

化学物質の初期リスク評価書

**Ver. 1.0**

**No.46**

**1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン**

**1,4-Dichloro-2-nitrobenzene**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-128

**CAS 登録番号：89-61-2**

**2008年5月**

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

## 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・産業技術総合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。

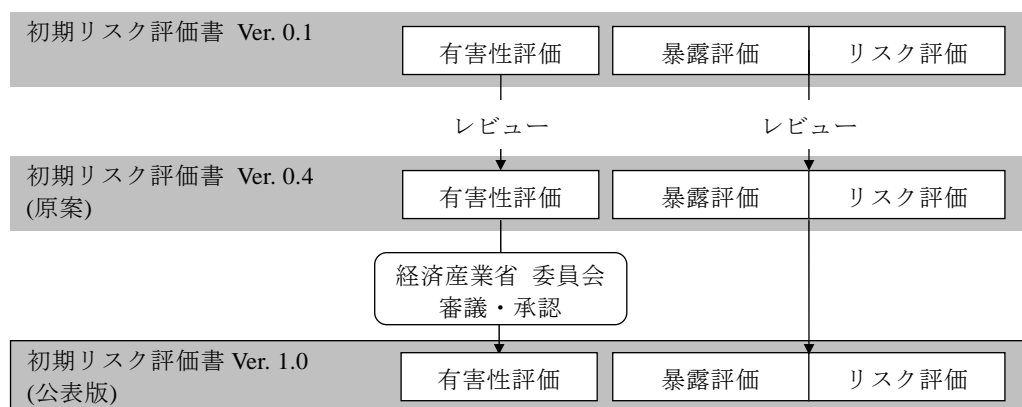
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

### 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. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」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

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは淡黄色の固体であり、融点は52.8°C、水への溶解度は83mg/L (20°C)である。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの2003年の製造・輸入量は約1,500トンであり、主に染料及び有機顔料の原料である

p

-ジクロロアニリンの原料として使用されている。

2003年度PRTRデータによると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、大気へ1kg排出されているのみであり、環境中へほとんど排出されていないと考えられる。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンが環境水中に排出された場合は、水中の懸濁物質及び底質汚泥に吸着され、好氣的条件下では容易に生分解されないが特定の嫌氣的条件下では生分解による除去の可能性がある。揮散による除去率は高くないと推定される。生物濃縮性は低い。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境中の濃度として、大気、公共用水域（河川、湖沼、海域）、地下水及び魚体内の濃度が測定されている。2003年度の公共用水域の調査において海域で0.0073  $\mu$ g/Lが最大値として検出されているが、その他の環境媒体においてはすべて不検出であった。また、2003年度PRTR排出量データと数理モデルを用いて1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの大気中濃度の推定を行ったところ、最大値は $5.5 \times 10^{-6}$   $\mu$ g/m<sup>3</sup>であった。

2002年度の調査において河川からは不検出であり、その検出限界は0.01  $\mu$ g/Lであった。また、2003年度PRTRデータによると、河川への排出がないため、数理モデルによる河川水中濃度の推定を実施せず0  $\mu$ g/Lとした。そこで、水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度（EEC）を検出限界の1/2である0.005  $\mu$ g/Lとした。

また、ヒトが1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物（魚類）を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの大気中濃度（ $5.5 \times 10^{-6}$   $\mu$ g/m<sup>3</sup>:推定値）、飲料水中濃度の代用として地下水濃度（0.005  $\mu$ g/L:検出限界の1/2）、魚体内濃度（2.6  $\mu$ g/kg:推定値）から、ヒトの体重1kgあたりの1日推定摂取量を $2.2 \times 10^{-6}$   $\mu$ g/kg/日（吸入経路）、 $6.4 \times 10^{-3}$   $\mu$ g/kg/日（経口経路）と推定した。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境中の水生生物への有害性に関して、3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）のうち、甲殻類については急性及び長期毒性試験結果、藻類及び魚類については急性毒性試験結果が得られている。

急性毒性試験の最小値は、藻類であるクロレラに対する生長阻害を指標とした96時間EC<sub>50</sub>が2.1 mg/Lである。また、長期毒性試験の最小値は、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LOECが1.8 mg/Lであり、得られた水生生物に対する毒性データのうち最小値である。この値とEEC 0.005  $\mu$ g/Lを用いて暴露マージン（MOE）を算出した結果、MOE 360,000は不確実係数積200より大きく、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは消化管、皮膚から吸収され、グルタチオン抱合、グルクロ

ニド抱合や硫酸抱合を受け、尿中に排泄される。

実験動物に対する1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの経口投与による急性毒性試験のLD<sub>50</sub>は800~2,850 mg/kgである。皮膚刺激性はなしから軽度、眼刺激性はなしから中等度とする報告が得られている。モルモットを用いた感作性試験は陰性であるとの報告がある。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの反復投与毒性試験では、精巣、肝臓、腎臓、血液・造血系等に影響がみられている。経口経路では、雌雄のラットを用いた28日間強制経口投与試験で、50mg/kg/日以上に体重増加抑制、肝臓重量の増加、ビリルビン濃度の増加がみられていることから、反復投与試験におけるNOAELは10 mg/kg/日であると判断した。吸入経路では、リスク評価に用いる無毒性量等は得られなかった。

生殖・発生毒性に関して、ラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験において、分娩途中の母動物死亡や新生児死亡がみられた。NOAELは、60mg/kg/日で死亡児のみの出産がみられたことから、20 mg/kg/日であると判断した。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの遺伝毒性については、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性、*umu* 試験で陽性と陰性の結果があり、染色体異常試験では明確な結果は得られていない。*in vitro* 試験で陽性と陰性の結果があること、及び*in vivo* の試験結果が得られないことから、遺伝毒性の有無については明確に判断することはできない。また、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの発がん性については、マウスの発がん試験で、肝芽腫、肝細胞の腺腫とがんの出現頻度が有意に増加し、ラットの発がん試験で、ジンバル腺腺腫、腎臓の腺腫とがんを合わせた出現頻度、肝細胞の腺腫の出現頻度及び肝細胞の腺腫とがんを合わせた出現頻度が、雄で有意に増加した。なお、国際機関等では発がん性を現時点では評価していない。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験から得られた無毒性量を用いて、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの経口経路に対するMOEを算出すると1,600,000であり、不確実係数積1,000より大きく、また、吸入摂取量は経口摂取量と比べて無視できる程度に小さいので、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

以上のことから、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは現時点では環境中の水生生物及びヒト健康に対して悪影響を及ぼすことはない判断する。

なお、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは動物の発がん性試験で発がん性が示唆されるため、今後も遺伝毒性及び発がん性についての情報収集を必要とする。

## 目 次

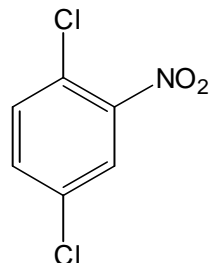
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名 .....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式 .....	1
1.6 分子式 .....	1
1.7 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	1
2.1 別 名 .....	1
2.2 純 度 .....	1
2.3 不純物 .....	1
2.4 添加剤または安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報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

6.	暴露評価 .....	5
6.1	環境中濃度 .....	5
6.1.1	環境中濃度の測定結果 .....	5
6.1.2	環境中濃度の推定 .....	8
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度 .....	10
6.3	ヒトへの暴露シナリオ .....	10
6.3.1	環境経由の暴露 .....	10
6.3.2	消費者製品経由の暴露 .....	10
6.4	ヒトの推定摂取量 .....	10
7.	環境中の生物への影響 .....	11
7.1	水生生物に対する影響 .....	11
7.1.1	微生物に対する毒性 .....	11
7.1.2	藻類に対する毒性 .....	11
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性 .....	12
7.1.4	魚類に対する毒性 .....	13
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性 .....	14
7.2	陸生生物に対する影響 .....	14
7.2.1	微生物に対する毒性 .....	14
7.2.2	植物に対する毒性 .....	15
7.2.3	動物に対する毒性 .....	15
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ) .....	16
8.	ヒト健康への影響 .....	16
8.1	生体内運命 .....	16
8.2	疫学調査及び事例 .....	17
8.3	実験動物に対する毒性 .....	17
8.3.1	急性毒性 .....	17
8.3.2	刺激性及び腐食性 .....	18
8.3.3	感作性 .....	18
8.3.4	反復投与毒性 .....	18
8.3.5	生殖・発生毒性 .....	23
8.3.6	遺伝毒性 .....	24
8.3.7	発がん性 .....	25
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ) .....	27
9.	リスク評価 .....	28
9.1	環境中の生物に対するリスク評価 .....	28
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度 .....	28

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度 .....	28
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出.....	29
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果.....	29
9.2	ヒト健康に対するリスク評価 .....	29
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量.....	29
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量 .....	30
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出.....	30
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果 .....	31
9.3	まとめ .....	31
文 献	.....	32

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 1,4-ジクロロ-2-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 : 3-455  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-128  
1.4 CAS登録番号 : 89-61-2  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $C_6H_3Cl_2NO_2$   
1.7 分子量 : 192.00

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

ニトロ-*p*-ジクロロベンゼン

### 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

1,3-ジクロロ-2-ニトロベンゼン、1,3-ジクロロ-5-ニトロベンゼンなどのジクロロニトロベンゼンの異性体 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 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)

労働安全衛生法：変異原性が認められた既存化学物質



### 3. 物理化学的性状

外 観	: 淡黄色固体	(GDCh BUA, 1993b)
融 点	: 52.8°C	(Verschueren, 2001)
沸 点	: 267°C	(Verschueren, 2001)
引 火 点	: 135°C	(EU:IUCLID, 2000)
発 火 点	: 465°C	(EU:IUCLID, 2000)
爆 発 限 界	: 2.4~8.5 vol% (空气中)	(EU:IUCLID, 2000)
比 重	: 1.439 (75°C/4°C)	(GDCh BUA, 1993b)
蒸 気 密 度	: 6.62 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 70 Pa (60°C)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	: オクタール/水分配係数 log Kow = 3.09 (測定値)、3.10 (推定値)	(SRC:KowWin, 2005)
解 離 定 数	: データなし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 109 (基準ピーク = 1.0)、145 (0.88)、133 (0.76)、191 (0.74)	(U.S. NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 510 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2005)
溶 解 性	: 水: 83 mg/L (20°C)	(Verschueren, 2001)
	有機溶媒: エタノールなどの有機溶媒に可溶	(Gangolli, 1999)
ヘンリー定数	: 1.22 Pa·m <sup>3</sup> /mol (1.20×10 <sup>-5</sup> atm·m <sup>3</sup> /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2005)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 7.99 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.125 ppm	(計算値)

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの2000年から2003年までの4年間の製造及び輸入量を表 4-1 に示す (経済産業省, 2002,2003a,b,2004)。

表 4-1 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの製造・輸入量 (トン)

年	2000	2001	2002	2003
製造・輸入量	2,094	1,921	1,331	1,499

(経済産業省, 2002,2003a,b,2004)

#### 4.2 用途情報

主に1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、染料及び有機顔料の原料である *p*-ジクロロアニリンの原料として使用されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。

#### 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 15 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」(以下、2003 年度 PRTR データ) によると、1,4-ジクロロ-2-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1 kg 排出され、廃棄物として5 トン移動している。公共用水域への排出、土壌への排出及び下水道への移動はない。また、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭及び移動体の排出量は推計されていない（経済産業省，環境省，2005）。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データによると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、化学工業から大気へ1 kg 排出され、廃棄物として5 トン移動している。（経済産業省，環境省，2005）、なお、2002 年度の排出量は大気へ2 kg、移動量は廃棄物として13 トンであった（経済産業省，環境省，2004）。

#### 4.3.2 その他の排出源

2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの排出源に関する情報については、調査した範囲内では得られていない。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境媒体別排出量は大気へ1 kg である（経済産業省，環境省，2005）。ただし、廃棄物としての移動量については、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。

#### 4.5 排出シナリオ

2003 年度 PRTR データ等から判断すると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、大気へ1 kg 排出されているのみであり、環境中へほとんど排出されていないと考えられる。

### 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、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンとOHラジカルとの反応速度定数は  $5.01 \times 10^{-14} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2005)。OHラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup>とした時の半減期は5～10 か月と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

##### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

1,4-ジクロロ-2-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ので、水環境中では加水分解されない。

### 5.2.2 生分解性

1,4-ジクロロ-2-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 4 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 4% であり、難分解性と判定されている。なお、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 1% であった (通商産業省, 1995)。

工場の排水処理設備の排水及び公共下水処理場の排水を用い、被験物質濃度約 80 mg/L の条件下で行なった好氣的生分解性試験では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの BOD<sub>5</sub> (5 日間の生物化学的酸素消費量) 測定での分解率は、それぞれ 12.5% 以下及び 0% であったとの報告がある (Hoechst, 1982)。

一方、未馴化の陸棲のカビ (*Mucor javanicus*) を嫌氣的条件下で 72 時間培養してから、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンに添加し、6 日間、嫌氣的条件下で培養させたところ、54% が 2,5-ジクロロアニリンに還元され、被験物質の 2% が残留したとの報告がある (Hafsah et al., 1984)。

以上のことから、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、好氣的条件下では生分解され難いが、嫌氣的条件下では一次分解 (親化合物の消失) の可能性がある。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境中分布推定

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンが、大気、水域または土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存している 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン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) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンが大気に排出された場合は土壌に約 5 割、大気に約 4 割、水域に約 1 割分布し、水域に排出された場合は水域に 7 割強、土壌及び大気にそれぞれ約 1 割分布し、また、土壌に排出された場合は主に土壌に分布するものと推定される。

表 5-1 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのフガシティモデル・レベルIIIによる  
環境中分布推定結果

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)	39.9	11.6	47.7	0.8
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	9.9	73.4	11.8	4.9
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.2	0.5	99.3	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

#### 5.4 環境水中での動態

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、蒸気圧が 70 Pa (60°C)、水に対する溶解度が 83 mg/L (20°C) であり、ヘンリー定数が 1.22 Pa・m<sup>3</sup>/mol (25°C) であるので (3.参照)、水中から大気への揮散性は高くないと推定される。1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、土壌吸着係数 (K<sub>oc</sub>) の値が 510 (3.参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着されると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンが排出された場合は、水中の懸濁物質及び底質汚泥に吸着され、好气的条件下では生分解され難く、揮散による除去率は高くないと推定される。

#### 5.5 生物濃縮性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 0.05 mg/L 及び 0.005 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 18~57 及び 30~103 であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1995)。

### 6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

#### 6.1 環境中濃度

##### 6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度の測定報告について調査を行い、その結果について概要を示す。また得られた報告を基に、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

##### a. 大気中の濃度

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの大気中濃度として、次のような報告結果が得られた。

環境庁による 1994 年度の化学物質環境調査結果を表 6-1に示す (環境庁, 1995)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行っている。この調査結果によると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンはいずれの検体からも不検出であった (検出限界:  $0.0002\sim 0.011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )。

表 6-1 1,4-ジクロロ-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 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	検出限界 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
1994	0/9	0/27	nd	0.0002-0.011

(環境庁, 1995)

nd: 不検出

環境庁の測定結果は調査年度が古いため、測定結果から大気中濃度の採用候補は選定しない。

#### b. 公共用水域中の濃度

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの公共用水域中濃度として、次のような報告結果が得られた。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度として、環境省による 2001 年度、2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-2に整理した (環境省, 2004a)。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。この調査結果によると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンはいずれの検体からも不検出であった (検出限界:  $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ )。

表 6-2 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出範囲 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )
2001	河川	0/44	nd
	湖沼	0/3	nd
	海域	0/3	nd
2002	河川	0/25	nd
	湖沼	0/5	nd
	海域	0/10	nd

(環境省, 2004a)

検出限界:  $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$

nd: 不検出

また、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの公共用水域中濃度として、環境省による 2003 年度の化学物質環境調査結果を表 6-3に示す (環境省, 2005)。この調査結果によると、海域において 1 地点 3 検体で検出されているが、河川及び湖沼では不検出であった。また、同調査は 1981 年に 7 地点 21 検体 (検出限界: $0.02 \mu\text{g}/\text{L}$ ) で、1994 年に 9 地点 27 検体 (検出限界: $0.047\sim 0.05 \mu\text{g}/\text{L}$ ) で実施しているが、いずれも不検出であった (環境庁, 1982,1995)。

表 6-3 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域	検出地点/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	95パーセンタイル (μg/L)	検出限界 (μg/L)
2003	河川	0/4	0/12	nd		0.001-0.047
	湖沼	0/2	0/6	nd		0.047-0.05
	海域 <sup>2)</sup>	1/18	3/54	nd-0.0073	0.025 <sup>1)</sup>	0.0027-0.05

(環境省, 2005)

nd: 不検出

1) 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した。そのため検出された最大値よりも大きくなっている

2) 文献中の調査地点名で「～河口」と記されているものは一律「海域」に分類した。

以上の報告より、公共用水域中濃度 (河川) における測定結果の EEC 候補は、調査年度が新しく全国的に測定地点も多いことから、環境省の 2002 年度の測定結果を採用する。本測定結果では、すべての検体において不検出であったことから、検出限界 0.01 μg/L の 1/2 の値である 0.005 μg/L を代表値とした。

また、底質中濃度として次のような報告があったので参考として表 6-4に示す。

表 6-4 1,4-ジクロロ-2-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 (μg/g-dry)	検出限界 (μg/g-dry)
1981	0/7	0/21	nd	0.001
1994	0/9	0/27	nd	0.0025-0.012
2003	0/20	0/60	nd	0.054-2.5

(環境庁, 1982,1995; 環境省, 2005)

nd: 不検出

### c. 飲料水中の濃度

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの水道水中濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていないが、地下水中濃度として、次のような報告結果が得られた。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの地下水中の濃度として、環境省による 2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-5に整理した (環境省, 2004a)。この調査結果によると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンはいずれの検体からも不検出であった (検出限界:0.01 μg/L)。

表 6-5 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの地下水中の濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)
2002	0/10	nd	0.01

(環境省, 2004a)

nd: 不検出

### d. 食物中の濃度

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの魚体内濃度として、次のような報告結果が得られた。

環境庁による1994年度の化学物質環境調査結果を表6-6に示す(環境庁, 1995)。この調査結果によると、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンはいずれの検体からも不検出であった(検出限界:0.002~0.003  $\mu\text{g/g} \cdot \text{wet}$ )。

表 6-6 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの魚体内の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g} \cdot \text{wet}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g} \cdot \text{wet}$ )
1994	0/9	0/27	nd	0.002-0.003

(環境庁, 1995)

nd: 不検出

環境庁の測定結果は調査年度が古いため、食物中濃度として採用しない。

### 6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また、魚体内濃度の測定データが古いため、魚体内濃度の推定も行う。

#### a. 大気中濃度の推定

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの2003年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5(産業技術総合研究所, 2005; 東野ら, 2003)を用いて、全国11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)の大気中濃度を推定した。

#### 大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った(製品評価技術基盤機構, 2006)。

#### 計算条件

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの大気環境中での存在状態に関する情報は得られなかったが、異性体である1,3-ジクロロ-4-ニトロベンゼンは大気環境中ではガス状で存在すると考えられる(U.S.NLM:HSDB, 2005)。両物質の物性は近い値を示す(GDCh BUA1993a,b)ことから、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは大気環境中ではガス状で存在すると類推し、以下のように計算条件を設定した。

数理モデル : AIST-ADMER Ver.1.5

計算対象地域 : 全国(11地域) 5 km $\times$  5 kmメッシュ

年間排出量 : 1 kg(4.4 参照)

計算対象期間 : 1年

気象データ	: アメダス気象年報 2003 (気象業務支援センター, 2005)	
パラメータ	: 雨による洗浄比 <sup>1)</sup>	$2.0 \times 10^3$
	大気中での分解係数 <sup>2)</sup>	$2.5 \times 10^{-4}$ (1/s)
	大気からの沈着係数	0 (m/s)
	バックグラウンド濃度	0 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

## 推定結果

各地域での推定値を表 6-7に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。全国の年平均の最大値は、近畿地域における $5.5 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-7 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	最大 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
北海道	0	0
東北	0	0
北陸	0	0
関東	0	0
中部	0	0
東海	0	$2.7 \times 10^{-9}$
近畿	0	$5.5 \times 10^{-6}$
中国	0	$1.5 \times 10^{-10}$
四国	0	$2.6 \times 10^{-8}$
九州	0	0
沖縄	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

### b. 河川水中濃度の推定

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは2003年度PRTR排出量データによると、河川への排出がない(4.4 参照) ので、数理モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$  とした。なお、本評価書では大気、土壌または海域から河川への移動は考慮しない。

### c. 魚体内濃度の推定

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海域中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。海域中濃度は調査年度が新しく、測定地点が多いことから、環境省の 2003 年度の測定結果を用いることとし、同調査の 95 パーセントイル  $0.025 \mu\text{g}/\text{L}$  を 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの海域中濃度とした。

## 計算条件及び推定結果

<sup>1)</sup> (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/(\text{mol} \cdot \text{K})) \times$  絶対温度: $298 (\text{K}) \div$  ヘンリー定数: $1.22 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol})$   
 $= 2.0 \times 10^3$  (ヘンリー定数は 3. 参照)

<sup>2)</sup> (大気中での分解係数) = OHラジカルとの反応速度定数: $5.01 \times 10^{-10} (\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}) \times$  OHラジカル濃度: $5 \times 10^5 (\text{分子}/\text{cm}^3)$   
 $= 2.5 \times 10^{-4} (1/\text{s})$  (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)



海域中濃度 : 0.025 ( $\mu$  g/L)

生物濃縮係数 : 103 (L/kg) (5.5 参照)

魚体内濃度 : 0.025 ( $\mu$  g/L)  $\times$  103 (L/kg) = 2.6 ( $\mu$  g/kg)

魚体内濃度の推定結果は 2.6  $\mu$  g/kg であった。

## 6.2 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 EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。測定結果の採用候補は 0.005  $\mu$  g/L であり (6.1.1 b 参照)、また 2003 年度 PRTR データによると、河川への排出はないことから (4.4 参照)、数理モデルによる河川水中濃度の推定を実施せず 0  $\mu$  g/L とした。そこで、本評価書では 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの EEC を 0.005  $\mu$  g/L とした。

## 6.3 ヒトへの暴露シナリオ

### 6.3.1 環境経由の暴露

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。魚類以外の食物中の濃度に関する測定結果は得られていないため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

### 6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、1,4-ジクロロ-2-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 (4. 参照)。

## 6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を 20 m<sup>3</sup>/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚類の摂食量を 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。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は測定結果と推定結果から決定する。ここでは測定データの調査年度が古いことから、推定結果の  $5.5 \times 10^{-6}$   $\mu$  g/ m<sup>3</sup> を大気中濃度とした (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に採用する飲料水中濃度は、浄水に関する測定結果が得られなかったため地下水中濃度で代用する。地下水中の測定結果はすべて不検出であったため、検出限界の 1/2 である 0.005  $\mu$  g/L を飲料水中濃度とした (6.1.1 c 参照)。

魚類からの摂取量推定に採用する魚体内濃度は、魚体内濃度の測定データが古いため、推定結果の 2.6  $\mu$  g/kg とした (6.1.2 c 参照)。

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。

大気からの摂取量 :  $5.5 \times 10^{-6}$  ( $\mu$  g/m<sup>3</sup>)  $\times$  20 (m<sup>3</sup>/人/日) =  $1.1 \times 10^{-4}$  ( $\mu$  g/人/日)

飲料水からの摂取量 : 0.005 ( $\mu$  g/L)  $\times$  2 (L/人/日) = 0.01 ( $\mu$  g/人/日)

魚類からの摂取量：  $2.6 (\mu\text{g/kg}) \times 0.12 (\text{kg/人/日}) = 0.31 (\mu\text{g/人/日})$

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

吸入摂取量：  $1.1 \times 10^{-4} (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 2.2 \times 10^{-6} (\mu\text{g/kg/日})$

経口摂取量：  $(0.01 + 0.31) (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 6.4 \times 10^{-3} (\mu\text{g/kg/日})$

合計摂取量：  $2.2 \times 10^{-6} (\mu\text{g/kg/日}) + 6.4 \times 10^{-3} (\mu\text{g/kg/日}) = 6.4 \times 10^{-3} (\mu\text{g/kg/日})$

## 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

1,4-ジクロロ-2-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。

海洋性発光細菌 (*Photobacterium*属) の発光阻害を指標とした 15 分間及び 30 分間EC<sub>50</sub>はそれぞれ 8.4 mg/L、8.8 mg/Lであった (Deneer et al., 1989; Kaiser and Ribo, 1985)。

表 7-1 1,4-ジクロロ-2-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 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	ND	15 分間EC <sub>50</sub>	発光阻害	8.4	Deneer et al., 1989
		30 分間EC <sub>50</sub>		8.8	Kaiser & Ribo, 1985

ND: データなし

#### 7.1.2 藻類に対する毒性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水緑藻のセテナストラムを用いた生長阻害試験で、バイオマスによって算出した 72 時間 EC<sub>50</sub>及びNOECはそれぞれ 5.0 mg/L、2.0 mg/Lであったが、この試験ではテストガイドラインで規定されている濃度以上で助剤が用いられている (Environment Agency Japan, 1994)。また、クロレラを用いた試験で、生長阻害を影響指標とした 96 時間EC<sub>50</sub>は 2.1 mg/Lであった (Deneer et al., 1989)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-2 1,4-ジクロロ-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 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水					
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	72 時間EC <sub>50</sub>	5.0	Environment Agency Japan, 1994
			72 時間 NOEC	2.0 (n)	

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水  助剤 不使用	ND	96 時間EC <sub>50</sub>	生長阻害	2.1 (n)	Deneer et al., 1989

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) ジメチルスルホキシド (2,100 mg/L)

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

1,4-ジクロロ-2-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。

急性毒性としては、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間EC<sub>50</sub>が 11 mg/Lであったとの報告がある (Deneer et al., 1989)。また、オオミジンコの 24 時間EC<sub>50</sub>が 8.0 mg/Lであったとの報告がある (Environment Agency Japan, 1994) が、この試験ではテストガイドラインで規定されている濃度以上で助剤が用いられている。さらに、ミジンコに対する 4 時間LC<sub>50</sub>が 0.331 mg/Lであったとの報告 (Yen et al., 2002) もあるが、米国EPAが有害物質規制法 (TSCA) において生態毒性評価のためのスクリーニング法として採用しており、本物質についても予測精度は高いと考えられる定量的構造活性相関手法 (QSAR) から 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのミジンコに対する毒性値を予測しても藻類や魚類と同程度の毒性であること (U.S. EPA, 2001)、ミジンコとオオミジンコとの感受性の差はほとんどないこと (若林, 2000) から、この値の信頼性を評価することは困難である。

長期毒性としては、オオミジンコを 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンに 21 日間暴露したときのEC<sub>50</sub> (遊泳阻害) が 3.8 mg/L、成長と繁殖を指標としたLOECがそれぞれ 3.2 mg/L、1.8 mg/Lであった (Deneer et al., 1989)。繁殖を指標とした 21 日間NOECが 1.0 mg/Lであったとの報告がある (Environment Agency Japan, 1994) が、この試験ではテストガイドラインで規定されている濃度以上で助剤が用いられている。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-3 1,4-ジクロロ-2-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 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	ふ化後 24 時間 以内	OECD 202 止水 助剤 <sup>1)</sup>	ND	ND	ND	24 時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	8.0 (n)	Environment Agency Japan, 1994
		OECD 202 半止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	21 日間EC <sub>50</sub> 21 日間 LOEC 21 日間 NOEC 繁殖	2.5 3.2 1.0 (m)	Environment Agency Japan, 1994

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		NEN <sup>3)</sup> 6501 止水  助剤 不使用	<b>20±0.5</b>	<b>200</b>	<b>8.4± 0.1</b>	48 時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	11 (n)	<b>Deneer et al., 1989</b>
		NEN <sup>3)</sup> 6502 半止水  助剤 不使用				21 日間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害 21 日間 LOEC 成長 <b>21 日間 LOEC 繁殖</b>	3.8  3.2  <b>1.8</b> (n)	
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ)	ふ化後 24 時間 以内	止水  助剤使 用不明	25±1	215	6.6	4 時間LC <sub>50</sub>	0.331 (n)	Yen et al., 2002

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度

1) ジメチルスルホキシド (900 mg/L)+HCO (100 mg/L)、2) ジメチルスルホキシド (450 mg/L)+HCO (50 mg/L)、3) オランダ規格協会 (Netherlands Normalistie Institut) 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

1,4-ジクロロ-2-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。

淡水魚の急性毒性については、コイ、グリーンサンフィッシュ等を用いた 48~96 時間LC<sub>50</sub> が 4.5~10.6 mg/Lの範囲で報告されており、最小値はグリーンサンフィッシュに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 4.5 mg/Lであった (Summerfelt and Lewis, 1967)。また、グッピーに対する 14 日間LC<sub>50</sub> が 4.9 mg/Lであったとの報告もある (Maas-Diepeveen and van Leeuwen, 1986)。なお、コイに対する 96 時間LC<sub>50</sub>が 0.118 mg/Lであったとの報告 (Yen et al., 2002) もあるが、定量的構造活性相関手法 (QSAR) から 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの魚類に対する毒性値を予測しても藻類やミジンコと同程度の毒性であること (U.S. EPA, 2001)、コイとグリーンサンフィッシュ等との魚種間の感受性の差はほとんどないこと (若林, 2000) から、この値はミジンコの毒性値と同様に信頼性を評価することは困難である。

海水魚及び長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 7-4 1,4-ジクロロ-2-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/ 生長段 階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイン ト	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	2-6 cm	半止水  助剤使 用不明	25±1	215	6.6	96 時間LC <sub>50</sub>	0.118 (n)	Yen et al., 2002
	11.6 cm 23.8 g	半止水 助剤 <sup>1)</sup>	ND	ND	7.0- 7.5	96 時間LC <sub>50</sub>	5.54 (n)	Lang, Pei-Zehn, et al., 1996

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.13 cm 0.13 g	OECD 203 半止水 閉鎖系 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	96 時間LC <sub>50</sub>	5.4 (n)	Environment Agency Japan, 1994
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	ND	止水  助剤使 用不明	ND	ND	ND	14 日間LC <sub>50</sub>	4.9 (n)	Maas-Diepevee n & van Leeuwen, 1986
<i>Leuciscus idus</i> (コールテノンオルフェ、 コイ科)	ND	半止水  助剤使 用不明	20	ND	8.1- 8.3	48 時間LC <sub>50</sub> 96 時間LC <sub>50</sub>	7.2 6.3 (n)	Markert & Weigand, 1980
	ND	止水  助剤使 用不明	20	ND	ND	48 時間LC <sub>50</sub>	10.6 (n)	Bayer, 1991
<i>Lepomis cyanellus</i> (グリーンサンフィッシュ)	ND	止水 閉鎖系  助剤使 用不明	23	ND	7.2	24 時間LC <sub>50</sub> 48 時間LC <sub>50</sub>	6.5 4.5 (n)	Summerfelt & Lewis, 1967

ND: データなし、(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) アセトン (500~1,000 mg/L)、2) アセトン (50 mg/L)+Tween 80 (50 mg/L)

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

調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

## 7.2 陸生生物に対する影響

### 7.2.1 微生物に対する毒性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-5に示す。

芝類葉腐病菌に対する増殖阻害を指標とした影響は、寒天培地における 88 時間EC<sub>50</sub>が 9.6 mg/L、非滅菌土における 48 時間EC<sub>50</sub>が約 135 mg/kg乾土であった (Eckert, 1962; Richardson, 1968)。

表 7-5 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 条件	温度 (°C)	エンドポイント		濃度	文献
<i>Rhizoctonia solani</i> (芝類葉腐病菌)	寒天培地	24	88 時間EC <sub>50</sub>	増殖阻害	9.6 mg/L	Eckert, 1962
	非滅菌土 閉鎖系	24	48 時間EC <sub>50</sub>	増殖阻害	約 135 mg/kg乾土 <sup>1)</sup>	Richardson, 1968

生物種	試験法/ 条件	温度 (°C)	エンドポイント		濃度	文献
<i>Phythium ultimum</i> (ヒシューム菌)	寒天培地	24	88 時間EC <sub>50</sub>	増殖阻害	17.7 mg/L	Eckert, 1962
	非滅菌土 閉鎖系	24	24 時間EC <sub>50</sub>	増殖阻害	約 100 mg/kg 乾土 <sup>1)</sup>	Richardson, 1968
<i>Trichoderma viride</i> (土壌カビ・トリコデルマ)	非滅菌土 閉鎖系	24	48 時間EC <sub>50</sub>	増殖阻害	約 210 mg/kg 乾土 <sup>1)</sup>	Richardson, 1968

閉鎖系: 試験容器にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) グラフからの読み取り値

### 7.2.2 植物に対する毒性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの植物に対する毒性試験結果を表 7-6に示す。

ホウキモロコシ、ヒマワリ、ブドウ、キュウリに対する影響について報告されている。ホウキモロコシ、ヒマワリ、ブドウの種子を、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを含む土壌で発芽、生育させた試験の報告によると、湿重量減少を指標とした 21 日間EC<sub>50</sub>がそれぞれ 26 mg/kg 乾土、58 mg/kg 乾土、54 mg/kg 乾土、21 日間NOECはいずれも 10 mg/kg 乾土であった (Windeatt et al., 1991)。

キュウリ、ブドウの種子を、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン処理して発芽時期の湿重量減少を影響指標とした 6 日間EC<sub>50</sub>はそれぞれ 57.6 mg/L、42.2 mg/Lであった (Eckert, 1962)。

表 7-6 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 条件	温度 (°C)	エンドポイント		濃度	文献
<i>Sorghum bicolor</i> (ホウキモロコシ)	OECD 208 ポット 栽培	20	21 日間EC <sub>50</sub>	湿重量減少	26	Windeatt et al., 1991
21 日間 NOEC				10 mg/kg 乾土		
<i>Helianthus annuus</i> (ヒマワリ)			21 日間EC <sub>50</sub>	湿重量減少	58	
			21 日間 NOEC		10 mg/kg 乾土	
<i>Phaseolus aureus</i> (ブドウ)			21 日間EC <sub>50</sub>	湿重量減少	54	
			21 日間 NOEC		10 mg/kg 乾土	
<i>Cucumis sativus</i> L. (キュウリ)	砂栽培 暗条件	25	6 日間EC <sub>50</sub>	湿重量減少	57.6 mg/L <sup>1)</sup>	Eckert, 1962
<i>Phaseolus aureus</i> L. (ブドウ)					42.2 mg/L <sup>1)</sup>	

1) 砂に添加した被験物質溶液の濃度

### 7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの動物に関する試験報告は得られていない。

### 7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境中の生物への影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。

微生物に関する毒性については、発光細菌の発光阻害を指標とした 15 分間及び 30 分間EC<sub>50</sub> はそれぞれ 8.4 mg/L、8.8 mg/Lであった。

藻類では、クロレラに対する 96 時間EC<sub>50</sub> (生長阻害) が 2.1 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。

無脊椎動物の急性毒性では、オオミジンコに対する 48 時間EC<sub>50</sub>が 11 mg/Lであり、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。長期毒性について、オオミジンコの成長と繁殖を指標とした 21 日間LOECはそれぞれ 3.2 mg/L、1.8 mg/Lであった。

魚類の急性毒性では、グリーンサンフィッシュに対する 48 時間LC<sub>50</sub>が 4.5 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

陸生生物に関しては、土壌微生物を用いた増殖阻害試験、ホウキモロコシやブドウ等の植物を用いた生育阻害試験の報告がある。

以上から、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの水生生物に対する急性毒性は、藻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は、甲殻類での 21 日間 LOEC の 1.8 mg/L である。

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 LOEC の 1.8 mg/L である。

## 8. ヒト健康への影響

### 8.1 生体内運命

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの生体内運命に関するデータは少なく、吸収に関するデータは得られていないが、後述の経口投与試験ならびに経皮適用した反復投与毒性試験の結果 (Bray et al., 1957; Ohnishi et al., 2004; Scholz and Weigand, 1968) より、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは消化管及び皮膚から比較的容易に吸収されると考えられる。

ウサギに 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン 0.4 g/kg を単回経口投与した実験では、投与後 72 時間までに投与量の約 92 %が尿中に排泄された。尿中代謝物として、2,5-ジクロロアニリン、*N*-アセチル-*S*-(4-クロロ-2-ニトロフェノール)-*L*-システイン由来のメルカプツール酸及び 4-アミノ-2,5-ジクロロフェノールの抱合体 (グルクロニド抱合及び硫酸抱合) が同定された (Bray et al., 1957)。

F344 ラットに 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを 1%含む餌を 2 日間与え、投与後 24 時間以内の尿を採集して分析した実験で、尿中から *N*-アセチル-*S*-(4-クロロ-3-ニトロフェノール)-*L*-システインが検出された。これにより、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは体内でグルタチオン抱合を受け、*N*-アセチルシステイン体になり尿中に排泄されることが示唆された (Ohnishi et al., 2004)。

また *in vitro* では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンはラット肝臓のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ存在下でグルタチオンと反応してチオエーテルになることが報告されている (Keen et al., 1976; Morgenstern et al., 1988)。

## 8.2 疫学調査及び事例

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの疫学調査及び事例を表 8-1に示す。

日本の化学プラント労働者 31 人に対する、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのパッチテスト (0.1、0.5、1.0%) において、0.1%で 3 人、1.0%で 9 人に紅斑がみられた (Naniwa, 1979)。

現在までのところ、上記の他に疫学調査及び事例は得られておらず、この報告のみからアレルギーに関する影響を評価することはできない。

表 8-1 1,4-ジクロロ-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
日本の化学プラント 労働者31人 対照群として 一般人5人	パッチテスト 閉塞	0.1、0.5、1.0 % 溶媒ワセリン	濃度 紅斑 0.1% 3/31 0.5% 6/31 1.0% 9/31	一般人では いずれの濃度 でも紅斑なし Naniwa, 1979

## 8.3 実験動物に対する毒性

### 8.3.1 急性毒性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2に示す (Dow Chemical, 1992; Hofmann and Jung, 1988; Marhold, 1972; Scholz and Weigand, 1968)。

急性毒性のLD<sub>50</sub>は、経口投与ではマウスで 2,850 mg/kg、ラットで 1,000~2,503 mg/kg、モルモットで 800 mg/kgで、経皮経路ではラットで 2,000 mg/kg超であった (GDCh BUA, 1993b; Hofmann and Jung, 1988; Marhold, 1972; Scholz and Weigand, 1968)。経口投与による症状として、ラットで平衡感覚の喪失及び身震いがみられた (Scholz and Weigand, 1968)。

ネコに 25、250 mg/kg を強制経口投与した試験で、25 mg/kg 群以上ではメトヘモグロビンの形成と軽度のチアノーゼ、250 mg/kg 群では平衡感覚の喪失、腹臥がみられ、5 日後には死亡例もみられた (Scholz and Weigand, 1968)。

また、実験動物 (詳細不明) の吸入暴露実験で、呼吸数の増加及び閉眼がみられたが、剖検では変化はなかった (Hollander and Weigand, 1981)。

表 8-2 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット
経口LD <sub>50</sub> (mg/kg)	2,850	1,000-2,503	800
吸入LC <sub>50</sub>	ND	ND	ND
経皮LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	> 2,000	ND

ND: データなし



### 8.3.2 刺激性及び腐食性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-3 に示す。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの皮膚刺激性はなしから軽度とする報告 (Kreiling and Jung, 1989a; Marhold, 1986) 及び眼刺激性はなしから中等度とする報告 (Hoechst AG, 1989; Kreiling and Jung, 1989b; Marhold, 1986) が得られている。

表 8-3 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種・性別・週齢	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ	経皮 半閉塞適用 OECD 404 準拠	1回	500 mg	刺激性なし 皮膚表面の乾燥	Kreiling & Jung, 1989a
ウサギ	経皮	1回	500 mg	軽度の皮膚刺激性	Marhold, 1986
ウサギ	点眼 OECD 405 準拠	1回	100 mg	刺激性なし	Hoechst AG, 1989
ウサギ	点眼 OECD 405 準拠	1回	100 mg	結膜の明らかな充血	Kreiling & Jung, 1989b
ウサギ	点眼	1回	100 mg	中等度の刺激性	Marhold, 1986

### 8.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法による皮膚感作性試験で、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの感作性は認められなかった (Clouzeau, 1988)。

### 8.3.4 反復投与毒性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

雌雄のBDF<sub>1</sub>マウスに0、625、1,250、2,500、5,000、10,000 ppm (93.75、187.5、375.0、750.0、1,500.0 mg/kg/日相当 : CERI換算) の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを2週間混餌投与した試験で、1,250 ppm以上の雌雄に肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、2,500ppm以上の雄にヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少、5,000ppm以上の雄に精巣の精原細胞壊死、赤血球数の減少、雌にヘマトクリット値の減少、10,000 ppm群の雌雄に死亡 (雄2匹、雌6匹)、摂餌量減少、体重増加抑制、胸腺の重量減少、雄に精巣重量の減少、雌に腎臓の重量増加がみられた (Yamazaki et al., 2005a)。

雌雄のBDF<sub>1</sub>マウスに0、1,481、2,222、3,333、5,000、7,500 ppm (雄: 0、245、374、530、775、1,647 mg/kg/日相当、雌: 0、284、428、613、936、1,601 mg/kg/日相当) の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを90日間混餌投与した試験で、1,481 ppm以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、脾

臓の重量増加、肝臓重量の増加、雌に脾臓のヘモジデリン沈着、2,222 ppm以上の雌雄に肝臓の針状沈着物、雄に脾臓の髄外造血亢進とヘモジデリン沈着、赤血球数の減少、3,333 ppm以上の雌雄に肝臓の単細胞壊死、雄に腎臓の重量増加、雌に脾臓における髄外造血亢進、5,000 ppm以上の雄にヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少、雌に腎臓の重量増加、7,500 ppmの雌雄に死亡 (各 4 匹)、体重増加抑制、メトヘモグロビン濃度の増加、雄に精巣絶対重量減少、精巣の精原細胞壊死、精巣上体からの精子消失、雌にヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少がみられた (Yamazaki et al., 2005b)。

雌雄のWistarラットに0、10、50、250 mg/kg/日の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンをOECDテストガイドライン407に準じ、28日間強制経口投与した試験で、50 mg/kg以上で体重増加抑制、肝臓重量の増加、ビリルビン濃度の増加、250 mg/kgで流涎、腹臥、肝細胞肥大、無精子症、精細管上皮の変性、精子形成の低下がみられた (Hoechst AG, 1990)。なお、本報告は、未公開データであるため原著が入手不可能であるが、OECDでは信頼性のあるデータとして評価されていることから (OECD/UNEP, 1996)、本評価書では信頼性の確認されたデータとして取り扱い、NOAELを10 mg/kg/日と判断する。

雌雄のSDラットに0、6、20、60、200 mg/kg/日の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンをOECDテストガイドライン421に準じ、雄では交配前14日間及び交配期間後35日間の計49日間、雌では交配前14日間、交配及び妊娠期間、ほ育3日目までの合計41～46日間強制経口投与した簡易生殖毒性試験で、雌雄に60 mg/kg以上の群で流涎、黄褐色尿、200 mg/kg群で下腹部被毛の汚れがみられた。また、200 mg/kg群では雄に自発運動低下、後肢の伸展、体重増加抑制、精巣及び精巣上体の絶対・相対重量減少、精巣の萎縮、精巣の間質組織に水腫、精細管上皮の変性、精巣上体管腔内には精巣の変性に伴った変化と思われる残屑、雌に妊娠期間中のよろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸緩徐及び斜頸、ほ育期間中にはさらに摂餌量の低値、胸腺及び脾臓の萎縮、死亡が6例 (詳細は表 8-5参照) みられた (厚生省, 1996)。なお、本試験は簡易生殖毒性試験であるため、一般毒性に関する検査項目は限られている。

雌雄のF344ラットに0、625、1,250、2,500、5,000、10,000 ppm (62.5、125.0、250.0、500.0、1,000.0 mg/kg/日相当:CERI換算) の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを2週間混餌投与した試験で、625ppm以上の雌雄に肝臓の重量増加、625～2,500 ppm群の雄に腎尿細管上皮の硝子滴変性、1,250 ppm以上の群の雄に腎臓の重量増加、5,000 ppm以上の雌雄に摂餌量減少、体重増加抑制、雄に精巣の重量減少、精巣の精原細胞壊死、赤血球数、ヘマトクリット値、メトヘモグロビン濃度の増加、10,000 ppm群の雌雄に胸腺の重量減少、肝臓の単細胞壊死、雄に骨髓造血低下、ヘモグロビン値の増加、雌に腎臓の重量の増加、赤血球数、メトヘモグロビン濃度の増加がみられた (Yamazaki et al., 2005a)。

雌雄のF344ラットに0、1,481、2,222、3,333、5,000、7,500 ppm (雄: 0、93、135、207、316、474 mg/kg/日相当、雌: 0、106、162、238、342、458 mg/kg/日相当) の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを90日間混餌投与した試験で、1,481 ppm以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、肝臓と腎臓の重量増加、雌に脾臓のヘモジデリン沈着、腎臓の好酸滴、ヘモグロビン濃度の減少、雄に腎臓の硝子滴変性、1,481～3,333 ppmの雄に腎臓の顆粒円柱の増加、2,222 ppm以上の雌雄に体重増加抑制、雄に脾臓のヘモジデリン沈着、精巣の重量減少、脾臓重量の増加、精巣の精原細胞壊死、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の減少 (5,000 ppm)、3,333 ppm以上の

雌雄に赤血球数の減少、雄に小葉中心性肝細胞空胞変性、精巣上体からの精子消失、雌にヘマトクリット値の減少、5,000 ppm の雌にメトヘモグロビン濃度の増加、5,000 ppm 以上の雌雄に脾臓の髓外造血亢進、雌に脾臓の重量増加、7,500 ppm の雄にメトヘモグロビン濃度の増加、雌に小葉中心性肝細胞空胞変性がみられた (Yamazaki et al., 2005b)。

ウサギに 50 mg/kg/日の 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを 21 日間強制経口投与した試験で、腎臓の混濁腫脹が認められたと報告されている (Dow Chemical, 1992) が、詳細は不明である。

雌のウサギに 100、200、400 mg/kg/日の 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを 15 日間経皮投与した試験で、100 mg/kg/日以上に群にヘモグロビン量及び赤血球数の減少及び尿の変色がみられた。400 mg/kg/日群の 1 例に脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進が認められたが、その他の臓器に変化はなかった (Scholz and Weigand, 1968)。

以上より、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは経口投与で肝臓、腎臓、精巣、血液・造血系等に影響がみられている。雌雄のラットを用いた 28 日間強制経口投与試験で、50 mg/kg/日以上に群に体重増加抑制、肝臓重量の増加、ビリルビン濃度の増加がみられており、反復投与試験における NOAEL は 10 mg/kg/日であると判断する。なお、調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの吸入暴露に関する試験報告は得られていない。

表 8-4 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス BDF <sub>1</sub> 雌雄10匹 /群	経口 投与 (混餌)	2週間	0、625、1,250、 2,500、5,000、 10,000 ppm (93.75、 187.5、375.0、 750.0、1,500.0 mg/kg/日相 当:CERI換算)	1,250 ppm以上: 雌雄: 肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 2,500ppm 以上: 雄: ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少 5,000ppm 以上 雄: 精巣の精原細胞壊死、赤血球数の減少 雌: ヘマトクリット値の減少 10,000 ppm: 雌雄: 死亡(雄: 2匹、雌: 6匹)、摂餌量減少、体重増加抑制、胸腺の重量減少 雄: 精巣の重量減少、精巣の精原細胞壊死 雌: 腎臓の重量増加	Yamazaki et al., 2005a

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス BDF <sub>1</sub> 雌雄10匹/群	経口 投与 (混餌)	90日間	0、1,481、 2,222、3,333、 5,000、7,500 ppm (雄: 0、245、 374、530、775、 1,647 mg/kg/日 相当、雌: 0、 284、428、613、 936、1,601 mg/kg/日相当)	1,481 ppm以上: 雌雄: 肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 雌: 脾臓のヘモジデリン沈着 2,222 ppm以上: 雌雄: 肝臓における針状沈着物 雄: 脾臓における髓外造血亢進とヘモジデリン沈着、赤血球数の減少 3,333 ppm以上: 雌雄: 肝臓の単細胞壊死 雄: 腎臓の重量増加 雌: 脾臓における髓外造血亢進 5,000 ppm以上: 雄: ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少 7,500 ppm: 雌雄: 死亡(各4匹)、体重増加抑制、メトヘモグロビン濃度の増加 雄: 精巣絶対重量減少、精巣の精原細胞壊死、精巣上体からの精子消失 雌: ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の減少	Yamazaki et al., 2005b
ラット Wistar 雌雄	経口 投与 (強制)	28日間 OECD 407	0、10、50、250 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、肝臓重量増加、ビリルビン濃度増加 250 mg/kg/日: 流涎、腹臥 肝細胞肥大、無精子症、精細管上皮の変性、精子形成低下  NOAEL: 10 mg/mg/日 (本評価書の判断)	Hoechst AG, 1990
ラット SD 雌雄 12匹/群 8週齢	経口 投与 (強制)	OECD 421 簡易生殖 毒性試験 雄: 交配 前14日間 及びその 後35日間 の合計49 日間 雌: 交配 前14日 間、交配 及び妊娠 期間、ほ 育3日目 までの 合計 41-46日 間	0、6、20、60、 200 mg/kg/日	60 mg/kg/日以上: 雌雄: 流涎、黄褐色尿 200 mg/kg/日: 雌雄: 下腹部被毛の汚れ 雄: 自発運動低下、後肢伸展、体重増加抑制、精巣及び精巣上体の絶対・相対重量減少、精巣萎縮、精巣の間質組織に水腫、精細管上皮の変性、精巣上体管腔内には精巣の変性に伴った変化と思われる残屑 雌: (妊娠期間中): よろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸緩徐、斜頸 (ほ育期間中): 死亡6例(詳細は表8-5参照)、よろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸緩徐、斜頸、摂餌量の低値、胸腺及び脾臓の萎縮	厚生省, 1996

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄10匹 /群	経口 投与 (混餌)	2 週間	0、625、1,250、 2,500、5,000、 10,000 ppm (62.5、125.0、 250.0、500.0、 1,000.0 mg/kg/ 日相当 : CERI 換算)	625 ppm以上: 雌雄: 肝臓の重量増加 625-2,500 ppm: 雄: 腎尿細管上皮の硝子滴変性 1,250 ppm以上: 雄: 腎臓の重量増加 5,000 ppm 以上: 雌雄: 摂餌量減少、体重増加抑制 雄: 精巣の重量減少、精巣の精原細胞壊 死、赤血球数、ヘマトクリット値、 メトヘモグロビン濃度の増加 10,000 ppm: 雌雄: 胸腺の重量減少、肝臓の単細胞壊 死 雄: 骨髓造血低下、ヘモグロビン値の増 加 雌: 腎臓重量増加、赤血球数、メトヘモ グロビン濃度の増加	Yamazaki et al., 2005a
ラット F344 雌雄10匹 /群	経口 投与 (混餌)	90 日間	0、1,481、 2,222、3,333、 5,000、7,500 ppm (雄: 0、93、135、 207、316、474 mg/kg/日相当、 雌: 0、106、 162、238、342、 458 mg/kg/日 相当)	1,481 ppm以上: 雌雄: 肝臓と腎臓の重量増加、小葉中心 性肝細胞肥大 雌: 脾臓のヘモジデリン沈着、ヘモグロ ビン濃度の減少 雄: 腎臓の硝子滴変性と好酸滴 1,481-3,333 ppm: 雄: 腎臓の顆粒状円柱 2,222 ppm以上: 雌雄: 体重増加抑制 雄: 脾臓のヘモジデリン沈着、精巣の重 量減少、精巣の精原細胞壊死、脾臓 の重量増加、ヘモグロビン濃度の減 少、ヘマトクリット値の減少 (5,000 ppm除く) 3,333 ppm以上: 雌雄: 赤血球数の減少 雄: 小葉中心性肝細胞空胞変性、精巣上 体からの精子消失 雌: ヘマトクリット値の減少 5,000 ppm: 雌: メトヘモグロビン濃度の増加 5,000 ppm以上: 雌雄: 脾臓における髓外造血亢進 雌: 脾臓の重量増加 7,500 ppm: 雄: メトヘモグロビン濃度の増加 雌: 小葉中心性肝細胞空胞変性	Yamazaki et al., 2005b
ウサギ	経口 投与 (強制)	21 日間	50 mg/kg/日	腎臓の混濁腫脹	Dow Chemical, 1992

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 雌5匹/群	経皮	15日間	結果欄参照	1回あたりの投与量 投与回数 死亡数 (mg/kg) 100 15 0/5 200 15 1/5 400 10, 11, 12 全例死亡  100 mg/kg/日以上: ヘモグロビン量及び赤血球数の減少、尿の変色 400 mg/kg/日: 脾臓におけるヘモジデリン沈着及び赤血球造血亢進 (1例)	Scholz and Weigand, 1968

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

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-5に示す。

OECDテストガイドライン 421 に準じ、SDラットに0、6、20、60、200 mg/kg/日の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを、雄には交配前14日間及びその後35日間の計49日間(8.3.4 反復投与毒性参照)、雌には交配前14日間、交配及び妊娠期間、ほ育3日目までの合計41~46日間強制経口投与した簡易生殖毒性試験で、交尾率、妊娠率、妊娠期間に投与による影響はなかった。200 mg/kg群に妊娠中、分娩中の母動物に死亡が各1例、ほ育期間中の死亡が4例にみられ、生後4日目までの児死亡率の高値及び児体重の低値が認められた。また、60 mg/kg群に1例では死亡児のみの出産がみられた。なお、黄体数、着床数、着床率、分娩率、産児数、出生率、出生児性比に投与の影響はなかった。著者らは、60 mg/kg群の1例が死亡児のみの出産であったことは被験物質の投与が周産期の母動物に影響を及ぼした結果であるとし、母動物の生殖に関するNOELを20 mg/kg/日としている(厚生省, 1996)。

以上、生殖・発生毒性試験では、ラットの経口投与簡易生殖毒性試験において、分娩途中の母動物死亡や新生児死亡がみられた。NOAELは、60 mg/kg/日で死亡児のみの出産がみられたことから、20 mg/kg/日であると判断した。

表 8-5 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 12匹/群 8週齢	経口 投与 (強制)	OECD 421 簡易生殖 毒性試験 雄: 交配前 14 日間及びその 後 35 日間の合 計 49 日間 雌: 交配前 14 日間、交配及び 妊娠期間、ほ育 3 日目までの合 計 41-46 日間	0、6、20、60、 200 mg/kg/日	60 mg/kg/日: 母動物: 全匹死産児 1 例 200 mg/kg/日: 母動物: 妊娠中死亡 1 例、分娩途中死 亡 1 例、ほ育期間中死亡 4 例、ほ育不 全 3 例 児: 生後4日目までの死亡率高値、児体 重の低値  NOEL: 母動物: 20 mg/kg/日 児動物: 60 mg/kg/日  NOAEL: 20 mg/kg/日 (本評価書の判断)	厚生省, 1996

### 8.3.6 遺伝毒性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの遺伝毒性試験結果を表 8-6に示す。

細菌を用いた *in vitro* 試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、特に TA100 では S9 添加の有無にかかわらず、陽性であった (Shimizu et al., 1983; 河合ら, 1987; 厚生省, 1996) が、大腸菌を用いた試験では陰性であった (厚生省, 1996)。また、ネズミチフス菌を用いた *umu* 試験 (DNA 損傷検出系) では、1,000  $\mu$ g/mL の 2 時間処理で陽性であった (Jin and Qian, 1991) が、100  $\mu$ g/mL の 4 時間処理では陰性であった (Ono et al., 1992)。

チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞 (V79 細胞) を用いた HPRT 試験では陰性であった (Muller, 1989a)。

V79 細胞を用いた染色体異常試験では、S9 無添加条件の最高濃度で染色体異常発現率の増加傾向、S9 添加条件の最高濃度で有意な増加がみられたが、いずれの濃度でも細胞毒性が認められたため、著者は染色体異常なしと結論している (Muller, 1989b)。また、チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL/IU 細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験では、48 時間処理の最高濃度で陽性結果が得られている (Kusakabe et al., 2002; 厚生省, 1996) が、細胞毒性により染色体を観察できた細胞数がかなり少なく、結果の信頼性は低い。

調査した範囲内では、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの *in vivo* の試験報告は得られていない。

以上、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性、*umu* 試験で陽性と陰性の結果があり、染色体異常試験では明確な結果は得られていない。*in vitro* 試験で陽性と陰性の結果があること、及び *in vivo* の試験報告が得られていないことから、現時点では 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの遺伝毒性の有無については判断することはできない。

表 8-6 1,4-ジクロロ-2-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 <sup>1)</sup>		文献
					- S9	+S9	
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1538	プレート法	51.2-1,638.4 μ g/plate	+	ND	Shimizu et al., 1983
		TA1537			-	ND	
		ネズミチフス菌 TA98	プレインキュベーション法	100-5,000 μ g/plate	-	-	河合ら, 1987
		TA100			+	+	
		ネズミチフス菌 TA100	プレート法	50-5,000 μ g/plate	+	+	厚生省, 1996
		TA1535			+	-	
		TA98、TA1537			-	-	
	大腸菌 WP2uvrA	-			-		
	突然変異試験 (HPRT 試験)	V79 <sup>2)</sup> 細胞	OECD 476	25-250 μ g/mL	-	-	Muller, 1989a
	染色体異常試験	V79 <sup>2)</sup> 細胞	4 時間処理の 28 時間後の結果 OECD 473	-S9 10、50、100 μ g/mL	- <sup>a)</sup>	ND	Muller, 1989b
				+S9 20、100、200 μ g/mL	ND	- <sup>b)</sup>	
		CHL <sup>3)</sup> /IU 細胞	6 時間処理	±S9 94 μ g/mL	-	-	Kusakabe et al., 2002; 厚生省, 1996
-S9 のみ 40、80、150 μ g/mL				-	ND	+ <sup>c)</sup>	
umu 試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	2 時間処理	1,000 μ g/mL	+	ND	Jin and Qian, 1991	
	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	4 時間処理	100 μ g/mL	-	-	Ono et al., 1992	

1): +: 陽性 -: 陰性 ND: データなし

2): チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞

3): チャイニーズハムスター肺線維芽 CHL/IU 細胞

a): ただし、細胞毒性を示す 100 μ g/mL で染色体異常発現率の増加傾向

b): ただし、細胞毒性を示す 200 μ g/mL で染色体異常発現率の有意な増加

c): ただし、細胞毒性を示す 150 μ g/mL で陽性

### 8.3.7 発がん性

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-7に示す。

雌雄のBDF<sub>1</sub>マウスに0、320、800、2,000 ppm の1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを2年間混餌投与した試験で、雄では320 ppm 以上で肝芽腫の出現頻度、800 ppm 以上で肝芽腫、肝細胞の腺腫とがんのすべてを合わせた出現頻度、2,000 ppm で肝細胞がんの出現頻度がそれぞれ有意に増加し、雌では800 ppm 以上で肝細胞の腺腫とがんの出現頻度と肝芽腫、肝細胞の腺腫とがんのすべてを合わせた出現頻度が有意に増加した (Yamazaki et al., 2006)。



雌雄の F344 ラットに 0、320、800、2,000 ppm の 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンを 2 年間混餌投与した試験で、2,000 ppm の雄で肝細胞の腺腫の出現頻度及び肝細胞の腺腫とがんを合わせた出現頻度が有意に増加し、ジンバル腺腫及び腎臓の腺腫とがんを合わせた出現頻度が増加した (Yamazaki et al., 2006)。

以上、マウスの発がん試験で、肝芽腫、肝細胞の腺腫とがんの出現頻度が有意に増加し、ラットの発がん試験で、ジンバル腺腫、腎臓の腺腫とがんを合わせた出現頻度、肝細胞の腺腫の出現頻度及び肝細胞の腺腫とがんを合わせた出現頻度が、雄で有意に増加した。

なお、厚生労働省は、本物質について人に対するがん原性は確定していないが、労働者が長期暴露された場合将来においてがん等の重篤な健康障害を生じる可能性を否定できないとし、労働安全衛生法第 28 条第 3 項の規定に基づき、厚生労働大臣の定める物質として告示するとともに、「1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンによる健康障害を防止するための指針」を策定し、公示している (厚生労働省、2006)。

国際機関等では 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2005; IARC, 2005; U.S. EPA, 2005; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2005)。

表 8-7 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの発がん性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス BDF <sub>1</sub> 雌雄 6週齢 50匹/群/性	経口 (混餌)	2年間	0、320、800、2,000 ppm	<p>ppm 0、 320、 800、 2,000</p> <hr/> <p>雄:</p> <p>肝芽腫<sup>1)</sup> 1/49 10/50* 12/50** 25/50**</p> <p>肝細胞腺腫<sup>2)</sup> 17/49 21/50 20/50 16/50</p> <p>肝細胞がん<sup>3)</sup> 15/49 15/50 23/50 31/50**</p> <p>1)+2)+3) 26/49 34/50 41/50** 45/50**</p> <hr/> <p>雌:</p> <p>肝芽腫<sup>1)</sup> 0/50 0/50 0/50 2/50</p> <p>肝細胞腺腫<sup>2)</sup> 5/50 5/50 17/50** 16/50**</p> <p>肝細胞がん<sup>3)</sup> 1/50 3/50 15/50** 31/50**</p> <p>1)+2)+3) 6/50 8/50 29/50** 39/50**</p> <hr/> <p>**p&lt;0.01 (Fisher's exact test)</p>	Yamazaki et al., 2006

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄 6週齢 50匹/群/性	経口(混餌)	2年間	0、320、800、2,000 ppm	<p>ppm 0、 320、 800、 2,000</p> <hr/> <p>雄:</p> <p>肝細胞腺腫<sup>1)</sup> 0/50 1/50 0/50 6/50*</p> <p>肝細胞がん<sup>2)</sup> 0/50 0/50 1/50 2/50</p> <p>1)+ 2) 0/50 1/50 1/50 8/50*</p> <p>ジンバル線腺腫 0/50 0/50 0/50 4/50</p> <p>腎細胞腺腫<sup>3)</sup> 0/50 0/50 0/50 2/50</p> <p>腎細胞がん<sup>4)</sup> 0/50 1/50 0/50 1/50</p> <p>3)+4) 0/50 1/50 0/50 3/50 ↑</p> <hr/> <p>雌:</p> <p>肝細胞腺腫<sup>1)</sup> 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <p>肝細胞がん<sup>2)</sup> 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <p>1)+ 2) 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <p>ジンバル腺腺腫 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <p>腎細胞腺腫<sup>3)</sup> 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <p>腎細胞がん<sup>4)</sup> 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <p>3)+4) 0/50 0/50 0/50 0/50</p> <hr/> <p>*p&lt;0.05 (Fisher's exact test)</p>	Yamazaki et al., 2006

↑: Peto 検定で有意な増加傾向 (p<0.05) が認められた。

#### 8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは消化管、皮膚から吸収されると考えられ、グルタチオン抱合、グルクロニド抱合や硫酸抱合を受け、尿中に排泄される。

実験動物に対する1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの経口投与による急性毒性試験のLD<sub>50</sub>は800~2,850 mg/kgである。皮膚刺激性はなしから軽度とする報告及び、眼刺激性はなしから中等度とする報告が得られている。モルモットを用いた感作性試験は陰性であるとの報告がある。

反復投与毒性では、肝臓、腎臓、精巣、血液・造血系等に影響がみられている。雌雄のラットを用いた28日間強制経口投与試験で、50 mg/kg/日以上に体重増加抑制、肝臓重量の増加、ビリルビン濃度の増加がみられており、反復投与試験におけるNOAELは10 mg/kg/日である。

生殖・発生毒性では、ラットを用いた経口投与簡易生殖毒性試験が実施されており、ラットの経口投与簡易生殖毒性試験において、分娩途中の母動物死亡や新生児死亡がみられた。NOAELは、60 mg/kg/日で死亡児のみの出産がみられたことから、20 mg/kg/日であると判断した。

遺伝毒性では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性、umu試験で陽性と陰性の結果があり、染色体異常試験では明確な結果は得られていない。in vitro試験で陽性と陰性の結果があること、及びin vivoの試験報告が得られていないことから、遺伝毒性の有無については

明確に判断することはできない。

発がん性では、マウスの発がん試験で、肝芽腫、肝細胞の腺腫とがんの出現頻度が有意に増加し、ラットの発がん試験で、ジンバル腺腺腫、腎臓の腺腫とがんを合わせた出現頻度、肝細胞の腺腫の出現頻度及び肝細胞の腺腫とがんを合わせた出現頻度が有意に増加した。なお、国際機関等では1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの発がん性を、現時点では評価していない。

## 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データに関する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、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのEECとして、利水目的類型AA～C水質基準点における河川水中濃度の測定結果と推定結果を比較し、より大きい値である測定結果の0.005 μg/Lを採用した（6.2 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1,4-ジクロロ-2-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に示す。3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）のうち、甲殻類については長期毒性試験結果（Deneer et al.,1989）、藻類及び魚類については急性毒性試験結果（Deneer et al.,1989; Summerfelt and Lewis, 1967）を用いる（7. 参照）。

これらの結果から、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最小値である甲殻類のオオミジンコに対する繁殖を指標とした21日間LOECの1.8 mg/L（Deneer et al.,1989）を採用した（表 7-3参照）。

表 9-1 1,4-ジクロロ-2-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>Chlorella pyrenoidosa</i> (クロレラ)	96 時間EC <sub>50</sub> 生長阻害	2.1	Deneer et al.,1989
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 LOEC 繁殖	1.8	Deneer et al.,1989
魚類	<i>Lepomis cyanellus</i> (グリーンギンフィッシュ)	48 時間LC <sub>50</sub>	4.5	Summerfelt & Lewis, 1967

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

1,4-ジクロロ-2-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 LOEC の 1.8 mg/L と EEC 0.005  $\mu$ g/L を用いて、以下のように算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOEC} / \text{EEC} \\ &= 1,800 (\mu \text{g/L}) / 0.005 (\mu \text{g/L}) \\ &= 360,000 \end{aligned}$$

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)

1 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 (10)

試験の種類、質等により評価者の判断で追加する不確実係数 (2)\*

\*リスク評価に用いるデータは長期毒性であるが、NOECではなく、LC<sub>50</sub>、EC<sub>50</sub>、LOEC等である場合

不確実係数積: 200

### 9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2に示すように、MOE 360,000 は不確実係数積 200 より大きく、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは現時点では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。

表 9-2 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC ( $\mu$ g/L)		LOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度 (検出限界の 1/2)	0.005	1.8	360,000	200 <sup>1)</sup>

1) 室内試験(10)×1 生物種のための長期毒性試験(10)×LOEC の使用(2)

## 9.2 ヒト健康に対するリスク評価

1,4-ジクロロ-2-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限られているため、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データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

### 9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

1,4-ジクロロ-2-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 9-3に示す (6.4 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kgあたりの 1 日推定摂取量  $2.2 \times 10^{-6}$ 、 $6.4 \times 10^{-3} \mu$ g/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-3 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	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	モデル推定値 (AIST-ADMER)	$1.1 \times 10^{-4}$	$2.2 \times 10^{-6}$
経口	飲料水	地下水 (検出限界の 1/2)	0.01	$6.4 \times 10^{-3}$
	食物 (魚類)	海域中濃度 $\times$ 生物 濃縮係数	0.31	
全経路 (合計)				$6.4 \times 10^{-3}$

### 9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの反復投与毒性試験では、精巣、肝臓、腎臓等に影響がみられている。

経口経路では、雌雄のラットを用いた 28 日間強制経口投与試験で、50 mg/kg/日以上に群にみられた体重増加抑制、肝臓重量の増加、ビリルビン濃度の増加を指標とした NOAEL 10 mg/kg/日 (Hofmann et al., 1990) を採用した。吸入経路では、リスク評価に用いる無毒性量等は得られなかった。

生殖・発生毒性に関して、ラットの経口投与簡易生殖試験で、死亡児のみの出産を指標とした NOAEL 20 mg/kg/日 (厚生省, 1996) があるが、一般毒性より大きい値であることから MOE の算出は行わない。

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの遺伝毒性については、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性、umu 試験で陽性と陰性の結果があり、染色体異常試験では明確な結果は得られていない。in vitro 試験で陽性と陰性の結果があること、及び in vivo の試験報告が得られていないことから、遺伝毒性の有無については明確に判断することはできない。また、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの発がん性については、マウスの発がん試験で、肝芽腫、肝細胞の腺腫とがんの出現頻度が有意に増加し、ラットの発がん試験で、ジンバル腺腺腫、腎臓の腺腫とがんを合わせた出現頻度、肝細胞の腺腫の出現頻度及び肝細胞の腺腫とがんを合わせた出現頻度が有意に増加した。なお、国際機関等では 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの発がん性を、現時点では評価していない。

なお、OECD の SIAR 及び我が国の環境省ではラットの 28 日間強制経口投与試験で肝臓の重量増加等を指標とした NOAEL 10 mg/kg/日 (Hoechst, 1990) を用いている (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1998; 環境省, 2004b)。

### 9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、ヒトに対して主として吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定されるが、吸入摂取量は経口摂取量と比べて無視できる程度に小さく、また、吸入経路における無毒性量等は得られなかったため、経口経路の摂取量に対する MOE を算出した。

## a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

### a-1. 経口経路

ラットの28日間強制経口投与試験から得られたNOAEL 10 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日 推定経口摂取量} \\ &= 10,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 6.4 \times 10^{-3} (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 1,600,000 \end{aligned}$$

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)

試験期間についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

## 9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4に示すように、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンの経口経路に対するMOE 1,600,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、また、吸入摂取量は経口摂取量と比べて無視できる程度に小さいので、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。

表 9-4 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日 推定摂取量 ( $\mu$ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	$2.2 \times 10^{-6}$	1)	— <sup>2)</sup>	— <sup>2)</sup>
経口	$6.4 \times 10^{-3}$	10	1,600,000	1,000 <sup>3)</sup>

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

2) 算出せず

3) 種差 (10) × 個人差 (10) × 試験期間 (10)

## 9.3 まとめ

1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは現時点では環境中の水生生物及びヒト健康に対して悪影響を及ぼすことはないと判断する。

なお、1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼンは、動物の発がん性試験で発がん性が示唆されるため今後も遺伝毒性及び発がん性についての情報収集を必要とする。

文 献 (文献検索時期：2002年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Bayer (1991) Schriftliche Mitteilung der Abtl. Umweltschutz der Bayer AG, Leverkusen, vom 22.04.1991. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Bray, H.G., James, S.P. and Thrope, W.V. (1957) The metabolism of 2:4, 2:5- and 3:4-dichloronitrobenzene in the Rabbit. *Biochem. J.*, **65**, 483-490.
- Clouzeau, J. (1988) Seneitization mazimization test in albino guinea-pigs. Bericht Nr. 88.1091. Unveroeffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main), 1-15. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Deneer, J.W., Sinnige, T.L., Seinen, W. and Hermens, J.L.M. (1987) Quantitative structure-activity relationships for the toxicity and bioconcentration factor of nitrobenzene derivatives towards the guppy (*Poecilia reticulata*). *Aquat. Toxicol.*, **10**, 115-129. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Deneer, J.W., van Leeuwen, C.J., Seinen, W., Maas-Diepeveen, J.L. and Hermens, J.L.M. (1989) QSAR study of the toxicity of nitrobenzene derivatives towards *Daphnia magna*, *Chlorella pyrenoidosa* and *Photobacterium phosphoreum*. *Aquat. Toxicol.*, **15**, 83-98.
- Dow Chemical (1992) Initial submission: The toxicity of *p*-chloro-*o*-nitroaniline, *o*-chloro-*p*-nitroaniline, 2,5-dichloronitrobenzene, and 3,4-dichloronitrobenzene (Final report) with letter 031892, NTIS/OTS0536149.
- Environment Agency Japan (1994) "Investigation of the Ecotoxicological Effects of OECD High Production Volume Chemicals", Office of Health Studies, Environmental Health Department, Environment Agency, Japan (HPV/SIDS Test conducted by EA, Japan)
- Eckert, J.W. (1962) Fungistatic and phytotoxic properties of some derivatives of nitrobenzene. *Phytopathology*, **52**, 642-649. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.
- Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993a) 1,3-Dichloro-4-nitrobenzene, BUA Report No.64 (August,1991), S. Hirzel Verlag. Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1993b) 1,4-Dichloro-2-nitrobenzene, BUA Report No.65 (August,1991), S. Hirzel Verlag. Stuttgart.
- Hafsah, Z., Tahara, S. and Mizutani, J. (1984) Microbial metabolism of chlorinated nitrobenzenes. II. Fungal metabolism of dichloronitrobenzenes. *J. Pesticides Sci.*, **9**, 117-123. (GDCh BUA, 1993b から引用)

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月、2005 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。

- Hoechst AG (1982) Unpublished data. (W 82-044 ) der Abteilung Reinhaltung von Wasser und Luft der Hoechst AG, Frankfurt. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Hoechst AG (1989) Unpublished data. (Ber.-Nr. 89.0371). (ECB, 2000 から引用)
- Hoechst AG (1990) Nitro-p-dichlorbenzol. Prufung der subakuten oralen Toxizitat (28 applikationen in 29 tagen) an SPF-Wistar Ratten. Bericht Nr. 90.0272. Unveroffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main). (OECD SIDS, 1996 から引用)
- Hofmann, T. and Jung, R. (1988) Nitro-p-dichlorbenzol. Prufung der akuten Toxizitat an Wistar-Ratten. Bericht Nr. 88.0232., 1-14. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Hollander, H. and Weigand, W. (1981) Inhalationstoxizitat im Zeitsattingungstest von Nitro-p-dichlorbenzol an mannlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten. Bericht Nr. 90.0272., 1-6. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, (<http://www.iarc.fr> から引用).
- Jin, Z.C. and Qian, J. (1991) Plasmid pSK1002-mediated mutator effect and SOS response and SOS mutagenesis of 2,5-dichloronitrobenzol in Salmonella typhimurium. *Mutat. Res.*, **264**, 1-5.
- Kaiser, K.L.E. and Ribo, J.M. (1985) QSAR of toxicity of chlorinated aromatic compounds zitiert in: Nauta, W.Th., Rekker, R.F. (Ed.), *QSAR in Toxicology and Xenobiochemistry*, Pharmochemistry Library, **8**, 27-38. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Keen, J.H., Habig, W.H. and Jakoby, W.B. (1976) Mechanism for the several activities of the glutathione S-transferases. *J. Biol. Chem.*, **251**, 6183-6188. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Kreiling, R. and Jung, R. (1989a) Nitro-p-dichlorbenzol, Prufung auf Hautreizung am Kaninchen. Bericht Nr. 89.0258. Unveroffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main). (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Kreiling, R. and Jung, R. (1989b) Nitro-p-dichlorbenzol, Prufung auf Hautreizung am Kaninchen. Bericht Nr. 89.0371. Unveroffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main). (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Kusakabe, H., Yamakage, K., Wakuri, S., Sasaki, K., Nakagawa, Y., Watanabe, M., Hayashi, M., Sofuni, T., Ono, H. and Tanaka, N. (2002) Relevance of chemical structure and cytotoxicity to the induction of chromosome aberrations based on the testing results of 98 high production volume industrial chemicals.
- Lang, P-Z., Ma, X-F., Lu, G-H., Wang Y. and Bian, Y. (1996) QSAR for the acute toxicity of nitroaromatics to the carp (*Cyprinus carpio*). *Chemospher*, **32**, 1547-1552.
- Maas-Diepeveen, J.L. and Van Leeuwen, C.J. (1986) Aquatic toxicity of aromatic nitro compounds and anilines to several freshwater species, Laboratory for Ecotoxicology, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment, Report No.86-42:10 p. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Marhold, J.P. (1986) *Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky*. Czwchoslovakia, Avicenum,



601. (RTECS, 2002 から引用)
- Marhold, J.V. (1972) Sbornik vysledku toxilogickeho vysetreni latek a propravku. Institut Pro Vychovu Vedoucicn Pracovniku Chemickeho Orumyclu Oraha, Czechoslovakia. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Markert, M. and Weigand, W. (1980) Akute Toxizitat von Nitro-p-dichlorbenzol an Goldorfen (Leuciscus idus f. melanotus). Bericht Nr. 570/80, 1-5. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Morgenstern, R., Lundqvist, G., Hancock, V. and DePierre, J.W. (1988) Studies on the activity and activation of rat liver microsomal glutathione transferase, in particular with a substrate analog series. *J. Biol. Chem.*, **263**, 6671-6675. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Muller, W. (1989a) Nitro-p-dichlorbenzol. Detection of gene mutations in somatic cells in culture. HGPRT-test with V79 cells. Bericht Nr. 89.0824. Unveroffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main), 1-23. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Muller, W. (1989b) Nitro-p-dichlorbenzol. Chromosome aberrations in vitro in V79 Chinese hamster cells. Bericht Nr. 89.0975. Unveroffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main), 1-27. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Naniwa, S. (1979) Industrial contact dermatitis due to nitro and amino derivatives. *J. Dermatol.*, **6**, 59-63.
- Niimi, A.J., Lee, H.B. and Kisson, G.P. (1989) Octanol/water partition coefficients and bioconcentration factors of chloronitrobenzenes in rainbow trout(Salmo gairdneri). *Environ. Toxicol. Chem.*, **8**, 817-823. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- OECD/UNEP (1996) Benzen, 1,4-dichloro-2-nitro. Screening Information Data Set (SIDS), (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oeedsids/sidspub.html> から引用)
- OECD/UNEP/WHO/ILO (1998) 1,4-Dichloro-2-nitrobenzene. Screening Information Data Set (SIDS), agreed at SIAM 4, 1996. (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oeedsids/sidspub.html>)
- Ohnishi, M., Yamazaki, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2004) Characterization of N-acetylcysteine conjugate in yellow urine by oral administration of 1,4-dichloro-2-nitrobenzene in rats. *J. Health Sci.*, **50**, 319-322.
- Ono, Y., Somiya, I. and Kawaguchi, T. (1992) Genotoxic evaluation of aromatic organochlorine compounds by using the umu test. *Water Sci. Technol.*, **26**, 61-69.
- Richardson, L.T. (1968) Selective vapor activity of chloronitro- and chlorobenzenes in soil. *Phytopathology*, **58**, 316-322. (GDCh BUA, 1993b から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

- Scholz, J. and Weigand, W. (1968) Nitro-p-dichlorbenzol. Unveroeffentlichte Untersuchungen der Hoechst AG, Frankfurt (Main). (GDCh BUA, 1993b から引用)
- Shimizu, M., Yoshiyuki, Y. and Matusmoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic activity in Salmonella typhimurium- a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.*, **116**, 217-238.
- Summerfelt, R.C. and Lewis, W.M. (1967) Repulsion of green sunfish by certain chemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **39**, 2030-2038. (GDCh BUA, 1993b 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) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Verschuieren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Windeatt, A.J., Tap, J.F. and Stanley, R.D. (1991) The use of soil-based plant tests based on the OECD guidelines. Gorsuch, J.W., et al. (ED.). ASTM (American Society for Testing Materials) Special Technical Publications, 1115. Plants for Toxicity Assessment: Sec. Vol., Symposium, San Francisco, California, USA, April 23-24, 1990. VII+401P. American Society for Testing Materials: Philadelphia, Pennsylvania, USA. ILLUS. MAPS. ISBN 0-8031-1422-2.
- Yamazaki, K., Ohnishi, M., Aiso, S., Matsumoto, M., Arito, H., Nagano, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2005a) Two-week oral toxicity study of 1,4-dichloro-2-nitrobenzene in rats and mice. *Ind. Health*, **43**, 308-319.
- Yamazaki, K., Aiso, S., Matsumoto, M., Arito, H., Nagano, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2005b) Thirteen-week oral toxicity study of 1,4-dichloro-2-nitrobenzene in rats and mice. *Ind. Health*, **43**, 597-610.
- Yamazaki, K., Aiso, S., Matsumoto, M., Kano, H., Arito, H., Nagano, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2006)<sup>注)</sup> Carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dichloro-2-nitrobenzene in rats and mice by two years feeding. *Ind. Health*, **44**, 230-243.

注) 文献検索時 (2005 年 4 月) 以後に入手した。

Yen, J.H., Lin, K.H. and Wang, Y.S. (2002) Acute lethal toxicity of environmental pollutants to aquatic organisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **52**, 113-116.

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.([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

河合昭宏, 後藤純雄, 松本由美子, 松下秀鶴 (1987) 脂肪族および芳香族ニトロ化合物の変異原性 工業材料およびその関連物質. *Jpn. J. Ind. Health*, **29**, 34-54.

環境省 (2004a) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 13~14 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> から引用)

環境省 (2004b) 化学物質の環境リスク評価 第 3 巻

環境省 (2005) 平成 16 年度版 化学物質と環境

環境庁 (1982) 昭和 58 年版 化学物質と環境

環境庁 (1995) 平成 7 年版 化学物質と環境

気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成 15 年)

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf) に記載あり)

経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 11 月 27 日.

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/nikanjisiseki.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisiseki.pdf) に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果.

経済産業省, 環境省 (2004) 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 14 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm) に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2005) 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15年度〉  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/15\\_pdf/14shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm)  
に記載あり).

厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 化学物質点検推進連絡協議会 (1996) 化学物質  
毒性試験報告, **3**, 111-137.

厚生労働省 (2006) <sup>注)</sup> 2, 3-エポキシ-1-プロパノールによる健康障害を防止するための指針、  
キノリン及びその塩による健康障害を防止するための指針、1, 4-ジクロロ-2-ニトロ  
ベンゼンによる健康障害を防止するための指針、ヒドラジン及びその塩並びにヒドラ  
ジン

一水和物による健康障害を防止するための指針及び2-ブテナールによる健康障害を  
防止するための指針の閲覧及び周知について.基発第0331008号,平成18年3月31日.

<sup>注)</sup> 文献検索時 (2005年4月) 以後に入手した。

産業技術総合研究所 (2005) 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/>から引用).

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).

製品評価技術基盤機構 (2006) 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17年度研究報告書.

通商産業省 (1995) 通商産業公報 (1995年12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)

日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005年度), 産業衛生学雑誌, **47**, 150-177.

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.

若林明子 (2000) 化学物質と生態毒性. 社団法人 産業管理協会, PP.25-50.

## 化学物質の初期リスク評価書

### No.46 1,4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン

---

#### 作成経緯

2006年3月	初期リスク評価指針 Ver.2.0 に基づき原案作成
2007年3月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会 第29回安全評価管理小委員会審議了承
2008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)

神戸女学院大学人間科学部 川合 真一郎

ヒト健康への影響 (8章)

大阪市立大学大学院医学研究科

福島 昭 治

---

#### 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

林 浩 次

奈良 志 ほり

野 坂 俊 樹

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

飛 松 潤

---

#### 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

---