p-ジクロロベンゼンのラット及びマウスを用いた
吸 入 に よ る が ん 原 性 試 験 報 告 書

試験番号　ラット/0158；マウス/0159

CAS　Ｎｏ．106‐46‐7

平成７年 11 月 30 日

中 央 労 働 災 害 防 止 協 会
日本バイオアッセイ研究センター

p-ジクロロベンゼンのラット及びマウスを用いた
吸 入 に よ る が ん 原 性 試 験 報 告 書

試験番号　ラット/00158；マウス/0159

本　　文

目　次　　頁

要約 1

Ⅰ　試験材料 2

Ⅰ－１　被験物質の性状等 2
Ⅰ－１－１　名称と別名 2
Ⅰ－１－２　構造式、示性式、分子量 2
Ⅰ－１－３　物理化学的性状等 2

Ⅰ－２　被験物質の使用ロット等 3

Ⅰ－３　被験物質の同一性・安定性 3
Ⅰ－３－１　同一性 3
Ⅰ－３－２　安定性 3

Ⅰ－４　試験動物 3

Ⅱ　試験方法 4

Ⅱ－１　投与 4
Ⅱ－１－１　投与経路、投与方法及び投与期間 4
Ⅱ－１－２　投与濃度 4
Ⅱ－１－３　被験物質の発生方法と濃度調整 4
Ⅱ－１－４　被験物質濃度の測定 5

Ⅱ－２　動物管理 6
Ⅱ－２－１　各群の使用動物数 6
Ⅱ－２－２　群分け及び個体識別方法 6
Ⅱ－２－３　飼育条件 6

Ⅱ－３　観察・検査項目及び方法 8
Ⅱ－３－１　動物の一般状態の観察 8
Ⅱ－３－２　体重測定 8
Ⅱ－３－３　摂餌量測定 8
Ⅱ－３－４　血液学的検査 8
Ⅱ－３－５　血液生化学的検査 8
Ⅱ－３－６　尿検査 8
Ⅱ－３－７　病理学的検査 9

Ⅱ－４　数値処理と統計学的方法 10
Ⅱ－４－１　数値の取り扱いと表示 10
Ⅱ－４－２　母数の取り扱い 10
Ⅱ－４－３　統計方法 11

Ⅱ－５　試資料の保管 11

Ⅲ　試験成績 12

Ⅲ－１　ラットを用いた試験（０１５８） 12
Ⅲ－１－１　動物の状態観察 12
（１）生死状況 12
（２）一般状態 12
（３）体重 12
（４）摂餌量 13
Ⅲ－１－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 13
（１）血液学的検査 13
（２）血液生化学的検査 13
（３）尿検査 13
Ⅲ－１－３　病理学的検査 14
（１）剖検 14
（２）臓器重量 14
（３）病理組織学的検査 14
（４）死因 16

Ⅲ－２　マウスを用いた試験（０１５９） 17
Ⅲ－２－１　動物の状態観察 17
（１）生死状況 17
（２）一般状態 17
（３）体重 17
（４）摂餌量 18
Ⅲ－２－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 18
（１）血液学的検査 18
（２）血液生化学的検査 18
（３）尿検査 18
Ⅲ－２－３　病理学的検査 19
（１）剖検 19
（２）臓器重量 19
（３）病理組織学的検査 19
（４）死因 21

Ⅳ　考察及びまとめ 22

Ⅳ－１　ラット 22
Ⅳ－１－１　生死状況、体重、摂餌量、死因 22
Ⅳ－１－２　腫瘍性病変 22
Ⅳ－１－３　非腫瘍性病変 22
Ⅳ－１－４　その他 23

Ⅳ－２　マウス 24
Ⅳ－２－１　生死状況、体重、摂餌量、死因 24
Ⅳ－２－２　腫瘍性病変 24
Ⅳ－２－３　非腫瘍性病変 26
Ⅳ－２－４　その他 26

V　結論 27

VI　文献 28

TABLES

TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE INHALATION STUDIES OF p-DICHLOROBENZENE

TABLE 2 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 3 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 4 INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION :RAT:MALE

TABLE 5 INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION :RAT:FEMALE

TABLE 6 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 7 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 8 NUMBER OF RATS WITH SELECTED NASAL CAVITY LESIONS

TABLE 9 NUMBER OF RATS WITH SELECTED KIDNEY LESIONS IN RENAL PELVIS

TABLE 10 CAUSE OF DEATH:RAT

TABLE 11 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 12 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 13 INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION :MOUSE:MALE

TABLE 14 INCIDENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL MASS IN CLINICAL OBSERVATION :MOUSE:FEMALE

TABLE 15 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 16 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 17 NEOPLASTIC LESIONS(LIVER) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS:MOUSE:MALE

TABLE 18 NEOPLASTIC LESIONS(LIVER) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS:MOUSE:FEMALE

TABLE 19 NEOPLASTIC LESIONS(LUNG) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS:MOUSE:FEMALE

TABLE 20 NUMBER OF MOUSE WITH CENTRAL HEPATOCELLULAR HYPERTROPHY

TABLE 21 NUMBER OF MALE MOUSE WITH MINERALIZATION IN TESTIS

TABLE 22 CAUSE OF DEATH:MOUSE

FIGURES

FIGURE 1 p-DICHLOROBENZENE VAPOR GENERATION SYSTEM AND INHALATION SYSTEM

FIGURE 2 SURVIVAL ANIMAL RATE:RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE:RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES:RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 5 BODY WEIGHT CHANGES:RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 6 FOOD CONSUMPTION:RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 7 FOOD CONSUMPTION:RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 8 SURVIVAL ANIMAL RATE:MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE:MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 10 BODY WEIGHT CHANGES:MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES:MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 12 FOOD CONSUMPTION:MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 13 FOOD CONSUMPTION:MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

PHOTOGRAPHS

PHOTOGRAPH 1 KIDNEY,NORMAL PAPILLA AND PELVIS
RAT,MALE,CONTROL,ANIMAL NO.0158-1007(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 2 KIDNEY,MINERALIZATION OF PELIVIS AND UROTHELIAL HYPERPLASIA
RAT,MALE,300ppm,ANIMAL NO.0158-1325(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 3 NASAL CAVITY(LEVEL II,NASAL SEPTUM),NORMAL RESPIRATORY EPITHELIUM AND NASAL GLAND
RAT,FEMALE,CONTROL,ANIMAL NO.0158-2025(H&E,X160)

PHOTOGRAPH 4 NASAL CAVITY(LEVEL II,NASAL SEPTUM)
EOSINOPHILIC CHANGE OF RESPIRATORY EPITHELIUM AND RESPIRATORYMETAPLASIA OF NASAL GLAND
RAT,FEMALE,300ppm,ANIMAL NO.0158-2349(H&E,X160)

PHOTOGRAPH 5 NASAL CAVITY(LEVEL III,ETHMOTURBINATE),NOMAL OLFACTORY EPITHELIUM
RAT,FEMALE,CONTROL,ANIMAL NO.0158-2009(H&E,X160)

PHOTOGRAPH 6 NASAL CAVITY(LEVEL III,ETHMOTURBINATE),EOSINOPHILIC CHANGE OF OLFACTORY EPITHELIUM
RAT,FEMALE,300ppm,ANIMAL NO.0158-2313(H&E,X160)

PHOTOGRAPH 7 LIVER,NODULE
MOUSE,FEMALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-2334

PHOTOGRAPH 8 LIVER,HEPATOCELLULAR ADENOMA
MOUSE,FEMALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-2317(H&E,X16)

PHOTOGRAPH 9 LIVER,HEPATOCELLULAR CARCINOMA(HEPATOBLASTIC TYPE)
MOUSE,MALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-1336(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 10 LIVER,HEPATOCELLULAR CARCINOMA(ADENOMA AND TRABECULAR TYPE)
MOUSE,FEMALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-2334(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 11 LIVER,HISTIOCYTIC SARCOMA
MOUSE,MALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-1328(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 12 LUNG,BRONCHIOLAR-ALVEOLAR CARCINOMA
MOUSE,FEMALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-2308(H&E,X16)

PHOTOGRAPH 13 LIVER,NORMAL
MOUSE,MALE,CONTROL,ANIMAL NO.0159-1003(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 14 LIVER,CENTRAL HEPATOCELLULAR HYPERTROPHY
MOUSE,MALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-1336(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 15 TESTIS,NORMAL
MOUSE,MALE,CONTROL,ANIMAL NO.0159-1036(H&E,X32)

PHOTOGRAPH 16 TESTIS,MINERALIZATION OF ARTERY
MOUSE,MALE,300ppm,ANIMAL NO.0159-1303(H&E,X32)

APPENDIXES

APPENDIX A 1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX C 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX C 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX C 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX C 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX D 1 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX D 2 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX D 3 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX D 4 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX E 1 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX E 2 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX E 3 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX E 4 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX F 1 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX F 2 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX F 3 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX F 4 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX G 1 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX G 2 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX G 3 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX G 4 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX G 5 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX G 6 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX G 7 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX G 8 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX H 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:MALE

APPENDIX H 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:FEMALE

APPENDIX H 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:MALE

APPENDIX H 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX I 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
RAT:MALE

APPENDIX I 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
RAT:FEMALE

APPENDIX I 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:MALE

APPENDIX I 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX J 1 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX J 2 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX J 3 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX J 4 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX J 5 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX J 6 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX J 7 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX J 8 HISTOLOGICAL FINDINGS:NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX K 1 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:MALE

APPENDIX K 2 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:FEMALE

APPENDIX K 3 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:MALE

APPENDIX K 4 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:FEMALE

APPENDIX L 1 HISTOLOGICAL FINDINGS:NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX L 2 HISTOLOGICAL FINDINGS:NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX L 3 HISTOLOGICAL FINDINGS:NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX L 4 HISTOLOGICAL FINDINGS:NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX M 1 NEOPLASTIC LESIONS-INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:MALE

APPENDIX M 2 NEOPLASTIC LESIONS-INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:FEMALE

APPENDIX M 3 NEOPLASTIC LESIONS-INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:MALE

APPENDIX M 4 NEOPLASTIC LESIONS-INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:FEMALE

APPENDIX N 1 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX N 2 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX N 3 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX N 4 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX N 5 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX N 6 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX N 7 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX N 8 HISTOLOGICAL FINDINGS:METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX O 1 IDENTITY OF p-DICHLOROBENZENE (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX O 2 STABILITY OF p-DICHLOROBENZENE (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX P 1 CONCENTRATION OF p-DICHLOROBENZENE IN INHALATION CHAMBER
(TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX P 2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER
(TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX Q 1 METHODS FOR HEMATOLOGY,BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS

APPENDIX Q 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要約

ｐ－ジクロロベンゼンのがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いて吸入による2年間(104週間)の試験を実施した。

試験に使用した動物はF344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF$_1$マウスで、雌雄各群とも50匹とし、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、合計ラット400匹、マウス400匹を用いた。

ｐ－ジクロロベンゼンは1日6時間、1週5日間、104週にわたり全身暴露した。投与濃度はラット、マウスの雌雄ともに20ppm、75ppm、300ppmとした。観察、検査項目は、一般状態の観察、体重、摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

ラットでは、雄の300ppm群で慢性腎症及び単核球性白血病により生存率が低かった。しかし、これらの病変の発生が被験物質の投与によって増加したという確証は得られなかった。腫瘍性病変の発生増加は、雌雄ともに認められなかった。非腫瘍性病変としては、腎臓の腎乳頭部集合管への鉱質沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成(雄の300ppm群)が認められた。また、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化(雄の300ppm群、雌の75ppm群及び300ppm群)、呼吸上皮のエオジン好性変化(雌の300ppm群)及び鼻腺の呼吸上皮化生(雌の300ppm群)が認められ、これらは鼻腔への軽度な刺激による変化と考えられた。

マウスでは、雌雄ともに投与群で肝臓腫瘍による動物の死亡が多く、雄の生存率は投与群がやや低値であった。腫瘍性病変は雄で肝臓の肝細胞癌と組織球性肉腫の発生増加が認められた。また、雌では肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肺の細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が認められた。非腫瘍性病変としては、肝臓に小葉中心性の肝細胞の肥大(雄の300ppm群)、また、精巣に鉱質沈着(雄の75ppm群及び300ppm群)が認められた。

以上のことから、ｐ－ジクロロベンゼンの投与はCrj:BDF$_1$マウスの雄に肝臓の肝細胞癌と組織球性肉腫、また、雌に肝臓の肝細胞癌と肝細胞腺腫及び肺の気管支-肺胞上皮癌の発生を増加させ、ｐ－ジクロロベンゼンのがん原性が証明された。

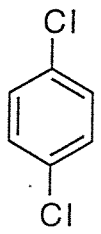
Ⅰ　試験材料

Ⅰ－１　被験物質の性状等

Ⅰ－１－１　名称と別名

名　　称：ｐ－ジクロロベンゼン(p-Dichlorobenzene)
別　　名：１，４－ジクロロベンゼン(1,4-Dichlorobenzene),
para-chlorophenyl chloride
CAS.No.：106-46-7

Ⅰ－１－２　構造式、示性式、分子量



$C_6H_4Cl_2$(分子量：147.01)

Ⅰ－１－３　物理化学的性状等

性　　状：白色結晶、昇華性、特有の強い刺激性の臭気
沸　　点：173～174℃
融　　点：53.5℃(α型), 54℃(β型)
比　　重：1.458(20.5℃)
蒸 気 圧：0.64mmHg(20℃)
溶 解 性：水には不溶、アルコール、クロロホルム、ベンゼン、エーテル、二硫化炭素に可溶
保存条件：室温、遮光条件下で気密容器に保存

Ⅰ－２　被験物質の使用ロット等

使用ロット番号：CTJ 0580（1990年11月22日～1990年12月19日）
SAJ 0701（1990年12月19日～1991年 2月13日）
SAE 1630（1991年 2月13日～1991年 5月 1日）
LKP 0057（1991年 5月 1日～1991年 8月30日）
LKL 0656（1991年 8月30日～1991年12月28日）
LKF 1795（1991年12月28日～1992年 5月20日）
WDQ 0426（1992年 5月20日～1992年 9月16日）
WDK 0052（1992年 9月16日～1992年12月10日）
製　造　元：和光純薬工業株式会社
グ レ ー ド：特級
純　　度：99.9%以上

Ⅰ－３　被験物質の同一性・安定性

Ⅰ－３－１　同一性

被験物質の同一性は、ロット毎にマススペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、マススペクトルによる分子量は計算値、赤外吸収スペクトルは文献値(文献 1)と比較することにより確認した。なお、それらの結果について、APPENDIX 0 1に示した。

Ⅰ－３－２　安定性

被験物質の安定性は、ロット毎に使用開始前及びその使用終了後に、赤外吸収スペクトル測定及びガスクロマトグラフ分析を実施し、それぞれのデータを比較することにより確認した。なお、それらの結果について、APPENDIX 0 2に示した。

Ⅰ－４　試験動物

動物は、日本チャールス・リバー(株)のF344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF_1マウス(SPF)の雌雄を使用した。

ラット、マウスとも雌雄各246匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般状態の観察所見に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各200匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:115～136g、雌:94～107g/マウス雄:20.9～24.0g、雌:17.6～20.2g)選別し、試験に供した。

Ⅱ　試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要を TABLE 1 に示した。

Ⅱ－1　投与

Ⅱ－1－1　投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。すなわち吸入チャンバー内に設定濃度に調整したｐ－ジクロロベンゼンを送り込み、試験動物に全身暴露する事により投与した。なお、対照群の動物には新鮮空気のみを暴露した。

投与期間及び暴露回数は以下の通りである。

6時間/日，5日/週(祝祭日を除く)
ラット(試験番号:0158):504回/104週間
マウス(試験番号:0159):505回/104週間

Ⅱ－1－2　投与濃度

投与濃度はラットが雌雄とも20ppm、75ppm、300ppm、マウスが雌雄とも20ppm、75ppm、300ppmと設定した。

Ⅱ－1－3　被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法は FIGURE 1 に示す通り、発生容器内のｐ－ジクロロベンゼン(結晶)をマントルヒーターで加熱、液化後、清浄空気のバブリングにより蒸発させた。このｐ－ジクロロベンゼン蒸気を循環式恒温槽で加熱し、新鮮空気と混合して一定濃度に調整した後、流量計を用いて一定量を各吸入チャンバーのラインミキサーに供給した。次に、各吸入チャンバー内のｐ－ジクロロベンゼン濃度をガスクロマトグラフにより監視しながら、設定値になるように吸入チャンバーへの供給流量を調節した。

Ⅱ－１－４　被験物質濃度の測定

吸入チャンバー内のｐ－ジクロロベンゼンの濃度は自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフを用い、暴露開始前から暴露終了後まで15分毎に測定し、１日の平均値を算出した。その値を基に週内平均値及び全平均値（標準偏差）を求め、APPENDIX P 1 に結果を示した。

各試験とも投与濃度の平均値は設定濃度を満足する結果あった。なお、各投与群における被験物質濃度の測定結果(平均値±標準偏差)は、ラットでは20ppm群:19.8±0.4ppm、75ppm群:74.8±1.0ppm、300ppm群:298.4±4.0ppmであり、マウスでは20ppm群:19.9±0.4ppm、75ppm群:74.8±0.8ppm、300ppm群:298.3±2.8ppmであった。

Ⅱ－２　動物管理

Ⅱ－２－１　各群の使用動物数

ラット及びマウスとも投与群3群及び対照群1群の計4群を設け、雌雄各群50匹の動物を用いた。

Ⅱ－２－２　群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に1匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法(適正層別方式)により実施した(文献 2)。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布し、またケージにも検疫、馴化個体識別番号を付けた。投与期間においては耳パンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、他の試験との区別は、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、動物種及び動物番号を表示することにより行った。

Ⅱ－２－３　飼育条件

馴化期間及び投与期間中は、動物を吸入チャンバー内で飼育した。吸入チャンバー内の環境条件を TABLE 1 に示した。その計測結果を、APPENDIX P 2 に示した。また、検疫室(検疫期間)及び吸入チャンバー室(馴化期間及び投与期間)の室内環境条件は、温度24±2℃、湿度50±10%、明暗サイクル:12時間点灯(8:00～20:00)/12時間消灯(20:00～8:00)、換気回数15～17回/時であった。

検疫期間中は1ケージ当たり5匹の群飼(ステンレス製網ケージ、ラット:340W×294D×176H mm、マウス:224W×212D×120H mm)、馴化期間中は1ケージ当たり1匹の単飼(ステンレス製六連ケージ、ラット:125W×216D×176H mm、マウス:95W×116D×120H mm)、投与期間中は 1ケージ当たり1匹の単飼(ステンレス製五連ケージ、ラット:150W×216D×176H mm、マウス:100W×116D×120H mm)の条件下で飼育した。なお、ケージは2週間毎に交換した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad=30KGy-γ線照射滅菌飼料)を飼育全期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。

また、飲水は全飼育期間を通して市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し自動給水ノズルから自由摂取させた。

なお、使用飼料の品質管理は、栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)の自社分析データ資料を、夾雑物については(財)日本食品分析セン

ター、飲水の水質については(財)食品薬品安全センターの分析データ資料を使用ロット毎に入手し、異常のないことを確認した。

Ⅱ－３　観察・検査項目及び方法

Ⅱ－３－１　動物の一般状態の観察

動物の一般状態の観察は、毎日1回行った。

Ⅱ－３－２　体重測定

動物の体重は、14週までは週1回、それ以降は4週に1回測定した。

Ⅱ－３－３　摂餌量測定

動物の摂餌量は、14週までは週1回、それ以降は4週に1回個体別に測定した。

Ⅱ－３－４　血液学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりEDTA-2K入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。
検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX Q 1 に示した。

Ⅱ－３－５　血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。
検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX Q 1 に示した。

Ⅱ－３－６　尿検査

投与最終週まで生存した動物について、新鮮尿を採取し尿検査を行った。検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX Q 1 に示した。

Ⅱ－３－７　病理学的検査

（１）剖検

全動物について剖検を行った。

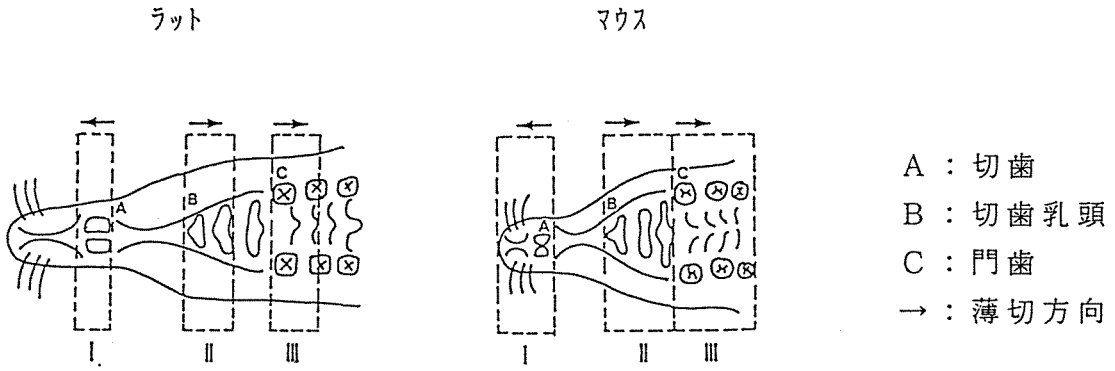
（２）臓器重量

定期解剖時までに生存した動物についてTABLE 1に示した臓器の湿重量を測定した。また、湿重量の体重比すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

（３）病理組織学的検査

全動物の臓器を10％中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定した。TABLE 1 に示した臓器及び肉眼的に変化がみられた臓器を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。なお、鼻腔については切歯の後端（レベルⅠ）、切歯乳頭（レベルⅡ）、第一臼歯の前端（レベルⅢ）の3か所で切り出し（横断）検査した。

＜切り出し位置＞



Ⅱ－４　数値処理と統計学的方法

Ⅱ－４－１　数値の取り扱いと表示

体重についてはｇを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはｇを単位とし、計測期間を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間で除し、1日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

臓器実重量についてはｇを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査については APPENDIX R 2 に示した精度により表示した。Ａ/Ｇ比はアルブミン/(総蛋白－アルブミン)による計算で求め、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データにおいての平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

Ⅱ－４－２　母数の取り扱い

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、測定不能となった動物数を母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査ができた動物数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数)を母数とした。ただし、腫瘍性病変については臓器別に、検査不能臓器をもつ動物数を除いたものを母数とした。

Ⅱ－４－３　統計方法

本試験で得られた測定値は対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。

また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett(型)の多重比較を行った。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変について、所見のみられなかった動物をグレード0としてχ^2検定を行った。また、尿検査についてもχ^2検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器、腫瘍毎に、各群毎総担癌臓器数について、Peto検定(文献 3)、Cochran-Armitage検定、Fisher検定を行った。またPeto検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス(注)を用いて死亡率法(コンテックス3, 4を付与された腫瘍についての検定)、有病率法(コンテックス0, 1, 2を付与された腫瘍についての検定)、死亡率法＋有病率法(コンテックス0～4の総計で検定)を行った。

χ^2検定とFisher検定は対照群と各投与群間の検定を行った。

検査数が2以下の項目については検定より除外した。

(注) Peto検定に用いるコンテックス

０：定期解剖例にみつかった腫瘍

１：死亡/瀕死例にみつかった腫瘍で、直接死因に関係ない腫瘍

２：多分１だと思うが確かでない腫瘍

３：多分４だと思うが確かでない腫瘍

４：死亡/瀕死例にみつかった腫瘍で、直接死因に係わっていた腫瘍

Ⅱ－５　試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、その他本試験に係る資料は日本バイオアッセイ研究センターの標準操作手順書にしたがって、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。

Ⅲ　試験成績

Ⅲ－１　ラットを用いた試験

Ⅲ－１－１　動物の状態観察

（１）生死状況

投与期間中における群別の生存状況を TABLE 2,3 及び FIGURE 2,3 に示した。

最終計測週(104週)における生存数(生存率)は、雄の300ppm群が低かった。各群の生存数(生存率)は、雄で対照群:33/50例(66%)、20ppm群:34/50例(68%)、75ppm群:29/50例(58%)、300ppm群:18/50例(36%)、雌で対照群:38/50例(76%)、20ppm群:34/50例(68%)、75ppm群:38/50例(76%)、300ppm群:36/50例(72%)であった。

（２）一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1,2 に、内部腫瘤、外部腫瘤の発生動物数を TABLE 4,5 に示した。

内部腫瘤及び外部腫瘤の発生状況を生存動物及び死亡動物についてみると、内部腫瘤では死亡動物の全期間で、雄の300ppm群が対照群と比較して発生数がやや多かった。その他の各投与群は雌雄ともに対照群と比較して、その発生数に大きな変化はみられなかった。

その他の一般状態でも、ｐ－ジクロロベンゼン投与による特徴的な所見は認められなかった。

（３）体重

投与期間中における群別の体重推移を TABLE 2,3、FIGURE 4,5 及び APPENDIX B 1,2 に示した。

雌雄の各投与群とも体重推移は、対照群と比較して差が認められなかった。

（４）摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量(1日1匹当たりの摂餌量)を TABLE 6,7、FIGURE 6,7 及び APPENDIX C 1,2 に示した。

雄の300ppm群は、22週から58週にかけて有意な増加が認められた。その他の投与群は顕著な変化は認められなかった。

雌の300ppm群では30週以降に有意な増加が認められることが多かった。

これらの変化は、前述した体重の変化と対応しないため、被験物質との関連は不明であった。

その他の投与群は顕著な変化は認められなかった。

Ⅲ－１－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

（１）血液学的検査

定期解剖時に行った血液学的検査の結果を APPENDIX D 1,2 に示した。

雄では、300ppm群でＭＣＶの有意な減少が認められた。

雌では、特記すべき変化は認められなかった。

（２）血液生化学的検査

定期解剖時に行った血液生化学的検査の結果を APPENDIX E 1,2 に示した。

雄では、300ppm群で総コレステロール、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン及びカルシウムの有意な増加が認められた。

雌では、20ppm群及び300ppm群で総蛋白の有意な減少が認められ、300ppm群で総ビリルビン、尿素窒素及びカリウムの有意な増加が認められた。

その他、雄の20ppm群でグルコースの有意な減少がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

（３）尿検査

投与期間最終週に行った尿検査の結果を APPENDIX F 1,2 に示した。

雌雄ともに、特記すべき変化は認められなかった。

Ⅲ－１－３　病理学的検査

（１）剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX G 1～4 に示した。

雄では300ppm群で皮下腫瘤の発生(対照群:9/50例、20ppm群:8/50例、75ppm群:8/50例、300ppm群:15/50例)がやや多く認められた。

雌では300ppm群で皮下腫瘤の発生(対照群:7/50例、20ppm群:10/50例、75ppm群:8/50例、300ppm群:14/50例)及び腎臓表面の顆粒状化(対照群:11/50例、20ppm群:12/50例、75ppm群:11/50例、300ppm群:18/50例)がやや多く認められた。

（２）臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量及び体重比を APPENDIX H 1,2 (実重量)、APPENDIX I 1,2 (体重比)に示した。

雄では300ppm群の肝臓及び腎臓で実重量及び体重比の高値が認められた。

雌では300ppm群の肝臓で実重量及び体重比の高値が認められた。

（３）病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果を APPENDIX J 1～4 に示した。腫瘍性病変の結果は APPENDIX K 1,2 に担腫瘍動物数及び腫瘍数、APPENDIX L 1,2 に腫瘍の種類、APPENDIX M 1,2 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)、APPENDIX N 1～4 に転移性病変について示した。

－主な腫瘍性病変－

雌雄ともに、いずれの器官・組織にも被験物質の投与と関係する腫瘍の発生は認められなかった。

－その他の腫瘍性病変－

雄では皮下組織の線維腫の発生(対照群:4/50例、20ppm群:3/50例、75ppm群:6/50例、300ppm群:6/50例)が Peto検定(死亡率法)で増加傾向を示した。しかし、いずれの群の発生数も少なく、当センターでのヒストリカルコントロールデータ(文献 4)の範囲内(平均:8.0%、試験単位での発生率:2～14%)であり、この変化は被験物質の影響とは考えられなかった。また、単核球性白血病の発生(対照群:9/50例、20ppm群:14/50例、75ppm群:10/50例、300ppm群:13/50例)も Peto検定(死亡率法)で増加傾向が認められた。しかし、各群の発生数は群間で顕著な差がなく、当センターのヒストリカルコントロールデータ(文献 4)の範囲内(平均34.2%、試験単位での発生率

10～72%)であることから、被験物質の影響とは考えられなかった。さらに、精巣の間細胞腫の発生(対照群:44/50例、20ppm群:42/50例、75ppm群:43/50例、300ppm群:47/50例)がPeto検定(有病率法)で増加傾向が認められたが、いずれの群の発生率も当センターでのヒストリカルコントロールデータ(文献 4)の範囲内(平均:89.6%、試験単位での発生率:82～98%)であり被験物質の影響とは考えられなかった。

雌は、いずれの腫瘍も対照群及び投与群の間に有意な発生の差が認められなかった。

－ 非腫瘍性病変 －

主な非腫瘍性病変を以下に示す。

〈鼻腔〉(TABLE 8)

雄では300ppm群の定期解剖例で嗅上皮のエオジン好性変化の程度がわずかに増強していた。

雌では75ppm群及び300ppm群の定期解剖例及び死亡/瀕死例で嗅上皮のエオジン好性変化の程度が対照群に比べてわずかに増強していた。また、300ppm群の定期解剖例及び死亡/瀕死例で呼吸上皮のエオジン好性変化の発生増加がみられ、75ppm群の死亡/瀕死例では発生数の増加はないが、病変の程度に軽い増強が認められた。これに加えて300ppm群の定期解剖例で鼻腺の呼吸上皮化生の発生増加が認められた。

〈腎臓〉(TABLE 9)

雄の300ppm群の定期解剖例、途中死亡/瀕死例とも腎乳頭部集合管への鉱質沈着の発生増加が認められた。さらに、300ppm群の定期解剖例で腎盂の尿路上皮に過形成の発生増加が認められた。

なお、慢性腎症の発生については雌雄とも300ppm群に程度が強い例がやや多くみられるものの、その増加は顕著ではなく、統計学的にも雄の20ppm群と75ppm群の死亡/瀕死例にのみ有意差が示されただけであり、被験物質の投与が慢性腎症の発生に影響を与えたとする結果は得られなかった。

上記の所見の他に統計学的に有意な増加あるいは減少が認められた非腫瘍性病変は、死亡/瀕死例では雄の精巣の萎縮、脾臓のヘモジデリンの沈着、心筋の壊死及び膵臓の外分泌腺萎縮、雌の前胃の潰瘍及び副腎の紫斑性変化であった。また、定期解剖例では雄の鼻腔の異物性炎症及び鉱質沈着、脾臓のヘモジデリンの沈着、舌の動脈の中膜壁への鉱質沈着、肝臓の好酸性小増殖巣及び好塩基性小増殖巣、前立腺の炎症、雌の鼻腔の炎症、肝臓の好塩基性小増殖巣、下垂体前葉の嚢胞及び大腿骨での骨硬化症、さらに雌雄の骨髄の造血亢進であった。しかし、これらは投与濃度に対応した変化ではないため、また、300ppm群の発生数が少数でありながら対照群での

発生がないために統計上有意な増加が認められたもの、あるいは鼻腔の異物性炎症の発生低下などのように被験物質が直接影響したものとは明らかに考えられない所見などであるため、いずれも被験物質による影響とは考えられなかった。なお、雌の300ppm群の定期解剖例で肝臓に好塩基性小増殖巣の発生の増加が認められたが、明細胞性、好酸性、好塩基性及び混合性の各小増殖巣の発生例数を合計(定期解剖例＋死亡/瀕死例)すると小増殖巣の発生は、対照群:11/50例、20ppm群:26/50例、75ppm群:15/50例、300ppm群:23/50例となり投与濃度に対応した変化ではないことから、被験物質の影響による小増殖巣の発生増加とは断定できなかった。

（４）死因

病理学的にみた死亡/瀕死例の死因を TABLE 10 に示した。
雄の300ppm群は慢性腎症または単核球性白血病で死亡した例が多かった。
雌では各投与群と対照群の間に顕著な差は認められなかった。

Ⅲ－２　マウスを用いた試験

Ⅲ－２－１　動物の状態観察

（１）生死状況

投与期間中における群別の生存状況を TABLE 11,12 及び FIGURE 8,9 に示した。

最終計測週(104週)における生存数(生存率)は、雄の投与群に低い傾向がみられた。各群の生存数(生存率)は、雄で対照群:39/49例(80%)、20ppm群:31/49例(63%)、75ppm群:32/50例(64%)、300ppm群:30/49例(61%)、雌で対照群:28/50例(56%)、20ppm群:25/50例(50%)、75ppm群:23/49例(47%)、300ppm群:26/50例(52%)であった。

なお、雄の対照群、20ppm群及び300ppm群で各1例、雌の75ppm群で1例が事故死亡した。

（２）一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 3,4 に、内部腫瘤、外部腫瘤の発生動物数を TABLE 13,14 に示した。

内部腫瘤及び外部腫瘤の発生状況を生存動物及び死亡動物についてみると、内部腫瘤では生存動物の全期間で、雌の300ppm群が対照群と比較して発生数が多かった。その他の各投与群は雌雄ともに対照群と比較して、その発生数に大きな変化はみられなかった。

その他の一般状態には、ｐ－ジクロロベンゼン投与による特徴的な所見は認めなかった。

（３）体重

投与期間中における群別の体重推移を TABLE 11,12、FIGURE 10,11 及び APPENDIX B 3,4 に示した。

雄では、20ppm群及び75ppm群の投与期間前期(1～10週)で有意な低値がみられることが多く、体重増加の抑制が認められたが、その後は対照群と同様に推移した。一方、300ppm群は投与期間後期(78～104週)で有意な低値が認められた(87～95%)。

雌では、20ppm群及び75ppm群は全投与期間を通して対照群と同様に推移した。300ppm群は投与期間後期(90～104週)で有意な低値が認められた(91～94%)。

（４）摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量(1日1匹当たりの摂餌量)を TABLE 15, 16、FIGURE 12,13 及び APPENDIX C 3,4 に示した。

雄は各投与群とも顕著な変化は認められなかった。

雌は各投与群の投与期間前期(2～12週)で有意な高値が認められることが多かった。その後、20ppm群及び75ppm群は顕著な変化は認められなかったが、300ppm群は投与期間後期(94～104週)で有意な高値が認められた。

これらの変化は、前述した体重の変化と対応しないため、被験物質との関連は不明であった。

Ⅲ－２－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

（１）血液学的検査

定期解剖時に行った血液学的検査の結果を APPENDIX D 3,4 に示した。

雄では特記すべき変化は認めなかった。

雌では300ppm群でＭＣＨ及び好酸球比の有意な減少、血小板数の有意な増加が認められた。

（２）血液生化学的検査

定期解剖時に行った血液生化学的検査の結果を APPENDIX E 3,4 に示した。

雄では、300ppm群で総コレステロールの有意な増加、ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ及びＡＬＰ活性の有意な上昇が認められた。

雌では、300ppm群で総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、尿素窒素及びカルシウムの有意な増加、ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ及びＡＬＰ活性の有意な上昇が認められた。

これらのうち、雌雄の300ppm群のＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ及びＡＬＰ活性の有意な上昇は、肝臓への障害が示唆された。

その他、雄の75ppm群でＣＰＫ活性の有意な減少が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

（３）尿検査

投与期間最終週に行った尿検査の結果を APPENDIX F 3,4 に示した。

雌雄ともに、有意な変化は認められなかった。

Ⅲ－２－３　病理学的検査

（１）剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX G 5～8 に示した。

雄では300ppm群に肝臓に結節の発生(対照群:23/49例、20ppm群:23/49例、75ppm群:23/50例、300ppm群:39/49例)がやや多く認められた。

雌では各投与群に肝臓の結節の発生(対照群:10/50例、20ppm群:17/50例、75ppm群:17/49例、300ppm群:42/50例)、300ppm群に肺の結節の発生(対照群:2/50例、20ppm群:5/50例、75ppm群:2/49例、300ppm群:7/50例)が多く認められた。

（２）臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量及び体重比を APPENDIX H 3,4 (実重量)、APPENDIX I 3,4 (体重比)に示した。

雄では300ppm群に肝臓の実重量と体重比の高値が認められた。

雌では300ppm群に肝臓と腎臓の実重量と体重比の高値、卵巣の実重量と体重比の低値が認められた。

その他、300ppm群では雄で精巣、腎臓及び脳の体重比の高値、雌で脳の実重量の低値が認められた。これらは解剖時体重の低値に伴う変化であると考えられた。

（３）病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果を APPENDIX J 5～8 に示した。腫瘍性病変の結果は APPENDIX K 3,4 に担腫瘍動物数及び腫瘍数、APPENDIX L 3,4 に腫瘍の種類、APPENDIX M 3,4 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)、APPENDIX N 5～8 に転移性病変について示した。

－ 主な腫瘍性病変 －

〈肝臓〉(TABLE 17,18)

雄では肝細胞癌の発生(対照群:12/49例、20ppm群:17/49例、75ppm群:16/50例、300ppm群:38/49例)が Peto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも300ppm群に対照群と比べて増加が認められた。肝細胞癌と肝細胞腺腫を合わせた発生も同様の傾向を示した。また組織球性肉腫の発生(対照群:0/49例、20ppm群:3/49例、75ppm群:1/50例、300ppm群:6/49例)も Peto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも

300ppm群に対照群と比べて増加が認められた。

雌では肝細胞癌の発生(対照群:2/50例、20ppm群:4/50例、75ppm群:2/49例、300ppm群:41/50例)が Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定で300ppm群に対照群と比べて増加が認められた。さらに、肝細胞腺腫の発生(対照群:2/50例、20ppm群:10/50例、75ppm群:6/49例、300ppm群:20/50例)も Peto検定(有病率法)と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定でも300ppm群に対照群と比べて増加が認められた。

なお、本試験での肝細胞癌の診断は、FrithとWard(文献 5)の分類に従って行い、肝芽腫の形態をとる例は肝細胞癌のサブタイプとして扱った。肝芽腫の形態をとるタイプの肝細胞癌は BDF_1マウスにはほとんど発生のないものであるが、本試験では比較的多く発生し、肝細胞癌と診断した例のうち、雄では20ppm群:2/17例、300ppm群:8/38例、雌では300ppm群:6/41例がこのタイプであった。

〈肺〉(TABLE 19)

雌の細気管支-肺胞上皮癌の発生(対照群:1/50例、20ppm群:1/50例、75ppm群:1/49例、300ppm群:4/50例)が Peto検定(有病率法)で増加傾向を示した。

－ その他の腫瘍性病変 －

雄のリンパ節の悪性リンパ腫の発生(対照群:4/49例、20ppm群:7/49例、75ppm群:13/50例、300ppm群:8/49例)は Fisher検定で75ppm群に有意な増加が認められたが、投与濃度に対応した増加ではないことから被験物質による影響とは考えられなかった。

雌の卵巣の嚢胞腺腫の発生(対照群:1/50例、20ppm群:0/50例、75ppm群:0/49例、300ppm群:3/50例)が Peto検定(有病率法)及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、この腫瘍の発生は少数例であり、ヒストリカルコントロールデータ(文献 4)の範囲内(平均:3.6%、試験単位での発生率:0～8%)であることから被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

－ 非腫瘍性病変 －

主な非腫瘍性病変を以下に示す。

〈肝臓〉(TABLE 20)

雄の300ppm群の定期解剖例に小葉中心性の肝細胞の肥大の発生増加が認められた。なお、雌雄の300ppm群の定期解剖例で肉芽形成の発生の減少、雌の300ppm群の定期解剖例で巣状壊死の発生増加が認められたが、これらの変化のうち前者は雌雄の300ppm群で多発した肝臓腫瘍に隠されたもので

あり、後者は腫瘍による肝血流路の変化に起因する二次的な変化と考えられた。

〈精巣〉(TABLE 21)

雄の75ppm群及び300ppm群の定期解剖例に血管及び精細管への鉱質沈着の発生増加が認められた。

〈腎臓〉

雄の300ppm群の定期解剖例で近位尿細管上皮に空胞を有する例の増加が認められた。

上記の所見の他に統計的に有意な増加あるいは減少が認められたものは死亡/瀕死例では雌の鼻腔の鼻腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の呼吸上皮化生及び呼吸上皮のエオジン好性変化、副腎の紡錘形細胞の増生であった。これらの所見発生は死亡/瀕死例にのみ示され、定期解剖例では投与群間に差が認められないことから、被験物質の投与による影響とは考えられなかった。定期解剖例では雄の鼻腔の嗅上皮の呼吸上皮化生と鼻腺の呼吸上皮化生、雌の腺胃の過形成、副腎の紡錘形細胞の増生、下垂体の過形成、脳の石灰沈着及び膀胱のリンパ球浸潤であった。しかし、これらの所見の発生は投与濃度に対応したものではないため、いずれも被験物質による影響とは考えられなかった。

（４）死因

病理学的にみた死亡/瀕死例の死因を TABLE 22 に示した。

雌雄とも300ppm群は肝臓腫瘍で死亡した例が多く、雄の300ppm群では19例中の12例が、雌では24例中10例であった。

Ⅳ　考察及びまとめ

Ⅳ－1　ラット

ラットでは、ｐ－ジクロロベンゼンの投与による腫瘍性病変の発生は認められなかった。非腫瘍性病変は、雄で腎臓の腎乳頭部集合管への鉱質沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成が認められた。雌は鼻腔の呼吸上皮及び鼻腺、さらに雌雄の嗅上皮に軽度の刺激による変化が認められた。

Ⅳ－1－1　生死状況、体重、摂餌量、死因

生死状況では、雄の300ppm群の生存率は他の群に比較して低値であった。この群は慢性腎症及び単核球性白血病による死亡が他の群に比べて多かった。本試験の結果では慢性腎症の発生や単核球性白血病の発生がｐ－ジクロロベンゼンの投与によって増強したという証拠は得られておらず、生存率の低下とこれらの病変との関連は明らかでなかった。

その他、体重、摂餌量で、ｐ－ジクロロベンゼンによる影響と思われる変化は認められなかった。

Ⅳ－1－2　腫瘍性病変

雌雄ともに被験物質の投与による腫瘍の発生は認められなかった。なお、NTP TECHNICAL REPORT No.319 (1987)ではｐ－ジクロロベンゼンの強制経口投与により F344ラットの雄に腎臓の尿細管の過形成及び腺癌の発生が報告されている(文献 7)。しかし、本試験ではこのような変化は認められなかった。

Ⅳ－1－3　非腫瘍性病変

対照群と投与群の間に投与濃度に対応した発生の差が認められ、ｐ－ジクロロベンゼンによる影響を否定できない所見を以下に示す。

○発生増加が認められた所見

鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化(雄の300ppm群、雌の75ppm群及び300ppm群)、呼吸上皮のエオジン好性変化(雌の300ppm群)及び鼻腺の呼吸上皮化生(雌の300ppm群)

腎臓の腎乳頭部集合管への鉱質沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成(雄の300ppm群)

これらの変化のうち鼻腔で認められた所見はいずれも加齢動物に通常みられる変化であるが(文献 6)、本試験では投与濃度と対応した発生増加がみられた。これはｐ－ジクロロベンゼンの鼻腔上皮におよぼす軽度な刺激性によって加齢性変化がわずかに増幅したものと考えられた。

腎臓の非腫瘍性変化については、NTP TECHNICAL REPORT No.319 (1987)の報告でも、ｐ－ジクロロベンゼンの投与により F344雄ラットの腎臓に乳頭部集合管への鉱質沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成が認められており(文献 7)、本試験の結果はこれと一致していた。また、本試験で腎臓重量の増加が雄の300ppm群で認められた。この重量増加は同群で病理組織学的に観察された腎臓の腎乳頭部集合管への鉱質沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成と関係していると考えられた。また、血液生化学的検査において、雌雄の300ppm群で尿素窒素の有意な増加、雄の300ppm群でクレアチニンの有意な増加が認められ、ｐ－ジクロロベンゼンの腎臓への影響が示唆された。なお、予備試験として当センターで実施した13週間試験で270ppm以上の群の雄ラットの腎臓に近位尿細管の壊死及び顆粒状円柱などの障害が認められたが(文献 8)、本試験では13週間試験でみられたこれらの障害像は認められなかった。これは13週間試験で腎臓が障害を受けた部位は主として腎皮質及び髄質外帯であったが、本試験ではこの部位に加齢性変化である慢性腎症が重なったため、13週間試験でみられた変化を認めることができなかったと考えた。また、雄の300ppm群に慢性腎症による死亡の増加、雌の300ppm群に剖検時に腎臓表面の顆粒状化の増加がみられたが、病理組織学的には被験物質の投与が慢性腎症を増強させたことを裏付ける結果は得られなかった。

Ⅳ－１－４　その他

肝臓への影響については、病理組織学的検査では変化が認められなかったものの、雌雄とも300ppm群に臓器重量の増加が示された。予備試験でも肝臓重量の増加が認められ、病理組織学的検査で小葉中心性に肝細胞の肥大が観察され、ｐ－ジクロロベンゼンの肝臓への影響が示されている。このことから、病理組織学的変化はみられないものの、肝重量の増加はｐ－ジクロロベンゼンの肝臓への影響を示唆するものと考えた。

剖検時に雌雄の300ppm群で皮下腫瘤がみられたが、病理組織学的検査では所見に対応する腫瘍の増加がみられなかったため、これらの変化はｐ－ジクロロベンゼンの投与による影響ではないと考えられた。

Ⅳ－２　マウス

マウスではｐ－ジクロロベンゼンの投与によって雄で肝臓の肝細胞癌及び組織球性肉腫の発生増加が、雌で肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肺の細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が認められた。特に雌の肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生増加は顕著であり、また肝細胞癌の組織形態は雌雄とも自然発生の肝細胞癌と異なる例が多かった。非腫瘍性病変としては、雄で肝臓の小葉中心性の肝細胞の肥大及び精巣の鉱質沈着がみられた。

Ⅳ－２－１　生死状況、体重、摂餌量、死因

生死状況では、雄の投与群で生存率が対照群と比べやや低値であった。死因については、雌雄の300ppm群で肝臓の腫瘍による死亡が多く、これが雄の300ppm群の生存率をやや低下させる原因となったと考えられた。その他の投与群は、対照群と比べ死因の増加が顕著に多くみられたものはなかった。体重では、雌雄ともに300ppm群で対照群と比べ投与期間後期に低値が認められた。摂餌量では、雌の300ppm群で投与期間後期に高値が認められたが、体重値の結果と相反したため、これらの結果と被験物質の関連は不明であった。

Ⅳ－２－２　腫瘍性病変

ｐ－ジクロロベンゼンの投与により、雌雄ともに300ppm群で雄に肝細胞癌、雌に肝細胞癌と肝細胞腺腫が顕著に誘発されることが認められた。また、雄の300ppm群で肝臓の組織球性肉腫、雌の300ppm群で肺の気管支-肺胞上皮癌もわずかに発生増加した。

（１）肝臓

雄の肝細胞癌の発生(対照群:12/49例、20ppm群:17/49例、75ppm群:16/50例、300ppm群:38/49例)は投与濃度に対応した増加傾向を示し、Fisher検定でも300ppm群に発生増加が認められた。雌でも肝細胞癌の発生(対照群:2/50例、20ppm群:4/50例、75ppm群:2/49例、300ppm群:41/50例)に顕著な増加傾向が認められ、Fisher検定で300ppm群に増加が認められた。さらに雌では肝細胞腺腫の発生(対照群:2/50例、20ppm群:10/50例、75ppm群:6/49例、300ppm群:20/50例)にも顕著な増加傾向が認められ、20ppm群及び300ppm群に Fisher検定で発生増加が認められた。本試験で肝細胞癌と診断された例の中には自然発生の肝細胞癌にはまれである肝芽腫の形態をとるものが比較的多く含まれていた(雄では20ppm群:2/17例、300ppm群:8/38例、雌では

300ppm群:6/41例)。肝芽腫の発生は NTP TECHNICAL REPORT No.319 (1987)でもｐ－ジクロロベンゼンを投与した B6C3F$_1$マウスに起きることが報告されている(文献 7)。ｐ－ジクロロベンゼンを投与した BDF$_1$マウス及び B6C3F$_1$マウスに発生する肝細胞癌は肝芽腫タイプの肝細胞癌も混在するのが特徴と考えられた。肝細胞癌は雌雄とも発生の状況及び特徴のある組織形態からｐ－ジクロロベンゼンの投与により誘発されたものと考えられた。なお、腫瘍の発生濃度については雄の肝細胞癌及び雌の肝細胞癌と肝細胞腺腫とも300ppmと考えられた。なお、雌の肝細胞腺腫は20ppm群でも対照群との間に有意差が示され、20ppm群と75ppm群の発生率(20ppm群:10/50例、75ppm群:6/49例)はヒストリカルコントロールデータの範囲(平均5.1%、試験単位での発生率2～10%)を越えており、被験物質の投与による発生増加の可能性もあるものの、これらの群の発生率の増加は投与濃度に対応していないため被験物質の投与による影響とは断定できなかった。

雄では、さらに肝臓の組織球性肉腫の発生増加(対照群:0/49例、20ppm群:3/49例、75ppm群:1/50例、300ppm群:6/49例)が認められた。この腫瘍の20ppm群及び75ppm群での発生は自然発生の変動範囲内であったが、300ppm群での発生数は当センターのヒストリカルコントロールデータ(文献 4)の範囲(平均:4.2%、試験単位での発生率:0～8%)を越えており、この群でｐ－ジクロロベンゼンの投与が組織球性肉腫の発生をわずかに増加させたと考えられた。一般状態で観察された内部腫瘤の増加、病理学的検査の臓器重量で認められた肝臓重量の増加及び剖検で認められた肝臓の結節を有する動物数の増加は上記の病理組織学的検査で認められた肝臓腫瘍の増加と対応していると考えられた。

（２）肺

肺の細気管支-肺胞上皮癌の発生が雌で増加傾向が認められた(対照群:2/50例、20ppm群:1/50例、75ppm群:1/49例、300ppm群:4/50例)。さらに、細気管支-肺胞上皮腺腫及び細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生数は、Peto検定(有病率法)及び Cochran-Armitage検定で増加傾向が、Fisher検定で300ppm群に対照群と比べて増加が認められた。しかしながら、300ppm群の発生率をヒストリカルコントロールデータと比較すると、肺胞上皮癌では発生数4/50例に対して、ヒストリカルコントロールデータ(文献 4)は平均:1.2%、試験単位での発生率:0～4%であり、肺胞上皮腺腫では発生数3/50例に対して、ヒストリカルコントロールデータ(文献 4)は平均:2.0%、試験単位での発生率:0～6%であり、その増加の程度はわずかであると考えられた。剖検時に雌の300ppm群に観察された肺の結節を有する動物数の増加は、病理組織学的検査で認められた同群での肺腫瘍の発生増加に対応していると考えられた。

Ⅳ－２－３　非腫瘍性病変

投与群と対照群の間に投与濃度に対応した発生の差が認められ、ｐ－ジクロロベンゼンの影響を否定できない所見を以下に示す。

○発生増加が認められた所見
肝臓で小葉中心性の肝細胞の肥大(雄の300ppm群)
精巣の血管及び精細管への鉱質沈着(雄の75ppm群及び300ppm群)
腎臓の近位尿細管上皮の空胞化(雄の300ppm群)

肝臓の小葉中心性の肝細胞の肥大は、予備試験として実施した13週間試験でも異型を伴う肥大として雄の270ppm群と600ppm群及び雌の600ppm群にみられ(文献 8)、ｐ－ジクロロベンゼンによる影響と考えられた。
精巣は、臓器重量に変化はみられなかったが、病理組織学的検査で血管及び精細管への鉱質沈着がみられ、その発生は75ppm群及び300ppm群で投与量と対応していたためｐ－ジクロロベンゼンの影響と考えられた。

Ⅳ－２－４　その他

雌の300ppm群で腎臓重量の増加がみられ、血液生化学的検査で腎機能に関するパラメーターの一部に変化を示したが、病理組織学的検査ではこれに対応する変化がみられなかったため、ｐ－ジクロロベンゼンの影響とは断定できなかった。
血液生化学的検査において、雌雄の300ppm群でＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ及びＡＬＰ活性の有意な増加が認められ、これらの変化はｐ－ジクロロベンゼンにより肝臓に障害が生じたことを強く示唆するものであり、病理組織学的検査での肝臓への障害と一致した。

V　結論

F344/DuCrj(Fischer)ラット及び Crj:BDF$_1$マウスを用いてｐ－ジクロロベンゼンの2年間(104週間)にわたる吸入によるがん原性試験を行った。

ラットでは、雌雄ともに腫瘍性病変の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、腎臓の腎乳頭部集合管への鉱質沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成(雄の300ppm群)が認められた。また、鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化(雄の300ppm群、雌の75ppm群及び300ppm群)、呼吸上皮のエオジン好性変化(雌の300ppm群)及び鼻腺の呼吸上皮化生(雌の300ppm群)が認められ、これらは鼻腔への軽度な刺激による変化と考えられた。生存率は雄の300ppm群で慢性腎症及び単核球性白血病により低かった。しかし、これらの病変の発生が被験物質の投与によって増加したという証拠は得られなかった。

マウスでは、腫瘍性病変として雄の肝臓の肝細胞癌と組織球性肉腫の発生増加が認められた。また、雌では肝細胞癌、肝細胞腺腫及び肺の細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が認められた。非腫瘍性病変としては、肝臓に小葉中心性の肝細胞の肥大(雄の300ppm群)、また精巣に鉱質沈着(雄の75ppm群及び300ppm群)が認められた。雌雄とも投与群は肝臓腫瘍による動物の死亡が多く、雄の投与群の生存率がやや低値であった。

以上のように、F344/DuCrj(Fischer)ラットでは雌雄ともｐ－ジクロロベンゼンの投与による腫瘍の発生増加は認められず、がん原性が証明されなかった。一方、Crj:BDF$_1$マウスではｐ－ジクロロベンゼンの投与は雄に肝臓の肝細胞癌と組織球性肉腫、また、雌に肝臓の肝細胞癌と肝細胞腺腫及び肺の気管支-肺胞上皮癌を発生増加させ、ｐ－ジクロロベンゼンのがん原性が証明された。

Ⅵ 文献

1. William W.Simons (1978)
Sadtler Handbook of Infrared Spectra
pp106,Sadtler Research Laboratories,Inc

2. 阿部正信(1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立
薬理と治療, 14, 7285-7302.

3. Peto,R.,Pike,M.C.,Day,N.E.,Gray,R.G.,Lee,P.N.,Parish,S.,
Peto,J.,Richrds,S. and Wahrendorf,J. (1980)
Guidlines for Simple, Sensitive Significance Tests for Carcinogenic Effects in Long-term Animal Experiments.
In:Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens:A Critical Appraisal,
IARC Monographs,Suppl.2,pp.311-426,
International Agency for Research on Cancer,Lyon.

4. 日本バイオアッセイ研究センター内部資料 (1984-1994)

5. C.H.Frith,and J.M.Ward (1980)
A.Morphologic Classification of Proliferative and Neoplastic Hepatic Lesions in Mice
Journal of Environmental Pathology and Toxicology, 3,329-351

6. 長野嘉介, 榎本眞, 山内勝彦, 相磯成敏, 片桐卓 (1988)
上気道病変
J,Toxicol Pathol.1,115-127

7. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (1987)
Toxicology and Carcinogenesis Study of 1,4-Dichlorobenzene
Technical Report Series No.319
U.S.Department of Health and Human services

8. 日本バイオアッセイ研究センター (1995)
p-ジクロロベンゼンのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書
日本バイオアッセイ研究センター, 神奈川