

o-クロロニトロベンゼンのマウスを用いた
経口投与による2週間毒性試験（混餌試験）報告書

試験番号： 0434

CAS No. 88-73-3

2003年3月31日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

o-クロロニトロベンゼンのマウスを用いた
経口投与による2週間毒性試験（混餌試験）報告書

試験番号： 0434

本文

本文目次

	頁
要約	1
I 試験材料	2
I-1 被験物質の性状等	2
I-1-1 名称等	2
I-1-2 構造式、示性式、分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	2
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	3
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	3
II 試験方法	4
II-1 投与	4
II-1-1 投与経路	4
II-1-2 被験物質の投与方法	4
II-1-3 投与期間	4
II-1-4 投与濃度	4
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
II-1-6 被験物質混合飼料の調製方法	5
II-1-7 調製時における被験物質混合飼料中の被験物質の濃度及び均一性	5
II-1-8 被験物質混合飼料中の被験物質の安定性	5
II-1-9 被験物質の摂取量	6
II-2 動物管理	6
II-2-1 各群の使用動物数	6
II-2-2 群分け及び個体識別方法	6
II-2-3 飼育条件	7

II-3	観察・検査項目及び方法	7
II-3-1	動物の一般状態の観察	7
II-3-2	体重測定	7
II-3-3	摂餌量測定	8
II-3-4	血液学的検査	8
II-3-5	血液生化学的検査	8
II-3-6	病理学的検査	8
	(1) 剖検	8
	(2) 臓器重量	8
	(3) 病理組織学的検査	9
II-4	数値処理と統計学的方法	9
II-4-1	数値の取扱いと表示	9
II-4-2	母数の取扱い	9
II-4-3	統計方法	10
III	試験成績	11
III-1	生死状況	11
III-2	一般状態	11
III-3	体重	11
III-4	摂餌量	12
III-5	被験物質摂取量	12
III-6	血液学的検査	13
III-7	血液生化学的検査	13
III-8	病理学的検査	13
	III-8-1 剖検	13
	III-8-2 臓器重量	14
	III-8-3 病理組織学的検査	14
IV	考察及びまとめ	17
V	試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる事項	20
VI	文献	21

要 約

σ クロロニトロベンゼンの Crj:BDF₁ マウスを用いた経口投与による 2 年間 (104 週間) のがん原性試験のための予備試験である 13 週間試験を実施するに当たり、その投与濃度を決定するために 2 週間試験を実施した。投与は σ クロロニトロベンゼンを各投与濃度に調製した混餌飼料の自由摂取で行った。1 群当たりの動物数は、雌雄とも各 5 匹とし、被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群構成で行った。投与濃度は、雌雄とも 10000 ppm、5000 ppm、2500 ppm、1250 ppm、625 ppm (公比 2) とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重・摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

10000 ppm 群では雌雄 2 匹ずつの死亡がみられた。動物の消耗状態と低栄養状態を反映する指標として、体重の減少、胸腺の重量低下と萎縮、グルコースの減少等が観察され、被験物質の忌避による摂餌量の減少に起因すると考察された。肝臓への影響として、死亡動物には中心性の壊死がみられ、死亡の主因になったと推察される。生存例にも傷害性変化 (中心性壊死、単細胞壊死、GPT の上昇、総ビリルビンの増加等) や薬物代謝の亢進を示唆する変化 (肝重量の増加、中心性肝細胞腫大) 及び肝代謝変化 (総コレステロールとリン脂質の増加や総蛋白とアルブミンの増加) が認められた。肝臓への影響は、雌雄ともに最低用量の 625 ppm 群 (中心性肝細胞肥大と肝重量の増加) でもみられた。血液/造血系への影響として、溶血性貧血を示唆する血液学的指標の変化 (赤血球数とヘマトクリット値の減少、MCV の増加) と代償性造血の亢進 (骨髄での造血亢進、脾臓での臓器重量の増加、髄外造血) 及び赤血球の崩壊によるヘモジデリン沈着が肝臓、脾臓、腎臓 (雌) にみられた。血液/造血系への影響 (脾臓の髄外造血) は雌では 625 ppm 以上の群で、雄では 1250 ppm 以上の群で、観察された。前胃への影響 (過形成、糜爛) は雌雄ともに 1250 ppm 以上の群で認められた。精原細胞の壊死と精巣上体に精上皮系細胞残屑等の生殖器への影響は最高用量群でのみみられた。鼻腔の嗅上皮の萎縮等の鼻腔への影響は雌雄ともに 10000 ppm と 5000 ppm の両高用量群でみられた。黄色尿が、投与 7 日目から、雄では 1250 ppm 以上の 4 投与群に、雌では全投与群に観察された。

これらの結果から、マウスの 13 週間試験における σ クロロニトロベンゼンの投与濃度を、雌雄ともに、5000 ppm を最高投与濃度として設定し、無毒性量 (NOAEL) を検討するために公比を大きめに 4 とし、1250 ppm、313 ppm、78 ppm の濃度を設定した。さらに、高投与濃度域での用量-反応関係をより詳細に検討するために、2500 ppm を加えた。すなわち 13 週間混餌経口投与は 5000 ppm、2500 ppm、1250 ppm、313 ppm、78 ppm の 5 段階の投与濃度に設定した。

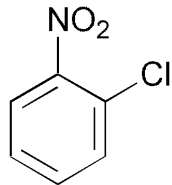
I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称等

名 称 : σ クロロニトロベンゼン (σ -Chloronitrobenzene)
別 名 : 1-クロロ-2-ニトロベンゼン (1-Chloro-2-nitrobenzene)
IUPAC 名 : 1-クロロ-2-ニトロベンゼン (1-Chloro-2-nitrobenzene)
CAS No. : 88-73-3

I-1-2 構造式、示性式、分子量 (文献 1)



分 子 量 : 157.56

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状 : 黄色針状晶
比 重 : 1.368 (22/4°C)
融 点 : 32.5°C
沸 点 : 245.7°C
溶 解 性 : 水に難溶
保 存 条 件 : 冷暗所に保存

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : PAK9795
製 造 元 : 和光純薬工業株式会社
グ レ ー ド : 和光特級
純 度 : 99.3% (和光純薬工業 (株) 検査成績書データ)

I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性の確認は、使用した σ クロロニトロベンゼンについて、マススペクトルを質量分析計 (Hewlett Packard 5989B) により測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計 (Shimadzu FTIR-8200PC) により測定し、 σ クロロニトロベンゼンの文献値と比較することにより行った。

その結果、被験物質のマススペクトルは文献値 (文献 2) と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、赤外吸収スペクトルも文献値 (文献 3) と同じ波長にピークが認められ、被験物質は σ クロロニトロベンゼンであることを確認した。

それらの結果については、APPENDIX K 1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性の確認は、使用した σ クロロニトロベンゼンについて、投与開始前及び投与終了後に、高速液体クロマトグラフ (Hewlett Packard 1090) により、クロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較することにより行った。

その結果、使用開始前後の測定結果に差はみられず、投与期間中の σ クロロニトロベンゼンは安定であることを確認した。

それらの結果については、APPENDIX K 2 に示した。

I-4 試験動物

動物は、 σ クロロニトロベンゼンのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー (株) (厚木飼育センター：神奈川県厚木市下古沢 795 番地) より購入した Crj:BDF₁ マウス (SPF) の雌雄を使用した。なお、がん原性試験で使用する動物は、遺伝的に安定していること、腫瘍の自然発生率が低いこと、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていること等の理由から Crj:BDF₁ マウスを使用することが決定している。

マウス雌雄各 37 匹を 4 週齢で導入し、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めない動物から、体重値の中央値に近い雌雄各 30 匹 (投与開始時体重範囲、雄：21.3～24.8g、雌：17.8～20.0g) を選別し、試験に供した。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

経口投与

II-1-2 被験物質の投与方法

被験物質を粉末飼料に混合し、設定濃度に調製した被験物質混合飼料を粉末飼料用給餌器に充填し、動物に自由摂取させた。

II-1-3 投与期間

2001年7月24日から2001年8月7日までの2週間、定期解剖直前まで連続投与した。なお、被験物質混合飼料の交換頻度は週に1回とした。

II-1-4 投与濃度

625 ppm、1250 ppm、2500 ppm、5000 ppm 及び 10000 ppm の5段階（公比2）の投与濃度を設定した。なお、対照群として粉末飼料のみの群を設けた。

II-1-5 投与の方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

被験物質は常温で固体であり、かつ、水に難溶であるため、混餌による経口投与とした。投与期間は、がん原性試験の予備試験である13週間試験に使用する投与濃度を決定するために2週間とした。

各群の投与濃度は、当試験の前に実施した、検討試験の結果を参考に決定した。すなわち、検討試験では、被験物質を粉末飼料に混合し、1000 ppm（1日当りの摂餌量にLD₅₀値（マウス強制経口投与：135 mg/kg、文献4）に相当する被験物質を含有する濃度）、333 ppm、111 ppm をCrj:BDF₁マウス（SPF）の雌雄（3用量と対照群、各群2匹）に2週間自由摂取させ、体重と摂餌量を測定した。その結果、一般状態の観察では、明らかな被験物質投与による影響は認められなかった。従って、2週間試験の最高用量はOECD化学品テストガイドライン407（文献5）で示されている、1000 mg/kg body weight/dayに相当する濃度（6700 ppm）よりやや高い、10000 ppmを最高投与濃度とし、以下、5000 ppm、2500 ppm、

1250 ppm、625 ppm（公比 2）の 5 段階の濃度を設定した。

II-1-6 被験物質混合飼料の調製方法

粉末飼料（オリエンタル酵母工業（株）製 CRF-1）を粉末飼料混合機（関東混合機工業（株）製スパイラルミキサー HP20M）で攪拌しながら、あらかじめ粉砕器（IKA LABOTECHNIC 製 IKA M20）で粉砕し、整粒した被験物質を混合し、10000 ppm の被験物質混合飼料を調製した。この 10000 ppm 被験物質混合飼料を更に粉末飼料と攪拌混合することによって 625 ppm、1250 ppm、2500 ppm 及び 5000 ppm の被験物質混合飼料を調製した。なお、試験における濃度の表示は ppm（重量対重量比）とした。また、被験物質混合飼料の調製は投与開始日前日に 1 回行った。調製した被験物質混合飼料は、半量を投与 1 週目用とし、マウス用餌箱に充填して翌日の投与開始まで室温で保管した。残りの半量は投与 2 週目用とし、ビニール袋詰にして密封し、翌週まで冷蔵保管した。

II-1-7 調製時における被験物質混合飼料中の被験物質の濃度及び均一性

被験物質混合飼料中における被験物質の濃度は、各濃度毎に調製容器内から 7 点サンプリングし、高速液体クロマトグラフ（Hewlett Packard 1090）を用いて分析し、確認した。

その結果、各群の平均濃度は設定濃度に対し、92.8～97.9%の範囲にあり、ほぼ設定濃度通りに調製された。また、均一性に関しては、各濃度群内のばらつきも少なく良好であった。

それらの結果を APPENDIX K 3, K 4 に示した。

II-1-8 被験物質混合飼料中の被験物質の安定性

被験物質混合飼料中の被験物質の安定性は、500 ppm と 10000 ppm の被験物質混合飼料をマウス用餌箱に充填し、動物飼育室内で室温保管（8 日間）したものと、ビニール袋詰にして密封し、冷蔵保管（8 日間と 8 週間）したものについて、高速液体クロマトグラフ（Hewlett Packard 1090）を用いて分析し、確認した。

その結果、調製時の濃度を 100%とした場合に、室温保管（8 日間）では、500 ppm : 78.9%、10000 ppm : 82.7%、冷蔵保管（8 日間）では、500 ppm : 99.4%、10000 ppm : 96.8%、8 週間では、500 ppm : 105%、10000 ppm : 96.2%であった。冷蔵保管での安定性は良好であったが、8 日間の室温保管では、僅かに減衰するものの、許容できる範囲であると判断した。

それらの結果を APPENDIX K 5 に示した。

II-1-9 被験物質の摂取量

体重、摂餌量（餌こぼし量で補正）及び設定濃度より体重 kg 当りの 1 日被験物質摂取量（g/kg body weight/day）を算出した。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、雌雄各群 5 匹の動物を用いた。

雄		雌	
群名称	使用動物数（動物番号）	群名称	使用動物数（動物番号）
対照群	5 匹（1001～1005）	対照群	5 匹（2001～2005）
625 ppm 群	5 匹（1101～1105）	625 ppm 群	5 匹（2101～2105）
1250 ppm 群	5 匹（1201～1205）	1250 ppm 群	5 匹（2201～2205）
2500 ppm 群	5 匹（1301～1305）	2500 ppm 群	5 匹（2301～2305）
5000 ppm 群	5 匹（1401～1405）	5000 ppm 群	5 匹（2401～2405）
10000 ppm 群	5 匹（1501～1505）	10000 ppm 群	5 匹（2501～2505）

II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、発育順調で、異常を認めない動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した（文献 6）。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳パンチにより識別した。また、全飼育期間を通してケージにも個体識別番号を付した。

なお、動物は検疫期間を含む全飼育期間、バリア区域（AC-2 空調エリア）内の独立した室（雌雄とも 206 室）に収容し、飼育室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物との区別を行った。

II-2-3 飼育条件

動物は、全飼育期間を通して、設定温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ （実測値（平均 \pm 標準偏差）： $22.7 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ）、設定湿度 $55 \pm 15\%$ （実測値（平均 \pm 標準偏差）： $56.3 \pm 0.7\%$ ）、明暗サイクル：12 時間点灯（8：00～20：00）／12 時間消灯（20：00～8：00）、換気回数 15～17 回／時に設定した環境下で飼育した。全飼育期間を通して、動物の状態に影響を与えるような大きな環境変化は認められなかった。

動物は単飼ケージ（ステンレス製二連網ケージ、 $W112 \times D212 \times H120\text{mm}$ ）に収容した。

飼料は、検疫期間についてはオリエンタル酵母工業（株）千葉工場（千葉県千葉市美浜区新港 8-2）の CRF-1 固型飼料（30KGy- γ 線照射滅菌飼料）を使用し、固型飼料給餌器により自由摂取させた。馴化期間は、オリエンタル酵母工業（株）の CRF-1 粉末飼料（30KGy- γ 線照射滅菌飼料）を粉末飼料給餌器により自由摂取させた。投与期間は、各投与群には CRF-1 粉末飼料（30KGy- γ 線照射滅菌飼料）を使用し、所定の濃度に調製した被験物質混合飼料、対照群には CRF-1 粉末飼料（30KGy- γ 線照射滅菌飼料）のみを粉末飼料給餌器により自由摂取させた。

飲水は、全飼育期間を通して市水（秦野市水道局供給）をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置で自由摂取させた。

なお、試験に使用した飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業（株）から分析データを入手し、保管した。飼料中の夾雑物については（財）日本食品分析センター（東京都渋谷区元代々木町 52 番 1 号）の分析データを入手し、また、飲水については（財）食品薬品安全センター秦野研究所（神奈川県秦野市落合 729-5）に分析を委託し、それぞれ試験計画書に規定した許容基準と照合して異常のないことを確認した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の一般状態の観察

全動物について、生死及び瀕死の確認を毎日 1 回行い、一般状態の詳細な観察を、投与開始直前（群構成時）、投与開始後 3 日目（1 週 3 日）、7 日目（1 週 7 日）、10 日目（2 週 3 日）、14 日目（2 週 7 日）に行った。

II-3-2 体重測定

全動物について、投与開始直前（群構成時）、投与開始後 3 日目（1 週 3 日）、7 日目（1 週 7 日）、10 日目（2 週 3 日）、14 日目（2 週 7 日）に体重を測定した。なお、死亡

動物の搬出時にも測定を行った。

II-3-3 摂餌量測定

全動物について、給餌量（0、7日目）、残餌量及び餌こぼし量（3、7、10、14日目）を測定し、その値から摂餌量を算出した。

II-3-4 血液学的検査

定期解剖時に採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりEDTA-2カリウム入り採血管に採血し、検査を行った。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血小板数、白血球数、白血球分類

検査方法は APPENDIX L 1 に示した。

II-3-5 血液生化学的検査

定期解剖時に採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血し、遠心分離して得られた血漿を用いて検査を行った。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、リン脂質、GOT、GPT、LDH、 γ -GTP、CPK、尿素窒素、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

検査方法は APPENDIX L 1 に示した。

II-3-6 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

全動物について以下に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、湿重量の体重比（臓器重量体重比）、すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 病理組織学的検査

全動物の臓器を 10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、以下に示した臓器を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髄、リンパ節、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨

II-4 数値処理と統計学的方法

II-4-1 数値の取扱いと表示

数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

体重については g を単位とし、小数点以下第 1 位まで計測し、表示した。

摂餌量については g を単位とし、給餌量、残餌量及び餌こぼし量を小数点以下第 1 位まで計測し、給餌量から残餌量及び餌こぼし量を減じて摂餌量とした。この値を計測期間の日数で除し、1 日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

σ クロロニトロベンゼンの体重 kg 当たりの 1 日摂取量は、摂餌量に σ クロロニトロベンゼンの設定濃度を乗じ、体重で除した値を g/kg body weight/day を単位として小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

臓器重量については g を単位とし、小数点以下第 3 位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査については APPENDIX M 1 に示した単位と精度により表示した。

なお、各数値データにおける平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

II-4-2 母数の取り扱い

体重、摂餌量については、測定可能な全動物を対象に計測した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量は、定期解剖時まで生存した動物を対象にし、欠測となったデータについては母数より除いた。

剖検データは、各群の有効動物数（供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた

動物数) を母数とした。

病理組織学的検査データは、臓器別に検査不能臓器の動物数を減じた動物数を母数とした。

II-4-3 統計方法

本試験で得られた測定値は原則として、対照群を基準群として、まず **Bartlett** 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は **Dunnett** の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、**Kruskal-Wallis** の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には **Dunnett (型)** の多重比較を行った。

各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には 5% 及び 1% の有意水準の表示を行った。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE 1, 2、 APPENDIX A 1, A 2 に示した。

<雄>

10000 ppm 群で投与 9 日目に 1 匹、12 日目に 1 匹、計 2 匹の死亡が認められた。

<雌>

10000 ppm 群で投与 9 日目に 2 匹の死亡が認められた。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1, 2 に示した。

<雄>

1250 ppm 以上の 4 群で全ての動物に、黄色尿が投与 7 日目から 14 日目まで観察された。10000 ppm 群の生存動物 3 匹では、1 匹に円背位、2 匹に失調性歩行、1 匹に糞小粒、3 匹に糞少量がみられ、また、同群の途中死亡動物 2 匹に糞小粒と糞少量がみられた。

<雌>

全ての投与群で全動物に、黄色尿が投与 7 日目から 14 日目まで観察された。10000 ppm 群の生存動物 3 匹では、円背位が 1 匹に、糞小粒と糞少量がそれぞれ 3 匹づつにみられ、また、同群の途中死亡動物 2 匹に糞小粒と糞少量がみられた。

Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE 1, 2、 FIGURE 1, 2、 APPENDIX B 1, 2 に示した。

<雄>

10000 ppm 群では、全投与期間にわたり、体重が低下し、回復傾向はみられなかった。5000 ppm 群では、全投与期間にわたり、体重の低値がみられたが、投与 14 日目には回復傾向が認められた。2500 ppm 以下の 3 投与群では、対照群と同様な体重の推移を示した。

なお、投与最終日の体重は、対照群と比較して、雄では、10000 ppm 群：61%、5000 ppm 群：91%、2500 ppm 群：100%、1250 ppm 群：100%、625 ppm 群：99%であった。

<雌>

10000 ppm 群で、全投与期間にわたり、体重が低下し、回復傾向はみられなかった。5000 ppm 群では、3 日目に体重の低値がみられたが、それ以降、体重は回復した。2500 ppm 以下の 3 群では、対照群と同様な体重の推移を示した。

なお、投与最終日の体重は、対照群と比較して、雌では、10000 ppm 群：68%、5000 ppm

群：107%、2500 ppm 群：109%、1250 ppm 群：105%、625 ppm 群：105%であった。

III-4 摂餌量

摂餌量を TABLE 3, 4、FIGURE 3, 4、APPENDIX C 1, 2 に示した。

<雄>

10000 ppm 群では全投与期間にわたり、5000 ppm 群では投与 3 日目に、また、2500 ppm 群では投与 3 日目に摂餌量の低値がみられた。1250 ppm と 625 ppm の両群では対照群と同様の摂餌量の推移を示した。なお、全投与期間における各群の摂餌量は、対照群に対し、10000 ppm 群：14～46%、5000 ppm 群：42～95%、2500 ppm 群：75～115%、1250 ppm 群：94～108%、625 ppm 群：100～108%の範囲にあった。

<雌>

10000 ppm 群では全投与期間にわたり、5000 ppm 群では投与 7 日目を除く全期間にわたり、2500 ppm 群では投与 3 日目のみ、摂餌量の低値がみられた。1250 ppm 群と 625 ppm 群では、対照群とほぼ同様の摂餌量の推移を示した。なお、全投与期間における各群の摂餌量は、対照群に対し、10000 ppm 群：22～62%、5000 ppm 群：56～97%、2500 ppm 群：88～105%、1250 ppm 群：97～103%、625 ppm 群：100～106%の範囲にあった。

III-5 被験物質摂取量

体重、摂餌量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を APPENDIX D 1, 2 に示した。

雌雄ともに、投与 3 日目には、各投与群の被験物質摂取量に対する一段階高い投与濃度群の摂取量の比率が公比(2)よりも低値を示した。投与 7 日目以降の 2500 ppm 以下の全ての投与群および投与 10, 14 日目の 5000 ppm 群では、この比率は公比とほぼ同じ値を示した。しかし、10000 ppm 群では、5000 ppm 群に比べて、被験物質摂取の比率が 1.0 から 1.3 となった。従って、投与濃度が高くなるに従って、被験物質摂取量は抑制される傾向を示し、10000 ppm 群では摂取量抑制に対する回復傾向はみられなかった。

全投与期間における各群の 1 日当たりの被験物質摂取量 (g/kg body weight/day) は、雄では 10000 ppm 群：0.268～1.083、5000 ppm 群：0.374～0.901、2500 ppm 群：0.305～0.488、1250 ppm 群：0.181～0.222、625 ppm 群：0.097～0.107、雌では 10000 ppm 群：0.487～1.666、5000 ppm 群：0.532～0.944、2500 ppm 群：0.367～0.480、1250 ppm 群：0.203～0.240、625 ppm 群：0.107～0.117 の範囲にあった。

Ⅲ-6 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE 5, 6、APPENDIX E 1, 2 に示した。ただし、ヘモグロビン濃度及びヘモグロビン濃度を計算式に用いる MCH と MCHC は、ヘモグロビン測定法上の問題のために（20 頁:第 V 項参照）、評価の対象として用いなかった。

<雄>

10000 ppm 群では、赤血球数とヘマトクリット値の減少がみられた。赤血球数の減少は 2500 ppm 群にもみられた。その他、白血球数及び分葉核好中球比の増加、リンパ球比の減少が 10000 ppm 群でみられた。1250 ppm と 625 ppm の両群に血液学的指標値の変化は認められなかった。

<雌>

10000 ppm 群では、赤血球数とヘマトクリット値の減少、MCV の増加がみられた。赤血球数とヘマトクリット値の減少は 1250 ppm 以上の群でみられた。MCV の増加は 5000 ppm 群でもみられた。625 ppm 群では血液学的指標値に変化は認められなかった。

Ⅲ-7 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE 7, 8、APPENDIX F 1, 2 に示した。

<雄>

2500 ppm 以上の群で総蛋白、アルブミン、総コレステロール、リン脂質、カルシウムの増加、GPT と LDH の上昇が認められた。5000 ppm 以上の群では、A/G 比、総ビリルビンの増加、GOT と γ -GTP の上昇、グルコースの減少が見られた。10000 ppm 群で CPK の上昇と尿素窒素、カリウムの増加がみられた。

<雌>

2500 ppm の以上の群で総コレステロール、リン脂質の増加及びクロールの減少がみられた。5000 ppm 以上の群で、総蛋白、アルブミン、総ビリルビンの増加、GOT、GPT、 γ -GTP の上昇、グルコースの減少が認められた。10000 ppm 群で A/G 比、尿素窒素、ナトリウム、カリウムの増加と LDH、CPK の上昇がみられた。カルシウムは 5000 ppm と 2500 ppm の両群で増加した。

Ⅲ-8 病理学的検査

Ⅲ-8-1 剖検

観察された剖検所見を、全動物については APPENDIX G 1, 2 に、途中死亡動物については APPENDIX G 3, 4 に、定期解剖動物については APPENDIX G 5, 6 に示した。

死亡動物（10000 ppm 群、雌雄各 2 匹）では、肺の暗色化と胸腺の萎縮がみられた。定

期解剖動物（雌雄とも各群 5 匹、10000 ppm 群のみ各 3 匹）では、雌雄とも 10000 ppm 群（3 匹）と 5000 ppm 群（5 匹）で、肺、肝臓、脾臓の暗色化と脾臓の腫大が観察された。2500 ppm 群と 1250 ppm 群では、雌雄とも全動物に脾臓の暗色化と腫大がみられた。なお、雄の 1250 ppm 群と 625 ppm 群の各 1 匹に脾臓の黒色斑がみられた。

III-8-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を TABLE 9, 10 及び APPENDIX H 1, 2 (実重量)、APPENDIX I 1, 2 (体重比) に示した。

<雄>

肝臓は、実重量・体重比ともに全ての投与群で増加した。脾臓は、体重比の増加が 1250 ppm 以上の群、実重量の増加が 2500 ppm 以上の群でみられた。腎臓の体重比の増加が 1250 ppm 以上の群でみられた。胸腺の実重量と体重比は 5000 ppm 以上の群で低下、精巣の実重量と体重比は 10000 ppm 群で低下した。なお、10000 ppm 群で副腎、心臓、肺及び脳の体重比が増加を示したが、体重低下による変化と判断した。

<雌>

肝臓は、実重量・体重比ともに全ての投与群で増加した。脾臓は、体重比の増加が 625 ppm 以上の群、実重量の増加が 2500 ppm 以上の群でみられた。胸腺の実重量と体重比は 5000 ppm 以上の群で減少した。また、卵巣の実重量と体重比は 10000 ppm 群で減少した。なお、心臓、肺、腎臓及び脳は、体重比の変化を示したが体重の増減に伴う変化と判断した。

III-8-3 病理組織学的検査

病理組織学的所見は、全動物については TABLE 11, 12、APPENDIX J 1, 2 に、途中死亡動物（10000 ppm 群の雄 2 匹と雌 2 匹）については APPENDIX J 3, 4 に示した。定期解剖動物については APPENDIX J 5, 6 に示した。

1) 途中死亡動物

<雄>

10000 ppm 群で途中で死亡した 2 匹では、肝臓に中心性壊死（中等度：1 匹）、単細胞壊死（軽度：1 匹）、ヘモジデリン沈着（軽度：2 匹）、中心性水腫様変性（中等度：2 匹）がみられた。骨髄に造血亢進（軽度：1 匹）、脾臓に赤血球充満（中等度：2 匹）、髄外造血（重度または中等度：各 1 匹）、ヘモジデリン沈着（中等度：1 匹）がみられた。胸腺に萎縮（重度：1 匹、ただし、1 匹は肉眼的に萎縮している為に採取不可）がみられた。精巣に精原細胞壊死（中等度または軽度：各 1 匹）と精巣上体に精上皮系細胞残屑（軽度：

1 匹、ただし検査対象匹数 1)、鼻腔に嗅上皮の萎縮 (軽度: 2 匹) が観察された。さらに、前胃の過形成 (中等度) と糜爛 (軽度)、静脈の血栓 (軽度)、舌の鉍質沈着 (軽度)、脳出血 (軽度)、骨格筋の鉍質化 (軽度) 及びハーダー腺の壊死 (軽度) が各 1 匹に観察された。

<雌>

10000 ppm 群で死亡した 1 匹では、肝臓に中心性壊死 (中等度: 2 匹)、ヘモジデリン沈着 (軽度: 1 匹)、中心性水腫様変性 (中等度: 2 匹) がみられた。骨髄に造血亢進 (軽度: 1 匹)、脾臓に赤血球充満 (中等度: 2 匹)、髄外造血 (重度または中等度)、ヘモジデリン沈着 (軽度: 2 匹) がみられた。胸腺に萎縮 (重度: 2 匹)、肺に鬱血 (中等度: 2 匹)、鼻腔に嗅上皮の萎縮 (中等度または軽度: 各 1 匹) 及び心臓の鉍質沈着 (軽度: 2 匹) がみられた。

2) 定期解剖動物

<雄>

10000 ppm 群の 3 匹では、肝臓に単細胞壊死 (軽度: 3 匹)、中心性肝細胞肥大 (重度: 2 匹)、中心性水腫様変性 (中等度: 1 匹) 及びヘモジデリン沈着 (中等度: 1 匹) がみられた。骨髄に造血亢進 (軽度: 3 匹)、脾臓に赤血球充満 (中等度: 2 匹、軽度: 1 匹)、髄外造血 (重度: 2 匹、中等度: 1 匹) 及びヘモジデリン沈着 (中等度: 3 匹) がみられた。胸腺に萎縮 (重度: 3 匹) が観察された。精巣に精原細胞壊死 (中等度: 2 匹、軽度: 1 匹) と精巣上体に精上皮系細胞残屑 (中等度: 1 匹、軽度: 2 匹) が観察された。前胃に糜爛 (中等度: 1 匹、軽度 1 匹) と過形成 (中等度: 1 匹、軽度 1 匹)、鼻腔に嗅上皮の萎縮 (軽度: 3 匹)、骨格筋の鉍質沈着 (軽度: 2 匹) 及び静脈の血栓 (軽度: 2 匹) がみられた。

5000 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大 (重度: 5 匹) と分裂像増加 (軽度: 5 匹) がみられた。脾臓に赤血球充満 (軽度: 5 匹)、髄外造血 (中等度: 5 匹)、ヘモジデリン沈着 (中等度: 5 匹) が観察された。鼻腔に嗅上皮の萎縮 (軽度: 5 匹) と前胃に過形成 (軽度: 1 匹) がみられた。

2500 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大 (重度: 5 匹) と分裂像増加 (軽度: 5 匹) がみられた。脾臓に赤血球充満 (軽度: 5 匹)、髄外造血 (中等度: 5 匹)、ヘモジデリン沈着 (中等度: 5 匹) が観察された。前胃に過形成 (中等度: 1 匹) がみられた。

1250 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大 (重度: 5 匹) がみられた。脾臓に赤血球充満 (軽度: 4 匹)、髄外造血 (中等度: 2 匹、軽度: 1 匹)、ヘモジデリン沈着 (軽度: 3 匹) が観察された。なお、脾臓にメラニン沈着のみられる例があったが、自然発生病変と判断した。

625 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大 (重度: 5 匹) が観察された。なお、脾臓にメラニン沈着のみられる例があったが、自然発生病変と判断した。

<雌>

10000 ppm 群 3 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大（重度：3 匹）、ヘモジデリン沈着（中等度：3 匹）が観察された。骨髄に造血亢進（軽度：3 匹）、脾臓に赤血球充満（軽度：3 匹）、髄外造血（重度：3 匹）、ヘモジデリン沈着（中等度：1 匹、軽度：2 匹）がみられた。胸腺に萎縮（重度：3 匹）が観察された。鼻腔に嗅腺の呼吸上皮化生（軽度：1 匹）と嗅上皮の萎縮（軽度：3 匹）、腎臓にヘモジデリン沈着（軽度：3 匹）、前胃に過形成（中等度：1 匹、軽度：1 匹）と糜爛（軽度：1 匹）、心臓に鈣質沈着（中等度：2 匹）、骨格筋に鈣質沈着（軽度：1 匹）、脳に出血（軽度：1 匹）、副腎に造血亢進（軽度：1 匹）が観察された。

5000 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大（重度：5 匹）と分裂像増加（軽度：4 匹）がみられた。骨髄に造血亢進（軽度：5 匹）、脾臓に赤血球充満（軽度：5 匹）、髄外造血（中等度：5 匹）、ヘモジデリン沈着（中等度：5 匹）が観察された。鼻腔に嗅上皮の萎縮（軽度：3 匹）、前胃に過形成（中等度：2 匹）と糜爛（軽度：1 匹）がみられた。

2500 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大（重度：5 匹）と分裂像増加（軽度：3 匹）がみられた。脾臓に赤血球充満（軽度：5 匹）、髄外造血（中等度：5 匹）、ヘモジデリン沈着（中等度：5 匹）が観察された。鼻腔に嗅腺の呼吸上皮化生（軽度：1 匹）、前胃に過形成（中等度：1 匹、軽度：1 匹）がみられた。

1250 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大（重度：5 匹）がみられた。脾臓に赤血球充満（軽度：5 匹）、髄外造血（中等度：5 匹）、ヘモジデリン沈着（軽度：5 匹）、前胃に過形成（軽度：2 匹）と糜爛（軽度：1 匹）が観察された。

625 ppm 群 5 匹では、肝臓に中心性肝細胞肥大（重度：1 匹、中等度：3 匹、軽度：1 匹）、脾臓に髄外造血（軽度：4 匹）が観察された。

IV 考察及びまとめ

σ クロロニトロベンゼンの Crj:BDF₁ マウスを用いた経口投与による 2 年間 (104 週間) のがん原性試験のための予備試験である 13 週間試験を実施するに当たり、その投与濃度を検索するために 2 週間試験を実施した。投与は σ クロロニトロベンゼンを各投与濃度に調製した混餌飼料の自由摂取で行った。被験物質投与群 5 群と対照群 1 群の計 6 群構成で雌雄とも各群 5 匹の動物を用いた。投与濃度は、雌雄とも 625 ppm、1250 ppm、2500 ppm、5000 ppm、10000 ppm (公比 2.0) とした。

(1) 用量-反応関係

10000 ppm 群では、雌雄ともに、2 匹ずつの死亡がみられた。動物の消耗状態と低栄養状態を反映する指標として、体重の顕著な減少、胸腺の重量低下と萎縮、血中グルコース濃度の減少等が観察された。これらの消耗状態と低栄養状態は、被験物質の忌避による摂餌量の著しい減少 (最終投与日で、対照群に比べて、雄 38%、雌 42%) に起因すると考察される。しかし、毒性影響も肝臓、血液/造血系、前胃、生殖器、鼻腔に認められ、特に、死亡動物では肝臓に中心性壊死がみられ、この肝臓の壊死が死亡の主因になったと推察される。また、投与終了時まで生存した動物にも、肝臓への影響として、中心性壊死、単細胞壊死、中心性水腫様変性、GPT の上昇と GOT の上昇傾向、LDH の上昇、総ビリルビンの増加等の肝臓への傷害性変化が認められた。また、肝臓における薬物代謝の亢進を示唆する (文献 7,8) 肝重量の増加と中心性肝細胞の肥大及び γ -GTP の上昇が観察された。さらに、総コレステロールとリン脂質の増加や総蛋白とアルブミンの増加にみられるように、肝代謝の変化が認められた。血液/造血系への影響として、赤血球数とヘマトクリット値の減少、MCV の増加 (雌のみ)、骨髄での造血亢進、脾臓での臓器重量の増加、髄外造血、赤血球充満は、被験物質によるメトヘモグロビンの生成 (下段の注を参照) による赤血球傷害 (貧血) と代償性造血の亢進を反映していると考えられる。また赤血球の崩壊によるヘモジデリン沈着が肝臓、脾臓、腎臓 (雌) にみられた。前胃の過形成と糜爛、精原細胞の壊死と精巣上体に精上皮系細胞残屑及び鼻腔の嗅上皮の萎縮は、それぞれ前胃、生殖器及び鼻腔への影響を示している。なお、心臓、舌及び筋肉に鉍質沈着が観察されており、これら臓器の筋組織に障害があった可能性が示唆された。

5000 ppm 群では、10000 ppm 群と同様な病変がみられたが、消耗性変化と低栄養状態を示す指標の変化は軽減された。肝臓への影響として、肝重量の増加、中心性肝細胞肥大と分裂像増加、GPT、GOT、 γ -GTP の上昇、総蛋白、アルブミン、総コレステロール及びリン脂質の増加が認められた。血液/造血系への影響は 10000 ppm 群とほぼ同じ病理組織学的、血液学的指標の変化が認められたが、それらの程度はより軽減された。また、嗅上皮の萎縮や前胃の過形成はみられたが、精巣と精巣上体への影響はみられなかった。

2500 ppm 群では、肝臓への影響として、中心性肝細胞肥大と分裂像増加、肝重量の増加、

総コレステロールとリン脂質の増加及び GPT の上昇がみられた。血液／造血系への影響として、赤血球数とヘマトクリット値の減少、脾臓に髄外造血、ヘモジデリン沈着、赤血球充満がみられた。また、前胃には少数例であるが過形成が認められた。

1250 ppm 群では、肝臓への影響として、肝重量増加と中心性肝細胞肥大がみられた。血液／造血系への影響として、赤血球数とヘマトクリット値の減少（雌のみ）、脾臓に髄外造血、ヘモジデリン沈着及び赤血球充満がみられた。また、前胃の過形成（雄のみ）が観察された。なお、血液生化学的指標に変化は認められなかった。

625 ppm 群では、肝臓に重量増加と中心性肝細胞肥大及び脾臓の髄外造血（雌）がみられた。血液学的指標と血液生化学的指標に変化は認められなかった。

黄色尿が、雄では 1250 ppm 以上の群に、雌では全投与群に投与 7 日目から観察された。

以上のように、 σ -クロロニトロベンゼンの混餌経口投与によって、忌避による低栄養状態と消耗性変化に加えて、肝臓、血液／造血系、前胃、生殖器、鼻腔への影響が認められた。忌避による低栄養状態と消耗性変化は主に 10000 ppm 群に、生殖器と鼻腔への影響は、10000 ppm と 5000 ppm の高投与濃度群にみられた。前胃への影響は 1250 ppm 以上の群でみられた。肝臓と血液／造血系への影響は最低投与濃度の 625 ppm 群でも観察された。

（注）マウスでは、採血量が少ないため、メトヘモグロビン濃度の測定は、本試験における血液学的検査での検査項目としては実施せず、本試験の余剰動物を用いてメトヘモグロビン濃度測定検討試験（試験番号：3086）を同時に実施した。その結果、メトヘモグロビン濃度の増加傾向（雄；対照群(n=2)：0.3%、2500 ppm 群(n=2)：1.0%、5000 ppm 群(n=3)：13.0%、雌；対照群(n=2)：0.3%、2500 ppm 群(n=2)：1.3%、5000 ppm 群(n=3)：13.3%）が認められた。従って、メトヘモグロビン濃度は投与濃度に対応して増加する傾向を示した。

(2) 無毒性量 (NOAEL) / 最小毒性量 (LOAEL)

上記の結果において、重度の肝細胞肥大が最低投与濃度の 625 ppm 群で観察されたことから、 σ -クロロニトロベンゼンの混餌経口投与による最小毒性量の求めるには、今回の設定投与濃度は高すぎたので、最小毒性量は求められなかった。

(3) 他の文献との比較

- ① 毒性： σ -クロロニトロベンゼンの急性及び亜急性毒性影響に関する実験中毒学的研究については、これまでに若干例報告されている。Travlos 等（文献 9）は、 σ -クロロニトロベンゼンを 1.1, 2.3, 4.5, 9, 18 mg/m³x 6 hrs/day x 5 days/wk で 13 週間吸入暴露した B6C3F1 マウスにおいて、メトヘモグロビン血症と関連する血液学的指標の変化及びヘモジデリン沈着等の病理組織学的所見の他に、肝臓、鼻腔、前胃等の病理組織学的病変を報告した。また、NTP の報告（文献 10）によれば、 σ -クロロニトロベンゼンを 2 週間及び 13 週間吸入暴露した B6C3F1 マウスでは再生性貧血と赤血球傷害に

関連する組織学的病変と呼吸上皮の過形成等が観察され、NOAEL は、マウスの病理組織学的病変をエンドポイントとして 4.5 ppm (29 mg/m³) と報告された。

- ② 代謝：2500 ppm 以上の群で、*o*-クロロニトロベンゼン投与開始 7 日目から、雌雄ともに黄色尿が観察された。*o*-クロロニトロベンゼンは、肝臓で 2-クロロアニリン、2-クロロアニリン-N-グルクロン酸、S-(2-ニトロフェニル)グルタチオンに代謝され、排泄されることが知られている（文献 11, 12）。黄色尿はこれらの代謝物に起因すると考えられる。
- ③ 貧血：本試験では、投与濃度に対応したメトヘモグロビン濃度の増加、血液学的指標値の変化及び骨髄での造血亢進、脾臓での髄外造血、赤血球充満、ヘモジデリン沈着が認められ、溶血性貧血と修復性の造血反応が示唆された。*o*-クロロニトロベンゼンのラット、マウスへの暴露によるメトヘモグロビン血症は、Travlos 等（文献 9）及び NTP 報告（文献 10）によって報告されており、本試験結果は彼らの結果を確認するものである。芳香族ニトロ化合物に暴露された労働者での、メトヘモグロビン血症は、メトヘモグロビン形成と赤血球ハイツ小体出現を特徴とし、20 %以上のメトヘモグロビン濃度で自覚症状がみられ、溶血による貧血をもたらすことが知られている（文献 13）。
- ④ 職業性暴露限界：*p*-クロロニトロベンゼンの職業性暴露限界値は、ACGIH によって 0.1 ppm (0.64 mg/m³)及び US.OSHA によって 1 mg/m³(PEL)と定められている（文献 14）。日本産業衛生学会は *p*-クロロニトロベンゼンの職業性暴露限界値として 0.1 ppm (0.64 mg/m³)を勧告している（文献 15）。しかし、*o*-クロロニトロベンゼンの職業性暴露限界値は現在のところ定められていないが、ドイツでは、メトヘモグロビン血症、変異原性試験結果の不一致、がん原性試験結果の不充分性等を考慮し、*o*-クロロニトロベンゼンを MAK 値リストの催腫瘍性(Category 3B)に分類している（文献 16）。

(4) 13 週間試験の濃度設定

2 週間試験の結果から、マウスにおける 13 週間試験における *o*-クロロニトロベンゼンの投与濃度を以下の通り決定した。1) 10000 ppm 群では雌雄ともに死亡がみられ、摂餌量と体重増加の抑制が強く、最高濃度は 10000 ppm より低い濃度に設定する必要がある。2) 5000ppm 群では肝臓と血液／造血系に対する影響は比較的強いものの、体重増加抑制は弱いことから 13 週間の投与に耐える可能性がある。従って、雌雄ともに、5000 ppm を最高投与濃度として設定し、NOAEL を検討するために公比を大きめに 4 とし、1250 ppm、313 ppm、78 ppm の濃度を設定し、さらに、高投与濃度域での用量—反応関係をより詳細に検討するために、2500 ppm を加えた。すなわち 13 週間混餌経口投与は 5000 ppm、2500 ppm、1250 ppm、313 ppm、78 ppm の 5 段階の濃度を投与濃度に設定した。

V 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる事項

血液学的検査におけるヘモグロビン濃度の測定は、総合血液学検査装置を用いて、シアンメトヘモグロビン法により実施した。投与群のヘモグロビン濃度測定時、試薬と血液を混合した反応液が混濁した。シアンメトヘモグロビン法による測定は原理が比色法であるため、測定値に正の誤差（高値）が生じた。この混濁の原因は、被験物質の影響で血液中の赤血球が異常赤血球に変化したためと考えられる。この影響は、2500 ppm 以上の群に強く認められた。また、ヘモグロビン濃度を計算式に用いる、演算項目である MCH、MCHC も同様に影響を受けている。従って、ヘモグロビン濃度、MCH 及び MCHC の測定値は信頼性のないものであり、結果から除外すべきである。

VI 文献

1. 化学工業日報社 (2003)
14303 の化学商品
pp.886 - 887, 化学工業日報社, 東京
2. McLafferty F.W. (1994)
Entry Number 42503
Wiley Registry of Mass Spectral Data, 6th edition,
John Wiley and Sons, Inc., New York, NY
3. 和光純薬工業 (株) 提供資料 (1999)
赤外吸収スペクトル
4. National Institute for Occupational Safety and Health (1997)
Accession number: CZ0875000, 1-Chloro-2-nitrobenzene
Registry of Toxic Effect of Chemical Substances.
NIOSH, Cincinnati, OH
5. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) (1995).
Guideline for Testing of Chemicals 407 for “Repeated Dose 28-day Oral Toxicity
Study in Rodents”, OECD, Paris
6. 阿部正信 (1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の
確立
薬理と治療, 14, 7285-7302
7. 薬物と肝臓 (1975)
編集：織田敏次、市田文弘、山中正己、pp. 4 – 11、中外医学社、東京
8. Popp, J.A. and Cattley, R.C.(1991)
Hepatobiliary System
In: Handbook of Toxicologic Pathology.
Eds. W.A. Haschek and C.G.Rousseaux.
pp. 279 – 295. Academic Press, New York, NY

9. Travlos, G.S., Mahler, J., Ragan, H.A., Chou, B.J. and Bucher, J.R. (1996).
Thirteen-week inhalation toxicity of 2- and 4-chloronitrobenzene in F344/N rats and B6C3F₁ mice.
Fundam. Appl. Pharmacol. 30, 75 – 92
10. National Toxicology Program (NTP) (1993)
NTP Technical Report on Toxicity Studies of 2-Chloronitrobenzene and 4-Chloronitrobenzene Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F₁ Mice
Toxicity Report Series. No. 33. NTP, Research Triangle Park, NC
11. Rickert, D. E. and Held S.D. (1990)
Metabolism of chloronitrobenzenes by isolate rat hepatocytes
Drug Metab. Dispos. 18, 5 – 9
12. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1996).
2-Chloronitrobenzene, 3-chloronitrobenzene and 4-chloronitrobenzene.
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
Vol 65, pp.263 – 296. IARC, Lyon
13. 石津澄子(1994)
芳香族ニトロ・アミノ化合物による中毒
現代労働衛生ハンドブック (増補改定第2版・本編)、三浦豊彦、他編、
pp. 855 – 860. (財) 労働科学研究所出版部、神奈川
14. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2002)
Guide to Occupational Exposure Values—2002
P28, ACGIH Cincinnati, OH
15. Japan Society for Occupational Health (2001).
Recommendation of Occupational Exposure Limits (2001 – 2002).
J Occup Health 43, 208 – 223

16. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1992)

o-Chloronitrobenzen

Critical Data for MAK Values and Classification of Carcinogens

Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in
Work Area (Chairman:D.Henschler).

vol. 4, pp107 – 114, VCH Verlag, Weinheim