

CERI 有害性評価書

ベンジルクロリド
(別名 塩化ベンジル)

Benzyl chloride

CAS 登録番号 : 100-44-7

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構 (CERI) の責任において、原版である化学物質有害性評価書 (http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka_risk) を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進まれることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

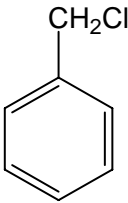
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 発生源情報.....	2
5. 環境中運命.....	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	5
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	6
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 藻類に対する毒性.....	6
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命.....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性.....	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	14
7.3.3 感作性.....	14
7.3.4 反復投与毒性.....	15
7.3.5 生殖・発生毒性.....	16
7.3.6 遺伝毒性.....	17
7.3.7 発がん性.....	19
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	21
文 献.....	23

1. 化学物質の同定情報

物質名	ベンジルクロリド 塩化ベンジル クロロメチルベンゼン α -クロロトルエン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-297
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-102
CAS登録番号	100-44-7
構造式	
分子式	C_7H_7Cl
分子量	126.59

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第二石油類
労働安全衛生法	名称等を通知すべき危険物及び有害物、変異原性が認められた既存化学物質
海洋汚染防止法	有害液体物質 Y 類
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物
港則法	毒物類

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	IPCS, 2002
融点	-48~-43°C	Merck, 2001
沸点	179°C	Merck, 2001
引火点	67°C (密閉式)	IPCS, 2002; NFPA, 2002
発火点	585°C	IPCS, 2002; NFPA, 2002
爆発限界	1.1~14.0 vol% (空气中)	IPCS, 2002
	1.1~7.1 vol% (空气中)	NFPA, 2002
比重	1.100 (20°C/20°C)	Merck, 2001
蒸気密度	4.36 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	100 Pa (22°C)	Verschueren, 2001
	230 Pa (108°C)	

項 目	特 性 値	出 典
分 配 係 数	log Kow = 2.30 (測定値) 2.79 (推定値)	SRC:KowWin, 2005
解 離 定 数	解離基なし	
土 壤 吸 着 係 数	Koc = 520 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2005
溶 解 性	水 : 493 mg/L (20°C) 参考 : ベンジルアルコール 水 : 約 40 g/L	Gangolli, 1999 Merck, 2001
	有機溶媒 : アルコール、エーテル、 クロロホルム : 混和	Merck, 2001
ヘ ン リ ー 定 数	41.7 Pa·m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2005
換 算 係 数 (気相、20°C)	1 ppm = 5.27 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.190 ppm	計算値
そ の 他	加水分解されやすく、ベンジルアルコールを生じる。 刺激臭がある。 水の存在下では、ニッケルや鉛を除く鉄などの多くの金属を強く腐食する。	化学物質評価研究機構, 2005

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ベンジルクロリドの2001年度の製造・輸入量は1,000～10,000トンの範囲となっている(経済産業省, 2003)。

4.2 用途情報

ベンジルクロリドは、主に合成原料(染料(キノリンレッド、アリザリンエローA)、合成樹脂、香料)として使用されている(製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成15年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a)(以下、2003年度PRTRデータ)によると、ベンジルクロリドは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ319 kg、公共用水域へ42 kg 排出され、廃棄物として9トン、下水道に1トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から1 kg未滿の排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量(表4-1)

届出対象業種からのベンジルクロリドの排出量は全体的に少なく、ほぼ化学工業からの排出で占められている。全体的に環境への排出量より、廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-1 ベンジルクロリドの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2003年度実績) (トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	0.319	0.042	0	9	1	—	0.361	100
高等教育機関	0	0	0	0	0	<0.001	<0.001	0
プラスチック 製品製造業	<0.001	0	0	0.051	0	—	<0.001	0
自然科学研究所	0	0	0	0	0	<0.001	<0.001	0
合計 ¹⁾	0.319	0.042	0	9	1	<0.001	0.362	100

(経済産業省, 環境省, 2005a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.001 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.001」と表記した。

—: 届出なし又は推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

2003 年度 PRTR データで推計対象としている以外のベンジルクロリドの排出源の情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定 (表 4-2)

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-2 ベンジルクロリドの環境媒体別排出量 (2003年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	0.319	0.042	0
対象業種届出外 ¹⁾	<0.001	<0.001	0
合計	0.319	0.042	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

0.001 トン未満の排出量はすべて「<0.001」と表記した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 42 kg のうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 10 kg であった (経済産業省, 2005)。届出以外の公共用水域への排出についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 10 kg となる。

4.5 排出シナリオ

2003年度のPRTRデータから判断すると、ベンジルクロリドの環境への排出量は年間合計362kgであり、環境中への排出量は非常に少ないと考えられる。

5. 環境中運命

ベンジルクロリドは、常温では液体であり、22°Cでの蒸気圧が100 Paであるので(3章参照)、大気中には蒸気やミストとして排出されると推定される。

25°Cにおける加水分解半減期は0.58日であるので(5.2.1参照)、雨滴と接触すると加水分解して、一部分はベンジルアルコールに変化し、雨滴と共に降下すると推定される。

ベンジルアルコールの環境中運命についても参考までに記述する。

5.1 大気中での安定性 (表 5-1、表 5-2)

表 5-1 ベンジルクロリドの対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	2.90×10 ⁻¹² (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	3~6 日
オゾン	4.00×10 ⁻²⁰ 未満 (25°C、測定値)	7×10 ¹¹	9 か月超
硝酸ラジカル	5.70×10 ⁻¹⁶ 未満 (25°C、測定値)	2.4×10 ⁸ ~2.4×10 ⁹ (10~100 ppt)	6 日超~2 か月超

出典：SRC:AopWin, 2005 (反応速度定数)

表 5-2 ベンジルアルコール^{注)}の対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	2.29×10 ⁻¹¹ (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	8~20 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC:AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

注) ベンジルクロリドの加水分解生成物 (3章参照)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ベンジルクロリドの水中における加水分解反応速度定数は、25°Cでは1.38×10⁻⁵ 秒⁻¹であり、加水分解半減期は0.58日に相当する (Robertson and Scott, 1961 ; US.NLM: HSDB, 2005)。水中での加水分解生成物は、ベンジルアルコールである (Tanabe and Sano, 1962)。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-3、表 5-4)

表 5-3 ベンジルクロリドの化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	70.9	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975年8月27日)

注) ベンジルクロリドは、加水分解を受けやすく試験中にベンジルアルコールとなった (5.2.1 参照)

表 5-4 ベンジルアルコール^{注)}の化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	94	良分解性

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1991) 通商産業公報 (1991年12月27日)

注) ベンジルクロリドの加水分解生成物 (3章参照)

その他、塩素系化合物で馴化した活性汚泥及び未馴化の活性汚泥を用いた好氣的条件下での2日間処理では、ベンジルクロリドは完全に脱塩素し (Jacobson and Alexander, 1981)、ベンジルアルコールとなり (Tanabe and Sano, 1962)、同時に生分解も起きていた (Koskikallio, 1967)。

b 嫌氣的生分解性 (表 5-5)

表 5-5 ベンジルアルコール^{注)}の嫌氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
都市下水由来の消化汚泥を用いた嫌氣的生分解性試験	不明	2週間	不明 (分解し無機化)	Horowitz et al., 1982
都市下水汚泥を用いた嫌氣的生分解性試験	50 ppm (初期濃度)	8週間以内	75以上 (二酸化炭素及びメタンに分解)	Shelton & Tiedje, 1981

注) ベンジルクロリドの加水分解生成物 (3章参照)

その他、ベンジルクロリドの生分解性に関する総説があり、未馴化の活性汚泥由来の微生物を用いた分解半減期は、好氣的な条件下では7~28日、嫌氣的な条件下では28~112日 (Howard et al., 1991) とされている。

5.3 環境水中での動態

ベンジルクロリドの蒸気圧は100 Pa (22°C)、水に対する溶解度は493 mg/L (20°C)であり、ヘンリー定数は41.7 Pa・m³/mol (25°C) であるので (3章参照)、水中から大気への揮散は無視できないと

推定される。しかし、ベンジルクロリドの加水分解生成物であるベンジルアルコールのヘンリー定数は $3.41 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、測定値) であり (SRC:HenryWin, 2005)、ベンジルクロリドが加水分解されるに従って、水中から大気への揮散性は大きく低下する。

ベンジルクロリドの土壌吸着係数 (Koc) の値は 520 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着されると推定される。しかし、加水分解生成物であるベンジルアルコールの Koc の値は 16 (SRC:PcKocWin, 2005) であり、ベンジルクロリドが加水分解されるに従って、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難くなると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にベンジルクロリドが排出された場合は、加水分解によりベンジルアルコールが生成し、生分解により除去されると推定される。加水分解の進行と共に、水中の懸濁物質及び底質汚泥への吸着性は低下し、揮散による大気中への移行はほとんどなくなると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ベンジルクロリドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、ベンジルクロリドの BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 2.30 から 12 と計算されており (SRC:BcfWin, 2005)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

なお、ベンジルアルコールの BCF は log Kow の値 1.10 から 0.3 と計算されており (SRC:BcfWin, 2005)、加水分解により水生生物への濃縮性はさらに低下すると推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

セテナストラムでは、バイオマスによって算出された 72 時間 EC₅₀ は 19 mg/L であり、72 時間 NOEC は 10 mg/L であった (Environment Agency of Japan, 1995)。この試験では界面活性作用のある助剤を用いている。

表 6-1 ベンジルクロリドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス バイオマス	19 10 (m)	Environment Agency of Japan, 1995

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) Tween 80+アセトン (1:1)もしくはジメチルスルホキシド+HCO-40 (9:1)

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対するベンジルクロリドの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコを用いた報告と海産種としてエビ類を用いた試験報告がある。オオミジンコに対する48時間EC₅₀(遊泳阻害)は3.2 mg/Lであったが、この試験では界面活性作用のある助剤を使用している(Environment Agency of Japan, 1995)。その他24時間LC₅₀が8.4 mg/Lという報告もあった(Bringmann and Kuhn, 1977b)。

海産種についてはクルマエビの試験報告があり、96時間LC₅₀は0.14 mg/Lであった(Curtis et al., 1979)。この試験では暴露中に濃度低下がみられ、暴露開始時と終了時におけるベンジルクロリドの平均測定濃度を用いて毒性値を算出した。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、21日間でのEC₅₀は0.41 mg/L、NOECは0.10 mg/Lであった(Environment Agency of Japan, 1995)。この試験では界面活性作用のある助剤を使用している。

表 6-2 ベンジルクロリドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24時間 以内	OECD 202 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	ND	ND	ND	48時間EC ₅₀ 遊泳阻害	3.2 (n)	Environment Agency of Japan, 1995
		止水	20-22	70	7.6- 7.7	24時間LC ₅₀	8.4 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
急性毒性 海水								
<i>Penaeus setiferus</i> (甲殻類、ホリト 系クルマエビ)	幼生	止水	22	塩分濃度: 25±1‰	8.3- 8.7	96時間LC ₅₀	0.14 (m)	Curtis et al., 1979
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24時間 以内	OECD 202 半止水 密閉 助剤 ²⁾	ND	48-111	7.6- 8.0	21日間EC ₅₀ 21日間NOEC 繁殖	0.41 0.10 (n)	Environment Agency of Japan, 1995

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) ジメチルスルホキシド (9-90 mg/L) + HCO-40 (1-10 mg/L) (9:1) 2) ジメチルスルホキシド (2.56 mg/L) + HCO-40 (0.64 mg/L) (4:1)

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚の48時間LC₅₀は3.0~16 mg/L、96時間LC₅₀は1.9~5 mg/Lの範囲にあった(Curtis et al., 1978; Environment Agency of Japan, 1995; Juhnke and Luedemann, 1978; Wellens, 1982)。うち最小の値

はヒメダカに対する 96 時間 LC₅₀ の 1.9 mg/L であった (Environment Agency of Japan, 1995) が、この試験では界面活性作用のある助剤を使用しているため、試験の信頼性は確保されない。よって、最小値はゼブラフィッシュに対する 96 時間 LC₅₀ で 4.0 mg/L であった (Wellens, 1982)。

表 6-3 ベンジルクロリドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	OECD ²⁾ , ISO TC/147/S C5/WG3 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	4.0 (n)	Wellens, 1982
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミノー)	3.2-4.2cm	止水	22	40-48	7.2- 7.9	48 時間 LC ₅₀	7.3 (n)	Curtis et al., 1978
	ND	止水	22± 1	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC ₅₀	5 (n)	Curtis et al., 1978
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ND	OECD 203 半止水 助剤 ¹⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	1.9 (n)	Environment Agency of Japan, 1995
<i>Leuciscus idus</i> (コールテソオルフェ、 コイ科)	ND	DIN ³⁾ 止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	16 (n)	Wellens, 1982
	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	3.0-4.5 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) ジメチルスルホキシド(8 mg/L) + HCO-40(2 mg/L) (4:1)、2) Draft 1980: Test Guideline for the assessment of acute toxicity to warmwaterfish、3) ドイツ規格協会

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ベンジルクロリドは、水中でベンジルアルコールに加水分解され、その半減期は水生生物への影響試験が実施される試験温度付近において 0.58 日 (25°C) と短い。よって、ベンジルクロリドの試験系においては、加水分解産物が共存している若しくは既に分解されてしまった状態である可能性がある。ベンジルクロリドと加水分解産物の毒性を比較すると、ベンジルクロリドの方が概して強い毒性を示している。このことから、報告されているベンジルクロリドの影響はそれ自身が生物に及ぼす影響であり、分解物共存による間接的影響は少ないと考えられ、実験で観察された影響は、実験期間の初期段階で発現したものであると推察される。

ベンジルクロリドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳障害、生長障害、繁殖などを指標とした試験報告がある。

藻類の生長障害試験では、試験の信頼性が確保された報告は得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、オオミジンコ、クルマエビを用いた試験報告があり、このうち信頼性が高い最小値はクルマエビを用いた 96 時間 LC₅₀ で 0.14 mg/L である。この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性については、試験の信頼性が

確保された報告はない。

魚類に対する急性毒性は、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ及びゴールドエンオルフェを用いた試験報告がある。それらの96時間LC₅₀は1.9～5 mg/Lの範囲にあり、信頼できる最小値はゼブラフィッシュに対する96時間LC₅₀で4.0 mg/Lであった。この値はGHS急性毒性有害性区分Ⅱに相当し、強い有害性を示す。調査した範囲内では、長期毒性及び海水魚を用いた試験報告は得られていない。

以上から、ベンジルクロリドの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対してGHS急性毒性有害性区分Ⅰに相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性について信頼できる試験報告は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるクルマエビに対する96時間LC₅₀の0.14 mg/Lである。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1)

ベンジルクロリドは経口投与された場合、前胃及び腺胃に高濃度に分布する他、消化管から速やかに吸収されて、肝臓、腎臓に比較的多く分布するが、筋肉、脂肪への分布は少ない。体内吸収されたベンジルクロリドは、グルタチオン抱合を受けた後ベンジルシステイン、ベンジルメルカプツール酸及びベンジルメルカプツール酸スルホキシドとして、あるいはクロロメチル基が酸化されてベンジルアルコール、ベンジルアルデヒド、安息香酸及び馬尿酸として尿中に排泄される。

表 7-1 ベンジルクロリドの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雄 10匹/群	単回経口投与 [¹⁴ C-環]-ベンジ ルクロリド	10、100 mg/kg	(分布) 投与24時間後の放射能の分布: 各組織中の放射能濃度は前胃が最も高く、血漿中濃度の21-28倍 次いで、腺胃 (3.3-5.1倍)、肝臓 (2.3-2.5倍)、腎臓 (2.0-2.6倍) で高濃度 肺、甲状腺、精巣、脳では、血漿中と同じか血漿中よりも低濃度 投与120時間後の放射能の分布: 血漿中放射能濃度は投与24時間後の22-27%に低下 ほとんどの組織で、放射能濃度は血漿中濃度とほぼ同濃度にまで低下 前胃においても、10 mg/kgでは血漿中とほぼ同濃度に低下したが、100 mg/kgでは血漿中の12倍の放射能が検出 (排泄) 投与後24時間の排泄量 (投与放射能比): 10 mg/kg; 尿に34%、糞に45%	Monsanto, 1987a

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																												
			100 mg/kg; 尿に62%、糞に0.32%																													
ラット F344/N 雌雄 4匹/群	単回経口投与 [¹⁴ C-メチレン]- ベンジルクロリ ド	25 mg/kg	<p>投与3、6、24時間後に各組織、各排泄物及び消化管内容物中の放射能濃度を測定</p> <p>(吸収) 血中放射能濃度: 3時間後で最も高く、その後緩やかに減少し、24時間後には3時間後の70%程度</p> <p>(分布) 3、6、24時間後のいずれにおいても前胃、腺胃、肝臓、腎臓の放射能濃度は血中よりも高濃度。特に前胃では、3時間後で血中の20-40倍、24時間後でも3-6倍 いずれの観察時点においても、肺、心臓の放射能濃度は血中と同じか低濃度。脂肪、筋肉の放射能濃度は血中の半分以下</p> <p>(排泄)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">排泄量 (投与放射能比、%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>3時間</th> <th>6時間</th> <th>24時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">雄</td> <td>尿</td> <td>15</td> <td>41</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>1.6</td> <td>3.0</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">雌</td> <td>尿</td> <td>23</td> <td>54</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>1.7</td> <td>5.7</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>			排泄量 (投与放射能比、%)					3時間	6時間	24時間	雄	尿	15	41	65	糞	1.6	3.0	14	雌	尿	23	54	74	糞	1.7	5.7	16	Bunner & Creasia, 1982
		排泄量 (投与放射能比、%)																														
		3時間	6時間	24時間																												
雄	尿	15	41	65																												
	糞	1.6	3.0	14																												
雌	尿	23	54	74																												
	糞	1.7	5.7	16																												
ラット SD 雄 6匹	単回経口投与 [¹⁴ C-メチレン]- ベンジルクロリ ド	50 mg/kg	<p>(吸収) 血漿中の放射能濃度は投与30分後に最高となり、その後、二相性の減少 (半減期1.3、58.3時間)</p> <p>(分布) 48時間後の放射能濃度 (血中濃度比): 胃 (8倍)、回腸及び十二指腸 (約3倍)、肝臓 (1.3倍)では血中濃度より高濃度 副腎、骨髄、脾臓は血中とほぼ同じ 肺、腎臓、心臓、脂肪、精巣、脾臓、脳は血中よりも低濃度</p> <p>(代謝、排泄) 72時間後までの放射能の排泄: 尿中に76.1%、呼気中 (主に二酸化炭素) 8.0%、糞中に0.9%</p> <p>0-72時間尿中代謝物 (投与放射能比、%): ベンジルメルカプツール酸; 60% ベンジルアルコール; 9.8% ベンズアルデヒド; 3.8%</p>	Saxena & Abdel-Rahman, 1989																												
ラット 雌 4匹	単回経口投与	200 mg/kg	<p>(代謝、排泄) 投与量の27%がベンジルメルカプツール酸として尿中に排泄 ベンジルメルカプツール酸の尿中排泄速度は投与2-6時間後で最大 (0.73 mg/kg/時間)</p>	Barnes et al., 1959																												
ラット 6匹	反復経口投与 7日間	44 mg/kg/日	<p>(代謝、排泄) 初回投与から最終投与24時間後までに、投与量の30%が馬尿酸として尿中に排泄</p>	Maitrya & Vyas, 1970																												

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献															
ラット Wistar 2匹 マーモセ ット 4匹	単回経口投与 [¹⁴ C-メチレン]- ベンジルクロリ ド	30 mg/kg	(代謝、排泄) 24時間後までの放射能の尿中排泄: ラット; 77% マーモセット; 56% 尿中代謝物 (0-24時間尿中放射能比、%): <table border="1"> <thead> <tr> <th>代謝物</th> <th>ラット</th> <th>マーモ セット</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベンジルメルカプツール 酸</td> <td>66.7</td> <td>60.9</td> </tr> <tr> <td>馬尿酸</td> <td>23.9</td> <td>7.3</td> </tr> <tr> <td>ベンジルメルカプツール 酸スルホキシド</td> <td>5.6</td> <td>12.1</td> </tr> <tr> <td>ベンジルシステイン</td> <td>1.2</td> <td>13.3</td> </tr> </tbody> </table> 投与24-48時間後の尿中、糞中への排泄はいずれの動物でも投与放射能の1%以下	代謝物	ラット	マーモ セット	ベンジルメルカプツール 酸	66.7	60.9	馬尿酸	23.9	7.3	ベンジルメルカプツール 酸スルホキシド	5.6	12.1	ベンジルシステイン	1.2	13.3	Hall & James, 1986
代謝物	ラット	マーモ セット																	
ベンジルメルカプツール 酸	66.7	60.9																	
馬尿酸	23.9	7.3																	
ベンジルメルカプツール 酸スルホキシド	5.6	12.1																	
ベンジルシステイン	1.2	13.3																	
ウサギ 8匹	単回経口投与	200 mg/kg	(代謝、排泄) 投与後24時間の尿中代謝物 (投与量比): ベンジルメルカプツール酸; 49% 馬尿酸; 20% 安息香酸; 17%	Bray et al., 1958															
マウス NMRI 雄 3匹	静脈内投与 ¹⁴ C-ベンジルク ロリド	57 μg	(分布) 投与1時間後: 放射能濃度は肝臓>脾臓>肺>血液=精巣>脳の順 投与6時間後: 精巣、脳の放射能はそれぞれ90分、165分の半減 期で消失し、1時間後に比べ20%未満、25%に低下。 肝臓、脾臓、肺、血液からの消失は遅く、1時間 後の70~80%の濃度の放射能が残存	Wallis, 1981															

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

ベンジルクロリドに吸入暴露されたヒトでの急性毒性症状として、気道粘膜及び眼に対する刺激性がみられている。ベンジルクロリドのヒトでの発がん性については、ベンジルクロリド単体への暴露に関する報告はないが、トルエン塩素化物誘導体の製造に従事する労働者 (ベンジルクロリド、ベンゾトリクロリド、ベンゾイルクロリドなどへの複合暴露の可能性あり) に、呼吸器系のがんによる死亡との関連が認められている。

表 7-2 ベンジルクロリドの疫学調査及び事例

対象集団性別・ 人数	暴露状況/暴 露量	結 果	文 献
ヒト	吸入暴露 160mg/m ³	気道粘膜及び眼に対する刺激性	Flury & Zernik, 1931
ヒト	最高濃度 500 ppm の 蒸気に断続 的に暴露	結膜炎と上部気道の炎症	Watrous, 1947

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献																																																																	
	液体に皮膚接触暴露	皮膚に水疱形成																																																																		
ヒト	吸入暴露 2 ppm	疲労、刺激症状、持続的な頭痛、肝機能の障害、僅かな白血球数減少	Mihajlova, 1983																																																																	
我が国のベンゾイルクロリド製造工場に勤務歴のある労働者147人(女性事務職を含む)	吸入暴露	(コホート研究) 観察期間: 1953-1973年 肺がん死亡率:	Sakabe et al., 1976																																																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th colspan="2">肺がん死亡数</th> <th rowspan="2">P</th> </tr> <tr> <th>観察数</th> <th>期待数¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体 (147人)</td> <td>2</td> <td>0.22</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>製造従事者 (41人)</td> <td>2</td> <td>0.06</td> <td>0.0017</td> </tr> </tbody> </table> <p>1)日本人男性の死亡率から算出</p>		群	肺がん死亡数		P	観察数	期待数 ¹⁾	全体 (147人)	2	0.22	0.021	製造従事者 (41人)	2	0.06	0.0017																																																			
群	肺がん死亡数		P																																																																	
	観察数	期待数 ¹⁾																																																																		
全体 (147人)	2	0.22	0.021																																																																	
製造従事者 (41人)	2	0.06	0.0017																																																																	
イギリスのトルエン塩素化物誘導体製造工場に1961-1970年の間に6か月以上の勤務歴のある労働者953人	吸入暴露 職種から暴露の有無を特定 暴露群: 163人 非暴露群: 790人	(コホート研究) 観察期間: 1961-1976年 死亡率:	Sorahan et al., 1983																																																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">死因</th> <th rowspan="2">対象</th> <th colspan="2">死亡数</th> <th rowspan="2">標準化死亡比 (SMR)</th> </tr> <tr> <th>観察数</th> <th>期待数¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">がん</td> <td>暴露</td> <td>10**</td> <td>3.98</td> <td>251</td> </tr> <tr> <td>非暴露</td> <td>19</td> <td>14.23</td> <td>133</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">がん以外</td> <td>暴露</td> <td>15</td> <td>11.45</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>非暴露</td> <td>47</td> <td>41.89</td> <td>112</td> </tr> </tbody> </table> <p>**p<0.01 1) イングランド及びウェールズ住民の死亡率から算出</p> <p>がん死亡率 (種類別):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">がんの種類</th> <th rowspan="2">対象</th> <th colspan="2">死亡数</th> <th rowspan="2">標準化死亡比 (SMR)</th> </tr> <tr> <th>観察数</th> <th>期待数¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">消化器系</td> <td>暴露</td> <td>5*</td> <td>1.24</td> <td>403</td> </tr> <tr> <td>非暴露</td> <td>5</td> <td>4.34</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">呼吸器系</td> <td>暴露</td> <td>5*</td> <td>1.78</td> <td>281</td> </tr> <tr> <td>非暴露</td> <td>8</td> <td>6.23</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">口腔、咽頭</td> <td>暴露</td> <td>0</td> <td>0.10</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>非暴露</td> <td>2*</td> <td>0.35</td> <td>571</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">造血系</td> <td>暴露</td> <td>0</td> <td>0.28</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>非暴露</td> <td>3</td> <td>1.08</td> <td>278</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05 1) イングランド及びウェールズ住民の死亡率から算出</p>		死因	対象	死亡数		標準化死亡比 (SMR)	観察数	期待数 ¹⁾	がん	暴露	10**	3.98	251	非暴露	19	14.23	133	がん以外	暴露	15	11.45	131	非暴露	47	41.89	112	がんの種類	対象	死亡数		標準化死亡比 (SMR)	観察数	期待数 ¹⁾	消化器系	暴露	5*	1.24	403	非暴露	5	4.34	115	呼吸器系	暴露	5*	1.78	281	非暴露	8	6.23	128	口腔、咽頭	暴露	0	0.10	-	非暴露	2*	0.35	571	造血系	暴露	0	0.28	-	非暴露
死因	対象	死亡数				標準化死亡比 (SMR)																																																														
		観察数	期待数 ¹⁾																																																																	
がん	暴露	10**	3.98	251																																																																
	非暴露	19	14.23	133																																																																
がん以外	暴露	15	11.45	131																																																																
	非暴露	47	41.89	112																																																																
がんの種類	対象	死亡数		標準化死亡比 (SMR)																																																																
		観察数	期待数 ¹⁾																																																																	
消化器系	暴露	5*	1.24	403																																																																
	非暴露	5	4.34	115																																																																
呼吸器系	暴露	5*	1.78	281																																																																
	非暴露	8	6.23	128																																																																
口腔、咽頭	暴露	0	0.10	-																																																																
	非暴露	2*	0.35	571																																																																
造血系	暴露	0	0.28	-																																																																
	非暴露	3	1.08	278																																																																

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献																																									
同上	同上	<p>(コホート研究) 観察期間: 1961-1984 年 (上記研究の調査期間を 1984 年まで延長) がん死亡率:</p> <table border="1" data-bbox="564 394 1246 658"> <thead> <tr> <th rowspan="2">死因</th> <th rowspan="2">対象</th> <th colspan="2">死亡数</th> <th rowspan="2">標準化死亡比 (SMR)</th> </tr> <tr> <th>観察数</th> <th>期待数¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">肺がん</td> <td>全体</td> <td>26**</td> <td>14.49</td> <td>179</td> </tr> <tr> <td>暴露群</td> <td>10**</td> <td>3.02</td> <td>331</td> </tr> <tr> <td>非暴露群</td> <td>16</td> <td>11.47</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>ホジキン病</td> <td>全体</td> <td>3*</td> <td>0.4</td> <td>714</td> </tr> </tbody> </table> <p>*$p<0.05$、**$p<0.01$ 1) イングランド及びウェールズ住民の死亡率から算出</p> <p>(コホート内症例対照研究) 肺がん死亡の暴露要因:</p> <table border="1" data-bbox="564 817 1246 1014"> <thead> <tr> <th>暴露要因</th> <th>相対リスク¹⁾</th> <th>95%信頼限界</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベンゾトリクロリド</td> <td>1.36²⁾</td> <td>0.71-2.44</td> </tr> <tr> <td>その他トルエン塩素化物誘導体</td> <td>1.12²⁾</td> <td>0.30-4.22</td> </tr> <tr> <td>喫煙習慣</td> <td>2.97</td> <td>0.34-25.83</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 条件付けロジスティクス回帰分析による 2) 10 年間、暴露された場合</p>	死因	対象	死亡数		標準化死亡比 (SMR)	観察数	期待数 ¹⁾	肺がん	全体	26**	14.49	179	暴露群	10**	3.02	331	非暴露群	16	11.47	130	ホジキン病	全体	3*	0.4	714	暴露要因	相対リスク ¹⁾	95%信頼限界	ベンゾトリクロリド	1.36 ²⁾	0.71-2.44	その他トルエン塩素化物誘導体	1.12 ²⁾	0.30-4.22	喫煙習慣	2.97	0.34-25.83	Sorahan & Cathcart, 1989				
死因	対象	死亡数			標準化死亡比 (SMR)																																							
		観察数	期待数 ¹⁾																																									
肺がん	全体	26**	14.49	179																																								
	暴露群	10**	3.02	331																																								
	非暴露群	16	11.47	130																																								
ホジキン病	全体	3*	0.4	714																																								
暴露要因	相対リスク ¹⁾	95%信頼限界																																										
ベンゾトリクロリド	1.36 ²⁾	0.71-2.44																																										
その他トルエン塩素化物誘導体	1.12 ²⁾	0.30-4.22																																										
喫煙習慣	2.97	0.34-25.83																																										
米国テネシー州のトルエン塩素化物誘導体製造工場に 1943-1980 年の間に勤務歴のある男性労働者 697 人 (白人 610 人)	吸入暴露	<p>(コホート研究) 観察期間: 1943-1982 年</p> <p>死亡率:</p> <table border="1" data-bbox="564 1209 1246 1581"> <thead> <tr> <th rowspan="2">死因</th> <th rowspan="2">対象</th> <th colspan="2">死亡数</th> <th rowspan="2">標準化死亡比 (SMR)</th> <th rowspan="2">95% 信頼限界</th> </tr> <tr> <th>観察数</th> <th>期待数¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">すべて</td> <td>全員</td> <td>47</td> <td>46.9</td> <td>100</td> <td>74-134</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>43</td> <td>41.1</td> <td>105</td> <td>76-141</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">がん</td> <td>全員</td> <td>10</td> <td>8.2</td> <td>122</td> <td>59-224</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>10</td> <td>7.6</td> <td>136</td> <td>64-243</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">がん (呼吸器系)</td> <td>全員</td> <td>7</td> <td>2.8</td> <td>246</td> <td>99-508</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>7</td> <td>2.7</td> <td>265</td> <td>106-545</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 米国住民の死亡率から算出</p> <p>呼吸器系がん死亡と雇用期間との関連: 15 年未満 (579 人); 2 例、SMR=131 15 年以上 (118 人); 5 例、SMR=379 ($p<0.05$)</p> <p>呼吸器系がん死亡と暴露物質との関連: ベンジルクロリド (662 人); SMR=259 ($p<0.05$) ベンゾトリクロリド (669 人); SMR=260 ($p<0.05$) ベンゾイルクロリド (670 人); SMR=259 ($p<0.05$) 対象者の大半がこれらの化学物質に重複暴露原因物質の特定できず</p>	死因	対象	死亡数		標準化死亡比 (SMR)	95% 信頼限界	観察数	期待数 ¹⁾	すべて	全員	47	46.9	100	74-134	白人	43	41.1	105	76-141	がん	全員	10	8.2	122	59-224	白人	10	7.6	136	64-243	がん (呼吸器系)	全員	7	2.8	246	99-508	白人	7	2.7	265	106-545	Wong, 1988
死因	対象	死亡数			標準化死亡比 (SMR)	95% 信頼限界																																						
		観察数	期待数 ¹⁾																																									
すべて	全員	47	46.9	100	74-134																																							
	白人	43	41.1	105	76-141																																							
がん	全員	10	8.2	122	59-224																																							
	白人	10	7.6	136	64-243																																							
がん (呼吸器系)	全員	7	2.8	246	99-508																																							
	白人	7	2.7	265	106-545																																							

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

ベンジルクロリドの経口投与でのLD₅₀は、マウスで780~1,620 mg/kg、ラットでは440~1,230 mg/kg、吸入暴露でのLC₅₀は、マウスで390 mg/m³ (2時間)、ラットでは740 mg/m³ (2時間)、1,758~4,085 mg/m³ (4時間)であった。

急性毒性症状については、経口投与では自発運動低下、鎮静が認められ、吸入暴露では鎮静、自発運動低下、呼吸困難、喘鳴音、流涎のほか、眼や呼吸器への刺激症状がみられた。

表 7-3 ベンジルクロリドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	780-1,620	440-1,230
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	390 (2 時間)	740 (2 時間) 1,758-4,085 (4 時間)
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,000

ND: データなし

出典: Back et al., 1972; Bayer, 1978, 1979; Druckrey et al., 1970; Izmerov, et al., 1982; Kennedy and Graepel, 1991; Mikhailova, 1964; Monsanto, 1987b; Rudnev et al., 1979; Vernot et al., 1977

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

ベンジルクロリドは、ウサギの皮膚に対して刺激性を示す。

表 7-4 ベンジルクロリドの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	皮膚一次刺激性試験 (耳介皮膚適用)	24 時間	0.5 mL	強い紅斑、浮腫及び壊死	Bayer, 1994

7.3.3 感作性 (表 7-5)

ベンジルクロリドは、モルモットで感作性がみられたとの報告がある。

表 7-5 ベンジルクロリドの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット	皮内感作 経皮惹起	感作: 2 回/週 12 週間 惹起: 最終感作 2 週 間後に 1 回	感作: 0.01 mL 惹起: 1 滴	感作性あり	Landsteiner & Jacobs, 1936

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-6)

ベンジルクロリドの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラット、シリアンハムスター、モルモットを用いた吸入暴露試験が行われている。

雌雄の F344 ラット (各 10 匹/群) にベンジルクロリド 0、15、30、62、125、250 mg/kg/日を 3 日/週で 26 週間強制経口投与した試験で、30 mg/kg/日以上以上の群の雌で前胃の粘膜上皮の角化亢進、62 mg/kg/日以上の雄で体重増加抑制、雌では前胃の粘膜上皮過形成及び急性の心筋壊死がみられたことから (Lijinsky, 1986)、本評価書では、NOAEL を 15 mg/kg /日と判断する。なお、125 mg/kg/日以上以上の群では、投与開始 3 週間以内に雌雄の全例が死亡しており、前胃の潰瘍を伴う急性及び慢性の炎症、急性の心筋の壊死及び水腫がみられている。

雌雄の SD ラット (各 10 匹/群) にベンジルクロリドの蒸気 0、12、35、102 ppm (0、60、180、540 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 5 週間吸入暴露した試験で、102 ppm 群の雌雄でくしゃみ、あえぎ呼吸、体重の増加抑制がみられた。また、同じ条件で雄のシリアンハムスター (10 匹/群) 及び Hartley モルモット (10 匹/群) にベンジルクロリドを吸入暴露した試験では、シリアンハムスターの 102 ppm 群で眼に対する刺激、くしゃみ、体重の増加抑制、肺のうっ血が、モルモットの 102 ppm 群では眼に対する刺激、くしゃみ、努力性呼吸、脱毛、肺胞の浮腫及び出血がみられた (Monsanto, 1983)。本評価書では、ラットの 102 ppm 群でみられた所見を指標とし、この試験での NOAEL を 35 ppm (180 mg/m³) と判断する。

以上、ベンジルクロリドの反復投与毒性については、経口投与では、刺激性によると考えられる前胃粘膜の病変のほか、心臓、肝臓への影響がみられている。ラットに 3 日/週で 26 週間強制経口投与した試験 (Lijinsky, 1986) で、30 mg/kg/日以上で前胃の粘膜上皮の角化亢進がみられ、NOAEL は 15 mg/kg/日である。吸入暴露については、主に刺激性による呼吸器系への影響がみられている。ラットに 6 時間/日、5 日/週で 5 週間吸入暴露した試験 (Monsanto, 1983) で、102 ppm 群の雌雄でくしゃみ、あえぎ呼吸、体重の増加抑制がみられ、NOAEL は 35 ppm (180 mg/m³) である。

表 7-6 ベンジルクロリドの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群	経口投与 (強制)	26 週間 3 日/週	0、6.3、12.5、25、 50、100 mg/kg/日	肝臓の肝細胞過形成 (用量との関連不明)	Lijinsky, 1986
ラット F344 雌雄 10 匹/群	経口投与 (強制)	26 週間 3 日/週	0、15、30、62、125、 250 mg/kg/日	30 mg/kg/日以上: (雌) 前胃の粘膜上皮の角化亢進 62 mg/kg/日: (雄) 体重増加抑制 (雌) 前胃の粘膜上皮過形成、急性の 心筋の壊死。6/10 例死亡 125 mg/kg/日以上: 全例死亡 (死亡の発現時期) (雄) 125 mg/kg/日: 3 週間以内 250 mg/kg/日: 2 週間以内	Lijinsky, 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				(雌) 125 mg/kg/日以上: 2 週間以内 (死亡例の所見) 全例で前胃の潰瘍を伴う急性及び慢性の炎症、急性の心筋の壊死及び水腫 NOAEL:15 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
マウス Swiss OF ₁ 雄 10 匹/群 (対照群 5 匹)	吸入暴露 (蒸気)	4 日間、9 日間 (5 日/週)、14 日間 (5 日/週) 6 時間/日	0、22、46 ppm (0、107、224 mg/m ³)	46 ppm: 鼻前庭近くの呼吸上皮及び鼻甲介背側部の嗅上皮に壊死及び扁平上皮化生を伴う病変 気管及び肺に対する影響なし 検査は気道のみ	Zissu, 1995
ラット SD 雌雄 10 匹/群	吸入暴露 (蒸気)	5 週間 6 時間/日 5 日/週	0、12、35、102 ppm (0、60、180、540 mg/m ³)	102 ppm: (雌雄) くしゃみ、あえぎ呼吸、体重の増加抑制 投与期間終了時の剖検では全例で異常なし NOAEL: 35 ppm (180 mg/m ³) (本評価書の判断)	Monsanto, 1983
シリアン ハムスター 雄 10 匹/群	吸入暴露 (蒸気)	5 週間 6 時間/日 5 日/週	0、12、35、102 ppm (0、60、180、540 mg/m ³)	102 ppm: 眼に対する刺激、くしゃみ、体重の増加抑制、肺のうっ血	
モルモット Hartley 雄 10 匹/群	吸入暴露 (蒸気)	5 週間 6 時間/日 5 日/週	0、12、35、102 ppm (0、60、180、540 mg/m ³)	102 ppm: 眼に対する刺激、くしゃみ、努力性呼吸、脱毛、肺胞の浮腫及び出血	
ラット SD 雌雄 30 匹/群	吸入暴露 (蒸気)	27 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1、12、28 ppm (0、5、62、148 mg/m ³)	28 ppm: (雌) 脾臓の相対重量増加 (組織学的変化なし) 全例で、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、組織学的検査に異常はみられず	Monsanto, 1984
モルモット Hartley 雄 30 匹/群	吸入暴露 (蒸気)	27 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1、12、28 ppm (0、5、62、148 mg/m ³)	12 ppm 以上: 腎臓の相対重量増加 (組織学的変化なし) 28 ppm: 平均赤血球容積 (MCV) の減少 全例で、一般状態、体重、尿検査、剖検、組織学的検査に異常はみられず	

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-7)

調査した範囲内では、ベンジルクロリドの生殖毒性に関する試験報告は得られていない。ベンジルクロリドの発生毒性については、ラットを用いた経口投与試験が行われている。

ラットにベンジルクロリド 0、50、100 mg/kg/日を妊娠 6～15 日の 10 日間強制経口投与した試験で、母動物に影響はみられなかった。児動物に対しては、内臓及び骨格検査で異常はみられなかったが、100 mg/kg/日群で胎児頭臀長の短縮がみられたことから (Skowronski and Abdel-Rahman, 1986)、本評価書では、児動物の発生に対する NOAEL を 50 mg/kg/日と判断する。

表 7-7 ベンジルクロリドの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 8 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 6-15 日	0、50、100 mg/kg/ 日	母動物: 影響なし 児動物: 100 mg/kg/日; 胎児頭臀長短縮 内臓、骨格検査で異常なし NOAEL: 児動物の発生: 50 mg/kg/日 (本評価書の 判断)	Skowronski & Abdel-Rahma n, 1986
ラット Wistar 雌 20 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 1-19 日	0、0.00006、0.0006、 0.006、208 mg/kg/日	0.0006、0.006 mg/kg/日 胚死亡率の増加 波状肋骨の増加 208 mg/kg/日 胚死亡率の増加 新生児の発育遅延、死亡率の増加	Leonskaya, 1980

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-8、表 7-9)

ベンジルクロリドの遺伝毒性試験については、*in vivo* においては、複数のマウスを用いる小核試験で、いずれも陰性であったが、*in vitro* においては、突然変異、染色体異常、DNA 損傷のいずれも陽性を示したことから、現時点では明確に遺伝毒性の有無を判断できないが、ベンジルクロリドは遺伝毒性を示す可能性があると考えられる。

表 7-8 ベンジルクロリドの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文 献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100	±S9 Mix プレインキュベーション法	1.00 - 1,200 μ M/plate	TA100 のみ + +	Hemminiki et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 大腸菌 WP2uvrA	±S9 Mix プレート法 ラット S9	10.0 - 2,500 μ g/plate	TA100 のみ + +	Venitt et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、 TA100	±S9 Mix プレート法 ラット S9	不明	TA100 のみ + +	Eder et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、 TA100	±S9 Mix プレート法 ラット S9	31.25 - 4,000 μ g/plate	TA100 のみ + +	Brooks & Gonzalez, 1982

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 AA8、EM9、UV4、UV5	処理時間 24 時間	2.50 - 10.0 μ g/mL	+ UV4、UV5 のみ陽性(両株とも紫外線感受性株)	Hoy et al., 1984
		V79 細胞	ラット S9 mix 処理時間 2 時間	10.3 - 25.1 μ g/mL	ND +	Lee & Webber, 1982
		V79 細胞	処理時間 48 時間 72 時間	80.0 - 200 μ g/mL	+ ND	Mirzayans et al., 1982
		CHO 細胞	処理時間 24 時間	10.0 - 50.0 μ g/mL	+ ND	Phillips & James, 1982
		酵母 JD1	\pm S9 mix 処理時間 18 時間	31.3 - 500 μ g/mL	+ +	Wilcox & Parry, 1982
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	\pm S9 mix 処理時間 3 時間	50.0 - 400 μ g/mL	- -	Ross & McGregor, 1982
	染色体異常試験	CHO 細胞	処理時間 24 時間	10.0 - 35.0 μ g/mL	+ ND	Phillips & James, 1982
		ラット肝臓 RL4 細胞	処理時間 24 時間	7.50 - 30.0 μ g/mL	+ ND	Malallah et al., 1982
		ヒトリンパ細胞	処理時間 48 時間	2.50 - 10.0 μ g/mL	- ND	Kirkland et al., 1982b
		ヒトリンパ細胞	処理時間 48 時間 72 時間	5.00、10.0、 25.0 μ g/mL	- ND	Hartley-Asp, 1982a
	小核試験	シリアンハムスター胚 SHE 細胞	\pm S9 Mix 処理時間 5.0 時間	最終濃度 0.1%	+ +	Schmuck et al., 1988
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	処理時間 24 時間	1.00 - 100 μ g/mL	+ ND	Phillips & James, 1982	
	ヒトリンパ細胞	処理時間 72 時間	2.50 - 10.0 μ g/mL	+ ND	Kirkland et al., 1982a	
不定期 DNA 合成試験	ヒト HeLaS3 細胞	処理時間 2.5 時間	10^{-5} - 10^{-2} M	+ ND	Schiffmann et al., 1983	
形質転換試験	マウス胚由来 C3H/10T ^{1/2} clone8 細胞	\pm S9 mix 処理時間 24 時間	5.00 - 20.0 μ g/mL	- -	Poole & McGregor, 1982	
	シリアンハムスター腎臓 BHK21C13 細胞	\pm S9 mix ラット S9	不明	(+) (+)	Dehnel et al., 1982	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 孵化後 44 日間	混餌	0.00 - 2.00 mM	+	Fahmy & Fahmy, 1982
	小核試験	8 週齢雌マウス (NMRI)	24 時間連続強制経口投与 投与 6 時間後解剖	25.0 - 400 mg/kg/日	-	Hartley-Asp, 1982b

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	10-12週齢雄マウス (CBA×BALB/C、F1)	皮下投与 ①単回投与後 24時間後解剖 ②単回投与後 48時間後解剖 ③24時間連続 投与後6時間 後解剖	①125 - 2,000 mg/kg/日 ②250 - 1,000 mg/kg/日 ③250 - 1,000 mg/kg/日	—	Scott & Topham, 1982b
	6-8週齢マウス	腹腔内投与 単回投与及び 24時間連続投 与	75.0 - 600 mg/kg/日	—	Danford & Parry, 1982
精子頭部異 常試験	10-12週齢雄マウス (CBA×BALB/C、F1)	皮下投与 5日間	125-500 mg/kg/日	—	Scott & Topham, 1982a
		腹腔内投与 5日間	50-400 mg/kg/日	—	

+: 陽性、(+): 弱い陽性、-: 陰性、ND: データなし

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

表 7-9 ベンジルクロリドの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常
バクテリア	ND	+ ^{a)}	ND
カビ/酵母/植物	ND	+	ND
昆虫	ND	+ ^{b)}	ND
培養細胞	+	- ^{c)}	+、- ^{d)}
ほ乳動物 (<i>in vivo</i>)	ND	ND	—

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

a) TA100 のみ陽性であった。

b) ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験

c) BHK21C13 細胞を用いた細胞形質転換試験においては弱い陽性結果となっているが用量記載が不明であり、他の試験系では陰性結果となっているため、弱い陽性結果とするこの結果は疑わしい。

d) ヒトリンパ細胞を用いた二つの試験系においては、陰性結果であったが、CHO 及び RL4 細胞では、陽性を示した。

7.3.7 発がん性 (表 7-10、表 7-11)

ベンジルクロリドの発がん性については、マウスに経口投与した試験で、雄に血管腫/血管肉腫、肝細胞がん/腺腫及び前胃がん/乳頭腫、雌には前胃がん/乳頭腫と肺胞-細気管支腺腫/がん、ラットに経口投与した試験では、雌に甲状腺 C 細胞腺腫/がんの発生率の有意な増加がみられている。したがって、ベンジルクロリドは、実験動物に対して、発がん性を示すと考える。

IARC ではベンジルクロリド単体としての発がん性を評価していないが、混合物 (ベンザルクロリド、ベンゾトリクロリド、ベンジルクロリド、ベンゾイルクロリド) を 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

表 7-10 ベンジルクロリドの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献			
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 50 匹/ 群	経口投与 (強制)	104 週間 3 日/週	0、50、100 mg/kg/日	体重、生存率共に対照群と、投与群に差なし	Lijinsky, 1986			
				腫瘍発生率:				
				雄; mg/kg/日		0	50	100
				血管腫/血管 肉腫		0/52	0/52	5/52 (p=0.028)
				肝細胞がん/ 腺腫		17/52	28/52 (p=0.024)	20/51
				前胃がん/乳 頭腫		0/51	4/52	32/52 (p<0.001)
				雌; mg/kg/日		0	50	100
				血管腫/血管 肉腫		2/52	1/52	3/51
前胃がん/乳 頭腫	0/52	5/50	19/51 (p<0.001)					
肺胞-細気管 支腺腫/がん	1/52	2/51	6/51 (p=0.053)					
ラット F344 雌雄 各 50 匹/ 群	経口投与 (強制)	104 週間 3 日/週	0、15、30 mg/kg/日	体重、生存率共に対照群と投与群に差なし	Lijinsky, 1986			
				腫瘍発生率:				
				雌; mg/kg/日		0	15	30
				甲状腺 C 細胞 腺腫/がん		4/52	8/51	14/52 (p=0.009)
				膵島細胞腺腫 /がん		3/52	8/52	3/52
				雄; mg/kg/日		0	15	30
甲状腺 C 細胞 腺腫/がん	12/52	7/52	6/51					
膵島細胞腺腫 /がん	14/52	22/52	21/51					
マウス ICR 雌 10-11 匹/ 群	経皮投与 (皮膚適用) 3 回/週を 4 週間、その 後 2 回/週	43 週間	0、10 μ L/回 (0、11.1 mg/回)	投与に関連した腫瘍の発生なし	Fukuda et al., 1981			
マウス ICR 雌 20 匹/群	経皮投与 (皮膚適用) 2 回/週	50 週間	0、2.3 μ L/回 (0、2.6 mg/回)	皮膚の扁平上皮がん (3 例)、子宮の平滑筋肉腫 が(1 例)、肺のアデノーマ (2 例) がみられた が、対照群との間に有意差なし	Fukuda et al., 1981			
マウス Swiss 雄 20 匹/群	皮膚適用 2 回/週	28 週間	0、100 μ g/回	皮膚腫瘍の発生なし 適用部位のみ検査	Ashby et al., 1982			
マウス T.O. 雌雄 各 20 匹/ 群	皮膚適用 単回	イニシエ ーション 試験	0、1 mg プロモータ ーとして 1% クロトン油 10 μ L を 2 回 /週で 40 週 間皮膚塗布	皮膚腫瘍の発生なし 適用部位のみ検査	Coombs, 1982			

表 7-11 ベンジルクロリドの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	2A*	ヒトに対して恐らく発がん性がある物質。
ACGIH (2005)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2005)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2005)	B2	ヒトでのデータは十分でないが、実験動物での発がん性は明瞭。
U.S. NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない。

*混合物 (ベンザルクロリド、ベンゾトリクロリド、ベンジルクロリド、ベンゾイルクロリド) としての評価

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ベンジルクロリドは経口投与した場合、前胃及び腺胃に高濃度に分布する他、消化管から速やかに吸収されて、肝臓、腎臓に比較的多く分布するが、筋肉、脂肪への分布は少ない。体内吸収されたベンジルクロリドは、グルタチオン抱合を受けた後ベンジルシステイン、ベンジルメルカプツール酸及びベンジルメルカプツール酸スルホキシドとして、あるいはクロロメチル基が酸化されてベンジルアルコール、ベンジルアルデヒド、安息香酸及び馬尿酸として尿中に排泄される。

ベンジルクロリドに吸入暴露されたヒトでの急性毒性症状として、気道粘膜及び眼に対する刺激症状がみられている。ベンジルクロリドのヒトへの発がん性については、ベンジルクロリド単体への暴露の報告ではないが、トルエン塩素化合物誘導体の製造に従事する労働者 (ベンジルクロリド、ベンゾトリクロリド、ベンゾイルクロリドなどへの複合暴露の可能性あり) に、呼吸器がんによる死亡との関連が認められている。

ベンジルクロリドの実験動物における急性毒性については、経口投与での LD₅₀ は、マウスで 780～1,620 mg/kg、ラットでは 440～1,230 mg/kg である。吸入暴露での LC₅₀ は、マウスで 390 mg/m³ (2 時間)、ラットでは 740 mg/m³ (2 時間)、1,758～4,085 mg/m³ (4 時間) である。毒性症状としては、経口投与で自発運動低下及び鎮静、吸入暴露では鎮静、自発運動低下、呼吸困難、喘鳴音、流涎のほか、眼や呼吸器への刺激症状がみられている。

ベンジルクロリドは、ウサギの皮膚に対して刺激性を示す。

ベンジルクロリドは、モルモットで感作性がみられたとの報告がある。

ベンジルクロリドの実験動物における反復投与毒性については、経口投与の場合、刺激性によると考えられる前胃粘膜の変化のほか、心臓、肝臓への影響がみられている。ラットに 3 日/週で 26 週間強制経口投与した試験で、30 mg/kg/日以上で前胃の粘膜上皮の角化亢進がみられ、NOAEL は 15 mg/kg/日である。吸入暴露では、主に刺激性による呼吸器系への影響がみられている。ラットに 6 時間/日、5 日/週で 5 週間吸入暴露した試験で、くしゃみ、あえぎ呼吸、体重の増加抑制がみられ、NOAEL は 35 ppm (180 mg/m³) である。

ベンジルクロリドの生殖・発生毒性については、妊娠ラットに経口投与した試験で、奇形はみられていないが、母動物毒性を示さない用量で胎児頭臀長の短縮がみられ、児動物の発生に対する NOAEL は 50 mg/kg/日である。

ベンジルクロリドの遺伝毒性試験については、*in vivo* においては、複数のマウスを用いる小核試験で、いずれも陰性であったが、*in vitro* においては、突然変異、染色体異常、DNA 損傷のい

れも陽性を示したことから、ベンジルクロリドは遺伝毒性を示す可能性がある。

ベンジルクロリドの発がん性については、経口投与で、マウスの雄に血管腫/血管肉腫、肝細胞がん/腺腫及び前胃がん/乳頭腫、雌には前胃がん/乳頭腫と肺胞-細気管支腺腫/がん、ラットの雌には甲状腺C細胞腺腫/がんの発生率の有意な増加がみられていることから、ベンジルクロリドは実験動物に対して発がん性を示すと考える。IARCは、ベンジルクロリド単体としては評価していないが、混合物（ベンザルクロリド、ベンゾトリクロリド、ベンジルクロリド、ベンゾイルクロリド）を2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2005 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLV and BEIs.
- Ashby, J., Gaunt, C. and Robinson, M. (1982) Carcinogenicity bioassay of 4-chloromethylbiphenyl (4CMB), 4-hydroxymethylbiphenyl (4HMB) and benzyl chloride (BC) on mouse skin: interim (7month) report. *Mutat. Res.*, **100**, 399-401.
- Back, K.C., Thomas, A.A. and MacEwen, J.D. (1972) Reclassification of Materials Listed as Transportation Health Hazards. Report No. TSA-20-72-3. U.S. Department of Transportation, Office of Hazardous Materials, Office of the Assistant Secretary for Safety and Consumer Affairs, Washington, D.C.
- Barnes, M.M., James, S.P. and Wood, P.B. (1959) The formation of mercapturic acids. I. Formation of mercapturic acid and the levels of glutathione in tissues. *Biochem. J.*, **71**, 680-690.
- Bayer AG, Institut für Toxikologie. (1978) Benzylchlorid-Akute orale Toxizität (männliche Wistar- II -Ratten) unveröffentlichter Bericht. (EU, 2000; GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer, AG, Institut für Toxikologie (1979) Benzylchlorid-Gewerbetoxikologische Untersuchungen unveröffentlichter Bericht Nr.8419. (EU, 2000; GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer (1994) IUCLID data sheet alpha-chlorotoluene. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1998 から引用)
- Bray, H.G., James, S.P. and Thorpe, W.V. (1958) Metabolism of some ω -halogenoalkylbenzenes and related alcohols in the rabbit. *Biochem. J.*, **70**, 570-579.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1959) The toxic effects of waste water on aquatic bacteria, algae, and small crustaceans. *Tr-Ts-0002; Gesund. Ing.*, **80**: 115-120 53: 17390G-(GER)(ENG TRANSL).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Limiting values for the Noxious effects of water pollutant material to blue algae (*Microcystis aeruginosa*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in cell propagation inhibition test. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **15**, 1-6.
- Brondeau, M.T., Bonnet, P., Guenier, J.P., Simon, P. and de Ceauriz, J. (1990) Adrenal-dependent leucopenia after short-term exposure to various airborne irritants in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **10**, 83-86. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Brooks, T.M. and Gonzalez, L.P. (1982) The Mutagenic activity of 4-chloromethyl-biphenyl (4CMB) and benzyl chloride (BC) in the bacterial/microsome assay. *Mutat. Res.*, **100**, 61-64.
- Bunner, B.L. and Cresia, D.A. (1982) Toxicity, tissue distribution, and excretion of benzyl chloride in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 837-846.
- Coombs, M.M. (1982) Attempts to initiate skin tumours in mice in the 2-stage system using 4-chloromethylbiphenyl (4CMB), 4-hydroxy-methylbiphenyl (4HMB), and benzylchloride (BC). Report of the experiment at 10 months. *Mutat. Res.*, **100**, 403-405.
- Curitis, M.W., Copeland, T.L. and Ward, C.H. (1978) Aquatic toxicity of substances proposed for spill prevention regulation. Proc. Natl. Conf. Control of Hazardous Material Spills, Miami Beach, FL.
- Curtis, M. W., Copeland, T.L. and Ward, C.H. (1979) Acute toxicity of 12 industrial chemicals to freshwater and saltwater organisms. *Water res.*, **13**, 137-141.
- Danford, N. and Parry, J.M. (1982) The effects of 4CMB, 4HMB and BC in the micronucleus test. *Mutat. Res.*, **100**, 353-356.
- Dawson, G.W., Jennings, A.L. and Rider, E. (1975/77) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *J. Hazard. Mater.*, **1**, 303-318.
- Dehenel, J.M., Daniel, M.R. and Richold, M. (1982) A comparison of the response of BHK21 C13 cells to 4-chloromethylbiphenyl, 4-hydroxymethylbiphenyl and benzyl chloride in a cell transformation test. *Mutat. Res.*, **100**, 223-226.

¹⁾ データベースの検索を 2005 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Druckrey, H., Kruse, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Landschutz, C. (1970) Cancerogene alkylierende Substanzen. III. Alkyl-halogenide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte Heterocyclen. *Z. Krebsforsch.*, **74**, 241-270. (EU, 2000; OECD/UNEP/WHO/ILO, 1998 から引用)
- Eder, E., Neudecker, T., Lutz, D. and Henschler, D. (1982) Correlation of alkylating and mutagenic activities of allyl and allylic compounds: standard alkylation test vs. kinetic investigation. *Chem.-Biol. Interact.*, **38**, 303-315.
- Environment Agency of Japan (1995) SIDS Initial Assessment report for Benzyl Chloride, (1998).
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database. ver. 3.1.1.
- Fahmy, M.J. and Fahmy, O.G. (1982) Genetic activities of 4-chloromethylbiphenyl, the 4-hydroxy derivative and benzyl chloride in the soma and germ line of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **100**, 339-344.
- Flury, F. and Zernic, F. (1931) *Schadliche Gase*, J. Springer, Berlin, 338-339.
- Fukuda, K., Matsushita, H., Sakabe, H. and Takemoto, K. (1981) Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann*, **72**, 655-664.
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Exciting Chemicals of Environmental Relevance (1996) Benzyl chloride. BUA Report No.188, S. Hirzel · Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Hall, B.E. and James, S.P. (1986) Mercapturic acid formation in the marmoset (*Callithrix jacchus*). *Xenobiotica*, **16**, 609-614. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Hartley-Asp, B. (1982a) Investigation of the cytogenetic effects of BC and 4CMB on human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.*, **100**, 295-296.
- Hartley-Asp, B. (1982b) Cytogenetic effects of BC and 4CMB in the mouse evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, **100**, 373-374.
- Hemminki, K., Falck, K. and Linnainmaa, K. (1983) Reactivity, SCE Induction and mutagenicity of benzyl chloride derivatives. *Toxicology*, **3**, 203-207.
- Hermens, J. et al. (1985) *Toxicol. Environ. Chem.*, **9**, 219-236.
- Horowitz, A., Shelton, D.R., Cornell, C.P. and Tiedje, J.M. (1982) Anaerobic degradation of aromatic compounds in sediment and digested sludge. *Dev. Ind. Microbiol.*, **23**, 435-444.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Hoy, C.A., Salazar, E.P. and Thompson, L.H. (1984) Rapid detection of DNA-damaging agents using repair-deficient CHO cells. *Mutat. Res.*, **130**, 321-332.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982) Benzyl chloride. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, **29**, 49-63.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.ht> から引用)
- Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V. and Sidorov, K.K. (1982) Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, P25. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 1998 から引用)
- Jacobson, S.N. and Alexander, M. (1981) Enhancement of the microbial dehalogenation of a model chlorinated compound. *Appl. Environ. Microbiol.*, **42**, 1062-1066.
- Juhnke, I. and Ludemann, D., (1978) Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen Verbindungen auf akute Fischtoxizität mit dem Goldorfenfisch. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 161-164.
- Kaiser, K.L.E. et al., (1987) Photobacterium phosphoreum Toxicity Data Index. QSAR in Environmental Toxicology, Proc. Int. Workshop, 2nd. Meeting date 1986, Ed. by Kaiser, K.L.E., Reidel Dordrecht, Neth., 153-168.
- Kennedy, G.L., Jr. and Graepel, G.J. (1991) Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. *Toxicol. Lett.*, **56**, 317-326.
- Koskikallio, J. (1967) Kinetics of the hydrolysis of alkyl halides in perchloric acid-water mixtures. *Acta. Chem. Scand.*, **21**, 397-407.
- Kirkland, D.J., Jenkinson, P.C. and Smith, K.L. (1982a) Sister-chromatid exchanges in human lymphocytes treated with 4CMB and benzyl chloride. *Mutat. Res.*, **100**, 301-304.
- Kirkland, D.J., Smith, K.L. and Jenkinson, P.C. (1982b) Metaphase analysis of human lymphocytes treated with 4-chloromethyl-biphenyl and benzyl chloride. *Mutat. Res.*, **100**, 297-299.
- Knie, J., Halke, A., Juhnke, I., Juhnke, and Schiller W. (1983) Results of studies on chemical substances with four biotests. *Dtsch. Gewaesserkd. Mitt.*, **27**, 77-79.
- Landsteiner, K. and Jacobs, J. (1936) Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. II. *J. Exp. Med.*, **64**, 625-639.
- Lee, C.G. and Webber, T.D. (1982) Effect of BC, 4CMB and 4HMB on the mutation of V79 cells to azaguanine resistance.

- Mutat. Res., **100**, 245-248.
- Leonskaya, G.I. (1980) Evaluation of the embryotoxic and teratogenic effect of butyl and benzyl chlorides to establish hygienic standards for reservoir water. Gig.Naselen. Mest. (Kiev) , **19**, 40-43. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Lijinsky, W. (1986) Chronic bioassay of benzyl chloride in F344 rats and (C57BL/6J×BALB/c) F₁ mice. J. Natl. Cancer Inst., **76**, 1231-1236.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.
- Maitrya, B.B. and Vyas, C.R. (1970) Studies on conjugation of organic compounds in the rat. Indian J. Biochem., **7**, 284-285.
- Malallah, G., Danford, N. and Parry, J. M. (1982) Chromosome analysis of cultured rat-liver epithelial cells (RL4) treated with 4-chloromethylbiphenyl, 4-hydroxymethylbiphenyl and benzyl chloride. Mutat. Res., **100**, 279-282.
- Mattson, V.R., Arthur, J.W. and Walbridge, C.T. (1976) Acute toxicity of selected organic compounds to fathead minnows. EPA-600/3-76-097, U.S. EPA, Duluth, MN:12.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mihajlova, T.V. (1983) Benzyl chloride in: Parmeggiani, L. (ed.) Encyclopaedia of occupational health and safety 3rd ed., 262. International Labor Office, Geneva.
- Mikhailova, T.V. (1964) Die relative Toxizität von chlorierten Toluolverbindungen: Chlbenzol, Benzalchlorid und Benzotrìchlorid (deutsche Übersetzung aus dem Russischen). Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft **8**, 14-19. (Mikhailova, T.V. (1965) Comparative toxicity of chloride derivatives of toluene-benzyl chloride, benzal chloride and benzotrìchloride. Fed. Proc., **24**, T877-880)
- Mirzayans, F., Davies, P.J. and Parry, J.M. (1982) The cytotoxic and mutagenic effects of 4CMB, BC and 4HMB in V79 chinese hamster cells. Mutat. Res., **100**, 239-244.
- Monsanto (1983) Four-week inhalation toxicity study of benzyl chloride to male and female rats, male guinea pigs and male hamsters. EPA Doc. I.D. 86940000776, OTS0557186.
- Monsanto (1984) Twenty-seven week inhalation toxicity study of benzyl chloride vapor to male and female rats and male guinea pigs. EPA Doc. I.D. 86940000777, OTS0557178.
- Monsanto (1987a) A Study of the Molecular Dosimetry of Benzyl Chloride following Inhalation and Oral Administration to Mice. EPA Doc. I.D. 86940000771, OTS0557181.
- Monsanto (1987b) Acute toxicity of benzyl chloride administered by inhalation to male and female Sprague-Dawley rats. EPA Doc. I.D. 86940000768, OTS0557178.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- NTIS, National Technical Information Service, PB 214-270 (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific and Technical Information.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (1998) Benzyl chloride. Screening Information Data Set (SIDS).
- Phillips, B.J. and James, T.E.B. (1982) The effects of 4CMB, 4HMB and BC on SCE, chromosome aberration and point mutation in cultured Chinese hamster ovary cells. Mutat. Res., **100**, 263-269.
- Poole, A. and McGregor, D.B. (1982) Induction of morphological transformation in C3H/10T1/2 clone 8 cells. Mutat. Res., **100**, 219-221.
- Robertson, R.E. and Scott, J.M.W. (1961) The neutral hydrolysis of some alkyl and benzyl halides. J. Chem. Soc., **1961**, 1596-1604.
- Ross, C.A. and McGregor, D.B. (1982) Mutation at the Tk locus of mouse lymphoma L5178Y cells by 4CMB, 4HMB and BC. Mutat. Res., **100**, 249-251.
- Rudnev, M.I., Tomasevskaja, L.A., Vinogradov, G.I., Kapustin, A.A., Zoldakova, Z.I. and Leonskaja, G.I. (1979) Hygienic substantiation of the permissible content of benzyl and butyl chloride in water bodies. Gig. Sanit., **3**, 11-15. (GDCh BUA, 1996; IARC, 1982 から引用)
- Sakabe, H., Matsushita, H. and Koshi, S. (1976) Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. Ann. N.Y. Acad. Sci., **271**, 67-70.
- Samoiloff, M.R., Schulz, S., Jordan, Y., Denich, K., and Arnott, E. (1980) A rapid simple long-term toxicity assay for aquatic contaminants using the Nematoda *Panagrellus redivivus*. Can. J. Fish Aquat. Sci., **37**, 1167-1174.
- Saxena, S. and Abdel-Rahman, M.S. (1989) Pharmacodynamics of benzyl chloride in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **18**, 669-677.
- Schiffmann, D., Eder, E., Neudecker, T. and Henschler, D. (1983) Induction of unscheduled DNA synthesis in HeLa cells by allylic compounds. Cancer Lett., **20**, 263-269.
- Schmuck, G., Lieb, G., Wild, D., Schiffmann, D. and Henschler, D. (1988) Characterization of an in vitro micronucleus assay with Syrian hamster embryo fibroblasts. Mutat. Res., **203**, 397-404.
- Scott, K. and Topham, J.C. (1982a) Sperm head abnormality test. Mutat. Res., **100**, 345-350.
- Scott, K. and Topham, J.C. (1982b) Assay of 4CMB, 4HMB and BC by the micronucleus test-subcutaneous administration.

- Mutat. Res., **100**, 365-371.
- Shelton, D.R. and Tiedje, J.M. (1981) Development of tests for determining anaerobic biodegradation potential, EPA 560/5-81-013 (NTIS PB84-166495). East Lansing, MI, Mich. State Univ., Dept. Crop Soil Sci. 92p.
- Skowronski, G. and Abdel-Rahman, M. S. (1986) Teratogenicity of benzyl chloride in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, **17**, 51-56.
- Sorahan, T. and Cathcart, M. (1989) Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: 1961-84. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 425-427.
- Sorahan, T., Waterhouse, J.A.H., Cooke, M.A., Smith, E.M.B., Jackson, J.R. and Temkin, L. (1983) A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann. occup. Hyg.*, **27**, 173-182.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Tanabe, K. and Sano, T. (1962) The mechanism of the hydrolysis of benzyl chloride. *Hokkaido Daigaku*, **10**, 173-182.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Venitt, S., Crofton-Sleigh, C. and Bosworth, D.A. (1982) Ukems trial: bacterial mutation tests of 4-chloromethyl-biphenyl, 4-hydroxymethylbiphenyl, and benzyl chloride, using *E. coli* WP2uvrA (pKM101) and *S. typhimurium* TA98 and TA100. *Mutat. Res.*, **100**, 39-43.
- Vernot, E.H., MecEwen, J.D., Haun, C.C. and Kinkead, E.R. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **42**, 417-423.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Walles, S.A.S. (1981) Reaction of benzyl chloride with haemoglobin and DNA in various organs of mice., *Toxicol. Lett.*, **9**, 379-387.
- Watrous, R.M. (1947) Health hazards of the pharmaceutical industry. *Br. J. Ind. Med.*, **4**, 111-125. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Wellens, H. (1982) Vergleich der Empfindlichkeit von Brachydanio rerio und Leuciscus idus bei der Untersuchung der Fischtoxizität von chemischen Verbindungen und Abwassern. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **15**, 49-52.
- Wilcox, P. and Parry, J.M. (1982) The activity of 4CMB, 4HMB and BC in *Saccharomyces cerevisiae* JD1. *Mutat. Res.*, **100**, 163-168.
- Wong, O. (1988) A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 417-431.
- Zissu, D. (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J. Appl. Toxicol.*, **15**, 207-213.

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表).

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_ind4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境庁 (1998a) 平成 9 年度 生態影響試験実施事業 試験報告書: ベンジルアルコールの藻類 (*Pseudokirchmeriella subcapitata*) に対する生長阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/1010, 1998 年 6 月 26 日).

環境庁 (1998b) 平成 9 年度 生態影響試験実施事業 試験報告書: ベンジルアルコールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/2010, 1998 年 6 月 26 日).

環境庁 (1998c) 平成 9 年度 生態影響試験実施事業 試験報告書: ベンジルアルコールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/3010, 1998 年 6 月 26 日).

環境庁 (1998d) 平成 9 年度 生態影響試験実施事業 試験報告書: ベンジルアルコールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/4010, 1998 年 7 月 24 日).

環境庁 (1998e) 平成 9 年度 生態影響試験実施事業 試験報告書: ベンジルアルコールのヒメダカ (*Oryzias*

- latipes) に対する延長毒性試験－14 日間 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/5010, 1998 年 7 月 30 日).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度: 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 14 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutodata.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 15 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/15_pdf/14todokedegaisanshutodata.htm に記載あり).
- 後藤稠、池田正之、原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用).
- 通商産業省 (1991) 通商産業公報 (1991 年 12 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用).
- 日本化学工業協会 (2004) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

CERI 有害性評価書 ベンジルクロリド(別名 塩化ベンジル)

平成 20 年 3 月 20 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。