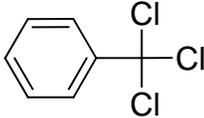


[11] ベンジリジン = トリクロリド

1 . 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

<p>物質名： ベンジリジン = トリクロリド (別の呼称：トリクロロトルエン、トルエントリクロライド、ベンゾトリクロライド、(トリクロロメチル)ベンゼン) CAS 番号：98-07-7 化審法官報公示整理番号：3-87 化管法政令番号：1-397 RTECS 番号：XT9275000 分子式：C₇H₅Cl₃ 分子量：195.47 換算係数：1ppm=7.99 mg/m³(気体、25) 構造式：</p>


(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色透明又は淡い黄色の液体である¹⁾。

融点	-4.42 ²⁾ 、-5 ^{3),4)} 、-4.8 ⁵⁾
沸点	221 ²⁾ 、220.8 (760 mmHg) ³⁾ 、220.8 ⁴⁾ 、220.7 ⁵⁾
密度	1.3723 g/cm ³ (20) ²⁾ 、1.38 g/cm ³ ⁵⁾
蒸気圧	2.6 mmHg(=350Pa) (25) ²⁾ 、0.2 mmHg(=20Pa) (20) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

(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。

<p>生物分解性 好氣的分解 (分解性が良好と判断される化学物質)⁶⁾</p>
<p>化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：0.36 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁷⁾ により計算) 半減期：1.8 ~ 18 時間(OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁸⁾ と仮定して計算)</p>
<p>加水分解性 半減期：11 秒 (25、pH7)⁹⁾</p>

加水分解生成物：塩化ベンゾイルを経て安息香酸及び塩酸を生成する¹⁰⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

土壌吸着性

土壌吸着定数 (K_{oc})：加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量（製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含まない値）は、平成 22 年度は 3,000 t、平成 23 年度は 4,000 t である^{11),12)}。

我が国における本物質の生産能力は、5,500 t/年（推定値、2000 年）とされている¹⁰⁾。

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 100 t 以上である¹³⁾。

用途

本物質の主な用途は、紫外線吸収剤の原料のほか、医薬品、農薬、染料や顔料など他の有機化合物の原料とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号: 397）に指定されているほか、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ている。

2. 曝露評価

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曝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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 23 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の集計結果 (平成 23 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0.1	0	0	0	0	3,900	-	-	-	-	0.1	-	0.1

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	0.1 (100%)	0	0	0	0	3,900 (100%)				届出	届出外	
										100%	-	

本物質の平成 23 年度における環境中への総排出量は、0.0001 t となり、全て届出排出量であった。届出排出量は全て大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が 3.9 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

(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	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ <0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/5	全国	2006	3)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								

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
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
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								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す

(4) 人に対する曝露量の推定(一日曝露量の予測最大量)

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った(表 2.3)。化学物質の人による一日曝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曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気		
	一般環境大気	概ね 0.004 μg/m ³ 未満 (2006)	概ね 0.0012 μg/kg/day 未満
	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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
	最大値	大気	
一般環境大気		概ね 0.004 μg/m ³ 未満 (2006)	概ね 0.0012 μg/kg/day 未満
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	データは得られなかった	データは得られなかった	

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
	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

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気からのデータから概ね $0.004 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満となった。一方、化管法に基づく平成 23 年度の大気への届出排出量をもとにブルーム・パフモデル⁴⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.000016 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口曝露の予測最大曝露量を設定できるデータは得られなかった。本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の環境媒体を経由した経口曝露の可能性は低いと考えられる。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気	<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壤			
経口曝露量合計			
総曝露量		<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである

(5) 水生生物に対する曝露の推定 (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曝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。水質についてはデータは得られなかった。本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水質からの曝露の可能性は低いと考えられる。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 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

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 40 ~ 46 mg/kg を単回強制経口投与した結果、主に消化管から吸収され、吸収半減期は 3 時間であった。血中濃度は 4 時間後に最高濃度の 6.5 ppm に到達した後、徐々に低下し、投与 24 時間後には 2.6 ppm となった。血中消失半減期は 22 時間であった。投与量の 90% が尿中に、10% が糞中に排泄された。本物質は速やかに体内に分布したのち、腎排泄を受け、一次速度論に従って主に尿中に排泄される。尿中半減期は 8 時間であった。投与 72 時間後の放射活性の組織中残留濃度は、全身で投与量の 1.5% であり、脂肪、腎臓、肝臓の順に高く、筋肉で最も低かった。しかし、各組織からの消失速度に有意差は認められなかった。尿中放射活性の 90% 以上が馬尿酸であり、その他は安息香酸 0.7%、フェニル酢酸 0.8%、4 種類の未同定代謝物 5.5% であった。本物質（未変化体）は検出されなかった。本物質は加水分解により安息香酸に代謝され、安息香酸はグリシン抱合を受けて馬尿酸が生成されると推定される¹⁾。

ラットに 30 mg/m³ を 20 日間 (2 時間/日) 吸入させた結果、尿中の馬尿酸量が 14 ~ 20 mg から 47 mg に増加したことから、本物質は安息香酸ナトリウムに代謝され、次いで馬尿酸などに代謝されると著者らは結論していたが²⁾、詳細は不明であった。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性³⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	702 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	19 ppm(152 mg/m ³) (2 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	150 mg/m ³ (2 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	8 ppm(64 mg/m ³) (2hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	60 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	4,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は皮膚、気道を刺激し、眼を激しく刺激する。飲み込むと嘔吐し、誤嚥性肺炎を引き起こすことがある。吸入すると咳、咽頭痛、息切れを生じることがある⁴⁾。

中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0.00005、0.0005、0.005、0.05% の濃度で餌に添加して 28 日間投与した結果、死亡はなく、体重や血液への影響もなかったが、0.0005% 以上の群の雄で SDH 活性の有意な上昇、0.05% の群で LDH 活性の上昇を認めた。0.00005% 以上の群の雌雄の肝臓で肝細胞の核濃縮、核大小不同、肝門脈領域の細胞質空胞化や好酸球増加、腎臓で近位尿細管の好酸性細胞質内封入体、巣状系球体硬化症、甲状腺

で濾胞の小型化や崩壊、上皮細胞の肥厚、乳頭状増殖、空胞化を認め、これらの発生率や重篤度には用量依存性がみられた。なお摂餌量から求めた摂取量は雄で 0.048 ~ 46 mg/kg/day、雌で 0.053 ~ 53 mg/kg/day であった⁵⁾。この結果から、LOAEL を 0.00005%(0.048 ~ 0.053 mg/kg/day) とする。

- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、5.1、48.2、460 mg/m³ を 4 週間(6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、460 mg/m³ 群の全数が 1 週間で死亡又は瀕死となって屠殺した。48.2 mg/m³ 群で体重増加の抑制、48.2 mg/m³ 以上の群であえぎ呼吸、呼吸困難、鼻腔の組織・気管支・肺の炎症、剥離、潰瘍形成、変性および扁平上皮化生がみられた⁶⁾。この結果から、NOAEL を 5.1 mg/m³ (曝露状況で補正 : 0.91 mg/m³) とする。
- ウ) ICR-JCL マウス雌 33 匹を 1 群とし、0、6.7 ppm (0、54 mg/m³) を 5 ヶ月間(30 分/日、2 日/週) 吸入させ、その後 10 ヶ月まで観察した試験では、6.7 ppm 群で 5 ヶ月までに 12 匹が死亡し、9 ヶ月頃より衰弱が著しくなった。5 ヶ月までに死亡した 6.7 ppm 群の 12 匹では、2 匹の肺で腺腫、5 匹の気管及び 10 匹の気管支で上皮増殖(主に腺様化生増殖)がみられた。また、6.7 ppm 群では、6 ヶ月に屠殺した 7 匹の全数で気管上皮に腺様化生増殖がみられ、5 匹には扁平化生増殖もあり、10 ヶ月に屠殺した 9 匹でも全数の気管及び気管支の上皮に増殖がみられた。この他、6.7 ppm 群では 3 ヶ月頃より肉眼的な皮膚の変化(背部、腹部などの脱毛、硬化、潰瘍性病変など)がみられるようになり、5 ヶ月頃に 1 匹で認めた皮膚の腫瘍性病変は 10 ヶ月までに 9 匹中 7 匹で認められるようになった⁷⁾。
- エ) ICR-JCL マウス雌 38 匹を 1 群とし、0、1.62 ppm (0、12.9 mg/m³) を 12 ヶ月間(30 分/日、2 日/週) 吸入させる計画の試験では、1.62 ppm 群で 8 ヶ月目に初めて死亡がみられ、10 ヶ月経過時には死亡数が 10 匹に達した。このため、以後の曝露を中止し、一部を 15 ヶ月まで観察した。1.62 ppm 群では 12 ヶ月までの死亡例 10 匹中の 4 匹で気管上皮増殖、2 匹で気管支上皮増殖がみられた。12 ヶ月時に屠殺した 10 匹では全数で気管上皮に増殖がみられ、うち 6 匹では上皮に扁平化生増殖がみられ、角化を伴うものもあった。気管支上皮の増殖は 6 匹にみられた。15 ヶ月に屠殺した 9 匹では全数に気道上皮増殖がみられ、その増殖像は 12 ヶ月時に比べて進行していた。気管上皮には著しい重層扁平化が認められ、気管支上皮にも全数に腺様化生増殖がみられた。この他、1.62 ppm 群の 10 匹で皮膚の腫瘍性病変がみられた⁷⁾。
- オ) ラット(系統等不明)に 12.5 ppm (99.9 mg/m³) を 1 ヶ月間連続吸入させた結果、体重の減少、白血球の減少、軽度の貧血、腎機能の低下がみられたとした報告⁸⁾があったが、詳細は不明であった。
- カ) ラット(系統等不明)に 0、30、100 mg/m³ を 8 週間(2 時間/日) 吸入させた結果、1 週間後に体重増加の抑制、攻撃性の亢進、血圧の低下、白血球数の減少がみられ、さらに曝露を継続すると腐敗性気管支炎や肺炎、肝細胞の脂肪変性、脳の皮質細胞で核溶解を生じ、異栄養性の影響が肝臓、腎臓、副腎でみられたとした報告²⁾があったが、詳細は不明であった。

生殖・発生毒性

- ア) 雌ラット(系統等不明)に 0、12.5、25、50 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、25 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、50 mg/kg/day 群で吸収胚の増加、同腹仔数の減少、一般状態や血液検査項目、臓器重量の変化、甲状腺、骨髄、腎臓、肝臓で組織学的変化を認めた。胎仔では、12.5 mg/kg/day 以上の群で低体重、骨格異常、肝障害がみられた⁹⁾。この結果から、12.5 mg/kg/day は母ラットで NOAEL、胎仔で LOAEL とも考えられるが、抄録のみの報告であり、信頼性は低い。

イ) New Zealand White ウサギ雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、50、100、200 mg/kg/day を 3 週間 (5 日/週) 皮膚塗布した結果、各群の 1/4、1/4、2/4、4/4 匹の精細管で多核巨細胞、0/4、0/4、1/4、3/4 匹の輸精管で変性を認めた¹⁰⁾。

ヒトへの影響

ア) 皮膚、眼、呼吸器への刺激性が報告されている¹¹⁾。

(3) 発がん性

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 (1999)	2A*	ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (2008)	2	ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA (1990)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH (1996)	A2	ヒト発がん物質の疑いあり
	NTP (2011)		合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1981)	第 1 群	ヒトに対して発がん性があると判断できる物質
ドイツ	DFG (2004)	1	ヒトに対してがんを引き起こす物質

* : 本物質を含む -クロロトルエン類と塩化ベンゾイルの混合曝露に対する分類である。

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^{12~15)}、大腸菌¹²⁾ で遺伝子突然変異を誘発し、S9 無添加の枯草菌¹²⁾ で遺伝子突然変異を誘発した。また、S9 無添加のマウスの骨髄細胞 (初代培養) で小核¹⁶⁾ を誘発し、ヒトの気管支上皮細胞で DNA 鎖切断¹⁷⁾ を誘発した。

in vivo 試験系では、吸入曝露したラットの骨髄細胞及び末梢血リンパ球で染色体異常¹⁸⁾、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核¹⁹⁾ を誘発した。

実験動物に関する発がん性の知見

ICR マウス雌 40 匹を 1 群とし、0、0.0315、0.125、0.5、2 $\mu\text{L}/\text{回}$ を 25 週間（2 回/週）強制経口投与して 18 ヶ月まで観察する計画の試験では、2 $\mu\text{L}/\text{回}$ 群では 95% が 12 ヶ月までに死亡したため、2 $\mu\text{L}/\text{回}$ 群のみ 12 ヶ月で試験を終了した。その結果、0.125 $\mu\text{L}/\text{回}$ 以上の群で腫瘍を認めたマウスの数が有意に増加し、各群の 5、18、67、88、63% で肺腫瘍を認め、その発生率は 0.125 $\mu\text{L}/\text{回}$ 以上の群で有意に高かった。また、各群の 0、0、5、58、66% で前胃の腫瘍、3、5、3、8、21% で造血系の腫瘍を認め、前胃の腫瘍は 0.5 $\mu\text{L}/\text{回}$ 以上の群、造血系の腫瘍は 2 $\mu\text{L}/\text{回}$ 群で発生率が有意に高かった²⁰⁾。US EPA (1990) はマウスの体重を 0.03 kg と仮定して各群の用量を 0、0.131、0.52、2.1、8.2 mg/kg/day とし、肺腺癌の発生率 (0/35、1/37、9/38、16/40、10/35) に線形多段階モデルを適用してスロープファクターを $1.3 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した。

ICR-JCL マウス雌 33 匹を 1 群とし、0、6.7 ppm (0、54 mg/m³) を 5 ヶ月間（30 分/日、2 回/週）吸入させ、その後 10 ヶ月まで観察した結果、6.7 ppm 群で肺腫瘍（17/32 匹）、皮膚腫瘍（8/32 匹）、悪性リンパ腫（8/32 匹）の発生率に有意な増加を認めた⁷⁾。

ICR-JCL マウス雌 38 匹を 1 群とし、0、1.62 ppm (0、12.9 mg/m³) を 12 ヶ月間（30 分/日、2 日/週）吸入させる計画の試験では、10 ヶ月経過時に 1.62 ppm 群の 10 匹が死亡したため、以後の曝露を中止し、15 ヶ月まで観察した。その結果、1.62 ppm 群で肺腫瘍（30/37 匹）、皮膚腫瘍（10/37 匹）、悪性リンパ腫（4/37 匹）の発生率に有意な増加を認めた⁷⁾。

A/J マウス雌雄各 11~15 匹を 1 群とし、週 3 回の頻度で計 24 回、総量で 287、719、1,440 mg/kg/匹を腹腔内投与し、その後 16 週間観察した結果、投与群の全数に肺腺腫が発生し、腫瘍発生率に有意な増加が認められた。個体あたりの平均腫瘍数に有意な用量依存傾向がみられた。腫瘍を認めたマウスのみを対象に別の臓器での腫瘍の有無を検索した結果、1,440 mg/kg/匹群において A/J マウスではまれとされているリンパ腫が 3 匹、腎肉腫が 2 匹に認められた²¹⁾。

ICR マウス雌 19~22 匹を 1 群とし、0、12.5、25 μL を週 2 回の頻度で 3 週間背部に塗布し、その後は週 1 回の頻度で 7.2 ヶ月まで塗布した後に屠殺した。この間に各群の 0、10、46% が死亡し、12.5 μL 群で 153 日、25 μL 群で 70 日に最初の皮膚腫瘍（乳頭腫）の発生を認めたが、対照群での発生はなかった。12.5 μL 群では 17/19 匹に腫瘍がみられ、6 匹で皮膚癌、5 匹で皮膚乳頭腫、2 匹で肺癌、8 匹で肺腺腫、1 匹でリンパ腫を認めた。25 μL 群では 21/22 匹に腫瘍の発生がみられ、12 匹で皮膚癌、4 匹で皮膚乳頭腫、1 匹で肺癌、8 匹で肺腺腫、6 匹でリンパ腫を認めた²²⁾。

ICR マウス雌 10 匹を 1 群とし、0、5、10 μL を週 3 回の頻度で 4 週間背部に塗布し、その後は週 2 回の頻度で 0、5 μL 群は 9.8 ヶ月、10 μL 群は 5.7 ヶ月まで塗布した後に屠殺した。この間に各群の 0、60、80% が死亡し、5 μL 群で 131 日、10 μL 群で 58 日に最初の皮膚腫瘍（乳頭腫）の発生を認めたが、対照群での発生はなかった。5 μL 群では 10/10 匹に腫瘍がみられ、7 匹で皮膚癌、1 匹で皮膚乳頭腫、2 匹で肺癌、8 匹で肺腺腫、3 匹でリンパ腫を認め、2 匹の唇、1 匹の前胃で扁平上皮癌もみられた。10 μL 群では 8/9 匹に腫瘍がみられ、4 匹で皮膚癌、2 匹で皮膚乳頭腫、3 匹で肺腺腫、5 匹でリンパ腫を認めた²²⁾。

ICR マウス雌 20 匹を 1 群とし、0、2.3 μL を週 2 回の頻度で 11.7 ヶ月間背部に塗布して

飼育したところ、2.3 μL 群の 18/19 匹に腫瘍の発生がみられ、死亡率も増加 (35%) したことから 13.3 ヶ月で屠殺して試験を終了した。2.3 μL 群では 13 匹で皮膚癌、5 匹で皮膚乳頭腫、2 匹で肺癌、9 匹で肺腺腫を認め、この他にも 19 匹で唇や舌、食道、胃に悪性及び良性の腫瘍発生がみられた。最初の皮膚腫瘍発生は 210 日後にみられた。なお、対照群でも 2 匹に肺腺腫がみられた²²⁾。

ヒトに関する発がん性の知見

国内の工場で 1954 年から 1972 年の間に本物質などから塩化ベンゾイルを製造する工程に従事した労働者 41 人で、がん死が 3 例報告されている。2 例は肺がんによる死亡で、いずれも 40 代の喫煙者であった。1 例は上顎悪性リンパ腫による死亡で、喫煙状況に関する記述はなかった。その他に、肺扁平上皮がんが非喫煙者の 1 例で確認されており、調査を実施した 1973 年の段階で生存中であった。がんが発生した 4 例が製造工程に従事していた期間は 6~15 年であった。日本人男性の肺がん死亡率に基づくこの集団での肺がん期待死亡数は 0.06 であることから、肺がん死亡数 (2 例) の有意な増加が認められた。労働者は他の化学物質にも曝露していたが、著者らは、本工場の製造工程の化学反応産物は本物質が中心であることから、これら 4 例のがんは本物質や塩化ベンゾイルに起因する可能性が高いとしている²³⁾。

国内の別の工場で塩化ベンゾイルと過酸化ベンゾイルの製造に従事した労働者で、2 例の肺がん死が報告されている。2 例のうち、1 例は 40 代の喫煙者で製造に従事していた期間は 18 年、他の 1 例は 30 代の非喫煙者で製造工程での従事期間は 6 年であった。なお、この工場の総労働者数は 1952 年の時点では 13 名であったが、1963 年では 40 名となっている。期待死亡数は報告されていない²⁴⁾。

英国のトルエン塩素化工場に従事した労働者 953 名を対象に、がん死亡率の疫学調査が実施されている。労働者は本物質、トルエン、塩化ベンゾイル、塩化ベンジル、塩化ベンザルなどの化学物質に曝露していた。1961 年から 1970 年の間に 6 年間以上工場に勤務していた男性 163 名からなる曝露労働者集団で、10 例ががんにより死亡した。消化器系がんによる死亡数は、期待死亡数 1.24 人に対して 5 例、呼吸器系がんによる死亡数は、同じく 1.78 人に対して 5 例であった。消化器系がん、呼吸器系がんのいずれについても、この集団の標準化死亡比はイングランドおよびウェールズの死亡率から求めた標準化死亡比よりも有意に高かった。調査参加時の対象者の年齢および工場勤務を開始した時期を調整し、Cox 比例ハザードモデルによる生存時間分析を実施した結果、1951 年より前に勤務を開始した労働者において推定累積曝露量と全部位のがん死との間に有意な相関が認められた。ただし、推定累積曝露量と消化器系がんのみ、または呼吸器系がんのみとの間には有意な相関は認められなかった。調査に参加した全集団を統合した場合も、有意な相関は認められなかった。曝露カテゴリーへの割り当て、多数の化学物質への曝露、喫煙状況に関するデータの欠如など、交絡の可能性のある因子が存在するため、この研究結果の解釈には限界がある²⁵⁾。

米国の塩素製造工場に 1~34 年間勤務し、本物質に曝露した男性労働者 697 人からなる集団を対象とした疫学調査の結果が報告されている。この集団のうち、7 例が呼吸器系がん

により死亡した（肺がん 6 例、咽頭がん 1 例）。なお、米国人男性の死亡率に基づく期待死亡数は 2.84 人であった。7 例中 5 例は勤務年数が 15 年以上であった。このサブグループでは期待死亡数が 1.32 人であることから、がん死亡数の有意な増加が示された。この調査は、多数の化学物質への曝露や喫煙状況に関するデータの欠如などの交絡因子の影響を受けている²⁶⁾。

(4) 健康リスクの評価

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・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ア)のラットの試験から得られた LOEL 0.048 mg/kg/day（肝臓・腎臓・甲状腺組織の病変）を LOEL であるために 10 で除し、試験期間が短いことから 10 で除した 0.00048 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響から求めた 0.00048 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、経口投与したマウスの試験結果（肺腺癌）から求めた $1.3 \times 10(\text{mg/kg/day})^{-1}$ を採用する。

一方、吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性イ)のラットの試験から得られた NOAEL 5.1 mg/m³（体重増加の抑制、鼻・気管支・肺の炎症、変性など）を曝露状況で補正して 0.91 mg/m³ とし、試験期間が短いことから 10 で除した 0.091 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響から求めた 0.091 mg/m³ を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクについて情報は得られなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	-	-	0.00048 mg/kg/day ラット	-
	地下水	-	-		-

表 3.4 経口曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	-	$1.3 \times 10(\text{mg/kg/day})^{-1}$	-	-	-
	地下水	-		-		-

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、本物質の平成 23 年度における環境中への総排出量は、0.0001 t であり、すべてが大気に排出されていた。また、本物質の加水分解性は極めて高いことから、環境媒体を経由した本物質の経口曝露の可能性は低いと考えられる。このため、本物質の経口曝露による健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

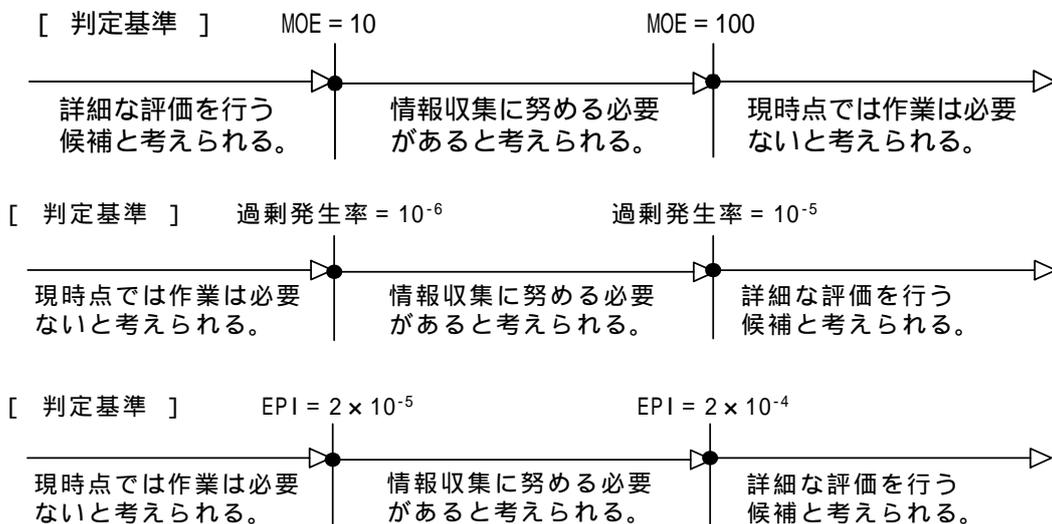
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	概ね 0.004 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満	概ね 0.004 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満	0.091 mg/m^3 ラット	230 超
	室内空気	-	-		-

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	エツリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	-	-	-	-	-
	室内空気	-	-	-	-	-

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、最大曝露濃度はともに概ね 0.004 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であった。予測最大曝露濃度と無毒性量等 0.091 mg/m^3 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、発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 230 超となる。さらに、化管法に基づく平成 23 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は 0.000016 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 57,000 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝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

本物質は、紫外線吸収剤や他の有機化合物の原料などに使われている。化管法に基づき公表された本物質の平成 23 年度における環境中への総排出量は 0.1 kg であり、全てが大気への排出である。本物質の高い加水分解性（半減期は 11 秒）や一般環境大気の実測濃度を踏まえると、大気中へ排出された本物質が公共用水域の水質から検出される可能性は低いと考えられる。

本物質を取り扱う事業所から搬出された、廃棄物に含まれる本物質の移動量（3.9 t）の環境中への排出は明らかではないが、仮に水系に排出されたとしても、本物質の高い加水分解性により、本物質の水からの曝露の可能性は低いと考えられる。

また、本物質を被験物質とした水生生物に対する毒性試験の結果は表 4.1 のとおりであるが、得られた毒性値は本物質の加水分解生成物の毒性を示していると考えられ、本物質の毒性を反映しているとは考えにくい。

したがって、本物質の水生生物に対する生態リスク初期評価の判定はできなかったが、本物質自体が水中に存在して水生生物に影響を及ぼす可能性は低く、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.1 本物質を被験物質とした毒性試験結果（参考）

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	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類										
甲殻類			50,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-707
			>100,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-5718
魚類			4,140,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-547
その他										

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

影響内容

IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート - 2012 年版 - ,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 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: 135.
- 5) 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).
- 6) 通産省公報 (1983.12.28).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) 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.
- 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: 320-321.
- 10) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005) : SIDS (Screening Information Data
Set) Initial Assessment Report, α , α , α -Trichlorotoluene (Trichloromethylbenzene).
- 11) 経済産業省 (2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22 年度実績) について,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 12) 経済産業省 (2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (23 年度実績) について,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html, 2013.3.25 現在).
- 13) 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 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 23
年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学
物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.

- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2011a/2011a3-1.csv>, 2013.2.28 現在).
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2008) : 平成 18 年度化学物質環境実態調査.
- 4) 経済産業省 (2012) : 経済産業省 - 低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.02.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Yu, C.C. and D.A. Nietschmann (1980): Pharmacokinetics and metabolism of benzotrachloride in rats. Project No 482448. Report No 6 dated May 22, 1980 with cover letter dated 7/27/82 Velsicol Chem Corp. FYI submission FYI-OTS-1180-0170 Washington DC: Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency. Cited in: OECD (2004): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18. α,α,α -Trichlorotoluene (Trichloromethylbenzene).
- 2) Arkhipova, O.G., T.A. Kochetkova and B.N. Shinkarenko (1963): Toxic properties and biological transformation of benzotrachloride. Gig. Sanit. 28: 30-34. (in Russian). Cited in: OECD (2004): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18. α,α,α -Trichlorotoluene (Trichloromethylbenzene).
- 3) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2013.12.10 現在).
- 4) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 0105. Benzotrachloride.
- 5) Chu, I., S.Y. Shen, D.C. Villeneuve, V.E. Secours and V.E. Valli (1984): Toxicity of trichlorotoluene isomers: a 28-day feeding study in the rat. J. Environ. Sci. Health. B. 19: 183-191.
- 6) Velsicol Chem. Corp. (1981) Benzotrachloride: Four-week subacute inhalation toxicity study in rats. NTIS/OTS- 0000122-0.
- 7) 吉村博之, 竹本和夫, 福田一夫, 松下秀鶴 (1986): ベンゾトリクロロドおよび塩化ベンゾイルの吸入暴露によるマウス発癌性. 産業医学. 28: 352-359.
- 8) Mikhailova, T.V. (1964): Comparative toxicity of chloride compounds of toluene: benzyl chloride, benzal chloride and benzotrachloride. Gig. Tr. Prof. Zabol. 8: 14-19. (in Russian). Cited in: IARC (1982): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol.29. Some industrial chemicals and dyestuffs.
- 9) Ruddick, J.A., D.C. Villeneuve, V. Secours and V.E. Valli (1982): A transplacental and teratological evaluation of three trichlorotoluene congeners in the rat. Teratology. 25: 72A-73A.
- 10) Velsicol Chem. Corp. (1980): Benzotrachlorid: three-week dermal toxicity study in rabbits. 4 April 1980. As submitted to U.S. EPA under TSCA on 20 Nov 1980, U.S. EPA TSCA FYI-OTS-1180-0107 IN. Cited in: OECD (2004): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18. α,α,α -Trichlorotoluene (Trichloromethylbenzene).
- 11) IARC (1982): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol.29. Some industrial chemicals and dyestuffs.

- 12) Yasuo, K., S. Fujimoto, M. Katoh, Y. Kikuchi and T. Kada (1978): Mutagenicity of benzotrichloride and related compounds. *Mutat. Res.* 58: 143-150.
- 13) Kier, L.E., D.J. Brusick, A.E. Auletta, E.S. Von Halle, M.M. Brown, V.F. Simmon, V. Dunkel, J. McCann, K. Mortelmans, M. Prival, T.K. Rao and V. Ray (1986): The *Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal assay. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 168: 69-240.
- 14) Khudoley, V.V., I. Mizgireuv and G.B. Pliss (1987): The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *Salmonella typhimurium* assays: testing of 126 compounds. *Arch. Geschwulstforsch.* 57: 453-462.
- 15) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11 (Suppl. 12): 1-158.
- 16) 鈴木勇司, 竹村望 (1985): 高感度小核試験の開発に関する研究 (第 2 報) 培養骨髄細胞を用いた *in vitro* の方法. *慈恵医大誌.* 100: 707-719.
- 17) You, M., I-C. Hsu, M. Morgan and S.D. Stoner (1986): Induction of lung adenomas in strain A mice and DNA strand breaks in human bronchial epithelial cells with benzotrichloride. *Proceedings of AACR* 27: 94.
- 18) Koshi, K. and K. Fukuda (1986): Cytogenetic and morphological findings in rats exposed to benzotrichloride. *Mutat. Res.* 164: 272.
- 19) 鈴木勇司, 竹村望 (1985): 高感度小核試験の開発に関する研究 (第 1 報) Polychlorinated biphenyl による誘導ならびに代謝活性化による方法. *慈恵医大誌.* 100: 695-705.
- 20) Fukuda, K., H. Matsushita, K. Takemoto and T. Toya (1993): Carcinogenicity of benzotrichloride administered to mice by gastric intubation. *Ind. Health.* 31: 127-131.
- 21) Stoner, G.D., M. You, M.A. Morgan and M.J. Superczynski (1986): Lung tumor induction in strain A mice with benzotrichloride. *Cancer Letters* 33: 167 – 173.
- 22) Fukuda, K., H. Matsushita, H. Sakabe and K. Takemoto (1981): Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann.* 72: 655-664.
- 23) Sakabe, H., H. Matsushita and S. Koshi (1976): Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271: 67-70.
- 24) Sakabe, H. and K. Fukuda (1977): An updating report on cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ind. Health* 15: 173-174.
- 25) Sorahan, T., J.A.H. Waterhouse, M.A. Cooke, E.M.B. Smith, J.R. Jackson and L. Temkin (1983): A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann. Occup. Hyg.* 27: 173-182.
- 26) Wong, O. (1988): A Cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am. J. Ind. Med.* 14: 417-431.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

547 : Juhnke, I., and D. Luedemann (1978): Results of the Investigation of 200 Chemical Compounds for Acute Fish Toxicity with the Golden Orfe Test (Ergebnisse der Untersuchung von 200 Chemischen Verbindungen auf Akute Fischtoxizität mit dem Goldorfeentest). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 11(5):161-164.

707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 15(1):1-6.

5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): Results of the Damaging Effect of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 10(5):161-166.