

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。

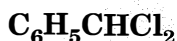
7. 発がん性分類の提案

職業性がん疫学の情報は無いが, 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 13 mg/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 2.9 mg/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.

- 4) Sorahan T, Cathcart M. Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: 1961-84. *Br J Ind Med* 1989; 46: 425-427.
- 5) Wong O. A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am J Ind Med* 1988; 14: 417-431.
- 6) Yasuo K, Fujimoto S, Katoh M, Kikuchi Y, Kada T. Mutagenicity of benzotrithloride and related compounds. *Mutat Res* 1978; 58: 143-150.

塩化ベンジル



[CAS No. 100-44-7]

発がん物質分類 第2群A

1. 別名: α -クロロトルエン, 塩化 α -トリル, 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 126.6
3. 用途: 染料中間体, 合成樹脂, 香料等の有機合成原料¹⁾
4. 実験動物における発がん性

BD-ラット (性別不明) に塩化ベンジル 40 または 80 mg/kg を 1 回/週 \times 51 週反復皮下注射した実験では, 40 mg 群では 3/14, 80 mg 群では 6/8 に注射部に肉腫の発生をみた²⁾.

A/He マウス (雄+雌) に塩化ベンジル 0.6, 1.5, 2.0 g/kg を 8, 12, 12 回に分別して, 24 週にわたって腹腔内投与 (従って平均 75 mg/kg \times 8 回/24 週, 125 mg/kg \times 12 回/24 週, 167 mg/kg \times 12 回/24 週) した実験では肺腫瘍の増加は観察されなかった³⁾.

マウスに塩化ベンジルを 2.5 mg/回 \times 3 回/週 \times 4 週 + 2 回/週 \times 25 週 (計 29 週) 反復皮膚塗布した実験では, 3/20 に皮膚がん, 2/20 に肺腺腫 (対照群 0/20 および 2/20: 従って皮膚がんのみ有意に増加) の発生を認めた⁴⁾.

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 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$) 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⁵⁾ 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⁶⁾ 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⁷⁾ 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

ネズミチフス菌を用いた試験では菌株により異なる成績が得られており, TA 100 株では S_{9} -mix 非存在下に陽性⁸⁾, TA 98, TA 1535, TA 1537, TA 1538 では存在・非存在下にいずれも陰性^{9,10)}, CHO 細胞を用いた染色体異常および姉妹染色分体交換試験では非存在下にいずれも陽性¹¹⁾ と報告されている.

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ジルに起因するか否かについては確定出来ない. しかし動物実験では塩化ベンジルの発がん性が確認されており, 変異原性も実験系によって陽性の所見が得られている. 従って塩化ベンジルを第 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): 13901 の化学商品, 化学工業日報社, 2001.
- 2) Druckrey H, Kruse H, Preussmann R, Ivankovic S, Landschuetz C. Cancerogene alkylierende substanzen III. Alkyl-halogenide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte heterocyclen. *Z Krebsforsch* 1970; 74: 241-270.
- 3) Poirier LA, Stoner GD, Shimkin MB. Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogs by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1975; 35: 1411-1415.
- 4) Fukuda K, Matsushita H, Sakabe H, Takemoto K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrithloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann* 1981; 72: 655-664.
- 5) 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.
- 6) Sorahan T, Cathcart M. Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: