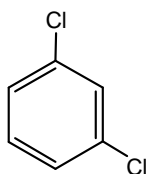


[8] *m*-ジクロロベンゼン

1 . 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *m*-ジクロロベンゼン
 (別の呼称：1,3-ジクロロベンゼン)
 CAS 番号：541-73-1
 化審法官報告示整理番号：3-41(ジクロロベンゼン)
 化管法政令番号：
 RTECS 番号：CZ4499000
 分子式：C₆H₄Cl₂
 分子量：147.00
 換算係数：1 ppm = 6.01 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明な液体である¹⁾。

融点	-24.8 ^{2),3)} 、-24.76 ^{4),5)}
沸点	173 (760 mmHg) ^{2),5)} 、173 ⁴⁾ 、172 ³⁾
密度	1.2884 g/cm ³ (20) ²⁾
蒸気圧	2.15 mmHg (=287 Pa) (25) ⁵⁾ 、 2.30 mmHg (=306 Pa) (20) ³⁾ 、 1.35 mmHg (=180 Pa) (20) ³⁾
分配係数(1-オクタン-ル/水) (log Kow)	3.525 ⁶⁾ 、3.48 ²⁾ 、3.38 ³⁾ 、3.44 ³⁾ 、3.55 (19) ³⁾ 、 3.44 (20) ³⁾ 、3.6 (22) ³⁾ 、3.38 ³⁾ 、3.44 (25) ³⁾
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	125 mg/L (25) ⁷⁾ 、123 mg/L (25) ³⁾ 、 131 mg/L (20) ³⁾ 、143 mg/L (25) ³⁾ 、 69 mg/L (22) ³⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、GC 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁸⁾

嫌氣的分解

分解率：77% (32 日間、消化汚泥)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $0.72 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25、測定値)⁵⁾

半減期：7.4～74 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、1日は12時間として計算）

加水分解性

反応速度定数： $< 0.9 \text{ L}/(\text{分子} \cdot \text{hour})$ (外挿値)¹¹⁾

半減期： > 88 年（pH を 8 と仮定し計算）

半減期： > 880 年（pH を 7 と仮定し計算）

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹²⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

57～229（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：100 μg/L）⁸⁾

58～370（試験生物：コイ、試験期間：8週間、試験濃度：10 μg/L）⁸⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：300 (Silt Loam Soil)¹³⁾、3,200 (底質)¹⁴⁾、50,000 (実環境の間隙水・底質間の値)¹⁵⁾

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000t 未満である。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、ジクロロベンゼンとして、平成13年度及び平成16年度における製造（出荷）及び輸入量は 10,000～100,000t/年未満である¹⁶⁾、¹⁷⁾。

用途

本物質の主な用途は、有機溶媒、農薬・染料・顔料・医薬品などの中間体とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第三種監視化学物質（通し番号：84）に指定されている。ジクロロベンゼン類は水質環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

注：平成20年3月21日付け指定

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	88.3	10.9	1.2	3.1
水域	0.9	59.7	0.1	4.4
土壌	10.4	1.3	98.6	90.5
底質	0.4	28.1	0.0	2.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.021	0.042	<0.021	0.24	0.021	3/11	全国	1999	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/50	全国	2006	3)
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	1/15	全国	2000	4)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.01	4/65	全国	2000	4)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	1998	5)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	1997	6)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	2/11	全国	2000	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.013	0.01	1/7	全国	1998	5)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.049	0.01	1/7	全国	1997	6)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002	7)
	<0.0013	<0.0013	<0.00041	0.033	0.00041~0.0013	2/11	全国	2001	8)
	<0.001	<0.001	<0.001	0.0031	0.001	1/10	全国	2000	9)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	7)
	<0.00096	0.0030	<0.00015	0.014	0.00015~0.00096	3/9	全国	2001	8)
	0.0011	0.0019	<0.001	0.0058	0.001	1/11	全国	2000	9)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/3	全国	1999	2)
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	1999	2)
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/6	全国	1999	2)

注：検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

一般環境大気、地下水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表2.3)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000\text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	$0.021\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 未満程度 (1999)	$0.0063\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.01\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)	$0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	$0.01\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2000)	$0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度
最大値	食物 土壌	$0.001\text{ }\mu\text{g/g}$ 未満程度 (2006) データは得られなかった	$0.04\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 データは得られなかった
	大気 一般環境大気	$0.24\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 程度 (1999) データは得られなかった	$0.072\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度 データは得られなかった
最大値	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.03\text{ }\mu\text{g/L}$ 程度 (2000)	$0.0012\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度

	媒体	濃度	一日ばく露量
	公共用水域・淡水	0.04 µg/L 程度 (2000)	0.0016 µg/kg/day 程度
	食物 土壌	0.001 µg/g 未満程度 (2006) データは得られなかった	0.04 µg/kg/day 未満程度 データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から 0.24 µg/m³ 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水と食物のデータから算定すると 0.0012 µg/kg/day 程度以上 0.04 µg/kg/day 未満程度であった。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	<u>0.0063</u>	0.072
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0004</u>	0.0012
	公共用水域・淡水	<u>(0.0004)</u>	(0.0016)
食物		0.04	0.04
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.0404</u>	0.0012+ <u>0.04</u>
総ばく露量		<u>0.0467</u>	0.0732+ <u>0.04</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.04 µg/L 程度、海水域では 0.03 µg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.01 µg/L 未満程度(2000)	0.04 µg/L 程度(2000)
海水	0.01 µg/L 未満程度(2000)	0.03 µg/L 程度(2000)

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ヒトでは吸収等に関する定量的な知見は得られなかったが、ヒトの母乳^{1,2)}や血液³⁾、脂肪組織⁴⁾で本物質が検出されており、また、物理化学的な性状は *o*-体や *p*-体と類似していることから、これらの異性体と同様に消化管や肺、皮膚から吸収されるものと考えられる。

ラットに 200 mg/kg を強制経口投与した結果、本物質の血中濃度は 30 分後には既にピークに達しており、12 時間以内に指数関数的に減少（半減期 4.4 時間）し、吸収・排泄速度は同用量の *p*-体を投与した場合に比べて速かった。脂肪組織では 4 時間後にピーク濃度に達して減少したが、*p*-体投与時に比べて濃度は低く、組織からの排泄も速かった。また、血中で 2,4-及び 3,5-ジクロロフェニルメチルスルホキシド、2,4-及び 3,5-ジクロロフェニルメチルスルホンが検出され、2,4-及び 3,5-ジクロロフェニルメチルスルホキシドは 12 時間後にピークとなって直ぐに減少したが、2,4-ジクロロフェニルメチルスルホンのピークは 24 時間後にみられてゆっくりと減少し、3,5-ジクロロフェニルメチルスルホンではピークは 48 時間後にみられ、120 時間後もピーク時の約 1/3 の濃度であった。これらの代謝物は尿や糞でも少量みられ、アルカリ処理尿では少量の 2,4-及び 3,5-ジクロロフェニルメチルスルフィドも検出された。この他にも尿中では少量（120 時間で投与量の 1~2%）の 2,4-及び 3,5-ジクロロフェニルメルカプツール酸が検出され、加熱酸処理するとそれぞれ 27.3%、4.3% に増加した。なお、本物質投与により肝臓のグルタチオンは減少したが、腎臓のグルタチオン濃度に変化はなかった⁵⁾。

ラットに 200 mg/kg を腹腔内投与して胆汁中の代謝物を調べた結果、少なくとも 12 種類が検出され、これらの幾つかはフェニルやジヒドロヒドロキシフェニルを成分としたグルタチオン又はシステイン抱合体と思われた。このため、500 mg/kg 投与の 2 時間後に代謝物の収率増加を目的にシステイン 300 mg/kg を投与したところ、18 種類の代謝物が胆汁中で検出され、主要な代謝物はトランス-2,4-ジクロロ-6-(グルタチオン-*S*-イル)シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オール、次いでトランス-3,5-ジクロロ-6-(グルタチオン-*S*-イル)シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オールで、これらのジアステレオマーもあり、グルタチオン抱合体に由来すると考えられるトランス-2,4-ジクロロ-6-(システイン-*S*-イル)シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オールも検出された。また、3,5-ジクロロフェニルのグルタチオン又はシステイン抱合体、2,4-及び 3,5-ジクロロフェニルメルカプツール酸も検出され、この他にも構造不明のモノクロロフェノールの抱合体も 3 種類あった⁶⁾。

ウサギに 500 mg/kg を強制経口投与した結果、5 日間で尿中に投与量の 36% がグルクロン酸抱合体、7% が硫酸抱合体、10.9% が 2,4-ジクロロフェニルメルカプツール酸、2.6% が 3,5-ジクロロカテコールとして排泄され、加水分解尿には投与量の 21%、3.6% に相当する 2,4-及び 3,5-ジクロロフェノールがあった。また、グルクロン酸及び硫酸抱合体の排泄ピークは初日にみられたが、メルカプツール酸及びカテコールも多くは初日に排泄されたものの、排泄は 5 日後も継続していた⁷⁾。

肝切片を用いた *in vitro* 実験では、ラットの場合には全代謝物に占めるグルタチオン/システ

イン抱合体の割合は 69.7%と多く、グルクロン酸及び硫酸抱合は 5.3%、3.1%と少なかったが、ヒトでは成人の場合にそれぞれ 40.6%、40.3%、19%、胎児の場合で 54.3%、11.2%、34.6%で、グルクロン酸又は硫酸抱合が多かった。共有結合については全代謝物の 6~9%で大きな差はなかった⁸⁾。

胆管カニューレ処置や抗生物質を経口投与したラットに腹腔内投与した実験から、メチルスルホニル代謝物の生成は主に腸内細菌叢によることが明らかになっている⁹⁾。また、本物質の異性体 (*o*-、*p*-体) ではチトクローム P-450 を介した水酸化によるエポキシド生成で始まる代謝が推定されており^{10,11)}、本物質についても同様と考えられる。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	TDL ₀	200 mg/kg ¹²⁾
ラット	経口	LD ₅₀	580 mg/kg ¹³⁾
ラット	経口	LD ₅₀	1,200 mg/kg (雄) ¹⁴⁾
ラット	経口	LD ₅₀	1,000 mg/kg (雌) ¹⁴⁾
ラット	経口	LD ₅₀	2,300 mg/kg ¹⁵⁾
ラット	吸入	LD ₅₀	17,600 mg/m ³ (4hr) ¹⁶⁾
ラット	吸入	LD ₅₀	8,200 mg/ m ³ (7hr) ¹⁷⁾
ラット	経皮	LD ₅₀	>2,000 mg/kg ¹⁴⁾

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質の蒸気は眼、皮膚、気道を刺激する。吸入すると咳、嗜眠、咽頭痛、嘔吐、経口摂取では灼熱感、下痢、吐き気、嘔吐を生じ、眼や皮膚に付くと発赤、痛みを生じる¹⁸⁾。

中・長期毒性

ア) Sherman ラット雌 4 匹を 1 群とし、0、800 mg/kg/day を 9 日間強制経口投与した結果、800 mg/kg/day 群で 2、3、5、9 日目の尿中にコプロポルフィリン排泄の有意な増加を認め、特に 3 日目 (12 µg/24hr) は 5、9 日目よりも有意に多かったが、肝臓では軽微な空胞化がみられた程度で基本的には正常であり、肝傷害の証拠はなかった。しかし、900~1,000 mg/kg/day の投与ではコプロポルフィリン尿 (>25 µg/24hr) はより赤みを増して測定可能なポルフィリン尿症がみられ、赤く着色した眼窩周囲の被毛や髭は紫外線下で軽度の蛍光を発した¹⁹⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、37、147、368、735 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した結果、368 mg/kg/day 以上の群で肝臓重量の有意な増加と血清コレステロールの有意な上昇、735 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、368 mg/kg/day 以上の群で肝細胞の変性 (空胞化及び腫脹) が高率にみられた。また、147 mg/kg/day 以上の群で軽微~軽度の肝細胞壊死が散発的にみられ、雄では用量に依存して増加する傾向にあった。胸腺の萎縮は 735 mg/kg/day 群の各 2 匹にみられたが、対照群での発生はなかった²⁰⁾。この結果から、NOAEL は 147 mg/kg/day であった。

ウ) Wistar ラット雌雄に 0、4、20、100、500 mg/kg/day を 28 日間経口投与した結果、100 mg/kg/day 群で軽度の肝臓重量の増加と肝酵素誘導がみられ、肝組織に変化はなかったが、雄の腎組織に変性がみられた。500 mg/kg/day 群では流涎、体重増加の抑制、摂餌及び飲水量の増加と尿量の増加、明瞭な肝臓重量の増加と薬物代謝系酵素の誘導、肝細胞肥大、軽度の血清酵素活性の上昇がみられたと報告されている²¹⁾。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、9、37、147、588 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、147 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、147 mg/kg/day 以上の群の雄及び 588 mg/kg/day 群の雌で腎臓相対重量の有意な増加、588 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めた。9 mg/kg/day 以上の群の雄で GOT、コレステロール、37 mg/kg/day 以上の群の雌雄でカルシウム、雌でコレステロールの有意な上昇を認め、9 mg/kg/day 以上の群の雄では LDH は有意に低かった。また、雄の 9 mg/kg/day 以上の群の甲状腺で濾胞コロイド密度の減少、下垂体前葉で細胞の空胞化、147 mg/kg/day 以上の群の肝臓で細胞質の変性、588 mg/kg/day 群の肝臓で肝細胞壊死を高率に認め、雌でも 9 mg/kg/day 以上で濾胞コロイド密度の減少、588 mg/kg/day 群で肝細胞の壊死や変性が高率にみられた²⁰⁾。この結果から、LOAEL は 9 mg/kg/day であった。

生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、37、147、368、735 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した結果、735 mg/kg/day 群で精巣重量の有意な減少を認めたが、組織に異常はみられず、卵巣では重量と組織にも影響はなかった。また、Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、9、37、147、588 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、588 mg/kg/day 群で精巣相対重量の有意な増加を認めたが、組織への影響はなく、卵巣への影響もなかった²⁰⁾。

イ) 雌の Sprague-Dawley ラットに 0、50、100、200 mg/kg/day の本物質又は *m*-、*p*-体、0、75、150、300 mg/kg/day の 1,2,4-トリクロロベンゼン、0、150、300、600 mg/kg/day の 1,2,3-又は 1,3,5-トリクロロベンゼンを妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、いずれの群にも催奇形性はみられなかった。投与に関連した影響のほぼすべてがトリクロロエチレン投与群に限られており、母ラットで体重増加の抑制と赤血球の減少がみられ、母ラット及び胎子の組織検査の結果から、主な標的臓器は甲状腺と肝臓であると考えられた²²⁾。この結果から、NOAEL は 200 mg/kg/day であった。

ヒトへの影響

ア) 長期または反復ばく露により、本物質は腎臓、肝臓に影響を与えることがある¹⁸⁾。

(3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2

に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999 年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	-
USA	EPA (1990 年)	D ヒト発がん性物質として分類できない
	ACGIH	-
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG	-

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌²³⁻²⁶⁾ で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 無添加の大腸菌²³⁾ でも遺伝子傷害性を誘発しなかった。また、S9 無添加の糸状菌で突然変異²⁷⁾、大腸菌で DNA 傷害、酵母で体細胞組換えを誘発したが、枯草菌、酵母で DNA 傷害の誘発はなかった²³⁾。ヒトリンパ球では S9 の添加、無添加で不定期 DNA 合成を誘発しなかった²⁸⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄で小核を誘発した²⁹⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、ジエチルニトロソアミン 0.5 mmol/kg を単回強制経口投与した 1、5 週間後に本物質 1 mmol/kg を腹腔内投与し、その 2 週間後に屠殺して -GTP 陽性巣を調べた結果、プロモート作用 (-GTP 陽性巣の増加) はみられなかった³⁰⁾。

B6C3F₁ マウス雄 5 匹を 1 群とし、本物質又は異性体の *o*-体 0、120、200、300 mg/kg、*p*-体 0、600、1,000、1,800 mg/kg を単回強制経口投与し、2 日後に屠殺して肝臓への急性影響を血清 GPT と細胞壊死の面積で、細胞の増殖性を BrdU による標識細胞率 (LI) で調べた結果、本物質及び *o*-体の 300 mg/kg 群では肝細胞の腫脹と壊死が広範囲にみられ、肝臓重量、GPT、LI は有意に上昇し、200 mg/kg 群の *o*-体でこれらの変化は小さかったが、本物質では 200 mg/kg 群でも GPT、LI は有意に上昇し、壊死は広範囲にみられた。一方、*p*-体では 1,000 mg/kg 以上の群で LI、1,800 mg/kg 群で GPT の有意な上昇を認め、1,800 mg/kg 群で小葉中心部の肝細胞に重度の腫脹を認めたが、壊死はほとんどみられなかった。また、本物質又は *o*-体 300 mg/kg、*p*-体 1,800 mg/kg を強制経口投与し、これらの変化を 7 日間調べた結果、本物質及び *o*-体で GPT は 1 日目にピークに達して 2 日目も有意に高く、壊死面積も GPT と一致して増加し、4 日目まで明瞭にみられたが、LI の有意な変化は 1 日目にはなく、2~4 日目にみられた。これに対して *p*-体では 2 日目に GPT の有意な増加がみられただけで、壊死はほとんどみられなかったが、LI は 2~4 日目に有意に高かった。これらの結果から、本物質及び *o*-体で誘発された肝細胞の増殖は代償的な再生によるものだが、*p*-体の場合には分裂促進の刺激作用に対す

る反応であることが示唆された。なお、各群の最高用量は予備実験で7日までに死亡のみられなかった最高用量から設定し、*o*-、*p*-体の最低用量はNTPで行われた発がん性試験^{31,32)}での最高用量と同じである³³⁾。

ヒトに関する発がん性の知見

異性体混合物（本物質 2%、*o*-体 80%、*p*-体 15%）を取り扱っていた労働者等に慢性リンパ球性白血病や骨髄芽球性白血病、骨髄増殖性症候群の症例が報告されているが、因果関係は不明であった³⁴⁾。

(4) 健康リスクの評価

評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見がえられず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性工)のラットの試験から得られた LOAEL 9 mg/kg/day（甲状腺濾胞コロイド密度の減少、下垂体前葉細胞の空胞化）を LOAEL であることから 10 で除し、試験期間が短いことから 10 で除した 0.09 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水 ・食物	-	-	0.09 mg/kg/day	ラット	-
	地下水 ・食物	0.04 µg/kg/day 未満程度	0.0012 µg/kg/day 程度以上 0.04 µg/kg/day 未満程度			230 ~ 7,500

経口ばく露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.04 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.0012 µg/kg/day 程度以上 0.04 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.09 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 230 超 7,500 となる。

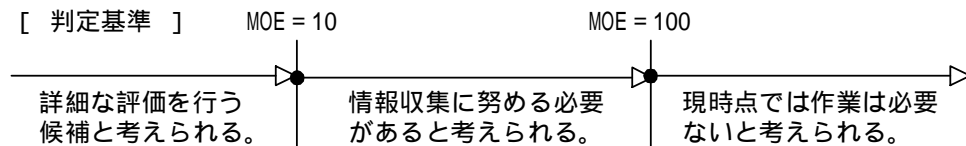
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.021 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	-	-	-
	室内空気	-	-			-

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 0.3 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度から算出した MOE は 125 となる。本物質の大気中での半減期は 7.4 ~ 74 日で、大気中に排出された場合にはそのほとんどが大気中に分配されると予測されており、生産量も比較的多いことから、吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて知見収集等を行う必要性について検討する必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			2,160	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B* ¹	B* ¹	3)* ²
			3,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	B* ¹	B* ¹	2)
			>6,330	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B* ¹	B* ¹	3)* ²
			6,700	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	B* ¹	B* ¹	2)
			7,500	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (AUG)	2	B	C	1)-2997
			12,500	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	C	1)-2997
			19,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	2	B	B	1)-2997
			30,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
			31,000	<i>Scenedesmus pannonicus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	A	A	1)-6629
甲殻類			<100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B* ¹	B* ¹	2)
			300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC GRO	16	C	C	1)-12872
			500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)-847
			690	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP / GRO	28	A	A	1)-15981
			1,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-6629
			1,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ REP	約 16	C	C	1)-5675
			1,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5675
			2,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B* ¹	B* ¹	2)
			4,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2 (無給餌)	A	A	1)-15981
			5,720	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	IC ₅₀ IMM	1	C	C	4)- 2006118
			6,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2 (給餌あり)	A	A	1)-15981

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
			7,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-847
			28,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5184
魚類			1,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー(胚)	NOEC GRO	32	A	A	1)-12124
			5,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)-5590
			5,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	21	B* ¹	C	2)
			5,700	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ¹	B* ¹	2)
			7,800	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-10183
			8,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キブリノドン科	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	B	C	1)-10366
			9,120	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-14128
その他			130,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	1	D	C	1)-11258

毒性値(太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値(太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可、

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、EC₁₀ (10% Effective Concentration): 10%影響濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、IC₅₀ (Inhibition Concentration): 半数阻害濃度

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長(植物)、成長(動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、

REP (Reproduction): 繁殖、再生産

()内: 試験結果の算出法

AUG (Area Under Growth Curve): 生長曲線下の面積により求める方法(面積法)

RATE: 生長速度より求める方法(速度法)

*¹ 界面活性作用のある助剤を用いているため試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした

*² 文献2)をもとに、試験時の実測濃度(幾何平均)を用いて速度法により0-48時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系で行われ、設定試験濃度は 0、1.0、3.2、5.6、7.5、10 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油(HCO-40)とエタノールが 1:3 の割合で 100 mg/L 用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時において設定濃度の 45

～50%に低下したため、毒性値の算出には実測濃度（試験開始時と終了時の幾何平均値）が用いられた。0～48時間の結果に基づき、速度法による72時間半数影響濃度（EC₅₀）は6,330 µg/L超、72時間無影響濃度（NOEC）は2,160 µg/Lであった³⁾。なお、界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。

2) 甲殻類

Canton ら¹⁾⁻⁶⁶²⁹は OECD の提案した方法（1979）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は密閉系で行われ、試験用水としてオランダ標準水（DSW、硬度約1～2 mmol/L）が用いられた。48時間半数影響濃度（EC₅₀）は、実測濃度に基づき1,200 µg/Lであった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系・半止水式（2日毎換水）で行われ、設定試験濃度は0、0.10、0.32、0.56、1.0、1.8 mg/L（公比1.8）であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水（硬度71.8 mg/L as CaCO₃）が、助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油（HCO-40）とエタノールが3：2の割合で9 mg/L用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の79～94%であった。21日間無影響濃度（NOEC）は設定濃度に基づき100 µg/L未満であった。なお、界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203（1992）に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は閉鎖系・流水式（10.1回換水/日）で行われ、設定試験濃度区は0、1.8、3.2、5.6、10、18 mg/L（公比1.8）であった。試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水（硬度72 mg/L as CaCO₃）が、助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油（HCO-40）とエタノールが3：2の割合で85.7 mg/L用いられた。被験物質の実測濃度は、試験期間を通じて70～105%に減少していたため、毒性値の算出には実測濃度（試験開始時と終了時の幾何平均値）が用いられた。96時間半数致死濃度（LC₅₀）は5,700 µg/Lであった。なお、界面活性作用のある助剤が用いられていたため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした。

また、Carlson と Kosian¹⁾⁻¹²¹²⁴は Benoit らの方法（1982）に従い、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式（15 mL/分）で行われ、設定試験濃度区は対照区+5濃度区であった。試験用水にはる過スペリオル湖水（硬度44～46 mg/L）が用いられた。被験物質の実測濃度の平均は20、300、560、1,000、2,400、3,900 µg/Lであった。成長阻害に関する32日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき1,000 µg/Lであった。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度（PNEC）を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 EC ₅₀	6,330µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害；48 時間 EC ₅₀	1,200µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	5,700µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（甲殻類の 1,200 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 12 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	2,160µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	100µg/L 未満
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	成長阻害；32 日間 NOEC	1,000µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（甲殻類の 100 µg/L 未満）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 10 µg/L 未満が得られた。

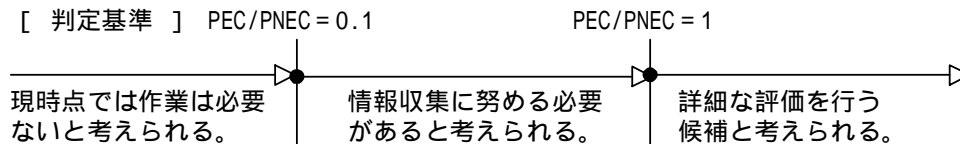
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 10 µg/L 未満を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 µg/L 未満程度(2000)	0.04 µg/L 程度(2000)	<10 µg/L	>0.004
公共用水域・海水	0.01 µg/L 未満程度(2000)	0.03 µg/L 程度(2000)		>0.003

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.01 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域では 0.04 µg/L 程度、海水域では 0.03 µg/L 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域で 0.004 超、海水域では 0.003 超となるため、現時点では生態リスクの判定はできない。

PNEC は甲殻類の慢性毒性値の最小値 100 $\mu\text{g/L}$ 未満から算出されているが、これ以外の甲殻類の慢性毒性値は 500 $\mu\text{g/L}$ 以上であることから、NOEC が 100 $\mu\text{g/L}$ 未満といっても 10 分の 1 以下になるとは考えにくく、そのため PEC/PNEC 比は 0.1 以下になると推定される。したがって、現時点では新たな作業は必要ないと考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 380.
- 6) De Bruijn, J. et al. (1989): Determination of Octanol/Water Partition Coefficients for Hydrophobic Organic Chemicals with the "Slow-Stirring" Method, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 8 : 499-512.
- 7) Miller, M.M. et al (1984) : Aqueous Solubilities, Octanol/Water Partition Coefficients, and Entropies of Melting of Chlorinated Benzenes and Biphenyls., *Journal of Chemical and Engineering Data*, 29 : 184-190.
- 8) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.12.19 現在).
- 9) European Chemicals Bureau (2000): IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Ellington, J.J. et al. (1988) : Measurement of Hydrolysis Rate Constants for Evaluation of Hazardous Waste Land Disposal vol.3. Data on 70 Chemicals, Environmental Research Laboratory, U.S. EPA, EPA-600/3-88/028. NTIS PB88-234042/AS: 20.
- 12) 通産省公報 (1983.12.28).
- 13) Chiou C.T. et al. (1983): *Environ Sci Technol*, 17: 227-31. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.12.19 現在)].
- 14) Masunaga, S. et al . (1996): *J Environ Sci Health*, A31: 887-903. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.12.19 現在)].
- 15) Th.E.M. ten Hulscher, et al. (1997): Equilibrium Partitioning Theory Overestimates Chlorobenzene Concentrations in Sediment Porewater from Lake Ketelmeer, the Netherlands, *Chemosphere*, 35(10), 2331-2344.
- 16) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績)の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 17) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績)の確

報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2001): 平成 11 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 3) (財)日本食品分析センター (2007): 平成 18 年度食事からの化学物質ばく露量に関する調査報告書.
- 4) 環境省水環境部水環境管理課 (2002): 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 5) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999): 平成 10 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998): 平成 9 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 環境省水環境部企画課 (2004): 平成 14 年度要調査項目測定結果.
- 8) 環境省環境保健部環境安全課 (2003): 平成 13 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2002): 平成 12 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Mes, J., D.J. Davies, D. Turton and W.F. Sun (1986): Levels and trends of chlorinated hydrocarbon contaminants in the breast milk of Canadian women. *Food Addit. Contam.* 3: 313-322.
- 2) Davies, D. and J. Mes (1987): Comparison of the residue levels of some organochlorine compounds in breast milk of the general and indigenous Canadian populations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 39: 743-749.
- 3) Bristol, D.W., H.L. Crist, R.G. Lewis, K.E. MacLeod and G.W. Sovocool (1982): Chemical analysis of human blood for assessment of environmental exposure to semivolatile organochlorine chemical contaminants. *J. Anal. Toxicol.* 6: 269-275.
- 4) Jan, J. (1983): Chlorobenzene residues in human fat and milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 30: 595-599.
- 5) Kimura, R., H. Sano, K. Itagaki, T. Kogure, M. Sato and T. Murata (1984): Identification of sulfur-containing metabolites of *m*-dichlorobenzene and their disposition and relationship with glutathione in rats. *J. Pharmacobiodyn.* 7: 234-245.
- 6) Kimura, R., N. Ohishi, Y. Kato, S. Yamada and M. Sato (1992): Identification of biliary metabolites of *m*-dichlorobenzene in rats. *Drug. Metab. Dispos.* 20: 161-171.
- 7) Parke, D.V. and R.T. Williams (1955): Studies in detoxication. 63. The metabolism of halogenobenzenes; (a) *meta*-dichlorobenzene (b) further observations on the metabolism of chlorobenzene. *Biochem. J.* 59: 415-422.
- 8) Fisher, R., S. McCarthy, I.G. Sipes, R.P. Hanzlik and K. Brendel (1991): Metabolism of dichlorobenzenes in organ cultured liver slices. *Adv. Exp. Med. Biol.* 283: 717-723.
- 9) Kato, Y., T. Kogure, M. Sato, T. Murata and R. Kimura (1986): Evidence that methylsulfonyl metabolites of *m*-dichlorobenzene are causative substances of induction of hepatic microsomal

- drug-metabolizing enzymes by the parent compound in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82: 505-511.
- 10) Bogaards, J.J., B. van Ommen, C.R. Wolf and P.J. van Bladeren (1995): Human cytochrome P450 enzyme selectivities in the oxidation of chlorinated benzenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132: 44-52.
 - 11) Hissink, A.M., M.J. Oudshoorn, B. van Ommen, G.R. Haenen and P.J. van Bladeren (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.
 - 12) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
 - 13) Bayer AG (1980): Unveroeffentliche Untersuchung (HOE 87.0791). Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
 - 14) Younger Laboratories Inc. (1980): Toxicity data on chlorinated benzenes and *m*-dichlorobenzene. NTIS/OTS 0206232.
 - 15) Hoechst AG (1979): Unveroeffentliche Untersuchung (79.0207). Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
 - 16) Hoechst AG (1992): Unveroeffentliche Untersuchung (92.0112). Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
 - 17) Hoechst AG (1979): Unveroeffentliche Untersuchung (79.0241). Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
 - 18) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 1095. 1,3-dichlorobenzene.
 - 19) Poland, A., J. Goldstein, P. Hickman and V.W. Burse (1971): A reciprocal relationship between the induction of 3-aminolevulinic acid synthetase and drug metabolism produced by *m*-dichlorobenzene. *Biochem. Pharmacol.* 20: 1281-1290.
 - 20) McCauley, P.T., M. Robinson, F.B. Daniel and G.R. Olson (1995): Toxicity studies of 1,3-dichlorobenzene in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem. Toxicol.* 18: 201-221.
 - 21) Hoechst AG (1988): Unveroeffentliche Untersuchung (88.1938). Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Dataset year 2000 CD-ROM edition.
 - 22) Ruddick, J.A., W.D. Black, D.C. Villeneuve and V.E. Valli (1983): A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. *Teratology.* 27: 73A-74A.
 - 23) Waters, M.D., S.S. Sandhu, V.F. Simmon, K.E. Mortelmans, A.D. Mitchell, T.A. Jorgenson, D.C. Jones, R. Valencia and N.E. Garrett (1982): Study of pesticide genotoxicity. *Basic Life Sci.* 21: 275-326.
 - 24) Shimizu, M., Y. Yasui and N. Matsumoto (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.
 - 25) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl 1): 1-142.

- 26) Connor, T.H., J.C. Theiss, H.A. Hanna, D.K. Monteith and T.S. Matney (1985): Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.* 25: 33-40.
- 27) Prasad, I. (1970): Mutagenic effects of the herbicide 3',4'-dichloropropionanilide and its degradation products. *Can. J. Microbiol.* 16: 369-372.
- 28) Perocco, P., S. Bolognesi and W. Alberghini (1983): Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured *in vitro*. *Toxicol. Lett.* 16: 69-75.
- 29) Mohtashampur, E., R. Triebel, H. Straeter and K. Norpoth (1987): The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis.* 2: 111-113.
- 30) Herren-Freund, S.L. and M.A Pereira (1986): Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environ. Health Perspect.* 69: 59-65.
- 31) NTP (1985): Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F₁ mice, technical report. NTP TR-255.
- 32) NTP (1987): Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F₁ mice, technical report. NTP TR-319.
- 33) Umemura, T., M. Saito, A. Takagi and Y. Kurokawa (1996): Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B6C3F₁ mice exposed to dichlorobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 137: 268-274.
- 34) Girard, R., F. Tolot, P. Martin and J. Bourret (1969): Severe hemopathy and exposure to chlorine derivatives of benzene (apropos of 7 cases). *J. Med. Lyon.* 50: 771-773. (in French).

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter(1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 5184 : LeBlanc, G.A. (1980): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 24(5):684-691.
- 5590 : Buccafusco, R.J., S.J. Ells, and G.A. LeBlanc(1981) : Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 26(4):446-452.
- 5675 : Hermens, J., H. Canton, N. Steyger, and R. Wegman (1984): Joint Effects of a Mixture of 14 Chemicals on Mortality and Inhibition of Reproduction of *Daphnia magna*. *Aquat.Toxicol.* 5(4):315-322.
- 6629 : Canton, J.H., W. Slooff, H.J. Kool, J. Struys, T.J.M. Gouw, R.C.C. Wegman, and G.J. Piet (1985): Toxicity, Biodegradability and Accumulation of a Number of Cl/N-Containing Compounds for Classification and Establishing Water Quality Criteria. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 5:123-131.

- 10183 : Veith, G.D., D.J. Call, and L.T. Brooke (1983): Estimating the Acute Toxicity of Narcotic Industrial Chemicals to Fathead Minnows. In: W.E.Bishop, R.D.Cardwell, and B.B.Heidolph (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, 6th Symposium, ASTM STP 802, Philadelphia, PA :90-97.
- 10366 : Heitmuller, P.T., T.A. Hollister, and P.R. Parrish (1981): Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull.Environ.Contam.Toxicol. 27(5):596-604.
- 11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985): Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci.Total Environ. 43(1-2):149-157.
- 12124 : Carlson, A.R., and P.A. Kosian (1987) : Toxicity of Chlorinated Benzenes to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). Arch.Environ.Contam.Toxicol. 16(2):129-135.
- 12872 : Deneer, J.W., W. Seinen, and J.L.M. Hermens (1988): Growth of *Daphnia magna* Exposed to Mixtures of Chemicals with Diverse Modes of Action. Ecotoxicol.Environ.Saf. 15(1):72-77.
- 14128 : Broderius, S., and M. Kahl (1985): Acute Toxicity of Organic Chemical Mixtures to the Fathead Minnow. Aquat.Toxicol. 6:302-322.
- 15981 : Richter, J.E., S.F. Peterson, and C.F. Kleiner(1983) : Acute and Chronic Toxicity of Some Chlorinated Benzenes, Chlorinated Ethanes, and Tetrachloroethylene to *Daphnia magna*. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 12(6):679-684.
- 2) : 環境庁 (1996) : 平成 7 年度 生態影響試験
- 3) : (独)国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 4)- : その他
- 2006118 : Zhao, Y.H., Y.B. He and L.S. Wang (1995): Predicting Toxicities of Substituted Aromatic Hydrocarbons to Fish by Toxicities to *Daphnia magna* or *Photobacterium phosphoreum*. Toxicological and Environmental Chemistry.51: 191-195.