

平成 28 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名 : ベンゾトリクロリド

CAS No. : 98-07-7

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 29 年 3 月

要 約

ベンゾトリクロリドの急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 値) は、ラット経口で 702 mg/kg (GHS 区分 4)、ウサギ経皮で 4000 mg/kg (GHS 区分 5)、ラット吸入で 64 ppm/4H [0.53 mg/L/4H より換算] (GHS 区分 1、蒸気) であった。ベンゾトリクロリドの急性毒性値は、吸入曝露において毒物に相当する。また、ベンゾトリクロリドは皮膚に対する腐食性を認めなかったが、眼に対しては不可逆的損傷 (GHS 区分 1、劇物相当) を認めた。以上より、ベンゾトリクロリドは毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類 (国連危険物輸送および EU GHS) とほぼ合致している。

1. 目的

本報告書の目的は、ベンゾトリクロリドについて、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 LD₅₀ 値や LC₅₀ 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

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No. を用いて物質を特定した。また、得られた LD₅₀/LC₅₀ 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情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- 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>]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : 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

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- 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、急性毒性情報を収載 [<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>]。
- GESTIS : ドイツ IFA (労働災害保険協会の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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>] あるいは [<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp>]
- 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。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [<http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp>]
- 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>]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [<http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp>]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH, 7th edition, 2010 版) : 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
- 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/toxprofiles/index.asp>]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [<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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation>]
- Screening Information Data Set (SIDS) : OECD の化学物質初期評価報告書 [<http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx>、<http://www.inchem.org/pages/sids.html> あるいは、<http://www.inchem.org/>]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK) : 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書籍 [<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>]

- REACH Document (REACH) : 各企業により作成された REACH (欧州の化学物質規制制度) 用登録提出文書 [<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals> あるいは <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した :

- 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>]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012) : 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を記載した成書
- 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, 12th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

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 : Google 社によるネット情報検索サイト [<http://www.google.co.jp/>]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG, 18th ed, 2013) : 国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL) : ECHA の化学物質分類・表示情報 (Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類) 提供システム [<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、ベンゾトリクロリドの国際的評価文書等として ACGIH、SIDS、MAK および REACH が

認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ EURAR	: なし
・ CRC	: なし	・ SIDS (資料 8)	: あり
・ Merck (資料 2)	: あり	・ MAK (資料 9)	: あり
・ ChemID (資料 3)	: あり	・ REACH (資料 10)	: あり
・ GESTIS (資料 4)	: あり	・ TDG (資料 11)	: あり
・ RTECS (資料 5)	: あり	・ EUCL (資料 12)	: あり
・ HSDB (資料 6)	: あり	・ 化学商品 (資料 13)	: あり
・ ACGIH (資料 7)	: あり	・	
・ ATSDR	: なし	・	
・ CICAD	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：ベンゾトリクロリド、三塩化メチルベンゼン、 α,α,α -トリクロロトルエン、ベンジリデントリクロリド

英名：Benzotrichloride, Trichloromethylbenzene, α,α,α -Trichlorotoluene, Benzylidene trichloride

3.1.2. 物質登録番号

CAS : 98-07-7

UN TDG : 2226

EC (Index) : 202-634-5 (602-038-00-9)

3.1.3. 物性

分子式： $C_7H_5Cl_3$ / $C_6H_5CCl_3$

分子量：195.5

構造式：図 1

外観：刺激臭のある無色～黄色の液体

密度：1.4 g/mL (20°C)

沸点：221°C

融点：-5°C

引火点：108°C (c.c.)

蒸気圧：0.2 hPa (20°C)

相対蒸気密度 (空気=1) : 6.8

水への溶解性：53 mg/L (5°C)；加水分解

オクタノール/水分配係数 (Log P)：2.92 (推定値)

その他への溶解性：アルコール、エーテルに混和

安定性・反応性：水と反応し、塩酸と安息香酸を生成；強酸化剤、アミン、軽金属と激しく反応

換算係数：1 ppm = 8.11 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.12 ppm (1 気圧 20°C)

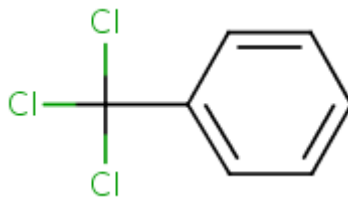


図 1

3.1.4. 用途

塩化ベンゾイル、フッ化ベンゾイルなどの汎用される工業用中間体の製造における中間体として用いられる。また、これらの中間体は、医薬品、農薬、染料ならびに紫外線吸収剤の合成に使用される。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID (資料 3)、GESTIS (資料 4)、RTECS (資料 5)、HSDB (資料 6)、ACGIH (資料 7)、MAK (資料 8) および REACH (資料 9) に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID (資料 3)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	6000 mg/kg	1
マウス	経口	702 mg/kg	2
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	2
ラット	吸入	19 ppm/2H ⇒ 13.4 ppm/4H #1	1
マウス	吸入	8 ppm/2H ⇒ 5.7 ppm/4H #2	2

#1：ベンゾトリクロリドの蒸気圧が 0.2 hPa (20°C)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6 \times 0.02 \text{ kPa} / 101 \text{ kPa} = 198 \text{ ppm}$ (1.6 mg/L)と計算され、試験濃度の 19 ppm は気相に近い蒸気曝露と推察される。また、蒸気 (気相) の場合の 2 時間曝露 LC₅₀ 値 19 ppm/2H は、4 時間曝露では $19 \times \sqrt{2/\sqrt{4}} = 13.4 \text{ ppm}$ と換算される。

#2：蒸気 (気相) の場合の 2 時間曝露 LC₅₀ 値 8 ppm/2H は、4 時間曝露では $8 \times \sqrt{2/\sqrt{4}} = 5.7 \text{ ppm}$ と換算される。

3.2.2. GESTIS (資料 4)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	1590 mg/kg	3
ラット/マウス	経皮	702~6000 mg/kg	4
ラット	経皮	>5000 mg/kg	3
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	4
ラット	吸入	0.53 mg/L/4H ⇒ 64 ppm/4H #1	3
ラット	吸入	150 mg/m ³ /2H ⇒ 19 ppm/2H ⇒ 13.4 ppm/4H #2	4
マウス	吸入	60 mg/m ³ /2H ⇒ 8 ppm/2H ⇒ 5.7 ppm/4H #2	4

#1 : 蒸気 (気相) 曝露。

#2 : 3.2.1 項参照。

3.2.3. RTECS (資料 5)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	1300 mg/kg	5
マウス	経口	702 mg/kg	2
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	2
ラット	吸入	19 ppm/2H ⇒ 13.4 ppm/4H #1	2
ラット	吸入	150 mg/m ³ /2H ⇒ 19 ppm/2H ⇒ 13.4 ppm/4H #1	5
マウス	吸入	8 ppm/2H ⇒ 5.7 ppm/4H #1	1
ラット	吸入	60 mg/m ³ /2H ⇒ 8 ppm/2H ⇒ 5.7 ppm/4H #1	5

#1 : 3.2.1 項および 3.2.2 項参照。

3.2.4. HSDB (資料 6)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	6000 mg/kg	6

3.2.5. ACGIH (資料 7)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	6000 mg/kg	6
ラット	経口	736 mg/kg	2
マウス	経口	807 mg/kg #1	2
ラット	吸入	19 ppm (150 mg/m ³)/2H ⇒ 13.4 ppm/4H #2	7
マウス	吸入	8 ppm (60 mg/m ³)/2H ⇒ 5.7 ppm/4H #2	7

#1 : 1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 320.2、508.4、807.1、1281、2034、3229 あるいは 5126 mg/kg

の用量で単回経口投与した。死亡は、807.1 mg/kgの雄2例および雌3例、ならびに、より高用量群の全例にみられた。LD₅₀値は、雄で845 mg/kg、雌で770 mg/kg、雌雄で807 mg/kgと算出された。

#2 : 3.2.1 項および 3.2.2 項参照。

3.2.6. SIDS (資料 8)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	雄 2188 mg/kg ; 雌 1590 mg/kg #1	8
ラット	経口	雄 1249 mg/kg #2	9
ラット	経口	雄 770 mg/kg ; 雌 702 mg/kg #3	2
ラット	経皮	>5000 mg/kg #4	8
ラット	吸入	雄 : >600 mg/m ³ /4H ⇒ 0.6 mg/L/4H = 72 ppm/4H #5 雌 : 530 mg/m ³ /4H ⇒ 0.53 mg/L/4H = 63.6 ppm/4H #5	8
ラット	吸入	8390 mg/m ³ /1H ⇒ 2.1 mg/L/4H #6	2
ラット	吸入	LC ₈₀ : 125 ppm (1014 mg/m ³)/4H #7	6

#1 : 1 群雌雄各 15 例を用い、水溶性媒体で調製した本物質を強制経口投与し、14 日間観察した。

#2 : 無希釈の本物質を投与後、14 日間観察した。

#3 : 1 群雌雄各 5 例を用い、コーン油を媒体として 320.2、508.4、807.1、1281、2034 あるいは 3229 mg/kg の用量を投与し、14 日間観察した。死亡は、雄でそれぞれ 0、0、3、5、5、5 例、雌でそれぞれ 0、1、3、5、5、5 例であった。LD₅₀ 値は、雄で 770 mg/kg、雌で 702 mg/kg と算出された。

#4 : 1 群雄 5 例、雌 5 例または 10 例を用い、2500 (雌 5 例) あるいは 5000 mg/kg (雄 5 例、雌 10 例) の用量で 24 時間閉塞適用した。5000 mg/kg 群の雌 1 例の死亡を除き、死亡例は認められなかった。

#5 : 1 群雌雄各 6 例を用い、雄は 258、550、600 mg/m³、雌は 300、530、654 mg/m³ の濃度で 4 時間吸入曝露した。死亡例は、それぞれの濃度で、雄 1、2、2 例、雌 2、3、4 例であった。ベンゾトリクロリドの飽和蒸気濃度は 1.6 mg/L (198 ppm) と計算されることから、試験濃度の 600 mg/m³ (= 0.6 mg/L) は蒸気曝露と推察される。

#6 : 1 群雌雄各 5 例を用い、2000、4010、4820、6010、10860、20300 mg/m³ の濃度で 1 時間吸入曝露した。死亡例は、それぞれ 0、0、5、5、4、9 例であった。8390 mg/m³/1H (8.39 mg/L/1H) はミスト曝露と推察され、その 4 時間曝露 LC₅₀ 値は、8.39 x 1/4 = 2.1 mg/L/4H と換算される。

#7 : 125 ppm での 4 時間曝露で 5/6 例 (83.3%) が死亡した。ベンゾトリクロリドの飽和蒸気濃度は 1.6 mg/L (198 ppm) と計算されることから、125 ppm は飽和状態に近い蒸気曝露と推察される。

3.2.7. MAK (資料 9)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	736 mg/kg	2
マウス	経口	807 mg/kg	2
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	2
ラット	吸入	150 mg/m ³ /2H (=19 ppm/2H) ⇒ 13.4 ppm/4H #1	10
ラット	吸入	8390 mg/m ³ /1H ⇒ 2.1 mg/L/4H #6	2
マウス	吸入	60 mg/m ³ /2H (=8 ppm/2H) ⇒ 5.7 ppm/4H #1	10

#1 : 3.2.1 および 3.2.2 項参照。

3.2.8. REACH (資料 10)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	雄 2188 mg/kg ; 雌 1590 mg/kg #1	8
ラット	経口	6000 mg/kg #2	6
ラット	経皮	>5000 mg/kg #3	8
ウサギ	経皮	4000 mg/kg #4	2
ラット	吸入	雄>600 mg/m ³ /4H (60 ppm/2H) ⇒ >43 ppm/4H 雌 ca. 500 mg/m ³ /4H = 60 ppm/4H	8
ラット	吸入	<125 ppm (ca. 1 mg/L)/4H #5	6

#1 : 1 群雌雄各 15 例を用い、Cremophor EL 含有蒸留水を媒体として、50, 500, 1500, 2000, 2500, 3500 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法でなされた。それぞれの用量での死亡例は、雄で 0, 0, 1, 3, 12, 15 例、雌で 0, 0, 1, 5, 13, 14, 15 例であった。死亡は投与 7 時間後から 4 日後までにみられた。

#2 : 投与 14 日後に評価。

#3 : 雌雄の動物を用いた。動物種の記載がなかったが、GESTIS および SIDS の情報に基づき、ラットと推察した。

#4 : 1 群雌雄各 2 例を用い、1000, 2000, 4000 および 8000 mg/kg の用量で、24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。死亡例は、4000 mg/kg で雌雄各 1 例、8000 mg/kg で雌雄各 2 例全例であった。

#5 : 1 群 6 例を用い、蒸気を 4 時間吸入させた後、14 日間観察した。125 ppm/4H での死亡率は 83.3% であった。

3.2.9. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 98-07-7 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS (資料 4)

無希釈のベンゾトリクロリドによる古い皮膚刺激性試験では、スコア 5/10 の刺激性（強い紅斑および浮腫）を示した。より新しい試験では、軽微な刺激性を示しただけであったが、7 日以内に回復しなかった（文献 4）。また、ウサギの眼による刺激性試験では、スコア 10/10 の強い刺激性/腐食性を示した（文献 11）。一方、FDA ガイドラインに従ったウサギ眼試験では、ベンゾトリクロリドは軽微な刺激性を示しただけであった（文献 4）。しかしながら、加水分解により塩化ベンゾイルと塩化水素が生ずることから、この結果には疑問があるとしている（文献 12）。

3.3.2. HSDB (資料 6)

ヒトで、粘膜および皮膚に対して腐食性を示す（文献 13）。

3.3.3 ACGIH (資料 7)

ベンゾトリクロリドは、眼、皮膚、気道に対して刺激性である。

3.3.4 SIDS (資料 8)

ベンゾトリクロリドは、閉塞適用ではウサギ皮膚に刺激性を示し、また、眼に対しては、重篤な刺激性を生ずる可能性がある。

● 皮膚

6 例のウサギを用い、0.5 mL を 24 時間閉塞適用した皮膚刺激性試験を実施した。適用後 1、3、7 日に動物を観察し、ドレイズ法に従い紅斑および浮腫を評価した。皮膚の紅斑および浮腫がすべての動物に認められた。紅斑（グレード 1~2）および浮腫（グレード 1）は、試験終了時の 7 日後においてもそれぞれ 6/6 例および 5/6 例に認められた（文献 2）。雌雄各 3 例のウサギを用いた別の試験では、刺激性は認められなかった。すなわち、0.5 mL（約 0.69 g）を 4 時間閉塞適用し、適用終了直後、その 24、48、72 時間後に評価したが、皮膚刺激性はみられず、紅斑と浮腫の合計刺激性スコアは「0」であった（文献 2）。

● 眼

雌雄各 3 例のウサギを用い、0.1 mL を結膜嚢に適用し（非洗浄）、角膜、虹彩および結膜への影響を 14 日間観察した。48 および 72 時間後にスコア 1 までの角膜混濁がみられたが、7 日後には消失した。スコア 1 までの虹彩への影響が 48、72 時間および 7 日後にみられたが、14 日後には消失していた。結膜への影響は、発赤および結膜浮腫が 1 時間後から 7 日後にわたりスコア 3 まででみられたが、14 日後には消失した（文献 2）。また、6 例のウサギを用いた別の試験では、0.1 mL のベンゾトリクロリドを適用し、7 日間観察した。明瞭ではない角膜混濁が限定的部位（底部内側角膜領域）に見られたが、7 日後には消失していた。結膜への影響は、7 日間では完全には回復せず、6 例中 5 例にグレード 1 の発赤や結膜浮腫が持続した（文献 8）。文献では、ウサギにおいて重篤な眼の刺激性が報告されており、用いたスコア法で最高の損傷性を示した（文献 6）。

3.3.5 MAK (資料 9)

ベンゾトリクロリドは、皮膚および粘膜に強い刺激性を示す。

3.3.6 REACH (資料 10)

● 皮膚

6例の雌雄ウサギを用い、擦過皮膚および無傷皮膚に無希釈の本物質0.5 mLを24時間閉塞適用し、紅斑（最大スコア4）および浮腫（最大スコア4）について、24、72時間後および7日後に観察した。試験は、ETAD法（Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41）に従って実施した。24および72時間後の合計スコアは平均で2.8（最大スコア8）を示し、7日間では回復しなかった。すなわち、紅斑と浮腫は、すべての動物（擦過/無傷皮膚とも）に認められ、紅斑（グレード1～2）および浮腫（グレード1）は、試験終了時の7日後においても、それぞれ6/6例および5/6例に認められた。擦過皮膚と無傷皮膚では、同様の反応であった。Code of Federal Regulationsの基準に従い、ベンゾトリクロリドは、軽微な刺激性と考えられた（文献2）。また、ウサギを用いた別の試験では、強い紅斑、浮腫および軽微な壊死がみられ、皮膚刺激性スコアは5（最大スコア10）であった（文献6）。

● 眼

6例の雌雄ウサギを用い、無希釈の本物質0.1 mLを眼に適用し（非洗浄）、7日後まで観察した（1、24、48、72時間および7日に実施）。試験は、ETAD法（Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.42）に従って実施した。本法は、OECD TG405と類似の方法である。6例中2例の動物に角膜への影響がみられたが、明瞭ではなく部位は限定的で、7日後には消失した。虹彩に影響は認められなかった。結膜への影響は、7日間では完全には回復せず、6例中5例にグレード1の発赤や結膜浮腫が持続した。Code of Federal Regulationsの基準に従い、ベンゾトリクロリドは、軽微な刺激性と考えられた（文献2）。また、ウサギを用いた別の試験では、眼の傷害スコア10を示した（文献6）。

3.3.7 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 98-07-7 & irritation]によるPubMed検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

● 国連危険物輸送分類（資料 11）

2226 (BENZOTRICHLORIDE)、Class 8 (腐食性)、Packing group (容器等級) II

● EU GHS 分類（資料 12）

Acute Tox. 3*/4*（吸入/経口、*は最低区分）、Skin Irrit. 2、Eye dam. 1

4. 代謝および毒性機序

ベンゾトリクロリドは、水分と接触すると加水分解して塩酸と安息香酸を生成する。胃腸管から速やかに吸収され、全身に分布し、主に馬尿酸に代謝され、尿中排泄される（文献 2、資料 8）。ベンゾトリクロリドは、塩化ベンゾイルを経て安息香酸に速やかに加水分解される。水中（pH7、25℃）での半減期は、19 秒である。ラットに 40 mg/kg の放射標識ベンゾトリクロリドを経口投与したところ、胃腸管吸収の半減期は 3 時間、排出半減期は血中で 22 時間、組織で 14 時間であった。最高濃度は脂肪組織、次いで肝臓および腎臓で認められた。48 時間後には、放射活性の 90%以上が尿中で認められ、その 91%は馬尿酸であった。未変化のベンゾトリクロリドは尿中では認められなかった。これは、ベンゾトリクロリドの加水分解後、安息香酸はグリシンと抱合し、尿中代謝物の馬尿酸を生成することを示している（資料 7、資料 9）。

5. 毒物劇物判定基準

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(ダスト、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

6. 有害性評価

以下に、得られたベンゾトリクロリドの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	702 mg/kg #1 [770 mg/kg]	SIDS(8)	2	区分 4
ラット	経口	736 mg/kg #2	ACGIH(7), MAK(9)	2	区分 4

ラット	経口	1249 mg/kg #3	SIDS(8)	9	区分 4
ラット	経口	1300 mg/kg	RTECS(5)	5	区分 4
ラット	経口	1590 mg/kg #4 [2188 mg/kg]	GESTIS(4), SIDS(8), REACH(10)	3, 8	区分 4
ラット	経口	6000 mg/kg	ChemID(3), HSDB(6), ACGIH(7), REACH(10)	1, 6	区分外
マウス#5	経口	702 mg/kg	ChemID(3), RTECS(5)	2	区分 4
マウス	経口	807 mg/kg	ACGIH(7), MAK(9)	2	区分 4
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	ChemID(3), GESTIS(4), RTECS(5), MAK(9), HSDB(6), REACH(10)	2, 4	区分 5
ラット	経皮	>5000 mg/kg	GESTIS(4), SIDS(8), REACH(10)	3, 8	区分外
ラット	吸入 (蒸気)	19 ppm/2H [13.4 ppm/4H]	ChemID(3), GESTIS(4), RTECS(5), ACGIH(7), MAK(9)	1, 2, 4, 5, 7, 10	区分 1
ラット	吸入 (蒸気)	0.53 mg/L/4H [64 ppm/4H]	GESTIS(4), SIDS(8), REACH(10)	3, 8	区分 1 #6
ラット	吸入 (蒸気)	<125 ppm/4H #7	SIDS(8), REACH(10)	6	区分 1/2
ラット	吸入 (ミスト)	8.4 mg/L/1H [2.1 mg/L/4H]	SIDS(8), MAK(9)	2	区分 4
マウス	吸入 (蒸気)	8 ppm/2H [5.7 ppm/4H]	ChemID(3), GESTIS(4), RTECS(5), ACGIH(7), MAK(9)	1, 2, 4, 5, 7, 10	区分 1

#1：媒体はコーン油。

#2：上記データ（雌 702 mg/kg、雄 770 mg/kg）の平均をとったものと思われる。

#3：無希釈。

#4：水溶性媒体。

#5：マウスの知見とされているが、本表上部にあるラットの知見と推察される。

#6：mg/L 換算では GHS 区分 2 (0.5~2.0 mg/L/4H) に該当するが、ppmV 換算では GHS 区分 1 (0~100 ppm) に該当する。

#7：死亡率は 83.3%。

6.1. 経口投与

ベンゾトリクロリドの急性経口 LD₅₀ 値はラット 5 件とマウス 1 件の計 6 件が認められ、

ラットによる 1 件の 6000 mg/kg (GHS 区分外) を除き、すべて (700~2000 mg/kg) が GHS 区分 4 (300~2000 mg/kg) の範囲にあった。ある程度試験の内容が判明しており、加水分解の影響を避けるために媒体にコーン油を用い、かつ最も低い LD₅₀ 値の 702 mg/kg を示したラット (雌) の知見を代表値とするのは妥当と考えられる。

以上より、ベンゾトリクロリドのラット経口投与による LD₅₀ 値は 702 mg/kg (GHS 区分 4) であり、毒物あるいは劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

ベンゾトリクロリドの急性経皮 LD₅₀ 値はラットおよびウサギの各 1 件が認められた。いずれも、2000 mg/kg 超 (GHS 区分 5) であったが、より低い値を示したウサギによる 4000 mg/kg (GHS 区分 5) を代表値とするのは妥当と考えられる。

以上より、ベンゾトリクロリドのウサギ経皮投与による LD₅₀ 値は 4000 mg/kg (GHS 区分 5) であり、毒物あるいは劇物に該当しない。

6.3. 吸入投与

ベンゾトリクロリドの急性吸入毒性試験による LC₅₀ 値は、ラットによる 4 件 (ただし、うち 1 件は数値未確定) およびマウスによる 1 件が認められた。LC₅₀ 値 8.4 mg/L/1H (2.1 mg/L/4H、GHS 区分 4) を得たラットの試験は、その濃度からミスト曝露と推察された。この試験を除く残り 4 件のラットあるいはマウスによる試験の LC₅₀ 値は 5.7~<125 ppm/4H でいずれもほぼ GHS 区分 1 (100 ppm/4H 以下) に相当した。これらはいずれも蒸気 (気相) 曝露と推察された。4 時間曝露で、かつ、ある程度試験の内容が判明しているラットの LC₅₀ 値 0.53 mg/L/4H (64 ppm/4H) を代表値とするのは妥当と考えられる。

以上より、ベンゾトリクロリドの吸入投与による LC₅₀ 値は、ラットで 0.53 mg/L/4H [64 ppm/4H] (蒸気、GHS 区分 1) であり、毒物に該当する。

6.4. 皮膚・眼刺激性

ベンゾトリクロリドは、ウサギ皮膚への 24 時間閉塞適用では刺激性を示したが、4 時間閉塞適用では、刺激性は認められなかった。眼に対しては、角膜混濁や結膜浮腫/発赤を認めたものの、7 日後には回復性を示した。一方、眼に対する古い試験では、重篤な眼の損傷性が報告されている。

これらの知見は、ベンゾトリクロリドが皮膚に対し刺激性ではあるが GHS 区分 1 で規定される腐食性ではないこと、また、眼に対しては相反する知見はあるものの、重篤な損傷性 (不可逆的影響) をきたす可能性があることを示している。したがって、眼刺激性の観点から、ベンゾトリクロリドは劇物には該当する。

6.5. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、ベンゾトリクロリドの急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 値) は経口で 702 mg/kg (GHS 区分 4)、経皮で 4000 mg/kg (GHS 区分 5)、吸入で 0.53 mg/L/4H (64 ppm/4H、GHS 区分 1) と判断された。ベンゾトリクロリドは、国連危険物輸送分類では Class 8 (腐食性)、容器等級 II とされている。腐食性による容器等級 II の判定基準は「3～60 分の皮膚への曝露で、14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」である。また、EU GHS 分類では、急性毒性区分 3/4 (吸入/経口、いずれも最低区分として) および眼刺激性区分 1、皮膚刺激性区分 2 に分類されている。ベンゾトリクロリドにおいて動物で認められた知見は、国連危険物輸送分類とはほぼ合致した (現行の基準では、皮膚に対する腐食性は確認されなかったが、眼に対する腐食性が示唆された)。また、EU GHS 分類と比べると吸入毒性がより強い区分に該当し (ただし、EU 分類は最低区分として)、眼刺激性は同じ分類結果 (重篤な損傷) を示した。以上より、今回の評価における吸入毒性に基づくベンゾトリクロリドの毒物指定は、国連危険物輸送分類、EU GHS 分類よりも厳しい判断と言えるが、GESTIS (資料 4) による GHS 分類の急性毒性区分 4/2 (経口/吸入)、眼刺激性区分 1 と整合しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- ベンゾトリクロリドの急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 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 : 702 mg/kg (GHS 区分 4)、ウサギ経皮 : 4000 mg/kg (GHS 区分 5)、ラット吸入 : 64 ppm/4H [0.53 mg/L/4H より換算] (GHS 区分 1、蒸気)。
- ベンゾトリクロリドの急性毒性値は、吸入曝露において毒物に相当する。
- ベンゾトリクロリドは皮膚に対する腐食性は認められなかったが、眼に対しては GHS 区分 1 に該当する不可逆的損傷が示唆され、劇物に相当する。
- 以上より、ベンゾトリクロリドは毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「ベンゾトリクロリド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)」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

文献 1、2 および 6 を報告書に添付した。

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 29, Pg. 73, 1982.
2. Office of Toxic Substances Report (US EPA), TSCA FYIOTS-1180-0107 IN.
3. Manufacturer's specification by LANXESS Deutschland GmbH.
4. BG Chemie: Toxikologische Bewertungen - Ausgabe 5/90.

5. 'Vrednie chemicheskije veshstva, galogen I kislorod sodergashie organicheskie soedinenia'. (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances), Bandman A.L. et al., *Chimia*, 1994.
6. Smyth, Jr., H.F.; Carpenter, C.P.; Weil, C.S.: Range-Finding Toxicity Data: List IV. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4:119–122 (1951).
7. Toxicological Evaluations: Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, FRG (1992).
8. Bayer AG (1978). Benzotrichlorid akute toxikologische Untersuchungen. Study report No. 7839 dated September 29, 1978.
9. Bayer AG (1978). Akute orale Toxizitaet. Short report dated March 21, 1978.
10. Mikhailjlova, T. V.: *Fed. Proc. (Trans. Suppl.)* 24. 2, T877 (1965).
11. Projektgebundene Literaturliste Nr. 1 (Project related bibliographical reference No 1).
12. Angabe des Bearbeiters (Indication of the editor).
13. ITII. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual. Tokyo, Japan: The International Technical Information Institute, 1988, p. 67.

9. 別添 (略)

- 参考資料 1
- 資料 1～13
- 文献 1、2、6

以上