

有害性総合評価表

物質名：ニトロベンゼン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> ⁴⁾ 吸入毒性：LC₅₀ = 556 ppm (2920 mg/m³) 経口毒性：LD₅₀ = 349-780 mg/kg 体重 <u>マウス</u> ⁴⁾ 吸入毒性：LC₅₀ = 報告なし 経口毒性：LD₅₀ = 590 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> ⁴⁾ 経口毒性：LD₅₀ = 報告なし <u>健康影響</u> ・ヒトと実験動物でメトヘモグロビン血症がみとめられた。また、ヒトでは意識障害、チアノーゼ、血液学的検査により大小不同性赤血球、多染性赤血球、好塩基性赤芽球が確認されている。ラットでは肝臓や精巣への影響がみとめられている。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：軽度の刺激性の報告あり 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激性の報告あり 根拠：ウサギの皮膚および眼刺激性試験（500 mg/24 時間の条件）で軽度の刺激性がみとめられた。
ウ 感作性	皮膚感作性：判断できない 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が、ニトロベンゼンを 3 % 含むアセトンに対する感作性は、モルモットを用いた実験ではみとめられなかった。 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	(1) LOAEL = 3 ppm (15 mg/m³) 根拠：ニトロベンゼン合成工場で 3 および 6 ppm のニトロベンゼン蒸気ばく露を受けている職場の労働者において軽度のメトヘモグロビンおよびハインツ小体形成がみとめられた。39 ppm のばく露では貧血がみとめられた。尚、経皮吸収の可能性も除外できない ^{12, 13)}。 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL から NOAEL への変換(10)、 評価レベル = 0.3 ppm 計算式：3 ppm × 1/10 = 0.3 ppm (2) LOAEL = 1 ppm (5 mg/m³)

	根拠：雌雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを 2 年以上（505 日間）にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。1 ppm 群で雌雄に鼻腔の嗅上皮の色素沈着、メトヘモグロビン濃度の増加がみとめられたため、LOAEL を 1 ppm とした^{14, 22)}。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10) 評価レベル = 8×10^{-3} ppm 計算式：$5 \text{ mg/m}^3 \times 6/8 \times 1/100 = 0.038 \text{ mg/m}^3 = 0.008 \text{ ppm} = 8 \times 10^{-3} \text{ ppm}$
オ 生殖・発生毒性	(1) NOAEL = 10 ppm (50 mg/m³) 根拠：52-56 日齢の雌雄 SD 系ラットに 0, 1, 10 および 40 ppm (0, 5, 50 および 200 mg/m³)の濃度のニトロベンゼンを、交配前 10 日間、妊娠 0-19 日、分娩 5-20 日に吸入ばく露したところ、40 ppm ばく露された F0 は、受胎率の低下、精巣および精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性および多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞および精子細胞の減少がみられた。40 ppm ばく露の F1 は、受胎率の低下、精巣および精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性および多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞および精子細胞の減少がみられたため、IRIS では NOAEL を 10 ppm²²⁾ とした。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 7.5×10^{-2} ppm 計算式：$50 \text{ mg/m}^3 \times 6/8 \times 1/10 = 3.75 \text{ mg/m}^3 = 0.75 \text{ ppm} = 7.5 \times 10^{-2} \text{ ppm}$ 1 日あたりのばく露時間 8 時間/6 時間の補正を行った。 (2) NOAEL = 20 mg/kg 体重/日 根拠：8 週齢の SD 系雌雄ラットに 0, 20, 60 および 100 mg/kg/day の用量のニトロベンゼンを、交配前 14 日、交配期間（2 日）、妊娠期間 22 日および授乳期間 4 日間、雄ラットに交配前 14 日、交配期間（2 日）、その後 26 日間にわたって強制経口投与した。ほとんどのラットで 40-41 日間、最長で 54 日間投与した。その結果、精巣および精巣上体の重量の減少、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 60 mg/kg 体重/日でみとめられたため、IRIS では NOAEL を 20 mg/kg 体重/日とした²²⁾。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 12 mg/m³ 計算式：$20 \text{ mg/kg bw} \times 60 \text{ kg bw}/10 \text{ m}^3 \times 1/10 = 12 \text{ mg/m}^3$
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	遺伝毒性：弱い遺伝毒性あり 根拠：ネズミチフス菌を用いた in vitro の復帰突然変異試験や in vivo の姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験ではほとんどが陰性の結果であるが、当該物質は揮発性が高いことから、気相ばく露試験法に問題があると考えられる。しかし、遺伝毒性評価の実験では、陽性と陰性の結果がある。

	ニトロベンゼンは弱い遺伝毒性があると考えられる ²²⁾ 。
キ 発がん性	発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC で 2B に分類されている。 雌雄 Fischer344 ラットや雄性 SD ラットおよび雌雄 B6C3F1 マウスに 0, 1, 5 および 25 ppm (0, 5, 25, 125 mg/m³) の濃度のニトロベンゼンを、1 日 6 時間、1 週間に 5 日の頻度で休日を除いた 2 年間（ばく露した日数は 505 日間）にわたって吸入ばく露を行ったところ、肝臓、腎臓、甲状腺、肺、子宮、乳腺で発がん性がみとめられた²²⁾。 閾値の有無：判断できない 根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、in vitro および in vivo の遺伝毒性試験では陽性結果と陰性結果でわかれており、閾値の有無は判断できない。 <u>閾値ありの場合</u> NOAEL = 5 ppm 根拠：雌雄 F344 ラットおよび雄 SD ラットに 0, 1, 5 および 25 ppm (0, 5, 25 および 125 mg/m³) の濃度のニトロベンゼンを、1 日 6 時間、1 週間に 5 日の頻度で休日を除いた 2 年間（ばく露した日数は 505 日間）にわたって吸入ばく露を行ったところ、両系統の雄ラット 25 ppm ばく露群で肝細胞腺腫あるいはがんの発生率が増加し、雄 F344 ラットの 25 ppm ばく露群で腎臓の尿細管と甲状腺の腺腫あるいはがんの発生率が増加し、雌 F344 ラットでは 25 ppm ばく露群で子宮内膜間質ポリープ発生率が増加したため²²⁾、NOAEL は 5 ppm として評価レベルを算出する。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 6.25×10^{-2} ppm 計算式：労働年数 (45/75) で補正した。 $5 \text{ ppm} \times 6/8 \times 1/(45/75) \times 1/100 = 6.25 \times 10^{-2} \text{ ppm}$ <u>閾値なしの場合</u> ユニットリスク (UR) = $4 \times 10^{-5} (\mu \text{ g/m}^3)^{-1}$ 根拠：雄 F344 ラットは肝臓、腎臓、甲状腺のがんが最も発生しやすく、U.S. EPA ではベイズ法と担癌動物法により、肝臓、甲状腺および腎臓がんを反映した UR を上記の値としている。尚、肝細胞の腺腫やがんの UR は $2 \times 10^{-5} (\mu \text{ g/m}^3)^{-1}$、甲状腺濾胞細胞については $1 \times 10^{-5} (\mu \text{ g/m}^3)^{-1}$、腎臓尿細管については $7 \times 10^{-6} (\mu \text{ g/m}^3)^{-1}$ としている²²⁾。 $RL(10^{-4}) = 2.5 \mu \text{ g/m}^3$ 計算式：$RL(10^{-4}) [\mu \text{ g/m}^3] = 10^{-4} \div UR [\text{per } \mu \text{ g/m}^3]$ $RL(10^{-4}) = 10^{-4} / 0.00004 = 2.5$ この値を基に労働補正（呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75）を行う。 労働補正 $RL(10^{-4}) = 1.3 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ 計算式：$= 2.5 \times 1/(10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 12.7 \mu \text{ g/m}^3 = 1.27 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$

コ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 1 ppm (5 mg/m³)、経皮吸収 根拠： ACGIH はニトロベンゼンへの職業ばく露についてメトヘモグロビン血症の発症を基準とした TLV-TWA として 1 ppm を勧告している。1 ppm よりも高濃度のニトロベンゼンにばく露した実験動物や労働者では、貧血、チアノーゼ、無酸素症、神経毒性（頭痛、吐き気、眩暈）、肝毒性（肝臓肥大や肝細胞のネクロシス）、血液化学的变化がみとめられた。皮膚吸収性がみとめられている。ラットやマウスへの 2 年間にわたる吸入ばく露実験において、肺、肝臓、腎臓に発がん性が確認されており、「動物に対して発がん性であるが、ヒトとの関連は不明の物質」とされる A3 に分類。記載されている。しかし、現段階において SEN 注記または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータが得られていない²²⁾。 日本産業衛生学会 許容濃度 TWA : 1 ppm(5 mg/m³)、皮⁹⁾ (1988) 根拠：ニトロベンゼン合成工場で 3 あるいは 6 ppm のニトロベンゼンの蒸気ばく露を受けている職場で、ニトロベンゼンばく露の主要な所見であるメトヘモグロビンおよびハインツ小体は軽度みとめられるのみであった。また、動物実験においてニトロベンゼンを 1 日 6 時間、90 日間の反復吸入ばく露では 5 および 16 ppm の濃度では精巣毒性がみとめられず、50 ppm でみとめられた。同様の実験をマウスで行った結果、精巣毒性はみとめられなかった。1988 年時点ではニトロベンゼンの発がん性を示すデータがなく、変異原性試験も陰性であったため、許容濃度 1 ppm の訂正は必要ないと判断された。
----------------------	---