

Program PB97125355. 1996.

- 9) NTP. Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent) (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program PB97125363. 1996.

***p*-ジクロロベンゼン**
C₆H₄Cl₂
[CAS No.106-46-7]
生殖毒性 第3群

ヒトの症例報告や疫学研究で、*p*-ジクロロベンゼン (*p*-DCB) の生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物ではいくつかの報告があるが、生殖毒性の明確な証拠としては不十分である。

Hayes ら¹⁾ は、New Zealand White ウサギに *p*-DCB 0, 100, 300, 800 ppm を 6 時間 / 日、妊娠 6-18 日に吸入曝露を行ない、母動物の体重増加、肝臓と腎臓の重量、妊娠動物数、妊娠黄体数、着床数、胎児数、吸収胚数、胎児の性比、胎児体重、胎児の頭-臀長を測定した実験では、300 ppm 群で吸収胚の割合とそれを有する親ウサギの割合のみに統計的な有意差が認められたが、いずれの群でも有意な催奇性や胎児毒性は認められなかったと報告している。Chlorobenzene Producers Association²⁾ (原著は Neepser-Bradley³⁾ および Tyl⁴⁾) では、CD ラット雌雄各群 28 匹を用いて、*p*-DCB 0, 50, 150, 450 ppm (原著では 0, 66, 211, 538 ppm と記載) を 6 時間 / 日、7 日 / 週、10 週間曝露し、曝露後 3 週間交配した。次世代への曝露は、離乳時に選抜した F1 ラットに *p*-DCB を 11 週間曝露し、その後交配した。その結果 150 (211) ppm 群の雄親ラットは体重増加の抑制、摂餌量の減少、振戦の増加、被毛の粗剛、鼻と眼の分泌物増加が認められた。肝臓重量の有意な増加が 150, 450 (211, 538) ppm 群で認められた (対照群に比して、それぞれ 16%, 38% 増加)。腎臓重量の有意な増加は雌雄の親ラットで認められた。450 (538) ppm 群では出生児数が有意に減少し、F1, F2 世代とも哺育 4 日の児動物の体重と生存数が減少した。組織学的には F0, F1 の雌雄ラットで肝細胞腫大が有意に増加した。児動物に発生異常は認められなかったと報告している。Giavini ら⁶⁾ は、SD ラットに *p*-DCB 0, 250, 500, 750, 1,000 mg/kg を妊娠 6-15 日に強制経口投与した実験で、500 mg/kg 以上の投与群では母ラットの体重が抑制され、胎児重量は 1,000 mg/kg 群のみで減少した。内臓および骨格の奇形の発生率は対照群に比して有意な変化は認められなかったが、750, 1,000 mg/kg 群では骨格の変異が増加し、500 mg/kg 以上の投与群では過剰肋骨の出現頻度が増加したと報告している。Ruddick ら⁵⁾ は、SD ラットに *p*-DCB 0, 50, 100, 200 mg/kg を妊娠 6-15 日に経口投与した実験では、胎児に変化は認められなかったと報告している。また、Hodge ら⁷⁾ の報告では、Alderley-Park ラットに *p*-DCB 0, 75, 200, 508 ppm を妊娠 6-15 日に吸入曝露した実験で、母

体毒性および胎児毒性は認められなかったとしている。Bronatowiczら⁸⁾は、SDラット雌雄各群24匹を用いて、*p*-DCB 0, 30, 90, 270 mg/kgをF0雄は77日間、F0雌は交配前14日間、交配期間、妊娠期間及び哺育21日まで経口投与した2世代実験で、30 mg/kg群では悪影響は認められなかったが、90, 270 mg/kg群では、新生児数の減少、死産児数の増加、哺育期の児ラットの死亡の増加、児ラットの体重の減少、児ラットの耳介の直立や開眼、正向反射の遅れ、270 mg/kg群では、親ラットの肝臓と腎臓の絶対および相対重量の増加、脾臓重量の減少などの変化が認められたと報告している。

以上のように*p*-DCBの生殖毒性に関してヒトの症例報告や疫学調査報告はみつからない。また、動物においては、経口投与による二世代試験で母動物に毒性がみられない投与量で新生児数の減少や児動物の体重減少がみられた報告が存在するものの、吸入曝露実験で発生毒性が認められなかったとの報告もあることなどを考慮し第3群とする。なお、吸入曝露による児に対する毒性をエンドポイントとしたNOAELは211 ppmとされており、現行の許容濃度10 ppmより高い濃度である。

許容濃度

日本産業衛生学会：10 ppm (60 mg/m³) (1998年度)
ACGIH：TLV-TWA：10 ppm (60 mg/m³) (1997年)
DFG：50 ppm (300 mg/m³)、妊娠リスクC (1996年)

文 献

- 1) Hayes WC, Hanley TR, Gushow TS, et al. Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fund Appl Toxicol* 1985; 5: 190-202.
- 2) Chlorobenzene Producers Association, Parachlorobenzene: Two generation reproduction study in Sprague-Dawley rats. Study 86-81-90605. MRID No. 411088-1, 1986, Available from EPA, 1986.
- 3) Neepier-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, et al. Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene (PDCB) vapour in CD rats. *Teratology Society Abstracts* 1989; 5: 470-1.
- 4) Tyl RW, Neepier-Bradley TL. Two-generation reproduction study of inhaled paradichlorobenzene in Sprague-Dawley (CD) rats. Bushy Run Research Center, Project Report 1989; 51-593.
- 5) Ruddick JA, Black WD, Valli VE. A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. *Teratology* 1983; 27: 73-4.
- 6) Giavini E, Broccia ML, Prati M, Viamara C. Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986; 37: 164-8.
- 7) Hodge MCE, Palmer S, Wilson J, Bennett IP. Paradichlorobenzene: Teratology study in rats. Report

No. CTL/P/340. Imperial Chemical Industries Limited, Macclesfield, Cheshire, UK., 1977. et al., Imperial Chemical Industries Limited, Macclesfield, Cheshire, UK., 1977.

- 8) Bronatowicz N, Antes A, Winker N, Hofer H. 2-Generationen-fertilitaetstudie mit 1,4-Dichlorobenzol an ratten. *Wiener klin Wochenschrift* 1994; 106: 345-53.