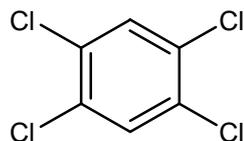


[12] 1, 2, 4, 5-テトラクロロベンゼン

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： 1,2,4,5-テトラクロロベンゼン
CAS 番号： 95-94-3
化審法官報公示整理番号： 3-76（ポリ(4~6)クロロベンゼン）
化管法政令番号：
RTECS 番号： DB9450000
分子式： C₆H₂Cl₄
分子量： 215.89
換算係数： 1 ppm = 8.83 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色のフレークである¹⁾。

融点	139.2°C ²⁾ 、139.5°C ³⁾ 、138°C ⁴⁾
沸点	247°C(760 mmHg) ²⁾ 、248°C(760 mmHg) ³⁾ 、246°C ⁴⁾
密度	1.858 g/cm ³ (22°C) ²⁾
蒸気圧	5.40 × 10 ⁻³ mmHg(=0.72Pa)(25°C) (外挿値) ³⁾ 、 0.0406 mmHg(=5.4Pa)(20°C) ⁴⁾ 、 0.098 mmHg(=13Pa)(20°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.51 ²⁾ 、4.64 ³⁾ 、4.52 ⁴⁾ 、4.6 ^{4), 5)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.6mg/1,000g(25°C) ²⁾ 、0.595mg/L(25°C) ³⁾ 、 2 mg/L(20°C) ⁴⁾ 、0.3 mg/L(22°C) ⁴⁾

(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
<u>好氣的分解</u>
分解率： BOD 0%、GC 1%（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） ⁶⁾
<u>嫌氣的分解</u>
一次消化汚泥の嫌氣的分解性試験において、32日後に濃度が61%減少したとの報告がある ⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.082 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期：65 日～650 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

加水分解性の基を持たない¹⁰⁾

生物濃縮性 (濃縮性が中程度と判断される化学物質¹¹⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

2,720～4,830 (試験生物：コイ、試験期間 8 週間、試験濃度：0.01 mg/L)⁶⁾

1,650～3,930 (試験生物：コイ、試験期間 8 週間、試験濃度：0.001 mg/L)⁶⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： $617^{12)} \sim 126,000^{12)}$ (幾何平均値¹²⁾により集計：6,030)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量・輸入量に関する情報は得られなかった。

② 用途

本物質は除草剤製造の際の中間物として用いられ、殺虫剤や耐湿性の含浸剤、電気絶縁体、包装保護にも用いられている¹³⁾。

クロロベンゼン類は、不完全燃焼により生成し、廃棄物焼却炉から環境中へ排出される可能性がある¹³⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

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移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル¹⁾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 モデルによる媒体別分配割合 (%)

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	77.8	10.2	0.7	1.8
水域	1.1	46.6	0.1	2.2
土壌	20.2	2.6	99.2	94.1
底質	0.9	40.6	0.1	1.9

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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	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	0.000032	0.000035	0.000016	0.000082	0.0000037	37/37	全国	2009	2)
		0.000049	0.000055	0.000025	0.00016	0.0000056	28/28	全国	2007	3)
		0.000076	0.000098	0.000026	0.000026	0.000018	12/12	全国	1999	4)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.012	<0.012	<0.012	<0.012	0.012	0/14	全国	2011	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.012	<0.012	<0.012	<0.012	0.012	0/9	全国	2011	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
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	4)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/11	全国	1999	4)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/6	全国	1999	4)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

(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）

一般環境大気及び公共用水域淡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	0.000049 μg/m ³ 程度 (2007)	0.000015 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	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.012 μg/L 未満程度 (2011)	0.00048 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
最	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.00016 μg/m ³ 程度 (2007)	0.000048 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		

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
大 値	飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.012 µg/L 未満程度 (2011)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00048 µg/kg/day 未満程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	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 0.00016 µg/m³ 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると 0.00048 µg/kg/day 未満程度となった。

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から、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	0.000015	0.000048
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.00048</u>	<u>0.00048</u>
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		<u>0.00048</u>	<u>0.00048</u>
総ばく露量		0.000015+ <u>0.00048</u>	0.000048+ <u>0.00048</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

(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 0.012 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	0.012 µg/L 未満程度 (2011)	0.012 µg/L 未満程度 (2011)
海 水	0.012 µg/L 未満程度 (2011)	0.012 µg/L 未満程度 (2011)

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

ウサギに本物質 500 mg/kg を単回強制経口投与した結果、6 日間で糞中に投与量の 16%、呼吸中に 2% が本物質のまま（未変化体）で排泄され、体内には 48%（脂肪組織 25%、腸内容物 6.2%）が未変化体で残留していた。尿中には 6 日間で 4% がグルクロン酸抱合体、1% が硫酸抱合体、2.2% がテトラクロロフェノールとして排泄された。同様にして 1,2,3,4-体、1,2,3,5-体を投与した場合には 6 日間で未変化体の体内残留は 10%、23% であったため、他の異性体に比べて本物質の代謝速度は遅いと考えられた¹⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 10 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 6.3% が尿中に、1.8% が糞中に排泄され、7 日間では 17% が尿中に、4.2% が糞中に排泄された。同様にして 1,2,3,4-体、1,2,3,5-体を投与した場合には糞尿中への排泄は 48 時間で 51%、46% であった。しかし、各異性体とも主要な尿中代謝物はテトラクロロフェノールであり、本物質の場合には 2,3,5,6-テトラクロロフェノールが尿中代謝物の 61% を占め、量的には少ないが、メチルトリクロロフェノールやテトラクロロベンゼンジオールも検出された²⁾。フェノバルビタールやポリ塩化ビフェニルで前処理したラットへの本物質（30、300 mg/kg）の強制経口投与では、糞尿中への本物質の排泄速度が増加し、大部分の組織で放射活性の残留が減少した³⁾。

イヌに 5 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、血漿及び脂肪組織の本物質濃度は徐々に増加して投与期間終了時には計算によって求めた平衡状態時濃度の 98%（血漿）、97%（脂肪組織）に達し、その後は 1 相性で減少して半減期は血漿で 111 日、脂肪組織で 104 日であった。このように、血漿及び脂肪組織における本物質濃度の経時変化は同じようなパターンを示したが、本物質の血漿中濃度に対する脂肪組織中濃度の比（F/P）は大きく変化し、F/P は投与 1 ヶ月後の約 650 から徐々に減少して 24 ヶ月後には約 280 となったが、投与終了後は急激な増加に転じて 20 ヶ月で約 2,000 にまで増加し、本物質の高い親油性を示す変化と考えられた⁴⁾。

リスザルに ¹⁴C でラベルした本物質 50 mg/kg を 3 週間（2 回/週）経口投与した結果、48 時間で糞中に投与した放射活性の 18% が排泄されたが、尿中への排泄は 0.1% 未満であり、主要な排泄経路は糞中であった。また、糞中の放射活性はすべて未変化体であり、糞中から代謝物は検出できなかった。同様にして 100 mg/kg の 1,2,3,4-体、1,2,3,5-体を投与した場合には 48 時間で 36~38% の放射活性が糞中に排泄され、尿中への排泄は 1,2,3,4-体で 1.2%、1,2,3,5-体で 0.1% 未満であり、ともに糞中放射活性の約 50% が未変化体、22~25% がテトラクロロフェノールであった。この他、1,2,3,4-体ではメルカプツール酸が 18%、1,2,3,5-体ではスルフィン酸テトラクロロフェニルが 15% あり、異性体によって代謝経路が異なることが示唆された⁵⁾。

ウサギの背部に 1,2,3,4-体（1,000 mg/kg）を塗布した結果、3 時間後の血液中から 1,2,3,4-体が検出され、24 時間後も 3 時間後の約 1.5 倍の濃度で検出された。しかし、1,000、2,000 mg/kg の本物質を同様に塗布しても、24 時間後までの血液中から本物質は検出できなかった⁶⁾。

なお、本物質はラットやキジ、イエバエにおける γ -ヘキサクロロシクロヘキサンの代謝物として報告されている^{7~9)}。

(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¹⁰⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,500 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	1,727 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,035 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,500 mg/kg
ラット	腹腔内	TDL ₀	0.8 mg/kg
ラット	腹腔内	TDL ₀	0.5 mg/kg
マウス	腹腔内	LD	> 500 mg/kg

本物質を吸入すると咳を生じる¹¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3%の濃度で餌に添加して 14 日間投与（雄 0、3、10.5、30.6、109、287 mg/kg/day、雌 0、3.2、10.5、29.6、102、271 mg/kg/day）した結果、試験終了時の体重は 0.3%群の雄で 18%、雌で 15%低く、0.3%群の雌雄で振戦、嗜眠、被毛の粗剛化、運動失調、色素涙、雌の全数で喘ぎ呼吸がみられた。0.03%以上の群の雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量、雌で肝臓の絶対及び相対重量が増加し、肝臓のうっ血は 0.1%以上の群の雄及び 0.3%群の雌でみられた¹²⁾。

また、B6C3F₁マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3%の濃度で 14 日間混餌投与（雄 0、6.2、20.7、56.1、213、—（算出不能） mg/kg/day、雌 0、8.9、25.4、70.8、273、—（算出不能） mg/kg/day）した結果、0.3%群の雌雄で振戦、喘ぎ呼吸、嗜眠、円背姿勢、被毛の粗剛化、呼吸困難、衰弱がみられ、全数が死亡した。体重に影響はなかったが、0.03%以上の群の雌及び 0.1%群の雄で肝臓の絶対及び相対重量は有意に増加し、0.3%群の雌雄で脾臓や胸腺、リンパ節でリンパ組織の枯渇や壊死がみられ、リンパ組織の変化は瀕死や早期に死亡したマウスに高頻度でみられた¹²⁾。この結果から、NOAEL をラットで 0.01%（10.5 mg/kg/day）、マウスで 0.01%（25.4 mg/kg/day）とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0.00005、0.0005、0.005、0.05%の濃度で 28 日間混餌投与（雄 0、0.041、0.42、3.4、32 mg/kg/day、雌 0、0.059、0.61、6.2、56 mg/kg/day）した結果、0.05%群の雌雄で肝臓重量及び血清コレステロールの有意な増加を認め、0.05%群の雄で肝ミクロソームのアニン水酸化酵素（AH）、エトキシレゾルフィン脱エチル化酵素（ER）、アミノピリン脱メチル化酵素（APDM）が有意に上昇し、雌でも APDM の有意な上昇がみられたが、体重や血液への影響はなかった。0.05%群の雌雄の肝臓で肝細胞の空胞化や核大小不同、甲状腺で上皮高の増加や濾胞の崩壊、コロイド密度の減少、腎臓の近位尿細管で好酸性封入体、肺で限局性の肺胞拡張や炎症などがみられ、肝臓では中程度から重度、腎臓や甲状腺等では軽度の病変であった。肝臓及び腎臓の病変は 0.005%群の雄でもほぼ半数でみられた¹³⁾。この結果から、NOAEL を 0.0005%（0.42 mg/kg/day）とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0.00005、0.0005、0.005、0.05%の濃度で

13 週間混餌投与した結果、0.05%群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の有意な増加、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、0.05%群の雌雄で血清コレステロール、0.005%以上の群の雄及び0.05%群の雌でAH及びAPDMの有意な上昇がみられた。用量に依存した組織への影響は腎臓及び肝臓でみられ、腎臓の病変は好酸性封入体や腔内への好酸性物質の生成からなり、0.05%群ではさらに腎臓の腫脹や尿円柱の生成を伴った広範な上皮の壊死がみられ、0.005%以上の群の雄で重度であった。肝臓ではゾーネーションの強調や肝細胞質の均一化、増加した好塩基性凝集塊、核の大小不同や核濃縮などがみられ、0.05%群の雌雄で重度であったが、0.005%群では軽微なものであった¹⁴⁾。この結果から、NOAELを0.0005%とする。なお、0.00005%~0.05%群の用量は雄で0.034~34 mg/kg/day、雌で0.042~41 mg/kg/dayであったことから¹⁴⁾、0.0005%を0.34 mg/kg/day程度とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.2%の濃度で 13 週間混餌投与（雄 0、2.1、7.1、22.1、71.4、156 mg/kg/day、雌 0、2.1、7.3、22.4、79.1、151 mg/kg/day）した結果、0.1%以上の群の体重は投与期間を通して低く、試験終了時の体重は 0.1%及び 0.2%群の雄で 10、21%、雌で 8、16%低く、一般状態への影響として活動低下、嗜眠がみられた。腎臓の相対重量は 0.01%以上の群の雄及び 0.03%群の雌、絶対重量は 0.03%以上の群の雌雄で有意に増加し、肝臓の相対重量は 0.003%以上の群の雌及び 0.03%以上の群の雄、絶対重量は 0.01 以上の群の雌及び 0.03%以上の群の雄で有意に増加した。0.1%以上の群の雄でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度、赤血球数、雌で平均赤血球容積は有意に減少し、雄で血小板数は有意に増加した。血清アルブミン濃度は 0.1%以上の群の雄及び 0.2%群の雌で有意に増加した。遊離サイロキシン及び総サイロキシンは 7 週後の 0.003%以上の群の雌及び 0.03%以上の群の雄で有意に減少したが、13 週間後には 0.03%以上の群の雌雄で有意に低かった。トリヨードサイロニンに影響はなかった。尿中のポルフィリンは 0.1%以上の群の雄及び 0.2%群の雌で有意に増加し、尿中の糖分は 0.03%以上の群の雌雄、タンパク質は 0.1%以上の群の雌雄で有意に増加した。雄の腎臓では硝子滴、尿細管の拡張が 0.01%以上の群、尿細管の石灰化が 0.03%以上の群、タンパク円柱が 0.1%以上の群で半数以上にみられ、0.2%群の雌の腎臓でも尿細管の変性や着色、タンパク円柱が半数以上にみられた。また、0.1%以上の群の雌雄の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、0.03%以上の群の雌雄の甲状腺で濾胞細胞の肥大がほぼ半数以上にみられた¹²⁾。この結果から、著者は組織への影響をもとに NOEL を 0.003%としたが、0.003%では雌の肝臓の相対重量に有意な増加があったことから、0.003% (2.1 mg/kg/day) を LOAEL とする。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.2%の濃度で 13 週間混餌投与（雄 0、4.5、14.6、45.2、150、278 mg/kg/day、雌 0、6.0、19.7、56.6、143、302 mg/kg/day）した結果、0.2%群の雌雄で衰弱、嗜眠、円背姿勢、被毛の粗剛化、雌で振戦がみられ、0.2%群の雌 2 匹が瀕死となって屠殺した。0.2%群の雌雄では 1 週目に体重が減少し、0.01%以上の群の雄及び 0.2%群の雌の体重は試験期間を通して低かった。肝臓相対重量は 0.01%以上の群の雄及び 0.1%以上の群の雌で有意に増加し、腎臓の絶対重量は雌の 0.1%以上の群で有意に増加したが、腎臓の相対重量に有意差はなかった。0.1%以上の群の雌雄で血小板数の増加、0.2%群の雌雄でヘモグロビン濃度や平均赤血球ヘモグロビン量の減少、雌でヘマトクリット値の減少、0.1%以上の群の雌及び 0.2%群の雄で平均赤血球容積の減少などに有意差を認め、血清のソルビトール脱水素酵素活性は 0.1%以上の群の雌雄、

ALT 及びアルブミンは 0.2%群の雌雄で有意に上昇した。雌雄の肝臓では 0.1%以上の群で小葉中心性の肝細胞肥大、0.2%群で変性が半数以上にみられ、壊死も 0.1%以上の群の雌及び 0.2%群の雄の数匹でみられた。また、雄の 0.03%及び 0.2%群では数匹の心臓で心筋の石灰化が散在してみられた¹²⁾。この結果から、著者は組織への影響をもとに NOEL を 0.03% としたが、0.01%以上の群で雄の肝臓の相対重量に有意な増加があったことから、0.003% (4.5 mg/kg/day) を NOAEL とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.003、0.03、0.2%の濃度で 13 週間混餌投与 (雄 0、2.1、22.1、156 mg/kg/day、雌 0、2.1、22.4、151 mg/kg/day) した結果、0.03%以上の群の雄で精巣上体及び精巣上体尾の重量に有意な減少を認め、活動精子の割合も有意に低かった。雌では発情周期に影響はなかった¹²⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.003、0.03、0.2%の濃度で 13 週間混餌投与 (雄 0、4.5、45.2、278 mg/kg/day、雌 0、6.0、56.6、302 mg/kg/day) した結果、0.2%群の雌で発情周期の有意な延長を認めたが、雄の精巣上体や精子に影響はなかった¹²⁾。

これらの結果から、NOAEL をラットで 0.003% (2.1 mg/kg/day)、マウスで 0.03% (56.6 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、50、100、200 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の 9/10 匹が死亡し、剖検では子宮血管の出血を伴った重度の食事性毒血症の所見がみられ、小腸や胸腔でも出血があつて循環虚脱が死因と考えられた。50 mg/kg/day 群の胎仔数は有意に少なかったが、100 mg/kg/day 群は対照群と同程度であり、吸収胚数や胎仔の体重、母ラットの体重増加にも影響はなく、奇形等の発生率増加もなかった¹⁵⁾。この結果から、NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、30、100、300、1,000 mg/kg/day を妊娠 9 日から妊娠 13 日まで強制経口投与し、妊娠 14 日に屠殺した試験では、各群に死亡はなかったが、1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めた。1,000 mg/kg/day 群で着床数が有意に少なかった以外には、吸収胚や胎仔の死亡数、頭長や頭臀長、体節数に影響はなく、奇形の発生もなかった¹⁶⁾。この結果から、母ラットで NOAEL を 300 mg/kg/day、胎仔で 1,000 mg/kg/day 以上とする。

エ) Fischer 344 ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、25、75、125 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、各群に死亡はなく、125 mg/kg/day 群で着色尿や呼吸時の可聴音、鼻や眼からの分泌物が一般状態の変化としてみられ、75 mg/kg/day 以上の群で肝臓相対重量の増加、125 mg/kg/day 群で体重増加の抑制を認めた。本物質による胚への影響はなく、奇形や外表系、内臓系の変異の発生率にも増加はなかった。しかし、骨格変異の発生率には有意な変化がみられ、25 mg/kg/day 以上の群で頸椎や環椎、胸椎の骨化遅延の発生率は有意に増加したが、後肢指節骨の骨化遅延の発生率は有意に減少した。この結果から、著者は母ラット及び胎仔で NOEL は 25 mg/kg/day か、その前後と結論した¹⁷⁾。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄 28 匹を 1 群とし、0、0.003、0.03、0.1%の濃度で交尾前 10 週から交尾 (3 週間)、妊娠、分娩、哺育を通して混餌投与した二世代試験では、0.003%以

上の群の雄で腎臓組織への影響（硝子滴など）、0.03%以上の群の雌雄で体重増加の抑制、肝臓及び腎臓の重量増加、肝臓組織への影響（肝細胞肥大など）を認めたが、生殖パラメータに影響はなかった。仔（F₁）では体重増加の抑制と生存率の低下が0.03%以上の群でみられ、0.1%群のF₁は離乳時まで全数が死亡した。このため、F₁の繁殖試験は0~0.03%群での実施であったが、体重増加の抑制と生存率の低下は0.03%群のF₂でもみられた。この結果から、0.1%は生殖毒性のNOEL、0.003%は親（雌）及び仔世代のNOEL、親（雄）世代のLOELであり、本物質による仔への影響は親に影響が現れた用量段階に限られることが示されたと著者は結論した¹⁸⁾。なお、0.003%はF₀の雄で2.2 mg/kg/day、雌で2.6 mg/kg/day、F₁の雄で2.0 mg/kg/day、雌で2.5 mg/kg/dayであった。

カ) CD-1 マウス雌雄各18~20匹を1群とし、0、0.028、0.072、0.18%の濃度で交尾前7日から105日間混餌投与（約0、40、100、250 mg/kg/day）して自由に交尾、出産させた結果、0.18%群では雌の全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。0.18%群の雄で精巣上体重量の有意な減少と精子形態異常の発生率に有意な増加を認め、0.072%群の雌で出生仔数の有意な減少がみられた。最後の出産で得られた0、0.028、0.072%群の仔（F₁）をF₀と同じ餌で混餌投与した結果、離乳時のF₁の体重は0.072%群の雌雄で有意に低かったが、その後の体重に影響はなかった。また、0、0.072%群のF₁で実施した繁殖試験の成績にも影響はなく、0.072%群の雄（F₁）で精巣重量の有意な増加を認めた以外には精子や雌の発情期等に影響はなかった^{19,20)}。この結果から、NOAELを0.028%（40 mg/kg/day）とする。

キ) New Zealand White ウサギ雌15匹を1群とし、0、5、15、25 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠18日まで強制経口投与した結果、5、15、25 mg/kg/day群の2、0、1匹が死亡、2、0、2匹が流産し、5、15 mg/kg/day群で体重増加の抑制を認めた。しかし、妊娠29日の屠殺時には体重への影響は消失しており、妊娠子宮や肝臓、腎臓の重量、黄体数や着床数、胎仔の生存率や性比、体重などに影響はなかった。奇形の発生率に有意な増加はなかったが、15 mg/kg/dayで内臓系（第三脳室の拡張）、5、15 mg/kg/day群で骨格系の変異（前頭骨の骨化遅延）の発生率が有意に高かった。25 mg/kg/day群では母ウサギの体重増加や胎仔における変異の発生率に有意差はなかったが、著者は母ラット及び胎仔でNOELを5 mg/kg/day未満とした²¹⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気試験では、被験者の半数が0.0039 ppm（0.0344 mg/m³）の濃度で臭気に気付く、0.0060 ppm（0.053 mg/m³）では全員が臭気を認め、カビ臭くて土臭く、青臭い臭気であったと答えた²²⁾。

イ) 殺虫剤原料としての本物質の製造に従事していた労働者25人の調査では、未ばく露の対照群労働者14人や地域の対照群49人に比べて末梢血リンパ球で染色体異常の発生率に増加がみられた²³⁾。

(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	—
	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で遺伝子突然変異²⁴⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で姉妹染色分体交換及び染色体異常²⁵⁾を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、混餌投与したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異²⁶⁾、マウスの末梢血で小核²⁷⁾、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で姉妹染色分体交換及び染色体異常²⁸⁾、小核²⁹⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ビーグル犬雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、5 mg/kg/day を 2 年間混餌投与し、その後 20 ヶ月間飼育したが、投与に関連した腫瘍の発生はなかった⁴⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 7 匹を 1 群とし、2/3 部分肝切除した 18~24 時間後にジエチルニトロソアミン (DNA) 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 54 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、本物質を投与した雄の肝臓でのみ、GGT 陽性細胞巢の数に増加がみられ、本物質がプロモーション作用を有する可能性が示唆された³⁰⁾。

Fischer 344 ラット雄 18 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg の DNA を腹腔内投与した 2 週間後から本物質 0、22、86 mg/kg/day の強制経口投与を開始し、3 週間後に 2/3 部分肝切除して 8 週まで投与を続けた結果、DNA 投与の有無にかかわらず 86 mg/kg/day 群で肝臓重量の有意な増加を認め、DNA を投与した 22 mg/kg/day 群でも肝臓重量の有意な増加がみられた。しかし、肝臓の GST-P 陽性細胞巢の数や面積は DNA 投与した群でのみ有意に増加し、本物質の投与 (22、86 mg/kg/day) によってその数や面積は用量に依存してさらに増加

した。このため、本物質には肝腫瘍のプロモーション作用があることが示唆された³¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(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・長期毒性ウ) のラットの試験から得られた NOAEL 0.34 mg/kg/day (腎臓の病変) を試験期間が短いことから 10 で除した 0.034 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、無毒性量等の設定ができなかった。

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	—	—	0.034 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00048 µg/kg/day 未満程度	0.00048 µg/kg/day 未満程度			7,100 超

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 0.00048 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.034 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 7,100 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、そのばく露量を加えても 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。

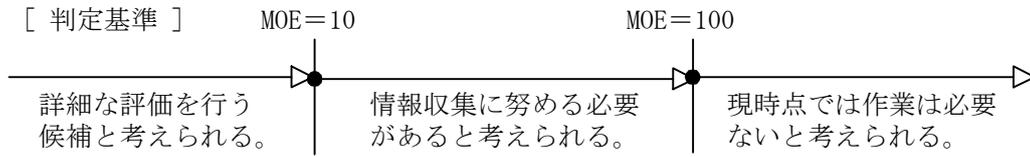
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

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	0.000049 µg/m ³ 程度	0.00016 µg/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 0.11 mg/m^3 となるが、これと予測最大ばく露濃度 $0.00016 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から MOE を算出すると 69,000 となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



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、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/和名	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	○		640	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	2	B	B	1)-106416
	○		7,100	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-9607
	○		52,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-9607
甲殻類	○		1,480	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-9607
	○		>530,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-5184
魚類			69	<i>Jordanella floridae</i>	キプリノドン科 (仔魚)	NOEC GRO	28	B	C	1)-140
	○		>89	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	C	C	1)-17138
		○	90	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科 (胚)	NOEC MOR (仔魚)	~ふ化後 28	B	B	1)-9953
	○		305	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	D	C	4)- 2012253
			305	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	14	D	C	4)- 2006031
	○		320	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	B	B	1)-17138
	○		330	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-9953
	○		380	<i>Jordanella floridae</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	B	B	1)-140
	○		800	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	B	C	1)-10366
	○		900	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	B	C	1)-10366
	○		1,200	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)-11519
	○		1,600	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	C	C	1)-5590
	○		2,080	<i>Jordanella floridae</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	4 (半止水)	D	C	1)-140
	○		2,150	<i>Jordanella floridae</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	D	C	1)-140
	○		26,400	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	4)- 2009117

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	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.
その他	○		20,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ POP	1	B	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、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit): 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、MOR (Mortality): 死亡、POP (Population Changes): 個体群の変化

エンドポイント/影響内容の欄の (): 毒性値の算出方法、又は観察された影響内容の対象

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

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

Hsiehら¹⁾⁻¹⁰⁶⁴¹⁶は、Linら(2005)及びChenら(2005)の試験方法により、緑藻類*Pseudokirchneriella subcapitata*の生長阻害試験を行った。試験は密閉系で行われ、米国ASTMの試験方法 (E1218-20, 1991)に従った試験培地 (硬度15 mg/L、CaCO₃換算) が使用された。速度法による48時間半数影響濃度(EC₅₀)は、設定濃度に基づき640 μg/Lであった。

2) 魚類

Brooke¹⁾⁻¹⁷¹³⁸は、ファットヘッドミノール*Pimephales promelas*の急性毒性試験を実施した。試験は流水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、25、50、100、200、400 μg/Lであった。試験溶液は、アセトンを用いて調製され、硬度54.5 mg/L(CaCO₃換算)であった。被験物質の実測濃度 (対照区除く) は回収率によって補正され、42、86、140、220、380 μg/Lであった。96時間半数致死濃度(LC₅₀)は、実測濃度に基づき320 μg/Lであった。

また、Wardら¹⁾⁻⁹⁹⁵³は米国EPAの試験方法(EPA 660/3-75-009, 1975)に従って、キプリノドン科*Cyprinodon variegatus*の胚を用いて初期生活段階毒性試験を実施した。試験は断続的流水式(15~24時間で90%容量換水)で行われ、設定試験濃度は0 (対照区、助剤対照区)、0.12、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/L (公比2)であった。試験用水にはろ過海水 (試験溶液の塩分は平均21) が用いられ、トリエチレングリコール(TEG)またはアセトンが助剤として用いられた。被験物質の平均実測濃度は<0.007 (対照区)、0.06、0.09、0.18、0.30、0.52 mg/Lであり、設定濃度の26~53%であった。仔魚の死亡に関するふ化後28日までの無影響濃度(NOEC)は、実測濃度に基づき90 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>	48 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	640 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	320 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群（藻類及び魚類）の信頼できる知見が得られたため]

2つの毒性値のうち小さい方（魚類の 320µg/L）をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.32µg/L が得られた。

慢性毒性値

魚類	<i>Cyprinodon variegatus</i>	～ふ化後 28 日 NOEC (仔魚の死亡)	90 µg/L
----	------------------------------	------------------------	---------

アセスメント係数：100 [1 生物群（魚類）の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値（魚類の 90µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.90µg/L が得られた。

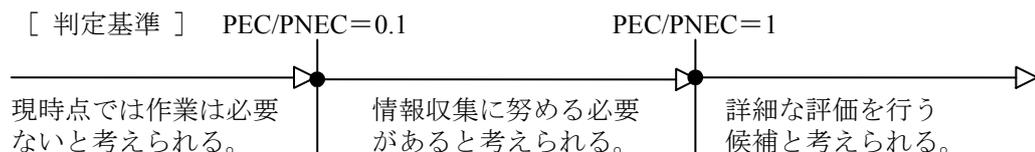
本物質の PNEC としては魚類の急性毒性値から得られた 0.32µg/L を採用する。

(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	0.012 µg/L未満程度(2011)	0.012 µg/L未満程度(2011)	0.32 µg/L	<0.04
公共用水域・海水	0.012 µg/L未満程度(2011)	0.012 µg/L未満程度(2011)		<0.04

注：1) 水質中濃度の()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 0.012 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)も、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様に 0.012 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。

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 0.04 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) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986)：実用化学辞典 朝倉書店：455.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2012): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2012), CRC Press.
- 3) 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: 127.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 16.
- 6) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省：化審法データベース (J-CHECK)., (<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2012.09.13 現在).
- 7) Kirk FWW et al. (1981): Chemosphere, 18: 1771-1784. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2009.4.1 現在)].
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) SRC. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2009.4.1 現在)].
- 11) 通産省公報(1982.12.28)
- 12) Donald Mackay et al. (2006): Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM, Boca Raton, London, New York, Taylor and Francis.(CD-ROM):1330-1334.
- 13) IPCS (2004): Concise International Chemical Assessment Document 60. CHLOROBENZENES OTHER THAN HEXACHLOROBENZENE: ENVIRONMENTAL ASPECTS.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 21 年度化学物質環境実態調査.
- 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.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2012)：平成 23 年度化学物質環境実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Jondorf, W.R., D.V. Parke and RT. Williams (1958): Studies in detoxication. The metabolism of halogenobenzenes: 1:2:3:4-, 1:2:3:5- and 1:2:4:5-tetrachlorobenzenes. Biochem. J. 69: 181-189.

- 2) Chu, I., D.C. Villeneuve, A. Viau, C.R. Barnes, F.M. Benoit and Y.H. Qin (1984): Metabolism of 1,2,3,4-, 1,2,3,5-, and 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health.* 13: 777-786.
- 3) Chu, I., D.C. Villeneuve, A. Yagminas and V.E. Valli (1986): Effect of phenobarbital and polychlorinated biphenyls on the toxicity and disposition of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in the rat. *J. Environ. Sci. Health B.* 21: 229-242.
- 4) Braun, W.H., L.Y. Sung, D.G. Keyes and R.J. Kociba (1978): Pharmacokinetic and toxicological evaluation of dogs fed 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in the diet for two years. *J. Toxicol. Environ. Health.* 4: 727-734.
- 5) Schwartz, H., I. Chu, D.C. Villeneuve and F.M. Benoit (1987): Metabolism of 1,2,3,4-, 1,2,3,5-, and 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in the squirrel monkey. *J. Toxicol. Environ. Health.* 22: 341-350.
- 6) Dow Chemical Biochemical Research Laboratory (1969): Progress report on tetrachlorobenzene: Skin absorption in the rabbit, and metabolism in the rat. NTIS/OTS0206149.
- 7) Reed, W.T. and A.J. Forgash (1970): Metabolism of lindane to organic-soluble products by houseflies. *J. Agri. Food Chem.* 18: 475-481.
- 8) Saha, J.G. and R.H. Burrage (1976): Residues of lindane and its metabolites in eggs, chicks, and body tissues of hen pheasants after ingestion of lindane-14C via treated wheat seed or gelatin capsules. *J. Environ. Sci. Health B.* 11: 67-93.
- 9) Artigas, F., E. Martínez and E. Gelpí (1988): Organochlorine pesticides by negative ion chemical ionization. Brain metabolites of lindane. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 16: 279-284.
- 10) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2012.12.17 現在).
- 11) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 0676. 1,2,4,5-Tetrachlorobenzene.
- 12) NTP (1991): NTP report of the toxicity studies of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed Studies) (CAS No. 95-94-3). TOX-7.
- 13) Chu, I., D. Villeneuve, V. Secours and V.E. Valli (1983): Comparative toxicity of 1,2,3,4-, 1,2,4,5-, and 1,2,3,5-tetrachlorobenzene in the rat: results of acute and subacute studies. *J. Toxicol. Environ. Health.* 11: 663-677.
- 14) Chu, I., D.C. Villeneuve, V.E. Valli and V.E. Secours (1984): Toxicity of 1,2,3,4-, 1,2,3,5- and 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in the rat: results of a 90-day feeding study. *Drug Chem. Toxicol.* 7: 113-127.
- 15) Kacew, S., J.A. Ruddick, M. Parulekar, V.E. Valli, I. Chu and D.C. Villeneuve (1984): A teratological evaluation and analysis of fetal tissue levels following administration of tetrachlorobenzene isomers to the rat. *Teratology.* 29: 21-27.
- 16) Kitchin, K.T. and M.T. Ebron (1983): Maternal hepatic effects of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene in the rat. *Environ. Res.* 32: 134-144.
- 17) Tyl, R.W. (1987): Developmental toxicity evaluation of 1,2,4,5-Tetrachlorobenzene administered by gavage to Fischer 344 rats. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0523027.

- 18) Tyl, R.W. and T.L. Neeper-Bradley (1989): Two-generation reproduction study of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene administered in the diet to Sprague-Dawley (CD) rats. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0523029.
- 19) NTP(1991): Final report on the reproductive toxicity of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene (CAS No. 95-94-3) in CD-1 swiss mice. NTIS/ PB92128388.
- 20) Chapin, R., D. Gulati and L. Barnes (1997): Reproductive toxicology. 1,2,4,5-Tetrachlorobenzene. Environ. Health Perspect. 105(Suppl. 1): 351-352.
- 21) Tyl, R.W. (1987): Developmental toxicity evaluation of 1,2,4,5-Tetrachlorobenzene administered by gavage to New Zealand white rabbits. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0523027.
- 22) Occidental Chem. Corp. (1983): Odor thresholds of selected chemicals for Hooker chemical - eleven additional samples with cover letter. NTIS/OTS0205956.
- 23) Király, J., I. Szentesi, M. Ruzicska and A. Czeize (1979): Chromosome studies in workers producing organophosphate insecticides. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 8: 309-319.
- 24) 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.
- 25) Loveday, K.S., B.E. Anderson, M.A. Resnick and E. Zeiger (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. V: Results with 46 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 16: 272-303.
- 26) Parádi, E. and M. Lovenyák (1981): Studies on genetical effect of pesticides in *Drosophila melanogaster*. Acta. Biol. Acad. Sci. Hung. 32: 119-121.
- 27) Witt, K.L., A. Knapton, C.M. Wehr, G.J. Hook, J. Mirsalis, M.D. Shelby and J.T. MacGregor (2000): Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. Environ. Mol. Mutagen. 36: 163-194.
- 28) NTP (1988): National Toxicology Program. Database Search Application. Search Results for 95-94-3.
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?searchterm=95-94-3&fuseaction=ntpsearch.searchresults. (2012.12.17 現在).
- 29) Herbold, B.A. (1993): 1,2,4,5-tetrachlorobenzene: Micronucleus test on the mouse. Study No. T1050033+T0050032. NTIS/OTS0537763.
- 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) Gustafson, D.L., A.L. Coulson, L. Feng, W.A. Pott, R.S. Thomas, L.S. Chubb, S.A. Saghir, S.A. Benjamin and R.S. Yang (1998): Use of a medium-term liver focus bioassay to assess the hepatocarcinogenicity of 1,2,4,5-tetrachlorobenzene and 1,4-dichlorobenzene. Cancer Lett. 129: 39-44.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 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.
- 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.
- 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.
- 9953 : Ward, G.S., P.R. Parrish, and R.A. Rigby (1981): Early Life Stage Toxicity Tests with a Saltwater Fish: Effects of Eight Chemicals on Survival, Growth, and Development of Sheepshead Minnows. J.Toxicol.Environ.Health 8(1-2):225-240.
- 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.
- 11519 : Van Leeuwen, C.J., P.S. Griffioen, W.H.A. Vergouw, and J.L. Maas-Diepeveen (1985): Differences in Susceptibility of Early Life Stages of Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*) to Environmental Pollutants. Aquat.Toxicol. 7(1/2):59-78.
- 17138 : Brooke, L.T. (1991): Results of Freshwater Exposures with the Chemicals Atrazine, Biphenyl, Butachlor, Carbaryl, Carbazole, Dibenzofuran, 3,3'-Dichlorobenzidine, Dichlorvos, 1,2-Epoxyethylbenzene (Styrene Oxide), Isophorone, Isopropalin, Oxy. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :110 p.
- 106416 : Hsieh,S.H., C.H. Hsu, D.Y. Tsai, and C.Y. Chen (2006): Quantitative Structure-Activity Relationships for Toxicity of Nonpolar Narcotic Chemicals to *Pseudokirchneriella subcapitata*. Environ. Toxicol. Chem.25(11): 2920-2926.
- 2) 環境省(庁)データ ; 該当なし
- 3) (独)国立環境研究所報告書 ; 該当なし
- 4) その他
- 2006031 : Könemann, H. (1981) : Quantitative Structure-Activity Relationships in Fish Toxicity Studies, Part 1: Relationship for 50 Industrial Pollutants. Toxicology.19: 209-221.
- 2009117 : 通商産業省 (1982): 1,2,4,5-テトラクロロベンゼンのコイにおける濃縮度試験。(厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK), (<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2010.11.29 現在).)
- 2012253 : Hall, L.H., and E.L. Maynard (1989): Structure-Activity Relationship Studies on the Toxicity of Benzene Derivatives: III. Predictions and Extension to New Substituents. Environ. Toxicol. Chem. 8: 431-436.