

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 6

ニトロベンゼン

Nitrobenzene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-240

CAS 登録番号：98-95-3

2005年5月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

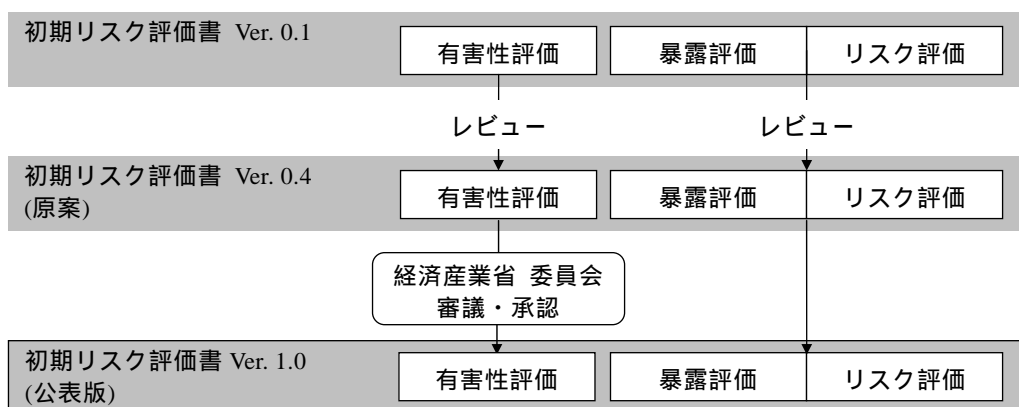
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ニトロベンゼンには、アニリン原料、*m*-ジニトロベンゼン原料、*m*-クロロニトロベンゼン原料及び *m*-ニトロベンゼンスルホン酸原料の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、ニトロベンゼンの届出排出・移動量は 2001 年度 1 年間に全国で、大気に 9 トン、公共用水域に 5 トン排出され、廃棄物として 128 トン、下水道へ 140 トン移動している。土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 4 kg 排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: 2001 年度におけるニトロベンゼンの河川水中濃度の測定結果はすべて不検出であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、最小の検出限界の 1/2 である 0.0050 $\mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの繁殖に対する 21 日間 NOEC の 2.6 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 520,000 は本評価書における不確実係数積 50 より大きく、現時点ではニトロベンゼンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 (0.070 $\mu\text{g/m}^3$)、飲料水 (0.0050 $\mu\text{g/L}$)、食物 (魚類: 0.0044 $\mu\text{g/g-wet}$) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路として 0.028 及び 0.011 $\mu\text{g/kg/日}$ と推定した。ニトロベンゼンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、ラットに対する 2 年間以上の吸入暴露試験における脾臓の髄外造血亢進及び鼻腔の嗅上皮の色素沈着を指標とした LOAEL 5 mg/m^3 (換算値 0.66 mg/kg/日) を、経口経路では、ラットの 40~41 日間強制経口投与試験における赤血球数、ヘモグロビン、平均ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少及び肝臓と腎臓の重量増加、肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹、クッパー細胞の褐色色素沈着、肝臓の髄外造血、脾臓の髄外造血亢進、脾臓の褐色色素、腎臓の近位尿細管の褐色色素沈着、骨髄の造血亢進を指標とした LOAEL 20 mg/kg/日 を用いた。また、ニトロベンゼンには遺伝毒性が認められないことから発がん性には閾値があるとみなし、発がん性についても暴露マージンを求めた。ニトロベンゼンは発がん性に対しては、マウスの 2 年間吸入暴露試験における肺の細気管支及び肺胞上皮の腺腫及びがんの発生率増加を指標とした LOAEL 25 mg/m^3 (換算値 7.4 mg/kg/日) を用いた。吸入経路、経口経路、それらの合計及び発がん性の各 MOE 24,000、1,800,000、17,000 及び 260,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、10,000、1,000 及び 10,000 より大きく、現時点ではニトロベンゼンがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目 次

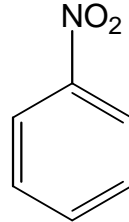
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去	5
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 暴露評価	6

6.1	環境中分布予測	6
6.2	環境中濃度	7
6.2.1	環境中濃度の測定結果	7
6.2.2	環境中濃度の推定	9
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	10
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	11
6.4.1	環境経由の暴露	11
6.4.2	消費者製品経由の暴露	11
6.5	推定摂取量	11
7.	環境中の生物への影響	12
7.1	水生生物に対する影響	12
7.1.1	微生物に対する毒性	12
7.1.2	藻類に対する毒性	13
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	14
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	17
7.2	陸生生物に対する影響	17
7.2.1	微生物に対する毒性	17
7.2.2	植物に対する毒性	17
7.2.3	動物に対する毒性	17
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	17
8.	ヒト健康への影響	18
8.1	生体内運命	18
8.2	疫学調査及び事例	24
8.3	実験動物に対する毒性	26
8.3.1	急性毒性	26
8.3.2	刺激性及び腐食性	26
8.3.3	感作性	27
8.3.4	反復投与毒性	27
8.3.5	生殖・発生毒性	32
8.3.6	遺伝毒性	35
8.3.7	発がん性	37
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	39
9.	リスク評価	40
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	40
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	40

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	40
9.1.3	暴露マージンの算出	41
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果.....	41
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	41
9.2.1	ヒトの推定摂取量	41
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	42
9.2.3	暴露マージンの算出	43
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	44
文 献	45

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : ニトロベンゼン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-436
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-240
1.4 CAS登録番号 : 98-95-3
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₆H₅NO₂
1.7 分子量 : 123.11

2. 一般情報

2.1 別名

人工苦扁桃油、ミルバン油

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

不明

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：危険物第四類第三石油類

毒劇物取締法：劇物

労働安全衛生法：名称等を通知すべき物質

海洋汚染防止法：有害性液体物質 B 類

船舶安全法：毒物

航空法：毒物

港則法：毒物

3. 物理化学的性状

外 観:	黄色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
融 点:	6	(Merck, 2001)
沸 点:	210~211	(Merck, 2001)
引 火 点:	88 (密閉式)	(IPCS, 1999)
発 火 点:	480	(IPCS, 1999)
爆 発 限 界:	1.8 vol% (下限界、空气中)	(日本化学会, 1996)
比 重:	1.205 (15 /4)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	4.25 (空気 = 1)	
蒸 気 圧:	20 Pa (20)、47 Pa (30)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数:	オクタン/水分配係数 log Kow = 1.85(測定値)、1.81(推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
スペクトル:	主要マススペクトルフラグメント m/z 77(基準ピーク=1.0)、51(0.59)、123(0.42)、30(0.15)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性:	土壌吸着係数 Koc = 30.6~370 (測定値)	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
溶 解 性:	水: 2,090 mg/L (25)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒: 自由に混和	(Merck, 2001)
ハ ン リー 定 数:	2.43 Pa·m ³ /mol (2.40 × 10 ⁻⁵ atm·m ³ /mol) (25)	(SRC:HenryWin, 2002)
換 算 係 数:	(気相、20) 1 ppm = 5.12 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.195 ppm	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ニトロベンゼンの2001年度の製造・輸入量は1,873トンと報告されている(経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、経済産業省によると、ニトロベンゼンの1997年から2000年までの4年間の製造量は表4-1の通りであった(通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001)。なお、2001年分は公表されていない。そのため、2001年におけるニトロベンゼン製造量は、日本化学工業協会の調査による、ニトロベンゼンの製造に伴う排出量とその製造量に対する排出原単位(日本化学工業協会, 2002a) から推定した。

表 4-1 ニトロベンゼンの製造量 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	180,770	162,219	159,784	146,363	150,000

(1997-2000年: 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001、2001年: 日本化学工業協会, 2002a から推定)

4.2 用途情報

ニトロベンゼンの用途及びその使用割合は表4-2の通りである(製品評価技術基盤機構,

2002)。ニトロベンゼンのほとんどがアニリンを合成する際の原料として使われる。

表4-2 ニトロベンゼンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
アニリン原料	97
m-ジニトロベンゼン原料	1
m-クロロニトロベンゼン原料	1
m-ニトロベンゼンスルホン酸原料	1
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2002)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、ニトロベンゼンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 9 トン、公共用水域へ 5 トン排出され、廃棄物として 128 トン、下水道に 140 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 4 kg 排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、ニトロベンゼンの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表4-3 ニトロベンゼンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾			排出計	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
化学工業	9	5	0	140	105	-	-	-	15	100
輸送用機械器具製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
出版・印刷・同関連産業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	23	-	-	-	0	0
合計	9	5	0	140	128	<0.5	<0.5	0	15	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

- : 届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、日本化学工業協会によると、2001年のニトロベンゼン製造段階におけるその排出量は、大気へ500 kg、水域へ5トンと報告されている（日本化学工業協会, 2002a）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのニトロベンゼンの排出量のうち、少なくとも水域への排出量は製造段階からの排出であり、また、大気への排出のほとんどは使用段階からの排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、ニトロベンゼンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省、環境省, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

ニトロベンゼンは、大気中でのアニリンとオゾンとの反応、あるいは、ベンゼンと窒素酸化物との光化学反応によって生成する（Atkinson et al., 1987; U.S.EPA, 1980）。しかし、これらの詳細についての情報は、調査した範囲では入手できなかった。

4.4 排出経路の推定

ニトロベンゼンは、2001年度PRTRデータ等から判断して、少なくとも、水域への排出に至る経路は、ニトロベンゼンを製造する段階からの排出と考えられる。大気中での生成については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

ニトロベンゼンの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ9トン、水域へ5トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ニトロベンゼンとOHラジカルとの反応速度定数が 1.4×10^{-13} cm³/分子/秒（25℃、測定値）である（SRC: AopWin, 2002）。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2~4か月と計算される。生成物としてジニトロベンゼン、ニトロフェノール類、ジカルボニル化合物が報告されている（Kao, 1994）。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、スチレンとオゾンとの反応速度定数が 7×10^{-21} cm³/分子/秒以下（25℃、測定値）である（SRC: AopWin, 2002）。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期は4年以上と計算される。また、ニトロベンゼンとオゾンとの反応による半減期は、清浄な大気中で

は6年以上で、中程度に汚染された大気中では2年以上との報告がある (ATSDR, 1990)。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

ニトロベンゼンと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解性

ニトロベンゼンの 4.46×10^{-2} mol/L *n*-ヘキサン溶液 (空気を含む) にキセノンランプの光 (波長 300 nm 以下) を 20~25 で 5 時間照射すると、38% が分解されて *p*-ニトロフェノールや (生成率 4.6%) *o*-ニトロフェノール (生成率 4.6%) を生じるとの報告がある (Nojima and Kanno, 1977)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ニトロベンゼンの波長 313 nm における直接光分解反応の量子収率は 2.9×10^{-5} で、40 における表層水中での反応速度定数は 178 日^{-1} (Simmons and Zepp, 1986) であるので半減期は 130 日と計算される。水中のフミン化合物は直接光分解を促進させる (Simmons and Zepp, 1986)。なお、ニトロベンゼンには加水分解を受けやすい化学結合はない。

5.2.2 生分解性

ニトロベンゼンは化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 3% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 2% で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 0% であった (通商産業省, 1976)。

バクテリアによる分解 (生分解) 挙動については、ほとんど分解しない例から 98% 以上の分解まで種々の結果が報告されている (Howard, 1989)。被験物質濃度が 5 又は 10 mg/L で酵母エキスが共存した場合 (Tabak, et al., 1981) や約 100 mg/L で馴化汚泥を用いた場合 (Pitter, 1976) は 98~100% の分解度であった。このことはニトロベンゼンの生分解に対して検体の濃度をはじめとして微生物の種類 (フローラ)、馴化や培養時間、環境条件など多くの因子が影響することを示唆している。

なお、ニトロベンゼンの嫌氣的生分解性については調査した範囲内では報告されていない。

以上から、ニトロベンゼンは馴化を行った特定の好氣的条件では生分解されると考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

ニトロベンゼンを含む排水により馴化された活性汚泥を用いた工業排水の生物処理において、ニトロベンゼンは 90% 以上の除去が確認されている (GDCh BUA, 1991)。

5.3 環境水中での動態

オランダでの調査によるとライン河における半減期は1日であった (Zoteman, 1989)。汚水酸化池での12日間の試験では添加したニトロベンゼンの89.5%が分解し、4.9%が揮散、2.3%が底質に吸着、2.3%が流出して1%が水中に残存していた (Howard, 1989)。生分解性、下水処理による除去に関する知見および上記の調査結果 (Zoteman, 1989) からニトロベンゼンの環境水中での変化は主として生分解されることによって生じ、一部が大気に移行して底質への吸着は少ないと推定される。

5.4 生物濃縮性

ニトロベンゼンは化学物質審査規制法のコイを用いた6週間の濃縮度試験で、水中濃度が0.125 mg/L 及び0.0125 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ2.0~4.8 及び1.6~7.7 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1976)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

ニトロベンゼンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域100 km × 100 km を想定して大気の高さ1,000 m、土壌表面積比率80%、土壌中平均分布の深さ20 cm、水圏表面積20%、平均水深10 m、底質層平均深さ5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される3つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

ニトロベンゼンは、大気に放出された場合は、大気に4割、水域に3割、土壌に2割分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 ニトロベンゼンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に100%排出)	42.7	32.5	24.5	0.3
シナリオ 2 (水域中に100%排出)	2.8	94.9	1.6	0.8
シナリオ 3 (土壌中に100%排出)	0.8	10.2	88.9	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

ニトロベンゼンの大気中濃度として、環境庁による 1986 年度及び 1991 年度の化学物質環境調査結果を表 6-2に整理する（環境庁, 1987,1992）。1991 年度の調査における 95 パーセンタイルを求めると、 $0.070 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。

表 6-2 ニトロベンゼンの大気中の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 パーセン タイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1986	1/12	1/73	nd-0.14				0.001-0.1
1991	16/17	42/49	nd-0.16	0.016	0.0065	0.070	0.00007-0.03

(環境庁, 1987,1992)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

b. 公共用水域中の濃度

ニトロベンゼンの公共用水域中濃度として、環境庁による一般環境における化学物質環境調査が 1976 年度、1977 年度、1991 年度及び 2001 年度に実施されている（環境庁, 1977,1978,1992; 環境省, 2003a）。それぞれの測定結果を表 6-3及び表 6-4に整理する。また、2001 年度の要調査項目の測定結果を表 6-5に整理する（環境省, 2003b）。

2001 年度の両調査において、ニトロベンゼンは、いずれの河川についても不検出（検出限界 $0.037 \sim 0.0657 \mu\text{g}/\text{L}$ 、 $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ ）であった（表 6-4、表 6-5）。海域については 39 か所 117 検体のうち 2 か所 6 検体から検出され、その測定値の 95 パーセンタイルは $0.021 \mu\text{g}/\text{L}$ となる（表 6-4）。

表 6-3 ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
1976	27/48	27/70	nd-1.4	0.03-0.4
1977	10/39	22/115	nd-3.8	0.1-30
1991	1/51	1/153	nd-0.17	0.05-0.2

(環境庁, 1977,1978,1992)

nd: 不検出

表 6-4 ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	調査対象	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセント タイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2001	河川	0/7	0/21	nd		0.037-0.0657
	湖沼	0/4	0/12	nd		0.037
	海域	2/39	6/117	nd-0.51	0.021	0.0004-0.037

(環境省, 2003a)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントタイルを算出

表 6-5 ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度 (3)

調査年度	調査対象	検出地点数 / 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	
2001	河川及び湖沼	0/14	0/14	nd	
	河川	AA-C 類型	0/8	0/8	nd
		D, E, 無指定	0/3	0/3	nd
	海域 (内湾)	0/3	0/3	nd	

(環境省, 2003b)

検出限界: $0.01 \mu\text{g/L}$

nd: 不検出

また、ニトロベンゼンの底質中濃度としては、環境庁による化学物質環境調査が 1976 年度、1977 年度、1991 年度及び 2001 年度に実施されている(環境庁, 1977,1978,1992; 環境省, 2003a)。2001 年度の調査では全国 57 か所 144 検体のうち 3 か所の 6 検体から検出され、最大値は $0.0023 \mu\text{g/g-dry}$ であった。

表 6-6 ニトロベンゼンの底質中の濃度

調査年度	検出地点数 / 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1976	8/28	15/47	0.005-1.9	0.002-0.0035
1977	9/39	19/117	0.009-1.5	0.001-1
1991	1/54	2/162	0.047-0.07	0.001-0.023
2001	3/57	6/144	0.0014-0.0023	0.00001-0.00226

(環境庁, 1977,1978,1992; 環境省, 2003a)

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、ニトロベンゼンの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、ニトロベンゼンの食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

た。

環境水中に生息する魚類中のニトロベンゼン濃度を表 6-7に整理する（環境庁，1977,1978,1992）。1991 年度の測定では北海道から九州までの河川、湖沼を含む河口や内湾を中心とする全国 53 か所で測定し、3 か所の 8 検体から検出されており、その 95 パーセンタイルは 0.0044 $\mu\text{g/g-wet}$ となる。

表 6-7 ニトロベンゼンの魚類中の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-wet}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g/g-wet}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-wet}$)
1976	2/2	10/10	0.003-0.58		
1977	2/29	9/85	nd-0.005		0.001-0.2
1991	3/53	8/147	nd-0.026	0.0044	0.0011-0.0087

(環境庁, 1977,1978,1992)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省，環境省，2003a）（以下、「2001 年度 PRTR データ」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。届出外排出量については、対象業種届出外事業者（裾切り）からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構，2004）。

ニトロベンゼンの全国における環境媒体別排出量を表 6-8に整理した（製品評価技術基盤機構，2004）。

表 6-8 ニトロベンゼンの全国における環境媒体別排出量（トン/年）

排出区分	大気	水域	土壌
届出	9	5	0
対象業種届出外 ¹⁾	<0.5	<0.5	0
合計	9	5	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象デ

ータをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001 年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃度とする。

ニトロベンゼンの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-9に示す。ニトロベンゼンは、中部地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、中部地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、0.062 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-9 ニトロベンゼンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 (トン/ km^2 /年)	排出密度 順位
北海道	0	83,500	0	-
東北	0	64,000	0	-
北陸	0.04	17,900	0.00000223	6
関東	0	32,100	0	-
中部	5.31	31,200	0.00017	1
東海	0.481	18,200	0.0000264	4
近畿	0.239	27,200	0.00000879	5
中国	0	31,800	0	-
四国	0.556	18,800	0.0000296	3
九州	2.65	39,900	0.0000664	2
沖縄	0	2,270	0	-
全国	9.27	378,000 ¹⁾	0.0000245	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

ニトロベンゼンの2001年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における水域への排出量5トン/年のうち、河川への排出量は101 kg/年と推定される。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定には PRTR 対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002b) を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、ニトロベンゼンの河川水中濃度は、0.014 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃

度から求める。

ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度としては、環境省による 2001 年度の調査結果（表 6-4、表 6-5）があり、いずれの河川においても不検出（検出限界 0.037～0.0657 $\mu\text{g/L}$ 、0.01 $\mu\text{g/L}$ ）であった。また、ニトロベンゼンの PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて河川水中濃度を推定した結果、ニトロベンゼンの河川水中濃度は、0.014 $\mu\text{g/L}$ であった。

そこで本評価書では、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境省による 2001 年度の調査結果が EEC として適切であると判断し、測定結果のうち最小の検出限界の 1/2 である 0.0050 $\mu\text{g/L}$ を採用した。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

ニトロベンゼンの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、ニトロベンゼンの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m^3 /人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚類摂食量を 120 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

ニトロベンゼンの大気中の測定濃度としては、環境庁による 1991 年度の調査結果（表 6-2）があり、その 95 パーセンタイルは 0.070 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ニトロベンゼンの AIST-ADMER モデルを用いた関東地域の推定大気中濃度の最大値は、0.062 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、測定結果が 1991 年度のもの古いため、両者を比較し、より濃度の高い測定値の 95 パーセンタイルである 0.070 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた。

飲料水については、ニトロベンゼンの水道水（浄水）中濃度及び地下水中濃度の測定結果を入手できなかったため、河川水中濃度を用いた。河川水中の測定濃度は、環境省による 2001 年度の調査結果（表 6-4、表 6-5）があり、いずれの検体においても不検出（検出限界 0.037～0.0657 $\mu\text{g/L}$ 、0.01 $\mu\text{g/L}$ ）であった。一方、ニトロベンゼンの河川水中のモデル推定値は、0.014 $\mu\text{g/L}$ であった。ここでは、環境省による 2001 年度の調査結果が、調査年度が新しく測定地点も多いことから、飲料水からの摂取量算出に採用する濃度として適切であると判断し、測定値を用いることとする。そこで、水道水中の濃度は、河川水の測定結果がいずれも不検出であり、最小の検出限界が 0.01 $\mu\text{g/L}$ であることから、その値の 1/2 である 0.0050 $\mu\text{g/L}$ を用いた。

魚類の摂食によるニトロベンゼンの摂取量は、1991 年度測定魚類中濃度の 95 パーセンタイルを用いる方法と、2001 年度測定海域の濃度から魚体内中濃度を推計する方法の 2 通りで

推計を行い、比較して採用値を決定することとする。魚体内濃度の測定結果は測定年度が 1991 年度と古い、ニトロベンゼンが検出されているという測定実績を重視した。

ニトロベンゼンの 1991 年度測定魚体内中濃度の 95 パーセンタイルは $0.0044 \mu\text{g/g-wet}$ だった(表 6-7)。

一方、魚体内中濃度の推計では、海域(内湾)に生息する魚類の体内にニトロベンゼンが濃縮されると考える。ニトロベンゼンの海域での最近の測定濃度は、環境庁による 2001 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.021 \mu\text{g/L}$ であった(表 6-4)。そこで、魚体内濃度は、内湾での調査結果に生物濃縮係数(BCF)として最大値の 7.7(5.4 参照)を乗じ、魚類摂食による摂取量を求める。

魚体内中濃度から推計した魚類からの摂取量：

$$0.0044 (\mu\text{g/g}) \times 120 (\text{g/人/日}) = 0.53 (\mu\text{g/人/日})$$

海域濃度から推計した魚類からの摂取量：

$$0.021 (\mu\text{g/L}) \times 7.7 (\text{L/kg}) \times 0.12 (\text{kg/人/日}) = 0.019 (\mu\text{g/人/日})$$

以上より、測定結果に基づく摂取量推計値のほうが大きいことから、ここでは評価の安全側に立ち、魚類摂食によるニトロベンゼン摂取量推計値としては $0.53 \mu\text{g/人/日}$ を採用する。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量: } 0.070 (\mu\text{g/m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 1.4 (\mu\text{g/人/日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量: } 0.0050 (\mu\text{g/L}) \times 2 (\text{L/人/日}) = 0.01 (\mu\text{g/人/日})$$

$$\text{魚類からの摂取量: } 0.0044 (\mu\text{g/g}) \times 120 (\text{g/人/日}) = 0.53 (\mu\text{g/人/日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量: } 1.4 (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 0.028 (\mu\text{g/kg/日})$$

$$\text{経口摂取量: } (0.53 + 0.01) (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 0.011 (\mu\text{g/kg/日})$$

$$\text{合計摂取量: } 0.028 (\mu\text{g/kg/日}) + 0.011 (\mu\text{g/kg/日}) = 0.039 (\mu\text{g/kg/日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

ニトロベンゼンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌や原生動物に対する毒性が報告されており、最小値は、細菌では硝化細菌のアンモニア消費阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の 0.92 mg/L (Blum and Speece, 1991)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC_5) の 1.9 mg/L

(Bringmann, 1978) であった。

表 7-1 ニトロベンゼンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	1.9	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	7	Bringmann & Kuhn, 1976 , 1977
活性汚泥	20	3 時間 EC ₅₀	呼吸阻害	100	Yoshioka et al., 1986a
<i>Nitrosomonas</i> (硝化細菌)	25	24 時間 EC ₅₀	アンモニア消費阻害	0.92	Blum & Speece, 1991
<i>Methanogen</i> (メタン生成細菌)	35	96 時間 EC ₅₀	嫌気ガス生成阻害	13	
<i>Aerobic heterotroph</i> (好氣的従属栄養細菌)	25, 35	49 時間 EC ₅₀	酸素消費阻害	370	
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	17.8	Kaiser & Palabrica, 1991
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	1.9	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	15	Bringmann & Kuhn, 1980a
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	17	Bringmann & Kuhn, 1980b
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	98	Yoshioka et al., 1985

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

7.1.2 藻類に対する毒性

ニトロベンゼンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及びクロレラを用いた生長阻害試験結果が報告されている。72~96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は、23.8~36.6 mg/L の範囲であった。また、海産藻類では珪藻スケルトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 10.3 mg/L (LeBlanc, 1984) であった。

生長阻害に関する NOEC は、セレナストラムでの 3.2 mg/L (U.S. EPA, 1978)、クロレラでの 9.2 mg/L (Urrestarazu Ramos et al., 1999) が報告されている。

表 7-2 ニトロベンゼンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀ 96 時間 NOEC	生長阻害 知ロツル a	36.6 3.2	U.S. EPA, 1978
	止水	24	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	23.8 (a, n)	Bollman et al., 1989
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セナ スム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	33 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	28	Urrestarazu Ramos et al., 1999
	止水		72 時間 NOEC		9.2	
	閉鎖系		72 時間 LOEC		16 (a, n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	10.3 (n)	LeBlanc, 1984

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(n): 設定濃度、
閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ニトロベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

無脊椎動物に対するニトロベンゼンの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコ、ネコゼミジンコ、イトミミズ、モノアラガイ、プラナリアの報告がある。このうち甲殻類のミジンコ類での 24 あるいは 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 34.6 ~ 54.4 mg/L、48 時間 LC₅₀ は 24 mg/L であった。貧毛類のイトミミズ科の一種 (*Tubifex pyriformis*) に対する 48 時間 LC₅₀ は 580 mg/L (吉岡ら、1986) であり、ミジンコ類、モノアラガイ、プラナリアと比較して感受性が低い。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインやドイツ環境庁の推奨法に準じたオオミジンコの 14 日と 21 日間繁殖試験での NOEC がそれぞれ 3.8 mg/L (服部ら、1984) 及び 2.6 mg/L (Kühn et al., 1989) の報告がある。

海産種として甲殻類のミシッドシュリンブに対する 96 時間 LC₅₀ が 6.68 mg/L との報告があり (LeBlanc, 1984)、淡水種であるミジンコ類よりも影響を受けやすいと考えられる。

表 7-3 ニトロベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	U.S EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	7.4- 9.4	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	27 24 (n)	LeBlanc, 1980
		OECD 202 半止水 閉鎖系	22± 0.5	ND	ND	14 日間 NOEC 14 日間 LOEC 繁殖	3.8 12 (n)	服部ら, 1984
		UBA ¹⁾ 半止水 閉鎖系	25±1	ND	8.0 ± 0.2	21 日間 NOEC 繁殖	2.6 (m)	Kuhn et al., 1989
		OECD 202 止水	18-21	ND	8.0- 8.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	34.6 (n)	Urrestarazu Ramos et al., 1998
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	50 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセシジコ属の一種)	生後 24 時間 以内	止水 閉鎖系	25±1	45.5±1	7.6 ± 0.6	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	54.4 (a, n)	Marchini et al., 1993
<i>Tubifex pyriformis</i> (貧毛類、 トミミズ科の一種)	30-50 mm	半止水	25	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	580 (n)	吉岡ら, 1986
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、 モノアラガイ科の一種)	2-3 か月 齢、 841±332mg	半止水	21-24	ND	6.6- 8.5	96 時間 LC ₅₀	64.5 (m)	Urrestarazu Ramos et al., 1998
<i>Dugesia japonica</i> (渦虫類、 ツナリ)	2 cm	半止水	20±1	ND	ND	7 日間 LC ₅₀ 7 日間 EC ₅₀ 頭部再生	100 31.6 (n)	Yoshioka et al., 1986b
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリゾプ、 アミ科)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	6.68 (n)	LeBlanc, 1984

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

ニトロベンゼンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル及びグッピーに関する急性毒性データ (48~96 時間) がある。その LC₅₀ は 43~135 mg/L の範囲にあり、その中で最も信頼できる LC₅₀ (96 時間) は、試験液中のニトロベンゼンの平均測定濃度で示したファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する 44.1 mg/L (Marchini et al., 1992) であった。また、ファットヘッドミノーのふ化後 24 時間以内のふ化仔魚に対する 7 日間の暴露試験での成長を指標とした試験の LOEC が 10.2 mg/L という報告もある (Marchini et al., 1992)。

長期毒性としては、ニジマス受精卵からふ化後4日まで27日間暴露した初期生活段階毒性試験でのLC₅₀が0.002 mg/L (Black et al.,1982) と報告されているが、この値は藻類やミジンコでの最小無影響濃度をはるかに下回る。魚類の毒性値をQSAR (U.S. EPA, 2001) から推定すると、30日間のNOECとLOECの幾何平均濃度(ChV)が17.2 mg/Lであり、藻類(96時間ChV: 8.1 mg/L)やミジンコ(16日間EC₅₀: 6.9 mg/L)の推定値と比較してもニトロベンゼンのような中性物質では2~3倍の変動である。ニジマス受精卵からふ化4日目までの感受性の高い時期での試験であることを考慮しても、そのLC₅₀が0.002 mg/Lとの報告は低すぎると判断する。

海水魚としては、シープスヘッドミノーに対する96時間LC₅₀が59mg/Lと報告されており(Heitmuller et al., 1981)、その急性毒性は淡水魚に対する毒性とほぼ同程度であった。

表 7-4 ニトロベンゼンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノー)	31-35日 齢	流水	24.6± 1.4	42.4-46.6	6.9- 7.7	96時間LC ₅₀	117 (m)	Holcombe et al., 1984
	34日齢、 0.160 g	流水	25.4	44.1	7.27	96時間LC ₅₀	119 (m)	Geiger et al., 1985
	ふ化後 24時間 以内	U.S. EPA 流水	25±1	45.5±1	7.65 ±0.6	96時間LC ₅₀	44.1	Marchini et al., 1992
						7日間LC ₅₀	39.1	
7日間NOEC	38.3							
7日間LOEC 生存	61.1							
						7日間NOEC 7日間LOEC 成長	<10.2 10.2 (m)	
<i>Oryzias latipes</i> (オウゴン)	約3cm、 0.3g	止水	20±1	80	ND	48時間LC ₅₀	63 (n)	Yoshioka et al., 1986b
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	32-48	6.7- 7.8	96時間LC ₅₀	43 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3か月齢 雌、 1.8±0.3 cm 69±34 mg	OECD 203 半止水	20-25	ND	7.1- 8.2	96時間LC ₅₀	135 (m)	Urrestarazu Ramos et al., 1998
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30分以内 の卵	流水 閉鎖系	13.1± 0.1	96.0±0.3	7.8± 0.01	23日間LC ₅₀ (ふ化0日目) 27日間LC ₅₀ (ふ化4日目)	0.002 0.002 (m)	Black et al., 1982
海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッド・ミノー)	14-28日 齢、 8-15 mm	U.S. EPA 止水	25-31	塩分濃度 10-31‰	ND	96時間LC ₅₀	59 (n)	Heitmuller et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態。

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

両生類であるヒョウガエルの受精後 30 分以内の胚を用いて、ニトロベンゼンの 9 日間暴露後のふ化率や生存率について調べた結果、9 日間（ふ化 4 日目）の LC₅₀ は 0.64 mg/L であった (Black et al., 1982)。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではニトロベンゼンの微生物（土壤中の細菌や菌類等）に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内ではニトロベンゼンの植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

ミミズ 4 種を用いて 48 時間ろ紙接触試験及び 14 日間人工土壌試験を実施して、その LC₅₀ を調べた結果、ろ紙接触試験では 5.5 ~ 16 µg/cm²、人工土壌試験では 226 ~ 362 mg/kg 乾土であった (Neuhauser et al., 1986)。

7.3 環境中の生物への影響（まとめ）

環境中の生物に対するニトロベンゼンの毒性については、比較的多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生(成)長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関する最小毒性値は、細菌では硝化細菌のアンモニア消費阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ は 0.92 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 20 時間毒性閾値 (EC₅) は 1.9 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラム、セネデスムス、クロレラ及びスケルトネマについての報告があり、72 ~ 96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は、10.3 ~ 36.6 mg/L の範囲であった。これらの値は、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、生長阻害に関する最小の NOEC は、セレナストラムでの 3.2 mg/L であった。

無脊椎動物では、甲殻類のミジンコ類での 48 時間 LC₅₀ あるいは EC₅₀ (遊泳阻害) は、24 ~ 54.4 mg/L の範囲であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。海産種として甲殻類のミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ が 6.68 mg/L との報告があり、淡水種であるミジンコ類よりも影響を受けやすいと考えられる。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験での 14 ~ 21 日間 NOEC が 2.6 ~ 3.8 mg/L であったとの報告がある。

魚類の LC₅₀ (48 ~ 96 時間) は 43 ~ 135 mg/L の範囲にあり、その中で最も信頼性のある LC₅₀ (96 時間) はファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する 44.1 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、ファットヘッドミノーのふ化後 24 時間以内のふ化仔魚に対する成長を指標とした 7 日間 LOEC が 10.2 mg/L という報告もある。

その他、両生類であるヒョウガエルの受精後 30 分以内の胚を用いてニトロベンゼンに 9 日間

(ふ化 4 日目) 暴露した時の LC₅₀ が 0.64mg/L であったとの報告もある。

陸生動物に関しては、ミミズ 4 種を用いた 48 時間のろ紙接触試験では LC₅₀ は 5.5 ~ 16 μg/cm²、14 日間の人工土壌試験では LC₅₀ は 226 ~ 362 mg/kg 乾土であった。

以上から、ニトロベンゼンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 2.6 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

ニトロベンゼンの生体内運命を表 8-1 に示す。

a. 吸収

ニトロベンゼンはヒト及び実験動物で経口、吸入、経皮のいずれによっても速やかに吸収される。特に、経皮吸収は非常に速やかで、同濃度の吸入暴露の場合の約 50% が吸収され、蒸気の経皮吸収速度は液体の経皮暴露よりは遅いものの、暴露経路として重要であることが示されている (Piotrowski, 1967)。ヒトの前腕部に原液を塗布した場合には投与量の 1.53% が吸収され、この時の最大吸収速度は 0.22 % 用量/時間であった (Feldmann and Maibach, 1970)。

b. 分布

ラットにニトロベンゼンを経口投与した場合には、投与 12 時間後に投与量の 0.02% の脳内移行が認められたのみであった。¹⁴C-ニトロベンゼン 450 mg/kg を経口投与したときの脳内放射能はニトロベンゼンの未変化体によるものであった。ラットに ¹⁴C-ニトロベンゼンを静脈内投与もしくは経口投与したときの全身オートラジオグラフィーでは、全身への放射能の分布が認められており、脳内では白質よりも灰白質に高い放射能が認められている (Morgan et al., 1985)。

ウサギに放射標識したニトロベンゼン 200 mg/kg を経口投与した場合、投与 1.5 日後に腎臓、腎臓の脂肪組織、胃内容物、盲腸内容物、小腸内容物及び糞中で組織中の比放射能の高値が認められた (Parke, 1955)。

c. 代謝及び排泄

ニトロベンゼンはラットの肝ミクロソームまたは腸内容物とのインキュベーションによりニトロソベンゼン、フェニルヒドロキシルアミン、アニリンへと還元されることが報告されている (Harada and Omura, 1980; Levin and Dent, 1982; Suzuki et al., 1989)。いずれの動物種でも主要排泄経路は尿中である (Douglas et al., 1983)。

17 か月間にわたりニトロベンゼンを溶剤として取り扱い、頭痛、吐気、めまい、足の麻痺などを訴え入院した患者の尿中からは *p*-ニトロフェノール及び *p*-アミノフェノールが検出されている。これら尿中代謝物は入院 2 週間までに徐々に減少し消失した。また、ラットにニトロベ

ンゼンを単回 8 時間 (用量不明) 吸入暴露した実験でも尿中に *p*-ニトロフェノール及び *p*-アミノフェノールが確認されている (Ikeda and Kita, 1964)。

ラットに放射標識したニトロベンゼンを経口投与した実験では投与後 72 時間以内の糞、呼気及び尿中への排泄量はそれぞれ投与量の 16.4、2.3 及び 58.4%であった。尿中代謝物としては *p*-ヒドロキシアセトアニリド、*p*-ニトロフェノール及び *m*-ニトロフェノールが確認されている (Levin and Dent, 1982)。

ウサギに放射標識したニトロベンゼンを強制経口投与した場合には、投与 4-5 日後に主な尿中代謝物として *p*-アミノフェノール(投与量の 31%)が認められている。このほかの尿中代謝物としては *p*-ニトロフェノール、*m*-ニトロフェノール、*o*-アミノフェノール、*m*-アミノフェノールなどが確認されており、投与 1.5 ~ 10 日間で投与量の 23-68%の放射能が尿中に排泄されている。モルモットに 500 mg/kg を皮下投与した場合にも同様の結果が得られている。ウサギの場合にはこのほかに糞中に投与量の 9%が *p*-アミノフェノールとして検出されている (Parke, 1955)。

ニトロベンゼンの生体内還元における腸内細菌の効果を調べるために、通常環境下で飼育した動物、無菌環境下で飼育した通常環境飼育の動物及び無菌動物の肝臓、腎臓、腸管壁及び腸管内容物ホモジネートのニトロ還元酵素活性が、生成するアニリン量を指標に測定された。無菌動物の腸管内容物ホモジネートによる上記酵素活性はその他の動物の 1/55 ~ 1/15 と著しい低値を示し、生体内におけるニトロベンゼンの還元とその後のメトヘモグロビン形成には腸内細菌の働きが重要な役割を果たしていると考えられている (Reddy et al., 1976)。

表 8-1 ニトロベンゼンの生体内運命

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結果	文献
ヒト	経皮、吸入 (蒸気)	5、10、30 μ g/L 6 時間/日 × 4 又は 7 日間	吸収、排泄： ニトロベンゼンの吸収量 着衣状態での 5 及び 10 μ g/L を吸入暴露した場合： それぞれ 7 及び 13 mg、 脱衣状態で 10 及び 30 μ g/L を吸入暴露した場合、 それぞれ 15 及び 54 mg 着衣により皮膚吸収が 20-30%減少。 10 及び 30 μ g/L の 7 日間反吸入復暴露： ニトロベンゼンの代謝物である <i>p</i> -ニトロフェノールの尿中排泄は暴露初日から 2 日目にかけて増加、暴露 3 日目には定常状態、ニトロベンゼンから <i>p</i> -ニトロフェノールへの 1 日当たりの平均変換率は 16%	Piotrowski, 1967
ヒト	経皮投与 静脈内投与	経皮投与： 4 μ g/cm ² 静脈内投与：不明	吸収、排泄： 放射標識したニトロベンゼンをヒトに静脈内投与した場合： 投与後 20 時間までの尿中放射能の回収率は投与量の 60.5%、 ヒトの前腕部に 4 μ g/cm ² を塗布した場合： 投与量の 1.53% が吸収され、最大吸収速度は 0.22 % dose/hr (時間不明)	Feldmann & Maibach, 1970

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト	ガスマスクによる吸入	5 ~ 30 μ g/L(吸収量として 8.4 から 67.6 mg) 単回 6 時間	<p>吸収、排泄： 6 時間の暴露中の肺内でのニトロベンゼン残存率： 87% から 73% に減少 暴露中に尿中代謝物として検出された <i>p</i>-ニトロフェノール：平均すると暴露量の 13% に相当</p> <p>ニトロベンゼンから <i>p</i>-ニトロフェノールへの変換率と暴露量に相関性はなく、<i>p</i>-ニトロフェノールの尿中排泄は非常に遅いので体内での蓄積が生じているものと推定</p>	Salmowa et al., 1963
ヒト(女性)ラット Wistar	ヒト：職業暴露(吸入)ラット：吸入	ヒト：塗装会社でニトロベンゼンを溶剤として取り扱うラット：25 ppm \times 8時間	<p>代謝： ニトロベンゼンを溶剤として取り扱った(17 か月間)作業者の自覚症状： 頭痛、吐気、めまい、足の麻痺 尿中に <i>p</i>-ニトロフェノール及び <i>p</i>-アミノフェノールを検出、就業中の尿中濃度はそれぞれ 1,056 μ mol/ml 及び 416 μ mol/ml、これら尿中代謝物は入院 2 週間で徐々に減少、消失</p> <p>ラットを 25 ppm のニトロベンゼンに単回 8 時間吸入暴露した場合： 尿中に <i>p</i>-ニトロフェノール及び <i>p</i>-アミノフェノールを検出</p>	Ikeda & Kita, 1964
ヒト	静脈内 ¹⁴ Cで標識	不明	排泄： 尿中への排泄率： 投与 5 日目までに 60.5% が排泄、半減期は 20 時間	Feldmann & Maibach, 1970
ラット SD 血漿、Kamaloops ニジマス血漿	血漿インキュベーション ¹⁴ Cで標識	ラット：0.20-1017 mg/L ニジマス：0.32-933 mg/L	<p>分布： ¹⁴C標識したニトロベンゼンの血漿タンパクとの結合率： ラット 72.0%、ニジマスで 79.4% 血漿タンパクとの結合率： 化合物の log Pow の増加と相関、また、遊離型のニトロベンゼン濃度と用量依存性</p>	Schmieder & Henry, 1988
ラット Wistar	単回強制経口 ¹⁴ Cで標識	0.20 mmol/kg	<p>分布、排泄： ¹⁴C標識したニトロベンゼンを経口投与した場合の組織分布、放射能排泄率： 投与 1 日後 血液>腎臓>肝臓>肺の順に高濃度 尿中放射能排泄率(累積)：投与量の 50 \pm 10% 投与 7 日後 血液>腎臓>肝臓 肺の順 尿中放射能排泄率(累積)：投与量の 65 \pm 5.8% 糞中放射能排泄率(累積)：投与量の 15.5%</p> <p>投与後 1 及び 7 日後において、放射能のヘモグロビン及び血漿タンパクへの結合が認められ、これはニトロベンゼンの中間代謝物であるニトロソベンゼンとタンパク SH 基との共有結合によるものと推定</p>	Albrecht & Neumann, 1985
ラット Wistar 雄 肝細胞	インキュベーション	不明	<p>代謝： 基質としてニトロベンゼンを添加した場合： フェニルヒドロキシルアミン(+ニトロソベンゼン)の形成、基質濃度 2.5 mM を超えるときにはニトロベンゼンの還元はインキュベーション時間 30 分未満においてのみ直線性 9-10 日間のフェノバルビタール処置を施した動物では代謝速度が著しく増加</p>	Blauboer & Holsteijn, 1983

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 ラット及び組織ホモジネート	ラット：腹腔内投与 ホモジネート：インキュベーション	ラット：200 mg/kg、単回 ホモジネート：1.5 mM	吸収、分布： 200 mg/kg を腹腔内投与した場合： 投与後 1-2 時間以内に血中ヘモグロビンの 30-40% がメトヘモグロビンに変換 同用量を無菌動物もしくは抗生物質処置動物に投与した場合： 投与 7 時間後においてもメトヘモグロビンの形成なし また、通常動物の腸内容物とニトロベンゼン(1.5 mM)のインキュベーションでは 11.1 nmol/mg protein/hr)のアニリンが形成、無菌動物ではアニリンの形成はほとんどなし	Reddy et al., 1976
ラット SD 雄	腹腔内投与	75 mg/kg 単回	吸収、分布： フェノバルビタール(50 mg/kg, ip, 3days)及びカフェイン(100 mg/kg, ip, 4days)により酵素誘導を行った場合： 無処置の場合と比較して血中メトヘモグロビンの有意な増加は認めらず、しかし、定常状態に達したメトヘモグロビンは酵素誘導処置を行った動物で、より速やかに消失 このことより、ミクロソーム酵素の誘導によりニトロベンゼンの水酸化及び排泄速度が高まると考察	Kaplan et al., 1974
ラット F344 雄 (CDF/CrlBR)赤血球	赤血球及び溶血液とのインキュベーション (37、1-150 分間)	100µM	分布： ¹⁴ C 標識したニトロベンゼン(100µM)とラット赤血球約 200 mg を 37 で 150 分間インキュベートした場合： 赤血球の 3% にメトヘモグロビンの形成 30%のニトロベンゼンが赤血球に取り込まれた 溶血液とニトロベンゼンのインキュベーション： 赤血球の 4% にメトヘモグロビンの形成 ニトロベンゼン以外のジニトロベンゼン類の場合と併せ考えると、ニトロベンゼン類の赤血球への取り込みとメトヘモグロビン形成との間に明確な関係はないと考察	Goldstein & Rickert, 1985
ラット F344 雄	静脈内投与、経口投与	静脈内投与：1、10、100 mg/kg、単回 経口投与：450、550 mg/kg、単回	分布： ラットに 550 mg/kg を経口投与した場合： 投与 12 時間後に投与量の 0.02%の脳内移行 しかし、これは、脳ホモジネート試料の前処理段階においてニトロベンゼンが揮発した可能性大 ¹⁴ C 標識したニトロベンゼン 450 mg/kg を経口投与した場合： 脳内放射能はニトロベンゼンの未変化体による ラットに ¹⁴ C 標識したニトロベンゼン 1、10、100 mg/kg を静脈内投与もしくは 450 mg/kg を経口投与した場合： 全身オートラジオグラフィーで、全身への放射能の分布を確認、脳内では白質よりも灰白質に高い放射能を検出	Morgan et al., 1985

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD (通常動物、 無菌動物)	組織ホモジネ ートとインキ ュベーション	1.5 mM	代謝： 通常動物、無菌環境下で飼育した通常動物及び無菌動物の肝臓、腎臓、腸管壁及び腸管内容物ホモジネートのニトロ還元酵素活性を、生成するアニリン量を指標に検査： 無菌動物の腸管内容物ホモジネートによる酵素活性はその他の動物の1/55-1/15と著しく低値 生体内におけるニトロベンゼンの還元とその後のメトヘモグロビン形成には腸内細菌の働きが重要な役割を果たしていると考え	Reddy et al., 1976
ラット SD 雄 肝ミクロソ ーム	in vitro インキ ュベーション	5 mM	代謝： ラット肝ミクロソームによるニトロベンゼンの還元： 初期に短いタイムラグ、NADPH-チトクロム C 還元酵素により活性化。一方、ニトロベンゼンの還元中間代謝物であるニトロソベンゼン及びフェニルヒドロキシルアミンの還元は、このようなタイムラグや酵素添加による活性化は認められない NADPH 存在下において肝ミクロソームとニトロベンゼンをインキュベートした場合： 速やかに中間代謝物の蓄積がみられ、反応開始 15 分後にはこれら中間代謝物量は最高値に到達 約 5 分後からアニリンの生成を確認、以降直線的に増加 NADPH の代わりに NADH を用いた場合： 多くの中間代謝物の生成が認められているが、アニリンの生成は非常に遅い 肝ミクロソームによるニトロベンゼンからアニリンへの還元は、これら中間代謝物への変換が律速段階であり、また、シトクロム P450 は少なくともニトロベンゼンからアニリンへの還元の最終段階において関与していると考え	Harada & Omura, 1980
ラット SD 雄 ラット及び その腸内細菌 の無細胞 抽出液と肝 S9	in vivo : 経口 投与 in vitro : イン キュベーション	経口投与 : 0.5 mmol/kg インキュベ ーション : 0.98 mg/mL	代謝： ラットに 0.5 mmol/kg を単回経口投与した場合： 投与 48 時間後のニトロベンゼンのヘモグロビンとの結合量は 657.0 ± 36.7 nmol/g Hb 同条件では血漿タンパクとの結合は認めらず 一方、抗生物質で前処置を施した動物では、同条件でのヘモグロビンとの結合量は 88.2 nmol/g Hb ラットの腸内細菌の無細胞抽出液との嫌氣的インキュベーションではフェニルヒドロキシルアミンの産生速度は 2.27 nmol/hr/mg protein、アニリンの産生速度は 150.3 nmol/hr/mg protein、また、同様にラット肝 S9 とのインキュベーションでは、フェニルヒドロキシルアミンの産生速度は 0.10 nmol/hr/mg protein、アニリンの産生速度は 100.7 nmol/hr/mg protein ニトロベンゼンの場合、腸内細菌によって産生されたフェニルヒドロキシルアミンが腸管から血中に移行し、ヘモグロビンとの結合に直接寄与していると考え	Suzuki et al., 1989

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄	腹腔内投与	75 mg/kg 単回	代謝： 3-アミノ-1,2,4-トリアゾール (2.5 g/kg, ip)、SKF-525A(80 mg/kg, ip)及び四塩化炭素(1.0 or 2.0mL/kg, ip)の事前処置によりニトロベンゼン 70 mg/kg を腹腔内投与： 血中メトヘモグロビンは15%まで減少、肝ミクロソーム中のシトクロム P450 含量は3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及び四塩化炭素処置により減少 シトクロム P450 含量とミクロソームニトロ還元酵素活性とは密接に相関しているが、SKF-525A 処置ではP450 含量の変化は認められず これらのことから、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール及び四塩化炭素がミクロソームのニトロ還元酵素に影響を及ぼしていると考え	Kaplan & Khanna, 1975
ラット F344 雄 ラット及び肝ミクロソーム及び盲腸内容物	経口投与 <i>in vitro</i>	経口投与：225 mg/kg 肝ミクロソーム：100 μ M 盲腸内容物：500 μ M	代謝： 肝ミクロソームによる好氣的代謝速度： 非常に遅く(0.008 \pm 0.003 nmol/mg protein/min)、フェノバルビタール処置により約3倍に増加 また、インキュベーション中からNADPHを除いた場合にはニトロベンゼンの代謝は認められず、SKF-525A 処置により代謝阻害が認められた 肝ミクロソームによるニトロベンゼンの代謝物として、総代謝物の40%に相当する未同定の極性化合物のほか、 <i>p</i> -アミノフェノール、 <i>m</i> -ニトロフェノール及び <i>p</i> -ニトロフェノールを検出 ニトロベンゼンの肝ミクロソームによる嫌氣的代謝速度： 好氣的代謝と比較して早く、盲腸内容物中腸内細菌による嫌氣的代謝速度は肝ミクロソームと比較して約150倍高い 腸内細菌による代謝物としてはニトロソベンゼン、フェニルヒドロキシシラミン及びアニリンが認められ、これらの割合はインキュベーション時間に依存して変化し、3時間のインキュベーションでニトロベンゼンの約80%がアニリンへと変換 ラットに放射標識したニトロベンゼン 225 mg/kg を経口投与した場合： 投与後72時間以内の糞、呼気及び尿中への放射能の排泄量はそれぞれ投与量の16.4、2.3及び58.4% 同様に動物を抗生物質で前処置した場合： これらに変化は見られず、一方、ニトロベンゼンの尿中代謝物としては <i>p</i> -ヒドロキシアセトアニリド、 <i>p</i> -ニトロフェノール及び <i>m</i> -ニトロフェノールを同定、抗生物質処置により <i>p</i> -ヒドロキシアセトアニリドの排泄は投与量の16.2%から0.9%へと激減 ニトロベンゼンの肝ミクロソームによる酸化的代謝は遅くシトクロム P450 による代謝をほとんど受けない。また、還元代謝は腸内細菌により進行し、尿中の最終還元代謝物は腸内細菌による還元代謝と、その後の水酸化及びアセチル化により生じたものと考察	Levin & Dent, 1982

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
1)ラット F344 雄 (CDF(F-344)/CrI(BR)) 2)ラット SD 雄 (CrI:CD(SD)BR) 3)マウス B6C3F ₁ 雄 (B6C3F ₁ /CrI/BR) 4)axenic ラット CDF(F-344)/CrI/GN 雄	強制経口投与 腹腔内投与	22.5, 225 mg/kg 単回	排泄： いずれの動物種及び系統においても、ニトロベンゼンの主要排泄経路は尿中、 F344 ラットにおける尿中主要代謝物として硫酸 <i>p</i> -ヒドロキシアセトアニリド、硫酸 <i>p</i> -ニトロフェノール、硫酸 <i>p</i> -及び <i>m</i> -ニトロフェノールを同定	Douglas et al., 1983
ウサギ(系統不明)及びモルモット(系統不明)	ウサギ：強制経口投与、 モルモット：皮下投与	ウサギ：200、 250、400 mg/kg モルモット： 500 mg/kg	分布、代謝、排泄： ウサギに放射標識したニトロベンゼン 200 mg/kg を経口投与した場合： 投与 1.5 日後に腎臓、腎臓の脂肪組織、胃内容物、盲腸内容物、小腸内容物及び糞中で組織中の比放射能 (μC/g) が高値 ウサギに放射標識したニトロベンゼン 200-400 mg/kg を強制経口投与した場合： 投与 4-5 日後に主な尿中代謝物は <i>p</i> -アミノフェノール(投与量の 31%)、このほかの尿中代謝物としては <i>p</i> -ニトロフェノール、 <i>m</i> -ニトロフェノール、 <i>o</i> -アミノフェノール、 <i>m</i> -アミノフェノールなどを検出、投与 1.5-10 日間で投与量の 23-68%の放射能が尿中に排泄、 モルモットに 500 mg/kg を皮下投与した場合： 同様の結果、ウサギの場合にはこのほかに糞中には投与量の 9%を <i>p</i> -アミノフェノールとして検出	Parke, 1955

8.2 疫学調査及び事例

ニトロベンゼンの疫学調査及び事例を表 8-2に示す。

ニトロベンゼンのヒトでの急性中毒の事例 6 例（経口摂取 4 例、吸入摂取 2 例）が報告されており、いずれの報告においても共通した症状としては摂取数十分後に重篤な意識障害、チアノーゼがみられ、その後血中でメトヘモグロビンの形成がみられる。さらに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ている (Ajmani et al., 1986; Myslak et al., 1971; Nabarro, 1948; Schimelman et al., 1978; Stevens, 1928; Stevenson and Forbes, 1942)。ヒトに対する最小致死量は、経口摂取で 200 mg/kg との報告があるが、その詳細は不明である (Myslak et al., 1971)。

ニトロベンゼンの代謝物である *p*-ニトロフェノールと *p*-アミノフェノールの排泄量を調べた結果、尿中に 2:1 の割合で両物質が確認されている。ヒトでの急性中毒でのメトヘモグロビン血症はラットでの急性毒性での所見と共通のものである。無菌状態のラットを用いた実験でメトヘモグロビン血症が軽減することが報告されており、腸内細菌によるニトロベンゼンの還元がメトヘモグロビン血症の発現に重要な意味を持つことが明らかにされている (Reddy et al.,

1976)。

また、17 か月間吸入で職業暴露された事例では、暴露量は不明であるが、急性中毒と同様、重篤な頭痛、眩暈、下肢の麻痺、食欲減退、チアノーゼがみられ、病院搬入後の検査でメトヘモグロビン血症のほか黄疸、肝障害、低血圧、痛覚過敏、尿中ウロビリノーゲンが確認されている。また、尿中には *p*-アミノフェノールと *p*-ニトロフェノールが入院 2 週間後まで検出されている (Ikeda and Kita, 1963)。一方、5.8 ppm の濃度で一日 8 時間暴露された 39 名の工場労働者の調査では、暴露期間は不明であるが、ニトロベンゼンによる影響はみられていない (Magos and Batskor, 1957)。

以上の様な知見があるものの、現時点ではニトロベンゼンのヒトに対する量 反応関係を示す信頼できる報告はない。

表 8-2 ニトロベンゼンの疫学調査及び事例

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
女性(19歳)	経口摂取	50 mL	50 mLを経口摂取した女性の症状： 摂取30分後：意識不明、チアノーゼ 90分後：血中でのメトヘモグロビン形成82% ニトロベンゼンの代謝物である <i>p</i> -ニトロフェノール、 <i>p</i> -アミノフェノールが尿中に2:1の割合で確認された	Myslak et al., 1971
ロンドン在住のポーランド人女性(19歳)	経口摂取	不明	経口摂取した女性の症状： 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、また、呼気のアーモンド臭が5日後まで継続、7日後には重篤な溶血性貧血、8日後以降、尿検査で潜血、血液形態学的検査で大小不同性赤血球、多染性赤血球、好塩基性赤芽球を多数確認	Nabarro, 1948
男性(48歳)	経口摂取	6 mL	Hopper's Gunpowder Solvent#9(ニトロベンゼン含量2%)300 mLを経口摂取した男性の症状： 摂取後約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、メトヘモグロビン形成が総ヘモグロビンの75%	Schimmelmann et al., 1978
ニューデリー在住の女性(24歳)	経口摂取	不明	経口摂取した女性の症状 摂取後30分以内に嘔吐、蒼白、意識喪失 病院搬入時には重度の意識喪失、チアノーゼ、アーモンド臭(呼気中) 血液はチョコレート色、4日後まで血液中にメトヘモグロビンが存在、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、多染性赤血球を確認	Ajmani et al., 1986
ニューヨーク在住の母親及び生後3週間の実子(双子、男児・女児)	吸入暴露(一晚)	不明	ナンキンムシ駆除のためニトロベンゼンを含む殺虫剤を使用(単回)したマットレス就寝していた子供の症状： 重篤なチアノーゼ、ただし、母親は使用直後に頭痛(1時間半後には回復)のみ、子供のチアノーゼもマットレスから隔離後8日目より回復傾向	Stevens, 1928

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
コロラド州在住の女兒(1歳)	吸入暴露	不明	ナンキンムシ駆除のため、ニトロベンゼンを含む(12.5%)駆除剤を家屋内(ベビー用寝台、マットレスを含む)に噴霧した家の女兒症状： 発熱、チアノーゼ、2日後メトヘモグロビン血症、胸部レントゲン写真では異常なし	Stevenson & Forbes, 1942
芳香族ニトロ化合物製造工場働く労働者(39名)	吸入(8時間/日) 吸入期間不明	大気中濃度 5.8 ppm (4.0-7.6 ppm) 29 mg/m ³ (20-38mg/m ³)	ニトロベンゼンによる影響なし	Magos & Batskor, 1957
塗装会社に勤務する女性(47歳)	吸入?(17か月間)	不明	鍋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か月間使用した女性の症状： 重篤な頭痛、目眩、下肢の麻痺、食欲減退、チアノーゼ、 病院搬入後、メトヘモグロビン血症、黄疸、肝障害、低血圧、痛覚過敏、尿中ウロビリノーゲン陽性、尿中には <i>p</i> -アミノフェノールと <i>p</i> -ニトロフェノールが入院2週間後まで検出	Ikeda & Kita, 1963

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ニトロベンゼンの急性毒性試験結果を表 8-3に示す (付表参照)。ニトロベンゼンの急性毒性試験は数多く実施されているが、LD₅₀ の報告は少なく、その多くは最小致死量 (LDLo) である (Bond et al., 1981; GDCh BUA, 1991; Levin et al., 1988; Reddy et al., 1976; Shimkin, 1939)。

ニトロベンゼンのラットへの経口投与による LD₅₀ は 640 mg/kg である。

毒性症状としては、メトヘモグロビン血症が最も特徴的であるが、その他に肝臓及び精巣への影響がみられている (付表) (Bond et al., 1981; Levin et al., 1988; Reddy et al., 1976; Shimkin, 1939)。なお、メトヘモグロビン血症は、無菌状態での実験で症状が軽減することから、腸内細菌によるニトロベンゼンの還元が、メトヘモグロビン形成に重要であると考えられている (Reddy et al., 1976)。

表 8-3 ニトロベンゼンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD ₅₀ (mg/kg)	590	640	700 (LDLo)
吸入LC ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,100	600 (LDLo)
皮下LDLo (mg/kg)	286	800	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギの皮膚および眼に対する刺激性がそれぞれ 500 mg/24 時間の条件 (Draize 法) で検討され、中等度の刺激性を有することが報告されている (Marhold, 1986)。

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、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。

8.3.4 反復投与毒性

ニトロベンゼンの反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

雄ラット及び雄ウサギを用いたニトロベンゼン 20～60 mg/kg の強制経口投与実験の結果が報告されており (Kato et al., 1995; Kito et al., 1998; Koida et al., 1996; Matsuura et al., 1995; Yamamoto et al., 1996) いずれの実験においても共通して精子の生存率、運動能及び精子数に影響がみられている。

強制経口投与実験として、OECD 試験法による反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験の結果が報告されている (Mitsumori et al., 1994)。雌雄の SD ラットにニトロベンゼンの 0, 20, 60, 100 mg/kg/日を 40～41 日間強制経口投与した結果、20 mg/kg 以上の投与群で雄に血液学的検査で赤血球数、ヘモグロビン、平均ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少及び肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量増加が、さらに病理組織学的検査で雄に肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹、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、骨髄の造血亢進がみられた。20 及び 60 mg/kg 投与群では、雌で授乳期間中に 1 例ずつ死亡がみられたほか、60 mg/kg 投与群では、雌 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、斜頸が、雌に授乳期間に体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。さらに、60 mg/kg 以上の群では雄に平均赤血球容積、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、総タンパク質、カリウムの増加、腎臓の絶対及び相対重量増加、精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量減少、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みられた。100 mg/kg 投与群では、雄 2 例が 21 日及び 35 日に死亡、雌で 7 例が妊娠期間に、2 例が授乳期間に死亡し、13 日後から雌雄に立毛、流涎、消瘦、貧血、斜頸、旋回行動、異常歩行が、雌雄に 21 日から体重減少、雄に 1～7 日に摂餌量減少、雌に交配期間 1～7 及び妊娠期間 0～7、14～21 日に摂餌量減少、雄に白血球数、A/G 比、総コレステロールの増加、雄に中枢神経系の壊死/グリオシスがみられた (Mitsumori et al., 1994)。本評価ではこの試験での LOAEL を 20 mg/kg/日と判断した。

吸入による反復投与毒性試験としては、Hamm らは 3 種の動物を用いた 90 日試験の結果を報告している (Hamm et al., 1984)。この実験では、雌雄の F344 ラット、SD ラット、B6C3F₁ マウスの 3 種の動物にニトロベンゼンの 0、5、16、50 ppm (0、25、80、250 mg/m³) を一日 6 時間、週 5 日間で 90 日間吸入させており、すべての処置群の脾臓に、用量依存的なメトヘモグロビン血症由来の変化がみられた。F344 ラットでは、アニリン暴露と類似した脾臓の被膜限局性過形成がみられ、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加と両側の精細管上皮変性及び精巣上体の精子数の減少または欠如がみられた。SD ラットでは、脾臓の被膜限局性過形成はわずかにみられ、さらにメトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加および両側の精細管上皮変性及び精巣上体の精子数の減少または欠如がみられた。一方、B6C3F₁ マウスでは、脾臓の被膜限局性過形成はみられず、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加がみられた (Hamm et al., 1984)。

同様に、雌雄の F344 ラット、SD ラット、B6C3F₁ マウスを用い、F344 ラットと SD ラットには 0、1、5、25 ppm (0、5、25、125 mg/m³)、B6C3F₁ マウスには 0、5、25、50 ppm (0、25、125、625 mg/m³) の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日でラットでは 2 年以上、マウスでは 505 日間吸入させた結果、Hamm らの 90 日試験と同様にすべての動物において、用量依存的なメトヘモグロビンの増加および肝臓、脾臓、精巣への影響がみられた (Cattley et al., 1994)。このうち F344 ラットでは、1 ppm で雄に脾臓の髓外造血亢進、鼻腔の嗅上皮の色素沈着、雌に鼻腔の嗅上皮の色素沈着がみられることから、本評価では本試験での LOAEL を 1 ppm と判断した。

以上、ニトロベンゼンの反復投与毒性は、メトヘモグロビン血症及び精巣毒性に集約されるが、NOAEL を決定するための根拠となる知見は得られていない。しかし、LOAEL に関しては、経口投与の場合、SD ラットに 40～41 日間強制経口投与した実験 (Mitsumori et al., 1994) で 20 mg/kg/日、吸入暴露の場合、F-344 ラットに 6 時間/日、5 日/週、2 年間以上吸入暴露した実験 (Cattley et al., 1994) で、1 ppm (5 mg/m³ 相当) である。

表 8-4 ニトロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 10 週齢	強制経口	3 週間 5 回/週	0、30、60 mg/kg/日	30 mg/kg: 影響なし 60 mg/kg: 精巣上体の重量減少、精子細胞及びパキテ ン期精母細胞の変性、減少	Matsuura et al., 1995
ラット	記載なし	記載なし	0、20、40、 60 mg/kg/日	40 mg/kg 以上: 精子の生存率、運動能及び数に影響あり	Kato et al., 1995
ラット SD 雄 9 週齢	強制経口	1、2週間 (回復2週間)、又は 3週間	0、60 mg/kg/日	1 週間投与群: 精子数及び運動能に軽度の影響 2 週間投与群: 精子数の減少 2 週間の回復期間後において精子数の減少 及び運動能の軽度低下 3 週間投与群: 精子の運動能低下	Yamamoto et al., 1996
ラット SD 雄 6、9、 10、11、 14 週齢	強制経口	2週間 回復2週間	0、30、45、 60 mg/kg/日	30 mg/kg: 6 週齢で精巣の重量減少 45 mg/kg: 6 週齢で精巣の重量減少 14 週齢で精巣の重量減少 60 mg/kg: 6 週齢で受胎率の低下、精巣の重量減少 9 週齢で精巣の重量減少、受胎率の低下 10 週齢で精巣の重量減少、精子数増加、精 子運動能の増加 11 週齢で精巣の重量減少 14 週齢で精巣の重量減少	Kito et al., 1998
ラット SD 雌雄 7 週齢入 荷	強制経口	40-41 日	0、20、60、 100 mg/kg/ 日	20 mg/kg: 雌: 1 例が授乳期間に死亡 20 mg/kg 以上: 雄: 赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均ヘ モグロビン量、ヘマトクリット値の減少、	Mitsumori et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
8 週齡実 験開始 10 匹/群				<p>用量依存的な総ビリルビン量の増加、 肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量増加、 肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹、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、骨髄の造血亢進</p> <p>60 mg/kg : 雌: 1 例が授乳期間に死亡 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、摂餌量減少</p> <p>60 mg/kg 以上 : 雄: 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、総タンパク質、カリウム増加、 腎臓の絶対及び相対重量増加、精巣及び精 巣上体の絶対及び相対重量減少 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又は細胞 残屑</p> <p>100 mg/kg : 雌雄: 13 日後から立毛、流涎、消瘦、貧血、 斜頸、旋回行動、異常歩行、21 日から体 重減少</p> <p>雄: 2 例が 21 日及び 35 日に死亡、 1-7 日に摂餌量減少、雌: 交配期間 1-7 及 び妊娠期間 0-7、14-21 日に摂餌量減少、 白血球数、A/G 比、総コレステロールの増 加 中枢神経系の壊死/グリオシス 雌: 7 例が妊娠期間に、2 例が授乳期間に死亡</p> <p>LOAEL: 20 mg/kg/日 (本評価書の判断)</p>	
ウサギ NZW 雄 5-7匹/群	強制経 口	2又は4週 間、 休薬4週 間	0、50 mg/kg/日	<p>50 mg/kg/日: 投与終了時及び休薬期間中に精子数減少 休薬期間中に精子の運動能及び生存率の 低下</p>	Koida et al., 1996
マウス B6C3F ₁ 雌雄 ラット F344 SD ラット 35日齡 入荷、 マウス 36日齡 入荷 10匹/群	吸入 (ペーパ ー)	マウス: 505日間 6時間/日 5日/週 ラット: 2年以上	マウス 0、5、25、50 ppm (0、25、125、 250 mg/m ³) ラット 0、1、5、25 ppm (0、5、25、 125 mg/m ³)	<p><u>B6C3F₁マウス</u> 5 ppm: 雄: 肺の肺胞壁の細気管支化、肝臓の小 葉中心性肝細胞肥大、多核肝細胞形成 雌: 赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモ グロビン量の減少、肺の肺胞壁の細気 管支化、鼻腔の変性及び炎症性病変</p> <p>25 ppm: 雄: 肺の肺胞壁の細気管支化、細気管支/ 肺胞上皮過形成、甲状腺の濾胞上皮細 胞過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞肥 大、多核肝細胞、鼻腔の変性及び炎症 性病変 雌: 赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモ グロビン量の減少、血中メトヘモグロ ビンレベルの上昇、肺の肺胞壁の細気 管支化、鼻腔の変性及び炎症性病変</p> <p>50 ppm: 雄: 軽度な体重増加抑制、赤血球数、ヘ マトクリット値の減少、血中メトヘモ</p>	Cattley et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>グロビンレベルの上昇、肺の肺胞壁の細気管支化、細気管支/肺胞上皮過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、多核肝細胞、鼻腔の変性及び炎症性病変、精巢上体の精子減少</p> <p>雌： 血中メトヘモグロビンレベルの上昇、肺の肺胞壁の細気管支化、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、多核肝細胞、鼻腔の変性及び炎症性病変</p> <p><u>F344 ラット</u> 1 ppm: 雄： 脾臓の髄外造血亢進、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 雌： 鼻腔の嗅上皮の色素沈着 5 ppm: 雄： 肝臓の好酸性変異細胞巣、脾臓の髄外造血亢進、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 雌： 鼻腔の嗅上皮の色素沈着 25 ppm: 雄： 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、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、嗅上皮の色素沈着 雌： 肝臓の好酸性変異細胞巣、鼻腔の炎症、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 LOAEL: 1 ppm (本評価書の判断)</p> <p><u>SD ラット</u> 1 ppm: 雄： 影響なし 5 ppm: 雄： 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、鼻腔の嗅上皮の色素沈着 25 ppm: 雄： 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝海綿状変性、精巢の萎縮、精巢上体の精子減少、鼻腔の嗅上皮の色素沈着</p>	
ラット F344 SD マウス B6C3F ₁ 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入	2 週間 6 時間/日 週 5 日	0、10、35、 125 ppm (0、50、175、 625 mg/m ³)	<p><u>B6C3F₁ マウス</u> 35 ppm 雌雄の脾臓においてヘモシデリン沈着症、髄外造血、リンパの形成不全、間質の過形成、雌の脾臓においてジヌソイドのうっ血、雄に精巢の退色、多核巨細胞形成増加 125 ppm 衰弱及び呼吸数減少、呼吸困難 雌雄に赤血球数減少、ヘモグロビン数減少、ヘマトクリット値減少、平均赤血球容積増加 雌雄に小脳の血管周囲の出血、肝臓の小葉中心性壊死、小葉中心性肝細胞水腫変性、肺の細気管支上皮過形成、血管のうっ血、脾臓の髄外造血、急性うっ血、雌に血管周囲の水腫</p> <p><u>SD ラット</u> 10 ppm</p>	Medinsky et al., 1985

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>赤血球数減少、 雌に脾臓の相対重量増加</p> <p>35 ppm 赤血球数減少、雄に顆粒球及びリンパ球増加による白血球数増加 雌雄に脾臓の相対重量増加 雌雄の脾臓においてヘモジデリン沈着症、 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、間質の過形成</p> <p>125 ppm 浅呼吸、呼吸数増加及び異常呼吸音のみ られた動物のうち暴露 4 日後に雄 5 例雌 3 例死亡 外陰部周囲の退色 雌雄に血中メトヘモグロビン量増加、雄に 顆粒球及びリンパ球増加による白血球数 増加、雌雄に赤血球数減少、ヘモグロビン 数減少、ヘマトクリット値減少、平均赤血 球容積増加 相対重量データなし 雌雄に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単細胞壊死、肺の血 管のうっ血、血管周囲の水腫、腎臓の皮質 尿細管の水腫変性、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、 雄に精巣の多核巨細胞形成、精子形成障害</p> <p><u>F344 ラット</u> 10 ppm 以上 雄に肝臓及び腎臓の相対重量増加、雌に腎 臓の相対重量増加</p> <p>35 ppm 雌雄に脾臓におけるヘモジデリン沈着症、 髄外造血、脾臓洞のうっ血、被膜過形成</p> <p>35 ppm 以上 雌に肝臓の相対重量増加、雌雄に脾臓の相 対重量増加、最終暴露 14 日後においても 脾臓の相対重量増加が残存</p> <p>125 ppm 雌雄に血中メトヘモグロビン量増加、赤血 球数増加、ヘモグロビン数減少、ヘマトク リット値減少 雄に精巣の相対重量減少、最終暴露 14 日 後において精巣の相対重量減少残存 雌雄に腎臓の尿管上皮の硝子滴、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、雄に精巣の退色、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、脾臓の限 局性被膜過形成</p>	
ラット F344 SD マウス B6C3F ₁ 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入	90 日間 6 時間/日 5 日/週	0、5、16、50 ppm (0、25、80、 250 mg/m ³)	<p>すべての暴露群の脾臓に、メトヘモグロビン 血症由来の変化、肝臓、副腎及び腎臓に病 変。ただし、体重推移及び致死率に影響な し。</p> <p><u>F344 ラット</u> 5 ppm 以上</p>	Hamm et al., 1984

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				アニリン暴露と類似した脾臓の被膜限局性過形成、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加、両側の精細管上皮変性及び精巣上体の精子数減少または欠如 <u>SD ラット</u> 5 ppm 以上 脾臓の被膜限局性過形成、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加、両側の精細管上皮変性及び精巣上体の精子数減少又は欠如 <u>B6C3 F₁ マウス</u> 5 ppm 以上 脾臓の被膜限局性過形成なし、メトヘモグロビン濃度の用量依存的な増加	
ラット F344 雌雄 週齢不明 匹数不明	経皮	13 週間	0、50、200、 400 mg/kg	50 mg/kg 以上： 精巣上体尾部、精巣上体、精巣の絶対及び相対重量減少（用量不明）	NTP, 1988

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

ニトロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果を表 8-5に示す。経口投与による実験は、先に 7.3.4 項で記した OECD の反復投与/生殖発生毒性併合試験の結果があり (Mitsumori et al., 1994)、雌雄の SD ラットにニトロベンゼンの 0、20、60、100 mg/kg/日を 40～41 日間強制経口投与した結果、親動物については 20 及び 60 mg/kg 投与群の雌で 1 例づつ、100 mg/kg 投与群では雄 2 例、雌 9 例で死亡がみられたほか、20 mg/kg 以上の投与群でメトヘモグロビン形成が認められ、さらに 60 mg/kg 以上の投与群で精細管萎縮、ライディッヒ細胞の過形成等を含む精巣毒性がみられた。F₁ 世代への影響としては、20 mg/kg 以上の投与群で児動物の体重の減少が、また、60 mg/kg 以上の投与群で生存率の低下がみられることより、本評価では本試験での LOAEL を 20 mg/kg/日と判断した。

吸入によるニトロベンゼンの生殖・発生毒性試験については以下の報告がある。

雌 SD ラットにニトロベンゼンの 0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m³) の用量で妊娠 6～15 日に吸入暴露した実験では、親動物で 10 ppm 以上の投与群で脾臓の重量増加が、40 ppm 群で体重増加抑制がみられたが、児動物ではいずれの投与群でも影響はみられなかった (Tyl et al., 1987)。

雌雄の SD ラットを用い、ニトロベンゼン 0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m³) の用量で交配前 10 日間、妊娠 0～19 日、分娩 5～20 日に吸入暴露する世代試験が行われ、40 ppm 投与群の F₀ と F₁ 世代に受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性及び多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞及び精子細胞の減少がみられ、F₂ 世代では、40 ppm 投与群で体重の低値がみられた。よって著者らは、本実験での

NOAEL を 10 ppm (50 mg/m³) としている (Dodd et al., 1987)。

雌雄の SD ラットを用い、ニトロベンゼン 0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m³) の用量で交配前 2 週間、雌に妊娠期間 19 日間、哺育期間 17 日間吸入暴露する世代試験が行われ、40 ppm 投与群の F₀ に精巣及び精巣上体の重量減少、受胎率の低下、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及び精子細胞の減少がみられた。さらに F₁ 世代の 40 ppm 投与群に体重減少、受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣上体の精子細胞変性及び精子細胞の減少がみられた。よって著者らは本実験における NOAEL を 10 ppm (50 mg/m³) としている (Union Carbide, 1985)。

以上の結果から、ニトロベンゼンの生殖・発生毒性において、吸入暴露での NOAEL は、雌雄の SD ラットを用いた二世世代試験の 10 ppm (50 mg/m³) (Dodd et al., 1987; Union Carbide, 1985) である。なお、経口投与の場合、NOAEL を決定するための根拠となる知見は得られていないが、LOAEL に関しては SD ラットに 40~41 日間強制経口投与した実験 (Mitsumori et al., 1994) から 20 mg/kg/日である。

表 8-5 ニトロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 8週齢	強制経口	交配前14日 交配期間14日 (2日で終了) 妊娠期間22日 ほ育期間4日	0、20、60、100 mg/kg/日	F ₀ : 20 mg/kg/日 死亡(雌 1 例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球容積の減少、メトヘモグロビンの増加、肝臓及び腎臓の重量増加、精巣の精細管萎縮、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞のヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着、腎臓の近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着 60 mg/kg/日 貧血、異常歩行、斜頸、摂餌量減少、体重増加抑制、死亡(雌 1 例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球容積の減少、メトヘモグロビン、平均赤血球容積、平均赤血球量、網状赤血球数及び赤芽球の増加、アルブミン、総タンパク質及びカリウムの増加、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び精巣上体の重量増加、精巣の精細管萎縮及びライディッヒ細胞過形成、精巣上体の管腔内精子細胞減少及び細胞残渣、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞のヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着、腎臓の近位尿細管上皮のヘモジデリン沈着 100 mg/kg/日 立毛、流涎、削瘦、貧血、斜頸、回転、異常歩行、摂餌量減少、体重増加抑制、死亡(雄 2 例、雌 9 例)、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血	Mitsumori et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				球容積の減少、メトヘモグロビンの増加、平均赤血球容積、平均赤血球量、網状赤血球数、赤芽球及び白血球数の増加、アルブミン、総タンパク質、カリウム、A/G 比及び総コレステロールの増加、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び精巣上体の重量増加、精巣の精細管萎縮及びライディッシュ細胞過形成、精巣上体の管腔内精子細胞減少及び細胞残渣、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進、脾臓の髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着、腎臓の近位尿管上皮のヘモジデリン沈着、大脳髄質及び橋の神経細胞の壊死又はグリオーシス	
				F ₁ : 20 mg/kg/日 体重減少 60 mg/kg/日 体重減少、生存率の低下 100 mg/kg/日 体重減少、生存率の低下 LOAEL: 20 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
ラット SD 雌 26匹/群 75-80日齢	吸入	妊娠6-15日 開腹21日	0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m ³)	F ₀ : 10 ppm: 脾臓の重量増加 40 ppm: 体重増加抑制、脾臓の重量増加 NOAEL: 1 ppm F ₁ : 影響なし	Tyl et al., 1987
ラット SD 雌雄 30匹/群 52-56日齢	吸入	交配前10日間 妊娠0日-19日 分娩5日-20日 F ₂ 離乳日剖検	0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/m ³)	F ₀ : 40 ppm: 受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性及び多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm F ₁ : 40 ppm 受胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の矮小、精細管の萎縮、精母細胞の変性及び多核巨細胞、精巣上体の管腔内の変性精母細胞及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm F ₂ : 40 ppm 体重低値 NOAEL: 10 ppm	Dodd et al., 1987

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 8-9週齢 30匹/群	吸入	交配前2週間 (雌雄) 妊娠期間19日 間(雌のみ) 哺育期間17日 間(雌のみ)	0、1、10、40 ppm (0、5、50、200 mg/kg/m ³)	F ₀ : 40 ppm: 精巣及び精巣上体の重量減少、受胎率 の低下、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 子細胞変性及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm (50 mg/ m ³) F ₁ : 40 ppm: 体重減少、受胎率の低下、精巣及び精 巣上体の重量減少、精巣上体の精子細 胞変性及び精子細胞の減少 NOAEL: 10 ppm (50 mg/ m ³) F ₂ : 40 ppm: 体重減少 NOAEL: 10 ppm (50 mg/ m ³)	Union Carbide, 1985
ウサギ NZW 雌 8-9か月齢 22-24匹/群	吸入	13日間 (妊娠7-19日)	0、10、40、100 ppm	F ₀ : 40 ppm 以上 メトヘモグロビンの増加、肝臓の重量 増加 F ₁ : 100 ppm: 吸収胚の増加	Bio/dynamics, 1984
ウサギ 雌 22匹/群	吸入	妊娠7-19日	0、10、40、100 ppm	F ₀ : 40 ppm 以上: 肝臓の重量増加、メトヘモグロビンの 増加 F ₁ : 100 ppm: 吸収胚の増加	Schroeder et al., 1986

8.3.6 遺伝毒性

ニトロベンゼンの遺伝毒性試験結果を表 8-6に示す。

特に、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では数多くの試験結果があるが、通常の試験ではすべて陰性であり (Anderson and Styles, 1978; Chiu et al., 1978; Dellarco and Prival, 1989; Garner and Nutman, 1977; Haworth et al., 1983; Ho et al., 1981; Kawai et al., 1987; Shimizu et al., 1983; Vance and Levin, 1984)、ノルハルマンを添加した試験のみで陽性 (Suzuki et al., 1987) となっている。

その他、*in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成試験 (Butterworth et al., 1989)、枯草菌を用いた形質転換試験 (Nohmi et al., 1984) で陰性である。

また、*in vivo* 試験でも、ヒト末梢血やリンパ球を指標とした姉妹染色分体交換試験や染色体異常試験で陰性の結果が報告されている (Kligerman et al., 1983)。

以上のデータから、ニトロベンゼンは遺伝毒性を示さないと判断する。

表 8-6 ニトロベンゼンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ブレインキュベーション法	0.08-10.24 μ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 ネズミチフス菌 TA98 TA100	FMN を用いるブレインキュベーション法プレート法	0.3-30 μ g/plate	-	-	Dellarco & Prival, 1989
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	プレート法	0.1-10 μ g/plate	-	-	Chiu et al., 1978
		ネズミチフス菌 TA98	プレート法	25-500 μ g/plate	-	-	Ho et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	ブレインキュベーション法	100-5,000 μ g/plate	-	-	Kawai et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA1538	プレート法	50-100 μ g/plate	-	-	Garner & Nutman, 1977
		ネズミチフス菌 TA98 TA98NR TA98/1,8-DNP ₆	ブレインキュベーション法 (ノルハルマン存在下)	200-1,000 μ g/plate	+	(200-1,000)	Suzuki et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1538	プレート法	4-2,500 μ g/plate	-	-	Anderson & Styles, 1978
		ネズミチフス菌 TA1535 TA100 TA100NR TA1538 TA98 TA98NR TA1537 TA1537NR TA97a	プレート法	1,000 μ g/plate	-	-	Vance & Levin, 1984
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	ブレインキュベーション法	10.0-1000.0 μ g/plate	-	-	Haworth et al., 1983

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	ヒト肝臓の初代培養細胞 Case1 : 6 歳女子 Case2 : 73 歳男性 Case3 : 25 歳女性 Case4 : 16 歳女性 Case5 : 56 歳男性 ラット肝臓の初代培養細胞	氷冷生理食塩水中で保存した健康な肝臓の切断面からカテーテルを挿入し、コラゲナーゼ溶液を還流して調製した初代肝細胞を培養。その後、 ^{[3]H} チミジンと被験物質溶液と共に培養。	0.01-1.0 mM 0.01-1.0 mM 0.01-1.0 mM 0.01-1.0 mM 1.0 mM 0.01-1.0 mM	-	-	Butterworth et al., 1989
	形質転換試験	枯草菌 Marburg 野生型、Trp ⁻ の株		10 mM	-		Nohmi et al., 1984
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	F344 雄ラット末梢血リンパ球 F344 雄ラット脾臓リンパ球	吸入暴露後に末梢血と脾臓リンパ球を培養し、各標本作製	0、5、16、50 ppm	-	-	Kligerman et al., 1983
	染色体異常試験	F344 雄ラット末梢血リンパ球	吸入暴露後に末梢血と脾臓リンパ球を培養し、各標本作製	0、5、16、50 ppm	-		Kligerman et al., 1983
	<i>in vivo-in vitro</i> 不定期 DNA 合成試験	雄 Fischer ラット	経口投与 12 時間後肝臓を取り出し ^{[3]H} チミジン存在下で培養。	0、200、500 mg/kg	-		Mirsalis et al., 1982

a) -: 陰性 +: 陽性

8.3.7 発がん性

ニトロベンゼンの発がん性試験結果を表 8-7 に示す。

雌雄の B6C3F₁ マウスにニトロベンゼン 0、5、25、50 ppm の濃度で 6 時間/日、週 5 日で 24 か月間吸入暴露した試験では、5 ppm 以上の投与群の雄で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及びがんの発生率の増加、25 ppm 投与群の雄で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加、50 ppm 投与群の雌で乳腺の腺がん発生率の有意な増加、肝細胞腺腫の発生率の増加がみられた (Cattley et al., 1994)。

雌雄の F-344 ラットにニトロベンゼン 0、1、5、25 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週で 24 か月間吸入暴露した試験で、雄の 25 ppm 投与群で肝細胞腺腫及びがん、腎臓の腺腫、腺腫及び

がんの発生率の有意な増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び腺がんの発生率の増加傾向が、雌に子宮内膜ポリープの発生率の有意な増加がみられた (Cattley et al., 1994)。

雄のSDラットの場合も同様に、ニトロベンゼン 0、1、5、25 ppm の濃度で6時間/日、5日/週で24か月間吸入暴露した試験で、25 ppm 投与群に肝細胞腺腫の発生率の有意な増加がみられた (Cattley et al., 1994)。

以上の結果から、ニトロベンゼンはマウス、ラットに発がん性を有すると判断する。

国際機関等でのエチルベンゼンの発がん性評価を表 8-8 に示す。なお、国際機関等はニトロベンゼンの発がん性を評価しており、IARC はグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性のある物質) に分類している。

表 8-7 ニトロベンゼンの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 63日齢 (9週齢) 70匹/群	吸入	24か月間 6時間/日 5日間/週	0、5、25、 50 ppm	<腫瘍性病変> 5 ppm 以上: 雄: 肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及びがんの発生率増加 25 ppm: 雄: 肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加 50 ppm: 雄: 肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率が有意に増加 雌: 乳腺の腺がんの発生率が有意に増加、肝細胞腺腫の発生率増加	Cattley et al., 1994
ラット F344 雌雄 62日齢 (8週齢) 70匹/群	吸入	24か月間 6時間/日 5日間/週	0、1、5、25 ppm	<腫瘍性病変> 25 ppm: 雄: 肝細胞腺腫及びがん、腎臓の腺腫、腺腫及びがんの発生率が有意に増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び腺がんの発生率が増加 雌: 子宮内膜間質ポリープの発生率が有意に増加	Cattley et al., 1994
ラット SD 雄 62日齢 (8週齢) 70匹/群	吸入	24か月間 6時間/日 5日間/週	0、1、5、25 ppm	<腫瘍性病変> 25 ppm: 雄: 肝細胞腺腫の発生率が有意に増加	Cattley et al., 1994

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-8 ニトロベンゼンの国際機関等での発がん性評価

機 関	分 類	分 類 基 準
IARC (2001)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2001)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、動物実験で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2001)	第 2 群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2002)	-	評価されていない。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ニトロベンゼンはヒト及び実験動物で経口、吸入、経皮（液体接触及び蒸気接触）のいずれの経路によっても速やかに吸収される。ラットに ^{14}C -ニトロベンゼンを静脈内投与もしくは経口投与したときの全身オートラジオグラフィーでは、全身への放射能の分布が認められている。ヒトおよび実験動物のいずれでも尿中に *p*-ニトロフェノール及び *p*-アミノフェノールが代謝産物として確認されている。

ニトロベンゼンのヒトでの急性中毒の症状としては、摂取後数十分後に重篤な意識障害、チアノーゼがみられ、その後血中でメトヘモグロビンの形成がみられ、さらに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ている。さらにニトロベンゼンの代謝物である *p*-ニトロフェノールと *p*-アミノフェノールの排泄量を調べた結果、尿中に 2:1 の割合で両物質が確認されている。ヒトでの急性中毒でメトヘモグロビン血症はラットでの急性毒性での所見と共通のものである。無菌状態のラットを用いた実験でメトヘモグロビン血症が軽減することが報告されており、腸内細菌によるニトロベンゼンの還元がメトヘモグロビン血症の発現に重要な意味を持つことが明らかにされている。また、17 か月間吸入で職業暴露された事例でも同様な所見がみられているが、現時点ではニトロベンゼンのヒトに対する量 反応関係に関する信頼できる報告はない。

ニトロベンゼンの実験動物への急性毒性では、ラットでの LD_{50} は、経口投与で 640 mg/kg である。毒性症状としては、メトヘモグロビン血症が最も特徴的であるが、その他に肝臓及び精巣への影響がみられている。メトヘモグロビン血症は、無菌状態での実験で症状が軽減することから腸内細菌によるアニリン等の還元体によるものと考えられている。

ウサギの皮膚および眼に対する刺激性については、それぞれ中等度の刺激性を有する。感作性についてはヒト、実験動物とも報告がない。

ニトロベンゼンの反復投与毒性試験では、主としてメトヘモグロビン血症と精巣毒性を示す。NOAEL を決定するための根拠となる知見は得られていないが、LOAEL は経口投与の場合は SD ラットに 40～41 日間強制経口投与した実験での 20 mg/kg/日、吸入暴露の場合は F344 ラットに 6 時間/日、5 日/週、2 年間以上吸入暴露した実験での 1 ppm (5 mg/m³) である。

生殖毒性については、ラットに対する経口投与での生殖・発生毒性試験から、親動物、児動物とも LOAEL は 20 mg/kg/日である。また、吸入による NOAEL はラットの二世世代試験での精巣への影響を主な指標としたは 10 ppm (50 mg/m³) である。

ニトロベンゼンの変異原性については、種々の試験法による実験結果が報告されている。ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では数多くの試験結果があるが、通常の試験ではすべて陰性であり、ノルハルマンを添加した試験のみで陽性 (Suzuki et al., 1987) となっている。そのほか、*in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成試験、枯草菌を用いた形質転換試験で陰性である。また、*in vivo* 試験でも、ヒト末梢血やリンパ球を指標とした姉妹染色分体交換試験や染色体異常試験で陰性の結果が得られており、ニトロベンゼンは遺伝毒性を示さない。

実験動物の発がん性については、マウスの吸入暴露で雄に肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及びがんの発生率が増加、雌で乳腺の腺がんの発生率が有意に増加、肝細胞腺腫の発生率が増加している。雌雄の F344 ラットでは、雄で肝細胞腺腫及びがん、腎臓の腺腫、腺腫及びがん発生率の有意な増加、甲状腺の濾胞細胞腺腫及び腺がんの発生率の増加が、雌に子宮内膜ポリープの発生率の有意な増加がみられている。ニトロベンゼンはヒトでの発がん性に関する報告はないもののマウス、ラットに発がん性を示し、IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、測定年度が新しく測定地点も多い環境省による 2001 年度の調査において全ての地点で不検出であったことから、最小の検出限界 $0.01 \mu\text{g/L}$ の $1/2$ である $0.0050 \mu\text{g/L}$ をニトロベンゼンの EEC として用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるニトロベンゼンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験結果 (Kuhn et al., 1989; U.S. EPA, 1978)、魚類については急性毒性試験結果 (Marchini et al., 1992) を用いた (7. 参照)。

なお、有害性データのうち最小値は、ニジマス受精卵からふ化 4 日目まで 27 日間暴露した試験での LC_{50} が 0.002 mg/L であったが、この値は藻類やミジンコでの最小無影響濃度をはるかに下回る。また、魚類の毒性値を QSAR (U.S. EPA, 2001) から推定すると、30 日間の NOEC と LOEC の幾何平均濃度 (ChV) が 17.2 mg/L であり、藻類 (96 時間 ChV: 8.1 mg/L) やミジンコ (16 日間 EC_{50} : 6.9 mg/L) の推定値と比較してもニトロベンゼンのような中性物質では 2~3 倍程度の変動である。以上の 2 つの理由からこの値は低すぎると判断し、リスク評価には用いない。

これらの結果から、ニトロベンゼンの環境中の生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 2.6 mg/L (Kuhn et al., 1989) を採用した。

表 9-1 ニトロベンゼンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレストラム)	96 時間 NOEC 生長阻害	3.2	U.S. EPA, 1978
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖	2.6	Kuhn et al., 1989
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド・ミノ)	7 日間 LOEC 成長	10.2	Marchini et al., 1992

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

ニトロベンゼンの環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 2.6 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 2,600 (\mu\text{g/L}) / 0.0050 (\mu\text{g/L}) \\ &= 520,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を推定するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 520,000 であり、不確実係数積 50 より大きく、現時点ではニトロベンゼンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。ニトロベンゼンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

ニトロベンゼンは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。吸入、経口及び全経

路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.028、0.011 及び 0.039 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 ニトロベンゼンの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	1.4	0.028
経口	飲料水	0.01	0.011
	食物 (魚類)	0.53	
	小計	0.54	
全経路	合計	1.9	0.039

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ニトロベンゼンの反復投与毒性に関しては、吸入、経口いずれの投与経路でも主としてメトヘモグロビン血症と精巣毒性がみられる。吸入経路では、F344 ラットに 2 年間以上吸入暴露させた試験における脾臓の髄外造血亢進及び鼻腔の嗅上皮の色素沈着を指標とした LOAEL 1 ppm ($5\text{ mg}/\text{m}^3$) (Cattley et al., 1994) を採用した。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、 $0.66\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。

経口経路では、SD ラットの 40~41 日間強制経口投与試験の赤血球数、ヘモグロビン、平均ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少及び肝臓と腎臓の重量増加、肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹、クッパー細胞の褐色色素沈着、肝臓の髄外造血、脾臓の髄外造血亢進、脾臓の褐色色素、腎臓の近位尿細管の褐色色素沈着、骨髄の造血亢進を指標とした LOAEL $20\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ (Mitsumori et al., 1994) を採用した。

ニトロベンゼンの生殖・発生毒性試験では、SD ラットの吸入による 2 世代生殖毒性試験で親動物、児動物とも精巣への影響がみられており、その NOAEL は 10 ppm ($50\text{ mg}/\text{m}^3$) (Dodd et al., 1987; Union Carbide, 1985) である。また、SD ラットの強制経口投与試験では児動物の体重減少がみられており、その LOAEL は $20\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ である (Mitsumori et al., 1994)。

ニトロベンゼンの遺伝毒性については、ノルハルマンを添加した試験で陽性となっているものの、*in vitro* 試験では、不定期 DNA 合成試験、枯草菌を用いた形質転換試験で陰性、また、*in vivo* 試験でも、ヒト末梢血やリンパ球を指標とした姉妹染色分体交換試験や染色体異常試験で陰性の結果が得られており、ニトロベンゼンは遺伝毒性を示さない。また、発がん性については、B6C3F₁ マウス、F344 ラット及び SD ラットの発がん性試験において腫瘍性病変がみられている。ニトロベンゼンには遺伝毒性が認められないことから発がん性には閾値があるとみなし、暴露マージンを求める。本評価書では、発がんの LOAEL として B6C3F₁ マウスの 2 年間吸入暴露試験における肺の細気管支及び肺胞上皮の腺腫及びがんの発生率増加を指標とした LOAEL 5 ppm ($25\text{ mg}/\text{m}^3$) (Cattley et al., 1994) を採用した。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与

¹⁾ LOAEL の換算値 = $5\text{ (mg}/\text{m}^3) \times 0.26\text{ (m}^3/\text{日呼吸量)} \times 6\text{ (時間)} / 24\text{ (時間)} \times 5\text{ (日)} / 7\text{ (日)}$
 $\times 1.0\text{ (吸収率)} / 0.35\text{ (kg 体重)} = 0.66\text{ (mg}/\text{kg}/\text{日)}$

頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、7.4 mg/kg/日²⁾となる。

なお、IPCS及び環境省は吸入経路について本評価書と同じ試験結果 (Cattley et al., 1994) を LOAEL であるとしている。経口経路については評価されていない (IPCS, 2003; 環境省, 2003c)。

9.2.3 暴露マージンの算出

ニトロベンゼンは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは各々の経路の摂取量あるいは両経路の合計摂取量から MOE を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

F344 ラットに対する 2 年間以上の吸入暴露試験の LOAEL 1 ppm (5 mg/m³)(換算値: 0.66 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 660 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.028 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 24,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積：1,000

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

SD ラットの 40～41 日間強制経口投与試験の LOAEL 20 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 20,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.011 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 1,800,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (10)

不確実係数積：10,000

c. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量での暴露マージン

吸入及び経口経路の各毒性値から、より低値である吸入経路の LOAEL 1 ppm (5 mg/m³)(換算値: 0.66 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

²⁾ LOAEL の換算値 = 25 (mg/m³) × 0.05 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日)
× 1.0 (吸収率) / 0.03 (kg 体重)
= 7.4 (mg/kg/日)

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 660 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.039 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 17,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、吸入経路での 1,000 を採用した。

d. 発がん性に対する暴露マージン

B6C3F₁ マウスの 2 年間吸入暴露試験の LOAEL 5 ppm (25 mg/m³)(換算値: 7.4 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 7,400 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.028 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 260,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

発がん性 (10)

不確実係数積：10,000

表 9-3 ニトロベンゼンの暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.028	0.66 ¹⁾	24,000	1,000 ²⁾
	経口	0.011	20 ³⁾	1,800,000	10,000 ⁴⁾
	全経路 (合計)	0.039	0.66 ⁵⁾	17,000	1,000 ²⁾
がん	吸入	0.028	7.4 ⁶⁾	260,000	10,000 ⁷⁾

1) LOAEL を用い、ラットの呼吸量を 0.26 m³/日、体重を 0.35 kg、吸収率を 100%として算出した。

2) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10)

3) LOAEL を用いた。

4) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10) × 試験期間 (10)

5) 経口ならびに吸入経路の各毒性値から、より低値である 0.66 mg/kg/日を採用した。

6) LOAEL を用い、マウスの呼吸量を 0.05 m³/日、体重を 0.03 kg、吸収率を 100%として算出した。

7) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10) × 発がん (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

ニトロベンゼンの吸入経路、経口経路及び全経路の MOE 24,000、1,800,000 及び 17,000 はいずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、10,000、1,000 より大きい。また、発がんに対する吸入経路の MOE 260,000 も不確実係数積 10,000 より大きいため、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati, OH.
- Ajmani, A., Prakash, S.K., Jain, S.K. and Shah, K. (1986) Acquired methaemoglobinaemia following nitrobenzene poisoning. J.Assoc..Physicians India, **34**, 891-892.
- Albrecht, A. and Neumann, H.G.(1985) Biomonitoring of aniline and nitrobenzene, Arch. Toxicol., **57**, 1-5.
- Anderson, D. and Styles, J.A. (1978) The bacterial mutation test. Br. J. Cancer, **37**, 924-930.
- Atkinson.R, Tuazon.E.C, Wallington.T.J, Aschmann.S.M, Arey.J, Winer.A.M, Pitts.Jr.J,N (1987) Atmospheric Chemistry of aniline, N,N-dimethylaniline, Pyridine, 1,3,4-triazine and nitrobenzene. Environmental Science&Technology., **21**, 64-72 (BUA から引用).
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for nitrobenzene, Atlanta, GA.
- Bio/dynamics Inc. (1984) An inhalation teratology study in rabbits with nitrobenzene, Nitrobenzene association toxicology task group, 83-2725, EPA Doc. No. 40-8424492.
- Blaauboer, B.J. and Holsteijn, C.W.M. (1983) Formation and disposition of N-hydroxylated metabolites of aniline and nitrobenzene by isolated rat hepatocytes. Xenobiotica, **13**, 295-302.
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman, A.G. and Ramey, B.A. (1982) The Aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. University of Kentucky (Research Report No. 133), Lexington, Kentucky,.
- Blum, D.J. W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. Research Journal WPCF, **63**, 198-207.
- Bollman, M.A., Baune, W.K., Smith, S., DeWhitt, K. and Kapustka, L. (1989) Report on algal toxicity tests on selected office of toxic substances (OTS) ChemicalsEPA/600/3-90-41, U.S. EPA, Corvallis, OR.
- Bond, J.A., Chism,J.P., Rickert,D.E. and Popp,J.A. (1981) Induction of hepatic and testicular lesions in Fischer-344 rats by single oral doses of nitrobenzene. Fundam. Appl. Toxicol.,**1**, 389-394.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). Z. Wasser

¹⁾ データベースの検索を2001年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、ケーススタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980b) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen Ptozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., **15**, 1-6.
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull Environ. Contam. Toxicol., **26**, 446-452.
- Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Loury, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G. and Strom, S. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. Cancer Res., **49**, 1075-1084.
- Cattley, R.C., Everitt, J.I., Gross, E.A., Moss, O.R., Hamm, T.E., Jr and Popp, J.A. (1994) Carcinogenicity and toxicity of inhaled nitrobenzene in B6C3F1 mice and F344 and CD rats. Fundam. Appl. Toxicol., **22**, 328-340.
- Chiu, C.W., Lee, L.H., Wang, C.Y. and Bryan, G.T. (1978) Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for Salmonella typhimurium. Mutat. Res., **58**, 11-22.
- Dellarco, V.L. and Prival, M.J. (1989) Mutagenicity of nitro compounds in Salmonella typhimurium in the presence of flavin mononucleotide in a preincubation assay. Environ. Mol. Mutag., **13**, 116-127.
- Dodd, D.E., Fowler, E.H., Snellings, W.M., Pritts, I.M., Tyl, R.W., Lyon, J.P., O'Neal, F.O. and Kimmerle, G. (1987) Reproduction and fertility evaluations in CD rats following nitrobenzene inhalation, Fundam. Appl. Toxicol. **8**, 493-505.
- Douglas, E.R., Bond, J.A., Long, R.M. and Chism, J.P. (1983) Metabolism and excretion of Nitrobenzene by rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., **67**, 206-214.
- Feldmann, R.J. and Maibach, H.I. (1970) Absorption of some organic compounds through the skin in man. J. Invest. Derm., **54**, 399-404.
Gaithersburg, MD.
- Garner, R.C. and Nutman, C.A. (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using salmonella typhimurium TA1538. Mutat. Res., **44**, 9-19.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1991) Nitrobenzene. BUA Report No.59, S.Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Geiger, D.L., Nortcott, C.E., Call, D.J. and Brooke, L.T., ed. (1985) Acute toxicities of organic chemicals to Fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume II. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior.
- Goldstein, R.S. and Rickert, D. E.. (1985) Relationship between red blood cell uptake and

- methemoglobin production by nitrobenzene and dinitrobenzene in vitro. *Life Sci.*, **36**, 121-125.
- Hamm, T.E.Jr., Phelps, M., Raynor, T. H., and Irons, R.D. (1984) A 90-day inhalation study of nitrobenzene in F-344 rats, CD rats and B6C3F1., *Toxicologist*, **4**, 181.
- Harada, N. and Omura, T. (1980) Participation of cytochrome P450 in the reduction of nitro compounds by rat liver microsomes. *J. Biochem.*, **87**, 1539-1554.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag., Suppl.1*, 3-142.
- Heitmuller, P.T., Hollister, T.A. and Parrsiah, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to Sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 596-604.
- Ho, C-H., Clark, B.R., Guerin, M.R., Barkenbus, B.D., Rao, T.K. and Epler, J.L. (1981) Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. IV. Studies of chemical structure-Mutagenic activity relationships of aromatic nitrogen compounds relevant to synfuels. *Mutat. Res.*, **85**, 335-345.
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L., Knuth, M.L. and Felhaber, T. (1984) The acute toxicity of selected phenols, benzenes and benzoic acid esters to Fathead minnows *Pimephales promelas*. *Environ. Pollut. Ser. A. Ecol. Biol.*, **35**: 367-381.
- Howard, P.H. (1989) Fate and exposure data for organic chemicals. In: Large production and priority pollutants, Vol.1, Lewis Publishers.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- Ikeda, M. and Kita, A. (1963) Excretion of p-nitrophenol and p-aminophenol in the urine of a patient exposed to nitrobenzene. *Brit. J. Ind. Med.*, **21**, 210-213.
- IPCS, The International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical SafetyCards
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) Nitrobenzen. *Environmental Health Criteria*, 230, WHO, Geneva.
- Kaiser, K.L. E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index, *Water Poll. Res. J. Canada*, **26**, 361-431.
- Kao, A.S. (1994) Formation and Removal Reactions of Hazardous Air Pollutants. *J. Air and Waste Manage. Assoc.*, **44**, 683-696.
- Kaplan, A.M. and Khanna, K.L. (1975) The role of microsomal metabolism of nitrobenzene in methemoglobin formation [Abstract]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 131.
- Kaplan, A.M., Khanna, K.L. and Cornish, H.H. (1974) Methemoglobin and metabolism of nitro compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **29**, 113.
- Kato, M., Kimura, H., Hayashi, H., Tobe, K., Shimizu, M., Ota, T. and Furuhashi, T. (1995) *Teratology* **52** (4), 44B.

- Kawai, A., Goto, S., Matsumoto, Y. and Matsushita, H. (1987) Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds. *Jpn. J. Ind. Health*, **29**, 34-54.
- Kito, Y., Hamamatsu, Y. and Naya, M. (1998) Effects of nitrobenzene on sperm motility and fertility in rats, *Teratology*, **57**, 29A.
- Kligerman, A.D., Erexson, G.L., Wilmer, J.L. and Phelps, M.C. (1983) Analysis of cytogenetic damage in rat lymphocytes following in vivo exposure to nitrobenzene. *Toxicol. Lett.*, **18**, 219-226.
- Koida, M., Nakagawa, K., Irimura, K. and Sato, T. (1996) Effects of nitrobenzene on sperm and testis in rabbits, *Teratology*, **54**, 40A
- Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K-D. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- LeBlanc, G.A. (1984) Interspecies relationships in acute toxicity of chemicals to aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.*, **3**, 47-60.
- Levin, A.A. and Dent, J. G. (1982) Comparison of the metabolism of nitrobenzene by hepatic microsomes and cecal microflora from Fischer-344 rats in vitro and the relative importance of each in vivo. *Drug metab. dispos.*, **10**, 450-454.
- Levin, A.A., Bosakowski, T., Earle, L.L. and Butterworth, B.E. (1988) The reversibility of nitrobenzene-induced testicular toxicity: continuous monitoring of sperm output from vasocystotomized rats. *Toxicology*, **53**, 219-230.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Magos, L. and Batskor, I. A. (1957) Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. *A. M.A. Arch. Ind. Health*, **14**, 1-8.
- Marchini, S., Høglund, M.D., Broderius, S. J. and Tosato, M.L. (1993) Comparison of the susceptibility of daphnids and fish to benzene derivatives. *Sci. Total Environ.*, Suppl. 799-808.
- Marchini, S., Tosato, M.L., Norberg-King, T.J., Hammermeister, D.E. and Høglund, M.D. (1992) Lethal and sublethal toxicity of benzene derivatives to the fathead minnow, using a short-term test. *Environ. Toxicol. Chem.* **11**, 187-195.
- Matsuura, I., Hoshino, N., Wako, Y., Tani, E., Satou, T., Aoyama, R. and Ikeda, Y. (1995) Sperm parameter studies on three testicular toxicants in rats, *Teratology* **52** (4), 39B.
- Medinsky, M. A., Irons, R. D., (1985) Sex, strain, and species differences in the response of rodents to nitrobenzene vapors, *The toxicity of nitroaromatic compounds*, New York, Hemisphere Publishing, 35-51.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. and Butterworth, B.E. (1982) Detection of genotoxic carcinogens in the in vivo - in vitro hepatocyte DNA repair assay. *Environ. Mutag.*, **4**, 553-562.
- Mitsumori, K., Kodama, Y., Uchida, O., Takada, K., Saito, M., Naito, K., Tanaka, S., Kurokawa, Y.,

- Usami, M., Kawashima, K., Yasuharu, K., Toyoda, K., Onodera, H., Furukawa, F., Takahashi, M. and Hayashi, Y. (1994) Confirmation study, using nitrobenzene, of the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity test protocol proposed by the organization for economic cooperation and development (OECD). *J. Toxicol. Sci.*, **19**, 141-149.
- Morgan, K.T., Gross, E.A., Lyght, O and Bond, J.A. (1985) Morphologic and biochemical studies of a nitrobenzene-induced encephalopathy in rats. *Neurotoxicol.*, **6**, 105-116.
- Myslak, Z., Piotrowski, J.K. and Musialowicz, E. (1971) Acute nitrobenzene poisoning: a case report with data on urinary excretion of p-nitrophenol and p-aminophenol. *Arch. Toxicol.*, **28**, 208-213.
- Nabarro, J.D. (1948) A case of acute mononitrobenzene poisoning. *Br. Med. J.*, (May 15), 929-931.
- Neuhauser, E.F., Durkin, P.R., Malecki, M.R. and Anatra, M. (1986) Comparative toxicity of ten organic chemicals to four earthworm species. *Comp. Biochem. Physiol.*, **83C**, 197-200.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nojima, K. and Kanno, S. (1977) Studies on Photochemistry of Aromatic Hydrocarbons IV. Mechanism of Formation of Nitrophenols by the Photochemical Reaction of Benzene and Toluene with Nitrogen Oxides in Air. *Chemosphere*, **6**, 371-376.
- Parke, D.V. (1955) Studies in detoxication: 68 The metabolism of [14C]nitrobenzene in the rabbit and guinea pig. *Biochem. J.*, **62**, 339-346.
- Piotrowski, J. (1967) Further investigations on the evaluation of exposure to nitrobenzene. *Brit. J. Ind. Med.*, **24**, 60-65.
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances, *Water Res.*, **10**, 231-235.
- Reddy, B.G., Pohl, L.R. and Krishna, G. (1976) The requirement of the gut flora in nitrobenzene-induced methemoglobinemia in rats. *Biochem. Pharm.*, **25**, 1119-1122.
- Salmowa J., Pitrowski J. and Neuhorn U. (1963) Evaluation of Exposure to Nitrobenzene, *Br. J. Ind. Med.*, **20**, 41-46.
- Schimmelman, M.A., Soler, J.M. and Muller, H.A. (1978) Methemoglobinemia: nitrobenzene ingestion. *JACEP*, **7**, 406-408.
- Schmieder, P.K. and Henry, T.R. (1988) Plasma binding of 1-butanol, phenol, nitrobenzene and pentachlorophenol in the rainbow trout and rat: a comparative study. *Comp. Biochem. Physiol.*, **91C**, 413-418.
- Schroeder, R.E., Terrill, J.B., Lyon, J.P., Kaplan, A.M. and Kimmerle, G. (1986) An inhalation teratology study in the rabbit with nitrobenzen, *Toxicologist*, **6**, 93.
- Shimizu, M., Yasui, Y. and Matsumoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* - a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.*, **116**, 217-238.
- Shimkin, M.B. (1939) Acute toxicity of mononitrobenzene in mice. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* **42**, 844-846.

- Simmons, M.S. and Zepp, R.G. (1986) Influence of Humic Substances on Photolysis of Nitroaromatic Compounds in Aqueous System. *Wat. Res.*, **20**, 899-904.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stevens, A.M. (1928) Cyanosis in infants from nitrobenzene. *J. Am. Med. Assoc.*, **90**, 116.
- Stevenson, A., and Forbes, R.P. (1942) Nitrobenzene poisoning: Report of a case due to exterminator spray. *J. Pediatr.*, **21**, 224-228.
- Suzuki, J., Meguro, S., Morita, O., Hirayama, O and Suzuki, S. (1989) Comparison of in vivo binding of aromatic nitro and amino compounds to rat hemoglobin, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 3511-3519.
- Suzuki, J., Takahashi, N., Kobayashi, Y., Miyamae, R., Ohsawa M., and Suzuki, S. (1987) Dependence on Salmonella typhimurium enzymes of mutagenicities of nitrobenzene and its derivatives in the presence of rat-liver S9 and norharman. *Mutat. Res.*, **178**, 187-193.
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashini, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J. Water Pollut. Cont. Fed.*, **53**, 1503-1518.
- Tyl, R.W., France, K.A., Fisher, L.C., Dodd, D.E., Pritts, L.M., Lyon, J.P., O'Neal, F.O. and Kimmerle, G. (1987) Developmental toxicity evaluation of inhaled nitrobenzene in CD rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* **8**, 482-492.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In: Depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No. 68-01-4646, U.S. EPA.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient Water Quality Criteria for Nitrobenzene (PB81-117723) (HSDB から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) ECOSAR (Ecological Structure Activity Relationships) program, v0.99g. (<http://www.epa.gov/opptintr/newchems/21ecosar.htm> から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>から引用).
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>から引用).
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

- Union Carbide (1985) Potential effects of nitrobenzene inhalation on reproduction and fertility in rats. Report No. 47-524. EPA Doc. No. 40-8524494, NTIS OTS No. 0510653.
- Urrestarazu Ramos, E., Vaes, W. H. J., Mayer, P. and Hermens, J.L.M. (1999) Algal growth inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by polar narcotic pollutants: toxic cell concentrations and QSAR. *Aquat. Toxicol.*, **46**, 1-10.
- Urrestarazu Ramos, E., Vermeer, C., Vaes, W. H. J. and Hermens, J.L.M. (1998) Acute toxicity of polar narcotics to three aquatic species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and its relation to hydrophobicity. *Chemosphere*, **37**, 633-650.
- Vance, W.A. and Levin, D.E. (1984) Structure features of nitroaromatics that determine mutagenic activity in *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mutag.*, **6**, 797-811.
- Yamamoto, M., Kito, Y., Naya, M. and Shuto, K. (1996) Effects of nitrobenzene on sperm motility in rats, *Teratology* **54** (4), 41A.
- Yoshioka, Y., Nagase, H., Ose, Y. and Sato, T. (1986a) Evaluation of the test method "activated sludge, respiration inhibition test" proposed by the OECD. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **12**, 206-212.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total. Environ.*, **43**, 149-157.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1986b) Correlation of the five test method to assess chemical toxicity and relation to physical properties. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **12**, 15-21.
- Zoeteman, B.C.J (1989) *Chemosphere*, **9**, 231-249.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home, http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html).
- 環境庁 (1977) 昭和 52 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1978) 昭和 53 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1987) 昭和 62 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1992) 平成 4 年版 化学物質と環境.
- 環境省 (2003a) 平成 14 年度版 化学物質と環境.
- 環境省 (2003b) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 13 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/>).
- 環境省 (2003c) 化学物質の環境リスク評価 第 2 巻 (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/>).
- 経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度:平成 13 年度 .

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).

製品評価技術基盤機構 (2002) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 13 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情
報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.

日本化学会(1996) 化学防災指針集成, 丸善.

日本化学工業協会 (2002a) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施
について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0

日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.

服部充雄, 妹尾枸杞, 原田周二, 石津淑子, 後藤幹保 (1984) ミジンの増殖に及ぼす化学物質
の影響試験 (OECD 法). 生態化学, **6**, 23-27.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100 ~ 115.

吉岡義正, 小瀬洋弘喜, 佐藤孝彦 (1986) イトミミズを用いた急毒性試験とその評価. 衛生化学,
32, 308-311.

付表 ニトロベンゼンの急性毒性試験結果

動物種	投与方法	LC ₅₀ or LD ₅₀	毒性症状	文献
ラット SD 雄	腹腔内 200 mg/kg 単回投与	報告なし	通常の動物実験施設で飼育したラット: 投与後 1~2 時間で血中ヘモグロビンの 30~40%がメトヘモグロビン。また、 無菌状態で飼育したラット: 種々の器官 のうち、腸内においてのみニトロベンゼ ンの代謝量の著しい低下。	Reddy et al., 1976
ラット F344 雄	強制経口 Corn oil 0, 50, 75, 110, 165, 200, 300, 450 mg/kg 単回投与	報告なし	50 及び 75 mg/kg: 症状なし。 110 mg/kg 以上: 肝細胞核小体の肥大化、小葉中心性壊 死。 200 mg/kg 以上: 精母細胞の壊死、精上皮細胞の多核細 胞化。 300 mg/kg 以上: 精巣上体での精子減少及び細胞壊死。 450 mg/kg 群: 1 例のみ小脳脚の軟化症及びグリオー シス、用量に依存したメトヘモグロ ビン血症。	Bond et al., 1981
マウス 雌:体重 35-40 g 雄:体重 約 30 g	経皮 動物体重 1g 当 り 0.001、0.005、 0.01、0.025、 0.05、0.1ml のニ トロベンゼン をマウスの腹 部(剃毛後)に 塗布した。塗布 面積は体表面 積の 1/10 未満	報告なし	一般症状 投与後約 30 分で虚脱、運動低下、 呼吸数減少、体温低下。1-3 時間で虚 脱から回復、但し、運動低下、体温低 下、呼吸数減少は持続。 投与後 1-3 時間で、投与部位の皮膚 の暗灰青色化、血液のチョコレート色 化及び粘性増加。褐色尿と尿の強いニ トロベンゼン臭。 投与後 3 時間で白血球数減少、21 時 間後さらに減少、ヘモグロビン量減少 及び溶血。 病理検査 肝臓への影響が最も強く、肝臓の小 葉周辺性壊死、クッパー細胞の増加、 腎臓系球体及び尿細管上皮の軽度の 腫大。脾臓、肺及び精巣に形態的な変 化なし。	Shimkin, 1939
ラット F344	強制経口 300 mg/kg 単回投与	報告なし	投与 32~48 日後、尿中に精子なし。 投与 3 日後、精細管の変性。しかし、76 ~100 日後には対照群の 78%、100 日以 上では 90%以上回復。本実験期間中、無 精子症になった期間は 17 日間。	Levin et al., 1988

化学物質の初期リスク評価書

No.6 ニトロベンゼン

作成経緯

2002年3月	原案作成
2003年5月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第16回安全評価管理小委員会 審議、了承
2003年9月	Ver.0.9 (暫定版) 公表
2004年3月	PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成
2004年7月	有害性評価部分 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加 (経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会安全評価管理小委員会に報告)
2005年5月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西 準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学大学院農学研究院

大嶋 雄治

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人佐々木研究所病理部

中江 大

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

今田 中伸哉

奥田 尚子

窪田 清宏

白石 啓二

野坂 俊樹

林 浩次

三浦 千明

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

小藤 めぐみ

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
