

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 76

***p*-ジクロロベンゼン**

1,4-Dichlorobenzene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-140

CAS 登録番号：106-46-7

2005 年 11 月

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

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

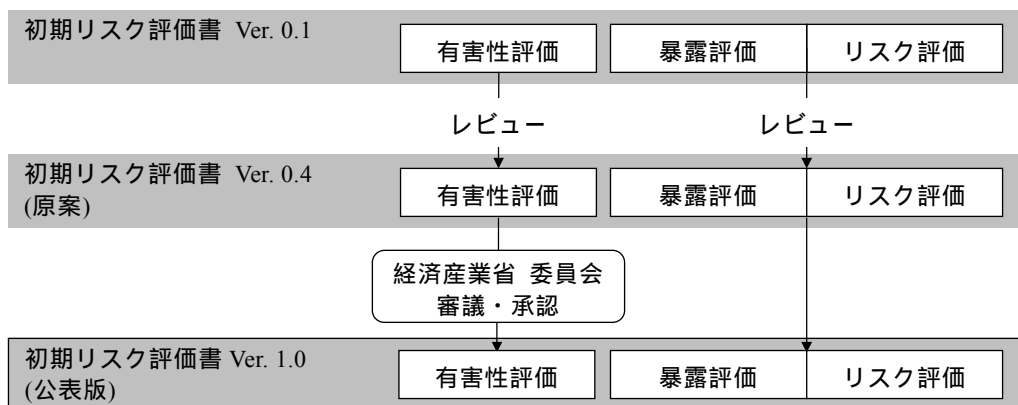
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

p-ジクロロベンゼンには、防虫・防臭剤、樹脂及び農薬等の中間体の合成原料としての用途がある。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」によると、*p*-ジクロロベンゼンの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 100 トン、公共用水域に 1 トンに排出され、廃棄物として 404 トン、下水道へ 250 kg 移動している。土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 10 トン、家庭から 20,000 トン排出されたと推計されている。非対象業種及び移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: *p*-ジクロロベンゼンの河川水中濃度には、東京都環境局の 2000 年度の調査結果があり、AA～C 類型河川 27 地点から求めた河川水中濃度の 95 パーセンタイルは 0.25 $\mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、0.25 $\mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、魚類であるアメリカンフラグフィッシュの致死に対する 14～16 日間 NOEC の 0.216 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 860 は、本評価における不確実係数積 50 より大きく、*p*-ジクロロベンゼンは現時点で環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない と判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 (室内 466 $\mu\text{g/m}^3$: 測定値)、飲料水 (0.1 $\mu\text{g/L}$: 測定値)、食物 (0.06 $\mu\text{g/g}$ 測定値) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路で 190、2.4 $\mu\text{g/kg/日}$ と推定した。*p*-ジクロロベンゼンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データとして、吸入経路では、ラットの 104 週間吸入試験における肝毒性を指標とした NOAEL として 458 mg/ m^3 を、経口経路では、雌雄イヌの 1 年間強制経口投与試験の肝毒性を指標とした NOAEL 10 mg/kg/日を用いた。吸入経路、経口経路及びそれらの合計の各 MOE 320、3,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験の不確実係数積 100 より大きく、*p*-ジクロロベンゼンは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない と判断する。

なお、*p*-ジクロロベンゼンは、遺伝毒性を有さない発がん物質と考えられるが、現在、ヒトに対しての発がん性については明確になっておらず、発がんに対する適切な評価を行うためには、今後さらなる調査及び試験が必要である。

目 次

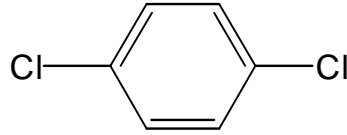
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
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.....	5
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	6
6. 暴露情報	7
6.1 環境中分布予測.....	7

6.2 環境中濃度	7
6.2.1 環境中濃度の測定結果	7
6.2.2 環境中濃度の推定	11
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度	12
6.4 ヒトへの暴露シナリオ	13
6.4.1 環境経由の暴露	13
6.4.2 消費者製品経由の暴露	13
6.5 推定摂取量	13
7. 環境中の生物への影響	14
7.1 水生生物に対する影響	14
7.1.1 微生物に対する毒性	14
7.1.2 藻類に対する毒性	14
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性	15
7.1.4 魚類に対する毒性	17
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	19
7.2 陸生生物に対する影響	19
7.2.1 微生物に対する毒性	19
7.2.2 植物に対する毒性	19
7.2.3 動物に対する毒性	20
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	20
8. ヒト健康への影響	22
8.1 生体内運命	22
8.2 疫学調査及び事例	27
8.3 実験動物に対する毒性	30
8.3.1 急性毒性	30
8.3.2 刺激性及び腐食性	31
8.3.3 感作性	31
8.3.4 反復投与毒性	31
8.3.5 生殖・発生毒性	41
8.3.6 遺伝毒性	43
8.3.7 発がん性	47
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	49
9. リスク評価	51
9.1 環境中生物に対するリスク評価	51
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度	51
9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度	51

9.1.3 暴露マージンの算出	51
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果.....	52
9.2 ヒト健康に対するリスク評価	52
9.2.1 ヒトの推定摂取量.....	52
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量.....	52
9.2.3 暴露マージンの算出.....	54
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果	55
文 献	56

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : *p*-ジクロロベンゼン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-41
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-140
1.4 CAS登録番号 : 106-46-7
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₆H₄Cl₂
1.7 分子量 : 147.00

2. 一般情報

2.1 別名

1,4-ジクロロベンゼン

2.2 純度

99.8 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、*m*-ジクロロベンゼン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

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

化学物質審査規制法：第二種監視化学物質

消防法：指定可燃物可燃性固体

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物、指針を公表した化学物質等

大気汚染防止法：有害大気汚染物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類

船舶安全法：有害性物質

3. 物理化学的性状

外觀:	白色固体	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
融点:	53.5 (体)、54 (体)	(Merck, 2001)
沸点:	174.12	(Merck, 2001)
引火点:	66 (密閉式)	(IPCS, 1999 ; NFPA, 2002)
発火点:	500 超	(EU:IUCLID, 2000)
爆発限界:	1.7 ~ 5.9 vol% (空气中)	(EU:IUCLID, 2000)
比重:	1.46 (20)	(Merck, 2001)
蒸気密度:	5.07 (空気 = 1)	
蒸気圧:	50 Pa (25)	(Merck, 2001)
分配係数:	オクタノール/水分配係数 log Kow = 3.44 (測定値)、3.28 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
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 146 (基準ピーク = 1.0)、111 (0.35)、75 (0.22)	(NIST, 1998)
吸脱着性:	土壌吸着係数 Koc = 273、390 (測定値) 430 (推定値)	(U.S.NLM:HSDB, 2002) (SRC:PcKocWin, 2002)
溶解性:	水: 81.3 mg/L (25)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテル、ベンゼン、クロロホルム、二硫化炭素などの有機溶媒: 可溶	(Merck, 2001)
ハンリー定数:	244 Pa・m ³ /mol (2.41 × 10 ⁻³ atm・m ³ /mol) (25 、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数:	(気相、20) 1 ppm = 6.11 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.164 ppm	
その他:	常温で昇華する	(Merck, 2001)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

p-ジクロロベンゼンの 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)。

また別途調査によると 2001 年の国内供給量は 40,000 トンで、製造量 32,500 トン、輸入量 7,500 トン、輸出量 0 トンとなっている。1997 年から 2000 年については、製造量、輸入量の割合は不明であるが、国内供給量は 40,000 トンと推定されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.2 用途情報

p-ジクロロベンゼンの用途及びその使用割合は表 4-1 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2004)。

p-ジクロロベンゼンは、防虫・防臭剤として 50%、樹脂合成原料 (ポリフェニレンスルフィド) として 45%、残り 5% が農薬等の中間体の合成原料として、それぞれ使用される。

具体的使用方法として、主に衣料用防虫剤、トイレの防臭剤、樹脂の原料として電気電子部品、自動車部品、機械部品、医療部品用に使用される。また少量ではあるが、農薬及び樹脂添

加剤（紫外線吸収剤）の中間体の合成原料として使用される。

表4-1 *p*-ジクロロベンゼンの用途別使用量の割合

用途	割合(%)	具体的用途
防虫・防臭剤	50	衣料用防虫剤、トイレの防臭剤
樹脂合成原料 (ポリフェニルスルファイド)	45	電気電子部品 (コネクタ、IC ソケット等) 自動車部品 (排ガス処理装置、ラジエーター等) 機械部品 (ポンプハウジング、バルブ、ギヤ類等) 医療部品 (医療用ポンプバルブ等)
中間体	5	農薬、樹脂添加剤 (紫外線吸収剤)

(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、*p*-ジクロロベンゼンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 100 トン、公共用水域へ 1 トン排出され、廃棄物として 404 トン、下水道に 250 kg 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 10 トン、家庭から 20,000 トンが排出されたと推計されており、非対象業種、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 年度の PRTR データに基づき、*p*-ジクロロベンゼンの対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-2 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定値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じと仮定し、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4-2 *p*-ジクロロベンゼンの届出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	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計	割合 (%)
化学工業	99	1	0	< 0.5	392	4	< 0.5	0	104	95
非鉄金属製造業	< 0.5	0	0	0	12	-	-	-	< 0.5	0
衣服・その他の 繊維製品製造業	-	-	-	-	-	6	< 0.5	0	6	5
その他の製造業	< 0.5	0	0	0	0	-	-	-	< 0.5	0
その他	-	-	-	-	-	< 0.5	0	0	0	0
合計	100	1	0	0	404	10	0	0	110	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。

- : 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*p*-ジ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、2002a）から*p*-ジクロロベンゼンの製造段階における排出量は、大気へ52トンと推定され、製造段階と使用段階でほぼ同じ程度で大気へ排出されている（製品評価技術基盤機構、2004）。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータに基づき、*p*-ジクロロベンゼンの家庭からの排出量を表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）。

p-ジクロロベンゼンは家庭から防虫・防臭剤として、環境中へ20,000トンの排出量があると推定されている（経済産業省、環境省、2003b）。排出形態が揮発であることから、ここでは大気への排出と仮定した。また、非対象業種及び移動体からの排出について、*p*-ジ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）。

表4-3 *p*-ジクロロベンゼンの家庭からの環境媒体別排出量（トン/年）

	大気	公共用水域	土壌
家庭 ¹⁾	20,000	0	0
合計	20,000	0	0

（製品評価技術基盤機構、2004）

1) 大気、水域、土壌への配分は用途及び物理化学的性状から判断して行った。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲内では、2001年度PRTRデータで対象としている以外の*p*-ジクロロベンゼンの排出源に関する報告は得られていない。

4.4 排出経路の推定

p-ジクロロベンゼンは、用途情報及び2001年度PRTRデータ等から、事業所からの排出より家庭からの排出が大きな割合を占めており、主たる排出経路は、室内で使用される防虫剤、消臭剤からの揮発であると考えられる。

p-ジ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20,110トン、水域へ1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

p-ジクロロベンゼンの融点は54（3章参照）であり、常温でも昇華性がある（3章参照）ので、大気中には主に粉じん又はミストの他に蒸気として排出されると推定される。*p*-ジクロロ

ベンゼンの水への溶解度が小さく (81.3 mg/L、3 章参照)、土壌吸着係数が 273、390 (3 章参照) なので、そのまま又は大気中の粉じんに弱いながら吸着され、沈降すると考えられる。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*p*-ジクロロベンゼンと OH ラジカルとの反応速度定数が 3.2×10^{-11} cm³/分子/秒 (25 °C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。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 6 時間 ~ 0.5 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、*p*-ジクロロベンゼンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、*p*-ジクロロベンゼンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

p-ジクロロベンゼンのモル吸光係数は 300 nm 以上の波長域で十分に小さいので、大気環境中では事実上直接光分解されないとの報告がある (GDCh BUA, 1997)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

p-ジ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ので、水環境中では加水分解されない。また、水中での *p*-ジクロロベンゼンの直接光分解は光増感剤なしには起こらないと考えられる (5.1 参照)。

5.2.2 生分解性

p-ジクロロベンゼンは、化学物質審査規制法の揮発性物質用改良型培養瓶を用いた好氣的生分解性試験においては、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件で、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。また、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率も 0% であった (経済産業省, 2001)。なお、*p*-ジクロロベンゼンは 1975 年に「良分解性」と公表されたが、再試験の結果 2001 年に修正公表された (経済産業省, 2001)。

一方、*p*-ジクロロベンゼンは馴化等を行った場合の好氣的条件においては生分解されるとの報告がある。クローズドボトル試験では、酸素消費量測定による分解率は 8 日後で 1.4%、15 日後で 49.5%、28 日後で 67% であった (Topping, 1987)。また 15 日間馴化した活性汚泥を用い、流入濃度 1 mg/L での連続式試験では 97% が除去されたとの報告がある。この場合、揮散及び活性汚泥への吸着を考慮した正味の生分解による除去率は 31% であった (Topping, 1987)。栄養分を十分に与えた好氣的条件での止水式スクリーニング試験において、被験物質濃度 5 mg/L の

p-ジクロロベンゼンは7日間で55%が生分解された。ただし、生分解率は、継代培養により低下し、第2代培養で34%、第3代培養で16%であった (Tabak et al., 1981)。

嫌氣的生分解性試験では、*p*-ジクロロベンゼンは生分解されるとの報告と、生分解されないとの報告がある。廃水処理実験設備由来のメタン発生菌を含む汚泥を用いて、被験物質濃度 7.4 ~ 74 $\mu\text{g/L}$ の *p*-ジクロロベンゼンの生分解性を調べた実験では、84 日後に分解は認められなかった (Rittmann et al., 1980)。脱窒素条件でのボトル試験では、*p*-ジクロロベンゼンは 11 週間後も分解されなかった (Bouwer and McCarty, 1983)。一方、公共下水処理場由来の微生物を用いた嫌氣的条件下での生分解性試験において、*p*-ジクロロベンゼンは殺菌条件での対象試験と比較して、32 日間で 72%が生分解されたとの報告がある (Kirk et al., 1989)。

以上から、*p*-ジクロロベンゼンは容易には生分解されないが、馴化等の特定条件下では生分解されると考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

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

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への *p*-ジ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 4 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 5 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。

p-ジクロロベンゼンは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 273、390 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には弱いながら吸着されると推定される。*p*-ジクロロベンゼンの水への溶解度は 81.3 mg/L (25) であり、蒸気圧は 50 Pa (25)、ヘンリー定数は 244 Pa $\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ (25) である (3 章参照)。

以上のこと及び 5.2 の結果から、環境水中に *p*-ジクロロベンゼンが排出された場合は、大気中への揮散により水中から除去されると推定される。ただし、馴化などの特定の条件が調った場合には生分解によっても除去されると考えられる。

5.4 生物濃縮性

p-ジクロロベンゼンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 5 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 2 $\mu\text{g/L}$ 及び 0.2 $\mu\text{g/L}$ における濃縮倍率はそれぞれ 33 ~ 72 及び 47 ~ 190 であり高濃縮性ではないと判定されている (経済産業省, 2001)。

その他の *p*-ジクロロベンゼンの生物濃縮係数 (BCF) 測定値としては、カダヤシでは 78 (Chaisukant et al., 1997)、ニジマスでは 370 ~ 720 (Oliver and Niimi, 1983)、ブルーギルでは 60 (Barrows et al., 1980) との報告がある。

6. 暴露情報

6.1 環境中分布予測

p-ジクロロベンゼンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を設定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

p-ジクロロベンゼンは、大気に放出された場合には、主として大気に分布、水域に放出された場合には、大気に約 3 割、水域に約 7 割分布、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 *p*-ジクロロベンゼンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%放出)	97.3	0.9	1.8	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100%放出)	26.7	69.6	0.5	3.2
シナリオ 3 (土壌中に 100%放出)	2.5	0.1	97.4	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

a-1 大気中の測定結果

p-ジクロロベンゼンの大気中濃度として、環境庁による 1999 年度の調査結果を表 6-2 に整理する (環境省, 2001a)。

表 6-2 *p*-ジクロロベンゼンの大気中の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 パーセントイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1999	14/15	36/43	nd-17	0.13	9.34

(環境省, 2001a)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントイルを算出

a-2 室内濃度と外気濃度

厚生省より、*p*-ジクロロベンゼンの室内濃度指針値は $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とされている。また、主な排出源は家庭内で使用される防虫剤等の製品からであり、室内濃度については、多くの調査が

行われている。

厚生省による 1997、1998 年度の居住環境内における揮発性有機化合物の全国実態調査 (厚生省, 2000) を表 6-3 に示す。

表 6-3 *p*-ジクロロベンゼンの室内濃度 (1)

調査年度	試料数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	319	0.3 - 6,058.7	128.4	12.3
1998	200	0.059 - 2,246.9	123.3	16.1

(厚生省, 2000)
検出限界：不明

文部科学省による 2001 年度の全国 50 施設 (小、中学校) を対象とした室内濃度調査結果 (文部科学省, 2002) を表 6-4 に整理する。文部科学省による測定結果については、室温 20 とし、 $1(\text{ppm}) = 6,110(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ で ppm から $\mu\text{g}/\text{m}^3$ へ換算した。同調査では、消臭剤使用のトイレにおいて、最大 $1,313\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.215 ppm) が測定されている。

表 6-4 *p*-ジクロロベンゼンの学校における室内濃度 (2)

調査年度	測定時期	検出数/検体数	検出範囲($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2001	夏季	85/325	nd-48	9	6
	冬季	117/328	nd-143	12	6

(文部科学省, 2002)
単位換算：室温 20 とし、 $1\text{ppm} = 6,110\mu\text{g}/\text{m}^3$ で換算した。
検出限界：0.001 ppm ($6\mu\text{g}/\text{m}^3$)
nd：不検出

東京都による 2000～2001 年度の室内空気中の化学物質の調査結果を表 6-5 に示す (瀬戸ら, 2002)。この調査は東京都及び近郊住宅における室内濃度について測定されている。また東京都による 1999 年度から 2001 年度の室内濃度調査結果を表 6-6 に示す。この調査は住宅内及び特定建物 (ビル)等について測定されている (斎藤ら, 2001;大貫ら, 2002,2003)。

表 6-5 *p*-ジクロロベンゼンの室内中濃度 (3)

調査年度	標本数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 th -センチール ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2000-2001	105	1.1-906	19.6	12.6	466

(瀬戸ら, 2002)
検出限界：0.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

表 6-6 *p*-ジクロロベンゼンの室内中濃度 (4)

調査年度	調査年度	測定時期	調査地点数	検出数 / 検体数	検出範囲 (μg/m ³)	中央値 (μg/m ³)
1999	住宅	冬季	23	46/46	1.0-1,150	13.2
	オフィスビル	冬季	12	24/24	1.3-98.0	6.6
	外気	冬季	35	-	nd-23.8	2.0
2000	住宅	夏季	22	44/44	1.8-4,600	26.8
		冬季	21	41/41	1.1-1,410	22.2
	オフィスビル	夏季	13	26/26	4.4-39.7	9.0
		冬季	14	28/28	1.3-17.4	6.0
	外気	夏季	17	17/17	3.0-36.7	6.0
		冬季	17	-	nd-4.4	1.6
2001	住宅	夏季	22	44/44	2.5-2,260	46.4
		冬季	22	44/44	1.0-908	14.1
	オフィスビル	夏季	13	26/26	1.5-51.2	6.8
		冬季	13	26/26	0.96-12.0	6.0
	外気	夏季	16	16/16	2.0-13.3	4.9
		冬季	17	17/17	1.0-10.2	3.5

(斎藤ら, 2001; 大貫ら, 2002,2003)

nd: 不検出

検出限界: 0.7 (μg/m³)

- : 不明

大阪府公衆衛生研究による 1997、1998 年度の住居内空气中揮発性有機化合物 (吉田ら, 2001) の調査結果を表 6-7 に示す。

表 6-7 *p*-ジクロロベンゼンの室内濃度 (5)

調査年	調査対象(μg/m ³)					
	A 宅	B 宅	C 宅	D 宅	E 宅	F 宅
1997 年 9 月	2.04	2.57	9.34	6.6	86.21	3.91
1997 年 11 月	1.96	2.07	19.16	3.63	95.05	1.25
1998 年 2 月	1.63	3.26	10.2	4.57	107.16	1.5
1998 年 6 月	1.15	0.37	1.24	2.82	64.34	1.21

(吉田ら, 2001)

検出限界: 不明

1997 年 9 月は 1 日間、他は 2 日間の測定値の平均値

b. 公共用水域中の濃度

p-ジクロロベンゼンの河川水中濃度として、表 6-8 に東京都環境局による 2000、2001 年度の公共用水域及び地下水の水域測定結果について整理する (東京都環境局, 2001,2002)。2000 年は、27 地点のうち 5 地点で検出されており、95 パーセンタイルは 0.25 μg/L であった。2001 年度については、AA~C 類型及び、D, E, 無指定河川、いずれも不検出であった。

表 6-8 *p*-ジクロロベンゼンの河川水中の濃度

年度	調査対象	検出地点/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均値 ($\mu\text{g/L}$)	平均 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)
2000	AA-C 類型	5/27	104/425	nd - 0.2	0.124	0.132	0.25
	D, E, 無指定	0/17	0/358	nd			
2001	AA-C 類型	0/15	0/22	nd			
	D, E, 無指定	0/8	0/13	nd			

(東京都環境局, 2001,2002)

検出限界: $0.2 \mu\text{g/L}$ (1 測定地点 $0.5 \mu\text{g/L}$ を含む)

不検出地点は検出限界の 1/2 の値として幾何平均および 95 パーセンタイルを算出 (95 パーセンタイルは検出限界 ($0.5 \mu\text{g/L}$) の 1/2 の値の影響により、検出最大値より大きな値となっている)

c. 水道水中の濃度

厚生省による *p*-ジクロロベンゼンの水道水中濃度の指針値は、 0.3mg/L 以下となっている。

p-ジクロロベンゼンの水道水中の濃度について、東京都水道局による 2001 年度の各浄水場の浄水中の水質検査結果では検出数 11 地点中 (検出限界:不明)、1 地点で検出され、値は $0.1 \mu\text{g/L}$ であった。同調査において、2002 年度 5 月及び 2002 年度 11 月調査の測定結果は、いずれにおいても不検出であった (東京都水道局, 2002)。

また表 6-9 に水道技術センターによる 1999 年度から 2003 年度までの水道水源における有害化学物質等の監視情報ネットワークの調査結果を示す (水道技術センター, 2004)。この調査では、指針値 ($300 \mu\text{g/L}$) の 1/10 以上の場合、検出値ありと判断基準が設定されているため、検出限界は $30 \mu\text{g/L}$ とした。

表 6-9 *p*-ジクロロベンゼンの原水及び浄水の濃度範囲別浄水場数分布濃度

調査年度	原水				浄水			
	検出 地点数/ 調査 地点数	最大値 ($\mu\text{g/L}$)	最小値 ($\mu\text{g/L}$)	平均値 ($\mu\text{g/L}$)	検出 地点数/ 調査 地点数	最大値 ($\mu\text{g/L}$)	最小値 ($\mu\text{g/L}$)	平均値 ($\mu\text{g/L}$)
1999	0/45	nd	-	-	0/34	nd	-	-
2000	1/392	300	nd	nd	0/255	nd	nd	nd
2001	0/263	nd	nd	nd	0/105	nd	nd	nd
2002	0/217	nd	nd	nd	0/93	nd	nd	nd
2003	0/2	nd	nd	nd	0/1	nd	nd	nd

(水道技術センター, 2004)

検出限界: $30 \mu\text{g/L}$

nd:不検出

- :データなし

d. 食物中の濃度

p-ジクロロベンゼンの食物中の濃度について、表 6-10 に環境庁による 1998 年度、食事中 (陰膳方式) の調査結果を整理する (日本食品分析センター, 1999)。

表 6-10 *p*-ジクロロベンゼンの食物中濃度

調査年度	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g}$)	平均値 ($\mu\text{g/g}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g/g}$)
1998	18/57	nd-0.23	0.016	0.06

(日本食品分析センター, 1999)

nd: 不検出

検出限界: $0.01 \mu\text{g/g}$

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体へのメッシュ毎の排出量を、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」という。)をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

対象業種届出外事業者からの排出量は、対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとに、家庭からの排出量は、夜間人口分布をもとにそれぞれメッシュ毎に割り振った。また、環境媒体別の排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量は届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて、家庭からの排出量は、物理化学的性状及び用途を考慮して全て大気へ排出されるとした (製品評価技術基盤機構, 2004)。

p-ジクロロベンゼンの全国における環境媒体別排出量を表 6-11 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-11 *p*-ジクロロベンゼンの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出量区分	大気	公共用水域	土壌
届出	99.6	1.3	0
対象業種届出外 ¹⁾	9.9	0.2	0
家庭 ²⁾	20,000	0	0
合計	20,110	1.5	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

2) 大気、水域、土壌への排出量は、物理化学的性状及び用途から全て大気へ排出されるとした。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001 年度 PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃

度とする。

p-ジクロロベンゼンの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表6-12に示す。*p*-ジクロロベンゼンは、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、4.8 µg/m³であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-12 *p*-ジクロロベンゼンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	908	83,500	0.0109	11
東北	1,602	64,000	0.025	10
北陸	744	17,900	0.0416	6
関東	6,426	32,100	0.2	1
中部	941	31,200	0.0302	9
東海	1980	18,200	0.109	3
近畿	3,270	27,200	0.12	2
中国	1,222	31,800	0.0384	7
四国	662	18,800	0.0352	8
九州	2,143	39,900	0.0537	5
沖縄	211	2,270	0.093	4
全国 ¹⁾	20,110	378,000	0.0532	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

p-ジクロロベンゼンの2001年度PRTRデータ（届出及び届出外排出量）から推定した全国における水域への排出量1.5トン/年のうち、河川への排出量は0.824トン/年と推定される。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定には PRTR 対象物質簡易評価システム（日本化学工業協会, 2002b）を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、*p*-ジクロロベンゼンの河川水中濃度は、15 µg/L であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度（EEC）を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

p-ジクロロベンゼンの公共用水域中の濃度としては、東京都環境局による 2000 年度の調査結果（表 6-8）があり、95 パーセントイルは、0.25 µg/L であった。また、*p*-ジクロロベンゼンの PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、15 µg/L であった。

そこで、本評価書では EEC として、公共用水域中濃度の測定結果から、調査年度が新しく、測定地点数も多いことから、東京都環境局の 2000 年度の測定結果 の $0.25 \mu\text{g/L}$ を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

p-ジクロロベンゼンの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、*p*-ジクロロベンゼンの消費者製品からの暴露として、防虫・防臭剤が考えられる。これらは、室内中での呼吸により摂取されると仮定し、室内中濃度の測定結果を用いることで考慮する。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ とした。また食物摂食量は $2,000 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

呼吸からの吸入暴露の算出に用いる濃度としては、室内で消費者製品が使用されることを考慮し、調査年度が新しく、一般住宅室内の測定結果である東京都衛生研究所による 2000～2001 年度の室内濃度測定結果 (表 6-5) の 95 パーセンタイル $466 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いることとした。

p-ジクロロベンゼンの飲料水中の濃度としては、水道水 (浄水) 中濃度の測定結果として、東京都水道局による 2001 年度の浄水中の水質検査結果 (東京都水道局, 2002) により検出された $0.1 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いることとした。

食物中の濃度については、環境庁による 1998 年度調査結果 (表 6-10) から 95 パーセンタイル値 $0.06 \mu\text{g}/\text{g}$ を用いることとした。

$$\text{大気 (室内) からの摂取量} : 466 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 9,300 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.1 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.2 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{食事からの摂取量} : 0.06 (\mu\text{g}/\text{g}) \times 2,000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 120 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

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

$$\text{吸入摂取量} : 9,320 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 190 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0.2 + 120) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 2.4 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : (190 + 2.4) (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 190 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

なお、表 6-3 において、室内濃度が最大 $6,058.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ という測定結果が得られている。この値は平均値、中央値から例外的な高濃度と考えられるが、一般家庭で確認された値であるため、参考として最も安全側に立った場合の摂取量を算出しておく。

大気 (室内) からの最大摂取量 : $6,058.7 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 120,000 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$
 吸入摂取量 (最大) : $120,000 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 2,400 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

p-ジクロロベンゼンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌での毒性について報告されており、最小値は、海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 5 分間 EC₅₀ の 4.3 mg/L であった (Blum and Speece, 1991)。

表 7-1 *p*-ジ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 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Nitrosomonas</i> (アモニア酸化細菌)	25	24 時間 EC ₅₀	アンモニア 消費 阻害	86	Blum & Speece, 1991
Methanogen (メタン生成細菌)	35	48 時間 EC ₅₀	嫌気ガス 生成阻害	86	
Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	25, 35	15 時間 EC ₅₀	酸素消費 阻害	1,900	
<i>Photobacterium</i> <i>phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	4.3	

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.2 藻類に対する毒性

p-ジクロロベンゼンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及び淡水珪藻類を用いた生長阻害試験について報告されている。そのうちセレナストラムを用いて U.S. EPA テストガイドラインに準じ、助剤を使用しなかった試験での 96 時間 EC₅₀ は 1.6 mg/L (バイオマス) であった (Calamari et al., 1982, 1983)。また、生長阻害の NOEC はセレナストラムを用いて OECD テストガイドラインに準じた試験での 5.6 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった (環境庁, 1996a)が、この試験では助剤として界面活性剤が使われている。一方、セネデスムス属に対する 48~72 時間 EC₅₀ は、31~38 mg/L (生長速度)、淡水珪藻類に対する 48 時間 EC₅₀ は、34.3 mg/L であった (Canton et al., 1985; Figueroa and Simmons, 1991; Kuhn and Pattard, 1990)。

海産種では、珪藻のスケルトネマの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 54.8 mg/L (U.S. EPA, 1978) であったとの報告がある。

表 7-2 *p*-ジクロロベンゼンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	U.S. EPA 止水 閉鎖系 助剤 不使用	20	96 時間 EC ₅₀ 96 時間 EC ₀	生長阻害 ハ [*] イマス	1.6 0.57 (m)	Calamari et al., 1982, 1983
	OECD 201 止水 閉鎖系 助剤 ³⁾	22.0- 23.5	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 ハ [*] イマス 生長速度 生長速度 ハ [*] イマス 生長速度 生長速度	7.1 > 10 8.6 5.6 5.6 5.6 (a, n)	環境庁, 1996a
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セネ [*] スム)	止水 助剤 ²⁾	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	31 (m)	Canton et al., 1985
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネ [*] スム)	DIN ⁴⁾ 3812-9 止水 閉鎖系 助剤 不使用	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀	生長阻害 ハ [*] イマス ハ [*] イマス 生長速度 生長速度	13 28 16 38 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Cyclotella meneghiniana</i> (珪藻、キョウテラ属)	止水 助剤 ²⁾	15±1	48 時間 EC ₅₀	生長阻害 DNA 量	34.3 (m)	Figueroa & Simmons, 1991
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケイトネ)	止水 助剤 ²⁾	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 ハ [*] イマス コロニアル a 細胞数	54.8 59.1 (n)	U.S. EPA 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、

(a, n): 被験物質の暴露開始時測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示、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) 助剤使用未確認、3) 硬化ヒマシ油 (HCO-40)、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

p-ジ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 7-3 に示す。

無脊椎動物に対する *p*-ジクロロベンゼンの急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコ及びネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*)、昆虫類のユスリカを用いた報告がある。このうちミジンコ類が最も影響を受けやすく、24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は 0.7~3.2 mg/L であった (Canton, 1985; Kuhn et al., 1989a; Rose et al., 1998; 環境庁, 1996b)。そのうち試験液の調製に助剤を使用しなかった、あるいは有機溶剤のみを使用した試験での最小値は、試験液中の *p*-ジクロロベンゼンの平均測定濃度で示したネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) に対する 48 時間 EC₅₀ の 1.3 mg/L であった (Rose et al., 1998)。一方、ユスリカでは 48 時間 LC₅₀

は 12 ~ 13 mg/L であった (Call et al., 1983; Roghair et al., 1994)。

海水種では甲殻類のミシッドシュリンブに対する 96 時間 LC₅₀ が 1.99 mg/L (U.S. EPA, 1978)、
グラスシュリンブに対する 96 時間 LC₅₀ が 60 ~ 69 mg/L (Curtis and Ward, 1981; Curtis et al., 1979)
であった。これらの試験では助剤を使用したかどうか確認できていない。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、21 ~ 28 日間での NOEC の範
囲は 0.1 ~ 0.3 mg/L であった。これらの NOEC は測定濃度に基づいて算出されているが、この
うち助剤 (界面活性剤) を用いなかった結果は、ドイツ環境庁テストガイドラインに準じたオ
オミジンコでの 21 日間 NOEC の 0.3 mg/L (Kuhn, 1989b) 及び 28 日間 NOEC の 0.22 mg/L
(Calamari et al., 1982, 1983) であった。

表 7-3 *p*-ジ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 ()	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	OECD 202 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	19.4- 20.6	71.8	8.1- 8.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.5 (a, n)	環境庁, 1996b
		AFNOR ²⁾ 止水 密閉 助剤 不使用	ND	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	1.6 (m)	Calamari et al., 1982, 1983
		DIN ⁴⁾ 38412-2 止水 助剤 不使用	20	2.4 mmol/L	8.0± 0.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.2 (n)	Kuhn et al., 1989a
		半止水 助剤 ³⁾	20	250	8.0- 8.1	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.2 0.7 (m)	Canton, 1985
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセミジンコ属 の一種)	生後 24 時間 以内	止水 閉鎖系 助剤 ⁵⁾	25	65.2	7.7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.3 (m)	Rose et al., 1998
<i>Tanytarsus dissimilis</i> (昆虫類、ツリ 加科の一種)	3 齢幼生 2.0-3.5mm	止水 助剤 不使用	20	45.9	7.6	48 時間 LC ₅₀	13 (m)	Call et al., 1983
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ツリ 加科の一種)	3 齢幼生	止水 助剤 ³⁾	21	210	8.2	48 時間 LC ₅₀	12 (m)	Roghair et al., 1994
急性毒性 海水								
<i>Mysidopsis bahia</i> (甲殻類、 ミシッドシュリン ブ、アミ科)	ND	止水 助剤 ³⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	1.99 (n)	U.S. EPA 1978

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリンプ、 テガヒ科)	稚比 ⁷	止水 助剤 ³⁾	22	塩分濃度: 25±1‰	8.3- 8.7	96 時間 LC ₅₀	60-69 (a, n)	Curtis et al., 1979; Curtis & Ward, 1981
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	19.6- 20.5	71.8	6.4 8.9	21 日間 NOEC 繁殖	0.10 (a, n)	環境庁, 1996c
		半止水 密閉 助剤 不使用	19.0- 20.0	ND	7.8- 8.1	28 日間 NOEC 繁殖	0.22 (a, n)	Calamari et al., 1982
		UBA ⁶⁾ 半止水 閉鎖系 助剤 不使用	25±1	ND	8.0 ±0.2	21 日間 NOEC 繁殖	0.3 (m)	Kuhn et al., 1989b

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため、設定濃度により表示、
(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) エタノール+硬化ヒマシ油 (HCO-40)、2) フランス規格協会、3) 助剤使用未確認、4) ドイツ規格協会
(Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、5) アセトン、6) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テス
トガイドライン、

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

p-ジクロロベンゼンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス及びアメリカンフラグフィッシュに対する急性毒性データがある。96 時間 LC₅₀ の範囲は 1.12 ~ 14.2 mg/L であった。そのうち試験液の調製に助剤を使用しなかった、あるいは有機溶剤のみを使用した試験での最小値は、試験液中の *p*-ジクロロベンゼンの平均測定濃度で示したニジマスに対する 1.12 mg/L であった (Call et al., 1983)。

海水魚に関する試験報告は、シープスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 7.4 mg/L であった (Heitmüller, 1981)。

長期毒性としては、受精卵を用いて生存、ふ化、成長等を指標とした初期生活段階毒性試験が報告されており、ゼブラフィッシュの 28 日間 NOEC が 0.65 mg/L (van Leeuwen et al., 1990)、ファットヘッドミノーの 32 日間 NOEC が 0.57 mg/L (Carlson and Kosian, 1987)、メダカの 40 日間 NOEC が 0.601 mg/L (環境省, 2001b)、ニジマスの 60 日間 NOEC が 0.1 mg/L 以上 (Calamari et al., 1982)、アメリカンフラグフィッシュの 14 ~ 16 日間 NOEC が 0.216 mg/L (Smith et al., 1991) であった。その他、メダカ稚魚の致死を指標とした 21 日間 NOEC が 0.5 mg/L (環境庁, 1996e)、アメリカンフラグフィッシュのふ化仔魚を用い、致死と成長を指標とした 28 日間 NOEC が 0.35

mg/L 以上 (Smith et al., 1991) であったとする報告もある。なお、メダカ稚魚を用いた試験では助剤として界面活性剤が使われている。

表 7-4 *p*-ジ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/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 ()	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>Danio rerio</i> (ゼブフィッシュ)	ND	流水 助剤 ¹⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	2.1 (m)	Roderer, 1990
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノ)	10-15 日齢 11.6 mg 9.5 mm	ASTM ²⁾ 止水 閉鎖系 助剤 ³⁾	21-23	96-125	7.2-8.5	96 時間 LC ₅₀	3.6 (n)	Mayes et al., 1983
	30-35 日齢 76.8 mg 14.9 mm					96 時間 LC ₅₀	14.2 (n)	
	65-94 日齢 391 mg 28 mm					96 時間 LC ₅₀	11.7 (n)	
	30 日齢 106-160mg	流水 助剤 不使用	25±2	44-46	7.3- 7.6	96 時間 LC ₅₀	4.2 (m)	Carlson & Kosian, 1987
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.0-2.3 cm 0.11-0.18 g	OECD 203 流水 閉鎖系 助剤 ⁴⁾	23.5- 24.4	72	7.7-8.1	96 時間 LC ₅₀	2.2 (m)	環境庁, 1996d
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	3 か月齢 0.18 g 2.6 cm	OECD 203 半止水 助剤 不使用	23	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	2.9 (m)	Sijm et al., 1993
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルキール)	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 助剤 ⁵⁾	21-23	32-34	6.7- 7.8	96 時間 LC ₅₀	4.3 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	5.3 cm 2.1 g	流水 助剤 不使用	12±1	45.3	6.8	96 時間 LC ₅₀	1.12 (m)	Call et al., 1983
<i>Jordanell floridae</i> (アメリカフラグフィッシュ)	2-4 か月齢	U.S. EPA 流水 助剤 ³⁾	24±2	48.0	6.95	96 時間 LC ₅₀	2.1 (m)	Smith et al., 1991
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シブスヘッドミノ)	8-15 mm	U.S. EPA 止水 助剤 ⁵⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	7.4 (n)	Heitmuller, 1981
長期毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブフィッシュ)	受精卵	半止水 助剤 ⁶⁾	24±2	210	7.4- 8.4	28 日間 LC ₅₀ 28 日間 NOEC 致死、ふ化、成 長	2.7 0.65 (m)	van Leewen et al., 1990
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノ)	受精後 4-12 時間 以内の卵	流水 助剤 不使用	25±2	44-46	7.3- 7.6	32 日間 NOEC 致死、成長	0.57 (m)	Carlson & Kosian, 1987

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.9-2.3 cm 0.11-0.20 g	OECD 204 流水 閉鎖系 助剤 ⁴⁾	23.4- 24.4	72	7.7- 8.1	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 NOEC 致死	1.4 0.50 (m)	環境庁, 1996e
	受精卵	OECD 211 流水 閉鎖系 助剤 ⁶⁾	24.1- 24.9	37.6-42.8	7.4- 7.6	40 日間 LOEC 40 日間 NOEC 成長	1.23 0.601 (m)	環境省, 2001b
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精卵	流水 助剤 ¹⁾	ND	ND	ND	60 日間 NOEC 成長、致死	0.1 (m)	Calamari et al., 1982
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカフナグイ) 1)	受精後 24 時間 以内の卵	U.S. EPA 流水 助剤 ³⁾	25	48	6.95	14-16 日間 NOEC 致死	0.216 (m)	Smith et al., 1991
	ふ化後 1 週齢					28 日間 NOEC 成長、致死	0.35 (m)	

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) 助剤使用未確認、2) 米国材料試験協会(American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、3) アセトン、4) エタノール+硬化ヒマシ油 (HCO-40)、5) 助剤 (有機溶剤) 種類未確認、6) ジメチルスルホキシド (100mg/L 以下)

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では *p*-ジクロロベンゼンのその他の水生生物 (両生類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では *p*-ジクロロベンゼンの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

p-ジクロロベンゼンの植物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての 7~14 日間 EC₅₀ は、213~248 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 16 日間 EC₅₀ は、5.1 mg/L であった (Adema, 2001; Hulzebos et al., 1993)。

表 7-5 *p*-ジ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</i> (双子葉植物、レタ)	土壌試験: 土壌 (粘土 12-24%、 有機成分 1.4-1.8%、 pH7.5、湿度 80%)	7日間 EC ₅₀	213	Adema, 2001; Hulzebos et al., 1993
		7日間 NOEC	10	
		14日間 EC ₅₀	248	
		14日間 NOEC	32	
		生長阻害	mg/kg 乾土	
	水耕試験: 週に 3回試験液を交 換	16日間 EC ₅₀	5.1	
		16日間 NOEC	1	
		生長阻害	mg/L	

7.2.3 動物に対する毒性

p-ジクロロベンゼンの動物に対する毒性試験結果を表 7-6 に示す。

2種のみみずを用いた 14 日間 LC₅₀ は、天然土壌試験では 128 ~ 184 mg/kg 乾土、人工土壌試験では 229 ~ 615 mg/kg 乾土であった (van Gastel et al., 1991)。

生後 24 週のコリンウズラを用いて *p*-ジクロロベンゼンに 14 日間経口暴露して死亡を調べた結果、LD₅₀ は 1,608 mg/kg 体重であった (U.S. EPA, 2000)。

表 7-6 *p*-ジクロロベンゼンの動物に対する毒性試験結果

生物種	生長段階/ 試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Eisenia andrei</i> (シマミミズ属)	天然土壌 (砂 86.5%、粘土 7.5%、有機成分 3.7%、シルト 1.4%、pH4.8)	14 日間 LC ₅₀	128	van Gastel et al., 1991
<i>Lumbricus terrestris</i> (オシウツリミミズ属)			184	
<i>Eisenia andrei</i> (シマミミズ属)			229	
<i>Lumbricus terrestris</i> (オシウツリミミズ属)			615	
<i>Coturnix coturnix</i> (コリンウズラ)	生後 24 週齢、経 口試験	14 日間 LD ₅₀	1,608 mg/kg 体重	U.S. EPA, 2000

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

p-ジクロロベンゼンの環境中の生物に対する毒性については、多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌の報告があり、最小値は、海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 5 分間 EC₅₀ の 4.3 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及び淡水珪藻類を用いた生長阻害試験について報告されている。そのうちセレナストラムに対する 96 時間の EC₅₀ は、

1.6 mg/L (バイオマス)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。その他、セネデスムス属に対する 48~72 時間 EC₅₀ は、31~38 mg/L (生長速度)、淡水珪藻類に対する 48 時間 EC₅₀ は、34.3 mg/L であった。海産種では珪藻のスケルトネマの 96 時間 EC₅₀ が 54.8 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種としてオオミジンコ、ネコゼミジンコ、ユスリカを用いた報告がある。このうちミジンコ類が最も影響を受けやすく、24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害)の範囲は 0.7~3.2 mg/L であった。そのうち試験液の調製に助剤を使用しなかった、あるいは有機溶剤のみを使用した試験での最小値は、ネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) に対する 48 時間 EC₅₀ の 1.3 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。一方、ユスリカでは 48 時間 LC₅₀ は 12~13 mg/L であった。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、21~28 日間での NOEC は 0.1~0.3 mg/L の範囲であった。これらはいずれも測定濃度に基づいて算出されているが、助剤(界面活性剤)を用いなかった試験での最小値は、28 日間 NOEC の 0.22 mg/L であった。

海水種として甲殻類のミシッドシュリンプでの 96 時間 LC₅₀ は 1.99 mg/L であった。

魚類については、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ニジマス及びアメリカンフラグフィッシュに対する急性毒性データがある。その 96 時間 LC₅₀ の範囲は 1.12~14.2 mg/L であった。そのうち試験液の調製に助剤を使用しなかった、あるいは有機溶剤のみを使用した試験での最小値は、ニジマスに対する 1.12 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性としては、生存、ふ化、成長等を指標とした初期生活段階毒性試験が報告されており、ゼブラフィッシュの 28 日間 NOEC が 0.65 mg/L、ファットヘッドミノーの 32 日間 NOEC が 0.57 mg/L、メダカの 40 日間 NOEC が 0.601 mg/L、アメリカンフラグフィッシュの 14~16 日間 NOEC が 0.216 mg/L であった。その他、アメリカンフラグフィッシュのふ化仔魚を用いた致死と成長 指標とした 28 日間 NOEC が 0.35 mg/L 以上であった報告もある。

海水魚に関する試験報告は、シープスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 7.4 mg/L であった。

陸生生物に関しては、植物、無脊椎動物、鳥類などの試験報告がある。双子葉植物のレタスの生長に関する人工土壌試験での EC₅₀ は、213~248 mg/kg 乾土であり、水耕試験での EC₅₀ は、5.1 mg/L であった。2 種のミミズを用いた 14 日間 LC₅₀ は、天然土壌試験では 128~184 mg/kg 乾土、人工土壌試験では 229~615 mg/kg 乾土であった。コリンウズラを用いた 14 日間 LD₅₀ は 1,608 mg/kg 体重であった。

以上から、*p*-ジクロロベンゼンの水生生物の急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、甲殻類では 0.22 mg/L、魚類では 0.216 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、魚類であるアメリカンフラグフィッシュ受精卵の致死を指標とした 14~16 日間 NOEC の 0.216 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

a. 吸収

CFY ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 250 mg/日を 5 日間経口投与した実験で、放射能総量の 91~97%が尿中に、2~5%が糞中に、1%未満が呼気中に排泄された (Hawkins et al., 1980)。また、単回経口投与後に胆汁中に排泄された放射能は、回収された放射能の 46~63%に達した。これらのことはかなりの量が腸肝循環を行っており、また、経口経路によってほぼ完全に吸収されることを示している (Australian Department of Health and Aging, 2000)。

^{14}C -*p*-ジクロロベンゼンを雌雄の F344 ラットに 149、305 mg/kg、B6C3F₁ マウスに 310、638 mg/kg で単回経口投与した実験において、血中濃度は投与 1 時間後に、組織中濃度は 6 時間後にピークに達した (Wilson, 1990)。

雄 Wistar ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン (DCB) 10、50、250 mg/kg を経口投与した実験で、10 mg/kg では血中の *p*-ジクロロベンゼンの濃度 (C_{\max} [DCB]) のピークは 4 時間後で、放射能 (C_{\max} [Ra]) のピークは 2 時間後であった。50 mg/kg では C_{\max} [DCB]のピークは 6 時間後、 C_{\max} [Ra] のピークは 3 時間後で、250 mg/kg では C_{\max} [DCB]及び C_{\max} [Ra]ともピークは 6 時間後であった。*p*-ジクロロベンゼンの血中クリアランス値は 10、50、250 mg/kg でそれぞれ 24.1、23.7、22.7 mL/分/kg で、半減期はそれぞれ 8.1、7.1、7.6 時間であった (Hissink et al., 1997a)。

^{14}C -*p*-ジクロロベンゼンを F344 ラットの雄に 160、502 ppm、雌に 161、496 ppm、B6C3F₁ マウスに 158、501 ppm で吸入暴露した実験で、 ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼンの吸収はラットで放射能総量の 25~33%、マウスで 59%であり、吸入経路による吸収は経口経路による吸収 (単回投与：ラット 72%、マウス 71%) より少なかった (Wilson, 1990)。

b. 分布

東京の中心部にある 3 か所の一般病院及び医療検査機関から得た、東京在住の 34 人の脂肪組織を調べた例では、脂肪組織中に平均 2.3 $\mu\text{g/g}$ (最小 0.2~最大 11.7 $\mu\text{g/g}$) の *p*-ジクロロベンゼンが検出された。また、東京都衛生研究所のボランティアから得た血液中の平均 *p*-ジクロロベンゼン濃度 (6 人) は 9.5 ng/mL (4~16 ng/mL) であった (Morita and Ohi, 1975)。東京地区の 15 人の脂肪組織を調べた別の研究では、*p*-ジクロロベンゼン濃度は 0.010 $\mu\text{g/g}$ であった (Morita et al., 1975)。

カナダに 5 年以上在住している出産 3~4 週間後の女性から 1 日数回、授乳時に採取した母乳をサンプルにした。女性は最新の人口調査に基づいてカナダの 5 地域、すなわち東部 (ニューファンドランド、プリンスエドワード島、ノバスコチア、ニューブランズウィック) から 26 人、ケベックから 58 人、オンタリオから 75 人、中部 (マニトバ、サスカチュワン) から 18 人、西部 (アルベルタ、ブリッティッシュコロンビア) から 33 人を選抜した。選抜した 210 人の女性から得られたサンプルを GC-ECD で分析した結果、母乳中の *p*-ジクロロベンゼンは微量 (1,3-ジクロロベンゼンとの合計値：平均 6 ng/g ミルク) であった (Mes et al., 1986)。

アメリカに在住している人で、年齢、性、人種/民族、住環境 (都市/田舎)、地域性を考慮して選抜した 1,000 人の成人 (20~59 歳) の尿及び血液を調べた例では、96%の人の血中に *p*-ジクロロベンゼン (最高 49 $\mu\text{g/L}$ 、平均 2.1 $\mu\text{g/L}$) が、また 98%の人の尿に *p*-ジクロロベンゼンの

代謝物である 2,5-ジクロロフェノール (最高 8.7 mg/L、平均 0.2 mg/L) が検出された (Hill et al., 1995)。

雄ラットに *p*-ジクロロベンゼン 200 mg/kg を単回経口投与した実験で、*p*-ジクロロベンゼンの濃度は脂肪組織で最も高く、血液、肝臓、腎臓、心臓、肺、脳ではそれより低かった (Kimura et al., 1979)。

雄 F344 ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 500 mg/kg を単回経口投与し、24 時間後に分布を調べた実験で、放射能は脂肪組織で最も高く (13,617 nmol/g)、次いで腎臓 (535 nmol/g)、肝臓 (458 nmol/g) であった。血漿中の濃度は 201 nmol/mL であった。腎臓中の放射能のうち 266 nmol/g は細胞質成分と結合しており、*p*-ジクロロベンゼン 3.3 nmol 相当量が α_2 -グロブリン含有フラクションと結合していた。結合は非共有結合であった (Charbonneau et al., 1989)。

雌 CFY ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 1,000 ppm (6,110 mg/m³ 本評価書換算) を 3 時間/日、10 日間吸入暴露し、最終暴露 24 時間後に分布を調べた実験で、放射能が最も高かったのは脂肪組織、次いで腎臓、肝臓で、肺や筋肉中の放射能は血漿中と同等であった。組織中の放射能は 6 日目までは増加したが、その後はプラトーに達し、8~10 日目で僅かに減少した。これは P450 の誘導による結果と考えられる。 ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 250 mg/kg/日を経口又は皮下投与した場合も同様な分布がみられた (Hawkins et al., 1980)。

雄 Wistar ラットに *p*-ジクロロベンゼン 100、1,000 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、14 日後に血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織を採取した実験で、*p*-ジクロロベンゼン及びその代謝物の 2,5-ジクロロフェノールの血漿中濃度は両投与量とも 24 時間後に最高に達した。脂肪組織、肝臓及び腎臓中の *p*-ジクロロベンゼン及び代謝物の 2,5-ジクロロフェノールの濃度は、100 mg/kg 群では微量にすぎなかったが、1,000 mg/kg 群では血漿中と同様、24 時間後が最も高かった (Bomhard et al., 1998)。

Wistar ラットに *p*-ジクロロベンゼン 100、1,000 ppm (10、100 mg/kg/日相当) を 4 週間混餌投与し、投与 3 日から 3 日おきに 36 日まで血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織を採取した実験で、100 ppm 群では *p*-ジクロロベンゼン及び代謝物の 2,5-ジクロロフェノールは、血漿中ではどの時点でも検出できなかった。また、脂肪組織中の両化合物の濃度は実験期間中 5 $\mu\text{g/g}$ 以下で、肝臓及び腎臓中では検出できなかった。1,000 ppm 群では血漿中の両化合物の濃度は 3 日後に最高濃度になり、その後減少し、6~14 日後まで定常状態を示した。その後、血漿中の *p*-ジクロロベンゼン濃度は検出限界以下まで、また、2,5-ジクロロフェノールの濃度は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下まで低下した。一方、肝臓及び腎臓中の *p*-ジクロロベンゼン濃度は 3 日後に最高濃度に達し、その後 6 日後までに急速に減少して 6~28 日後まで低濃度 (肝臓 0.5 $\mu\text{g/g}$ 未満、腎臓 1.0 $\mu\text{g/g}$ 未満) のまま定常状態を示した。2,5-ジクロロフェノールの肝臓中の濃度は、実験期間中 0.25 $\mu\text{g/g}$ 未満の低濃度で一定値を示した。腎臓中の 2,5-ジクロロフェノールの濃度は 3 日後と 21 日後にピークを持つ二相性を示した (Bomhard et al., 1998)。

c. 代謝

ヒト、マウス及びラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* の実験から明らかにされた *p*-ジクロロベンゼンの主な代謝経路について述べる。*p*-ジクロロベンゼンの主な代謝経路を図 8-1 に示す。ヒトでは *p*-ジクロロベンゼンは CYP2E1 による芳香環の水酸化を受け、2,3-エポキシド

体が生成する (Bogaards et al., 1995)。エポキシドは非酵素的に分解し、2,5-ジクロロフェノールに変わる。2,5-ジクロロフェノールは硫酸又はグルクロン酸と抱合した後、排泄される。量的には少ないが、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼによって代謝され、メルカプツール酸誘導体となって排泄される経路も存在する。マウス及びラットでは CYP2E1 だけでなく、他の P450 によっても芳香環の水酸化を受けるので、2,3-エポキシド体に加えて 1,2-エポキシド体が生成する。これらのエポキシドはそれぞれ 2,5-及び 2,4-ジクロロフェノールに変化する。2 回目の酸化によってヒドロキノン誘導体に代謝され、次いでベンゾキノンになる (Den Besten et al., 1992)。また、1,2-エポキシドはグルタチオンと抱合してメルカプツール酸として排泄される。その他、これらのエポキシドはグルタチオン、硫酸及びグルクロン酸抱合体を生成して排泄される経路も存在する (Hissink et al., 1997a,b)。

雌雄 F344 ラットに *p*-ジクロロベンゼン 900 mg/kg を単回経口投与し、投与終了 24~36 時間後まで採取した尿の分析では、主な代謝物は 2,5-ジクロロフェノールの抱合体で、その他、2,5-ジクロロヒドロキノンの抱合体 2-(*N*-アセチルシステイン-*S*-イル)-1,4-ジクロロベンゼンが検出された (Klos and Dekant, 1994)。

雌 CFY ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼンを 5 日間、1,000 ppm で吸入暴露又は 250 mg/日で経口投与した実験で、尿中の主な代謝物は 2,5-ジクロロフェノールの硫酸又はグルクロン酸抱合体で、これらは吸入暴露で全放射能のそれぞれ 46%及び 54%で、経口投与でそれぞれ 31%及び 34%であった。その他、ジヒドロキシジクロロベンゼン及び *p*-ジクロロベンゼンのメルカプツール酸が少量尿中に検出された (Hawkins et al., 1980)。

雄 Wistar ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 10、50、250 mg/kg を経口投与した実験で、尿中代謝物として 2,5-ジクロロフェノールが 8.4~9.3%、2,5-ジクロロフェノールのグルクロン酸抱合体が 19.3~25.4%、2,5-ジクロロフェノールの硫酸抱合体が 56.7~62.2%、メルカプツール酸が 8.6~10.2%検出された。その他、*N*-アセチルシステイン-*S*-ジヒドロヒドロキシ-1,4-ジクロロベンゼン及び *N*-アセチルシステイン-*S*-1,4-ジクロロベンゼンが少量検出された。ヒドロキノン代謝物は検出されなかった。投与量を増加すると硫酸抱合体の割合が減少し、グルクロン酸抱合体の割合が増加した (Hissink et al., 1997a)。

p-ジクロロベンゼンを雄 F344 ラットに 25、75、150、300 mg/kg/日で、雄 B6C3F₁ マウスに 300、600 mg/kg/日で 5 日/週、1、4 又は 13 週間経口投与した実験で、ラットの肝臓では 75 mg/kg/日以上でシトクロム P450 含量が増加したが、マウスでは 600 mg/kg/日でのみ増加した。イムノブロット法による測定ではラット、マウスとも CYP2B1/2 の増加が著しく、ラットでは、それより少量であるが、CYP3A の増加がみられた (Lake et al., 1997)。

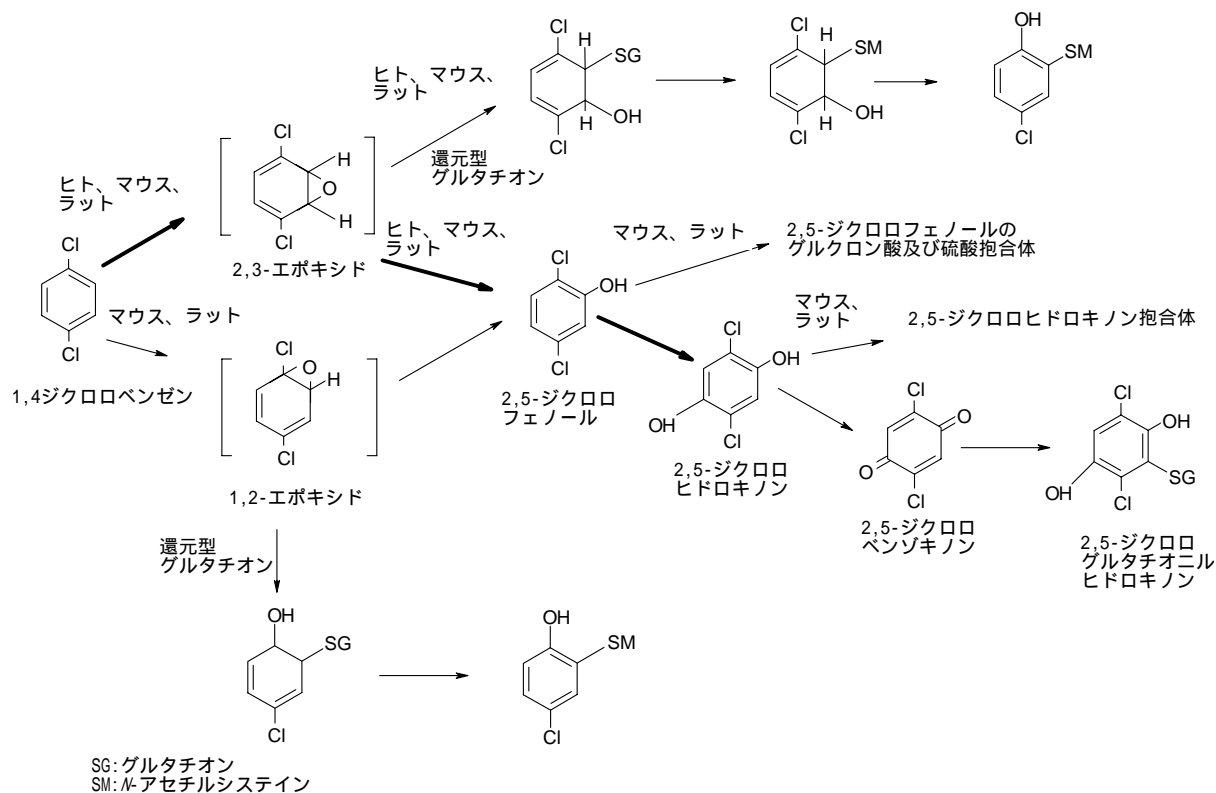


図 8-1 *p*-ジクロロベンゼンの主な代謝経路
(Australian Department of Health and Aging, 2000を改変)

d. 排泄

ジクロロベンゼン (8~49 ppm、主に *p*-ジクロロベンゼン) に暴露された労働者の尿中にジクロロフェノールが 10~233 mg/L 検出された。代謝物の尿中への排泄は、速やかに減少するピークと数日に亘って減少するピークの二相性を示した (Pagnotto and Walkley, 1965)。

ヒトでは、ボランティアによる実験で、呼気測定と 1 コンパートメント薬物動力学モデルを適用した最小二乗法により算出した *p*-ジクロロベンゼンの生物学的滞留時間 (biological residence time) は 20~30 時間とされた (Wallace et al., 1989)。

雌 CFY ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 1,000 ppm を 3 時間/日、10 日間吸入暴露し、暴露終了後 4 日間にわたって採取した排泄物の分析から、全放射能の 97.4% が尿中に、2.5% が糞中に、0.2% が呼気中に検出された。*p*-ジクロロベンゼン 250 mg/kg/日を同様に経口投与した実験では、主に尿中に排泄され、糞中は 10% 以下であった (Hawkins et al., 1980)。

雌雄 F344 ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 900 mg/kg を単回経口投与し、72 時間後まで 12 時間間隔で尿を集めた。投与 72 時間後の尿中の放射能は、雄及び雌でそれぞれ全量の 41.3%、37.8% であった。糞中の放射能は、雄で 3.6%、雌で 2.5% であった。排泄のピークは雌雄とも投与後 24~36 時間の間に存在した。72 時間後には雄及び雌の組織中には、それぞれ全放射能のわずか 0.05%、0.04% が残存していたにすぎない。排泄された主な代謝物は 2,5-ジクロロフェノ

ールの抱合体で、これらは雌より雄で多く排泄された。2-(*N*-アセチルシステイン-*S*-イル)-1,4-ジクロロベンゼンは雌で多く排泄された。また、雄は雌より多くの 2,5-ジクロロヒドロキノン抱合体を排泄した (Klos and Dekant, 1994)。

雄 Wistar ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 10、50、250 mg/kg を単回経口投与した実験で、肺からの排泄は投与量の 1%以下であった。投与 168 時間後の全器官中の残留量は投与量の 0.05%以下であった。尿中へは投与量の 80%、糞中へは 4%がそれぞれ排泄された。放射能のほとんどは投与 8~24 時間後までに排泄された。尿中に検出された代謝物は 2,5-ジクロロフェノール (5~10%)、2,5-ジクロロフェノールのグルクロン酸抱合体 (20~30%)、2,5-ジクロロフェノールの硫酸抱合体 (50~60%) であった。その他、メルカプツール酸を含む少量の代謝物 (10%) が検出された。胆汁中への排泄は、用量依存的で、10 mg/kg 群で投与後最初の 12 時間で全放射能の 4%、糞中への排泄は 2.5%であった。250 mg/kg 群では胆汁中の放射能は全量の 10~30%で、糞中の放射能は 5%以下であることから、*p*-ジクロロベンゼン及びその代謝物が腸肝循環を行うことが示唆された (Hissink et al., 1997a)。

雌 CFY ラットに ^{14}C -*p*-ジクロロベンゼン 250 mg/日を 5 日間経口投与した実験で、全放射能の 91~97%が尿中に、2~5%が糞中に、1%未満が呼気中に排泄された (Hawkins et al., 1980)。

e. *p*-ジクロロベンゼンの毒性発現メカニズム

p-ジクロロベンゼンは還元型グルタチオン (GSH) が欠乏したラットにおいてのみ肝臓毒性 (血清トランスアミナーゼ活性の上昇) を発現した (Stine et al., 1991)。GSH 合成阻害剤のブチオニンスルフォキシミン (BSO) により前処理した雄 ddY マウスに *p*-ジクロロベンゼン 100、400 mg/kg を経口投与すると用量に依存した肝臓毒性 (血清アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇) がみられるが、*p*-ジクロロベンゼン 1,200 mg/kg のみの投与では肝臓毒性を示さない。また、GSH モノエチルエステル (MES) の投与又はシトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ阻害剤による処理は肝臓毒性を防止する。このことはシトクロム P450 に依存した反応によって生成される代謝物が *p*-ジクロロベンゼンの肝臓毒性の原因物質であり、*p*-ジクロロベンゼンは BSO が存在しないと肝臓毒性を示さないことから、GSH によって無毒化されると考えられる。*p*-ジクロロベンゼンのキノン代謝物が肝臓毒性に関係しているかどうかを検討するため、2,5-ジクロロフェノールを BSO で前処理したマウスに経口又は皮下投与した実験では、肝臓毒性は発現しなかった。これらの結果は、キノン代謝物は *p*-ジクロロベンゼンの肝臓毒性に関係していないことを示唆しており、エポキシド体の関与を窺わせる (Mizutani et al., 1994)。

f. まとめ

ヒトでは *p*-ジクロロベンゼンは消化管及び呼吸器から吸収され、主に脂肪組織に分布する。排泄は 2,5-ジクロロフェノールあるいは 2,5-ジクロロヒドロキノンの形で尿中に排泄される。

実験動物でも *p*-ジクロロベンゼンは消化管及び呼吸器から速やかに吸収される。ラットの経口投与では血中濃度は投与 1~6 時間後にピークに達する。吸入経路からの吸収は経口経路からの吸収と比較すると少ない。*p*-ジクロロベンゼンは吸入、経口等の投与経路に関係なく脂肪組織に最も多く分布し、それより少ないが肝臓、腎臓、肺、筋肉などにも分布する。

p-ジクロロベンゼンは、肝臓のシトクロム P450 によって代謝される。まず、水酸化されてエ

ポキシドを生成する。次にその後 2,5-ジクロロフェノールを生成した後、2,5-ジクロロフェノールは硫酸又はグルクロン酸抱合体に代謝されるが、遊離の 2,5-ジクロロフェノールや 2,5-ジクロロヒドロキノンなども検出されている。排泄は主に尿中であり、糞中、呼気中への排泄はわずかである。

p-ジクロロベンゼンは還元型グルタチオン (GSH) が欠乏したラットにおいてのみ肝毒性 (トランスアミナーゼ活性の上昇) を発現し、GSH モノエチルエステルの投与又はシトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ阻害剤による処理は肝毒性を防止することから、シトクロム P450 に依存した反応により生成される代謝物が *p*-ジクロロベンゼンの肝臓毒性の原因物質で、GSH によって無毒化されると考えられる。

8.2 疫学調査及び事例

p-ジクロロベンゼンの疫学調査及び事例を表 8-1 に示す。

a. 刺激性

p-ジクロロベンゼンの液体又は蒸気に反復皮膚接触したヒトに、軽度刺激 (灼熱感) がみられ (Wallgren, 1953)、事故で *p*-ジクロロベンゼンを経口摂取 (5 g未満) したヒトに、消化管障害 (消化管刺激による嘔吐、吐き気) がみられた (Jouglard et al., 1976)。

p-ジクロロベンゼン処理した肘掛椅子に皮膚接触した69歳の白人男性でに、接触24～48時間後に首の硬直、胸の締め付け感、急性の四肢の点状出血紫斑及び腫脹がみられた (Nalbandian and Pearce, 1965)。

p-ジクロロベンゼンに暴露された36歳の女性に鼻炎、眼窩周囲の腫脹、頭痛がみられた (Cotter, 1953)。

2.5年間、1日あたり4～5個の *p*-ジクロロベンゼンの防虫剤ペレットを摂取した19歳の女性に、発疹 (摂取中止から4か月で解消) がみられた (Frank and Cohen, 1961)。

b. 肝臓障害

1年間以上 *p*-ジクロロベンゼンの調合職場で働き、その後3～4か月間本物質の蒸気を暴露された34歳の女性に、吐き気、倦怠感、結膜の黄疸、肝臓の黄色萎縮 (明確な暴露量や因果関係不明) がみられた (Cotter, 1953; Sumers et al., 1952)。

p-ジクロロベンゼンが主成分の防虫ボールの販売に2年間従事した30歳の白人女性に、吐き気、虚弱、硬変を含む肝臓障害 (明確な暴露量や因果関係不明) がみられた (Sumers et al., 1952)。

毛皮保存用に用いた *p*-ジクロロベンゼンの蒸気に2年間暴露された52歳の男性に、全身の点状出血、吐き気、虚弱、黄疸、肝臓の黄色萎縮がみられた (Cotter, 1953)。

c. 血液障害

事故で *p*-ジクロロベンゼンの防虫剤結晶を経口摂取した3歳の男児に、せき、黄疸、溶血性貧血、メトヘモグロビン尿がみられた (Hallowell, 1959)。

p-ジクロロベンゼン90%の粉末を18か月間職業的に暴露されたヒトで、回復性のある再生不良性貧血がみられた (EU, 1999)。

p-ジクロロベンゼンの製造作業時 (8時間/日、5日/週) に、8か月～25年間 (平均4.75年間) 蒸

気を暴露 (1回目作業場検査時; 10 ~ 550 ppm (平均85 ppm)、2回目作業場検査時; 100 ~ 725 ppm (平均380 ppm) 又は5 ~ 275 ppm (平均90 ppm)、3回目作業場検査時; 50 ~ 170 ppm (平均105 ppm)) または15 ~ 85 ppm(平均45 ppm)された58人の作業員に、50 ~ 160 ppmで目と鼻に痛みを伴う刺激、160 ppm以上で呼吸困難がみられた (Hollingsworth et al., 1956)。しかし、赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、血中尿素窒素 (BUN) 量に異常はみられなかった (Hollingsworth et al., 1956)。

p-ジクロロベンゼンが主成分のトイレ用芳香剤を週あたり1 ~ 2個妊娠期間中に経口摂取した21歳の女性に、倦怠感、食欲欠乏、めまい、血色素減少症、小球性貧血、ハインツ小体が見られたが、肝臓機能、尿検査に異常はみられず、この女性が出産した女児については血液を含め異常はみられなかった (Campbell and Davidson, 1970)。

d. 中枢神経系障害

防虫剤の*p*-ジクロロベンゼン蒸気に3 ~ 4か月間暴露された60歳の白人男性に、不規則な腸の運動、頭痛、不安定な足取り、知覚異常、言語障害、体重減少、貧血、急性の肝臓の黄色萎縮が見られ、死亡した (Cotter, 1953)。

トイレ用芳香剤から数か月間*p*-ジクロロベンゼン蒸気を吸入した16歳の女性に、神経症 (両側性視力減弱、運動失調、行動障害、無力症、記憶障害、無感動、不眠)、貧血が見られたが、本物質の暴露終了後6か月で症状は消失した (Reygagne et al., 1992)。

p-ジクロロベンゼンの防虫剤を粉末にする作業に約6年間従事した25歳の女性に、慢性の神経症 (大脳性運動失調、吃音、言語障害、低血圧、反射減弱) がみられたが、*p*-ジクロロベンゼンの暴露終了後6か月で症状は消失した (Miyai et al., 1988)。

e. がん

1 ~ 21年間ジクロロベンゼン混合物 (80% *o*-ジクロロベンゼン、15% *p*-ジクロロベンゼン、2% *m*-ジクロロベンゼン) を使用する衣服のクリーニング作業に従事した作業員に、慢性のリンパ (球) 性白血病 (Girardet et al., 1969) がみられ、また、同様に10年間ジクロロベンゼン混合物 (80% *o*-ジクロロベンゼン、15% *p*-ジクロロベンゼン、2% *m*-ジクロロベンゼン) を使用して機械の洗浄作業に従事した労働者に、急性の骨髄芽球性白血病がみられた (Girard et al., 1969) が、いずれも明確な因果関係は不明と報告されている。

f. その他の障害

p-ジクロロベンゼンに12年間暴露された53歳の白人女性で、倦怠感、せき、粘液性の痰、呼吸困難、肉芽形成を伴う肺の障害がみられた (Weller and Crellin, 1953) が、明確な暴露量や因果関係は不明と報告されている。

g. まとめ

p-ジクロロベンゼンに暴露されたヒトで眼、皮膚及び呼吸器への刺激がみられている。急性影響としては、量は不明であるが、3歳の男児が誤って摂食した例で、メトヘモグロビン尿症を伴う溶血性貧血、黄疸がみられており、長期の暴露例では貧血、肝臓障害、中枢神経系障害が

みられている。また、明確な因果関係は不明とされているが、*p*-ジクロロベンゼンを使用している労働者にリンパ(球)性白血病や骨髄芽球性白血病がみられている。

表 8-1 *p*-ジクロロベンゼンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
不明	液体又は蒸気の反復皮膚接触	ND	軽度刺激(灼熱感)	Wallgren, 1953
不明	事故による摂取	防虫剤 (5g未満)	消化障害(消化管刺激による嘔吐、吐き気)	Jouglard, 1976
男性 白人 69歳	本物質で処理した肘掛椅子に皮膚接触した24から48時間後	ND	首の硬直、胸の締め付け感 四肢の急性の点状出血紫斑、腫脹	Nalbandian & Pearce, 1965
女性 36歳	ND	ND	鼻炎、眼窩周囲の腫脹、頭痛	Cotter, 1953
女性 19歳	2.5年間、毎日4-5個の防虫剤ペレットを摂取	ND	手足に3-7 cm大の発疹(摂取中止から4か月で解消)	Frank & Cohen, 1961
女性 34歳	1年間以上本物質の調合職場で働き、その後3-4か月間本物質の蒸気に暴露	ND	吐き気、倦怠感、結膜の黄疸、肝臓の黄色萎縮(明確な暴露量や因果関係不明)	Cotter, 1953; Sumers et al., 1952
女性 白人 30歳	2年間本物質が主成分の防虫ボールを販売	ND	吐き気、虚弱、硬変を含む肝臓障害(明確な暴露量や因果関係不明)	Sumers et al., 1952
男性 52歳	毛皮保存に用いた本物質の蒸気を2年間暴露	ND	吐き気、虚弱、黄疸、肝臓の黄色萎縮 全身の点状出血	Cotter, 1953
男子 3歳	事故による防虫剤結晶の摂取	ND	せき、黄疸、溶血性貧血、メトヘモグロビン尿	Hallowell, 1959
不明	本物質90%の粉末、18か月間	ND	回復性のある発育不良性貧血	EU, 1999
作業員 58人	本物質の製作用業時 8時間/日、5日/週、8か月から25年間(平均4.75年間) 蒸気を暴露	1回目作業場検査時; 10-550 ppm (平均85 ppm) 2回目作業場検査時; 100-725 ppm (平均380 ppm) または 5-275 ppm (平均90 ppm) 3回目作業場検査時; 50-170 ppm (平均105 ppm) または 15-85 ppm (平均45 ppm)	50-160 ppmで目と鼻に痛みを伴う刺激 160 ppm以上で呼吸困難 赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、血中尿素窒素 (BUN) 量に異常なし	Hollingsworth et al., 1956
女性 21歳	1-2個/週、トイレの芳香剤を妊娠期間中摂取	本物質が主成分	倦怠感、食欲欠乏、めまい、血色素減少症、小赤血球性貧血、ハインツ小体 肝臓機能、尿検査に異常なし 出産女兒は血液を含め異常なし	Campbell & Davidson 1970
男性 白人 60歳	防虫剤の蒸気を3-4か月間暴露	ND	頭痛、体重減少、足の灼熱感、不規則な腸の運動、不安定な足取り、知覚異常、言語障害、貧血、急性の肝臓の黄色萎縮、死亡	Cotter, 1953

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
女性 16歳	トイレの芳香剤から数か月間蒸気を吸入	ND	神経症 (両側性視力減弱、運動失調、行動障害、無力症、記憶障害、無感動、不眠)、貧血 (本物質からの暴露終了後6か月で症状消失)	Reygagne et al., 1992
女性 25歳	防虫剤を粉末にする作業に約6年間従事	ND	慢性の神経症 (大脳性運動失調、どもり、低血圧、反射減弱)(本物質からの暴露終了後6か月で症状消失)	Miyai et al., 1988
クリーニング 作業員	1-21年間衣服のクリーニング作業に従事	80% <i>o</i> -体 15% <i>p</i> -体 2% <i>m</i> -体	慢性のリンパ (球) 性白血病 (明確な因果関係不明)	Girard et al., 1969
機械洗淨 作業労働者	10年間機械の洗淨作業に従事	80% <i>o</i> -体 15% <i>p</i> -体 2% <i>m</i> -体	急性の骨髄芽球性白血病 (明確な因果関係不明)	Girard et al., 1969
女性 白人 53歳	防虫剤の結晶を12年間暴露	ND	倦怠感、せき、粘液性の痰、呼吸困難、肉芽形成を伴う肺の障害 (明確な暴露量や因果関係不明)	Weller & Crellin, 1953

ND ; データなし

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

p-ジ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 8-2 に示す (Ben-Dyke et al., 1970; Gaines and Linder, 1986; Hardy and Jackson, 1987; Varshavskaja, 1967)。

p-ジクロロベンゼンのマウス及びラットに対する経口投与の LD₅₀ は、それぞれ 2,950 mg/kg 超及び 2,512~3,863 mg/kg、経皮投与の LD₅₀ はラットで 6,000 mg/kg 超、吸入暴露の LC₅₀ はラットで 5,070 mg/m³ (845 ppm) (4 時間) といずれの経路でも毒性は弱い。

毒性症状として、ラットへの経口投与では、流涎、歩行異常及び円背位、吸入暴露では、自発運動の亢進、呼吸数の増加、立毛、振戦、反射の喪失及び体重増加抑制がみられた (Gardner, 1987; Hardy and Jackson, 1987; Hoechst, 1981)。病理組織学的検査において、経口投与では、肝細胞の変性、軽度壊死、空胞化及び増殖、更に雄では、腎臓皮質の硝子滴の増加がみられた。吸入暴露では、軽度の小葉中心性の肝細胞肥大、肝細胞の空胞化及び軽度壊死、更に雄では、腎臓皮質の硝子滴の増加がみられた (Allis et al., 1992; Eldridge et al., 1992; Mertens et al., 1991; Umemura et al., 1990,1996; Zupko and Edwards, 1949)。

表 8-2 *p*-ジクロロベンゼンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口LD ₅₀ (mg/kg)	>2,950	2,512-3,863
吸入LC ₅₀ (ppm)	ND	845 (5,070 mg/m ³) (4時間)
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	>6,000
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,562
皮下LD ₅₀ (mg/kg)	5,145	ND

ND、データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

p-ジ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 8-3 に示す。

p-ジクロロベンゼン 500 mg を 3 匹のウサギの皮膚に OECD テストガイドラインに従って適用した試験では、紅斑がみられ、軽度の皮膚刺激性が報告された (Maertins, 1988)。

p-ジクロロベンゼン 500 mg を 3 匹のウサギの眼に OECD テストガイドラインに従って適用した試験では、発赤及び浮腫がみられ (1/3 例、72 時間後までに回復)、軽度の眼刺激性が報告された (Maertins, 1988)。

表 8-3 *p*-ジクロロベンゼンの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	投与量	結 果	文献
ウサギ 3匹	皮膚 刺激性 OECD TG 404	4時間	500 mg	紅斑がみられ、7日後に1/3例は回復、浮腫はみられず	Maertins, 1988
ウサギ 3匹	眼刺激性 OECD TG 405	24時間	500 mg	結膜の発赤及び浮腫がみられ (1/3例)、72時間後には回復、虹彩及び角膜に影響なし	Maertins, 1988

8.3.3 感作性

p-ジクロロベンゼンの実験動物に対する感作性試験結果を表 8-4 に示す。

モルモットを用いた *p*-ジクロロベンゼンのマキシマイゼーション (Maximization) 法による皮膚感作性試験において、感作性を有すると報告された (Bornatowicz et al., 1995)。

モルモットを用いた *p*-ジクロロベンゼンの Open Epicutaneous (Klecak) 法による皮膚感作性試験において、感作性は明らかでなかった (Schmidt, 1985)。

表 8-4 *p*-ジクロロベンゼンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
モルモット	Maximization法	ND	ND	皮内感作: 0.1%溶液で軽度の刺激性。 惹起: 25%溶液で評点1; 9/24匹、評点2; 4/24匹、 評点3; 1/24匹がみられ、感作性を有すると報告	Bornatowicz et al., 1995
モルモット	Open Epicuta- neous (Klecak) 法 ¹⁾	ND	ND	1、3、10、30%溶液のOpen Epicutaneous (Klecak) 試験で、感作性は明らかでないが、感作処置時 に刺激性あり	Schmidt, 1985

ND ; データなし

1) Open Epicutaneous (Klecak) 法: 最小刺激濃度及び最大無刺激濃度を含む数段階の濃度の試験液を刈毛した 8cm² の広さの体側に 0.1 mL、21 日間塗布により感作する。35 日目に最小刺激濃度及び最大無刺激濃度を含む濃度で惹起を行い、24、48 及び 72 時間後に判定基準に従い 0.5 ~ 4 に評点づけを行う。

8.3.4 反復投与毒性

p-ジ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 8-5 に示す。

a. 経口投与

雌雄NMRIマウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、300、600、900 mg/kg/日を7日/週、4週間強制経口投与した試験で、雌雄300 mg/kg/日以上に肝臓の重量増加、肝細胞の肥大及び変性、600 mg/kg/日以上にアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性の上昇、900 mg/kg/日群にコレステロールの増加がみられた。著者らは300 mg/kg/日 (雌雄) をLOAELとしている (Bomhard and Luckhaus, 1986)。

雄B6C3F₁マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、300、600 mg/kg/日を5日/週、1、4、13週間強制経口投与した試験で、すべての投与期間の300 mg/kg/日群以上に肝臓の相対重量の増加、13週間投与の600 mg/kg/日群に小葉中心性肝細胞肥大がみられた。著者らは300 mg/kg/日をLOAELとしている (Lake et al., 1997)。

雌雄B6C3F₁マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、300、600 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、雌雄 600 mg/kg/日群に肝臓の重量増加及び肝細胞の増殖 (細胞数の増加) がみられた。著者らは肝細胞の増殖を指標に600 mg/kg/日をLOAELとしている (Eldridge et al., 1992)。

雌雄B6C3F₁マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、600、900、1,000、1,500、1,800 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、1,000 mg/kg/日以上に死亡がみられた。600 mg/kg/日以上に雌雄に体重の増加抑制、肝細胞の変性、雄に白血球数の減少、雌雄900 mg/kg/日以上に肝臓の重量増加、コレステロールの減少、雌1,000 mg/kg/日以上に白血球数の減少、雌雄1,500 mg/kg/日以上に脾臓及び骨髄の低形成、胸腺及び脾臓のリンパ球の枯渇、胸腺のリンパ球の壊死がみられた (U.S. NTP, 1987)。高用量群で死亡がみられたことから用量設定を変更して、雌雄B6C3F₁マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、84.4、168.8、337.5、675、900 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、雌雄675 mg/kg/日以上に肝細胞の肥大がみられた。著者らは600 mg/kg/日(雌雄) をLOAEL、337.5 mg/kg/日をNOAELとしている (U.S. NTP, 1987)。

雌雄B6C3F₁マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、300、600 mg/kg/日を5日/週、2年間強制経口投与した試験で、300 mg/kg/日以上に雌雄に肝細胞の肥大、変性及び壊死、腎症、雌に尿細管細胞の再生がみられた。著者らは300 mg/kg/日(雌雄) をLOAELとしている (U.S. NTP, 1987)。

雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、118、294 mg/kg/日を7日間強制経口投与した試験で、尿細管上皮の統計学的に有意な増殖がみられた (Charbonneau et al., 1989)。

雄ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、10、100、500 mg/kg/日を5日/週、4週間強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日群に肝臓の小葉中心性壊死及び水腫、尿細管上皮の腫脹がみられた。著者らはNOAELを100 mg/kg/日としている (Hollingsworth et al., 1956)。

雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、150、600 mg/kg/日を5日/週、4週間強制経口投与した試験で、150 mg/kg/日以上に雌雄に肝臓のシトクロムP450の増加、雌雄600 mg/kg/日群に肝臓の重量増加がみられた (Bomhard and Schmidt, 1992)。

雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、75、150、300、600 mg/kg/日を7日/週、4週間強制経口投与した試験で、雄75 mg/kg/日以上に尿への乳酸脱水素酵素(LDH)、タンパク及び上皮細胞の排泄増加、腎臓の硝子滴形成、雄150 mg/kg/日以上に尿細管の拡張及び壊死、300 mg/kg/日以上に雌雄に腎臓の重量増加、肝細胞の肥大、雌雄に肝臓の重量増加、雌600 mg/kg/日群に腎臓の重量増加がみられた。著者らは、腎臓への影響を指標に雄では75 mg/kg/日をLOAEL、雌では300 mg/kg/日をNOAEL としている (Bomhard et al., 1987,1988)。

雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、75、150、300、600 mg/kg/日を7日/週、13週間強制経口投与した試験で、75 mg/kg/日以上群の雌雄に尿のLDH活性の上昇、肝臓の重量増加、雄に腎臓の硝子滴形成、雄150 mg/kg/日以上群に腎臓の重量増加、尿細管の拡張及び壊死、尿細管上皮の再生、慢性腎症、雄300 mg/kg/日以上群に肝細胞の肥大、雌600 mg/kg/日群に腎臓の重量増加がみられた。著者らは、腎臓への影響を指標に雄では75 mg/kg/日をLOAEL、雌では300 mg/kg/日をNOAELとしている (Bomhard et al., 1987,1988)。

雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、25、75、150、300 mg/kg/日を5日/週、1、4、13週間強制経口投与した試験で、4及び13週間投与の150 mg/kg/日以上群に肝臓の相対重量並びに腎臓の重量増加、13週間投与の300 mg/kg/日群に小葉中心性肝細胞肥大がみられた。著者らは75 mg/kg/日をNOAELとしている (Lake et al., 1997)。

雌F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン0、600 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、600 mg/kg/日群に肝臓の重量増加及び肝細胞の増殖がみられた。著者らは600 mg/kg/日をLOAELとしている (Eldridge et al., 1992)。

雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、300、600、900、1,200、1,500 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、雄1,200 mg/kg/日以上、雌1,500 mg/kg/日の群に死亡がみられた。雄300 mg/kg/日以上群に体重の増加抑制、ヘマトクリット値、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、腎臓の重量増加、900 mg/kg/日以上群の雌雄で肝臓の重量増加、雌でコレステロールの減少、雌1,200 mg/kg/日以上群で体重の増加抑制、雌雄1,200 mg/kg/日以上群に肝臓のポルフィリン増加、肝細胞の変性及び壊死、骨髄の低形成、胸腺及び脾臓のリンパ球の枯渇、鼻甲介の上皮の壊死がみられた (U.S. NTP, 1987)。高用量群で死亡がみられたことから用量設定を変更して、雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン0、37.5、75、150、300、600 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、雄600 mg/kg/日群に腎臓皮質の変性がみられた。著者らはNOAELを雄300 mg/kg/日、雌600 mg/kg/日以上としている (U.S. NTP, 1987)。

雌ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、50、100、200 mg/kg/日を30、60、90、120日間強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日以上群に肝臓での重量増加 (30日、60日)及びポルフィリン増加 (120日) がみられた (Carlson, 1977)。

雌ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、18.8、188、376 mg/kg/日を5日/週、27週間強制経口投与した試験で、188 mg/kg/日以上群に肝臓及び腎臓の重量増加、376 mg/kg/日群に軽度の肝硬変、肝臓の巣状壊死がみられた。著者らはNOAELを18.8 mg/kg/日としている (Hollingsworth et al., 1956)。

雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼンを雄は 0、150、300 mg/kg/日、雌は 0、300、600 mg/kg/日の用量で5日/週、2年間強制経口投与した試験で、雄300 mg/kg/日群で死亡がみられた。雄150 mg/kg/日以上群に腎症、腎盂の上皮過形成、腎臓髄質の鉍質沈着、尿細管上皮の過形成がみられた。雌300 mg/kg/日以上群に腎症、雌600 mg/kg/日群に肝細胞の増殖及び肝臓の腫大がみられた。著者らはLOAELを雄150 mg/kg/日、雌300 mg/kg/日としている (U.S. NTP, 1987)。

雌雄ウサギに*p*-ジクロロベンゼン 0、500、1,000 mg/kg/日を5日/週、52週間強制経口投与した試験で、雌雄500 mg/kg/日以上群に振戦、衰弱、肝細胞の巣状壊死及び水腫がみられた。著者は500 mg/kg/日をLOAELとしている (Hollingsworth, 1956)。

雌雄イヌに*p*-ジクロロベンゼン 0、25、75、150、300 mg/kg/日を5日/週、4週間強制経口投与

した試験で、雌75 mg/kg/日群に消化管の刺激、雌雄75 mg/kg/日以上群にアルカリホスファターゼ(ALP)活性の上昇、肝臓の重量増加、雄150 mg/kg/日群にALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)活性の上昇、ビリルビンの増加、雌150 mg/kg/日以上群に体重の増加抑制、300 mg/kg/日群で雄に死亡2匹(食道穿孔、消化管の刺激)、雌に下痢がみられた(Naylor and Stout, 1996)。

雌雄イヌ(各5匹/群)に*p*-ジクロロベンゼン 0、10、50、150(死亡がみられたため6週目に75に変更) mg/kg/日を5日/週、1年間強制経口投与した試験で、雌雄50 mg/kg/日以上群に、血液のALT、AST及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇、肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞肥大及び色素沈着、胆管の過形成及び肝臓の門脈性炎症、腎臓の褪色及び集合管上皮の空胞化がみられ、150 mg/kg/日(75 mg/kg/日)群では雄2匹、雌1匹が試験開始後4週間以内に死亡した。死亡の3匹では口腔粘膜の蒼白、血様便がみられた。著者らは肝臓毒性を指標にLOAELを50 mg/kg/日、NOAELを10 mg/kg/日としている(Naylor and Stout, 1996)。なお、本報告は未公開の企業データであるため、原著が入手不可能であるが、EUでは、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータと判断する。

b. 吸入暴露

マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、96、158 ppm(0、587、965 mg/m³)を7時間/日、5日/週、5~7か月間吸入暴露した試験で、異常はみられなかった。著者らはNOAELを158 ppm以上としている(Hollingsworth et al., 1956)。

Swissマウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、75、500 ppm(0、458、3,055 mg/m³)を5時間/日、5日/週、57週間吸入暴露した試験で、異常はみられなかった。著者らはNOAELを500 ppm以上(雌雄)としている(Loeser and Litchfield, 1983)。

雌雄BDF₁マウスに*p*-ジクロロベンゼン 0、20、75、300 ppm(0、122、458、1,833 mg/m³)を6時間/日、5日/週、104週間吸入暴露した試験で、300 ppm群で雄に肝細胞肥大、雌雄にALT、AST、LDH、ALP活性の上昇、肝臓及び腎臓の重量増加、肝臓の限局性壊死がみられた。著者らは肝臓毒性を指標にNOAELを75 ppmとしている(JBRC, 1995)。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、EUでは、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータと判断する。

雌雄ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、96、158、173、341 ppm(0、587、965、1,057、2,084 mg/m³)を7時間/日、798 ppm(4,876 mg/m³)を8時間/日、5日/週、5~7か月間吸入暴露した試験で、雌雄158 ppm以上の群に肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞の変性及び水腫、173 ppm群の雌に小葉中心性肝細胞変性、173 ppm以上の群の雌雄に肺のうっ血及び間質性水腫、雌雄341 ppm群に肝細胞の巣状壊死、798 ppm群の雌雄に粗毛、眼の刺激、振戦、脱力、意識障害、死亡並びに組織学的な肺、肝臓(腫大、小葉中心性肝細胞壊死)の変化、雌に腎臓(尿細管上皮の肥大)の変化がみられた。著者らはLOAELを158 ppm、NOAELを96 ppmとしている(Hollingsworth et al., 1956)。

雌雄Wistarラットに*p*-ジクロロベンゼン0、75、500 ppm(0、458、3,055 mg/m³)を5時間/日、5日/週、76週間吸入暴露した試験で、雌雄500 ppm群に尿のタンパク増加及びコプロポルフィリン尿、肝臓及び腎臓の重量増加がみられた。著者らはNOAELを75 ppm(雌雄)としている(Loeser and Litchfield, 1983)。

雌雄F344ラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、20、75、300 ppm (0、122、458、1,833 mg/m³) を6時間/日、5日/週、104週間吸入暴露した試験で、300 ppm群の雌雄に肝臓の重量増加、嗅上皮の好酸性変化、雄に腎臓の重量増加、乳頭管の鉍質沈着、尿細管上皮の過形成、腎症、雌に鼻腺の呼吸上皮化生、鼻腔の呼吸上皮の好酸性変化がみられた。著者らは腎臓への影響を指標としてNOAELを75 ppmとしている (JBRC, 1995)。

雌雄ウサギに*p*-ジクロロベンゼン 0、96、158、173、341 ppm (0、587、965、1,057、2,084 mg/m³) を7時間/日、798 ppm (4,876 mg/m³) を8時間/日、5日/週、5～7か月間吸入暴露した試験で、雌雄173 ppm以上の群に肺のうっ血及び間質性水腫、雌雄798 ppm群に粗毛、眼の刺激、振戦、脱力、意識障害、眼底の可逆性変化、肝臓の腫大及び小葉中心性肝細胞壊死がみられた。著者らはNOAELを158 ppmとしている (Hollingsworth et al., 1956)。

雌雄モルモットに*p*-ジクロロベンゼン 0、96、158、173、341 ppm (0、587、965、1,057、2,084 mg/m³) を7時間/日、798 ppm (4,876 mg/m³) を8時間/日、5日/週、5～7か月間吸入暴露した試験で、雌雄158 ppm以上の群に肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞の変性及び水腫、173 ppm群の雄に脾臓の重量減少、雌雄173 ppm以上の群に肺のうっ血及び間質性水腫、341 ppm群の雄に体重の増加抑制、肝臓の脂肪変性及び腫大、雌雄に肝細胞の巣状壊死及び軽度の肝硬変、雌雄798 ppm群に粗毛、振戦、脱力、意識障害、肝臓の腫大及び小葉中心性肝細胞壊死がみられた。著者らはNOAELを96 ppmとしている (Hollingsworth et al., 1956)。

サルに*p*-ジクロロベンゼン 0、96、158 ppm (0、587、965 mg/m³) を7時間/日、5日/週、5～7か月間吸入暴露した試験で、異常はみられなかった。著者らはNOAELを158 ppm以上としている (Hollingsworth et al., 1956)。

c. 経皮投与

雌雄SDラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、300 mg/kg/日を5日/週、3週間経皮投与した試験で、異常はみられなかった (Arletta, 1989)。

以上から、*p*-ジクロロベンゼンを反復投与した際の主な標的器官は肝臓及び腎臓である。この他、振戦や意識障害を含む神経毒性もみられる。経口経路では、マウス、ラットに2年間投与した試験で、肝臓の腫大、肝細胞の変性、腎症がみられ、イヌに1年間投与した試験では、肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞の肥大、胆管の過形成、腎臓の集合管上皮の空胞化がみられている。

吸入暴露では、マウス、ラットに*p*-ジクロロベンゼンを104週間暴露した試験で、マウスでは肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞の肥大、肝臓の限局性壊死、ラットでは肝臓及び腎臓の重量増加、尿細管上皮の過形成、腎症がみられている。

以上の試験の中から、経口投与での最小のNOAELは、イヌに*p*-ジクロロベンゼンを1年間投与した試験 (Naylor and Stout, 1996) での肝臓毒性を指標とした10 mg/kg/日である。吸入暴露での最小のNOAELは、*p*-ジクロロベンゼンを104週間暴露した試験でのBDF₁マウスにおける肝臓毒性 (JBRC, 1995) 及びF344ラットにおける腎臓毒性 (JBRC, 1995) を指標とした75 ppm (本評価書換算458 mg/m³) (雌雄) である。

表 8-5 *p*-ジクロロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス NMRI 雌雄 各8-10匹/ 群	強制経口 投与	4 週間 7 日/週	0、300、600、 900 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝臓の重量増加、肝細胞の肥大及び 変性 600 mg/kg/日以上: 雌雄; ALT活性の上昇 900 mg/kg/日: 雌雄; コレステロールの増加 LOAEL: 300 mg/kg/日 (雌雄)	Bomhard & Luckhaus, 1986
マウス B6C3F ₁ 雄	強制経口 投与	1、4、13 週 間 5 日/週	0、300、600 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上: 肝臓の相対重量増加(1、4、13週間) 600 mg/kg/日: 小葉中心性肝細胞肥大(13週間) LOAEL: 300 mg/kg/日	Lake et al., 1997
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各5匹/群	強制経口 投与	13 週間	0、300、600 mg/kg/日	600 mg/kg/日: 雌雄; 肝臓の重量増加、肝細胞の増殖 (細 胞数増加) LOAEL: 600 mg/kg/日	Eldridge et al., 1992
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各10匹/群	強制経口 投与	13 週間 5 日/週	第1試験 0、600、900、 1,000、1,500、 1,800 mg/kg/日	0 mg/kg/日: 異常なし(死亡雄1匹) 600 mg/kg/日以上: 雌雄; 体重の増加抑制、肝細胞の変性 雄; 白血球数の減少 900 mg/kg/日以上: 雌雄; コレステロールの減少、肝臓の重量 増加 1,000 mg/kg/日: 死亡雄1匹 1,000 mg/kg/日以上: 雌; 白血球数の減少 1,500 mg/kg/日: トリグリセライドの減少(雄)、死亡8匹(雄 3、雌5)、 1,500 mg/kg/日以上: 雌雄; 脾臓及び骨髄の低形成、胸腺及び脾臓 のリンパ球の枯渇、胸腺のリンパ 球の壊死 1,800 mg/kg/日: 死亡16匹(雄7匹、雌9匹) LOAEL: 600 mg/kg/日(雌雄)	U.S. NTP, 1987
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各10匹/群	強制経口 投与	13 週間 5 日/週	第2試験 0、84.4、168.8、 337.5、675、900 mg/kg/日	675 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝細胞の肥大 NOAEL: 337.5 mg/kg/日(雌雄)	U.S. NTP, 1987
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各50匹/群	強制経口 投与	2 年間 5 日/週	0、300、600 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝細胞肥大、変性及び壊死、腎症 雌; 尿細管細胞の再生 LOAEL: 300 mg/kg/日(雌雄)	U.S. NTP, 1987
ラット F344	強制経口 投与	7 日間	0、118、294 mg/kg/日	尿細管上皮の統計学的に有意な増殖	Charbonneau et al., 1989

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
雄					
ラット 系統不明 雄 2匹/群	強制経 口投与	4週間 5日/週	0、10、100、 500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 肝臓の小葉中心性壊死及び水腫、尿管 上皮の肥大 NOAEL: 100 mg/kg/日	Hollingsworth et al., 1956
ラット F344 雌雄 各20匹/ 群	強制経 口投与	4週間 5日/週	0、150、600 mg/kg/日	150 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝臓のシトクロム P450 の増加 600 mg/kg/日: 雌雄; 肝臓の重量増加	Bomhard and Schmidt, 1992
ラット F344 雌雄 各5匹/ 群	強制経 口投与	4週間 7日/週	0、75、150、 300、600 mg/kg/日	75 mg/kg/日以上: 雄; 尿中の LDH 活性、タンパク及び上 皮細胞の増加、腎臓の硝子滴形成、 150 mg/kg/日以上: 雄; 尿管の拡張及び壊死 300 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝臓の重量増加 雄; 腎臓の重量増加、肝細胞の肥大 600 mg/kg/日: 雌; 腎臓の重量増加 LOAEL: 75 mg/kg/日(雄) NOAEL: 300 mg/kg/日(雌)	Bomhard et al., 1987, 1988
ラット F344 雌雄 各5匹/ 群	強制経 口投与	13週間 7日/週	0、75、150、 300、600 mg/kg/日	75 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝臓の重量増加、尿 LDH 活性の上 昇 雄; 腎臓の硝子滴形成、 150 mg/kg/日以上: 雄; 腎臓の重量増加、尿管の拡張及び壊 死、尿管上皮の再生、慢性腎症 300 mg/kg/日以上: 雄; 肝細胞の肥大 600 mg/kg/日: 雌; 腎臓の重量増加 LOAEL: 75 mg/kg/日(雄) NOAEL: 300 mg/kg/日(雌)	Bomhard et al., 1987, 1988
ラット F344 雄	強制経 口投与	1、4、13 週間 5日/週	0、25、75、150、 300 mg/kg/日	150 mg/kg/日以上: 体重の減少、肝臓の相対重量増加(4、13 週間)、腎臓の重量増加(4、13週間) 300 mg/kg/日: 腎臓の重量増加(4、13週間)、肝臓の相対 重量増加(1、4、13週間)、小葉中心性肝 細胞肥大(13週間) NOAEL: 75 mg/kg/日	Lake et al., 1997
ラット F344 雌 5匹/群	強制経 口投与	13週間 5日/週	0、600 mg/kg/ 日	600 mg/kg/日: 肝臓の重量増加、肝細胞の増殖 LOAEL: 600 mg/kg/日	Eldridge et al., 1992
ラット F344 雌雄 各10匹/ 群	強制経 口投与	13週間 5日/週	第1試験 0、300、600、 900、1,200、 1,500 mg/kg/ 日	300 mg/kg/日以上: 雄; 体重の増加抑制、ヘマトクリット値、 赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少、 腎臓の重量増加、尿管細胞の変性 及び壊死、硝子滴形成	U.S. NTP, 1987

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				600 mg/kg/日以上: 雄; コレステロールの減少 900 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝臓の重量増加 雌; コレステロールの減少 1,200 mg/kg/日: 死亡 6 匹(雄 5 匹、雌 1 匹) 1,200 mg/kg/日以上: 雌雄; 肝臓のポルフィリン増加、肝細胞 の変性及び壊死、骨髄の低形成、 胸腺及び脾臓のリンパ球の枯渇、 鼻甲介の上皮の壊死、 雌; 体重の増加抑制 1,500 mg/kg/日: 死亡 17 匹(雄 8 匹、雌 9 匹) LOAEL: 300 mg/kg/日(雄) NOAEL: 600 mg/kg/日(雌)	
ラット F344 雌雄 各 10 匹/ 群	強制経 口投与	13 週間 5 日/週	第 2 試験 0、37.5、75、 150、300、600 mg/kg/日	600 mg/kg/日: 雄; 腎臓皮質の変性 NOAEL: 300 mg/kg/日(雄) NOAEL: >600 mg/kg/日(雌)	U.S. NTP, 1987
ラット 雌 5 匹/群	強制経 口投与	30、60、 90、120 日間 1 回/日	0、50、100、 200 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 肝臓の重量増加(30 日、60 日)、肝臓のポ ルフィリン増加(120 日)	Carlson, 1977
ラット 雌 10 匹/ 群	強制経 口投与	27 週間 (192 日 間) 5 日/週	0、18.8、188、 376 mg/kg/日	188 mg/kg/日以上: 肝臓、腎臓の重量増加 376 mg/kg/日: 軽度の肝硬変、肝臓の巣状壊死 NOAEL: 18.8 mg/kg/日	Hollingsworth et al., 1956
ラット F344 雌雄 各 50 匹/ 群	強制経 口投与	2 年間 1 回/日、 5 日/週	0、150、300 mg/kg/日(雄) 0、300、600 mg/kg/日(雌)	150 mg/kg/日以上: 雄; 腎症、腎盂の上皮過形成、腎臓髄質 の鉱質沈着、尿細管上皮の過形成 300 mg/kg/日以上: 雌; 腎症の増加 600 mg/kg/日: 雌; 肝細胞の増殖、肝臓の腫大 雄300 mg/kg/日群での生存数 (20/50)は 対照群(32/50)に比較して有意に少なかっ た(2年間)。 LOAEL: 150 mg/kg/日(雄)、300 mg/kg/日(雌)	U.S. NTP, 1987
ウサギ 雌雄 各 5 匹/ 群	強制経 口投与	52 週間 5 日/週	0、500、1,000 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上: 雌雄; 振戦、衰弱、肝細胞の巣状壊死及 び水腫 LOAEL: 500 mg/kg/日	Hollingsworth, 1956
イヌ Beagle 雌雄 各 2 匹/ 群	強制経 口投与	4 週間 5 日/週	0、25、75、150、 300 mg/kg/日	75 mg/kg/日: 雌; 消化管の刺激 75 mg/kg/日以上: 雌雄; ALP 活性の上昇、肝臓重量の増 加、 150 mg/kg/日: 雄; ALT、AST 活性の上昇、ビリルビン	Naylor & Stout, 1996

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>の増加 雌: 体重の増加抑制 300 mg/kg/日: 雄: 2匹死亡(食道穿孔、消化管の刺激) 雌: 下痢、体重の増加抑制</p>	
イヌ Beagle 雌雄 各5匹/ 群	強制経 口投与	1年間 5日/週	0、10、50、150 mg/kg/日 150 mg/kg/日 は、死亡がみ られたため3 週目に100 mg/kg/日、6 週目に75 mg/kg/日に変 更	<p>50 mg/kg/日以上: 雌雄; 血液中の ALT、AST、γ-グルタミ ルトランスフェラーゼ 活性の上 昇、肝臓、腎臓の重量増加、肝細 胞の肥大及び色素沈着、胆管の過 形成及び肝臓の門脈性炎症、腎臓 の褪色及び集合管上皮の空胞化 75 mg/kg/日(150 mg/kg/日): 死亡3匹(雄2匹、雌1匹) 死亡(4週間以内)例では、自発運動の抑 制、脱水、嘔吐、削瘦、口腔粘膜の蒼白、 血様便、排糞の減少 NOAEL: 10 mg/kg/日 LOAEL: 50 mg/kg/日</p>	Naylor & Stout, 1996
マウス 系統不明 各10匹/ 群	吸入暴 露	5-7 か月 間 7時間/ 日 5日/週	0、96、158 ppm (0、587、965 mg/m ³ ; 本評 価書換算)	<p>異常なし NOAEL: 158 ppm以上</p>	Hollingsworth et al., 1956
マウス Swiss	吸入暴 露	57週間 5時間/ 日 5日/週	0、75、500 ppm (0、458、3,055 mg/m ³ ; 本評価 書換算)	<p>異常なし NOAEL: 500 ppm以上(雌雄)</p>	Loeser & Litchfield, 1983
マウス BDF ₁ 雌雄 各50匹/ 群	吸入暴 露	104週 間 6時間/ 日 5日/週	0、20、75、300 ppm (0、122、 458、1,833 mg/m ³ ; 本評価 書換算)	<p>300 ppm: 雌雄; AST、ALT、LDH、ALP活性の上昇、 肝臓、腎臓の重量増加、肝臓の限 局性壊死 雄; 肝細胞肥大 NOAEL : 75 ppm</p>	JBRC, 1995
ラット 系統不明 雌雄 各10匹/ 群	吸入暴 露	5-7 か月 間 7時間/ 日 (8時 間/日、 798 ppm) 5日/週	0、96、158、 173、341、798 ppm (0、587、 965、1,057、 2,084、4,876 mg/m ³ ; 本評価 書換算)	<p>158 ppm以上: 雌雄; 肝臓、腎臓の重量増加、肝細胞の 変性及び水腫、 173 ppm: 雌; 小葉中心性肝細胞変性 173 ppm以上: 雌雄; 肺のうっ血及び間質性水腫 341 ppm: 雌雄; 肝細胞の巣状壊死 798 ppm: 雌雄; 粗毛、眼の刺激、振戦、脱力、意識 障害、死亡、肺、肝臓腫大、小葉 中心性肝細胞壊死)及び腎臓(尿細 管上皮の肥大、雌のみ)に組織学的 な変化 NOAEL: 96 ppm LOAEL: 158 ppm</p>	Hollingsworth et al., 1956

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌雄	吸入暴 露	76 週間 5 時間/ 日 5 日/週	0、75、500 ppm (0、458、3,055 mg/m ³ 、本評価 書換算)	500 ppm: 雌雄; 尿のタンパク増加及びコプロポ ルフィン尿、肝臓、腎臓の重量増 加 NOAEL: 75 ppm(雌雄)	Loeser & Litchfield, 1983
ラット F344 雌雄 各 50 匹/ 群	吸入暴 露	104 週 間 6 時間/ 日 5 日/週	0、20、75、300 ppm (0、122、 458、1,833 mg/m ³ 、本評 価書換算)	0 ppm: 雌雄; 嗅上皮の好酸性変化 75 ppm以上: 雌雄; 嗅上皮の好酸性変化 300 ppm: 雌雄; 肝臓の重量増加、嗅上皮の好酸性 変化 雄; 乳頭管の鉱質沈着、尿管上皮の過 形成、腎臓重量の増加、腎症 雌; 鼻腺の呼吸上皮化生、鼻腔の呼吸上 皮の好酸性変化 NOAEL : 75 ppm	JBRC, 1995
ウサギ 雌雄 各 1 匹/ 群	吸入暴 露	5-7 か月 間 7 時間/ 日 (8 時 間/日、 798 ppm) 5 日/週	0、96、158、 173、341、798 ppm (0、587、 965、1,057、 2,084、4,876 mg/m ³ 、本評価 書換算)	173 ppm以上: 雌雄; 肺のうっ血及び間質性水腫 798 ppm: 雌雄; 粗毛、眼の刺激、振戦、脱力、意 識障害、眼底の可逆性変化、肝臓 の腫大及び小葉中心性肝細胞壊死 NOAEL: 158 ppm	Hollingsworth et al., 1956
モルモッ ト 雌雄 各 8 匹/ 群	吸入暴 露	5-7 か月 間 7 時間/ 日 (8 時 間/日、 798 ppm) 5 日/週	0、96、158、 173、341、798 ppm (0、587、 965、1,057、 2,084、4,876 mg/m ³ 、本評価 書換算)	158 ppm以上: 雌雄; 肝臓、腎臓の重量増加、肝細胞変 性及び水腫 173 ppm: 雌雄; 肺のうっ血及び間質性水腫 雄; 脾臓の重量減少 341 ppm: 雌雄; 肝細胞の巣状壊死及び軽度の肝硬 変、肺のうっ血及び間質性水腫 雄; 成長抑制、肝臓の脂肪変性及び腫大 798 ppm: 雌雄; 粗毛、振戦、脱力、意識障害、肝 臓の腫大及び小葉中心性肝細胞壊 死、肺のうっ血及び間質性水腫 NOAEL: 96 ppm	Hollingsworth et al., 1956
サル 1 匹/群	吸入暴 露	5-7 か月 間 7 時間/ 日 5 日/週	0、96、158 ppm (0、587、965 mg/m ³ 、本評価 書換算)	異常なし NOAEL: 158 ppm	Hollingsworth et al., 1956
ラット SD 雌雄 各 5 匹/ 群	経皮投 与	3 週間 5 日/週	0、300 mg/kg/ 日	異常なし	Arletta, 1989

太字はリスク評価に用いたデータを示す

8.3.5 生殖・発生毒性

p-ジクロロベンゼンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-6 に示す。

a. 生殖毒性

雌雄のSDラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、30、90、270 mg/kg/日、7日/週を経口投与した2世代生殖毒性試験 (OECD TG 416) で、F₀ 世代では270 mg/kg/日群で生存児数の減少、死産児数の増加、肝臓及び腎臓の絶対・相対重量増加、脾臓の絶対・相対重量減少がみられ、F₁ 世代では90 mg/kg/日以上群で生存児数の減少、出生児の体重減少、腎臓の相対重量増加がみられた。90 mg/kg/日群の親動物に毒性はみられていないことから、著者はNOAELを30 mg/kg/日としている (Bornatowicz, 1994)。

雌雄のSDラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、66、211、583 ppm、7日/週 (6時間/日) を吸入暴露した2世代生殖毒性試験で、F₀ 世代では66 ppm以上の群で雄に腎臓の重量増加、硝子滴沈着、583 ppm群で雌雄に粘膜刺激、振戦、流涎、体重の増加抑制、肝臓の重量増加、肝細胞の肥大がみられている。F₁ 世代では66 ppm以上の群で腎臓の重量増加、硝子滴沈着 (雄)、583 ppm群で生存率の低下、産児数の減少、粘膜刺激、振戦、流涎、体重の増加抑制、肝臓の重量増加、肝細胞の肥大がみられているが、いずれも母動物に毒性がみられる用量での所見である。LOAELは、F₀ 雄における硝子滴沈着を指標に66 ppm、NOAELは、F₀ 及びF₁ 雌に対し211 ppm (1,289 mg/m³) とされている (Neeper-Bradley et al., 1989; Tyl, 1989)。

b. 発生毒性

雌SDラットに*p*-ジクロロベンゼン 0、250、500、750、1,000 mg/kg/日を妊娠6～15日目に経口投与した試験で、母動物では500 mg/kg/日以上群で体重の増加抑制、摂餌量の減少がみられ、胎児では500 mg/kg/日以上群で骨格変異 (過剰肋骨) の増加、1,000 mg/kg/日群で体重の減少がみられた (Giavini, 1986)。

雌Alderley-Parkラットに*p*-ジクロロベンゼン 75、200、508 ppmを妊娠6～15日目に吸入暴露した試験で、母動物、胎児とも影響はみられなかった (Hodge, 1977)。

雌NZWウサギに*p*-ジクロロベンゼン 0、100、300、800 ppmを妊娠6～18日目に6時間/日、吸入暴露した試験で、800 ppm群において母動物で体重の増加抑制、胎児で奇形 (鎖骨下動脈起始異常) の増加がみられたが、この影響は母動物の毒性影響によるものと考えられている (Hayes, et al., 1982,1985)。

以上から、*p*-ジクロロベンゼンは、ラットの経口投与2世代生殖毒性試験で、母動物に毒性を示さない用量で、生存児数減少、出生児体重低値等の生殖毒性を示し、最小のNOAELは30 mg/kg/日である。また、ラットを用いた吸入暴露による2世代生殖毒性試験では、F₀ 世代に毒性がみられる濃度でF₁ 世代に生存率の低下、産児数減少がみられ、NOAELは211 ppm (1,289 mg/m³) である。

一方、発生毒性については、ウサギへの吸入暴露試験において、母動物の毒性影響によると考えられる鎖骨下動脈起始異常がみられている以外、他の奇形の発生はみられていない。

表 8-6 p-ジクロロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 24匹/群	経口投与 (OECD TG 416)	2世代生殖 毒性試験 7日/週	0、30、90、270 mg/kg/日	F ₀ : 270 mg/kg/日: 生存児数の減少、死産児数 の増加、肝臓及び腎臓の絶対・相対重 量増加、脾臓の絶対・相対重量減少 NOAEL: 90 mg/kg/日 F ₁ : 90 mg/kg/日: 生存児数の減少、出生児体 重の減少、腎臓の相対重量増加 270 mg/kg/日: 生存児数の減少、死産児数 の増加、出生児の体重の減少、肝臓及 び腎臓の絶対・相対重量増加、脾臓の 絶対・相対重量減少 NOAEL: 30 mg/kg/日	Bornatowicz, 1994
ラット SD 雌雄 28匹/群	吸入暴露	2世代生殖 毒性試験 6時間/日 7日/週	0、66、211、583 ppm (0、403、 1,289、3,562 mg/m ³)	F ₀ : 66 ppm 以上; 雄の腎臓の重量増加、硝子 滴沈着 583 ppm; 雌雄の粘膜刺激、振戦、流涎、 体重の増加抑制、肝臓の重量増加、肝 細胞の肥大 LOAEL: 66 ppm(雄) NOAEL: 211 ppm(雌) F ₁ : 211 ppm; 雄の腎臓の重量増加、硝子滴沈 着 583 ppm; 生存率の低下、産児数の減少、 粘膜刺激、振戦、流涎、体重の増加抑 制、肝臓の重量増加、肝細胞の肥大 NOAEL: 211 ppm (1,289 mg/m ³) (雌)	Neeper-Bradley , 1989; Tyl, 1989
ラット SD 雌 13-17匹/群	経口投与	妊娠6-15日	0、250、500、750、 1,000 mg/kg/日	F ₀ : 500 mg/kg/日以上; 体重の増加抑制、摂餌 量の減少 F ₁ : 500 mg/kg/日以上; 骨格変異(過剰肋骨)増 加 1,000 mg/kg/日; 胎児体重の減少	Giavini, 1986
ラット Alderley- Park 雌 20匹/群	吸入暴露	妊娠6-15日	75、200、508 ppm (458、1,222、3,104 mg/m ³)	影響なし	Hodge, 1977
ウサギ NZW 雌 25-29匹/群	吸入暴露	妊娠6-18日 6時間/日	0、100、300、800 ppm (0、611、 1,833、4,888 mg/m ³)	F ₀ : 800 ppm; 体重の増加抑制 F ₁ : 800 ppm; 奇形(鎖骨下動脈起始異常)増加 (母動物の毒性影響によるもの)	Hayes, 1982,1985

8.3.6 遺伝毒性

p-ジクロロベンゼンの遺伝毒性試験結果を表 8-7 に示す。

a. *in vitro*

a-1. 突然変異

p-ジクロロベンゼンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 を用いた 2 つの復帰突然変異試験で、ラット及びハムスターの S9 の有無にかかわらず 5,000 µg/plate まで変異原性を示さなかった (Jones and Fenner, 1987; Winker et al., 1993)。同様な結果が他の研究者によっても報告されている (Anderson, 1976; Haworth et al., 1983; Shimizu et al., 1983)。また、大腸菌を用いた復帰突然変異試験でも陰性の結果が報告されている (Waters, 1982)。一方、Anderson (1976) はネズミチフス菌 TA1535 を用いて S9 を添加した場合、500 µg/plate で陽性の結果を得ているが、確認試験は行っていない。また、麴カビを用いた前進突然変異試験で陽性が報告されているが、試験のプロトコールが不明確である (Prasad, 1970)。

培養細胞を用いた試験では、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた前進突然変異試験で、1 回目は陰性であったが、2 回目の試験で S9 を添加した場合の最高用量でのみ陽性を示した。しかし、再現性はみられなかった (Litton Bionetics, 1986)。また、チャイニーズハムスター肺由来線維芽(CHL)細胞 (V79) を用いた試験では S9 の有無にかかわらず突然変異を誘発しなかった (RBM, 1986, Exp. No. M1030)。

a-2. 染色体異常

p-ジクロロベンゼンは、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陰性であったが、*p*-ジクロロベンゼンによる処理時間が短いこと、標本作製が 1 用量のみであることから明確には結論できない (Galloway et al., 1987; RBM, 1987)。また、CHO 細胞を用いた試験では S9 の有無にかかわらず陰性を示したが、最高用量でも毒性がみられていない (Galloway et al., 1987; RBM, 1987)。

ラットの初代培養肝細胞及びヒトの肝細胞を用いた小核試験では、前者で小核の誘発がみられているが、後者ではみられていない (Canonero et al., 1997)。

a-3. DNA 損傷性

p-ジクロロベンゼンは、CHO 細胞及びヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で、前者では陰性であったが、後者では S9 無添加で陽性を示した (Carbonell et al., 1991; Galloway et al., 1987)。HeLa 細胞 (RBM, 1986, Exp. No. M1032) 及びヒトリンパ球 (Perocco et al., 1983) を用いた不定期 DNA 合成試験では、ともに陰性であった。

b. *in vivo*

b-1. 突然変異

ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験は陰性であった (Bioassay System Corp., 1982)。

b-2. 染色体異常

ラットを用いた 3 か月間の吸入暴露による染色体異常試験でも陰性であった (Anderson and Richardson, 1976)。また、マウス (NMR、B6C3F₁、ICR) を用いた経口又は腹腔内投与による小核試験の報告例が比較的多いが、投与期間 (単回から 13 週間反復) にかかわらず、ほとんどの試験で陰性が報告されている (Herbold, 1986,1988; Morita et al., 1997; U.S.NTP, 1987)。しかし、NMRI マウスを用いた腹腔内投与による小核試験で用量依存性のある陽性が報告されたが、再

現性は認められなかった (Mohtashampur et al., 1987)。マウスを用いた吸入暴露による優性致死試験は陰性であった (Anderson and Hodge, 1976)。

b-3. DNA 損傷性

p-ジクロロベンゼンは、マウスを用いた経口投与による不定期 DNA 合成試験で陰性であった (Sherman et al., 1998)。また、マウスを用いたコメットアッセイにおいて処理 3 時間後で DNA 損傷が認められたが、24 時間後では認められなかった (Sasaki et al., 1997)。マウス及びラットを用いた DNA 結合試験では、マウスの DNA との結合は投与 22 時間後で弱く、一過性であり、72 時間後には修復されていた。ラットでは DNA との結合はみられなかった (Lattanzi et al., 1989)。

b-4. その他の試験

p-ジクロロベンゼンは、マウスを用いた複製 DNA 合成試験で陽性を示し (James et al., 1998; Sherman et al., 1998)、発がんプロモーター活性を有する可能性が示唆された。

以上、*p*-ジクロロベンゼンは、*in vitro* 試験では、微生物を用いたほとんどの復帰突然変異試験、CHO 及び CHL 細胞による前進突然変異試験、同じく CHO 細胞による姉妹染色分体交換試験、ヒト HeLa 細胞による不定期 DNA 合成試験で陰性であった。

in vivo 試験では、マウスを用いた経口又は腹腔内投与による小核試験、ラットによる染色体異常試験、ショウジョウバエによる伴性劣性致死試験及びマウスによる優性致死試験で、*p*-ジクロロベンゼンは陰性であった。一方、NMRI マウスを用いた腹腔内投与小核試験で用量依存性のある陽性結果が得られたが、再現性は認められず、マウスを用いたコメットアッセイにおいて処理 3 時間後で DNA 損傷が認められたが、24 時間後では認められなかった。

従って、*p*-ジクロロベンゼンは遺伝毒性を有する可能性は低いと判断する。

表 8-7 *p*-ジクロロベンゼンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	プレート法 ラット S9	~ 5,000 µ g/plate	-	-	Winker et al., 1993
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	プレート法 ラット及びハム スター S9	~ 5,000 µ g/plate	-	-	Jones & Fenner, 1987
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1538	プレート法 ラット S9	4、20、100、500、 2,500 µ g/plate	-	+	Anderson, 1976 (TA1535 500 µ g/plate)
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	ガス暴露 ラット S9	94、299、682 ppm	-	-	Anderson, 1976
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	純度 99% プレート法 ラット S9	51.2-13,105.2 µ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1983

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	ND	ND	-	-	Haworth et al., 1983
		大腸菌	ND	ND	-	-	Waters,1982
	前進突然変異 試験	麹カビ(<i>Aspergillus nidulans</i>)	ND	ND		+	Prasad,1970
		CHO 細胞 ²⁾ /HPRT	4 時間処理 ラット S9	70-350 μ g/mL	(2 回実施) - - - + (350 μ g/mL)		Litton Bionetics, 1986
		CHL 細胞 ³⁾ V79/HGPRT	2 時間処理 ラット S9	1-100 μ g/mL	- -		RBM,1986, Ex. No. M1030
	染色体異常試 験	ヒトリンパ球	4 時間処理 標本作製は 1 点 のみ ラット S9	1-500 μ g/mL	- -		RBM,1987; Galloway et al.,1987
		CHO 細胞 ²⁾	-S9;25 時間処理 +S9;2 時間処理 ラット S9	50-150 μ g/mL (溶 解限界)	- - (毒性みられ ず)		
	小核試験	ラット初代培養 肝細胞	48 時間処理	82-470 μ g/mL	+ ND (147-265 μ g/mL)		Canonero et al., 1997
		ヒト肝細胞	48 時間処理	82-470 μ g/mL	- ND		Canonero et al., 1997
	DNA 損傷試験 (<i>umu</i> 試験)	ネズミチフス菌 TA1535	2 時間処理 ラット S9	442 μ g/mL	- -		Ono,1991,1992
	DNA 結合試験	ウシ胸腺 DNA	ラット、マウス の肝臓又は肺 ミクロソーム 及びグルタチ オンの添加	[¹⁴ C]- <i>p</i> -DCB ND	ND +		Lattanzi et al., 1989
	姉妹染色分体 交換試験	CHO 細胞 ²⁾	-S9;25 時間処理 +S9;2 時間処理 ラット S9	~ 150 μ g/mL (溶解 限界)	- - (毒性みられ ず)		Carbonell et al.,1991; Galloway et al.,1987
		ヒトリンパ球	-S9;46 時間処理 +S9;ND	0.05-0.2 μ g/mL	+ - (0.05, 0.2 μ g/mL)		
	不定期 DNA 合成試験	ヒト HeLa 細胞	24 時間処理 ラット S9	1-500 μ g/mL	- -		RBM,1986, Ex. No.M1032
		ヒトリンパ球	4 時間処理	0.01-1 mM	-		Perocco et al., 1983
	形質転換試験	BALB/c3T3 細胞	ND	140 μ g/mL (溶解限 界)	- ND		Litton Bionetics,1986
	<i>in vivo</i>	伴性劣性致死 試験	ショウジョウバ エ 雄	吸入暴露	6,000-15,600 ppm/ 時間	-	Bioassay System Corp., 1982
		染色体異常試 験	ラット、雄/骨髓	吸入暴露			
				単回 (2 時間)	299、638 ppm	-	Anderson & Richardson, 1976
				5 時間/日、5 日/ 週、1 週間	75、500 ppm	-	
		5 時間/日、5 日/ 週、3 か月間	75、500 ppm	-			

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
				-S9	+S9	
小核試験	NMRI マウス/骨髓	経口、単回投与 24、48、72 時間 後標本作製	2,500 mg/kg	-	-	Herbold,1986
	ICR マウス/骨髓 雄 5 匹/群	経口、2 回投与 24、48、72 時間 後標本作製	2,000 mg/kg/日	-	-	Morita et al., 1997
	ICR マウス/骨髓 雄 5 匹/群	腹腔、2 回投与 24、48、72 時間 後標本作製	1,600 mg/kg/day (LD ₅₀ の 75%用量)	-	-	
	NMRI マウス/骨髓 雌雄各 5 匹/群	腹腔、2 回投与 最終投与 6 時間 後標本作製	355、710 mg/kg/日	-	-	Herbold,1988
	NMRI マウス/骨髓 雄 5 匹/群	腹腔、2 回投与 最終投与 6 時間 後標本作製	355、710、1,065、 1,420 mg/kg/日	+	(用量依存性あり、再現性なし)	Mohtashamipur et al.,1987
	B6C3F ₁ マウス、雌 雄/末梢血	経口、13 週間反 復投与	600、900、1,000、 1,500、1,800 mg/kg /日	-	-	U.S.NTP,1987
優性致死試験	ICR マウス、雄	吸入暴露 5 日間、 6 時間/日	75、225、450 ppm	-	-	Anderson & Hodge,1976
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	ICR マウス/肝臓、 肺、脾臓、腎臓、 骨髓 2 匹/群	腹腔内投与 投与 3、24 時間 後臓器摘出	2,000 mg/kg	+	(3 時間後；肝 臓、脾臓) - (24h 後)	Sasaki et al.,1997
DNA 結合試験	BALB/c マウス及 び Wistar ラット、 雄/肝臓、腎臓、肺、 胃	腹腔内投与 投与 22 時間後 臓器摘出	[¹⁴ C]- <i>p</i> -DCB 0.4 mg/kg	+	(マウス 22 時間後、但し 72 時間後は陰 性)	Lattanzi et al., 1989
不定期 DNA 合成試験	B6C3F ₁ マウス、雌 /肝臓 F344 ラット、雌雄 /腎臓	経口投与	300、600、1,000 mg/kg	-	-	Sherman et al., 1998
複製 DNA 合 成試験	B6C3F ₁ マウス、雌 雄/肝臓 F344 ラット、雌雄 /腎臓	経口投与	300、600、1,000 mg/kg	+	+	Sherman et al., 1998
	B6C3F ₁ マウス、雄 /肝臓、5 匹/群	経口、2 日間反 復投与	600 mg/kg/日	+	+	James et al., 1998
	F344 ラット、雄/ 肝臓、5 匹/群	経口、2 日間反 復投与	300 mg/kg/日	+	+	

1) - : 陰性 + : 陽性 ND : データなし

2) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

3) CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞

8.3.7 発がん性

p-ジ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 8-8 に示す。

a. 経口投与

雌雄の B6C3F₁ マウスに *p*-ジクロロベンゼン 0、300、600 mg/kg/日を 5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、雄の 300 mg/kg/日以上群及び雌の 600 mg/kg/日群では肝細胞腺腫、雌雄の 600 mg/kg/日群で肝細胞がんの発生率が有意に増加した。600 mg/kg/日で肝細胞がんがみられた雄マウスに、有意ではないが肝芽腫がみられた。また、副腎褐色細胞腫が、有意ではないが雄のマウスにみられ、300 mg/kg/日群でみられたもののひとつは悪性であった (U.S. NTP, 1987)。

雄 F344 ラットに *p*-ジクロロベンゼン 0、150、300 mg/kg/日、雌に 0、300、600 mg/kg/日を 5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、300 mg/kg/日群の雄で腎細胞がんの発生率が有意に増加した。雌では悪性腫瘍の発生率の増加はみられなかった (U.S. NTP, 1987)。なお、EU は、本試験の 300 mg/kg/日の用量で雄にみられた腎細胞がんの生成メカニズムとして、雄ラットに特異的に認められる、硝子滴に起因する腎症による細胞損傷及び増殖が、腎腫瘍の誘発を促進させたと推察し、ヒトでは起こり得ないと考えている (EU, 1999)。

b. 吸入暴露

雌雄の BDF₁ マウスに *p*-ジクロロベンゼン 0、20、75、300 ppm を 6 時間/日、5 日間/週、104 週間吸入暴露した試験で、300 ppm 群の雌雄で肝細胞がん、雄で肝臓の悪性組織球腫、肝芽腫様構造、雌で肝細胞腺腫、細気管支がん発生率の有意な増加がみられた (JBRC, 1995)。

雌雄の Wistar ラットに *p*-ジクロロベンゼン蒸気 0、75、500 ppm を 5 時間/日、5 日間/週、76 週間吸入暴露した試験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった (Loeser and Litchfield, 1983 ; Riley et al., 1980)。

雌雄の F344 ラットに *p*-ジクロロベンゼン 0、20、75、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週間吸入暴露した試験で、雌雄全群で腫瘍発生率の増加はみられなかった (Nagano et al., 1998)。

以上、*p*-ジクロロベンゼンは、B6C3F₁ マウスでの 2 年間強制経口投与による試験で 300 mg/kg/日以上の用量で雄に肝細胞腺腫が認められ、また BDF₁ マウスでの 104 週間吸入暴露による試験で 300 ppm で雌雄に肝細胞がんが認められた。

国際機関等での *p*-ジクロロベンゼンの発がん性評価を表 8-9 に示す。

IARC は、メカニズムは不明だが、マウスでの肝細胞がんの発生に基づき *p*-ジクロロベンゼンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質) に分類している。

表 8-8 *p*-ジクロロベンゼンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 50 匹/ 群	強制経口 投与	5 日/週、 2 年間	0、300、600 mg/kg/日	雄: 用量(mg/kg) 0 300 600 肝細胞がん 14/50 11/49 32/50* 肝芽腫 ND ND 4/50 肝細胞腺腫 5/50 13/49* 16/50* 副腎褐色細胞腫 ND 1/49 雌: 用量(mg/kg) 0 300 600 肝細胞がん 5/50 5/48 19/50* 肝細胞腺腫 10/50 6/48 21/50* 副腎褐色細胞腫 1/49 ND ND	U.S. NTP, 1987
ラット F344/N 雌雄 各 50 匹/ 群	強制経口	5 日/週、 2 年間	雄: 0、150、 300 mg/kg/ 日 雌: 0、300、 600 mg/kg/ 日	雄: 用量(mg/kg) 0 150 300 腎細胞がん 1/50 3/50 7/50* 雌: 悪性腫瘍の増加なし	U.S. NTP, 1987
マウス BDF ₁ 雌雄 各 50 匹/ 群	吸入曝露	6 時間/日、 5 日/週、 104 週間	0、25、75、 300 ppm	雄: 用量(ppm) 0 20 75 300 肝細胞がん 12/49 17/49 16/50 38/49* 肝臓の 組織球腫 0/49 3/49 1/50 6/49* 肝芽腫様構造 ND 2/17 1/16 8/38* 雌: 用量(ppm) 0 20 75 300 肝細胞がん 2/50 4/50 2/49 41/50* 肝芽腫様構造 ND ND ND 6/41 肝細胞腺腫 2/50 10/50 6/49 20/50* 細気管支がん ND ND ND 4/50*	JBRC, 1995
ラット Wistar 雌雄 各 76-79 匹/群	吸入曝露	5 時間/日、 5 日/週、76 週 間 (+36 週 間 非 曝 露)	0、75、500 ppm	腫瘍の有意な増加はみられなかった。	Loeser & Litchfield ,1983; Riley et al., 1980
ラット F344 雌雄 各 50 匹/ 群	吸入曝露	6 時 間 / 日、5 日/ 週、104 週	0、20、75、 300 ppm	腫瘍発生率の増加はみられなかった。	Nagano et al., 1998

ND: データなし

表 8-9 国際機関等での *p*-ジクロロベンゼンの発がん性評価

機 関 / 出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2002)	2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH (2002)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(2002)	第 2 群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分にない物質。
U.S.EPA(2002)	C	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
U.S.NTP(2001)	R	合理的に発がん性があることが懸念される物質。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

p-ジクロロベンゼンは消化管及び呼吸器から速やかに吸収され、主に脂肪組織に分布する。吸入経路からの吸収は経口経路からの吸収と比較すると少ない。*p*-ジクロロベンゼンは吸入、経口等の投与経路に関係なく脂肪組織に最も多く分布し、それより少ないが肝臓、腎臓、肺、筋肉などにも分布する。

p-ジクロロベンゼンは、肝臓のシトクロム P450 によって代謝される。まず、水酸化されてエポキシドを生成する。次に 2,5-ジクロロフェノールを生成した後、2,5-ジクロロフェノールは硫酸又はグルクロン酸抱合体に代謝されるが、遊離の 2,5-ジクロロフェノールや 2,5-ジクロロヒドロキノンなども検出されている。排泄は主に尿中であり、糞中、呼気中への排泄はわずかである。

ヒトで *p*-ジクロロベンゼン暴露により眼、皮膚及び呼吸器への刺激がみられている。ヒトでの急性影響としては、量は不明であるが、幼男児が誤って摂食した例でメトヘモグロビン尿症を伴う溶血性貧血、黄疸がみられており、長期の暴露例で貧血、肝臓障害、中枢神経系障害がみられている。また、明確な因果関係は不明とされているが、*p*-ジクロロベンゼンを使用している労働者にリンパ (球) 性白血病や骨髄芽球性白血病がみられている。

p-ジクロロベンゼンのマウス及びラットに対する急性影響としては経口投与の LD₅₀ は、それぞれ 2,950 mg/kg 超及び 2,512 ~ 3,863 mg/kg、経皮投与の LD₅₀ はラットで 6,000 mg/kg 超吸入暴露の LC₅₀ はラットで 5,070 mg/m³ (845 ppm) といずれの経路でも毒性は弱い。毒性としては腎臓及び肝臓への影響がみられている。

ウサギによる刺激性試験で軽度の眼及び皮膚刺激がみられている。モルモットを用いたマキシマイゼーション法による感作性試験で皮膚感作性が報告されている。

反復投与毒性については、マウス、ラットやイヌなどを用いて多数の試験結果が報告されている。これらの動物における *p*-ジクロロベンゼンを反復投与した際の主な標的器官は肝臓及び腎臓であり、肝細胞の変性や壊死、尿細管の過形成や腎症がみられるほか、振戦や意識障害を含む神経毒性もみられる。反復投与試験の中から、経口投与での最小のNOAELは、イヌに *p*-ジクロロベンゼンを1年間投与した試験での肝臓毒性を指標とした10 mg/kg/日である。吸入暴

露での最小のNOAELは、*p*-ジクロロベンゼンを104週間暴露した試験でのマウスにおける肝臓毒性及びラットにおける腎臓毒性を指標とした75 ppm (458 mg/m³) である。

生殖・発生毒性については、ラットの経口投与2世代生殖毒性試験で、母動物に毒性を示さない用量で、生存児数の減少、出生児の体重減少等の生殖毒性を示しており、NOAELは30 mg/kg/日である。ラットを用いた吸入暴露による2世代生殖毒性試験では、F₀世代に毒性がみられる濃度でF₁世代に生存率の低下、産児数の減少がみられ、NOAELは211 ppm (1,289 mg/m³) である。一方、発生毒性については、ウサギへの吸入暴露試験で母動物の毒性影響によると考えられる鎖骨下動脈起始異常がみられているが、それ以外の奇形の発生はみられていない。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験では、微生物を用いたほとんどの復帰突然変異試験、CHO及びCHL細胞による前進突然変異試験、CHO細胞による姉妹染色分体交換試験、ヒトHeLa細胞による不定期DNA合成試験で陰性であり、*in vivo* 試験では、マウスを用いた経口又は腹腔内投与による小核試験、ラットによる染色体異常試験、ショウジョウバエによる伴性劣性致死試験及びマウスによる優性致死試験で陰性であった。よって、*p*-ジクロロベンゼンは遺伝毒性を有する可能性は低いと判断する。

発がん性については、B6C3F₁マウスでの2年間強制経口投与による試験で300 mg/kg/日以上用量で雄に肝細胞腺腫、またBDF₁マウスでの104週間吸入暴露による試験で300 ppmで雌雄に肝細胞がんが認められている。*p*-ジクロロベンゼンは遺伝毒性を有する可能性が低いことから、発がんは遺伝子に対する直接作用によるものではないと考えられる。

IARCは、メカニズムは不明だが、マウスでの肝細胞がんの発生に基づき *p*-ジクロロベンゼンをグループ2B(ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質)に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、*p*-ジクロロベンゼンのEECとして、調査年度が新しく、測定地点も多い結果が得られているため、東京都環境局による2000年度のAA～C類型における測定値の95パーセンタイルである0.25 µg/Lを用いた（6.3参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる*p*-ジクロロベンゼンの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示した。3つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、甲殻類及び魚類については長期毒性試験結果（Calamari et al., 1982,1983; Smith et al., 1991）、藻類については急性毒性試験結果（Calamari et al., 1983）を用いた（7.参照）。

これらの結果から、*p*-ジクロロベンゼンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるアメリカンフラグフィッシュに対する致死を指標とした14～16日間NOECの0.216 mg/L（Smith et al., 1991）を採用した。なお、藻類の96時間EC_{0.57} mg/L（Calamari et al., 1982, 1983）は、統計処理されていない値と判断し、リスク評価に用いない。

表 9-1 *p*-ジクロロベンゼンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum Capricornutum</i> ¹⁾ (セレストラム)	96 時間 EC ₅₀	1.6	Calamari et al., 1982,1983
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオシロコ)	28 日間 NOEC 繁殖	0.22	Calamari et al., 1982
魚類	<i>Jordanell floridae</i> (アメリカンフラグフィッシュ)	14-16 日間 NOEC 致死	0.216	Smith et al., 1991

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す

9.1.3 暴露マージンの算出

p-ジクロロベンゼンの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類の致死を指標とした 14～16 日間 NOEC の 0.216 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 216 (\mu\text{g/L}) / 0.25 (\mu\text{g/L}) \\ &= 860 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2つの栄養段階から3つの栄養段階を推定するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 860 であり、不確実係数積 50 より大きく、*p*-ジクロロベンゼンは現時点で環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。*p*-ジクロロベンゼンのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

p-ジクロロベンゼンは、主に大気 (室内空気) から、またわずかに飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの1日推定摂取量を表9-2に示す (6.5参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 190、2.4、190 $\mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 *p*-ジクロロベンゼンの1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g/人/日}$)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
吸入	大気 (室内)	9,320	190
経口	飲料水	0.2	2.4
	食物	120	
	小計	120	
全経路	合計	9,440	190

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

p-ジクロロベンゼンの反復投与毒性に関しては、吸入、経口のいずれの投与経路でも主として肝臓、腎臓に影響がみられている。

吸入経路では、ラットにおける104週間の吸入暴露した実験で肝毒性を指標としたNOAEL 75 ppm (458 mg/m³) (JBRC, 1995) を採用する。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、EU では、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータと判断する。この値は、6時間/日、5日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、61 mg/kg/日¹⁾となる。(マウスについてもNOAEL 75ppm (458 mg/m³) (JBRC, 1995) があるが、マウスについての換算値は140 mg/kg/日²⁾となるためここでは、ラットの換算値を優先している)

経口経路では、雌雄イヌに1年間強制経口投与した実験で肝毒性を指標としたNOAEL 10 mg/kg/日 (Naylor and Stout, 1996) を採用する。なお、本報告は未公開データであるため、原著が入手不可能であるが、EUでは、信頼性のあるデータとして評価していることから、本評価書では信頼性の確認されたデータと判断する。この値は5日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定経口摂取量に換算すると、7.1 mg/kg/日³⁾となる。

生殖・発生毒性試験に関しては、ラットにおける吸入暴露による二世世代繁殖実験では、生存率の低下、産児数減少がみられ、NOAELは211 ppm (1,289 mg/m³) (Neeper-Bradley, 1989; Tyl, 1989) とされている。この値は、6時間/日、7日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、240 mg/kg/日⁴⁾となる。ラットにおける強制経口投与による二世世代繁殖実験では、母動物に毒性を示さない容量で、生存児数減少、出生児体重低値等の生殖毒性を示し、これらの生殖毒性のNOAELは30 mg/kg/日 (Bornatowicz, 1994) とされている。生殖・発生毒性試験の結果は反復投与毒性試験から得られたNOAELより値が大きいので、リスク評価には用いない。

発がん性について、遺伝毒性試験の*in vitro*、*in vivo*試験結果のほとんどで陰性であり、*p*-ジクロロベンゼンのは遺伝毒性を有さないと考えられる。また動物実験による発がん性試験に関しては、BDF1マウスにおける104週間の吸入暴露試験では、300 ppm (1,833 mg/m³) (JBRC, 1995) から肝細胞がんを誘発した。この値は、6時間/日、5日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、550 mg/kg/日⁵⁾となる。B6C3F1マウスにおける強制経口投与試験では、300 mg/kg/日以上 (U.S.NTP, 1987) で雄に肝細胞腺腫を誘発した。この値は5日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定経口摂取量に換算すると、210 mg/kg/日⁶⁾となる。

¹⁾ NOAELの換算値 = 458 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日) / 0.35 (kg 体重) = 61 (mg/kg/日)

²⁾ NOAELの換算値 = 458 (mg/m³) × 0.05 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日) / 0.03 (kg 体重) = 140 (mg/kg/日)

³⁾ NOAELの換算値 = 10 (mg/kg/日) × 5 (日) / 7 (日) = 7.1 (mg/kg/日)

⁴⁾ NOAELの換算値 = 1,289 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) / 0.35 (kg 体重) = 240 (mg/kg/日)

⁵⁾ NOAELの換算値 = 1,833 (mg/m³) × 0.05 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日) / 0.03 (kg 体重) = 550 (mg/kg/日)

⁶⁾ NOAELの換算値 = 300 (mg/kg/日) × 5 (日) / 7 (日) = 210 (mg/kg/日)

なお、EU は、吸入及び経口暴露について本評価書と同じ試験結果を NOAEL として用いている。

米国 EPA (IRIS) は、SD ラットの 10 週間吸入暴露した試験 (Chlorobenzene Producers Association, 1986) で認められた雄の肝臓重量の増加をエンドポイントにして NOAEL 75 mg/m³ を用い、経口暴露については評価していない。

我が国の環境省は、吸入暴露について SD ラットの 10 週間吸入暴露した試験結果 (Chlorobenzene Producers Association, 1986) で認められた肝臓と腎臓の重量増加をエンドポイントにして NOAEL 50 ppm を用い、経口暴露についてはイヌの 1 年間強制投与した試験結果の肝臓、腎臓等の変化をエンドポイントにして NOAEL 10 mg/kg/日を用いている (OECD と同様の試験であり、原著不明)。

米国 ATSDR は、吸入について Wistar ラットの 76 週間吸入暴露した試験結果 (Riley et al., 1980) の肺、心臓等の重量増加をエンドポイントにした NOAEL 75 ppm を用い、経口暴露についてラットの 6 か月強制投与した試験結果 (Hollingsworth et al., 1956) の肺重量の増加をエンドポイントにして LOAEL 188 mg/kg/日を用いている。

OECD は、吸入暴露についてマウスによる 76 週間、ラットに 2 年間吸入暴露した試験結果 (原著不明) の肝毒性及び腎毒性をエンドポイントにして NOAEL 75 ppm を用い、経口についてイヌの 1 年間経口投与した試験結果 (原著不明) の肝毒性をエンドポイントにして 10 mg/kg/日を用いている。

なお、IPSC (EHC)、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省では、*p*-ジクロロベンゼンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

p-ジクロロベンゼンは、ヒトに対して主として吸入経路からの摂取が推定されるが、ここでは吸入ならびに経口の両摂取経路における MOE を各々算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットの 2 年間の吸入暴露試験の NOAEL 458 (換算値: 61 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 61,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 190 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 320 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積 100

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

イヌの 1 年の強制経口投与試験の NOAEL 10 mg/kg/日 (換算値: 7.1 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 7,100 (\mu\text{g/kg/日}) / 2.4 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 3,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積 100

表 9-3 *p*-ジクロロベンゼンの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	190	61 ¹⁾	320	100 ³⁾
経口	2.4	7.1 ²⁾	3,000	100 ³⁾

1) NOAEL の換算値 = $458 (\text{mg/m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) / 0.35 (\text{kg 体重})$
= 61 (mg/kg/日)

2) NOAEL の換算値 = $10 (\text{mg/kg/日}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) = 7.1 (\text{mg/kg/日})$

3) 種差 (10) \times 個人差 (10) \times 発がん性 (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したように、*p*-ジクロロベンゼンの吸入及び経口の各経路の MOE 320、3,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きい。したがって、*p*-ジクロロベンゼンは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

なお、*p*-ジクロロベンゼンは、遺伝毒性を有さない発がん物質と考えられるが、現在、ヒトに対しての発がん性については明確になっておらず、発がんに対する適切な評価を行うためには、今後さらなる調査及び試験が必要である。

追記

ここで、6 章で最も安全側に立った場合の摂取量として算出した「吸入による 1 日あたりの摂取量 (最大) 2,400 $\mu\text{g/kg/日}$ 」を用い、MOE を求めた場合、

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量 (最大)} \\ &= 61,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 2,400 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 25 \end{aligned}$$

となり MOE 25 が不確実係数積 100 より小さい結果となる。用いた摂取量 (最大) は、一般家庭で検出された最大濃度から算出したものであり、検出された濃度は例外的なものだと考えるが、*p*-ジクロロベンゼンを含む消費者製品 (防虫剤等) の過度な使用や誤った使用方法により室内が高濃度となる可能性がある。室内での使用状況によっては、ヒト健康への悪影響が懸念されるため注意が必要である。

文 献 (文献検索時期：2003 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) 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 (U.S. EPA, 2002 から引用).
- Ahmad, N., Benoit, D., Brooke, L., Call, D., Carlson, A., Defoe, D., Huot, J., Moriarity, A., Richter, J., Shubat, P., Veith, G. and Wallbridge, C. (1984) Aquatic Toxicity Tests to Characterize the Hazard of Volatile Organic Chemicals in Water: A Toxicity Data Summary-Parts I and II. EPA 600/3-84-009, U.S. EPA, Environmental Research Lab., Duluth, MN:103 p.
- Allis, J.W., Simmons, J.E., House, D.E., Robinson, B.L. and Berman, E. (1992) The differential hepatotoxicity and cytochrome P450 responses of Fisher-344 rats to the three isomers of dichlorobenzene. *J. Biochem. Toxicol.*, **7**, 257-264 (GDCh BUA, 1994; Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用).
- Anderson, D. (1976) Paradichlorobenzene: Estimation of its mutagenic potential in the *Salmonella typhimurium* plate incorporation mutagenicity assay. ICI Report No. CTL/P/298. November (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Anderson, D. and Hodge, M.C.E. (1976) Paradichlorobenzene: Dominant lethal study in the mouse. Unpublished report: ICI report No. CTL/P/296 (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Anderson, D. and Richardson, C.R. (1976) Pradichlorobenzene: Cytogenetic study in the rat. Unpublished report: ICI Report No. CTL/P/293 (EU, 1999 から引用).
- Australian Department of Health and Aging (2000) para-Dichlorobenzene. Priority Existing Chemical Assessment Report No.13, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. (<http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/PEC/PEC13/pec13.pdf> から引用)
- Arletta, C.S. (1989) A 21 day dermal toxicity study in rats with para-dichlorobenzene. 88-3384, Biodynamics Inc., Bio-dynamics (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999; US EPA memorandum, March 1990 から引用).
- Barrows, M.E., Petrocelli, S.R., Macek, K.J. and Carrol, J.J. (1980) In: Hague, R. (ed.): Dynamics, Exposure and Hazard Assessment of Toxic Chemicals. Ann. Arbor Science Pub. Inc., Ann. Arbor, MI, 379-392 (U.S.NLM: HSDB, 2002 から引用).
- Ben-Dyke, R., Sanderson, D.M. and Noakes, D. (1970) Acute toxicity data for pesticide. *World Review Pest. Control*, **9**, 119-127 (EU, 1999 から引用).
- Bioassay Systems Corp. (1982) *Drosophila* sex-linked recessive lethal test on paradichlorobenzene. Zoology Department of the University of Wisconsin, Draft Report, EPA Document No. 40-8320545, Fiche No. OTS0511274 (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月、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。

- use in interspecies comparisons and correlations. Research Journal WPCF, **63**, 198-207.
- Bogaards, J.J.P., Van Ommen, B., Wolf, C.R. and Van Bladeren, P.J. (1995) Human cytochrome P450 enzyme selectivities in the oxidation of chlorinated benzenes. Toxicol. Appl. Pharmacol., **132**, 44-52. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用).
- Bomhard, E., Herbold, B.A. and Loeser, E. (1987) *p*-Dichlorobenzene: Investigations on the subject of carcinogenicity. Unpublished Report, Bayer AG, 26.3.1987. (EU, 1999 から引用)
- Bomhard, E. and Luckhaus, G. (1986) *p*-Dichlorobenzene. Subacute toxicological pilot study on the question of hepatotoxicity in mice. Unpublished Report No.15068, Bayer AG, 15.9.1986. (EU, 1999 から引用)
- Bomhard, E., Luckhaus, G., Voigt, W.H. and Loeser, E. (1988) Induction of light hydrocarbon nephropathy by *p*-dichlorobenzene. Arch. Toxicol., **61**, 433-439. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用)
- Bomhard, E. and Schmidt, U. (1992) Unpublished Report No.21826, Bayer AG, 5.11.1992. (EU, 1999 から引用)
- Bomhard, E.M., Schmidt, U. and Loeser, E. (1998) Time course of enzyme induction in liver and kidneys and absorption, distribution and elimination of 1,4-dichlorobenzene in rats. Toxicol., **131**, 73-91.
- Bornatowicz, N., Antes, A., Winker, N. and Hofer, H. (1994) A 2-generation fertility study with 1,4-dichlorobenzene in rats. Wien. Klin. Wochenschr., **106**, 345-353 (German). (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Bornatowicz, N., Winker, N. and Maruna, H. (1995) Hautsensibilisierung durch 1,4-Dichlorobenzol in guinea pig maximization test. Dermatosen, **43**, 16-21 (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Bouwer, E.J. and McCarty, P.L. (1983) Transformations of halogenated organic compounds under denitrification conditions. Appl. Environ. Microbiol. **45**, 1295-1299. (GDCh BUA, 1994 から引用).
- Buccafusco, R.J., Eells, 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. and Setti, F. (1982) Evaluating the hazard of organic substances on aquatic life: The paradichlorobenzene example. Ecotoxicol. Environ. Saf., **6**, 369-378.
- Calamari, D., Galassi, S., Setti, F. and Vighi, M. (1983) Toxicity of selected chlorobenzenes to aquatic organisms. Chemosphere, **12**, 253-262.
- Call, D.J., Brooke, L.T., Ahmad, N. and Richter, J.E. (1983) Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI 54880, PB83-263665.
- Campbell, D.M. and Davidson, R.J.L. (1970) Toxic haemolytic anaemia in pregnancy due to a pica for parachlorobenzene. J. Obst. Gyn. Brit. Comm., **77**, 657-659.
- Canonero, R., Campart, G.B., Mattioli, F., Robbiano, L. and Martelli, A. (1997) Testing of *p*-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and

- micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutagenesis*, **12**, 35-39.
- Canton, J.H., Slooff, W., Kool, H.J., Struys, J., Gouw, T.J.M., Wegman, R.C.C. and Piet, G.J. (1985) Toxicity, biodegradability and accumulation of a number of Cl/N-containing compounds for classification and establishing Water Quality Criteria. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **5**, 123-131.
- Carbonell, E., Puig, M., Xamena, N., Creus, A. and Marcos, R. (1991) Sister-chromatid exchanges (SCE) induced by *p*-dichlorobenzene in cultured human lymphocytes. *Mut. Res.*, **263**, 57-59. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Carlson, A.R. and Kosian, P.A. (1987) Toxicity of chlorinated benzenes to fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 129-135.
- Carlson, G.P. (1977) Chlorinated benzenes induction of hepatic porphyria. *Experientia*, **33**, 1627-1629. (EU, 1999 から引用)
- Chaisukant, Y., Yu, C. and Connell, D.W. (1997) Bioconcentration of bromo- and chlorobenzenes by fish (*Gambusia affinis*). *Water Res.*, **31**, 61-68. (U.S.NLM:HSDB, 2002 から引用)
- Charbonneau, M., Strasser, J., Lock, E.A., Turner, M.J. and Swenberg, J.A. (1989) Involvement of reversible binding to $\alpha_2\mu$ -globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **99**, 122-132. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Chlorobenzene Producers Association (1986) Study 86-81-90605.MRID No.411088-1.
- Cotter, L.H. (1953) Paradichlorobenzene poisoning from insecticides. *N.Y.State J. Med.*, **53**, 1690-1692.
- Curtis, M.W., Copeland T.L. and Ward, C.H. (1979) Acute toxicity of 12 industrial chemicals to freshwater and saltwater organisms. *Water Res.*, **13**, 137-141.
- Curtis, M.W. and Ward, C.H. (1981) Aquatic toxicity of forty Industrial chemicals: testing in support of hazardous substance spill prevention regulation. *J. Hydrol.*, **51**, 359-367.
- Den Besten, C., Ellenbroek, M., Van Der Ree, M.A.E., Rietjens, I.M.C.M. and Van Bladeren, P.J. (1992) The involvement of primary and secondary metabolism in the covalent binding of 1,2- and 1,4-dichlorobenzenes. *Chem. Biol. Interactions*, **84**, 259-275. (GDCh BUA, 1994; Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用).
- Eldridge, S.R., Goldsworthy, T.L., Popp, J.A. and Butterworth, B.E. (1992) Mitogenic stimulation of hepatocellular proliferation in rodents following 1,4-dichlorobenzene administration. *Carcinogenesis*, **13**, 409-415. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用).
- EU, European Union (1999) European Union Risk Assessment Report, 1,4-Dichlorobenzene, Draft of March 1999.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra. (<http://ecb.jrc.it/esis/>から引用)
- Figuerola, I. del, and Simmons, M.S. (1991) Structure-activity relationships of chlorobenzenes using DNA measurement as a toxicity parameter in algae. *Environ.Toxicol.Chem.* **10**, 323-329.
- Frank, S.B. and Cohen, H.J. (1961) Fixed drug eruption due to paradichlorobenzene. *N.Y. J. Med.*, **61**, 4079.

- Gaines, T.B. and Linder, R.E. (1986) Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 299-308. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderseon, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **10**, Suppl. 10, 1-5, 8-9, 20, 36, 61-62, 109, 133-134. (EU, 1999 から引用)
- Gardner, J.R. (1987) Huntingdon Reserch Centre Ltd., Report No. 8721D/RNP/276/AC . (EU, 1999 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1994) *p*-Dichlorobenzene. BUA Report 185, December 1994, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1997.
- Giavini, E., Broccia, M.L., Prati, M. and Vismara, C. (1986) Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **37**, 164-168.
- Girard, R., Tolot, F., Martin, P. and Bourret, J. (1969) Serious blood disorders and exposure to chlorine derivatives of benzene. *Journal de Medecine de Lyon*, **50**, 771-773.
- Hallowell, M. (1959) Acute haemolytic anaemia following the ingestion of paradichlorobenzene. *Arch. Dis. Child.*, **34**, 74-75.
- Hardy, C.J. and Jackson, G.C. (1987) Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. RNP274/87580. (EU, 1999 から引用)
- Hawkins, D.R., Chasseaud, L.F., Woodhouse, R.N. and Cresswell, D.G. (1980) The distribution, excretion and biotransformation of *p*-dichloro[¹⁴C]benzene in rats after repeated inhalation, oral and subcutaneous doses. *Xenobiotica*, **10**, 81-95. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **5** (Suppl 1), 3-142. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Hayes, W.C., Gushow, T.S. and John, J.A. (1982) Paradichlorobenzene: inhalation teratology study in rabbits. NTIS/OTS 0206683#878214899. (EU, 1999 から引用)
- Hayes, W.C., Hanley, T.R.Jr., Gushow, T.S., Johnson, K.A. and John, J.A. (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzene in rats and rabbits. *Fundam. appl. Toxicol.*, **5**, 190-202.
- Heitmuller, P.T., Hollister, 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.
- Herbold, A. (1986) Investigation of *p*-dichlorobenzene for clastogenic effects in mice using the micronucleus test. Unpublished Report No. 14694, Bayer AG, 10.6.1986. (EU, 1999 から引用)
- Herbold, B. (1988) *p*-Dichlorobenzene: Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects. Unpublished Report No. 16902, Bayer AG, 14.7.1988. (EU, 1999 から引用)
- Hill, R.H., Ashley, D.L., Head, S.L., Needham, L.L. and Pirkle, J.L. (1995) *p*-Dichlorobenzene

- exposure among 1000 adults in the United States. Arch. Environ. Health, **50**, 277-280.
- Hissink, A.M., Dunnewijk, R., Van Ommen, B. and Van Bladeren, P.J. (1997a) Kinetics and metabolism of 1,4-dichlorobenzene in male Wistar rats: no evidence for quinone metabolites. Chemico-Biological Interactions, **103**, 17-33. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Hissink, A.M., Oudshoorn, M.J., Van Ommen, B. and Van Bladeren, P.J. (1997b) Species and strain differences in the hepatic cytochrome P450-mediated biotransformation of 1,4-dichlorobenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **145**, 1-9. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Hodge, M.C.E., Palmer, S., Wilson, J. and Bennett, I.P. (1977) Para-dichlorobenzene: teratogenicity study in rats. ICI (Ltd.) Report No. CTL/P340. (EU, 1999 から引用)
- Hoechst, A.G. (1981) Unpublished data Report 81.0390. (EU, 1999 から引用)
- Hollingsworth, R.L., Rowe, V.K., Oyen, F., Hoyle, H.R. and Spencer, H.C. (1956) Toxicity of paradichlorobenzene: determinations on experimental animals and human subjects. Arch. Ind. Health, **14**, 138-147.
- 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.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- James, N.H., Soames, A.R. and Roberts, R.A. (1998) Suppression of hepatocyte apoptosis and induction of DNA synthesis by the rat and mouse hepatocarcinogen diethylhexylphthalate (DEHP) and the mouse hepatocarcinogen 1,4-dichlorobenzene (DCB). Arch. Toxicol., **72**, 784-790.
- JBRC, Japan Bioassay Research Center (1995) Toxicology and carcinogenesis studies of *p*-DCB in F344/DuCrj rats and Crj: BDF1 mice (two years inhalation studies) November 1995. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用)
- Jones, E. and Fenner, L.A. (1987) Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. RNP 273/8770. (EU, 1999 から引用)
- Jougard, J., Brun, A., Arditi, J. and Boyer, J. (1976) Intoxication par le naphtalene et le paradichlorobenzene. Bull. de Med. Leg. Urg., **19**, 185-189.
- Kimura, R., Sano, H., Itazaki, K., Kozure, T., Sato, M. and Murata, T. (1979) Identification of sulfur-containing metabolites of *p*-dichlorobenzene and their disposition in rats. J. Pharm. Dyn., **2**, 237-244. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Kirk, P.W.W., Rogers, H.R. and Lester, J.N. (1989) The fate of chlorobenzenes and permethrins during anaerobic sewage sludge digestion. Chemosphere, **18**, 1771-1784. (GDCh BUA, 1994 から引用)

用)

- Klos, C. and Dekant, W. (1994) Comparative metabolism of the renal carcinogen 1,4-dichlorobenzene in rat: identification and quantitation of novel metabolites. *Xenobiotica*, **24**, 965-976. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用)
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Res.*, **24**, 31-38.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.*, **23**, 495-499.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Lake, B.G., Cunninghame, M.E. and Price, R.J. (1997) Comparison of the hepatic and renal effects of 1,4-dichlorobenzene in the rat and mouse. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **39**, 67-75.
- Lattanzi, G., Bartoli, S., Bonora, B., Colacci, A., Grilli, S., Niero, A. and Mazzullo, M. (1989) The different genotoxicity of *p*-dichlorobenzene in mouse and rat: measurement of the in vivo and in vitro covalent interaction with nucleic acids. *Tumori*, **75**, 305-310. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用)
- Litton Bionetics (1986) Report No. R3710, Genetics Assay No. E-9419, Bayer AG, June 1986. (EU, 1999 から引用)
- Loeser, E. and Litchfield, M.H. (1983) Review of recent toxicology studies on *p*-dichlorobenzene. *Food Chem. Toxicol.*, **21**, 825-832.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds. pp 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Maertins, T. (1988) Bayer AG, Report No. 16569, 25.3.1988. (EU, 1999; SIAR, 1999; Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- 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.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mertens, J.J.W.M., Temmink, J.H.M., Van Bladeren, P.J., Jones, T.W., Lo, H.H., Lau, S.S. and Monks, T.J. (1991) Inhibition of γ -glutamyl transpeptidase potentiates the nephrotoxicity of glutathione-conjugated chlorohydroquinones. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **110**, 45-60. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Mes, J., Davies, D.J., Turton, D. and Sun, D. (1986) Levels and trends of chlorinated hydrocarbon contaminants in the breast milk of Canadian women. *Food Addit. Contam.*, **3**, 313-322.
- Miyai, I., Hirono, N., Fujita, M. and Kameyama, M. (1988) Reversible ataxia following chronic

- exposure to paradichlorobenzene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **51**, 453-454.
- Mizutani, T., Nakahori, Y. and Yamamoto, K. (1994) *p*-Dichlorobenzene-induced hepatotoxicity in mice depleted of glutathione by treatment with buthionine sulfoximine. *Toxicology*, **94**, 57-67. (EU, 1999 から引用)
- Mohtashamipur, E., Triebel, R., Straeter, H. and Norpoth, K. (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis*, **2**, 111-113.
- Morita, M. and Ohi, G. (1975) Para-dichlorobenzene in human tissues and atmosphere in Tokyo metropolitan area. *Environ. Pollut.*, **8**, 269-274.
- Morita, M., Mimura, S., Ohi, G., Yagyū, H. and Nishizawa, T. (1975) A systematic determination of chlorinated benzenes in human adipose tissue. *Environ. Pollut.*, **9**, 175-179. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. and Hayashi, M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS. *MMS. Mut. Res.*, **389**, 3-122.
- Nagano, K., Nisizawa, T., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. and Aizawa, Y. M.D. eds., *Progress in Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, 741-746, Elsevier Science, Amsterdam.
- Nalbandian, R.M. and Pearce, J.F. (1965) Allergic purpura induced by exposure to *p*-dichlorobenzene. *JAMA*, **194**, 828-829.
- Naylor, N.W. and Stout, L.D. (1996) One year study of *p*-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs. Monsanto Company Environmental Health Laboratory, 25 March 1996, ML-94-210. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用)
- Neeper-Bradley, T.L., Tyl, R.W., Fisher, L.C., Fait, D.L., Dodd, D.E., Pritts, I.M., Garmann, R.H. and Barter, J.A. (1989): Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzen (PDCB) vapor in CD rats. *Teratology Society Abstracts*. **39**, 470-471.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- Oliver, B.G. and Niimi, A.J. (1983) Bioconcentration of chlorobenzenes from water by rainbow trout: correlations with partition coefficients and environmental residues. *Environ. Sci. Technol.*, **17**, 287-291. (U.S.NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Ono, Y., Somiya, I. and Kawamura, M. (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Wat. Sci. Technol.*, **23**, 329-338. (EU, 1999 から引用)
- Ono, Y., Somiya, I. and Kawaguchi, T. (1992) Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test. *Wat. Sci. Technol.*, **26**, 61-69. (EU, 1999 から引用)

- Pagnotto, L.D. and Walkley, J.E. (1965) Urinary dichlorophenol as an index of para-dichlorobenzene exposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **26**, 137-142. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Perocco, P., Bolognesi, S. and Alberghini, W. (1983) Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicology Letters*, **16**, 69-75. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Prasad, I. (1970) Mutagenic effects of the herbicide 3,4-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.*, **16**, 369-372. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- RBM (1986) Experiment No. M1030, ed. in Ivrea, November 5, 1986. (EU, 1999 から引用)
- RBM (1986) Experiment No. M1032/1-2, ed. in Ivrea, June 10, 1986. (EU, 1999 から引用)
- RBM (1987) Experiment No. M1031, ed. in Ivrea, March 16, 1987. (EU, 1999 から引用)
- Reygagne, A., Garnier, R., Chataigner, D., Echenne, B. and Efthymiou, M.L. (1992) Encephalopathie due a l'inhalation volontaire repete de para-dichlorobenzene. *Journal de Toxicologie Clinique et Experimentale*, **12**, 247-250.
- Riley, R.A., Chart, R.A., Doss, A., Gore, C.W., Patton, D. and Weight, T.M. (1980) Para-dichlorobenzene: Long-term inhalation study in the rat. ICI (Ltd.) Report No. CTL/P/447. (EU, 1999 から引用)
- Rittmann, B.E., Bouwer, E.J., Schreiner, J.E. and McCarty, P.L. (1980) Biodegradation of trace organic compounds in ground water systems. Technical Report No. **255**, 34-48. Department of Civil Engineering Stanford University. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Roderer, G. (1990) Testung wassergefahrdender stoffe als Grundlage fur wasserqualitätsstandards. Testbericht: Wassergefahrdende Stoffe, Fraunhofer-Institut fur Umweltchemie und Okotoxikologie, Schmallenberg. (EU, 1999 から引用)
- Roghair, C.J., Buijze, A., Yedema, E.S.E. and Hermens, J.L.M. (1994) A QSAR for base-line toxicity to the midge *Chironomus riparius*. *Chemosphere*, **28**, 989-997.
- Rose, R.M., Warne, M.St.J. and Lim, R.P. (1998) Quantitative structure-activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to the Australian cladoceran *Ceriodaphnia cf. dubia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 248-252.
- Sasaki, Y.F., Izumiyama, F., Nishidate, E., Matsusaka, N. and Tsuda, S. (1997) Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mut. Res.*, **391**, 201-214. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用)
- Schmidt, W.M. (1985) Unpublished Report No. 13327, Bayer AG. (EU, 1999 から引用)
- Sherman, J.H., Nair, R.S., Steinmetz, K.L., Mirsalis, J.C., Nestmann, E.R. and Barter, J.A. (1998) Evaluation of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) following treatment of rats and mice with p-dichlorobenzene. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, **18**, 309-318.
- Shimizu, N., Yasui, Y. and Matsumoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with

- special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium*- a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives. *Mut. Res.*, **116**, 217-238.
- Sijm, D.T.H.M., Schipper, M. and Opperhuizen, A. (1993) Toxicokinetics of halogenated benzenes in fish: lethal body burden as a toxicological end point. *Environ.Toxicol.Chem.*, **12**, 1117-1127.
- Smith, A.D., Bharath, A., Mallard, C., Orr, D., Smith, K., Sutton, J.A., Vukmanich, J., McCarty, L.S. and Ozburn, G.W. (1991) The Acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the american flagfish (*Jordanella floridae*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **20**, 94-102.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) 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)
- Stine, E.R., Gunawardhana, L. and Sipes, I.G. (1991) The acute hepatotoxicity of the isomers of dichlorobenzene in Fischer-344 and Sprague-Dawley rats: Isomer-specific and strainspecific differential toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **109**, 472-481. (EU, 1999 から引用)
- Sumers, J. Fuhrman, M., Kelman, A. and Garens, K. (1952) Hepatitis with concomitant esophageal varices following exposure to mothball vapors. *N.Y. State J. Med.*, **52**, 1048-1049.
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J. Water Poll. Control. Fed.*, **53**, 1503-1518.
- Topping, B. (1987) The biodegradability of para-dichlorobenzene and its behavior in model activated sludge. *Water Res.*, **21**, 295-300. (GDCh BUA, 1994 から引用)
- Tyl, R.W. and Neeper-Bradley, T.L. (1989) Bushy Run Research Center, Project Report 51-593. (EU, 1999 から引用)
- Umemura, T., Takad, K., Ogawa, Y., Kamata, E., Saito, M. and Kurokawa, Y.. (1990) Sex difference in inhalation toxicity of paradichlorobenzene (p-DCB) in rats. *Toxicol. Lett.*, **52**, 209-214.
- Umemura, T., Saito, M., Takagi, A. and Kurokawa, Y. (1996) Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B6C3F1 mice exposed to dichlorobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **137**, 268-274. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-depth studies on health and environmental impacts of selected water pollutants. Contract No. 68-01-4646, US EPA, Duluth, MN: 9 p.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2000) Office of Pesticide Programs, Environmental Effects Database (EEDB). Environmental Fate and Effects Division, U.S. EPA, Washington, D.C. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) 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 (2002) 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 (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. NTP TR-319. NIH Publication No. 87-2575.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- 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. Fourth International Workshop on QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) in Environ.Toxicol., Veldhoven, Netherlands, September 16-20, 1990, 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.
- Varshavskaja, S.P. (1967) Nauch. Tr. Aspir. Ordinatory, 1-i Mosk. Med. Inst., 175-177. (Australian Department of Health and Aging, 2000; IUCLID,2000 から引用)
- Wallgren, K. (1953) Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, **3**, 14-15. (EU, 1999 から引用)
- Wallace, L.A., Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Davis, V., Michael, L.C. and Whitmore, R.W. (1989) The influence of personal activities on exposure to volatile organic compounds. Environ. Res., **50**, 37-55. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Waters, M.D. (1982) Study of pesticide genotoxicity. Basic Life Sci., **21**, 275-320. (Australian Department of Health and Aging, 2000 から引用)
- Weller, R.W. and Crellin, A.J. (1953) Pulmonary granulomatosis following extensive use of paradichlorobenzene. Arch. Int. Med., **91**, 408-413. (EU, 1999 から引用)
- Wilson, A.C.E. (1990) Monsanto Company Environmental Health Laboratory, Pharmacokinetic study of 1,4-dichlorobenzene (*p*-DCB) in the F344 rat and B6C3F1 mouse following inhalation and oral administration, November 9. (Australian Department of Health and Aging, 2000; EU, 1999 から引用).
- Winker, N., Hruby, H., Wottawa, A. and Baumgartner, E. (1993) Mutagenitatstest von 1-4-Dichlorbenzol nach Ames. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed., **28**, 288-292. (EU, 1999 から引用)
- Zupko, A.G. and Edwards, L.D. (1949) A toxicological study of *p*-dichlorobenzene. J. Am. Pharm. Assoc., **38**, 124-131.(IARC, 1982 から引用)

- 境挙動・生態影響・健康影響 - , 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (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, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home から引用)
- 環境省 (2001a) 平成12年度版 化学物質と環境 (<http://www.nies.go.jp/igreen/index.html>から引用)
- 環境省 (2001b) *p*-ジクロロベンゼンのメダカ (*Orizias latipes*) に対する初期生活段階毒性試験 (化学物質評価研究機構, 試験番号: 92348, 2001 年 5 月 17 日)
- 環境庁 (1996a) *p*-ジクロロベンゼンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (住化テクノス), 試験番号: EAI95003, 1996 年 6 月 28 日)
- 環境庁 (1996b) *p*-ジクロロベンゼンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験(住化テクノス, 試験番号: EDI95003, 1996 年 6 月 28 日)
- 環境庁 (1996c) *p*-ジクロロベンゼンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (住化テクノス, 試験番号: EDR95003, 1996 年 6 月 28 日)
- 環境庁 (1996d) *p*-ジクロロベンゼンのメダカ (*Orizias latipes*) に対する延長毒性試験 - 21 日間 (住化テクノス, 試験番号: EFP95003, 1996 年 6 月 28 日)
- 環境庁 (1996e) *p*-ジクロロベンゼンのメダカ (*Orizias latipes*) に対する急性毒性試験(住化テクノス, 試験番号: EFA95003, 1996 年 6 月 28 日)
- 経済産業省 (2001) 経済産業公報 (2001 年 5 月 10 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)
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要 化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 経済産業省, 環境省 (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 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka.htm に記載あり).
- 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).
- 厚生省 (1999) 居住環境内における揮発性有機化合物の全国実態調査
- 厚生省 (2000) 平成 9, 10 年度 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査.
- 斎藤育江, 大貫文, 瀬戸博, 上原眞一, 藤井孝 (2001) 室内空气中化学物質の実態調査, 東京都衛研年報, 52, 221-227.
- 産業技術総合研究所 (2002) 化学物質リスク管理研究センター第一回技術講習会テキスト—曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER モデル)
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>から引用).

- 水道技術センター (2004) 水道水源における有害化学物質等監視情報ネットワーク
(<http://www.ygnet.mizudb.or.jp/ippan/index.htm> から引用)
- 瀬戸博, 斎藤育江 (2002) 化学物質による室内空気汚染の実態とその健康影響, 東京都衛研年報, 53, 179-190
- 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
- 大貫文, 斎藤育江, 瀬戸博, 上原真一, 加納いつ (2003) 室内空气中化学物質の実態調査 (ホルムアルデヒド及び揮発性有機化合物), 東京都衛研年報, 54, 262-268.
- 大貫文, 斎藤育江, 瀬戸博, 上原真一, 鈴木孝人 (2002) 室内空气中化学物質の実態調査 (ホルムアルデヒド及び揮発性有機化合物), 東京都衛研年報, 53, 199-205.
- 通商産業省 (1999) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査
- 東京都衛生局 (2000) 平成 11 年度 室内環境中の揮発性有機化合物等の実態調査
(<http://www.metro.tokyo.jp/INET/CHOUSA/2000/08/60A82100.HTM> から引用)
- 東京都衛生局 (2001) 平成 12 年度 室内環境中の揮発性有機化合物等の実態調査結果
(<http://www.kenkou.metro.tokyo.jp/kankyo/news/h13/presskanshido0108063.html> から引用)
- 東京都衛生研究所 (2002) 室内空气中の化学物質
(http://www.tokyo-eiken.go.jp/kankyo/indoorair/S4_1.html から引用)
- 東京都衛生研究所 (2003) 化学物質による室内汚染 - ホルムアルデヒド・揮発性有機化合物 (VOC) による汚染 (http://www.tokyo-eiken.go.jp/kankyo/indoorair/S4_1.html から引用)
- 東京都環境局 (2001) 平成 12 年度 公共用水域水質測定結果
(<http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/mizu/sokutei/suishitu.htm> から引用)
- 東京都環境局 (2002) 平成 13 年度 公共用水域水質測定結果
(<http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/mizu/sokutei/suishitu.htm> から引用)
- 東京都水道局 (2002) 東京都水道局水源水質情報 (平成 13 年度調査)
(<http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/>から引用)
- 東野晴行, 北林興二, 横山長之, 高月峰夫, 米澤義堯 (2000) 化学物質運命予測モデルの開発-
長期平均的大気環境濃度推定モデルの開発- 大気環境学会誌, 35(4), 215-228
- 日本化学工業協会 (2002a) (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).
- 日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質 簡易評価システム version2.0
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, 44, 140-164.
- 日本食品分析センター (1999) 平成10年度食事中のダイオキシン類等の化学物質暴露量に関する調査 (II) (環境省委託調査)
- 文部科学省 (2002) 学校における室内空气中化学物質に関する実態調査
(http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/13/12/011232/011232b.htm から引用)
- 吉田俊明, 安藤剛, 松永一郎 (2001) 住居内空气中ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物
濃度の季節変動 大阪府立公衛研所報, 39, 31-48.

化学物質の初期リスク評価書

No.76 p-ジクロロベンゼン

作成経緯

- 2003年3月 有害性評価部分：初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
2004年3月 初期リスク評価指針 Ver.1.0^{注)}に基づき原案作成
2005年1月 有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0^{注)}に基づく修正、及び新たな情報の追加
2005年5月 有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第22回安全評価管理小委員会 審議了承
2005年11月 Ver.1.0 公表

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学大学院農学研究院

大嶋雄治

ヒト健康への影響 (8章)

名古屋市立大学大学院医学研究科

朝元誠人

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

江田雅雄

奥田尚子

梶原美次

谷口芳信

野坂俊樹

林浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

小谷憲雄

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959