

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.82

クロロベンゼン

Chlorobenzene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-93

CAS 登録番号：108-90-7

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

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	3
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.....	5
4.4 排出経路の推定.....	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
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.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	7
6. 環境中の生物への影響.....	7

6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	9
6.1.4 魚類に対する毒性.....	11
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	14
6.2 陸生生物に対する影響.....	14
6.2.1 微生物に対する毒性.....	14
6.2.2 植物に対する毒性.....	14
6.2.3 動物に対する毒性.....	15
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	16
7. ヒト健康への影響.....	16
7.1 生体内運命.....	16
7.2 疫学調査及び事例.....	23
7.3 実験動物に対する毒性.....	23
7.3.1 急性毒性.....	23
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	24
7.3.3 感作性.....	25
7.3.4 反復投与毒性.....	25
7.3.5 生殖・発生毒性.....	30
7.3.6 遺伝毒性.....	32
7.3.7 発がん性.....	34
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	36
文 献.....	38
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	51
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	51

1. 化学物質の同定情報

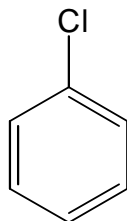
1.1 物質名 : クロロベンゼン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-31

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令番号 : 1-93

1.4 CAS登録番号 : 108-90-7

1.5 構造式



1.6 分子式 : C_6H_5Cl

1.7 分子量 : 112.56

2. 一般情報

2.1 別名

塩化フェニル、モノクロロベンゼン、ベンゼンクロリド、フェニルクロリド

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

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

消防法：危険物第四類第二石油類

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物引火性の物、第二種有機溶剤 (含有率が 5 質量%を超えるもの)、
名称等を表示すべき有害物 (含有率が 5 質量%を超えるもの)、名称等を
通知すべき有害物、管理濃度 10 ppm

海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融 点	: -45°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 131~132°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 27°C (密閉式)	(IPCS, 1998)
	29°C (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	: 590°C	(IPCS, 1998)
	593°C	(NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 1.3~11 vol % (空气中)	(IPCS, 1998)
	1.3~9.6 vol % (空气中)	(NFPA, 2002)
比 重	: 1.107 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 3.88 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	: 1.2 kPa (20°C)、2.0 kPa (30°C)、5.3 kPa (50°C)	(Verschuieren, 2001)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 2.84 (測定値)、2.64 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 112 (基準ピーク = 1.0)、77 (0.45)、114 (0.33)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 270 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性	: 水 : 500 mg/L (20°C)	(Verschuieren, 2001)
	クロロホルムなどの有機溶媒 : 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 315 Pa・m ³ /mol (3.11 × 10 ⁻³ atm・m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 4.68 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.214 ppm	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

クロロベンゼンの2001年度の製造・輸入量は10,000~100,000トンの範囲となっている(経済産業省, 2003)。

別途調査した1998~2002年の5年間における国内供給量の結果を表4-1に示す(製品評価技術基盤機構, 2004)。クロロベンゼンの市場から、製造会社の撤退が続いたため(化学工業日報, 2001, 2002)、国内供給量は経年的に減少傾向にある。

表 4-1 クロロベンゼンの国内供給量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内供給量	35,000	30,000	30,000	25,000	10,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

クロ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, 2004）。クロロベンゼンは、主にトリフェニルホスフィン（有機合成反応触媒）やフェニルシラン、チオフェノール（農・医薬中間体）等の合成原料として用いられており、またウレタン原料であるメチレンジフェニルジイソシアネート等の有機合成反応の溶剤や農薬補助剤、塗料・インキ、電子機器洗浄の溶剤としても用いられている。また、クロロベンゼンは *o*-, *p*-ニトロクロロベンゼン、2,4-ジニトロクロロベンゼンの合成原料としても用いられていたが、2001 年より *p*-ニトロクロロベンゼンが全量輸入になる（化学工業日報, 2003）など、クロロベンゼンの供給量の減少と共に市場が変化している（製品評価技術基盤機構, 2003,2004）。

表 4-2 クロロベンゼンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
合成原料	75
有機合成反応の溶剤	20
溶剤（塗料・インキ等）	5
合計	100

（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 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、クロロベンゼンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気に 420 トン、公共用水域へ 26 トン排出され、下水道へ 545 kg、廃棄物として 1,390 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 53 トン、非対象業種から 44 トンが推計され、家庭及び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、クロ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 クロ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⁾				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
化学工業	337	26	0	1	1,021	49	3	0	415	83
プラスチック 製品製造業	43	0	0	0	2	—	—	—	43	9
一般機械器具 製造業	31	0	0	0	366	0	0	0	31	6
その他の製造業	5	0	0	0	1	—	—	—	5	1
輸送用機械器具 製造業	4	0	0	0	<0.5	0	0	0	4	1
出版・印刷 ・同関連産業	—	—	—	—	—	1	<0.5	0	1	0
パルプ・紙・ 紙加工品製造業	0	0	0	0	0	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
なめし革・同製 品・毛皮製造業	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
高等教育機関	—	—	—	—	—	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
その他 ²⁾	<0.5	0	0	0	<0.5	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
合計 ³⁾	420	26	0	1	1,390	50	3	0	499	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。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

—: 届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のクロロベンゼンの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）から、クロロベンゼンの製造段階における排出量は、大気へ2トン排出され、水域、土壌には排出されていないと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。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クロロベンゼンの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階で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データから、クロロベンゼンは、非対象業種の事業者から農薬の補助剤として環境中へ44トンの排出量があると推計されている（経済産業省, 環境省, 2003b）。その際、経済産業省及び環境省による排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、用途及び物理化学的性状から大気へ44トン排出されると推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。また、家庭及び移動体からの排出について、クロロベンゼン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

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のクロロベンゼンの排出源として、埋立処分場での発生がある。国立環境研究所は、6 つの埋立処分場のガス抜き抗から 0.01~700 g/年程度のクロロベンゼンが大気へ排出するとしているが、他の発生源と比較して非常に少ないと結論づけている (国立環境研究所, 1999)。

4.4 排出経路の推定

クロロベンゼンは、大部分が合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、クロロベンゼンあるいはクロロベンゼンを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。埋立処分場からの排出については考慮しない。

クロ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 514 トン、水域へ 29 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、クロロベンゼンと OH ラジカルとの反応速度定数が 7.70×10^{-13} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。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 10~20 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、クロロベンゼンとオゾンとの反応速度定数が 5.00×10^{-21} cm³/分子/秒以下 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³ とした時の半減期は 6 年以上と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

クロ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

クロロベンゼンは 290 nm 以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される。光分解生成物はモノクロロビフェニルが確認されている (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

クロロベンゼンの蒸留水中での光分解半減期は 17.5 時間との報告がある。クロロベンゼンに

は加水分解を受けやすい化学結合はない (U.S. NLM:HSDB, 2003) ので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

クロロベンゼンは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた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 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 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 0%であり、難分解性と判定されている。なお、紫外線 (UV) 吸収スペクトル測定での分解率は 5%であった (通商産業省, 1976)。

一方、微生物源として家庭排水を用いた好氣的生分解性試験では、5 mg/L 及び 10 mg/L のクロロベンゼンが 7 日後にそれぞれ 89% 及び 30% 生分解され、さらに継代培養による馴化によって 100% 分解された (Tabak et al., 1981)。23°C で行った下水沈殿槽を模した好氣的生分解性試験では、3 mg/L のクロロベンゼンを 2 L/日の流量で粉ミルクを加えた人工下水とともに装置に 40 日間連続的に投入し、曝気させたところ、クロロベンゼンの 63% が生分解により除去され、29.9% が揮散し、0.2% が藻等へ吸着し、1.4% が水中に残留し、5.5% が流出したと報告されている (Davis et al., 1983a,b)。

消化汚泥を用いてメタン発酵条件で行った嫌氣的生分解性試験では、8.1~72 μ g/L のクロロベンゼンは、12 週間の試験期間では全く分解されなかった (Rittmann et al., 1980)。一方、嫌氣的メタン発酵条件で行った生物膜カラムを用いた試験では、クロロベンゼンの投入濃度が 22 μ g/L の場合には、カラムに 2 日間滞留させると 0~15% の除去が認められた (Bouwer, 1985)。また、都市下水と工業廃水が流入する下水処理施設の消化汚泥を用いて、30°C で行った嫌氣的生分解性試験では、初期濃度 78 mg/L のクロロベンゼンは、60 日間全く分解されなかったとの報告もある (Battersby and Wilson, 1989)。

以上から、クロロベンゼンは好氣的条件では低濃度の場合、馴化などの特定の条件が整った場合には生分解されるが、嫌氣的条件では生分解され難いと推定される。

5.2.3 下水処理による除去

クロロベンゼンの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのクロロベンゼンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 3.3 時間で、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4.3 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。クロロベンゼンの河川水中での半減期は 150 日で、底質中での半減期は 75 日との報告もある (Lee and Ryan, 1979)。クロロベンゼンは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 270 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質にはある程度吸着されると推定される。クロロベンゼンの水への溶解度は 500 mg/L (20°C) であり、蒸気圧は 1.2 kPa (20°C) と大きく、ヘンリー定数も 315 Pa \cdot m³/mol (25°C) と大きい (3 章参照)。したがって、クロロベンゼンは水環境から大気へ揮散され易いと推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中にクロロベンゼンが排出された場合は、主に揮散により除去さ

れ、生分解による除去はほとんどないと推定される。

5.4 生物濃縮性

クロロベンゼンは、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0.15 mg/L及び0.015 mg/Lにおける濃縮倍率はそれぞれ4.3~40及び3.9~23であり、濃縮性がない又は低いと判定されている(通商産業省, 1976)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

クロロベンゼンの微生物に対する毒性試験結果を表6-1に示す。

細菌では、シュードモナスの増殖阻害を指標とした16時間毒性閾値(EC₃)の17 mg/L、藍色細菌の増殖阻害を指標とした8日間毒性閾値(EC₃)の120 mg/Lであった(Bringmann and Kuhn, 1976, 1977a, 1978)。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(EC₅)の390 mg/L超(Bringmann, 1978)等が報告されている。

表 6-1 クロ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>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	17 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	120 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978
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	>390 (n)	Bringmann, 1978
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>196 (n)	Bringmann et al, 1980
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>390 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980

(n): 設定濃度

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)

6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

クロ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。

生長阻害試験は、クロロベンゼンの揮発性を考慮して閉鎖系で実施、又は測定濃度で結果を算出した試験を信頼性の高い試験結果として採用した。淡水緑藻のセレナストラムを用いた96時間EC₅₀が12.5 mg/L (Calamari et al., 1983; Galassi and Vighi, 1981) 及び224~232 mg/L (U.S. EPA, 1980)、海産珪藻のスケルトネマを用いた96時間EC₅₀が341 mg/L (U.S. EPA, 1980)であった。また、光合成阻害を指標としたクラミドモナスでの3時間EC₅₀が56.6 mg/L (Hutchinson et al., 1980)、アンキストロデスムスでの4時間EC₅₀が50 mg/L (Wong et al., 1984)であったとの報

告もある。

生長阻害に関する NOEC は、淡水種ではセテナストラム及びウキクサ、海水種ではスケルトネマで得られているが、いずれもクロロベンゼンの揮発性を考慮しておらず、信頼性は低い。

表 6-2 クロロベンゼンの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロロフィル a	232 (n)	U.S. EPA, 1980
			96 時間 EC ₅₀	生長阻害	224 (n)	
	止水閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	12.5 (n)	Calamari et al., 1983
			3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	33.0 (n)	
	止水	20	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	12.5 (m)	Galassi & Vighi, 1981
	ND	ND	24 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロロフィル	298	U.S. EPA, 1978
			48 時間 EC ₅₀		239	
			96 時間 EC ₅₀		210	
			96 時間 NOEC		<100	
			96 時間 EC ₅₀	光合成阻害	343 (n)	
ND	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	202 (n)	U.S. EPA, 1978	
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	>390 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	99.1 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Chlamydomonas angulosa</i> (緑藻、クラミドモナス)	止水閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	56.6 (n)	
<i>Ankistrodesmus falcatus</i> (緑藻、アンキストロデスムス)	止水閉鎖系	20	4 時間 EC ₅₀	光合成阻害	50 (n)	Wong et al., 1984
<i>Lemna gibba</i> (G-3) (単子葉植物、 ホウキクサ)	U.S. EPA	25± 0.7	7 日間 EC ₅₀ 7 日間 NOEC	生長阻害 葉状体数	581	Cowgill et al., 1991
	止水				294 (n)	
<i>Lemna minor</i> (7136) (単子葉植物、 コウキクサ)	U.S. EPA	25± 0.7	7 日間 EC ₅₀ 7 日間 NOEC	生長阻害 葉状体数	353	
	止水				294 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	341 (n)	U.S. EPA, 1980
			96 時間 EC ₅₀	光合成阻害	343 (n)	

生物種	試験方式	温度(°C)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
	止水	19.9-20.6	5日間 EC ₅₀	生長阻害	203	Cowgill et al., 1989
			5日間 NOEC		100	
	pH 7.7-9.0		5日間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	201	
			5日間 NOEC		100	
				(n)		

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

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)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

クロロベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性として、淡水では甲殻類のオオミジンコ、ネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*)及び昆虫類のユスリカ幼虫を用いた試験報告がある。このうちクロロベンゼンの揮発性を考慮して閉鎖あるいは密閉系で実施し、又は測定濃度で結果を算出した試験を信頼性の高い試験とすると、ミジンコ類に対する24~48時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は0.59~26.0 mg/L (Bobra et al., 1985; Calamari et al., 1983; Hermens et al., 1984; Rose et al., 1998)、48時間 LC₅₀ の範囲は5.8~86 mg/L (Abernathy et al., 1986; LeBlanc, 1980)であった。ユスリカ幼虫を用いた96~98時間 NOEC が0.72 mg/L とするデータもある (van der Zandt et al., 1994)。海産種ではミシッドシュリンプ及びコウライエビの急性毒性データがあり、そのうちコウライエビに対する96時間 LC₅₀ は1.72 mg/L であった (Yin and Lu, 1993)。

長期毒性としては、オオミジンコ及びネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) の繁殖試験報告があり、最小値はオオミジンコでの16日間 NOEC の0.32 mg/L であった (Hermens et al., 1984)。

表 6-3 クロ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 ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24時間 以内	止水 閉鎖系	22	72	6.7- 8.1	24時間 LC ₅₀ 48時間 LC ₅₀ 48時間 NOEL 致死	140 86 10 (n)	LeBlanc, 1980
	ND	AFNOR ¹⁾ 止水 密閉	ND	ND	ND	24時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.3 (m)	Calamari et al., 1983
	4-6日齢	止水 密閉	23± 2	ND	ND	48時間 LC ₅₀	5.8 (n)	Abernathy et al., 1986
	幼体 1.5 mm	止水 密閉	ND	ND	6-7	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.59 (n)	Bobra et al., 1985
	幼体	止水	19.8- 20.9	157	7.7- 9.9	24時間 LC ₅₀ 48時間 LC ₅₀	13.9- 14.2 10.7- 15.4 (n)	Gersich et al., 1986

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	生後 12 時間以内	止水 給餌	25± 2	160-180	8.2 ± 0.2	48 時間 LC ₅₀	31 (n)	Cowgill & Milazzo, 1991
	幼体	止水	20.2- 20.9	ND	8.00 - 8.60	48 時間 LC ₅₀	10.7- 15.4 (n)	Cowgill et al., 1985
			24.1- 24.8	ND	8.15 - 8.50	48 時間 LC ₅₀	8.60- 21.3 (n)	
	生後 48 時間 以内	止水	20- 22	70	7.6- 7.7	24 時間 LC ₅₀	310 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
	ND	ND	ND	ND	7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	16 (m)	Bazin et al., 1987
	生後 48 時間 以内	NEN ²⁾ 止水 密閉	22± 1	約 100	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	26.0 (m)	Hermens et al., 1984
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコセ ミシソコ属の一 種)	生後 48 時間 以内	U.S. EPA 止水 密閉 助剤 ³⁾	25	65.2	7.7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.3 (m)	Rose et al., 1998
	生後 24 時間 以内	止水	25	45.5	7.6	24 時間 LC ₅₀	7.6 (m)	Marchini et al., 1993
	幼体	止水	20.4- 20.9	ND	8.05 - 8.66	48 時間 LC ₅₀	7.9- 11.4	Cowgill et al., 1985
			24.1- 24.7		8.20 - 8.58		10.4- 11.8 (n)	
	生後 12 時間 以内	止水 給餌	25± 2	90-110	8.2 ± 0.2	48 時間 LC ₅₀	47 (n)	Cowgill & Milazzo, 1991
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	4 齢幼虫	半止水	19	150	8	96-98 時間 NOEC	0.72 (n)	van der Zandt et al., 1994
急性毒性 海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッド シュリンプ ⁴⁾)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	16.4 (n)	U.S. EPA, 1978
<i>Penaeus chinensis</i> (甲殻類、コウライ エビ ⁵⁾)	ND	ND	23- 27	ND	7.53 - 8.95	96 時間 LC ₅₀	1.72 (n)	Yin & Lu, 1993
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミシソコ)	生後 24 時間 以内	NEN ²⁾ 半 止水	19± 1	約 100	ND	16 日間 LC ₅₀	4.0	Hermens et al., 1984
						16 日間 NOEC 致死	1.0	
						16 日間 EC ₅₀ 16 日間 NOEC 繁殖	1.1 0.32 (m)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	生後 約 12 時 間	半止水 密閉	20	ND	ND	14 日間 EC ₅₀ 繁殖	2.5 (m)	Calamari, et al.,1983
	生後 12 時間 以内	半止水	25± 2	160-180	8.2 ± 0.2	10 日間 LC ₅₀ 9-11 日間 EC ₅₀ 9-11 日間 NOEC 繁殖	16 15 6.5 (n)	Cowgill & Milazzo, 1991
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネセ ミシソコ属の一 種)	生後 12 時間 以内	半止水	25± 2	90-110	8.2 ± 0.2	7 日間 LC ₅₀ 7-10 日間 EC ₅₀ 7-10 日間 NOEC 繁殖	24 14 12 (n)	

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、

密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) フランス規格協会 (Association francaise de normalization) テストガイドライン、2) オランダ規格協会 (Netherlands Normalistie Institut) テストガイドライン、3) アセトン

6.1.4 魚類に対する毒性

クロロベンゼンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

閉鎖系、流水・半止水条件で実施した試験結果、あるいは測定濃度で表示された信頼できる試験結果として、淡水魚のニジマス、ブルーギル及びファットヘッドミノーを用いた 96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 4.7 mg/L (Dalich et al., 1982)、7.4 mg/L (Bailey et al., 1985) 及び 7.7 mg/L (Marchini et al., 1993) であった。海水魚ではシープスヘッドミノーを用いた 96 時間 LC₅₀ は 6.2mg/L (Heitmuller et al., 1981) であったが、この試験ではクロロベンゼンの揮発性が考慮されていない。

長期毒性の試験データとして受精卵を用いた初期生活段階毒性試験の報告があり、ゼブラフィッシュでは致死、ふ化及び成長を指標とした28日間NOECは4.8 mg/L (van Leeuwen et al., 1990)、ニジマスでは27日間 (受精卵からふ化4日目まで) LC₅₀を0.11 mg/L (Black and Birge, 1982) とする報告がある。なお、この報告 (Black and Birge, 1982) ではLC₁₀を0.0361 mg/Lとしているが、LC₁₀付近の試験濃度区では他の区と比較して濃度公比が大きく、精度が低いと判断した。また、同様な受精卵からふ化4日目までの初期生活段階毒性試験でキンギョでの8日間LC₅₀が0.88～1.04 mg/L及びオオクチバスでの7.5日間LC₅₀が0.05～0.06 mg/Lという報告がある (Birge et al., 1979)。

表 6-4 クロ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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献			
急性毒性 淡水											
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水 閉鎖系	15	320	7.4	48 時間 LC ₅₀	4.1 (m)	Calamari, et al., 1983			
	ND	流水	15	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	4.7 (m)	Dalich et al., 1982			
	4.6-6.4 cm 1.2-3.8 g	流水	14.1- 16.5	ND	7.60 - 8.19	96 時間 LC ₅₀	7.46 (m)	Hodson et al., 1984			
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	稚魚 0.32- 1.2 g	止水	21-23	32-48	6.7- 7.8	24 時間 LC ₅₀	17	Buccafusco et al., 1981			
		助剤 ¹⁾				96 時間 LC ₅₀	16 (n)				
	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	24 時間 LC ₅₀	24	Pickering & Henderson, 1966			
						48 時間 LC ₅₀	24				
						96 時間 LC ₅₀	24 (n)				
	稚魚 3.65 cm 0.90 g	止水	22±1	31.2	6-9	24 時間 LC ₅₀	4.5	Bailey et al., 1985			
						48 時間 LC ₅₀	4.5				
						72 時間 LC ₅₀	4.5				
						96 時間 LC ₅₀	4.5 (m)				
		流水			6-8	24 時間 LC ₅₀	8.0				
48 時間 LC ₅₀						7.7					
72 時間 LC ₅₀						7.4					
96 時間 LC ₅₀						7.4 (m)					
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	止水 閉鎖系	23	320	7.4	48 時間 LC ₅₀	10.5 (m)	Calamari et al., 1983			
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	6 か月齢 1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	24 時間 LC ₅₀	45.53	Pickering & Henderson, 1966			
						48 時間 LC ₅₀	45.53				
						96 時間 LC ₅₀	45.53 (n)				
ND	ND	ND	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	5.63 (n)	Benoit-Guyod et al., 1984				
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	31 日齢 1.78 cm 0.083 g	流水	25.7	43.8	7.5	96 時間 LC ₅₀	16.9 (m)	Geiger et al., 1990			
						3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	24 時間 LC ₅₀
	48 時間 LC ₅₀	29.12									
	96 時間 LC ₅₀	29.12 (n)									
	25	20	7.5	24 時間 LC ₅₀	33.93						
	48 時間 LC ₅₀	33.93									
	96 時間 LC ₅₀	33.93 (n)									
	25	360	8.2	24 時間 LC ₅₀	39.19						
				48 時間 LC ₅₀	34.98						
				96 時間 LC ₅₀	33.93 (n)						

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	ふ化後 24 時間以内 の仔魚	流水	25	45.5	7.6	96 時間 LC ₅₀	7.7 (m)	Marchini et al., 1993
	稚魚 10-15 日 齢 9.5 mm 11.6 mg	止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	22.3 (n)	Mayes et al., 1983
	稚魚 30-35 日 齢 14.9 mm 76.8 mg	止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	35.4 (n)	Mayes et al., 1983
	未成魚 65-94 日 齢 28 mm 391 mg	止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	22.2 (n)	Mayes et al., 1983
<i>Carssius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	24 時間 LC ₅₀	73.03	Pickering & Henderson, 1966
						48 時間 LC ₅₀	56.00	
						96 時間 LC ₅₀	51.62 (n)	
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーブ スヘット ミ ー)	14-28 日齢 8-15 mm	U.S. EPA 止水	25-31	塩分濃度: 10-31	ND	24 時間 LC ₅₀	>20	Heitmuller et al., 1981
						48 時間 LC ₅₀	8.9	
						96 時間 LC ₅₀	6.2 (n)	
<i>Platichthys flesus</i> (ヌマガレイ類、カ レイ科)	56.2 g	半止水 閉鎖系 通気 助剤 ³⁾	6	塩分濃度: 5‰	ND	96 時間 LC ₅₀	6.6 (a, n)	Furay & Smith, 1995
<i>Solea solea</i> (ヨーロッパ ソール、 ササウシタ科)	45.0 g	半止水 閉鎖系 通気 助剤 ³⁾	6	塩分濃度: 22‰	ND	96 時間 LC ₅₀	5.8 (a, n)	
長期毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (セブテラフツシュ)	受精卵	半止水	24±2	210	7.4- 8.4	28 日間 LC ₅₀ 28 日間 LOEC 28 日間 NOEC 致死、ふ化、成長	10.3 8.5 4.8 (m)	van Leeuwen et al., 1990
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	14.3± 0.2	103.6±1.2	7.8± 0.02	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目)	0.11	Black & Birge, 1982
						27 日間 LC ₅₀ 27 日間 LC ₁₀ (ふ化 4 日目)	0.11 0.0361 (m)	
<i>Carssius auratus</i> (キンギョ)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	51.2	7.6	4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目)	3.48	Birge et al., 1979
						8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	0.88 (m)	
						4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目)	2.37	
				203.4				

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
						8日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	1.04 (m)	
<i>Micropterus salmoides</i> (オクチバス)	産卵後 1-2時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	51.2	7.6	3.5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目)	0.34	Birge et al., 1979
						7.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	0.05	
				203.4		3.5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目)	0.39	
				7.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)		0.06 (m)		

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度、

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) 種類未確認、2) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、3) アセトン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

クロロベンゼンのその他水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

両生類ヒョウガエルの受精卵期に5日間暴露した実験で、ふ化0日目の LC₅₀は 1.53 mg/L、ふ化4日目の LC₅₀は 1.20 mg/L であり、ノースウェスタンサンショウウオの受精卵からふ化後まで暴露した実験で、ふ化0日目の LC₅₀は 1.65 mg/L、ふ化9.5日目の LC₅₀は 1.15 mg/L であった (Black and Birge, 1982)。

表 6-5 クロロベンゼンのその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	暴露 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウガエル、 アカガエル科)	受精後 30分以内 の卵	流水 閉鎖系	20.2± 0.5	98.8±0.7	7.8± 0.02	5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目)	1.53	Black & Birge, 1982
						9日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	1.20 (m)	
<i>Arabystoma gracile</i> (ノースウェスタンサン ショウウオ)	受精後 30分以内 の卵	流水 閉鎖系	20.2± 0.5	98.8±0.7	7.8± 0.02	5.5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目)	1.65	Black & Birge, 1982
						9.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	1.15 (m)	

(m): 測定濃度、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

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではクロロベンゼンの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

クロロベンゼンの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

レタスを用い、土壌処理又は水耕液への添加による生長又は枯死(致死)を観察した試験で、生長を指標にした NOEC は土壌処理の場合 1 mg/kg 乾土 (7日間)、水耕液処理の場合 3.2 mg/mL (16日間) 等の報告 (Adema et al., 2001 ; Hulzebos et al., 1993) がみられた。

表 6-6 クロロベンゼンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度	文献
<i>Lactuca sativa L</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験: 土壌 (粘土 12%、有機 成分 1.4%、 pH7.5、湿度 25- 30%)への添加	7 日間 EC ₅₀	生長	(mg/kg 乾土) >1000	Adema & Henzen, 2001; Hulzebos et al., 1993
		7 日間 NOEC		1	
		14 日間 EC ₅₀	生長	>1000	
		14 日間 NOEC		3.2	
		14 日間 NOEC	枯死	≥1 (n)	
		水耕栽培: 水耕 液への添加 試験水耕液交換 頻度: 3 回/週	16 日間 EC ₅₀	生長	
	16 日間 NOEC			3.2	
	16 日間 EC ₅₀		生長	14	
		16 日間 NOEC		3.2	
	16 日間 NOEC	枯死	100 (n)		

(n): 設定濃度

6.2.3 動物に対する毒性

クロロベンゼンの陸生動物に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

シマミミズを用いたろ紙接触試験では 48 時間 LC₅₀ が 0.029 mg/cm² であった (Neuhauser et al., 1985)。シマミミズ属の一種 (*Eisenia andrei*) 及びオーシュウツリミミズ属の一種 (*Lumbricus rubellus*) を用いた異なる土壌での試験報告があり、野外から採取した土壌を用いた試験での 2 週間 LC₅₀ はそれぞれ 240 mg/kg 乾土、547 mg/kg 乾土であった (van Gestel et al., 1991)。

表 6-7 クロロベンゼンの陸生動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Eisenia fetida</i> (シマミミズ)	ろ紙接触試験	48 時間 LC ₅₀	0.029 mg/cm ² (n)	Neuhauser et al., 1985
<i>Eisenia andrei</i> (シマミミズ属の一種)	野外採取土壌 pH 4.8	2 週間 LC ₅₀	240 mg/kg 乾土 (n)	van Gestel et al., 1991
	人工土壌 (OECD) pH 5.9		446 mg/kg 乾土 (n)	
<i>Lumbricus rubellus</i> (オーシュウツリミミズ属 の一種)	野外採取土壌 pH 4.8	2 週間 LC ₅₀	547 mg/kg 乾土 (n)	
	人工土壌 (OECD) pH 5.9		1,107 mg/kg 乾土 (n)	

(n): 設定濃度

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

クロロベンゼンの環境中の生物に対する毒性影響については、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。

微生物については、シュードモナスの増殖阻害を指標にした 16 時間毒性閾値 (EC₃) が 17 mg/L であった。

藻類に対する生長阻害試験では、藻類に対する急性毒性値には 10 倍程度の差が認められるが、最小の急性毒性値 (淡水緑藻のセレナストラムを用いた 96 時間 EC₅₀、12.5mg/L) で評価すると、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性として得られた生長阻害に関する NOEC はいずれもクロロベンゼンの揮発性を考慮しておらず、信頼性は低い。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、揮発性を考慮した甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 0.59 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の試験データとして、ミジンコ類の繁殖試験報告があり、最小値はオオミジンコでの 16 日間 NOEC が 0.32 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性は、ニジマスを用いた 96 時間 LC₅₀ が 4.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の試験データとして、初期生活段階毒性試験報告があり、受精卵からふ化 4 日目まで暴露した試験でのニジマスに対する 27 日間 LC₅₀ は 0.11 mg/L、キンギョに対する 8 日間 LC₅₀ が 0.88~1.04 mg/L 及びオオクチバスに対する 7.5 日間 LC₅₀ が 0.05~0.06 mg/L であった。

両生類 (ヒョウガエル) の受精卵に 5 日間暴露しふ化当日の LC₅₀ が 1.53 mg/L、ふ化 4 日目の LC₅₀ が 1.20 mg/L とした報告がある。

陸生生物では、レタスの栽培土壌への処理又は水耕液への処理による生長を指標にした NOEC は、7 日間の土壌処理で 1 mg/kg 乾土、16 日間の水耕液処理で 3.2 mg/mL、シマミミズを用いたろ紙接触試験での 48 時間 LC₅₀ は 0.029 mg/cm² であった。

以上から、クロロベンゼンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、甲殻類では 0.32 mg/L、魚類では 0.05 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、魚類であるオオクチバスの受精卵からふ化 4 日目までの 7.5 日間 LC₅₀ の 0.05 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

クロロベンゼンの生体内運命の試験結果を表 7-1 に、代謝経路を図 7-1 に示す。

a. 吸収

クロロベンゼンは主に消化管 (Ogata and Shimada, 1983 ; Smith et al., 1972) 及び呼吸器 (Ogata and Shimada, 1983; Sullivan et al., 1983) から吸収される。ラットに高用量の経皮投与を行った場合に僅かに毒性症状が認められる程度 (Kinkead and Leahy, 1987; Oettel et al., 1936) であることから、経皮吸収性は低いと考えられる。

b. 分布

実験動物においては、吸収されたクロロベンゼンは主として脂肪組織に、一部は肝臓やその他の臓器に蓄積される。クロロベンゼンは親油性物質のため、生体内での分布はそれぞれの器官における脂質の分布状態に依存する(Shimada 1988 ; Sullivan et al., 1983,1985)。

クロロベンゼンはシトクロム P-450 系を介してエポキシド類(クロロベンゼン 3,4-エポキシド及びクロロベンゼン 2,3-エポキシド) を生成し、これらのエポキシド類は核酸との結合性が高い。また、これらのエポキシド類は肝臓 (Brodie et al., 1971; Grilli et al., 1985 ; Jergil et al., 1982 ; Prodi et al., 1986; Reid and Krishna, 1973; Reid et al., 1973a; Tunek et al., 1979) 及び肺 (Grilli et al., 1985 ; Prodi et al., 1986) でタンパクと非特異的に共有結合することが *in vivo* 及び *in vitro* 実験で認められ、肝臓・肺で DNA・RNA とクロロベンゼンとの結合が確認された (Grilli et al., 1985 ; Prodi et al., 1986)

クロロベンゼンは肝臓、肺以外にも腎臓皮質、副腎皮質等のシトクロム P450 系酵素が存在する他の器官において、クロロベンゼンの反応性代謝物 (エポキシド) が結合することが確認され、そこで代謝されると考えられている (Brandt and Brittebo, 1983 ; Brittebo and Brandt, 1984 ; Dalich and Larson, 1985 ; Grilli et al., 1985 ; Jergil et al., 1982 ; Prodi et al., 1986 ; Reid, 1973 ; Reid and Krishna, 1973 ; Reid et al., 1973b ; Selander et al., 1975 ; Tunek et al., 1979)、これらの器官は反復投与による毒性の標的器官である (7.3.4 反復投与毒性 参照)。

c. 代謝・排泄

Bauman は 1983 年に、クロロベンゼンの代謝物として、イヌの尿からクロロフェニルメルカプツール酸を検出し、同定した。

クロロベンゼンを各種動物 (ヒト、アカゲザル、カプチンモンキー、ラット、マウス、モルモット、イヌ、ウサギ、ネコ、スナネズミ、ハリネズミ) に経口、吸入、皮下又は腹腔内投与した結果、以下に示す 1)~10)の代謝物が尿中から検出されている (Azouz et al., 1953 ; Baumann, 1883; Gessner and Smith, 1960; Hele, 1924 ; Jaffe, 1879 ; Jerina et al., 1967 ; Knight and Young, 1958 ; Nishimura, 1929 ; Ogata and Shimada, 1983 ; Shimada, 1981 ; Smith et al., 1950 ; Smith et al., 1972 ; Spencer and Williams, 1950a,b ; Sullivan et al., 1983,1985 ; Yoshida and Hara, 1985b ; Yoshida et al., 1986)。

1) 4-クロロフェニルメルカプツール酸、 2) 4-クロロカテコール及び 4-クロロフェノールとそのグルクロン酸又は硫酸抱合体、 3) 2-及び 3-クロロフェノールとそのグルクロン酸又は硫酸抱合体(いずれも少量)、 4) クロロカテコール類、 5) 2-クロロキノール、 6) モノフェノール類、 7) 2-及び 3-クロロフェニルメルカプツール酸、 8) キノール、 9) 3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロキシクロロベンゼン類、 10) クロロフェニルスルフィド類。

クロロベンゼンの代謝での第一の過程は、摂取経路、動物種、*in vivo*・*in vitro* 系にかかわらず、シトクロム P450 系により酸化 (Brandt and Brittebo, 1983; Brittebo and Brandt, 1984) されてクロロベンゼン-3,4-エポキシド (Brodie et al., 1971; Kerger et al., 1988; Selander et al., 1975; Smith et al., 1972)、及び少量のクロロベンゼン-2,3-エポキシド (Lau and Zannoni, 1979; Selander et al., 1975) 及び 3-クロロフェノール (Selander et al., 1975) が生成される。

次の過程は毒性発現に関係するエポキシド類がグルタチオン転移酵素により水溶性のメルカプツール酸誘導体に酵素的変換され尿中に排泄される過程 (Brodie et al., 1971; Chadwick et al., 1984; Zampaglione et al., 1973)及びエポキシド加水酵素により 3,4 ジヒドロ-ジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類に変換される (Billings, 1985; Chadwick et al., 1984; Oesch et al., 1973) 過程である。

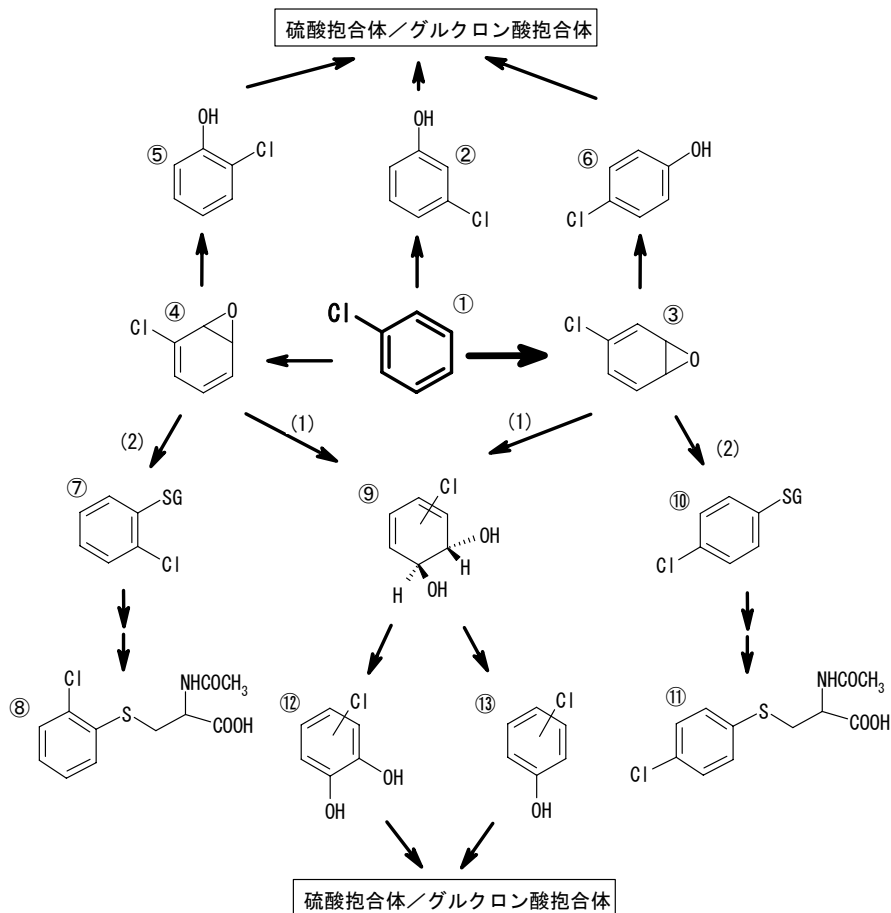


図 7-1 クロロベンゼンの代謝 (GDCh BUA, 1990, 改変)

- | | |
|--------------------------|---------------------------------|
| ①: クロロベンゼン | ⑨: 3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロキシ-クロロベンゼン類 |
| ②: 3-クロロフェノール | ⑩: 4-クロロフェニル-グルタチオン(抱合体) |
| ③: クロロベンゼン-3,4-エポキシド | ⑪: 4-クロロフェニル-メルカプツール酸 |
| ④: クロロベンゼン-2,3-エポキシド | ⑫: クロロカテコール類 |
| ⑤: 2-クロロフェノール | ⑬: クロロフェノール類 |
| ⑥: 4-クロロフェノール | (1): 5-エポキシド加水酵素 |
| ⑦: 2-クロロフェニル-グルタチオン(抱合体) | (2): グルタチオン転移酵素 |
| ⑧: 2-クロロフェニル-メルカプツール酸 | |

酵素の関与なしにエポキシドから分子内再配列 (Selander et al., 1975) により、クロロフェノール類が生成される。クロロフェノール類とクロロカテコール類の大部分は水溶性の高いグルクロン酸又は硫酸抱合体となり、尿中に排泄され (Spencer and Williams, 1950a,b)、低水溶性代謝物のクロロフェノール類とクロロカテコール類も一部は尿中に排泄される (Spencer and Williams, 1950a)。

クロロベンゼンをウサギに経口投与した実験で主に代謝物の形で尿中に、少量が糞中に排泄された。また、未変化のクロロベンゼンとして呼気中に排泄された (Smith et al., 1972)。

各種動物の投与 24 時間後に尿中に排泄される代謝物の割合を表 7-2 に示す。ヒト、モルモット、ウサギでは 4-クロロフェニルメルカプツール酸の比率が他の動物種 (ラット・マウス等) に比べ低い等種差がみられている (Ogata and Shimada, 1983; Williams et al., 1975)。

ラットに ^{14}C クロロベンゼン 100、400、700 ppm (469、1,871、3,275 mg/m^3) を 8 時間/日で 1 回又は 5 日間 (5 回) 吸入暴露した実験で、用量に依存した放射能濃度の増加が測定したすべての組織 (血液、肝臓、腎臓、肺、精巣上体周囲の脂肪組織) でみられ、脂肪組織では 400ppm 以上で急激に増加し、その多くは未変化のクロロベンゼンであると推定された。さらに 400ppm 以上で尿中への排泄割合は未変化体のまま排泄され、メルカプツール酸の排泄割合は減少した。これは 400 ppm 以上で代謝が飽和したことを示唆している (Sullivan et al., 1983,1985)。

ラットに 8 時間、単回吸入暴露したクロロベンゼンの呼気からの初期相消失半減期は暴露濃度 100~400 ppm では大差はなく 0.8~1.1 時間であったが、700 ppm では 3.7 時間であった。反復投与又は大量投与では、単回暴露に比べ未変化クロロベンゼンの呼気中への排泄割合は増加し、尿中に排泄されたメルカプツール酸抱合体、4-クロロフェノール、4-クロロフェノール硫酸抱合体、4-クロロフェノールグルクロン酸抱合体の割合は減少した (Chadwick et al., 1984 ; Sullivan et al., 1983,1985)。これらは反復投与又は大量投与ではクロロベンゼンの代謝が飽和することを示している。

表 7-1 クロロベンゼンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
マウス 4 匹/暴露	吸入暴露 1 時間 100ppm は 3 時間暴露も 行う	100、300、500ppm (469、1,407、2,345 mg/m^3)	500ppm: 1 時間後器官濃度の順位: 腹腔脂肪組織>肝臓>腎臓>血液>心臓>脳、臓器内半減期: 腹腔脂肪組織>脳>肝臓>脾臓>腎臓、血液 クロロベンゼンは親油性物質のため、生体内分布は各器官の脂質の分布状態に依存	Shimada, 1988
ウサギ 4 匹	経口投与	[U- ^{14}C] クロロベンゼン(純度 99%) 0.5g/2 回/日 4 日間	クロロベンゼンは主に消化管から吸収される。 シトクロム P-450 系を介して酸化されクロロベンゼン-3,4-エポキシド、及び少量のクロロベンゼン-2,3-エポキシドが生成 尿中から以下の代謝物を検出(尿中放射能比率(%)) 3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロキシ クロロベンゼン類 0.6 モノフェノール類 2.8 ジフェノール類 4.17 メルカプツール酸類 23.8 硫酸抱合体 33.9 グルクロン酸抱合体 33.6 代謝物として主に尿中、少量は糞中に排泄。未変化のクロロベンゼンとしては主に呼気中に排泄	Smith et al., 1972

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄 15 匹/群	吸入暴露 暴露期間 最長 5 日間 8 時間/日	[U- ¹⁴ C]クロロベン ゼン 100、400、700 ppm (469、1,871、3,275 mg/m ³)	クロロベンゼンは代謝され、主に尿中 排泄、少量は糞中に排泄。未変化の クロロベンゼンとして主に呼気中に 排泄 クロロベンゼンの呼気中消失半減期 急速相: 100~400 ppm 0.8~1.1 時間 (大差なし)、700 ppm 3.7 時間。 緩速相: 100 ppm 9 時間、700 ppm 6 時間 反復投与又は大量投与、未代謝クロ ロベンゼンの肺経由の排泄増加、メル カプツール酸抱合体の尿中への排泄 割合 4-クロロフェノール、4-クロ ロフェノール硫酸抱合体 4-クロロフェ ノールグルクロン酸抱合体と共に減 少(いずれも単回投与に比べ) 用量依存性の [¹⁴ C]放射能増加(測定全 組織(血液、肝臓、腎臓、肺、精巣 上体脂肪組織))、脂肪組織では 400ppm 以上の用量で割合は急増、増 加は代謝物よりも高親油性の未代謝 クロロベンゼンと推定 400ppm 以上 (8 時間暴露) で代謝に飽 和が生じたものと推定 反復暴露では単回に比し代謝は亢進	Sullivan et al., 1983
ラット	吸入暴露 1 日/4 日/5 日間 8 時間/日	[U- ¹⁴ C]クロロベン ゼン 100、400、700 ppm (469、1,871、3,275 mg/m ³)	クロロベンゼンは親油性物質のため、 生体内への分布は各器官の脂質の分 布状態に依存 尿中からメルカプツール酸を検出 反復投与又は大量投与で、未代謝での 肺経由の排泄は増加 尿中排泄のメルカプツール酸抱合体の 比率は減少 全検査器官で、用量に依存した [¹⁴ C]放 射能の増加 脂肪組織では 400ppm 以上 で他の組織に比べ不均衡な割合で増加 (この放射能は、代謝物よりも親油性が 強い未代謝のクロロベンゼンと推定)、 同時に未変化体の排泄、尿中メルカプ ツール酸比率は減少した。これらから 400ppm 以上で代謝の飽和を示唆 反復投与では単回投与より代謝の亢進 が生じたが、その他は単回暴露との 差なし	Sullivan et al., 1985
マウス BALB/c 雄 ラット Wistar 雄	腹腔内投与	[U- ¹⁴ C]クロロベン ゼン(純度:>98%) 0.714 mg/kg	シトクロム P-450 (混合機能オキシゲ ナーゼ) 系によりクロロベンゼン -3,4-エポキシド及びクロロベンゼン -2,3-エポキシドを生成し、これらは 核酸との結合性を示す これらエポキシド類は肝臓・肺のタン パク質との非特異的共有結合が <i>in</i> <i>vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 実験で確認 これらの器官で DNA・RNA と少量の クロロベンゼンの結合を確認 <i>in vivo</i> では肝臓、副腎皮質、気管上皮 細胞に反応性代謝物が結合	Grilli et al., 1985 ; Prodi et al., 1986

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄	単回腹腔内 投与 24 時間尿中 放射能/投与 放射能測定	[¹⁴ C]クロロベンゼ ン 255、552、1,103、 1,655 mg/kg	24 時間尿中放射能排泄比率:用量依存的に減少(低用量:59%、高用量:19%) (未変化体を含む尿中代謝物の比率が示されていないため代謝の飽和の有無は評価できない)	Dalich & Larson, 1985
ラット Long-Evans 肝マイクロソ ーム	<i>in vitro</i> 実験 詳細不明	詳細不明	シトクロム P-450 系による酸化でクロロベンゼン 3,4-エポキシド及び少量のクロロベンゼン 2,3-エポキシド及び3-クロロフェノールを生成 分子内再配列(非酵素的反応)により、エポキシドからクロロフェノール類を生成 <i>in vivo</i> で肝臓、副腎皮質、気管上皮細胞に反応性代謝物(エポキシド)が結合	Selander et al., 1975
ラット 雌 SD 5 匹/群 (総数 30 匹)	経口投与 投与間隔: 7 日/週 投与日数: 8 日	¹⁴ C クロロベンゼン (純度 96%) 300 mg/kg/日	グルタチオン転移酵素でエポキシドはメルカプツール酸誘導体(水溶性)に代謝され尿中に排泄 エポキシド加水酵素によりジヒドロジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類へ代謝 反復投与又は大量投与は、未代謝クロロベンゼンの肺経由の排泄が増加 メルカプツール酸抱合体の尿中排泄比率(対総投与放射能)減少(4-クロロフェノール、4-クロロフェノール硫酸抱合体、4-クロロフェノールグルクロン酸抱合体も減少)	Chadwick et al., 1984
ラット SD 雄 2 匹	腹腔内投与	[U- ¹⁴ C]クロロベン ゼン 1,126 mg/kg	エポキシド加水酵素によりジヒドロジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類に代謝	Oesch et al., 1973
ウサギ	ND	ND	大部分のクロロフェノール類とクロロカテコール類はグルクロン酸又は硫酸抱合体(水溶性)として尿中に排泄 クロロフェノール類とクロロカテコール類も僅かに水溶性を示し、一部尿中に排泄	Spencer & Williams, 1950a
ウサギ チンチラ	経口投与 (強制)	150 mg/kg	クロロフェノール類/クロロカテコール類の大部分は水溶性抱合体(グルクロン酸/硫酸抱合/メルカプツール酸結合)になり、尿中に排泄 尿中から代謝物の抱合体を検出 グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、メルカプツール酸結合物の投与量に対する排泄比率 25 : 27 : 20	Spencer & Williams, 1950b
ラット Wistar	経口	33.8 mg/kg	ヒト、ラットへの経口で尿中に <i>p</i> -クロロフェニル-メルカプツール酸(MA)、4-クロロカテコール(CC)を検出	Ogata & Shimada, 1983
ヒト ボランティア アー、男		33.8 mg/kg/回 3 回	経口投与での排泄比率(MA/CC): ラット:2.85、ヒト:0.002 ラットとヒトで代謝に種差あり	

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
マウス C57B1 2-6 匹/	静脈内投与 腹腔内投与 摘出臓器 (鼻粘膜、 肺・肝臓)	[U- ¹⁴ C]クロロベン ゼン(純度 98%) 1.2 mg/kg (i.v.) 1.7 mg/kg (i.p.)	代謝の第一段階は、吸収経路、動物、 <i>in vitro</i> 系にかかわらず、シトクロム P450 系により高反応性のクロロベン ゼン-3,4-エポキシド及びクロロベン ゼン-2,3-エポキシドを生成 これらエポキシド類の核酸との高結合 性を確認 上記エポキシド類の肝臓及び肺のタン パクとの非特異的共有結合を確認 <i>in vivo</i> では肝臓、副腎皮質、気管上皮 細胞に反応性代謝物が結合	Brandt & Brittebo, 1983; Brittebo et al., 1984
<i>in vitro</i> 実験 B6C3F ₁ マウス 肝ミクロソ ーム	ND	ND	シトクロム P-450 系による酸化によ り、クロロベンゼン 3,4-エポキシド 及び少量のクロロベンゼン 2,3-エポ キシド及び 3-クロロフェノールを生 成	Kerger et al., 1988
ウサギ 6 匹	経口投与 (強制)	12 g/匹	クロロフェノール類/クロロカテコ ール類の大部分は水溶性抱合体(グル クロン酸/硫酸抱合)になり、尿中に 排泄 尿中から以下の代謝物を検出 4-クロロカテコールのグルクロン酸 抱合体 4-クロロカテコールの硫酸抱合体 4-クロロフェニルメルカプツール酸	Smith et al., 1950
ラット	皮下投与	225 mg/kg	尿中から以下の代謝物を検出 <i>p</i> -クロロフェニルメルカプツール酸、 4-クロロカテコール	Shimada, 1981
ラット ウサギ ネコ フェレット	経口投与 (ネコ/フェ レットはカ プセル、他 は胃管)	[¹⁴ C]クロロベンゼ ン 255、552、1,103、 1,655 mg/kg	尿中代謝物としてフェノール性化合物 (4-クロロカテコール、2-クロロキノ ール、クロロフェノール類)を検出	Gessner & Smith, 1960
ラット Wistar 雄	腹腔内投与	56、233 mg/kg	尿中にクロロフェニルメチルスルフィ ド類(揮発性)を検出	Yoshida & Hara, 1985b
ラット Wistar 雄	腹腔内投与	実験 1: 225 mg/kg 1 回 実験 2: 225 mg/kg 4 回	投与 6 時間後: 酸化グルタチオン減少 (対照の 24-53%) 投与 24 時間後: 肝臓中の酸化グルタチ オン濃度増加(対照の 188-170%)、肝 臓グルタチオン合成は対照の 193%、 グルタチオン還元酵素活性は対照の 136%に上昇 投与 48 時間後: 24 時間後の濃度レベル は継続、肝臓腫大、タンパク質と DNA 増加、肝臓γ-グルタミルトラ ンスペプチターゼ (γ-GTP) 活性及 びグルタチオン過酸化酵素活性に変 化なし	Yoshida & Hara, 1984
		0、225 mg/kg	投与 24 時間後尿中排泄: メルカプツール酸類 20% ¹⁾ クロロフェノール 10% ¹⁾ 1): 対投与量比率 (主要代謝物: <i>p</i> -クロロフェニルメルカ プツール酸)	Yoshida & Hara, 1985a

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
		22.5、56.3、112.5、 225 mg/kg	投与 6 時間後: 肝臓中グルタチオン及 びシステイン濃度の用量依存的な減 少 投与 24 時間後: 肝臓中のグルタチオン 濃度増加 (対照と比較)、グルタチオ ン合成活性上昇 (68-111%)、システ イン濃度の変動なし (メルカプツール酸誘導体の比較的 大量の形成、肝臓のグルタチオン含 有量の大量減少、その結果、グルタ チオンの合成速度上昇)	Yoshida & Hara, 1985c

ND: データなし

表 7-2 尿中¹⁾クロロベンゼンの主要代謝物²⁾比率(%)

生 物 種	4-クロロフェニル- メルカプツール酸	4-クロロカテコール	4-クロロフェノール
ヒト	19	31	33
アカゲザル	40	37	19
イヌ	42	45	14
ラット	49	22	23
マウス	42	31	20
ハムスター	43	23	15
モルモット	21	35	27
ウサギ	26	38	19

1): 投与後 24 時間採取.

2): ¹⁴C として測定、グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体で排泄と推定.

7.2 疫学調査及び事例

調査した範囲でクロロベンゼンに関する疫学調査の報告はない。

ヒトの職業暴露による急性中毒の一般症状は衰弱、吐き気、嗜眠が報告されている (Henschler, 1972-1987)。200 ppm (936 mg/m³) の濃度はヒトの眼と鼻粘膜に軽度の刺激を生じる最低濃度で、嗅覚の閾値は60 ppm (281mg/m³) と報告されている (Henschler, 1972-1987)。

30年間DDTを取り扱い、その後クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼンの作業に3年間従事した60歳の化学工場労働者に軽度の貧血が認められた (Girard et al., 1969) との報告があるが、クロロベンゼン以外の物質にも同時暴露しており、暴露量も明確にされていない。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

クロロベンゼンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す。

LD₅₀ 値は経口投与では、マウスで 1,445 mg/kg、ラットで 1,427~3,400 mg/kg、6 時間の吸入暴露では、マウスで 1,889 ppm(8,822 mg/m³)、ラットで 2,968 ppm (13,870 mg/m³) であった。

経口投与及び吸入暴露毒性試験で観察された症状として、体重減少、紅涙、粗毛、筋緊張亢

進(hypertonia)、振戦、筋攣縮、感覚鈍麻、傾眠、麻酔状態、運動失調、後肢脱力、呼吸困難の報告がみられる (Bonnet et al., 1982; Gotzmann, 1931; Loser, 1982a,b; U.S. NTP, 1985)。

また、ラットに腹腔内投与で肝細胞の変性・壊死等が認められたとの報告 (Dalich and Larson, 1985)、致死量を経口投与したが、剖検では異常はみられなかったとの報告 (Loser, 1982a,b) がある。

表 7-3 クロロベンゼンの実験動物における急性毒性試験結果

投与経路	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,445	1,427-3,400	2,250-2,830	5,060
吸入 LC ₅₀ ppm (mg/m ³)	1,889 (8,822)(6 時間)	2,968 (13,870) (6 時間)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	1,355	570-1,655	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

クロ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 7-4 に示す。

ウサギの皮膚にクロロベンゼンを適用した OECD テストガイドラインに準拠した試験では、中等度の刺激性がみられた (Suberg, 1983a,b)。

また、ウサギの皮膚に局所適用 (閉塞及び開放) した試験で、軽度の発赤がみられた。1週間継続適用した試験では中等度の紅斑、表層の軽度壊死がみられた (Irish, 1962)。

クロロベンゼンをウサギの眼に OECD テストガイドラインに準拠した試験で、刺激性はみられなかった (Suberg, 1983a,b)。別の試験では48時間以内に消失する程度の結膜炎がみられたが、角膜の傷害は認められなかった (Irish, 1962)。

表 7-4 クロロベンゼンの実験動物における刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	結 果	文献
ウサギ	皮膚刺激性試験 OECD: 404	ND	中等度(moderate)の刺激性	Suberg, 1983a,b
ウサギ	皮膚刺激性試験 閉塞適用 開放適用	ND	軽度の発赤	Irish, 1962
		1週間継続	中等度の紅斑、表層の軽度壊死	
ウサギ	眼刺激性試験 OECD: 405	ND	刺激性なし	Suberg, 1983a,b
ウサギ	眼刺激性試験	ND	結膜炎(点眼48時間以内に消失、角膜障害なし)	Irish, 1962

ND: データなし

7.3.3 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、感作性を示さなかった (Mihail, 1984) とする報告があるが、詳細は不明であり、現在信頼できるデータはない。

7.3.4 反復投与毒性

クロ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 7-5 に示す。

a. 経口投与

a-1. マウス

雌雄 B6C3F₁ マウスにクロロベンゼン 0、60、125、250、500、750 mg/kg/日を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、雄では 60 mg/kg/日以上に体重増加抑制、脾臓重量減少、肝細胞壊死、250 mg/kg/日以上に死亡率上昇、尿量増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(軽度)がみられ、腎臓近位尿細管空胞変性/凝固壊死、胸腺リンパ球の壊死又は欠乏、脾臓リンパ球及び骨髓球の欠乏がみられた。雌では 250 mg/kg/日以上に死亡率上昇(750mg/kg/日は全例死亡)、尿量増加、尿中ポルフィリン排泄増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(軽度)、脾臓重量減少(軽度)、病理組織学的変化として、肝臓の変性又は壊死、腎臓の近位尿細管空胞変性/凝固壊死(250 mg/kg/日のみ)、胸腺リンパ球の壊死又は欠乏、脾臓リンパ球及び骨髓球の欠乏、骨髓の骨髓球の減少がみられた (Kluwe et al., 1985;U.S. NTP,1985)。本評価書では、この試験の LOAEL は雄マウスでの体重増加抑制、心臓重量の減少、肝細胞の変性及び壊死を指標とした 60 mg/kg/日と判断した。

a-2 ラット

クロロベンゼンの 5~14日間の短期反復投与毒性試験の結果が数件報告されている。

雌ラットにクロロベンゼン250 mg/kg/日を3日間強制経口投与した試験で、肝臓相対重量増加、肝臓のリン脂質類上昇、 δ アミノレブリン酸合成酵素 (δ ALS) 活性上昇、シトクロムP450活性低下、アミノピリンデメチラーゼ活性低下、アニリンヒドロキシラーゼ活性低下が認められ (Ariyoshi et al., 1975)、雄ラットにクロロベンゼン1,140 mg/kg/日を5日間強制経口投与した試験で、体重減少、肝臓の病理組織学的変化、ポルフィリン類の尿中への排泄増加が認められた (Rimington and Ziegler, 1963)。

雌雄 F344 ラットにクロロベンゼン 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 日を 7 日/週、14 日間強制経口投与した試験で、125 mg/kg/日以上では、雄は対照に比べ体重の増加、雌では体重増加の抑制がみられたが、剖検では変化はなかった。1,000 mg/kg/日以上では腹臥、外部刺激への反応低下がみられ、衰弱し全例が死亡した (Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985)。

雄ラットにクロロベンゼン 0、200、400、800 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した試験で、200 mg/kg/日以上にグルクロン酸抱合酵素活性上昇、800 mg/kg/日に体重増加抑制、肝シトクロム P450 活性の低下がみられた (Carlson and Tardiff, 1976)。

ラットにクロロベンゼンを 12.5、50、250 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上の群で肝臓、腎臓重量増加、250 mg/kg/日で体重増加の抑制がみられたが、いずれの用量でも病理組織学な変化はみられなかった (Knapp et al., 1971)。

より長期の反復投与毒性試験として、雌雄 F344 ラットにクロロベンゼン 0、60、125、250、500、750 mg/kg/日を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、雄では 60 mg/kg/日以上に脾臓重量の減少、125 mg/kg/日以上に肝臓重量の増加、250 mg/kg/日以上に群で体重増加の抑制、肝細胞変性/壊死、腎尿細管変性/壊死、500 mg/kg/日以上に死亡例の発現、骨髄の骨髄球減少、ポルフィリン類の尿中排泄量増加 (肝臓中総ポルフィリン量増加)、750mg/kg/日に胸腺/脾臓リンパ球減少、尿量増加がみられた。雌では 125 mg/kg/日以上に肝臓重量増加、250 mg/kg/日以上に肝細胞変性/壊死、腎尿細管変性/凝固壊死、500 mg/kg/日以上に死亡例の発現、体重増加の抑制、腎臓重量増加、骨髄の骨髄球減少、尿中プロポルフィリン排泄量増加 (肝臓中コポルフィリン量増加)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) 活性上昇、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性上昇、750 mg/kg/日で胸腺/脾臓リンパ球減少、尿量増加、白血球数減少がみられた (Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985)。本評価書では、この試験の LOAEL を 60 mg/kg/日と判断した。

a-3. イヌ

イヌにクロロベンゼン 27、55、273 mg/kg /日を 5 日/週、93 日間強制経口投与した試験で、273 mg/kg/日投与群で血中未成熟白血球数増加、血糖値低下、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性上昇、血清 ALP 活性上昇、総ビリルビン量及び総コレステロール量増加、また、剖検及び病理組織学的検査で肝臓・腎臓・胃・消化管粘膜にクロロベンゼン投与による影響 (詳細不明) がみられた (Knapp et al., 1971)。

b. 吸入暴露

b-1. マウス

雌雄マウス (系統不明) にクロロベンゼン 535 ppm (2,500 mg/m³) を 3 週間 (7 時間/日) 吸入暴露した試験で傾眠、体重増加の抑制、摂餌量の減少、好中球比率の減少がみられ、また、21 ppm (100 mg/m³) の濃度で 3 か月間 (7 時間/日) 暴露した試験では、興奮症状及び好中球比率の減少が認められた (Zub, 1978)。

b-2. ラット

雌雄 SD ラットにクロロベンゼン 0、50、150、450 ppm (0、234、702、2,106 mg/m³) を 6 時間/日、7 日/週の頻度で、交配 10 週前から哺育期間終了 (雌に対しては妊娠 20 日目から哺育 4 日目まで暴露中止) まで吸入暴露した試験で、雌雄親動物に対して、体重、摂餌量への影響及び死亡はなかったが、150 ppm 以上に肝臓重量増加 (雌雄)、小葉中心性の肝細胞肥大 (雄)、腎尿細管拡張及び間質性腎炎 (雄)、450 ppm に精上皮の変性がみられた (Nair et al., 1987)。本評価書では、この試験の NOAEL は 50 ppm (234 mg/m³) と判断した。

雄 SD ラットにクロロベンゼン 0、75、250 ppm を 7 時間/日、5 日/週の頻度で、5、11、24 週間吸入暴露した試験で、5 週間暴露では 75 ppm 以上の群で摂餌量の減少、250 ppm では腎臓重量の増加、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の低下、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性の低下がみられた。11 週間暴露では 75 ppm 以上の群で摂餌量増加、肝臓重量増加、副腎網状帯細胞の空胞化、腎皮質尿細管の変性、ヘマトクリット値の上昇、血小板数の

増加、網状赤血球数の減少、250 ppm では白血球数の減少、単球比率の減少、好中球比率の増加、血清 AST 活性の低下がみられた。24 週間暴露では、75 ppm 以上で摂餌量の増加、250 ppm で肝臓・腎臓重量の増加、網状赤血球数の減少、血清 AST 活性の低下がみられた (Dilley, 1977; Dilley and Lewis, 1978)。

b-3 ウサギ

雄ウサギにクロロベンゼン 0、75、250 ppm を 7 時間/日、5 日/週の頻度で、24 週間吸入暴露した試験で、暴露開始 5 週間では 75 ppm 以上の群で血清尿酸量減少、LDH 活性上昇 (75 ppm のみ)、250 ppm 暴露群で肝臓/腎臓うっ血、白血球数増加がみられた。暴露開始 11 週間では、75 ppm 以上で血清尿酸量減少、AST 活性低下がみられた。暴露開始 24 週間では、75 ppm で血清 LDH 活性低下、250 ppm で肺・肝臓重量増加、好中球比率上昇、血清 AST 活性低下がみられた (Dilley, 1977; Dilley and Lewis, 1978)。

以上のデータから、クロロベンゼンの経口反復投与では、U.S. NTPにより実施されたマウスの13週間試験から体重増加抑制、脾臓重量減少、肝細胞壊死を指標とし、LOAELをNTPの見解と同様に60 mg/kg/日と判断した。また、吸入反復暴露では、ラットに交配10週前から哺育期間終了まで吸入暴露した試験結果に基づき、肝臓及び腎臓への影響を指標にし、本評価書ではNOAELを50 ppm (234 mg/m³) と判断した。

表 7-5 クロロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群	経口 (強制)	14 日間 5 日/週	0, 30, 60, 125, 250, 500 mg/kg/ 日	雄: 体重増加抑制 (30 mg/kg/日以上) 雌: 体重増加 (60-250mg/kg/日) 剖検所見ではどの用量にも異常なし	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群	経口 (強制)	13 週間 5 日/週	0, 60, 125, 250, 500, 750 mg/kg/日	<u>雄</u> 60 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、脾臓重量減少、肝細胞壊死 250 mg/kg/日以上: 死亡率上昇、尿量増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(軽度)、脾臓重量減少(軽度) 病理組織学的変化:肝臓: 変性/壊死、腎臓近位尿細管空胞変性/凝固壊死、胸腺リンパ球の減少/壊死 <u>雌</u> 250 mg/kg/日以上: 死亡率上昇(750mg/kg/日は全例死亡)、病理組織学的変化として、肝臓: 変性又は壊死、腎臓の近位尿細管空胞変性/凝固壊死(250 mg/kg/日のみ)、胸腺リンパ球の壊死又は欠乏、脾臓リンパ球及び骨髓球の欠乏、骨髓の骨髓球の減少、尿量増加、尿中ポルフィリン排泄増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(軽度)、脾臓重量減少(軽度) LOAEL : 60 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Kluwe et al., 1985; U. S. NTP, 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献												
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群 7.3.7 発がん性参照	経口 (強制)	103 週間 5 日/週	雄: 0、30、60 mg/kg/日 雌: 0、60、120 mg/kg/日 [対照には溶媒 (コーン油)投与]	死亡率(2年間) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対照</th> <th>60mg/kg/日</th> <th>120 mg/kg/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>11/50</td> <td>20/48</td> <td>20/49</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>10/50</td> <td>9/50</td> <td>11/49</td> </tr> </tbody> </table> 雄の各投与群で死亡率上昇 症状観察、剖検、病理組織学検査で投与の影響なし		対照	60mg/kg/日	120 mg/kg/日	雄	11/50	20/48	20/49	雌	10/50	9/50	11/49	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
	対照	60mg/kg/日	120 mg/kg/日														
雄	11/50	20/48	20/49														
雌	10/50	9/50	11/49														
ラット 雌	経口 (強制)	3 日間	250 mg/kg/日	肝臓相対重量増加、肝臓中のリン脂質類量 上昇、 δ -アミノレブリン酸合成酵素(δ ALS)活性上昇、シトクロム P450 活性低下、 アミノピリンデメチラーゼ活性低下、ア ニンヒドロキシラーゼ活性低下	Ariyoshi et al., 1975												
ラット 2 匹/群 雄	経口 (強制)	5 日間	1,140 mg/kg/日	体重減少、肝臓の病理組織学的変化(詳細 不明)、尿中ポルフィリン類 (コプロ-、プ ロト-、ウロ-) 排泄増加	Rimington & Ziegler, 1963												
ラット F344 雌雄 5 匹/群	経口 (強制)	14 日間 7 日/週	0、125、250、500、 1,000、2,000 mg/kg/日	125-500 mg/kg/日: 雄;対照に比べ体重増加 雌;体重増加の抑制 剖検で変化なし 1,000、2,000 mg/kg/日: 腹臥、外部刺激へ の反応低下(投与後)、衰弱、全例死亡	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985												
ラット 雄 6 匹/群	経口 (強制)	14 日間	0、200、400、800 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: グルクロン酸抱合酵素 活性上昇 800 mg/kg/日: 体重増加抑制、肝シトクロ ム P450 活性低下	Carlson & Tardiff, 1976												
ラット	経口 (強制)	93-99 日 間 7 日/週	12.5、50、250 mg/kg/日	いずれの用量でも病理組織学変化なし 50 mg/kg/日以上: 肝臓、腎臓重量増加 250 mg/kg/日 : 体重増加の抑制	Knapp et al., 1971												

動物種等	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 (強制)	13 週間 5 日/週	0、60、125、250、 500、750 mg/kg/ 日	雄 60 mg/kg/日以上: 脾臓重量減少 125 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 250mg/kg/日以上: 体重増加の抑制、肝細胞変性/壊死、腎尿細管変性/凝固壊死 500 mg/kg/日以上: 死亡(4/10)、骨髄の骨髄球減少、尿中ポルフィリン排泄量増加、肝臓中ポルフィリン量増加 750 mg/kg/日: 死亡(9/10)、胸腺/脾臓リンパ球減少 雌 125 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 250mg/kg/日以上: 肝細胞変性/壊死、腎尿細管変性/凝固壊死 500 mg/kg/日以上: 死亡(3/10)、体重増加抑制、腎臓重量増加、骨髄の骨髄球減少、尿中ポルフィリン排泄量増加、肝臓中コプロポルフィリン量増加、血清γ-GTP 活性上昇、血清アルカリホスファターゼ活性上昇 750 mg/kg/日: 死亡(2/10)、胸腺/脾臓リンパ球減少、白血球数減少 死亡: 500mg/kg/日: 雄; 4/10、雌; 3/10、 750 mg/kg/日: 雄; 9/10、雌; 2/10 LOAEL: 60 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985												
ラット 雌雄	経口 (強制)	192 日間 5 日/週 (137 回)	14.4、144、288 mg/kg/日	144 mg/kg/日以上: 肝臓・腎臓重量増加、肝臓病理組織学的変化(詳細不明)	Irish, 1962												
ラット F344 雌雄 50 匹/群 103 週 7.3.7 発がん性参照	経口 (強制)	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日 (対照には溶媒 (コーン油)投与)	死亡率(2年間): <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対照</th> <th>60 mg/kg/ 日</th> <th>120 mg/kg/ 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>9/48</td> <td>12/44</td> <td>15/41</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>13/42</td> <td>11/50</td> <td>12/43</td> </tr> </tbody> </table> 雄の高用量群で死亡率上昇 症状観察、剖検、病理組織学検査で被験物質投与による影響なし		対照	60 mg/kg/ 日	120 mg/kg/ 日	雄	9/48	12/44	15/41	雌	13/42	11/50	12/43	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
	対照	60 mg/kg/ 日	120 mg/kg/ 日														
雄	9/48	12/44	15/41														
雌	13/42	11/50	12/43														
イヌ 93 日	経口 (強制)	93 日間 5 日/週	27、55、273 mg/kg/日	27、55 mg/kg/日: 剖検、理組織学検査、血液生化学検査、血液学検査で被験物質投与による影響なし 273 mg/kg/日: 血中未成熟白血球の増加、血糖値低下、血清 ALT 活性上昇、血清 ALP 活性上昇、血清総ビリルビン/総コレステロール量増加 剖検及び病理組織学的検査で肝臓・腎臓・胃・消化管粘膜に影響(詳細不明)	Knapp et al., 1971												
マウス 雌雄 5 匹/群	吸入	3 週間 7 時間/日	535 ppm (2,500 mg/m ³)	傾眠、体重増加抑制、摂餌量減少、肝細胞脂肪変性、好中球比率減少 この試験報告の信頼性は低い	U.S. NTP, 1985; Zub, 1978												
マウス 雌雄 5 匹/群	吸入	3 か月間 7 時間/日	21ppm (100 mg/m ³)	興奮、好中球比率減少													
ラット SD 雌雄 30 匹/群	吸入	16 週間 6 時間/日 7 日/週	0、50、150、450 ppm (0、234、702、	生殖毒性試験の F ₀ に対する毒性 投与各群では体重、摂餌量への影響及び死亡なし	Nair et al., 1987												

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
(7.3.5 生殖発生毒性参照)		交配前10週-哺育終了 (雌の暴露中止: 妊娠20日目-哺育4日目)	2,106 mg/m ³ 濃度測定実施	150 ppm 以上: 肝臓重量増加 (雌雄)、中心性の肝細胞肥大 (雄)、腎尿細管拡張及び間質性腎炎 (雄) 450 ppm: 精上皮の変性 NOAEL : 50 ppm (234 mg/m ³) (本評価書の判断)	
ラット雌雄	吸入	44日間(32回) 7時間/日 5日/週	200、475、1,000 ppm (936、2,223、4,680mg/m ³)	475 ppm: 肝臓重量増加、肝臓病理組織学的変化(詳細不明) 1,000 ppm: 体重増加抑制、肺、肝臓、腎臓の病理組織学的変化(詳細不明)	Irish, 1962
ラットSD雄 10匹/群	吸入	5週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	75 ppm 以上 : 摂餌量減少 250 ppm: 腎臓重量増加、血清AST活性低下、LDH活性低下	Dilley, 1977; Dilley & Lewis, 1978
ラットSD雄 10匹/群	吸入	11週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	75 ppm 以上 : 摂餌量増加、肝臓重量増加、副腎網状帯細胞の空胞化、腎皮質尿細管の変性(細胞質の塩基性化、リンパ球の集簇を伴う)、ヘマトクリット値上昇、血小板数増加、網状赤血球数減少、赤血球容積の減少 250 ppm : 白血球数減少、単球比率減少、好中球比率増加、血清AST活性低下	
ラットSD雄 10匹/群	吸入	24週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	75 ppm 以上 : 摂餌量増加 250 ppm: 肝臓・腎臓重量増加、網状赤血球数減少、血清AST活性低下	
ウサギ雄 10匹/群	吸入	5、11又は24週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	<u>5週間暴露群</u> 75 ppm 以上: 血清尿酸量減少、LDH活性上昇(75ppmのみ) 250 ppm: 肝臓/腎臓うつ血、白血球数増加 <u>11週間暴露群</u> 75 ppm 以上 :尿酸量減少、血清AST活性低下 <u>24週間暴露群</u> 75 ppm: LDH活性低下 250 ppm: 肺・肝臓重量増加、好中球比率上昇、血清AST活性低下	
ウサギ雄 モルモット	吸入	44日間(32回) 7時間/日 5日/週	200、475、1,000 ppm (936、2,223、4,678 mg/m ³)	475 ppm: 肝臓重量増加、肝臓の病理組織学的変化 (詳細不明) 1,000 ppm: 体重増加抑制、肺・肝臓・腎臓の病理組織学的変化 (詳細不明)	Irish, 1962

7.3.5 生殖・発生毒性

クロロベンゼンの試験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

雌雄SDラットにクロロベンゼン0、50、150、450 ppm (0、234、702、2,105 mg/m³) を6時間/日、7日/週の頻度で、F₀は交配10週前から哺育終了 (雌F₀への暴露中止期間: 妊娠20日目～哺育

4日目)、F₁は交配11週前から哺育終了まで吸入暴露した。F₀では雌雄いずれの用量でも体重、摂餌量への影響及び死亡はなかったが、150 ppm以上で雌雄いずれも肝臓重量増加、中心性肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎、450 ppmでは児を作れる程度の精巢精上皮の変性がみられた。この他に450 ppmでは腎盂の拡張がみられた。450ppmで精上皮の変性がみられたが、交尾率、妊娠率、雄の授胎率はいずれの用量でも対照群と同等であった。F₁でも雌雄いずれも体重、摂餌量への影響及び死亡はなく、150 ppm以上で雌雄いずれも肝臓重量増加 (雄は50 ppmでもごく軽度の増加)、精巢精上皮の変性、中心性の肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎がみられた。F₁でも150 ppm以上で精上皮の変性がみられ、これはF₀、F₁の世代間に病理組織学的な差はなかった (Nair, et al., 1987)。本評価書で親動物へのNOAELは50ppm (234mg/m³) と判断した。

雌F344ラットにクロロベンゼン 0、75、210、590 ppm (0、350、981、2,756 mg/m³) を妊娠6～15日に吸入暴露した試験で、590 ppmで母動物に、妊娠6～8日の体重及び摂餌量の減少、肝臓重量の増加がみられた。胎児に軽度の化骨遅延がみられており、母動物への毒性に関連した変化と報告されている (John et al., 1984)。

NZWウサギにクロロベンゼン 0、75、210、590 ppm (0、350、981、2,756 mg/m³) を妊娠 6～18日に6時間/日 吸入暴露し、妊娠29日目に帝王切開した試験では奇形はみられなかった (John et al., 1984)。

以上の試験結果から、クロロベンゼンは、雄の生殖細胞に対する影響がみられ生殖毒性を有すると考えられるが、雌にはみられず、また、発生毒性は生じないと考えられる。

表 7-6 クロロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
生殖毒性					
ラット SD 雌雄 30匹/群 (2世代生殖毒性試験)	吸入	F ₀ : 交配10週前—哺育終了(雌への暴露中止期間:妊娠20日目-哺育4日目) F ₁ : 交配11週前-哺育終了6時間/日7日/週	0、50、150、450 ppm (0、234、702、2,105 mg/m ³) 被験物質純度: 99.9% 暴露濃度測定実施	F ₀ 、F ₁ いずれでも生殖に関する指標 [平均交配所要日数 (mean mating)、妊娠率 (pregnancy)、授胎率 (male fertility indices)] に暴露の影響なし F ₀ : 雌雄いずれの用量でも体重、摂餌量への影響及び死亡なし 150 ppm 以上: 雌雄肝臓重量増加、中心性肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎 450 ppm: 児を作れる程度の精巢精上皮の変性、腎盂の拡張、生殖に関する指標、繁殖力への影響なし、 交尾率、妊娠率、雄の授胎率いずれの用量でも対照群と同等 F ₁ : 雌雄いずれの用量でも体重、摂餌量への影響及び死亡なし 150 ppm 以上: 雌雄いずれも肝臓重量増加 (雄は 50 ppm でもごく軽度の増加)、精巢精上皮の変性、中心性の肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎、精上皮の変性 精上皮の変性は F ₀ 、F ₁ の間の病理組織学的な差なし	Nair et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
発生毒性					
ラット F344 32-33匹	吸入	妊娠 6-15 日 帝王切開: 妊娠 21 日目 暴露濃度測定 実施 被験物質純度: 99.982%	0、75、210、590 ppm (0、350、981、 2,756 mg/m ³) 6 時間/日	590 ppm: 母動物: 肝臓重量増加、体重減少、摂餌量減少 (妊娠6-8日)、胎児に軽度の化骨遅延 胚毒性、催奇形性なし	John et al., 1984
ウサギ NZW 30匹	吸入	妊娠 6-18 日 帝王切開: 妊娠 29 日目 暴露濃度測定 実施 被験物質純度: 99.982%	0、75、210、590 ppm (0、350、981、 2,756 mg/m ³) 6 時間/日	590 ppm: 母動物: 肝臓重量増加、体重減少、摂餌量の減少 催奇形性なし	John et al., 1984

7.3.6 遺伝毒性

クロロベンゼンの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に、遺伝毒性試験結果のまとめを表 7-8 に示す。

a. 突然変異

細菌 (ネズミチフス菌) を用いた多くの遺伝子突然変異試験は S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Haworth et al., 1983 ; Keskinova, 1968 ; Lawlor and Haworth, 1979 ; Lyon, 1976 ; Monsanto, 1984; Shimizu et al., 1983; Simmon et al., 1984)。麴菌 (*Aspergillus nidulans*) を用いた試験では陰性、放線菌 (*Actinomyces* 属)、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた試験では陰性と陽性の結果が得られた。また培養細胞 (マウスリンパ腫細胞) を用いた試験では陰性と陽性の結果がみられた (McGregor et al., 1988; Monsanto, 1984)。ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では陰性であった (Valencia, 1982)。

b. 染色体異常

In vitro で実施された CHO 細胞を用いた染色体異常試験では S9 添加の有無にかかわらず陰性 (Loveday et al., 1989) であり、またマウスを用いた優性致死試験でも陰性 (Fel'dt, 1985) であった。マウスを用いた小核試験では経口投与で陰性 (Fel'dt, 1985)、腹腔内投与で陽性 (Mohtashampur et al., 1987) の結果が得られた。

c. DNA 損傷性

DNA 損傷性は細菌 (枯草菌、大腸菌、ネズミチフス菌) を用いた試験 (Lawlor and Haworth, 1979; Simmon et al., 1984) 及び培養細胞 (ラット肝細胞) を用いた不定期 DNA 合成試験 (Shimada et al., 1983; Williams et al., 1989) ではいずれでも陰性の結果が得られた。姉妹染色分体交換試験では *in vitro* チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞では S9 の無添加系で陽性、添加系で陰性 (Loveday et al., 1989) であり、*in vivo* (マウス) では陰性 (Fel'tdt, 1985) であった。

d. その他

摘出肝細胞（ラット）の寒天培養を行い、細胞毒性を示す濃度で形質転換を生じさせた (Shimada et al., 1983)。

以上、クロロベンゼンは各種遺伝毒性試験のうち一部に陽性の結果がみられているが、多くは陰性であることから遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-7 クロ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	
in vitro	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98	ND	0-11, 243 μ g/plate	-	-	U.S. NTP, 1985
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA92、TA1537、TA98、TA1538	ND	ND	-	-	Lawlor & Haworth, 1979
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA92、TA1537、TA98、TA1538	ND	0.1-0.5 μ g/plate	-	-	Simmon et al., 1984
		ネズミチフス菌 TA100、TA98	ND	ND	-	ND	Lyon, 1976
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98、TA1538	ND	0.01-0.1 μ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98	プレインキュベーション法	0-3,333 μ g/plate	-	-	Haworth et al., 1983
		麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	ND	ND	-	Prasad & Pramer, 1968
		麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	200 μ g/ml	ND	-	Prasad, 1970
		放線菌 <i>Actinomyces antibioticus</i> 400	蒸気暴露	ND	ND	+	Keskinova, 1968
		酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	ND	0.01-5 μ g/plate	-	-	Monsanto, 1984
	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	ND	0.05-6 μ g/plate	+	+	Simmon et al., 1984	
	マウスリンパ腫 L5178Y	ND	0.0001-0.1 μ l/mL	-	-	Monsanto, 1984	
	マウスリンパ腫 L5178Y tk ⁺ /tk ⁻ -3.7.2	ND	6.25-200 μ g/mL	+	+	McGregor et al., 1988	
	染色体異常	CHO 細胞	ND	500 μ g/mL	-	-	Loveday et al., 1989
DNA 損傷性	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> rec-/rec+	ND	10-20 μ g/plate	ND	-	Simmon et al., 1984	
	大腸菌 <i>Escherichia coli</i> polA ⁺ /polA ⁻	ND	10-20 μ g/plate	ND	-	Simmon et al., 1984	

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					-S9	+S9	
		ネズミチフス菌 TA1978 uvrB- 大腸菌 <i>Escherichia coli</i> polA+/polA-	ND	ND	-	-	Lawlor & Haworth, 1979
		不定期 DNA 合成試験 ラット肝細胞	ND	0.01-10 μ g/mL	ND	-	Shimada et al., 1983
		不定期 DNA 合成試験 ラット肝細胞	ND	9.3 \times 10 ⁻⁴ M (約 150 μ g/mL)	ND	-	Williams et al., 1989
		姉妹染色分体交換 CHO 細胞	ND	1 mg/mL (-S9) 300 μ g/mL (+S9)	+	-	Loveday et al., 1989
	形質転換	形質転換 ラット肝細胞	ND	細胞毒性を示す濃度(詳細不明) で+			Shimada et al., 1983
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死	ショウジョウバエ	蒸気暴露 1回 \times 4時間	約 9000 ppm (42,100 mg/m ³)	-		Valencia, 1982
		ショウジョウバエ	蒸気暴露 3回 \times 4時間	約 10,700 ppm (50,050 mg/m ³)	-		Valencia, 1982
	染色体異常	優性致死 マウス	経口投与	3.2-400 mg/kg	-		Fel'dt ,1985
		小核試験 マウス	経口投与	3.2-400 mg/kg	-		Fel'dt ,1985
		小核試験 マウス NMRI 雄	腹腔内投与	112.5-450mg/kg 2回	+		Mohtashami pur, et al., 1987
	DNA 損傷性	姉妹染色分体交換 マウス	経口投与	3.2-400 mg/kg	-		Fel'dt ,1985

a) - : 陰性 + : 陽性 ND : データなし

表 7-8 クロロベンゼンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常
細菌	-	+・-	ND
カビ/酵母	-	+・-	ND
昆虫	ND	-	ND
培養細胞	-	+・-	-
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	-	ND	+・-

+ : 陽性、- : 陰性、ND : データなし

7.3.7 発がん性

クロロベンゼンの実験動物における発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

雌雄の B6C3F₁ マウスにクロロベンゼンを雄 0、30、60 mg/kg/日、雌 0、60、120 mg/kg/日を 103 週間強制経口投与した試験で、用量依存的に雄の死亡率が上昇したが、腫瘍の発生頻度は雌雄いずれも対照群と同等であった (Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985)。

雌雄の F344 ラットにクロロベンゼン 0、60、120 mg/kg/日を 103 週間強制経口投与した試験で、120 mg/kg/日投与群の雄に肝臓の腫瘍性結節がみられたが、肝細胞がんは発生せず、溶媒対照及び無処置対照の発生率との間に有意差はなく、また背景データの発生率との比較におい

てもその範囲内にある。さらに用量依存性は明確ではないことから、著者らはこの所見（肝臓腫瘍性結節）はクロロベンゼンの発がん性を示すものではないと結論している（U.S.NTP, 1985）。クロロベンゼンは生体内で代謝されてエポキシド類を生成し、これらはDNAと結合性があり、弱いイニシエーション作用を示す可能性がある」と報告されている（Grilli et al., 1985; Prodi et al., 1986）。一方、F344 ラットの肝臓 2/3 を切除し、18～24 時間後にジエチルニトロソアミン 51mg/kg を腹腔内投与し、その 1 週及び 5 週後に、クロロベンゼン 112.56 mg を腹腔内投与した。最終投与の 2 週後に剖検した結果、肝細胞のγ-GTP 陽性巢の増加がみられなかったことから、クロロベンゼンにはプロモーション作用はないと結論した報告（Herren-Freund and Pereira, 1986）がある。

以上、雌雄の B6C3F₁ マウスに 103 週間強制経口投与した試験では、腫瘍の発生率の増加は認められず、雌雄の F344 ラットに 103 週間強制経口投与した試験では、雄に肝臓の腫瘍性結節がみられたが、対照にもみられ、NTP (1985)では発がん性は認められていない。

表 7-10 に国際機関等でのクロロベンゼンの発がん性評価を示す。

IARC はクロロベンゼンの発がん性について評価していない。ACGIH (2003)では、U.S. NTP (1985) による F344 ラットの発がん性試験で 120 mg/kg/日の雄にみられた「肝臓の腫瘍性結節」は発がん性を示すもの（詳細不明）として、実験動物で発がん性が確認された物質 (A3) に分類している。

表 7-9 クロロベンゼンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法・ 媒体	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群	経口 (強制) 媒体： コーン 油	103 週間 5 日/週	雄：0、30、60 mg/kg/日 雌：0、60、120 mg/kg/日 (対照は無処 置対照及び溶 媒(コーン油) 対照)	雄：投与群で死亡率上昇、雌を含め毒性症状 なし 雌雄：腫瘍の発生頻度に対照群との有意差 なし	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
ラット F344 雌雄 50 匹/群	経口 (強制) 媒体： コーン 油	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日 (対照は無処 置対照及び溶 媒(コーン油) 対照)	120mg/kg/日： 雄で死亡率上昇及び肝臓の腫瘍性結節 の発生頻度増加 (0mg/kg/日:8/100、60mg/kg/日:4/49、 120mg/kg/日: 8/49)、 雌雄いずれもその他の毒性症状なし。 肝臓の腫瘍性結節の発生については、肝細胞 がんの発現がなく、溶媒対照及び全対照の発 現率データとの比較及び用量依存性は低いこ とから、クロロベンゼンには発がん性がある と考えられないと判断している。	U.S. NTP, 1985

動物種等	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 プロモーション試験	2/3 肝臓摘出処置 18-24 時間後：ジエチルニトロソアミン 51mg/kg 腹腔内投与 1 週及び 5 週後クロロベンゼン 112.56mg 腹腔内投与 最終投与 2 週後剖検			肝細胞の γ -GTP 陽性巢の増加なし	Herren-Freund & Pereira, 1986

表 7-10 国際機関等でのクロロベンゼンの発がん性評価

機 関/出 典	分 類	基 準
IARC (2003)	—	発がん性について評価されていない。
ACGIH (2003)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2003)	—	発がん性について評価されていない。
U.S.EPA (2003b)	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S.NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

(2003 年現在)

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

クロロベンゼンは主に消化管及び呼吸器から吸収されるが、経皮吸収性は低いと考えられる。

親油性物質のため、脂質を多く含有する組織に蓄積する傾向がある。クロロベンゼンはシトクロム P450 により代謝されて 2 種類のエポキシドを生成し、これらは核酸と結合し、また、肝臓・肺等ではタンパクと非特異的に共有結合する。

クロロベンゼンの代謝は、まず、シトクロム P450 系によりエポキシド類が生成し、これらはメルカプツール酸誘導体に代謝される。さらに、ジヒドロジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類として尿中排泄される。クロロカテコール類やエポキシド類、クロロフェノール類はグルクロン酸又は硫酸に抱合され水溶性が高くなり尿中に、また低水溶性のクロロフェノール類・クロロカテコール類も一部は尿中に排泄される。経口投与されたクロロベンゼンは主に尿中に排泄されるが、一部は糞中や未変化のまま肺から排泄される。

クロロベンゼンのヒトへの毒性影響として、衰弱、吐き気、嗜眠等が認められ、頭痛・上部気道及び眼への刺激がみられる。また、皮膚への接触により刺激性を示すが、感作性を示した報告はなく不明である。

クロロベンゼンの経口 LD₅₀ はマウスでは 1,445mg/kg、ラットでは 1,427~3,400 mg/kg、ウサギでは 2,250~2,830mg/kg、6 時間吸入暴露 LC₅₀ はマウスでは 1,889 ppm、ラットでは 2,968ppm である。

ウサギの試験で軽度の眼及び皮膚刺激性がみられている。

クロロベンゼンの経口反復投与では、U.S. NTP が実施したマウス及びラットの 90 日間試験結果に基づき、肝臓及び腎臓への影響を指標に、LOAEL は 60 mg/kg/日と判断した。吸入反復暴露では、ラットに交配 10 週前から哺育期間終了まで吸入暴露した試験結果に基づき、血液、

肝臓及び腎臓への影響を指標に、NOAEL を 50 ppm (234 mg/m³) と判断した。

クロロベンゼンは雄の生殖細胞への影響がみられ、生殖毒性を有することが考えられるが、発生毒性はないと考えられる。

クロロベンゼンは各種遺伝毒性試験のうち一部に陽性の結果がみられているが、多くは陰性であることから遺伝毒性を示さない。

発がん性については、雌雄の B6C3F₁ マウスに 103 週間強制経口投与した試験では、腫瘍の発生率の増加は認められず、雌雄の F344 ラットに 103 週間強制経口投与した試験では、雄に肝臓の腫瘍性結節がみられたが、対照にもみられ、NTP (1985)では発がん性は認められていない。IARC ではクロロベンゼンの発がん性を評価していない。ACGIH では、F344 ラットの発がん性試験から、実験動物で発がん性が確認された物質 (A3) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2003年4月¹⁾)

- Abernathy, S., Bobra, R.M., Shiu, W.Y., Wells, P.G., and Mackay, D. (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: The key role of organism-water partitioning. *Aquat. Toxicol.*, **8**, 163-174.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Adema, D.M.M., and Henzen, L. (2001) De Invloed van 50 Prioritaire Stoffen op de Groei van *Lactuca sativa* (sla.). TNO-Rapport No.21003, TNO, Delft, Netherlands (OECDG Data File). (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Amer. Industrial Hygiene Association, **25**, 73 (1964), zitiert nach: Henschler, D. (Hrsg) : Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim 1972-1987. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Ariyoshi, T., Ideguchi, K., Ishizuka, Y., Iwasaki, K. and Arakaki, M. (1975) Relationship between chemical structure and activity. I. Effects of the number of chlorine atoms in chlorinated benzenes on the components of drug-metabolizing system and the hepatic constituents. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 817-823. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for chlorobenzene, Atlanta, GA.
- Azouz, W.M., Parke, D.V. and Williams, R.T. (1953) The determination of catechols in urine, and the formation of catechols in rabbits receiving halogenobenzenes and other compounds. Dihydroxylation in vivo. *Biochemical Journal*, **55**, 146-151. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bailey, H.C., Liu, D.H.W. and Javitz, H.A. (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic and plug-flow bioassays. In: Bahner, R.C. and Hansen, D.J. (Eds.), *Aquatic toxicology and hazard assessment*, 8th symposium, ASTM STP 891, Philadelphia, PA, 193-212. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Battersby, N.S., Wilson, V. (1989) Surverof the anaerobic biodegradation potential of organic chemicals in digesting sludge. *Appl. Environ. Microbiol.* **55**, 433-439. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Baumann, E. (1883) Ueber die Bildung der Mercaptursäuren im Organismus und ihre Erkennung Im Harn. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **8**, 190-197. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bazin, C., Chambon, P., Bonnefille, M. and Larbaigt, G. (1987) Compared sensitivity of luminescent marine bacteria (*Photobacterium phosphoreum*) and Daphnia bioassays. *Sci. Eau.*, **6**, 403-413. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Benoit-Guyod, J.L., Andre, C. and Clavel, ad K. (1984) Chlorophenols: Degradation and toxicity (Chlorophenols: Degradation et toxicite). *J. Fr. Hydrol.*, **15**, 249-266 (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Billings, R.E. (1985) Mechanisms of catechol formation from aromatic compounds in isolated rat

¹⁾ データベースの検索を 2003 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。

- hepatocytes. Drug Metabolism and Disposition 13, 287-290. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Birge, W.J., Black, J.A. and Bruser D.M. (1979) Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish. EPA-560/11-79-007, U.S. EPA, Washington, D.C., 60.
- Black, J.A., and Birge, W.J. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Research Report No. 133, Water Resources Research Institute, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, p. 61.
- Bobra, A., Shin, W.Y. and Mackay, D. (1985) Quantitative structure-activity relationships for the acute toxicity of chlorobenzenes to *Daphnia magna*. Environ. Toxicol. Chem., **4**, 297-305.
- Bonnet, P., Morele, Y, Raoult, G., Zissu, D. and Gradiski, D. (1982) Détermination de la concentration lethale₅₀ des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. Arch. mal. prof., **43**, 261-265. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bonnet, P., Raoult, G. and Gradiskif D. (1979) Concentrations léthales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de Sécurité Sociale, **40**, 805-810. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bouwer, E.J., (1985) Secondary utilization of trace halogenated organic compounds in biofilms. Environ. Prog. **4**, 43-45. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Brandt, I. and Brittebo, E. (1983) Metabolism and binding of chlorobenzene in the mucosa of the upper respiratory tract. in: Rystrom, J., Montelius, J., Bengtsson, M. (Eds.) : Extrahepatic Drug Metabolism and Chemical Carcinogenesis, Elsevier Science Publishers B.V. 1983 S. 621-622. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirukung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Brittebo, E. and Brandt, I. (1984) Metabolism of chlorobenzene in the mucosa of the murine respiratory

- tract. Lung, **162**, 79-88. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Brodie, B.B., Reid, W.D., Cho, A.K., Sipes, G., Krishna, G., Gillette J.R. (1971) Possible mechanism of liver necrosis caused by aromatic organic compounds. Proceedings of the National Academy of Sciences, **68**, 160-164. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- 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.
- Calamari, D., Galassi, S., Setti, F. and Vighi, M. (1983) Toxicity of selected chlorobenzenes to aquatic organisms. Chemosphere, **12**, 253-262.
- Carlson, G.P. and Tardiff, R.G. (1976) Effect of chlorinated benzenes on the metabolism of foreign organic compounds. Toxicol. Appl. Pharmacol., **36**, 383-394. (GDCh BUA, 1990 から引用)
(GDCh BUA, 1990 から引用)
- Chadwick, R.W., Scotti, T.M., Capeland, M.F., Mole, M.L., Froehlich R., Cooke, N. and McElroy, W.K. (1984) Antagonism of chlorobenzene-induced hepatotoxicity by lindane. Pesticide Biochemistry and Physiology, **21**, 148-161. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Cowgill, U.M. and Milazzo, D.P. (1991) The sensitivity of *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia magna* to seven chemicals utilizing the three-brood test. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **20**, 211-217.
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1989) Toxicity of nine benchmark chemicals to *Skeletonema costatum*, a marine diatom. Environ. Toxicol. Chem., **8**, 451-455. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1991) The sensitivity of *Lemna gibba* G-3 and four clones of *Lemna minor* to eight common chemicals using a 7-day test. J. Water Pollut. Contr. Fed., **63**, 991-998.
- Cowgill, U.M., Takahashi, I.T. and Applegath, S.L. (1985) A comparison of the effect of four benchmark chemicals on *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia* tested at two different temperatures. Environ. Toxicol. Chem., **4**, 415-422. (U.S. EPA, 2003a 及び Canada, 1992 から引用)
- Dalich, G.M. and Larson, R.E. (1985) Temporal and dose-response features of monochlorobenzene hepatotoxicity in rats. Fundament. and Appl. Toxicol., **5**, 105-116. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Dalich, G.M., Larson, R.E. and Gingerich, W.H. (1982) Acute and chronic toxicity studies with monochlorobenzene in rainbow trout. Aquat. Toxicol., **2**, 127-142. (U.S. EPA, 2003a; Canada, 1992 から引用)
- Davis, E.M., Moore, J.D., Frieze, T.R. and Scherm, M. (1983a) Efficiency of waste stabilization ponds in removing toxic organics. Water Resour. Symp. 10 (Toxic Materials: Method for Control), 95-107. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Davis, E.M., Turley, J.E., Casserly, D.M. and Guthrie, R.K. (1983b) Partitioning of selected organic pollutants in aquatic ecosystems. Biodeterioration., **5**, 176-184. (GDCh BUA, 1993 から引用)

- Deichmann, W.D. (1981) Halogenated cyclic hydrocarbons, in Patty's industrial hygiene and toxicology: 3. Aufl., Bd. 2B, S. 3604-3769, Verlag John Wiley and Sons, New York Chichester Brisbane Toronto 1981. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Dilley, J.V. (1977) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene (monochlorobenzene). U.S. Department of Commerce National Technical Information Service PB-276 623, prepared for: National Inst. for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio Div of Biomedical and Behavioral Sciences, 15 Jun. 1977. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Dilley, J.V. and Lewis, T.R. (1978) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **45**, 327. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Eitingon, A.I. (1975) Biological Action of Halogenated Derivatives of Organic Substances as a Funktion of their Reactivity. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, **9**, 36-39. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Fel'dt, E.G. (1985): Evaluation of the hazards of benzene and some of Gig. Sanit., **7**, 21-23 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Furay, V.J., and Smith, S. (1995) Toxicity and QSAR of Chlorobenzenes in Two Species of Benthic Flatfish, Flounder (*Platichthys flesus L.*) and Sole (*Solea solea L.*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **54**, 36-42. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Galassi, S. and Vighi, M. (1981) Testing toxicity of volatile substances with algae. Chemosphere, **10**, 1123-1126.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1990) Chlorobenzene. BUA Report No. 54, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5, Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.
- Gersich, F.M., Blanchard, P.A. Applegath, S.L. and Park, C.N. (1986) The precision of daphnid (*Daphnia magna Straus*, 1820) static acute toxicity tests. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **15**, 741-749. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Gessner, T. and Smith, J.N. (1960) The metabolism of chlorobenzene in locusts: phenolic metabolites, a comparison with some vertebrate species. Biochem. J. **75**, 172-179 (GDCh BUA, 1990から引用)
- Girard, M.M.R., Tolot, F., Martin, P. and Bourret, J. (1969) Hémopathies graves et exposition ä des drivés chlorés du Benzene (ä propos de 7 cas) Le Journal de Mèdecine de Lyon, **50**, 771-773. (GDCh BUA, 1990から引用)
- Gotzmann, (1931) 1904, zitiert nach: Flury, F. Zernik, F. : Schädliche Gase, S. 131, Springer Verlag Berlin. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Grilli, S., Arfellini, G., Colacci, A., Mazzullo, M. and Prodi, G. (1985) In vivo and in vitro covalent binding of chlorobenzene to nucleic acids. Jpn. J. Cancer Res. (Gann) **76**, 745-751.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella Mutagenicity Te_st Results for 250 Chemicals. Environmental Mutagenesis Supplement, **1**, 3-142. (GDCh

- BUA, 1990 から引用)
- Heitmuller, P.T., Hollistar, T.A. and Parrish, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **27**, 596-604.
- Hele, T.S. (1924) Studies in the sulphur metabolism of the dog. II. The constancy of the relative output of ethereal sulphate and of neutral sulphur after the oral administration of the halogen substituted benzenes. Biochem. J., **18**, 586-613. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Henschler, D. (1972-1987) (Hrsg): Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Hermens, J., Canton, H., Janssen, P. and deJong, R. (1984) Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with an anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. Aquat. Toxicol., **5**, 143-154.
- Herren-Freund, S. L. and Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. Environmental Health Perspectives, **69**, 59-65. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Hodson, P.V., Dixon, D.G. and Kaiser, K.L.E. (1984) Measurement of median lethal dose as a rapid indication of contaminant toxicity to fish. Environ. Toxicol. Chem., **3**, 243-254. (U.S. EPA, 2003a、Canada, 1992 から引用から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity Studies with *Lactuca sativa* in Soil and Nutrient Solution. Environ. Toxicol. Chem., **12**, 1079-1094.
- Hutchinson, T.C., Hellebust, J.A., Tam, D., Mackay, D., Mascarenhas, R.A. and Shiu, W.Y. (1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. Environ. Sci. Res., **16**, 577-586.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Irish, D.D. (1962) Halogenated hydrocarbons: II. cyclic; in Patty, F.A.: Industrial Hygiene and Toxicology, Vol.II, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York London, 1333-1335, 2. Aufl. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jaffe, M. (1879) Ueber die nach Einführung von Brombenzol und Chlorbenzol im Organismus entstehenden schwefelhaltigen Säuren. Ber. deutscher Chem. Ges., **12**, 1092-1098. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jergil, B., Schelinf C. and Tunek, A. (1982) Covalent binding of metabolically activated hydrocarbons to specific microsomal proteins. Adv. Exp. Med. Biol. **136A**, 341-348. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jerina, D.M., Daly, J.W. and Witkop, B. (1967) Deuterium migration during the acid-catalyzed

- dehydration of 6-deuterio-5 , 6-dihydroxy-3-chloro-1 , 3-cyclohexadiene, a nonenzymatic model for the NIH shift. Journal of the American Chemical Society, **89**, 5488-5489. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- John, J.A., Hayes, W.C., Hanley, T.R., Jr, Jonnson, K.A., Gushow, T.S. and Rao, K.S. (1984) Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., **76**, 365-373. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kerger B.D., Roberts, S.M. and James, R.C. (1988) Comparison of Human and Mouse Liver Microsomal Metabolism of Bromobenzene and Chlorobenzene to 2- and 4-Halophenols. Drug Metabolism and Disposition, **16**, 672-677. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Keskinova, D.V. (1968) The effect of dimethyl-cyclodiazomethane in chlorobenzene solution of the process of mutagenesis in actinomyces antibioticus-400. Genetica, **4**, 121-125. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kinkead, E.R. and Leahy, H.F. (1987) Evaluation of the acute toxicity of selected groundwater contaminants. Harry G. Armstrong Aerosp. Med. Res. Lab., (Tech. Rep.) AAMRL-TR (U.S.), ISS AAMRL-TR-87-021. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kluwe, W.M., Dill, G., Persing, R. and Peters, A. (1985) Toxic responses to acute, subchronic and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. Journal of Toxicology and Environmental Health, **15**, 745-767. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Knapp, W.K. Jr., Busey, W.M. and Kundzins W. (1971) Subacute oral toxicity of monochlorobenzene in dogs and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **19**, 393. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Knight, R.H. and Young, L. (1958) Biochemical studies of toxic agents, 11, The occurrence of premercapturic acids. The Biochemical Journal, **70**, 111-119. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kocsis, J.J., Harkaway, S. and Snyderf R. (1975) Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., **243**, 104-109. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lau, S.S. and Zannoni, V.G. (1979) Hepatic microsomal epoxidation of bromobenzene to phenols and Its toxicological implication. Toxicol. Appl. Phannacol., **50**, 309-318. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lawlor, T. and Haworth, S.R. (1979) Evaluation of the genetic activity of nine chlorinated phenols, seven chlorinated benzenes, and three chlorinated hexanes. Environmen.tal Mutagenesis, **1**, 143. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **24**, 684-691.
- Lee, R.F. and Ryan, C.C. (1979) Microbial degradation of pollutants in marine environments. USEPA-600/9-79-012, pp. 443-50 (IPCS 1991; GDCh BUA 1993 から引用)
- Loser. E. (1982a) Chlorbenzol rein, Untersuchung zur akuten oralen Toxizität an männlichen Ratten. Briefbericht der Bayer AG, Institut für Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Loser, E. (1982b) Chlorbenzol rein, Untersuchung zur akuten oralen Toxizität an weiblichen Ratten. Briefbericht der Bayer AG, Institut fiir Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Loveday. K.S., Lugo, M.H., Resnick, M.A., Anderson, B.E. and Zeiger, E. (1989) Chromasome

- aberration and sister chromatid exchange in chinese hamster ovary cells in vitro: Results with 20 chemicals. *Environmental Molecular Mutagenesis*, **13**, 60-94. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lyman, W.J. et al (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Lyon, J.P. (1976) Mutagenicity studies with benzene. *Diss. Abstr. Int. B.*, **36**, 5537. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Marchini, S., Høglund, M.D., Borderius, S.J. and Tosato, M.L. (1993) Comparison of the susceptibility of daphnids and fish to benzene derivatives. *Sci. Total Environ., Suppl.*, 799-808.
- Mayes, M.A., Alexander, H.C. and Dill, D.C. (1983) A study to assess the influence of age on the response of fathead minnows in static acute toxicity tests. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 139-147. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay: 111. 72 Coded Chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **12**, 85-154. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mihail, F. (1984) Monochlorbenzol, Untersuchung auf Hautsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen. BAYER AG, Institut für Toxikologie, Bericht Nr. 13057, Wuppertal-Elberfeld 19. 11. 1984. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Mohtashampur, E., Triebel, R., Straeterf H. and Norpoth, K. (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis*, **2**, 111-113. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Monsanto (1984) Litton Bionetics mutagenicity evaluation of Bio-76-86-CP 5535 (WGK) : Monochlorobenzene. Office of Pesticides and Toxic Substances, U.S. EPA, Washington, DC. TSCA Sec 8(d) submission 8DHQ-1078-0214(1) 1976, zitiert nach: U.S. Environmental Protection Agency: Health effects assessment for chlorobenzene, EPA/540/1-861040 1984 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Nair, R.S. Barter, J.A., Schroeder, R.E., Knezevich, A. and Stack, C.R. (1987) A two-generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundament. Appl. Toxicol.*, **2**, 678-686. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C., Malecki, M.R., Milligan, D.C. and Durkin, P.R. (1985) The Toxicity of Selected Chemicals to the Earthworm *Eisenia fetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Nishimura, K. (1929) Halogen benzene in animal bodies. *Acta Scholae Medicinalis Universitatis Imperialis in Kioto*, **12**, 73-78. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.

- Oesch, F., Jerina, D.M., Daly, J.W. and Rice, J.M. (1973) Induction, activation and inhibition of epoxide hydase: An anomalous prevention of chlorobenzene-induced hepatotoxicity by an inhibitor of epoxide hydase. *Chem.-Biol. Interactions*, **6**, 189-202. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Oettel, H. (1936) Einwirkung organischer Flüssigkeiten auf die Haut, in: Krehl, L. und Staub, W.: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Verlag F.C.W. Vogel Berlin 1936, S. 641-662. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Ogata, M. and Shimada, Y. (1983) Differences in urinary monochlorobenzene metabolites between rats and humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **53**, 51-57. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1966) Acute Toxicity of Some Important Petrochemicals to Fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **38**, 1419-1429.
- Prasad, I. (1970): Mutagenic effects of the herbicide 3', 4 '-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.* **16**, 369-372. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Prasad, I. and Pramer, D. (1968) Mutagenic activity of some chloroanilines and chlorobenzenes. *Genetics*, **60**, 212-213. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Prodi, G., Arfellini, G., Colacci, A., Grilli, S. and Mazzullof M. (1986) Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Toxicologic Pathology*, **14**, 438-444. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Reid, W.D. (1973) Mechanism of renal necrosis induced by bromobenzene or chlorobenzene. *Experimental and Molecular Pathology*, **19**, 197-214. (GDCh BUA, 1990 及び ATSDR, 1990 から引用)
- Reid, W.D. and Krishna, G. (1973) Centrolobular hepatic necrosis related to covalent binding of metabolites of halogenated aromatic hydrocarbons. *Exp. Mol. Pathol.*, **18**, 80-99. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Reid, W.D., Ilett, K.F., Glick, J.M. and Krishna, G. (1973b) Metabolism and binding of aromatic hydrocarbons in the lung. *American Review of Respiratory Disease*, **107**, 539-551. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Reid, W.D., Krishna, G., Gillette, J.R. and Brodie, B.B. (1973a) Biochemical mechanism of hepatic necrosis induced by aromatic hydrocarbons. *Pharmacology*, **10**, 193-214. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Rimington, C. and Ziegler, G. (1963) Experimental porphyria in rats induced by chlorinated benzenes. *Biochemical Pharmacology*, **12**, 1387-1397. (GDCh BUA, 1990 及び ATSDR, 1990 から引用)
- Rittmann, B.E., Bouwer, E.J., Schreiner, J.E. and Carty, P.L. (1980) Biodegradation of trace organic compounds in ground water systems. Technical Report No. 255, Grant No. EPA-R-804431, Department of Civil Engineering, Stanford University, Stanford, California, 34-48. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rose, R.M., Warne, M.S.J. and Lim, R.P. (1998) Quantitative structure-activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to the Australian cladoceran *Ceriodaphnia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 248-252.

- Rosenbaum, N.D., Blech, R.S., Kremneva, S.N., Ginzburg, S.L. and Pozhariskiy, I.V. (1947) Anwendung von Chlorbenzol als Lösungsmittel aus arbeitshygienischer Sicht. *Gig. Sanit.*, **12**, 21-24 (Übersetzung). (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Selander, H.G., Jerina, D.M. and Daly, J.W. (1975) Metabolism of chlorobenzene with hepatic mikrosomes and solubilized cytochrome P-450 systems. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **168**, 309-321. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimada, Y. (1981) Studies on monochlorobenzene poisoning. I. Quantitative determination of urinary metabolites (p-chlorophenylmercapturic acid and conjugates of 4-chlorocatechol) of monochlorobenzene by high-performance liquid chromatography. *Okayama Igakkai Zasshi*, **93**, 549-54. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimada, Y. (1988) Studies on monochlorobenzene poisoning. II. Distribution of monochlorobenzene among the organs of mice. *Okayama Igakkai Zasshi* 100, 135-46 zitiert nach englischem Abstract der Datenbank Toxall. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimada, T., McQueen, C.A. and Williams, G.M., (1983) Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation Valhalla, New York 19595. Study of effects on cultured liver cells of three chlorinated benzenes, final report December 5, 1983. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimizu, M., Yasui, Y. and Matsumoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity *Salmonella typhimurium* - a series of chlorofluoro-nitrobenzene derivatives. *Mutation Research*, **116**, 217-238. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Simmon, V.F., Riccio, E.S. and Peirce, M.V. (1984) In vitro microbiological genotoxicity assays of chlorobenzene, m-dichlorobenzene, o-dichlorobenzene and p-dichlorobenzene. Contract No. 68-02-2947, U.S. EPA, ORD, Washington DC 1979, zitiert nach: U.S. Environmental Protection Agency: Health effects assessment for chlorobenzene, EPA/540/1-861040 1984. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Smith, J.N., Spencer, B. and Williams, R.T. (1950) The metabolism of chlorobenzene in the rabbit. Isolation of dihydrodihydroxychlorobenzene, p-chlorophenylglucuronide, 4-chlorocatechol glucuronide and p-chlorophenyl-mercapturic acid. *Biochemical Journal*, **47**, 284-293. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Smith, J.R.L., Shaw, B.A.J. and Foulkes D.M. (1972) Mechanisms of mammalian hydroxylation: Some novel metabolites of chlorobenzene. *Xenobiotica*, **2**, 215-226. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Spencer, B. and Williams, R.T. (1950a) The metabolism of halogenobenzenes. Isolation of a dihydrodihydroxychlorobenzene and other metabolites from chlorobenzene urine. *Biochem. J.*, **46**, 15-16. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Spencer, B. and Williams, R.T. (1950b) The metabolism of halogenobenzenes. A comparison of the glucuronic acid, ethereal sulphate and mercapturic acid conjugations of chloro-, bromo- and iodobenzenes and of the o-, m- and p-chlorophenols. Biosynthesis of o-, m- and p-chlorophenylglucuronides. *Biochemical Journal*, **47**, 279-284. (GDCh BUA, 1990 から引用)

- 用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin 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)
- Suberg, H. (1983a) Chlorbenzol rein, Prüfung auf primär reizende/ätzen de Wirkung am Kaninchenauge. Briefbericht der Bayer AG, Institut für Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Suberg, H. (1983b) Chlorbenzol rein, Prüfung auf primär reizende/ätzen de Wirkung an der Kaninchenhaut. Briefbericht der Bayer AG, Institut für Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Sullivan, T.M., Born, G.S., Carlson, G.P. and Kessler, W.V. (1983) The pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **71**, 194-203. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Sullivan, T. M., Born, G.S., Carlson, G.P. and Kessler, W.V. (1985): Pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. in: Li, A.P. (Ed.) : *New Approaches in Toxicity Testing and Their Application in Human Risk Assessment*, Raven Press New York 1985, 151-157. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Tabak, H.H Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **53**, 1503-18. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Tunek, A., Schelin, C. and Jergil, B. (1979) Microsomal target proteins of metabolically activated aromatic hydrocarbons. *Chem.-Biol. Interactions*, **27**, 133-144. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No.68-01-4646, 9 p. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient water quality criteria for chlorinated benzenes. Washington, DC, Office of Water Regulations and Standards, U.S. Environmental Protection Agency (Report EPA440/5-80-028, PB81-117392). (IPCS, 1991 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003a) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003b) 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, U.S. National Library of Medicine (2003) 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 (1985) Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS No. 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) , Technical Report Series No. 261, NIH Publication No. 86-2517.
- 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.
- Valencia, R. (1982): *Drosophila* sex linked recessive lethal test on monochlorobenzene. Zoology Department, University of Wisconsin, Madison, WI 53706, prepared for Bioassay System Corporation 225 Wildwood Avenue, Woburn, MA 01801 Received Oct. 15. 1982. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Van der Zandt, P.T.J., Heinis, F. and Kikkert, A. (1994) Effects of narcotic industrial pollutants on behaviour of midge larvae (*Chironomus riparius* (Meigen), Diptera): A quantitative structure-activity. *Aquat. Toxicol.*, **28**, 209-221. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- van Gestel, C.A.M., Ma, W.C. and Smit, C.E. (1991) Development of Qsars in terrestrial ecotoxicology earthworm toxicity and soil sorption of chlorophenols, chlorobenzenes and dichloroaniline. *Sci. Total Environ.*, **109-110**, 589-604.
- van Leeuwen, C.J., Adema, D.M.M. and Hermens, J. (1990) Quantitative structure-activity relationships for fish early life stage toxicity. *Aquat. Toxicol.*, **16**, 321-334. (U.S. EPA, 2003a 及び Canada, 1992 から引用)
- Varshavskaya, S.P. (1967) Hygienic standardization of mono- and dichlorobenzenes in reservoir waters. *Nauch. Tr. Aspir. Ordinators, I-i Mosk. Med. Inst.* 175-177. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Vecerek, B . I Kondraskin, G . I . , Hátle, K., Kysliková, L. and Jojková, K. (1976) Xenobiochemické vlastnosti chlorbenzu. *Bratisl. Lek. Listy*, **65**, 9-14. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- von Oettingen, W.F. (1955) The halogenated hydrocarbons, toxicity and potential dangers, U.S. Publ. Health Serv. Publ. No. 414 (1955). (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Williams, G.M., Mori, H. and McQueen, C.A. (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutation Research*, **221**, 263-286. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Williams, R.T., Hirom, C.P. and Renwick, A.G. (1975) Species variation in the metabolism of some organic halogen compounds. in: McIntyre, A.D. , Mills, C.F. : *Ecological Toxicology Research* Plenum Press. New York, London 91-106. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Wong, P.T.S., Chau, Y.K., Rhamey, J.S. and Docker, M. (1984) Relationship between water solubility of chlorobenzenes and their effects on a freshwater green alga. *Chemosphere*, **13**, 991-996. (U.S. EPA, 2003; IPCS, 1991 から引用)
- Yin, H., and Lu, J. (1993) Toxic effect of two organic toxicants on *Penaeus chinensis*. *Mar. Sci. /Haiyang Kexue*, **1**, 59-62. (U.S. EPA, 2003a から引用)

- Yoshida, M. and Hara, I. (1984) Effect of intraperitoneal injection with chlorobenzene on glutathione metabolism in rat liver. *Industrial Health*, **22**, 11-21. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1985a) Analysis of chlorophenylmethyl-sulfides in the urine of rats injected with chlorobenzene by high performance liquid chromatography. *Industrial Health*, **23**, 283-287. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1985b) Variation of cysteine level by chlorobenzene-induced perturbation of glutathione metabolism in rat liver. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **31**, 69-76. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1985c) Composition of urinary metabolites and variation of urinary taurine levels in rats injected with chlorobenzene. *Industrial Health*, **23**, 239-243. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M., Sunaga, M. and Hara, I. (1986) Urinary metabolites levels in workers exposed to chlorobenzene. *Industrial Health*, **24**, 255-258. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Zampaglione, N., Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Strippl B., Hamrick, M. and Gillette, J.R. (1973) Role of detoxifying enzymes in bromobenzene-induced liver necrosis. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **187**, 218-227. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Zub, M. (1978) Reactivity of the white blood cell system to toxic action benzene and its derivatives. *Acta Biologica Cracoviensia*, **21**, 163-174. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- 化学工業日報 (2001) The Chemical Daily News 2001 年 1 月 25 日
http://www.chemicaldaily.co.jp/news/200201/25/01101_0000.html から引用
- 化学工業日報 (2002) The Chemical Daily News 2002 年 3 月 5 日
http://www.chemicaldaily.co.jp/news/200203/05/01203_0000.html から引用
- 化学工業日報 (2003) 14303 の化学商品
- 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.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm に記載あり)
- 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 に記載あり).
- 国立環境研究所 (1999) 廃棄物埋立処分場に起因する有害物質暴露量の評価手法に関する研究, 国立環境研究所特別研究報告 SR-28-‘99
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 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14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) 通商産業省公報 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)

日本化学工業協会 (2002) (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).

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	窪田 清宏
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

川合 真一郎 神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響（7章）

堤 雅弘 奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

改訂記録

2004年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0に基づき原案作成

2005年 2月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第21回安全評価管理小委員会審議了承