

CERI 有害性評価書

p-ジクロロベンゼン

p-Dichlorobenzene

CAS 登録番号 : 106-46-7

<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。

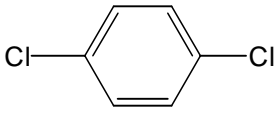
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

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.....	1
4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)	2
5. 環境中運命	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.2.3 環境水中での動態.....	3
5.3 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 環境中の生物への影響.....	9
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命	9
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	12
7.3.1 急性毒性.....	12
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性	13
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	19
7.3.6 遺伝毒性.....	20
7.3.7 発がん性	23
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	24
文 献.....	26

1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>p</i> -ジクロロベンゼン 1,4-ジクロロベンゼン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-140
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-41
CAS登録番号	106-46-7
構造式	
分子式	C ₆ H ₄ Cl ₂
分子量	147.00

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
化学物質審査規制法	指定化学物質 (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	有害液体物質 B 類

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外 観	白色固体	U.S.NLM:HSDB, 2002
融 点	53.5°C(α体)、54°C(β体)	Merck, 2001
沸 点	174.12°C	Merck, 2001
引 火 点	66°C (密閉式)	IPCS, 1999 ; NFPA, 2002
発 火 点	500°C超	EU:IUCLID, 2000
爆 発 限 界	1.7~5.9 vol% (空气中)	EU:IUCLID, 2000
比 重	1.46 (20°C)	Merck, 2001
蒸 気 密 度	5.07 (空気 = 1)	計算値
蒸 気 圧	50 Pa (25°C)	Merck, 2001
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	
土 壌 吸 着 係 数	Koc = 273、390 (測定値) Koc = 430 (推定値)	U.S.NLM:HSDB, 2002 SRC:PcKocWin, 2002
溶 解 性	水 : 81.3 mg/L (25°C)	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	Merck, 2001

	媒：可溶	
ヘンリー定数	244 Pa·m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 6.11 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.164 ppm	計算値
その他	常温で昇華する	Merck, 2001

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

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。1997～2000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)。

表 4-1 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 (ポリフェニレンスルファイド)	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)

出典：製品評価技術基盤機構(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	3.2×10 ⁻¹¹ (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ～1×10 ⁶	6時間～0.5日
オゾン	データなし		
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)

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(GDCh BUA, 1997)。

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。

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

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
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	0	

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

注：揮発性物質用改良型培養瓶を用いて試験を実施した。

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。

出典：経済産業省 (2001) 経済産業公報 (2001年5月10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
連続試験(活性汚泥、15日間馴化)	1 mg/L	7日	31% (生分解) 97% (揮散、汚泥への吸着も含めた合計)	Topping, 1987
クローズドボトル試験	不明	8日	1.4% (酸素消費量)	Topping, 1987
		15日	49.5% (酸素消費量)	
		28日	67% (酸素消費量)	
止水式スクリーニング試験 (栄養分を十分に付与)	5 mg/L	7日	55% (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

b 嫌氣的生分解性

嫌氣的生分解性試験では、生分解されるとの報告と、生分解されないと報告がある。

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た生分解性試験では、被験物質濃度 7.4~74 μg/L 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、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、32日間で72%が生分解されたとの報告がある (Kirk et al., 1989)。

以上のことから、*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推定される。

5.2.3 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)。

土壌吸着係数 *K*_{oc} の値 273、390 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。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・m³/mol (25℃) である。

以上のことなどから、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推定される。

5.3 生物濃縮性 (表 5-4、表 5-5)

表 5-4 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 (μg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	2	5	33~72	高濃縮性ではない
	0.2		47~190	

出典：経済産業省 (2001) 経済産業公報 (2001年5月10日)

表 5-5 その他の濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (日)	生物濃縮係数 (BCF)	出典
カダヤシ	不明	不明	78	Chaisukant et al., 1997
ニジマス	不明	不明	370~720	Oliver and Niimi, 1983

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 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻に対する毒性のうち、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) であった (Canton et al., 1985; 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 6-1 *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 (°C)	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 バイオマス 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 バイオマス 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 5.6 (a, n)	環境庁, 1996a
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セネデスマス)	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、セネデスマス)	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 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度 13 28 16 38 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
海水					
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水 助剤 ²⁾	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス クロフィル 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) 硬化ヒマン油 (HCO-40)、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

ミジンコ類に対する *p*-ジクロロベンゼンの急性毒性については、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)。

海水種では甲殻類のミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ が 1.99 mg/L (U.S. EPA, 1978)、グラスシュリンプに対する 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 6-2 *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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	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
急性毒性 海水								
<i>Mysidopsis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリン プ、アミ科)	ND	止水 助剤 ³⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	1.99 (n)	U.S. EPA 1978
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリン プ、テナガエビ科)	稚エビ	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、 オオミジンコ)	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

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
		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、

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚に対する 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, 2001)、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 6-3 *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 (°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>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	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ー)	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)	

生物種	大きさ/ 生長段階	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
	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> (ブルーギル)	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> (アメリカンフラグフィッシュ)	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 variegates</i> (シブスヘットミノ)	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> (ゼブラフィッシュ)	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> (アットヘッドミノ)	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
<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, 2001
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニマス)	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>Jordanell floridae</i> (アメリカンフラグフィッシュ)	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		

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)

6.2 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、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。

藻類の生長阻害試験で、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) 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。

ミジンコ類に対する急性毒性について、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。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、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アの 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を指標とした 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アに対する 96 時間 LC₅₀ が 7.4 mg/L であった。

以上のことから、*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。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

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。

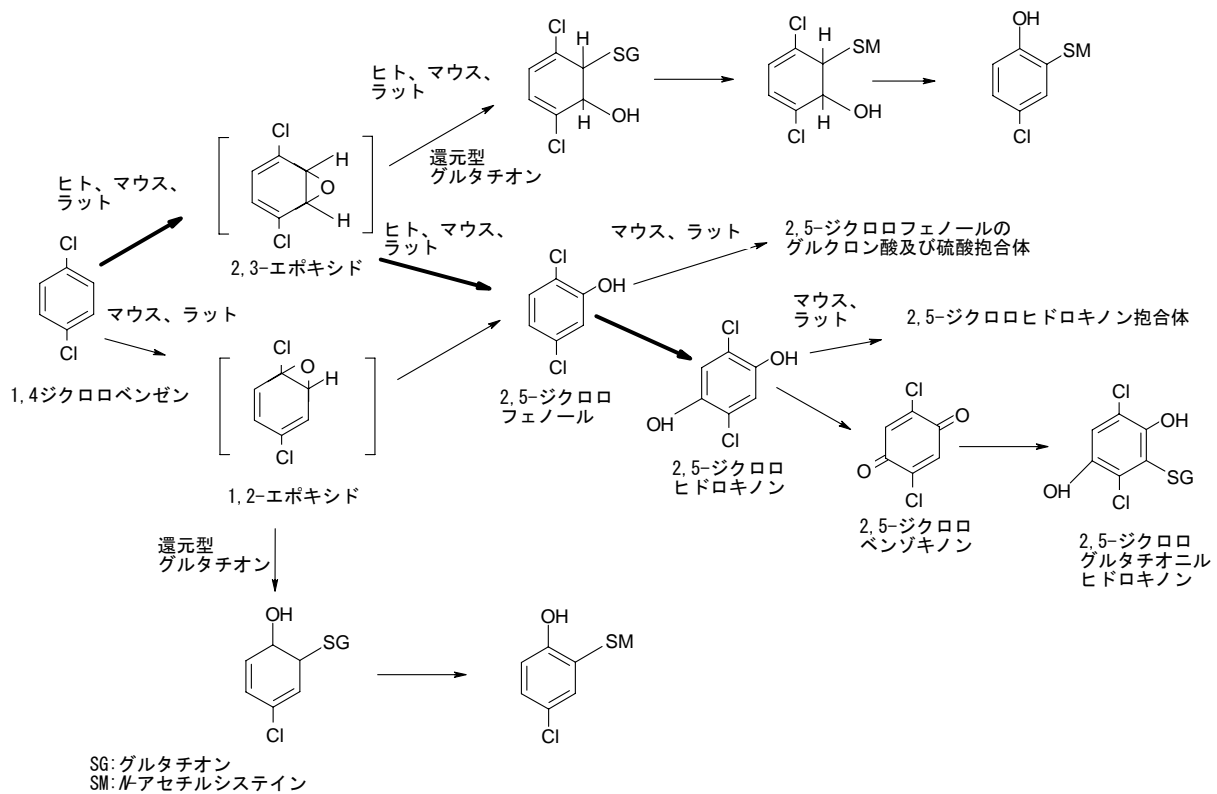


図 7-1 *p*-ジクロロベンゼンの主な代謝経路
(Australian Department of Health and Aging, 2000を改変)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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、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 7-1 *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)	Jougard, 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
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
作業員 58人	本物質の製造作業時 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 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
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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
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 者	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

ND ; データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

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; Harry and Jackson, 1987; Hoechst, 1981)。

表 7-2 *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

出典 : Gardner, 1987; Harry and Jackson, 1987; Hoechst, 1981; Allis et al., 1992; Eldridge et al., 1992; Mertens et al., 1991; Umemura et al., 1990,1996; Zupko and Edwards, 1949

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

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(Maertins, 1988)。

表 7-3 *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

7.3.3 感作性 (表 7-4)

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(Bornatowicz et al., 1995; Schmidt, 1985)。

表 7-4 *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 (Klecek) 法 ¹⁾	ND	ND	1、3、10、30%溶液のOpen Epicutaneous (Klecek) 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 (Klecek) 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。

7.3.4 反復投与毒性 (表7-5)

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。経口経路では、マウス、ラットともに4週間、13週間の亜急性試験から最長で2年間投与した慢性試験報告があり、肝臓及び腎臓への影響がみられている。また、イヌに反復経口投与した試験も4週間及び1年間投与した試験報告があり、げっ歯類と同様に肝臓及び腎臓への影響が認められた。以下に重要なデータを記述する。

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LOELを50 mg/kg/日、NOAELを10 mg/kg/日としている (Naylor and Stout, 1996)。

p-ジクロロベンゼン吸入暴露では、マウス、ラットに約半年から最長2年間暴露した試験報告があり、以下に示すように経口投与と同様の影響がみられている。

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)。

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)。

よって、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 7-5 *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

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 雄	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
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、尿細管 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; 尿細管の拡張及び壊死 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、尿細管の拡張及び壊 死、尿細管上皮の再生、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)	Lake et al., 1997

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				NOAEL: 75 mg/kg/日	
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、尿細管細胞の変性 及び壊死、硝子滴形成 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)	U.S. NTP, 1987
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、腎臓髓質 の鉍質沈着、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	強制経	52週間	0、500、1,000	500 mg/kg/日以上:	Hollingsworth, 1956

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
雌雄 各 5 匹/ 群	口投与	5 日/週	mg/kg/日	雌雄; 振戦、衰弱、肝細胞の巣状壊死及 び水腫 LOAEL: 500 mg/kg/日	
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 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	Naylor & Stout, 1996
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	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	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)	異常なし NOAEL: 158 ppm以上	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)	異常なし NOAEL: 500 ppm以上(雌雄)	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)	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	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)	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	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
				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	
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; 乳頭管の鈣質沈着、尿細管上皮の過 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

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

p-ジクロロベンゼンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験に関しては、経口投与及び吸入暴露でのラットを用いた2世代生殖試験が行われている。

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)。

一方、発生毒性については、妊娠ラットへの経口投与で、母動物毒性がみられる用量で、胎児の骨格異常、体重増加抑制がみられた。また、ウサギ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胎児奇形(鎖骨下動脈起始異常)がみられている以外、奇形の発生はみられていない。このように、母動物で毒性影響がみられない用量範囲では発生毒性は観察されていない。

以上、ラットの経口投与2世代生殖毒性試験では、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。また、催奇形性、発生毒性に関しては、重篤な変化は認められていない。

表 7-6 *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	Bornatowicz, 1994

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				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	
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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

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 7-7 *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
		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
		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⁾
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	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	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	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]-p-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 μg/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 μg/mL	+	— (0.05, 0.2 μg/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 μg/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 μg/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/骨髄	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	—	—	
	小核試験	NMRI マウス/骨髄	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/骨髄 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/骨髄 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/骨髄 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/骨髄 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)	Mohtashampur 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、骨髄 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]-p-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

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	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

7.3.7 発がん性 (表 7-8、表 7-9)

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 7-8 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 年)	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。
ACGIH (2002 年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(2002 年)	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、証拠が比較的十分でない物質。
U.S.EPA(2002 年)	グループ 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 年)	R	合理的に発がん性があることが懸念される物質。

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 B6C3F₁ 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。

表 7-9 *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:			U.S. NTP, 1987	
				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	

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				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	
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

7.4 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。

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。また、催奇形性、発生毒性に関しては、重篤な変化は認められていない。

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。

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 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)

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。

- 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 benzen 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)
- 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)
- Figueroa, 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)
- Jouglard, 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)
- 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)
- Mohtashampur, 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. Teratolgy 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 ozaonation 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-dichloroproprionanilide 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 repetee 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 structre-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 fluro-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 clorinated 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) PkKocWin 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 Neepier-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. Ordinotorov, 1-i Mosk. Med. Inst.*, 175-177. (Australian Department of Health and Aging, 2000; IUCRID,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)

- 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).
- 環境省 (2001) *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 環境保健部 (1991) 平成2年度版 化学物質と環境.
- 環境庁 環境保健部 (1999) 平成10年度版 化学物質と環境. (<http://www.nies.go.jp/igreen/index.html>から引用)
- 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home 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)
- 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)
- 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.
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書—PRTR 法指定化学物質環境挙動・生態影響・健康影響—, 平成12年度通商産業省委託研究.
- 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.
- 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)
- 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.
- 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)
- 東京都衛生研究所 (2002) 室内空気中の化学物質. (http://www.tokyo-eiken.go.jp/kankyo/indoorair/S4_1.html 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 (2002) PRTR 対象物質 簡易評価システム version2.0.
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンス・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).
- 日本食品分析センター (1998) 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)

CERI 有害性評価書 *p*-ジクロロベンゼン

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。