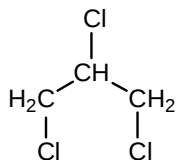


[14] 1,2,3-トリクロロプロパン

1 . 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 1,2,3-トリクロロプロパン
 CAS 番号：96-18-4
 化審法官報公示整理番号：2-83 (ポリ(3～5)クロロプロパン)
 化管法政令番号：(改正後政令番号*：1-289)
 RTECS 番号：TZ9275000
 分子式： $C_3H_5Cl_3$
 分子量： 147.43
 換算係数：1 ppm = 6.03 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



*注：平成 21 年 10 月 1 日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は刺激性を有する¹⁾ 無色の液体²⁾である。

融点	-14.7 ^{3),4)} 、-14 ⁵⁾
沸点	157 (760 mmHg) ³⁾ 、156.85 (760 mmHg) ⁴⁾ 、 156 ⁵⁾
密度	1.3889 g/cm ³ (20) ³⁾
蒸気圧	3.69 mmHg (=492Pa) (25) ^{3),4)} 、 2 mmHg (=300 Pa) (20) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.63 ³⁾ 、2.27 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.75 × 10 ³ mg/L (25) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、GC 8%、TOC 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、
 活性汚泥濃度：30 mg/L)⁶⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：0.35 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁷⁾ により計算)

半減期：15 日～150 日 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶～3 × 10⁵ 分子/cm³⁸⁾ と仮定し、
 1 日は 12 時間として計算)

加水分解性

反応速度定数： 1.8×10^{-6} (1/時間) (25℃、pH=7～9)⁹⁾

半減期：44 年（計算値）

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹⁰⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

5.4～12（試験生物：コイ、試験期間 8 週間、試験濃度：0.2 mg/L）⁶⁾

5.3～13（試験生物：コイ、試験期間 8 週間、試験濃度：0.02 mg/L）⁶⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：77¹¹⁾～95¹¹⁾（幾何平均値¹¹⁾により集計：86）

（４）製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

本物質の生産量は約 500t である¹²⁾。また、調査した 5 事業所における平成 19 年度の取扱量は 1,900t/年（5 事業所 8 作業工程の延べ数）である¹²⁾。

用 途

本物質の主な用途は、閉鎖系において殺虫剤等の他の化学物質の合成中間体、ポリスルフィドやヘキサフルオロプロピレン等のポリマー製造の際の架橋剤である¹³⁾。

また、エピクロロヒドリン等の塩素化合物を製造する際に、本物質が副生成物として多量に生成される¹³⁾。

（５）環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直し（平成 21 年 10 月 1 日施行）により、新たに第一種指定化学物質（政令番号：289）に指定されている。また、本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大 気	水 域	土 壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大 気	90.6	11.9	6.3	12.0
水 域	6.7	87.2	4.2	24.2
土 壌	2.6	0.3	89.5	63.7
底 質	0.0	0.6	0.0	0.16

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食 物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/23	全国	1999	2)
土 壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	3/130	全国	1999	2)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	1/17	全国	1999	2)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002	3)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	3)

(4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

地下水及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.3)。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、地下水よりも公共用水域淡水で高濃度での検出があるためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000\text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
平 均	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.01\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1999) $0.01\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満 (1999)	データは得られなかった $0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 $0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.01\text{ }\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1999) $0.03\text{ }\mu\text{g/L}$ (1999)	データは得られなかった $0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 $0.0012\text{ }\mu\text{g/kg/day}$
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると $0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度、公共用水域淡水のデータから算出すると $0.0012\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は、 $0.0012\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ を採用する。本物質は、環境媒体から食物経由で摂取される

ばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g/kg/day}$)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水	(0.0004)	(0.0004)
	公共用水域・淡水	0.0004	0.0012
食 物			
土 壌			
経口ばく露量合計		0.0004	0.0012
総ばく露量		0.0004	0.0012

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

(5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域では $0.03 \mu\text{g/L}$ 、海水域では $0.01 \mu\text{g/L}$ 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.01 \mu\text{g/L}$ 未満 (1999)	$0.03 \mu\text{g/L}$ (1999)
海 水	$0.01 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (1999)	$0.01 \mu\text{g/L}$ 程度 (1999)

注：淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

^{14}C でラベルした本物質 30 mg/kg を雌雄のラット及び雄マウスに強制経口投与した結果、60 時間で雄ラットは 57%、雌ラットは 50%、雄マウスは 64% を尿中に排泄し、呼気中 ($^{14}\text{CO}_2$) に 18、19、20%、糞中に 21、19、16% をそれぞれ排泄したが、投与した放射活性の半分以上が 24 時間以内に排泄されており、呼気中の揮発性物質はいずれも 2% 未満で、未変化体であった。各排泄経路の割合に種差や性差による有意差はなく、マウスに倍量 (60 mg/kg) を投与しても排泄割合に有意な変化はなかった。ラットでは投与 6 時間後の放射活性は投与部位 (胃腸) を除くと脂肪組織で最も高く、次いで腎臓、肝臓の順であったが、24 時間後には脂肪組織の分布は他の組織と同程度まで低下し、60 時間後には肝臓及び腎臓、前胃で高かった。24、60 時間後の肝臓及び腎臓、前胃組織では 50~83% の放射活性が有機溶媒で抽出できなかったため、大半がタンパク質と共有結合していると考えられた。マウスでも 60 時間後の体内分布は肝臓及び腎臓、前胃で高かったが、ラットに比べてマウスの方が排泄速度が速かったことから、放射活性の体内分布もラットに比べて低かった¹⁾。

^{14}C でラベルした本物質 3.6 mg/kg を雄ラットに静脈内投与した結果、脂肪組織及び皮膚、筋肉の放射活性は 15 分以内にピークとなり、それぞれ投与量の 37、16、18% であった。また、肝臓では 1 時間後に投与量の 7.3%、腎臓で 2 時間後に 2.8%、小腸で 1 時間後に 9.3%、大腸で 8 時間後に 2.0% でピークとなったが、その他の組織では 0.5% の分布を超えることはなかった。これらの組織では本物質及び放射活性の消失はともに 2 相性であったが、本物質の半減期が第 1 相 0.31~1.8 時間、第 2 相 30~45 時間の範囲にあったのに対し、放射活性の半減期は第 1 相 2.1~5.3 時間、第 2 相 87~182 時間と長く、代謝よりも排泄に時間を要することが分かった。24 時間で投与した放射活性の 40% が尿中に、18% が糞中に、30% が呼気中 (25% が $^{14}\text{CO}_2$ 、5% が未変化体) に排泄され、6 日間で 99% 以上が体外に排泄された。胆汁中には 6 時間で投与量の 30% (1.5% が未変化体) が排泄されたが、24 時間で糞中への排泄が 18% であったことから、胆汁中に排泄された放射活性の多くが腸管内で再吸収を受けていたと考えられた²⁾。

経口投与したラットの 6 時間尿から *N*-アセチル-*S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン (ACPC)、24 時間尿から ACPC と *S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン (CPC)、胆汁中から 2-(*S*-グルタチオニル)マロン酸 (GMA) が検出/同定できたが、雌では雄に比べて ACPC や CPC よりも未知の代謝物の方が多く、雄マウスの尿中代謝物は更に複雑で、ACPC は 6 時間尿中放射活性の 3% しかなかった (雄ラットでは放射活性の 40%)。なお、尿中代謝物の中にはグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体は含まれていなかった¹⁾。

in vitro では、ヒト、ラットの肝ミクロソームで還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (NADPH) 存在下に 1,3-ジクロロアセトン (DCA) の生成、NADPH 及びアルコール脱水素酵素の添加により 1,3-ジクロロ-2-プロパノール及び 2,3-ジクロロプロパノールの生成がみられ、DCA は直接作用性の変異原物質であるため、発がん性との関与が指摘されている³⁾。

また、本物質を 24 時間毎に 3 回ラットに腹腔内投与したところ、投与 24 時間後の肝臓のタンパク質付加体は累積的に増加して 2 回投与から有意に高くなり、DNA 付加体も 3 回の投与で

有意に高くなった⁴⁾。DNA 付加体は S-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N*⁷-グアニル)-エチル]グルタチオンであり、これは化学構造が本物質に似た発癌物質の 1,2-ジブromo-3-クロロプロパンの DNA 付加体でもあって、その形成にはグルタチオンが関与していた^{5,6)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性⁷⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	108 µL/kg [150 mg/kg]
マウス	経口	LD ₅₀	369 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	340 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	380 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	200 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	500 ppm [3,020 mg/m ³] (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	3,400 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	372 µL/kg [520 mg/kg]

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、気道を刺激し、肝臓、腎臓に影響を与えて機能障害を生じることがあり、高濃度のばく露では意識を喪失することがある。吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、嗜眠、意識喪失を生じ、経口摂取では吐き気、頭痛、嘔吐、下痢、嗜眠、意識喪失、眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付くと皮膚の乾燥や発赤、穿痛を生じる⁸⁾。

中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、100、1,000 mg/L の濃度で 13 週間飲水投与した結果、100 mg/L 群の雌 1 匹が死亡し、1,000 mg/L 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。1,000 mg/L 群の雌で血清コレステロールの有意な増加、雌雄でアミノピリンメチル基分解酵素活性、雄でアニリン水酸化酵素活性の有意な上昇を認め、雄の好中球数及びリンパ球数の減少がみられたが、血球成分の変化については軽度で、正常範囲内に収まるものであった。また、100 mg/L 以上の群の雌及び 1,000 mg/L 群の雄で肝臓相対重量、腎臓相対重量の増加を認め、1,000 mg/L 群の雌雄で脳相対重量の増加もみられたが、肝臓が肥大による変化と考えられたのに対し、腎臓及び脳では湿重量に影響がなかったことから、体重減少を反映した変化と考えられた。組織への影響は 1,000mg/L 群の雌雄の肝臓（門脈域細胞質の好酸性化と胆管上皮核の空胞化、小葉中心域で核大小不同性増加や核濃縮、大型の好酸性封入体蓄積など）、甲状腺（上皮細胞の肥厚、濾胞の縮小、コロイド密度の低下）、腎臓（好酸性封入体、核濃縮や偏位、糸球体癒着）にみられたが、いずれも軽度の変化で、雌ではさらに軽微であった。なお、用量に換算した値は 1,000 mg/L 群の雄で 113 mg/kg/day、雌で 149 mg/kg/day、100 mg/L 群の雌で 17.6 mg/kg/day で、これらの群の飲水量は有意に低かった⁹⁾。著者はこの結果から、NOEL を 100 mg/L (15～20 mg/kg/day) としたが、同群では雌の肝臓相対重量の増加（肝肥大）がみられていたことから、NOAEL を 10 mg/L (約 2 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.05、0.2、0.8 mmol/kg/day を

10 日間強制経口投与した結果、0.8 mmol/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、0.2 mmol/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓相対重量、0.2 mmol/kg/day 以上の群の雄及び 0.8 mmol/kg/day 群の雌で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。また、0.8 mmol/kg/day 群の雌雄で GOT 及び GPT は有意に高く、心筋の炎症や変性、壊死、胸腺のび慢性萎縮がほぼ全数にみられ、雄では下顎リンパ節の形質細胞過形成も高率にみられた。

上位 2 用量群の用量を半減し、0、0.01、0.05、0.1、0.4 mmol/kg/day とし、90 日間強制経口投与した結果、体重増加の有意な抑制は 0.4 mmol/kg/day 群の雌雄、肝臓相対重量の有意な増加は 0.1 mmol/kg/day 以上の群の雌雄、腎臓相対重量の有意な増加は 0.1 mmol/kg/day 以上の群の雌及び 0.4 mmol/kg/day 群の雄でみられ、GOT 及び GPT は 0.4 mmol/kg/day 群の雌で有意に高かった。胸腺への影響はなかったが、心筋や下顎リンパ節への影響は 0.4 mmol/kg/day 群を主体に低用量群でも数匹にみられ、0.4 mmol/kg/day 群の雌雄では肝臓で胆管過形成が高率にみられるようになった。なお、発生率は低いものの、0.4 mmol/kg/day 群では肺や前胃、乳腺で増殖性又は腫瘍性の病変もみられた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.05 mmol/kg/day (7.4 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 19～20 匹を 1 群とし、0、8、16、32、63、125、250 mg/kg/day を 17 週間(5 日/週)強制経口投与した結果、ラットでは 250 mg/kg/day 群の雌が 2 週目、雄が 5 週目までに全数死亡した。125 mg/kg/day 群でも雄 1 匹、雌 4 匹が死亡し、63 mg/kg/day 以上の群の雄及び 125 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。また、16 mg/kg/day 以上の群の雌及び 32 mg/kg/day 以上の群の雄で肝臓の絶対及び相対重量、32 mg/kg/day 以上の群の雄及び 63 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓の絶対及び相対重量、8、16 mg/kg/day 群の雄で肝臓絶対重量の有意な増加を認め、8 mg/kg/day 以上の群の雌及び 32 mg/kg/day 以上の群の雄で偽コリンエステラーゼ活性の有意な低下などもみられた。125 mg/kg/day 群では雌の肝臓で壊死や巨大核、胆管過形成、雌雄の腎臓で再生性過形成や巨大核、鼻甲介で上皮の菲薄化(薄くなること)や壊死が有意にみられ、これらの病変は早期に死亡した 250 mg/kg/day 群の雌雄にも高率にみられた。なお、8 週目の検査時には 8 mg/kg/day 以上の群の雌及び 16 mg/kg/day 以上の群の雄でヘマトクリット値及び赤血球数、16 mg/kg/day 以上の群の雄及び 63 mg/kg/day 以上の群の雌でヘモグロビン濃度が有意に減少し、雌雄の胸骨で骨髓の低細胞性もみられた^{11, 12)}。

マウスでは 250 mg/kg/day 群の雌 7 匹が 2 週目、雄 16 匹が 4 週目までに死亡し、さらに同群の雌 1 匹が最終日に死亡した。250 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、125 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、63 mg/kg/day 以上の群の雌及び 125 mg/kg/day 以上の群の雄の細気管支で再生変性、前胃で角質増殖と扁平上皮過形成、250 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で壊死及び巨大核が高率にみられた。なお、雌では 8 週目の検査時にも 250 mg/kg/day 群でこれらの病変が高率にみられた^{11, 12)}。

これらの結果から、ラットでは LOAEL を 8 mg/kg/day(ばく露状況で補正:5.7 mg/kg/day)、マウスで NOAEL を 32 mg/kg/day(ばく露状況で補正:23 mg/kg/day)とする。

エ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、ラットに 0、3、10、30 mg/kg/day、マウスに 0、6、20、60 mg/kg/day を 104 週間(5 日/週)強制経口投与した結果、ラットでは 10 mg/kg/day 以上の群の雌雄で生存率の有意な低下を認めた(30 mg/kg/day 群では腫瘍による生存率低下のため、雄は 77 週目、雌は 67 週目に全数屠殺)。30 mg/kg/day

群の雄の体重は 15 週目、雌の体重は 58 週目頃から試験期間を通して低く、15 ヶ月目の検査時には 3 mg/kg/day 群の雄で肝臓及び腎臓、雌で肝臓の絶対重量、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、30 mg/kg/day 群の雌雄で白血球数や分葉核好中球数の有意な増加、ヘマトクリット値の有意な減少などもみられた。非腫瘍性の病変としては、3 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で基底細胞及び扁平上皮の過形成、膵臓で腺房の限局性過形成、10 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌の腎臓で尿細管上皮の限局性過形成の発生率に有意な増加を認めた^{11, 12)}。

マウスでは、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄で生存率は有意に低く、20 mg/kg/day 群の雌雄は 89 週目、60 mg/kg/day 群の雄は 79 週目、雌は 73 週目に全数屠殺した。60 mg/kg/day 群の雄の体重は 21 週目、雌の体重は 29 週目から試験期間を通して低く、15 ヶ月目の検査時には 60 mg/kg/day 群の雄で肝臓相対重量、雌で肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加を認め、20 mg/kg/day 以上の群の雌雄でヘマトクリット値の有意な減少、雌で白血球数や分葉核好中球数の有意な増加もみられた。非腫瘍性の病変としては、6 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で扁平上皮の過形成の発生率に有意な増加を認めた^{11, 12)}。

これらの結果から、ラットで LOAEL を 3 mg/kg/day (ばく露状況で補正：2.1 mg/kg/day)、マウスで LOAEL を 6 mg/kg/day (ばく露状況で補正：4.3 mg/kg/day) とする。

オ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、13、40、132 ppm (0、80、245、810 mg/m³) を 11 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 132 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制がみられ、40 ppm 群の雌雄の肝臓で相対重量、132 ppm 群の雌雄の肝臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。13 ppm 以上の群の雌雄で鼻甲介の嗅上皮に濃度に依存した変性、菲薄化、炎症の進行を認め、132 ppm 群の雄では全数の肝臓でごく軽微な肝細胞壊死、脾臓でごく軽微なリンパ系細胞減少がみられた¹³⁾。マウスでは体重に影響はなかったが、132 ppm 群の雌雄の肝臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認め、132 ppm 群の雌雄で血小板の有意な増加もみられた。また、マウスでも濃度に依存した鼻甲介嗅上皮の変性や菲薄化、炎症の進行が 13 ppm 以上の群の雌雄にみられ、132 ppm 群の雌雄全数の肝臓で軽度の肝細胞肥大、脾臓で軽微なリンパ系細胞の減少もみられた¹³⁾。

このため、フォローアップ研究として、雌雄各 5 匹を 1 群とした Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスに 0、1、2.9、9.7 ppm (0、6.1、18、59 mg/m³) を同様に吸入させた結果、体重や臓器重量、尿の検査に影響はなかったが、ラットの鼻甲介嗅上皮では 9.7 ppm 群の全数でごく軽微な変性と炎症を認め、2.9 ppm 群でも全数に嗅上皮の菲薄化がみられた。マウスでは 9.7 ppm 群の全数で菲薄化、2/5 匹の雄と雌の全数にごく軽微な炎症を認めた¹⁴⁾。これらの結果から、ラットで NOAEL を 1 ppm (6.1 mg/m³、ばく露状況で補正：1.2 mg/m³)、マウスで NOAEL を 2.9 ppm (18 mg/m³、ばく露状況で補正：3.7 mg/m³) とする。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、95、297、888 ppm を 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) の計画で吸入させたところ、888 ppm 群では初日のばく露後に 9 匹が死亡したため、3 日目から 579 ppm 群を新たに追加して試験を継続した。その結果、579 ppm 群でも 3 匹、297 ppm 群でも 1 匹が死亡し、297 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、有意差はなかったものの、95 ppm 群でも体重増加の抑制がみられた。95 ppm 以上の群の雄及び 297 ppm 以上の群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加 (95 ppm 群の雌の絶対

重量は有意差はしたが、35%増) 297 ppm 以上の群の雌雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加、297 ppm 以上の群の雌で卵巣、579 ppm 群の雌で脾臓、雄で精巣の絶対及び相対重量に有意な減少を認め、297 ppm 以上の群の雌の数匹で腎臓の退色がみられた¹⁵⁾。この結果から、LOAEL は 95 ppm (572 mg/m³、ばく露状況で補正：102 mg/m³) となるが、組織の検査は実施されていない。

キ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、4.5、15、49 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、15 ppm 以上の群で濃度に依存した気道や結膜の刺激症状 (赤色の鼻分泌物、過度の流涙など) がみられ、肛門性器部被毛の黄変もみられた。15 ppm 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、雌雄で白血球数の有意な増加などがみられたが、血球や臨床化学成分については変化に一貫性がなく、生物学的に意味のある変化とは考えられなかった。4.5 ppm 以上の群の雄及び 49 ppm 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量、15 ppm 群の雌で肝臓の相対重量の有意な増加を認め、49 ppm 群の雄で軽度だが有意な腎臓相対重量の増加もみられた。また、4.5 ppm 以上の群では濃度に依存した気管支周囲リンパの限局性過形成が雌雄で、肝細胞肥大が雄のほとんどで、脾臓の髄外造血が雌の大半でみられた。このため、フォローアップ研究として、0、0.5、1.54 ppm を同様に 13 週間吸入させた結果、0.5、1.54 ppm 群で涙腺分泌物の増加傾向がみられただけで、臓器重量や組織に影響はなかった¹⁵⁾。

この結果から、NOAEL を 1.54 ppm (9.3 mg/m³、ばく露状況で補正：1.7 mg/m³) とする。

生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 19～20 匹を 1 群とし、0、8、16、32、63、125 mg/kg/day を 17 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、63 mg/kg/day 以上の群の雄で精巣相対重量の有意な増加を認めたが、組織に影響はなかった。また、0～125 mg/kg/day を 17 週間経口投与した B6C3F₁ マウスの雌雄、0～30 mg/kg/day を 104 週間経口投与した Fischer 344 ラットの雌雄、0～60 mg/kg/day を 104 週間経口投与した B6C3F₁ マウスの雌雄で生殖器官への影響はみられなかった¹¹⁾。

イ) Swiss CD-1 マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、30、60、120 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した後、自由に交尾、出産させながら 98 日間投与を継続し、最後の妊娠で得られた仔 (F₁) を次世代の繁殖試験のために哺育、離乳させた。その結果、5 回の妊娠・出産があったが、120 mg/kg/day 群では 3 回目の妊娠時の受胎率は有意に低く、その後も徐々に減少し、生存仔の数は 2 回目の出産から有意に減少し、妊娠期間は 4 回目の妊娠から有意に遅延した。また、120 mg/kg/day の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雌で腎臓の絶対及び相対重量の有意な減少を認め、雄で精巣上体の絶対重量、雌で卵巣の相対重量の有意な減少もみられた。次に、120 mg/kg/day 群の雌雄をそれぞれ未処置の雌雄と交尾させ、無処置の雌雄間で交尾させた対照群と比べると、120 mg/kg/day 投与群の雌で産仔数 (及び雄の仔の比率) が有意に少なかったが、120 mg/kg/day 投与群の雄と無処置の雌の組み合わせには影響はなく、雌の受胎能に影響を受けると考えられた。離乳時の F₁ の体重は 120 mg/kg/day 群で有意に高かったが、これは同群での同腹仔数が少なかったためと考えられた。離乳後の F₁ には F₀ と同様に 0、30、60、120 mg/kg/day を強制経口投与し、性成熟後に交尾

させて出産させた結果、120 mg/kg/day 群で受胎率は有意に低く、30 mg/kg/day 以上の群で発情周期は有意に長かった。また、F₁では60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で体重、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、120 mg/kg/day 群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、60 mg/kg/day 以上の群の雌で卵巣相対重量の有意な減少がみられたが、精巣の重量や精子数などに影響はなく、組織への影響もなかった^{16, 17)}。この結果から、30 mg/kg/day は一般毒性で NOAEL、生殖毒性で LOAEL とする。

- ウ) Sprague-Dawley ラット雄 15 匹を 1 群として 0、80 mg/kg/day を 5 日間強制経口投与し、その後 8 週間にわたって毎週各 1 匹の未処置の雌と交尾させて実施した優性致死試験では、黄体数や着床数、生存胎仔数などに影響はなく、優性致死を誘発しなかった¹⁸⁾。
- エ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、13、40、132 ppm (0、78、241、796 mg/m³) を 2 週間 (6 時間/日 5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 40 ppm 以上の群で精巣相対重量の有意な増加、マウスでは 132 ppm 群で精巣の絶対及び相対重量の有意な減少がみられたが、両種ともに組織への影響はなかった¹³⁾。
- オ) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群とし、0、4.6、15 ppm を交尾前 10 週から交尾期間 (最大 40 日間) を通して妊娠 14 日まで吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、ばく露に関連した影響は認められなかった。また、0、0.5、1.5 ppm の濃度で同様にして実施したフォローアップ試験でもばく露に関連した影響はなかった¹⁵⁾。
- カ) Sprague-Dawley ラット雌 10～15 匹を 1 群とし、種々の化学物質を妊娠 1 日から 15 日まで腹腔内投与して胎仔に対する毒性や催奇形性を調べた試験では、本物質の場合には 37 mg/kg/day で母ラットに毒性 (2 種類以上の臓器の有意な重量変化) を認めたものの、胚や胎仔への影響はなく、催奇形性も認められなかった¹⁹⁾。

ヒトへの影響

- ア) ボランティアの男女 12 人に 100 ppm を 15 分間ばく露すると全員が眼や喉の刺激と不快臭を訴えた。しかし、50 ppm では過半数が 1 日 8 時間のばく露を許容できると回答した²⁰⁾。
- イ) 本物質は 300 mg/m³ (50 ppm) でツンと鼻を刺すような臭いがする²¹⁾。

(3) 発がん性

主要な臓器による発がんの可能性の分類

国際的に主要な臓器での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (1995)	2A	ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (2005)	2	ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA (1997)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH (1996)	A3	動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP (2005)	-	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (2001)	第 2 群 A	人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠がより十分な物質
ドイツ	DFG (2005)	2	動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあると考えられる

発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌^{11, 22-25)}、大腸菌^{24, 26)}、酵母²⁴⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{11, 27)} で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった。染色体異常の誘発は S9 添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞でみられたが¹¹⁾、ラット肝細胞 (RL₁) では S9 添加でも誘発しなかった²⁴⁾。小核の誘発は S9 無添加のヒトリンパ芽球様細胞 (AHH-1、MCL-5、H2E1)²⁸⁾ や CHO 細胞²⁹⁾ でみられたが、ヒトのリンパ球³⁰⁾ では S9 添加でも誘発しなかった。ラットの肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成³¹⁾、DNA 傷害³²⁾ を誘発しなかったが、ヒトのリンパ球³⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)³³⁾ で DNA 傷害を誘発し、CHO 細胞^{11, 29)}、V79 細胞²⁶⁾ で姉妹染色分体交換、シリアンハムスター胎仔細胞で形質転換³⁴⁾ を誘発した。

in vivo 試験系では、マウスの骨髄で小核^{29, 35)}、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成³⁶⁾ を誘発しなかったが、ラットの肝臓³⁷⁾ や腎臓³⁸⁾ で DNA 傷害を誘発し、ラットの肝臓やマウスの前胃、腺胃、腎臓、肝臓の組織で DNA 付加体が検出された^{4, 6)}。また、ラットで優性致死突然変異を誘発しなかったが¹⁸⁾、ショウジョウバエで体細胞突然変異³⁹⁾、ラットの肝細胞で倍数体^{40, 41)} を誘発し、マウスの前胃腫瘍組織で *ras* 遺伝子群の活性化が高率にみられた⁴²⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、3、10、30 mg/kg/day を 104 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、3 mg/kg/day 以上の群の雄の前胃で扁平上皮細胞乳頭腫、扁平上皮細胞癌、扁平上皮細胞の乳頭腫又は癌、3 mg/kg/day 以上の群の雌の前胃で扁平上皮細胞乳頭腫、扁平上皮細胞の乳頭腫又は癌、10 mg/kg/day 以上の群の雌の前胃で扁平上皮細胞癌、3 mg/kg/day 以上の群の雄の脾臓で腺腫、腺腫又は腺癌、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄の口腔粘膜で扁平上皮細胞乳頭腫、扁平上皮細胞癌、扁平上皮細胞の乳頭腫又は癌、10 mg/kg/day

以上の群の雄の腎臓で腺腫、10 mg/kg/day 以上の群の雌の陰核腺で腺腫、腺腫又は癌、乳腺で腺癌、10 mg/kg/day 群の雌の乳腺で線維腺腫、30 mg/kg/day 群の雄の包皮腺で腺腫、腺腫又は癌、ジンバル腺で癌の発生率に有意な増加を認めた。また、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄の腸で腺腫様ポリープ又は腺癌の発生がみられ、有意な発生率の増加ではなかったものの、Fischer 344 ラットには稀な腫瘍であったため、本物質による影響が示唆された^{11, 12)}。

B6C3F₁ マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、6、20、60 mg/kg/day を 104 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、6 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で扁平上皮細胞乳頭腫、扁平上皮細胞癌、扁平上皮細胞の乳頭腫又は癌、雌の口腔粘膜で扁平上皮細胞癌、子宮で腺癌、腺腫又は腺癌、20 mg/kg/day 以上の群の雄の肝臓で肝細胞腺腫、6 mg/kg/day 以上の群の雄の肝臓で肝細胞腺腫又は癌、60 mg/kg/day 群の雌の肝臓で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫又は癌、20 mg/kg/day 以上の群の雄及び 60 mg/kg/day 群の雌のハーダー腺で腺腫の発生率が有意に増加した^{11, 12)}。

これらの結果から、NTP（1993）は Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスに対する本物質の発がん性について明白な証拠があったと結論した。

過去に実施されたラット、マウスの長期発がん性試験で腫瘍の発生を認めた 536 物質をデータベースとして分析したところ、前胃の腫瘍は 74 物質でみられ、このうち 8 物質のみがラット及びマウスの雌雄いずれにも前胃腫瘍を発生させていたが、本物質はそのうちの一つであった⁴³⁾。

B6C3F₁ マウス雄 15 匹を 1 群として、6 mg/kg/day を 5 日間強制経口投与又は飲水に添加して 5 日間投与した結果、前胃、肝臓、腎臓の DNA 付加体は強制投与群の方が飲水投与群よりも 1.4～2.4 倍多かった。3 匹を 1 群として 0、6、60 mg/kg/day を 5 日間強制経口投与又は飲水投与し、増殖細胞核抗原（PCNA）を指標として細胞増殖性を調べた結果、両投与群の肝臓で PCNA 陽性細胞率は有意に異なり、強制投与の 60 mg/kg/day 群で有意に増加（10 倍）したが、飲水投与では各用量群に差はなかった。また、7 匹を 1 群として 0、6 mg/kg/day を 2 週間（5 日/週）強制経口投与又は飲水投与し、BrdU 染色法により細胞増殖性を調べた結果、強制投与の 6 mg/kg/day 群で前胃、腺胃、腎臓、肝臓の BrdU 陽性細胞率が有意に高かった（最大 3 倍）が、飲水投与ではいずれの組織の陽性細胞率にも有意な増加はなかった。このように、同じ投与量であっても強制経口投与では一時的に体内濃度が急増して体内動態や毒性発現に強く影響が現れたものと考えられ、強制経口投与の知見をもとにした発がんリスクの評価では本物質のリスクを過大評価している可能性が考えられた⁶⁾。

U.S. EPA は 1997 年の Health Effect Assessment Summary Tables（HEAST）の中で、Fischer 344 ラットにおける複数部位の腫瘍発生状況をもとにスロープファクターを $7 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している。なお、ユニットリスクとして $2 \times 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ という値もあったが、これはスロープファクターを吸入換算した値であった⁴⁴⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する情報は得られなかった。

本物質のヒトでの発がん性を評価するために利用可能な証拠については、IARC（1995）も不十分としているが、最終的な全体評価では本物質を 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）に分類しており、以下の事項を考慮した結果とされている⁴⁵⁾。

- ・マウス及びラットで、複数の部位に高い発生率で腫瘍が発生しているため
- ・ヒトと嚙歯類のミクロソームで、本物質の代謝が質的に異なるため
- ・本物質は細菌及び培養した哺乳類細胞に対して変異原性があり、*in vivo* で処置した動物の DNA と結合するため

（４）健康リスクの評価

評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られており、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口ばく露の非発がん影響について中・長期毒性工)のラットの試験から得られた LOAEL 3 mg/kg/day（肝臓重量の増加、前胃の過形成など）が、信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の LOAEL 3 mg/kg/day をばく露状況で補正して 2.1 mg/kg/day とし、さらに LOAEL であるために 10 で除した 0.21 mg/kg/day を無毒性量等として採用する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、ラットの実験結果から求めた $7 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用した。

一方、吸入ばく露については、非発がん影響について中・長期毒性オ)のラットの試験から得られた NOAEL 6.1 mg/m^3 （嗅上皮の変性）が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の NOAEL 6.1 mg/m^3 をばく露状況で補正して 1.2 mg/m^3 とし、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.12 mg/m^3 を無毒性量等として採用する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクとして $2 \times 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ という値があったが、これはスロープファクターを吸入換算したものであったため、ユニットリスクとして採用しなかった。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	0.21 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域・淡水	0.0004 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満	0.0012 $\mu\text{g/kg/day}$			1,800

表 3.4 経口ばく露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

ばく露経路・媒体	予測最大ばく露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	7 (mg/kg/day) ⁻¹	-	-	-
	公共用水域・淡水		8.4×10^{-6}		-

経口ばく露については、公共用水域淡水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0004 µg/kg/day 未満、予測最大ばく露量は 0.0012 µg/kg/day であった。無毒性量等 0.21 mg/kg/day と予測最大ばく露から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 1,800 となる。一方、発がん性については予測最大ばく露量に対する過剰発生率をスロープファクターから求めると 8.4×10^{-6} となる。なお、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露によるリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE や過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.5 吸入ばく露による健康リスク（MOE の算定）

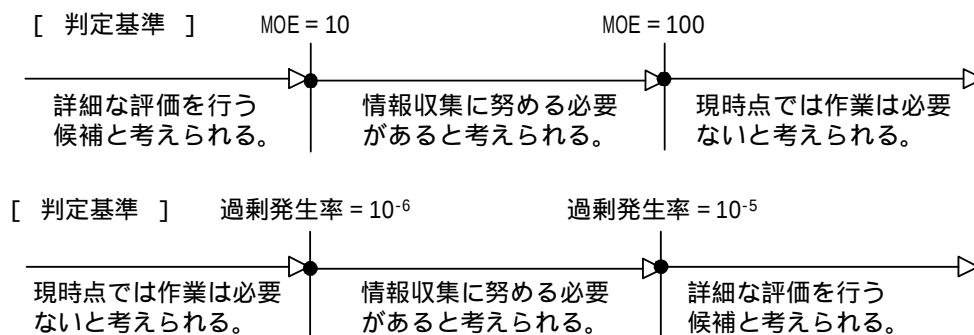
ばく露経路・媒体	平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	-	0.12 mg/m ³	ラット	-
	室内空気	-			-

表 3.6 吸入ばく露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

ばく露経路・媒体	予測最大ばく露濃度	エットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	-	-	-	-
	室内空気		-		-

吸入ばく露については、ばく露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、大気中での半減期は 15 日～150 日と長く、大気中に排出された場合にはほとんどが大気中に分配されると予測されている。このため、一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻 類	○		112,000	<i>Chlamydomonas angulosa</i>	緑藻類	EC ₅₀ PHY	3 時間	A	C	1)-5065
	○		170,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	緑藻類	EC ₅₀ PHY	3 時間	A	C	1)-5065
甲殻類	○		<u>4,130</u>	<i>Ceriodaphnia cf. dubia</i>	ニセネコゼミジンコと同属	EC ₅₀ IMM	2	B	A	1)-18991
	○		35,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	IC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2007029
	○		60,300	<i>Chaetogammarus marinus</i>	ヨコエビ科	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-9471
魚 類			41,600	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	7	C	C	4)-2006031
	○		66,500	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217
その他			-	-	-	-	-	-	-	-

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration)：半数阻害濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度

影響内容

IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡、PHY (Physiology)：生理機能(ここでは光合成阻害)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 甲殻類

Rose ら¹⁾⁻¹⁸⁹⁹¹は米国 EPA の試験方法(EPA/600/4-90/027F, 1993)に基づく標準法(Warne, 1996)に準拠し、ニセネコゼミジンコと同属である *Ceriodaphnia cf. dubia* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式（密閉容器使用）で行われ、試験溶液の調製には硬度 65.2 mg/L（CaCO₃換算）の試験用水と、助剤としてアセトンが用いられた。被験物質の実測濃度は設定濃度の 20%

以上減少することはなかった。初期実測濃度に基づく 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 4,130 µg/L であった。

2) 魚類

Geiger ら¹⁾⁻³²¹⁷ はファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (1 日 18 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0、19.1、29.4、45.2、69.6、107 mg/L (公比約 1.5) であった。試験用水には、ろ過スペリオル湖水あるいは脱塩素水道水 (硬度約 44.1 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の補正平均実測濃度は < 0.53、16.4、23.0、33.9、51.0、86.7 mg/L であった。実測濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 66,500 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

甲殻類	<i>Ceriodaphnia cf. dubia</i>	遊泳障害 ; 48 時間 EC ₅₀	4,130µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	66,500µg/L

アセスメント係数 : 1,000 [2 生物群 (甲殻類及び魚類) の信頼できる知見が得られたため]
2 つの毒性値の小さい方の値 (甲殻類の 4,130 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 4.1 µg/L が得られた。

慢性毒性については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては甲殻類の急性毒性値から得られた 4.1 µg/L を採用する。

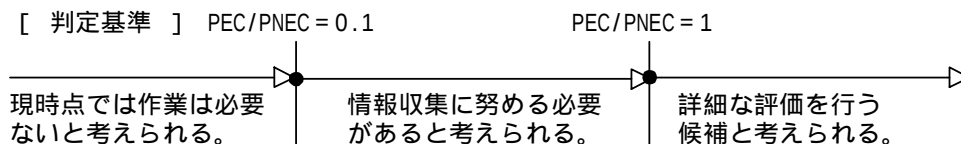
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 µg/L未満(1999)	0.03 µg/L (1999)	4.1µg/L	0.007
公共用水域・海水	0.01 µg/L未満程度 (1999)	0.01 µg/L程度 (1999)		0.002

注 : 1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.01 µg/L 未満、海水域では 0.01 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は、淡水域で 0.03 µg/L、海水域は 0.01 µg/L 程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域で 0.007、海水域では 0.002 となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会(1985)：有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク：619.
- 2) 大木道則ら(1989)：化学大辞典 東京化学同人：1602.
- 3) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 128.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ,
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/kizon/KIZON_start_hazkizon.html, 2007.3.16 現在).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1.92.
- 8) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 312-313.
- 10) 通産省公報(1985.12.28).
- 11) Walton DJ et al. (1992): J Environ Qual, 21: 552-558. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2007.2.5 現在)].
- 12) 厚生労働省(2008)：平成 19 年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書, (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/03/h0317-2.html>, 2008.5.1 現在).
- 13) IPCS (2003): Concise International Chemical Assessment Document 65. 1,2,3-Trichloropropane.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI SuiteTM v.3.20.
- 2) 環境省水環境部水環境管理課(2001)：平成 11 年度要調査項目測定結果.
- 3) 環境省水環境部企画課(2004)：平成 14 年度要調査項目測定結果.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Mahmood, N.A., D. Overstreet and L.T. Burka (1991): Comparative disposition and metabolism of 1,2,3-trichloropropane in rats and mice. Drug Metab. Dispos. 19: 411-418.
- 2) Volp, R.F., I.G. Sipes, C. Falcoz, D.E. Carter and J.F. Gross (1984): Disposition of 1,2,3-trichloropropane in the Fischer 344 rat: conventional and physiological pharmacokinetics. Toxicol. Appl. Pharmacol. 75: 8-17.

- 3) Weber, G.L. and I.G. Sipes (1992): *In vitro* metabolism and bioactivation of 1,2,3-trichloropropane. Toxicol. Appl. Pharmacol. 113: 152-158.
- 4) Weber, G.L. and I.G. Sipes (1990): Covalent interactions of 1,2,3-trichloropropane with hepatic macromolecules: studies in the male F-344 rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 104: 395-402.
- 5) La, D.K., P.D. Lilly, R.J. Anderegge and J.A. Swenberg (1995): DNA adduct formation in B6C3F1 mice and Fischer-344 rats exposed to 1,2,3-trichloropropane. Carcinogenesis. 16: 1419-1424.
- 6) La, D.K., R. Schoonhoven, N. Ito and J.A. Swenberg (1996): The effects of exposure route on DNA adduct formation and cellular proliferation by 1,2,3-trichloropropane. Toxicol. Appl. Pharmacol. 140: 108-114.
- 7) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 8) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0683. 1,2,3-trichloropropane.
- 9) Villeneuve, D., I. Chu, V.E. Secours, M.G. Cote, G.L. Plaa and V.E. Valli (1985): Results of a 90-day toxicity study on 1,2,3- and 1,1,2-trichloropropane administered via the drinking water. Sci. Total Environ. 47: 421-426.
- 10) Merrick, B.A., M. Robinson and L.W. Condie (1991): Cardiopathic effect of 1,2,3-trichloropropane after subacute and subchronic exposure in rats. J. Appl. Toxicol. 11: 179-187.
- 11) NTP (1993): Toxicology and carcinogenesis of 1,2,3-trichloropropane (CAS No. 96-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). TR-384.
- 12) Irwin, R.D., J.K. Haseman and S.L. Eustis (1995): 1,2,3-Trichloropropane: A multisite carcinogen in rats and mice. Fundam. Appl. Toxicol. 25: 241-252.
- 13) Miller, R., J.F. Quast and T.S. Gushow (1986): 1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study in rats and mice. NTIS/OTS0517050.
- 14) Miller, R., J.F. Quast and J.J. Momany-Pfruender (1986): 1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study to determine the no-adverse-effect level in rats and mice. NTIS/OTS0517055.
- 15) Johannsen, F.R., G.J. Levinskas, G.M. Rusch, J.B. Terrill and R.E. Schroeder (1988): Evaluation of the subchronic and reproductive effects of a series of chlorinated propanes in the rat. I. Toxicity of 1,2,3-trichloropropane. J. Toxicol. Environ. Health. 25: 299-315.
- 16) Gulati, D., R.C. Mounce, S. Russel, K.B. Poonacha and R.E. Chapin (1990): Final Report. 1,2,3-Trichloropropane reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered via gavage. NTP-90-209. NTIS/PB91-129676.
- 17) Chapin, R., D. Gulati, R. Mounce, S. Russell and K. Poonacha (1997): 1,2,3-Trichloropropane. Environ. Health Perspect. 105(Suppl. 1): 361-362.
- 18) Saito-Suzuki, R., S. Teramoto and Y. Shirasu (1982): Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. Mutat. Res. 101:321-327.
- 19) Hardin, B.D., G.P. Bond, M.R. Sikov, F.D. Andrew, R.P. Beliles and R.N. Niemeier (1981): Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. Scand. J. Work. Environ. Health. 7: 66-75.

- 20) Silverman, L., H.F. Schulte and M.W. First (1946): Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28: 262-266.
- 21) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 22) Stolzenberg, S.J. and C.H. Hine (1980): Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Environ. Mutagen.* 2: 59-66.
- 23) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl. 1): 1-142.
- 24) Dean, B.J. and T.M. Brooks (1979): *In vitro* mutation studies with 1,2,3-trichloropropane. Shell Oil Co. NTIS/OTS0515727.
- 25) Ratpan, F. and H. Plaumann (1988): Mutagenicity of halogenated propanes and their methylated derivatives. *Environ. Mol. Mutagen.* 12: 253-259.
- 26) von der Hude, W., C. Behm, R. Gürtler and A. Basler (1988): Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 203: 81-94.
- 27) Sawin, V.L. and B.S. Hass (1982): Assay of 1,2,3-trichloropropane for gene mutation in mouse lymphoma cells (final report). Shell Oil Co. NTIS/OTS0515721.
- 28) Doherty, A.T., S. Ellard, E.M. Parry and J.M. Parry (1996): An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis.* 11: 247-274.
- 29) Douglas, G.R., E.R. Nestmann, E. Lee, R. Marshall and J.A. Heddle (1985): How well do *in vitro* tests predict *in vivo* genotoxicity? *Environ. Mutagen.* 7(Suppl 3): 31.
- 30) Tafazoli, M. and M. Kirsch-Volders (1996): *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of 1,2-dichloroethylene, 1,1,2-trichloroethane, 1,3-dichloropropane, 1,2,3-trichloropropane and 1,1,3-trichloropropene, using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 371: 185-202.
- 31) Williams, G.M., H. Mori and C.A. McQueen (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.* 221: 263-286.
- 32) Holme, J.A., E.J. Söderlund, G. Brunborg, M. Låg, S.D. Nelson and E. Dybing (1991): DNA damage and cell death induced by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) and structural analogs in monolayer culture of rat hepatocytes: 3-aminobenzamide inhibits the toxicity of DBCP. *Cell Biol. Toxicol.* 7: 413-432.
- 33) Eriksson, L., J. Jonsson, S. Hellberg, F. Lindgren, M. Sjöström, S. Wold, B.E. Sandström and I. Svensson (1991): A strategy for ranking environmentally occurring chemicals. Part V: The development of two genotoxicity qsars for halogenated aliphatics. *Environ. Toxicol. Chem.* 10: 585-596.
- 34) Hatch, G., T. Anderson, E. Elmore and S. Nesnow (1983): Status of enhancement of DNA viral transformation for determination of mutagenic and carcinogenic potential of gaseous and volatile compounds. *Environ. Mutagen.* 5: 422.

- 35) Crebelli, R., A. Carere, P. Leopardi, L. Conti, F. Fassio, F. Raiteri, D. Barone, P. Ciliutti, S. Cinelli and J.A. Vericat (1999): Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis*. 14: 207-215.
- 36) Mirsalis, J., K. Tyson, J. Beck, E. Loh, K. Steinmetz, C. Contreras, L. Austere, S. Martin and J. Spalding (1983): Induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) in hepatocytes following *in vitro* and *in vivo* treatment. *Environ. Mutagen.* 5: 482.
- 37) Weber, G.L., and I.G. Sipes (1991): Rat hepatic DNA damage induced by 1,2,3-trichloropropane. *Adv. Exp. Med. Biol.* 283: 853-855.
- 38) Låg, M., E.J. Söderlund, J.G. Omichinski, G. Brunborg, J.A. Holme, J.E. Dahl, S.D. Nelson and E. Dybing (1991): Effect of bromine and chlorine positioning in the induction of renal and testicular toxicity by halogenated propanes. *Chem. Res. Toxicol.* 4: 528-534.
- 39) Chroust, K., M. Pavlová, Z. Prokop, J. Mendel, K. Bozková, Z. Kubát, V. Zajíčková and J. Damborský (2007): Quantitative structure-activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere*. 67: 152-159.
- 40) Ito, N.; D.K. La, S. Holt, T.R. Craft, R.C. Sills and J. Swenberg (1996): Analysis of ras mutations in forestomach tumors from B6C3F₁ mice exposed to 1,2,3-trichloropropane. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 37: 137.
- 41) Belyaeva, N.N., V.R. Tsulaya, T.L. Marshak and V.Y. Brodskii (1974): Effect of 1,2,3-trichloropropane on the ploidy of rat liver cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 78: 1414-1416.
- 42) Belyaeva, N.N., T.I. Bonashevskaya, T.L. Marshak and V.Y. Brodskii (1977): Investigation of the effect of certain chlorinated hydrocarbons on the composition of the hepatocyte population of the rat liver. *Bull. Exp. Biol. Med.* 83: 396-400.
- 43) Benigni, R. and A. Pino (1998): Profiles of chemically-induced tumors in rodents: quantitative relationships. *Mutat. Res.* 421: 93-107.
- 44) U.S. EPA (1997): Health Effects Advisory Summary Tables (HEAST), FY 1997 Update, U.S. Environmental Protection Agency, Solid Waste and Emergency Response, 9200.6-303 (97-1), EPA-540-R-97-036.
- 45) IARC (1995): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol.63. 1,2,3-trichloropropane.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*) Ctr. for Lake Superior Environ.Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI 5:332 p.
- 5065 : Hutchinson, T.C., J.A. Hellebust, D. Tam, D. Mackay, R.A. Mascarenhas, and W.Y. Shiu (1980): The Correlation of the Toxicity to Algae of Hydrocarbons and Halogenated Hydrocarbons with Their Physical-Chemical Properties. *Environ.Sci.Res.* 16:577-586.

9471 : Kooijman, S.A.L.M. (1981): Parametric Analyses of Mortality Rates in Bioassays. Water Res. 15(1):107-119.

18991 : Rose, R.M., M.St.J. Warne, and R.P. Lim (1998): Quantitative Structure-Activity Relationships and Volume Fraction Analysis for Nonpolar Narcotic Chemicals to the Australian Cladoceran *Ceriodaphnia* cf. *dubia*. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 34(3):248-25.

2) 環境省(庁)データ；該当なし

3) (独)国立環境研究所：化学物質環境リスク評価検討調査報告書；該当なし

4) その他

2006031 : Konemann, H. (1981): Quantitative Structure-Activity Relationships in Fish Toxicity Studies, Part 1: Relationship for 50 Industrial Pollutants. Toxicology.19: 209-221.

2007029 : Hermens, J., H. Canton, P. Janssen and R. De Jong (1984): Quantitative Structure-Activity Relationships and Toxicity Studies of Mixtures of Chemicals with Anaesthetic Potency: Acute Lethal and Sublethal Toxicity to *Daphnia magna*. Aquatic Toxicology.5(2):143-154.