

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	96 - 36	官報公示 整理番号	3 - 442	CAS 番号	100 - 00 - 5
名 称	<p><i>p</i>-クロロニトロベンゼン</p> <p>別名：<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</p>		構造式		
分子式	C ₆ H ₄ ClNO ₂		分子量	157.56	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99 %以上</p> <p>不純物 : <i>o</i>-クロロニトロベンゼン</p> <p>添加剤又は安定剤：無添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観：黄色固体²⁾</p> <p>融 点：82-84 ²⁾</p> <p>沸 点：242 ²⁾</p> <p>引 火 点：127 ³⁾</p> <p>発 火 点：510 ³⁾</p> <p>爆発限界：文献なし</p> <p>比 重：d₄²⁰ 1.520⁴⁾</p> <p>蒸気密度：5.44(空気 = 1)⁴⁾</p> <p>蒸 気 圧：20 Pa(0.15 mmHg)(30 ³⁾</p> <p>分配係数：log Pow ; 2.39(実測値)³⁾、2.60(計算値)⁵⁾</p> <p>加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし</p> <p>解離定数：解離基なし</p> <p>スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 75(基準ピーク, 1.0)、111(0.74)、157(0.61)、127(0.43)、50(0.39)⁶⁾</p> <p>吸脱着性：文献なし</p> <p>粒度分布：文献なし</p> <p>溶解性：<i>p</i>-クロロニトロベンゼン / 水；不溶²⁾ アルコール、エーテルなどの溶媒と自由に混和。</p> <p>換算係数：1 ppm = 6.55 mg/m³ (気体, 20 ³⁾ 1 mg/m³ = 0.153 ppm</p> <p>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³⁾。</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 23,046 t(製造 18,822 t 輸入 4,224 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：中間体(アゾ染料、硫化染料、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、ジニトロクロロベンゼン、ジニトロフェノール、4-アミノジフェニルアミン)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	30 mg/l	30 mg/l
BOD から算出した分解度		
25.6 %		

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	30 mg/l	100 mg/l
BOD から算出した分解度		
0 %		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数=5.0×10⁻¹² cm³/分子・sec(25)⁹⁾、OH ラジカル濃度=を5.0×10⁵～1×10⁶ 分子/cm³とした時の半減期は1.6～3.2日と計算される。

直接光分解

水中では、濃度1.45×10⁻⁶ mol/lの水溶液に波長290 nm以上の光を84時間照射した時の分解度は5%以下との報告がある⁹⁾。

2) 濃縮性

低濃縮⁸⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	8週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	0.15 mg/l	5.8～20.9
第2区	0.015 mg/l	7.5～18.1

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁰⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
53	0 / 24 - (0.05 ~ 0.075)	0 / 15 - (2 ~ 2.5)	調査データなし	調査データなし
(平) 3	0 / 156 - (0.3)	0 / 162 - (40)	0 / 138 - (0.0075)	大気 5 / 54 3.6 ~ 110ng/m ³ (3)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/l) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/l) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
藻類	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> ¹¹⁾ (クロレラ)		4.9(96-h):増殖阻害	(toxic)
	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ¹¹⁾ (セレナストラム)		8(48-h):増殖阻害	(toxic)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)		2.7(48-h):遊泳阻害	toxic
魚類	<i>Poecilia reticulata</i> ⁴⁾ (グッピー)	13(96-h)		harmful

()内分類：OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{12, 13, 14, 15)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	440-1,410 mg/kg	420-810 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	16,000 mg/kg	>3,040 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	-	420 mg/kg	-

経皮吸収により貧血、血尿、ヘモグロビン尿を生じ、メトヘモグロビン血症をおこす。

2) 刺激性・腐食性¹²⁾

皮膚及び眼に対する刺激性はない。

3) 感作性¹²⁾

感作性を有する。

4) 反復投与毒性^{12, 16)}

(1) 経口投与

ラットに 3、10、及び 30 mg/kg を 90 日間強制経口投与した実験で、3 mg/kg で末梢血のメトヘモグロビン濃度の増加、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少、尿中ウロビリノーゲンの減少、脾臓の相対重量増加がみられ、10 mg/kg で肝臓及び腎臓のヘモジデリン沈着や、肝臓の髓外造血、30 mg/kg では骨髓の造血亢進、精巣の萎縮がみられている。ラットに 0.1、0.7 及び 5 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与した実験でも 0.7 mg/kg で末梢血のメトヘモグロビンの増加、5.0 mg/kg で脾臓のヘモジデリン沈着がみられている。

(2) 吸入暴露

マウスを 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間暴露した実験で、12 ppm で脾臓のうっ血、ヘモジデリンの沈着、髓外造血亢進、骨髓の造血亢進、肝臓の壊死がみられている。

ラットを 8.2、45 及び 99 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 2 週間暴露した実験で、8.2 ppm でメトヘモグロビン血症及び脾臓の重量増加、45 ppm で精巣重量の減少、精細管の変性、脾臓、骨髓、腎臓に病理組織学的変化、99 ppm で肝臓の相対重量の増加がみられている。またラットを 1.5、3、6、12 及び 24 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間暴露した実験では、1.5 ppm で末梢血の赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットが減少し、メトヘモグロビン濃度の増加、脾臓のうっ血、ヘモジデリンの沈着、腎臓の硝子滴変性がみられている。3 ppm ではさらに脾臓の相対及び絶対重量が増加し、髓外造血亢進、骨髓の造血亢進がみられている。24 ppm では精巣の萎縮がみられている。同じ条件で 2 週間暴露した実験でも 3 ppm で脾臓のうっ血、髓外造血亢進、ヘモジデリンの沈着がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{9, 12, 13, 14, 16)}

In vitro では陽性の結果が報告されている。ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で陽性を示し、CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験、マウスリンフォーマを用いる遺伝子突然変異試験、ラット培養肝細胞の DNA 修復試験でいずれも陽性である。ただし、ラット赤血球初代培養による DNA 修復試験では陰性である。

In vivo では、本物質を CD-1 雄マウスに腹腔内投与した実験で、脳、腎臓、肝臓の細胞で DNA の一本鎖切断が増加したが、ラット骨髓細胞を用いる染色体異常試験やショウジョウバエを用いる伴性劣性致死突然変異試験ではいずれも陰性である。

6) 発がん性^{12, 13, 17)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
NTP		1996年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	グループ3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH(1996年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会	-	1996年現在発がん性について評価されていない。

(1) 経口投与

日本バイオアッセイ研究センターで実施された雌雄の Crj:BDF₁ マウスに 125、500、2,000 ppm を 104 週間混餌投与した実験では、雄では 2,000 ppm で悪性リンパ腫、肝細胞癌、血管腫が、雌では 2,000 ppm で肝臓の血管肉腫及び肝細胞癌の発生率増加が認められている。

雌雄の HaM/ICR マウスに 18 カ月間混餌投与(3,000、6,000 ppm)した実験では、雌雄とも 6,000 ppm 群で血管系腫瘍の発生率が有意に増加し、雄では 3,000 ppm 投与群で肝細胞癌の発生率が有意に増加している。

日本バイオアッセイ研究センターで実施された雌雄の F344 ラットに 40、200、1,000 ppm を 104 週間混餌投与した実験では、雌雄の 1,000 ppm で脾臓の線維腫、線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫、副腎の褐色細胞腫の発生率増加がみられ、雄の 1,000 ppm では脾臓の肉腫(NOS)の発生率も増加している。

雌雄の SD ラットに 0.1、0.7、5 mg/kg/day を 2 年間投与した実験では、投与に関連した腫瘍の発生はみられていない。

7) 生殖・発生毒性¹³⁾

(1) 経口投与

ラットに 45 mg/kg を妊娠 6 日目から 19 日までの 14 日間投与した実験で、母動物の体重増加抑制と脾臓重量増加がみられ、吸収胚及び骨格奇形が増加している。5 mg/kg を 14 週間投与した実験では雌雄の F₀、F₁ とも生殖能に異常は認められていない。

マウスに 62.5、125、250 mg/kg を交配前 7 日及び交配中 98 日間投与した実験で F₀ の妊娠率が低下し、F₁、F₂ 世代の体重が減少している。更に 250 mg/kg では産児数が減少し、生存率も低下している。

ウサギに 40 mg/kg を妊娠 7 日目から 19 日目までの 13 日間投与した実験では胎児毒性、奇形とも出現していない。

(2) 吸入暴露

ラットを、6、12、24 ppm に 6 時間/日 × 5 日間/週 × 13 週間暴露した実験で精子の運動性が低下し、24 ppm では精子数の減少や精細管の萎縮が認められている。

6. ヒトへの影響^{12, 16, 17, 18, 19, 20)}

1) 急性影響

p-クロロニトロベンゼン製造工場で働く労働者が暴露され、顔面の蒼白、頭痛、呼吸困難、血清の赤色化、赤血球の巨大化及び変形などがみられたとの報告例がある。また、製品としての p-クロロニトロベンゼンの荷造り作業中に足部に付着したまま放置したため経皮吸収による中毒を起こし、不快感、頭痛、吐気、呼吸困難、心悸亢進、チアノーゼなどの症状が見られている。港湾労働者が事故により p-クロロニトロベンゼンに暴露され、吸入と経皮吸収により頭痛、心悸亢進、めまい、吐き気、チアノーゼなどを示す。また、血液学的にメトヘモグロビン血症がみられ、それにより貧血、血小板増加症が発症し、その結果としてハイツ小体の存在が認められたという報告例もある。

2) 慢性影響

p-クロロニトロベンゼンの製造作業者にメトヘモグロビン血症、溶血性貧血を主症状とする亜急性から慢性中毒が続発したことが報告されている。

3) 発がん性

本物質の発がん性に関しては、信頼される症例報告あるいは疫学調査はない。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	0.1 ppm(0.64 mg/m ³)	あり
日本産業衛生学会(1996年)	0.1 ppm(0.64 mg/m ³)	あり

7. 生体内運命¹⁶⁾

p-クロロニトロベンゼンは皮膚、肺及び胃腸管から容易に吸収され、速やかに代謝排泄される。ヒトの場合は主に3つの代謝経路が考えられている。第1として、本物質がグルタチオン抱合を受け N-アセチル-S-(4-ニトロフェニル)-L-システインに変換され最終的にメルカプツール酸として排泄される経路(全代謝物の48%)がある。第2として、ニトロ基が徐々に還元されて4-クロロアニリンとなり、更に急速なアセチル化により4-クロロアセトアニリドを生成後、4-クロロフェニルオキサミン酸、ベンゼン環の水酸化により2-アミノ-5-クロロフェノールを生成後、N-アセチル化により4-クロロ-2-ヒドロキシアセトアニリドに、塩素化により2,4-ジクロロアニリンになる経路がある。第3として、ベンゼン環の水酸化により2-クロロ-5-ニトロフェノール(12.2%)となる経路がある。

ラットでは、200 mg/kg の[¹⁴C]-4-クロロニトロベンゼンを単回経口投与をした場合に、72時間後に標識の74.6%が尿中に、20.5%が糞中に回収されたことが報告されている。また、尿中の主な代謝物は、ニトロクロロフェノール(グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体として排泄)とニトロベンゼンが抱合を受けた N-アセチルシステイン抱合体とされて

いる。*N*-アセチルシスティン抱合体は、グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼに触媒され、4-クロロベンゼンの脱塩素化により生ずるものと考えられている。その他に、アミノクロロフェノールや *N*-アセチルアミノクロロフェノールも代謝物として考えられている。

8. 分類(OECD 分類基準・案)

- 1) ほ乳動物に対する急性影響は、マウス及びラットでの経口投与でクラス 4、ラット及びウサギでの経皮投与でクラス 5 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性影響は、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては harmful に分類される。藻類に対しては toxic に該当する。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

p-クロロニトロベンゼンは、ヒトへの急性毒性としてめまい、不快感、頭痛、吐気、呼吸困難、心悸亢進、チアノーゼなどの臨床症状を生じる。また、メトヘモグロビン血症を発症し、それにより貧血、血小板増加症を起し、その結果ハイツ小体が観察された例がある。実験動物においても貧血、ヘモグロビン尿、メトヘモグロビン血症が報告されている。また実験動物において感作性が報告されている。ヒトでは職業的暴露によりメトヘモグロビン血症や溶血性貧血を主症状とする慢性影響が現れており、実験動物においても血液、造血器への障害に加え、精巣、腎臓、肝臓への影響も報告されている。

In vitro では変異原性を示し、マウスに血管系腫瘍と肝細胞癌を、さらにラットに脾臓の線維腫、線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫、肉腫(NOS)、副腎の褐色細胞腫を有意に発生しているが、ヒトで暴露と発がんとの関連性を示唆するデータはない。

実験動物では精子運動性の低下、精子数の減少、精細管の萎縮、さらには妊娠率の低下、産児数の減少や生存率の低下がみられている。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて大気圏に分布するものと予想される。水中に直接放出された場合、微生物によっては分解されにくく残留することが予想されるが、生物への蓄積性は低い。大気中での本物質の半減期は 1.6~3.2 日と計算され、主な分解機構は OH ラジカルとの反応である。環境庁のモニタリングでは水質、底質、魚類には検出例はないが、大気中で検出例がある。水圏環境生物に対しては、OECD 分類基準(案)では藻類及び甲殻類に対しては toxic に該当し、魚類に対しては harmful と分類される。

2) 指摘事項

- (1) 本物質は経皮吸収性があり、ヒトでの中毒例が報告されていることから、職場の改善等のリスク削減が必要と思われる。
- (2) ヒト、実験動物において急性及び慢性影響として主に血液、造血器への障害が認められている。また、感作性が実験動物で報告されている。

- (3) ヒトの発がん性において信頼される疫学調査あるいは症例報告はないが、*in vitro* で変異原性を示し、マウスで血管系腫瘍と肝細胞癌、ラットで脾臓の線維腫、線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫、肉腫(NOS)、副腎の褐色細胞腫の発生が有意に増加したとの報告がある。
- (4) 実験動物で精細管の萎縮や妊娠率の低下をまねく。
- (5) 現時点では水質、底質に検出されていないが、難分解性物質であるため引き続き監視が必要であるとともに放出量調査が必要である。また、陸生生物に対する有害性データを考慮する必要がある。

参考資料

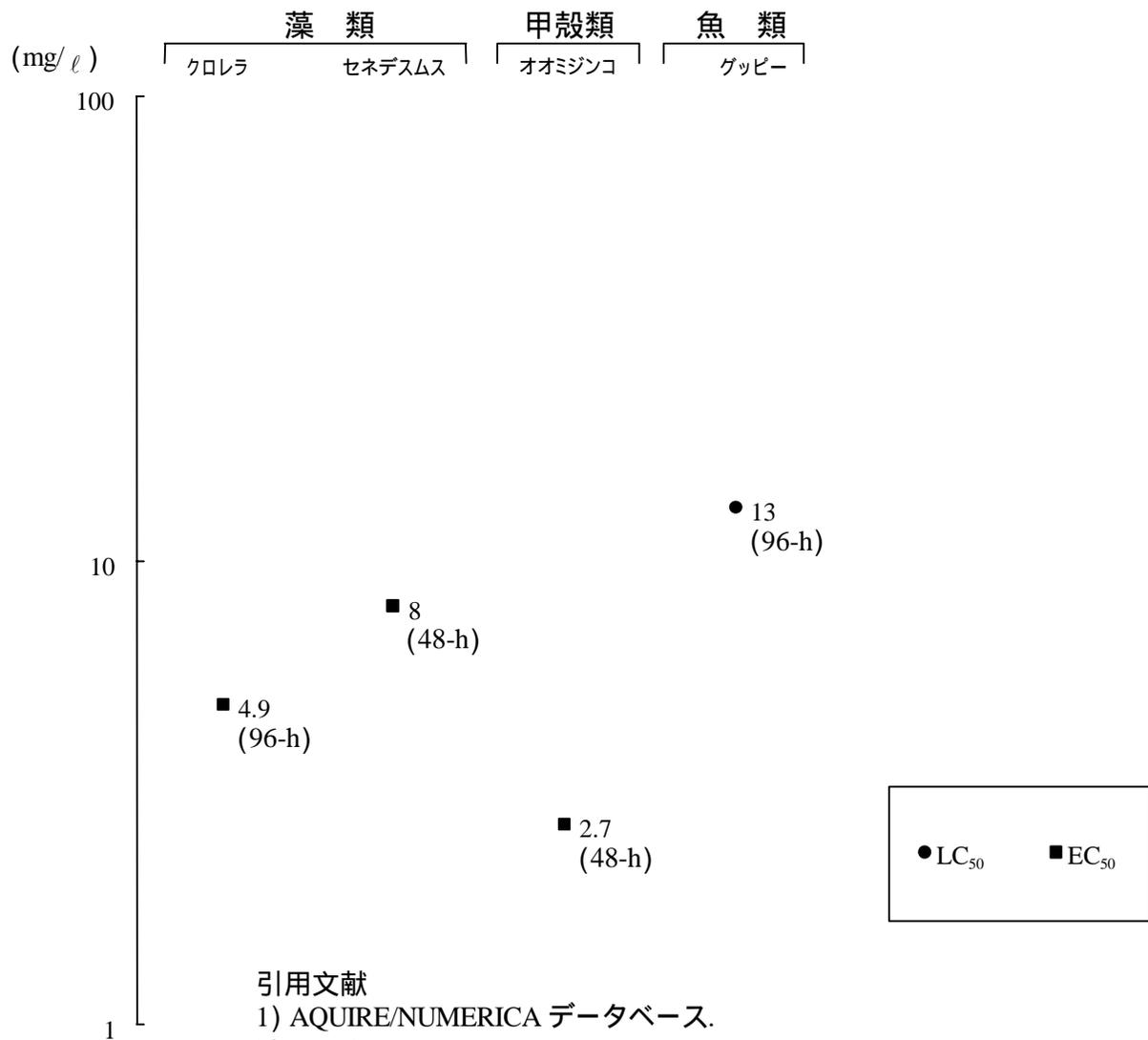
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1996).
- 2) The Merck Index, 11th Ed., Merck & Co., Inc.(1989).
- 3) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 4) Richardson, M. L. et. al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992).
- 5) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 6) NIST Library of 54K Compounds.
- 7) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 8) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集 .日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 9) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1995).
- 10) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1996).
- 11) AQUIRE/NUMERICA データベース
- 12) ACGIH Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1986).
- 13) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, **65**(1996).
- 14) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 15) Hazardous Substance Data Bank(HSDB), US National Library of Medicine(1996).
- 16) NTP, Technical Report on Toxicity Studies of 2-Chloronitrobenzene and 4-Chloronitrobenzene, NTP TR **33**(1993).
- 17) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 18) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 19) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 20) 産業衛生学雑誌, **38**, 172-181(1996).

別添資料

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

生態毒性図

(*p*-クロロニトロベンゼン)10



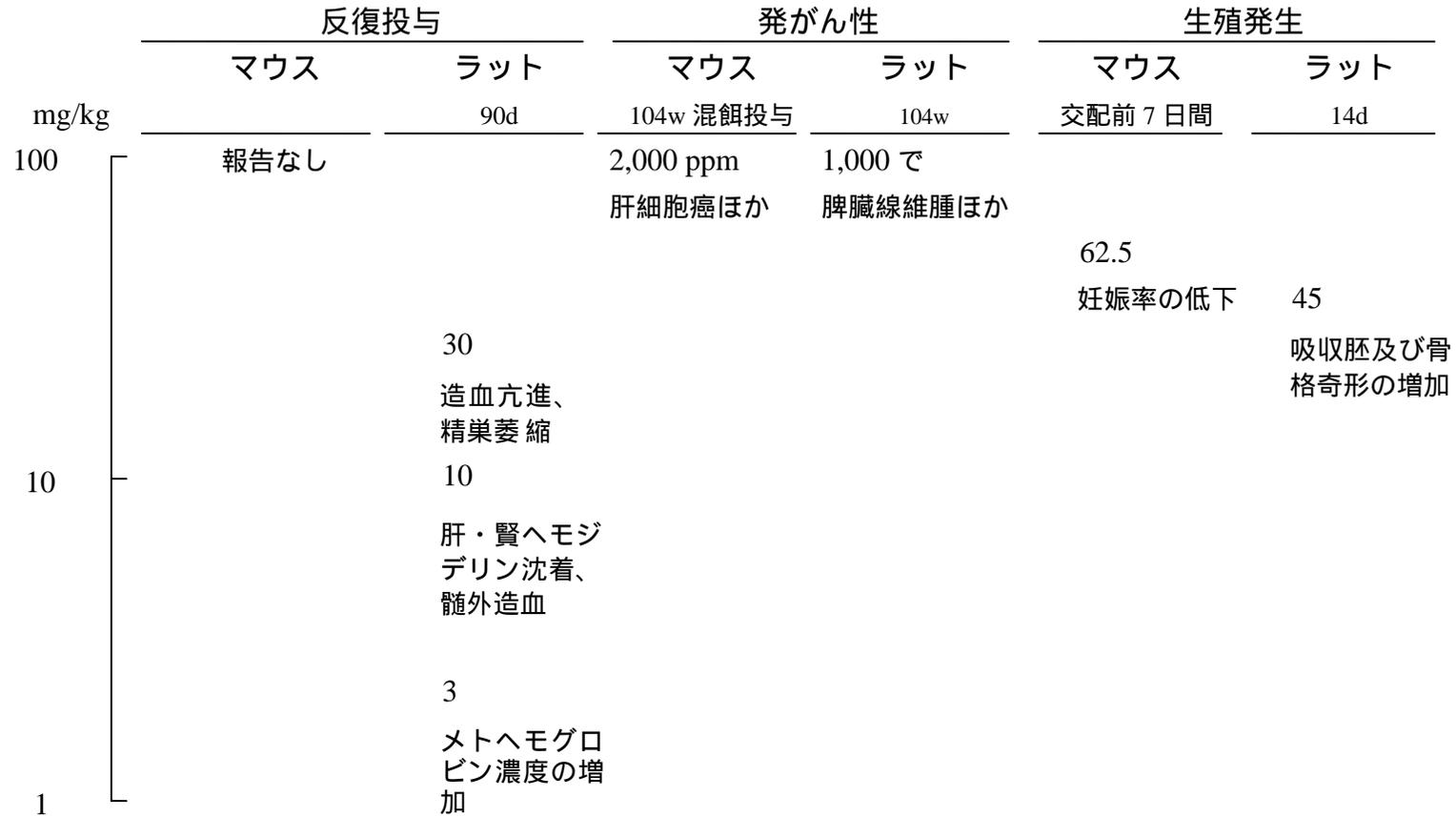
ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス (HaM/ICR)	経口 (混餌)	用量：3,000、6,000 ppm 投与期間：18カ月間	(ppm)	0	3,000	6,000	0	3,000	6,000	1),2)
			血管系腫瘍	0/14	2/14	4/14	0/15	2/20	7/18	
			肝臓 肝細胞癌	1/14	4/14	0/14				

引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, **65**(1996).
- 2) ACGIH Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1986).

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図(吸入暴露)

