

有害性評価書

物質名：パラ-ジクロロベンゼン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：パラ-ジクロロベンゼン

別名：1,4-ジクロロベンゼン、PDCB、p-ジクロロベンゼン

化学式：C₆H₄Cl₂

分子量：147.00

CAS 番号：106-46-7

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 441 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状^{1),2),3)}

| | |
|----------------------------|---|
| 外観：特徴的な臭気のある、無色～白色の結晶 | 引火点 (C.C.) : 66 °C |
| 密度 : 1.2 g/cm ³ | 爆発限界 (空気中) : 6.2 ~ 16 vol%、 |
| 沸点 : 174°C ¹⁾ | 溶解性 (水) : 80 mg/L (25°C) ¹⁾ |
| 蒸気圧 : 170 Pa (20°C) | オクタノール/水分配係数(log Pow) : 3.37 |
| 蒸気密度 (空気=1) : 5.08 | 換算係数 : 1ppm = 6.01 mg/m ³ (25°C) |
| 融点 : 53°C ¹⁾ | 1mg/m ³ = 0.17 ppm (25°C) |

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：66°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：燃焼すると、塩化水素などの有毒で腐食性のフェームを生成する。強力な酸化剤と反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{4),5)}

生産量：32,500 トン/2001年¹⁶⁾ (排出・移動量：268 トン/2006年度)⁴⁾

輸入量：7,500 トン/2001年⁶⁾

用途：染料中間体、殺虫剤/有機合成/調剤/防臭剤/農薬原料

製造業者：クレハ、日本軽金属

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するパラ-ジクロロベンゼンの急性毒性試験結果を以下にまとめる 1), 6), 7), 8), 9)。

| | マウス | ラット | ウサギ |
|----------|------------|---|------------|
| 吸入、LC50 | データなし | 5070 mg/m ³ /4H | データなし |
| 経口、LD50 | 2950 mg/kg | 500 mg/kg 1000-4000 mg/kg 2512-3863 mg/kg | 2830 mg/kg |
| 経皮、LD50 | 5145 mg/kg | 2000 mg/kg 6000 mg/kg 以上 | >2 gm/kg |
| 腹腔内 LD50 | 2 mg/kg | 2562 mg/kg | データなし |

モルモットのLD50は、経口で3863 mg/kg(雄)、3790 mg/kg(雌)、経皮で>6000 mg/kg、吸入でのLC50は>6.00 mg/Lであった¹⁰⁾。

健康影響

- ・ラットへの経口投与では、流涎、歩行異常及び円背位、吸入ばく露では、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⁶⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・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。OECD TG404 に従って、ウサギにパラ-ジクロロベンゼンを500mg 皮膚塗布してから4時間目に紅斑が見られ、7日後に(1/3例)は回復し、浮腫は見られなかった。OECD TG405 に従って、ウサギにパラ-ジクロロベンゼンを500mg 眼に投与して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^{5), 6)}。

ウ 感作性

- ・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^{5), 6)}。

エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

- ・パラ-ジクロロベンゼンの吸入ばく露では、マウス、ラットに2年間ばく露した試験報告があり、経口投与と同様の影響が認められた。雌雄BDF₁マウスにパラ-ジクロロベンゼン0、20、75、300 ppm(0、122、458、1833 mg/m³)を6時間/日、5日/週、104週吸入ばく露した試験で300 ppm群の雄に肝細胞肥大、雌雄にALT、AST、ALPの上昇肝臓及び腎臓の重量増加、雌に肝臓の局所性壊死がみられた。肝毒性を指標にNOAELを75 ppm

としている。雌雄F344ラットにパラ-ジクロロベンゼン0、20、75、300（0、122、458、1833 mg/m³）を6時間/日、5日/週、104週間吸入ばく露した試験で、300 ppm群の雌雄に肝臓の重量増加、嗅上皮の好酸性化、雄に腎臓の重量増加、腎乳頭部の鉍質沈着、雌に鼻腺の呼吸上皮化生、鼻腔の呼吸上皮の好酸性化が見られた。CERI有害性評価書⁶⁾は腎臓への影響を指標として、NOAELを75 ppmとした。吸入ばく露での最小のNOAELは、パラ-ジクロロベンゼンを104週間ばく露した試験でのBDF₁マウスにおける肝毒性及びF344ラットにおける腎毒性を指標とした75 ppm（CERI有害性評価書換算458 mg/m³）（雌雄）としている^{6), 11), 17)}。

- ・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、肝細胞の肥大が見られた。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、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見られる用量の所見である。CERI有害性評価書⁶⁾はF₀雄における硝子滴沈着を指標にLOAELを、66 ppmとした^{6), 11)}。

経口投与

以下にNTPで行った実験結果を示す。雌雄のB₆C₃F₁マウス各群10匹でパラ-ジクロロベンゼンを600、900、1000、1500、1800 mg/kg/日、5日/週で13週間強制経口投与した。600mg/kg/日以上雌雄で体重の増加抑制、肝細胞の変性、雄で白血球数の減少、900 mg/kg/日以上雌雄でコレステロールの減少、肝臓の重量増加、1000 mg/kg/日以上雌雄で白血球数の減少、1500mg/kg/日の雄でトリグリセライドの減少、1500 mg/kg/日以上雌雄で脾臓及び骨髄の低形成、胸腺及び脾臓のリンパ球の枯渇、胸腺のリンパ球の壊死がみられた。CERI有害性評価書⁶⁾はLOAELを600mg/kg/日（雌雄）としている^{5), 6), 7), 10), 12), 13)}。第2試験として、雌雄のB₆C₃F₁マウス各群10匹でパラ-ジクロロベンゼンを84.4、168.8、337.5、675、900 mg/kg/日、5日/週で13週間強制経口投与した。675 mg/kg/日以上雌雄で肝細胞の肥大が認められた。CERI有害性評価書⁶⁾はNOAELを337.5mg/kg/日（雌雄）としている^{5), 6), 7), 10), 12), 13)}。雌雄のB₆C₃F₁マウス各群50匹でパラ-ジクロロベンゼンを300、600mg/kg/日、5日/週で2年間強制経口投与した実験では、300 mg/kg/日以上で、雌雄に肝細胞肥大、変性及び壊死、腎症が、雌に尿細管細胞の再生が認められた。CERI有害性評価書⁶⁾はLOAELを300mg/kg/日（雌雄）としている^{5), 6), 7), 10), 12), 13)}。

雌雄のF344ラット各群10匹でパラ-ジクロロベンゼンを300、600、900、1200、1500 mg/kg/日、5日/週で13週間強制経口投与した。300 mg/kg/日以上雄で体重増加の抑制、ヘマトクリット値の減少、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、硝子滴形成が、600 mg/kg/日以上雄でコレステロールの減少、1200 mg/kg/日以上雌雄で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、雌の体重増加抑制が見られた。CERI有害性評価書⁶⁾はLOAELを300 mg/kg/日、NOAELを600 mg/kg/日（雌）としている^{5), 6), 7), 10)}。

12), 13)。第 2 試験として、雌雄の F344 ラット各群 10 匹でパラ-ジクロロベンゼンを 37.3、75、150、300、600 mg/kg/日 5 日/週で 13 週間強制経口投与した。600 mg/kg/日の雄で腎臓皮質の変性が見られた。CERI 有害性評価書⁶⁾は NOAEL を雄で 300 mg/kg/日、雌で 600 mg/kg/日以上としている。雌雄の F344 ラット各群 50 匹でパラ-ジクロロベンゼンを 150、300 mg/kg/日 (雄) 及び 300、600 mg/kg/日 (雌)、5 日/週で 2 年間強制経口投与した実験では、150 mg/kg/日以上雄で腎症、腎盂の上皮過形成、腎臓髄質の鉍質沈着、尿細管上皮の過形成が、300 mg/kg/日以上雌で腎症の増加が、600 mg/kg/日の雌で肝細胞の増大肝臓の腫大が見られた。CERI 有害性評価書⁶⁾は LOAEL を雄で 150 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日としている^{5), 6), 7), 10), 12), 13)}。

また、ビーグル犬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、齧歯類と同様に肝臓及び腎臓への影響が認められた。雌雄 (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 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 CERI 有害性評価書⁶⁾は LOAEL を 50 mg/kg/日、NOAEL を 10 mg/kg/日としている^{5), 6), 7), 12), 13)}。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・生殖毒性 (2 世代生殖毒性試験) : 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⁶⁾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)}。
- ・発生毒性 : 雌の NZW ウサギにパラ-ジクロロベンゼン 0、100、300、800 ppm (0、611、1833、4888 mg/m³) を 6 時間/日、妊娠 6~18 日まで吸入曝露し、帝王切開した試験において、800 ppm 群で母動物の毒性影響 (体重の増加抑制) によると考えられる胎児奇形 (鎖骨下動脈起始異常) がみられた⁶⁾。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ない^{6), 11)}。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・生殖毒性 (2 世代生殖毒性試験) : 雌雄の SD ラットにパラ-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 TG416) 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・相対重量の減少がみられ、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。CERI 有害性評価書⁶⁾は

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30 mg/kg/日とした^{6), 7)}。

- ・発生毒性：雌のSDラットにパラ-ジクロロベンゼン0、250、500、750、1000 mg/kg/日で、妊娠6～15日まで経口投与し、帝王切開した試験において、母動物毒性(体重の増加抑制)がみられる用量(500 mg/kg)で胎児の骨格異常(過剰肋骨)、胎児体重の減少がみられた^{6), 7), 14)}。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・*In vitro*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。*In vivo*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。

| | 試験方法 | 使用細胞種・動物種 | 結果 |
|-----------------|--------------------|--|----|
| <i>In vitro</i> | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 (±S9) ^{6, 14)} | - |
| | | ネズミチフス菌 TA1535 (+S9) ⁶⁾ | + |
| | | ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 (±S9)ガスばく露法 ^{6, 14)} | - |
| | | ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 (±S9) ⁸⁾ | - |
| | | 大腸菌 ^{6, 14)} | - |
| | 前進突然変異試験 | 麹カビ (<i>Aspergillus nidulans</i>) ⁶⁾ | + |
| | | チャイニーズハムスター卵巣細胞 ^{6, 14)} (CHO)/HPRT、(±S9)、4時間処理 (1回目の試験)、HPRT遺伝子座突然変異試験 | - |
| | | 4時間処理 (2回目の試験)、HPRT遺伝子座突然変異試験 (+S9) | + |
| | | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)、V79細胞/HGPRT (±S9) ^{8, 14)} | - |
| | | マウスリンパ腫L5178Y株、TFT耐性突然変異試験 (マウスリンフォーマ試験) ^{8, 14)} (1回目の実験; +S9mix) | - |
| | (2、3回目の実験; +S9mix) | + | |
| | 染色体異常試験 | ヒトリンパ球、(±S9)、4時間処理 ^{6, 14)} | - |

| | | | |
|--|--------------------|--|---|
| | | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) ガスばく露法 (±S9) ¹⁵⁾ | - |
| | | チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、(±S9) ^{6, 8)} | - |
| 小核試験 | | ラット初代培養肝細胞、82-470 μg/ml、-S9mix、48時間処理 ⁶⁾ | + |
| | | ヒト肝細胞、(-S9)48時間処理 ⁶⁾ | - |
| DNA修復試験 | | TA1535、(±S9) 25時間処理、(umu試験) ⁶⁾ | - |
| | | 枯草菌(Rec assay) ¹⁴⁾ | - |
| DNA結合試験 | | ウシ胸腺DNA、(+S9) ⁶⁾ | + |
| 不定期DNA合成試験 | | ヒトHeLa細胞、(±S9) 24時間処理 ^{6, 14)} | - |
| | | ヒトリンパ球、4時間処理 ^{6, 14)} | - |
| 形質転換試験 | | BALB/c3T3細胞、 ⁶⁾ | - |
| 姉妹染色分体交換(SCE)試験 | | ヒトリンパ球、(+S9) ⁶⁾ | + |
| | | ヒトリンパ球、(-S9) ⁶⁾ | - |
| | | チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、(S9) ^{6, 18)} | - |
| <i>In vivo</i> | 伴性劣性致死試験 | ショウジョウバエ (雄) 、吸入ばく露 ⁶⁾ | - |
| | 染色体異常試験 | ラット (雄) 骨髄、吸入ばく露 ⁶⁾ | - |
| | | ラット (雄) 、75、500 ppm、5時間/日、5日/週、1週間 及び 3か月間 ⁶⁾ | - |
| | 優性致死試験 | ICRマウス (雄) 、吸入ばく露、6時間/日、5日間 ^{6, 14)} | - |
| | 小核試験 | NMRIマウス骨髄、経口、単回投与 ^{6, 14)} | - |
| | | ICRマウス骨髄、経口投与、2回 ⁶⁾ | - |
| | | ICRマウス骨髄、腹腔、2回投与 ⁶⁾ | - |
| | | NMRIマウス骨髄、355、710mg/kg/日、腹腔、2回投与 ⁶⁾ | - |
| | | NMRIマウス骨髄、355、710、1065、1420mg/kg/日、腹腔、2回投与 (用量依存性有り、再現性なし) ⁶⁾ | + |
| | DNA損傷試験 (コメットアッセイ) | B6C3F1マウス末梢血、600、900、1000、1500、1800mg/kg/日、経口、13週反復投与 ^{6, 8)} | - |
| ICRマウス (肝、肺、脾、腎、骨髄) 、2000mg/kg 腹腔、単回投与 ⁶⁾ (3時間後 ; 肝、脾) (24h後) | | + - | |

| | | |
|-----------|--|--|
| DNA結合試験 | BALB/cマウス、Wisterラット、 ⁶⁾ [¹⁴ C]-p-DCB、 腹腔、単回投与 ⁶⁾ (22時間後) | + |
| | (72時間後) | - |
| | 不定期DNA合成試験 | B6C3F1マウス肝、経口 F344ラット腎、経口 ^{6, 14)} |
| 複製DNA合成試験 | B6C3F1マウス肝、300-1000mg/kg、経口 ⁶⁾ | + |
| | B6C3F1マウス肝、600 mg/kg、経口、2日間反 復投与 ⁶⁾ | + |
| | F344ラット、300 mg/kg、経口、2日間反復投 与 ⁶⁾ | + |

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない.

キ 発がん性

吸入ばく露

- 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（対照群、20 ppm, 75 ppm, 300 ppm群の順に(以下同じ)12/49, 17/49, 16/50, 38/49)、肝芽腫 (0/49, 2/49, 0/50, 8/50)及び組織球性肉腫 (0/49, 3/49, 1/50, 6/49)、雌で肝細胞腺腫 (2/50, 10/50, 6/49, 20/50)、肝細胞癌 (2/50, 4/50, 2/49, 41/50)及び肝芽腫 (0/50, 0/50, 0/49, 6/50)の発生が300 ppm群で増加した。同じ条件で実施されたF344ラットでの実験では発がん性はみられていない^{6), 16), 17)}。
- Alderley Parkマウスに0、75、500 ppm (0、45、3000 mg/m³)の投与量で57週間、または、Alderley Park Wistarラットに0、75、500 ppm (0、45、3000 mg/m³)の投与量で(5時間/日で5日/週)76週間ばく露したが両性とも発がん性は認められなかった¹⁸⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等^{6), 7), 8)}

- NTPでは、パラ-ジクロロベンゼンを雌雄各群50匹のF344ラット(雄 0, 150, 300 mg/kg day、雌 0, 300, 600 mg/kg day)とB6C3F1マウス(0, 300, 600 mg/kg day)に週5日103週間強制経口投与した。雄ラットで腎症、鉍質沈着、腎尿細管の過形成が起きた。雄ラットの尿細管腺癌(0, 150, 300 mg/kgの投与量でそれぞれ1/50, 3/50, 7/50)と単核細胞白血病(5/50, 7/50, 11/50)が用量相関的に増加した。さらに中皮腫(1/50, 0/50, 4/50)も増加傾向を示した。マウスについては雌雄ともに、肝細胞腫と肝細胞癌が増加した(0, 300, 600 mg/kgの投与量でそれぞれ雄17/50, 22/49, 40/50、雌15/50, 10/48, 36/50)。雄マウスの600 mg/kg群では、4例の肝芽腫がみられた。雌マウスの600 mg/kg群で濾胞性甲状腺腫の増加が認められた。NTPでは、パラ-ジクロロベンゼンは雄ラットに明らかな発癌性を示すが、雌ラットには示さなかった。また、雌雄のマウスで肝細胞腫と肝細胞癌が増加することが発癌性の明らかな証拠であると結論した。また雄マウスに僅かに副腎褐色細胞腫が増加するが、NTPのヒストリカルコントロール内であったとしている^{5), 8), 18), 19), 20)}。

・ NTP のラット経口投与による発がん実験の結果を、US EPA は初期死亡率を考慮して調整し、最も低い用量は 107mg/kg day (雄の 150 mg/kg day 群)であり、この値を LOAEL と仮定する。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

・ 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、黄疸がみられた。中枢神経系に影響を与えることがある^{1), 6), 7)}。

イ 刺激性及び腐食性

・ 眼、皮膚及び呼吸器への刺激が見られている⁶⁾。

ウ 感作性

・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

・ 長期のばく露例では、貧血、肝臓障害、中枢神経障害が見られている⁶⁾。3-4カ月間殺虫剤としてパラ-ジクロロベンゼンを家の中で使用していた60歳の男性が、頭痛、下痢、言語障害、体重減少、黄疸を呈し死亡した。解剖の結果肝臓の萎縮がみられ、組織学的に肝細胞壊死を呈していた。さらに、この男性の妻も1年以内に死亡した例がある。これ以前の彼らの病歴、飲酒癖については不明である。この他、慢性影響として、12-15年間にわたってパラ-ジクロロベンゼンにばく露された女性の肺に肉芽腫症が、さらに男女の肝臓に萎縮と肝硬変がそれぞれ報告されている。この他、パラ-ジクロロベンゼンに約3週間接触した男性の皮膚に赤色班、紫斑、四肢の腫脹と皮膚炎がみられている。また、パラ-ジクロロベンゼン取り扱い作業者の調査において、85 ppm以上の気中濃度で眼、鼻への刺激が報告されている。この他、パラ-ジクロロベンゼンのばく露により運動失調、言語障害、指の震え、筋反射の増強などの神経症状の報告が複数みられている^{11), 12)}。

オ 生殖・発生毒性

・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

・ 慢性リンパ球性白血病の1つの症例では、80%のオルト-、2%のメタ-と15%のパラ-ジクロロベンゼンの混合物へのばく露であり、白血病とパラ-ジクロロベンゼンばく露との関係は、複数の化学ばく露ということで明確になっていない^{8), 19)}。

明確な因果関係は不明とされているが、パラ-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見られている⁶⁾。

発がんの定量的リスク評価

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。(7/24/09 確認)²¹⁾

$$\text{Unit Risk} = 1.10 \times 10^{-5} \text{ per } \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{Slope Factor} = 4.00 \times 10^{-2} (\text{mg}/\text{kg}\text{-day})^{-1}$$

推定根拠 (要約) :

発がん性の有無：人に対する発がん性が疑われる

根拠：IARC 2B²²⁾

閾値の有無：判断できない。

根拠：遺伝毒性 (変異原性) 試験の結果において、陽性と陰性の結果が見られたことから¹⁹⁾。

発がん性分類

IARC : 2B (para-Dichlorobenzene)²²⁾

産衛学会 : 2B (p-ジクロロベンゼン)²³⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 3 (1,4-ジクロロベンゼン)²⁴⁾

NTP 11th:RAC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen、1,4-ジクロロベンゼン)²⁵⁾

ACGIH : A3 (p-Dichlorobenzene)²⁶⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV²⁶⁾

TWA : 10 ppm (p-Dichlorobenzene 1990)

勧告根拠 (要約)²⁷⁾ :

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 許容濃度

TWA : 10 ppm (p-ジクロロベンゼン 1999)²³⁾

勧告根拠¹⁶⁾ (要約) :

- (1) ヒトの事例報告では高濃度ばく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) ラットの吸入ばく露実験では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)を吸入ばく露した実験でマウスの300ppm ばく露群

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p-DCBを腹腔内投与した実験で、マウスのDNA とp-DCB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p-DCB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、弱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(NOAEL)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 : Skin (1,4-Dichlorobenzene) ²⁸⁾

引用文献

- 1) IPCS:国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 : 1,4-ジクロロベンゼン ICSC 番号 0037 (2003 更新)
- 2) IUCLID_106-46-7 (2000)
- 3) NIOSH_PocketGuide_106-46-7
- 4) 化学工業日報社:15509 の化学商品 (2009)
- 5) 詳細リスク評価書 7 巻、p-ジクロロベンゼン、丸善株式会社、(2006)
- 6) 化学物質評価研究機構: CERI 有害性評価書 (p-ジクロロベンゼン、2006)
(http://www.cerij.or.jp/db/sheet/yugai/106_46_7.pdf)
- 7) 環境省 : 化学物質環境リスク評価 第 1 巻 (p-ジクロロベンゼン、2002)
(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/16.pdf>)
- 8) National Toxicology Program, TR-319. Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). (1987)
- 9) NIOSH: RTECS (CD 版(2009))
- 10) EPA : Reregistration eligibility decision for para-dichlorobenzene (2008)
- 11) IRIS(106-46-7)
- 12) CERI ハザード評価シート_106-46-7
- 13) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria: 128,

- Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene (1991)
- 14) DFG: Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Vol.20. p33-91. (2002)
 - 15) (社)日本化学物質安全・情報センター：変異原性試験データ集補遺3版 (2005)
 - 16) 産業衛生学会：許容濃度提案理由書 (p-ジクロロベンゼン、1998)
 - 17) S. Aiso, T. Takeuchi, H. Arito, K. Nagano, S. Yamamoto and T. Matsushima. Carcinogenicity and Chronic Toxicity in Mice and Rats Exposed by Inhalation to para-Dichlorobenzene for Two Years. J. Vet. Med, Sci. 67; 1019-1029 (2005)
 - 18) IARC: IARC Monograph Vol.73. (1999)
 - 19) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program EA G/Ls Part II Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors(2002 P243(1,4-Dichlorobenzene))
 - 20) DFG :Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Vol.4 p141-171. (1992)
 - 21) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf) (http://www.oehha.org/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf)
 - 22) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
 - 23) (社)日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
 - 24) (社)日本化学物質安全・情報センター：EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
 - 25) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
 - 26) ACGIH : TLVs and BELs Booklet (2009)
 - 27) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for p-Dichlorobenzene). (2001)
 - 28) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2008)