

## p - ジクロロベンゼンの指針値の改定について

環境省では、現行要監視項目（平成5年設定当時25項目）の指針値設定以来、毒性について再評価するため、関連文献を収集・整理し、知見を整理してきている。

25項目のうち、比較的検出率が高い13項目（硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素、ふっ素、ほう素、フタル酸ジエチルヘキシル、ニッケル、モリブデン、アンチモン、フェニトロチオン、イソプロチオラン、クロロタロニル、ジクロルボス、イプロベンホス）については、平成11年に指針値の検討を行い、3項目を環境基準に位置づけ、他の物質についても必要に応じて指針値の変更を行った。

今般、残りの要監視項目12項目（クロロホルム、トランス - 1,2 - ジクロロエチレン、1,2-ジクロロプロパン、p-ジクロロベンゼン、イソキサチオン、ダイアジノン、オキシシン銅、EPN、プロピザミド、クロルニトロフェン、トルエン、キシレン）について、既存文献を収集し、評価を行った。具体的には、平成2年度から平成12年度までに学術雑誌に掲載された論文で、毒性試験に関係の論文を収集し、専門家からなる検討会を調査委託先に設置し、現行の設定値の根拠論文およびその論文から導出されるTDIの見直しを検討した。

検討の結果、p-ジクロロベンゼンについて、新たな知見が得られた。

この知見は、Naylor, NW.and Stout, LD. (1996) One year study of p-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs.Monsanto Company Environmental Health Laboratory.である。

本論文の内容は、NICNAS (Australian National Industrial Chemicals Notification & Assessment Scheme) Priority Existing Chemical Assessment Report No.13

(<http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/PEC/PEC13/PEC.13.pdf>)

及び厚生労働省が策定したp-ジクロロベンゼンの室内濃度指針値の検討資料

([http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0629-2\\_a\\_13.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0629-2_a_13.html))

として公表されている。

得られた知見の概要は別紙のとおりであり、この知見を用いて再評価を行うと、指針値は0.2mg/Lとなる（現行は0.3mg/L）。

## p - ジクロロベンゼンの再評価結果概要

### 1 . 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は1993年に設定されたもので、0.3mg/Lである。

この値は、米国National Toxicology Programが1987年に発表した試験に基づいている。同試験方法は、p-ジクロロベンゼンについて、ラット雌雄各50匹/群(投与開始時7週齢)及びマウス雌雄各50匹/群(投与開始時8週齢)を用いて、コーン油にp-ジクロロベンゼンを溶解し、週5日2年間投与するものであった。投与量は、ラットについては0,150,300mg/kg/day、マウスについては、0,300,600mg/kg/dayであった。雄ラットの150mg/kg/day以上の群で、腎尿細管adenocarcinomaの発生頻度の増加が認められたので、LOAELは150mg/kg/dayとされた。

### 2 . 再評価

根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、「Naylor, NW.and Stout, LD. (1996) One year study of p -dichlorobenzen administered orally via capsule to beagle dogs. Monsanto Company Environmental Health Laboratory」である。

ビーグル犬を用いた強制経口投与による反復投与毒性試験が実施された。対照群及び3投与群(10,50,75mg/kg/day群)を設け、各群雌雄5匹に対し、週5日、1年間の投与を行ったところ、75mg/kg/day投与群(投与開始時点では150mg/kg/dayであったが死亡例が認められたことから、3週間目に雄のみ100mg/kg/dayに、つづいて雌雄とも75mg/kg/dayに投与量を変更している)では雌雄に貧血、脾臓の髓外造血、胆管増生、腎尿細管上皮空胞化(10mg/kg/day投与群でも1例)が、雌に血小板数の増加、ALT及びGGTの上昇、副腎相対重量の増加、赤血球過形成が、雄に肝門脈性炎症が認められた。また、50mg/kg/day以上の投与群では、雌雄に肝重量の増加、ALPの上昇、肝細胞肥大(一部の動物で肝細胞色素沈着を伴う)が、雌に腎重量の増加が認められ、50mg/kg/day投与群では雌に甲状腺重量の増加が認められた。

以上により、NOAELは10mg/kg/dayとされた。

### 3 . 結論

Naylor,NW.and Stout,LD.(1996)に記載された強制経口投与による反復投与毒性試験の結果に基づき、NOAELを10mg/kg/day、週7日に平均化し、不確実係数を100とし、TDIを0.0714 mg/kg/dayとする。この結果、指針値は、有効数字一桁をとって0.2mg/Lとなる。

#### (計算)

NOAELは10mg/kg/dayであり、週5日投与なので、週7日に平均化すると次のようになる。

$$10 \text{ mg/kg/day} \times 5 \text{ 日/週} / 7 \text{ 日/週} = 7.14 \text{ mg/kg/day}$$

この試験は、イヌの1年間投与試験なので、不確実係数を100とすると、TDIは次のようになる。

$$\text{TDI} = 7.14 \text{ mg/kg/day} / 100 = 0.0714 \text{ mg/kg/day}$$

以下の前提により指針値を求めると、次のようになる。

1) 全摂取量中の水からの寄与率: 10%(P)

2) 人の体重: 50kg(bw)

3) 1日の摂水量: 2L/日(C)

$$\begin{aligned} \text{指針値} &= \text{TDI} \times \text{bw} \times \text{P} / \text{C} \\ &= 0.0714 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} \times 0.1 / 2\text{L/day} \\ &= 0.1785 \text{ mg/L} \\ &= 0.2 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

平成13年度要監視項目等毒性評価検討会委員名簿

委員長	眞柄 泰基	北海道大学大学院工学研究科 都市環境研究工学専攻 教授
委員	今井 清	財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 特別参事
委員	国本 学	北里大学薬学部 公衆衛生学教室 教授
委員	杉浦 則夫	筑波大学 農林工学系 助教授
委員	林 裕造	北里大学薬学部 客員教授
委員	渡部 烈	東京薬科大学 第2衛生化学教室 教授

## トルエン、キシレン及びパラジクロロベンゼンの室内濃度に関する指針値

(平成12年6月29日厚生省報道資料から抜粋)

### 3 パラジクロロベンゼン

(1) パラジクロロベンゼンについては、平成9年8月に家庭用品専門家会議(毒性部門)においてリスク評価が行われ、耐容平均気中濃度を $590\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.10ppm)と設定している。この時の評価の骨子については以下のとおりである<sup>21)</sup>。

(1) 得られているデータによれば、パラジクロロベンゼンの発がん性はマウスの種特異的な高感受性の結果によるものであり、ヒトへのリスク評価に反映させることは困難である。パラジクロロベンゼンは齧歯類での非遺伝子傷害性発がん物質であり、その発がん性には閾値があると考えられる。

(2) ラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験が実施されたところ、それぞれの試験におけるNOAELは以下のとおりである。

- ・ マウスにおいて肝臓腫瘍及び非腫瘍性の肝細胞肥大が300ppm群のみに認められた。したがって、これらの肝臓障害に関するNOAELは75ppmである。
- ・ マウス雄の300ppm群で、近位尿細管上皮の空胞発生頻度が増加した。また、ラット雄の300ppm群で腎乳頭部集合管への鉍質沈着、腎盂の尿路上皮の過形成の増加がみられた。したがって、これら腎臓障害に関するNOAELは75ppmである。

特に雌ラットにおいて、300ppm群では鼻腺の呼吸上皮化生が認められ、鼻腔上皮のエオジン好性変化が75ppm群まで認められた。この変化は、雌では用量に依存して、その変化の程度も強くなっているが、雄ではこの傾向は低かった。これらから、慢性鼻腔粘膜組織変化のNOAELは20ppmである。

(3) ラットを用いた経口による二世世代繁殖試験の報告によれば(N. Bornatowicz, et al., Wien. Klin. Wochenschr., 106, 345-353(1994))、両世代の生殖器系に変化はみられなかったが、親動物の雄の270mg/kg群で腎毒性と肝・腎重量の増加、仔動物(F1)では肝臓重量の増加が90mg/kg群で観察された。また、90及び270mg/kg群で出産時の生存仔数の減少、授乳期間における死亡仔数の増加、生存仔の体重減少、仔の発育観察項目での変化、両世代における腎変化が観察された。以上の結果から、生殖試験でのNOAELは270mg/kg/day、F0、F1の親動物のNOAELは30mg/kg/day、発育に関するNOAELは30mg/kg/dayと結論された。なお、著者らは、経口での30mg/kg/dayは気中暴露ではおよそ $450\text{mg}/\text{m}^3$ (75ppm)に該当するとしている。

(4) これらの値から耐容平均気中濃度を求めるにあたって、以下のUFを採用した。  
 $\text{UF} = 100 : \text{種差}(10) \times \text{個体差}(10)$

(5) 以上のNOAEL、UFと実験条件を考慮して、耐容平均気中濃度を以下のように算出した。

- ・ 肝臓・腎臓障害及び二世世代影響を基礎とした場合：  
 $\text{NOAEL} = 75\text{ppm} (450\text{mg}/\text{m}^3)$

動物実験条件は、6hr/day、5days/week であるので、これが1日24時間、1週7日間に平均化して暴露されたと考えると、平均化した暴露濃度は、 $450 \text{ (mg/m}^3) \times 30/7 \text{ (hr/day)} / 24 \text{ (hr/day)} = 80.4 \text{ mg/m}^3$  となる。ラットの呼吸量は  $0.29 \text{ m}^3/\text{day}$  なので、ラットの一日あたりの摂取量は、 $80.4 \text{ (mg/m}^3) \times 0.29 \text{ (m}^3/\text{day)} = 23.3 \text{ mg/day}$  である。

雌ラットの体重は  $0.35 \text{ kg}$  であるので、体重  $1 \text{ kg}$  あたりでは、 $23.3 \text{ (mg/day)} / 0.35 \text{ (kg)} = 67.0 \text{ mg/kg/day}$  となる。

これを  $UF = 100$  で除し、TDI を求めると、 $TDI = 67.0 / 100 = 0.67 \text{ mg/kg/day}$  となる。

日本人の平均体重を  $50 \text{ kg}$ 、一日あたりの呼吸量を  $15 \text{ m}^3$  とすると、耐容平均気中濃度は、

$0.67 \text{ (mg/kg/day)} \times 50 \text{ (kg)} / 15 \text{ (m}^3/\text{day)} = 2.23 \text{ mg/m}^3$  となる。

ppm 換算では、 $0.37 \text{ ppm}$  ということになる。

- ・ 鼻腔粘膜組織変化を基礎とした場合：

NOAEL =  $20 \text{ ppm}$  ( $120 \text{ mg/m}^3$ ) と  $UF = 100$  を基に、同様に計算した耐容平均気中濃度は、 $0.10 \text{ ppm}$  ( $0.59 \text{ mg/m}^3$ ) である。

- (6) これらのうち小さい数値を選び、耐容平均気中濃度を  $0.10 \text{ ppm}$  ( $0.59 \text{ mg/m}^3$ ) とした。

- (2) 今般、パラジクロロベンゼンの室内濃度指針値を設定するにあたり、ごく最近までのパラジクロロベンゼンに関する毒性研究報告について調査したところ、前回のリスク評価の際には入手できなかった文献データ<sup>22)</sup>を新たに入手した。当該文献データの毒性評価の概要は、以下のとおりである。

ビーグル犬を用いた強制経口投与による反復投与毒性試験が実施された。対照群及び3投与群 ( $10$ 、 $50$  及び  $75 \text{ mg/kg/day}$  群) を設け、各群雌雄5匹に対し、週5日、1年間の投与を行ったところ、 $75 \text{ mg/kg/day}$  投与群(投与開始時点では  $150 \text{ mg/kg/day}$  であったが死亡例が認められたことから、3週間目に  $100 \text{ mg/kg/day}$  に、6週間目に  $75 \text{ mg/kg/day}$  に投与量を変更している)では雌雄に貧血、脾臓の髓外造血、胆管増生、腎尿管上皮空胞化 ( $10 \text{ mg/kg/day}$  投与群でも1例)が、雌に血小板数の増加、ALT 及び GGT の上昇、副腎相対重量の増加、赤血球過形成が、雄に肝門脈性炎症が認められた。また、 $50 \text{ mg/kg/day}$  以上の投与群では、雌雄に肝重量の増加、ALP の上昇、肝細胞肥大 (一部の動物で肝細胞色素沈着を伴う) が、雌に腎重量の増加が認められ、 $50 \text{ mg/kg/day}$  投与群では雌に甲状腺重量の増加が認められた。

以上により、NOAEL は  $10 \text{ mg/kg/day}$  とされた。

- (3) 毒性に関しては、ヒトでの研究報告を含め、他に注目すべき知見を示唆する最近の研究報告は、特に見いだされていない。

- (4) 以上の知見から、ヒトに対するパラジクロロベンゼンの毒性影響を考慮するに当たっては、本来であれば望まれるヒトの暴露に関する研究報告が見いだせないことにかんがみ、上記(2)におけるビーグル犬の肝臓や腎臓などへの投与影響が示唆された  $10 \text{ mg/kg/day}$  が、ビーグル犬での NOAEL と考えられる。

- (5) 上記(2)における暴露条件は、 $5 \text{ days/week}$  であるので、これが1週7日間に平均化して暴露されたと考えると、1週間平均の NOAEL は、

$10 \text{ (mg/kg/day)} \times 5 \text{ (days/week)} / 7 \text{ (days/week)} = 7.14 \text{ mg/kg/day}$  となる。

- (6) UF については、種差として  $10$ 、個体差として  $10$  となり、これらに乗じると  $100$  になる<sup>23)</sup>。

- (7) NOAEL を UF で除すことによって、  
 $7.14 \text{ (mg/kg/day)} / 100 = 0.0714 \text{ mg/kg/day}$  となる。
- (8) 日本人の平均体重を 50kg、一日当たりの呼吸量を  $15 \text{ m}^3$  とすると<sup>21)</sup>、  
 $0.0714 \text{ (mg/kg/day)} \times 50 \text{ (kg)} / 15 \text{ (m}^3\text{/day)} = 0.24 \text{ mg/m}^3 = 240 \text{ } \mu\text{g/m}^3$   
となる。  
これを ppm に換算すると、0.040ppm となる。
- (9) 以上の結果を考慮すると、ビーグル犬における強制経口投与で認められた肝臓や腎臓などへ影響を与える用量を吸入暴露に換算した値が最も低いことから、パラジクロロベンゼンの室内濃度に関する指針値は  $240 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  (0.040ppm) と設定することが適当とされた。

#### 参照文献

- 21) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室. 「パラジクロロベンゼンに関する家庭用品専門家会議(毒性部門)報告書」.平成9年8月28日
- 22) OECD SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report (draft). Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris
- 23) IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits. Environmental health criteria 1994; 170