

CERI 有害性評価書

クロロベンゼン

Chlorobenzene

CAS 登録番号 : 108-90-7

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

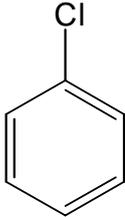
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	5
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類及び水生植物に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	8
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	12
7. ヒト健康への影響.....	12
7.1 生体内運命.....	12
7.2 疫学調査及び事例.....	19
7.3 実験動物に対する毒性.....	19
7.3.1 急性毒性.....	19
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	20
7.3.3 感作性.....	20
7.3.4 反復投与毒性.....	21
7.3.5 生殖・発生毒性.....	25
7.3.6 遺伝毒性.....	26
7.3.7 発がん性.....	28
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	29
文 献.....	31

1. 化学物質の同定情報

物質名	クロロベンゼン 塩化フェニル、モノクロロベンゼン、 ベンゼンクロリド、フェニルクロリド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-93
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-31
CAS登録番号	108-90-7
構造式	
分子式	C ₆ H ₅ Cl
分子量	112.56

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第二石油類
労働基準法	疾病化学物質
労働安全衛生法	危険物引火性の物 第二種有機溶剤 (含有率が 5 質量%を超えるもの) 名称等を表示すべき有害物 (含有率が 5 質量%を超えるもの) 名称等を通知すべき有害物 管理濃度 10 ppm
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	U.S.NLM:HSDB, 2003
融点	-45℃	Merck, 2001
沸点	131～132℃	Merck, 2001
引火点	27℃ (密閉式) 29℃ (密閉式)	IPCS, 1998 NFPA, 2002
発火点	590℃ 593℃	IPCS, 1998 NFPA, 2002
爆発限界	1.3～11 vol % (空気中) 1.3～9.6 vol % (空気中)	IPCS, 1998 NFPA, 2002
比重	1.107 (20℃/4℃)	Merck, 2001
蒸気密度	3.88 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	1.2 kPa (20℃)、2.0 kPa (30℃)、 5.3 kPa (50℃)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 2.84 (測定値)、2.64 (推定値)	SRC:KowWin, 2003
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 270 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2003
溶解性	水：500 mg/L (20℃)	Verschueren, 2001
	クロロホルムなどの有機溶媒：混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	315 Pa・m ³ /mol (25℃、測定値)	SRC:HenryWin, 2003
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 4.68 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.214 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 国内供給量 (トン)

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

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

表 4-2 用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
合成原料 (フェニルシラン、チオフェノール等)	75
有機合成反応の溶剤 (メチレンジフェニルジイソシアネート等)	20
溶剤 (塗料、インキ、電子機器洗浄等)	5
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

クロロベンゼンは、*o*-、*p*-ニトロクロロベンゼン、2,4-ジニトロクロロベンゼンの合成原料としても用いられていたが、2001年より *p*-ニトロクロロベンゼンが全量輸入になる（化学工業日報, 2003）など、供給量の減少と共に市場が変化している（製品評価技術基盤機構, 2003, 2004）。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性（表 5-1）

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	7.70 × 10 ⁻¹³ (25°C、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	10 ~ 20 日
オゾン	5.00 × 10 ⁻²¹ 以下 (25°C、測定値)	7 × 10 ¹¹	6 年以上
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

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

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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、蒸留水中での光分解半減期は 17.5 時間との報告がある (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性（表 5-2、表 5-3）

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
紫外線 (UV) 吸収スペクトル測定	5	

被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L、試験期間：4 週間

注：揮発性物質用改良型培養瓶を用いて試験を実施。

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
家庭排水由来の微生物を用いた試験	5 mg/L	7 日	89%	Tabak et al., 1981
	10 mg/L		30%	
継代培養し、馴化させた家庭排水由来の微生物を用いた試験	5 mg/L	7 日	100%	
	10 mg/L		100%	
下水沈殿槽を模した好氣的生分解性試験 (2 L/日の流量で粉ミルクを加えた人工下水とともに装置に投入、23℃)	3 mg/L	40 日	63% (29.9%:揮散、0.2%:藻等への吸着、1.4%:水中に残留、5.5%:流出)	Davis et al., 1983a,b

b 嫌氣的生分解性 (表 5-4)

表 5-4 嫌氣的生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
メタン発酵条件下、消化汚泥を用いた試験	8.1 ~ 72 μ g/L	12 週間	分解せず	Rittmann et al., 1980
嫌氣的メタン発酵条件下、生物膜カラムを用いた試験	22 μ g/L	2 日	0~15%	Bouwer, 1985
都市下水と工業廃水が流入する下水処理施設の消化汚泥を用いた試験 (30℃)	78 mg/L	60 日	分解せず	Battersby and Wilson, 1989

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

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

以上のことなどから、環境水中にクロロベンゼンが排出された場合は、主に揮散により除去され、生分解による除去はほとんどないと推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-5)

表 5-5 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.15	6	4.3~40	濃縮性がない 又は低い
	0.015		3.9~23	

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976年5月28日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類及び水生植物に対する毒性 (表 6-1)

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

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

表 6-1 クロロベンゼンの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロロフィル a	232 (n)	U.S. EPA, 1980
			96 時間 EC ₅₀	生長阻害	224 (n)	
	止水 閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	12.5 (n)	Calamari et al., 1983
			3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	33.0 (n)	
	止水	20	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	12.5 (m)	Galassi & Vighi, 1981
	ND	ND	24 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロロフィル	298	U.S. EPA, 1978
			48 時間 EC ₅₀		239	
			96 時間 EC ₅₀		210	
			96 時間 NOEC		<100	
	96 時間 EC ₅₀	光合成阻害	343 (n)			
ND	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	202 (n)	U.S. EPA, 1978	

生物種	試験方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	99.1 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Chlamydomonas angulosa</i> (緑藻、クラミドモナス)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	56.6 (n)	
<i>Ankistrodesmus falcatus</i> (緑藻、アキストロデスマス)	止水 閉鎖系	20	4 時間 EC ₅₀	光合成阻害	50 (n)	Wong et al., 1984
<i>Lemna gibba</i> (G-3) (単子葉植物、 ホウキ草)	U.S. EPA 止水	25± 0.7	7 日間 EC ₅₀ 7 日間 NOEC	生長阻害 葉状体数	581 294 (n)	Cowgill et al., 1991
<i>Lemna minor</i> (7136) (単子葉植物、 コウキ草)	U.S. EPA 止水	25± 0.7	7 日間 EC ₅₀ 7 日間 NOEC	生長阻害 葉状体数	353 294 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水 閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	341 (n)	U.S. EPA, 1980
			96 時間 EC ₅₀	光合成阻害	343 (n)	
	止水 pH 7.7-9.0	19.9- 20.6	5 日間 EC ₅₀ 5 日間 NOEC	生長阻害	203 100 (n)	Cowgill et al., 1989
			5 日間 EC ₅₀ 5 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス	201 100 (n)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、
閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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

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

表 6-2 クロロベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウコ)	生後 24 時間 以内	止水 閉鎖系	22	72	6.7- 8.1	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOEL 致死	140 86 10 (n)	LeBlanc, 1980
	ND	AFNOR ¹⁾ 止水 密閉	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.3 (m)	Calamari et al., 1983
	4-6 日齢	止水 密閉	23± 2	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	5.8 (n)	Abernathy et al., 1986
	幼体 1.5 mm	止水 密閉	ND	ND	6-7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.59 (n)	Bobra et al., 1985
	幼体	止水	19.8- 20.9	157	7.7- 9.9	24 時間 LC ₅₀	13.9- 14.2	Gersich et al., 1986
						48 時間 LC ₅₀	10.7- 15.4 (n)	
	生後 12 時間以内	止水 給餌	25± 2	160-180	8.2 ± 0.2	48 時間 LC ₅₀	31 (n)	Cowgill & Milazzo, 1991
	幼体	止水	20.2- 20.9	ND	8.00 - 8.60	48 時間 LC ₅₀	10.7- 15.4 (n)	Cowgill et al., 1985
			24.1- 24.8	ND	8.15 - 8.50	48 時間 LC ₅₀	8.60- 21.3 (n)	
	生後 48 時間 以内	止水	20- 22	70	7.6- 7.7	24 時間 LC ₅₀	310 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
ND	ND	ND	ND	7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	16 (m)	Bazin et al., 1987	
生後 48 時間 以内	NEN ²⁾ 止水 密閉	22± 1	約 100	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	26.0 (m)	Hermens et al., 1984	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコセ ミシソコ属の一 種)	生後 48 時間 以内	U.S. EPA 止水 密閉 助剤 ³⁾	25	65.2	7.7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.3 (m)	Rose et al., 1998
	生後 24 時間 以内	止水	25	45.5	7.6	24 時間 LC ₅₀	7.6 (m)	Marchini et al., 1993
	幼体	止水	20.4- 20.9	ND	8.05 - 8.66	48 時間 LC ₅₀	7.9- 11.4	Cowgill et al., 1985
			24.1- 24.7		8.20 - 8.58		10.4- 11.8 (n)	
	生後 12 時間 以内	止水 給餌	25± 2	90-110	8.2 ± 0.2	48 時間 LC ₅₀	47 (n)	Cowgill & Milazzo, 1991

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	4 齢幼虫	半止水	19	150	8	96-98 時間 NOEC	0.72 (n)	van der Zandt et al., 1994	
急性毒性 海水									
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、シット ¹ シュリン ²)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	16.4 (n)	U.S. EPA, 1978	
<i>Penaeus chinensis</i> (甲殻類、コウライエビ ³)	ND	ND	23-27	ND	7.53 - 8.95	96 時間 LC ₅₀	1.72 (n)	Yin & Lu, 1993	
長期毒性 淡水									
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオシニコ)	生後 24 時間 以内	NEN ²⁾ 半 止水	19 ± 1	約 100	ND	16 日間 LC ₅₀	4.0	Hermens et al., 1984	
						16 日間 NOEC 致死			1.0
						16 日間 EC ₅₀ 16 日間 NOEC 繁殖			
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオシニコ)	生後 約 12 時 間	半止水 密閉	20	ND	ND	14 日間 EC ₅₀ 繁殖	2.5 (m)	Calamari, et al., 1983	
						10 日間 LC ₅₀ 9-11 日間 EC ₅₀ 9-11 日間 NOEC 繁殖	16 15 6.5 (n)	Cowgill & Milazzo, 1991	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコゼミシニコ属の一種)	生後 12 時間 以内	半止水	25 ± 2	90-110	8.2 ± 0.2	7 日間 LC ₅₀ 7-10 日間 EC ₅₀ 7-10 日間 NOEC 繁殖	24 14 12 (n)		

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、

密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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

長期毒性の試験データとして受精卵を用いた初期生活段階毒性試験の報告があり、ゼブラフィッシュでは致死、ふ化及び成長を指標とした28日間NOECは4.8 mg/L (van Leeuwen et al., 1990)、

ニジマスでは27日間 (受精卵からふ化4日目まで) LC_{50} を0.11 mg/L (Black and Birge, 1982) とする報告がある。また、同様な受精卵からふ化4日目までの初期生活段階毒性試験でキンギョでの8日間 LC_{50} が0.88～1.04 mg/L及びオオクチバスでの7.5日間 LC_{50} が0.05～0.06 mg/Lという報告がある (Birge et al., 1979)。

表 6-3 クロロベンゼンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水 閉鎖系	15	320	7.4	48 時間 LC ₅₀	4.1 (m)	Calamari, et al., 1983
	ND	流水	15	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	4.7 (m)	Dalich et al., 1982
	4.6-6.4 cm 1.2-3.8 g	流水	14.1- 16.5	ND	7.60 - 8.19	96 時間 LC ₅₀	7.46 (m)	Hodson et al., 1984
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	稚魚 0.32- 1.2 g	止水 助剤 ¹⁾	21-23	32-48	6.7- 7.8	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	17 16 (n)	Buccafusco et al., 1981
	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	24 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	稚魚 3.65 cm 0.90 g	止水	22±1	31.2	6-9	96 時間 LC ₅₀	4.5 (m)	Bailey et al., 1985
流水		6-8			96 時間 LC ₅₀	7.4 (m)		
<i>Danio rerio</i> (セブテライッシュ)	ND	止水 閉鎖系	23	320	7.4	48 時間 LC ₅₀	10.5 (m)	Calamari et al., 1983
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	6 か月齢 1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	45.53 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	ND	ND	ND	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	5.63 (n)	Benoit-Guyod et al., 1984
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	31 日齢 1.78 cm 0.083 g	流水	25.7	43.8	7.5	96 時間 LC ₅₀	16.9 (m)	Geiger et al., 1990
	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	29.12 (n)	Pickering & Henderson, 1966
			25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	33.93 (n)	
			25	360	8.2	96 時間 LC ₅₀	33.93 (n)	
	ふ化後 24 時間以内 の仔魚	流水	25	45.5	7.6	96 時間 LC ₅₀	7.7 (m)	Marchini et al., 1993
	稚魚 10-15 日 齢 9.5 mm 11.6 mg	止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	22.3 (n)	Mayes et al., 1983
稚魚 30-35 日 齢 14.9 mm 76.8 mg	止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	35.4 (n)	Mayes et al., 1983	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	未成魚 65-94 日 齢 28 mm 391 mg	止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	22.2 (n)	Mayes et al., 1983
<i>Carssius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ²⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	51.62 (n)	Pickering & Henderson, 1966
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーブ [°] スヘット [°] ミノ ー)	14-28 日齢 8-15 mm	U.S. EPA 止水	25-31	塩分濃度: 10-31	ND	96 時間 LC ₅₀	6.2 (n)	Heitmuller et al., 1981
<i>Platichthys flesus</i> (ヌマガ [°] レイ類、カ レイ科)	56.2 g	半止水 閉鎖系 通気 助剤 ³⁾	6	塩分濃度: 5‰	ND	96 時間 LC ₅₀	6.6 (a, n)	Furay & Smith, 1995
<i>Solea solea</i> (ヨーロッパ [°] ソール、 ササウシタ科)	45.0 g	半止水 閉鎖系 通気 助剤 ³⁾	6	塩分濃度: 22‰	ND	96 時間 LC ₅₀	5.8 (a, n)	
長期毒性 淡水								
<i>Danio rerio</i> (セブ [°] ラフツシュ)	受精卵	半止水	24±2	210	7.4- 8.4	28 日間 LC ₅₀ 28 日間 LOEC 28 日間 NOEC 致死、ふ化、成長	10.3 8.5 4.8 (m)	van Leeuwen et al., 1990
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	14.3± 0.2	103.6±1.2	7.8± 0.02	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	0.11 0.11 (m)	Black & Birge, 1982
<i>Carssius auratus</i> (キンギョ)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	51.2 203.4	7.6	4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) 4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	3.48 0.88 (m) 2.37 1.04 (m)	Birge et al., 1979
<i>Micropterus salmoides</i> (オクチマス)	産卵後 1-2 時間 以内の卵	流水 閉鎖系	18.2- 25.8	51.2 203.4	7.6	3.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 7.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) 3.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 7.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	0.34 0.05 0.39 0.06 (m)	Birge et al., 1979

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度、

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

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

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

クロロベンゼンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。

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

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

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

以上から、クロロベンゼンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、甲殻類では 0.32 mg/L、魚類では 0.05 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるオオクチバスの受精卵からふ化 4 日目までの 7.5 日間 LC₅₀ の 0.05 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1、図 7-1)

クロロベンゼンは主に消化管 (Ogata and Shimada, 1983 ; Smith et al., 1972) 及び呼吸器 (Ogata and Shimada, 1983; Sullivan et al., 1983) から吸収される。経皮吸収性は低いと考えられる。

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

クロロベンゼンはシトクロム P-450 系を介してエポキシド類を生成し、これらのエポキシド類は核酸との結合性が高い。また、これらのエポキシド類は肝臓 (Brodie et al., 1971; Grilli et al., 1985 ; Jergil et al., 1982 ; Prodi et al., 1986; Reid and Krishna, 1973; Reid et al., 1973a; Tunek et al., 1979) 及び肺 (Grilli et al., 1985 ; Prodi et al., 1986) でタンパクと非特異的に共有結合する(Grilli et al., 1985 ; Prodi et al., 1986)。

クロロベンゼンは肝臓、肺以外にも腎臓皮質、副腎皮質等のシトクロム P-450 系酵素が存在する他の器官においても代謝されると考えられている (Brandt and Brittebo, 1983 ; Brittebo and

Brandt, 1984 ; Dalich and Larson, 1985 ; Grilli et al., 1985 ; Jergil et al., 1982 ; Prodi et al., 1986 ; Reid, 1973 ; Reid and Krishna, 1973 ; Reid et al., 1973b ; Selander et al., 1975 ; Tunek et al., 1979)。

クロロベンゼンの代謝での第一の過程はシトクロム P-450 系により酸化 (Brandt and Brittebo, 1983; Brittebo and Brandt, 1984) されてクロロベンゼン-3,4-エポキシド (Brodie et al., 1971; Kerger et al., 1988; Selander et al., 1975; Smith et al., 1972)、及び少量のクロロベンゼン-2,3-エポキシド (Lau and Zannoni, 1979; Selander et al., 1975) 及び 3-クロロフェノール (Selander et al., 1975) が生成される。

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

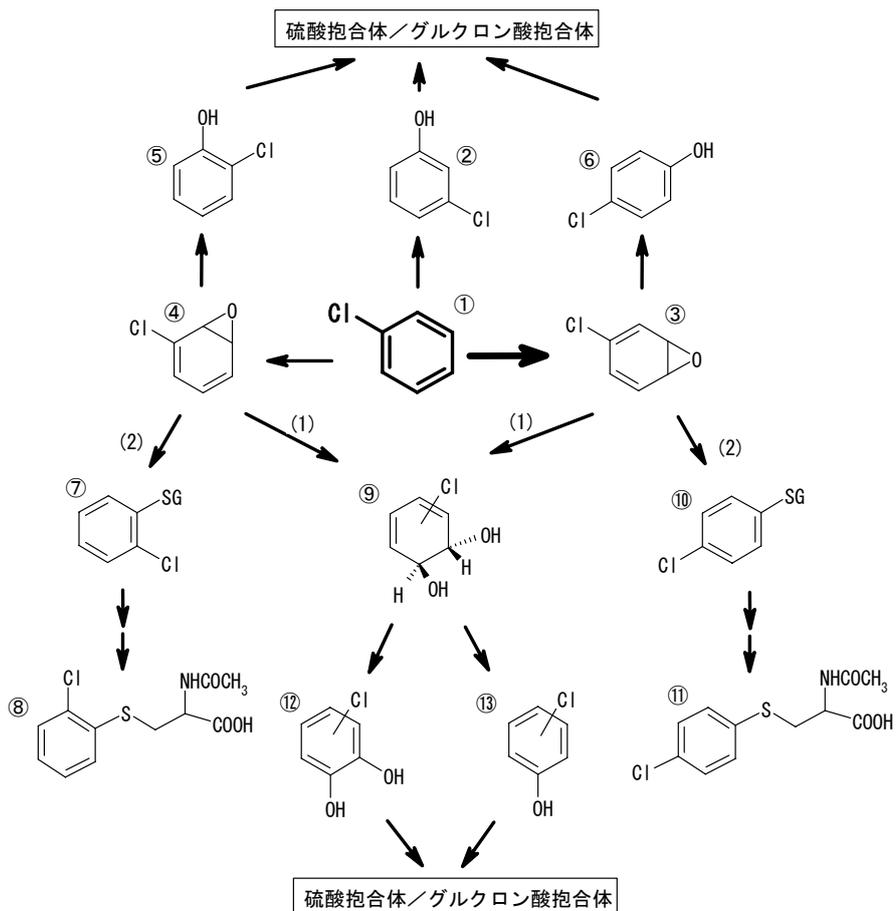


図 7-1 クロロベンゼンの代謝 (GDCh BUA, 1990, 改変)

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

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

表 7-1 クロロベンゼンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
マウス 4 匹/暴露	吸入暴露 1 時間 100ppm は 3 時間暴露も 行う	100、300、500ppm (469、1,407、2,345 mg/m ³)	500ppm: 1 時間後器官濃度の順位: 腹 腔脂肪組織>肝臓>腎臓>血液>心臓> 脳、臓器内半減期: 腹腔脂肪組織> 脳>肝臓>脾臓>腎臓、血液 クロロベンゼンは親油性物質のため、 生体内分布は各器官の脂質の分布状 態に依存	Shimada, 1988
ウサギ 4 匹	経口投与	[U- ¹⁴ C] クロロベン ゼン(純度 99%) 0.5g/2 回/日 4 日間	クロロベンゼンは主に消化管から吸収 される。 シトクロム P-450 系を介して酸化され クロロベンゼン-3,4-エポキシド、及 び少量のクロロベンゼン-2,3-エポキ シドが生成 尿中から以下の代謝物を検出(尿中放 射能比率(%)) 3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロキシ クロロベンゼン類 0.6 モノフェノール類 2.8 ジフェノール類 4.17 メルカプツール酸類 23.8 硫酸抱合体 33.9 グルクロン酸抱合体 33.6 代謝物として主に尿中、少量は糞中に 排泄。未変化のクロロベンゼンとし ては主に呼気中に排泄	Smith et al., 1972
ラット SD 雄 15 匹/群	吸入暴露 暴露期間 最長 5 日間 8 時間/日	[U- ¹⁴ C]クロロベン ゼン 100、400、700 ppm (469、1,871、3,275 mg/m ³)	クロロベンゼンは代謝され、主に尿中 排泄、少量は糞中に排泄。未変化の クロロベンゼンとして主に呼気中に 排泄 クロロベンゼンの呼気中消失半減期 急速相: 100~400 ppm 0.8~1.1 時間 (大差なし)、700 ppm 3.7 時間。 緩速相: 100 ppm 9 時間、700 ppm 6 時間 反復投与又は大量投与、未代謝クロ ロベンゼンの肺経由の排泄増加、メル カプツール酸抱合体の尿中への排泄 割合 4-クロロフェノール、4-クロ ロフェノール硫酸抱合体 4-クロロフェ ノールグルクロン酸抱合体と共に減 少(いずれも単回投与に比べ) 用量依存性の [¹⁴ C]放射能増加(測定全 組織(血液、肝臓、腎臓、肺、精巣 上体脂肪組織))、脂肪組織では 400ppm 以上の用量で割合は急増、増 加は代謝物よりも高親油性の未代謝 クロロベンゼンと推定 400ppm 以上 (8 時間暴露) で代謝に飽 和が生じたものと推定 反復暴露では単回に比し代謝は亢進	Sullivan et al., 1983

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット	吸入暴露 1 日/4 日/5 日間 8 時間/日	[U- ¹⁴ C]クロロベンゼン 100、400、700 ppm (469、1,871、3,275 mg/m ³)	クロロベンゼンは親油性物質のため、生体内への分布は各器官の脂質の分布状態に依存 尿中からメルカプツール酸を検出 反復投与又は大量投与で、未代謝での肺経由の排泄は増加 尿中排泄のメルカプツール酸抱合体の比率は減少 全検査器官で、用量に依存した[¹⁴ C]放射能の増加 脂肪組織では400ppm以上で他の組織に比べ不均衡な割合で増加 (この放射能は、代謝物よりも親油性が強い未代謝のクロロベンゼンと推定)、同時に未変化体の排泄、尿中メルカプツール酸比率は減少した。これらから400ppm以上で代謝の飽和を示唆 反復投与では単回投与より代謝の亢進が生じたが、その他は単回暴露との差なし	Sullivan et al., 1985
マウス BALB/c 雄 ラット Wistar 雄	腹腔内投与	[U- ¹⁴ C]クロロベンゼン(純度:>98%) 0.714 mg/kg	シトクロム P-450 (混合機能オキシゲナーゼ) 系によりクロロベンゼン-3,4-エポキシド及びクロロベンゼン-2,3-エポキシドを生成し、これらは核酸との結合性を示す これらエポキシド類は肝臓・肺のタンパク質との非特異的共有結合が <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 実験で確認 これらの器官で DNA・RNA と少量のクロロベンゼンの結合を確認 <i>in vivo</i> では肝臓、副腎皮質、気管上皮細胞に反応性代謝物が結合	Grilli et al., 1985 ; Prodi et al., 1986
ラット SD 雄	単回腹腔内投与 24 時間尿中放射能/投与放射能測定	[¹⁴ C]クロロベンゼン 255、552、1,103、1,655 mg/kg	24 時間尿中放射能排泄比率:用量依存的に減少(低用量:59%、高用量:19%) (未変化体を含む尿中代謝物の比率が示されていないため代謝の飽和の有無は評価できない)	Dalich & Larson, 1985
ラット Long-Evans 肝ミクロソーム	<i>in vitro</i> 実験 詳細不明	詳細不明	シトクロム P-450 系による酸化でクロロベンゼン 3,4-エポキシド及び少量のクロロベンゼン 2,3-エポキシド及び3-クロロフェノールを生成 分子内再配列(非酵素的反応)により、エポキシドからクロロフェノール類を生成 <i>in vivo</i> で肝臓、副腎皮質、気管上皮細胞に反応性代謝物(エポキシド)が結合	Selander et al., 1975
ラット 雌 SD 5 匹/群 (総数 30 匹)	経口投与 投与間隔: 7 日/週 投与日数: 8 日	¹⁴ C クロロベンゼン (純度 96%) 300 mg/kg/日	グルタチオン転移酵素でエポキシドはメルカプツール酸誘導体(水溶性)に代謝され尿中に排泄 エポキシド加水酵素によりジヒドロジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類へ代謝 反復投与又は大量投与は、未代謝クロロベンゼンの肺経由の排泄が増加 メルカプツール酸抱合体の尿中排泄比	Chadwick et al., 1984

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
			率(対総投与放射能)減少(4-クロロフェノール、4-クロロフェノール硫酸抱合体、4-クロロフェノールグルクロン酸抱合体も減少)	
ラット SD 雄 2 匹	腹腔内投与	[U- ¹⁴ C]クロロベンゼン 1,126 mg/kg	エポキシド加水酵素によりジヒドロジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類に代謝	Oesch et al., 1973
ウサギ	ND	ND	大部分のクロロフェノール類とクロロカテコール類はグルクロン酸又は硫酸抱合体(水溶性)として尿中に排泄 クロロフェノール類とクロロカテコール類も僅かに水溶性を示し、一部尿中に排泄	Spencer & Williams, 1950a
ウサギ チンチラ	経口投与 (強制)	150 mg/kg	クロロフェノール類/クロロカテコール類の大部分は水溶性抱合体(グルクロン酸/硫酸抱合/メルカプツール酸結合)になり、尿中に排泄 尿中から代謝物の抱合体を検出 グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、メルカプツール酸結合物の投与量に対する排泄比率 25 : 27 : 20	Spencer & Williams, 1950b
ラット Wistar	経口	33.8 mg/kg	ヒト、ラットへの経口で尿中に <i>p</i> -クロロフェニル-メルカプツール酸 (MA)、4-クロロカテコール(CC)を検出	Ogata & Shimada, 1983
ヒト ボランティア アー、男		33.8 mg/kg/回 3 回	経口投与での排泄比率(MA/CC): ラット:2.85、ヒト:0.002 ラットとヒトで代謝に種差あり	
マウス C57B1 2-6 匹/ 抽出臓器 (鼻粘膜、 肺・肝臓)	静脈内投与 腹腔内投与	[U- ¹⁴ C]クロロベンゼン(純度 98%) 1.2 mg/kg (i.v.) 1.7 mg/kg (i.p.)	代謝の第一段階は、吸収経路、動物、 <i>in vitro</i> 系にかかわらず、シトクロム P-450 系により高反応性のクロロベンゼン-3,4-エポキシド及びクロロベンゼン-2,3-エポキシドを生成 これらエポキシド類の核酸との高結合性を確認 上記エポキシド類の肝臓及び肺のタンパクとの非特異的共有結合を確認 <i>in vivo</i> では肝臓、副腎皮質、気管上皮細胞に反応性代謝物が結合	Brandt & Brittebo, 1983; Brittebo et al., 1984
<i>in vitro</i> 実験 B6C3F ₁ マウス 肝マイクロソーム	ND	ND	シトクロム P-450 系による酸化により、クロロベンゼン 3,4-エポキシド及び少量のクロロベンゼン 2,3-エポキシド及び 3-クロロフェノールを生成	Kerger et al., 1988
ウサギ 6 匹	経口投与 (強制)	12 g/匹	クロロフェノール類/クロロカテコール類の大部分は水溶性抱合体(グルクロン酸/硫酸抱合)になり、尿中に排泄 尿中から以下の代謝物を検出 4-クロロカテコールのグルクロン酸抱合体 4-クロロカテコールの硫酸抱合体 4-クロロフェニルメルカプツール酸	Smith et al., 1950

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット	皮下投与	225 mg/kg	尿中から以下の代謝物を検出 <i>p</i> -クロロフェニルメルカプツール酸、 4-クロロカテコール	Shimada, 1981
ラット ウサギ ネコ フェレット	経口投与 (ネコ/フェ レットはカ プセル、他 は胃管)	[¹⁴ C]クロロベンゼ ン 255、552、1,103、 1,655 mg/kg	尿中代謝物としてフェノール性化合物 (4-クロロカテコール、2-クロロキノ ール、クロロフェノール類)を検出	Gessner & Smith, 1960
ラット Wistar 雄	腹腔内投与	56、233 mg/kg	尿中にクロロフェニルメチルスルフィ ド類(揮発性)を検出	Yoshida & Hara, 1985b
ラット Wistar 雄	腹腔内投与	実験 1: 225 mg/kg 1 回	投与 6 時間後: 酸化グルタチオン減少 (対照の 24-53%) 投与 24 時間後: 肝臓中の酸化グルタチ オン濃度増加(対照の 188-170%)、肝 臓グルタチオン合成は対照の 193%、 グルタチオン還元酵素活性は対照の 136%に上昇 投与 48 時間後:24 時間後の濃度レベル は継続、肝臓腫大、タンパク質と DNA 増加、肝臓γ-グルタミルトラ ンスペプチターゼ (γ-GTP) 活性及 びグルタチオン過酸化酵素活性に変 化なし	Yoshida & Hara, 1984
		0、225 mg/kg	投与 24 時間後尿中排泄: メルカプツール酸類 20% ¹⁾ クロロフェノール 10% ¹⁾ 1): 対投与量比率 (主要代謝物: <i>p</i> -クロロフェニルメルカ プツール酸)	Yoshida & Hara, 1985a
		22.5、56.3、112.5、 225 mg/kg	投与 6 時間後: 肝臓中グルタチオン及 びシステイン濃度の用量依存的な減 少 投与 24 時間後: 肝臓中のグルタチオン 濃度増加 (対照と比較)、グルタチオ ン合成活性上昇 (68-111%)、システ イン濃度の変動なし (メルカプツール酸誘導体の比較的 大量の形成、肝臓のグルタチオン含 有量の大量減少、その結果、グルタ チオンの合成速度上昇)	Yoshida & Hara, 1985c

ND: データなし

表 7-2 尿中¹⁾クロロベンゼンの主要代謝物²⁾比率(%)

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

1): 投与後 24 時間採取.

2): ¹⁴C として測定、グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体で排泄と推定.

7.2 疫学調査及び事例

調査した範囲でクロロベンゼンに関する疫学調査の報告はない。

ヒトの急性影響として、衰弱、吐き気、嗜眠や眼と鼻粘膜に軽度の刺激が報告されている (Henschler, 1972-1987)。慢性影響として3化学工場労働者に軽度の貧血が認められた (Girard et al., 1969) との報告があるが、クロロベンゼン以外の物質にも同時暴露しており、暴露量も明確でない。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

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

経口投与及び吸入暴露毒性試験で観察された症状として、体重減少、紅涙、粗毛、筋緊張亢進(hypertonia)、振戦、筋攣縮、感覚鈍麻、傾眠、麻酔状態、運動失調、後肢脱力、呼吸困難の報告がみられる (Bonnet et al., 1982; Gotzmann, 1931; Loser, 1982a,b; U.S. NTP, 1985)。

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

表 7-3 クロロベンゼンの実験動物における急性毒性試験結果

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

ND：データなし

出典：Bonnet et al., 1982; Gotzmann, 1931; Loser, 1982a,b; U.S. NTP, 1985; Dalich and Larson, 1985 ; Loser, 1982a,b

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

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

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

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

表 7-4 クロロベンゼンの実験動物における刺激性及び腐食性試験結果

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

ND：データなし

7.3.3 感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法による皮膚感作性試験で、感作性を示さなかった (Mihail, 1984) とする報告があるが、詳細は不明であり、現在信頼できるデータはない。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

クロロベンゼンの反復投与毒性試験では主として肝臓、腎臓、血液系及び脾臓等の造血系に影響が認められる。以下に重要なデータを記載する。

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

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

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

よって、クロロベンゼンの経口反復投与では、U.S. NTPにより実施されたマウス及びラットの13週間試験から体重増加抑制、脾臓重量減少、肝細胞壊死を指標とし、LOAELは60 mg/kg/日である (Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985)。また、吸入反復暴露では、ラットに交配10週間前から哺育期間終了まで吸入暴露した試験結果に基づき、肝臓及び腎臓への影響を指標にし、NOAELは50 ppm (234 mg/m³) である (Nair et al., 1987)。

表 7-5 クロロベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献												
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群	経口 (強制)	14 日間 5 日/週	0, 30, 60, 125, 250, 500 mg/kg/ 日	雄: 体重増加抑制 (30 mg/kg/日以上) 雌: 体重増加 (60-250mg/kg/日) 剖検所見ではどの用量にも異常なし	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985												
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群	経口 (強制)	13 週間 5 日/週	0, 60, 125, 250, 500, 750 mg/kg/日	雄 60 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、脾臓重量減少、肝細胞壊死 250 mg/kg/日以上: 死亡率上昇、尿量増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(軽度)、脾臓重量減少(軽度) 病理組織学的変化:肝臓: 変性/壊死、腎臓近位尿細管空胞変性/凝固壊死、胸腺リンパ球の減少/壊死 雌 250 mg/kg/日以上: 死亡率上昇(750mg/kg/日は全例死亡)、病理組織学的変化として、肝臓: 変性又は壊死、腎臓の近位尿細管空胞変性/凝固壊死(250 mg/kg/日のみ)、胸腺リンパ球の壊死又は欠乏、脾臓リンパ球及び骨髄球の欠乏、骨髄の骨髄球の減少、尿量増加、尿中ポルフィリン排泄増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(軽度)、脾臓重量減少(軽度) LOAEL: 60 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Kluwe et al., 1985; U. S. NTP, 1985												
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群 7.3.7 発がん性参照	経口 (強制)	103 週間 5 日/週	雄: 0, 30, 60 mg/kg/日 雌: 0, 60, 120 mg/kg/日 [対照には溶媒 (コーン油)投与]	死亡率(2年間) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>対照</th> <th>60mg/kg/ 日</th> <th>120 mg/kg/ 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>11/50</td> <td>20/48</td> <td>20/49</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>10/50</td> <td>9/50</td> <td>11/49</td> </tr> </tbody> </table> 雄の各投与群で死亡率上昇 症状観察、剖検、病理組織学検査で投与の影響なし		対照	60mg/kg/ 日	120 mg/kg/ 日	雄	11/50	20/48	20/49	雌	10/50	9/50	11/49	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
	対照	60mg/kg/ 日	120 mg/kg/ 日														
雄	11/50	20/48	20/49														
雌	10/50	9/50	11/49														
ラット 雌	経口 (強制)	3 日間	250 mg/kg/日	肝臓相対重量増加、肝臓中のリン脂質類量上昇、 δ -アミノレブリン酸合成酵素(δ ALS)活性上昇、シトクロム P-450 活性低下、アミノピリンデメチラーゼ活性低下、アニリンヒドロキシラーゼ活性低下	Ariyoshi et al., 1975												
ラット 2 匹/群 雄	経口 (強制)	5 日間	1,140 mg/kg/日	体重減少、肝臓の病理組織学的変化(詳細不明)、尿中ポルフィリン類 (コプロ-、プロト-、ウロ-) 排泄増加	Rimington & Ziegler, 1963												
ラット F344 雌雄 5 匹/群	経口 (強制)	14 日間 7 日/週	0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg/日	125-500 mg/kg/日: 雄;対照に比べ体重増加 雌;体重増加の抑制 剖検で変化なし 1,000, 2,000 mg/kg/日: 腹臥、外部刺激への反応低下(投与後)、衰弱、全例死亡	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985												
ラット 雄 6 匹/群	経口 (強制)	14 日間	0, 200, 400, 800 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: グルクロン酸抱合酵素活性上昇 800 mg/kg/日: 体重増加抑制、肝シトクロ	Carlson & Tardiff, 1976												

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献												
				ム P-450 活性低下													
ラット	経口 (強制)	93-99 日 間 7 日/週	12.5、50、250 mg/kg/日	いずれの用量でも病理組織学変化なし 50 mg/kg/日以上: 肝臓、腎臓重量増加 250 mg/kg/日: 体重増加の抑制	Knapp et al., 1971												
ラット F344 雌雄 10 匹/群	経口 (強制)	13 週間 5 日/週	0、60、125、250、 500、750 mg/kg/ 日	雄 60 mg/kg/日以上: 脾臓重量減少 125 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 250mg/kg/日以上: 体重増加の抑制、肝細 胞変性/壊死、腎尿細管変性/凝固壊死 500 mg/kg/日以上: 死亡(4/10)、骨髄の骨髄 球減少、尿中ポルフィリン排泄量増 加、肝臓中ポルフィリン量増加 750 mg/kg/日: 死亡(9/10)、胸腺/脾臓リン パ球減少 雌 125 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 250mg/kg/日以上: 肝細胞変性/壊死、腎尿 細管変性/凝固壊死 500 mg/kg/日以上: 死亡(3/10)、体重増加抑 制、腎臓重量増加、骨髄の骨髄球減少、 尿中ポルフィリン排泄量増加、肝臓中 コプロポルフィリン量増加、血清γ -GTP 活性上昇、血清アルカリホスファ ターゼ活性上昇 750 mg/kg/日: 死亡(2/10)、胸腺/脾臓リン パ球減少、白血球数減少 死亡: 500mg/kg/日: 雄; 4/10、雌; 3/10、 750 mg/kg/日: 雄; 9/10、雌; 2/10 LOAEL: 60 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985												
ラット 雌雄	経口 (強制)	192 日間 5 日/週 (137 回)	14.4、144、288 mg/kg/日	144 mg/kg/日以上: 肝臓・腎臓重量増加、 肝臓病理組織学的変化(詳細不明)	Irish, 1962												
ラット F344 雌雄 50 匹/群 103 週 7.3.7 発がん性参照	経口 (強制)	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日 (対照には溶媒 (コーン油)投与)	死亡率(2 年間): <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対照</th> <th>60 mg/kg/ 日</th> <th>120 mg/kg/ 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>9/48</td> <td>12/44</td> <td>15/41</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>13/42</td> <td>11/50</td> <td>12/43</td> </tr> </tbody> </table> 雄の高用量群で死亡率上昇 症状観察、剖検、病理組織学検査で被験 物質投与による影響なし		対照	60 mg/kg/ 日	120 mg/kg/ 日	雄	9/48	12/44	15/41	雌	13/42	11/50	12/43	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
	対照	60 mg/kg/ 日	120 mg/kg/ 日														
雄	9/48	12/44	15/41														
雌	13/42	11/50	12/43														
イヌ 93 日	経口 (強制)	93 日間 5 日/週	27、55、273 mg/kg/日	27、55 mg/kg/日: 剖検、理組織学検査、 血液生化学検査、血液学検査で被験物質投 与による影響なし 273 mg/kg/日: 血中未成熟白血球の増加、 血糖値低下、血清 ALT 活性上昇、血清 ALP 活性上昇、血清総ビリルビン/総コレステ ロール量増加 剖検及び病理組織学的検査で肝臓・腎臓・ 胃・消化管粘膜に影響(詳細不明)	Knapp et al., 1971												

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス 雌雄 5匹/群	吸入	3週間 7時間/日	535 ppm (2,500 mg/m ³)	傾眠、体重増加抑制、摂餌量減少、肝細胞脂肪変性、好中球比率減少 この試験報告の信頼性は低い	U.S. NTP, 1985; Zub, 1978
マウス 雌雄 5匹/群	吸入	3か月間 7時間/日	21ppm (100 mg/m ³)	興奮、好中球比率減少	
ラット SD 雌雄 30匹/群 (7.3.5 生殖 発生毒性 参照)	吸入	16週間 6時間/日 7日/週 交配前10 週-哺育 終了 (雌の暴 露中止: 妊娠20 日目-哺 育4日目)	0、50、150、450 ppm (0、234、702、 2,106 mg/m ³) 濃度測定実施	生殖毒性試験のF ₀ に対する毒性 投与各群では体重、摂餌量への影響及び死亡なし 150 ppm以上: 肝臓重量増加(雌雄)、中心性の肝細胞肥大(雄)、腎尿細管拡張及び間質性腎炎(雄) 450 ppm: 精上皮の変性 NOAEL: 50 ppm (234 mg/m ³) (本評価書の判断)	Nair et al., 1987
ラット 雌雄	吸入	44日間 (32回) 7時間/日 5日/週	200、475、1,000 ppm (936、2,223、 4,680mg/m ³)	475 ppm: 肝臓重量増加、肝臓病理組織学的変化(詳細不明) 1,000 ppm: 体重増加抑制、肺、肝臓、腎臓の病理組織学的変化(詳細不明)	Irish, 1962
ラット SD 雄 10匹/群	吸入	5週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	75 ppm以上: 摂餌量減少 250 ppm: 腎臓重量増加、血清AST活性低下、LDH活性低下	Dilley, 1977; Dilley & Lewis, 1978
ラット SD 雄 10匹/群	吸入	11週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	75 ppm以上: 摂餌量増加、肝臓重量増加、副腎網状帯細胞の空胞化、腎皮質尿細管の変性(細胞質の塩基性化、リンパ球の集簇を伴う)、ヘマトクリット値上昇、血小板数増加、網状赤血球数減少、赤血球容積の減少 250 ppm: 白血球数減少、単球比率減少、好中球比率増加、血清AST活性低下	
ラット SD 雄 10匹/群	吸入	24週間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	75 ppm以上: 摂餌量増加 250 ppm: 肝臓・腎臓重量増加、網状赤血球数減少、血清AST活性低下	
ウサギ 雄 10匹/群	吸入	5、11又 は24週 間 7時間/日 5日/週	0、75、250 ppm (0、351、1,170 mg/m ³) 濃度測定実施	<u>5週間暴露群</u> 75 ppm以上: 血清尿酸量減少、LDH活性上昇(75ppmのみ) 250 ppm: 肝臓/腎臓うつ血、白血球数増加 <u>11週間暴露群</u> 75 ppm以上: 尿酸量減少、血清AST活性低下 <u>24週間暴露群</u> 75 ppm: LDH活性低下 250 ppm: 肺・肝臓重量増加、好中球比率上昇、血清AST活性低下	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 雄	吸入	44 日間 (32 回)	200、 475、 1,000 ppm	475 ppm: 肝臓重量増加、肝臓の病理組織 学的変化 (詳細不明)	Irish, 1962
モルモッ ト		7 時間/日 5 日/週	(936、2,223、 4,678 mg/m ³)	1,000 ppm: 体重増加抑制、肺・肝臓・腎臓 の病理組織学的変化 (詳細不明)	

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

雌雄SDラットにクロロベンゼンをF₀は交配10週前から哺育終了まで、F₁は交配11週前から哺育終了まで吸入暴露した試験で、150 ppm以上で雌雄いずれも肝臓重量増加、中心性肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎、450 ppmでは精巣精上皮の変性がみられた。ただし、交尾率、妊娠率、雄の授胎率はいずれの用量でも対照群と同等であった。F₁でも150 ppm以上で雌雄いずれも肝臓重量増加 (雄は50 ppmでもごく軽度の増加)、精巣精上皮の変性、中心性の肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎がみられた。F₁でも150 ppm以上でみられた精上皮の変性は、F₀、F₁の世代間に病理組織学的な差はなかった (Nair, et al., 1987)。雌F344ラット及びNZWウサギにクロロベンゼンを妊娠期間に吸入暴露した試験では、母動物への毒性に関連した変化の他に影響は認められなかった (John et al., 1984)。

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

よって、雌雄 SD ラットにクロロベンゼンを吸入暴露した 2 世代生殖毒性試験で、F₀及び F₁ の雄に最高用量で精巣精上皮の変性がみられたが、交尾率、妊娠率、雄の授胎率に影響はみられていない。また、雌の F344 ラット及び NZW ウサギに妊娠期間に吸入暴露した試験で、母動物への毒性に関連した変化の他に胎児への影響は認められていない。

表 7-6 クロロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
生殖毒性					
ラット SD 雌雄 30 匹/群 (2 世代生殖毒性試験)	吸入	F ₀ : 交配 10 週前—哺育終了(雌への暴露中止期間:妊娠 20 日目-哺育 4 日目) F ₁ : 交配 11 週前-哺育終了 6 時間/日 7 日/週	0、50、150、450 ppm (0、234、702、2,105 mg/m ³) 被験物質純度: 99.9% 暴露濃度測定実施	F ₀ 、F ₁ いずれでも生殖に関する指標 [平均交配所要日数 (mean mating)、妊娠率 (pregnancy)、授胎率 (male fertility indices)] に暴露の影響なし F ₀ : 雌雄いずれの用量でも体重、摂餌量への影響及び死亡なし 150 ppm 以上: 雌雄肝臓重量増加、中心性肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎 450 ppm: 児を作れる程度の精巣精上皮の変性、腎盂の拡張、生殖に関する指標、繁殖力への影響なし、 交尾率、妊娠率、雄の授胎率いずれの用量でも対照群と同等 F ₁ : 雌雄いずれの用量でも体重、摂餌量への影響及び死亡なし 150 ppm 以上: 雌雄いずれも肝臓重量増加 (雄は 50 ppm でもごく軽度の増加)、精巣精上皮の変性、中心性の肝細胞肥大、腎尿細管拡張及び間質性腎炎、精上皮の変性 精上皮の変性は F ₀ 、F ₁ の間の病理組織学的な差なし	Nair et al., 1987
発生毒性					
ラット F344 32-33 匹	吸入	妊娠 6-15 日 帝王切開: 妊娠 21 日目 暴露濃度測定 実施 被験物質純度: 99.982%	0、75、210、590 ppm (0、350、981、2,756 mg/m ³) 6 時間/日	590 ppm: 母動物: 肝臓重量増加、体重減少、摂餌量減少 (妊娠 6-8 日)、胎児に軽度の化骨遅延 胚毒性、催奇形性なし	John et al., 1984
ウサギ NZW 30 匹	吸入	妊娠 6-18 日 帝王切開: 妊娠 29 日目 暴露濃度測定 実施 被験物質純度: 99.982%	0、75、210、590 ppm (0、350、981、2,756 mg/m ³) 6 時間/日	590 ppm: 母動物: 肝臓重量増加、体重減少、摂餌量の減少 催奇形性なし	John et al., 1984

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

in vitro では細菌での復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA 損傷性試験の多くで陰性を示し、*in vivo* でも伴性劣勢致死試験、小核試験、DNA 損傷性試験のほとんどで陰性を示していることから、クロロベンゼンは遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-7 クロロベンゼンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献	
					-S9	+S9		
in vitro	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98	ND	0-11, 243 μ g/plate	-	-	U.S. NTP, 1985	
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA92、TA1537、TA98、TA1538	ND	ND	-	-	Lawlor & Haworth, 1979	
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA92、TA1537、TA98、TA1538	ND	0.1-0.5 μ g/plate	-	-	Simmon et al., 1984	
		ネズミチフス菌 TA100、TA98	ND	ND	-	ND	Lyon, 1976	
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98、TA1538	ND	0.01-0.1 μ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1983	
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98	プレインキュベーション法	0-3,333 μ g/plate	-	-	Haworth et al., 1983	
		麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	ND	ND	-	Prasad & Pramer, 1968	
		麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	200 μ g/ml	ND	-	Prasad, 1970	
		放線菌 <i>Actinomyces antibioticus</i> 400	蒸気暴露	ND	ND	+	Keskinova, 1968	
		酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	ND	0.01-5 μ g/plate	-	-	Monsanto, 1984	
		酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	ND	0.05-6 μ g/plate	+	+	Simmon et al., 1984	
		マウスリンパ腫 L5178Y	ND	0.0001-0.1 μ l/mL	-	-	Monsanto, 1984	
		マウスリンパ腫 L5178Y tk ⁺ /tk ⁻ -3.7.2	ND	6.25-200 μ g/mL	+	+	McGregor et al., 1988	
		染色体異常	CHO 細胞	ND	500 μ g/mL	-	-	Loveday et al., 1989
		DNA 損傷性	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> rec-/rec+	ND	10-20 μ g/plate	ND	-	Simmon et al., 1984
大腸菌 <i>Escherichia coli</i> polA ⁺ /polA ⁻	ND		10-20 μ g/plate	ND	-	Simmon et al., 1984		
ネズミチフス菌 TA1978 uvrB- 大腸菌 <i>Escherichia coli</i> polA ⁺ /polA ⁻	ND		ND	-	-	Lawlor & Haworth, 1979		
不定期 DNA 合成試験 ラット肝細胞	ND		0.01-10 μ g/mL	ND	-	Shimada et al., 1983		
不定期 DNA 合成試験 ラット肝細胞	ND		9.3 \times 10 ⁻⁴ M (約 150 μ g/mL)	ND	-	Williams et al., 1989		

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					-S9	+S9	
		姉妹染色分体交換 CHO細胞	ND	1 mg/mL (-S9) 300 μg/mL (+S9)	+	-	Loveday et al., 1989
	形質転換	形質転換 ラット肝細胞	ND	細胞毒性を示す濃度(詳細不明) で+			Shimada et al., 1983
in vivo	伴性劣性致死	ショウジョウバエ	蒸気暴露 1回×4時間	約 9000 ppm (42,100 mg/m ³)	-		Valencia, 1982
		ショウジョウバエ	蒸気暴露 3回×4時間	約 10,700 ppm (50,050 mg/m ³)	-		Valencia, 1982
	染色体異常	優性致死 マウス	経口投与	3.2-400 mg/kg	-		Fel'dt, 1985
		小核試験 マウス	経口投与	3.2-400 mg/kg	-		Fel'dt, 1985
		小核試験 マウス NMRI 雄	腹腔内投与	112.5-450mg/kg 2回	+		Mohtashami pur, et al., 1987
	DNA 損傷性	姉妹染色分体交換 マウス	経口投与	3.2-400 mg/kg	-		Fel'dt, 1985

a) - : 陰性 + : 陽性 ND : データなし

7.3.7 発がん性 (表 7-8、7-9)

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

表 7-8 国際機関等でのクロロベンゼンの発がん性評価

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

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

表 7-9 クロロベンゼンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群	経口 (強制) 媒体： コーン 油	103 週間 5 日/週	雄：0、30、60 mg/kg/日 雌：0、60、120 mg/kg/日 (対照は無処 置対照及び溶 媒(コーン油) 対照)	雄：投与群で死亡率上昇、雌を含め毒性症状 なし 雌雄：腫瘍の発生頻度に対照群との有意差 なし	Kluwe et al., 1985; U.S. NTP, 1985
ラット F344 雌雄 50 匹/群	経口 (強制) 媒体： コーン 油	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日 (対照は無処 置対照及び溶 媒(コーン油) 対照)	120mg/kg/日： 雄で死亡率上昇及び肝臓の腫瘍性結節 の発生頻度増加 (0mg/kg/日:8/100、60mg/kg/日:4/49、 120mg/kg/日: 8/49)、 雌雄いずれもその他の毒性症状なし。 肝臓の腫瘍性結節の発生については、肝細胞 がんの発現がなく、溶媒対照及び全対照の発 現率データとの比較及び用量依存性は低いこ とから、クロロベンゼンには発がん性がある と考えられないと判断している。	U.S. NTP, 1985
ラット F344 雌雄 プロモー ション試 験	2/3 肝臓摘出处置 18-24 時間後：ジ エチルニトロソアミン 51mg/kg 腹 腔内投与 1 週及び 5 週後クロロベンゼン 112.56mg 腹腔内投与 最終投与 2 週後剖検			肝細胞の γ -GTP 陽性巢の増加なし	Herren- Freund & Pereira, 1986

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

クロロベンゼンは主に消化管及び呼吸器から吸収されるが、経皮吸収性は低いと考えられる。親油性物質のため、脂質を多く含有する組織に蓄積する傾向がある。クロロベンゼンはシトクロム P-450 により代謝されて 2 種類のエポキシドを生成し、これらは核酸と結合し、また、肝臓・肺等ではタンパクと非特異的に共有結合する。

クロロベンゼンの代謝は、まず、シトクロム P-450 系によりエポキシド類が生成し、これらはメルカプツール酸誘導体に代謝される。さらに、ジヒドロジヒドロキシクロロベンゼンを経てクロロカテコール類として尿中排泄される。クロロカテコール類やエポキシド類、クロロフェノール類はグルクロン酸又は硫酸に抱合され水溶性が高くなり尿中に、また低水溶性のクロロフェノール類・クロロカテコール類も一部は尿中に排泄される。経口投与されたクロロベンゼンは主に尿中に排泄されるが、一部は糞中や未変化のまま肺から排泄される。

クロロベンゼンのヒトへの毒性影響として、衰弱、吐き気、嗜眠等が認められ、頭痛・上部気道及び眼への刺激がみられる。また、皮膚への接触により刺激性を示す。

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

である。

ウサギの試験で軽度の眼及び皮膚刺激性がみられている。

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法による皮膚感作性試験で、感作性を示さなかったとする報告があるが、詳細は不明であり、現在信頼できるデータはない。

クロロベンゼンの経口反復投与では、U.S. NTP が実施したマウス及びラットの 90 日間試験結果に基づき、肝臓及び腎臓への影響を指標に、LOAEL は 60 mg/kg/日である。吸入反復暴露では、ラットに交配 10 週前から哺育期間終了まで吸入暴露した試験結果に基づき、血液、肝臓及び腎臓への影響を指標に、NOAEL は 50 ppm (234 mg/m³) である。

雌雄 SD ラットにクロロベンゼンを吸入暴露した 2 世代生殖毒性試験で、F₀ 及び F₁ の雄に最高用量で精巣精上皮の変性がみられたが、交尾率、妊娠率、雄の授胎率に影響はみられていない。また、雌の F344 ラット及び NZW ウサギに妊娠期間に吸入暴露した試験で、母動物への毒性に関連した変化の他に胎児への影響は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro* では細菌での復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA 損傷性試験の多くで陰性を示し、*in vivo* でも伴性劣勢致死試験、小核試験、DNA 損傷性試験のほとんどで陰性を示していることから、クロロベンゼンは遺伝毒性を示さないと判断する。

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

文 献 (文献検索時期 : 2003 年 4 月¹⁾)

- Abernathy, S., Bobra, R.M., Shiu, W.Y., Wells, P.G., and Mackay, D. (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: The key role of organism-water partitioning. *Aquat. Toxicol.*, **8**, 163-174.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Adema, D.M.M., and Henzen, L. (2001) De Invloed van 50 Prioritaire Stoffen op de Groei van *Lactuca sativa* (sla.). TNO-Rapport No.21003, TNO, Delft, Netherlands (OECDG Data File). (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Amer. Industrial Hygiene Association, **25**, 73 (1964), zitiert nach: Henschler, D. (Hrsg) : Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim 1972-1987. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Ariyoshi, T., Ideguchi, K., Ishizuka, Y., Iwasaki, K. and Arakaki, M. (1975) Relationship between chemical structure and activity. I. Effects of the number of chlorine atoms in chlorinated benzenes on the components of drug-metabolizing system and the hepatic constituents. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 817-823. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for chlorobenzene, Atlanta, GA.
- Azouz, W.M., Parke, D.V. and Williams, R.T. (1953) The determination of catechols in urine, and the formation of catechols in rabbits receiving halogenobenzenes and other compounds. Dihydroxylation in vivo. *Biochemical Journal*, **55**, 146-151. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bailey, H.C., Liu, D.H.W. and Javitz, H.A. (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic and plug-flow bioassays. In: Bahner, R.C. and Hansen, D.J. (Eds.), *Aquatic toxicology and hazard assessment*, 8th symposium, ASTM STP 891, Philadelphia, PA, 193-212. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Battersby, N.S., Wilson, V. (1989) Surverof the anaerobic biodegradation potential of organic chemicals in digesting sludge. *Appl. Environ. Microbiol.* **55**, 433-439. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Baumann, E. (1883) Ueber die Bildung der Mercaptursäuren im Organismus und ihre Erkennung Im Harn. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **8**, 190-197. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bazin, C., Chambon, P., Bonnefille, M. and Larbaigt, G. (1987) Compared sensitivity of luminescent marine bacteria (*Photobacterium phosphoreum*) and *Daphnia* bioassays. *Sci. Eau.*, **6**, 403-413. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Benoit-Guyod, J.L., Andre, C. and Clavel, ad K. (1984) Chlorophenols: Degradation and toxicity (Chlorophenols: Degradation et toxicite). *J. Fr. Hydrol.*, **15**, 249-266 (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Billings, R.E. (1985) Mechanisms of catechol formation from aromatic compounds in isolated rat hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* **13**, 287-290. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Birge, W.J., Black, J.A. and Bruser D.M. (1979) Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish. EPA-560/11-79-007, U.S. EPA, Washington, D.C., 60.
- Black, J.A., and Birge, W.J. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Research Report No. 133, Water Resources Research Institute, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, p. 61.
- Bobra, A., Shin, W.Y. and Mackay, D. (1985) Quantitative structure-activity relationships for the acute toxicity of chlorobenzenes to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **4**, 297-305.
- Bonnet, P., Morele, Y, Raoult, G, Zissu, D. and Gradiski, D. (1982) Détermination de la concentration létale₅₀ des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. *Arch. mal. prof.*, **43**, 261-265. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bonnet, P., Raoult, G. and Gradiskif D. (1979) Concentrations léthales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de Sécurité Sociale*, **40**, 805-810. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bouwer, E.J., (1985) Secondary utilization of trace halogenated organic compounds in biofilms. *Environ. Prog.* **4**, 43-45. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Brandt, I. and Brittebo, E. (1983) Metabolism and binding of chlorobenzene in the mucosa of the upper respiratory tract. in: Rystrom, J., Montelius, J., Bengtsson, M. (Eds.) : *Extrahepatic Drug Metabolism and Chemical Carcinogenesis*, Elsevier Science Publishers B.V. 1983 S. 621-622. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.

¹⁾ データベースの検索を 2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Brittebo, E. and Brandt, I. (1984) Metabolism of chlorobenzene in the mucosa of the murine respiratory tract. Lung, **162**, 79-88. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Brodie, B.B., Reid, W.D., Cho, A.K., Sipes, G., Krishna, G., Gillettef J.R. (1971) Possible mechanism of liver necrosis caused by aromatic organic compounds. Proceedings of the National Academy of Sciences, **68**, 160-164. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **26**, 446-452.
- Calamari, D., Galassi, S., Setti, F. and Vighi, M. (1983) Toxicity of selected chlorobenzenes to aquatic organisms. Chemosphere, **12**, 253-262.
- Carlson, G.P. and Tardiff, R.G. (1976) Effect of chlorinated benzenes on the metabolism of foreign organic compounds. Toxicol. Appl. Pharmacol., **36**, 383-394. (GDCh BUA, 1990 から引用) (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Chadwick, R.W., Scotti, T.M., Capeland, M.F., Mole, M.L., Froehlich R., Cooke, N. and McElroy, W.K. (1984) Antagonism of chlorobenzene-induced hepatotoxicity by lindane. Pesticide Biochemistry and Physiology, **21**, 148-161. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Cowgill, U.M. and Milazzo, D.P. (1991) The sensitivity of *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia magna* to seven chemicals utilizing the three-brood test. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **20**, 211-217.
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1989) Toxicity of nine benchmark chemicals to *Skeletonema costatum*, a marine diatom. Environ. Toxicol. Chem., **8**, 451-455. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1991) The sensitivieity of *Lemna gibba* G-3 and four clones of *Lemna minor* to eight common chemicals using a 7-day test. J. Water pollt. Contr. Fed., **63**, 991-998.
- Cowgill, U.M., Takahashi, I.T. and Applegath, S.L. (1985) A comparison of the effect of four benchmark chemicals on *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dupia-affinis* tested at two different temperatures. Environ. Toxicol. Chem., **4**, 415-422. (U.S. EPA, 2003a 及び Canada, 1992 から引用)
- Dalich, G.M. and Larson, R.E. (1985) Temporal and doseresponse features of monochlorobenzene hepatotoxicity in rats. Fundament. and Appl. Toxicol., **5**, 105-116. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Dalich, G.M., Larson, R.E. and Gingerich, W.H. (1982) Acute and chronic toxicity studies with monochlorobenzene in rainbow trout. Aquat. Toxicol., **2**, 127-142. (U.S. EPA, 2003a; Canada, 1992 から引用)
- Davis, E.M., Moore, J.D., Frieze, T.R. and Scherm, M. (1983a) Efficiency of waste stabilization ponds in removing toxic organics. Water Resour. Symp. 10 (Toxic Materials: Method for Control) , 95-107. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Davis, E.M., Turley, J.E., Casserly, D.M. and Guthrie, R.K. (1983b) Partitioning of selected organic pollutants in aquatic ecosystems. Biodeterioration., **5**, 176-184. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Deichmann, W.D. (1981) Halogenated cyclic hydrocarbons, in Patty's industrial hygiene and toxicology: 3. Aufl., Bd. 2B, S. 3604-3769, Verlag John Wiley and Sons, New York Chichester Brisbane Toronto 1981. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Dilley, J.V. (1977) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene (monochlorobenzene). U.S. Department of Commerce National Technical Information Service PB-276 623, prepared for: National Inst. for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio Div of Biomedical and Behavioral Sciences, 15 Jun. 1977. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Dilley, J.V. and Lewis, T.R. (1978) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **45**, 327. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Eitingon, A.I. (1975) Biological Action of Halogenated Derivatives of Organic Substances as a Funktion of their

- Reactivity. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, **9**, 36-39. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Fel'dt, E.G. (1985): Evaluation of the hazards of benzene and some of Gig. Sanit., **7**, 21-23 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Furay, V.J., and Smith, S. (1995) Toxicity and QSAR of Chlorobenzenes in Two Species of Benthic Flatfish, Flounder (*Platichthys flesus L.*) and Sole (*Solea solea L.*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **54**, 36-42. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Galassi, S. and Vighi, M. (1981) Testing toxicity of volatile substances with algae. *Chemosphere*, **10**, 1123-1126.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1990) Chlorobenzene. BUA Report No. 54, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5, Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI 1:332.
- Gersich, F.M., Blanchard, P.A. Applegath, S.L. and Park, C.N. (1986) The precision of daphnid (*Daphnia magna Straus*, 1820) static acute toxicity tests. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 741-749. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Gessner, T. and Smith, J.N. (1960) The metabolism of chlorobenzene in locusts: phenolic metabolites, a comparison with some vertebrate species. *Biochem. J.* **75**, 172-179 (GDCh BUA, 1990から引用)
- Girard, M.M.R., Tolot, F., Martin, P. and Bourret, J. (1969) Hémopathies graves et exposition à des dérivés chlorés du Benzène (à propos de 7 cas) *Le Journal de Médecine de Lyon*, **50**, 771-773. (GDCh BUA, 1990から引用)
- Gotzmann, (1931) 1904, zitiert nach: Flury, F. Zernik, F. : *Schädliche Gase*, S. 131, Springer Verlag Berlin. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Grilli, S., Arfellini, G., Colacci, A., Mazzullo, M. and Prodi, G. (1985) In vivo and in vitro covalent binding of chlorobenzene to nucleic acids. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* **76**, 745-751.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella Mutagenicity Test Results for 250 Chemicals. *Environmental Mutagenesis Supplement*, **1**, 3-142. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Heitmuller, P.T., Hollistar, T.A. and Parrish, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 596-604.
- Hele, T.S. (1924) Studies in the sulphur metabolism of the dog. II. The constancy of the relative output of ethereal sulphate and of neutral sulphur after the oral administration of the halogen substituted benzenes. *Biochem. J.*, **18**, 586-613. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Henschler, D. (1972-1987) (Hrsg): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch- arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. Weinheim. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Hermens, J., Canton, H., Janssen, P. and deJong, R. (1984) Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with an anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.*, **5**, 143-154.
- Herren-Freund, S. L. and Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environmental Health Perspectives*, **69**, 59-65. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Hodson, P.V., Dixon, D.G. and Kaiser, K.L.E. (1984) Measurement of median lethal dose as a rapid indication of contaminant toxicity to fish. *Environ. Toxicol. Chem.*, **3**, 243-254. (U.S. EPA, 2003a、 Canada, 1992 から引用から引用)
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity Studies with *Lactuca sativa* in Soil and Nutrient Solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- Hutchinson, T.C., Hellebust, J.A., Tam, D., Mackay, D., Mascarenhas, R.A. and Shiu, W.Y. (1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Irish, D.D. (1962) Halogenated hydrocarbons: II. cyclic; in Patty, F.A.: *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol.II, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York London, 1333-1335, 2. Aufl. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jaffe, M. (1879) Ueber die nach Einführung von Brombenzol und Chlorbenzol im Organismus entstehenden schwefelhaltigen Säuren. *Ber. deutscher Chem. Ges.*, **12**, 1092-1098. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jergil, B., Schelinf C. and Tunek, A. (1982) Covalent binding of metabolically activated hydrocarbons to specific microsomal proteins. *Adv. Exp. Med. Biol.* **136A**, 341-348. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jerina, D.M., Daly, J.W. and Witkop, B. (1967) Deuterium migration during the acid-catalyzed dehydration of

- 6-deuterio-5, 6-dihydroxy-3-chloro-1, 3-cyclohexadiene, a nonenzymatic model for the NIH shift. Journal of the American Chemical Society, **89**, 5488-5489. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- John, J.A., Hayes, W.C., Hanley, T.R., Jr, Jonnson, K.A., Gushow, T.S. and Rao, K.S. (1984) Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., **76**, 365-373. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kerger B.D., Roberts, S.M. and James, R.C. (1988) Comparison of Human and Mouse Liver Microsomal Metabolism of Bromobenzene and Chlorobenzene to 2- and 4-Halophenols. Drug Metabolism and Disposition, **16**, 672-677. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Keskinova, D.V. (1968) The effect of dimethyl-cyclodiazomethane in chlorobenzene solution of the process of mutagenesis in actinomyces antibioticus-400. Genetica, **4**, 121-125. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kinkead, E.R. and Leahy, H.F. (1987) Evaluation of the acute toxicity of selected groundwater contaminants. Harry G. Armstrong Aerosp. Med. Res. Lab., (Tech. Rep.) AAMRL-TR (U.S.), ISS AAMRL-TR-87-021. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kluwe, W.M., Dill, G., Persing, R. and Peters, A. (1985) Toxic responses to acute, subchronic and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. Journal of Toxicology and Environmental Health, **15**, 745-767. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Knapp, W.K. Jr., Busey, W.M. and Kundzins W. (1971) Subacute oral toxicity of monochlorobenzene in dogs and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **19**, 393. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Knight, R.H. and Young, L. (1958) Biochemical studies of toxic agents, 11, The occurrence of premercapturic acids. The Biochemical Journal, **70**, 111-119. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Kocsis, J.J., Harkaway, S. and Snyderf R. (1975) Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., **243**, 104-109. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lau, S.S. and Zannoni, V.G. (1979) Hepatic microsomal epoxidation of bromobenzene to phenols and Its toxicological implication. Toxicol. Appl. Phannacol., **50**, 309-318. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lawlor, T. and Haworth, S.R. (1979) Evaluation of the genetic activity of nine chlorinated phenols, seven chlorinated benzenes, and three chlorinated hexanes. Environmen.tal Mutagenesis, **1**, 143. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **24**, 684-691.
- Lee, R.F. and Ryan, C.C. (1979) Microbial degradation of pollutants in marine environments. USEPA-600/9-79-012, pp. 443-50 (IPCS 1991; GDCh BUA 1993 から引用)
- Loser. E. (1982a) Chlorbenzol rein, Untersuchung zur akuten oralen Toxizität an männlichen Ratten. Briefbericht der Bayer AG, Institut für Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Loser, E. (1982b) Chlorbenzol rein, Untersuchung zur akuten oralen Toxizität an weiblichen Ratten. Briefbericht der Bayer AG, Institut fiir Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Loveday. K.S., Lugo, M.H., Resnick, M.A., Anderson, B.E. and Zeiger, E. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange in chinese hamster ovary cells in vitro: Results with 20 chemicals. Environmental Molecular Mutagenesis, **13**, 60-94. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lyman, W.J. et al (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Lyon, J.P. (1976) Mutagenicity studies with benzene. Diss. Abstr. Int. B., **36**, 5537. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Marchini, S., Hoglund, M.D., Borderius, S.J. and Tosato, M.L. (1993) Comparison of the susceptibility of daphnids and fish to benzene derivatives. Sci. Total Environ., Suppl., 799-808.
- Mayes, M.A., Alexander, H.C. and Dill, D.C. (1983) A study to assess the influence of age on the response of fathead minnows in static acute toxicity tests. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **31**, 139-147. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay: 111. 72 Coded Chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis, **12**, 85-154. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mihail, F. (1984) Monochlorbenzol, Untersuchung auf Hautsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen. BAYER AG, Institut für Toxikologie, Bericht Nr. 13057, Wuppertal-Elberfeld 19. 11. 1984. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Mohtashampur, E., Triebel, R., Straeterf H. and Norpoth, K. (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. Mutagenesis, **2**, 111-113. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Monsanto (1984) Litton Bionetics mutagenicity evaluation of Bio-76-86-CP 5535 (WGK) : Monochlorobenzene. Office of Pesticides and Toxic Substances, U.S. EPA, Washington, DC. TSCA Sec 8(d) submission 8DHQ-1078-0214(1) 1976, zitiert nach: U.S. Environmental Protection Agency: Health effects assessrment for

- chlorobenzene, EPA/540/1-861040 1984 (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Nair, R.S. Barter, J.A., Schroeder, R.E., Knezevich, A. and Stack, C.R. (1987) A two-generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundament. Appl. Toxicol.*, **2**, 678-686. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C., Malecki, M.R., Milligan, D.C. and Durkin, P.R. (1985) The Toxicity of Selected Chemicals to the Earthworm *Eisenia fetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- Nishimura, K. (1929) Halogen benzene in animal bodies. *Acta Scholae Medicinalis Universitatis Imperialis in Kioto*, **12**, 73-78. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Oesch, F., Jerina, D.M., Daly, J.W. and Rice, J.M. (1973) Induction, activation and inhibition of epoxide hydrolase: An anomalous prevention of chlorobenzene-induced hepatotoxicity by an inhibitor of epoxide hydrolase. *Chem.-Biol. Interactions*, **6**, 189-202. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Oettel, H. (1936) Einwirkung organischer Flüssigkeiten auf die Haut, in: Krehl, L. und Staub, W.: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Verlag F.C.W. Vogel Berlin 1936, S. 641-662. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Ogata, M. and Shimada, Y. (1983) Differences in urinary monochlorobenzene metabolites between rats and humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **53**, 51-57. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1966) Acute Toxicity of Some Important Petrochemicals to Fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **38**, 1419-1429.
- Prasad, I. (1970): Mutagenic effects of the herbicide 3', 4'-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.* **16**, 369-372. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Prasad, I. and Pramer, D. (1968) Mutagenic activity of some chloroanilines and chlorobenzenes. *Genetics*, **60**, 212-213. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Prodi, G., Arfellini, G., Colacci, A., Grilli, S. and Mazzullof M. (1986) Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Toxicologic Pathology*, **14**, 438-444. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Reid, W.D. (1973) Mechanism of renal necrosis induced by bromobenzene or chlorobenzene. *Experimental and Molecular Pathology*, **19**, 197-214. (GDCh BUA, 1990 及び ATSDR, 1990 から引用)
- Reid, W.D. and Krishna, G. (1973) Centrolobular hepatic necrosis related to covalent binding of metabolites of halogenated aromatic hydrocarbons. *Exp. Mol. Pathol.*, **18**, 80-99. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Reid, W.D., Ilett, K.F., Glick, J.M. and Krishna, G. (1973b) Metabolism and binding of aromatic hydrocarbons in the lung. *American Review of Respiratory Disease*, **107**, 539-551. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Reid, W.D., Krishna, G., Gillette, J.R. and Brodie, B.B. (1973a) Biochemical mechanism of hepatic necrosis induced by aromatic hydrocarbons. *Pharmacology*, **10**, 193-214. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Rimington, C. and Ziegler, G. (1963) Experimental porphyria in rats induced by chlorinated benzenes. *Biochemical Pharmacology*, **12**, 1387-1397. (GDCh BUA, 1990 及び ATSDR, 1990 から引用)
- Rittmann, B.E., Bouwer, E.J., Schreiner, J.E. and Carty, P.L. (1980) Biodegradation of trace organic compounds in ground water systems. Technical Report No. 255, Grant No. EPA-R-804431, Department of Civil Engineering, Stanford University, Stanford, California, 34-48. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Rose, R.M., Warne, M.S.J. and Lim, R.P. (1998) Quantitative structure-activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to the Australian cladoceran *Ceriodaphnia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 248-252.
- Rosenbaum, N.D., Blech, R.S., Kremneva, S.N., Ginzburg, S.L. and Pozhariskiy, I.V. (1947) Anwendung von Chlorbenzol als Lösungsmittel aus arbeitshygienischer Sicht. *Gig. Sanit.*, **12**, 21-24 (Übersetzung). (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Selander, H.G., Jerina, D.M. and Daly, J.W. (1975) Metabolism of chlorobenzene with hepatic mikrosomes and solubilized cytochrome P-450 systems. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **168**, 309-321. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimada, Y. (1981) Studies on monochlorobenzene poisoning. I. Quantitative determination of urinary metabolites (p-chlorophenylmercapturic acid and conjugates of 4-chlorocatechol) of monochlorobenzene by high-performance liquid chromatography. *Okayama Igakkai Zasshi*, **93**, 549-54. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimada, Y. (1988) Studies on monochlorobenzene poisoning. II. Distribution of monochlorobenzene among the organs of mice. *Okayama Igakkai Zasshi* **100**, 135-46 zitiert nach englischem Abstract der Datenbank Toxall. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimada, T., McQueen, C.A. and Williams, G.M., (1983) Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation Valhalla, New York 19595. Study of effects on cultured liver cells of three chlorinated

- benzenes, final report December 5, 1983. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Shimizu, M., Yasui, Y. and Matsumoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity *Salmonella typhimurium* - a series of chlorofluoro-nitrobenzene derivatives. Mutation Research, **116**, 217-238. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Simmon, V.F., Riccio, E.S. and Peirce, M.V. (1984) In vitro microbiological genotoxicity assays of chlorobenzene, m-dichlorobenzene, o-dichlorobenzene and p-dichlorobenzene. Contract No. 68-02-2947, U.S. EPA, ORD, Washington DC 1979, zitiert nach: U.S. Environmental Protection Agency: Health effects assessment for chlorobenzene, EPA/540/1-861040 1984. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Smith, J.N., Spencer, B. and Williams, R.T. (1950) The metabolism of chlorobenzene in the rabbit. Isolation of dihydrodihydroxychlorobenzene, p-chlorophenylglucuronide, 4-chlorocatechol glucuronide and p-chlorophenyl-mercapturic acid. Biochemical Journal, **47**, 284-293. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Smith, J.R.L., Shaw, B.A.J. and Foulkes D.M. (1972) Mechanisms of mammalian hydroxylation: Some novel metabolites of chlorobenzene. Xenobiotica, **2**, 215-226. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Spencer, B. and Williams, R.T. (1950a) The metabolism of halogenobenzenes. Isolation of a dihydrodihydroxychlorobenzene and other metabolites from chlorobenzene urine. Biochem. J., **46**, 15-16. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Spencer, B. and Williams, R.T. (1950b) The metabolism of halogenobenzenes. A comparison of the glucuronic acid, ethereal sulphate and mercapturic acid conjugations of chloro-, bromo- and iodobenzenes and of the o-, m- and p-chlorophenols. Biosynthesis of o-, m- and p-chlorophenylglucuronides. Biochemical Journal, **47**, 279-284. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Suberg, H. (1983a) Chlorbenzol rein, Prüfung auf primär reizende/ätzen de Wirkung am Kaninchenauge. Briefbericht der Bayer AG, Institut für Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Suberg, H. (1983b) Chlorbenzol rein, Prüfung auf primär reizende/ätzen de Wirkung an der Kaninchenhaut. Briefbericht der Bayer AG, Institut für Toxikologie. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Sullivan, T.M., Born, G.S., Carlson, G.P. and Kessler, W.V. (1983) The pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **71**, 194-203. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Sullivan, T. M., Born, G.S., Carlson, G.P. and Kessler, W.V. (1985): Pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. in: Li, A.P. (Ed.) : New Approaches in Toxicity Testing and Their Application in Human Risk Assessment, Raven Press New York 1985, 151-157. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Tabak, H.H Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. J. Water Pollut. Control Fed., **53**, 1503-18. (GDCh BUA, 1993 から引用)
- Tunek, A., Schelin, C. and Jergil, B. (1979) Microsomal target proteins of metabolically activated aromatic hydrocarbons. Chem.-Biol. Interactions, **27**, 133-144. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No.68-01-4646, 9 p. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient water quality criteria for chlorinated benzenes. Washington, DC, Office of Water Regulations and Standards, U.S. Environmental Protection Agency (Report EPA440/5-80-028, PB81-117392). (IPCS, 1991 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003a) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1985) Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS No. 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) , Technical Report Series No. 261, NIH Publication No. 86-2517.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Valencia, R. (1982): Drosophila sex linked recessiv lethal test on monochlorobenzene. Zoology Department, University of Wisconsin, Madison, WI 53706, prepared for Bioassay System Corporation 225 Wildwood Avenue, Woburn,

- MA 01801 Received Oct. 15. 1982. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Van der Zandt, P.T.J., Heinis, F. and Kikkert, A. (1994) Effects of narcotic industrial pollutants on behaviour of midge larvae (*Chironomus riparius* (Meigen), Diptera): A quantitative structure-activity. *Aquat. Toxicol.*, **28**, 209-221. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- van Gestel, C.A.M., Ma, W.C. and Smit, C.E. (1991) Development of Qsars in terrestrial ecotoxicology earthworm toxicity and soil sorption of chlorophenols, chlorobenzenes and dichloroaniline. *Sci. Total Environ.*, **109-110**, 589-604.
- van Leeuwen, C.J., Adema, D.M.M. and Hermens, J. (1990) Quantitative structure-activity relationships for fish early life stage toxicity. *Aquat. Toxicol.*, **16**, 321-334. (U.S. EPA, 2003a 及び Canada, 1992 から引用)
- Varshavskaya, S.P. (1967) Hygienic standardization of mono- and dichlorobenzenes in reservoir waters. *Nauch. Tr. Aspir. Ordinators, I-i Mosk. Med. Inst.* 175-177. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Vecerek, B. I Kondraskin, G. I. , Hátle, K., Kysliková, L. and Jojková, K. (1976) Xenobiochemické vlastnosti chlorbenzu. *Bratisl. Lek. Listy*, **65**, 9-14. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Verschuere, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- von Oettingen, W.F. (1955) The halogenated hydrocarbons, toxicity and potential dangers, U.S. Publ. Health Serv. Publ. No. 414 (1955). (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Williams, G.M., Mori, H. and McQueen, C.A. (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutatlon Research*, **221**, 263-286. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Williams, R.T., Hirom, C.P. and Renwick, A.G. (1975) Species variation in the metabolism of some organic halogen compounds. in: McIntyre, A.D. , Mills, C.F. : *Ecological Toxicology Research* Plenum Press. New York, London 91-106. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Wong, P.T.S., Chau, Y.K., Rhamey, J.S. and Docker, M. (1984) Relationship between water solubility of chlorobenzenes and their effects on a freshwater green alga. *Chemosphere*, **13**, 991-996. (U.S. EPAa, 2003; IPCS, 1991 から引用)
- Yin, H., and Lu, J. (1993) Toxic effect of two organic toxicants on *Penaeus chinensis*. *Mar. Sci. /Haiyang Kexue*, **1**, 59-62. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1984) Effect of intraperitoneal injection with chlorobenzene on glutathione metabolism in rat liver. *Industrial Health*, **22**, 11-21. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1985a) Analysis of chlorophenylmethyl-sulfides in the urine of rats injected with chlorobenzene by high performance liquid chromatography. *Industrial Health*, **23**, 283-287. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1985b) Variation of cysteine level by chlorobenzene-induced perturbation of glutathione metabolism in rat liver. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **31**, 69-76. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M. and Hara, I. (1985c) Composition of urinary metabolites and variation of urinary taurine levels in rats injected with chlorobenzene. *Industrial Health*, **23**, 239-243. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Yoshida, M., Sunaga, M. and Hara, I. (1986) Urinary metabolites levels in workers exposed to chlorobenzene. *Industrial Health*, **24**, 255-258. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Zampaglione, N., Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Strippl B., Hamrick, M. and Gillette, J.R. (1973) Role of detoxifying enzymes in bromobenzene-induced liver necrosis. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **187**, 218-227. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Zub, M. (1978) Reactivity of the white blood cell system to toxic action benzene and its derivatives. *Acta Biologica Cracoviensia*, **21**, 163-174. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- 化学工業日報 (2001) The Chemical Daily News 2001 年 1 月 25 日.
(http://www.chemicaldaily.co.jp/news/200201/25/01101_0000.html から引用)
- 化学工業日報 (2002) The Chemical Daily News 2002 年 3 月 5 日.
(http://www.chemicaldaily.co.jp/news/200203/05/01203_0000.html から引用)
- 化学工業日報 (2003) 14303 の化学商品
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.(http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_ind4.htm に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度:平成 13 年度) .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 国立環境研究所 (1999) 廃棄物埋立処分場に起因する有害物質暴露量の評価手法に関する研究, 国立環境研究

所特別研究報告 SR-28-'99

製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1976) 通商産業省公報 (1976 年 5 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).

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

CERI 有害性評価書 クロロベンゼン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。