

平成 18 年度

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン**

**CAS No. : 109-70-6**

国立医薬品食品衛生研究所  
安全情報部

平成 19 年 3 月

## 要 約

1-ブロモ-3-クロロプロパンの急性経口 LD<sub>50</sub> 値はラットで 680～2000 mg/kg (2つの GLP 試験では、1100～1200 mg/kg および 1300-2000 mg/kg (雄)、800-1300 mg/kg(雌))、マウスで 1290 mg/kg、急性経皮 LD<sub>50</sub> 値は、ラットで > 2000 mg/kg (GLP 試験) であった。急性吸入 (蒸気) LC<sub>50</sub> 値はラットで 6.5～7.27mg/L (4hr) であった。急性経口毒性値ならびに経皮毒性値はいずれも毒劇物に該当しないが、吸入投与 (蒸気) ではラットにおいて劇物に該当したことから、本物質は劇物への指定が妥当と考えられる。

一方、1-ブロモ-3-クロロプロパンは、ウサギの皮膚あるいは眼を用いた検討において軽微な刺激性を示したものの、観察終了時点において影響は認められなかったことから、刺激性の観点からは、劇物に該当しないと判断される。

### 1. 目的

本報告書の目的は、1-ブロモ-3-クロロプロパンについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ (特に LD<sub>50</sub> 値や LC<sub>50</sub> 値) ならびに刺激性試験データ (皮膚及び眼) を提供することにある。

### 2. 調査方法

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

文献調査は、以下のインターネットで提供されるウェブサイトのデータベースあるいは成書を対象に行った。物質を特定した情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために、原則として CAS No.を用いた。また、データベースから得られた情報のうち、LD<sub>50</sub> (LC<sub>50</sub>) 値については、必要に応じ原著論文の収集を行った。

#### 2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- The Chemical Database (CD、<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>) : Akron 大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) <http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) 及び <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (13<sup>th</sup> ed., 2002, NFPA と略) : NFPA

(National Fire Protection Association、米国防火協会) が編集した防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載。

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (85<sup>th</sup>, 2004, CRC と略) : CRC 出版が発行する物理化学的性状に関するハンドブック。
- Merck Index (13th ed., 2001, Merck と略) : Merck and Company, Inc.が発行する化学物質事典。

## 2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : 米国で広く利用されている環境保全、労働衛生関連のデータ/法令集のオンライン検索システムである TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) を通じた米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) の化学物質毒性データベース。
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>) : National Library of Medicine (NLM、米国国立医学図書館) の検索システム TOXNET (Toxicology Data Network, <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) を通じた NLM の有害物質データベース。TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) からも提供されている。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID、<http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIIS=autre>) : European Chemicals Bureau (ECB、欧州化学品庁) の化学物質データベース。当局に提出された社内資料データも登録されている。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) 及び <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供)] : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Patty's Toxicology (Patty, 5<sup>th</sup> edition, 2001) : Wiley-Interscience 社出版の産業衛生学の権威ある成書。化学物質毎の物性ならびに毒性情報が豊富に掲載されている。
- 化学物質毒性データベース (GINC, 厚生労働省) [<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1-j.html>] : OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として実施した毒性試験報告書。GLP で実施している。

また、最新あるいは引用された原著論文を検索する場合は、以下を利用する。

- TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) : NLM TOXNET の毒性関連文献検索システム

なお、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質であることが確認された場合には、以下も利用する。

- Environmental Health Criteria (EHC、環境保健クライテリア、<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>) : WHO/IPCS による化学物質等の総合評価文書。
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD、国際簡潔評価文書、<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>) : WHO/IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書。
- EU Risk Assessment Report (EURAR、EU リスク評価書、<http://ecb.jrc.it/esis/esis/php?PGM=ora> Query タブ) : EU による化学物質のリスク評価書。
- Screening Information Data Set (SIDS、<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>) : OECD の化学物質初期評価報告書。
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR、<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>) : 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH, 7<sup>th</sup> edition, 2001) : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書。
- Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens (DFGOT) : ドイツ学術振興会(DFG)による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

### 2.3. 規制分類に関する情報収集

- EU-Annex I の分類 (EU-Annex I、<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>または<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>) あるいは EU : 危険な物質のリスト (第 7 版、2004、(社) 日本化学物質安全情報センター) : EU の化学物質分類リスト。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、14<sup>th</sup> ed., 2005, UN) : 国連の危険物輸送に関する分類。オンライン版は[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files_e.html) より提供。

## 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質に関する毒性情報は Patty、ICSC、EHC、CICAD、EURAR、SIDS、ATSDR、ACGIH 及び DFGOT には収載されていなかった。

情報ソース	収載	情報ソース	収載
• CD	: あり	• EHC	: なし
• ICSC	: なし	• CICAD	: なし
• NFPA	: なし	• EURAR	: なし
• CRC	: あり	• SIDS	: なし
• Merck	: なし	• ATSDR	: なし
• RTECS	: あり	• ACGIH	: なし
• HSDB	: あり	• DFGOT	: なし
• IUCLID	: あり	• GINC	: あり
• Patty	: なし	• TDG	: あり
• TOXLINE	: あり	• EU-Annex I	: なし

CD (資料 1)、CRC (資料 2)、RTECS (資料 3)、HSDB (資料 4)、IUCLID (資料 5)、GINC (資料 6)、TOXLINE (資料 7) 及び TDG (資料 8) をそれぞれ添付する。

### 3.1. 物理化学的特性 (資料 1-4)

#### 3.1.1. 物質名

和名 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン

英名 : 1-Bromo-3-chloropropane; 1-Chloro-3-bromopropane;  
Propane, 1-bromo-3-chloro

#### 3.1.2. 物質登録番号

CAS : 109-70-6

RTECS : TX4113000

UN : 2688

ICSC : - (未収載)

#### 3.1.3. 物性

分子式 :  $C_3H_6BrCl$  /  $Cl(CH_2)_3Br$

分子量 : 157.4

構造式 : 図 1

概観 : 無色の液体

比重 : 1.6g/mL

沸点 : 143.3°C

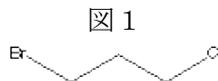
融点 : -58.9°C

蒸気圧 : 0.85 kPa (25°C)

蒸気密度 : 5.4 (空気=1)

水への溶解性：不溶（0.224g/100mL（25°C））

その他への溶解性：エタノール、エーテル、クロロホルムによく溶ける。  
メタノールに溶ける。



### 3.1.4. 用途

医薬品等の有機合成、抽出溶剤、脱脂混合剤、殺虫剤などに使用。

## 3.2. 急性毒性に関する情報（資料 3、5-7）

RTECS、IUCLID 及び GINC に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、HSDB には、急性毒性に関する情報は認められなかった。

### 3.2.1. RTECS（資料 3）

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	経口	930 mg/kg	1
	吸入	5668 mg/m <sup>3</sup>	2
	吸入	6500 mg/m <sup>3</sup> /4H (=6.5 mg/L、蒸気*)	3
マウス	経口	1290 mg/kg	4

\*:1-ブロモ-3-クロプロパンの蒸気圧が0.85 kPaであることから、飽和蒸気濃度は  $10^6 \times 0.85 \text{ kPa} / 101 \text{ kPa} = 8416 \text{ ppm}$  となり、試験濃度の  $6500 \text{ mg/m}^3$  (1009.7 ppm)は蒸気暴露と推察される。本物質の分子量は 157.4 であることから、 $6500 \text{ mg/m}^3$  は、 $6.5 \text{ mg/L} \times 1000 \times 24.45 / 157.4 = 1009.7 \text{ ppm}$  となる。

### 3.2.2. IUCLID（資料 5）

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	経口	1100-1200 mg/kg*	5
	経口	680 mg/kg	6
	経口	930-1100 mg/kg	1
	経皮	> 2000 mg/kg*	7
	吸入	> 13.92 mg/L/1H (推定> 6.92 mg/L/4H、蒸気)	8
	吸入	7.27 mg/L/4H (蒸気)	1
	吸入	5.668 mg/L (蒸気)	2

ウサギ	経皮	3000 mg/kg	9
マウス	経口	1290 mg/kg	4

\*: GLP 試験

### 3.2.3. GINC (資料 6)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	経口	1300-2000 mg/kg (雄)、800-1300 mg/kg(雌)*	-

\*: GLP 試験

### 3.2.4. TOXLINE (資料 7)

キーワードとして、CAS No.と acute toxicity の組合せ (109-70-6 AND acute toxicity) で TOXLINE による文献検索 (PubMed 検索を含む) を行ったところ、5 件の情報が得られたが、これまでに収集した本物質の急性毒性情報に加えるべき適切なものと判断されず、これらは検討に加えなかった。

### 3.3. 刺激性に関する情報 (資料 5)

IUCLID に認められた刺激性に関する情報を以下に示す。なお、HSDB、RTECS には、刺激性に関する情報は認められなかった。

#### 3.3.1. IUCLID (資料 5)

- ウサギ皮膚刺激性試験において、0.5mL を 4 時間半閉塞適用した結果 (5 日間観察)、刺激性は認められなかった。すなわち、極めて軽微な浮腫あるいは発赤がみられたが (評点 0~2)、5 日目では消失していた (評点 0) (GLP 試験、文献 10)。

- ウサギ皮膚刺激性試験において、0.5mL を 24 時間あるいは 72 時間半閉塞適用した結果、擦過皮膚に中等度の刺激性が認められた。すなわち、平均評点 1.0~1.83 の浮腫あるいは発赤がみられ、皮膚刺激性指標は 2.63 であった (文献 11)。

- ウサギ眼刺激性試験において、0.1mL を適用した結果 (7 日間観察)、刺激性は認められなかった。すなわち、軽微な炎症性変化がみられたが、7 日目では消失していた (GLP 試験、文献 12)。

- ウサギ眼刺激性試験において、0.1mL を洗浄なしで適用した結果 (8 日間観察)、平均

ドレイズ評点 17 (最大 30) の刺激性が認められたが、8 日目では消失していた (文献 13)。

・ウサギの眼粘膜に適用した結果、発赤や化膿性結膜炎がみられたが、4 日目では消失していた (文献 1)。

### 3.3.2. TOXLINE (資料 7)

TOXLINE による文献検索 (PubMed 検索を含む) にて、CAS No. と irritation の組合せ (109-70-6 AND irritation) で文献検索を行ったところ、2 件の情報が得られたが、これまでに収集した本物質の刺激性情報に加えるべき適切なものと判断されず、これらは検討に加えなかった。

### 3.4. 規制分類に関する情報 (資料 8)

国連危険物分類 (TDG) : Class 6.1(毒物)、容器等級 III

## 4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準 (別添 1) では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている :

(a) 経口	毒物 : LD <sub>50</sub> が 50mg/kg 以下のもの 劇物 : LD <sub>50</sub> が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物 : LD <sub>50</sub> が 200mg/kg 以下のもの 劇物 : LD <sub>50</sub> が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの
(C) 吸入 (ガス)	毒物 : LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)以下のもの 劇物 : LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)を越え 2,500ppm(4hr)以下のもの
吸入 (蒸気)	毒物 : LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L(4hr)以下のもの 劇物 : LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L(4hr)を越え 10mg/L(4hr)以下のもの
吸入(ガス、ミスト)	毒物 : LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L(4hr)以下のもの 劇物 : LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L(4hr)を越え 1.0mg/L(4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている :

#### 皮膚に対する腐食性

劇物：最高4時間までのばく露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

#### 眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）

劇物：ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 $\geq 3$ または虹彩炎 $> 1.5$ で陽性応答が見られる場合。

RTECS、IUCLID 及び GINC の検索から、1-ブロモ-3-クロロプロパンの急性経口 LD<sub>50</sub> 値はラットで 680~2000 mg/kg (2つの GLP 試験では、1100~1200 mg/kg および 1300-2000 mg/kg (雄)、800-1300 mg/kg(雌))、マウスで 1290 mg/kg、急性経皮 LD<sub>50</sub> 値は、ラットで $> 2000$  mg/kg (GLP 試験)、急性吸入(蒸気) LC<sub>50</sub> 値はラットで 6.5~7.27mg/L (4hr)との情報が得られた。これらの数値を上記の毒物劇物の判定基準により分類すると、経口投与ならびに経皮投与ではいずれも毒劇物には該当しないが、吸入投与(蒸気)ではラットにおいて劇物に相当した。従って、本物質は急性吸入毒性値をもって劇物への指定が妥当と考えられる。この指定は、国連危険物分類(TDG)の Class 6.1(毒物)、容器等級 III (毒性蒸気を発する液体では、飽和蒸気濃度が LC<sub>50</sub> 値の5分の1以上で、かつ LC<sub>50</sub> 値が 5000 mL/m<sup>3</sup> (= 5000 ppm)以下)に合致したものと考えられる。

一方、本物質の皮膚に対する腐食性ならびに眼等の粘膜に対する重篤な損傷に関しては、IUCLID の記載によると、GLP で実施したウサギの皮膚ならびに眼刺激性試験において、軽微な刺激性を示したものの、観察終了時点において影響は認められなかったことから、刺激性の観点からは、劇物に該当しないと判断される。

## 5. 結論

- ・ 1-ブロモ-3-クロロプロパンは劇物への指定が妥当と考えられる (ラット吸入 LD<sub>50</sub> 値 6.5~7.27mg/L (4hr))。
- ・ 1-ブロモ-3-クロロプロパンは、皮膚あるいは眼に不可逆性の刺激性を示さない。
- ・ 1-ブロモ-3-クロロプロパン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について (案) を参考資料1にとりまとめた。

## 6. 文献

文献2については、添付した。

1. Ertingon AT, "Characteristics of the General Toxic, Gonadotropic, and Mutagenic Effects of 1,3-chlorobromopropane," *Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv* (Moscow, USSR). *Toxicology of New Industrial Chemical Substances* (For English translation), 12, 93-100, 1971.
2. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya* (Moscow, USSR). *Labor Hygiene and Occupational Diseases*, 19 (9), 36-39, 1975.
3. *Vrednie chemichescie veshstva, galogenproisvodnie uglevodorodov*, (Hazardous substances: Galogenated hydrocarbons) Bandman A.L. et al., *Chimia*, -, 653, 1990.
4. 'Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure,' Izmerov, N.F., et al., Moscow, Centre of International Projects, GKNT, -,35, 1982.
5. Rhone Poulenc, France, unpublished studies, "1-Bromo-3-chloropropane Acute Oral Toxicity to the Rat," conducted at Huntington Research Centre, 1993.
6. Ethyl Corporation, unpublished data, "Acute Oral LD50 Determination in Rats," conducted at Pharmakon Laboratories, 1979.
7. Rhone Poulenc, France, unpublished studies, "1-Bromo-3-chloropropane Acute Dermal Toxicity to the Rat," conducted at Huntington Research Centre, 1992.
8. Ethyl Corporation, unpublished data, "Acute Inhalation Study Compound TMCB," conducted by Bio/dynamics Inc., 1976.
9. Ethyl Corporation, unpublished data, "Acute Dermal Toxicity Study Compound TMCB," conducted by Bio/dynamics Inc., 1977.
10. Rhone Poulenc, France, unpublished studies, "1-Bromo-3-chloropropane Skin Irritation to the Rabbit," conducted at Huntington Research Centre, 1992.
11. Ethyl Corporation, unpublished data, "Primary Dermal Irritation Study Compound TMCB," conducted by Bio/dynamics Inc., 1976.
12. Rhone Poulenc, France, unpublished studies, "1-Bromo-3-chloropropane Eye Irritation to the Rabbit," conducted at Huntington Research Centre, 1993.
13. Ethyl Corporation, unpublished data, "Rabbit Eye Irritation Study Compound TMCB," conducted by Bio/dynamics Inc., 1976.

7. 別添 (略)