

# 詳細リスク評価書（案）

No. 56（詳細）

## パラージクロロベンゼン (*p*-Dichlorobenzene)

### 目 次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	
別添 2 有害性評価書	
別添 3 ばく露作業報告集計表	
別添 4 測定分析法	

2012 年 月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

## 1 物理的性状等

### (1) 化学物質の基本情報

名 称：パラ-ジクロロベンゼン (*p*-Dichlorobenzene)

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：C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>

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

労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針 対象物質

### (2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある無色～白色の結晶	引火点(C.C.)：66℃
密 度：1.2 g/cm <sup>3</sup>	爆発限界(空气中) 6.2～16 vol%
沸 点：174℃	溶解性(水)：80 mg/L (25℃)
蒸気圧：170 Pa (20℃)	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：
融 点：53℃	1ppm=6.01 mg/m <sup>3</sup> @25℃
	1mg/m <sup>3</sup> =0.17 ppm@25℃

### (3) 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：36,000 トン(生産能力)

排出・移動量：158 トン(2009年度)

用 途：染料中間体、殺虫剤、有機合成、調剤、防臭剤、農薬

製造業者：クレハ

## 2 有害性評価の結果(別添1及び別添2参照)

### (1) 重視すべき物質性状とばく露ルート(吸入、経口、経皮)

パラジクロロベンゼンは常温で固体であるが、昇華性を有することから、粒子及び蒸気の両方の状態での吸入ばく露が問題となる。

### (2) 重視すべき有害性

① 発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる

IARCでは、パラジクロロベンゼンの発がん性をグループ2Bと分類した。

○閾値の有無の判断：判断できない

根拠：*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。このため、変異原性の有無は判断できない。

② 発がん性以外の有害性

○ 急性毒性：

吸入毒性：吸入毒性：LC<sub>50</sub>= 5070 mg/kg (4h) > (ラット)

経口毒性：LD<sub>50</sub>= 2950 mg/kg (マウス)

LD<sub>50</sub>= 500 mg/kg (ラット)

LD<sub>50</sub>= 2830 mg/kg (ウサギ)

経皮毒性：LD<sub>50</sub>= 5145 mg/kg (マウス)

○ 皮膚腐食性／刺激性：あり

○ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

○ 皮膚感作性：あり

○ 生殖・発生毒性：

吸入 (ラット、二世世代生殖毒性試験)：NOAEL=211 ppm

○ 特定標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)：

吸入 (マウス及びラット)：NOAEL=75 ppm

雌雄に ALT、AST、ALP の上昇、肝臓及び腎臓の重量増加、雄に肝細胞肥大、雌に肝臓の局所性壊死 (マウス)

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等 (ラット)

経口 (イヌ)：NOAEL=10 mg/kg/日

血液の ALT、AST、 $\gamma$ -GTP 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等

(3) 許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA : 10 ppm

○日本産業衛生学会 TWA : 10 ppm

(4) 評価値

初期リスク評価において採用した有害性の評価値について、見直しを要する新たな情報は得られていない。

二次評価値については、初期リスク評価において、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) 及び日本産業衛生学会が提言している勧告ばく露限界値 (TLV-TWA) **又は**

許容濃度を採用したが、新たな許容濃度の設定等もなされていないことから、詳細リスク評価においてもこれを採用することとする。

- 一次評価値：評価値なし  
発がん性の閾値の有無が判断できないため、一次評価値なし。
- 二次評価値：10 ppm

### 3 ばく露評価の結果

#### (1) 主なばく露作業

平成 21 年におけるパラジクロロベンゼンの有害物ばく露作業報告は、合計 17 事業場から、33 作業についてなされ、作業従事労働者数の合計は 601 人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は約 6 万トン（延べ）であった。

主な用途は「他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用」であり、主な作業は「サンプリング、分析、試験又は研究の作業」、「充填又は袋詰め作業」であった。

33 作業のうち、作業時間が 20 時間／月以下の作業が 76%、局所排気装置の設置がなされている作業が 42%、防毒マスクの着用がなされている作業が 36%であった。（別添 3 参照）

ばく露実態調査対象事業場については、有害物ばく露作業報告のあったパラジクロロベンゼンを製造し、又は取り扱っている事業場のうち、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）を用いて、ばく露レベルが高いと推定される事業場を選定した。

また、23 年度においては 22 年度の調査結果を勘案し、ばく露の可能性の高い同種作業を行う、規模の異なる事業場についてばく露実態調査を追加実施した。

調査により把握したばく露作業は次のとおりである。対象事業場においては、パラジクロロベンゼンを原料とした他の製剤等の製造を行っており、主な作業内容は「原料投入、製品の成型、包装等」であった。

#### 図 パラジクロロベンゼンの製造取扱い作業の概要

- パラジクロロベンゼンを用いた他製品製造



## (2) ばく露実態調査結果の概要

平成 22 年度のばく露実態調査においては、パラジクロロベンゼンを製造し、又は取り扱う 3 事業場の対象作業に従事する 20 人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、8 単位作業場について作業環境測定基準に基づく A 測定を行い、また、4 地点についてスポット測定を実施した。

また、平成 23 年度においては、関係業界・事業場の協力のもと、ばく露が予想される 2 事業場を調査対象に追加し、対象物質の製造・取扱い作業（又は近傍での作業）に従事する 13 人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、2 単位作業場において作業環境測定基準に基づく A 測定を行い、14 地点においてスポット測定を実施した。

個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、8 時間加重平均濃度（8 時間 TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。その概要を以下に示す。

### ① 測定分析法（詳細については別添 4 を参照）

- ・ 個人ばく露測定：パッシブサンプラーにより捕集  
※個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。
- ・ 作業環境測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- ・ スポット測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- ・ 分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法

### ② 測定結果

2 年間のばく露実態調査における 5 事業場の 33 人の個人ばく露測定の結果、8 時間 TWA の最大値及び対数変換データを用い信頼率 90% で区間推定した上側限界値（上側 5%）は次のようになった。

#### ○最大値の推定

- ・ 測定データの最大値：19.0 ppm
- ・ 全データの区間推定上側限界値：対数正規分布でないため算出せず

### (3) ばく露の高い作業の詳細

ばく露実態調査の結果、パラジクロロベンゼンを取り扱う初期ばく露調査の1事業場において、労働者3名が2次評価値を上回り、最大19.0 ppmのばく露が確認された。この労働者3名の作業は、対象物質を含有する防虫剤を製造する目的で、パラジクロロベンゼンをホッパーに投入してその他の物質と混合し、打錠成型した後、包装する作業であった。この作業場のうち包装作業場所において行ったA測定の測定結果での幾何平均値は、19.7 ppm、最大値は32.5 ppmとなった。当該作業場においては、原料混合機から打錠成型、包装に至る工程がほとんど開放状態で行われており、局所排気装置は設置されていないか有効に機能しておらず、全体換気も行われていなかったことから、パラジクロロベンゼンの製剤から蒸気が発散する等により、気中濃度が高くなったものと考えられた。また、呼吸用保護具として防毒マスクは着用されていなかった。

23年度には、22年度の調査結果を受け、パラジクロロベンゼンの打錠成形を行う別の2事業場で、同じような高いばく露の有無について調査を行った。

2年間の調査の結果、パラジクロロベンゼンを打錠成形し包装して防虫剤を製造している5事業場のうち、19.0 ppmの最大値を示した事業場を除く4事業場での26人の労働者のばく露レベルはいずれも二次評価値を下回った。

二次評価値を超えなかった1事業場では、個人ばく露測定の最大値3.19 ppmとなったが、当該事業場では工程の随所に局所排気装置を設置し、原料投入及び包装の作業場所に覆いを設ける等発散を抑制するための措置を講じているため、ばく露レベルが低くなったものと考えられる。

また、別の1事業場は中小規模事業場に該当し、パラジクロロベンゼンの粉状の製剤をプレス成型機で手動で圧縮して成形し、包装しており、作業場所には局所排気装置の設置がなかったものの、当該事業場での個人ばく露測定の最大値は9.74 ppmと二次評価値を下回った。

以上から、パラジクロロベンゼンの防虫剤を製造する工程において、当該物質のホッパーへの投入、打錠成形、包装する作業については、事業場に限定したリスクの高い作業があると考えられる。

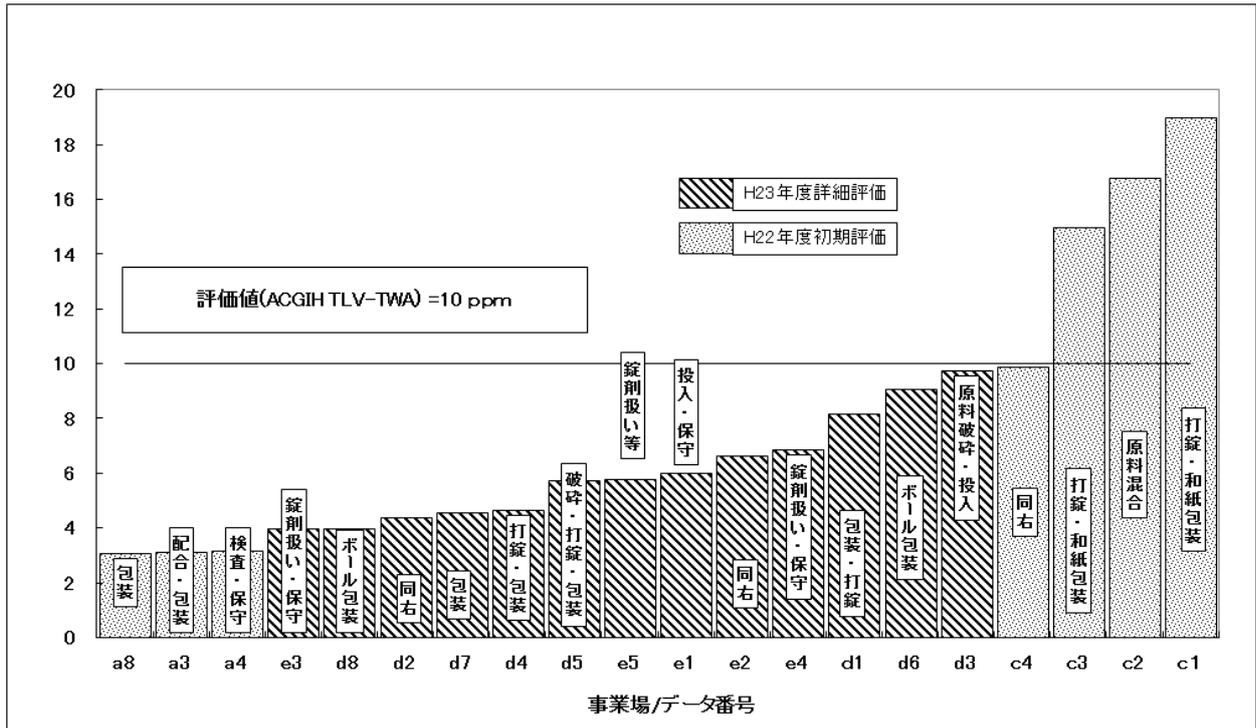
## 4 リスク評価の詳細

### (1) ばく露限界値との関係 (8時間TWAの分布と最大値)

パラジクロロベンゼンを製造し、取り扱う労働者の個人ばく露測定(8時間加重平均濃度(8時間TWA))の結果、測定を実施した33人中、1事業場の3人(9%)が二次評価値(10 ppm)を超えた。個人ばく露濃度の最大値は、二次評価値を上回る19.0 ppmであり、当該事業場においてはリスクが高いと考えられる。

また、個人ばく露測定的全データについて統計処理したところ、対数正規分布とならなかったため、最大値の推定はできなかったが、参考として上位 10 データをもとにして求めた場合の信頼率 90%（上側 5%）で区間推定した上側限界値については、21.6 ppm となり、二次評価値の 2 倍程度となった。

個人ばく露測定値が二次評価値を超えた 3 人の労働者について、他の事業場で同様の作業を行っている労働者の調査では、高いばく露はみられず、作業工程に共通して、労働者の健康障害が懸念されるような高いばく露が発生するリスクは低いと考える。



## (2) 判定結果（措置の要否）

### 調査結果

区分	評価値との比較結果 (測定点数、%)				(参考) 区間推定上限値 (上側 5%) 全体(ppm)	判定 結果
	2次評 価値超	2次評価 値以下	全体	8hTWA の 最大値 (ppm)		
全体	3 (9)	30 (91)	33 (100)	19.0	—	不要
他製剤の製造(防虫 剤に打錠成形使用)	3 (9)	29 (91)	32 (100)	19.0		不要
他製剤の製造(合成 原料として使用)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0.014		不要

## 5 ばく露要因の解析

パラジクロロベンゼンは、取扱い時に飛散した粉体や昇華した蒸気を吸入するおそれがあり、高いばく露の見られた作業ではばく露レベルを低減させるための取り組みが考慮されるべきである。

区分	判定結果	判定の理由・根拠	リスク低減措置の方針
パラジクロロベンゼンの取扱い	作業工程共通のリスクなし	当該物質の粉体又は蒸気にばく露	作業方法改善、発散抑制措置、呼吸用保護具の使用等を考慮

## 6 結論（まとめ）

ばく露の高い作業の詳細とその要因解析の結果、パラジクロロベンゼンを使用して防虫剤を打錠成形する一連の作業については、高いばく露が見られるものの、当該事業場に限定的なリスクであると判断された。

しかしながら、同種作業を行う別の事業場ではばく露レベルは共通して二次評価値を下回り、作業工程共通のリスクがあるとまでは言えず、法令により対策を講じる必要性は低いと考えられる。

ただし、ばく露レベルは二次評価値を下回っているものの、十分に低いレベルとは言えないため、同種作業を行う事業場に対しては、「労働安全衛生法第 28 条第 3 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針」に基づき自主的に適切な管理を行うよう周知することが適当である。

特に、リスクの高い作業が認められた事業場においては、作業方法の改善、発散抑制措置の改善、呼吸用保護具の使用の徹底等に係る事業者の自主的管理の指導等が必要と考える。

## 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	<p>致死性<sup>1)3)14)15)16)</sup></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 5070 mg/m<sup>3</sup>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 500 mg/kg 体重 (1000-4000mg/kg または 2512-3863mg/kg との報告有り)</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 2950 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 2830 mg/kg 体重</p> <p><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<sup>14)</sup>。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>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<sup>14)25)</sup>。</p> <p>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<sup>14)25)</sup>。</p>
ウ 感作性	<p>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。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>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、150mg/kg/日</p>

	<p>(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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 6 mg/m<sup>3</sup> (1.02 ppm) 計算式：10mg/kg/日×60kg/10m<sup>3</sup> ×1/10= 6mg/m<sup>3</sup></p> <p>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</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>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/m<sup>3</sup>), 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>0</sub> 世代に毒性が見られる濃度で F<sub>1</sub> 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<sup>6), 11)</sup>。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 22 ppm (132 mg/m<sup>3</sup>) 計算式：211 ppm×6/8×7/5×1/10= 22 ppm</p> <p>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、F<sub>0</sub> 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、F<sub>1</sub> 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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 25 mg/m<sup>3</sup>(4.3 ppm) 計算式：30mg/kg/日×60kg/10m<sup>3</sup>×7/5×1/10 = 25.2mg/m<sup>3</sup></p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>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。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対する発がん性が疑われる 根拠： IARC 2B<sup>6)</sup></p>

	<p>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。</p> <p><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 = <math>1.10 \times 10^{-5}</math> per <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>  これに基づいて算出した。  生涯過剰発がんリスク「<math>10^{-4}</math>」に対応する気中濃度 = <math>9.1 \times 10^{-3}\text{mg}/\text{m}^3</math>  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「<math>10^{-4}</math>」に対応する気中濃度 = <math>4.6 \times 10^{-2}\text{mg}/\text{m}^3</math>  計算式：<math>9.1 \times 10^{-3} / (10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 4.6 \times 10^{-2}\text{mg}/\text{m}^3</math></p> <p><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300ppm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300ppm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/m<sup>3</sup>)  計算式：<math>75\text{ ppm} \times 6/8 \times 1/100 = 0.562\text{ ppm}</math></p> <p>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/m<sup>3</sup>  計算式：<math>150\text{ mg}/\text{kg bw day} \times 60\text{kg}/10\text{ m}^3 \times 1/100 = 9.0\text{ mg}/\text{m}^3</math></p>
<p>コ  許容濃度の設定</p>	<p>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。</p> <p>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><sup>12)</sup>：  (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。</p>

(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 <sup>13)</sup> : Skin

## 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<sup>1)</sup>

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：C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>

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<sup>1),2),3)</sup>

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 <sup>3</sup>	爆発限界 (空気中) : 6.2 ~ 16 vol%、
沸点 : 174°C <sup>1)</sup>	溶解性 (水) : 80 mg/L (25°C) <sup>1)</sup>
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 <sup>3</sup> (25°C)
融点 : 53°C <sup>1)</sup>	1mg/m <sup>3</sup> = 0.17 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

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<sup>4),5)</sup>生産量：32,500 トン/2001年<sup>16)</sup> (排出・移動量：268 トン/2006年度)<sup>4)</sup>輸入量：7,500 トン/2001年<sup>6)</sup>

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 <sup>3</sup> /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<sup>10)</sup>。

#### 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<sup>6)</sup>。

#### 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<sup>5), 6)</sup>。

#### 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<sup>5), 6)</sup>。

#### 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BDF<sub>1</sub>マウスにパラ-ジクロロベンゼン0、20、75、300 ppm(0、122、458、1833 mg/m<sup>3</sup>)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/m<sup>3</sup>）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<sup>6)</sup>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BDF<sub>1</sub>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/m<sup>3</sup>）（雌雄）としている<sup>6), 11), 17)</sup>。

- ・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/m<sup>3</sup>）、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F<sub>0</sub>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。F<sub>1</sub>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<sup>6)</sup>はF<sub>0</sub>雄における硝子滴沈着を指標にLOAELを、66 ppmとした<sup>6), 11)</sup>。

#### 経口投与

以下にNTPで行った実験結果を示す。雌雄のB<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>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<sup>6)</sup>はLOAELを600mg/kg/日（雌雄）としている<sup>5), 6), 7), 10), 12), 13)</sup>。第2試験として、雌雄のB<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>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<sup>6)</sup>はNOAELを337.5mg/kg/日（雌雄）としている<sup>5), 6), 7), 10), 12), 13)</sup>。雌雄のB<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>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<sup>6)</sup>はLOAELを300mg/kg/日（雌雄）としている<sup>5), 6), 7), 10), 12), 13)</sup>。

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<sup>6)</sup>はLOAELを300 mg/kg/日、NOAELを600 mg/kg/日（雌）としている<sup>5), 6), 7), 10)</sup>。

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<sup>6)</sup>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<sup>6)</sup>は LOAEL を雄で 150 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日としている<sup>5), 6), 7), 10), 12), 13)</sup>。

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<sup>6)</sup>は LOAEL を 50 mg/kg/日、NOAEL を 10 mg/kg/日としている<sup>5), 6), 7), 12), 13)</sup>。

## 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/m<sup>3</sup>)、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 F<sub>1</sub> 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<sup>6)</sup>は F<sub>0</sub> 世代に毒性が見られる濃度で F<sub>1</sub> 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<sup>6), 11)</sup>。
- ・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/m<sup>3</sup>) 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<sup>6)</sup>。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<sup>6), 11)</sup>。

### 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、F<sub>0</sub> 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、F<sub>1</sub> 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<sup>6)</sup>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<sup>6), 7)</sup>。

- ・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<sup>6), 7), 14)</sup>。

#### 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) <sup>6, 14)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA1535 (+S9) <sup>6)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 (±S9)ガスばく露法 <sup>6, 14)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 (±S9) <sup>8)</sup>	-
		大腸菌 <sup>6, 14)</sup>	-
	前進突然変異試験	麹カビ ( <i>Aspergillus nidulans</i> ) <sup>6)</sup>	+
		チャイニーズハムスター卵巣細胞 <sup>6, 14)</sup> (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) <sup>8, 14)</sup>	-
		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) <sup>8, 14)</sup> (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 <sup>6, 14)</sup>	-

		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) <sup>15)</sup>	-
		チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、(±S9) <sup>6, 8)</sup>	-
小核試験		ラット初代培養肝細胞、82-470 μg/ml、-S9mix、48時間処理 <sup>6)</sup>	+
		ヒト肝細胞、(-S9)48時間処理 <sup>6)</sup>	-
DNA修復試験		TA1535、(±S9) 25時間処理、(umu試験) <sup>6)</sup>	-
		枯草菌(Rec assay) <sup>14)</sup>	-
DNA結合試験		ウシ胸腺DNA、(+S9) <sup>6)</sup>	+
不定期DNA合成試験		ヒトHeLa細胞、(±S9) 24時間処理 <sup>6, 14)</sup>	-
		ヒトリンパ球、4時間処理 <sup>6, 14)</sup>	-
形質転換試験		BALB/c3T3細胞、 <sup>6)</sup>	-
姉妹染色分体交換(SCE)試験		ヒトリンパ球、(+S9) <sup>6)</sup>	+
		ヒトリンパ球、(-S9) <sup>6)</sup>	-
		チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、(S9) <sup>6, 18)</sup>	-
<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 <sup>6)</sup>	-
	染色体異常試験	ラット (雄) 骨髄、吸入ばく露 <sup>6)</sup>	-
		ラット (雄)、75、500 ppm、5時間/日、5日/週、1週間 及び 3か月間 <sup>6)</sup>	-
	優性致死試験	ICRマウス (雄)、吸入ばく露、6時間/日、5日間 <sup>6, 14)</sup>	-
	小核試験	NMRIマウス骨髄、経口、単回投与 <sup>6, 14)</sup>	-
		ICRマウス骨髄、経口投与、2回 <sup>6)</sup>	-
		ICRマウス骨髄、腹腔、2回投与 <sup>6)</sup>	-
		NMRIマウス骨髄、355、710mg/kg/日、腹腔、2回投与 <sup>6)</sup>	-
		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) <sup>6)</sup>	+
	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 <sup>6, 8)</sup>	-
ICRマウス (肝、肺、脾、腎、骨髄)、2000mg/kg 腹腔、単回投与 <sup>6)</sup> (3時間後; 肝、脾) (24h後)		+	
			-

	DNA結合試験	BALB/cマウス、Wisterラット、[14C]-p-DCB、 腹腔、単回投与 <sup>6)</sup>	
		(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 <sup>6, 14)</sup>	-
	複製DNA合成試験	B6C3F1マウス肝、300-1000mg/kg、経口 <sup>6)</sup>	+
B6C3F1マウス肝、600 mg/kg、経口、2日間反 復投与 <sup>6)</sup>		+	
F344ラット、300 mg/kg、経口、2日間反復投 与 <sup>6)</sup>		+	

- : 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<sup>6), 16), 17)</sup>。
- Alderley Parkマウスに0、75、500 ppm (0、45、3000 mg/m<sup>3</sup>)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/m<sup>3</sup>)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<sup>18)</sup>。

### 経口投与/経皮投与・その他の経路等<sup>6), 7), 8)</sup>

- 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<sup>5), 8), 18), 19), 20)</sup>。

・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<sup>1), 6), 7)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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<sup>6)</sup>。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<sup>11), 12)</sup>。

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<sup>8), 19)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

### 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)<sup>21)</sup>

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

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

### 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 2B<sup>22)</sup>

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<sup>19)</sup>。

### 発がん性分類

IARC : 2B (para-Dichlorobenzene)<sup>22)</sup>

産衛学会 : 2B (p-ジクロロベンゼン)<sup>23)</sup>

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

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

ACGIH : A3 (p-Dichlorobenzene)<sup>26)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV<sup>26)</sup>

TWA : 10 ppm (p-Dichlorobenzene 1990)

勧告根拠 (要約)<sup>27)</sup> :

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)<sup>23)</sup>

勧告根拠<sup>16)</sup> (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) <sup>28)</sup>

#### 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](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.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)) ([http://www.oehha.org/air/hot\\_spots/pdf/TSDNov2002.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)

ばく露作業報告集計表(パラジクロロベンゼン)

別添 3

①作業の種類	⑫用途												②事業場数※1	当該作業従事労働者数(人)		製剤等の製造量・消費量(トン)			対象物の量(トン)			当該作業従事時間(時間/月)				⑬換気設備設置状況(作業数)				⑭保護具使用状況(作業数)						⑮性状(作業数)				⑯温度(作業数)							
	①対象物の製造	②他の製剤等の原料として使用	③触媒又は添加剤として使用	④溶剤、希釈又は溶媒として使用	⑤洗浄を目的とした使用	⑥表面処理又は防錆を目的とした使用	⑦顔料、染料又は印刷インキとして使用	⑧除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	⑨試験分析用の試薬として使用	⑩接着を目的とした使用	⑪建材の原料として使用	⑫その他		④総数※2	⑤事業場当たり平均	⑥総量※2	⑦事業場当たり平均	⑧労働者当たり平均	⑨総量※2	⑩事業場当たり平均	⑪労働者当たり平均	⑬コード(作業数)				局所排気装置	ブッシュアップ	全体換気装置	その他	防じんマスク	防毒マスク	保護衣	保護眼鏡	保護手袋	なし	その他	固体	粉末	液体	気体	50℃未満	50℃以上100℃未満	100℃以上				
																						1~20hr	21~50hr	51~100	101hr~																			⑭総従事時間※3	⑮事業場当たり平均※3	⑯労働者当たり平均※3	
																						1	2	3	4																			14	15	16	
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	1	2										3	3	75	25.0	3570.8	1190.3	47.6	3567.1	1189.0	47.6	2	1			55	18.3	0.7	3		1		2	1		2	3			2	1		3				
34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業	3	4		2								5	9	270	54.0	28560.6	5712.1	105.8	28010.9	5602.2	103.7	9				90	18.0	0.3	3			6		5	5	9	9			1		8		4	5		
35 充填又は袋詰め作業	4	5										6	9	135	22.5	57074.8	9512.5	422.8	26796.6	4466.1	198.5	5	2	1	1	320	53.3	2.4	5		2	2	4	3	3	4	7			6	1	2		7	2		
37 成型、加工又は発泡の作業		3	1					1				4	5	56	14.0	1520.9	380.2	27.2	1423.2	355.8	25.4	2	1		2	305	76.3	5.4	2		2	2	2	2	1	1	3	5		2	4	1			5		
38 清掃又は廃棄物処理の作業		1		1								2	2	54	27.0	6544.8	3272.4	121.2	10.7	5.4	0.2	2				20	10.0	0.4			1	1		2		2	2			2		1	1				
44 破碎、粉碎又はふるいわけの作業		2										1	2	2	2.0	279.6	279.6	139.8	276.8	276.8	138.4	2				20	20.0	10.0			2			2		2	2			2		2					
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業		2		1								2	3	9	4.5	310.1	155.1	34.5	337.8	168.9	37.5	3				30	15.0	3.3	1			2			1	3		2	2		1		3				
合計 (⑬以降は全作業における割合)												(※) 17	33	601		97862			60423			76%	12%	3%	9%					42%	0%	18%	45%	24%	36%	27%	64%	94%	0%	18%	52%	9%	39%	0%	76%	24%	0%

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。  
 ※2 同一の労働者又は製剤等で複数の作業に重複してカウントされる場合があるため、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。  
 ※3 コード1:10時間、コード2:35時間、コード3:75時間、コード4:125時間として算出

## p-ジクロロベンゼン標準測定法

構造式: $C_6H_4Cl_2$	分子量: 147	CASNo.: 106-46-7
許容濃度等: ACGIH 10ppm (TLV-TWA) 日本産業衛生学会 10ppm 60mg/m <sup>3</sup>	物性等 比重: 1.241 沸点: 174°C、融点: 53°C 蒸気圧: 170Pa (20°C)	
別名: 1,4-ジクロロベンゼン、ジクロロベンゼン		
サンプリング	分析	
<p>サンプラー</p> <p>吸引法: 活性炭管(100mg/50mg) ガステック社製 No. 258 球状活性炭管</p> <p>拡散法: 3M 有機ガスモニターNo. 3500</p> <p>吸引法サンプリング流量: 0.1 L/min</p> <p>サンプリング時間: 10min</p> <p>拡散法サンプリング流量: 27.8cm<sup>3</sup>/min (取扱説明書参照)</p>	<p>分析方法: ガスクロマトグラフ/質量分析法 (機器名: Agilent GC6890A 5973MSD)</p> <p>脱着方法</p> <p>吸引法: 二硫化炭素 1ml で 30 分静置</p> <p>拡散法: 二硫化炭素 1.5ml で 30 分静置</p> <p>カラム: 無極性カラム DB-1 (全長 60m×内径 0.25mm×膜厚 1.5μm)</p> <p>温度-注入口: 250°C</p>	
精度	検出器 (MS): イオン源温度 230°C	
脱着率	昇温: 40°C (13min)→7°C/min→280°C (2min)	
活性炭管 91.6% (取扱説明書参照)	注入法: スプリット(5:1)	
3M 有機ガスモニター 74.0% (取扱説明書参照)	キャリアガス: He	
	メイクアップ: He	
保存性 捕集後 冷蔵保存	ヘッド圧: 19.9 psi	
脱着後 冷蔵保存	分析モード: SIM	
	測定質量数 (m/z)	
検出下限	トルエン-d8: 定量イオン 100 確認イオン 99	
標準溶液 (0.10μg/ml) を繰り返し 3 回分析 により算出	p-ジクロロベンゼン: 定量イオン 146 確認イオン 148	
0.03μg/ml (3σ)	検量線: 各溶媒で 0~100μg/ml に調整	
	内部標準添加法: 内部標準物質 (トルエン-d8: 0.2μg/ml)	
定量下限		
標準溶液 (0.10μg/ml) を繰り返し 10 回分析 により算出		
0.10μg/ml (10σ)		
ばく露濃度 (8時間) 0.002ppm		
吸引 10 分サンプリング 0.02ppm		
適用:		
妨害:		
他のメソッド: 参考 シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書 (第 6~7 回)		

※本方法は、各種文献を参照の上、中央労働災害防止協会にて策定したものである。