

p-ジクロロベンゼン
C₆H₄Cl₂
[CAS No. 106-46-7]
10 ppm (60mg/m³)
発がん物質第2群B

許容濃度の提案理由

1998(H. 10)年

1. 物理化学的性質

p-ジクロロベンゼン (p-dichlorobenzene, 別名: 1, 4-ジクロロベンゼン 1, 4-dichlorobenzene 以下, p-DCB) は分子量=147.01, 比重=1.248 (55°C), 融点=53°C, 沸点=174°C, 蒸気圧=0.853 hPa (20°C), 蒸気密度=5.07 (空気=1) で, エタノール, エーテル, クロロホルム, ベンゼン, 二硫化炭素などによく溶ける。水には不溶。常温常圧では特有の強い刺激性の臭気を有する無色の板状結晶で, 昇華する。
換算係数: 1 ppm = 6.01 mg/m³ (25°C), 1 mg/m³ = 0.1663 ppm (25°C)

2. 用途

衣料用防虫剤, 防臭剤, 殺虫剤, 薫蒸剤, 有機合成中間体として用いられる。

3. 生体内動態

ウサギに 0.5 mg/kg を経口投与した実験では代謝物は尿中に 3 ~ 6 日で排泄された。その 37% はグルクロン酸抱合体で 27% が硫酸抱合体であった。メルカプツール酸やカテコールは認められなかった¹⁾。p-DCB をラットに経口投与すると容易に吸収されて全身に分布する。脂肪組織以外では 48 時間以内に 90% 以上が減少するが、脂肪組織には蓄積して 120 日後でも検出された。血中では p-DCB が検出されなくなてもその代謝物である 2, 5-dichlorophenylmethylsulfone と 2, 5-dichlorophenylsulfoxide が検出された²⁾。p-DCB を投与したラットの尿中には 2, 5-dichlorophenol の硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体 (それぞれ約 50% と 30%) が排泄される。その他の少量の代謝物として dihydroxy-dichlorobenzene と p-DCB のメルカプツール酸が尿中で証明された。胆汁では 2, 5-dichloro-phenol のグルクロン酸抱合が主なものであった³⁾。雌雄のラットに p-DCB 500 ppm, 24 時間吸入曝露を行ない、体内分布を調べた実験では、p-DCB の血中濃度は雌雄で差異は認められなかったが、肝の濃度は雌の方が有意に高く、腎の濃度は雄の方が有意に高いことが認められた⁴⁾。

4. 健康影響

(1) ヒトに対する一般毒性

1) 職業性中毒例

p-DCB の防虫剤を製造していた 8 名の労働者に眼と咽喉の粘膜刺激、メトヘモグロビン血症、食欲不振、体重減少、腱反射の亢進、軽度の足関節のクロヌス、指の振戦などの神経症状が認められた⁵⁾。19歳の女性で、p-DCB 90% とヘキサクロロエタン 10% を含む薬品を 18 カ月間取り扱っていた、著しい脱力、めまい、体重減少、軽度の貧血および白血球增多をきたしたが、曝露を離れ

ると間もなくこれらの症状は消失した⁶⁾。また、p-DCB を 8 カ月から 25 年間取り扱っていた 58 名の男性労働者について報告されている。初期の気中濃度は 10 ~ 550 ppm (平均 85 ppm) が検出された。15 ~ 30 ppm ではかすかな臭いがし、30 ~ 60 ppm では臭いがつよくなり、80 ~ 160 ppm では眼と鼻がつよく刺激された。100 ~ 725 ppm (平均 380 ppm) の職場では慣れた労働者でも不快で、慣れない労働者はマスクなしでは耐えられなかった。気中濃度は 5 ~ 275 ppm (平均 90 ppm) の職場は労働者にとって耐えられるものであった。この職場の労働者の健康調査では臓器障害、造血器への影響、眼の変化は認められなかった⁶⁾。

2) 非職業性中毒事例

62 歳の男性が家庭で p-DCB を使っていて、めまい、脱力、貧血、顆粒球減少をきたした⁷⁾。53 歳の女性が家庭で p-DCB の結晶を 12 ~ 15 年間使っていて、肺肉芽腫症になり、生検の結果肺に p-DCB の結晶を含んだ多数の小さな病変 (lesions) が認められた⁷⁾。p-DCB に長期に曝露されていた女性で可逆性の脳幹障害を生じた症例が報告されている⁸⁾。患者は 19 歳から防虫剤の p-DCB を夜具、枕、衣服に使用するようになった。その上、粉碎して粉にした p-DCB を部屋に散布し、p-DCB 粉末の入った袋に保管した下着を着用した。25 歳の時に手ではしなどが使えなくなり、歩行や話すことも困難となり入院した。入院時の検査では小脳性運動失調、構語障害、中等度の四肢脱力、腱反射低下が認められた。入院後症状は徐々に進行し、2 カ月後には独力歩行はできなくなった。検査では脳幹聴覚誘発電位 (BAER) の著しい遅延が認められたが、脳の CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), 脳血管造影、髄液検査、末梢神経伝導速度などの神経学的検査、血液検査等では異常は認められなかった。症状は徐々に回復し、8 カ月後の検査では脳幹聴覚誘発電位は正常に回復した。

(2) 動物に対する一般毒性

1) 急性毒性

犬に 1 g/kg の p-DCB を駆虫剤として経口投与しても悪影響は認められなかったという報告があるが、0.5 または 1.0 g/kg の 1 回投与でつよい中毒症状が現れ、1 匹死亡したという報告もある⁷⁾。オリーブ油に溶かして 20% または 50% にした p-DCB をラットに胃チューブで経口投与した実験では、1 g/kg, 1 回投与群では生存していたが、4 g/kg, 1 回投与群では全てが死亡した。モルモットでは 1.6 g/kg では生存していたが、2.8 g/kg では死亡した。

2) 慢性毒性

2-1) 吸入曝露実験

ラット、モルモット、ウサギに、450 L の曝露装置を用いて、p-DCB 0, 96, 158, 173, 342, 798 ppm, 8 時間 / 日、5 日 / 週、6 ~ 7 カ月曝露実験が行なわれた。789 ppm 群では著しい振戦、衰弱、体重減少、眼の刺激症状、意識消失が認められた。病理組織学的検査では肝と腎の中等度の混濁腫脹と中心小葉性肝細胞壊死が認めら

れた。雌ラットでは腎尿細管上皮の腫脹が認められた。342 ppm 群のラット、モルモットでは腎と肝の重量がわずかに増加した。雄モルモットでは軽度の脂肪変性と巣状壊死が認められた。173 ppm 群ではラットで肝の変性が認められ、ラット、モルモット、ウサギでは腎重量が増加した。158 ppm 群では成長や生存には変化はなかったが、ラットとモルモットで肝の変化が認められた。96 ppm 群では変化は認められなかった⁶⁾。ラットを用いて、0, 75, 500 ppm, 5 時間／日、5 日／週、76 週間の曝露実験で、曝露終了時と曝露終了後36週間の回復が観察された。500 ppm 群では肝と腎の重量が増加した。雄 500 ppm 群では腎重量が対照群に比して26 週後で16%, 76 週後で33%, 回復期36 週後では10% 増加していた。肺では気管支周囲のリンパ球浸潤、慢性間質性炎症性浸潤、肺胞の組織球の増加、着色性空砕性組織球の出現が認められた。75 ppm 群では特に変化は認められなかった⁹⁾。

2-2) 経口投与実験

ラット (F 344) に 37.5~1,500 mg/kg を13週間経口投与した実験では、600 mg/kg 以上では体重増加が抑制された。1,200 mg/kg または 1,500 mg/kg では肝細胞の変性と壊死、骨髓細胞の低形成、脾と胸腺のリンパ球の著しい減少、鼻甲介と小腸粘膜の上皮の壊死が認められた。300 mg/kg 以上の投与では雄ラットで腎皮質尿細管上皮細胞の変性または壊死が認められた。1,500 mg/kg 以下の雌では腎障害は認められなかった。マウスに 85~1800 mg/kg を13週間経口投与した実験では、1,800 mg/kg では死亡が見られたが、1,500 mg/kg では死亡は見られなかった。1,000 mg/kg 以下では体重の抑制も認められなかった。肝障害は 600 mg/kg で認められたが、338 mg/kg では認められなかった。1500 mg/kg では胸腺のリンパ組織の壊死、脾のリンパ球の著しい減少、脾と骨髓の造血組織の低形成が認められた¹⁰⁾。ラットにオリーブ油に溶かし、20% または50% にした p-DCB を胃チューブを用いて、5 日／週、192 日間に130回経口投与した実験で、376 mg/kg 群では肝に巣状壊死が認められ、188 mg/kg 群では腎と肝の重量がわずかに変化したが、18.8 mg/kg 群では影響は認められなかった。雄ラットに150, 300 mg/kg、雌ラットおよび雌雄マウスに300, 600 mg/kg の p-DCB を2年間経口投与した実験では、雄ラット 300 mg/kg 群で生存数が減少し、雄ラット 300 mg/kg 群と雌ラット 600 mg/kg 群で体重が抑制された。腎障害はラットの全ての群で認められ、副甲状腺の過形成が雄ラットにのみ認められた。雌雄マウスの体重、生存数に変化は認められなかったが、300, 600 mg/kg 群とも壊死をともなう肝細胞変性が認められた。甲状腺ろ胞細胞の過形成が雄マウスにのみ認められた。腎皮質尿細管上皮の変性を主とする腎障害は雌雄マウスに認められたが、雄の方が著明であった⁹⁾。

(3) 生殖毒性および催奇形性

1. 痘学的研究

報告がない。

2. 動物実験

ウサギを用いて、0, 100, 300, 800 ppm, 6 時間／日の曝露を妊娠 6~18 日に行なって、妊娠中の親ウサギの体重増加、肝と腎の絶体重量と相対重量、仔数、卵巣黄体数、着床数、胎仔数、胎仔吸収数、胎仔の性比、胎仔の体重、胎仔の頭-臀長を測定した実験では、300 ppm 群で吸収された着床数の割合とそれを有する親ウサギの割合のみに統計的な有意差が認められたが、いずれの群でも有意な催奇性や胎児毒性は認められなかつた¹¹⁾。ラット雌雄各群28匹ずつを用いて、p-DCB 0, 50, 150, 450 ppm, 6 時間／日、7 日／週、10週間曝露し、曝露後3週間つがいにし、F₁ラットは1週間曝露後につがいにした実験で、150 ppm 群の雄親ラットは体重抑制、餌の摂取量減少、振戦増加、毛並みの悪化、鼻と眼の分泌増加が認められた。肝重量の有意な増加が150, 450 ppm 群で認められた（対照群比して、それぞれ16%, 38%増加）。腎重量の有意な増加は雌雄の親ラットで認められた。450 ppm 群では仔ラットの出生数が有意に減少し、F₁, F₂世代とも授乳4日目の生存数が減少した。組織学的には F₀, F₁の両性ラットで腫大した肝細胞数が有意に増加した。仔ラットに発生上の異常は認められなかつた¹²⁾。妊娠マウスに p-DCB 0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg を妊娠 6~15 日の間、胃チューブで経口投与した実験では、500 mg/kg 以上の投与群では母マウスの体重が抑制され、胎仔重量は 1,000 mg/kg 群のみで減少した。奇形の発生率は対照群に比して有意な変化は認められなかつたが、750, 1,000 mg/kg 群では骨格の変異が増加し、500 mg/kg 以上の投与群では過剰肋骨の出現頻度が増加した¹³⁾。ラットに p-DCB 0, 50, 100, 200 mg/kg を妊娠 6~15 日に経口投与した実験では、胎仔に変化は認められなかつた¹⁴⁾。p-DCB 0, 30, 90, 270 mg/kg を2世代のラットに経口投与した実験では、30 mg/kg 群では悪影響は認められなかつたが、90, 270 mg/kg 群では新生仔数の減少、授乳期の仔ラットの死亡の増加、仔ラットの体重の減少、仔ラットの耳の直立や開眼の遅れ、親ラットの肝と腎の絶体および相対重量の増加、脾重量の減少などの変化が認められた¹⁵⁾。

(4) 発がん性

1. 痘学的研究

報告がない。

2. 動物実験

ラット (F 344/DuCrj) とマウス (Crj: BDF₁) 各400 匹を用いて、p-DCB 20 ppm, 75 ppm, 300 ppm, 6 時間／日、5 日／週、104週間の吸入曝露実験が日本バイオオアッセイ研究センターで行われた¹⁶⁾。ラットでは、雄 300 ppm 群では慢性腎症及び单核球性白血病により生存率が低かったが、これらの病変の発生が p-DCB 曝露によって増加した確証は得られなかつた。腫瘍性病変の発生増加は雌雄ともに認められなかつた。非腫瘍性病変としては腎乳頭部集合管への鉛沈着及び腎孟の尿路上皮の過形成が雄 300 ppm 群に認められた。また、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化が雄 300 ppm 群、雌 75 ppm 群及び 300 ppm 群に認められ、呼吸上皮のエオ

ジン好性変化が雌 300 ppm 群に、鼻腺の呼吸上皮化生が雌 300 ppm 群に認められ、これらの変化は鼻腔への軽度な刺激によるものと考えられた。マウスでは雌雄とともに曝露群で肝腫瘍による死亡が多く、雄の生存率は曝露群がやや低値を示した。腫瘍性病変の発生状況は表 1 に示した。

雄で肝細胞癌と組織球性肉腫の発生増加が認められ、雌で肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肺細気管支一肺胞上皮癌の有意な発生増加が認められた。非腫瘍性病変としては肝に小葉中心性肝細胞肥大が雄 300 ppm 群に認められ、精巣に鉛質沈着が雄 75 ppm 群及び 300 ppm 群に認められた。これらの結果は F 344/DuCrj (Fisher) ラットでは雌雄ともに *p*-DCB 投与による腫瘍の発生増加は認められず、がん原性が証明されなかった。一方、マウス (Crj: BDF₁) の雄では *p*-DCB の投与は肝の肝細胞癌と組織球性肉腫、また、雌に肝の肝細胞癌と肝細胞腺腫及び細気管支一肺胞上皮癌の発生を増加させ、*p*-DCB の発がん性が認められた。

ラット (F 344/N) とマウス (B 6 C 3 F₁) の雌雄各群50匹を用いて、週 5 日、2 年間、*p*-DCB をコーンオイルに溶かして、チューブで経口投与する実験を米国の NTP で実施された¹⁰⁾。その結果を表 2 に示した。

雄ラットの 300 mg/kg 群で腎腫瘍の発生率が有意に増加し、雌マウスの 600 mg/kg 群で肝腫瘍の発生率が有意に増加することを示した。

雄ラットの腎尿細管細胞の腺癌が *p*-DCB の曝露量に依存して増加する機序を研究する目的で、雌雄ラットを用いて、1 群10匹ずつに *p*-DCB 0, 75, 150, 300, 600 mg /kg を毎日経口投与し、4 週後と13週後に半数ずつ検査する実験が行われた¹⁷⁾。雄ラットの 75 mg/kg 以上の投与群で、尿中 LDH の上昇と上皮細胞の増加および腎皮質細胞の細胞質へのヒアリン滴の蓄積が認められた。

150 mg/kg 以上の投与群では 4 週後と13週後に尿細管の単一細胞壊死、腎髓質外層に顆粒円柱の形成を伴った尿細管の拡張が認められた。この実験では雌ラットに *p*-DCB の腎毒性は全く認められなかった。米国の EPA¹⁸⁾ は α_2 -ミクログロブリンとヒアリン滴に関連した腫瘍は雄ラットに特異的で、他の腎腫瘍とは区別すべきであるとしている。上記の NTP¹⁰⁾ の結果はマウス (B 6 C 3 F₁) の実験において、肝細胞癌及び肝細胞線腫の発生率が増加したが、対照群のマウスにも腫瘍発生率が高率であり、*p*-DCB は変異原性が認められていないことから、肝腫瘍の発生率の増加は *p*-DCB の遺伝子毒性の結果ではないことを示唆しており、NTP¹⁰⁾ は *p*-DCB がマウスの肝腫瘍発生率の増加にイニシエーターとしてではなく、プロモーターとして作用していると推測している。

(5) 遺伝子障害性 (変異原性を含む)

1) 疫学的研究

報告はない。

2) 動物実験

ラットの骨髄細胞を用いて、*p*-DCB の遺伝子毒性が研究された¹⁹⁾。*p*-DCB 299 ppm または 682 ppm をラットに 2 時間、一回曝露した実験、75 ppm または 500 ppm を 5 時間/日、5 日間曝露した実験、75 ppm または 500 ppm を 5 時間/日、5 日間/週、3 カ月間曝露した 3 つの実験を行った。大腿骨の骨髄細胞で染色体、染色分体ギャップ、染色体切断、その他の複合異常を調べたが、いずれの実験でも異常は認められなかった。雄マウスに LD₅₀ の 70% の *p*-DCB を腹腔内に注射した実験では大腿骨骨髄で染色体異常が有意に増加した²⁰⁾。

3) 微生物および培養細胞に対する影響

p-DCB の変異原性については、*Salmonella* strains²¹⁻²⁹⁾, *Escherichia coli*^{23,25,27,29)}, *Saccharomyces cerevisiae*^{21,23,25,26,29)}, *Bacillus subtilis*^{21,22,25)} を用いた試

表 1. *p*-DCB 吸入曝露による催腫瘍性の量反応関係¹⁶⁾ (6 時間/日、5 日/週、2 年間、吸入曝露)

		対照	20 ppm	75 ppm	300 ppm
マウス 雄 (Crj: BDF ₁)	肝細胞癌	24%(12/49)	35%(17/49)	32%(16/50)	78%(38/49)**
	組織球性肉腫	0%(0/49)	6%(3/49)	2%(1/50)	12%(6/49)*
マウス 雌 (Crj: BDF ₁)	肝細胞癌	4%(2/50)	8%(4/50)	4%(2/49)	82%(41/50)**
	肝細胞腺腫	4%(2/50)	20%(10/50)	12%(6/49)	40%(20/50)**
	細気管支一肺胞上皮癌	2%(1/50)	2%(1/50)	2%(1/49)	8%(4/50)*

(*; p < 0.05, **; p < 0.01)

表 2. *p*-DCB 経口投与による催腫瘍性の量反応関係¹⁰⁾ (5 日週、2 年間、経口投与)

		対照	150 mg/kg/day	300 mg/kg/day	600 mg/kg/day
ラット (F 344/N)	尿細管腺癌 雄	2%(1/50)	6%(3/50)	14%(7/50)	0
	雌	0		0	0
マウス (B 6 C 3 F ₁)	肝細胞癌 雄	28%(14/50)		22%(11/49)	64%(32/50)
	雌	10%(5/50)		10%(5/48)	38%(14/50)
マウス (B 6 C 3 F ₁)	肝細胞腺腫 雄	10%(5/50)		27%(13/49)	32%(16/50)
	雌	20%(10/50)		13%(6/48)	42%(21/50)

験では変異原性は陰性であった。マウスのリンパ腫細胞を用いた試験では陰性^{10,23,25)}という報告と陽性³⁰⁾という報告がある。*Drosophila melanogaster*を用いた試験では遺伝毒性は認められていない²³⁾。チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた試験では染色体異常は検出されなかった^{10,23,31)}。小核試験では変異原性は認められなかつた^{10,23)}。*Aspergillus midulans*³²⁾と*Tradescantia*³³⁾を用いた試験では変異原性は認められなかつた。ヒトのリンパ球を用いた実験で、0.1と0.2 μg/mLの濃度でp-DCBが姉妹染色分体交換(SCE)を生じることが認められている³⁴⁾。

4) DNAとの結合

9匹の雄ラット(Wistar)と35匹の雄マウス(BALB/c)に127 μCi(2.95 μmol)/kg body wtの[¹⁴C]でラベルされたp-DCBをエタノールに溶かして、ラットには0.15 ml、マウスには0.05 mlを腹腔内投与し、22時間後にp-DCBと各臓器のDNAとの共有結合を調べた実験で、マウスの肝、腎、肺、胃のDNAとp-DCBの共有結合は認められたが、ラットでは認められなかつた。マウスの肝のDNAadductsは72時間後には修復されていた。著者らはp-DCBはクロロベンゼンよりよわい発がん性を有するイニシエーターに分類されるとしている³²⁾。

5. p-DCBの吸入毒性の量一反応関係のまとめ

(1) 一般毒性

[人のデータ]

1) 8カ月～25年間働いていた労働者58名の調査⁶⁾

初期の気中濃度は10-550 ppm(平均85 ppm)であった。15-30 ppmでかすかな臭い、30-60 ppmで臭いが強い、80-160 ppmで眼と鼻の刺激、100-725 ppm(平均380 ppm)で慣れた労働者でも不快臭、慣れない労働者では耐えられない。この職場では臓器障害、造血器障害、眼の変化は認められなかつた。

[動物吸入曝露実験のデータ]

1) ラット、モルモット、ウサギ、7時間/日、5日/週、6～7カ月曝露⁶⁾

158 ppmでラット、モルモットの肝の変化あり、96 ppmではいずれの動物も変化なし。

2) ラット、5時間/日、5日/週、76週吸入曝露⁹⁾ 500 ppmで肝、腎重量の増加、肺の炎症性変化、75 ppm:変化なし。

3) ラット、6時間/日、7日/週、10週間吸入曝露¹²⁾ 450 ppmで仔ラット出生数の減少、F₁、F₂の生存数の減少、150、450 ppmで親ラットの体重抑制、粘膜刺激症状、肝重量増加、腎重量増加、50 ppmでは雄ラットの腎のヒアリン滴壊死

(2) 発がん性

1) 人の疫学調査はない。

2) 動物の吸入曝露実験(6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露)¹⁶⁾

マウス 300 ppmで肝、組織球、肺の腫瘍の発生率が有意に増加し、75 ppm以下では有意な増加は認められない。

ラット 300 ppm以下では腫瘍発生率の有意な増加は認められなかつた。

6. 諸外国の勧告等

(1) ACGIH(米国産業衛生専門家会議)³⁵⁾

許容濃度(Threshold Limit Value): 10 ppm
(60 mg/m³) (時間荷重平均濃度)

発がん性評価: グループA 3 (Animal carcinogen)

(2) ドイツ DFG(ドイツ科学協会)³⁶⁾

MAK(最大許容濃度) 50 ppm(300 mg/m³),
妊娠リスク C群(MAKとBATの値以下であれば胎児や新生児への障害の危険を危惧する理由はない。)

(3) IARC(国際がん研究機関)³⁷⁾

グループ2B(The agent is possibly carcinogenic to humans)

7. 許容濃度の提案

(1) ヒトの事例報告では高濃度曝露によって中枢神経障害、アレルギー性紫斑病、造血器障害、粘膜刺激症状等が報告され、15-30 ppmでかすかな臭い、30-60 ppmで臭いがつくなることが報告されている。

(2) ラットの吸入曝露実験では150 ppm以上で肝、腎の変化が認められ、75～100 ppmではこれらは認められていない。但し、50 ppmで腎のヒアリン滴壊死が認められたという報告もある。しかし、雄ラットの腎はある種の化学物質に対して感受性が高く、雄ラットの腎障害は人に外挿すべきでないと考えられている。

(3) 発がん性については、ヒトの疫学的研究で発がん性を示す報告はない。動物実験では2年間のp-DCBを吸入曝露した実験でマウスの300 ppm曝露群で肝腫瘍の発生率が有意に増加した。しかし、ラットでは尿細管腺癌の発生率は量依存的に増加したが、肝がんの発生率の有意な増加は認められなかつた。長期経口投与によつてラットの雄に腎腫瘍、マウスの雌雄に肝腫瘍の発生率の増加が認められた。

(4) 微生物を用いた変異原性試験では陰性であるが、培養細胞を用いた試験では染色体異常等は陰性と陽性の矛盾する報告がある。これらの結果から、p-DCBはマウスの肝腫瘍発生率増加にイニシエーターとしてではなく、プロモーターとして作用していると推測されている。しかし、ラットとマウスにp-DCBを腹腔内投与した実験で、マウスのDNAとp-DCBの結合が認められたが、ラットのDNAとの結合は認められなかつたことから、よわいイニシエーターと考えられるという報告もある。また、ヒトのリンパ球を用いた実験ではp-DCBが姉妹染色体分体交換(SCE)を生じることが認められている。従つて、実験的には変異原性は認められていないが、よわい遺伝毒性は認められている。

(5) 以上のデータから、1) 人の嗅覚閾値は15～30 ppm以下であり、2) ラットの一般毒性の最大無作用量(NOAEL)は75～100 ppmであり、3) マウスにがんの発生率が増加しない最大濃度は75 ppmであると考

えられる。動物実験の結果を人に外挿する場合の不確定係数(UF)を10とすると、7.5~10 ppmとなる。

(6) 以上の資料から、日本産業衛生学会の現在の許容濃度50 ppm、発がん性分類第2群Bを許容濃度10 ppm、発がん性分類第2群Bに改訂することを提案する。

文 献

- 1) Azouz WM, Parke DV, Williams RT. The metabolism of halogenobenzenes. ortho- and para-dichlorobenzenes. *Biochem J* 1955; 59: 410-415.
- 2) Kimura R, Hayashi T, Sato M, et al. Identification of sulfur-containing metabolite of p-dichlorobenzene and their disposition in rats. *J Pharmacodyn* 1979; 2: 237-244.
- 3) Hawkins DR, Chasseaud LF, Woodhouse RN, Cresswell DG. The distribution, excretion and biotransformation of p-dichloro [14C]benzen in rats after repeated inhalation, oral and subcutaneous doses. *Xenobiotics* 1980; 10: 81-95.
- 4) Umemura T, Takada K, Ogawa Y, et al. Sex difference in inhalation toxicity of p-dichlorobenzene (1,4-DCB) in rats. *Toxicol Letter* 1990; 5: 209-214.
- 5) Wallgren K. Chronische Vergiftungen bei der Herstellung von Mottenmitteln, die Grortenteils aus Paradichlorbenzol Bestehen. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 1953; 3: 14-15.
- 6) Hollingworth RL, Rowe VK, Oyen F, et al. Toxicity of paradichlorobenzene. *Arch Ind Health* 1956; 14: 138-147.
- 7) Deichmann WB. p-Dichlorobenzene: In Clayton GD, Clayton FE eds. Paty's Industrial Hygiene and Toxicology 3rd Ed vol 2B. John Wiley & Sons, New York, 1978; Vol.2B: 3617-3626.
- 8) Miyai I, Hirano N, Fujita M, Kameyama M. Reversible ataxia following chronic exposure to para-dichlorobenzene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 453-454.
- 9) Riley RA, Chart IS, Doss A, et al. Para-dichlorobenzene: Long-term inhalation study in the rat. ICI Report No CTL/P/477, 1980.
- 10) National Toxicology Program (NTP). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene (Gavage Studies). Report No. 319. NTP, Research Triangle Park, NC, 1987.
- 11) Hayes WC, Hanley TR, Gushow TS, et al. Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fund Appl Toxicol* 1985; 5: 190-202.
- 12) Chlorobenzene Producers Association. Parachlorobenzene: Two-generation reproduction study in Sprague-Dawley rats. Study 86-81-90605. MRID No. 411088-1, 1986, Available from EPA, 1986.
- 13) Ruddick JA, Black WD, Villeneuve DC, Valli VE. A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. *Teratology* 1983; 27: 73-74.
- 14) Hodge MCE, Palmer S, Wilson J, Bennett IP. Paradichlorobenzene: Teratology study in rats. Report No. CTL/P/340. Imperial Chemical Industries Limited, Macclesfield, Cheshire, UK., 1977.
- 15) Bronatowicz N, Antes A, Winker N, Hofer H. 2-Generationen-Fertilitätsstudie mit 1,4-Dichlorobenzol an Ratten. *Wiener klin Wochenschrift* 1994; 106: 345-353.
- 16) 日本バイオアッセイ研究センター. p-ジクロロベンゼンのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 神奈川: 日本バイオアッセイ研究センター, 1995: 1-44.
- 17) Bomhard E, Luckhaus G, Voigt WH, Loeser E. Induction of light hydrocarbon nephropathy by p-dichlorobenzene. *Arch Toxicol* 1988; 61: 433-439.
- 18) EPA. α -2 μ -globulin: association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat. Washington, DC. U.S. Environmental Protection Agency. Risk Assessment Forum. EPA/625/3-91-019F, 1991.
- 19) Anderson D, Richardson CR (1976). Paradichlorobenzene: Cytogenetic study in the rat. ICI Report No. CTR/P/293.
- 20) Mohtashamipur E, Triebel R, Streter H, Norpeth K. The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis* 1987; 2: 111-113.
- 21) Simmon VF, Ricco ES, Peirce MV. In vitro microbiological genotoxicity assays of chlorobenzene, m-dichlorobenzene, o-chlorobenzene and p-dichlorobenzene. Final Report. SRI Project LSU-7558 under EPA Contract No. 68-02-2947. SRI International, Menlo Park, CA, 1979.
- 22) Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, et al. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett* 1985; 25: 33-40.
- 23) Garrett NE, Stack HF, Waters MD. Evaluation of the genetic activity profiles of 65 pesticides. *Mutat Res* 1986; 168: 301-325.
- 24) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, et al. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 1983; 5 (suppl 1): 3-142.
- 25) Klopman G, Contreas R, Rosenkranz HS, Waters MD. Structure-genotoxic activity relationships of pesticides: Comparison of the results from several short-term assays. *Mutat Res* 1985; 147: 343-356.
- 26) Klopman G, Kalos AN. Computer automated study of the structure-mutagenicity relationships of non-fused-ring nitroarenes and related compounds. *Mol Toxicol* 1987; 1: 61-81.
- 27) Lawlor T, Haworth SR. Evaluation of the genetic activity of nine chlorinated phenols, seven chlorinated benzenes and three chlorinated hexanes. *Environ Mutagen* 1979; 1: 143.
- 28) Shimizu M, Yasui Y, Matsumoto N. Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium*: A series of chloro- and fluoro-nitrobenzene derivatives. *Mutat Res* 1983; 116: 217-238.
- 29) Waters MS, Sandhu SS, Simmon VF, et al. Study of pesticide genotoxicity. *Basic Life Sci* 1982; 21: 275-326.
- 30) McGregor DB, Brown A, Cattanach VF, et al. Results of L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis experiments with coded compounds. *Environ Mutagen* 1986; 8 (suppl 6): 54.
- 31) Sofuni T, Hayashi M, Matsuoka A, et al. Mutagenicity

- tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds II. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells. Bull Natl Inst Hyg Sci (Tokyo) 1985; 103: 64-75.
- 32) Lattanzi G, Bartoli S, Bonors B, et al. The different genotoxicity of p-dichlorobenzene in mouse and rat measurement of the in vivo and in vitro covalent interaction with nucleic acids. Tumori 1989; 75: 305-310.
- 33) Ma T, Harris MM, Anderson VA, et al. Tradescantia-Micronucleus (Trad-MCN) tests on 140 health-related agents. Mutat Res 1984; 138: 157-167.
- 34) Carbonell E, Puig M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Sister-chromatid exchanges (SCE) induced by p-dichlorobenzene in cultured human lymphocytes. Mutat Res 1991; 263: 57-59.
- 35) ACGIH. Threshold limit values for chemical substances and physical agents, Biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati 1997; 1997: 21.
- 36) DFG. List of MAK and BAT values. VCH, Weinheim 1996: 44.
- 37) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. suppl. 7, IARC, Lyon 1987: 192-193.

(産衛誌40巻154頁)