

に膀胱がんが発生した ($0.10 < p < 0.05$)²⁾。

5. 職業性がんの疫学

調査例はない。

6. 変異原性

本物質の経口投与を受けたラットおよびマウスの尿からは経口投与量に対応してベンジジンおよびその代謝物が検出されている¹⁾。本物質を含むベンジジン染料に対する曝露を受けている作業員では、吸入総粉塵濃度 (5 ~ 17 mg/m³) と対応して尿中ベンジジン濃度の上昇 (11 ~ 112 ppb) が認められた³⁾。

本物質をラット大腸内細菌と嫌氣的に培養した場合、ベンジジンの生成が確認されている⁴⁾。ラットに経口投与した場合、尿中には変異原が排出される⁵⁾。しかし肝 9,000 g 上清と孵置してもベンジジンは生成しない⁵⁾。

7. 発がん性分類の提案

- 1) ラットおよびマウスはいずれも生体内で分解されてベンジジンを生じ、本物質を含むベンジジン染料に曝露された労働者でも尿中ベンジジン濃度が上昇している (ベンジジンは第 1 群に分類されている)。
- 2) ラットを用いた小規模の実験で発がん性を示唆する所見が得られている。

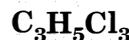
以上の理由から、本物質はヒトでも体内で生じるベンジジンを介しての発がん性を示す可能性が大きいと判断し、第 2 群 A に分類することを提案する。

文 献

- 1) National Cancer Institute. 13-week subchronic toxicity studies of Direct Blue 6, Direct Black 38 and Direct Brown 95 dyes (NCI-CG-TR-108, DHEW Publication No (NIH) 78-1358), Bethesda, MD. 1978.
- 2) 新津和良. 食用および直接染料アゾ色素の代謝と発癌性に関する研究 (第 2 編) 直接アゾ染料 Direct Blue BB および Black EX の代謝と発癌性に関する検討. 東京慈恵会医科大学雑誌 1973; 88: 467-471.
- 3) Lowry LK, Tolos WP, Boeniger MF, Nony CR, Bowman MC. Chemical monitoring of urine from workers potentially exposed to benzidine-derived azo dyes. Toxicol Lett 1980; 7: 29-36.
- 4) Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L, *et al.* Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. Toxicology 1986; 40: 207-213.
- 5) Bos RP, Groenen MA, Theuws JL, Leijdekkers CM, Henderson PT. Metabolism of benzidine-based dyes and the appearance of mutagenic metabolites in urine of rats after oral or intraperitoneal administration. Toxicology 1984; 31: 271-282.
- 6) Robens JF, Dill GS, Ward JM, Joiner JR, Griesemer RA, Douglas JF. Thirteen-week subchronic toxicity studies of Direct Blue 6, Direct Black 38, and Direct Brown 95

dyes. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 54: 431-442.

1,2,3-トリクロロプロパン



[CAS No. 96-18-4]

発がん物質分類 第 2 群 A

1. 別名: アリルトリクロリド
2. 外観: クロロホルム様の臭いのある無色ないし淡黄色の液体. 分子量 147.43
3. 用途: 種々の有機合成工程で原料として用いられる。
4. 実験動物における発がん性

雌・雄の Fischer 344/N ラットに本物質 (純度 99% 以上) を胃ゾンデを用いて 0, 3, 10, 30 mg/kg × 5 日/週 × 104 週反復経口投与した実験では、30 mg 群は実験途中で雌・雄とも全個体が死亡、他の投与群でも一部個体の死亡が発生したが、死亡時および実験終了時の屠殺による観察では、口腔の扁平上皮がんまたは乳頭腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 1/50, 0/50, 11/49, 25/52, 雌では 0/50, 1/49, 21/52, 21/52), 前胃の扁平細胞がんまたは乳頭腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 0/50, 9/50, 27/49, 13/52, 雌では 0/50, 3/49, 9/51, 4/52), 包皮腺または陰核腺のがんまたは腺腫, 雄では膀胱のがんまたは腺腫および腎臓の尿細管腺腫, 雌では乳腺がんの発生がいずれも投与量に対応して増加した¹⁾。

また B6C3F1 マウスに本物質 (純度 99% 以上) を胃ゾンデを用いて 0, 6, 20, 60 mg/kg × 5 日/週 × 104 週反復経口投与した実験では、実験途中で 20 および 60 mg 群は雌・雄ともに全個体が、6 mg 群も雌・雄とも約半数が死亡したが、死亡時および実験終了時の屠殺による観察では前胃の扁平上皮がんまたは乳頭腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 0/52, 40/51, 50/54, 51/56, 雌では 0/50, 46/50, 49/51, 49/55), 肝臓の肝細胞がんまたは腺腫 (雄・雌とも; 例えばがんは雄では 4/52, 11/51, 5/54, 3/56, 雌では 1/50, 3/50, 0/51, 2/55; ただし中・高用量群では実験の途中で多数例が死亡していることに留意を要する), ハドリアン腺の腺腫 (雄; 1/52, 2/51, 10/54, 11/56, 雌; 2/50, 6/50, 7/51, 10/55), 口腔扁平上皮がんまたは乳頭腫 (雌のみ; 例えばがんは 0/50, 0/50, 1/51, 5/55) および子宮内膜の腺がんまたは腺腫 (例えばがんは 0/50, 5/50, 3/51, 9/54) がいずれも投与量に対応して増加した¹⁾。

5. 職業性がんの疫学

報告は入手出来なかった。

6. 変異原性

Ames 試験は S₉-mix の存在下に陽性 (例えば

Stolzenberg and Hine²⁾ Haworth *et al.*³⁾ National Toxicology Program¹⁾, CHO細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験はいずれも S_9 -mix の存在下に陽性¹⁾, ただし S_9 -mix 非存在下にはいずれの試験でも陰性の結果が得られている。

7. 発がん性分類の提案

職業性がん疫学の情報はないが, 動物実験 (ラット・マウスとも) および試験管内変異原性試験 (+ S_9 -mix) ではいずれも明らかな発がん性あるいは変異原性を示す。従って本物質を第2群Aに分類することを提案する。

文 献

- 1) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2,3-trichloropropane (CAS No. 96-18-4) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies) (NTP Tech. Rep. No. 384; NIH Publ. No. 94-2829). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human services. 1993.
- 2) Stolzenberg SJ, Hine CH. Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the Salmonella/mammalian microsome test. *Environ Mutag* 1980; 2: 59-66.
- 3) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutag* 1983; Suppl 1: 3-142.

塩化ベンザル



[CAS No. 98-87-3]

発がん物質分類 第2群A

1. 別名: α , α -ジクロロトルエン, ジクロロメチルベンゼン
2. 外観: 刺激臭のある無色の液体. 分子量 161.0
3. 用途: ベンズアルデヒドおよびベンズアルデヒドを経る桂皮酸合成の原料¹⁾
4. 実験動物における発がん性
マウスに塩化ベンザルを 13mg/回 × (2回/週 × 3週 + 1回/週 × 14週) (計 17週) 反復皮膚塗布した実験では, 2/10に皮膚乳頭腫, 3/10に肺腺腫が発生した (対照群では 1/10および 1/10)²⁾. また 2.9mg/回 × 3回/週 × 4週 + 2回/週 × 25週 (計 29週) 反復塗布した実験では 9/20に皮膚がん, 2/20に皮下肉腫, 5/20に肺腺腫を認めた (対照群では 0/20, 0/20, 2/20; 従って前二者にのみ増加を認める)²⁾.
5. 職業性がんの疫学

塩素化トルエン製造工程に従事し, 各種塩素化トルエンと塩化ベンゾイル (C_6H_5COCl) に対する曝露を受けていた作業員 953名を対象にした疫学調査³⁾ では, 職

種から判断して相対的に高濃度曝露を受けていたと推定される作業員 (163名) の SMR は全がん 2.51, 消化器のがん 4.03, 呼吸器のがん 2.81であり, 低濃度曝露群 (790名) での SMR 1.34, 1.15, 1.28 に比して高値を示した (95%信頼区間は報告されていない)。

同じ作業員についてさらに長期間観察した結果⁴⁾ では, 高濃度曝露群の肺がんの SMR は 3.3 と上昇していたが, 低濃度曝露群では 1.4 と上昇を認めなかった。非曝露者を曝露者と対応させた曝露者 - 非曝露者 26 対についてベンゾトリクロリド曝露, それ以外の塩素化トルエン曝露, 喫煙習慣の寄与を比較したところ, 10年間の曝露に伴う前二者の相対危険比はそれぞれ 1.32 および 1.31 と上昇していたが喫煙 (0.83) の寄与は有意ではなかった。

トルエンの塩素化工場で働く 697 名の男子従業員を対象にした疫学調査⁵⁾ では全がんの SMR (95%信頼区間の下限) は 1.22 (0.59) で, 骨のがん (18.16, 0.46), 喉頭がん (8.74, 0.22), 膀胱がん (6.45, 0.16), 腎がん (4.68, 0.12), 肺がん (2.22, 0.82) などで SMR の上昇を認めたが, 下限はいずれも 1.00 を下回っていた。

これらの3つの疫学調査の対象者はトルエンの塩素化工場で勤務しており, 従って各種の塩素化トルエンおよび塩化ベンゾイルに対する混合曝露を受けていたと推定される。

6. 変異原性

ネズミチフス菌 TA 100株および大腸菌 WP₂株でいずれも S_9 -mix 存在下に陽性, 非存在下では陰性と報告されている⁶⁾。

7. 発がん性分類の提案

職業性がんの疫学では塩素化トルエン合成工程での発がん性は認められるが, 混合曝露であるためその発がん性が塩化ベンザルに起因するか否かについては確認出来ない。しかし動物実験では塩化ベンザル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所見が得られている。従って塩化ベンザルとの類似性および曝露の不可分性を考慮に入れて塩化ベンザルを第2群Aに分類することを提案する。

文 献

- 1) 化学工業日報社 (編): 13599の化学商品, 化学工業日報社, 1999.
- 2) Fukuda K, Matsushita H, Sakabe H, Takemoto K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann* 1981; 72: 655-664.
- 3) Sorahan T, Waterhouse JAH, Cooke MA, Smith EMB, Jackson JR, Temkin L. A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann Occup Hyg* 1983; 27: 173-182.