

CERI 有害性評価書

o-ジクロロベンゼン

o-Dichlorobenzene

CAS 登録番号 : 95-50-1

<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。

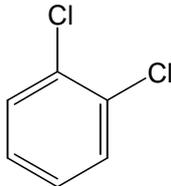
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

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.....	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
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 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.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	15
7.3 実験動物に対する毒性.....	16
7.3.1 急性毒性.....	16
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
7.3.3 感作性.....	16
7.3.4 反復投与毒性.....	16
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.....	22
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	23
文 献.....	24

1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>o</i> -ジクロロベンゼン 1,2-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 1-139
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-41
CAS登録番号	95-50-1
構造式	
分子式	C ₆ H ₄ Cl ₂
分子量	147.01

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	危険物第四類第二石油類
海洋汚染防止法	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	無色液体	U.S.NLM:HSDB, 2001
融点	-17.3°C	Merck, 2001
沸点	180.5°C	IPCS, 2000 ; Merck, 2001
引火点	66°C (密閉式)	IPCS, 1999
発火点	648°C	IPCS, 1999
爆発限界	2.2~9.2 vol% (空気中)	IPCS, 1999
比重	1.3059 (20°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	5.07 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	160 Pa (20°C) 207 Pa (25°C)	IPCS, 1999 Merck, 2001
分配係数	log Kow = 3.43 (測定値)、3.28 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離其なし	
土壌吸着係数	Koc = 280、320 (測定値)	U.S.NLM:HSDB, 2001
溶解性	水 : 156 mg/L (25°C)	U.S.NLM:HSDB, 2001
	アルコール、エーテル、 ベンゼン : 混和	U.S.NLM:HSDB, 2001
ヘンリー定数	195 Pa・m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002

換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 6.11 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.164 ppm	計算値
------------------	---	-----

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

製造・輸入量は、2000年度は14,176トン(経済産業省、2002)、2001年度は13,538トンと報告されている(経済産業省、2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、1998年の製造量は14,400トン、国内使用量は11,000トンであったとの報告もある(SRI International, 2003)。

表 4-1 用途別使用量の割合の年別推定値

用途	割合(%)		
	1994年	1998年	2003年
農薬合成原料	40	50	51
溶剤(トリレンジイソシアネート製造など)	33	32	32
防虫剤(汲み取り便所用など)	18	9	8
その他(染料、顔料、医薬品の合成原料、洗浄剤、反応溶媒、熱媒体など)	9	9	9
合計	100	100	100

出典：SRI International, (2003)、化学物質評価研究機構 (2002a)

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	4.2×10 ⁻¹³ (25℃、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	20~40 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)

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 (U.S.NLM: HSDB, 2002)。

OH ラジカルとの反応速度定数は水中では3.0×10¹² cm³/分子/秒で、水中における OH ラジカル濃度を5×10⁻¹⁹ 分子/cm³とし、太陽光の照射時間を10時間/日とした時の半減期は13日と計算される (GDCh BUA, 1990)。

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
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	3	

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

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975年8月27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
クローズドボトルを用いた生分解性試験	4 mg/L	28日	93%	Hoechst, 1985
土壌由来の微生物を用いた生分解性試験 (20°C)	100 mg/kg	4日	50% (分解半減期)	Verschueren, 2001

b 嫌氣的生分解性

メタン発酵条件下では分解されなかった (Bouwer et al., 1984)。しかし、馴化した嫌氣性の河川底質由来の微生物を用いた試験では、分解半減期は37日間であった (Masunga et al., 1996)。嫌氣性消化汚泥を用いた試験では、濃度 0.7 mg/L、37°Cの条件下では、4日後には50%が分解、32日後には66%が分解した (Howard, 1989)。

以上のことから、*o*-ジクロロベンゼンは生分解され難いが、条件が調べれば生分解されると推定される。

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4時間で、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日と推算される (Lyman et al., 1990)。ヘンリー定数は $195 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きく、水環境から大気への揮散が推定される。また、土壌吸着係数 K_{oc} が 280 及び 320 であることから、環境水中の懸濁物質に吸着して底質に移行することが推定される。

以上のことなどから、環境水に *o*-ジ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ると推定される。一部は底質へ移行し、そこで生分解されると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

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 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.1	8	150~230	濃縮性がない 又は低い
	0.01		90~260	

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 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 藻類に対する毒性 (表6-1)

淡水緑藻のセテナストラム及びセネデスムスに対する生長阻害試験について報告されている。48~96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は、2.2~14 mg/L の範囲であった。長期毒性とみなされる NOEC は、OECD テストガイドラインに準じたセテナストラムを用いた試験において生長阻害 (バイオマス) を指標として 1.8 mg/L と報告されている (環境庁, 1996) が、この試験では助剤として界面活性剤が使われている。

海産藻類では、珪藻 (スケルトネマ) に対する 96 時間 EC₅₀ が 44.1 mg/L と報告されている (U.S. EPA, 1978)。

表 6-1 *o*-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、セテナストラム)	U.S. EPA 止水 閉鎖系	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	2.2 (a, n)	Calamari et al., 1983
	OECD 201 GLP 止水 助剤 ²⁾	22.8- 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	6.9 9.9 8.3 1.8 5.6 5.6 (a, n)	環境庁, 1996
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	DIN ³⁾ 38412-9 止水 閉鎖系	24±1	48 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 生長速度	14 13.5 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	44.1	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) エタノール (75 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、25 mg/L)、

3) 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)

無脊椎動物に対する *o*-ジクロロベンゼンの急性毒性について、ミジンコ類の 24~48 時間 LC₅₀ あるいは EC₅₀ (遊泳阻害) は、0.66~3.8mg/L の範囲であった。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインなどに準じたオオミジンコでの 21 日間繁殖試験の NOEC が 0.10 mg/L 未満 (環境庁, 1996) 及び 0.63 mg/L (Kuhn et al., 1989)、14 日間繁殖試験の EC₅₀ が 0.55 mg/L (Calamari et al., 1983) の報告がある。このうち環境庁 (1996) では、*o*-ジクロロベンゼン自体の試験からは NOEC は 0.10 mg/L 未満であるとは分らないものの、*p*-ジクロロベンゼン等の類似物質でのオオミジンコ繁殖試験結果から NOEC を類推すれば 0.03 mg/L 前後であろうと推測している。なお、この試験では助剤として界面活性剤が使われている。

海水種としては、甲殻類のグラスシュリンプ、ミシッドシュリンプ、ブラインシュリンプの報告があり、そのうち最小の急性毒性はミシッドシュリンプでの 96 時間 LC₅₀ の 1.97 mg/L (U.S. EPA, 1978) である。その感受性はミジンコ類 (LC₅₀) と同程度であると考えられる。

表 6-2 *o*-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
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間以内	NEN ¹⁾ 止水	22±1	100	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.8 (a, n)	Hermens et al., 1984
		U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	72	6.7-8.1	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	2.4 2.4 (n)	LeBlanc, 1980
		AFNOR ²⁾ 止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.78 (n)	Calamari et al., 1983
		AFNOR ²⁾ 半止水 密閉	20	ND	ND	14 日間 EC ₅₀ 繁殖	0.55 (a, n)	
		止水 閉鎖系	23±2	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	2.35 (n)	Abernethy, et al., 1986
		UBA ³⁾ 半止水 閉鎖系	25±1	ND	8.0±0.2	21 日間 NOEC 繁殖	0.63 (n)	Kuhn et al., 1989
		OECD202 GLP 半止水 密閉 助剤 ⁴⁾	19.4-20.6	71.8	8.1-8.3	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.8 1.4 (a, n)	環境庁, 1996
		OECD 202 GLP 半止水 密閉系 助剤 ⁵⁾	19.7-20.8	71.8	7.6-8.4	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	< 0.10 ≤ 0.10 (a, n)	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネオミジンコ属の一種)	生後 24 時間以内	U.S. EPA 止水 閉鎖系 助剤 ⁶⁾	25	65.2	7.7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.66 (m)	Rose et al., 1998

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
海水								
<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 閉鎖系	22±1	塩分濃度: 25±1‰	8.3- 8.7	96 時間 LC ₅₀	9.4 (n)	Curtis et al., 1979
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミットシュリンプ)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	1.97	U.S. EPA, 1978
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブライシュリンプ)	ふ化幼生	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	15 (n)	Abernethy et al., 1986

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので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) オランダ規格協会(Netherlands Normalistie Institut) テストガイドライン、2) フランス規格協会 (Association francaise de normalization) テストガイドライン、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、
4) エタノール (11 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、17 mg/L)、5) エタノール (3.6 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、5.4 mg/L)、6) アセトン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表6-3)

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー及びニジマスに関する信頼できる急性毒性データ (48 時間～6 日間) がある。その LC₅₀ は 1.54～9.47 mg/L の範囲にあった。その中で最小の LC₅₀ 値 (6 日間) は、試験液中の *o*-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 1.54 mg/L である (Call et al., 1983)。

長期毒性としては、メダカの成長を指標とした 21 日間 NOEC が 1.7 mg/L (環境庁、1996)、ニジマス受精卵からふ化 4 日目まで 27 日間暴露した試験で LC₅₀ が 3.01 mg/L (Black et al., 1982) の報告がある。なお、前者の試験では助剤として界面活性剤が使われている。

海水魚としては、ヌマガレイ類の一種やヨーロッパソールに対する急性毒性があり、その 96 時間 LC₅₀ は 4.2～4.6 mg/L の範囲にあった (Furay and Smith, 1995)。

表 6-3 *o*-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/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
淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	止水 閉鎖系	23	320	7.4	48 時間 LC ₅₀	6.8 (a, n)	Calamari et al., 1983
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	32 日齢	流水	26.2	46.8	7.80	96 時間 LC ₅₀	9.47 (m)	Geiger et al., 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.2 cm 0.17 g	OECD 203 GLP 流水 助剤 ¹⁾	23.4- 23.8	72	7.2- 7.9	96 時間 LC ₅₀	3.8 (m)	環境庁, 1996

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
	2.1cm 0.14 g	OECD 204 GLP 流水 助剤 ¹⁾	23.5- 24.4	72	7.7- 8.1	21 日間 NOEC 成長	1.7 (m)	
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月 齢	半止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	22±1	25	ND	7 日間 LC ₅₀	5.9 (n)	Konemann, 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	13.1± 0.1	96.0±0.3	7.8 ±0.01	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	3.01 3.01 (m)	Black et al., 1982
	5.6±0.8 cm 2.69±1.24 g	流水	12.0± 0.2	47.3±0.1	7.5 ±0.1	96 時間 LC ₅₀ 6 日間 LC ₅₀	1.58 1.54 (m)	Call et al., 1983
	ND	止水 閉鎖系	15	320	7.4	48 時間 LC ₅₀	2.3 (a, n)	Calamari et al., 1983
海水								
<i>Platichthys flesus</i> (ヌマガレイ類、カレイ科)	56.2±2.5 g	半止水 閉鎖系 助剤 ³⁾	6	塩分濃度: 5‰	ND	96 時間 LC ₅₀	4.6 (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±2.5 g	半止水 閉鎖系 助剤 ³⁾	6	塩分濃度: 22‰	ND	96 時間 LC ₅₀	4.2 (a, n)	

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので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
1) エタノール (34 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、51 mg/L)、2) 有機溶剤、3) アセトン

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

o-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、比較的多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長阻害、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は、セレナストラム、セネデスムス及びスケルトネマに対する報告があり、48～96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は 2.2～44.1 mg/L の範囲である。このうちセレナストラムに対する値は、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

無脊椎動物では、ミジンコ類に対する急性毒性 (24～48 時間 LC₅₀あるいは EC₅₀) は、0.66～3.8 mg/L の範囲であり、最小値は 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。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験の報告があり、値の確定した NOEC の最小値は 0.55 mg/L であった。

魚類の急性毒性データ (48 時間～6 日間 LC₅₀) は 1.54～9.47 mg/L の範囲にあり、これらの値は 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、ニジマス受精卵からふ化 4 日目まで 27 日間暴露した試験での LC₅₀ が 3.01 mg/L の報告がある。

以上から、*o*-ジ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。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 14 日間 NOEC の 0.55 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1)

o-ジクロロベンゼンは比較的脂溶性が高いことから、膜透過性が高く、肺、胃腸管、皮膚から吸収される (ACGIH, 1996)。ラットに *o*-ジクロロベンゼンを腹腔内投与した実験で、血液、肝臓、腎臓における *o*-ジクロロベンゼン濃度は投与後急激に減少した。また 6 時間以内の脂肪組織における濃度は、血液、肝臓及び腎臓に比べて高いことが示されている (Kato and Kimura, 1997)。

o-ジクロロベンゼンの主要な代謝経路は酸化的水酸化や還元的脱塩素化である。

化学工場に勤務している男性から採取した尿試料すべてから、2,3-及び 3,4-ジクロロフェノール、3,4-及び 4,5-ジクロロカテコールが検出された (Kumagai and Matsunaga, 1995)。

ウサギに *o*-ジクロロベンゼンを強制経口投与した実験で、3,4-ジクロロフェノール、2,3-ジクロロフェノール、3,4-及び 4,5-ジクロロカテコールへと代謝された。副代謝物として 3,4-ジクロロフェニルメルカプツール酸も生じた (投与量の 5%) (Azouz et al., 1955)。ラットに *o*-ジクロロベンゼンを経口投与した実験で、尿中に 2,3-及び 3,4-ジクロロフェニルメチルスルファイド等の 6 つの含硫代謝物が同定された (Kato and Kimura, 1997)。

o-ジクロロベンゼンのジクロロフェノール、2,3-ジクロロヒドロキノン及びジクロロカテコールへの代謝は、ラットの肝臓ミクロソームにより確認されている (Den Besten et al., 1992)。また、¹⁴C で標識した *o*-ジクロロベンゼンはラットの肝臓によってグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、グルタチオン/システイン抱合体、未同定の水溶性代謝物に代謝された (Fisher et al., 1995)。*o*-ジクロロベンゼンはラット及びヒトの CYP2E1、CYP1A2 によって代謝されることが示されている (Bogaards et al., 1995; Nedelcheva et al., 1998)。

o-ジクロロベンゼンの投与後に観察される肝及び腎毒性はフェノバルビタールの前投与で促進されることから、*o*-ジクロロベンゼンによるこれら毒性は代謝活性化を介して生じることが示唆されている (Reid et al., 1973; Reid and Krishna, 1973; Valentovic et al., 1993)。

表 7-1 *o*-ジクロロベンゼンの生体内運命の試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雄 体重 200-250 g	経口 (隔日5回)	0、500 mg/k g	代謝： <i>o</i> -ジクロロベンゼンを経口投与したラットの尿中より、2,3-及び3,4-dichlorophenyl methyl sulfide(DCPSMe)、2,3-及び3,4-dichlorophenyl methyl sulfoxide(DCPSOMe)、2,3-及び3,4-dichlorophenyl methyl sulfone (DCPSO ₂ Me)の6つの含硫代謝物を同定。	Kato & Kimura, 1997
	腹腔内 (無処置)	0、200 mg/匹	<p>分布：<i>o</i>-ジクロロベンゼンを腹腔内投与した実験で、血液、肝臓、腎臓における<i>o</i>-ジクロロベンゼン濃度は早い段階で減少し、12時間以内にほぼ急激に減少。この時のα相の半減期は、それぞれ0.08、0.04及び0.02 hr。6時間以内の脂肪組織における<i>o</i>-ジクロロベンゼン濃度は、血液、肝臓及び腎臓の場合より有意に高かった。</p> <p>代謝・分布：代謝物2,3-DCPSOMe及び2,3-DCPSO₂Meは、投与後24時間において、血液、肝臓及び脂肪組織中に全く検出されないか、ほとんど検出されなかったが、腎臓中でのみ、共に濃度の増加を確認。また、3,4-DCPSOMeは、血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織中にかなりの低濃度で存在するか、検出されず。3,4-DCPSO₂Meは、投与後24時間で、血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織中において最高濃度に達し、それから穏やかに減少したが、72時間後もなお、いずれの部位に残存。この時の消失速度定数は、血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織の順にそれぞれ0.010、0.020、0.029及び0.023 hr⁻¹(<i>t</i>_{1/2} = 66.2、33.8、23.7及び30.3 hr)。</p> <p>その他：薬物代謝酵素活性及びラット肝ミクロソームのチトクロム含有量に対する<i>o</i>-ジクロロベンゼンの影響は次の通り。aminopyrine <i>N</i>-demethylase活性及びチトクロムP450含有量は、12-24時間後に約20%減少し、48時間後に通常まで回復。aniline hydroxylase活性は、6時間後にわずかに増加し、また元に戻り、24時間後に約30%減少。チトクロムb₅の含有量は投与後も変化が全く認められず。</p>	
	腹腔内 (胆管カニューレ前処置) 腹腔内 (抗生物質前処置)	200 mg/匹	<p>代謝・分布：<i>o</i>-ジクロロベンゼンを腹腔内投与した実験で、2,3-及び3,4-DCPSO₂Meは、血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織中に存在しないか、もしくは無処置ラットの場合より際立って低い濃度で存在。</p> <p>その他：aminopyrine <i>N</i>-demethylase活性及びチトクロムP450含有量は有意に減少したが、酵素活性の減少度は無処置ラットの場合よりわずかに大きく、チトクロム含有量の減少度はほとんど同じ。aniline hydroxylase活性に対する<i>o</i>-ジクロロベンゼンの阻害効果は消失。</p>	

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
		200 mg/匹	<p>代謝・分布：<i>o</i>-ジクロロベンゼンを腹腔内投与した実験で、2,3-及び3,4-DCPSO₂Meは、血液、肝臓、腎臓及び脂肪組織中に存在しないか、もしくは無処置ラットの場合より際立って低い濃度で存在。</p> <p>その他：aminopyrine <i>N</i>-demethylase及びaniline hydroxylase活性と、チトクロムP450及びb₅含有量は有意に減少し、これらに対する<i>o</i>-ジクロロベンゼンの阻害効果は、無処置ラットの場合より大きかった。</p>	
ウサギ Chinchilla 性別不明 週齢不明 3匹/1群	経口 (強制)	0.5 g/kg g	<p>代謝：<i>o</i>-ジクロロベンゼンの尿中の主代謝物はグルクロン酸及び硫酸を含む<i>O</i>-抱合体(投与後6日間でそれぞれ投与量の48%、21%の計69%)。この<i>O</i>-抱合体を酸加水分解すると、主代謝物として3,4-ジクロロフェノール(投与量の30%)、副代謝物として2,3-ジクロロフェノール(投与量の8.9%)、3,4-及び4,5-ジクロロカテコール(カテコール類として投与量の3.9%)、3,4-ジクロロフェニルメルカプツール酸(投与量の5%)。</p> <p>排泄：<i>o</i>-ジクロロベンゼンの代謝物3,4-ジクロロフェノールの排泄は投与後1日目で、2,3-ジクロロフェノールの排泄は2日目でそれぞれピークに達し、6日目で共に完全に消失。一方、3,4-及び4,5-ジクロロカテコールの排泄は投与後1日目でピークに達し、3日目で完全に消失。また、3,4-ジクロロフェニルメルカプツール酸の排泄は投与後1日目でピークに達し、5日目で完全に消失。</p>	Azouz et al., 1955
ヒト 男性 年齢不明 3人	化学工場勤務	1-4 ppm	<p>代謝及び排泄：採取した3人の尿試料すべてから、2,3-及び3,4-ジクロロフェノール、3,4-及び4,5-ジクロロカテコールを検出。</p>	Kumagai & Matsunaga, 1995
ラット肝 Wistar 雄 300 g	肝ミクロソーム(フェノバルビタール前処置、3-メチルコラントレン前処置、イソサフロール前処置、デキサメタゾン前処置の4種類)をインキュベート	不明	<p>代謝：<i>o</i>-ジクロロベンゼンの主代謝物としてジクロロフェノール(DICP)(2,3-DICP>>3,4-DICP)及び2,3-ジクロロヒドロキノン(2,3-DICHQ)を、副代謝物として、ジクロロカテコール(DICC)(3,4-DICC>4,5-DICC)をそれぞれ検出。極性のジヒドロジオール類及びタンパク結合代謝物も形成され、タンパク質濃度の増加と共に総代謝物に対するタンパク結合代謝物及び2,3-DICHQの割合も増加したが、DICPの割合は減少。また、タンパク結合代謝物の生成は還元剤のアスコルビン酸によって抑制。</p>	Den Besten et al., 1992
ラット肝 SD 雄 週齢不明 4匹 ラット肝 Fischer 344 雄 週齢不明 4匹 ヒト肝	肝スライスを2時間及び6時間インキュベート	147 mg	<p>代謝：<i>o</i>-ジクロロベンゼンはグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、グルタチオン/システイン抱合体、未同定の水溶性代謝物に代謝され、また、反応性中間体の共有結合を形成。</p> <p><i>o</i>-ジクロロベンゼンの代謝能、グルクロン酸抱合体生成、硫酸抱合体生成及びグルタチオン/システイン抱合体生成は、2時間及び6時間ともに、ヒト肝>Fischer 344ラット肝>SDラット肝の順。なお、グルクロン酸抱合体生成の場合、ヒト肝は2種のラット肝のほぼ10倍。</p> <p>反応性中間体の共有結合力は、2時間の場合、F344ラット肝>ヒト肝>SDラット肝の順であり、6時間の場合、ヒト肝>F344ラット肝>SDラット肝の順。</p>	Fisher et al., 1995

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
性別不明 21-46歳 7人				
ラット肝 Wistar 雌雄 週齢不明 (220-350 g) マウス肝 B6C3F1 雌雄 週齢不明 (25-30 g) ヒト肝 性別不明 年齢不明	肝ミクロソーム	14.7 mg 0-22 mg (キネテ イクスのみ)	代謝： <i>o</i> -ジクロロベンゼンは主にラット及びヒトの CYP2E1 によって代謝。 <i>o</i> -ジクロロベンゼンから水溶性代謝物への酸化は性差を示した(未処置雌ラットミクロソーム>未処置雄ラットミクロソーム、未処置雄マウスミクロソーム>未処置雌マウスミクロソーム)。また、この酸化はラットよりマウスで7倍高く、種属差は雄でより明白。 <i>o</i> -ジクロロベンゼンの代謝速度は、ヒト肝ミクロソームにおけるCYP2E1免疫化学的濃度、及びCYP2E1基質の代謝速度とそれぞれ関連。	Nedelcheva et al., 1998
ヒト肝 性別不明 年齢不明 人数不明	ミクロソームをインキュベーター	不明	代謝：ヒト CYP2E1 は、 <i>o</i> -ジクロロベンゼンから 2,3-及び 3,4-ジクロロフェノールを形成する際に関与する主酵素。また、ヒト CYP1A2 も <i>o</i> -ジクロロベンゼンに対する活性ありを。 <i>o</i> -ジクロロベンゼンの CYP2E1 による総酸化速度は 3100 pmol・min ⁻¹ ・nmol P450-1、CYP1A1/CYP1A2 による総酸化速度は 300 pmol・min ⁻¹ ・nmol P450-1。 <i>o</i> -ジクロロベンゼンの主代謝物は 3,4-ジクロロフェノールであり、その形成速度は 2,3-ジクロロフェノールの約 3 倍の高さ。また、これらの形成速度はクロルゾキサゾン(CYP2E1 特異的基質)の 6-水酸化と高い相関性。 <i>o</i> -ジクロロベンゼンはアセトン(CYP2E1 阻害剤)存在下で、広範囲に代謝を阻害。	Bogaards et al., 1995
ラット SD, F344 Wistar 雄 9-10週齢 ヒト	¹⁴ Cで標識、肝ミクロソームとインキュベーション	2.2 mg /L	代謝：ラット及びヒトミクロソームと 1,2-DCB を MADPH 存在下でインキュベーションすると代謝物としてエポキシドのグルタチオン抱合体、ジヒドロジオール、2,3-ジクロロフェノール、3,4-ジクロロフェノールを検出。代謝物への転位速度はヒトの方がラットよりも速く、ミクロソームタンパクと共有結合した代謝物はラットの方が多い。従ってヒトはラットと比較して 1,2-DCB が誘導する肝毒性に対して感受性が低いことを示唆。	Hissink et al., 1996
ラット 雄	¹⁴ Cで標識 単回腹腔内	73.5 μg / k g	代謝： ¹⁴ C で放射標識した <i>o</i> -ジクロロベンゼンをラットに腹腔内投与した実験で、フェノバルビタール前処置により尿中代謝物の増加、肝臓中未変化体濃度の減少、肝臓のタンパクとの結合の増加。これらの促進作用は SKF525-A によって阻害。	Reid et al., 1973
ラット SD 雄 週齢不明 (160-200 g)	フェノバルビタールのみ、フェノバルビタール+SKF525-A をそれぞれ前処置後、腹腔内投与 (単回)	0、73.5 mg /k g	代謝： <i>o</i> -ジクロロベンゼンをラットに腹腔内投与した実験で、フェノバルビタールを前処置すると、 <i>o</i> -ジクロロベンゼンは肝臓から速やかに消失し、尿中の代謝物が増加。この効果は SKF 525-A を前処置すると阻害。このことから、フェノバルビタールは <i>o</i> -ジクロロベンゼンの代謝速度を増加させ、SKF 525-A は減少させることを示唆。	Reid & Krishna, 1973

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 週齢不明	腹腔内投与 (単回)	0、294、441 mg /kg	<p>代謝:<i>o</i>-ジクロロベンゼンを腹腔内投与した実験で、血漿アラニンアミノトランスアミナーゼ(ALT/GPT)が用量-依存で増加。フェノバルビタール(PB)、β-ナフトフラボン(BNF)もしくはピリジン(PYR)を前処置すると、肝重量が24時間以内に増加。これらの増加は肝毒性による。</p> <p><i>o</i>-ジクロロベンゼンを腹腔内投与した実験で、24時間以内に腎変性。<i>o</i>-ジクロロベンゼン 3 mmol/kgを投与後24時間で、血中の尿素窒素(BUN)濃度は変化し、<i>p</i>-aminohippurate(PAH)の腎皮質へのわずかな蓄積が減少。PB、BNFもしくはPYRを前処置すると、腎毒性が増加。</p> <p>P450阻害剤であるピペロニルブトキシド(PiBx)を前処置すると、<i>o</i>-ジクロロベンゼンの肝及び腎毒性はわずかに減少。このことは腎臓が<i>o</i>-ジクロロベンゼンの毒性の標的器官であり、近位尿細管はそのダメージ部位であることを示す。また、P450アイソザイムの誘導は<i>o</i>-ジクロロベンゼンの肝及び腎毒性を増加。</p>	Valentovic et al., 1993

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト肝ミ クロゾー ム 性別不明 年齢不明 5人	インキュベ ーション	不明	<p>その他：ラットにおける <i>o</i>-ジクロロベンゼンについて開発された生理学的根拠のあるファーマコキネティック(PB-PK)モデルを、<i>in vitro</i> でのヒト・パラメータ(ヒトミクロゾームで定められる V_{max} 及び K_m を含む)を用いて、ヒトの場合に適応させた(ヒトの場合、<i>in vitro</i> で得られたパラメータを確認するために利用できる <i>in vivo</i> のデータは皆無のため)。比較のために、ラットの V_{max} 及び K_m を、ヒトの場合に対し相対成長的に評価。このモデルを次の2つの方法で使用。</p> <p>(1) 急性肝毒性は <i>in vitro</i> で形成される反応性代謝物(エポキシド体)の量に関係。ラットの場合、毒性用量(250 mg/kg bw)に暴露後、<i>in vivo</i> での肝臓中エポキシド代謝物濃度は <i>in vitro</i> でのパラメータを用いて予測され、ヒトの場合、ラットと同じ毒性のある肝臓中反応性代謝物濃度を得るために必要な用量は、肝臓における濃度-作用関係を仮定することで予測。結論として、ヒトの場合、酸化ステップの誘導後でさえ、この濃度に到達できず、これは飽和した酸化及びラットよりヒトの方が脂肪含有量が高いことによる <i>o</i>-ジクロロベンゼンの蓄積のためであると考えられる。</p> <p>(2) 肝毒性は肝臓中グルタチオン(GSH)の枯渇に関係した。PB-PK モデルにおいて、代謝による肝臓中 GSH の消費(<i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> のデータに基づく)及び通常の代謝回転を表した。<i>In vivo</i> でのバリデーションは、PB-PK モデルの予測を2つの用量(50 及び 250 mg/kg bw)で行われた GSH 枯渇実験の結果と比較することで実施。その後、<i>o</i>-ジクロロベンゼン代謝物による GSH 消費は、<i>in vitro</i> でのヒト代謝データを用いてヒトの場合に評価。ヒト肝における GSH 代謝回転は、ラットの場合と同じであると仮定。用量 250 mg/kg で、肝臓中 GSH はヒトの場合、10 時間後に完全に枯渇するのに対し、ラットの場合、15 時間後に最大枯渇の 75% であると予測。</p> <p>したがって、PB-PKモデルは、2つの異なる毒性のシナリオ(反応性代謝物の共有結合及びGSH枯渇)について、ヒトのリスクを評価するための数量化手段を提供する。</p>	Hissink et al., 1997
ラット肝 Fischer 344 雄 週齢不明 各3匹	肝スライスを 0、3及び6 hイ ンキュベート	0、147、294、441 mg	分布： <i>o</i> -ジクロロベンゼンを肝スライスと共にインキュベートした実験で、1.0、2.0 及び 3.0 mM のすべてにおいて、肝毒性の指標である細胞内 K^+ 含有量の著しい枯渇及びタンパク合成阻害を確認。	Sipes et al., 1987

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト 男/女 男: 13-71歳 女: 20-65歳 各5人	ヒト肝スライスをインキュベート	0、147、294 mg	その他： <i>o</i> -ジクロロベンゼンをヒト肝スライスに添加し、Waymouth's medium 中で2、4及び6時間インキュベートした実験で、1 mM 添加の場合、全く影響は認められなかったが、2 mM 添加の場合、細胞内 K ⁺ 含有量及び乳酸脱水素酵素(LDH)の実質的減少、及びタンパク合成阻害を確認(4及び6時間でコントロール群に対し有意差あり)。 また、Krebs-Henseleit buffer 中で2、4及び6時間インキュベートした実験では、0.1及び1 mM 添加の場合、細胞内 K ⁺ 含有量及び LDH の実質的減少、及びタンパク合成阻害を確認。0.1 mM 添加の場合、6時間でコントロール群に対しすべてにおいて有意差が認められ、1 mM 添加の場合、2、4及び6時間で細胞内 K ⁺ 含有量の実質的減少において、4及び6時間で LDH の実質的減少及びタンパク合成阻害において、それぞれコントロール群に対し有意差を確認。 P450阻害剤であるメチラポン(0.5 mM)を前処置後、 <i>o</i> -ジクロロベンゼン2 mMを添加し、Waymouth's medium中で4時間インキュベートした実験で、細胞内K ⁺ 含有量及びLDHの実質的減少、及びタンパク合成阻害をすべてブロック。	Fisher et al., 1991
ヒト 性別不明 年齢不明 8名	通常勤務をシミュレートした状態で、昼休み(45分)を含み4時間で2回暴露。暴露期間中、自転車毎時10分間の運動(75 W)。	30-300 mg/m ³ (ドイツの許容濃度の10-100%) 一部については540 mg/m ³ (ドイツの許容濃度の180%)	排泄：暴露後36時間採取した尿試料より、2,3-及び3,4-ジクロロフェニルメルカプツール酸(DCPMA)を確認。この尿中DCPMA濃度(mg/g クレアチニン)/1,2-ジクロロベンゼン(DCB)暴露時間のプロットはともに指数的減少を示し、一次排泄キネティクを表す。生物学的半減期は2,3-DCPMAにおいて5.3±3.0時間、3,4-DCPMAにおいて5.9±1.7時間。また、尿中DCPMA濃度(mg/g クレアチニン)/1,2-DCB暴露濃度 (mg/m ³)の間には線形相関を確認。したがって、2,3-及び3,4-DCPMAは、1,2-DCBに対する職業暴露のモニタリング用バイオマーカーとして適切。	Zenser et al., 1997
ヒト 男性 38-60歳 (平均51.7歳 SD6.4歳)	職業暴露 暴露時間：8時間(8時-17時、昼休み1時間を除く)	不明	代謝：大気中の <i>o</i> -ジクロロベンゼンに対する暴露と4つの尿中代謝物、3,4-ジクロロカテコール(3,4-DCC)、4,5-ジクロロカテコール(4,5-DCC)、2,3-ジクロロフェノール(2,3-DCP)及び3,4-ジクロロフェノール(3,4-DCP)の濃度との関係を調査した実験で、3,4-DCC _{en} 、4,5-DCC _{en} 、2,3-DCP _{en} 及び3,4-DCP _{en} は <i>o</i> -ジクロロベンゼンの8-hr TWA値にほぼ比例し、これらの尿中濃度(mg/g クレアチニン)は <i>o</i> -ジクロロベンゼンに対する1日平均暴露の良好な生物学的指標。一方、3,4-DCC _{pm} 、4,5-DCC _{pm} 、2,3-DCP _{pm} 及び3,4-DCP _{pm} は <i>o</i> -ジクロロベンゼンの8-hr TWA値と良好な相関性を示し、これらの尿中濃度(mg/g クレアチニン)は <i>o</i> -ジクロロベンゼンに対する暴露の良好な生物学的指標。4つの尿中の代謝物濃度(mg/g クレアチニン)は類似パターンで経時的に変化することから、尿中の4,5-DCC濃度(mg/g クレアチニン)は <i>o</i> -ジクロロベンゼンに対する暴露の生物学的指標として、より適切。しかし、本実験の分析方法を日常の生物学的モニタリングに用いる場合、3,4-DCPの定量のほうが分析時間の短さから、4,5-DCCよりも効果的であると予想。	Kumagai & Matsunaga, 1997

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

o-ジクロロベンゼンは皮膚に対して、蒸気は眼及び上部気道に対して刺激性を有し、高濃度暴露において、麻酔性は弱いものの中枢神経抑制作用を示すことが報告されている (後藤ら編, 1994)。経口摂取した場合は嘔気、嘔吐、下痢等の症状を呈し、中毒性肝炎や腎炎を起こすとされる (後藤ら編, 1994)。また、*o*-ジクロロベンゼン蒸気 暴露で末梢血における染色体異常の増加が認められている (Carmen et al., 1982)。

一方、慢性影響としては、*o*-ジクロロベンゼンに暴露された労働者に、瞳孔の縮小、悪心、嘔吐、かすみ目、筋肉の虚弱化、疲労、流涎、塩素ざ瘡、チアノーゼ、皮膚の刺激がみられたとの報告や(Morse and Baker, 1979)*o*-ジクロロベンゼンに暴露された9名の男性において、皮脂腺及びマイボーム腺ののう胞及び大小の面疱、結膜炎、多発性神経障害、肝障害が高脂血症がみられたと報告されている (Vazquez et al., 1996)。

表 7-2 *o*-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
工場労働者 男性 8 人 女性 18 人 平均年齢 34.67 歳 (24-60 歳) 試験に使用した末 梢血細胞 1,345 個 追加試験；男性 5 人、女性 10 人、 平均年齢 35.67 歳 (25-60 歳)	4日間 (8時間/日)	推定 100 ppm 以上	<i>o</i> -ジクロロベンゼンの蒸気に暴露された被験者の臨床学的兆候として、全員が粘膜 (目、鼻、のど) の刺激、10人が頭痛、倦怠感、めまい、悪心、1人が部分的な顔面浮腫。 健常者の染色体異常が2.02%であったのに対して、被験者では8.92%。主な変異は健常者では1本鎖切断が0.92%、2本鎖切断が1.06%に対して、被験者では1本鎖切断が6.25%、2本鎖切断が6.39%。 さらに、6か月後に追加試験を行なった再検査において、被験者中15人に明らかな染色体異常を確認。	Carmen et al., 1982
工場労働者	ND	作業環境中濃度：1~44 ppm (6~269 mg/m ³) 平均濃度： 15 ppm (92 mg/m ³)	定期健康診断では、影響はみとめられていない。	Hollingsworth et al., 1958
殺虫剤製造工場勤務者 102 人 (男性：98 人、 女性：4 人、 92 名は白人) 平均年齢 28.7 歳	平均就労時間 24か月	ND	プロパニル製造過程の開始時点に用いられる <i>o</i> -ジクロロベンゼンに暴露された労働者に、瞳孔の縮小、悪心、嘔吐、かすみ目、筋肉の虚弱化、疲労、流涎、塩素瘡、チアノーゼ、皮膚の刺激。	Morse & Baker, 1979
男性 9 人 平均年齢 54.1 歳 (32-66 歳)	24.1年 (13-35年)	15 ppm	<i>o</i> -ジクロロベンゼンに暴露された9名の患者において、皮脂腺やマイボーム腺ののう胞及び大小の面疱、また全員が結膜炎、7人が眼のマイボーム腺ののう胞、さらに全員が多発性神経障害と肝障害、7人が高脂血症。	Vazquez et al., 1996

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7-3)

毒性症状として、マウス及びラットに吸入暴露した試験で衰弱がみられ (Cameron and Thomas, 1937)、ラットに腹腔内投与した試験で体重減少がみられた (Den Besten et al., 1991; Valentovic et al., 1993)。

表 7-3 *o*-ジクロロベンゼンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット
経口LD ₅₀	ND	1,516 - 2,138 mg/kg	LD ₁₀₀ < 2,000 mg/kg
吸入LC ₅₀	1,236 ppm (6時間)	961 (7 時間) - 1,532 (6時間) ppm	ND
腹腔内LD ₅₀	ND	1.04 - 1.72 mg/kg	ND

ND: データなし

出典: Bonnet et al., 1979; Dura et al., 1985; Hollingsworth et al., 1958; Kulkarni et al., 1996; Murakami & Fukami, 1986

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表7-4)

マウスに対する吸入暴露による気管及び肺への影響はみられなかった (Zissu, 1995) が、ウサギを用いた実験で眼に軽度の結膜刺激を示した (Hollingsworth et al., 1958)。なお、調査した範囲内では実験動物に対する *o*-ジクロロベンゼンの腐食性に関する報告はない。

表 7-4 *o*-ジクロロベンゼンの刺激性試験結果

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 不明 週齢不明	吸入	ND	ND	気管及び肺に影響なし	Zissu, 1995
ウサギ 不明 週齢不明	点眼	単回	原液を2滴	点眼後、軽度の結膜刺激を示す。	Hollingsworth et al., 1958

ND: データなし

7.3.3 感作性

調査した範囲内では *o*-ジクロロベンゼンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性 (表7-5)

o-ジクロロベンゼンは経口投与試験で、肝臓、腎臓を中心に影響がみられている。以下に経口経路のNOAELを決定する際に重要な試験報告を記載する。

ラットに *o*-ジクロロベンゼン 0、30、60、125、250、500 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した実験では、30 mg/kg/日以上雄に血清コレステロールの増加、雌に血清総タンパク及び血糖の増加、60mg/kg/日以上雌に血小板数の増加、125 mg/kg/日以上雌雄に体重増加抑

制、肝臓の重量増加、肝細胞壊死、250 mg/kg/日以上に雄に肝臓のヘモジデリン沈着、500 mg/kg/日の雌雄に貧血がみられ、平均赤血球容積の減少、尿中ウロポルフィリン及びコプロポルフィリン濃度の増加等がみられた (U.S.NTP, 1985)。

したがって、経口投与による NOAEL は得られず、反復投与毒性試験における LOAEL は、マウス及びラットに対する米国 NTP の 13 週間強制経口投与試験の 30 mg/kg/日である。なお、吸入暴露では、信頼性のある試験報告が得られていない。

表 7-5 *o*-ジ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 4-5 週齢 5 匹/群	強制 経口	14 日間	0、30、60、 125、250、 500 mg/kg/ 日	500 mg/kg/日： 雌雄：死亡、肝臓の肝細胞変性及び壊死	U.S.NTP, 1985
マウス B6C3F ₁ 雌雄 4-5 週齢 10 匹/群	強制 経口	13 週間 5 日/週	0、30、60、 125、250、 500 mg/kg/ 日	30 mg/kg/日以上： 雌：脾臓の相対重量減少 250 mg/kg/日以上： 雄：死亡、肝臓の肝細胞の変性及び壊死、ヘ モジデリン沈着、 500 mg/kg/日： 雌雄：体重増加抑制、肝臓の相対重量増加、心 臓の心筋の鈣質沈着及び壊死、骨格筋の 鈣質沈着、胸腺及び脾臓のリンパ球減少 NOAEL (雄)：125 mg/kg/日 LOAEL (雌)：30 mg/kg/日	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 4-5 週齢 50 匹/群	強制 経口	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日	120 mg/kg/日： 雄：尿細管の再生像増加傾向 (対照群、60 mg/kg 群、120 mg/kg 群：17%、24%、35%) NOAEL (雄)：60 mg/kg/日 NOAEL (雌)：120 mg/kg/日	
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 5 匹/群	強制 経口	14 日間	0、60、125、 250、500、 1,000 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上： 雄：体重増加抑制 1,000 mg/kg/日： 雌雄：死亡 (全例)	U.S.NTP, 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 10 匹/群	強制 経口	13 週間 5 日/週	0、30、60、 125、250、 500 mg/kg/ 日	30 mg/kg/日 以上： 雄：血清コレステロールの増加 雌：血清総タンパク及び血糖の増加 60 mg/kg/日以上： 雌：血小板数の増加 125 mg/kg/日以上： 雌雄：体重増加抑制、肝臓重量増加、肝細胞壊 死 雌：血小板数の増加、血清コレステロールの 増加 250 mg/kg/日以上： 雄：血清総タンパクの増加、肝臓のヘモジデ リン沈着 雌：血清トリグリセライドの減少、肝臓のヘ モジデリン沈着 500 mg/kg/日： 雌雄：貧血、平均赤血球容積の減少、尿中ウロ ポルフィリン及びコプロポルフィリン 濃度の増加、死亡例で小葉中心性肝細胞 壊死、生存例で小葉中心性肝細胞変性及 び壊死 雄：胸腺の絶対及び相対重量減少、肺、腎臓 及び脳の相対重量増加、ヘマトクリット 値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少、 リンパ球数比率の減少及び分節核好中球 比率の増加、血清トリグリセライドの減 少、尿量の増加、尿細管変性、胸腺のリン パ球減少 雌：網状赤血球数の増加 LOAEL(雌雄)：30 mg/kg/日	
ラット F344/N 雌雄 7 週齢 50 匹/群	強制 経口	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日	120 mg/kg/日： 雄：体重増加抑制、死亡率増加（投与による 影響でなし） NOAEL（雌雄）：120 mg/kg/日（本評価書判断）	
ラット Albino 雄 週齢不明 3 匹/群	強制 経口	15 日間	最大用量 455 mg/kg/ 日	体重増加抑制、食欲減退、肝臓の壊死、脂肪変 性	Rimington & Zeigler, 1963
ラット 系統不明 雌 週齢不明 10 匹/群	強制 経口	192 日間 (投与回 数 138)	0、18.8、188、 376 mg/kg/ 日	188 mg/kg/日以上： 肝臓及び腎臓重量増加 376 mg/kg/日： 脾臓重量減少、肝臓の混濁腫脹 NOAEL：18.8 mg/kg/日	Hollingsworth et al., 1958
マウス 系統不明 雌雄 週齢不明 10 匹/群	吸入	192 日間 7 時間/日 5 日間/週	0、49 ppm (295 mg/m ³)	雌雄共に影響なし NOAEL：49 ppm	
ラット Wistar 雌雄 40 匹/群	吸入	192 日間 4 時間/日 5 日間/週	0、20、100 mg/m ³	20 mg/m ³ 以上： 血小板の減少、コリンエステラーゼの活性低 下、肺炎 100 mg/m ³ ：	Czajkowska, 1970

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				体重増加抑制、好酸球增多症 LOAEL : 20 mg/m ³	
ラット 系統不明 雌雄 週齢不明 20 匹/群	吸入	192 日間 7 時間/日 5 日間/週	0、49、93 ppm (0、295、 560 mg/m ³)	93 ppm : 雄 : 体重減少 NOAEL (雄) : 49 ppm LOAEL (雌) : 93 ppm	Hollingsworth et al., 1958
モルモット 系統不明 雌雄 週齢不明 8 匹/群	吸入	192 日間 7 時間/日 5 日間/週	0、49、93 ppm (0、295、 560 mg/m ³)	93 ppm : 雄 : 脾臓重量の減少 NOAEL (雄) : 49 ppm NOAEL (雌) : 93 ppm	
ウサギ 系統不明 雌雄 週齢不明 2 匹/群	吸入	192 日間 7 時間/日 5 日間/週	0、49、93 ppm (0、295、 560 mg/m ³)	雌雄共に影響なし NOAEL : 93 ppm	
サル 系統不明 雌 週齢不明 2 匹/群	吸入	192 日間 7 時間/日 5 日間/週	0、93 ppm (0、560 mg/m ³)	影響なし NOAEL : 93 ppm	

7.3.5 生殖・発生毒性 (表7-6)

ラット及びウサギに対する発生毒性データから吸入においてのみ母動物に対しては 100 ppm (611 mg/m³) 以上の投与で体重増加抑制等の影響がみられているが、胎児には影響がみられていない。

表 7-6 o-ジクロロベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 週齢不明	経口	妊娠6-15日	0、50、100、200 mg/kg	F ₀ 、F ₁ 共にいずれの群でも影響はみられていない NOAEL : 200 mg/kg	Ruddick et al., 1983
ラット F344 雌 30 - 32匹/群 週齢不明	吸入	妊娠6-15日 帝王切開21日 6時間/日	0、100、200、400 ppm (0、611、1,222、 2,444 mg/m ³)	F ₀ : 100 ppm以上 : 妊娠6-20日の体重増加抑制 400 ppm: 肝臓重量の増加 F ₁ : いずれの群でも影響はみられていない LOAEL : 100 ppm	Hayes et al., 1985

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ New Zealand White 雌 28 - 30匹/群 週齢不明	吸入	妊娠6-18日 帝王切開29日 6時間/日	0、100、200、400 ppm (0、601、1202、 2404 mg/m ³)	F ₀ : 100 ppm以上 : 妊娠6-8日の体重増加抑制 F ₁ : いずれの群でも影響はみられて いない LOAEL : 100 ppm	

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

in vitro での遺伝子突然変異の試験で陰性の結果が得られているが、姉妹染色分体交換試験やマウスリンフォーマー試験では S9 添加で陽性の結果が得られており、遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

表 7-7 o-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 a), b)		文 献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 (菌株不明)	プレート法	ND		—		Anderson et al., 1972
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法	ND		—	—	Lawlor et al., 1979
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 WP2	プレート法	ND		—	—	Waters et al., 1982
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ブレインキ ュベーション ン法	μ L 0.02 - 2.56	0.02 - 2.56	—	—	Simizu et al., 1983
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1537 TA1538	ブレインキ ュベーション ン法	μ g/plate 1.0 - 100		—	—	Haworth et al., 1983
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA2637	ブレインキ ュベーション ン法	μ g/plate 5.0 - 500		—	—	Nohmi et al., 1985
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA2637	ブレインキ ュベーション ン法	μ g/plate 5.0 - 500		—	—	Nohmi et al., 1985

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 a), b)		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 <i>Saccharemyces cerevisiae</i> strain D4	48-72 時間暴露	μ g/plate 0	100	-	-	Rohm & Haas Co., 1979
	復帰突然変異 (umu test)	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	2 時間暴露	μ g/mL 0	435	-	-	Nakamura et al., 1987
	復帰突然変異 (umu test)	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	ND	μ g/mL 100		-	-	Ono et al., 1992
	復帰突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain D7	2 時間暴露	+S9: 0-4.0 mM		+	+	Paolini et al., 1998
	遺伝子突然変異	コウジカビ (<i>Aspergillus nidulans</i>)	プレート法	μ g/mL 200		-	-	Prasad, 1970
	DNA 損傷試験	大腸菌 p3478 枯草菌 M45 <i>S.cerevisiae</i> D3	ND	ND		+	-	Waters et al., 1982
	DNA 損傷試験	大腸菌 WP2 _s (λ)	ND	μ M 0-442、146.79		-	-	DeMarini et al., 1992
	変異原性試験 (HGPRT 試験)	CHO 細胞	4 時間暴露 (予備試験は -S9 で 16 時間暴露)	μ g/mL -S9: 0-220 +S9: 0-180		-	-	Bioassay Systems, 1984
	HPC/DNA 修復試験	F344 雄ラット初代肝細胞	18 - 20 時間培養	μ g/mL 0-13.059		-	-	Bioassay Systems, 1984
	ラット肝上皮細胞形質転換試験	F344 雄ラット初代肝細胞	3 回暴露	μ g/mL 0-652.8		-	-	Bioassay Systems, 1984
	染色体異常試験	CHO 細胞	ND	μ g/mL 0-202		-	-	Loveday et al., 1990
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	μ g/mL -S9:0-59.0 +S9:0-197 (2 回目は 0-500)		-	+	(59.0-300 μ g/mL)
	染色体異常	CHO 細胞	ND	μ g/mL 0-143		-	-	Bioassay System Corp., 1983
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y	4 時間暴露	nL/mL S9: 0-100 +S9: 0-60		-	+	(5-60 nL/mL)
<i>in vivo</i>	小核	NMRI マウス(雄) 骨髄細胞	腹腔内	0、187、375、562、750 mg/kg		+	+	(187、375、562、750 mg/kg)

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 a), b)		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
小核	B6C3F ₁ マウス (雄)	腹腔内	0、50、100、200 mg/kg (2回目は0、150、250 mg/kg)		-		Shelby et al., 1993
小核	SD ラット(雄)	皮下	0、0.04、0.2、1 mg/kg		-		Rohm & Haas Co., 1979
伴性劣性致死	ショウジョウバエ Canton-S(雄)	吸入	0 - 17,000 ppm		-		Bioassay System Corp., 1983
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	混餌及び皮下	混餌: 1,500 ppm 皮下: 50,000 ppm		-		Foureman et al., 1994
染色体異常	ヒト	吸入 (労働条件下)	ND		+		Zapata-Gayon et al., 1982
染色体異常	SD ラット(雄及び雌)	腹腔内投与	0 - 600 mg/kg		-		Bioassay System Corp., 1983
DNA 修復合成試験 (RDS)	B6C3F ₁ マウス (雄)	強制経口	0、1,000、2,000 mg/kg		-		Miyagawa et al., 1995
DNA 結合試験	BALB/c マウス (雄) Wistar ラット	腹腔内	127 μ Ci/kg		+		Colacci et al., 1990
眼モザイク試験 (eye mosaic assay)	ショウジョウバエ(雄)	混餌及び吸入	混餌は 0、500、1,000 ppm 吸入は 0、5 mM		+ (5 mM)		Vogel et al., 1993

ND: データなし

7.3.7 発がん性 (表7-8、7-9)

IARC は、グループ 3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。

表 7-8 *o*-ジクロロベンゼンの国際機関等での発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2001)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない
ACGIH (2001)	A4	ヒトへの発がん性として分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2001)	-	評価されていない。
U.S. EPA (2002)	グループ D	ヒトに対する発がん性については分類できない物質
U.S.NTP (2000)	-	評価されていない。

雌雄の B6C3F₁ マウス及び F344 ラットに *o*-ジクロロベンゼン 0、60、120 mg/kg/日を 5 日/週で 103 週間強制経口した実験では、どちらの動物種にも投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった (U.S.NTP, 1985)。

また、雌雄の SD ラットにジエチルニトロソアミン (DNA) を腹腔内投与し、1 週間及び 5 週間後に各 1 回 *o*-ジクロロベンゼン 0.5 mmol/kg 投与した実験ではプロモーター作用はみられなかった (Herren-Freund, 1986)。

表 7-9 *o*-ジクロロベンゼンの発がん性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 4-5 週齢 50 匹/群	強制 経口	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。	U.S.NTP , 1985
ラット F344/N 雌雄 4 週齢 50 匹/群	強制 経口	103 週間 5 日/週	0、60、120 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。	U.S.NTP , 1985
ラット SD 雌雄 各 10 匹	腹腔内	DENA 投与後 1 週間 後及び 5 週間後に各 1 回投与、最終投与 の 2 週間後に屠殺	0.5 mmol/kg (147 mg/kg)	プロモーター作用なし (γ -GTP 陽性 foci 数の増加なし)	Herren- Freund, 1986

DENA：ジエチルニトロソアミン

7.4 ヒト健康への影響（まとめ）

o-ジクロロベンゼンは経口、吸入、経皮のいずれの経路からも吸収される。原液は皮膚、蒸気は眼及び上部気道に対して刺激性を有し、高濃度暴露において、麻酔性は弱いものの中樞神経抑制作用を示す。また経口摂取時には嘔気、嘔吐、下痢などの症状を呈し、中毒性肝炎や腎炎も起こすとされる。

実験動物に対する*o*-ジクロロベンゼンの急性毒性はラットに対する経口投与で、LD₅₀は 1516~2138 mg/kgであった。

ウサギに対する眼刺激性に関しては軽度の結膜刺激を示している。

調査した範囲内では*o*-ジクロロベンゼンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

反復投与毒性試験において*o*-ジクロロベンゼンは肝臓、腎臓を中心に影響がみられ、マウス及びラットに対する 13 週間強制経口投与試験での LOAEL は 30 mg/kg/日である。なお、吸入暴露による適切な反復投与毒性のデータはない。

生殖・発生毒性に関する吸入実験では、ラット及びウサギの母動物に対しては 100 ppm (611 mg/m³ 相当) 以上の暴露で体重増加抑制等の影響がみられているが、胎児への影響はみられていない。

遺伝毒性については*o*-ジクロロベンゼンは、*in vitro* での遺伝子突然変異の試験で陰性の結果が得られているが、姉妹染色分体交換試験やマウスリンフォーマ試験では S9 添加で陽性の結果が得られており、遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

発がん性については、雌雄の B6C3F₁ マウス及び F344 ラットに*o*-ジクロロベンゼンを 103 週間強制経口投与した実験では、120 mg/kg/日までどちらの動物種にも投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない。ヒトでの発がん性に関しては、十分な証拠がないため、IARC はグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- Abernethy S., Bobra, A. M., Shiu, W. Y., Wells, P. G. and Mackay, D. (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons to two planktonic crustaceans: The key role of organism-water partitioning. *Aquatic Toxicol.*, **8**, 163-174.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1996) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, Supplement.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed.
- Allis, J.W., Simmons, J.E., Jouse, D.E., Robinson, B.L. and Berman, E. (1992) The differential hepatotoxicity and cytochrome P450 responses of Fischer-344 rats to the three isomers of dichlorobenzene. *Toxicol. J. Biochem. Toxicol.*, **7**, 257-264.
- Anderson, K.J., Leighty, E.J., and Takahashi, M.T. (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. *J. Agr. Food. Chem.*, **20**, 649-656.
- Azouz, W.M., Parke, D.V. and Williams, R.T. (1955) The metabolism of halogenobenzenes. *Ortho- and para-Dichlorobenzenes*. *Biochem. J.*, **59**, 410-415.
- Bioassay Systems (1983) Nine reports regarding the effects of various chlorinated benzenes with cover letter dated 051183. EPA/OTS Do. No 40-8320545, 1-19, 126-148, 161-181.
- Bioassay Systems (1984) *In vitro* gene mutation assay (HGPRT locus) in cultured Chinese hamster ovary cells on *ortho*-dichlorobenzene. RPA/OTS Doc. No. 40-8420664, 1-23.
- Black, J. A., Birge, W. J., McDonnell, W. E., Westerman, A. G. and Ramey, B. A. (1982) The Aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Lexington, Kentucky, University of Kentucky (Research Report No. 133).
- 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.
- Bonnet, P., Raoult, G., and Gradiski, D., (1979) Concentrations léthales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Arch. Mal. Prof.* **40**, 805-810.
- Bouwer, E.J. and McCarty P.L. (1984) *Ground Water* **22**, 433 (Howard, P.H., 1989 から引用).
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977) Grenzwerte der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen schädwirkung wasser- gefährdender stoffe gegen ptozoen II. Bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980b) Bestimmung der biologischen schädwirkung wasser- gefährdender stoffe gegen ptozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **13**, 170-173.
- Calamari, D., Galassi, S., Setti, F. and Vighi, M. (1983) Toxicity of selected chlorobenzenes to aquatic organisms. *Chemosphere*, **2**, 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.
- Cameron, G.R. and Thomas, J.C. (1937) The toxicity of certain chlorine derivatives of benzene, with special reference to *o*-dichlorobenzene. *J. Pathol. Bacteriol.* **44**, 281-296.
- Carmen, Z-G., Norma, Z-G., Amador, G-A. (1982) Clastogenic chromosomal aberrations in 26 individuals accidentally exposed to ortho dichlorobenzene vapors in the national medical center in Mexico City. *Arch. Environ. Health.*, **37**, 231-235.
- Colacci, A., Bartoli, S., Bonora, B., Niero, A., Silingardi, P and Grilli, S. (1990) *In vivo* and *in vitro* interaction of 1,2-dichlorobenzene with nucleic acids and proteins of mice and rats. *Tumori*, **76**, 339-344.

¹⁾ データベースの検索を 2001 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。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- 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.
- Czajkowska, T., Ruta, U., Szendzikowski, S., and Zwierzchowski, Z. (1970) Oceana toksycznego dzialania dauteremu, *Med. Pracy*, **21**, 450-456.
- Davis, H.C. and Hidu, H. (1969) Effects of pesticides on embryonic development of clams and oysters on survival and growth of the larvae. *US Fish. Bull.*, **67**, 393-404.
- DeMarini, D.M. and Brooks, H.G. (1992) Induction by phage lambda by chlorinated organics: detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ. Mol. Mutagen.*, **19**, 98-111.
- Den Besten, C., Vet, J.J.R.M., Besselink, H.T., Kiel, G.S., Berkel, B.J.M., Beems, R. and Bladeren, P.J., (1991) The liver, kidney, and thyroid toxicity of chlorinated benzenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **111**, 69-81.
- 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.
- Dura, G., Kravoski, G.N., Zholdakova, Z.I., and Mayer, G. (1985) Prediction of toxicity using quantitative structure-activity relationship. *Arch Toxicol. Suppl.*, **8**, 481-487.
- Eduardo et al. (1996) *Int. J. Dermatol.*, **35**, 643-645.
- Fisher, R., Barr, J., Zukoski, C.F., Putnam, C.W., Sipes, I.G., Gandolfi, A.J. and Brendel, K. (1991) *In-vitro* hepatotoxicity of three dichlorobenzene isomers in human liver slices. *Human Expt. Toxicol.*, **10**, 357-363.
- Fisher, R.L., Hasal, S.J., Sipes, I.G., Gandolfi, A.J. and Brendel, K. (1995) Comparative metabolism and toxicity of dichlorobenzenes in Sprague-Dawley, Fischer-344 and human liver slices. *Human Experiment. Toxicol.*, **14**, 414-421.
- Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R., and Zimmering, S. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, **23**, 51-63.
- 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.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1990) BUA Report No. 53, Stuttgart.
- Geiger, D. L., Poirier, S. H., Brooke, L. T. and Call, D. J., ed. (1986) Acute toxicity of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume III. Center for Lake Superior Environmental Studies University of Wisconsin-Superior, WI: 328.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen*, **5**, 3-142.
- 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.
- Hermens, J., Canton, H., Janssen, P. and Jong, R. D. (1984) Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: Acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicol.*, **5**, 143-154.
- Herren-Freund, S.L. and Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environ. Health. Perspect.*, **69**, 59-65.
- Hissink, A.M., Oudshoorn, M.J., Ommen, B.V., Haenen, G.R.M.M. and Bladern, P.J.V. (1996) Differences in cytochrome P450-mediated biotransformation of 1,2-dichlorobenzene by rat and man: Implications for human risk assessment. *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 1249-1256.
- Hissink, A.M., Van Ommen, B., Krüse, J. and Van Bladeren, P.J. (1997) A physiologically based pharmacokinetic (PB-PK) model for 1,2-dichlorobenzene linked to two possible parameters of toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **145**, 301-310.
- Hoechst (1985) Bericht Nr. OEK W85-169 vom 05.06.1985. Hoechst AG, Frankfurt/Main (GDCh BUA, 1990 から引用).
- Hoglen, N.C., Younis, H.S., Hartley, D.P., Gunawardhana, L., Lantz, R.C. and Sipes, I.G. (1998) 1,2-Dichlorobenzene-induced lipid peroxidation in male Fischer 344 rats is Kupffer cell dependent. *Toxicolog. Sci.*, **46**, 376-385.
- Hollingsworth, R.L., Rowe, V. K., Oyen, F., Torkelson, T.R. and Adam, E.M. (1958) Toxicity of *o*-dichlorobenzene. *Arch. Ind. Health*, **17**, 180-187.
- Howard, P.H. (1989) Fate and exposure data for organic chemicals. Vol. I, Lewis Publishers.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) 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)
- Kato, Y. and Kimura, R. (1997) Role of 3,4-dichlorophenyl methyl sulfone, a metabolite of *o*-dichlorobenzene, in the changes in hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes caused by *o*-dichlorobenzene administration in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **145**, 277-284.
- Könemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationship in fish toxicity studies. *Toxicology*, **19**, 209-221.
- Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K-D. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollution to *Daphnia magna* in the 21 日 reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Kühn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Wat. Res.*, **24**, 31-38.
- Kulkarni, S.G., Duong, H., Gomila, R and Mehendale, H.M., (1996) Strain differences in tissue repair response to 1,2-dichlorobenzene. *Arch. of Toxicol.*, **70**, 714-723.
- Kumagai, S. and Matsunaga, I. (1995) Identification of urinary metabolites of human subjects exposed to *o*-dichlorobenzene. *Internat. Arch. Occup. Environ. Health*, **67**, 207-209.
- Kumagai, S. and Matsunaga, I. (1997) Relations between exposure to *o*-dichlorobenzene and concentrations of urinary metabolites. *J. Occup. Health.*, **39**, 124-129.
- Lawlor, T., Haworth, S.R., and Voytek, P. (1979) Evaluation of the genetic activity of nine chlorinated phenols, seven chlorinated benzenes, and three chlorinated hexanes. *Environ Mutagen*, **1**, 143.
- 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, 2001 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.
- Liu, D. and Thomson, K. (1984) Quantitative toxicity assessment of water insoluble chemicals. In: *Drug and Chemical toxicology, I, Toxicity screening procedures using bacterial systems*, Marcel Dekker, Inc., 139-145.
- Loveday, K. S., Anderson, B.E., Resnick, M.A. and Zeiger, E. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 272-303.
- Masunga, S. et al. (1996) *Wat. Sci. Technol.* **33**, 173-80 (HSDB (2001) Hazardous Substances Data Bank, U. S. National Library of Medicine から引用).
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyagawa, M., Takasawa, H., Sugiyama, A., Inoue, Y., Murata, T., Uno, Y., and Yoshikawa, K. (1995) The *in vivo-in vitro* replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F₁ mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat. Res.*, **343**, 157-183.
- 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.
- Morse, D.L. and Baker, E.L.Jr. (1979) Propanil-chlorance and methomyl toxicity in workers of a pesticide manufacturing plant. *Clinical Toxicology*, **15**, 13-21.
- Murakami, M. and Fukami, J. (1986) Relationship between specific molecular connectivity indices and teratogenicity, carcinogenicity, and mutagenicity of chlorinated benzenes and a biphenyl. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **37**, 633-637.
- Myhr, B.C. and Caspracy, W.T., (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y lymphoma cells. *Environ. Mol. Mutagen*, **18**, 51-83.
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: Examination with 151 chemicals. *Mut. Res.*, **192**, 239-246.
- Nedelcheva, V., Gut, I., Souček, P. and Frantík, M. (1998) Cytochrome P450 catalysed oxidation of monochlorobenzene, 1,2- and 1,4-dichlorobenzene in rat, mouse, and human liver microsomes. *Chem. Biol. Interactions*, **115**, 53-70.
- Neuhauser, E. F., Loehr, R. C., Malecki, M. R., Milligan, D. L. and Durkin, P. R. (1985) The Toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2001) ortho-Dichlorobenzene. Priority Existing Chemicals Assessment Report No.14.
- Nohmi, M., Miyata, R., Yoshikawa, K. and Ishidate, M., Jr. (1985) Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. I. Bacterial mutagenicity tests. *Bull. Natl. Inst. Hyg. Sci.*, **103**, 60-64.
- OECD, Organization for Economic Cooperation and Development (2001) SIDS initial assessment report, ortho-Dichlorobenzene (CAS No. 95-50-1).
- Ono, Y. et al. (1992) *Wat. Sci. Tech.*, **26**, 61-69.

- Paolini, M., Pozzetti, L., Silingardi, P., Della, Croce, C., Bronzetti, G., and Cantelli-Forti, G. (1998) Isolation of a novel metabolizing system enriched in phase-II enzymes for short-term genotoxicity bioassays. *Mutat. Res.*, **413**, 205-217.
- Peirano, W. B. (1985) Health assessment document for chlorinated benzenes. Final report. EPA/600/8-84/015F, U.S. Environmental Protection Agency Cincinnati, OH 45268.
- Prasad, I. (1970) Mutagenic effects of the herbicide 3,4-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.*, **16**, 369-372.
- Reid, W. D. (1973) Mechanism of renal necrosis induced by bromobenzene or chlorobenzene. *Exp. Mol. Pathol.*, **19**, 197-214.
- 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.
- Reid, W.D., Krishna, G., Gillette, J.R. and Brodie, B.B. (1973) Biochemical mechanism of hepatic necrosis induced by aromatic hydrocarbons. *Pharmacology*, **10**, 193-214.
- Rimington, C. and Ziegler, G. (1963) Experimental porphria in rats induced by chlorinated benzens. *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 1387-1397.
- Rohm and Hass Co. (1979) *o*-Dichlorobenzene. Microbial mutagen test. Report of the Rohm and Hass Company, Pennsylvania; EPA/OTS Doc. No.878212181.
- Rose, R. M., Warne, M. St. J. and Lim, R. P. (1998) Quantitative structure-activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to the Australian cladoceran *Ceriodaphnia cf. dubia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 248-252.
- Ruddick, J.A., Black, W.D., Villeneuve, D.C. and Valli V.E., (1983) A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rats. *Teratology*, **27**, 73A-74A.
- Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J., and Tice, R.R. (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. *Eviron. Mol. Muta*, **21**, 160-179.
- Simizu, N., Yasui, Y. and Matsumoto, N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* a series of chloro or fluoro nitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.*, **116**, 217-238.
- Sipes, I.G., Fisher, R.L., Smith, P.F., Stine, E.R., Gandolfi, A.J. and Brendel, K. (1987) A dynamic liver culture system: A tool for studying chemical biotransformation and toxicity. *Arch. Toxicol.*, suppl. **11**, 20-33.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2001) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRI International (2003) Chemical Economics Handbook.
- U.S. EPA (1978). In-Depth Studies on Health and Environmental Impacts of Selected Water Pollutants. Contract No. 68-01-4646, U.S. EPA, Duluth, MN: 9 p (Peirano, 1985 から引用)
- U.S. EPA (2002) Integrated Risk Information System (IRIS), National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S.NIST, National Institute of Standards and Technology (2002), NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) 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) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichlorobenzene (*o*-dichlorobenzene) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies), Technical Report Series No.255, PB86-144888, NTIS.
- U.S.NTP, National Toxicology Program (2000) 9th Report on Carcinogens, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services.
- Valentovic, M.A., Ball, J.G., Anestis, D. and Madan, E. (1993) Modification of P450 activity and its effect on 1,2-dichlorobenzene toxicity in Fischer 344 rats., *Toxicology.*, **79**, 169-180.
- Vazquez, E.R., Macias, P.C., Tirado, J.G.O., Solana, C.G., Casanova, A. and Moncada, J.F.P. (1996) Chloracne in The 1990s. *International Journal of Dermatology*, **35**, 643-645.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of environmental data on organic chemicals, 4th Ed., Van Nostrand Reinhold Co.
- Vogel, E.W. and Nivard, M.J.M (1993) Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis*, **8**, 57-81.
- Waters, M.D., Sandhu, S. S., Simmon, V.F., Mortelmans, K.E., Mitchell, A.D., Jorgenson, T.A, Jones, D.C.L., Valencia, R. and Garrett, N.E. (1982) Study of pesticide genotoxicity. *Basic Life Sciences*, **21**, 275-320.
- Yoshioka, T., Nagase, H., Ose, Y. and Sato, T. (1986) Evaluation of the test method "Activated Sludge, Respiration Inhibition Test" proposed by the OECD. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **12**, 206-212.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total. Env.*, **43**, 149-157.

- Zapata-Gayon, C., Zapata-Gayon, N. and gonzalez-Angulo, A. (1982) Clastogenic chromosomal aberrations in 26 individuals accidentally exposed to ortho-dichlorobenzene vapors in the National Medical Center in Mexico city. *Arch. Environ. Health*, **37**, 231-235.
- Zenser, L.-P., Lang, A. and Knecht, U. (1997) N-Acetyl-S-(dichlorophenyl)cysteines as suitable biomarkers for the monitoring of occupational exposure to 1,2-dichlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **69**, 252-254.
- Zissu, D. (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J. Appl. Toxicol.*, **15**, 207-213.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省 (2002) 平成 13 年度版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1996) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業,
o-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: EAI95001, 1996 年 6 月 28 日)
o-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: EDI95001, 1996 年 6 月 28 日)
o-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: EDR95001, 1996 年 6 月 28 日)
o-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: EFA95001, 1996 年 6 月 28 日)
o-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: EFP95001, 1996 年 6 月 28 日).
- 経済産業省, 環境省 (2001) 平成 12 年度 PRTR パイロット事業報告書.
- 経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (官報, 平成 14 年 3 月 29 日).
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/index.html から引用)
- 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.
- 経済産業省, 環境省 (2003c) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.
- 経済産業省, 環境省 (2004) 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に基づき国が算出する平成 14 年度届出外排出量の推計方法に関する考え方について (案)
- 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.
- 通商産業省 (1975) 通商産業省公報 (1975 年 8 月 27 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)
- 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧, 増補版, 医歯薬出版, 東京.
- 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 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.

CERI 有害性評価書 *o*-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。