

有害性総合評価表原案

物質名：アルファ、アルファ-ジクロロトルエン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 400 mg/m³ 2h (60 ppm 2h) 経口毒性：LD₅₀ = 1400・3249 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 210 mg/m³ 2h (31.5 ppm 2h) 経口毒性：LD₅₀ = 1400・2462 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> マウス及びラットを 100 mg/m³ (15 ppm) に 2 時間吸入ばく露した実験で中枢神経系の興奮、四肢、耳介及び尾部の充血、眼及び鼻粘膜に対する刺激、呼吸数の減少がみられている。 ラットを 100 mg/m³ (15 ppm) に 2 時間吸入ばく露した実験で、ばく露後 30 分以内に神経筋の興奮性の低下がみられ、その後、一転して亢進することが示されている。また、出血性の鼻汁がばく露後 1 週間にみられ、一過性の体重減少も認められている。 マウス及びラットを 1000 mg/m³ (152 ppm) に 2 時間吸入ばく露した実験で、マウスで自動運動、ラットでは末梢筋肉の攣縮がみられ、病理組織学的にすべての器官での循環障害、感染を伴った気道の炎症、肝臓、腎臓、心筋及び脳の変性が認められている。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激あり</p> <p>根拠：</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>LOAEL NOAEL = 判定できない</p> <p>評価できる試験はなかった。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>報告なし</p>
カ 遺伝毒性(変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：原核生物を用いた実験系の結果では陽性であったが報告数が少なく、真核生物の細胞あるいは動物を用いた実験の報告はない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対して恐らく発がん性がある。</p>

	<p>根拠： IARC、日本産業衛生学会の発がん性分類が 2A である。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：真核生物の細胞や動物を用いた遺伝毒性実験が報告されていない。</p>
コ 許容濃度の設 定	<p>ACGIH</p> <p>TWA：設定されていない</p> <p>日本産業衛生学会：設定されていない</p> <p>ドイツ MAK：皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー：2</p>

有害性評価書原案

物質名：アルファ、アルファ-ジクロロトルエン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称： α, α -ジクロロトルエン

別名：塩化ベンザル、塩化ベンジリデン、ジクロロメチルベンゼン、ベンジリデンジクロリド

化学式： $C_7H_6Cl_2$

分子量：161.03

CAS 番号：98-87-3

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第35号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：刺激臭のある無色の液体	発火点：525 °C
比重（水=1）：1.26	爆発限界（空气中）：1.1–11 vol%、
沸点：205 °C	溶解性（水）：溶けない
蒸気圧：0.13 kPa（35.4°C）	オクタノール/水分配係数（log Pow）：3.22
融点：-17 °C	換算係数：1ppm= 6.59 mg/m ³ （25°C）
引火点（C.C.）：93 °C	1mg/m ³ = 0.15 ppm（25°C）

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：燃焼、酸や水への接触により分解し、有毒なフェーム（塩化水素など）を生じる。強力な酸化剤と反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用途：工業用中間体

製造業者：報告なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する α, α -ジクロロトルエンの急性毒性試験結果を以下にまとめる²⁾。

	マウス	ラット
吸入、LC50	210 mg/m ³ 2h	400 mg/m ³ 2h
経口、LD50	1400 - 2462 mg/kg 体重	1400 - 3249 mg/kg 体重

健康影響

- マウス及びラットを 15.2 ppm に 2 時間吸入ばく露した実験で中枢神経系の興奮、四肢、耳介及び尾部の充血、眼及び鼻粘膜に対する刺激、呼吸数の減少がみられている¹³⁾。
- ラットを 15.2 ppm に 2 時間吸入ばく露した実験で、ばく露後 30 分以内に神経-筋の興奮性の低下がみられ、その後、一転して亢進することが示されている。また、出血性の鼻汁がばく露後 1 週間にみられ、一過性の体重減少も認められている¹³⁾。
- マウス及びラットを 152 ppm に 2 時間吸入ばく露した実験で、マウスで自動運動、ラットでは末梢筋肉の攣縮がみられ、病理組織学的にすべての器官での循環障害、感染を伴った気道の炎症、肝臓、腎臓、心筋及び脳の変性が認められている¹³⁾。
- ラットを飽和蒸気に 1 あるいは 7 時間吸入ばく露した実験で、1 時間ばく露では眼及び鼻粘膜に対して一過性で軽度な刺激がみられ、7 時間ばく露では眼及び鼻粘膜に対する中等度の刺激、呼吸困難、行動異常が認められている¹³⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ウサギの眼に 100 μ L を滴下した実験で、結膜に一過性の発赤及び腫脹を生じ、軽度の刺激性を示す¹³⁾。
- ウサギの耳に 0.5 mL を 24 時間閉塞貼付した実験で、重度の刺激を示す¹⁵⁾。

ウ 感作性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ラットを 15.2 ppm に 1 カ月間吸入ばく露した実験で、体重増加抑制が認められている¹³⁾。

経口投与

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経皮投与

- マウスに 2.3、10 μ L を 41 - 50 週間皮膚塗布(開放適用)した実験で、塗布部位に紅斑、

腫脹、脱毛、被毛粗剛及び角化亢進、表皮の潰瘍形成及び壊死がみられているが、全身影響については報告されていない¹³⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- 原核生物を用いた実験系の結果では陽性であったが、真核生物の細胞あるいは動物を用いた実験の報告はない。

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA100、大腸菌WP2 <i>hcr</i> 、 0.6、1.2 $\mu\text{mol/plate}$ 、S9(+/-) ¹³⁾ (S9(+))で陽性)	+
	DNA修復試験	枯草菌H17(Rec+)、M45(Rec-)、 31、62 $\mu\text{mol/disk}$ 、S9(+/-) (S9(+))で陽性) ¹³⁾	+

－：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

キ 発がん性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

経皮ばく露

- 3週齢の雌 ICR マウスに 12.6 mg(10 μL 、315 - 840 mg/kg に相当)を、最初の 4 週間は週 3 回、その後週 2 回の頻度で、43 週時に屠殺するまで皮膚塗布(投与総量、約 1,109 mg/匹)した実験で、皮膚の乳頭腫が 2/10 例、肺の腺腫の発生が 3/10 例認められている(なお、本実験について IARC のワーキンググループでは実験期間が短期であることを指摘している)^{13,16)}。
- 7週齢の雌 ICR マウスにベンゼンに溶解したベンジリデンジクロリド 9.2%(v/v)溶液を 25 μL の用量(2.9 mg/塗布、約 75 - 150 mg/kg)で週 2 回、50 週間皮膚塗布(投与総量、約 289 mg/匹)し、82 週時まで観察を行った実験で、ベンゼンを塗布した対照群では皮膚腫瘍はみられなかったが、ベンジリデンジクロリド塗布群では皮膚の扁平上

皮膚が 9/19 例、皮膚の線維肉腫 2/19 例、リンパ腫 1/19 例の発生が認められている。
また、肺の腺腫が溶媒対照群で 2/20 例、塗布群で 5/19 例認められている^{13,16)}。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

- ヒトでのばく露について報告はないが、本物質の蒸気が上気道に対して刺激を生じることが示唆されている¹³⁾。

ウ 感作性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- 国内のある工場でベンジリジントリクロリド、ベンゾイルクロリド等の合成に従事していた労働者を調査した結果、10-16年間従事していた41名の労働者で、肺癌3例(喫煙者2例、非喫煙者1例)、悪性の上顎洞リンパ腫1例の発生の報告がある¹³⁾。また、国内の別の工場では、肺癌の発生が2例(喫煙者1例、非喫煙者1例)報告されている。報告されたこれらの2つの工場では多くの塩素化トルエンにばく露されているが、本物質との関連は明らかではない¹³⁾。
- イギリスのトルエン塩素化工場の労働者953名での疫学調査では、労働者は本物質、ベンジリジントリクロリド、ベンジルクロリド、ベンゾイルクロリドにばく露されており、そのうち高濃度ばく露を受けた163人とそれ以外の790人で死亡率を比較したところ、全ての要因による死亡、全ての癌による死亡、消化器系の癌による死亡、呼吸器系の癌による死亡について、高濃度ばく露群での死亡率の高値がみられている。同じ集団で観察期間を延長した追跡調査では、高濃度ばく露群では肺癌の死亡率がさらに上昇し、対照群では死亡率の上昇はみられていない¹³⁾。
- 米国テネシーのトルエン塩素化工場の697人の男性労働者での疫学調査で、1943 - 1982年の死亡率が調べられている。集団のほとんどは各種の塩素化トルエン及びベンゾイルク

ロリドにばく露されている。この集団全体の死亡率に有意差はみられなかったが、メンテナンス従事者では呼吸器系の癌による死亡率が高くみられ、実験従事者では肺癌による死亡率が高くみられている。呼吸器系の癌は15年以上働いていた男性労働者に限られている。動物実験のデータや他の疫学調査からトルエンの塩素化過程と呼吸器系の癌のリスクは関連があることが示唆されている¹³⁾。

- これらの疫学調査で塩素化トルエン合成過程での発がん性は認められるが、その発がん性が本物質に起因するか否かは確認できていない。しかし、動物実験では本物質の発がん性が確認されており、変異原性も実験例は少ないが、陽性の結果が得られていること、ばく露の不可分性を考慮して、日本産業衛生学会は本物質についてヒトに対して恐らく発がん性があると評価している¹³⁾。

発がんの定量的リスク評価

α, α -ジクロロトルエンについてのユニットリスクに関する報告はない。^{3), 4), 5), 6)}
(6/26/09 参照資料により確認した)

発がん性分類

IARC : 2A (α -Chlorinated toluenes (benzal chloride [98-87-3], benzotrichloride [98-07-7], benzyl chloride [100-44-7]) and benzoyl chloride [98-88-4] combined exposures)⁷⁾

産衛学会 : 2A (塩化ベンザル)⁸⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 3 (Benzylidene chloride, Benzal chloride)⁹⁾

NTP 11th: 報告なし¹⁰⁾

ACGIH : 報告なし¹¹⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 設定なし¹¹⁾

日本産業衛生学会 : 設定なし⁸⁾

DFG MAK : 設定なし¹²⁾

引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 塩化ベンザル ICSC 番号 0101 (2000 更新)
- 2) NIOSH、RTECS (CD 版(2009))
- 3) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA (6/26/09 確認)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 4) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000) (6/26/09 確認)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 5) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005 (6/26/09 確認)
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)

- 6) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (6/26/09 確認)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 7) IARC、Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009)
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 8) (社) 日本産業衛生学会、許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 9) (社) 日本化学物質安全・情報センター、EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 10) National Institute of Health、Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report (6/26/09 確認)
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 11) ACGIH : TLVs and BELs Booklet (2009) (6/26/09 確認)
- 12) Deutsche Forschungsgemeinschaft、List of MAK and BAT values. (2008)
- 13) 化学物質評価研究機構、化学物質安全性(ハザード)評価シート_ベンジリデンクロリド(2002)
- 14) IARC、Monograph Vol. 29(1982), Vol. 71 (1999)
- 15) IUCLID Dataset(2000)
- 16) Fkuda, K., Matushita, H., Sakabe, H. and Takemoto, K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. Gann, 72, 655-664 (1981)

有害性総合評価表原案

物質名：ウレタン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 2500 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 1809 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p><u>健康影響</u> ・報告なし</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：眼に入ると発赤、痛み、吸入すると意識喪失、経口摂取では吐き気、嘔吐、意識喪失を生じる。中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある。長期または反復ばく露では、骨髄、脳、腎臓、眼に影響を与えることがある。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <p>呼吸器感作性：判断できない</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>NOAEL = 1 mg/kg 体重/日 根拠：マウス 2 年間飲水投与試験結果より、最低用量 (0.001%、1 mg/kg 日) においても毒性影響が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 0.06 mg/m³ 計算式：1 mg/kg 日 × 60kg/10 m³ × 1/100 = 0.06 mg/m³</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>LOAEL = 1.28 mg/L 根拠：妊娠 9 日のマウスにウレタンガス 1.28 mg/L を 12~48 時間ばく露し、妊娠 18 日に帝王切開した。ばく露 24 時間以上の群で胎児に口蓋裂、多指症、脊椎、尾の異常が有意に増加した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10)、試験期間 (10) LOAEL から NOAEL への変換 (10) ばく露 24 時間と通常の生殖発生毒性試験と比べて短いため 10 とした。</p>

	<p>評価レベル =7.7 mg/m³ 計算式：1280 mg/m³×60kg/10 m³×1/1000= 7.7 mg/m³</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり 根拠：種々の <i>in vitro</i> 試験に加え、<i>in vivo</i> 試験では体細胞変異原性試験、生殖細胞変異原性試験が陽性であり、遺伝毒性を有すると考えられる。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対しておそらく発がん性がある。 根拠：IARC は当該物質の発がん性を「2A」に分類している。</p> <p>閾値の有無：なし 根拠：種々の試験において変異原性が確認されている。</p> <p><u>閾値なしの場合</u> California EPA (OEHHA) : Cancer Potency Information⁶⁾ に基く、 UR = 2.90 x 10⁻⁴ (μg/m³)⁻¹ (ただし、このデータの根拠となる文献は不明) Slope Factor = 1.00E+01 (mg/kg-day)⁻¹ より、 RL(10⁻⁴) = 10⁻⁴/(2.90 x 10⁻⁴) = 0.34 = 3.4 × 10⁻¹ μg/m³ となる。 この値は、1日24時間の生涯ばく露を前提としているので、リスク評価事業が前提とする労働条件で労働補正すると、 労働補正 RL(10⁻⁴) = RL(10⁻⁴)/(10/20×240/365×45/75) = (3.4×10⁻¹)/0.2 = 1.7 μg/m³</p>
コ 許容濃度の設定	<p>ACGIH 設定なし 日本産業衛生学会 設定なし</p>