1994
ラット SD 雄 62 日齢	吸入	24 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、1、5、25 ppm	<腫瘍性病変> 25 ppm: 雄: 肝細胞腺腫の発生率が有意に増加	Cattley et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
(8 週齡) 70 匹/群					

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ニトロベンゼンはヒト及び実験動物で経口、吸入、経皮 (液体接触及び蒸気接触) のいずれの経路によっても速やかに吸収される。ラットに ^{14}C -ニトロベンゼンを静脈内投与もしくは経口投与したときの全身オートラジオグラフィでは、全身への放射能の分布が認められている。ヒトおよび実験動物のいずれでも尿中に *p*-ニトロフェノール及び *p*-アミノフェノールが代謝産物として確認されている。

ニトロベンゼンのヒトでの急性中毒の症状としては、摂取後数十分後に重篤な意識障害、チアノーゼがみられ、その後血中でメトヘモグロビンの形成がみられ、さらに血液形態学的検査で大小不同性赤血球、多染性赤血球、好塩基性赤芽球が多数確認されている。さらにニトロベンゼンの代謝物である *p*-ニトロフェノールと *p*-アミノフェノールの排泄量を調べた結果、尿中に 2:1 の割合で両物質が確認されている。ヒトでの急性中毒でメトヘモグロビン血症はラットでの急性毒性での所見と共通のものである。無菌状態のラットを用いた実験でメトヘモグロビン血症が軽減することが報告されており、腸内細菌によるニトロベンゼンの還元がメトヘモグロビン血症の発現に重要な意味を持つことが明らかにされている。また、17 か月間吸入で職業暴露された事例でも同様な所見がみられているが、現時点ではニトロベンゼンのヒトに対する量—反応関係に関する信頼できる報告はない。

ニトロベンゼンの実験動物への急性毒性では、ラットでの LD_{50} は、経口投与で 640 mg/kg である。毒性症状としては、メトヘモグロビン血症が最も特徴的であるが、その他に肝臓及び精巣への影響がみられている。メトヘモグロビン血症は、無菌状態での実験で症状が軽減することから腸内細菌によるアニリン等の還元体によるものと考えられている。

ウサギの皮膚および眼に対する刺激性については、それぞれ中等度の刺激性を有する。感作性についてはヒト、実験動物とも報告がない。

ニトロベンゼンの反復投与毒性試験では、主としてメトヘモグロビン血症と精巣毒性を示す。NOAEL を決定するための根拠となる知見は得られていないが、LOAEL は経口投与の場合は SD ラットに 40~41 日間強制経口投与した実験での 20 mg/kg/日、吸入暴露の場合は F344 ラットに 6 時間/日、5 日/週、2 年間以上吸入暴露した実験での 1 ppm (5 mg/m³) である。

生殖毒性については、ラットに対する経口投与での生殖・発生毒性試験から、親動物、児動物とも LOAEL は 20 mg/kg/日である。また、吸入による NOAEL はラットの二世代試験での精巣への影響を主な指標としたは 10 ppm (50 mg/m³) である。

ニトロベンゼンの変異原性については、種々の試験法による実験結果が報告されている。ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では数多くの試験で陰性である。そのほかの *in vitro* 試験でも、不定期 DNA 合成試験、枯草菌を用いた形質転換試験で陰性である。また、*in vivo* 試験でも、ヒト末梢血やリンパ球を指標とした姉妹染色分体交換試験や染色体異常試験で陰性の結果が得られており、ニトロベンゼンは遺伝毒性を示さない。

実験動物の発がん性については、マウスの吸入暴露で雄に肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及びがんの発生率が増加、雌で乳腺の腺がんの発生率が有意に増加、肝細胞腺腫の発生率が増加している。雌雄の F344 ラットでは、雄で肝細胞腺腫及びがん、腎臓の腺腫、腺腫及びがん発生率の有意な増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び腺がんの発生率の増加が、雌では子宮内膜ポリープの発生率の有意な増加がみられている。ニトロベンゼンはヒトでの発がん性に関する報告はないものの、マウス、ラットに発がん性を示し、IARC はグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2001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.
- Ajmani, A., Prakash, S.K., Jain, S.K. and Shah, K. (1986) Acquired methaemoglobinaemia following nitrobenzene poisoning. *J.Assoc.Physicians India*, **34**, 891-892.
- Albrecht, A. and Neumann, H.G.(1985) Biomonitoring of aniline and nitrobenzene, *Arch. Toxicol.*, **57**, 1-5.
- Anderson, D. and Styles, J.A. (1978) The bacterial mutation test. *Br. J. Cancer*, **37**, 924-930.
- Atkinson, R., Tuazon, E.C., Wallington, T.J., Aschmann, S.M., Arey, J., Winer, A.M., Pitts, Jr, J.N (1987) Atmospheric Chemistry of aniline, N,N-dimethylaniline, Pyridine, 1,3,4-triazine and nitrobenzene. *Environmental Science & Technology*, **21**, 64-72. (GDCh BUA, 1997 から引用).
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for nitrobenzene, Atlanta, GA.
- Bio/dynamics Inc. (1984) An inhalation teratology study in rabbits with nitrobenzene, Nitrobenzene association toxicology task group, 83-2725, EPA Doc. No. 40-8424492.
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman, A.G. and Ramey, B.A. (1982) The Aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. University of Kentucky (Research Report No. 133), Lexington, Kentucky,.
- Blaauboer, B.J. and Holsteijn, C.W.M. (1983) Formation and disposition of N-hydroxylated metabolites of aniline and nitrobenzene by isolated rat hepatocytes. *Xenobiotica*, **13**, 295-302.
- Blum, D.J. W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Bollman, M.A., Baune, W.K., Smith, S., DeWhitt, K. and Kapustka, L. (1989) Report on algal toxicity tests on selected office of toxic substances (OTS) Chemicals EPA/600/3-90-41, U.S. EPA, Corvallis, OR.
- Bond, J.A., Chism, J.P., Rickert, D.E. and Popp, J.A. (1981) Induction of hepatic and testicular lesions in Fischer-344 rats by single oral doses of nitrobenzene. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **1**, 389-394.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980b) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen Ptozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **15**, 1-6.
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452.
- Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Loury, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G. and Strom, S. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Res.*, **49**, 1075-1084.
- Cattley, R.C., Everitt, J.I., Gross, E.A., Moss, O.R., Hamm, T.E., Jr and Popp, J.A. (1994) Carcinogenicity and toxicity of inhaled nitrobenzene in B6C3F1 mice and F344 and CD rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**, 328-340.
- Chiu, C.W., Lee, L.H., Wang, C.Y. and Bryan, G.T. (1978) Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for Salmonella typhimurium. *Mutat. Res.*, **58**, 11-22.
- Dellarco, V.L. and Prival, M.J. (1989) Mutagenicity of nitro compounds in Salmonella typhimurium in the presence of flavin mononucleotide in a preincubation assay. *Environ. Mol. Mutag.*, **13**, 116-127.
- Dodd, D.E., Fowler, E.H., Snellings, W.M., Pritts, I.M., Tyl, R.W., Lyon, J.P., O'Neal, F.O. and Kimmerle, G. (1987) Reproduction and fertility evaluations in CD rats following nitrobenzene inhalation, *Fundam. Appl. Toxicol.* **8**, 493-505.
- Douglas, E.R., Bond, J.A., Long, R.M. and Chism, J.P. (1983) Metabolism and excretion of Nitrobenzene by rats and

¹⁾ データベースの検索を 2001 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。

- mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **67**, 206-214.
- Feldmann, R.J. and Maibach, H.I. (1970) Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J. Invest. Derm.*, **54**, 399-404.
- Garner, R.C. and Nutman, C.A. (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using salmonella typhimurium TA1538. *Mutat. Res.*, **44**, 9-19.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1997) Nitrobenzene, BUA Report No.59, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Geiger, D.L., Nortcott, C.E., Call, D.J. and Brooke, L.T., ed. (1985) Acute toxicities of organic chemicals to Fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume II. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior.
- Goldstein, R.S. and Rickert, D. E.. (1985) Relationship between red blood cell uptake and methemoglobin production by nitrobenzene and dinitrobenzene in vitro. *Life Sci.*, **36**, 121-125.
- Hamm, T.E.Jr., Phelps, M., Raynor, T. H., and Irons, R.D. (1984) A 90-day inhalation study of nitrobenzene in F-344 rats, CD rats and B6C3F1.. *Toxicologist*, **4**, 181.
- Harada, N. and Omura, T. (1980) Participation of cytochrome P450 in the reduction of nitro compounds by rat liver microsomes. *J. Biochem.*, **87**, 1539-1554.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag., Suppl.1*, 3-142.
- Heitmuller, P.T., Hollister, T.A. and Parrsiah, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to Sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 596-604.
- Ho, C-H., Clark, B.R., Guerin, M.R., Barkenbus, B.D., Rao, T.K. and Epler, J.L. (1981) Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. IV. Studies of chemical structure- Mutagenic activity relationships of aromatic nitrogen compounds relevant to synfuels. *Mutat. Res.*, **85**, 335-345.
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L., Knuth, M.L. and Felhaber, T. (1984) The acute toxicity of selected phenols, benzenes and benzoic acid esters to Fathead minnows *Pimephales promelas*. *Environ. Pollut. Ser. A. Ecol. Biol.*, **35**: 367-381.
- Howard, P.H. (1989) Fate and exposure data for organic chemicals. In: Large production and priority pollutants, Vol.1, Lewis Publishers.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ikeda, M. and Kita, A. (1963) Excretion of p-nitrophenol and p-aminophenol in the urine of a patient exposed to nitrobenzene. *Brit. J. Ind. Med.*, **21**, 210-213.
- IPCS, The International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Kaiser, K.L. E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index, *Water Poll. Res. J. Canada*, **26**, 361-431.
- Kao, A.S. (1994) Formation and Removal Reactions of Hazardous Air Pollutants. *J. Air and Waste Manage. Assoc.*, **44**, 683-696.
- Kaplan, A.M. and Khanna, K.L. (1975) The role of microsomal metabolism of nitrobenzene in methemoglobin formation [Abstract]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 131.
- Kaplan, A.M., Khanna, K.L. and Cornish, H.H. (1974) Methemoglobin and metabolism of nitro compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **29**, 113.
- Kato, M., Kimura, H., Hayashi, H., Tobe, K., Shimizu, M., Ota, T. and Furuhashi, T. (1995) *Teratology* **52** (4), 44B.
- Kawai, A., Goto, S., Matsumoto, Y. and Matsushita, H. (1987) Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds. *Jpn. J. Ind. Health*, **29**, 34-54.
- Kito, Y., Hamamatsu, Y. and Naya, M. (1998) Effects of nitrobenzene on sperm motility and fertility in rats, *Teratology*, **57**, 29A.
- Kligerman, A.D., Erexson, G.L., Wilmer, J.L. and Phelps, M.C. (1983) Analysis of cytogenetic damage in rat lymphocytes following in vivo exposure to nitrobenzene. *Toxicol. Lett.*, **18**, 219-226.
- Koida, M., Nakagawa, K., Irimura, K. and Sato, T. (1996) Effects of nitrobenzene on sperm and testis in rabbits, *Teratology*, **54**, 40A
- Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K-D. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- LeBlanc, G.A. (1984) Interspecies relationships in acute toxicity of chemicals to aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.*, **3**, 47-60.
- Levin, A.A., Bosakowski, T., Earle, L.L. and Butterworth, B.E. (1988) The reversibility of nitrobenzene-induced

- testicular toxicity: continuous monitoring of sperm output from vasocystotomized rats. *Toxicology*, **53**, 219-230.
- Levin, A.A. and Dent, J. G. (1982) Comparison of the metabolism of nitrobenzene by hepatic microsomes and cecal microflora from Fischer-344 rats in vitro and the relative importance of each in vivo. *Drug metab. dispos.*, **10**, 450-454.
- Magos, L. and Batskor, I. A. (1957) Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. *A. M.A. Arch. Ind. Health*, **14**, 1-8.
- Marchini, S., Tosato, M.L., Norberg-King, T.J., Hammermeister, D.E. and Hoglund, M.D. (1992) Lethal and sublethal toxicity of benzene derivatives to the fathead minnow, using a short-term test. *Environ. Toxicol. Chem.* **11**, 187-195.
- Marchini, S., Hoglund, M.D., Broderius, S. J. and Tosato, M.L. (1993) Comparison of the susceptibility of daphnids and fish to benzene derivatives. *Sci. Total Environ., Suppl.* 799-808.
- Matsuura, I., Hoshino, N., Wako, Y., Tani, E., Satou, T., Aoyama, R. and Ikeda, Y. (1995) Sperm parameter studies on three testicular toxicants in rats, *Teratology* **52** (4), 39B.
- Medinsky, M. A., Irons, R. D., (1985) Sex, strain, and species differences in the response of rodents to nitrobenzene vapors, *The toxicity of nitroaromatic compounds*, New York, Hemisphere Publishing, 35-51.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. and Butterworth, B.E. (1982) Detection of genotoxic carcinogens in the in vivo—in vitro hepatocyte DNA repair assay. *Environ. Mutag.*, **4**, 553-562.
- Mitsumori, K., Kodama, Y., Uchida, O., Takada, K., Saito, M., Naito, K., Tanaka, S., Kurokawa, Y., Usami, M., Kawashima, K., Yasuharu, K., Toyoda, K., Onodera, H., Furukawa, F., Takahashi, M. and Hayashi, Y. (1994) Confirmation study, using nitrobenzene, of the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity test protocol proposed by the organization for economic cooperation and development (OECD). *J. Toxicol. Sci.*, **19**, 141-149.
- Morgan, K.T., Gross, E.A., Lyght, O and Bond, J.A. (1985) Morphologic and biochemical studies of a nitrobenzene-induced encephalopathy in rats. *Neurotoxicol.*, **6**, 105-116.
- Myslak, Z., Piotrowski, J.K. and Musialowicz, E. (1971) Acute nitrobenzene poisoning: a case report with data on urinary excretion of p-nitrophenol and p-aminophenol. *Arch. Toxicol.*, **28**, 208-213.
- Nabarro, J.D. (1948) A case of acute mononitrobenzene poisoning. *Br. Med. J.*, (May 15), 929-931.
- Neuhauser, E.F., Durkin, P.R., Malecki, M.R. and Anatra, M. (1986) Comparative toxicity of ten organic chemicals to four earthworm species. *Comp. Biochem. Physiol.*, **83C**, 197-200.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nojima, K. and Kanno, S. (1977) Studies on Photochemistry of Aromatic Hydrocarbons IV. Mechanism of Formation of Nitrophenols by the Photochemical Reaction of Benzene and Toluene with Nitrogen Oxides in Air. *Chemosphere*, **6**, 371-376.
- Parke, D.V. (1955) Studies in detoxication: 68 The metabolism of [14C]nitrobenzene in the rabbit and guinea pig. *Biochem. J.*, **62**, 339-346.
- Piotrowski, J. (1967) Further investigations on the evaluation of exposure to nitrobenzene. *Brit. J. Ind. Med.*, **24**, 60-65.
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances, *Water Res.*, **10**, 231-235.
- Reddy, B.G., Pohl, L.R. and Krishna, G. (1976) The requirement of the gut flora in nitrobenzene-induced methemoglobinemia in rats. *Biochem. Pharm.*, **25**, 1119-1122.
- Salmowa J., Pitrowski J. and Neuhorn U. (1963) Evaluation of Exposure to Nitrobenzene, *Br. J. Ind. Med.*, **20**, 41-46.
- Schroeder, R.E., Terrill, J.B., Lyon, J.P., Kaplan, A.M. and Kimmerle, G. (1986) An inhalation teratology study in the rabbit with nitrobenzenes, *Toxicologist*, **6**, 93.
- Schimelman, M.A., Soler, J.M. and Muller, H.A. (1978) Methemoglobinemia: nitrobenzene ingestion. *JACEP*, **7**, 406-408.
- Schmieder, P.K. and Henry, T.R. (1988) Plasma binding of 1-butanol, phenol, nitrobenzene and pentachlorophenol in the rainbow trout and rat: a comparative study. *Comp. Biochem. Physiol.*, **91C**, 413-418.
- Shimizu, M., Yasui, Y. and Matsumoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium*—a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.*, **116**, 217-238.
- Shimkin, M.B. (1939) Acute toxicity of mononitrobenzene in mice. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* **42**, 844-846.
- Simmons, M.S. and Zepp, R.G. (1986) Influence of Humic Substances on Photolysis of Nitroaromatic Compounds in Aqueous System. *Wat. Res.*, **20**, 899-904.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin 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)
- Stevens, A.M. (1928) Cyanosis in infants from nitrobenzene. J. Am. Med. Assoc., **90**, 116.
- Stevenson, A., and Forbes, R.P. (1942) Nitrobenzene poisoning: Report of a case due to exterminator spray. J. Pediatr., **21**, 224-228.
- Suzuki, J., Takahashi, N., Kobayashi, Y., Miyamae, R., Ohsawa M., and Suzuki, S. (1987) Dependence on Salmonella typhimurium enzymes of mutagenicities of nitrobenzene and its derivatives in the presence of rat-liver S9 and norharman. Mutat. Res., **178**, 187-193.
- Suzuki, J., Meguro, S., Morita, O., Hirayama, O and Suzuki, S. (1989) Comparison of in vivo binding of aromatic nitro and amino compounds to rat hemoglobin, Biochem. Pharmacol., **38**, 3511-3519.
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashini, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. J. Water Pollut. Cont. Fed., **53**, 1503-1518.
- Tyl, R.W., France, K.A., Fisher, L.C., Dodd, D.E., Pritts, L.M., Lyon, J.P., O'Neal, F.O. and Kimmerle, G. (1987) Developmental toxicity evaluation of inhaled nitrobenzene in CD rats, Fundam. Appl. Toxicol. **8**, 482-492.
- Union Carbide (1985) Potential effects of nitrobenzene inhalation on reproduction and fertility in rats. Report No. 47-524. EPA Doc. No. 40-8524494, NTIS OTS No. 0510653.
- Urrestarazu Ramos, E., Vermeer, C., Vaes, W. H. J. and Hermens, J.L.M. (1998) Acute toxicity of polar narcotics to three aquatic species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and its relation to hydrophobicity. Chemosphere, **37**, 633-650.
- Urrestarazu Ramos, E., Vaes, W. H. J., Mayer, P. and Hermens, J.L.M. (1999) Algal growth inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by polar narcotic pollutants: toxic cell concentrations and QSAR. Aquat. Toxicol., **46**, 1-10.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In: Depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No. 68-01-4646, U.S. EPA.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient Water Quality Criteria for Nitrobenzene (PB81-117723) (U.S. NLM:HSDB, 2002 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Vance, W.A. and Levin, D.E. (1984) Structure features of nitroaromatics that determine mutagenic activity in Salmonella typhimurium. Environ. Mutag., **6**, 797-811.
- Yamamoto, M., Kito, Y., Naya, M. and Shuto, K. (1996) Effects of nitrobenzene on sperm motility in rats, Teratology **54** (4), 41A.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci. Total Environ., **43**, 149-157.
- Yoshioka, Y., Nagase, H., Ose, Y. and Sato, T. (1986a) Evaluation of the test method "activated sludge, respiration inhibition test" proposed by the OECD. Ecotoxicol. Environ. Saf., **12**, 206-212.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1986b) Correlation of the five test method to assess chemical toxicity and relation to physical properties. Ecotoxicol. Environ. Saf., **12**, 15-21.
- Zoeteman, B.C.J (1989) Chemosphere, **9**, 231-249.
- 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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home, http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html に記載あり)
- 経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報, 平成 15 年 3 月 11 日).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度) .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutodata.htm から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2002) 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 13 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 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 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1976) 通商産業公報 (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)
- 通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.
- 通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.
- 通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.
- 日本化学会(1996) 化学防災指針集成, 丸善, 東京.
- 日本化学工業協会 (2002a) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.
- 服部充雄, 妹尾枸杞, 原田周二, 石津淑子, 後藤幹保 (1984) ミジンコの増殖に及ぼす化学物質の影響試験 (OECD 法). 生態化学, **6**, 23-27.
- 吉岡義正, 小瀬洋弘喜, 佐藤孝彦 (1986) イトミミズを用いた急毒性試験とその評価. 衛生化学, **32**, 308-311.

CERI 有害性評価書 ニトロベンゼン

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。