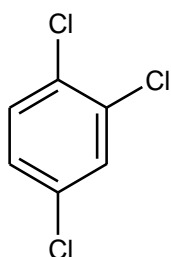


[11] 1,2,4-トリクロロベンゼン

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：1,2,4-トリクロロベンゼン
CAS 番号：120-82-1
化審法官報公示整理番号：3-74（トリクロロベンゼン）
化管法政令番号*：1-290
RTECS 番号：DC2100000
分子式：C₆H₃Cl₃
分子量：181.45
換算係数：1 ppm = 7.42 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



*注：化管法対象物質の見直し後の政令番号（平成 21 年 10 月 1 日施行）

(2) 物理化学的性状

本物質は無色の液体である¹⁾。

融点	16.92°C ²⁾ 、17°C ^{3),4),5)}
沸点	213.5°C(760 mmHg) ²⁾ 、213°C ^{3),5)} 、 213°C(760 mmHg) ⁴⁾
密度	1.459 g/cm ³ (25°C) ²⁾
蒸気圧	0.43 mmHg (=57 Pa) (25°C) ²⁾ 、 0.29 mmHg (=39 Pa) (25°C) ⁴⁾ 、 0.342 mmHg (=46 Pa) (25°C) ⁵⁾ 、 0.27 mmHg (=36 Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	3.98 ²⁾ 、4.02 ^{4),6)} 、3.97 ⁵⁾ 、4.0 ⁵⁾ 、4.23 ⁵⁾ 、4.52 ⁵⁾
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	40 mg/1000g (25°C) ²⁾ 、49 mg/L (25°C) ⁴⁾ 、 19 mg/L (22°C) ⁵⁾ 、36 mg/L (20°C) ⁵⁾

(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（分解性が良好でないと判断される物質(トリクロロベンゼン) ⁷⁾ ）
分解率(トリクロロベンゼン)：BOD 0%、GC 0%（試験期間：2 週間、被験物質濃度： 100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L） ⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $0.532 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （25°C、測定値）⁴⁾

半減期：10～100 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定し、1 日は 12 時間として計算）

加水分解性

半減期：3.4 年（25°C、pH=7）¹⁰⁾

生物濃縮性（濃縮性が中程度と判断される物質(トリクロロベンゼン)⁷⁾

生物濃縮係数（BCF）：

420～1140(試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度(1,2,4-体の濃度):50 $\mu\text{g/L}$)⁸⁾

120～1320(試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度(1,2,4-体の濃度)：5 $\mu\text{g/L}$)⁸⁾

（備考 本試験については、1,2,3-、1,2,4-、1,3,5-各トリクロロベンゼンの 1：2：1 の混合物を用い、濃縮倍率は各異性体ごとに求めた⁸⁾）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：970¹¹⁾～2,300¹¹⁾（幾何平均値¹¹⁾により集計：1,400）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 1t 以上 100t 未満である¹⁴⁾。「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、トリクロロベンゼンとしての平成 16 年度及び平成 19 年度における製造（出荷）及び輸入量は 100～1,000t / 年未満である^{12), 13)}。

トリクロロベンゼンとしての平成 9 年及び 10 年の生産量は 1,200t/年とされている¹⁵⁾。

② 用途

トリクロロベンゼンの主な用途は染料・顔料中間物、トランス油、潤滑剤とされている¹⁶⁾。

また、本物質は、廃棄物の焼却過程、高塩素化ベンゼンの分解過程、製紙工場及び繊維工業の漂白過程等から環境中へ排出される¹⁷⁾。

(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:133）に指定されている。トリクロロベンゼン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（政令番号：290）に指定されている。また、本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定され、トリクロロベンゼン類は水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。

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）の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質ではなかったため、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。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 壤	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	91.5	12.1	0.5	4.0
水 域	1.9	66.2	0.1	7.3
土 壤	6.0	0.8	99.4	86.5
底 質	0.6	20.9	0.0	2.3

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

(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	μg/m ³	0.03	0.064	0.0076	0.28	- ^{b)}	7/7	全国	2008	2)
		0.0011	0.0016	0.00035	0.089	0.00001	28/28	全国	2007	3)
		-	-	(0.0033) ^{a)}	0.12	- ^{b)}	7/12	全国	2007	4)
		0.024	0.029	(0.013) ^{a)}	0.076	- ^{b)}	4/12	全国	2006	5)
		-	-	(0.015) ^{a)}	0.083	- ^{b)}	4/14	全国	2005	6)
		-	-	(0.022) ^{a)}	0.23	- ^{b)}	2/14	全国	2004	7)
		-	-	(0.015) ^{a)}	0.12	- ^{b)}	6/16	全国	2003	8)
		0.0021	0.0054	0.00041	0.027	0.000009	13/13	全国	1999	9)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/19	大阪府	2007	10)

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	
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/15	全国	2000	11)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/65	全国	2000	11)
公共用水域・海水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	2000	11)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002	12)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	12)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/3	鳥取県、 滋賀県、 高知県	1999	9)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	0.0016	0.001	1/11	全国	1999	9)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水) ^{c)}	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/6	全国	1999	9)

注意：a) 検出下限値未満の値

b) 公表されていない

c) 貝類（公共用水域・海水）において、過去には最大値として0.005 μg/g(1994)が検出されている¹³⁾

(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）

一般環境大気及び地下水の実測値を用いて、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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 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	0.03 μg/m ³ 程度(2008)	0.009 μg/kg/day 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（限られた地域 で 0.05 μg/L 未満程度の報告がある (2007))	データは得られなかった（限られた地域 で 0.002 μg/kg/day 未満程度の報告があ る)
	地下水	0.01 μg/L 未満程度 (2000)	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.01 μg/L 未満程度 (2000)	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大	大 気 一般環境大気	0.28 μg/m ³ 程度(2008)	0.084 μg/kg/day 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（限られた地域	データは得られなかった（限られた地域

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
値	地下水 公共用水域・淡水	0.05 µg/L 未満程度の報告がある(2007)	0.002 µg/kg/day 未満程度の報告がある)
		0.01 µg/L 未満程度 (2000)	0.0004 µg/kg/day 未満程度
	0.01 µg/L 未満程度 (2000)	0.0004 µg/kg/day 未満程度	
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	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 0.28 µg/m³ 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると 0.0004 µg/kg/day 未満程度であった。魚類中濃度の実測値を用いて経口ばく露量を推定した結果、本物質は環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

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	0.009	0.084
	室内空気		
水 質	飲料水	{0.002}	{0.002}
	地下水	<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>
	公共用水域・淡水	(0.0004)	(0.0004)
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>
総ばく露量		0.009+ <u>0.0004</u>	0.084+ <u>0.0004</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) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

3) { } 内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである

(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、海水域ともに 0.01 µg/L 未満程度となった。

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)	0.01 µg/L 未満程度 (2000)
海 水	0.01 µg/L 未満程度 (2000)	0.01 µg/L 未満程度 (2000)

注：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

^{14}C でラベルした本物質 10 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、0.5 時間後には放射活性は血液や組織に現れ、4 時間後にピークに達してゆっくりと減少した。主要組織中の放射活性は1 日後に最も高く、脂肪組織>消化管>膀胱>腎臓>副腎>肝臓の順で高かった。体内からの放射活性の消失は2 相性で半減期は第1 相が 12.2 時間、第2 相が 92.5 時間であったが、副腎や脂肪組織、肝臓、皮膚などでは56 日後も放射活性の残存がみられた¹⁾。ラットに 250 mg/kg を腹腔内投与し、血液、肝臓、腎臓中の本物質濃度を調べた試験では、48 時間以内に大きく減少し、半減期は 5.8、5.2、6.2 時間であった²⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした 50 mg/kg を強制経口投与した結果、7 日間で投与した放射活性の約 66%が尿中に、17%が糞中に排泄されたが、そのほとんどが2 日以内の排泄であり、さらにその半分は1 日以内の排泄であった。呼気中への $^{14}\text{CO}_2$ 排泄はなかったが、約 2.1%が未変化体として排泄された。胆汁中には4 日間で 45.3%が排泄された³⁾。また、ラットに 23 mg/kg を強制経口投与すると、48 時間で 70%を尿中に、8.8%を糞中に排泄したが、胆管をカニューレ処置すると胆汁中に 61%、尿中に 21%、糞中に 2%の排泄となり、腸肝循環が示唆された⁴⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした 181 mg/kg/day を7 日間強制経口投与し、投与初日から 21 日間の糞尿中への放射活性の排泄を調べた結果、糞中への排泄は最初の 3 日間は軽度に増加したが、その後は減少に転じて 15 日目にはバックグラウンドレベルとなり、この間に投与量の 3%が糞中へ排泄された。尿中への排泄も類似したパターンであったが、21 日目も十分に定量可能な放射活性が含まれており、この時点で尿中への排泄は投与量の 73%であった⁵⁾。

ラット及びアカゲザルに ^{14}C でラベルした 10 mg/kg を強制経口投与又は静脈内投与した結果、サルは24 時間で経口投与量の 40%、静脈内投与量の 22%を尿中に、各 1%未満を糞中に排泄し、尿中代謝物の 48~61%が 3,4,6-トリクロロ-3,5-シクロヘキサジエン-1,2-ジオールのグルクロン酸抱合体であり、このほかに 2,4,5-及び 2,3,5-トリクロロフェノール (TCP) のグルクロン酸抱合体が 14~37%、2,4,5-及び 2,3,5-TCP の遊離体が 1~37%あった。一方、ラットは 24 時間で経口投与量の 84%、静脈内投与量の 78%を尿中に、11%、7%を糞中にそれぞれ排泄し、尿中代謝物の 60~62%が 2,4,5-及び 2,3,5-トリクロロフェニルメルカプツール酸であり、このほかに 2,4,5-及び 2,3,5-トリクロロチオフェノールの遊離体が 28~33%、2,4,5-及び 2,3,5-TCP の遊離体が 1~10%あり、ラットとサルでは代謝物の抱合体生成に明瞭な差があった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 18~33%が 2,4,5-及び 2,3,5-TCP のグルクロン酸抱合体、10~12%が 2,4,5-及び 2,3,5-TCP の硫酸抱合体、0.2~0.5%が 2,4,5-及び 2,3,5-トリクロロフェニルメルカプツール酸、1~2%が 2,4,5-及び 2,3,5-TCP の遊離体として尿中に排泄され、少量の 3,4,6-トリクロロカテコールの排泄もあったが、糞中への未変化体排泄はなかった⁷⁾。また、60~75 mg/kg を腹腔内投与したウサギでも主要な尿中代謝物は 2,4,5-及び 2,3,5-TCP であった⁸⁾。

本物質は中間代謝物としてアレーンオキシドに代謝された後に、エポキシド (C-O 結合) の開裂によって 2,4,5-及び 2,3,5-TCP に代謝される経路が推定されている⁸⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁹⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	756 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	756 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	6,139 mg/kg
ウサギ	経皮	LDLo	6,100 mg/kg

本物質は眼、気道を刺激する。吸入すると咳、咽喉痛、灼熱感を生じ、経口摂取すると腹痛、咽頭痛、嘔吐を生じる。眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付くと皮膚の乾燥や発赤、肌荒れを生じる¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、10、20、40 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群で肝臓相対重量の有意な増加を認め、肝臓の諸酵素は用量に依存して上昇し、チトクローム c 還元酵素及びアゾ還元酵素は 10 mg/kg/day 以上の群、チトクローム P-450 (CYP) 量及びグルクロニル転移酵素は 20 mg/kg/day 以上の群で有意に高かった。このため、同様にして 90 日間強制経口投与した結果、肝臓相対重量は 40 mg/kg/day 群で有意に増加し、チトクローム c 還元酵素及びグルクロニル転移酵素、アゾ還元酵素は 10 mg/kg/day 以上の群、CYP 量は 20 mg/kg/day 以上の群で有意に高く、30 日間の回復期間を経過しても 40 mg/kg/day 群の肝臓相対重量は有意に増加したままで、肝臓の諸酵素も主に高用量群で有意に高いままであった¹¹⁾。これらの試験でみられた肝酵素の誘導は代謝に伴う生理学的影響と考えられ、14 日間投与の 10 mg/kg/day 以上の群でみられた肝臓相対重量の有意な増加は 90 日間投与では 40 mg/kg/day 群に限られ、10、20 mg/kg/day 群の変化には有意差がなかったことから、より投与期間の長い 90 日間投与での肝臓相対重量の変化を重要視し、NOAEL を 20 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.001、0.01、0.1%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、生存率や一般状態、体重、血液及び臨床生化学成分、尿の各検査で影響はなかったが、0.1%群の雄の肝臓で絶対重量、腎臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。また、0.1%群の肝臓では脂肪浸潤による広範な肝細胞の空胞化と塊状の好塩基性細胞で特徴付けられる著明な変性がみられ、甲状腺では濾胞サイズの減少や上皮の高さの増加、コロイド密度の減少も投与量に応じて軽度～中程度にみられた。なお、各群の用量は雄で 0、0.07、0.78、7.8、82 mg/kg/day、雌で 0、0.11、1.4、15、101 mg/kg/day であった¹²⁾。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄 7.8 mg/kg/day、雌 15 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.02、0.06、0.18%の濃度で 3 ヶ月間混餌投与した結果、体重に影響はなかったが、0.18%群の雄で血小板数の有意な増加と赤血球数及びヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少を認め、同群の雌でもヘモグロビ

ン濃度及びヘマトクリット値は有意に低かった。また、0.18%群の雌雄で血液尿素窒素、雄で総タンパク質、アルブミン、カルシウムは有意に高く、0.06%以上の群の雄で GOT は有意に低かった。0.02%以上の群の雄及び 0.06%以上の群の雌で肝臓の絶対及び相対重量、0.06%以上の群の雌雄で腎臓の相対重量、0.18%群の雄で腎臓及び精巣の絶対重量の有意な増加を認め、0.18%群の雄の肝臓では著明な小葉中心性の肝細胞肥大がみられ、やや程度は軽いものの同様の変化は 0.06%群の雄及び 0.18%群の雌にもあった。腎臓では 0.06%以上の群の雄で尿細管の拡張や顆粒状円柱、硝子滴、腎乳頭の石灰化、間質性腎炎、再生尿細管上皮の発生が用量に依存してみられた。なお、各群の用量は雄で 0、10~27、32~96、96~242 mg/kg/day、雌で 0、13~33、40~108、108~276 mg/kg/day であった¹³⁾。この結果から、雄で 0.02% (10~27 mg/kg/day) を LOAEL、雌で 0.02% (13~33 mg/kg/day) を NOAEL とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01、0.035、0.12%の濃度で 104 週間混餌投与した結果、0.12%群で雄の生存率が有意に低下し、雌雄で 1 週から 24 週までの体重増加は有意に抑制された。0.12%群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、腎臓の絶対及び相対重量も雌雄で増加し、雄では慢性進行性腎症の悪化もみられた。また、0.12%群の雌雄の肝臓で肝細胞肥大、び漫性の脂肪変性、雄の肝臓で限局性の嚢胞様変性、雌雄の腎臓で腎乳頭の石灰化、雄の腎臓で尿細管移行上皮細胞の過形成の発生率に有意な増加を認め、0.035%群でも腎乳頭の石灰化の発生率は雌雄で有意に高く、有意差はなかったものの雌の肝臓でび漫性脂肪変性の発生率増加もみられた。なお、各群の用量は雄で 0、5.5、18.9、66.7 mg/kg/day、雌で 0、6.7、22.9、79.3 mg/kg/day であった¹⁴⁾。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄 5.5 mg/kg/day、雌 6.7 mg/kg/day) とする。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.015、0.07、0.32%の濃度で 104 週間混餌投与した結果、0.32%群では 52 週以降から生存率の低下が著しくなり、試験終了時の生存率は雄で 10%、雌で 0%であった。雌雄の体重は 0.32%群では試験期間を通して有意に低かったが、0.015%及び 0.07%群では逆に有意に重いことが多かった。0.015%以上の群の雌雄で肝臓の絶対重量、0.015%以上の群の雌及び 0.07%以上の群の雄で肝臓相対重量の有意な増加を認め、0.07%以上の群の雄及び 0.32%群の雌で小葉中心性の肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた。なお、各群の用量は雄で 0、20.9、100.5、522 mg/kg/day、雌で 0、26.2、127.2、574.9 mg/kg/day であった¹⁵⁾。この結果から、LOAEL を 0.015% (雄 20.9 mg/kg/day、雌 26.2 mg/kg/day) とする。

カ) Sprague-Dawley ラット雄 20 匹及び New Zealand white ウサギ雄 4 匹、ビーグル犬雄 2 匹を 1 群とし、0、30、100 ppm を 44 日間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、一般状態や体重、血液及び臨床生化学成分、主要臓器の組織への影響はいずれの種にもなかったが、肝臓の絶対及び相対重量、腎臓の相対重量の有意な増加が 100 ppm 群のラットでみられ、イヌでも肝臓の絶対及び相対重量の明らかな増加が 100 ppm 群であり、ウサギでは 100 ppm 群で精巣の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。尿検査ではラットの 100 ppm 群でウロポルフィリン及びコプロポルフィリンの有意な増加がみられたことから、ラットについては同様にして再度試験し、15、30 回のばく露日に尿検査を行ったところ、ウロポルフィリン及びコプロポルフィリンはいずれの日にも 30 ppm 以上の群で有意に高かった。著者らは本物質によって肝酵素が誘導されるとした報告や尿中へのポルフィリン排泄が回復期

間中に消失したとした報告があったこと、尿中のウロポルフィリン及びコプロポルフィリンの増加に対応した毒性徴候がなかったことから、これらの増加は毒性によるものではなく、本物質による特異的な生理学的影響であるとしている¹⁶⁾。しかし、ヘキサクロロベンゼンによるポルフィリン生成の感受性は雄ラットよりも雌ラットの方が高いことから、雌ラット（5匹/群）を用いて、0、50、100、200 mg/kg/dayの本物質や1,4-ジクロロベンゼン、ヘキサクロロベンゼンを30、60、90、120日間強制経口投与して肝臓及び尿中のポルフィリン量を調べた試験では、ヘキサクロロベンゼンは50 mg/kg/day以上の群で肝臓及び尿中のポルフィリン量を経時的に、用量依存的に一貫して有意に増加させたが、本物質及び1,4-ジクロロベンゼンではそのような影響はみられなかった¹⁷⁾。このため、尿中ポルフィリンの増加を生理学的影響として除外するのは不相当と考え、30 ppm（ばく露状況で補正：6.3 ppm(47 mg/m³))をウサギ及びイヌでNOAEL、ラットでLOAELとする。

キ) Sprague-Dawley ラット雄30匹及びニュージーランド白ウサギ雄16匹、カニクイザル雄9匹を1群とし、0、25、50、100 ppmを26週間（7時間/日、5日/週）吸入させ、肺機能及びオペラント行動検査をサルに、検眼鏡検査をサルとウサギに、体重、血液及び臨床生化学成分、組織の各検査をサル、ウサギ、ラットに対して実施した結果、サル及びウサギにはばく露に関連した影響はなかった。ラットでは4、13週の検査時に25 ppm以上の群の肝臓で肝細胞肥大、腎臓で硝子滴変性がみられたが、これらの変化は26週間後には歴然としたものではなくっており、比較的短期間の変化と考えられた¹⁸⁾。この結果から、サル及びウサギでNOAELを100 ppm（ばく露状況で補正：21 ppm(156 mg/m³))、ラットでLOAELを25 ppm（ばく露状況で補正：5.2 ppm(39 mg/m³))とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雄10匹、雌26匹を1群とし、0、3、10 ppmを3ヶ月間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、一般状態や体重、血液、臨床生化学成分に影響はなかったが、10 ppm群では尿中へのウロポルフィリン排泄の軽度な増加がばく露期間を通してみられた。剖検時には主要臓器でばく露に関連した肉眼的変化はみられず、10 ppm群でのウロポルフィリン排泄の増加もばく露期間終了から2~4ヶ月後にはみられなくなった^{19, 20)}。この結果から、NOAELを3 ppm（ばく露状況で補正：0.54 ppm(4.0 mg/m³))とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、0.0001、0.001、0.01、0.1%の濃度（雄0、0.07、0.78、7.8、82 mg/kg/day、雌0、0.11、1.4、15、101 mg/kg/day）で餌に添加して13週間投与した試験では、雌雄の生殖器の重量や組織に影響はなかったが¹²⁾、Fischer 344 ラット雌雄各10匹を1群とし、0、0.02、0.06、0.18%の濃度（雄0、10~27、32~96、96~242 mg/kg/day、雌0、13~33、40~108、108~276 mg/kg/day）で3ヶ月間混餌投与した試験では0.18%群の雄で精巣絶対重量の有意な増加がみられた¹³⁾。Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.01、0.035、0.12%の濃度（雄0、5.5、18.9、66.7 mg/kg/day、雌0、6.7、22.9、79.3 mg/kg/day）で104週間混餌投与した試験では、雌雄の生殖器への影響はなかった¹⁴⁾。B6C3F₁ マウス雌雄各50匹を1群として0、0.015、0.07、0.32%の濃度（雄0、20.9、100.5、522 mg/kg/day、雌0、26.2、127.2、574.9 mg/kg/day）で104週間混餌投与し、0、0.07、0.32%群の精巣及び精嚢組織を調べたところ、精巣の変性が各群の2、6、20%に、

精嚢の分泌低下が各群の0、2、53%にみられたが、0.32%群では試験終了時の生存率が10%と有意に低く、体重も試験期間を通して有意に低かったことから、著者らは0.32%群での変性変化を二次的な影響によるものと結論した¹⁵⁾。これらの結果から、概ね100 mg/kg/day以下ではラット及びマウスの生殖器に影響は現れないと考えられた。

イ) 妊娠した雌ラット (Charles River) 17~23 匹を1群としてF₀を分娩させ、各腹当たり雌雄各4匹のF₀に減らして0、0.0025、0.01、0.04%の濃度で飲水に添加した本物質をF₀世代の誕生からF₂世代の生後32日まで継続的に投与した2世代試験の結果、F₀及びF₁世代の0.04%群の雌雄で副腎重量の有意な増加を認めたが、体重や臨床生化学成分、自発運動活性、肝臓及び腎臓の組織 (F₁世代のみ) に影響はなかった。また、各世代の繁殖力や同腹仔数、新生仔の体重や生存率、離乳後の成長などの各指標にも影響はなかった。なお、飲水量から求めた各群の用量はF₀世代の雄で0、3.7、14.8、53.6 mg/kg/day、雌で0、2.5、8.9、33.0 mg/kg/dayであり、他世代でも同程度と考えられた²¹⁾。この結果から、一般毒性のNOAELを0.01% (雄14.8 mg/kg/day、雌8.9 mg/kg/day)、生殖・発生毒性のNOAELを0.04% (雄53.6 mg/kg/day、雌33.0 mg/kg/day) とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌13~14匹を1群とし、0、75、150、300 mg/kg/dayを妊娠6日から15日まで強制経口投与した結果、150 mg/kg/day以上の群でアミノピリン-N-脱メチル化酵素が有意に上昇し、300 mg/kg/day群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。150 mg/kg/day以上の群でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な減少を認め、肝臓では門脈周囲の細胞質で好酸球の増加、肝細胞核の大小不同など、300 mg/kg/day群の甲状腺では濾胞サイズの減少や空胞化を伴った上皮高の増加などの軽度の変性がみられた。一方、胎仔に対する毒性や催奇性はなかった²²⁾。この結果から、NOAELを母ラットで75 mg/kg/day、胎仔で300 mg/kg/dayとする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌6~9匹を1群とし、0、36、120、360、1,200 mg/kg/dayを妊娠9日から13日まで強制経口投与し、妊娠14日に屠殺した試験では、360 mg/kg/day群の2/9匹、1,200 mg/kg/day群の6/6匹が死亡し、360 mg/kg/day群で体重増加の有意な抑制を認めた。360 mg/kg/day群の7/8匹で中程度の肝細胞肥大を認めたが、120 mg/kg/day群では軽度の肝細胞肥大が1/9匹にみられただけであり、肝臓の絶対及び相対重量に影響はなかった。また、360 mg/kg/day群で着床数の減少、死亡胎仔の増加、頭長及び頭臀長の減少、体節数の減少、胎仔の総タンパク質量の減少に有意差を認めたが、吸収胚や胎仔の奇形の発生率に有意な増加はなかった。なお、120 mg/kg/day以上の群の肝臓ではグルタチオン及びCYP量、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンに対するグルタチオン-S-転移酵素、アミノピリン-N-脱メチル化酵素、エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ、p-ニトロフェノールに対するUDP-グルクロン酸転移酵素の活性に有意な上昇がみられた²³⁾。この結果から、NOAELを母ラット及び胎仔で120 mg/kg/dayとする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気閾値として気中濃度で1.4 ppm (10 mg/m³)、水溶液濃度で0.064 ppmとした報告²⁴⁾、臭気閾値を24 mg/m³、刺激閾値を40 mg/m³とした報告がある²⁵⁾。また、産業上の経験から、臭気閾値は約3 ppm (22 mg/m³)、軽度の眼や喉の刺激は3~5 ppm (22~37

mg/m³) で生じると考えられた²⁶⁾。

イ) 夫の作業服をトリクロロベンゼンに漬けて洗濯することで、トリクロロベンゼンに長期間ばく露された女性(68才)にみられた再生不良性貧血の症例報告²⁷⁾、ポンプの修理中に数時間にわたってトリクロロベンゼンの蒸気を吸入し、大量の咯血をした男性労働者の症例報告²⁸⁾、2~6ヵ月にわたってトリクロロベンゼンにばく露された労働者15人中7人にみられた塩素ざ瘡の症例報告²⁹⁾があったが、いずれもトリクロロベンゼンの異性体組成は不明であり、ばく露濃度や他の化学物質のばく露状況なども不明であった。なお、トリクロロベンゼンの中でも本物質が工業的に最も重要であり、工業用トリクロロベンゼンの93~98%が本物質、残りが1,2,3-体であるとした報告³⁰⁾があることから、これらの知見は本物質のばく露であった可能性が高い。

(3) 発がん性

① 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	—
EU	EU	—
USA	EPA (1991)	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	—

② 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^{31~36)}で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9無添加のネズミチフス菌³⁷⁾で遺伝子突然変異を誘発したとの報告もあり、S9添加の枯草菌³⁸⁾でDNA傷害を誘発した。また、S9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌及び大腸菌³²⁾でDNA傷害、酵母³⁹⁾で体細胞組換え、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞⁴⁰⁾で染色体異常を誘発せず、S9無添加のチャイニーズハムスター肺細胞(CHL)^{41, 42)}で染色体異常、ラットの初代培養肝細胞^{43, 44)}で不定期DNA合成を誘発しなかったが、S9無添加のラットの肝細胞(ARL)⁴⁵⁾で細胞形質転換を誘発した。なお、ラットの肝ミクロソームの添加によって代謝物の約10%が非選択的にタンパク質と共有結合していたが、DNAとの共有結合はそれよりも少ない0.5%であった⁴⁶⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞^{47, 48)}で小核を軽度に誘発した。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01、0.035、0.12%の濃度で 104 週間混餌投与した結果、発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかったが、同系統のラットでは稀なジンバル腺癌が各群の雄の 1/50、0/49、1/50、4/50 匹、雌の 0/50、1/49、0/50、2/50 匹にみられ、0.01%群の雌ではジンバル腺腺腫も 1/49 匹にみられた¹⁴⁾。同系統のラットにおける NTP でのジンバル腺癌の自然発生率は雄で 0.9% (0/50~2/51 匹)、雌で 0.6% (0/50~2/50 匹)、雌のジンバル腺腺腫又は癌は 0.6% (0/50~2/50 匹) であったことから⁴⁹⁾、0.12%群の雄での発生率は自然発生率をわずかに超えるものであった。なお、各群の用量は雄で 0、5.5、18.9、66.7 mg/kg/day、雌で 0、6.7、22.9、79.3 mg/kg/day であった¹⁴⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.015、0.07、0.32%の濃度で 104 週間混餌投与した結果、0.32%群では 52 週以降から生存率の低下が著しくなり、試験終了時の生存率は雄で 10%、雌で 0%であり、他の群の生存率は対照群と同程度であったが、肝細胞癌の発生が各群の雄の 8/50、5/50、27/50、50/50 匹、雌の 1/50、1/50、28/50、48/50 匹にみられ、その発生率は雌雄ともに 0.07%以上の群で有意に高かった。また、肝細胞腺腫が雄の 4/50、7/50、15/50、2/50 匹、雌の 3/50、4/50、16/50、8/50 匹にみられ、肝細胞腺腫又は癌をあわせた発生率も 0.07%以上の群の雌雄で有意に高かった。このように、0.32%群では雌雄のほぼすべてで肝細胞癌が発生したのに対して、0.015%群では発生率の増加がみられなかったことから、0.015%の濃度では肝発がん作用はなかったと考えられた。なお、各群の用量は雄で 0、20.9、100.5、522 mg/kg/day、雌で 0、26.2、127.2、574.9 mg/kg/day であった¹⁵⁾。

ddY マウス雌雄各 75 匹を 1 群とし、0、30、60%の濃度でアセトンに溶解して背部肩甲骨間部に 0.03 mL (約 0、9、18 mg) を 2 年間 (2 回/週) 皮膚に塗布した結果、塗布部位の皮膚では細胞浸潤や肥厚、角化の亢進などがみられ、高濃度群の雄 2 匹で乳頭腫、雌 1 匹で扁平上皮癌、対照群の雌 1 匹で線維腫の発生があった。また、対照群を含む各群の肺や腎臓、胃、膀胱、乳腺に腫瘍がみられ、肺での発生が最も多かった。しかし、いずれの発生率も対照群と同程度であり、本物質に誘発されたものではないと考えられた⁵⁰⁾。

また、Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、2/3 部分肝切除した 12 時間後又は 18 時間後にジエチルニトロソアミン 51 mg/kg を強制経口投与してイニシエーションし、その 1、5 週間後に本物質 0、181 mg/kg を腹腔内投与し、その 2 週間後に肝臓の GGT 陽性細胞巢を指標とした前腫瘍病変誘発の可能性を評価した。その結果、雌雄の肝臓で GGT 陽性細胞巢の数に増加はみられず、本物質にはプロモーション作用がないことが示唆された⁵¹⁾。

この他、Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、本物質を含む 11 種類のハロゲン化炭化水素の等量混合物を 0、0.22、2.2、22 mg/L の濃度で 2 年間飲水投与した結果、有意な発生率の増加を示した腫瘍はなく、明らかな毒性もみられなかった⁵²⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する情報は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 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得られず、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・長期毒性エ)のラットの試験から得られた NOAEL 5.5 mg/kg/day (腎乳頭の石灰化、肝臓の脂肪変性) 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、中・長期毒性ク)のラットの試験から得られた NOAEL 3 ppm (ウロポルフィン排泄の増加) をばく露状況で補正して 0.54 ppm (4.0 mg/m³) とし、試験期間が短かったことから 10 で除した 0.4 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 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	(0.002 µg/kg/day 未満程度)	(0.002 µg/kg/day 未満程度)	5.5 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	0.0004 µg/kg/day 未満程度	0.0004 µg/kg/day 未満程度			1,400,000 超

注：() 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.0004 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 5.5 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 1,400,000 超となる。また、局所地域の飲料水データとして 0.002 µg/kg/day 未満程度 (最大値) があつたが、参考としてこれから MOE を算出すると 280,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

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。

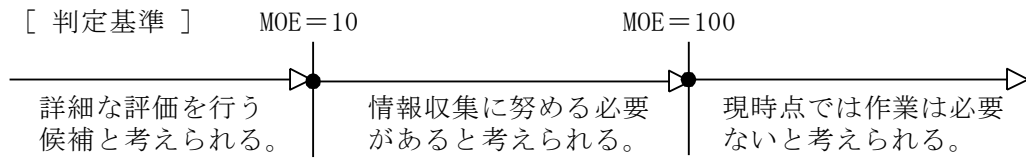
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

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	0.03 µg/m ³ 程度	0.28 µg/m ³ 程度	0.4 mg/m ³	ラット	140
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.03 µg/m³ 程度、予測最大ばく露濃度は 0.28 µg/m³ 程度であった。無毒性量等 0.4 mg/m³ と予測最大ばく露濃度から、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 は

140 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入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。



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、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		○	1,000 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	B ^{*2}	B ^{*1,2}	2)
		○	1,400	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	A	A	1)-10745
		○	2,180	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B ^{*2}	B ^{*2}	3) ^{*3}
		○	2,830	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	珪藻類	EC ₅₀ GEN	2	C	C	1)-88
		○	5,600 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	B ^{*2}	B ^{*1,2}	2)
		○	5,680	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B ^{*2}	B ^{*2}	3) ^{*3}
		○	8,400	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	4	B	B	1)-11677
		○	8,750	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-9607
		○	35,300	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-9607
甲殻類	○		90	<i>Crangon septemspinosa</i>	エビジャコ属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-14563
		○	100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B ^{*2}	B ^{*2}	2)
		○	190	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	28	C	C	1)-15526
		○	360	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	28	A	A	1)-15981
		○	450	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-9607
		○	500	<i>Gammarus annulatus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-14563
		○	540	<i>Palaemonetes pugio</i>	テナガエビ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-2484
		○	708	<i>Ceriodaphnia cf. dubia</i>	ニセネコゼミジンコと同属	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-18991
		○	1,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	D	C	1)-15526
		○	1,400	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	LC ₅₀ MOR	3時間	C	C	1)-12513
	○	1,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B ^{*2}	B ^{*2}	2)	
魚類		○	99.8	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	85	A	A	1)-6914
		○	210	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC MOR	～ふ化後 30	B	B	1)-20456

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.
		○	499	<i>Pimephales promelas</i>	フアットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO/MOR	32	A	A	1)-4433
		○	500	<i>Pimephales promelas</i>	フアットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO/MOR	32	A	A	1)-12123
	○		1,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-12513
	○		1,217	<i>Jordanella floridae</i>	キブリノドン科	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-140
	○		1,320	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	A	B	1)-12665
			1,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	21	B* ⁴	C	2)
	○		1,520	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-4433
	○		1,530	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-10579
	○		1,950	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-15526
	○		2,400	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ²	B* ²	2)
	○		2,760	<i>Pimephales promelas</i>	フアットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-12123
その他	○		910	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	1	B	C	1)-11258
	○		930	<i>Tanytarsus dissimilis</i>	ヒゲユスリカ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12665
			1,100	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	7	B	C	1)-12513
	○		1,500 ~ 10,000	<i>Branchiostoma caribaeum</i>	ナメクジウオ属	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)-2484
	○		3,160	<i>Aplexa hypnorum</i>	ホタルヒダリマ キガイ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-12665

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、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

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

影響内容

GEN (Genetics): 遺伝学的性質 (ここでは DNA の減少割合)、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: 毒性値の算出方法

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 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない

*2 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、採用の可能性を「B」とした

*3 文献2) をもとに、試験時の実測濃度 (幾何平均値) 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

*4 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性を「B」とした

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

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

Galassi と Vighi¹⁾⁻¹⁰⁷⁴⁵ は、一部改変した米国 EPA の試験方法(AAPBT, 1971) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度区は対照区及び7濃度区であった。96時間半数影響濃度(EC₅₀)は、実測濃度に基づき 1,400µg/L であった。

また、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* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験をGLP試験として実施した。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度は0(対照区、助剤対照区)、1.0、3.2、5.6、7.5、10mg/L(公比1.8)であった。試験溶液は、界面活性作用のある硬化ひまし油(HCO-40)とエタノールの1:3の混合液100mg/Lを助剤として調製された。被験物質の実測濃度は、ばく露終了時に設定濃度の40~46%に減少したため、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)が用いられた。0~48時間の結果に基づき、速度法による72時間無影響濃度(NOEC)は2,180µg/Lであった³⁾。なお、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) 甲殻類

Clark ら¹⁾⁻²⁴⁸⁴ は、米国 APHA の試験方法(1985)及び米国 EPA の試験方法(EPA 660/9-78-010, 1978)に準拠し、テナガエビ科 *Palaemonetes pugio* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式(流速15L/時間)で行われた。試験用水にはろ過海水が用いられ、試験溶液はアセトンまたはトリエチレングリコールを助剤として調製された。被験物質の実測濃度は、設定濃度の75~95%であった。96時間半数致死濃度(LC₅₀)は、設定濃度に基づき 540µg/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。試験は半止水式(2日毎換水、密閉容器使用)で行われ、設定試験濃度は0(対照区、助剤対照区)、0.10、0.32、0.56、1.0、1.8mg/L(公比1.8)であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度71.8mg/L、CaCO₃換算)が用いられ、試験溶液は、界面活性作用のある硬化ヒマシ油(HCO-40)とエタノールの3:2の混合液9.0mg/Lを助剤として調製された。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の80~94%を維持していた。21日間無影響濃度(NOEC)は、設定濃度に基づき 100µg/L であった。なお、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。

3) 魚類

Smith ら¹⁾⁻¹⁴⁰ は、米国 EPA の試験方法(EPA-660/3-75-009, 1975)に準拠し、キプリノドン科 *Jordanella floridae* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式(流速6L/時間)で行われた。設定試験濃度区は対照区、助剤対照区及び5~6濃度区(対数級数的)であった。試験用水にはスペリオル湖由来の脱塩素水道水(硬度48.0mg/L、CaCO₃換算)が用いられ、試験溶液はアセトン79~198mg/Lを助剤に調製された。被験物質の実測濃度は、設定濃度の20~25%であった。

実測濃度に基づく 96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 1,217µg/L であった。

また、Hodson ら¹⁾⁻⁶⁹¹⁴ はニジマス *Oncorhynchus mykiss* の胚を用いて、初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式（流速 125~134mL/分）で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区（公比約 1.8）であった。試験用水にはオンタリオ湖由来の脱塩素水道水（硬度 135mg/L、CaCO₃換算）が用いられた。被験物質の実測濃度は、swim-up 仔魚期において 0.0（対照区）、0.55、0.88、1.93、2.59、9.42µM であった。成長阻害（swim-up 仔魚期における湿重量）に関する 85 日間無影響濃度(NOEC)は 99.8µg/L であった。

4) その他

Holcombe ら¹⁾⁻¹²⁶⁶⁵ は、ユスリカ科 *Tanytarsus dissimilis* の急性毒性試験を実施した。試験は数種の生物と共に流水式（流速 200mL/分、7 時間で 90%換水）で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区（公比 2）であった。試験用水にはスペリオール湖水が用いられ、試験溶液の硬度は 44.7mg/L(CaCO₃換算)であった。被験物質の平均実測濃度は<0.020（対照区）、0.346、0.592、0.867、2.13、5.11mg/L であり、48 時間半数致死濃度(LC₅₀)は、実測濃度に基づき 930µg/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 ; 96 時間 EC ₅₀	1,400µg/L
甲殻類	<i>Palaemonetes pugio</i>	96 時間 LC ₅₀	540µg/L
魚類	<i>Jordanella floridae</i>	96 時間 LC ₅₀	1,217µg/L
その他	<i>Tanytarsus dissimilis</i>	48 時間 LC ₅₀	930µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）及びその他生物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、その他生物を除く最も小さい値（甲殻類の 540µg/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 5.4µg/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	2,180µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害 ; 21 日間 NOEC	100µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	成長阻害 ; 85 日間 NOEC	99.8µg/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（魚類の 99.8µg/L）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 10µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては甲殻類の急性毒性値から得られた 5.4µg/L を採用する。

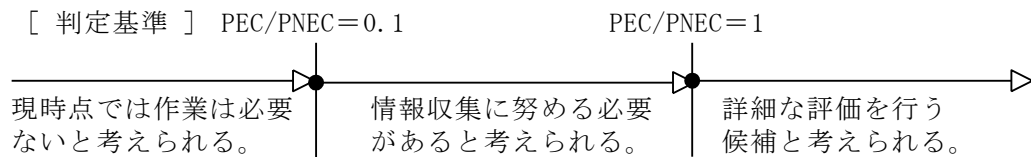
(3) 生態リスクの初期評価結果

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 μ g/L未満程度 (2000)	0.01 μ g/L未満程度 (2000)	5.4 μ g/L	<0.002
公共用水域・海水	0.01 μ g/L未満程度 (2000)	0.01 μ g/L未満程度 (2000)		<0.002

注：1) 水質中濃度の（ ）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、平均濃度でみると淡水域、海水域とも 0.01 μ g/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)も、淡水域、海水域とも 0.01 μ g/L 未満程度であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域、海水域ともに 0.002 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会(1985)：有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク：619.
- 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) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) 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: 235.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 16.
- 7) 通産省公報(1977.11.30).
- 8) (独)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/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2008.3.21 現在).
- 9) 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.
- 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: 470-471.
- 11) European Commission (2003): European Union Risk Assessment Report 2nd Priority List Volume 26. 1,2,4-trichlorobenzene.
- 12) 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).
- 13) 経済産業省(2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成19年度実績)の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 15) シーエムシー出版 (1999)：ファインケミカルマーケットデータ'99(上巻)：448.
- 16) 化学工業日報社(2010)：15710 の化学商品.

- 17) European Commission (2003): European Union Risk Assessment Report 1st Priority List Volume 26. 1,2,4-trichlorobenzene.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00.
- 2) 環境省水・大気環境局大気環境課(2009)：平成 20 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果）。
- 3) 環境省環境安全課 (2009)：平成 19 年度化学物質環境実態調査。
- 4) 環境省水・大気環境局大気環境課(2008)：平成 19 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 5) 環境省水・大気環境局大気環境課(2007)：平成 18 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 6) 環境省水・大気環境局大気環境課(2006)：平成 17 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 7) 環境省水・大気環境局大気環境課(2005)：平成 16 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 8) 環境省水・大気環境局大気環境課(2004)：平成 15 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 9) 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。
- 10) 大阪府(2007)：大阪府水道水中微量有機物質調査。
(<http://www.pref.osaka.jp/kankyoeisei/suido/biryuu/biryuu.html>, 2008.11.4 現在)。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 環境庁環境保健部環境安全課 (1995)：平成 6 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) Chu, I., D.J. Murdoch, D.C. Villeneuve and A. Viau (1987): Tissue distribution and elimination of trichlorobenzenes in the rat. *J. Environ. Sci. Health B.* 22: 439-453.
- 2) Kato, Y., S. Yamada, M. Sato and R. Kimura (1993): Role of 2,3,5-trichlorophenyl methyl sulfone, a metabolite of 1,2,4-trichlorobenzene, in the induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes by 1,2,4-trichlorobenzene in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 122: 214-221.
- 3) Tanaka, A., M. Sato, T. Tsuchiya, T. Adachi, T. Niimura and T. Yamaha (1986): Excretion, distribution and metabolism of 1,2,4-trichlorobenzene in rats. *Arch. Toxicol.* 59: 82-88.
- 4) Bakke, J.E., J.K. Huwe, D.J. Mulford and A. Bergman (1992): Metabolism of 1,2,4-trichlorobenzene in rats: examination of thiol formation. *Xenobiotica.* 22: 199-210.
- 5) Smith, E.N. and G.P. Carlson (1980): Various pharmacokinetic parameters in relation to enzyme-inducing abilities of 1,2,4-trichlorobenzene and 1,2,4-tribromobenzene. *J. Toxicol. Environ. Health.* 6: 737-749.

- 6) Lingg, R.D., W.H. Kaylor, S.M. Pyle, F.C. Kopfler, C.C. Smith, G.F. Wolfe and S. Cragg (1982): Comparative metabolism of 1,2,4-trichlorobenzene in the rat and rhesus monkey. *Drug Metab. Dispos.* 10: 134-141.
- 7) Jondorf, W.R., D.V. Parke and R.T. Williams (1955): Studies in detoxication. 66. The metabolism of halogenobenzenes: 1:2:3-, 1:2:4- and 1:3:5-trichlorobenzenes. *Biochem. J.* 61: 512-521.
- 8) Kohli, J., D. Jones and S. Safe (1976): The metabolism of higher chlorinated benzene isomers. *Can. J. Biochem.* 54: 203-208.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 1049. 1,2,4-trichlorobenzene.
- 11) Carlson, G.P. and R.G. Tardiff (1976): Effect of chlorinated benzenes on the metabolism of foreign organic compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36: 383-394.
- 12) Côté, M., I. Chu, D.C. Villeneuve, V.E. Secours and V.E. Valli (1988): Trichlorobenzenes: results of a thirteen week feeding study in the rat. *Drug Chem. Toxicol.* 11: 11-28.
- 13) Bio/Dynamics Inc. (1989): A three month dietary range-finding study of 1,2,4-trichlorobenzene in rats. Final Report. NTIS/OTS0523023.
- 14) Moore, M.R. (1994): 104-Week dietary carcinogenicity study with 1,2,4-trichlorobenzene in rats. Final report. Study No. HWA 2603-103. NTIS/OTS0558832.
- 15) Moore, M.R. (1994): 104-Week dietary carcinogenicity study with 1,2,4-trichlorobenzene in mice. Final report. Study No. HWA 2603-102. NTIS/OTS00000921.
- 16) Kociba, R.J., B.K. Leong and R.E. Hefner Jr. (1981): Subchronic toxicity study of 1,2,4-trichlorobenzene in the rat, rabbit and beagle dog. *Drug Chem. Toxicol.* 4: 229-249.
- 17) Carlson, G.P. (1977): Chlorinated benzene induction of hepatic porphyria. *Experientia.* 33: 1627-1629.
- 18) Coate, W.B., R. Lewis, W.M. Busey and W.H. Schoenfish (1977): Chronic, inhalation exposure of rats, rabbits, and monkeys to 1,2,4-trichlorobenzene. *Arch Environ Health.* 32: 249-255.
- 19) Watanabe, P.G., R.J. Kociba, R.E. Hefner, Jr., H.O. Yakel and B.K.J. Leong (1978): Subchronic toxicity studies of 1,2,4-trichlorobenzene in experimental animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45: 332-333.
- 20) Watanabe, P.G. (1977): Subchronic toxicity study of inhaled 1,2,4-trichlorobenzene in rats. R and D report, Dow Chemical USA. NTIS/OTS0215163.
- 21) Robinson, K.S., R.J. Kavlock, N. Chernoff and L.E. Gray (1981): Multigeneration study of 1,2,4-trichlorobenzene in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 8: 489-500.
- 22) Black, W.D., V.E. Valli, J.A. Ruddick and D.C. Villeneuve (1988): Assessment of teratogenic potential of 1,2,3- 1,2,4- and 1,3,5-trichlorobenzenes in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41: 719-726.
- 23) Kitchin, K.T. and M.T. Ebron (1983): Maternal hepatic and embryonic effects of 1,2,4-trichlorobenzene in the rat. *Environ. Res.* 31: 362-373.

- 24) Amooore, J.E. and E. Hautala (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3: 272-290.
- 25) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 26) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 27) 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).
- 28) Ehrlicher, H. (1968): Observations and experiences in industry concerning the toxicity (physiopathologic effect) of chlorated benzene vapours (mono- to hexachlorobenzene). *Zentralbl. Arbeitsmed.* 18: 204-205. (in German).
- 29) Popovski, P., T. Orusev, E. Urumova, L. Blagoeva and V. Trpovski (1980): Skin changes in workers in trichlorobenzene production. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 31: 177-184. (in Slovenian).
- 30) WHO (1996): Guidelines for drinking-water quality. Second edition. Volume 2. Health criteria and other supporting information. Trichlorobenzenes.
- 31) Ethyl Corporation. (1975): *In vitro* microbiological mutagenicity studies of Ethyl Corporation compounds. NTIS/OTS 0515770.
- 32) Lawlor, T. and S.R. Haworth (1979): Evaluation of the genetic activity of nine chlorinated phenols, seven chlorinated benzenes, and three chlorinated hexanes. *Environ. Mutagen.* 1: 143.
- 33) Schoeny, R.S., C.C. Smith and J.C. Loper (1979): Non-mutagenicity for *Salmonella* of the chlorinated hydrocarbons aroclor 1254, 1,2,4-trichlorobenzene, mirex and kepone. *Mutat. Res.* 68: 125-132.
- 34) NTP (1980): *Salmonella*: Study summary.
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&study_no=321098&cas_no=120%2D82%2D1&endpointlist=SA
- 35) 宮田ルミ子, 能美健彦, 吉川邦衛, 石館基(1981): サルモネラ菌株を用いたラット肝及びマウス肝 S9 分画による p-Nitrotoluene と Trichloroethylene の代謝的活性化試験. 衛生試験所報告. 99: 60-65.
- 36) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl. 1): 3-142.
- 37) Ono, Y., I. Somiya and M. Kawamura (1991): The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci. Technol.* 23: 329-338.
- 38) Matsui, S., R. Yamamoto and H. Yamada (1989): The Bacillus Subtilis/Microsome Rec-Assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Sci. Technol.* 21: 875-887.
- 39) Jorgenson, T.A., V.F. Simmon and J.V. Dilley (1976): Preliminary toxicological studies of TATB, TCB, and TCTNB. Final report. NTIS/UCRL-13701.
- 40) Bioassays Systems Corporation. (1982): Effects of 1,2,4-trichlorobenzene on the *in vitro* induction of chromosomal aberrations in chinese hamster ovary cells. NTIS/OTS0511274.

- 41) 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子, 沢田稔, 畑中みどり, 石館基 (1985): 水道水汚染有機化合物およびその関連物質の変異原性に関する研究. II. 哺乳動物培養細胞による染色体異常試験. 衛生試験所報告. 103: 64-75.
- 42) 祖父尼俊雄 監修 (1999): 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版. エル・アイ・シー社. 東京.
- 43) Williams, G.M., H. Mori and C.A. McQueen (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.* 221: 263-286
- 44) Naylor Dana Institute (1983): Study of the effects on cultured liver cells of three chlorinated benzenes. Final report. NTIS/OTS0511367.
- 45) American Health Foundation (1983): Study of the effects on cultured liver cells of three chlorinated benzenes. NTIS/OTS0000291-0.
- 46) den Besten, C., M.C. Smink, E.J. de Vries and P.J. van Bladeren (1991): Metabolic activation of 1,2,4-trichlorobenzene and pentachlorobenzene by rat liver microsomes: a major role for quinone metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108: 223-233.
- 47) 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.
- 48) Parrini, M., C. Bolognesi and P. Roggeri (1990): Induction of micronuclei in polychromatic erythrocytes from mouse bone marrow following intraperitoneal administration of halogenated benzenes. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 66: 709-716. (in Italian).
- 49) NTP (1999): Toxicology data management system, Historical control tumor incidence summary. Oral feed, Fischer 344 rats.
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/research/database_searches/historical_controls/path/r_orlfd.txt
- 50) 山本博昭, 大野良隆, 中森一男, 奥山隆三, 今井俊介, 螺良義彦 (1982): 1,2,4-トリクロロベンゼンの長期塗布によるマウスでの毒性及び発癌性試験. 奈医誌. 33: 132-145.
- 51) 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.
- 52) Wester, P.W., C.A. van der Heijden, A. Bisschop, G.J. van Esch, R.C. Wegman and T. de Vries (1985): Carcinogenicity study in rats with a mixture of eleven volatile halogenated hydrocarbon drinking water contaminants. *Sci. Total Environ.* 47: 427-432.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 88 : Figueroa, I.D.C., and M.S. Simmons (1991): Structure-Activity Relationships of Chlorobenzenes Using DNA Measurement as a Toxicity Parameter in Algae. *Environ.Toxicol.Chem.* 10 (3):323-329.
- 140 : Smith, A.D., A. Bharath, C. Mallard, D. Orr, K. Smith, J.A. Sutton, J. Vukmanich, L.S. McCarty, and G.W. Ozburn (1991): The Acute and Chronic Toxicity of Ten Chlorinated Organic Compounds to the American Flagfish (*Jordanella floridae*). *Arch.Environ.Contam.Toxicol.* 20(1):94-102.

- 2484 : Clark, J.R., J.M. Patrick Jr., J.C. Moore, and E.M. Lores (1987): Waterborne and Sediment-Source Toxicities of Six Organic Chemicals to Grass Shrimp (*Palaemonetes pugio*) and Amphioxus (*Branchiostoma caribaeum*). Arch.Environ.Contam.Toxicol. 16(4):401-407.
- 4433:Ahmad, N., D. Benoit, L. Brooke, D. Call, A. Carlson, D. Defoe, J. Huot, A. Moriarity, J. Richter, P. Shubat, G. Veith, (1984): Aquatic Toxicity Tests to Characterize the Hazard of Volatile Organic Chemicals in Water: A Toxicity Data Summary--Parts I and II. EPA 600/3-84-009, U.S.EPA, MN :103 p.
- 6914:Hodson, P.V., R. Parisella, B. Blunt, B. Gray, and K.L.E. Kaiser (1991): Quantitative Structure-Activity Relationships for Chronic Toxicity of Phenol, p-Chlorophenol, 2,4-Dichlorophenol, Pentachlorophenol, p-Nitrophenol, and 1,2,4-Trichlorobenzene to Early Life Stages of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Can.Tech.Rep.Fish.Aquat.Sci. 1784:55 p.
- 9607 : U.S.Environmental Protection Agency (1978): In-Depth Studies on Health and Environmental Impacts of Selected Water Pollutants. U.S.EPA Contract No.68-01-4646, Duluth, MN :9 p.
- 10579:Call, D.J., L.T. Brooke, N. Ahmad, and J.E. Richter (1983): Toxicity and Metabolism Studies with EPA (Environmental Protection Agency) Priority Pollutants and Related Chemicals in Freshwater Organisms. EPA 600/3-83-095, U.S.EPA, Duluth, MN :120 p.
- 10745 : Galassi, S., and M. Vighi (1981): Testing Toxicity of Volatile Substances with Algae. Chemosphere 10(10):1123-1126.
- 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.
- 11677 : Geyer, H., I. Scheunert, and F. Korte (1985): The Effects of Organic Environmental Chemicals on the Growth of the Alga *Scenedesmus subspicatus*: A Contribution to Environmental Biology. Chemosphere 14(9):1355-1369.
- 12123 : Carlson, A.R. (1987): Effects of Lowered Dissolved Oxygen Concentration on the Toxicity of 1,2,4-Trichlorobenzene to Fathead Minnows. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 38:667-673.
- 12513 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1986): Correlation of the Five Test Methods to Assess Chemical Toxicity and Relation to Physical Properties. Ecotoxicol.Environ.Saf. 12(1):15-21.
- 12665 : Holcombe, G.W., G.L. Phipps, A.H. Sulaiman, and A.D. Hoffman (1987): Simultaneous Multiple Species Testing: Acute Toxicity of 13 Chemicals to 12 Diverse Freshwater Amphibian, Fish, and Invertebrate Families. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 16:697-710.
- 15526:Calamari, D., S. Galassi, F. Setti, and M. Vighi (1983): Toxicity of Selected Chlorobenzenes to Aquatic Organisms. Chemosphere 12(2):253-262.
- 14563 : Horne, J.D., M.A. Swirsky, T.A. Hollister, B.R. Oblad, and J.H. Kennedy (1983): 5Aquatic Toxicity Studies of Five Priority Pollutants. Rep.No.4398, Final Report, EPA Contract No.68-01-6201, NUS Corp., Houston, TX :196 p.
- 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.

- 18991 : Rose, R.M., M.St.J. Warne, and R.P. Lim (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(3):248-252.
- 20456 : LeBlanc, G.A. (1984): Comparative Structure-Toxicity Relationships Between Acute and Chronic Effects to Aquatic Organisms. In: K.L.E.Kaiser (Ed.), QSAR in Environmental Toxicology, D.Reidel Publ.Co., Dordrecht, Holland :235-260.
- 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(2008) : 平成19年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書