

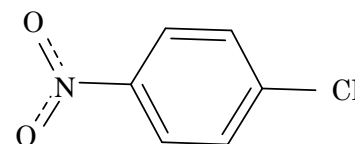
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## 1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン

物質名 : 1-Chloro-4-nitrobenzene

化学式 :  $C_6H_4ClNO_2$ 

CAS No. : 100-00-5



## SIAR の結論の概要

## ヒトの健康

1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンは皮膚、胃腸管、または気道から迅速に吸収され、主に脂肪、血球、骨格筋、肝臓、腎臓などの組織に分布する。本物質の大部分は尿とともに排泄され、次に便中への排泄が多い。1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンは哺乳動物in vivoで主に 3 種類の変換 — ニトロ基還元、グルタチオン抱合での塩素置換、環ヒドロキシル化 — を受ける。1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンへのばく露事故で作業員から大量の 2 - クロロ - 5 - ニトロフェノール、N - アセチル - S - (4 - ニトロフェニル) - L - システイン、4 - クロロアニリン、4 - クロロホルムアニリドが同定された。

1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンの経口 LD<sub>50</sub>は雄ラットで 294 または 694 mg/kg 体重、雌ラットで 565 または 664 mg/kg 体重である。チアノーゼが主な症状である。高飽和蒸気と空気の混合物 (77 mg/m<sup>3</sup>までの濃度) を 7 時間吸入させた雌雄のラットに急性有害性は認められなかった。加えて、蒸気および微結晶粒子への 4 時間のばく露では、16,100 mg/m<sup>3</sup>まで LC<sub>50</sub>に到達しなかった。LD<sub>50</sub> (皮膚) は雄ラットで 750 mg/kg 体重、雌ラットで 1,722 mg/kg 体重である。急性皮膚適用後のウサギの LD<sub>50</sub> は雄で 3,550 mg/kg 体重、雌で 2,510 mg/kg 体重である。チアノーゼが主な症状であった。急性毒性の評価に当たって、1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンはメトヘモグロビン形成性化学物質であることを考慮に入れなければならない。

ヒトばく露の経験：入手した報告は全て混合ばく露に関するもので、1 - クロロ - 2 - ニトロベンゼンおよび/またはニトロベンゼンとの組み合わせが多かった。このような状況で重要なのは、1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンが皮膚と気道から急速に吸収されることである。急性中毒の徴候としてはメトヘモグロビン血症、嘔吐、頭痛、重症例での虚脱がある。

入手した皮膚刺激に関する研究報告では結果の記述に不備があるが、1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンはペーストと密封包帯を使用した場合にウサギの皮膚 (無傷または有傷) に対して軽微な刺激性を持ち、溶解していない個体の被験物質と密封包帯を使用した場合には皮膚に対する刺激性は無いと判断される。

入手した 2 件の研究で、1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンはウサギの眼に対して軽微な刺激を生じ、これはそれぞれ 4 時間以内 (第一の試験：軽微な結膜充血、洗眼した眼にのみ認めたと) と 8 日以内 (第二の試験：一過性の軽微な角膜の曇り) に回復した。

皮膚感作に関しては限られた質のよくない情報しか入手できなかったため、本物質が感作作用を持つかどうか結論を下すことができない。

吸入による反復投与毒性がラットで 4 週間および 13 週間にわたって試験された。両試験とも NOAEC は得られず、LOAEC は最も鋭敏な影響であるメトヘモグロビン血症（それぞれ 3%と 4%）に基づいてそれぞれ 5 mg/m<sup>3</sup>（4 週間試験）と 1.5ppm（9.81 mg/m<sup>3</sup>, 13 週間試験）であった。最大のメトヘモグロビン値は 13 週間試験の 24ppm 群の雌における 42%であった。マウスの 13 週間の吸入による反復投与毒性試験では、組織病理学的損傷の NOAEC が 6ppm（39.24 mg/m<sup>3</sup>）であった。標的臓器として両方の動物種で肝臓、腎臓（ラットのみ）、脾臓、血液が特定された。

同様に、ラットの経口投与による反復投与毒性試験（OECD TG 408 と 453）でも、変化（主にメトヘモグロビン血症）が明らかになった。長期試験では、低・中用量群の大部分の臓器の組織病理学的検査は肉眼的病変が認められたときだけ実施されたので、明確な NOAEL は特定できなかった。有害性影響量は 0.7 mg/kg 体重/日であった。亜慢性試験では LOAEL はメトヘモグロビン形成による 3 mg/kg 体重/日であり、NOAEL は導出できなかった。両試験ともメトヘモグロビン形成と赤血球の酸化的損傷（再生性貧血と赤血球損傷に二次性に起こる一連の組織損傷および変化を招く）が主な有害性影響であった。

1-クロロ-4-ニトロベンゼンは細菌に復帰突然変異を誘導した。しかし *in vitro* の哺乳動物細胞（HPRT 試験）と *in vivo* の昆虫に対して変異原性を持たなかった。マウスのリンパ腫試験は陽性であった。*in vitro* で本物質は染色体異常と姉妹染色分体交換（SCE）を高用量で誘発した。ラット肝細胞のUDS（不定期 DNA 合成）は報告されなかった。

本物質は *in vivo* のマウス骨髄に毒性量で小核を誘導した。ラット骨髄細胞では *in vivo* で染色体異常を誘発しなかった。1 件の *in vivo* の SCE 試験でチャイニーズハムスターの骨髄細胞に弱い陽性が示された。DNA 鎖切断がマウスの肝臓、腎臓、脳に認められた。したがって 1-クロロ-4-ニトロベンゼンは *in vivo* で弱い変異原活性を発現することができる。

ラットにおける 1-クロロ-4-ニトロベンゼンの慢性毒性・発がん性組み合わせ試験（OECD ガイドライン 453）で、精巣の間質細胞腫瘍の発生率が上昇したが、これは対照の背景値内であり、本物質とは無関係と評価された。この腫瘍は文献中に雄 Sprague-Dawley ラットによくある腫瘍として記述されている。もうひとつの、今日の基準を満たしていないラット試験の簡単な報告では、腫瘍は見出されなかった。今日の基準を満たしていない簡単にしか報告されていないマウスの試験で、血管腫瘍（位置は明記されていない）が認められた。この種の腫瘍は置換アミノベンゼン類 または置換ニトロベンゼン類では珍しくない。全体として、遺伝子毒性試験の結果と入手できた長期試験の限界を考慮すると発がん性の可能性を否定できない。

1-クロロ-4-ニトロベンゼンの生殖に対する毒性はラットとマウスで経口投与により試験されている。ラットによる二世世代試験（OECD ガイドライン 416）で、妊性の障害は 5 mg/kg 体重（高用量群）まで認められなかったが、この用量では精巣への組織病理学的影響が認められた。しかし低・中用量群では組織病理学的検査を実施しなかったため、雄性生殖器に対する影響の評価は限定的であり、NOAEL（雄性生殖器への毒性）は確定されなかった。成獣の一般毒性に関する NOAEL は得られなかった。LOAEL（成獣）は F1

成獣の脾臓への組織病理学的影響に基づいて 0.1 mg/kg 体重/日と報告された。出生仔への一般毒性の NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日である。マウスでは NTP (国家毒性プログラム) 連続繁殖プロトコールを使用した試験が実施された。NOAEL (妊性) は 125 mg/kg 体重/日, LOAEL (仔の一般毒性) は 62.5 mg/kg 体重/日である。NOAEL (成獣の一般毒性) は 125 mg/kg 体重/日であるが、低・中用量群の動物の評価が非常に限られていたため、完全な評価はできない。生殖器の組織病理学的評価を実施したラットとマウスの亜慢性吸入試験が 2 件入手できた。1-クロロ-4-ニトロベンゼンにばく露したラットに精子形成の低下 (24ppm) と平均発情周期の短縮 (6ppm 以上) の証拠が存在した。雌マウスでは発情周期の延長が最高ばく露群 (24ppm) に認められた。

1-クロロ-4-ニトロベンゼンの発生毒性は、ラットとウサギで経口投与により試験された (OECD TG 414)。ラットでは、母体毒性の NOAEL は得られず、LOAEL (母体毒性) は 5 mg/kg 体重/日、NOAEL (発生毒性) は 15 mg/kg 体重/日である。ウサギによる試験には方法上の欠陥があった、最高用量での死亡率が高かったため、2 段階の用量しか評価できなかった。LOAEL (母体毒性) は 5 mg/kg 体重/日、LOAEL (発生毒性) は 5 mg/kg 体重/日である。このように両種とも発生毒性は母体毒性の存在する濃度で生じた。

1-クロロ-4-ニトロベンゼンの単回および反復適用後に免疫毒性が示唆された。

## 環境

1-クロロ-4-ニトロベンゼンの融点は 83°C、水への溶解度は 20 °C で 243 mg/L、蒸気圧は 20°C で 8.5 Pa である。測定した log Kow は 2.39。引火点は約 127 °C。

Mackay レベル I フガシティーモデルによれば、1-クロロ-4-ニトロベンゼンの主な標的コンパートメントは大気 (65%)、次に水 (33%) である。測定したヘンリー定数が 0.5 Pa・m<sup>3</sup>/mol であることから、1-クロロ-4-ニトロベンゼンは水溶液から中程度蒸発することが示唆される。大気中では間接光分解 (大気中の半減期=約 62 日) と直接光分解による 1-クロロ-4-ニトロベンゼンの分解が起こると思われる。1-クロロ-4-ニトロベンゼンは容易に生分解されない。さまざまな研究で、馴化培養で 1-クロロ-4-ニトロベンゼンが分解されることが明らかにされた。しかしながら 8 mg/L 以上の濃度では分解が阻害される。Pseudomonas putida では O<sub>2</sub>消費試験により EC<sub>10</sub> (10%影響濃度) (30 分) が 59 mg/L という結果が得られた。魚類で測定した生物濃縮係数は 5.8~20.9 の範囲であり、したがって 1-クロロ-4-ニトロベンゼンの生物蓄積性は低い。計算した Koc (有機炭素吸着係数) (Koc=309) から、本物質は中程度の環境蓄積性があることが示唆される。

水生生物種に対する 1-クロロ-4-ニトロベンゼンの毒性に関しては魚類、ミジンコ、藻類を用いた信頼できる試験の結果が入手できた。測定した急性毒性は魚類 (ゼブラダニオ *Brachydanio rerio*) 14.36 mg/L (96 時間 LC<sub>50</sub>)、ウグイの 1 種 *Leuciscus idus* 2 mg/L (48 時間)、ミジンコ (オオミジンコ *Daphnia magna*) 2.7 mg/L (48 時間 EC<sub>50</sub>) であった。藻類 (イカダモ *Scenedesmus subspicatus*) による成長速度試験では 4.9 mg/L (48 時間 ErC<sub>10</sub>) 16 mg/L (48 時間 Er<sub>50</sub>) が得られ、クロレラ *Chlorella pyrenoidosa* では 4.9 mg/L (96 時間 EC<sub>50</sub>) の影響値が認められた。

非致死的影响 (摂餌量, 異常姿勢) のエンドポイント (評価項目) に関する魚類 (ゼブラダニオ) への長

期毒性が 14 日間試験により評価され、NOEC は 1.53 mg/L と決定された。

被験物質濃度の分析的モニタリングを用いて行われたオオミジンコの慢性試験が 2 件入手できた。ひとつの試験では繁殖率のエンドポイントの 21 日間 EC<sub>10</sub>が 0.103 mg/L (有効濃度)であった。もうひとつの試験では同じエンドポイントの 21 日間 NOEC が 0.19 mg/L (有効濃度)であった。この 2 つの数値の幾何平均を計算すると、NOEC 0.14 mg/L が得られる。この値から評価係数 50 を用いて水生生物のPNEC (予測無影響濃度)は 2.8µg/L と導出される。

## ばく露

1995 年に世界で約 220,900 トンの 1-クロロ-4-ニトロベンゼンが約 30 の製造業者により生産された (東ヨーロッパを除く)。すべての 1-クロロ-4-ニトロベンゼンは化学工業で、医薬品、植物保護剤、ゴムおよびプラスチック工業の助剤、色素・染料、その他にさらに加工される中間体の合成のための基礎化学物質である。直接的な使用は知られていない。

## 勧告

本物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。

## 勧告の根拠と勧告された追加の作業の性質

本物質はヒトの健康と環境への有害性を示唆する特性を有する。担当国が提出したデータに基づいて、ヒトと環境へのばく露は低レベルであると思われる、したがって本物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。各国は担当国により報告されていない何らかのばく露シナリオがあればそれを調査することが望ましい。

### [著作権および免責事項について]

#### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写 (電子媒体への複写を含む) は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

#### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。