リスク評価書（案）

（有害性評価書部分）

２－クロロニトロベンゼン

（2-Chloronitrobenzene）

目　次

本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

別添１　有害性総合評価表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

別添２　有害性評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15

1　物理化学的性質

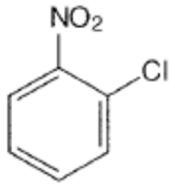
（1）化学物質の基本情報

名　　称：2-クロロニトロベンゼン

別　　名：2-クロロ-1-ニトロベンゼン、o-クロロニトロベンゼン、o-ニトロクロロベンゼン、1-クロロ-2-ニトロベンゼン

化 学 式：$C_6H_4ClNO_2$

構 造 式：



分 子 量：157.6

CAS 番号：88-73-3

化学物質による健康障害防止指針（がん原性指針）対象物質

強い変異原性が認められた化学物質 第 64 号

置換基の位置によって、3-クロロニトロベンゼン(m-クロロニトロベンゼン)、4-クロロニトロベンゼン (p-クロロニトロベンゼン)の 2 種の構造異性体がある。

（2）物理的化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、黄色～緑色の結晶

比重 (水＝1)：1.4

沸点：246℃

蒸気圧：0.6 kPa (20℃)

蒸気密度 (空気＝1)：5.4

融点：33℃

引火点 (C.C.)：124℃

発火点：487℃

爆発限界 (空気中)：1.15-13.1 vol%

溶解性 (水)：590 mg/L (20℃)

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow：2.24

換算係数：1 ppm＝6.45 mg/m^3 (25℃)

1 mg/m^3＝0.155 ppm(25℃)

（3）物理的化学的危険性

ア　火 災 危 険 性：可燃性。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。火災時に、刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ　爆 発 危 険 性：空気中で粒子が細かく拡散して、爆発性の混合気体を生じる。

ウ　物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ　化学的危険性：燃焼すると分解する。有毒で腐食性のフューム (窒素酸化物、塩素 (ICSC 0126 参照)、塩化水素 (ICSC 0163 参照)、ホスゲン (ICSC 0007 参照)を生じる。本物質は強酸化剤。可燃性物質や還元性物質と反応する。

（4）製造・輸入量、用途等

製造・輸入量：— (非公開) (2018 年度) (経産省 2019)

用途：アゾ染料中間体として、ファストイエローG ベース (o-クロロアニリン)、ファストオ

レンジ GR ベース (o-ニトロアニリン)、ファストスカーレット R ベース、ファストレッド BB ベース (o-アニシジン)、ファストレッド ITR ベース、o-フェネチジン、o-アミノフェノールなどの原料 (化工日 2020)

製造業者：情報なし (化工日 2020)

2　有害性評価の結果（別添１及び別添２参照）

（1）発がん性

○ 発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある。

根拠：　ヒトの報告はないが、マウス及びラットの 2 年間混餌投与で肝臓腫瘍の発生に有意な増加がみられた(Matsumoto 2006b)(JBRC 2006c) (JBRC 2006d)。

（各評価区分）

IARC：2B (IARC 2020)

産衛学会：2B (産衛 2019)

EU CLP：情報なし (EU CLIP) (2020/06/0606 検索)

NTP RoC 14th：情報なし (NTP 2016)

ACGIH：情報なし (ACGIH 2019)

DFG MAK：3B (MAK 20192019)

US EPA：情報なし(IRIS)(2020/06/5 検索)

閾値の有無：なし

根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関する情報なし

＜参考＞

NOAEL = 4 mg/kg 体重/日

根拠：　F344/DuCrlCrlj ラット (雌雄 50 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、80、400、2,000 ppm を含む飼料を 2 年間 (104 週間)与えた試験 (雄 4、19、99 mg/kg 体重/日、雌 4、22、117 mg/kg 体重/日)で、腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓 (肝細胞癌、肝細胞腺腫)と雌の腎臓 (腎細胞腺腫)にみられた。これらの腫瘍の発生増加が認められた濃度は、雄の 400 ppm、雌の 2,000 ppm であった。腎臓腫瘍の発生増加が認められた濃度は雌の 2,000 ppm であった。肝臓腫瘍の前癌病変である好酸性変異肝細胞巣が雄の 400 ppm、雌雄の 400 ppm 以上の群に、好塩基性変異肝細胞巣及び肝海綿状変性が雄の 400 ppm 群に、明細胞性変異肝細胞巣が雌の 2,000 ppm 群にみられた。腎臓腫瘍の前癌病変である尿細管異型過形成は雌の 2,000 ppm 群にみられた(Matsumoto 2006b)(JBRC 2006c)。

労働補正　週労働日数　7/5
不確実係数　UF = 100
根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10)
評価レベル = 0.05 ppm(0.34 mg/m^3)
計算式：4 mg/kg 体重/日×60 kg/10 m^3 ×7/5×1/100= 0.34 mg/m^3

（２）発がん性以外の有害性

〇急性毒性

致死性

ラット

吸入：LC_{50} ＝ 495 ppm (3,200 mg/m^3)
経口：LD_{50} ＝ 144 mg/kg 体重
経皮：LD_{50} ＝ 655 mg/kg 体重

マウス

経口：LD_{50} ＝ 135 mg/kg 体重

ウサギ

経口：LD_{50} ＝ 280 mg/kg 体重
経皮：LD_{50} ＝ 355 mg/kg 体重

健康影響

- ラット吸入ばく露中の中毒症状として、傾眠、チアノーゼ、角膜混濁、虚脱、赤褐色の鼻汁、頻呼吸が見られ、ばく露後の中毒症状として、蒼白、赤褐色の鼻汁、虚脱、傾眠、角膜混濁がみられた。全般的にチアノーゼの症状が最も重篤な兆候であった(SIDS 2001)。
- ラットに皮膚ばく露した報告で、中毒症状として、投与 18 時間後に活動の低下、呼吸困難、チアノーゼがみられた(SIDS 2001)。
- ラットに経口ばく露した報告で、中毒症状として、活動の低下、チアノーゼ、被毛の荒れ、鎮静、ナルコーシスがみられた(SIDS 2001)。
- 2-クロロニトロベンゼンと 4-クロロニトロベンゼンの混合物をばく露した労働者に、チアノーゼと衰弱、ヘモグロビンの減少がみられた(SIDS 2001)。

〇皮膚刺激性／腐食性：判断できない

根拠：

- ウサギ に無傷及び有傷耳介部皮膚に 500 mg/匹を 24 時間塗布した皮膚刺激性試験において、24 時間で軽度の紅斑がみられたが、48 時間後には観察されなかった。
- ラット急性経皮毒性試験で LD_{50} が 655 (雄)-1,320 (雌) mg/kg 体重であった試験において、皮膚刺激はみられなかった。

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：軽度刺激性

根拠：　ヒトで眼を軽度に刺激する。ウサギ (6 匹、系統及び性別不明)に 100 mg/匹の 2-クロロニトロベンゼンを適用した眼刺激性試験において、1 時間後ではウサギ 6 匹中 6 匹の眼に軽度の結膜充血 (スコア 1-2)があったが、7 時間後には 6 匹中 2 匹の眼に (スコア 1)、24 時間後には何の刺激も観察されなかった。

○皮膚感作性：判断できない

根拠：　モルモット (10 匹、性別不明)の剃毛した背部皮膚に 1%を 5 日間連続して感作誘導を行い、7 日目に同溶液で惹起を行ったが 、皮膚反応は観察されなかった。さらに同じ個体を 22 日目に 10%で感作し、0.5 mg/kg 体重をフロイントアジュバント 0.2 mL とともに後肢に注射した。6 日後、剃毛した未処置皮膚に 10%溶液 1 滴で惹起し、50%が陽性反応を示した。SIDS は、試験方法が現在使われていないこと、記述が不十分であることから、この結果から 2-クロロニトロベンゼンの感作性は判断できないとしている。

○呼吸器感作性： 判断できない

根拠：　ラットに 5 ヶ月間吸入曝露させた試験で感作性は陽性との報告があるが、SIDS は試験の詳細は不明であるとし、この報告から 2-クロロニトロベンゼンの感作性は判断できないとしている。

○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

LOAEL 1.1 ppm　(7 mg/m^3)

根拠：　F344/N ラット (雌雄各 10 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、雌雄に明確な毒性徴候、死亡動物は見られず、体重増加量は対照群と比べて差はなかった。雄では脾臓の絶対・相対重量の増加が 18 ppm で、右腎臓の相対重量の増加が 9 ppm から、肝臓には絶対重量の増加が 1.1 ppm から、相対重量の増加は 2.3 ppm から認められた。又、肺の絶対・相対重量の減少が 18 ppm でみられた。18 ppm の 2 匹では脾臓の暗色化が観察された。病理組織検査の結果、4.5 ppm から腎尿細管に色素沈着、1.1 ppm から再生腎尿細管が観察された。肝臓には細胞質の好塩基性変化が 9 ppm からみられ、脾臓にはうっ血が全てのばく露群にみられ、用量依存的に増強した。雌では脾臓の絶対・相対重量の増加が 4.5 ppm から、右腎臓の絶対・相対重量の増加が 18 ppm で、肝臓には絶対重量の増加が 2.3 ppm から、相対重量の増加は 4.5 ppm から認められた。18 ppm の 1 匹では脾臓の暗色化が観察された。病理組織検査の結果、腎尿細管の色素沈着と肝細胞細胞質の好塩基性変化が 9 ppm からみられた。脾臓のうっ血は全てのばく露群にみられ、用量依存的に増加した。鼻腔呼吸上皮の過形成が雌雄の全てのばく露群にみられ、毒性影響と判断された。この試験では血液・生化学検査のために各ばく露群に雌雄各 10 匹の動物を追加ばく露し、

1 日 (メトヘモグロビン検査のみ)、4 日、23 日にも検査した。その結果、1.1 ppm から用量依存的なメトヘモグロビン増加、赤血球への酸化的損傷、網状赤血球数の増加がみられた。18 ppm において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値の減少と白血球数の増加がみられた。血清中のソルビトール脱水素酵素 (SDH)及び ALT の上昇と ALP の減少が雌雄様々な用量と時点でみられた(NTP TR33 1993)。

不確実係数　UF = 100
根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL への変換 (10)
ばく露時間補正：6/8
評価レベル = 0.0083 ppm (0.053 mg/m3)
計算式：1.1 ppm × 1/100 × 6/8 = 0.0083 ppm (0.053 mg/m^3)

○生殖毒性：判断できない
根拠：　13 週間の吸入ばく露試験で、雄の生殖器に対する影響がみられたが、一般毒性影響がみられる濃度であった。又、妊娠動物への経口投与では母体毒性がみられない用量ではあったが、骨格変異の増加がみられただけであった。以上のことから生殖毒性があるとは判断はできない。

○遺伝毒性：　あり
根拠：　*In vitro* において、2-クロロニトロベンゼンは細菌を用いた復帰突然変異試験は複数の結果が陽性であり、*in vivo* においては単鎖 DNA 切断試験で陽性がみられた。

生殖細胞変異原性：判断できない
根拠：　2-クロロニトロベンゼンのヒトでの報告及び動物の生殖細胞を用いた *in vivo* 試験の報告はない。マウスの肝及び腎を用いた単鎖 DNA 切断試験は陽性であった。*In vitro* では、細菌を用いた復帰突然変異試験は一部に陰性があるが陽性、umu 試験及び SOS クロモ試験は陰性であった。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び哺乳類培養細胞を用いた HPRT 試験は陰性、哺乳類培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験は、陽性と陰性が報告されている。以上から、2-クロロニトロベンゼンの生殖細胞変異原性‘を判断する十分な試験データはない。

○神経毒性：調査した範囲で情報無し

○許容濃度等
ACGIH TLV-TWA：設定なし (ACGIH 2019)
日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2019)
DFG MAK：設定なし、H (1991：設定年) (MAK 2019)

NIOSH REL：設定なし (NIOSH 2018)
OSHA PEL：設定なし (OSHA) (2020/06/111 検索)
UK WEL：設定なし (UK/HSE 2020)
OARS WEELWEEL：設定なし (OARSOARS) (2020/06/06 検索)

（３）評価値

〇一次評価値： なし

根拠： 発がん性を示す可能性があり、遺伝毒性があり、閾値がない場合で、生涯過剰発がん発生率 1×10^{-4} レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。また、反復投与毒性の動物実験から導き出された無毒性量（LOAEL）から、不確実係数を考慮して算定した評価レベルは、二次評価値の十分の一以上となることから、一次評価値はなしとした。

※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

〇二次評価値：0.0083 ppm (0.053 mg/m^3)

根拠： 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）はばく露限界値（TLV）の提案を行っておらず、また日本産業衛生学会による許容濃度の勧告も出されていない。また、米国の REL やドイツの MAK 等の外国機関においても職場環境に関する濃度基準が定められていない。さらに、一般環境に関する濃度基準も設定されていない。

このため、発がん性以外の毒性試験（反復投与毒性試験）から、得られた最小毒性量（LOAEL）から、不確実係数を考慮して算定した評価レベルを二次評価値として採用した。

※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

※参考（検討会終了後に削除）
構造的に類似した化学物質で、有害性等の性質も類似している物質（位置異性体）であるパラーニトロクロロベンゼンの、日本産業衛生学会の許容濃度は、0.1 ppm（0.64 mg/m^3）である。

229

別添１　有害性総合評価表

物質名：2-クロロニトロベンゼン

有害性の種類	評　価　結　果
ア　急性毒性	致死性 ラット 吸入：LC_{50} ＝ 495 ppm (3,200 mg/m^3) 経口：LD_{50} ＝ 144 mg/kg 体重 経皮：LD_{50} ＝ 655 mg/kg 体重 マウス 経口：LD_{50} ＝ 135 mg/kg 体重 ウサギ 経口：LD_{50} ＝ 280 mg/kg 体重 経皮：LD_{50} ＝ 355 mg/kg 体重 健康影響 ・ラット吸入ばく露中の中毒症状として、傾眠、チアノーゼ、角膜混濁、虚脱、赤褐色の鼻汁、頻呼吸が見られ、ばく露後の中毒症状として、蒼白、赤褐色の鼻汁、虚脱、傾眠、角膜混濁がみられた。全般的にチアノーゼの症状が最も重篤な兆候であった。 ・ラットに皮膚ばく露した報告で、中毒症状として、投与 18 時間後に活動の低下、呼吸困難、チアノーゼがみられた。 ・ラットに経口ばく露した報告で、中毒症状として、活動の低下、チアノーゼ、被毛の荒れ、鎮静、ナルコーシスがみられた。 ・2-クロロニトロベンゼンと 4-クロロニトロベンゼンの混合物をばく露した労働者に、チアノーゼと衰弱、ヘモグロビンの減少がみられた。
イ　刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：判断できない 根拠：ウサギ に無傷及び有傷耳介部皮膚に 500 mg/匹を 24 時間塗布した皮膚刺激性試験において、24 時間で軽度の紅斑がみられたが、48 時間後には観察されなかった。 ・ラット急性経皮毒性試験で LD_{50} が 655 (雄)-1,320 (雌) mg/kg 体重であった試験において、皮膚刺激はみられなかった。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度刺激性 根拠：ヒトで眼を軽度に刺激する。ウサギ (6 匹、系統及び性別不明)に 100 mg/匹の 2-クロロニトロベンゼンを適用した眼刺激性試験において、1 時間後ではウサギ 6 匹中 6 匹の眼に軽度の結膜充血 (スコア 1-2)があったが、7 時間後には 6 匹中 2 匹の眼に (スコア 1)、24 時間後には

有害性の種類	評　価　結　果
	何の刺激も観察されなかった。
ウ 感作性	皮膚感作性：判断できない 根拠：モルモット (10 匹、性別不明)の剃毛した背部皮膚に 1%を 5 日間連続して感作誘導を行い、7 日目に同溶液で惹起を行ったが 、皮膚反応は観察されなかった。さらに同じ個体を 22 日目に 10%で感作し、0.5 mg/kg 体重をフロイントアジュバント 0.2 mL とともに後肢に注射した。6 日後、剃毛した未処置皮膚に 10%溶液 1 滴で惹起し、50%が陽性反応を示した。SIDS は、試験方法が現在使われていないこと、記述が不十分であることから、この結果から 2-クロロニトロベンゼンの感作性は判断できないとしている。 呼吸器感作性：判断できない 根拠：ラットに 5 ヶ月間吸入曝露させた試験で感作性は陽性との報告があるが、SIDS は試験の詳細は不明であるとし、この報告から 2-クロロニトロベンゼンの感作性は判断できないとしている。
エ 反復投与毒性 (生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	LOAEL 1.1 ppm 根拠：F344/N ラット (雌雄各 10 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、雌雄に明確な毒性徴候、死亡動物は見られず、体重増加量は対照群と比べて差はなかった。雄では脾臓の絶対・相対重量の増加が 18 ppm で、右腎臓の相対重量の増加が 9 ppm から、肝臓には絶対重量の増加が 1.1 ppm から、相対重量の増加は 2.3 ppm から認められた。又、肺の絶対・相対重量の減少が 18 ppm でみられた。18 ppm の 2 匹では脾臓の暗色化が観察された。病理組織検査の結果、4.5 ppm から腎尿細管に色素沈着、1.1 ppm から再生腎尿細管が観察された。肝臓には細胞質の好塩基性変化が 9 ppm からみられ、脾臓にはうっ血が全てのばく露群にみられ、用量依存的に増強した。雌では脾臓の絶対・相対重量の増加が 4.5 ppm から、右腎臓の絶対・相対重量の増加が 18 ppm で、肝臓には絶対重量の増加が 2.3 ppm から、相対重量の増加は 4.5 ppm から認められた。18 ppm の 1 匹では脾臓の暗色化が観察された。病理組織検査の結果、腎尿細管の色素沈着と肝細胞細胞質の好塩基性変化が 9 ppm からみられた。脾臓のうっ血は全てのばく露群にみられ、用量依存的に増加した。鼻腔呼吸上皮の過形成が雌雄の全てのばく露群にみられ、毒性影響と判断された。この試験では血液・生化学検査のために各ばく露群に雌雄各 10 匹の動物を追加ばく露し、1 日 (メトヘモグロビン検査のみ)、4 日、23 日に

有害性の種類	評　価　結　果
	も検査した。その結果、1.1 ppm から用量依存的なメトヘモグロビン増加、赤血球への酸化的損傷、網状赤血球数の増加がみられた。18 ppm において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値の減少と白血球数の増加がみられた。血清中のソルビトール脱水素酵素 (SDH)及び ALT の上昇と ALP の減少が雌雄様々な用量と時点でみられた。 不確実係数　UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL への変換 (10) ばく露時間補正：6/8 評価レベル = 0.0083 ppm (0.053 mg/m^3) 計算式：1.1 ppm×1/100×6/8=0.0083 ppm (0.053 mg/m^3) ＜参考＞ LOAEL = 4 mg/kg 体重/日 根拠：F344/DuCrlCrlj ラットを用いた 2-クロロニトロベンゼン混餌経口投与による 2 年間の混餌投与試験を実施した。投与濃度は、雌雄とも 80、400 及び 2,000 ppm(雄 4、19、99 mg/kg 体重/日、雌 4、22、117 mg/kg 体重/日に相当)とした。雄の 2,000 ppm 群は、53 週より動物の死亡がみられ、103 週までに全動物が死亡した。その死因は非腫瘍性病変である慢性腎症であり、雄の投与濃度 2,000 ppm は最大耐量 (MTD)を超えていると考えられた。80 ppm 群と 400 ppm 群の生存率は、対照群とほぼ同様であった。雌の各投与群の生存率は対照群とほぼ同様であった。体重は、雌雄とも 2,000 ppm 群では投与期間を通して低値を示し、雄の 2,000 ppm 群は対照群と比較して、34 週で 89%に低下した。雌の 2,000 ppm 群は対照群と比較して、最終計測週の 104 週で 82%に低下した。雄の 400 ppm 群でも投与期間終期に低値を示した。一般状態の観察では、雌雄とも 2-クロロニトロベンゼンの代謝物と考えられる黄色尿が 2,000 ppm 群の全動物に全投与期間を通してみられた。摂餌量は、雄の 2,000 ppm 群で投与期間初期と終期に低値が認められた。その他の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓 (肝細胞癌、肝細胞腺腫)と雌の腎臓 (腎細胞腺腫)にみられた。これら肝臓 の腫瘍の発生増加が認められた濃度は、雄の 400 ppm、雌の 2,000 ppm であった。腎臓腫瘍の発生増加が認められた濃度は雌の 2,000 ppm であった。肝臓腫瘍の前癌病変である好酸性変異肝細胞巣が雌雄の 400 ppm 群に、好塩基性変異肝細胞巣及び肝海綿状変性が雄の 400 ppm 群に、明細胞性変異肝細胞巣が雌の 2,000 ppm 群にみられた。腎臓腫瘍の前癌病変である尿細管異型過形成は雌の 2,000 ppm

有害性の種類	評　価　結　果
	群にみられた。なお、雄の 2,000 ppm 群には、腎細胞癌の発生があった。腫瘍以外の影響は、雌雄の腎臓、脾臓及び雌の肝臓に影響がみられた。雌雄とも慢性腎症が全ての投与群で投与濃度に依存して病変の程度が増強し、近位尿細管上皮への褐色色素沈着、腎盂尿路上皮の過形成が増加した。脾臓では雌雄ともヘモジデリン沈着、うっ血、血管拡張と被膜の増生が認められた。雌の肝臓では小葉中心性水腫様変性、肝細胞への褐色色素沈着が認められた。 労働補正　週労働日数 7/5 不確実係数　UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL(10) 評価レベル = 0.054 ppm (0.34 mg/m^3) 計算式：4 mg/kg 体重/日×60 kg/10 m^3 ×7/5×1/100= 0.34 mg/m^3
オ 生殖毒性	生殖毒性：判断できない 根拠：13 週間の吸入ばく露試験で、雄の生殖器に対する影響がみられたが、一般毒性影響がみられる濃度であった。又、妊娠動物への経口投与では母体毒性がみられない用量ではあったが、骨格変異の増加がみられただけであった。以上のことから生殖毒性があるとは判断はできない。 ＜参考＞ NOAEL = 25 mg/kg 体重/日 根拠：SD ラット雌 (25 匹/群)の妊娠 6～15 日まで 2-クロロニトロベンゼン 0、25、75、150 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、発生毒性試験が実施された。75 mg/kg 群の母動物において、妊娠 6-10 日に軽微な体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。又、早期胚吸収、着床後胚損失率のわずかな上昇がみられたが、着床後胚損失率については対照群の値が背景データよりもかなり低いための結果であった。25 mg/kg 群では母動物に毒性はみられず、胎児重量も対照群と差はなかった。奇形の発生に対照群との差はなかったが、変異の発現率の増加がみられ、25 及び 75 mg/kg 群においては第 7 頸肋骨 (75 mg/kg 群で有意な増加)及び第 1 痕跡腰肋骨、25 mg/kg 群においては第 13 片側の完全肋骨や痕跡肋骨がみられた。 不確実係数　UF = 10 根拠：種差 (10)

有害性の種類	評　価　結　果
	評価レベル ＝2.33 ppm(15 mg/m^3) 計算式：25 mg/kg×60kg/10m^3×1/10 = 15 mg/m^3
カ　遺伝毒性	遺伝毒性：あり 根拠：*In vitro* において、2-クロロニトロベンゼンは細菌を用いた復帰突然変異試験は複数の結果が陽性であり、*in vivo* においては単鎖 DNA 切断試験で陽性がみられた。 生殖細胞変異原性：情報がない。 根拠：2-クロロニトロベンゼンのヒトでの報告及び動物の生殖細胞を用いた *in vivo* 試験の報告はない。マウスの肝及び腎を用いた単鎖 DNA 切断試験は陽性であった。*In vitro* では、細菌を用いた復帰突然変異試験は一部に陰性があるが陽性、umu 試験及び SOS クロモ試験は陰性であった。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び哺乳類培養細胞を用いた HPRT 試験は陰性、哺乳類培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験は、陽性と陰性が報告されている。以上から、2-クロロニトロベンゼンの生殖細胞変異原性‘を判断する十分な試験データはない。
キ　発がん性	発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある。 根拠：ヒトの報告はないが、マウス及びラットの 2 年間混餌投与で肝臓腫瘍の発生に有意な増加がみられた。遺伝毒性は陽性であった。 閾値の有無：なし 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。 閾値なしの場合 ユニットリスクに関する情報なし ＜参考＞ 閾値ありの場合 NOAEL = 4 mg/kg 体重/日 根拠：F344/DuCrlCrlj ラット (雌雄 50 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、80、400、2,000 ppm を含む飼料を 2 年間 (104 週間)与えた試験 (雄 4、19、99 mg/kg 体重/日、雌 4、22、117 mg/kg 体重/日)で、腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓 (肝細胞癌、肝細胞腺腫)と雌の腎臓 (腎細胞腺腫)にみられた。これらの腫瘍の発生増加が認められた濃度は、雄の 400 ppm、雌の 2,000 ppm であった。腎臓腫瘍の発生増加が認められ

有害性の種類	評　価　結　果
	た濃度は雌の 2,000 ppm であった。肝臓腫瘍の前癌病変である好酸性変異肝細胞巣が雄の 400 ppm、雌雄の 400 ppm 以上の群に、好塩基性変異肝細胞巣及び肝海綿状変性が雄の 400 ppm 群に、明細胞性変異肝細胞巣が雌の 2,000 ppm 群にみられた。腎臓腫瘍の前癌病変である尿細管異型過形成は雌の 2,000 ppm 群にみられた。 <u>労働補正　週労働日数　7/5</u> 不確実係数　UF = 100 根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10) 評価レベル = 0.05 ppm(0.34 mg/m^3) 計算式：4 mg/kg 体重/日×60 kg/10 m^3 ×7/5×1/100= 0.34 mg/m^3
ク　神経毒性	神経毒性：報告なし
ケ　許容濃度の設定	ACGIH　TLV-TWA：設定なし 日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：設定なし (H, 1991 年) NIOSH REL：設定なし OSHA PEL：設定なし UK WEL：設定なし OARS WEELWEEL: 設定なし

1　　最終改訂日：令和２年 10 月 30 日

別添２：有害性評価書

物質名：2-クロロニトロベンゼン

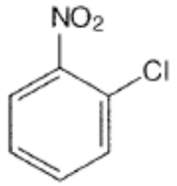
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2002) (IARC 1996)

名　　称：2-クロロニトロベンゼン

別　　名：2-クロロ-1-ニトロベンゼン、o-クロロニトロベンゼン、o-ニトロクロロベンゼン、1-クロロ-2-ニトロベンゼン、2-Chloronitrobenzene

化 学 式：$C_6H_4ClNO_2$

構 造 式：



分 子 量：157.6

CAS 番号：88-73-3

がん原性に係る指針対象物質第 21 号

強い変異原性が認められた化学物質 第 64 号

置換基の位置によって、3-クロロニトロベンゼン(m-クロロニトロベンゼン)、4-クロロニトロベンゼン (p-クロロニトロベンゼン)の 2 種の構造異性体がある。

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2002) (IARC 1996)

外観：特徴的な臭気のある、黄色～緑色の結晶

比重 (水＝1)：1.4

沸点：246℃

蒸気圧：0.6 kPa (20℃)

蒸気密度 (空気＝1)：5.4

融点：33℃

引火点 (C.C.)：124℃

発火点：487℃

爆発限界 (空気中)：1.15-13.1 vol%

溶解性 (水)：590 mg/L (20℃)

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow：2.24

換算係数：1 ppm＝6.45 mg/m^3 (25℃)

1 mg/m^3＝0.155 ppm(25℃)

(2) 物理的化学的危険性 (ICSC 2002)

ア　火 災 危 険 性：可燃性。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。火災時に、刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ　爆 発 危 険 性：空気中で粒子が細かく拡散して、爆発性の混合気体を生じる。

ウ　物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ　化学的危険性：燃焼すると分解する。有毒で腐食性のフューム (窒素酸化物、塩素 (ICSC 0126 参照)、塩化水素 (ICSC 0163 参照)、ホスゲン (ICSC 0007 参照)を生

じる。本物質は強酸化剤。可燃性物質や還元性物質と反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途

製造・輸入量：— (非公開) (2018 年度) (経産省 2019)

用途：アゾ染料中間体として、ファストイエローG ベース (o-クロロアニリン)、ファストオレンジ GR ベース (o-ニトロアニリン)、ファストスカーレット R ベース、ファストレッド BB ベース (o-アニシジン)、ファストレッド ITR ベース、o-フェネチジン、o-アミノフェノールなどの原料 (化工日 2020)

製造業者：情報なし (化工日 2020)

4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

吸収・分布・排泄 (SIDS 2001) (IARC 1996) (MAK 1992)

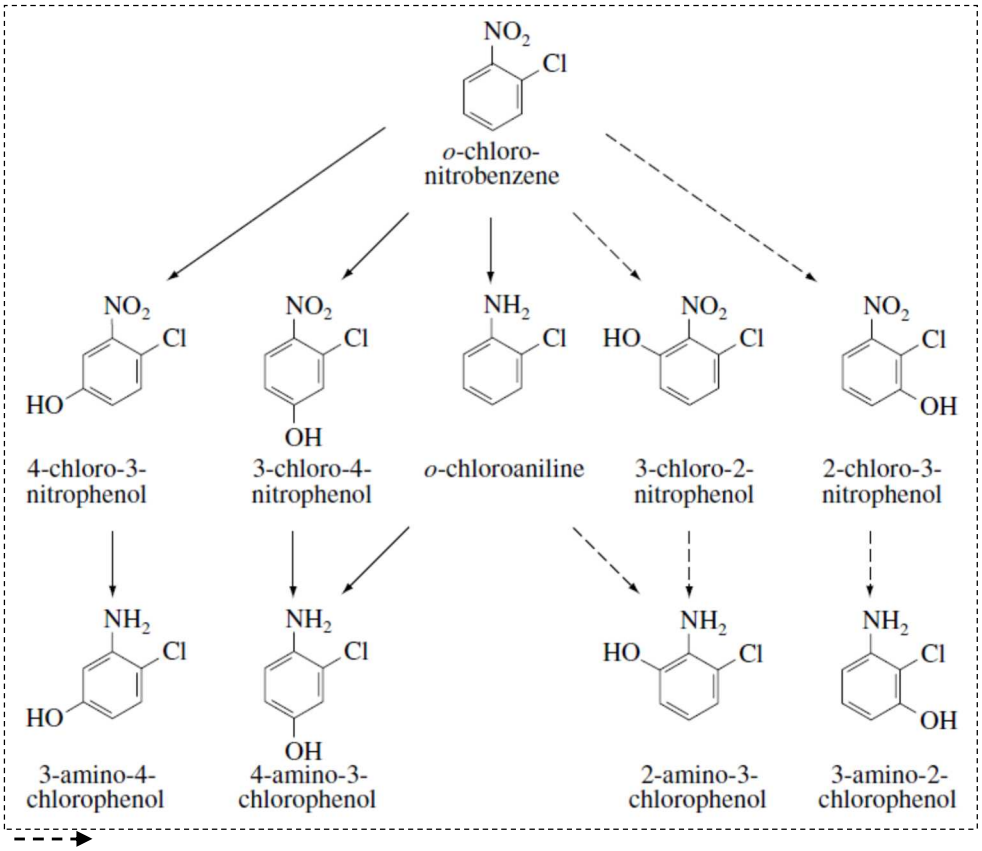
・ラットに経口投与した試験では、80%が吸収された。開放系の皮膚への適用では少なくとも 40%が吸収された。

・ウサギに 100 mg/kg 体重の 2-クロロニトロベンゼンを経口投与した実験で、投与量の 42%がグルクロン酸抱合体として、24%が硫酸抱合体、7%がメルカプツール酸抱合体、9%が遊離の 2-クロロアニリンとして尿中に排泄され、0.3%が 2-クロロアニリンとして糞中に検出された。投与 48 時間後には排泄が完了した。

・成熟及び老齢ラットに 2-クロロニトロベンゼン 65 mg/kg を 11 日間連日 (強制)経口投与した試験で、1，5 及び 9 日に ^{14}C 標識体を投与、各投与の 96 時間後に尿中及び糞中の ^{14}C を測定した。成熟ラットでは 71-74%が尿中に 20-27%が糞中に排泄され、排泄率は投与期間とともに増加した。老齢ラットでは 1 回目の投与後の排泄率が最も高く (85%)、投与期間による増加はみられなかった。9 日目の投与 72 時間後の体内残存率は成熟ラットで 5%、老齢ラットで 8%となり、肝臓及び腎臓で高かった。

代謝 (SIDS 2001)

・2-クロロニトロベンゼンの体内の主要な代謝経路は、ニトロ基からアミノ基への還元とベンゼン環の水酸化である。2-クロロアニリンとは別に 2-クロロニトロフェノール及び 2-クロロアミノフェノールが生成され、グルクロン酸あるいは硫酸抱合体として排泄される。2-クロロアニリンは非抱合体として尿中及び糞中に検出される。ニトロ基からアミノ基への還元の過程で、反応性の高い中間体であるヒドロキシルアミン化合物の産生がラット及び *in vitro* で検出されている (下図)。



：微量しか生成されない

図 ウサギに 2-クロロニトロベンゼン経口投与後の尿中代謝物 (MAK 1992)

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

・実験動物に対する 2-クロロニトロベンゼンの急性毒性試験結果を以下にまとめる (MAK 1991) (SIDS 2001) (HSDB 2008)。

	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC_{50}	495 ppm(3,200 mg/m^3) (4h) (雄)	——	—
経口、LD_{50}	144 mg/kg 体重 (雄) 270 mg/kg 体重 (雄) 560 mg/kg 体重 (雌雄) 219 (雄)-457 (雌) mg/kg 体重 251 (雄)-263 (雌) mg/kg 体重 510 mg/kg 体重	135 mg/kg 体重 140 mg/kg 体重 340 mg/kg 体重	280 mg/kg 体重
経皮、LD_{50}	655 (雄)-1,320 (雌) mg/kg 体重 1,796 mg/kg 体重 (雌)	—	>79.4 mg/kg 体重 450 mg/kg 体重 355 (雌)-445 (雄) mg/kg 体重

健康影響

・ラットに吸入ばく露中の中毒症状として、傾眠、チアノーゼ、角膜混濁、虚脱、赤褐色の鼻汁、頻呼吸が見られ、ばく露後の中毒症状として、蒼白、赤褐色の鼻汁、虚脱、傾眠、角膜混濁がみられた。全般的にチアノーゼの症状が最も重篤な兆候であった (SIDS 2001)。

・ラットに皮膚ばく露した報告で、中毒症状として、投与 18 時間後に活動低下、呼吸困難、チアノーゼがみられた (SIDS 2001)。
・ラットに経口ばく露した報告で、中毒症状として、活動低下、チアノーゼ、被毛の荒れ、鎮静、ナルコーシスがみられた (SIDS 2001)。

イ　刺激性及び腐食性

・ラット急性経皮毒性試験で LD_{50} が 655 (雄)-1,320 (雌) mg/kg 体重であった試験において、皮膚刺激はみられなかった (SIDS 2001)。
・ウサギ (6 匹、系統及び性別不明)に 100 mg/匹の 2-クロロニトロベンゼンを適用した眼刺激性試験において、1 時間後ではウサギ 6 匹中 6 匹の眼に軽度の結膜充血 (スコア 1-2)があったが、7 時間後には 6 匹中 2 匹の眼に (スコア 1)、24 時間後には何の刺激も観察されなかった (SIDS 2001)。
・ウサギ (6 匹、系統及び性別不明)の無傷及び有傷耳介部皮膚に 500 mg/匹の 2-クロロニトロベンゼンを 24 時間塗布した皮膚刺激性試験において、24 時間ではウサギ 6 匹中 4 匹に軽度の紅斑 (スコア 1)がみられたが、48 時間後には観察されなかった (SIDS 2001)。
・ウサギ (2 匹、系統及び性別不明)に 50 mg/匹の 2-クロロニトロベンゼンを適用した眼刺激性試験において、1 匹の眼に軽度の発赤 (スコア 1)が観察されたが 24 時間以内に消失し 7 日後には角膜に何の刺激の痕跡も観察されなかった (SIDS 2001)。
・腐食性について、調査した範囲内では、報告はない。

ウ　感作性

・モルモット (10 匹、性別不明)の剃毛した背部皮膚に 1%の 2-クロロニトロベンゼン/アセトン溶液で 5 日間連続して感作誘導を行い、7 日目に同溶液で惹起を行ったが (改変 Draize 試験)、皮膚反応は観察されなかった。そこで、同じモルモット (10 匹)を 22 日目に 10%の 2-クロロニトロベンゼン/アセトン溶液で感作し、2-クロロニトロベンゼン 0.5 mg/kg 体重をフロイントアジュバント 0.2 mL とともに後肢に注射した。6 日後、剃毛した未処置皮膚に 2-クロロニトロベンゼンの 10%溶液 1 滴で惹起した (改変フロイント完全アジュバント試験)。著者は、モルモットの 50%が陽性反応を示したと報告した。SIDS は、試験方法が現在使われていないこと、記述が不十分であることから、この結果から 2-クロロニトロベンゼンの感作性は判断できないとしている (SIDS 2001)。
・上記と同じ著者らにより、ラットに 2-クロロニトロベンゼン 0.008 mg/m^3 を 5 ヶ月間吸入ばく露させた試験で感作性は陽性との報告があるが、SIDS は試験の詳細は不明であるとし、この報告から 2-クロロニトロベンゼンの感作性は判断できないとしている (SIDS 2001)。

エ　反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

<u>吸入ばく露</u>

・F344/N ラット (雌雄各 5 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、2 週間、吸入ばく露した試験の

雌雄で、死亡動物、体重増加抑制は見られなかった。用量依存的な肝重量の増加、18 ppm群で脱水症状、鼻汁、排尿減少、排便減少、脾重量の増加、肝及び脾でのヘモジデリン沈着がみられた。SIDS は本試験からは NOAEL は判定できず、LOAEL を 1.1 ppm(7 mg/m^3)としている (NTP TR33 1993) (SIDS 2001)。

・F344/N ラット (雌雄各 10 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、雌雄に明確な毒性徴候、死亡動物は見られず、体重増加量は対照群と比べて差はなかった。雄では脾臓の絶対・相対重量の増加が 18 ppm で、右腎臓の相対重量の増加が 9 ppm から、肝臓には絶対重量の増加が 1.1 ppm から、相対重量の増加は 2.3 ppm から認められた。又、肺の絶対・相対重量の減少が 18 ppm でみられた。18 ppm の 2 匹では脾臓の暗色化が観察された。病理組織検査の結果、4.5 ppm から腎尿細管に色素沈着、1.1 ppm から再生腎尿細管が観察された。肝臓には細胞質の好塩基性変化が 9 ppm からみられ、脾臓にはうっ血が全てのばく露群にみられ、用量依存的に増強した。雌では脾臓の絶対・相対重量の増加が 4.5 ppm から、右腎臓の絶対・相対重量の増加が 18 ppm で、肝臓には絶対重量の増加が 2.3 ppm から、相対重量の増加は 4.5 ppm から認められた。18 ppm の 1 匹では脾臓の暗色化が観察された。病理組織検査の結果、腎尿細管の色素沈着と肝細胞細胞質の好塩基性変化が 9 ppm からみられた。脾臓のうっ血は全てのばく露群にみられ、用量依存的に増加した。鼻腔呼吸上皮の過形成が雌雄の全てのばく露群にみられ、毒性影響と判断された。この試験では血液・生化学検査のために各ばく露群に雌雄各 10 匹の動物を追加ばく露し、1 日 (メトヘモグロビン検査のみ)、4 日、23 日にも検査した。その結果、1.1 ppm から用量依存的なメトヘモグロビン増加、赤血球への酸化的損傷、網状赤血球数の増加がみられた。18 ppm において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値の減少と白血球数の増加がみられた。血清中のソルビトール脱水素酵素 (SDH)及び ALT の上昇と ALP の減少が雌雄様々な用量と時点でみられた。SIDS は本試験からは NOAEL は判定できず、LOAEL を 1.1 ppm(7 mg/m^3)としている (NTP TR33 1993) (SIDS 2001)。

・SD ラット (雌雄各 15 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、10、30、60 mg/m^3 (0、1.55、4.65、9.3 ppm)を 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入ばく露した試験で、死亡動物、体重変化は見られなかった。脾の病理組織学的変化としてはヘモジデローシス (血鉄症)の増加がみられた。10 mg/m^3 群の雄で肝相対重量の増加が見られ、30、60 mg/m^3 群で肝、腎及び脾重量の増加、メトヘモグロンの増加、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少がみられた。SIDS は LOAEL を 10 mg/m^3 としている (SIDS 2001)。

・B6C3F1 マウス (雌雄各 5 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入ばく露した試験で、体重増加抑制は見られなかった。18 ppm において、1 匹の雄が死亡した。18 ppm において、雌雄全個体に脾と腎重量の増加が見られ、その腎には炎症による凝固壊死、脾にはヘモジデリン沈着(特に 18 ppm 群の雄で造血細胞の増殖、造血活性の増加)、4.5 ppm 以上の群の雌で高頻度かつ重度の造血活性の増加がみられ、SIDS はこれら所見を根拠に NOAEL を 2.3 ppm(14.7 mg/m^3)としている (NTP TR33 1993) (SIDS 2001)。

・B6C3F1 マウス (雌雄各 10 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、

7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3)に 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、明確な毒性兆候や体重変化は見られなかった。18 ppm において、2 匹の雄に死亡がみられた。雄では右腎臓の絶対・相対重量の増加が 2.3 ppm から、肝臓の相対重量の増加が 2.3 ppm から、絶対重量の増加が 9 ppm からみられた。雌では右腎臓の絶対重量の増加が 2.3 ppm から、肝臓の絶対重量の増加は 1.1 ppm から、相対重量の増加は 9 ppm から認められた。肉眼所見として 18 ppm で雄の 6 匹と雌の 1 匹に肝臓の淡色化がみられ、雌の脾臓には 9 ppm では 3 匹、18 ppm では 4 匹に肥大がみられた。病理組織検査の結果、9 ppm 以上の雄の肝臓には肝細胞の壊死、巨細胞化、鉱質沈着及び慢性炎症がみられ、雌雄の脾臓に髄外造血亢進があり、特に雌の 9 ppm 以上で顕著であった。組織学的病変を根拠に NOAEL を 4.5 ppm(28.8 mg/m^3)としている (NTP TR33 1993) (SIDS 2001)。

<u>経口投与/経皮投与/その他の経路等</u>

・2 -クロロニトロベンゼンの F344/DuCrj ラット (雌雄各 10 匹/群)を用いた経口投与による 13 週間試験を実施した。投与は 2 -クロロニトロベンゼンを各設定濃度に調製した混餌飼料の自由摂取で行った。投与濃度は、雌雄とも 0、63、1,000、2,000、4,000 ppm(公比 4 に 2,000 ppm を追加)とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重・摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。試験の結果、雌雄とも全ての群で死亡はみられなかった。4,000 ppm 群では体重増加抑制と摂餌量の低値、代謝産物によると考えられる黄色尿が全投与期間みられた。雌雄の血液／造血系への影響 (メトヘモグロビン濃度の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、脾臓の重量増加、ヘモジデリン沈着、赤血球充満及び髄外造血の亢進、肝臓のヘモジデリン沈着、骨髄での赤血球造血の亢進)、肝臓 (肝臓重量の増加、単細胞壊死、小葉中心性水腫様変性と肝細胞肥大、血中 AST、ALT、ALP 及び γ-GTP 活性の上昇)、腎臓 (腎臓重量の増加、近位尿細管への褐色色素沈着と硝子円柱の発生増加 (雄のみ)、血中尿素窒素の増加)、脂質代謝 (血中総コレステロール、トリグリセライド及びリン脂質の増加)及び雄の生殖系 (精巣の重量低下、精原細胞壊死、精巣上体での精子減少と細胞残渣の出現)への影響がみられた。2,000 ppm 群では投与 1 週目にのみ雄に体重、雌雄に摂餌量の低値がみられたものの、その後は対照群との間に差が認められなかった。黄色尿は 1,000 ppm 以上の群でみられた。血液／造血系と肝臓への影響は 63 ppm 以上の群、腎臓への影響は 250 ppm 以上の群、脂質代謝への影響は 1,000 ppm 以上の群、雄の生殖系への影響は 4,000 ppm 群で認められた。上記の結果より、著者らは 2 -クロロニトロベンゼンの 13 週間の混餌経口投与による最小毒性量 (LOAEL)は、肝臓と血液／造血系に対する影響をエンドポイントとして 63 ppm(雄雌ともに： 3～5 mg/kg 体重/日)と考察した (Matsumoto 2006a) (JBRC 2006a) (IARC 2020)。

・F344/DuCrlCrlj ラット(雌雄各 50 匹/群) に、2-クロロニトロベンゼン混餌経口投与による 2 年間 (104 週間)の試験を実施した。本試験は、投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、雌雄各群とも 50 匹とし、合計 400 匹を用いた。投与は、2-クロロニトロベンゼンを混合した粉末飼料を動物に自由摂取させることにより行った。飼料中濃度は、雌雄とも 80、400 及び 2,000 ppm(公比 5) (雄 4、19、99 mg/kg 体重/日、雌 4、22、117 mg/kg

体重/日に相当)とした。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。雄の 2,000 ppm 群は、53 週より死亡がみられ、103 週までに全動物が死亡した。死因は非腫瘍性病変である慢性腎症であり、雄の 2,000 ppm は最大耐量 (MTD)を超えていると考えられた。80 ppm 群と 400 ppm 群の生存率は、対照群とほぼ同様であった。雌の各投与群の生存率は対照群とほぼ同様であった。体重は、雌雄とも 2,000ppm 群では投与期間を通して低値を示し、雄の 2,000 ppm 群は対照群と比較して、34 週で 89%に低下した。雌の 2,000 ppm 群は対照群と比較して、最終計測週の 104 週で 82%に低下した。雄の 400 ppm 群でも投与期間終期に低値を示した。一般状態の観察では、雌雄とも 2-クロロニトロベンゼンの代謝物と考えられる黄色尿が 2,000 ppm 群の全動物に全投与期間を通してみられた。摂餌量は、雄の 2,000 ppm 群で投与期間初期と終期に低値が認められた。その他の群では対照群とほぼ同様の推移を示した。肝臓腫瘍の前癌病変である好酸性変異肝細胞巣が雌雄の 400 ppm 群に、好塩基性変異肝細胞巣及び肝海綿状変性が雄の 400 ppm 群に、明細胞性変異肝細胞巣が雌の 2,000 ppm 群にみられた。腎臓腫瘍の前癌病変である尿細管異型過形成は雌の 2,000 ppm 群にみられた。なお、雄の 2,000 ppm 群には、腎細胞癌の発生があった。腫瘍以外の影響は、雌雄の腎臓、脾臓及び雌の肝臓に影響がみられた。雌雄とも慢性腎症の病変の程度が全ての投与群で投与濃度に依存して増強し、近位尿細管上皮への褐色色素沈着、腎盂尿路上皮の過形成が増加した。脾臓では雌雄ともヘモジデリン沈着、うっ血、血管拡張と被膜の増生が認められた。雌の肝臓では小葉中心性水腫様変性、肝細胞への褐色色素沈着が認められた (Matsumoto 2006b) (JBRC 2006c)。

・2-クロロニトロベンゼンの Crj:BDF1 マウス (雌雄各 10 匹/群)を用いた経口投与による 13 週間試験を実施した。投与は 2-クロロニトロベンゼンを各設定濃度に調製した混餌飼料の自由摂取で行った。投与濃度は、雌雄とも 0、78、313、1,250、2,500、 5,000 ppm(公比 4 に 2,500 ppm を追加)とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重・摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。試験の結果、5,000 ppm 群では体重の増加抑制が投与初期にのみみられ、代謝産物によると考えられる黄色尿がみられた。被験物質投与による影響は、血液／造血系 (赤血球数減少等の血液学的パラメーターの変化、脾臓重量の増加、脾臓での赤血球充満と髄外造血の亢進、脾臓、肝臓及び腎臓でのヘモジデリン沈着)、肝臓 (肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大と核異型、血中 ALT、γ-GTP 及び ALP 活性の上昇)、腎臓 (腎臓重量の増加、血中尿素窒素の増加)、脂質代謝への影響 ((血中総コレステロールとリン脂質の増加)及び鼻腔 (嗅上皮の萎縮)にみられた。血液生化学的検査では総蛋白、アルブミン及びカルシウムの増加等が認められた。2,500 ppm 群では体重は対照群とほぼ同様の推移を示した。黄色尿は 1,250 ppm 以上の群でみられた。血液／造血系、肝臓への影響及び脂質代謝への影響は 313 ppm 以上の群、腎臓への影響は 1,250 ppm 以上の群、鼻腔への影響は 2,500 ppm 以上の群でみられた。78 ppm 群では投与の影響と考えられる所見は認められなかった。上記の結果より、著者らは血液／造血系への影響 (脾臓のヘモジデリン沈着の増加)、肝臓への影響 (小葉中心性の肝細胞肥大と核異型)及び脂質代謝 (リン脂質の増加)をエンドポイントとして、2-クロロニトロベンゼンの混餌経口

投与による無毒性量 (NOAEL) は 78 ppm(雄：0.010～0.013 g/kg 体重/日、雌： 12～15 mg/kg 体重/日)と考えた (Matsumoto 2006a) (JBRC 2006b) (IARC 2020) 。

・B6D2F1/Crlj マウス (雌雄各 50 匹/群)に、飼料中を用いた 2-クロロニトロベンゼン混餌経口投与による 2 年間 (104 週間)の試験を実施した。投与濃度は、雌雄とも 0、100、500、2,500 及び 2,500 ppm (雄 11、54、329 mg/kg 体重/日、雌 14、69、396 mg/kg 体重/日に相当) の 2-クロロニトロベンゼンを 2 年間 (104 週間)混餌投与した。(公比 5)とした。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。雄の 2,500 ppm 群と 500 ppm 群、雌の 2,500 ppm 群で肝臓腫瘍により生存率が低下した。一般状態の観察では、雌雄とも 2-クロロニトロベンゼンの代謝物と考えられる黄色尿が 2,500ppm 群の全動物に全投与期間を通してみられた。体重は、雌雄とも 2,500 ppm 群では投与期間を通して低値を示し、対照群に比べて、雄の 2,500 ppm 群の最終体重は 60%、雌の 2,500 ppm 群の最終体重は 71%であった。雌雄の 500 ppm 群の体重は、投与期間終期に低値を示し、最終体重は対照群に比べて、雄が 78%、雌が 88%であった。雌雄の 100 ppm 群は対照群と同様の推移を示した。腫瘍以外の影響は雌雄の肝臓、脾臓、腎臓及び骨髄、雌の鼻腔にみられた。肝臓には雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、雄に核の大型化がみられた。脾臓は、雌雄にヘモジデリン沈着、髄外造血が増加、腎臓に雌雄にヘモジデリン沈着、骨髄の赤血球造血の増加が雌雄にみられた。鼻腔は雌雄に嗅上皮のエオジン好性変化、嗅上皮と腺の呼吸上皮化生が雌にみられた (Matsumoto 2006b) (JBRC 2006d)。

オ　生殖毒性

<u>吸入ばく露</u>

・F344/N ラット (雌雄各 10 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、4.5 ppm 以上の群の生殖腺への影響について検査した。その結果、明確な毒性兆候は見られず、実験終了時まで死亡は見られなかった。投与量に対応してメトヘモグロビン血症や赤血球への酸化的損傷があり、再生性貧血を発症した。標的臓器は腎臓、脾臓、肝臓、赤血球及び鼻腔呼吸上皮であった。雄では 18 ppm 群において精巣上体尾部重量が 6.8%減少し、精巣中の精子数が 13%減少していた。雌では、膣細胞診、発情周期の長さと周期性に変化は認められなかった。SIDS は生殖腺に対する雄の NOAEL を 9 ppm、雌の NOAEL を 18 ppm としている (NTP TR33 1993) (SIDS 2001)。

・B6C3F1 マウス (雌雄各 10 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1.1、2.3、4.5、9、18 ppm(0、7、14.7、28.8、57.6、115.2 mg/m^3)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、4.5 ppm 以上の群の生殖腺への影響について検査した。その結果、明確な毒性兆候は見られず、18 ppm 群の 2 匹の雄が死亡した。標的臓器は腎臓、脾臓、肝臓であった。4.5 ppm 以上の群の雄で精子運動能の減少がみられた。雌では膣細胞診、発情周期の長さと周期性に変化は認められなかった。SIDS は生殖腺に対する雄の NOAEL は判断できず、雌の NOAEL を 18 ppm としている (NTP TR33 1993) (SIDS 2001)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・SD ラット雌 (25 匹/群)の妊娠 6～15 日に 2-クロロニトロベンゼン 0、25、75、150 mg/kg 体重/日を強制経口投与した発生毒性試験が実施された。150 mg/kg 群は重篤な毒性と高死亡率のため定期解剖前に途中終了した。投与群の母動物の生殖パラメーターと胎児体重は対照群と同等であった。75 mg/kg 群の母動物において、妊娠 6-10 日に軽微な体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。又、早期胚吸収、着床後胚損失率のわずかな上昇がみられたが、着床後胚損失率については対照群の値が背景データよりもかなり低いための結果であった。25 mg/kg 群では母動物に毒性はみられず、胎児重量も対照群と差はなかった。奇形の発生に対照群との差はなかったが、変異の発現率の増加がみられ、25 及び 75mg/kg 群においては第 7 頸肋骨 (75 mg/kg 群で有意な増加)及び第 1 痕跡腰肋骨、25 mg/kg 群においては第 13 片側の完全肋骨や痕跡肋骨がみられた。SIDS は母動物の NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とし、児動物の NOAEL は判断できないとしている (SIDS 2001)。1 年後に別の研究所にて追加試験が実施された。0 及び 100 mg/kg の用量で妊娠 6 日～15 日に投与された。その結果、100 mg/kg 群では妊娠 6-10 日に母動物の軽微な体重増加抑制が摂餌量 (妊娠 6-16 日)の減少とともに認められた。しかし、母動物の生殖パラメーターや胎児の重量に影響はなく、奇形や骨格変異の増加も認められなかった (SIDS 2001)。

・CD-1 (ICR)系マウス (対照群 40 ペア、投与群 20 ペア/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、40、80、160 mg/kg 体重/日を強制経口投与した 2 世代生殖毒性試験 (NTP 連続繁殖試験)が実施された。雌雄マウスに 2-クロロニトロベンゼンを同居前 7 日間投与後、投与を継続しながら 98 日間同居した。対照群はコーン油が投与された。継続同居期間の最終出生児 (F1)は離乳まで親と同居させてから親動物と同じ投与量で投与開始し次世代の生殖能の評価に使用した。母動物 (F0)では対照群 2 匹、40 mg/kg 群 2 匹、80 mg/kg 群 2 匹、160 mg/kg 群 3 匹が死亡したが、投与とは関連のない死亡と判断された。160 mg/kg 群の 3 匹はチアノーゼ様の体表が観察された。剖検時には 160 mg/kg 群では脾臓重量は 50-100%増加、メトヘモグロビンレベルは 4-6 倍増加していた。F0 母動物では繁殖成績及び生殖機能 (児数、児体重、生存率)に影響は見られなかった。160 mg/kg 群ではリッター当たりの生存児数 (15%)、生存児の率 (10%)は上昇していた。F1 母動物は、対照群と 160 mg/kg 群について生殖能力を比較し、交尾した数、児数、児体重、生存率に影響は見られなかった。160 mg/kg 群の児は離乳時に対照群と比べて 12%体重が低かったが、明確な毒性兆候は見られなかった。160 mg/kg 群の F1 雌雄ではメトヘモグロビンレベルが対照群の F1 に比較して雄で 7%、雌で 5%増加した。剖検により、160 mg/kg 群では肝臓と脾臓は 40-60%の重量増加がみられ、雄では右精巣上体の絶対重量と腎臓/副腎重量は増加、精嚢の相対重量が減少した。生殖関連のパラメーター (精巣上体における精子運動能、精子数及び異常精子の割合、発情周期の長さと周期性)に変化は見られなかった。SIDS は生殖の NOAEL を 160 mg/kg 体重/日と判断した (NTP 1993)。

カ　遺伝毒性

・*In vitro* において 2-クロロニトロベンゼンは、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突

然変異試験で陽性、umu 試験及び SOS クロモ試験で陰性だった。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陰性、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性、チャイニーズハムスター肺 (V79)細胞及び CHO 細胞を用いた HPRT 試験で陰性だった 。染色体異常試験について、CHO 細胞を用いた場合 S9mix 非添加で陰性あるいはどちらともいえない、S9mix 添加で陰性あるいは弱陽性であった (SIDS 2001)。チャイニーズハムスター肺 (CHL/IU)細胞では陽性であった (厚労省)。

・*In vivo* で 2-クロロニトロベンゼンは、腹腔内投与した ICR マウスの肝及び腎を用いた単鎖 DNA 切断試験は陽性であった (SIDS 2001)。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験は腹腔内投与及び混餌投与のいずれでも陰性であった (SIDS 2001)。

<u>生殖細胞変異原性</u>

・2-クロロニトロベンゼンの生殖細胞を用いた *in vivo* 試験の報告はないが、マウスの肝及び腎を用いた単鎖 DNA 切断試験は陽性であった。*In vitro* では、細菌を用いた復帰突然変異試験は一部に陰性があるが陽性、umu 試験及び SOS クロモ試験は陰性であった。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び哺乳類培養細胞を用いた HPRT 試験は陰性、哺乳類培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験は、陽性と陰性が報告されている。

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537 833.3-2,073.6 µg/plate (±S9)	＋
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537　6.0-600 µg/plate (±S9) 10-1,000 µg/plate (±S9) ネズミチフス菌TA100、TA98 6.0-600 µg/plate (±S9) ネズミチフス菌TA100 62.5-1,000 µg/plate (±S9) 10-1,000 µg/plate (±S9)	＋ ＋ ＋ ＋ ＋
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 25.6-3,276.8 µg/plate (-S9)	＋
		ネズミチフス菌TA98、TA100 1-20 µg/plate (±S9)	＋
		ネズミチフス菌TA98、TA98 NR、TA98/1,8-DNP$_6$ 5-20 µg/plate (+S9)	＋
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、大腸菌WP2*uvrA* 4-2,500 µg/plate (±S9)	＋
		ネズミチフス菌TA100、TA98 (1)10-1,666 µg/plate (±S9) (2)3-666 µg/plate (±S9)	 ＋ ＋
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA98、TA1537、大腸菌WP2*uvrA* 10-1,000 µg/plate (±S9)	＋
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA98、TA1537、大腸菌WP2*uvrA* 39.1-10,000 µg/plate (±S9)	＋

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量		結果
	その他の細菌を用いた試験	Umu 試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 100 µg/mL (±S9)	－
		SOS クロモ試験	大腸菌PQ37 3-5用量 (濃度不明) (±S9)	－
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞、1-100 µg/mL (±S9)		－
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 5-50 µg/mL (-S9) 30-75 µg/mL (-S9) 50-500 µg/mL (+S9)		 (＋) ＋ －
		CHO細胞 5-50 µg/mL (-S9) 50-500 µg/mL (+S9) 63-250 µg/mL (+S9)		 － (＋) (＋)
	HPRT試験	チャイニーズハムスターV79肺細胞 100-1,200 µg/mL (+S9) 100-900 µg/mL (-S9)		 － －
		CHO細胞 10-400 µg/mL (+S9) 6.6-300 µg/mL (-S9)		 － －
	染色体異常試験	CHO細胞 16-160 µg/mL (-S9) 50-500 µg/mL (+S9)		 ? －
		CHO細胞 10-100 µg/mL (-S9) 25-250 µg/mL (+S9)		 － －
		CHO細胞 47-216 µg/mL (-S9) 101-500 µg/mL (+S9)		 － (＋)
		CHL/IU細胞 6時間処理18時間回復 50-400 µg/mL (±S9) 24時間処理 25-200 µg/mL (-S9) 48時間処理 50-400 µg/mL (-S9)		 ＋ ＋ ＋
In vivo	単鎖DNA切断試験	ICRマウス 60 mg/kg、腹腔内投与、肝、腎		＋
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ雄、10,000 ppm、腹腔内投与		－
		ショウジョウバエ雄、125 ppm、混餌投与		－
		ショウジョウバエ雄幼虫、60 ppm、混餌投与		－

－：陰性　＋：陽性　(+)：弱陽性　?：どちらとも言えない

キ　発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲内では、報告はない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・CD (SD)ラット雄 (25 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、1,000、2,000 ppm(0、75、150 mg/kg 体重/日)を含む飼料を 6 ヵ月間与えた結果、体重減少及び死亡がみられたことから、投与用量を 500、1,000 ppm(37.5、75 mg/kg 体重/日)に減じて 12 ヵ月間与え、その後 6 ヶ月間観察した試験で、500 ppm(37.5 mg/kg 体重/日)においてのみ下垂体腺腫、胃乳頭腫、副腎腫瘍、甲状腺癌、リンパ肉腫、胆管癌、皮下線維腫に発生増加がみられた (SIDS 2001)。

・F344/DuCrlCrlj ラット(雌雄各 50 匹/群) に、2-クロロニトロベンゼンを 2 年間 (104 週間)混餌投与した。投与濃度は、雌雄とも 80、400 及び 2,000 ppm(公比 5) (雄 4、19、99 mg/kg 体重/日、雌 4、22、117 mg/kg 体重/日に相当)とした。腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓 (肝細胞癌、肝細胞腺腫)と雌の腎臓 (腎細胞腺腫)にみられた。肝臓腫瘍の発生増加は雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠である。肝臓の腫瘍の発生増加が認められた濃度は、雄の 400 ppm、雌の 2,000 ppm であった。腎臓腫瘍の発生増加は雌ラットに対するがん原性を示唆する証拠である。腎臓腫瘍の発生増加が認められた濃度は雌の 2,000 ppm であった (Matsumoto 2006b)(JBRC 2006c)。GLP 準拠試験下で適正に実施された実験報告であると考えられた (IARC 2020)。

1-クロロ-2-ニトロベンゼンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

	投 与 濃 度 (ppm)		**0**	**80**	**400**	**2,000**	**Peto 検定**	**Cochran-Armitage 検定**
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓 腎臓	肝細胞腺腫 腎細胞腺腫	2 0	3 1	7 0	(1) (1)	↑	
悪性腫瘍	肝臓 腎臓	肝細胞癌 腎細胞癌	0 0	0 0	3 0	(1) (4)	↑↑	↑
	肝臓	肝細胞癌＋肝細胞腺腫	2	3	10 *	(2)	↑↑	↑↑

・雄の 2,000 ppm 群は最大耐量を超えたと考えられるので参考値として( )内に示し、検定は実施しなかった。

1-クロロ-2-ニトロベンゼンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

	投 与 濃 度 (ppm)		**0**	**80**	**400**	**2,000**	**Peto 検定**	**Cochran-Armitage 検定**
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓 腎臓	肝細胞腺腫 腎細胞腺腫	0 0	0 0	2 0	20 ** 2	↑↑	↑↑
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌	0	0	0	4	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞癌＋肝細胞腺腫	0	0	2	23 **	↑↑	↑↑

*: p≦0.05 で有意　　**: p≦0.01 で有意　　(Fisher 検定)
↑: p≦0.05 で有意増加　　↑↑: p≦0.01 で有意増加　　(Peto, Cochran-Armitage 検定)

・CD1 HaM/ICR マウス (雌雄 25 匹/群)に 2-クロロニトロベンゼン 0、3,000、6,000 ppm(0、450、900 mg/kg 体重/日)を含む飼料を 8 ヶ月間与え、その後用量を 1,500、3,000 ppm に減

じて 10 ヵ月間与え、その後 3 ヵ月間観察した試験で、雄は低用量群においてのみ、雌は両用量群に肝細胞癌の増加がみられた (SIDS 2001)。

・B6D2F1/Crlj マウス (雌雄各 50 匹/群)に、2-クロロニトロベンゼン混餌経口投与による 2 年間 (104 週間)の試験を実施した。投与濃度は、雌雄とも 0、100、500、2,500 及び 2,500 ppm(雄 11、54、329 mg/kg 体重/日、雌 14、69、396 mg/kg 体重/日に相当) (公比 5)とした。腫瘍の発生増加は雌雄の肝臓 (肝細胞癌、肝芽腫、肝細胞腺腫)にみられた。肝臓の腫瘍の発生増加が認められた濃度は、雌雄とも最低濃度の 100 ppm であった。Matsumoto 2006b) (JBRC 2006d)。GLP 準拠試験下で適正に実施された実験報告であると考えられた (IARC 2020)。

1-クロロ-2-ニトロベンゼンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雄)

	投 与 濃 度 (ppm)		**0**	**100**	**500**	**2500**	**Peto 検定**	**Cochran-Armitage 検定**
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	19	29 *	30 *	34 **	↑↑	↑
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌 肝芽腫	15 1	14 6	20 35 **	35 ** 44 **	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑
	肝臓	肝細胞癌+肝芽腫 +肝細胞腺腫	30	36	49 **	49 **	↑↑	↑↑

1-クロロ-2-ニトロベンゼンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

	投 与 濃 度 (ppm)		0	100	500	2500	Peto 検定	Cochran-Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	8	22 **	48 **	38 **	↑↑	↑↑
悪性腫瘍	肝臓	肝細胞癌 肝芽腫	0 0	3 0	14 ** 9 **	48 ** 28 **	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑
		肝細胞癌+肝芽腫 +肝細胞腺腫	8	24 **	50 **	50 **	↑↑	↑↑

* : p≦0.05 で有意　　** : p≦0.01 で有意　　(Fisher 検定)
↑: p≦0.05 で有意増加　　↑↑: p≦0.01 で有意増加　　(Peto, Cochran-Armitage 検定)

ク　神経毒性

・調査した範囲内では、報告はない。

ケ　その他の試験

・雄ラットに 2-クロロニトロベンゼンを 100 μmol/kg 体重 (0、15.7 mg/kg 体重)を腹腔内投

与し、メトヘモグロビンを測定した試験で、5 時間後に 20.6%になっていた (SIDS 2001)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア　急性毒性

・血管に影響を与え、メトヘモグロビン生成を生じることがある。これらの影響は、遅れて現われることがある (ICSC 2002)。

・2-クロロニトロベンゼンと 4-クロロニトロベンゼンの混合物をばく露した労働者に、チアノーゼと衰弱、ヘモグロビンの減少がみられた (SIDS 2001)。

イ　刺激性及び腐食性

・眼を軽度に刺激する (ICSC 2002)。

ウ　感作性

・調査した範囲内では、報告はない。

エ　反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

・調査した範囲内では、報告はない。

オ　生殖毒性

・調査した範囲内では、報告はない。

カ　遺伝毒性

・調査した範囲内では、報告はない。

<u>生殖細胞変異原性</u>

・2-クロロニトロベンゼンのヒトにおける報告はない。

キ　発がん性

・調査した範囲内では、報告はない。

<u>発がんの定量的リスク評価</u>

・(IRIS) (2020/06/0606 検索)、(WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005)、(CalEPA 2019)に、ユニットリスクに関する情報なし。

<u>発がん性分類</u>

IARC：2B (IARC 2020)

根拠：クロロニトロベンゼンの発がん性について、ヒトでは inadequate evidence、実験動物では sufficientsufficient evidence がある。

産衛学会：2B (産衛 2019)
EU CLP：情報なし (EU CLIP) (2020/06/0606 検索)
NTP RoC 14th：情報なし (NTP 2016)
ACGIH：情報なし (ACGIH 2019)
DFG MAK：3B (MAK 20192019)
US EPA：情報なし(IRIS)(2020/06/5 検索)

ク　神経毒性

・調査した範囲内では、報告はない。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：設定なし (ACGIH 2019)
日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2019)
DFG MAK：設定なし、H (1991：設定年) (MAK 2019)
NIOSH REL：設定なし (NIOSH 2018)
OSHA PEL：設定なし (OSHA) (2020/06/111 検索)
UK WEL：設定なし (UK/HSE 2020)
OARS WEELWEEL：設定なし (OARSOARS) (2020/06/06 検索)

最終改訂日：令和２年 10 月 29 日

引用文献

- (ACGIH 2019) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)：TLVs and BELs with 7th Edition Documentation (CD-ROM 2019)
- (CalEPA 2019) California EPA: The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Air. Air Toxic Hot Spots."Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (updated 2019) (https://oehha.ca.gov/media/CPFs042909.pdf)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Information on Chemicals. C&L Inventory (https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database) (https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database)
- (HSDB 2008) NIH National Library of Medicine: Pub ChemHSDB. 1-CHLORO-2-NITROBENZENE (Complete Update on 2008-04-22) (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1322)
- (IARC 2020) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 123. 2-CHLORONITROBENZENE (2020)
- (ICSC 2002) 国際化学物質安全性カード (ICSC)日本語版、2-クロロ-1-ニトロベンゼン、ICSC 番号: 0028 (2002) (http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0028&p_version=1)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A to Z QuickList of Chemicals (https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/simple_list.cfm)
- (JBRC 2006a) JBRC: *o*ークロロニトロベンゼンのラットを用いた経口投与による 13 週間毒性試験 (混餌試験)報告書 (2006)
- (JBRC 2006b) JBRC: *o*ークロロニトロベンゼンのマウスを用いた経口投与による 13 週間毒性試験 (混餌試験)報告書 (2006)

(JBRC 2006c) JBRC: 1-クロロ-2-ニトロベンゼンのラットを用いた経口投与によるがん原性試験 (混餌試験)報告書 (2006)

(JBRC 2006d) JBRC: 1-クロロ-2-ニトロベンゼンのマウスを用いた経口投与によるがん原性試験 (混餌試験)報告書 (2006)

- (MAK 1992) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): o-Chloronitrobenzene [MAK Value Documentation, 1992] (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb8873e0004/pdf)
- (MAK 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft：List of MAK and BAT Values 2019 (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527695539.oth1/pdf)
- (NIOSH 2018) NIOSH：NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Index of Chemical Abstracts Service Registry Numbers (CAS No.) (Page last updated: October 17, 20182018) (https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgdcas.html)

(Matsumoto 2006a) Matsumoto M, Aiso S, et al.: Thirteen-week oral toxicity of *para*-and *ortho*-chloronitrobenzene in rats and mice. The Journal of Toxicological Sciences, 31(1) 9-22, 2006

(Matsumoto 2006b) Matsumoto M, Aiso S, et al: Two-year feed study of carcinogenicity and chronic toxicity of ortho-chloronitrobenzene in rats and mice. The Journal of Toxicological Sciences, 31 (3) 247-264, 2006

- (NTP TR331993) National Toxicology Program (NTP): Toxicity Report Series. Number 33. NTP Technical Report on Toxicity Studies of 2-Chloronitrobenzene and 4-Chloronitrobenzene (CAS Nos. 88-73-3 and 100-00-5) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. 1993 (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox33.pdf)
- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016) (https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html)

(OARS) Occupational Alliance for Risk Science (OARS)：OARS WEEL TABLE. (https://tera.org/OARS/)

- (OSHA) Occupational Safety and Health Administration (OSHA)：OSHA Occupational Chemical Database. (https://www.osha.gov/chemicaldata/)
- (SIDS 2001) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)：SIDS Initial Assessment Report For SIAM 13, 2-Chloronitrobenzene, 2001

- (UK/HSE 2020) U.K. Health and Safety Executive：EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended ((Fourth Edition 2020)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000) (http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO 〝Air Quality Guidelines – global update 2005 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- (化工日 2020) 化学工業日報社：1712017120 の化学商品 (2020)
- (経産省 2019) 経済産業省：一般化学物質等の製造・輸入数量 (H3030 年度実績)(2019)
- (厚労省) 厚生労働省：変異原性試験 (エームス･染色体異常)結果. 2-クロロニトロベンゼン (http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/C/C88-73-3.pdf)
- (産衛 2019) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度等の勧告 (2019 年度)、産業衛生学雑誌 6161 巻 5 号 (2019)