

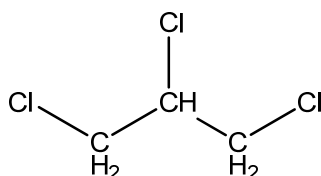
[11] 1,2,3-トリクロロプロパン

本物質は、第7次とりまとめにおいて環境リスク初期評価結果が公表されているが、改めて初期評価を行った。

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：1-289
RTECS 番号：TZ9275000
分子式：C₃H₅Cl₃
分子量：147.43
換算係数：1 ppm = 6.03 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



(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 | -13.8°C ³⁾ 、-14.7°C ⁴⁾ 、-14°C ⁵⁾ |
| 沸点 | 158°C (760 mmHg) ³⁾ 、156.85°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、156°C ⁵⁾ |
| 密度 | 1.3889 g/cm ³ (20°C) ³⁾ |
| 蒸気圧 | 3.69 mmHg (=492Pa) (25°C) ^{3),4)} 、 2 mmHg (=300 Pa) (20°C) ⁵⁾ 、 4 mmHg (=600 Pa) (30°C) 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) | 0.492 (25°C) ⁶⁾ |
| 水溶性 (水溶解度) | 2 × 10 ³ mg/1,000g (25°C) ³⁾ 、1.75 × 10 ³ mg/L (25°C) 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)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.35 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期：15日～150日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾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： $1.8 \times 10^{-6} (1/\text{時間})$ (25°C、pH=7～9)¹⁰⁾

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¹¹⁾)

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)¹²⁾

5.3～13 (試験生物：コイ、試験期間8週間、試験濃度：0.02 mg/L)¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 77 ¹²⁾～ 95 ¹²⁾、 78 ¹⁴⁾～ 95 ¹⁴⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された平成21年度の製造・輸入数量 (製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値) は458 tである¹⁵⁾。

ポリ(3～5)クロロプロパンとして化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表1.1に示す^{16),17),18)}。

表 1.1 ポリ(3～5)クロロプロパンの製造・輸入数量の推移

| 平成(年度) | 22 | 23 | 24 |
|--------------------------|-----------------|-------|-----------------|
| 製造・輸入数量(t) ^{a)} | X ^{b)} | 2,000 | X ^{b)} |

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が2社以下のため、公表されていない。

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

本物質の化学物質排出把握管理促進法(化管法)における製造・輸入量区分は1t以上100t未満である²⁰⁾。

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¹²⁾。

エピクロロヒドリンの生産量²¹⁾の推移を表1.2に、輸出量及び輸入量²²⁾の推移を表1.3に示す。

表 1.2 エピクロロヒドリンの生産量の推移

| | | | | | | | | |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 平成(年) | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 生産量(t) | 128,624 | 132,126 | 134,709 | 119,806 | 113,336 | 111,493 | 102,318 | 103,295 |
| 平成(年) | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
| 生産量(t) | 110,621 | 111,308 | 106,943 | 75,295 | 108,751 | 103,122 | 108,360 | 101,998 |

表 1.3 エピクロロヒドリンの輸出量及び輸入量の推移

| | | | | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 平成(年) | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 輸出量(t) | 29,285 | 28,204 | 26,381 | 26,570 | 17,100 | 17,042 | 8,021 | 18,980 |
| 輸入量(t) | 3,051 | 6,477 | 15,791 | 12,431 | 11,604 | 10,361 | 21,530 | 20,810 |
| 平成(年) | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
| 輸出量(t) | 16,691 | 12,520 | 16,535 | 18,662 | 22,770 | 18,718 | 32,184 | 30,553 |
| 輸入量(t) | 18,675 | 17,225 | 19,101 | 10,285 | 14,783 | 14,570 | 15,096 | 9,095 |

注：普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より。

エピクロロヒドリンの化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は、100 t 以上であり²⁰⁾、OECD に報告している本物質の生産量は、100,000～1,000,000 t/年未満、輸入量は 1,000～10,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、閉鎖系における殺虫剤等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¹²⁾。

エピクロロヒドリンは、農薬（製剤）の安定化剤に使われていたことがある²³⁾。

(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第一種指定化学物質（政令番号：289）に指定されている。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されているほか、人健康影響の観点から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。

なお、本物質は、旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:980）に指定されていた。

2. 曝露評価

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曝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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 24 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 24 年度）

| | 届出 | | | | | | 届出外（国による推計） | | | | 総排出量（kg/年） | | |
|---------|-----------|-------|----|----|-----------|---------|-------------|-------|----|-----|------------|--------|-----|
| | 排出量（kg/年） | | | | 移動量（kg/年） | | 排出量（kg/年） | | | | 届出排出量 | 届出外排出量 | 合計 |
| | 大気 | 公共用水域 | 土壌 | 埋立 | 下水道 | 廃棄物移動 | 対象業種 | 非対象業種 | 家庭 | 移動体 | | | |
| 全排出・移動量 | 247 | 0 | 0 | 0 | 0 | 370,000 | - | - | - | - | 247 | - | 247 |

| 業種等別排出量(割合) | | | | | | | | 総排出量の構成比(%) | |
|-------------|----------------|---|---|---|---|---|-------------------|-------------|-----|
| 化学工業 | 246 (99.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 370,000 (100%) | 届出 | 届出外 |
| 農業製造業 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100% | - |

本物質の平成 24 年度における環境中への総排出量は、約 0.25 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のすべてが大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が 370 t であった。届出排出量の主な排出源は、化学工業（99%超）であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 24 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった茨城県（大気への排出量 0.17 t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

| 媒体 | 分配割合(%) | |
|----|-------------------------|------|
| | 上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域 | |
| | 環境中 | 大気 |
| | 茨城県 | 茨城県 |
| 大気 | 88.3 | 88.3 |
| 水域 | 7.7 | 7.7 |
| 土壌 | 4.0 | 4.0 |
| 底質 | 0.1 | 0.1 |

注：数値は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 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

| 媒体 | 幾何 平均値 ^{a)} | 算術 平均値 | 最小値 | 最大値 ^{a)} | 検出 下限値 | 検出率 | 調査地域 | 測定年度 | 文献 | |
|--------------|-------------------------|---------------|--------|------------------------|--------------|-----------------|-------|------|------|----|
| 一般環境大気 | μg/m ³ | — | — | (0.0088) ^{b)} | 0.016 | — ^{c)} | 1/4 | 大阪府 | 2012 | 4) |
| | | 0.0088 | 0.012 | 0.0017 | 0.059 | 0.000076 | 20/20 | 全国 | 2009 | 5) |
| 室内空気 | μg/m ³ | | | | | | | | | |
| 食物 | μg/g | | | | | | | | | |
| 飲料水 | μg/L | | | | | | | | | |
| 地下水 | μg/L | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0/23 | 全国 | 1999 | 6) |
| 土壌 | μg/g | | | | | | | | | |
| 公共用水域・淡水 | μg/L | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.01 | 3/130 | 全国 | 1999 | 6) |
| 公共用水域・海水 | μg/L | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 | 1/17 | 全国 | 1999 | 6) |
| 底質(公共用水域・淡水) | μg/g | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.001 | 0/14 | 全国 | 2002 | 7) |
| 底質(公共用水域・海水) | μg/g | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.001 | 0/10 | 全国 | 2002 | 7) |

注：a) 最大値又は平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値未満のデータには検出下限値に1/2を乗じて得られた値を用いて調査地点の算術平均値を算出しており、算出した算術平均値が検出下限値より小さな値のため、括弧書きで公表されている。

c) 報告されていない。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝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 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

| | 媒体 | 濃度 | 一日曝露量 |
|---|--------|------------------------------------|---------------------|
| 平 | 大気 | | |
| | 一般環境大気 | 0.0088 μg/m ³ 程度 (2009) | 0.0026 μg/kg/day 程度 |
| | 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 |

| | 媒 体 | 濃 度 | 一 日 曝 露 量 |
|---|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 均 | 水 質 | | |
| | 飲料水 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 地下水 | 過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1999) | 過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度 |
| | 公共用水域・淡水 | 過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満 (1999) | 過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満 |
| 最 | 食 物 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 土 壤 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 大 気 | | |
| | 一般環境大気 | 0.059 µg/m ³ 程度 (2009) | 0.018 µg/kg/day 程度 |
| 大 | 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 |
| | 水 質 | | |
| | 飲料水 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 地下水 | 過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1999) | 過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度 |
| 値 | 公共用水域・淡水 | 過去のデータではあるが 0.03 µg/L (1999) | 過去のデータではあるが 0.0012 µg/kg/day |
| | 食 物 | データは得られなかった | データは得られなかった |
| | 土 壤 | データは得られなかった | データは得られなかった |

人の一日曝露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度、一般環境大気のデータから 0.059 µg/m³程度となった。一方、化管法に基づく平成 24 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁸⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.018 µg/m³となった。

経口曝露の予測最大曝露量を設定できるデータは得られなかった。なお、公共用水域・淡水のデータから算出すると過去のデータではあるが 0.0012 µg/kg/day となった。

生物濃縮性は高くないため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

表 2.5 人の一日曝露量

| 媒 体 | | 平均曝露量 (µg/kg/day) | 予測最大曝露量 (µg/kg/day) |
|---------|----------|------------------------------|------------------------------|
| 大 気 | 一般環境大気 | 0.0026 | 0.018 |
| | 室内空気 | | |
| 水 質 | 飲料水 | | |
| | 地下水 | (過去のデータではあるが <u>0.0004</u>) | (過去のデータではあるが <u>0.0004</u>) |
| | 公共用水域・淡水 | (過去のデータではあるが <u>0.0004</u>) | (過去のデータではあるが 0.0012) |
| 食 物 | | | |
| 土 壤 | | | |
| 経口曝露量合計 | | | |
| | 参考値 1 | <u>0.0004</u> | 0.0012 |
| 総曝露量 | | 0.0026 | 0.018 |
| | 参考値 1 | 0.0026+ <u>0.0004</u> | 0.0192 |

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

2) 総曝露量は、吸入曝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、経口曝露量合計の算出に用いていない。
 4) 参考値1は、過去のデータを用いた場合を示す。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 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）を設定できるデータは得られなかった。なお、公共用水域の淡水域では過去のデータではあるが 0.03 µg/L、海水域では過去のデータではあるが 0.01 µg/L 程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

| 水 域 | 平 均 | 最 大 値 |
|-----|---|---|
| 淡 水 | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満 (1999)] | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.03 µg/L (1999)] |
| 海 水 | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1999)] | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 程度 (1999)] |

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 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、腎臓、前胃で高かった。24、60 時間後の肝臓、腎臓、前胃の組織では 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、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、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 時間での糞中への排泄が 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

① 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：() 内の時間は曝露時間を示す。

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、高濃度の曝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⁾。

② 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 1,000 mg/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 として 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、雌雄の胸骨で骨髄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 (曝露状況で補正: 5.7 mg/kg/day)、マウスで NOAEL を 32 mg/kg/day (曝露状況で補正: 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 (曝露状況で補正: 2.1 mg/kg/day)、マウスでLOAELを6 mg/kg/day (曝露状況で補正: 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、曝露状況で補正: 1.2 mg/m³)、マウスでNOAELを2.9 ppm (18 mg/m³、曝露状況で補正: 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 群では初日の曝露後に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

量は有意差なしだが、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、曝露状況で補正：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、血球や血液生化学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、曝露状況で補正：1.7 mg/m³) とする。

③ 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 を一般毒性で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、曝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曝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⁾。

④ ヒトへの影響

- ア) ボランティアの男女 12 人に 100 ppm を 15 分間曝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 時間の曝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

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関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 |

② 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細胞 (CHO) 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+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+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 以上の群の雄の膵臓で腺腫、腺腫+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+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+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+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+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+癌、雌の口腔粘膜で扁平上皮細胞癌、子宮で腺癌、腺腫+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+癌、60 mg/kg/day 群の雌の肝臓で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+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⁾。

US 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 (mg/kg/day)⁻¹ と算出している。なお、ユニットリスクとして 2×10^{-4} (µg/m³)⁻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
- ・ヒトと嚙歯類のマイクロソームで、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

① 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。

経口曝露の非発がん影響について中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた LOEL 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 LOEL 3 mg/kg/day を曝露状況で補正して 2.1 mg/kg/day とし、さらに LOEL 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 $7 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

一方、吸入曝露については、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濃度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 を曝露状況で補正して 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い。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

| 曝露経路・媒体 | | 平均曝露量 | 予測最大曝露量 | 無毒性量等 | | MOE |
|---------|-----|-------|---------|----------------|-----|-----|
| 経口 | 飲料水 | — | — | 0.21 mg/kg/day | ラット | — |
| | 地下水 | — | — | | | — |

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

| 曝露経路・媒体 | | 予測最大曝露量 | スロープファクター | 過剰発生率 | TD ₀₅ | EPI |
|---------|-----|---------|------------------------------|-------|------------------|-----|
| 経口 | 飲料水 | — | $7 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ | — | — | — |
| | 地下水 | — | | — | | — |

経口曝露については、曝露量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、参考として公共用水域・淡水の過去のデータとして報告 (1999 年) のあった最大値

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 /和名 | エンドポイント /影響内容 | 曝露期間 [日] (試験条件等) | 試験の 信頼性 | 採用の 可能性 | 文献 No. |
|-----|----|----|--------------------|--|------------------|--------------------------------|------------------------|------------|------------|----------------|
| 藻類 | | ○ | 12,800 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類 | NOEC GRO (RATE) | 3 | B | B | 3)-1 |
| | ○ | | >101,000 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ GRO (RATE) | 3 | B | B | 3)-1 |
| 甲殻類 | ○ | | 4,130 | <i>Ceriodaphnia cf. dubia</i> | ニセネコゼミ ジンコと同属 | EC ₅₀ IMM | 2 | B | B | 1)-18991 |
| | | ○ | 4,500 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | NOEC REP | 21 | A | A | 3)-3 |
| | | ○ | 19,000 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | A | A | 3)-2 |
| | | ○ | 33,800 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | A | A | 1)-17138 |
| | | ○ | 35,400 | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | IC ₅₀ IMM | 2 | B | B | 2)- 2007029 |
| | | ○ | 60,300 | <i>Chaetogammarus marinus</i> | ヨコエビ科 | LC ₅₀ MOR | 2 | C | C | 1)-9471 |
| 魚類 | | ○ | <4,400 | <i>Poecilia reticulata</i> | グッピー | NOEC MOR | 7ヶ月 | A | C | 3)-4 |
| | | ○ | 4,600 | <i>Oryzias latipes</i> | メダカ | NOEC MOR | 9ヶ月 | A | C | 3)-5 |
| | | ○ | 27,400 | <i>Pimephales promelas</i> | ファットヘッド ドミノ | LC ₅₀ MOR | 4 (止水式) | D | C | 1)-17138 |
| | | | 41,600 | <i>Poecilia reticulata</i> | グッピー | LC ₅₀ MOR | 7 | C | C | 2)- 2006031 |
| | | ○ | 50,800 | <i>Pimephales promelas</i> | ファットヘッド ドミノ | LC ₅₀ MOR | 4 (流水式) | B | B | 1)-17138 |
| | | ○ | 66,500 | <i>Pimephales promelas</i> | ファットヘッド ドミノ | LC ₅₀ MOR | 4 | A | A | 1)-3217 |
| | | ○ | 109,000 | <i>Oryzias latipes</i> | メダカ | LC ₅₀ MOR | 2 | D | C | 2)- 2014044 |
| 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、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物) 又は成長 (動物)、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)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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) 藻類

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。試験は密閉系 (ヘッドスペースなし) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区)、10、20、40、80、160 mg/L (公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、0 (対照区)、7.3、12.8、24.8、48.3、101 mg/L であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。最高濃度区においても、50%以上の阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 101,000 µg/L 超とされた。72 時間無影響濃度 (NOEC) は 12,800 µg/L であった。

2) 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 (密閉系) 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、設定濃度から 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。

また、OECD テストガイドライン No.211 及び EU の試験方法 (EU Method C.20) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が GLP 試験として実施された³⁾⁻³。試験は、半止水式 (2 日又は 3 日毎に換水、密閉容器使用) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区)、1.3、2.8、6.0、13、28 mg/L (公比 2.1) であった。試験用水の硬度は 250 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。被験物質の実測濃度は、2、7、14 日目の試験溶液調製時及び 5、9、16 日目の換水前において、それぞれ設定濃度の 66~78%及び 65~72%であった。平均実測濃度は、0 (対照区)、0.91、2.0、4.5、9.6、n.a. mg/L であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度 (算術平均値) に基づき 4,500 µg/L であった。

3) 魚類

Brooke¹⁾⁻¹⁷¹³⁸ 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。試験は流水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区であった。試験溶液の調製には、アセトンが用いられた。試験溶液の硬度は、平均 75.0 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。被験物質の平均実測濃度は、4,170、10,900、20,100、36,900、65,560 µg/L (対照区を除く) であった。96

時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 50,800 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、上記本文で示した最小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

| | | | |
|-----|--|-------------------------------|----------------|
| 藻類 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72 時間 EC ₅₀ (生長阻害) | 101,000 µg/L 超 |
| 甲殻類 | <i>Ceriodaphnia cf. dubia</i> | 48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害) | 4,130 µg/L |
| 魚類 | <i>Pimephales promelas</i> | 96 時間 LC ₅₀ | 50,800 µg/L |

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (甲殻類の 4,130 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 41 µg/L が得られた。

慢性毒性値

| | | | |
|-----|--|-------------------|-------------|
| 藻類 | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | 72 時間 NOEC (生長阻害) | 12,800 µg/L |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> | 21 日間 NOEC (繁殖阻害) | 4,500 µg/L |

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値の小さい方 (甲殻類の 4,500 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 45 µg/L が得られた。

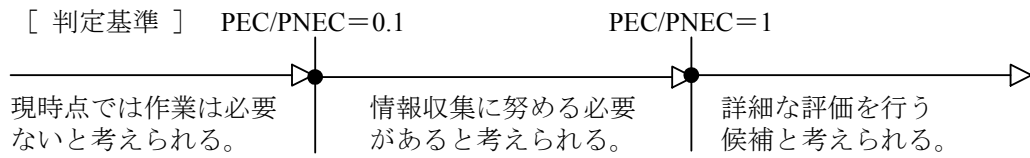
本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 41 µg/L を採用する。

(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 | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L未満(1999)] | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.03 µg/L(1999)] | 41 µg/L | — |
| 公共用水域・海水 | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L未満(1999)] | データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L程度(1999)] | | — |

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



本物質については、予測環境中濃度(PEC)を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。過去のデータではあるが、公共用水域の淡水域の $0.03 \mu\text{g/L}$ 及び海水域の $0.01 \mu\text{g/L}$ 程度と PNEC の比は、 0.001 より小さくなる。

本物質については、現時点では新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

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) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 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. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Lide D (1995) CRC handbook of chemistry and physics, 76th ed. Boca Raton, FL, CRC Press. [WHO (2003) : Concise International Chemical Assessment Document 56 1,2,3-TRICHLOROPROPANE.].
- 7) 1,2,3-トリクロロプロパン(K-660C)の微生物等による分解度試験報告書.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 312-313.
- 11) 通産省公報(1985.12.28).
- 12) 1,2,3-トリクロロプロパン(被験物質 No.K-660C)のコイによる濃縮度試験報告書.
- 13) World Health Organization (2003) : Concise International Chemical Assessment Document 65. 1,2,3-Trichloropropane.
- 14) Donald Mackay, Wan Ying Shiu, Kuo-Ching Ma, Sum Chi Lee (2006) : Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Second Edition on CD-ROM. Boca Raton, FL, U.S.A., CRC Press : 1038-1040.
- 15) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 16) 経済産業省 (2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 17) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (23 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html, 2013.3.25 現在).
- 18) 経済産業省(2014) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (24 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseki-matome.html, 2014.3.7 現在).

- 19) 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>, 2014.8.11 現在).
- 20) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第 4 回)(2008)：参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 21) 経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2003)：平成 14 年化学工業統計年報、(財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2008)：平成 19 年化学工業統計年報、(財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2012)：平成 23 年化学工業統計年報、(財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2014)：平成 25 年経済産業省生産動態統計年報化学工業統計編、(財)経済産業調査会.
- 22) 財務省：貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2014.11.04 現在).
- 23) 農林水産消費安全技術センター(2014)：D-D (1,3-ジクロロプロペン)農薬抄録. (<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/D-D/index.htm>, 2014.11.13 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2014)：平成 24 年度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)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2014)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2012a/2012a3-1.csv>, 2014.3.26 現在).
- 3) (独)国立環境研究所 (2015)：平成 26 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2014)：平成 24 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 21 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 経済産業省 (2012)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.02.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Mahmood NA, Overstreet D, Burka LT. (1991): Comparative disposition and metabolism of 1,2,3-trichloropropane in rats and mice. Drug Metab Dispos. 19: 411-418.
- 2) Volp RF, Sipes IG, Falcoz C, Carter DE, Gross JF. (1984): Disposition of 1,2,3-trichloropropane in the Fischer 344 rat: conventional and physiological pharmacokinetics. Toxicol Appl Pharmacol. 75: 8-17.

- 3) Weber GL, Sipes IG. (1992): *In vitro* metabolism and bioactivation of 1,2,3-trichloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol.* 113: 152-158.
- 4) Weber GL, Sipes IG. (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 DK, Lilly PD, Anderegg RJ, Swenberg JA. (1995): DNA adduct formation in B6C3F1 mice and Fischer-344 rats exposed to 1,2,3-trichloropropane. *Carcinogenesis.* 16: 1419-1424.
- 6) La DK, Schoonhoven R, Ito N, Swenberg JA. (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, Chu I, Secours VE, Cote MG, Plaa GL, Valli VE. (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 BA, Robinson M, Condie LW. (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 RD, Haseman JK, Eustis SL. (1995): 1,2,3-Trichloropropane: A multisite carcinogen in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 25: 241-252.
- 13) Miller R, Quast JF, Gushow TS. (1986): 1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study in rats and mice. NTIS/OTS0517050.
- 14) Miller R, Quast JF, Momany-Pfruender JJ. (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 FR, Levinkas GJ, Rusch GM, Terrill JB, Schroeder RE. (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, Mounce RC, Russel S, Poonacha KB, Chapin RE. (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, Gulati D, Mounce R, Russell S, Poonacha K. (1997): 1,2,3-Trichloropropane. *Environ Health Perspect.* 105(Suppl. 1): 361-362.
- 18) Saito-Suzuki R, Teramoto S, Shirasu Y. (1982): Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat Res.* 101: 321-327.
- 19) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RN. (1981): Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health.* 7: 66-75.
- 20) Silverman L, Schulte HF, First MW. (1946): Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol.* 28: 262-266.

- 21) Ruth JH. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 47: A142-A151.
- 22) Stolzenberg SJ, Hine CH. (1980): Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the Salmonella/mammalian-microsome test. *Environ Mutagen.* 2: 59-66.
- 23) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* 5(Suppl. 1): 1-142.
- 24) Dean BJ, Brooks TM. (1979): *In vitro* mutation studies with 1,2,3-trichloropropane. Shell Oil Co. NTIS/OTS0515727.
- 25) Ratpan F, Plaumann H. (1988): Mutagenicity of halogenated propanes and their methylated derivatives. *Environ Mol Mutagen.* 12: 253-259.
- 26) von der Hude W, Behm C, Gürtler R, Basler A. (1988): Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat Res.* 203: 81-94.
- 27) Sawin VL, Hass BS. (1982): Assay of 1,2,3-trichloropropane for gene mutation in mouse lymphoma cells (final report). Shell Oil Co. NTIS/OTS0515721.
- 28) Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM. (1996): An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis.* 11: 247-274.
- 29) Douglas GR, Nestmann ER, Lee E, Marshall R, Heddle JA. (1985): How well do *in vitro* tests predict *in vivo* genotoxicity? *Environ Mutagen.* 7(Suppl 3): 31.
- 30) Tafazoli M, Kirsch-Volders M. (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 GM, Mori H, McQueen CA. (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res.* 221: 263-286.
- 32) Holme JA, Söderlund EJ, Brunborg G, Låg M, Nelson SD, Dybing E. (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, Jonsson J, Hellberg S, Lindgren F, Sjöström M, Wold S, Sandström BE, Svensson I. (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, Anderson T, Elmore E, Nesnow S. (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, Carere A, Leopardi P, Conti L, Fassio F, Raiteri F, Barone D, Ciliutti P, Cinelli S, Vericat JA. (1999): Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis.* 14: 207-215.

- 36) Mirsalis J, Tyson K, Beck J, Loh E, Steinmetz K, Contreras C, Austere L, Martin S, Spalding J. (1983): Induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) in hepatocytes following *in vitro* and *in vivo* treatment. *Environ Mutagen.* 5: 482.
- 37) Weber GL, Sipes IG. (1991): Rat hepatic DNA damage induced by 1,2,3-trichloropropane. *Adv Exp Med Biol.* 283: 853-855.
- 38) Låg M, Søderlund EJ, Omichinski JG, Brunborg G, Holme JA, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E. (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, Pavlová M, Prokop Z, Mendel J, Bozková K, Kubát Z, Zajícková V, Damborský J. (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, La DK, Holt S, Craft TR, Sills RC, Swenberg J. (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 NN, Tsulaya VR, Marshak TL, Brodskii VY. (1974): Effect of 1,2,3-trichloropropane on the ploidy of rat liver cells. *Bull Exp Biol Med.* 78: 1414-1416.
- 42) Belyaeva NN, Bonashevskaya TI, Marshak TL, Brodskii VY. (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, Pino A. (1998): Profiles of chemically-induced tumors in rodents: quantitative relationships. *Mutat Res.* 421: 93-107.
- 44) US EPA (1997): Health Effects Advisory Summary Tables (HEAST). FY 1997 Update. US 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. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 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.
- 17138 : Brooke, L.T. (1991): Results of Freshwater Exposures with the Chemicals Atrazine, Biphenyl, Butachlor, Carbaryl, Carbazole, Dibenzofuran, 3,3'-Dichlorobenzidine, Dichlorvos,

1,2-Epoxyethylbenzene (Styrene Oxide), Isophorone, Isopropalin, Oxychlorane, pentachloroanisole, propoxur (baygon), tetrabromobisphenol A, 1,2,4,5-tetrachlorobenzene, nad 1,2,3-trichloropropane to selected freshwater organisms. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :110 p.

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) 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.

2014044 : 通商産業省 (1985): 1,2,3-トリクロロプロパン (被験物質 No.K-660C) のコイによる濃縮度試験.

3) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, 1,2,3-trichloropropane.

1. Exp Key Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001. (2001)

(http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249/AGGR-41bc0872-e48f-473b-9466-91ec3a572c9b_DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249.html#AGGR-41bc0872-e48f-473b-9466-91ec3a572c9b, 2014.11.17 現在)

2. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates.001. (2002)

(http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249/AGGR-89f17e6d-8b00-469c-a38f-748c66d91b83_DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249.html#AGGR-89f17e6d-8b00-469c-a38f-748c66d91b83, 2014.11.17 現在)

3. Exp Key Long-term toxicity to aquatic invertebrates.001. (2012)

(http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249/AGGR-0467029f-97e9-4413-b3af-32413d36a843_DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249.html#AGGR-0467029f-97e9-4413-b3af-32413d36a843, 2014.11.17 現在)

4. Exp Key Long-term toxicity to fish.001. (2005)

(http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249/AGGR-9eda1600-c14b-45ff-bd33-c2714c74d786_DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249.html#AGGR-9eda1600-c14b-45ff-bd33-c2714c74d786, 2014.11.17 現在)

5. Exp Key Long-term toxicity to fish.002. (2005)

(http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249/AGGR-b10c39b2-a58f-4fa7-9601-80ded00dcad7_DISS-9c7ceaa3-16ef-51a8-e044-00144f67d249.html#AGGR-b10c39b2-a58f-4fa7-9601-80ded00dcad7, 2014.11.17 現在)