平成 21 年度
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：1,2,4-トリクロロベンゼン

CAS No.：120-82-1

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 22 年 3 月

要　約

1, 2, 4-トリクロロベンゼン（以下 TCB）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 756 mg/kg（GHS 区分 4）、ラット経皮で 6139 mg/kg（GHS 区分外）、ラット吸入(蒸気)で>18.0 mg/L/4H（死亡例なし、GHS 区分外）であった。これら急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒物あるいは劇物に該当しない。また、TCB は皮膚に対する軽度刺激性物質だが、劇物指定される「腐食性」には該当しない。以上より、TCB を毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと考えられる。

1.　目的

本報告書の目的は、TCB について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の約 25 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD)：アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報[http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]。
- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報[日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]。
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002)：NFPA（米国

防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載。

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック。
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典。
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS : ドイツ BGIA（労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]。

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース[http://csi.micromedex.com/Login.asp, 有料、Micromedex 社] 。
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。Micromedex 社からも有料で提供[TOMES Plus、http://csi.micromedex.com/Login.asp]。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIS=autre]。
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報。
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp] 。
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報集。

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]。
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書

[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]。

- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EUによる化学物質のリスク評価書 [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/]。
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]。
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html]。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書。
- MAK value documentations（旧 Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens）(DFG)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]。
- PubMed：US NLM の文献検索システム[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]。
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索エンジン [http://scholar.google.com/]。

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex I 分類等）[http://ecb.jrc.it/classification-labelling/]。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm]。

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書は ICSC、EURAR、ACGIH および DFG に収載されていた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD (資料 1)	: あり	・ ATSDR	: なし
・ ICSC (資料 2)	: あり	・ CICAD	: なし
・ NFPA(資料 3)	: あり	・ EURAR(資料 12)	: あり
・ CRC (資料 4)	: あり	・ SIDS	: なし
・ Merck (資料 5)	: あり	・ EHC	: なし
・ ChemID (資料 6)	: あり	・ ACGIH(資料 13)	: あり
・ GESTIS (資料 7)	: あり	・ DFG(資料 14)	: あり
・ RTECS (資料 8)	: あり	・ Patty (資料 15)	: あり
・ HSDB (資料 9)	: あり	・ TDG (資料 16)	: あり
・ IUCLID(資料 10)	: あり	・ ESIS (資料 17)	: あり
・ SAX (資料 11)	: あり	・ PubMed 等	: なし
・ JECDB	: なし		

3.1. 物理化学的特性（資料 1-9、12）

3.1.1. 物質名

和名：1,2,4-トリクロロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゾール

英名：1,2,4-Trichlorobenzene; 1,2,4-Trichlorobenzol;
unsym-Trichlorobenzene

3.1.2. 物質登録番号

CAS：120-82-1

RTECS：DC2100000

UN TDG： 2321 (Trichlorobenzenes, liquid)

ICSC：1049

EC (Annex I Index)：204-428-0 (602-087-00-6)

3.1.3. 物性

分子式：$C_6H_3Cl_3$

分子量：181.5

構造式：図 1

概観：無色の液体

比重（水＝1）：1.5

沸点：213℃

融点：17℃

引火点：110℃（c.c.)

蒸気圧： 36 Pa (= 0.27 mmHg, 20℃) [他のデータ：47 Pa (= 0.35 mmHg, 25℃)]
相対蒸気密度（空気＝1）：6.3
水への溶解性：36 mg/L (20℃)
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：4.0
その他への溶解性：エーテル、ベンゼンに可溶。
安定性・反応性：酸化剤と反応。
換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 7.4 mg/m^3 (7.4 µg/L) [1 気圧 25℃]

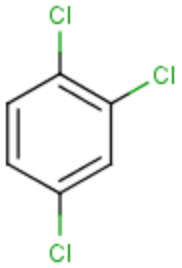

図 1

3.1.4. 用途

化学物質製造における溶媒、染料・顔料中間体、農薬中間体、潤滑油。

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 6-15）

ChemID（資料 6)、GESTIS（資料 7)、RTECS（資料 8)、HSDB（資料 9)、IUCLID（資料 10)、SAX（資料 11)、EURAR（資料 12)、ACGIH（資料 13.)、DFG（資料 14）及び Patty（資料 15）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	1
ラット	経皮	6139 mg/kg	1
マウス (参考)	経口	300 mg/kg	2

3.2.2. GESTIS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	1
ラット	経皮	6140 mg/kg	1
〃	〃	11356 mg/kg	―
ラット	吸入	LC_0: 418 ppm/4H [a]	―

a: TCB の蒸気圧が 36 Pa（20℃）であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.0125 kPa /101 kPa = 356 ppm となり、試験濃度の 418 ppm（= 3.1 mg/L）はミストを含む蒸気暴露と推察される。全 6 例に死亡は見られなかった。

3.2.3. RTECS（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	1
ラット	経皮	6140 mg/kg	1
マウス (参考)	経口	300 mg/kg	2

3.2.3. HSDB（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	3
ラット	経皮	6100 mg/kg	4
マウス (参考)	経口	766 mg/kg	3

3.2.3. IUCLID（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1107 mg/kg [a]	5
〃	〃	1019 mg/g [b]	5
〃	〃	756 mg/kg [c]	1
〃	〃	855 mg/kg	6
〃	〃	600 mg/kg	7
〃	〃	550 mg/kg [d]	7
〃	〃	930 mg/kg [e]	8

〃	〃	ca. 1000 mg/kg [f]	9
ラット	経皮	11357 mg/kg [g]	5
〃	〃	6139 mg/kg [h]	1
ラット	吸入	LC_0: 飽和蒸気 [i]	9
〃	〃	LC_0: 418 ppm/4H (= 3.1 mg/L/4H) [j]	10
マウス (参考)	経口	300 mg/kg	2

a: 雄、LD50 = 0.76 mL/kg

b: 雌

c: 10 日間の観察期間

d: 雌

e: 用量当たり雌雄各 5 例、14 日間の観察期間、cremophore：水 = 1：4 に溶解

f: 1 群 2 例、10%溶液投与、用量 mg/kg （死亡例）: 500 (0/2), 1000 (1/2), 2000 (2/2)

g: 雌雄ラット、LD_{50} = 7.8 mL/kg

h: 1 群雌雄各 4 例、無希釈の被験物質を 24 時間閉塞適用、皮膚洗浄後 10 日観察、

i: 1 群 3 例、室温/100℃での飽和蒸気による 7.5/7 時間曝露、ともに死亡例なし

j: 1 群 6 例、全身曝露、曝露後 14 日間観察、死亡例なし(0/6)。TCB の蒸気圧が 36 Pa（20℃）であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.0125 kPa /101 kPa = 356 ppm となり、試験濃度の 418 ppm（= 3.1 mg/L）はミストを含む蒸気暴露と推察される。

3.2.4. SAX（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	1
マウス (参考)	経口	300 mg/kg	2

3.2.3. EURAR（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1107 mg/kg [a]	5
〃	〃	1019 mg/g [b]	5
〃	〃	756 mg/kg [c]	1
〃	〃	930 mg/kg [d]	8
〃	〃	ca. 1000 mg/kg [e]	9
〃	〃	880 mg/kg [f]	11
ラット	経皮	11356 mg/kg [g]	5

〃	〃	6139 mg/kg [h]	1
ウサギ	経皮	5000 mg/kg	12
ラット	吸入	LC_0: 418 ppm/4H (3.1 mg/L/4H) [i]	10
〃	〃	LC_0: 330 ppm/7.5H (2.5 mg/L/7.5H ⇒3.4 mg/L/4H) [j]	13
〃	〃	LC_0: 1800 ppm/7H (13.6 mg/L/7H ⇒18.0 mg/L/4H) [k]	13
マウス (参考)	経口	766 mg/kg	1
〃	〃	300 mg/kg (雄)、305 mg/kg (雌) [l]	2

a: 0.76 mL/kg、雄、 Draft OECD TG401 に準拠

b: 0.70 mL/kg、雌、 Draft OECD TG401 に準拠

c: 1 群雌雄各 4 例、95%信頼限界（556-939 mg/kg）

d: 1 群雌雄各 5 例、

e: 1/2 例死亡

f: 亜慢性毒性試験の用量設定試験、

g: 7.8 mL/kg、雌雄ラット、Draft OECD TG402 に準拠、14 日間観察

h: 1 群雌雄各 4 例、無希釈により 24 時間閉塞曝露後 10 日間観察、95%信頼限界（4299-9056mg/kg）

i: TCB の蒸気圧が 36 Pa（20℃）であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.0125 kPa /101 kPa = 356 ppm となり、試験濃度の 418 ppm（= 3.1 mg/L）はミストを含む蒸気暴露と推察される。

j: TCB の飽和蒸気濃度は 356 ppm と推察されることから、試験濃度の 330 ppm（= 2.5 mg/L）は蒸気暴露と推察される。蒸気の場合の 7.5 時間曝露値 2.5 mg/L/7.5H は、4 時間曝露では 2.5 x √7.5/√4 = 3.4 mg/L/4H と換算される。

k: 100℃での蒸気。TCB の飽和蒸気濃度は 356 ppm と推察されることから、試験濃度の 1800 ppm（= 13.6 mg/L）は本来ミスト暴露と思われるが、、100℃により発生させた蒸気を用いたとしていることから、蒸気曝露して扱った。すなわち、蒸気うの場合の 7 時間曝露値 13.6 mg/L/7H は、4 時間曝露では 13.6 x√7/√4 = 18.0 mg/L/4H と換算される。

l: 1 群雌雄各 10 例、95%信頼限界（雄：243-369 mg/kg、雌：247-375 mg/kg）、EURAR 本文および Table 中では「経皮」と記載されているが、「経口」の間違い。

3.2.3. ACGIH（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	1
〃	〃	880-1112 mg/kg	14
ラット	経皮	6139-11415 mg/kg	1,14
マウス	経口	766 mg/kg	1

(参考)			
〃	〃	300-305 mg/kg	14

3.2.3. DFG（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	756 mg/kg	1
〃	〃	880 mg/kg	11
〃	〃	930 mg/kg [a]	8
〃	〃	1112 mg/kg (雄)	5
〃	〃	1024 mg/g (雌)	5
ラット	経皮	6139 mg/kg [b]	1
〃	〃	11415 mg/kg	5
マウス (参考)	経口	766 mg/kg	1
〃	〃	300 mg/kg (雄)、305 mg/kg (雌)	2

a: Cremophor and H2O = 1:4

b: 無希釈、閉塞 24 時間

3.2.5. Patty（資料 15）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	760 mg/kg	15
ラット	経皮	6100 mg/kg	15
マウス (参考)	経口	760 mg/kg	15

3.2.6. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 120-82-1 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、新たな適切な情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 7-11）

3.3.1. ICSC（資料 2）

「眼、皮膚、気道を刺激する」としている。

3.3.1. GESTIS（資料 7）

無傷および擦過皮膚による標準的ウサギ皮膚刺激性試験（OECD ガイドライン 404 準拠）で、軽度な刺激性を示した。皮膚刺激作用の結果は一致していない。ウサギ眼刺激性試験において、無希釈の TCB は軽度な刺激性を示した（中等度の痛み、結膜炎がみられたが、角膜の損傷はなかった）。

3.3.2. RTECS（資料 8）

1950 mg/13 週間の間歇曝露により、ウサギ皮膚に中等度の刺激性を示した（文献 16）。

3.3.3. HSDB（資料 9）

ウサギおよびモルモットへの長期皮膚曝露で脱脂作用がみられたが、刺激性はさほど強くなかった（文献 17）。

3.3.4. IUCLID（資料 10）

Draft OECD ガイドライン 404 に準拠したウサギ皮膚刺激性試験で、無傷および擦過皮膚に 4 時間適用し、96 時間観察した。4 点中 1 点の紅斑、0～2 点の浮腫を認め、軽度刺激性であった（文献 5）。

ウサギ眼刺激性試験で、痛みおよび強度の結膜炎がみられたが、角膜への影響はなかった（文献 1）。また、Draft OECD ガイドライン 405 に準拠したウサギ眼刺激性試験で、軽度刺激性であった（文献 5）。

3.3.5. SAX（資料 11）

1950 mg/13 週間の間歇曝露により、ウサギ皮膚に中等度の刺激性を示した（文献 16）。

3.3.6. EURAR（資料 12）

Draft OECD ガイドライン 404 に準拠したウサギ皮膚刺激性試験で、軽度の発赤及び浮腫を認め軽度刺激性であった（文献 5）。EU 分類基準に基づけば刺激性分類の必要はない。また、無希釈の TCB は、無傷および擦過皮膚に軽度から中等度の刺激性を示した（文献 9）。マウスでは、8 例中 4 例に紅斑を認めた（文献 2）。

Draft OECD ガイドライン 405 に準拠したウサギ眼刺激性試験で、結膜炎性発赤および浮腫のスコアがそれぞれ 1 点および 0～2 点を示し、軽度刺激性であったが、角膜や虹彩に影響は見られなかった（文献 5）。また、ウサギ眼刺激性試験で、痛みおよび強度の結膜炎がみられたが、角膜への影響はなかった（文献 1）。無希釈の TCB およびプロピレングリコールによる 10%溶液は、眼に軽度の刺激性を示した（文献 9）。

結論として、TCB は EU 分類基準による腐食性ではなく、皮膚への単回曝露ではあっても軽度までの炎症だが、反復接触では明瞭な炎症がみられることから（文献 16, 18）、Xi; R38（Irritating to skin）に分類される。眼刺激性に関しては、いくらかの作用が認められるものの EU 分類基準で Xi; R36（Irritating to eyes）に該当するものではない。

3.3.7. ACGIH（資料 13）

提案された 5 ppm の TLV 天井値は、ヒトにおいて眼と上気道の刺激性を最小限とするためとしている。

3.3.8. DFG（資料 14）

雌雄各 4 例のウサギ背部皮膚に無希釈の TCB (1 m)を 1 日 6 時間で 3 日間閉塞適用したが、あまり刺激性を示さなかった（文献 1)。一方、より長期にわたる反復適用では、ウサギおよびモルモット皮膚に紅斑、角質化等がみられた（文献 1, 16)。

3.3.3. Patty（資料 11）

ウサギ皮膚および眼刺激性試験で、それぞれ 4 点および 1 点であった（文献 4 ; 本文献では文献 2 を引用)。

3.3.4. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 120-82-1 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、新たな適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 3, 16, 17）

国連危険物分類（資料 16）:

Class 6.1, Packing group III [as 2321 (Trichlorobenzenes, liquid)]

EU-Annex I 分類（資料 17）:

Xn ; R22 (Harmful if swallowed)

Xi ; R38 (Irritation to skin)

N ; R50/53 (Very toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment)

NFPA 分類（資料 3）: Health 2, Flammability 1, Instability 0

4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られた TCB の急性毒性情報をまとめる：

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源	文献
ラット	経口	756 mg/kg	ChemID, GESTS, RTECS, HSDB, IUCLID, SAX, EURAR, ACGIH, DFG, Patty	1, (3,15)
〃	〃	1107/1019 mg/kg (雄/雌)	IUCLID, EURAR, ACGIH	5, (14)
〃	〃	855 mg/kg	IUCLID	6
〃	〃	550, 600 mg/kg	IUCLID	7
〃	〃	930 mg/kg	EURAR, DFG	8
〃	〃	約 1000 mg/kg	EURAR	8
〃	〃	880 mg/kg	EURAR, DFG	11
ラット	経皮	6139 mg/kg	ChemID, GESTS, RTECS, HSDB, IUCLID, EURAR, ACGIH, DFG、Patty	1, (3,4, 14,15)
〃	〃	11356 mg/kg	GESTIS, IUCLID, EURAR, ACGIH, DFG	5
ウサギ	経皮	5000 mg/kg	EURAR	12
ラット	吸入	LC_0: 418 ppm/4H (3.1 mg/L/4H)	GESTIS, IUCLID, EURAR	10
〃	〃	LC_0: 330 ppm/7.5H (2.5 mg/L/7.5H ⇒ 3.4 mg/L/4H)	IUCLID, EURAR	13, (9)
〃	〃	LC_0: 1800 ppm/7H (13.6 mg/L/7H ⇒ 18.0 mg/L/4H)	IUCLID, EURAR	13, (9)

経口投与

ほとんどの情報源で引用されているラット経口投与による LD_{50} 値の 756 mg/kg（文献 1）は、ガイドライン制定以前の古い（1969 年）知見であることに加え報告内容も乏しいため、信頼性評価は困難である。しかしながら、IUCLID、EURAR、ACGIH あるいは DFG で引用されている OECD ガイドライン案に準じた試験による結果を含むその他の LD_{50} 値は、550～1100 mg/kg の範囲にあること、より最近（1988 年）の知見として、13 週間混餌投与試験の用量設定試験から TCB の LD_{50} 値は 880 mg/kg と報告（詳細は記載されていない）されていることから（文献 11）、LD_{50} 値 756 mg/kg を妥当なものとみなすことに問題ないと考えられた。

以上より、TCB の経口投与による LD_{50} 値は、756 mg/kg を採用するのが妥当と判断される。これは GHS 区分 4 に該当し、劇物にはあたらない。

経皮投与

ほとんどの情報源で引用されているラット経皮投与による LD_{50} 値の 6139 mg/kg（文献 1）は、先に利用するとしたラット経口投与と同じ文献による古い知見であり、報告内容も乏しく、同様に信頼性評価は困難である。しかしながら、IUCLID、EURAR、ACGIH あるいは DFG で引用されている Draft OECD TG402 に準拠したより新しい（1981 年）試験の LD_{50} 値は 11356 mg/kg であること（文献 5）、加えて 1982 年のウサギ経皮投与試験の LD_{50} 値は 5000 mg/kg と（文献 12）、ともに極めて低毒性であることが示されていることから、LD_{50} 値 6139 mg/kg を妥当なものとみなすことに問題はないと考えられた。

以上より、TCB の経皮投与による LD_{50} 値は 6139 mg/kg とするのが妥当と判断される。これは GHS のいずれの区分にも該当せず（いわゆる区分外）、毒物にも劇物にも相当しない。

吸入投与

IUCLID および EURAR では、418 ppm/4H (3.1 mg/L/4H)および 1800 ppm/7H (18.0 mg/L/4H)で死亡は認められていないとしている（文献 10, 13）。これらの値は、蒸気曝露ではそれぞれ GHS 区分 3 および区分 4 に相当する濃度域でほぼ死亡がないことを示唆している。LC_{50} 値を含む急性毒性値を求める試験は実施されていないが、これらの知見は TCB の吸入毒性は低いことを示しており、十分評価可能と判断される。

以上より、TCB の吸入投与（蒸気）では、GHS 区分 3 および区分 4 に相当する濃度域の 418 ppm/4H (3.1 mg/L/4H)および 1800 ppm/7H (18.0 mg/L/4H)で死亡は認められず、したがって劇物には相当しない。

皮膚刺激性および眼刺激性

ほとんどの情報源で同様の内容が報告されており、EURAR の記述が最も適切かつ代表的である。すなわち、OECD ガイドライン案に準拠したウサギ皮膚刺激性試験で軽度刺激性を示し（文献 5）、別の試験では無傷および擦過皮膚に軽度から中等度の刺激性を示したもの

の（文献 9)、EU 分類基準に基づけば刺激性分類の必要はない。しかしながら、皮膚への単回曝露ではあっても軽度までの炎症だが、反復接触では明瞭な炎症がみられることから（文献 16, 18)、刺激性（Xi; R38, Irritating to skin）に分類される。単回曝露の影響は、GHS 分類では区分 3 となる。また、OECD ガイドライン案に準拠したウサギ眼刺激性試験で軽度刺激性が（文献 5)、別の試験で痛みおよび強度の結膜炎がみられたが（文献 1)、ともに角膜への影響はみられていない。EU 分類基準では眼刺激性（Xi; R36, Irritating to eyes）に該当するものではない。結論として、EU 分類基準による腐食性には該当しないとしている。

以上より、TCA に眼刺激性はなく、皮膚刺激性は、最大でも GHS 区分 3 に該当し、GHS 区分 1 には該当しないことから劇物にはあたらない。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、TCB の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口、経皮および吸入でそれぞれ、756 mg/kg (GHS 区分 4)、6139 mg/kg (GHS 区分外) および>18.0 mg/L/4H（本濃度で死亡例なし、GHS 区分外）と判断された。TCB は、国連危険物輸送（TDG）分類ではクラス 6.1（毒性物質)、容器等級 III とされている。この判定基準は、急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）が経口で 50～300 mg/kg、経皮で 200～1000 mg/kg、吸入（蒸気）で「飽和蒸気濃度が 1/5 LC_{50} 以上で、LC_{50} が 5000 mL/m^3 (= 5000 ppm)以下」とされる。TDG によるクラス 6.1、容器等級 III は、液体のトリクロロベンゼン類に対してのもので TCB に特化したものではないため、この基準が今回の TCB とは一致しなくとも特に問題ない。また、EU の Annex I 分類では、Xn ; R22 (Harmful if swallowed)および Xi ; R38 (Irritation to skin)とされている。R22 の判定基準は経口 LD_{50} 値 200～2000 mg/kg であり、今回妥当と判断した経口 LD_{50} 値はこの範囲内にある。NFPA では、健康影響（Health hazard）区分 2 としており、その急性毒性値の基準は、経口で 50～500 mg/kg、経皮で 200～1000 mg/kg、吸入では、LC_{50} が 3000～5000 ppm（気体)、飽和蒸気濃度が 1/5 LC_{50} 以上で LC_{50} が 5000 ppm 以（蒸気）あるいは 2～10 mgL（粉塵・ミスト)、眼、皮膚あるいは気道刺激性、皮膚感作性とされる。今回妥当と判断した各急性毒性値はこの基準とは合致しないが、皮膚あるいは気道刺激性に基づくものと推察され、矛盾はない。

したがって、今回の評価で判断した各 LD_{50}/LC_{50} 値は、EU 分類にも合致したものであり、妥当と考えられる。

5. 結論

- TCB の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：756 mg/kg（GHS 区分 4)、ラット経皮：6139 mg/kg（GHS 区分外)、ラット吸入(蒸気)：>18.0 mg/L/4H（死亡例なし、GHS 区分外)。
- TCB の急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒物あるいは劇物に該当しない。
- TCB は皮膚に対する軽度の刺激性を有するが、眼への影響を含め劇物指定される「腐

食性」には該当しない。

- 以上より、TCB を毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものと考えられる。
- そのため、「1,2,4-トリクロロベンゼン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」は作成しなかった。

6. 文献

入手可能であった文献 1、2、10、11、13、15、16、18 について、当該文献を本報告書に添付した(ただし文献 15 については一部抜粋。また、文献 14 は資料 14 として別途添付)。

1. Brown VKH, Muir C, Thorpe E (1969). The acute toxicity and skin irritant properties of 1,2,4-Trichlorobenzene. Ann. Occup. Hyg., 12, 209-212.
2. Yamamoto H, Taniguchi Y, Imai S, Ohno Y, Tsubura Y (1978). Acute toxicity and local irritation tests of Trichlorobenzene (TCB) on DDY mice. J. Nara Med. Ass. (Nara Igaku Zasshi), 29, 569-573.
3. ITII. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual. Tokyo, Japan: The International Technical Information Institute, 1988., p. 535
4. Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994., p. 1469
5. Korte, F., Greim, H. (1981): Forschungsbericht Nr. 107 04 006/01.
6. Bayer AG (no year): Research project, unpublished data.
7. Umweltbundesamt (1982): Data sheet for the OECD, minimum pre-marketing set of data.
8. Bayer SG (1982): Unpublished repoert data 26.01.1982.
9. Dow chemical Co. (1958): NTIS/OTS 084003A Doc. ID 878211091
10. Du Pont de Nemours & Co. (1982): NTIS/OTS 8400 3A, Doc. ID 878220475. (OTS0215045).
11. Côté M, Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Valli VE (1988). Trichlorobenzenes: Results of a thirteen week feeding study in the rat. Drug Chem. Toxicol., 11, 11-28.
12. Dow Chemical Co. (1982) 1,2,4-trichlorobenzene (99% pure). Acute percutaneous absorption potential in rabbits. December 20, 1982. NTIS/OTS 84003A Doc. ID 878211092.
13. Kociba RJ, Leong BKJ, Hefner RE Jr (1981). Subchronic toxicity study of 1,2,4-trichlorobenzene in the rat, rabbit and beagle dog. Drug and Chem. Toxicol., 4, 229-249.
14. DFG, Occupatinal Toxicants, Vol. 3, pp.331-363. 1992.（資料 14）

15. US EPA, Health assessment document for chlorinated benzenes, NTIS PB85－150332、USEPA, Washington, DC, 1985.
16. Powers, MA., Coate, WB., Lewis TR., (1975) Archives of Environmental Health, 30, 165-167.
17. USEPA, Ambient water quality criteria doc: Chlorinated benzenes, p. C-39, 1980, EPA 440/5-80-028.
18. Rao KS, Johnson KA, Henck JW (1982). Subchronic dermal toxicity study of trichlorobenzene in the rabbit. Drug Chem. Toxicol., 5, 249-263.

7. 別添（略）

- 資料 1～17
- 文献 1、2、10、11、13、15、16、18