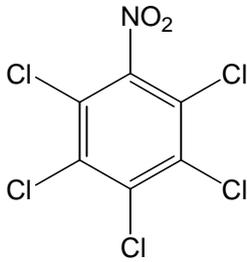


既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 15	官報公示 整理番号	3 - 461 (化審法) 1 - 302 (化学物質管理促進法)	CAS 番号	82 - 68 - 8
名 称	ペンタクロロニトロベンゼン 別名：キントゼン、PCNB		構 造 式		
分子式	C ₆ Cl ₅ NO ₂		分子量	295.33	
<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 : ヘキサクロロベンゼン、テトラクロロニトロベンゼン</p> <p>添加剤または安定剤: 無添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観: 無色固体²⁾</p> <p>融 点: 143 ~ 144 °C²⁾</p> <p>沸 点: 328 °C (一部份解)²⁾</p> <p>引 火 点: 文献なし</p> <p>発 火 点: 文献なし</p> <p>爆発限界: 文献なし</p> <p>比 重: d₄²⁵ 1.718²⁾</p> <p>蒸気密度: 10.2 (空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧: 6.7 × 10⁻³ Pa (5.0 × 10⁻⁵ mmHg) (20 °C)²⁾</p> <p>分配係数: log Pow ; 4.64 (実測値)³⁾、5.03 (計算値)⁴⁾</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: 文献なし</p> <p>スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント m/z 30 (基準ピーク, 1.0)、237 (0.57)、295 (0.51)⁵⁾</p> <p>吸脱着性: 土壌吸着係数 K_{oc} ; 7,965²⁾</p> <p>粒度分布: 文献なし</p> <p>溶解性: ペンタクロロニトロベンゼン / 水 ; 0.44 mg/L (20 °C)²⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に可溶</p> <p>換算係数: 該当せず</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 951 t (製造 951 t 輸入 0 t)⁶⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：土壌殺菌剤、防かび剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁷⁾ (化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
1%		

嫌氣的

硫酸還元が起こるような嫌氣的な底質中で、ペンタクロロアニリンに還元(半減期：0.8 日)された後、順次脱塩素化されたクロロアニリン類が生じるとの報告がある²⁾。

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 = 7.23×10^{-15} cm³/分子・sec(25)⁸⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 3~6 年と計算される。

直接光分解

ヘキサシアン及びメタノール溶液に直接太陽光を 7 日間照射しても分解しなかったとの報告がある⁹⁾。

2) 濃縮性

以下の濃縮倍率が報告されている²⁾。

ウグイ：1,140、藻類：14,000 及び 22,000

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁰⁾

実施年度	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	大気 ng/m ³
	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)
(昭) 56	0/12 - (0.01)	0/12 - (0.5)	調査データなし	調査データなし
(平) 3	0/57 - (0.42)	0/51 - (39)	0/51 - (0.035)	5/48 6.2~13 (6)

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	毒性区分* ¹¹⁾
藻類	-		-	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹²⁾ (オオミジンコ)		0.77 (48-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー1に相当
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> ¹²⁾ (ブルーギル)	0.1 (96-h)		急性カテゴリー1に相当
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹²⁾ (ニジマス)	0.31 (96-h)		急性カテゴリー1に相当
	<i>Cyprinodon variegatus</i> ¹²⁾ (シブスヘッドミノー)	1.5 (96-h)		<推奨生物種以外>

* : OECD 分類基準に基づく区分
- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,400 mg/kg ¹³⁾	1,650-1,740 mg/kg ^{14, 15)}	800 mg/kg ¹⁴⁾
吸入 LC ₅₀	2,000 mg/m ³ (暴露時間不明) ¹³⁾	1,400-1,700 mg/m ³ (暴露時間不明) ^{13, 16)}	-
経皮 LD ₅₀	-	-	> 4,000 mg/kg ¹⁵⁾
腹腔内 LD ₅₀	4,500 mg/kg ¹⁷⁾	5,000 mg/kg ¹⁶⁾	-

ネコに本物質を 1,600 mg/kg で経口投与した実験で、メトヘモグロビンの増加とハイツ小体を伴う赤血球の増加がみられている¹⁸⁾。

イヌに本物質を経口投与した実験で、2,500 mg/kg で死亡はみられていない¹⁴⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に本物質 99.6 mg を適用した実験で、軽度の眼刺激性がみられている¹⁶⁾。

ウサギの皮膚に本物質 500 mg を 4 時間、閉塞適用した実験で皮膚刺激性はみられていない¹⁶⁾。

3) 感作性

モルモットを本物質の 50-75% 溶液で感作し、0.5、2.5、5% 溶液で惹起した Buehler 法で、感作性がみられている¹⁶⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスに本物質を雄では 1,250-20,000 ppm、雌では 2,500-40,000 ppm で 13 週間混餌投与した実験で、1,250-5,000 ppm 群の雄及び 2,500-10,000 ppm 群の雌で肝臓絶対重量の増加、2,500 ppm 以上の雄及び 5,000 ppm 以上の雌で肝臓相対重量の増加、20,000 ppm 以上の雌雄で消瘦がみられ、40,000 ppm 群の雌 10/10 例が死亡している。病理組織学的検査では、40,000 ppm 群の雌で脾臓、腸間膜リンパ節、あるいは胸腺におけるリンパ球の著減がみられている¹⁶⁾。

Swiss マウスに本物質を 100、400、1,200 ppm で 80 週間混餌投与した実験で、400 ppm 以上で肝臓相対重量の増加、1,200 ppm 群で体重増加抑制、1,200 ppm 群の雌で腎臓相対重量の増加がみられている¹⁶⁾。

ラット(5 匹/性/群)に本物質を 63.5、635、1,250、2,500、5,000 ppm で 13 週間混餌投与した実験で、5,000 ppm 群では投与開始直後から体重増加抑制がみられ、2 週間以内に雄 1/5 例が死亡、2 週間後には残りの雌雄 9 例が瀕死状態となり切迫屠殺されている。60 ppm 群の雌を除くすべての投与群で肝臓相対重量の増加、1,250、2,500 ppm 群の雄で腎臓相対重量の増加、2,500 ppm 群の雄で有意な体重増加抑制がみられている。また、病理組織学的変化として、5,000 ppm 群で肝細胞の細胞質の微細空胞化がみられている^{14, 16, 19, 20)}。

SD ラット(15 匹/性/群)に本物質を 50、3,000、6,000 ppm (雄では 3.07、187、381 mg/kg/day、雌では 3.69、223、455 mg/kg/day に相当)で 13 週間混餌投与した実験で、3,000 ppm 以上で有意な体重増加の抑制、摂餌量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、血中 ALT 活性の低下がみられている。また、6,000 ppm 群では雄の 7/15 例、雌の 8/15 例で肝細胞肥大がみられている¹⁶⁾。

ラットに本物質を 1,000、5,000、10,000 ppm で 90 日間混餌投与した実験で、5,000 ppm 群でわずかな、10,000 ppm 群で顕著な体重増加抑制がみられている^{16, 19)}。

Wistar ラットに本物質を 100、400、1,200 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、全投与群で小葉中心性肝細胞腫大、400 ppm 以上で肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞の単細胞壊死、脂肪変性がみられている¹⁶⁾。

ラットに本物質を 25、100、300、1,000、2,500 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、100 ppm 以上の雌で体重増加抑制がみられている^{14, 16, 19, 20)}。

SD ラットに本物質を 20、3,000、6,000 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、3,000 ppm 以上の群で肝臓及び甲状腺の相対重量の増加、6,000 ppm 群で有意な体重減少がみられている。血液生化学検査では、3,000 ppm 以上で用量依存的な ALT 活性の低下、6,000 ppm 群の雌で AST 活性の低下、コレステロールの増加がみられている。病理組織学的検査では、3,000 ppm 以上で肝臓の肝細胞の肥大及び過形成、甲状腺の濾胞上皮の肥大及び過形成がみられている。この他に、3,000 ppm 以上で肺の黄白色巣、病理組織学的には間質性肺炎がみられているが、著者らは本所見をストレスによる感染への抵抗力の低下によるものと考えている¹⁶⁾。

イヌに本物質を 40、2,000、4,000 ppm で 4 週間混餌投与した実験で、2,000、4,000 ppm 群では肝臓相対重量の有意な増加がみられている。また、用量依存的な血中 ALT 活性の低下及びコレステロールの増加がみられている¹⁶⁾。

イヌに本物質を 15、150、1,500 ppm (雄 : 0.4、4.3、40.1 mg/kg/day、雌 : 0.44、4.22、41.48 mg/kg/day に相当) で 1 年間混餌投与した実験で、1,500 ppm 群で肝臓相対重量の増加及び肝細胞肥大、1,500 ppm 群の雌で腎臓相対重量の増加がみられている。血液生化学検査では、主として 1,500 ppm 群の雄で ALT 活性の低下、コレステロールの増加、クレアチニンの減少などがみられているが、組織変化との関連性は認められていない¹⁶⁾。

イヌに本物質を 5、30、180、1,080 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、1,080 ppm 群で肝臓相対重量の増加がみられている。また、180 ppm 群で軽度、1,080 ppm 群で中等度の胆汁うっ滞性肝炎がみられているが、可逆性であったと報告されている^{15, 16, 19, 20)}。

イヌに本物質を 500、1,000、5,000 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、500、1,000 ppm 群で用量依存的な体重増加抑制、5,000 ppm 群で体重減少がみられている。各投与群の肝臓には 500、1,000 ppm 群で軽度、5,000 ppm 群で重度の線維化、肝細胞萎縮、門脈周囲部の拡大、白血球浸潤がみられている。また、5,000 ppm 群では造血能低下、骨髄萎縮がみられている^{16, 19, 20)}。

アカゲザルに本物質を 2 ppm で 70 日間混餌投与した実験で、影響はみられていない¹⁹⁾。

(2) 経皮投与

SD ラットの背部の皮膚に本物質を 30、300、1,000 mg/kg/day で 6 時間/日 × 21 日間閉塞適用した実験で、1,000 mg/kg/day 群で血中 ALT 活性の有意な低下がみられている¹⁶⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 大腸菌 WP2 <i>hcr</i> 最高用量 5,000 µg/plate、S9 (-/+) ²¹⁾	-
		大腸菌、WWP-2 <i>hcr</i> ⁺ 、WWP-2 <i>hcr</i> ⁻ 10-15 mg/disc、S9 (-) ²²⁾ (大腸菌 WWP-2 <i>hcr</i> ⁺ では陰性)	+
	前進突然変異試験	大腸菌 343 2 mg/mL、S9 (-) ²³⁾	-
	DNA 修復試験	ネズミチフス菌、TA1538、TA1978 大腸菌 K-12 <i>polA</i> ₁ ⁺ / <i>polA</i> ₁ ⁻ 大腸菌、WP2、WP2 <i>uvrA</i> 、WP67、CM611、 CM571 125-2,000 µg/disc、S9 (-) ²⁴⁾ (大腸菌 K-12 及び WP2 系では陰性)	+
	<i>umu</i> 試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 100 µg/mL、S9 (-/+) ²⁵⁾	-
	マウスリンファーマ試験	マウスリンフォーマ L5178Y <i>tk</i> ⁺ / <i>tk</i> ⁻ 細胞 1.25-10 µg/mL、S9 (-/+) ²⁶⁾	-
	染色体異常試験	CHO 細胞 2.4-75 µg/mL、S9 (-/+) ²⁷⁾	+

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*
<i>in vitro</i>	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 0.75-7.5 µg/mL、S9 (-) 7.5-75 µg/mL、S9 (+) ²⁷⁾	-
<i>in vivo</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 G46 霊菌(<i>Serratia marcescens</i>) a21、 a31 用量不明、宿主経由法 ²⁸⁾	-
	優性致死試験	マウス 7 週間混餌(3 用量、用量不明) ²⁹⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

本物質の主要不純物であるヘキサクロロベンゼン(HCB)には発がん性が認められているため、実験に使用された物質の純度を記載した。

(1) 経口投与

マウス(系統不明)(50 匹/性/群)に本物質(純度 98%以上、HCB 含量 1%)を雄では 1,075、2,150 ppm、雌では 2,320、4,640 ppm で 43 週間、続いて雄では 3,000、6,000 ppm、雌では本物質 4,500、9,000 ppm で 35 週間混餌投与した後 14 週間休薬した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない¹⁶⁾。

B6C3F₁ マウス(50 匹/性/群)に本物質(純度 97%)を雄では 2,606、5,213 ppm、雌では 4,093、8,187 ppm で 78 週間混餌投与した後 15 週間休薬した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない^{19, 30)}。

Swiss マウスに(100 匹/性/群)本物質(HCB 含量 2.7%)を 100、400、1,200 ppm で 80 週間混餌投与した実験で、1,200 ppm 群の雌でのみ皮下線維肉腫発生率の増加がみられたと報告されているが、詳細は不明である^{16, 19, 30)}。

B6C3F₁ マウスの新生児(18 匹/性/群)及び B6AKF₁ マウスの新生児(18 匹/性/群)に本物質(純度不明)を 464 mg/kg/day で出生後 7-28 日目まで強制経口投与、その後 1,200 ppm を 18 か月間混餌投与した実験で、B6C3F₁ マウスの雌 4/18 例(対照群 0/87 例)、B6AKF₁ マウスの雄 10/17 例(対照群 5/90 例)で肝細胞癌発生率の増加がみられている^{16, 19, 30, 31)}。

B6C3F₁ マウス(50 匹/性/群)に本物質(純度 99.6%、HCB 含量 0.07%)を 2,500、5,000 ppm で 103 週間混餌投与した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない^{16, 32)}。

Wistar ラット(50 匹/性/群)に本物質(HCB 含量 2.7%)を 100、400、1,200 ppm で 80 週間混餌投与した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない^{16, 19)}。

Osborne-Mendel ラット(50 匹/性/群)に本物質(純度 97%)を雄では 5,417、10,064 ppm、雌では 7,875、14,635 ppm で 78 週間混餌投与した後 35 週間休薬した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない^{19, 30)}。

ラット(系統不明)(50 匹/性/群)に本物質(純度 98%以上、HCB 含量 1%)を雄では 7,500、15,000 ppm、雌では 11,000、22,000 ppm で 14 週間、続いて雄では 5,000、10,000 ppm、雌では 7,250、14,500 ppm で 64 週間混餌投与した後 7-32 週間休薬した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない¹⁶⁾。

ラット(系統不明) (10 匹/性/群)に本物質(純度不明)を 25、100、300、1,000、2,500 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、腫瘍発生率の増加はみられていない¹⁶⁾。

SD ラット(50 匹/性/群)に本物質(純度 99.4%、HCB 含量 0.07%以下)を 20、3,000、6,000 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、3,000 ppm 以上で甲状腺濾胞上皮細胞腺腫発生率の有意な増加がみられている¹⁶⁾。

(2) イニシエーション試験

マウス(10 匹/性/群)の背部に本物質(純度不明)の 0.3%アセトン溶液 0.2 mL を 2 日間/週 × 12 週間、続いてクロトン油の 0.5%アセトン溶液を 2 日間/週 × 20 週間塗布した後 20 週間の観察を行なった実験で、乳頭腫発生率の増加がみられている。雌では乳頭腫の発生時期がより早く、その数も多かったと報告されている。しかしながら、本データについては腫瘍の発生についての記載が不十分であり、本物質のイニシエーション活性を正確に判断するのは困難であると指摘されている^{16, 19, 30, 33)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 生殖毒性

SD ラットに本物質を 5、50、500 ppm で混餌投与した三世代試験で、影響はみられていない^{15, 16, 19, 20)}。

SD ラットに本物質を 20、3,000、6,000 ppm で F₀ では交配前の 81 日間、F₁ では離乳から交配までの 90 日間混餌投与した二世代試験で、どちらの世代でも 3,000、6,000 ppm 群で親動物に体重増加の抑制がみられているが、繁殖能への影響はみられていない¹⁶⁾。

(2) 発生毒性

C57BL/6 マウスに本物質の“低純度品”(HCB 含量 11%)を 500 mg/kg/day で妊娠 7-11 日に強制経口投与した実験で、胎児の無腎症、眼奇形、口蓋裂の発生率の有意な増加がみられている。本物質の主要な代謝物であるペンタクロロアニリンを 100、200 mg/kg/day あるいは不純物の一つであるテトラクロロニトロベンゼンを 200 mg/kg/day で投与した実験ではこれらの奇形はみられていない^{16, 20, 34)}。

ICR マウスに本物質の“低純度品”(HCB 含量 11%)を 250、500 mg/kg/day で妊娠 7-16 日に強制経口投与した実験で、母動物の肝臓相対重量の増加、500 mg/kg/day 群の胎児で死亡率、口蓋裂の発生率の増加がみられている。ペンタクロロアニリン、テトラクロロニトロベンゼンを投与した実験では毒性がみられなかったのに対し、HCB を 100 mg/kg/day で投与した実験で、母動物に肝臓相対重量の増加、胎児に死亡率、口蓋裂、腎奇形の発生率の増加がみられたことから、“低純度品”の毒性の主成分は HCB であると示唆されている。しかしながら、本物質の“高純度品”(HCB 含量 0.002%未満)を 500 mg/kg/day で投与した実験で、胎児死亡率、口蓋裂発生率の増加がみられたことも報告されている^{16, 20, 34)}。

ICR マウスに本物質(HCB 含量 5%)を 750 mg/kg/day で妊娠 8-12 日に強制経口投与した実験で、母動物 5/30 例が死亡しているが、胎児、新生児への影響はみられていない^{16, 35)}。

SD ラットに本物質を 8、20、50、125 mg/kg/day (100-1,563 ppm の混餌投与相当)で妊娠 6-15 日に強制経口投与した実験で、母動物、胎児への影響はみられていない^{16, 19, 20, 36)}。

Wistar ラットに本物質を 50、100、200 mg/kg/day で妊娠 6-15 日に強制経口投与した実験

で、母動物、胎児への影響はみられていない^{19, 20, 37)}。

SDラットに本物質(11% HCBを含む)を500 mg/kg/dayで妊娠7-18日に強制経口投与した実験で、母動物、胎児への影響はみられていない^{16, 19, 34)}。

ラット(系統不明)に本物質(純度97.3%、0.02% HCBを含む)を30、600、1,200 mg/kg/dayで妊娠6-15日に強制経口投与した実験で、母動物、胎児への影響はみられていない¹⁶⁾。

ウサギに本物質(純度97.3%)を6.25、12.5、125、250 mg/kg/dayで妊娠7-19日に強制経口投与した実験で、125、250 mg/kg/day群で母動物に体重増加の抑制がみられている。250 mg/kg/day群ではさらに、母動物の死亡、流産、胚の吸収率及び死亡児の増加、同腹児数、胎児体重の減少がみられているが、催奇形性は認められていない¹⁶⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

米国のボランティア50人の右前腕部皮膚に本物質の75%湿粉末を48時間適用した試験で、刺激性はみられていない。2週間後にこれらボランティアの左前腕部に同物質をパッチ貼付により適用したところ、パッチ除去時に4/50例で発赤、浮腫がみられ、パッチ除去時に陰性を示した9/46例でも8時間から数日後に発赤、浮腫の遅発反応がみられたことから、本物質による感作が認められたと報告されている^{14, 16, 19)}。

農作業に従事する51才の女性が本物質による角結膜炎に罹り、視力を回復するのに1か月を要したと報告されている^{19, 38)}。

2) 慢性影響

米国カリフォルニア州で1982-1989年の間に報告された種苗従事者の殺虫剤使用による皮膚病2/208例が本物質によるものとされている。アレルギー性接触皮膚炎の可能性を検討するために、種苗従事者39人と非従事者21人の上背部に本物質を適用した試験が行なわれ、種苗従事者2/39例、非従事者0/21例で陽性となっているが、統計学的に有意でなかったと報告されている³⁹⁾。

本物質の製造に従事する労働者11人(従業期間2年半-11年)の半年毎の定期健診で、本物質による健康への有害影響はみられていない。また、本物質の粉末配合処理に従事する労働者10人(従業期間3か月-10年)の定期健診でも本物質による健康影響はみられていない¹⁶⁾。

3) 発がん性^{40, 41, 42)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1987年)	3	ヒトに対する発がん性については分類できない。

機 関	分 類	基 準
ACGIH (1996)	A4	発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会	-	2001 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{41, 42)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH (2000 年)	TLV-TWA 0.5 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(2001 年)	記載なし	-

7. 生体内運命

1) 吸収

雌雄 Osborne-Mendel ラットに本物質の ¹⁴C 標識体を 4.31-4.92 mg/kg で単回経口投与した実験で、血中放射能レベルは 12 時間後にピークに達し、半減期は 21.8 時間であったと報告されている¹⁶⁾。

雌アカゲザルに本物質を 0.5 mg/kg で単回経口投与した実験で、本物質の吸収は速く、血漿中濃度は投与 1.5 時間以内にピークに達し、5 日目までに全投与量の 80-90% が排泄されることが報告されている^{30, 43)}。

2) 分布

雌雄 C57BL/6 マウスに本物質を 500 mg/kg で単回経口投与した実験で、本物質の肝臓腎臓、脂肪組織への分布は投与 2-6 時間後で最も高く、その後減少することが示されている^{16, 34)}。同様の用量で 4-5 日間反復投与した実験で、本物質は投与 24 時間後のこれら組織でほとんど検出されていない^{16, 34)}。単回投与時、代謝物のメチルペンタクロロフェニルスルフィド(MPCPS)は投与 24 時間後のこれら組織で本物質よりも高濃度で検出されているが、反復投与による蓄積性はみられていない。一方、不純物の HCB は連続投与により、これら組織、とりわけ脂肪組織で単回投与時の 10 倍高濃度で検出され、顕著な蓄積性がみられている^{16, 34)}。

妊娠 C57BL/6 マウスに本物質を 500 mg/kg で単回、または 4-5 日間反復経口投与した実験で、投与 6、24 時間後の胎児、胎盤組織、羊水からなる受胎産物に MPCPS が本物質よりも高濃度で検出されているが、反復投与による蓄積はみられていない。一方、不純物として含まれる HCB は反復投与で単回投与よりも高濃度、かつ、MPCPS の 5-10 倍の濃度で検出されることから、受胎産物に蓄積すると考えられている^{16, 35)}。

非妊娠雌 C57BL/6 マウスに本物質を 500 mg/kg で単回、または 4-5 日間反復経口投与した実験で、子宮、卵巣における本物質の濃度は投与開始 2 時間後をピークに減少し、蓄積性はみられていない。6 時間後以降、これら組織では代謝物の MPCPS が本物質よりも高濃

度で検出されるようになるが、反復投与による蓄積性はみられていない。一方、不純物の HCB は反復投与時に単回投与時の数倍濃度が検出され、蓄積することが示されている^{16, 34)}。

雄 C57BL/6 マウスに本物質を 500 mg/kg で単回経口投与した実験で、本物質及び代謝物の精巢への蓄積はみられていない^{16, 34)}。

雌雄 Wistar ラットに本物質を 200、400 ppm で 7 日間混餌投与した実験で、本物質は肝臓及び脂肪組織で蓄積がみられていない。不純物として含まれる HCB は脂肪組織では血中の 50 倍の蓄積がみられている⁴⁴⁾。

雄 SD ラットに本物質を 5、50、500 ppm で 3 か月間混餌投与した実験で、MPCPS が脂肪及び筋肉組織で低量検出される以外、本物質及び代謝物の蓄積はみられていない。一方、不純物として含まれる HCB は脂肪及び筋肉組織に高濃度で蓄積することが示されている^{15, 16)}。

雄ラットに本物質を 50、500 ppm で 7 か月間混餌投与した後 2 か月間休薬した実験で、脂肪組織で検出されるのはほとんどが不純物の HCB であったと報告されている^{16, 19, 45)}。

雄ビーグル犬に本物質を 5-1,080 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、本物質の各組織への蓄積はみられていない。本物質の代謝物としては MPCPS が全組織で、ペンタクロロアニリンが胆汁、脂肪及び肝臓でそれぞれ低濃度の蓄積が認められている。また、これらの代謝物は糞には検出されるが、尿には検出されないため、これら代謝物の主要な排泄経路として胆汁を介する糞中排泄が考えられている。一方、不純物として含まれる HCB、ペンタクロロベンゼンは全組織で用量依存性を有する蓄積がみられ、とくに脂肪組織で高濃度の蓄積がみられている^{15, 16)}。

雄ビーグル犬に本物質を 5-1,080 ppm で 2 年間混餌投与した実験で、代謝物のペンタクロロアニリンが肝臓、脂肪組織で、MPCPS が肝臓、腎臓、筋肉、脂肪組織で検出されているが、これら組織で本物質は検出されていない。また、本物質、代謝物ともに糞中にはかなりの量検出されているが、尿中には微量しか検出されていない^{15, 16, 19, 46)}。

アカゲザルに本物質の ¹⁴C 標識体を 2 mg/kg で単回経口投与した実験で、本物質は 24 時間以内に血漿中及び大半の組織で 0.4 ppm 程度の分布がみられ、投与 48 時間後には減少することが示されている。本物質由来の放射能は胆汁で最も多く検出され、投与 24、48 時間後に 275.9、14.4 ppm の濃度で検出されている。肝臓、腎臓では血漿中及び他組織に比べ数倍高い濃度で検出されるが、48 時間後には減少することが示されている。蓄積傾向は脂肪組織でのみ、みられている^{16, 30, 43)}。

アカゲザルに本物質の ¹⁴C 標識体を 2 ppm で 70 日間混餌投与した実験で、脂肪組織、骨髓、胸腺、肝臓、胆汁に投与放射能の蓄積がみられ、投与開始 30-40 日後には定常状態に達したと報告されている^{30, 43)}。

アカゲザルに本物質の ¹⁴C 標識体を 2 ppm で 550 日間混餌投与した実験で、本物質の体内蓄積は投与開始 30-40 日後まで増加し、全投与量の 2-3% で定常状態に達したと報告されている。一方、HCB を 1 ppm で 550 日間混餌投与した実験で、HCB の体内蓄積は投与開始 400-500 日後まで増加し、全投与量の 40% で定常状態に達したと報告されており、顕著な蓄積性がみられている^{19, 47)}。

3) 代謝

Osborne-Mendel ラットに本物質の ^{14}C 標識体を 5 mg/kg で単回経口投与した実験で、糞、尿中の代謝物として *N*-アセチル-*S*-ペンタクロロフェニルシステイン(48%)、未知のペンタクロロアニリン抱合体(19%)、ペンタクロロニトロアニリン(18%)、ペンタクロロフェノール(4%)、MPCPS (0.2%)、テトラクロロフェノール(痕跡量)、メチルペンタクロロフェニルスルホン(痕跡量)が検出されている。このことから、ラットでの主要な代謝経路として抱合が考えられている^{16, 30, 48)}。

アカゲザルに本物質の ^{14}C 標識体を 2 または 91 mg/kg で単回経口投与、あるいは 2 ppm で 71 日間混餌投与した実験で、20 種近い代謝物が糞尿中に同定されている。代謝物としてはペンタクロロアニリンが投与量の 40-70%と最も多く、次いでペンタクロロフェノール(12-18%)、ペンタクロロベンゼン(12%)、ペンタクロロチオアニソール(10%)、ビス-メチルメルカプトテトラクロロベンゼン(9-10%)などが検出されている。このことから、アカゲザルでの主要な代謝経路としてニトロ基の還元及び *C-N* 結合開裂-グルタチオン抱合が考えられている^{16, 30, 49)}。

4) 排泄

Osborne-Mendel ラットに本物質の ^{14}C 標識体を 5 mg/kg で単回経口投与した実験で、投与放射能の大半は 6 日以内に糞、尿中に排泄されたと報告されている。雄では糞に 72%、尿に 10.5%、雌では糞に 53.7%、尿に 33.4%が排泄されており、糞尿への排泄に性差が認められている^{16, 30, 48)}。

ウサギ(系統、性別不明)に本物質を 1、2、3 g で経口投与した実験で、72 時間後までに全投与量の 46、62、59%が糞中に排泄されたと報告されている。また、全投与量の 12-14%がペンタクロロアニリン、5、14、4%が *N*-アセチル-3-ペンタクロロフェニルシステインとして尿中に排泄されたと報告されている^{16, 30)}。

アカゲザルに本物質の ^{14}C 標識体を 2、91 mg/kg で単回経口投与した実験で、2 日、4 日後までに投与放射能の 50%が排泄され、その後排泄速度は緩やかになることが示されている。また、糞への排泄が尿よりも若干多いことが示されている^{30, 43, 50)}。

アカゲザルに本物質の ^{14}C 標識体を 2 ppm で 70 日間混餌投与した実験で、投与開始 30-40 日後には尿・糞中排泄放射エネルギーと摂取放射エネルギーが等しくなり、体内蓄積放射エネルギーは一定になることが示されている^{30, 43)}。

8. 分類 (OECD 分類基準)

区分	分類* ¹¹⁾
急性毒性	カテゴリ-4 (経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-1 (甲殻類及び魚類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。
急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路

での値を用いて分類
水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す
水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質はヒトで眼に対し刺激性、弱い感作性を示し、職業暴露による角結膜炎、皮膚炎が報告されている。

実験動物でも眼に対する刺激性、感作性は陽性である。反復投与毒性についてはマウス、ラット、イヌの経口投与で体重増加抑制、肝臓、腎臓及び甲状腺への影響として器官重量の増加、肝細胞及び甲状腺濾胞上皮の変化が認められているが、重篤な機能障害は報告されていない。変異原性・遺伝毒性については陰性の報告が多い。発がん性については陰性の報告が多いが、出生7日目から経口投与したマウスで肝細胞癌、ラットで甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生率が高くなるとの報告がある。しかしながら、これら報告では不純物(ヘキサクロロベンゼン)による影響の可能性を否定できない。生殖・発生毒性については母動物への影響がみられる用量でマウス胎児の奇形(無腎症、眼奇形、口蓋裂)の誘発が報告されているが、多くの報告では不純物がその原因物質として指摘されている。また、ラット及びウサギでは奇形の誘発は報告されていない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくく、水圏環境生物に対する濃縮性は高い。環境省のモニタリングでは大気中から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は甲殻類及び魚類に対しては非常に強い。

2) 指摘事項

- (1) ヒトで眼に対する刺激性、感作性を有する。アレルギー性接触皮膚炎を起こす可能性がある。
- (2) 実験動物では眼刺激性、感作性がみられている。また、反復投与で肝臓、腎臓、甲状腺への影響がみられている。なお、一部に発がん性、催奇形性を示唆する報告があるが、不純物による影響の可能性を否定できない。
- (3) 水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強い。
- (4) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

平成 12 年 3 月作成

平成 14 年 5 月改訂

参考資料

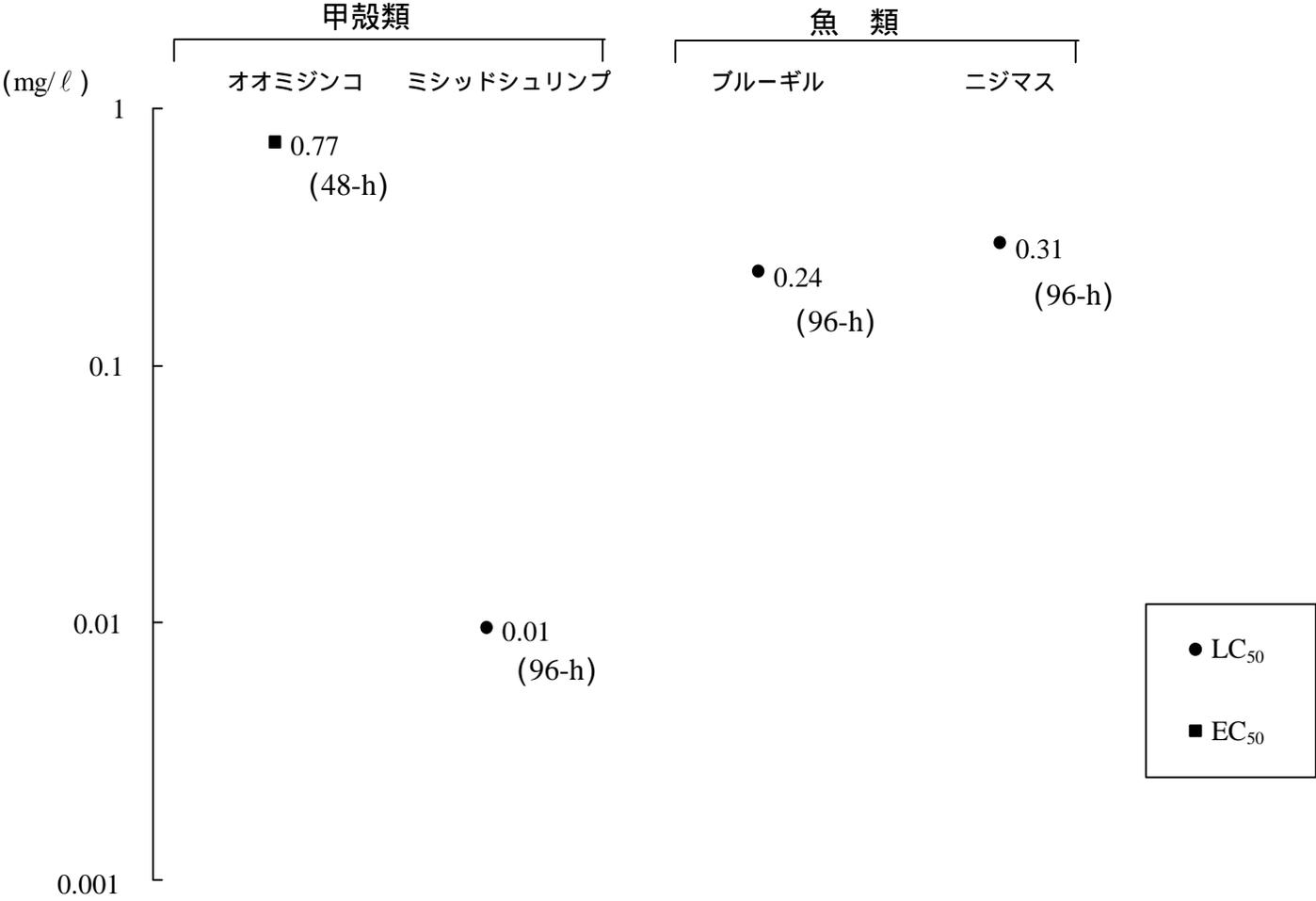
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine (2001).
- 3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry (1999).
- 4) KowWin, Syracuse Research Corporation.
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 平成 10 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(1999).
- 7) (財)化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(1982).
- 8) AOPWIN ver1.86, Syracuse Research Corporation.
- 9) S. Susarla, S. Masunaga and Y. Yonezawa., Chemosphere, **32**, 967 (1996).
- 10) 環境省環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(2001).
- 11) OECD, Harmonised integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. OECD Series on Testing and Assessment No. 33 (2001).
- 12) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 13) US NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (2001).
- 14) Finnegan, J.K. et al., Arch. Int. Pharmacodyn., **114**, 38-52 (1958).
- 15) Borzelleca, J.F. et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., **18**, 522-534 (1971).
- 16) IPCS, Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), **904** (1995).
- 17) Renner, G., Nguyen, P.T., Arch. Toxicol., **51**, 329-331 (1982).
- 18) Schumann, A.M., Borzelleca, J., Toxicol. Appl. Pharmacol., **44**, 523-529 (1978).
- 19) IPCS, Environmental Health Criteria, **41** (1984).
- 20) Safe Drinking Water Committee, Pentachloronitrobenzene, *In Drinking Water and Health*, pp. 673-681, US National Academy of Sciences (1977).
- 21) Moriya, M. et al., Mutation Res., **116**, 185-216 (1983).
- 22) Clarke, C.H., Mutation Res., **11**, 247-248 (1971).
- 23) Mohn, G., Arch. Toxikol., **28**, 93-104 (1971).
- 24) Rashid, K.A., Mumma, R.O., J. Environ. Sci. Health, **B21** (4), 319-334 (1986).
- 25) Ono, Y., Somiya, I., Kawaguchi, T., Wat. Sci. Tech., **26** (1/2), 61-69 (1992).
- 26) Myhr, B.C., Bowers, L.R., Caspary, W.J., Environ. Mutagen., **8** (suppl. 6), 58 (1986).
- 27) Galloway, S.M. et al., Environ. Mol. Mutagen., **10** (suppl. 10), 1-175 (1987).
- 28) Buselmaier, W. et al., Mutation Res., **21**, 25-26 (1973).
- 29) Jorgenson, T.A., Rushbrook, C.J., Newell, G.W., Toxicol. Appl. Pharmacol., **37** (1), 109 (1976).
- 30) Syracuse Research Corporation, Monograph on Human Exposure to Chemicals in the Workplace : Pentachloronitrobenzene, SRC-TR-84-1056 (1985).
- 31) Innes, J.R.M. et al., J. Natl. Cancer Inst., **42**, 1101-1114 (1969).

- 32) NTP, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Pentachloronitrobenzene (CAS No. 82-68-8) in B6C3F1 Mice (feed studies), NTP-TR No. 325 (1987).
- 33) Searle, C.E., Cancer Res., **26**, 12-17 (1966).
- 34) Courtney, K.D., Copeland, M.F., Robbins, A., Toxicol. Appl. Pharmacol., **35**, 239-256 (1976).
- 35) Kavlock, R.J., Short, R.D., Jr., Chernoff, N., Teratogen. Carcinogen. Mutagen., **7**, 7-16 (1987).
- 36) Jordan, R.L. et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., **33**, 222-230 (1975).
- 37) Khera, K.S., Villeneuve, D.C., Toxicol., **5**, 117-122 (1975).
- 38) 藤田邦彦, 鈴木弘子, 落合富士也, 臨床眼科, **30**, 419-423 (1976).
- 39) O'Malley, M.A., Rodriguez, P., Maibach, H.I., Contact Dermatitis, **32**, 61-63 (1995).
- 40) 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4版(1999).
- 41) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2000).
- 42) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **43**, 95-119 (2001).
- 43) Koegel, W. et al., Chemosphere, **8** (2), 89-95 (1979).
- 44) Ando, M., Hirano, S., Itoh, Y., Arch. Toxicol., **56**, 195-200 (1985).
- 45) Kuchar, E.J., Geenty, F.O., Griffith, W.P., and Thomas, R.J., J. Agric. Food Chem., **17**, 1237-1240 (1969).
- 46) IPCS, Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), **173** (1969).
- 47) Mueller, W.F. et al., Ecotoxicol. Environ. Safety, **2**, 437-445 (1978).
- 48) O'Grodnick, J.S. et al., Chemosphere, **10**, 67-72 (1981).
- 49) Koegel, W. et al., Chemosphere, **8**, 97-105 (1979).
- 50) Koegel, W., Muller, W.F., Coulston, F., and Korte, F., J. Agric. Food Chem., **27**, 1181-1185 (1979).

別添資料

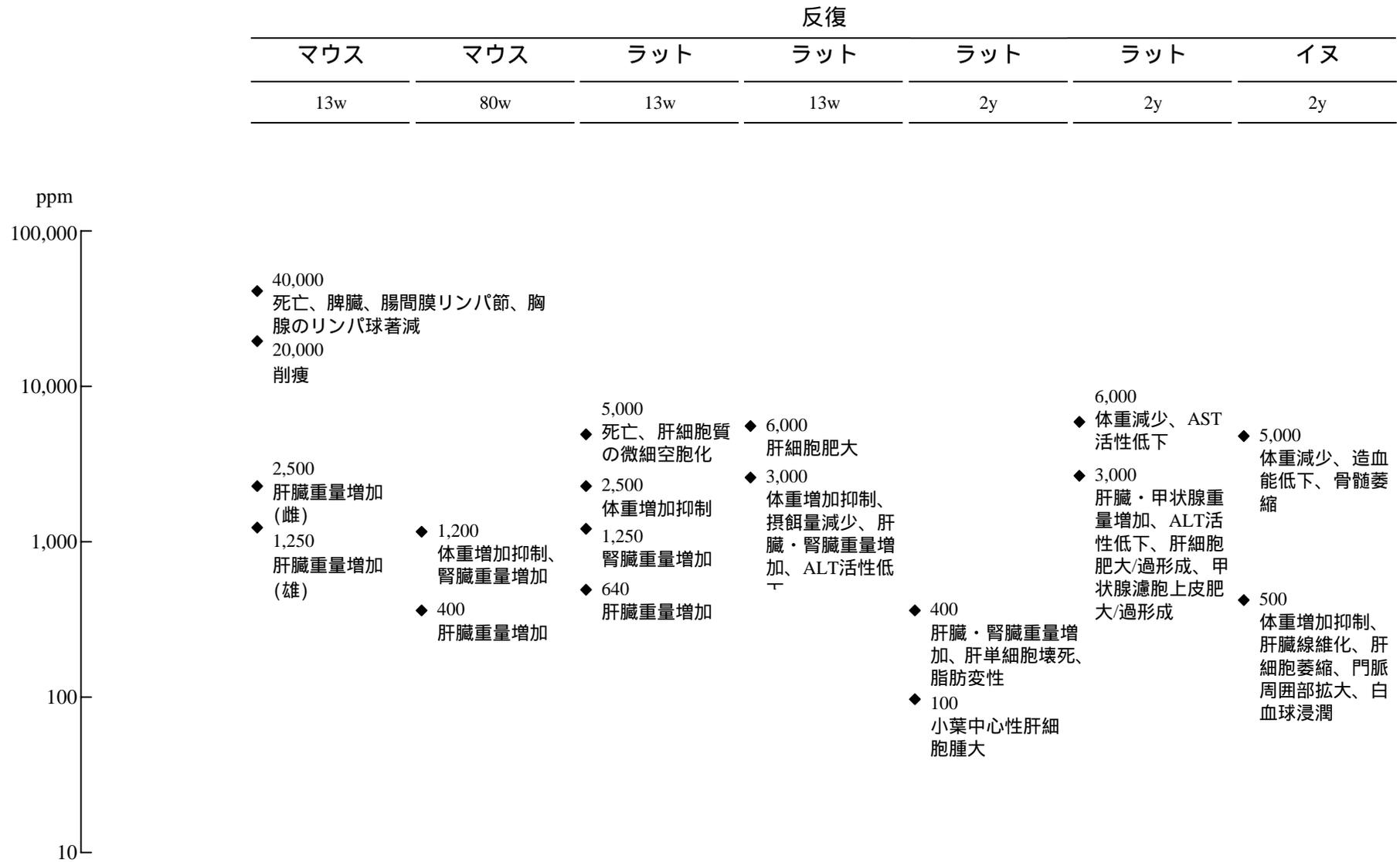
- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献
1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database system).

ほ乳動物毒性図（経口投与） - 1



ほ乳動物毒性図（経口投与） - 2

発がん		
マウス	マウス	ラット
80w	18month	2year



ほ乳動物毒性図（経口投与） - 3

生殖・発生

マウス	マウス	マウス	マウス	ラット	ウサギ
5d	10d		5d	10d	13d

mg/kg/day

