

有害性総合評価表

物質名：パラ-ジクロロベンゼン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> ¹⁾³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 5070 mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 500 mg/kg 体重 (1000-4000mg/kg または 2512-3863mg/kg との報告有り) <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 2950 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 2830 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> ・ラットへの経口投与では、流涎、歩行異常及び円背位、吸入曝露では、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見られた ¹⁴⁾。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：パラ-ジクロロベンゼンのウサギを用いた OECD テストガイドラインに従って実施した試験の結果、皮膚刺激性試験 (500mg, 4 時間曝露) では紅斑がみられ、軽度の皮膚刺激性を示した ¹⁴⁾²⁵⁾。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：ウサギによる刺激性試験で軽度の眼及び皮膚刺激が見られる。ウサギにパラ-ジクロロベンゼンを 500mg 投与して 4 時間目に紅斑が見られ、7 日後に (1/3 例) は回復、浮腫は見られなかった。ウサギにパラ-ジクロロベンゼンを 500mg 投与して 24 時間目に結膜の発赤及び浮腫が見られ (1/3 例)、72 時間後には回復、虹彩及び角膜には影響は認められなかった ¹⁴⁾²⁵⁾。
ウ 感作性	皮膚感作性：あり 根拠：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が報告されている。モルモットに 0.1% 溶液で軽度の刺激性 (皮内感作) が認められた。惹起については、25% 溶液で評点 1 が 9/24 匹、評点 2 が 4/24 匹、評点 3 が 1/24 匹がみられ、感作性を有すると判定された。 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性 (生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	NOAEL = 10mg/kg/日 根拠：雌雄のビーグル犬 (各 5 匹/群) にパラ-ジクロロベンゼン 0、10、50、150 (死亡が見られた 6 週目に 75 に変更) mg/kg を 5 日/週、1 年間強制経口投与した試験で、雌雄 50mg/kg/日以上に、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、150mg/kg/日

	(45mg/kg/日) 群では雄 2 匹、雌 1 匹が試験開始後 4 週以内に死亡した。死亡の 3 匹では口腔粘膜の蒼白、血様便がみられた。肝毒性を指標に NOAEL を 10mg/kg/日としている。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 6 mg/m³ (1.02 ppm) 計算式：10mg/kg/日×60kg/10m³ ×1/10= 6mg/m³ ヒトでも報告があるが濃度に関する情報がなく評価レベルを求められない
オ 生殖・発生毒性	NOAEL=211 ppm 根拠：雌雄の SD ラットにパラ-ジクロロベンゼン 0、66、211、583 ppm (0, 403, 1289, 3562 mg/m³), 7 日/週 (6 時間/日) を吸入ばく露した 2 世代生殖毒性試験で F₁ 世代では 583 ppm 群で産児数の減少がみられているが、いずれも母動物に毒性が見られる用量の所見である。CERI 有害性評価書は F₀ 世代に毒性が見られる濃度で F₁ 世代に生存率の低下、産児数の減少がみられることから NOAEL を、211 ppm とした^{6), 11)}。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 22 ppm (132 mg/m³) 計算式：211 ppm×6/8×7/5×1/10= 22 ppm NOAEL = 30 mg/kg/日 根拠：雌雄の SD ラットにパラ-ジクロロベンゼン 0、30、90、270mg/kg/日、7 日/週を経口投与した 2 世代生殖毒性試験(OECD TG416)で、F₀ 世代では 270mg/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・相対重量の減少がみられ、F₁ 世代では 90mg/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。90mg/kg/日群の親動物に毒性はみられていないことから、NOAEL を 30mg/kg/日とした。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 25 mg/m³(4.3 ppm) 計算式：30mg/kg/日×60kg/10m³×7/5×1/10 = 25.2mg/m³
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	遺伝毒性：判断できない 根拠： <i>In vitro</i> 試験のうち染色体異常試験、DNA 修復試験、不定期 DNA 合成試験でいずれも陰性と報告されている。また、小核試験、復帰突然変異試験、前進突然変異試験では陰性と陽性の報告がある。DNA 合成試験と姉妹染色分体交換試験で陽性の報告があった。<i>In vivo</i> 試験のうち伴性劣性致死試験、染色体異常試験、優性致死試験、不定期 DNA 合成試験でいずれも陰性であった。小核試験では大部分が陰性であった。DNA 損傷試験、DNA 合成試験、複製 DNA 合成試験で陽性の報告があった。以上のように、変異原性の有無は判断できない。
キ 発がん性	発がん性の有無：人に対する発がん性が疑われる 根拠： IARC 2B⁶⁾

	閾値の有無：判断できない 根拠：カ 遺伝毒性（変異原性を含む）の評価結果を根拠とする。 <u>仮に閾値がない場合（参考）</u> 根拠：California EPA（OEHHA）、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values は 1,4-ジクロロベンゼンについて以下を推定している。 Unit Risk = 1.10×10^{-5} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ これに基いて算出した。 生涯過剰発がんリスク「10^{-4}」に対応する気中濃度 = $9.1 \times 10^{-3}\text{mg}/\text{m}^3$ この値を基に労働補正（呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75）を行う。 労働補正後の生涯過剰発がんリスク「10^{-4}」に対応する気中濃度 = $4.6 \times 10^{-2}\text{mg}/\text{m}^3$ 計算式：$9.1 \times 10^{-3} / (10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 4.6 \times 10^{-2}\text{mg}/\text{m}^3$ <u>仮に閾値がある場合（参考）</u> NOAEL = 75 ppm 根拠：雌雄の BDF1 マウスを 0、20、75 及び 300 ppm に 6 時間/日×5 日/週×104 週間ばく露した実験では、雄で肝細胞癌、肝芽腫及び組織球性肉腫、雌で肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫の発生が 300 ppm 群で増加した。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、がんの重大性(10)、 評価レベル = 0.56 ppm（5.6 mg/m³） 計算式：$75\text{ ppm} \times 6/8 \times 1/100 = 0.562\text{ ppm}$ NOAEL = 150 mg/kg 体重/日 根拠：NTP の雄ラットの週 5 日 103 週間強制経口投与による発がん性実験の結果より、150mg/kg 体重/日では腫瘍の有意な発生増加が認められないため、この値を NOAEL とする。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、がんの重大性(10)、 評価レベル = 9.0 mg/m³ 計算式：$150\text{ mg/kg bw day} \times 60\text{kg}/10\text{ m}^3 \times 1/100 = 9.0\text{ mg}/\text{m}^3$
コ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 10 ppm 根拠：ヒトの眼の刺激を起こさない為に 17ppm より低くすることを推奨し、及びラットで腎毒性が 25ppm で認められていることを根拠としている。 日本産業衛生学会 TWA : 10 ppm（p-ジクロロベンゼン） <u>勧告根拠</u> ¹²⁾： (1) ヒトの事例報告では高濃度曝露によって中枢神経障害、アレルギー性紫斑病、造血器障害、粘膜刺激症状等が報告され、15-30ppm でかすかな臭い、30-60ppm で臭いがつよくなることが報告されている。

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

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

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

(5) 以上のデータから、1)人の嗅覚閾値は15-30ppm 以下であり、2)ラットの一般毒性の最大無作用量(NOEL)は75-100ppm であり、3)マウスにがんの発生率が増加しない最大濃度は75ppm であると考えられる。動物実験の結果を人に外挿する場合の不確定係数(UF)を10とすると、7.5-10ppm となる。

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

DFG MAK ¹³⁾ : Skin