

## 有害性評価書

物質名：ニトロベンゼン

### 1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名称：ニトロベンゼン

別名：報告なし

化学式：C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：123.1

CAS 番号：98-95-3

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 428 号

### 2. 物理化学情報

#### (1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特異的な臭気のある淡黄色の油状液体	発火点：480 °C
比重(水=1)：1.2	爆発限界 (空気中)：1.8 ~ 40 vol%、
沸点：211 °C	溶解性 (水)：0.2 g/100 ml (20°C) 2,090 mg/L (25°C) <sup>14)</sup>
蒸気圧：20 Pa (20°C)	オクタノール/水分配係数(log Pow)：1.86
蒸気密度 (空気=1)：4.2	換算係数：1ppm = 5.03 mg/m <sup>3</sup> (25°C) 1mg/m <sup>3</sup> = 0.20 ppm (25°C)
融点：5 °C	
引火点 (C.C.)：88 °C	

#### (2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：88°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。火災や爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：燃焼すると、有毒で腐食性フェーム(窒素酸化物など)を生成する。強力な酸化剤を還元する還元剤と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。強酸および窒素酸化物と激しく反応し、爆発の危険をもたらす。

### 3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2)</sup>

生産量：報告なし(排出・移動量：273 トン/2006 年度)

輸入量：報告なし

用途：染料、香料中間体 (アニリン、ベンジジン、キノリン、アゾベンゼン)、毒ガス(アダムサイトの原料)、酸化剤、溶剤(硝酸繊維素)、塵埃防止剤

製造業者：三井化学、新日本理化、日本ポリウレタン工業

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

###### ア 急性毒性

###### 致死性

実験動物に対するニトロベンゼンの急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>3)</sup>。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50		556 ppm/4H (2,920 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>3, 20, 21)</sup>	
経口、LD50	590 mg/kg 体重 <sup>3, 14, 17, 20)</sup>	349 mg/kg 体重 <sup>2, 3, 20)</sup> 682 mg/kg <sup>3)</sup> 600 mg/kg <sup>8, 12, 16)</sup> 640 mg/kg <sup>14, 18, 19, 21)</sup> 600-780 mg/kg <sup>17)</sup> 580 mg/kg <sup>21)</sup> 650 mg/kg <sup>21)</sup> 732 mg/kg <sup>21)</sup>	
経皮、LD50		2100 mg/kg <sup>3, 14, 17, 18, 21)</sup>	760 mg/kg <sup>21)</sup>
腹腔内 LD50		640 mg/kg <sup>3, 17, 18, 21)</sup>	

###### 健康影響

ニトロベンゼンの毒性影響は、実験に用いる動物種やばく露経路によって特異性は異なるが、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症などの血液学的パラメータの変化、脾臓、肝臓、副腎、腎臓、脳の組織学的障害、雄では生殖機能の低下をともなった精巣委縮など広範囲にわたっている<sup>22)</sup>。マウスよりラットの方がニトロベンゼンに対する感受性が高い<sup>22)</sup>。

###### **【ラット】**

- ・雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを 0, 50, 75, 110, 165, 200, 300 および 450 mg/kg の濃度で単回経口投与し、1 群あたり 6 匹使用し、そのうち 3 匹は投与から 2 日後、残り 3 匹は 5 日後に屠殺した結果、全投与用量において、小葉中心性肝細胞の壊死が散見され、特に 450 mg/kg ばく露群では頻度が高率であった。110 mg/kg 以上の投与用量でのみ肝細胞核肥大がみられた。メトヘモグロビン血症は 300 mg/kg のニトロベンゼンを投与したあとすぐに 25 %に増加し、その後 10 日間でゆっくりと減少した<sup>4, 15, 22)</sup>。
- ・雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを単回経口投与した結果、肝細胞の核小体が肥大し、200 mg/kg 以上の投与用量ではメトヘモグロビンレベルが有意に増加し<sup>16, 17)</sup>、550 mg/kg で脳幹と小脳の出血および脳軟化がみられた。110 mg/kg で肝細胞の核肥大、300 mg/kg 以上で精細管の壊死がみとめられた<sup>16, 17)</sup>。

- ・ラットに対するニトロベンゼンの吸入試験で、20℃で7時間ばく露した後に最初の死亡例がみられた。また、重篤な粘膜炎症がみられた<sup>18)</sup>。
- ・Fischer344 ラットに 200-3200 mg/kg の用量のニトロベンゼンを皮膚に塗布したところ、1600 および 3200 mg/kg ばく露群のラットは実験終了前に死亡した。生き残った動物は体重が減少し、網状赤血球数およびメトヘモグロビン濃度が増加し、赤血球およびヘモグロビン濃度が減少した。脳、肝臓、脾臓および精巣に病変がみとめられた<sup>22)</sup>。

### 【マウス】

- ・投与用量は不明であるが、雌 C3H マウスと雄 A-strain マウスにニトロベンゼンを局所施用したところ、それぞれ 18 匹中 12 匹、10 匹中 8 匹が死亡した。また、ばく露から 3 時間以内にメトヘモグロビン血症が誘導され、肝小葉の外側で肝細胞の壊死が広がった<sup>12, 22)</sup>。
- ・B6C3F1 マウスに 200-3200 mg/kg の用量でニトロベンゼンを皮膚に塗布したところ、1600 および 3200 mg/kg のばく露群のマウスは実験終了前に死亡した。生き残った動物は体重が減少し、網状赤血球数およびメトヘモグロビン濃度が増加し、赤血球およびヘモグロビン濃度が減少した。脳、肝臓、脾臓、精巣で病変がみとめられた<sup>22)</sup>。

### 【その他の動物種】

- ・イヌにニトロベンゼンを 2-12 時間吸入ばく露した結果、嘔吐、反射の喪失、意識喪失、痙攣、後ろ足の震えや麻痺、そして死亡が確認された。9 時間ばく露されたウサギとモルモットに症状はなかったが、無気力、震えおよび痙攣が時々みられた。さらに長い時間ばく露すると死亡例がみとめられた。5 時間ばく露されたネコは中枢神経系障害がみとめられた。同様にばく露されためんどりとハトでも同じ症状がみられた<sup>18)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

### 【ラット】

- ・ラットにニトロベンゼンを吸入ばく露すると粘膜の広範囲に刺激性が認められた<sup>17)</sup>。

### 【ウサギ】

・ドレーズ法を用いたウサギの皮膚および眼刺激性試験で、軽度の刺激性がみとめられた。濃度は共に 500 mg/24 時間である<sup>3, 14, 17, 18, 21)</sup>。

・2 匹の New Zealand ウサギの耳の中に 0.5 ml のニトロベンゼンを 24 時間ばく露し、7 日間観察したところ皮膚への刺激性はみとめられなかった<sup>21)</sup>。

・動物種や用量などは不明であるが、ドレーズ法により皮膚への刺激性はみとめられなかった<sup>21)</sup>。

・2 匹の New Zealand ウサギに 0.1 ml のニトロベンゼンをばく露し、7 日間観察したところ眼刺激性はみとめられなかった<sup>21)</sup>。

・ウサギに 0.1 ml のニトロベンゼンをばく露し、3 日間観察したところ、一時的な眼球の角膜混濁と弱い結膜炎が 1-4 時間後にみとめられた。水で眼を洗うと角膜炎の影響が弱まり、1 日後に正常な状態に戻った<sup>21)</sup>。

## ウ 感作性

- ・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<sup>14, 17, 18)</sup>。
- ・3%のニトロベンゼンを含むアセトンをもルモットにばく露した結果、感作性はみとめられなかった<sup>21)</sup>。
- ・6匹のモルモットに10%ニトロベンゼンを含む0.1 mlのニトロベンゼンを耳介外側表皮膚面に3日間にわたって塗布した。7日目に数段階の濃度に調整したニトロベンゼンを、直径1 cmに0.2 ml塗布し、24時間後の紅斑で判断したところ、感作性はみとめられなかった<sup>21)</sup>。

## エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

### 吸入ばく露

#### 【ラット】

- ・35日齢で入荷した雌雄 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。ばく露濃度は0, 1, 5および25 ppm（0, 5, 25, 125 mg/m<sup>3</sup>）とした。1 ppmばく露群の雄では、脾臓の髄外造血亢進がみられ、雌雄で鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみられた。5 ppmばく露群の雄では、肝臓の好酸性変異細胞巣および脾臓の髄外造血亢進がみられ、雌雄で鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみられた。25 ppmばく露群の雄では、肝臓の小葉中心性細胞肥大、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、鼻腔の炎症および嗅上皮の色素沈着がみられ、雌では肝臓の好酸性変異細胞巣、鼻腔の炎症および嗅上皮の色素沈着がみられた。雌雄25 ppmばく露群で血中メトヘモグロビン濃度の増加がみとめられた<sup>4, 8, 12, 14, 17, 18, 20, 21, 22)</sup>。この実験結果から、NOAELは雄ラットで1 ppm（好酸性病巣増加）、雌ラットで5 ppm（好酸性病巣増加）、雌雄ともに5 ppm（メトヘモグロビン血症増加）、LOAELは、雄ラットで5 ppm（好酸性病巣増加）、雌ラットで25 ppm（好酸性病巣増加）、雌雄ともに25 ppm（メトヘモグロビン血症増加）としている<sup>22)</sup>。CERIでは、1 ppmのばく露で雌雄ラットに鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみとめられたため、LOAELを1 ppmとしている<sup>14)</sup>。
- ・35日齢で入荷した雄 Sprague-Dawley (CD)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。ばく露濃度は0, 1, 5および25 ppm（0, 5, 25, 125 mg/m<sup>3</sup>）とした。1 ppmばく露群で影響はみとめられなかった。5 ppmばく露群では、肝臓の小葉中心性細胞肥大および鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみられ、25 ppmばく露群では、肝臓の小葉中心性細胞肥大、肝海綿状変性および鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみられた<sup>4, 8, 14, 17, 18, 20, 21, 22)</sup>。この実験結果からNOAELは5（メトヘモグロビン血症増加）および1 ppm（肝巨大細胞化）、LOAELは25（メトヘモグロビン血症の増加）および5 ppm（肝巨大細胞化）とした<sup>22)</sup>。
- ・雌雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを90日間にわたって1日6時間、週に5日間吸入ばく露した。ばく露濃度は0, 5, 16および50 ppm（0, 25, 80, 250 mg/m<sup>3</sup>）とし、1群あたり10匹を割り当てた。5 ppm以上のばく露群でアニリンばく露と類似した脾臓の被膜限局性過形成、血液中メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加、16 ppm以上のば

く露群で溶血性貧血がみられた。すべてのばく露群の脾臓でヘモジデローシス、髄外造血、腎臓で中毒性ネフローゼ、肝臓で細胞の肥大・壊死がみられたが、体重推移と致死率には影響はなかった<sup>4, 12, 14, 18, 20, 21, 22</sup>。この実験結果から NOAEL は雌ラットで 5 ppm (メトヘモグロビン血症)、雌雄ラットで 5 ppm (組織重量増加)、LOAEL は雄ラットで 5 ppm (メトヘモグロビン血症、脾臓のうっ血、精巣の病理所見)、雌ラットで 16 ppm (メトヘモグロビン血症)、雌雄ラットで 16 ppm (組織重量増加)、雌ラットで 5 ppm (脾臓うっ血) としている<sup>22</sup>。

- ・雌雄 Sprague-Dawley (CD)ラットにニトロベンゼンを 90 日間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 5, 16 および 50 ppm (0, 25, 80, 250 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 10 匹を割り当てた。5 ppm 以上のばく露群で脾臓の被膜限局性過形成、血液中メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加、50 ppm 以上のばく露群で溶血性貧血がみられた。すべてのばく露群の脾臓でヘモジデローシス、髄外造血、腎臓で中毒性ネフローゼ、肝臓で細胞の肥大・壊死がみられたが、体重推移と致死率に影響はなかった<sup>4, 12, 14, 18, 20, 21</sup>。この実験結果から NOAEL は雄ラットで 5 ppm (メトヘモグロビン血症、肝臓重量増加、精巣の病理所見)、16 ppm (脾臓重量増加)、雌ラットで 5 ppm (脾臓および肝臓重量増加)、16 ppm (メトヘモグロビン血症)、LOAEL は雄ラットで 5 ppm (脾臓鬱血)、16 ppm (メトヘモグロビン血症、肝臓重量増加、精巣の病理所見)、50 ppm (脾臓重量増加)、雌ラットでは 5 ppm (脾臓うっ血)、16 ppm (脾臓および肝臓重量増加)、50 ppm (メトヘモグロビン血症) としている<sup>22</sup>。
- ・ラットにニトロベンゼンを 0.008, 0.08 および 0.8 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 72 日間にわたって吸入ばく露した。1 群あたり 15-18 匹使用した。拮抗筋に対するクロナキシーが減少したが、11 日後には回復した。ばく露から 1 カ月でメトヘモグロビンが観察され、さらにハインツ小体が多くみとめられた<sup>21</sup>。
- ・雌雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを 2 週間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 10, 35 および 125 ppm (0, 50, 175, 625 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 10 匹を割り当てた。10 ppm 以上のばく露群で、雄で肝臓および腎臓の相対重量増加、雌で腎臓の相対重量増加がみられた。35 ppm ばく露群では雌雄ともに脾臓でヘモシデリン沈着症、髄外造血、脾臓のうっ血、被膜過形成がみられ、35 ppm 以上のばく露群で雌では肝臓の相対重量が増加し、雌雄ともに脾臓の相対重量が増加し、最終ばく露から 14 日後も脾臓の相対重量増加が続いていた。125 ppm ばく露では雌雄で血中メトヘモグロビンと赤血球数の増加がみられ、ヘモグロビン数とヘマトクリット値の減少がみられた。また、腎臓の尿細管上皮の硝子滴、脾臓の赤脾髄のヘモシデリン貪食細胞、髄外造血、急性うっ血と脾臓の限局性被膜過形成がみられた<sup>12, 14, 18, 21, 22</sup>。
- ・雌雄 SD ラットにニトロベンゼンを 2 週間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 10, 35 および 125 ppm (0, 50, 175, 625 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 10 匹を割り当てた。10 ppm のばく露群で、赤血球数が減少し、雄では脾臓の相対重量の増加がみられた。35 ppm ばく露群で、赤血球数の減少、雄で顆粒球およびリンパ球増加による白血球数増加がみられた。雌雄ともに脾臓の相対重量が増加し、脾臓でヘモシデリン沈着症、髄外造血、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と間質

の過形成がみられた。125 ppm ばく露では浅呼吸、呼吸数の増加および異常呼吸音のみられた動物のうち、ばく露4日後に雄5例、雌3例が死亡した。また、外陰部周囲の変性、雌雄で血中メトヘモグロビン量と平均赤血球容積の増加、赤血球数、ヘモグロビン数およびヘマトクリット値の減少がみられた。また、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、脾臓の赤脾髄のヘモジデリン貪食細胞、髄外造血、急性うっ血がみられ、雄では顆粒球およびリンパ球の増加による白血球数増加がみられた<sup>12, 14, 18, 21, 22</sup>。

- ・雄 SD ラットにニトロベンゼンを2週間にわたって1日6時間、週に5日間吸入ばく露した。ばく露濃度は0, 12, 39 および 112 ppm とした。全ばく露濃度で赤血球生成系に影響を与え、112 ppm ばく露群では神経系および生殖系に影響を与えた。メトヘモグロビン血症を発症後、溶血性貧血がみられた。多くの臨床および病理学的変化は可逆的であるが、ヘモジデリン沈着症、精巣障害およびいくつかの血液学的パラメータに関しては14日間の回復期間では不十分であった。この実験結果より死亡に関するNOAELは39 ppm、LOAELは112 ppm とした<sup>21, 22</sup>。
- ・雄 Sprague-Dawley (CD)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。ばく露濃度は0, 1, 5 および 25 ppm (0, 5, 25, 125 mg/m<sup>3</sup>) とした。その結果、25 ppm ばく露群で、精巣の萎縮、精巣上体の精子減少がみられた<sup>4, 8, 14, 17, 18, 20, 21, 22</sup>。
- ・雄 F344 ラットにニトロベンゼンを2週間にわたって1日6時間、週に5日間吸入ばく露した。ばく露濃度は0, 10, 35 および 125 ppm (0, 50, 175, 625 mg/m<sup>3</sup>) とし、1群あたり10匹を割り当てた。精巣の相対重量の減少がみられ最終ばく露14日後においても精巣の相対重量減少は続いていた。さらに、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)の過形成がみられた。精巣重量低下に関するNOAELを35 ppm、LOAELを125 ppm とした<sup>12, 14, 18, 21</sup>。
- ・ラットに1日6時間、40 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>)の濃度でF0およびF1世代に10週間ニトロベンゼンを吸入ばく露した結果、F0 および F1 で精巣および精巣上体の重量が減少し、精細管の委縮、精子細胞の変性等がみられた<sup>17</sup>。
- ・雄ラットにニトロベンゼンを5, 16 および 50 ppm (25, 80 および 250 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で1日6時間、90日間にわたってばく露した結果、50 ppm ばく露群で精巣重量の減少、両側の精細管上皮変性および精巣上体の精子数減少または欠如が観察されたが、同様にばく露を受けたマウスでは精巣毒性はみられなかった<sup>4, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 22</sup>。

## 【マウス】

- ・36日齢で入荷した雌雄 B6C3F1 マウスに対し、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。ばく露濃度は0, 5, 25 および 50 ppm (0, 25, 125, 250 mg/m<sup>3</sup>) とした。雌雄の全ばく露群で肺胞壁の変化、雄の全ばく露群と雌の50 ppm ばく露群で小葉中心性肝細胞肥大および多核肝細胞形成がみられ、雄の25 ppm ばく露群で肺胞上皮過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成、鼻腔の変性および炎症性病変がみられた。雌の全ばく露群と雄の50 ppm ばく露群で赤血球数、ヘマトクリット値の減少、鼻腔の変性および炎症性病変がみられ、雌の5 および 25 ppm ばく露群でヘモ

グロビン量の減少、雌の 25 および 50 ppm ばく露群と雄の 50 ppm ばく露群で血中メトヘモグロビン量の増加がみとめられた (4, 8, 12, 14, 17, 18, 20, 21, 22)。

- ・雌雄 B6C3F1 マウスにニトロベンゼンを 90 日間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 5, 16 および 50 ppm (0, 25, 80, 250 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 10 匹を割り当てた。血液中メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加がみられた。5 ppm 以上のばく露群で脾臓のヘモジデロシス、雌の副腎で網状帯の空胞化が用量依存的に増加し、16 ppm 以上のばく露で肝細胞の過形成、50 ppm 以上のばく露で肝臓や脾臓重量の増加がみられた。体重推移と致死率に影響はなかった (4, 12, 14, 18, 20, 21, 22)。
- ・雌雄 B6C3F1 マウスにニトロベンゼンを 2 週間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 10, 35 および 125 ppm (0, 50, 175, 625 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 10 匹を割り当てた。35 ppm ばく露群では雌雄ともに脾臓でヘモシデリン沈着症、髄外造血、リンパの形成不全および細気管支上皮の過形成がみられ、多核巨細胞形成増加、雌の脾臓ジヌソイドのうっ血がみられた。125 ppm ばく露群では、衰弱および呼吸数の減少や呼吸困難がみられ、赤血球数、ヘモグロビン数およびヘマトクリット値が減少し、平均赤血球容積が増加した。小脳の血管周囲の出血、肝臓の小葉中心性細胞壊死、小葉中心性細胞水腫様変性、肺の細気管支上皮過形成、脾臓の髄外造血、急性うっ血がみられ、さらに雌では血管周囲に水腫がみられた (14, 18, 21, 22)。
- ・雄 B6C3F1 マウスに 2 週間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間ニトロベンゼンを吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 10, 35 および 125 ppm (50, 175 および 625 mg/m<sup>3</sup>) とした。125 ppm ばく露後、輸精管の精子欠損や上皮細胞の変性をともなう精巣変性がみとめられた。精巣病変に関する NOAEL を 35 ppm、LOAEL を 125 ppm とした (21, 22)。

### 経口投与

- ・SD 系雌雄ラットを 7 週齢で購入し、8 週齢より実験を開始した。1 群あたり 10 匹を使用した。ニトロベンゼンの投与用量は 0, 20, 60 および 100 mg/kg/day とし、交配前 14 日、交配期間、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、その後 26 日間にわたってニトロベンゼンを強制経口投与した。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、20 mg/kg/day の投与用量で雌が授乳期間に死亡した (1 例)。雄では 20 mg/kg/day 以上の用量でニトロベンゼンを投与すると、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が減少し、メトヘモグロビン量が増加した。用量依存的に総ビリルビン量の増加、肝臓の小葉中心性細胞膨張、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および骨髄の造血亢進がみられた。また、肝臓と脾臓の絶対および相対重量の増加がみられた。60 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを投与された雌のうち 1 例は授乳期間に死亡し、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と摂食量の減少がみられた。60 mg/kg/day 以上を投与された雄では、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、総タンパク量、カリウムの増加、腎臓の絶対および相対重量の増加、肝臓と脾臓の相対重量の増加がみられた。100 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを投与された雌と雄では、

13 日後から立毛、流涎、消瘦、貧血、斜頸、旋回行動、異常歩行がみられ、さらに雄は交配前の 1-7 日に摂食量の減少および 21 日後から体重の減少がみられた。雌では交配前 1-7 日と妊娠 0-7 日および 14-21 日で摂食量の減少がみられ、妊娠 21 日と授乳中に体重増加が抑制された。雄では 2 例が 21 日および 35 日後に死亡した。雌では妊娠期間に 7 匹、授乳期間に 2 匹が死亡した。白血球数、A/G 比、総コレステロールの増加や中枢神経系の壊死/グリオーシスがみられた。肝臓、腎臓および脾臓の相対重量が増加した (4, 14, 17, 21, 22)。

- ・雌雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを 0, 9.38, 18.75, 37.5, 75 および 150 mg/kg の濃度で 90 日間経口投与した。1 群あたり 10 匹使用した。150 mg/kg 投与群では実験中に 9 匹の雄と 3 匹の雌が死亡した。ニトロベンゼンばく露により雌雄の肝臓や腎臓重量が増加した。9.38 mg/kg ばく露の雄ラットではメトヘモグロビン量が増加、ヘモグロビン量が減少し、18.75 mg/kg ばく露ではヘマトクリット値と赤血球数が減少し、網状赤血球数が増加した。雌ラットでは 37.5 mg/kg 以上では赤血球数が減少し、9.38 mg/kg ではヘマトクリット値とヘモグロビン量が減少し、網状赤血球数とメトヘモグロビン量が増加した。この実験から NOAEL を 9.38 mg/kg (腎臓重量 (雌) および網状赤血球数増加 (雄))、LOAEL を 9.38 mg/kg (肝臓重量増加 (雌雄)、腎臓重量増加 (雄)、メトヘモグロビン量増加とヘモグロビン量低下 (雌雄)、網状赤血球 (雌))、18.8 mg/kg (腎臓重量増加 (雌)、網状赤血球 (雄)) とした (4, 22)。
- ・雌雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを 0, 5, 25 および 125 mg/kg の用量で 28 日間経口投与した。さらに、対照群と 125 mg/kg 投与群においては、最終投与から 14 日間回復期間をもうける群を作成した。1 群あたり 6 匹使用した。臨床症状としては高用量ばく露により活動量の減少、蒼白および歩行異常がみられた。さらに、摂食量がほとんど変化しないにも関わらずニトロベンゼン投与群では体重の増加が減少した。血液学的な検査では、濃度依存的に赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量が減少し、平均赤血球容積や白血球数が濃度依存的に増加した。これらの変化はニトロベンゼン投与から 14 日間経過すると回復した。雌雄で脾臓と肝臓の絶対重量が濃度依存的に増加した。雌雄の 125 mg/kg 投与群で胸腺の重量が減少した。雄の 25 および雌の 125 mg/kg 投与群でわずかに腎臓の絶対重量が減少した。最終投与から 14 日間の回復期間をおくと、雌雄で脾臓の絶対重量の増加したままで、125 mg/kg 投与群で雄の精巣重量は統計学的に有意な増加が持続したが、肝臓、腎臓および胸腺の絶対重量は対照群レベルに戻った。組織病理学的には、濃度依存的に脾臓のうっ血と髄外造血の発生率と重症度が増加した。雌雄 125 mg/kg 投与群の肝臓では髄外造血とクッパー細胞の褐色色素沈着の発生率が増加し、腎臓管状上皮細胞では中程度の褐色色素沈着がみられた。この報告では NOAEL を 5 mg/kg/day、LOAEL を 25 mg/kg/day としている (4, 20, 21, 22)。

## 【マウス】

- ・雌雄 B6C3F1 マウスにニトロベンゼンを 0, 18.75, 37.5, 75, 150 および 300 mg/kg の濃度で 90 日間経口投与した。1 群あたり 10 匹使用した。300 mg/kg 投与群では実験中に 3 匹の雄が死亡した。絶対および相対的な肝臓と腎臓重量は濃度依存的に増加し、精巣重量は



減少した。また、ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値は濃度依存的に減少し、メトヘモグロビン量は増加した。メトヘモグロビン量は対象群と比較して全投与群で有意に増加した。脾臓、精巣および脳で組織学的な障害がみとめられた。この実験から NOAEL は 18.8 mg/kg (網状赤血球 (雄))、37.5 mg/kg (ヘモグロビン低下 (雌雄))、75 mg/kg (肝臓重量増加)、150 mg/kg (肝巨大細胞 (雌雄))、LOAEL を 18.8 mg/kg (肝臓重量増加 (雌))、メトヘモグロビン量増加 (雌雄)、網状赤血球増加 (雌))、37.5 mg/kg (網状赤血球増加 (雄))、75 mg/kg (ヘモグロビン量低下 (雌雄))、150 mg/kg (肝臓重量増加 (雄))、300 mg/kg (肝巨大細胞化 (雌雄)) とした<sup>4, 22)</sup>。

- ・雌 B6C3F1 マウスに 14 日間にわたってニトロベンゼンを 0, 30, 100 および 300 mg/kg の用量で経口投与した。肝臓と脾臓の重量が用量依存的に減少し、病理組織学的には脾赤色髄領域に重度のうっ血などの変化がみられた。またアラニンアミノトランスフェラーゼとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性が上昇がみとめられたが、このことは肝臓に対する毒性を意味している。赤血球数の減少と平均赤血球ヘモグロビン量と平均赤血球容積の増加がみとめられた。投与用量依存的に末梢の網状赤血球数の増加がみられた。DNA 合成が増進し、骨髄の有形成分と単球/顆粒球幹細胞数が増加した。肝臓では IgM 応答やマクロファージの貪食作用活性が減少した<sup>4)</sup>。

## 経皮投与

### 【ラット】

- ・雄 Wistar ラットにニトロベンゼンを 5 および 10 mg/kg の用量で 1 カ月間にわたって皮下投与した。1 群あたり 5-7 匹のラットを使用した。肝臓のホモジネートを遠心分離し、上清を用いて代謝酵素を調べた。ニトロベンゼン還元酵素は重要な影響を受けなかったが、アニリン p-水酸化酵素は低用量ばく露群で活性化された。150 mg/kg の用量で 3 日間という短期間のばく露により、ニトロベンゼン還元酵素は活性化された<sup>21)</sup>。
- ・雌雄 Fischer344 ラットにアセトンに溶解したニトロベンゼンを 90 日間にわたって皮膚に塗布した。濃度は 50, 100, 200, 400 および 800 mg/kg/day とし、1 群あたり 10 匹使用した。800 mg/kg/day 投与群では実験終了までに全ての動物が死亡した。ニトロベンゼンを投与された全てラットで脾臓のうっ血がみられた。雌雄ラットにおいて肺のうっ血の発生は濃度依存的に増加した<sup>22)</sup>。

### 【マウス】

- ・用量は明らかではないが、剃毛したマウスあるいはしていないマウスの 1/10 の体表に 1 回あるいは 3 回ニトロベンゼンを皮膚から吸収させた場合、2-3 日で呼吸数が減少して死亡した。主な中毒症状はチアノーゼ、情動不安および昏睡であった。組織学的な試験では、肝臓の壊死と腎臓の糸球体や尿細管の上皮組織の腫れがみられた。脾臓、肺および精巣には変化はなかった<sup>18)</sup>。
- ・雌雄 B6C3F1 マウスにアセトンに溶解したニトロベンゼンを 90 日間にわたって皮膚に塗布した。濃度は 50, 100, 200, 400 および 800 mg/kg/day とし、1 群あたり 10 匹使用した。800 mg/kg/day 投与群では実験終了までに 9 匹の雄と 8 匹の雌が死亡した。生存していた

マウスには、運動失調、呼吸困難、旋回、昏睡、無痛症などの急性毒性症状がみとめられた。雌マウスで濃度依存的にメトヘモグロビン濃度が増加した<sup>22)</sup>。

### 【ウサギ】

- ・雄ウサギに 24 週間にわたってニトロベンゼンを 0.7 ml/kg の用量で経皮投与した。8 匹のウサギを用いたが、実験終了までに 3 匹死亡した。ニトロベンゼン投与により体重減少と衰弱がみられ、死戦期では落ち着きがなくなり興奮しやすくなった。肝臓の機能低下がみられた。組織学的には、肝臓で強いうっ血、脂肪変性、細胞異常、結合組織のわずかな過形成、細胞浸潤がみられ、腎臓は腫れ、脾臓は肥大し、細胞が変性し、血管壁のヒアリンが変性した。副腎皮質では細胞が変性し、心臓ではわずかに大きくなり空胞変性がみられた。血液学的検査では初期の段階で貧血がみられた<sup>21)</sup>。
- ・ラット、イヌ、モルモット、ウサギおよびネコの剃毛した皮膚への塗布あるいは経皮投与したところ、6-12 時間で呼吸困難になった。ラット、イヌ、ウサギおよびネコでチアノーゼがみられ、1 日以内に全動物が死亡した<sup>18)</sup>。

### 静脈内投与

- ・ウサギに 119 mg/animal の用量でニトロベンゼンを静脈内投与したところ、神経系の症状として全身でけいれんがみられた。脊髄や脳では小胞の形成がみられた。肺では強いうっ血、浮腫、肺拡張不全、腺腫、乳頭腺腫などがみられた。肝臓では鬱血、血管漏出液、変性、壊死などがみられた。腎臓では混濁と腫れがみられた。これらのほとんどの症状は、アルコール量の増加によりさらに悪化した<sup>21)</sup>。

### その他

- ・モルモットに 200 mg/kg の用量で一日おきにニトロベンゼンを投与した。副腎皮質の機能は維持したまま、位相性の変化をしめした<sup>21)</sup>。

### オ 生殖・発生毒性

#### 吸入ばく露

##### 【ラット】

- ・雄 SD ラットにニトロベンゼンを 2 週間にわたって 1 日 6 時間、週に 5 日間吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 10, 35 および 125 ppm (0, 50, 175, 625 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 10 匹を割り当てた。雄では精巣の多核巨細胞形成および精子形成障害がみられた。死亡に関する NOAEL を 35 ppm、LOAEL を 125 ppm とした<sup>12, 14, 18, 21)</sup>。
- ・雄ラットに交配前の 90 日間、ニトロベンゼンを吸入ばく露したところ、精子形成 (数、形態および運動性)、精巣、精巣上体および精管に影響をおよぼした<sup>3)</sup>。75-80 日齢の SD 系雌ラットの妊娠 6-15 日にニトロベンゼンを 0, 1, 10 および 40 ppm (0, 5, 50 および 200 mg/m<sup>3</sup>) の濃度で吸入ばく露し、妊娠 21 日に開腹した。1 群あたり 26 匹の動物を使用した。10 ppm の濃度でニトロベンゼンをばく露された母ラットは、脾臓の重量が増加し、

- 40 ppm では体重増加の抑制と脾臓の重量増加がみられたが、生存率や性比率、体重など仔ラットに影響がみられなかった。この実験では NOAEL を 40 ppm とした<sup>14, 18, 20, 22)</sup>。
- ・ 52-56 日齢の雌雄 SD 系ラットに交配前 10 日間、妊娠 0-19 日、分娩後 5-20 日にニトロベンゼンを吸入ばく露する二世世代試験を行った。ばく露濃度は 0, 1, 10 および 40 ppm (0, 5, 50 および 200 mg/m<sup>3</sup>) とした。1 群あたり 30 匹使用した。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。F2 は離乳日に剖検し、40 ppm ばく露群では体重減少がみられた。この報告では、生殖に関する NOAEL を 10 ppm、LOAEL を 40 ppm としている<sup>4, 12, 14, 18, 22)</sup>。
  - ・ 8-9 週齢の雌雄 SD 系ラットに交配前 2 週間（雌雄）、妊娠 0-19 日（雌のみ）、哺育期間 17 日間（雌のみ）にニトロベンゼンを吸入ばく露した。ばく露濃度は 0, 1, 10 および 40 ppm (0, 5, 50 および 200 mg/m<sup>3</sup>) とした。1 群あたり 30 匹使用した。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および精子細胞の減少がみられた。40 ppm ばく露の F1 は、体重減少、受胎率の低下、精巣および精巣上体の重量減少、精巣上体の精子細胞変性および精子細胞の減少がみられた。40 ppm ばく露群の F2 は体重減少がみられた<sup>4, 12, 14, 21)</sup>。
  - ・ 26 匹の CD ラットに 10 および 40 ppm (50 および 200 mg/m<sup>3</sup>) の濃度で 1 日 6 時間、妊娠 6-15 日の 10 日間吸入ばく露した結果、母動物において 10 および 40 ppm の濃度で脾臓重量の増加、40 ppm で体重増加の抑制がみられたが、胎児毒性および奇形はみられなかった<sup>17, 22)</sup>。
  - ・ 雌雄 SD ラットに 0, 5, 50, 200 mg/m<sup>3</sup> の濃度でニトロベンゼンを 10 週間、1 日 6 時間、週に 5 日吸入ばく露させた二世世代試験において、50 mg/m<sup>3</sup> 以下の群では生殖に影響を及ぼさなかったが、201 mg/m<sup>3</sup> の群の F0 および F1 世代で精細管の萎縮、精母細胞の変性、精巣および精巣上体の重量減少がみられた。母ラットへの影響はみられなかった。尚、各群 30 匹のラットを使用した<sup>20)</sup>。
  - ・ 雌ラットに受胎後 1~21 日に、ニトロベンゼンを吸入ばく露したところ、着床率の減少、胎児の段階での死亡率の増加が観察された。また、発達にも異常がみられた（濃度の記載はない<sup>3)</sup>。

## 【ウサギ】

- ・ 8-9 ヶ月齢の雌 NZW 系ウサギに妊娠 7-19 日の 13 日間にわたって 1 日 6 時間ニトロベンゼンを吸入ばく露した。濃度は 0, 10, 40 および 100 ppm (50, 200 および 500 mg/m<sup>3</sup>) とし、1 群あたり 22-24 匹使用した。40 ppm 以上の F0 はメトヘモグロビンの増加と肝臓重量の増加がみられた。また、100 ppm 以上の F1 では吸収胚が増加した<sup>14, 17, 22)</sup>。
- ・ 12 匹の雌 NZW 系ウサギに妊娠 7-19 日の 13 日間にわたって 1 日 6 時間ニトロベンゼン

を吸入ばく露した。濃度は 0, 10, 40 および 80 ppm(50, 200 および 400 mg/m<sup>3</sup>)とした。全ての母ウサギを妊娠 20 日目に実験に供した。40 ppm 以上の F0 はメトヘモグロビンの増加がみられたが、臨床および病理学的変化はみられなかった。F0 の生存率、体重、肉眼的な検死、腎臓や肝臓重量に有害な影響はみられなかった。また、胎児の生存や死、再吸収や着床痕に影響はみられなかった<sup>21, 22)</sup>。

- ・雌ウサギに受胎後 7~19 日に、ニトロベンゼンを吸入ばく露したところ、生殖能力に影響がみられたが、詳細な所見は記載されていない<sup>3)</sup>。

## 経口投与/経皮投与/その他の経路等

### **【ラット】**

- ・雌雄の F344 系ラットにニトロベンゼンを 0, 50, 200, 400 mg/kg の用量で 13 週間にわたって経皮ばく露したところ、50 mg/kg 以上のばく露で精巣上部尾部、精巣上部、精巣の絶対および相対重量の減少がみられた<sup>14, 17, 21)</sup>。
- ・雄 F344 ラットに 13 週間にわたって 0, 9.4, 37.5 および 75 mg/kg の用量でニトロベンゼンを経口投与した結果、絶対および相対的な精巣上部と精巣重量が減少し、精子運動性が悪影響を受け、異常な精子が増加した<sup>4, 21, 22)</sup>。
- ・雄 F344 ラットと B6C3F1 マウスにアセトンに溶解したニトロベンゼンを 90 日間にわたって皮膚に塗布した。濃度は 50, 100, 200, 400 および 800 mg/kg/day とし、病理学的検査をおこなったところ精巣の変性がみとめられた<sup>22)</sup>。
- ・雄 F344 ラットにニトロベンゼンを 0, 9.38, 18.75, 37.5, 75 および 150 mg/kg の濃度で 90 日間経口投与した結果 75 と 150 mg/kg 濃度で精巣重量は減少した<sup>4, 22)</sup>。
- ・雄 F344 ラットにニトロベンゼンを 0, 5, 25 および 125 mg/kg の用量で 28 日間経口投与した。さらに、対照群と 125 mg/kg 投与群においては、最終投与から 14 日間回復期間をもうける群を作成した。125 mg/kg 投与群で重度の精細管上皮細胞変性と精細管の萎縮と関連していた精巣重量の減少がみとめられた<sup>4, 20, 21, 22)</sup>。
- ・雄 SD ラットに 7-70 日間にわたって 60 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを経口投与した。その後ニトロベンゼン非投与の雌ラットと交配した。14 日間の投与により相対的な精巣重量、精巣上部重量、精子数および精子の運動能力が減少し、21 日以上の投与で精子生存率と受精率が減少し、同時に異常な精子の発生率が増加した。ばく露期間中の交尾回数はニトロベンゼン投与による変化はなかったが、妊娠した雌の数は減少した。28 日間以上ばく露した雄は、精子の運動性の低下や生存率の減少により雌を妊娠させることはなかった<sup>4, 21, 22)</sup>。
- ・10 週齢の雄 SD ラットに 60 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを 3 あるいは 18 日間経口投与した。3 あるいは 14-17 日に同ストレインの 8 週齢の雌と交配した。18 日間の投与により精巣および精巣上部の絶対および相対重量が減少した。また、輸精管の萎縮や精子濃度の減少、精巣上部尾部と頭部の管内腔に細胞の残骸がみとめられた。精巣上部尾部では、精子の分離した頭部が増加した。精子運動性は減少し、精巣における精子形成が減少した。受精率に影響はみられなかった。これらの影響は 3 日間の投与ではこれらの減少はみとめられなかった<sup>22)</sup>。

- ・異なる週齢（6, 8, 10 および 40 週齢）の SD ラットに 50 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを 2 あるいは 4 週間経口投与した。ニトロベンゼンを投与した全てのラットで精巣上体と精巣の重量が変化し、形態学的・組織病理学的にも変化し、精子数が減少した。組織病理学的変化をとともなう精子数の減少や精子活性の低下はより若い週齢の動物で関連性が高かった<sup>22)</sup>。
- ・10 週齢の雄 SD 系ラットにおいて、ニトロベンゼンを 0, 30, 60 mg/kg/day の濃度で 3 週間（5 日/週間）強制経口投与したところ、30 mg/kg/day では影響はなかったが 60 mg/kg/day で精巣上体の重量減少、精子の運動性と生存率の減少、異常形態精子の発生率の増加、精子細胞およびパキテン期精母細胞の変性と減少がみられた<sup>14, 21, 22)</sup>。
- ・SD ラットに 60 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを 2 週間、あるいは 30 および 60 mg/kg/day の用量を 28 日間経口投与した結果、投与群で精子運動性が低下した<sup>22)</sup>。
- ・異なる週齢（6, 9, 10, 11 および 14 週齢）の雄 SD ラットに 2 週間にわたってニトロベンゼンを 0, 30, 45 および 60 mg/kg/day の濃度で強制経口投与し、その後 2 週間を回復期間とした。6 週齢のラットでは、30 mg/kg/day の濃度で精巣重量がわずかに変化し、9, 10 および 11 週齢では 60 mg/kg/day の濃度で、14 週齢では 45 mg/kg/day および 60 mg/kg/day の濃度で精巣重量が減少した。6 および 9 週齢では 60 mg/kg/day の濃度で受胎率が低下した。また、10 週齢のラットにおいて 60 mg/kg/day の濃度では 45 mg/kg/day と比較して精子数や精子運動能の増加がみられた<sup>14)</sup>。
- ・9 週齢の雄 SD ラットにニトロベンゼンを 0 あるいは 60 mg/kg/day の濃度で 1, 2 週間（回復期間として 2 週間）および 3 週間強制経口投与した。1 週間投与群では精子数および精子の運動能にわずかな影響がみられた。2 週間投与群では精子数が減少し、2 週間の回復期間後では精子数の減少とわずかな精子の運動能の低下がみられた。3 週間投与群では精子の運動能が低下した。また、2 週間の回復期間をおいた群以外では、受精にわずかな影響がみられた<sup>14)</sup>。
- ・ラットに 300 mg/kg の濃度でニトロベンゼンを経口投与すると、一時的な精巣変性と精子減少症がみとめられた<sup>12, 21)</sup>。
- ・雄 SD ラットに 300 mg/kg の用量でニトロベンゼンを経口投与すると、3 日後に精巣重量が減少した。また、1-3 日後に精細管の免疫活性化タンパクであるインヒビンの分泌が増加した。インヒビンは精子形成における毒性影響のマーカーとして知られている<sup>18, 21)</sup>。
- ・雄 SD ラットに 300 mg/kg の用量でニトロベンゼンを単回経口投与すると、2 日後にステージ VII~XIV のパキテン期精母細胞が変性あるいは消失し、未成熟な生殖細胞や残骸が精巣上体でみとめられた。14 日後にステージ V~XIV の精子細胞の成熟が止まり、いくつかの多核巨細胞が検出され、精巣上体で細胞の残骸がみられ、精巣上体頭部と尾部で精子数が減少し、異常な形態の精子がみとめられた<sup>21, 22)</sup>。
- ・F344 ラットに 0, 50, 75, 110, 165, 200, 300 および 450 mg/kg の用量でニトロベンゼンを単回経口投与した。1 群あたり 6 匹使用し、そのうち 3 匹は投与から 2 日後、残り 3 匹は 5 日後に屠殺した。300 mg/kg の投与用量では精細管の損傷と、第一および第二精

母細胞の壊死がみとめられた。さらに、ニトロベンゼン投与3日以内に多核巨細胞が観察され、精巣上体において精子数が減少した。組織学的検討では、精原細胞や精巣上体の上皮細胞にはっきりとした影響はみられなかった<sup>4, 22)</sup>。

- ・雄 Wistar ラットに 300 mg/kg の用量でニトロベンゼンを経口投与した場合、1-3 日後に平均精巣重量が対照群に比べて減少した。さらに、精子形成の VI~VII ステージにおいて分泌されるタンパク量が減少した<sup>18, 21, 22)</sup>。
- ・雄 F344 ラットに 300 mg/kg の用量でニトロベンゼンを単回経口投与した場合、26-30 日後に精子産生がゼロのレベルにまで減少し、37 日後より回復し始め 76~100 日後には対照群と同レベルにまで回復した<sup>21)</sup>。
- ・雄 SD ラットに 250 mg/kg/day の用量でニトロベンゼンを単回経口投与し、7 日後まで観察した結果、早ければ 24 時間後に生殖細胞の変性がみられ、精母細胞のアポトーシスがみられた<sup>22)</sup>。
- ・雄 Fischer344 ラットにニトロベンゼンを 110, 165, 200, 300 および 400 mg/kg の濃度で単回経口投与し、2 または 5 日後に屠殺して観察した結果、200 mg/kg 以上のばく露群で 5 日目に精子を形成する細胞の壊死がみとめられた<sup>13)</sup>。
- ・雄ラットに交配前の 21 日間にわたってニトロベンゼンを経口投与したところ、精子形成（数、形態および運動性）、精巣、精巣上体、精管、受胎率に影響をおよぼした<sup>3)</sup>。
- ・雄ラットに交配前の 1 日間、ニトロベンゼンを経口投与したところ、精子形成（数、形態および運動性）、精巣上体および精管に影響をおよぼした<sup>3)</sup>。
- ・雄ラットに交配前の 2 週間、雌ラットに交配前の 2 週間と出産後の 3 日間にわたってニトロベンゼンを経口投与したところ、出生仔の生存率や成長に影響をおよぼした。影響の詳細な所見は記載されていない<sup>3)</sup>。
- ・8 週齢の SD 系雌ラットに交配前 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 日間にわたってニトロベンゼンを強制経口投与した。投与量は 0, 20, 60 および 100 mg/kg/day とした。ニトロベンゼンにばく露された雌雄ラットから生まれた仔ラットは非ばく露群に比べて体重が少なく、60 および 100 mg/kg/day ばく露群より生まれた仔ラットは生存率が低下した<sup>14, 22)</sup>。
- ・SD 系雌雄ラットを 7 週齢で購入し、8 週齢より実験を開始した。1 群あたり 10 匹使用した。ニトロベンゼンの投与用量は 0, 20, 60 および 100 mg/kg/day とし、交配前 14 日、交配期間、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 日間にわたってニトロベンゼンを強制経口投与した。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、60 mg/kg/day 以上を投与された雄では、精巣および精巣上体の絶対および相対重量の減少、精巣の精細管委縮、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/day の用量で精巣および精巣上体の相対重量が減少した<sup>4, 14, 17, 21, 22)</sup>。この報告では、NOAEL を 20 mg/kg/day（精巣病変）、60 mg/kg/day（雄および F0 世代の死亡率）、100 mg/kg/day（受精率）、LOAEL を 20 mg/kg/day（雄および F0 世代の組織重量増加と仔動物の体重減少）、60 mg/kg/day（精巣病変）、100 mg/kg/day（雄および F0 世代の死亡率）とした。

- ・投与経路は不明であるが、ラットにニトロベンゼンを 0, 20, 40, 60 mg/kg/day の濃度で投与したところ、40 mg/kg/day 以上で精子の生存率および運動性や数に影響がみられた<sup>14, 21)</sup>。

### 【マウス】

- ・雌雄 B6C3F1 マウスにニトロベンゼンを 0, 18.75, 37.5, 75 および 150 mg/kg の濃度で 90 日間経口投与した結果 300 mg/kg 濃度で雄の精巣重量は減少した<sup>4, 22)</sup>。
- ・雄マウスに 13 週間にわたって 18.5, 75 および 300 mg/kg の用量でニトロベンゼンを経口投与した結果、絶対および相対的な精巣上体と精巣重量が減少し、精子運動性が悪影響を受け、異常な精子が増加した<sup>4, 21)</sup>。
- ・雄マウスに 13 週間にわたって 50, 200 および 400 mg/kg の用量でニトロベンゼンを皮膚に投与した結果、精子運動性が減少し異常な精子が増加した<sup>4, 21)</sup>。
- ・マウスに 18.75, 75 および 300 mg/kg/day、ラットに 9.4, 37.5 および 75mg/kg/day の用量で 13 週間投与した結果、精子の運動性が低下し、異常な精子数が増加した<sup>17)</sup>。

### 【ウサギ】

- ・雄 NZW 系ウサギにニトロベンゼンを 0 または 50 mg/kg/day の用量で 2 週間または 4 週間強制経口投与し、4 週間投与を中断した。一群あたり 5-7 匹使用した。ニトロベンゼン投与後および投与を中断している期間中に精子数が減少し、投与中断期間中には精子の運動能および生存率は低下した<sup>14)</sup>。

### カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・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。<sup>22)</sup>

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) (S9+および-) <sup>12, 14, 16, 21, 22)</sup>	-
		ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) および大腸菌 (WP2uvrA) (S9+および-) <sup>15)</sup>	
		ネズミチフス菌 (TA98NR) (S9+および-)	
		ネズミチフス菌 (TA100NR, TA1537NR, TA98a) (S9-) <sup>16)</sup>	-

	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98NR, TA100NR, TA1537NR, TA97a) (S9-) <sup>14, 21, 22)</sup>	-
	ネズミチフス菌 (TA98, TA98/1.8-DNP <sub>6</sub> ) (S9+および-) <sup>14, 18, 21)</sup>	+
	ハムスター胚細胞 <sup>17)</sup>	+
	ネズミチフス菌 (TA98NR) (S9+) <sup>21)</sup>	-
突然変異試験	チャイニーズハムスターの肺細胞 (V79) <sup>22)</sup>	+
不定期DNA合成試験	ヒト肝臓の初代培養細胞 (6歳女子、16歳女性、25歳女性、56歳男性、73歳男性) <sup>14)</sup> ヒト肝細胞 <sup>16, 21, 22)</sup>	-
	ラット肝臓の初代培養細胞 <sup>14, 21, 22)</sup>	-
	Fisher 雄ラット <sup>14)</sup>	-
	ヒト甲状腺細胞	+
形質転換試験	枯草菌Marburg野生型、Trp-の株 <sup>14)</sup> , CHO細胞 <sup>17)</sup>	-
	枯草菌 <sup>21)</sup>	-
	ハムスター腎臓細胞 (BHK-21 C13) (S9+) <sup>21, 22)</sup>	-
	ヒト肺線維芽細胞 (WI-38) <sup>21, 22)</sup> 、肝細胞 (S9+) <sup>21)</sup>	-
染色体異常試験	CHO細胞 <sup>17)</sup>	-
	ヒトリンパ球 <sup>21)</sup>	+
	ヒト精子 <sup>22)</sup>	-
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 <sup>17)</sup>	-
DNA損傷	ラット腎臓細胞、0.125 mmol/L/20H <sup>3)</sup>	+
	ヒト腎臓細胞、0.062 mmol/L/20H <sup>3)</sup>	+
	肝ガン細胞 (SMMC-7721) <sup>22)</sup>	+
	ヒト甲状腺細胞 <sup>22)</sup>	+
小核試験	ラット腎臓細胞、0.125 mmol/L/48H <sup>3)</sup>	+
	ヒト腎臓細胞、0.25 mmol/L/48H <sup>3)</sup>	+
	ハムスター卵巣細胞、0.01 mmol/L/18H <sup>3)</sup>	+
	ハムスター線維芽細胞、0.1 μmol/L <sup>3)</sup>	+
	ハムスター肺線維芽細胞 (V79) <sup>22)</sup>	+
細胞遺伝学的分析	ハムスター卵巣細胞、63.1 μmol/L <sup>3)</sup>	+
DNA修復試験	ラット、肝細胞、200 mg/kg <sup>18)</sup>	-



In vivo	不定期DNA合成試験	F344 雄ラット、経口投与 <sup>12, 14, 21)</sup>	-
		ラット肝細胞 <sup>16, 22)</sup>	-
		雄SDラット <sup>22)</sup>	+
	DNAとの共有結合	マウス、腹腔内投与、0.1 $\mu$ g/kg <sup>3)</sup>	+
		B6C3F1マウスおよびF344ラットの肝細胞と肺の細胞、皮下投与、4 mg/kg <sup>18, 21)</sup>	+(弱い)
		Kunmingマウス <sup>22)</sup>	+
	小核試験	ラット、経口投与、300 mg/kg <sup>3)</sup>	+
		雌雄マウス、腹腔内投与、62.5, 125および250 mg/kg <sup>18, 21, 22)</sup>	-
		SDラット腎臓初代培養 <sup>22)</sup>	+
		ヒト腎臓細胞 <sup>22)</sup>	+
	DNA損傷	ラット、経口投与、300 mg/kg <sup>3)</sup>	+
		SDラット腎臓初代培養細胞 <sup>22)</sup>	+
		雄SDラット <sup>22)</sup>	+
		ヒト腎臓細胞 <sup>22)</sup>	+
	細胞遺伝学的分析	ハムスター、腹腔内投与、61.3 $\mu$ mol/L <sup>3)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	F344 雄ラット、吸入ばく露、末梢血リンパ球 <sup>14, 16, 17, 18, 21, 22)</sup>	-
		F344 雄ラット、吸入ばく露、脾臓リンパ球 <sup>14, 16, 17, 18, 21, 22)</sup> (S9-)	-
	染色体異常試験	F344雄ラット末梢血リンパ球 <sup>12, 14, 16, 17, 18, 22)</sup> F344 雄ラット脾臓リンパ球 <sup>17)</sup> (S9-)	- -
DNA修復試験	ラット、肝細胞、200 mg/kg <sup>18)</sup>	-	
伴性劣性致死突然変異試験	キイロショウジョウバエ、経口投与 <sup>21)</sup>	?	
	キイロショウジョウバエ、蒸気によるばく露 <sup>21)</sup>	+	

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない。

キ 発がん性

### 吸入ばく露

#### 【ラット】

・62日齢(8週齢)の雌雄各群70匹のF344ラットに1日6時間、週に5日間の割合で2年間(505日間)にわたって0, 1, 5および25 ppm(0, 5, 25および125 mg/m<sup>3</sup>)の濃度でニトロベンゼンを吸入ばく露した。生存率に影響はなかった。雄では肝細胞腺腫および肝

細胞がんを合わせた発生率（対照群、1 ppm 群、5 ppm 群、25 ppm 群の順に(以下同じ)、1/69, 4/69, 5/70, 16/70)、腎臓の腺腫およびがんを合わせた発生率(0/69, 0/68, 0/70, 6/70)が 25 ppm 群で有意に増加し、甲状腺の濾胞細胞腺腫および腺がんを合わせた発生率(2/69, 1/69, 5/70, 8/70)が傾向検定で増加した。また、体重が対照群と比較してわずかに少なかった。雌では子宮内膜間質ポリープ発生率(11/69, 17/65, 15/65, 25/69)が有意に増加した。5 と 25 ppm ばく露の雄と 25 ppm ばく露の雌で肝好酸性細胞巢の発生率が増加した<sup>4, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22</sup>。

・62 日齢（8 週齢）の各群 70 匹の SD 系雄ラットに 1 日 6 時間、週に 5 日間の割合で 2 年間（505 日間）にわたって 0, 1, 5 および 25 ppm（0, 5, 25 および 125 mg/m<sup>3</sup>）の濃度でニトロベンゼンを吸入ばく露した。ニトロベンゼンのばく露は、体重や生存率に影響をおよぼさなかった。雄では肝細胞腺腫の発生率(対照群、1 ppm 群、5 ppm 群、25 ppm 群の順に 1/63, 1/67, 2/70, 7/68)が 25 ppm 群で有意に増加した。肝海綿状変性の発生率の増加が 25 ppm ばく露群でみられ、小葉中心部の肝細胞の巨大化の発生率の増加は 5 および 25 ppm ばく露群でみられた。クッパー細胞の色素沈着は全ばく露群でみられた<sup>4, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22</sup>。

## 【マウス】

・63 日齢（9 週齢）の雌雄各群 70 匹の B6C3F1 マウスに 1 日 6 時間、週に 5 日間の割合で 2 年間（505 日間）にわたって 5, 25 および 50 ppm（0, 25, 125 および 250 mg/m<sup>3</sup>）の濃度でニトロベンゼンを吸入ばく露した。5 ppm 以上のばく露により雄では、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫および細気管支/肺胞上皮癌を合わせた発生率(対照群、5 ppm 群、25 ppm 群、50 ppm 群の順に(以下同じ) 9/68, 21/67, 21/65, 23/66)が増加した。肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率(7/68, 12/67, 15/65, 18/66)が 25 ppm 群で有意に増加し、50 ppm 群では細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率の有意な増加に加え、甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率(0/65, 4/65, 1/65, 7/64)が有意に増加した。また、対照群と比較して 5-8 %体重が少なかった。雌では、乳腺の腺がんの発生率(対照群、50 ppm 群の順に 0/48, 5/60)が 50 ppm 群で有意に増加し、肝細胞腺腫の発生率(6/51, 5/61, 5/64, 13/62)が傾向検定で増加した<sup>4, 12, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22</sup>。

## 経口投与/経皮投与・その他の経路等

調査した範囲内では、報告は得られていない。

ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

### ア 急性毒性

- ・50 ml のニトロベンゼンを経口ばく露した 19 歳の女性は、ばく露 30 分後に重篤な意識不明、チアノーゼが認められ、90 分後には重篤なメトヘモグロビン血症がみられた。吐く息はアーモンド臭であった<sup>14, 22</sup>。
- ・ばく露量は不明であるが、経口ばく露した 19 歳のロンドン在住のポーランド人女性は、悪心、嘔吐、チアノーゼ、明黄色の吐物、血液の褐色調、尿の暗色調がみられ、呼気のアー

モンド臭は5日後まで継続した。7日後には重篤な溶血性貧血、8日後以降は尿検査で溶血、血液形態学的検査で大小不同性赤血球、多染性赤血球、好塩基性赤芽球が多数確認された<sup>14)</sup>。

- 2%のニトロベンゼン（体積比）を含む Hopper's Gunpowder Solvent #9 を 300 ml 経口ばく露した 48 歳の男性は、ばく露から 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、血液の暗褐色調およびメトヘモグロビン形成がみられた<sup>14, 22)</sup>。
- ばく露量は不明であるが、経口ばく露した 24 歳のニューデリー在住の女性は、ばく露 30 分以内に嘔吐、蒼白、意識喪失、チアノーゼおよび呼気中のアーモンド臭がみられた。また、血液はチョコレート色で 4 日後までに血液中にメトヘモグロビンが存在し、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、球状赤血球および多染性赤血球が確認された<sup>14, 22)</sup>。
- ニトロベンゼンを含むナンキンムシ駆除剤を単回使用したマットレスで就寝していたニューヨーク在住の生後 3 週間の双子は、重篤なチアノーゼがみられたがマットレスから隔離後 8 日目より回復傾向がみられた。また、母親は使用直後に頭痛がみられ、1 時間半後には回復した<sup>14, 22)</sup>。
- ニトロベンゼン 12.5% を含むナンキンムシ駆除剤をベビー用寝台やマットレスに噴霧した家のコロラド州在住の女兒 1 歳は、発熱およびチアノーゼがみられ 2 日後にはメトヘモグロビン血症がみられたが胸部レントゲンでは異常がみられなかった。ばく露経路は吸入か皮膚か、あるいは両方からかはわかっていない。親はチアノーゼ、メトヘモグロビン血症、体温の変動、皮膚発疹がみられた<sup>14, 22)</sup>。
- 19 歳の男性がニトロベンゼンを含む褐色の液体をピペッティングし、意識不明となり、唇、舌および粘膜がほとんど黒に近い濃紺に変色し、皮膚は青みがかった濃灰色となった。防虫剤やアーモンド臭に似た強い匂いがありメトヘモグロビン血症がみとめられた<sup>22)</sup>。
- 21 歳の男性は 30-40 ml のニス（ニトロベンゼンを含む）にばく露し、浅い呼吸をとまなう深い昏睡状態となった。また、血液サンプルは濃い茶色であり、メトヘモグロビン血症がみとめられた<sup>22)</sup>。
- 24 歳の女性はニトロベンゼンを吸い込みメトヘモグロビン血症がみとめられた。チアノーゼ、息切れ、頻脈がみられた<sup>22)</sup>。
- ニトロベンゼンを含む製品の使用により、2 歳の女兒にメトヘモグロビン血症がみとめられた。チアノーゼがみられ心拍数は 170 回/分、血圧は 80/50 mmHg、呼吸数は 28 回/分、収縮期雑音はグレード II であった<sup>22)</sup>。
- ニトロベンゼンを含むスクリーン印刷剤のばく露により 5 歳の男児が心停止で死亡した<sup>22)</sup>。
- ベネズエラにおいてニトロベンゼンを含むビターアーモンドオイルを摂取した 9 つの例では、嘔吐、眩暈、口、末梢および全体のチアノーゼ、呼吸抑制、痙攣、全身性の衰弱がみられ、生化学的検査では貧血、溶血反応および高レベルのメトヘモグロビンがみとめられた<sup>22)</sup>。
- ニトロベンゼンを含むビターアーモンドオイルを擦り込まれた幼児や子供の 21 のケースでは、チアノーゼ、低酸素症、衰弱、メトヘモグロビン血症がみられ 2 例は気管支肺炎により死亡し、19 例は回復した<sup>22)</sup>。

- ・ニトロベンゼンを含む染料を塗った靴をはいた 2 歳の男児はチアノーゼ、頻脈、呼吸抑制がみとめられ、メトヘモグロ빈は測定できなかったが血液は黒かった<sup>22)</sup>。
- ・綿のマットレスに押されたランドリーマーク由来のアニリンやニトロベンゼンを皮膚からばく露した幼児でチアノーゼや変色した血液がみとめられた<sup>22)</sup>。
- ・1%のニトロベンゼンを含むヘアオイルを使用した母親と 2 カ月の男児は静脈由来の血液はチョコレート色で、皮膚と唇が青みがかっていた。メトヘモグロ빈血症レベルは 31.5 % に達していた<sup>22)</sup>。
- ・数滴のニトロベンゼン (4.3-11.0 g に相当) の経口ばく露によって、メトヘモグロ빈血症が誘導された<sup>12)</sup>。
- ・7 人のボランティアに最高濃度で 30 ug/L (6 ppm) のニトロベンゼンを 6 時間ばく露した結果、血中のメトヘモグロ빈レベルは変わらなかった<sup>16)</sup>。
- ・ニトロベンゼンの蒸気の大量吸入や、衣服や皮膚への付着による経皮吸収による重症な中毒症状として、頭痛、めまい、悪心などを訴えた後、意識喪失、昏睡に至った。初期には瞳孔反応が少しみられたがやがて消失した<sup>17)</sup>。
- ・靴用洗剤、駆虫薬、インク、家具の艶出し剤、妊娠中絶薬や自殺目的の薬物により経口、経皮および吸入経路を介してニトロベンゼンにばく露すると、急性毒性症状があらわれる。中毒にかかった赤ん坊は母乳を介してばく露されたと考えられる。ニトロベンゼンはアルコールとの同時摂取により早く吸収される。中毒症状は、口や喉の灼熱感、悪心、嘔吐、眩暈、強調性運動障害、チアノーゼ、呼吸のアーモンド臭、情動不安、頻脈、血圧低下、衰弱、麻痺、意識喪失および昏睡などである。メトヘモグロ빈血症は 1 時間であらわれ数日間続き、内臓の溶血性貧血や中枢神経の脳炎へとつながる。5-16 ml のニトロベンゼン経皮ばく露したヒトで死亡例が報告されているが、50 ml ばく露されたヒトは無事であった<sup>18)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ・大気中濃度 5.8 ppm (4.0-7.6 ppm) (29 mg/m<sup>3</sup> (20-38 mg/m<sup>3</sup>)) のニトロベンゼンに 1 日 8 時間(期間は不明)吸入ばく露した芳香族ニトロ化合物製造工場働く労働者 39 人について、ニトロベンゼンによる影響はみられなかったが 1-2 例で頭痛や眩暈、メトヘモグロ빈のわずかな増加、ハイツ小体がわずかにみとめられた。以前、この工場では 40 ppm のばく露によって労働者に中毒症状がみられた<sup>14)</sup>。
- ・塗装会社に勤務する 47 歳の女性 (ばく露経路不明) は、銅の蓋の塗装作業中にニトロベンゼンを含有する塗料を 17 カ月間使用し、重篤な頭痛、めまい、下肢の麻痺、食欲減退、チアノーゼ、メトヘモグロ빈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 p-アミノフェノールおよび p-ニトロフェノールが検出された<sup>14)</sup>。
- ・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<sup>12,13)</sup>。
  - ・亜急性および慢性ばく露影響の主な臨床症状は無月経であり、その他に神経毒性症状（眩暈、頭痛、吐き気）、肝毒性（肝肥大、高ビリルビン血症やプロトロンビン活性低下などの血液生化学検査での異常）、軽度の目の炎症、接触性皮膚炎などが報告された<sup>12)</sup>。
  - ・中毒例として頭痛、めまい、吐き気、耳鳴り、眠気、全身および四肢の倦怠感などが訴えられた。また、抑うつ症状や興奮症状などの中枢神経系障害を示す場合もある。皮膚や粘膜はチアノーゼが顕著で、血液はチョコレート様褐色調となり、メトヘモグロビンが検出された。発症 2-3 日後から激しい貧血と脾腫、黄疸が起こる場合もある<sup>17)</sup>。
  - ・職業的にニトロベンゼンを繰り返しばく露された場合、中程度の貧血、顔面蒼白がおこり、疲労感、軽度の頭痛、食欲不振などもみとめられた。チアノーゼがみられる場合もあるが、離職によって速やかに回復した<sup>17)</sup>。
  - ・慢性的にニトロベンゼンにばく露された場合の症状は急性症状と類似しており、悪心、頭痛、溶血性貧血、痙攣発作や眼振などの低酸素による内臓や中枢神経へのダメージがみられた。メトヘモグロビン血症やチアノーゼもみられた<sup>18)</sup>。
  - ・衛生的に問題のある絶縁ケーブル工場で 3 カ月間働いていた女性の血中メトヘモグロビンレベルは、ばく露から 36 時間後には 29.5 % (37 g/L) (80 %で致死性を有し、通常は 1 %あるいは 1 g/L 程度であり、半減期は 15-20 時間である) となった。また、溶血反応とわずかに肝炎や末梢神経障害がみとめられた。彼女は遺伝的に NADH メトヘモグロビンレダクターゼが欠損しており、このことが長期間にわたって高メトヘモグロビンレベルをもたらした原因と考えられる<sup>16)</sup>。

オ 生殖・発生毒性.

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・ケースコントロール研究により、ニトロベンゼンを職業的にばく露された父親を持つ子供の発がん性が検討された。子供の脳腫瘍と父親のニトロベンゼンのばく露との間で統計学的に有意な増加はみとめられなかった。しかし、ニトロベンゼンにばく露された父親をもつがん患者の人数が少数のため、ヒトにおいてニトロベンゼンの発がん性を評価するにはこのデータだけでは不十分である<sup>8)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

US EPA IRIS はニトロベンゼンについて以下を推定している。(7/1/09 確認)<sup>4)</sup>

$$\text{Unit Risk} = 4 \times 10^{-5} \text{ per } \mu\text{g}/\text{m}^3$$

生涯過剰発がんリスク「 $10^{-4}$ 」に対応する気中濃度「 $10^{-4}$ 」に対応する気中濃度 =  $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$

推定根拠<sup>4)</sup>(要約): 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  $2 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 、甲状腺濾胞細胞については  $1 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 、腎臓尿細管については  $7 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  としている。

#### 発がん性分類

IARC : 2B<sup>5)</sup>

産衛学会 : 2B<sup>6)</sup>

EU Annex I : 発がん性分類 カテゴリー3<sup>7)</sup>

NTP 11<sup>th</sup>:RAC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen<sup>8)</sup>)

ACGIH : A3<sup>9)</sup>

#### (2) 許容濃度の設定

ACGIH TLV<sup>9)</sup>

TWA : 1 ppm、Skin (1979)

勧告根拠<sup>12)</sup>(要約): 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壊死)、血液化学的変化がみとめられた。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。

日本産業衛生学会 許容濃度

TWA : 1 ppm( $5 \text{ mg}/\text{m}^3$ )、皮<sup>9)</sup> (1988)

勧告根拠<sup>13)</sup>(要約): 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。

DFG MAK : Skin<sup>10)</sup> 3B

NIOSH REL<sup>11)</sup>

TWA : 1 ppm、Skin

OSHA PEL<sup>11)</sup>

TWA : 1 ppm、Skin

#### 引用文献

- 1) IPCS:国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版:ニトロベンゼン ICSC 番号 0065 (2006 更新)
- 2) 化学工業日報社:15509 の化学商品 (2009 年)
- 3) NIOSH: RTECS (CD 版(2001))
- 4) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 5) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009)  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 6) (社)日本産業衛生学会:許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 7) (社)日本化学物質安全・情報センター:EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 8) National Institute of Health:Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 9) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 10) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2008)
- 11) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 12) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrobenzene. (2001)
- 13) 日本産業衛生学会:許容濃度提案理由書 (ニトロベンゼン) (産業医学 30 巻 p335(1988))
- 14) 化学物質評価研究機構: CERI 有害性評価書 (ニトロベンゼン、2006)  
([http://www.cerij.or.jp/db/sheet/yugai/98\\_95\\_3.pdf](http://www.cerij.or.jp/db/sheet/yugai/98_95_3.pdf))
- 15) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集、社団法人日本化学物質安全・情報センター. p386-387(1996)
- 16) IARC: IARC Monograph Vol.65. (Nitrobenzene, 1996)
- 17) 化学物質評価研究機構: CERI ハザードデータ集 (ニトロベンゼン (1997))
- 18) Deutsche Forschungsgemeinschaft, Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens Vol.19 (2003) p227-243.
- 19) Deutsche Forschungsgemeinschaft, The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part I : MAK Value Documents. Vol.21 (2005) p3-45.
- 20) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第 2 巻\_ニトロベンゼン (2003)  
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 21) European Commission, European Chemicals Bureau, IUCLID Dataset (2000)
- 22) Toxicological Review of Nitrobenzene. In support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), US EPA (2009)