IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.56　　1,2,3-Trichloropropane (2003)

1,2,3-トリクロロプロパン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2005

目　次

序　言
1. 要　約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 8
3. 分析方法 ---- 9
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 10
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 11
5.1 環境中の移動および分布 ---- 11
5.2 非生物的変換 ---- 12
5.3 生物変換と生分解 ---- 12
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 13
6.1 環境中の濃度 ---- 13
6.1.1 大　気 ---- 13
6.1.2 水　圏 ---- 14
6.2 ヒトの暴露量 ---- 15
6.2.1 非職業性暴露 ---- 15
6.2.2 職業性暴露 ---- 15
6.2.3 ヒト体内濃度 ---- 15
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 16
7.1 吸収・分布・排出 ---- 16
7.2 生体内変換 ---- 16
7.3 共有結合 ---- 18
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 19
8.1 単回暴露 ---- 19
8.2 刺激と感作 ---- 20
8.3 短期および中期暴露 ---- 21
8.3.1 吸　入 ---- 21
8.3.2 経口暴露 ---- 22
8.4 長期暴露と発がん性 ---- 24
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 25
8.5.1 *in vitro* 試験 ---- 26
8.5.2 *in vivo* 試験 ---- 30
8.6 生殖毒性 ---- 31
8.6.1 生殖能への影響 ---- 31
8.6.2 発生毒性 ---- 33

8.7　その他の毒性と作用機序 ---------- 33
9.　ヒトへの影響 ---------- 34
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 34
10.1　水生環境 ---------- 35
10.2　陸生環境 ---------- 37
11.　影響評価 ---------- 37
11.1　健康への影響評価 ---------- 37
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価 ---------- 37
11.1.2　1,2,3-トリクロロプロパン耐容摂取量・耐容濃度の設定基準 ------- 39
11.1.3　リスクの総合判定例 ---------- 39
11.1.3.1　ヒトの推定暴露量 ---------- 39
11.1.3.2　暴露による健康リスク ---------- 40
11.1.4　危険有害性判定における不確実性 ---------- 40
11.2　環境への影響評価 ---------- 41
11.2.1　水生環境 ---------- 41
11.2.2　陸生環境 ---------- 42
11.2.3　環境への影響評価における不確実性 ---------- 42
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 43

REFERENCES ---------- 44

添付資料 1　原資料 ---------- 59
添付資料 2　CICAD ピアレビュー ---------- 58
添付資料 3　CICAD 最終検討委員会 ---------- 62
添付資料 4　略号および略称 ---------- 66

国際化学物質安全性カード(ICSC 番号 0683　1,2,3-トリクロロプロパン) -- 68

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.56　1,2,3-トリクロロプロパン (1,2,3-Trichloropropane)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　を参照

1. 要　約

1,2,3-トリクロロプロパンに関する本 CICAD は、ドイツのハノーバーにあるフラウンホーファー毒性・エーロゾル研究所(Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research)の Drug Research and Clinical Inhalation 部門によって作成された。本 CICAD は、環境関連既存化学物質に関するドイツ諮問委員会(German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance)(BUA, 1993)と労働環境における化学物質の健康ハザードに関するドイツ委員会(German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area)(MAK, 1993)によって編纂された報告に基づく。これらの報告書作成後に公表された関連文献を確認するため、関連データベースの網羅的な文献検索が、健康への影響については 2001 年 11 月に、環境への影響については 2002 年 9 月に行われた。原資料の作成およびピアレビューに関する情報を添付資料 1 に、本 CICAD のピアレビューについての情報を添付資料 2 に記す。本 CICAD は 2002 年 9 月 16 日～19 日に英国のモンクスウッドで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を添付資料 3 に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS)が作成した 1,2,3-トリクロロプロパンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0683)(IPCS, 1999)も本 CICAD に転載する。

1,2,3-トリクロロプロパン(CAS 番号 96-18-4)は塩素化アルカンで、それ自体が製造されるばかりでなく、エピクロロヒドリンなど、他の塩素化化合物製造の副産物としても多量に生成する。1,2,3-トリクロロプロパンは、殺虫剤のような他の化学物質の合成中間体、およびポリスルフィドやヘキサフルオロプロピレンのような重合体の製造での架橋剤として使用される。従来の報告では、疎水性化合物と樹脂の溶剤、塗料やワニスの剥離剤、および脱脂剤とされていた。

環境における 1,2,3-トリクロロプロパンのおもな標的コンパートメントは大気(約 85%)で、次いで水系(約 11%)である。米国と欧州における大気中の既報濃度は、不検出～0.4 μg/m^3 である。欧州の河川では不検出～2.2μg/L である。

環境中へ放出される 1,2,3-トリクロロプロパンは非生物的プロセス(光化学的に生成したヒドロキシラジカルによる変換など)によってきわめてわずかしか変換されないため、長期滞留する可能性がある。しかし、気化によって水系から除去されることもあるし、本化合物に対して報告されている土壌収着係数(*K*OC)の低さからすると、土壌から地下水へ浸出する可能性もある。1,2,3-トリクロロプロパンは容易には生分解されず、好気的および嫌気的条件下で細菌によって徐々に変換される。現在ある生物濃縮に関するデータによれば、1,2,3-トリクロロプロパンが生物蓄積することはまずないと考えられる。

1,2,3-トリクロロプロパンへのおもな暴露経路は、汚染された空気の吸入や飲料水の摂取によるもので、経皮吸収されることは少ない。

動物試験では、1,2,3-トリクロロプロパンは速やかに胃腸管から吸収され、代謝され、排泄される。経口投与すると、60 時間以内に尿(50～65%)、糞便(15～20%)、および二酸化炭素として呼気(20%)を介して排泄された。ラットの場合よりマウスのほうが代謝速度は速いとみられる。

ラットでは、経口投与 6 時間後に認められた尿中の主要代謝物(尿中放射能の 40%)はメルカプツール酸抱合体の *N*-アセチル-*S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システインである。24 時間尿では、もう一つの代謝物、システイン抱合体である *S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システインが確認された。^{14}C 標識 1,2,3-トリクロロプロパンの経口投与後 60 時間経過しても、標的器官(肝臓、腎臓、前胃)で ^{14}C の放射能が認められた。1,2,3-トリクロロプロパンをラットに静注後、胆汁中に出るおもな代謝物の一つは 2-(*S*-グルタチオニル)マロン酸であった。マウスの場合、尿の代謝物スペクトルはより複雑である。

上記代謝物の単離によって、1,2,3-トリクロロプロパンの生体内変換にはグルタチオン(GSH)抱合と酸化の双方が関係していることが示唆される。肝臓における代謝経路で一つ考えられたのは、1,2,3-トリクロロプロパンの末端炭素で混合機能酸化酵素触媒による酸化からクロロヒドリンが生成し、続く反応で確認された代謝物が生成するものである。肝臓におけるもう一つの経路は、GSH 転移酵素の触媒作用による GSH 抱合体の形成に関係しているとみられ、GSH 抱合体は肝臓でさらに生体内変換を受けるか、または胆汁や血漿に排出される。

1,2,3-トリクロロプロパンには中等度の急性毒性があり、ラットでの経口 50%致死量(LD_{50})は 150～500mg/kg 体重である。経皮毒性は低く、あるラット試験の LD_{50} は 836

mg/kg 体重、ウサギでは 384～2457mg/kg 体重であった。ラットとマウスの場合、1,2,3-トリクロロプロパンの 4 時間の 50%致死濃度(LC_{50})は約 3000mg/m^3 と確認された。顕著な毒性は眼・鼻の粘膜の刺激および肝・腎の障害である。

1,2,3-トリクロロプロパンは皮膚および粘膜に対する刺激物質である。モルモットを用いた各種試験で、1,2,3-トリクロロプロパンは感作作用がないか、あったとしても非常にわずかであることが明らかにされた。

F344 ラットと B6C3F$_1$ マウスに、最高 780mg/m^3 の 1,2,3-トリクロロプロパンを 9 日間反復吸入暴露したときにみられるおもな影響は、鼻の嗅粘膜の顕微鏡的な変性および炎症性変化であった。マウスの場合、精巣重量が最高用量では顕著に低下したが、関連性のある病理組織学的変化は伴っていなかった。最高用量群での肝重量の変化以外に所見は認めなかった。最大用量が 61mg/m^3 による反復暴露実験において、組織病理学検査により検出できる嗅上皮の変化について、無毒性量(NOAEL)はラットで 6mg/m^3、マウスで 18 mg/m^3 であった。

CD ラットを最高 300mg/m^3 まで 13 週間暴露させたもう 1 件の試験では、上気道、肺、肝での毒性が認められた。最高 9.2mg/m^3 までの用量による追跡試験では、粘膜刺激の徴候(涙分泌の増加)が最低の 3.1mg/m^3 でも報告されていた。全身的影響といえるものは血液学的パラメータの変化、および対応する顕微鏡的所見を伴わない肺と卵巣の重量の増加であった。

F344 ラットの 1,2,3-トリクロロプロパンへの中期経口暴露後、おもな中毒性障害が肝、腎、鼻甲介で生じ、雄のほうが高い感受性を示した。16mg/kg 体重/日以上での血液学的変化は、おそらく赤血球産生の低下に関連した再生不良性貧血であると考えられる。17 週間の強制経口投与の場合、最小毒性量(LOAEL)(肝絶対重量の増加)は雄ラットで 8 mg/kg 体重/日、雌ラットで 16mg/kg 体重/日であった。B6C3F$_1$ マウスでは、毒性のおもな標的は肺、肝、前胃であった。マウスはラットよりも耐容量が高く、LOAEL(細気管支上皮の過形成および前胃の過形成・過角化)は雌で 63mg/kg 体重/日、雄で 125mg/kg 体重/日であった。ある作業グループが論じた心毒性は、同等またはそれ以上の投与期間で行われたこれらの試験では確認されなかった。強制経口単回ボーラス投与は、類似の用量レベルでの飲料水による持続投与よりも重篤な作用をもたらした。1,2,3-トリクロロプロパンを Sprague-Dawley ラットに 13 週間飲水投与した場合、相対肝・腎重量増加の LOAEL は、雌で 17.6mg/kg 体重/日、雄で 113mg/kg 体重/日であった。

種々の *in vitro* 遺伝毒性試験(細菌と哺乳類細胞の遺伝子突然変異、酵母 *Saccharo-*

myces cerevisiae の遺伝子変換、および姉妹染色分体交換、染色体異常、小核の誘発など)の結果から、代謝活性化系がある場合、1,2,3-トリクロロプロパンの遺伝毒性は明白である。1,2,3-トリクロロプロパンの直接的な遺伝毒性に関する 1 件のデータは疑わしいとみられる。*in vivo* では、DNA 一本鎖切断がアルカリ溶出により検出できたが、優性致死試験で遺伝毒性は認められなかった。

主要な DNA 付加物である *S*-[l-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* ^{7}-グアニル)エチル]グルタチオン、およびその他の DNA 付加物が標的器官の前腫瘍性および腫瘍性の病変部位に確認された。

Swiss 系マウスを用いた 2 世代試験は、1,2,3-トリクロロプロパン 120mg/kg 体重/日の強制経口投与で、全身毒性はごく軽度ながら、親世代と出生仔世代の双方で生殖能と受胎能が損なわれることを明らかにした。交差交配試験で雄よりも雌の生殖器系に対し毒性が強いことが示された。最低用量が 30mg/kg 体重/日の 1,2,3-トリクロロプロパンを暴露させた F_1 世代のすべての雌は、平均発情周期が顕著に延長した。

1,2,3-トリクロロプロパンは、長期の強制経口投与によりラットとマウスの双方で、対応する前腫瘍性の病変も伴う多臓器発がん物質となる。発がん作用の主要な標的は、雌雄のラットの前胃と口腔粘膜、雌ラットの乳腺、雄ラットの膵臓と腎臓であり、その他に雄と雌のラットそれぞれの相同器官としての包皮腺と陰核腺も含まれる。マウスには前胃、肝臓、ハーダー腺の腫瘍が発現した。珍しい種類の腫瘍、例えば、ラットではジンバル腺のがんおよび腸の腺腫様ポリープまたは腺がん、マウスでは子宮の腫瘍が報告されている。低用量群における、ラットで 33～66%、マウスでほぼ 100%という、きわめて高い前胃の腫瘍発生率を考慮すると、この発がん性は低用量でも検出される可能性がある。それゆえ、腫瘍発生率の有意な上昇に対する最小毒性量(LOAEL)は、ラットで 3mg/kg 体重/日およびマウスで 6mg/kg 体重/日よりもかなり下回るであろう。

1,2,3-トリクロロプロパンはラットとマウスで発がん性があり、雌雄で多種類の腫瘍を誘発する。代謝、遺伝毒性、形成される DNA 付加物の定量など、作用機序に関するデータは、腫瘍誘発機序には遺伝物質と活性代謝物の直接的な相互作用が関係していることを示唆する。したがって、1,2,3-トリクロロプロパンへの暴露は避けるべきである。

1,2,3-トリクロロプロパンの急性毒性は、各栄養段階の種々の水生生物種を用いて試験された。

水生環境について、欧州委員会(European Commission)に準じたリスク判定は、実測

データに基づく特定の地域の予測環境濃度(PEC)と対応する予測無影響濃度(PNEC)の比を計算して行われた。

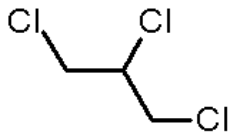
表層水の場合の PNEC は、1,2,3-トリクロロプロパンの消失分を最小限にする閉鎖系試験で得た 50%有効濃度(EC_{50})最低値から推定された。オオミジンコ(*Daphnia magna*)の遊泳阻害に対する 48 時間 EC_{50}(20mg/L)と不確実係数 1000 を用い、PNEC(0.02mg/L)を求めた(PNEC = 20mg/L ÷ 1000 = 0.02mg/L)。ニセネコゼミジンコ cf.(*Ceriodaphnia* cf. *dubia*)の場合、48 時間 EC_{50} が 4.1mg/L という低い値になったが、この試験が名目上の濃度のみに基づいていたため、リスク判定には利用されなかった。

PEC として、最近測定した表層水中のもっとも高い 1,2,3-トリクロロプロパン濃度(2.2 µg/L)を用いると、ハザード比(HQ = PEC/PNEC)は 2.2µg/L ÷ 20µg/L = 0.11 になる。この値は 1 より小さいので、さらなる情報、試験、あるいはリスク軽減対策は必要ないと考えられる。

陸生無脊椎動物や高等植物に対する 1,2,3-トリクロロプロパンの毒性については、データが確認されなかった。陸生生態系では、1,2,3-トリクロロプロパンによる土壌微生物の活性阻害を測定した毒性試験を用いても、満足すべき定量的リスク判定ができるとは考えられない。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

1,2,3-トリクロロプロパン($C_3H_5Cl_3$、CAS 番号 96-18-4；別名アリルトリクロリド、トリクロロヒドリン、グリセロールトリクロロヒドリン)は、室温で無色透明の液体で、比較的引火性が強く、臭気に特徴がある。環境の観点から重要な物理的・化学的性質を表 1 に記した。その他の物理的・化学的性質は、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(International Chemical Safety Card)に示されている。



1,2,3-トリクロロプロパン

市販品の純度は 98～99.9%を超え、0.1%以上の不純物はクロロヘキサンおよびクロロヘキサジエンの異性体で、未確認の 0.1%未満の不純物が数種含まれる(NTP, 1993)。

表 1　1, 2, 3-トリクロロプロパンの物理的・化学的性質

項　目	値	参 考 文 献
相対分子量	147.43	
密度（g/cm^3）	1.38（20℃）	Rassaerts & Witzel（1975）
融点（℃）	−14.7	Lide（1995）
沸点（℃）	156	Miermans et al.（2000）
蒸気圧（kPa）	0.492（25℃）	Lide（1995）
空気飽和度（g/m^3）	16（20℃）	Verschueren（1996）
n-オクタノール／水分配係数 （log K_{OW}）	2.54（計算値） 2.27（測定値）	Ruelle（2000） MITI（1992）
水溶性（g/L）	1.75（25℃）	Albanese et al.（1987）
ヘンリー定数		
Pa・m^3/mol	31.82（25℃、計算値）	Dilling（1977）
無次元	0.013	
Pa・m^3/mol	22.83（25℃、測定値）	Tancrède & Yanagisawa（1990）
無次元	0.009	

20℃・101.3kPa のとき、大気中 1,2,3-トリクロロプロパンの変換係数[1]は以下のとおり：
1mg/m^3 = 0.16ppm
1ppm = 6.1mg/m^3

1）　測定値は SI 単位で示すという WHO の方針に則り、CICAD シリーズでは大気中のガス状物質の濃度はすべて SI 単位で表わす。原資料や典拠とする文書に SI 単位で濃度が記載されているときはそれを引用する。体積単位が使用されているときは、気温 20℃、気圧 101.3kPa を条件とした、記載の変換係数で変換する。有効数字は二桁とする。

3.　分析方法

1,2,3-トリクロロプロパンの検出および定量の方法をマトリックスごとに記す。追加情

報や詳細については、BUA(1993)および IARC(1995)と、同文書に引用された参考文献を参照されたい。

大気中の 1,2,3-トリクロロプロパンの分析は、通常は固体マトリックスへの塩素化アルカンの収着を応用し、加熱脱着あるいは溶媒脱着してから、炎イオン化検出式ガスクロマトグラフィー(GC/FID)、光イオン化・電気伝導度検出式ガスクロマトグラフィー(GC/PID/ELCD)、ガスクロマトグラフィー質量分析法(GC/MS)のいずれかを用いる。Yamamoto ら(1998)の方法は GC と ELCD によるもので、検出下限値は約 2mg/m^3 であった。Peng および Batterman(2000)は Bonvalot ら(2000)と同様、GC/MS を用い、検出下限値は 0.04μg/m^3 であった。Pankow ら(1998)も GC/MS を用い、検出下限値は約 30 μg/m^3 であった。Brock および Carroll(1985)と Bouhamra ら(1997)は同様の方法で大気試料を分析したが、検出限界は報告していない。

水中の試料分析には、通常、パージ・トラップ後、電子捕獲検出式ガスクロマトグラフィー(GC/ECD)か GC/MS を用いる。検出下限値は Bauer(1981a)の 0.07μg/L、Zebarth ら(1998)の 0.1μg/L、Miermans ら(2000)の 0.0004μg/L が報告されている。Yoshikawa ら(1998)の方法も同様だが、検出限界は明記していない。

底質を窒素吹付け、吸着、溶媒溶離後に GC/ECD で分析すると、検出下限値は 1μg/kg (LWA, 1989)であった。底質中の 1,2,3-トリクロロプロパンを検出するため、Kawata ら(1997)は平衡温度に達した後にヘッドスペース GC/MS 分析法を用い、検出下限値 1ng/g を得たが、Zebarth ら(1998)によるヘッドスペース GC/ELCD 分析法では 0.2μg/kg になった。

Bauer(1981a)は GC/ECD による吹付け・収着法で、ヒト組織試料中の 1,2,3-トリクロロプロパンを検出し、検出下限値は 13μg/kg であった。

4. ヒトおよび環境の暴露源

BUA(1993)によると、天然由来の 1,2,3-トリクロロプロパンは確認されていない。

1,2,3-トリクロロプロパンは製造されるばかりでなく、エピクロロヒドリンなど塩素化化合物の副産物としても大量に得られる(NTP, 2000)。

Moorman ら(2000)によると、米国では年間 9000～14000 トンが生産されている。世

界的には、エピクロロヒドリンの副産物として毎年生産される量は、50000 トン未満程度である。エピクロロヒドリンの製造施設は、北米、欧州、アジアにおよそ 20～30 ヵ所ある(The Society of the Plastics Industry [SPI] Epichlorohydrin Task Group, 未公表文書, 2002)。

1,2,3-トリクロロプロパンは農薬など他の化学物質を閉鎖系で合成するときの中間体や、ポリスルフィドおよびヘキサフルオロプロピレンなど重合体製造時の架橋剤として使用される(SPI Epichlorohydrin Task Group, 未公表文書, 2002)。従来の報告では、疎水性化合物と樹脂の溶剤、塗料やワニスの剥離剤、脱脂剤とされていたが(Johnson, 1968; Ellerstein & Bertozzi, 1982; Lewis, 1992; BUA, 1993; IARC, 1995; 以上に引用された参考文献)、現在一般向けには販売されていないと考えられる。エピクロロヒドリン製造時に副産物として得られたうちの 80%以上は、その場で焼却処理されている(SPI Epichlorohydrin Task Group, 未公表文書, 2002)。

米国環境保護庁(EPA, 1999)のデータでは、1999 年の環境への排出量は発生源外の汚染も含めると約 11.9 トンになり、約 5.74 トンが大気、0.92 トンが表層水、約 3.37 トンが岩石圏に放出されている。

一般的に 1,2,3-トリクロロプロパンは、製造時や、不要な副産物としてエピクロロヒドリンなど他の工業用化学物質の製造時に、または不純物として含有される場合も含め、使用される時に放出される。たとえば、農薬や土壌燻蒸時の殺線虫剤(Telone の場合、報告された最大含有量は重量換算で 0.17%; Zebarth et al., 1998)に含まれる 1,2,3-トリクロロプロパンは、環境への汚染源となりうることが確認されている(Zebarth et al., 1998; City of Shafter, 2000)。さらに井戸掘削時の補助剤にも含まれ、飲料水が汚染されることがある(Health Canada, 2000)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 環境中の移動および分布

1,2,3-トリクロロプロパンの標的コンパートメントとなるのはおもに大気(約 85%)、ついで水系(約 11%)である(レベル I 換算、6-コンパートメントモデル; Mackay et al., 1993)。実験では水への溶解度は 1.75g/L と確認されているので、大気からはその大半がウォッシュアウトにより除去されるとみられる。Thomas(1990)によると、ヘンリーの法則による定数は 22.83Pa･m^3/mol(Tancrède & Yanagisawa, 1990)と測定されることから、

水相からの揮発性は中程度とみられる。実際、Dilling(1977)は 1,2,3-トリクロロプロパンの水からのストリッピング半減期は 56 分と測定したが、Albanese ら(1987)による測定値では淡水は 92 分で、海水は 93 分であった。Tancrède ら(1992)は 1,2,3-トリクロロプロパンをスパイクした水道水で、流速 9.7～13.6mL/分、かつ 25、33、42℃では 83%以上が気化することを確認した。

Anderson ら(1991)は砂質・シルト質のロームを用い、1,2,3-トリクロロプロパンが土壌からは非生物的に消失し、半減期は 2.2～3.5 日であることを示した。この消失は気化によると考えられるが、環境条件下での K_{OC} 値は 77～95 で(砂質・シルト質ロームの場合；Walton et al., 1992)、土壌中の移動度は高いと考えられ(Swann et al., 1983; Blume, 1990)、土壌からはウォッシュアウトされやすいとみられる。1,2,3-トリクロロプロパン含有の殺線虫剤散布実験では、地下水からも検出されたため(Baier et al., 1987; Oki & Giambelluca, 1989)、この無極性塩素化アルカンが地下水の汚染源となることが判明した。

生物濃縮係数(OECD ガイドライン 305C に基づき測定)は 3～13(MITI, 1992)であることから、1,2,3-トリクロロプロパンが生物蓄積する可能性はきわめて低いとみられる。

5.2 非生物的変換

Atkinson のヒドロキシラジカル反応速度定数(hydroxyl radical reaction rate constant)(K_{OH})(1987)を用い、ヒドロキシラジカル濃度を 5×10^5 分子/cm^3 とすると、大気中の 1,2,3-トリクロロプロパンの半減期は 27.2 日になる(BUA, 1993)。米国環境保護庁(EPA)のモデルプログラム AWOPWIN(バージョン 1.9)を適用し、水素引抜き反応の速度定数(K_{OH})を 1 分子あたり $0.3511\times10^{-12}$$cm^3$/秒、ヒドロキシラジカル濃度を 1.5×10^6 分子/cm^3 とすると、半減期は約 30.5 日になる。したがって、十分な量のヒドロキシラジカルが光化学的に生成していると、大気中に放出された 1,2,3-トリクロロプロパンが環境中で分解する速度は非常に遅いとみられる。1,2,3-トリクロロプロパンの加水分解による半減期は 2 件の研究でそれぞれ 44 年と 74 年と計算され(Ellington et al., 1987; Milano et al., 1988)、加水分解はさほど重要ではないとみられる。

5.3 生物変換と生分解

OECD ガイドライン 301C に準じた好気的生分解度試験で、1,2,3-トリクロロプロパンは生分解しにくいことが分かった(生物学的酸素要求量は理論的酸素要求量の 0%、28 日間定温放置; MITI, 1992)。予備試験で(Vannelli et al., 1990)、アンモニア酸化細菌 *Nitrosomonas europaea* を用いて 1,2,3-トリクロロプロパンが共酸化により変換するこ

とが分かった。上記の実験で、1,2,3-トリクロロプロパン(濃度約 6.8μmol/L)を 24 時間温置すると、91%(エネルギー源になるアンモニアがないとき)と 77%(アンモニアがあるとき)まで減少した。メタン酸化細菌 *Methylosinus trichosporium* を用いた近年の研究では、分解しにくい 1,2,3-トリクロロプロパンは、塩素化プロパノールなど一連の生成物へと共代謝的に変換される(Bosma & Janssen, 1998)。1,2,3-トリクロロプロパンのみを炭素源とエネルギー源とするような培養菌を単離する試みは、今のところ成功していない。*Agrobacterium radiobacter*(*Rhodococcus* 属由来の有用なハロアルカン脱ハロゲン化酵素を表現する)の改変株は、類似体 1,2,3-トリブロモプロパンを利用して増殖するが、1,2,3-トリクロロプロパンは利用されず、徐々に変換される(Bosma et al, 1999)。Peijnenburg ら(1998)は嫌気性底質を用いて 1,2,3-トリクロロプロパンが還元的に変換することを確認し、還元的脱ハロゲン化が唯一の反応であることを認めた。ゼロオーダーでの反応係数は 0.71mmol/L/日と計算された。Hauck および Hegemann(2000)は、河川の底質から接種された嫌気性生物反応系が 1,2,3-トリクロロプロパンを変換したことを紹介しているが、1,2,3-トリクロロプロパンについての分析データや動態は記載されていない。しかしながら、Anderson ら(1991)の研究結果によると、粘土質ローム中で 1,2,3-トリクロロプロパンの生分解は行われないことが示されたものの、嫌気性底質では還元的脱ハロゲン化が起きるとみられる。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大 気

ドイツ・ボーフム市の 1,2,3-トリクロロプロパン濃度は 0.4μg/m^3 以下であった(Bauer, 1981b)。Bonvalot ら(2000)の報告によると、カナダ・モントリオール市 Rivière des Prairies の大気中濃度は最大 0.21μg/m^3 であった。Pankow ら(1998)は、米国ニュージャージー州で都市化の程度や交通量の異なる各所で試料を採取したが、1,2,3-トリクロロプロパンは検出できなかった。同様に、Yamamoto ら(1998)によると横浜の都市部の大気にも検出されず、Peng と Batterman(2000)は米国デトロイトで“ラッシュアワー”時の沿道で試料を採取したが、検出されなかった。しかし、Bouhamra ら(1997)がクウェートの 19 ヵ所の大気試料を測定したところ、平均値は 491μg/m^3 に達した。

Peng と Batterman(2000)による米国アナーバー市の室内空気の質調査で、オフィスビルの試料から 1,2,3-トリクロロプロパンは検出されなかった。Bouhamra ら(1997)がクウ

ェートの住宅で採取した室内空気試料濃度は最大 34.3mg/m^3 であったが、発生源は特定されなかった。このデータから、クウェートの室内：室外の 1,2,3-トリクロロプロパンの平均比は 5.06 と計算された。室内外を問わず、クウェートでこのように例外的に高い値が示された理由は不明で、検証もされていない。

6.1.2 水　圏

ヨーロッパでは河川から 1,2,3-トリクロロプロパンが検出されることはよくある。1 件の河川モニタリングプログラムでは、オランダのライン川、ムーズ川、ベステルシェルト(Westerscheldt)川、北部デルタ地帯の表層水の最高濃度は 2.2μg/L であった(Miermans et al., 2000)。Liska ら(1996)による欧州河川モニタリングプログラムでは、スロヴァキアのニトラ川流域 5 ヵ所で採取した試料から検出したが、濃度は報告していない。Frischenschlager ら(1997)の追跡調査では 1.6μg/L という値を示す箇所もみられた。ライン川、エムシャー川、エルベ川、ベーザー川など、広範囲かつ長期的に河川研究をまとめると、1981～1989 年のドイツとオランダでの 1,2,3-トリクロロプロパン最高濃度は 0.6μg/L 以下であることが分かった(BUA, 1993,および同文書記載の参考文献)。Yamamoto ら(1997)は大阪市の河川および河口域で採取した 28 検体中 18 検体に、0.18(検出下限値)～約 100μg/L の 1,2,3-トリクロロプロパンを検出した。著者らが検査した下水処理水の最高濃度は約 90μg/L に達し、下水処理工程では完全に除去されないことが分かった。Yoshikawa ら(1998)は川崎市近海で採取した海水試料から検出したが、濃度は示していない。

オランダと米国の地下水から、不純物を含む殺線虫剤の散布による 1,2,3-トリクロロプロパンが検出されている。Lagas ら(1989)の研究によると、オランダの 2 ヵ所のジャガイモ農場で採取された地下水検体の最高濃度は 5.6μg/L であった。米国の Oki および Giambelluca(1989)と Baier ら(1987)の報告では、地下水中の 1,2,3-トリクロロプロパンの最高濃度はハワイで約 2μg/L、ニューヨーク州で>100μg/L であった。近年では、Zebarth ら(1998)がカナダ・ブリティッシュコロンビア州の汚染された帯水層で採取した水は 0.86μg/L、対応する底質は 0.92μg/kg が最高濃度であった。

ドイツ国内 100 の都市から集められた飲料水検体の 1,2,3-トリクロロプロパン濃度は、最高で 0.1μg/L であった(Bauer, 1981b)。Gelover ら(2000)はメキシコの水道水から検出したが、定量できなかった。しかし、最近では米国(プヒ島、カウアイ島、ハワイ島；カリフォルニア州シャフター市)の飲料水から検出され、濃度は 0.1μg/L(Kaua'i Department of Water, 2001)、最高値は 0.24μg/L(City of Shafter, 2000)であった。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 非職業性暴露

1,2,3-トリクロロプロパンは空気と水に分配しやすいということから、ヒトへの暴露経路としてまず考えられるのは、この二つである(Mackay et al., 1993)。したがってヒトへの暴露は汚染空気の吸入や混入水の摂取で起きる。こうしてみると、潜在的に発生源の数が多く、換気率も低いことから、室内空気のほうが室外より濃度が高くなりやすいことを考慮する必要がある(Bouhamra et al., 1997)。von Düszeln ら(1982)が 1,2,3-トリクロロプロパンの一人 1 日あたりの平均摂取量を 7.4μg と見積もったように(1976 年ドイツ栄養報告書[German Nutrition Report]摂取パターンを使用)、食品によっても摂取されるが、詳細については不明である。

食品からの一人 1 日あたりの摂取量を 7.4μg として計算すると、64kg 体重のヒトが、毎日 0.1μg/L 含有の飲料水 2L、平均 0.1μg/m^3 濃度の空気 20m^3 を摂取した場合、1 日摂取量は 150ng/kg 体重になる。食品からの摂取を除外すると、1 日摂取量は約 34ng/kg 体重まで低減する。以上のような条件に、クウェートのはるかに高い空気中濃度(屋外大気 491μg/m^3、屋内空気 2480μg/m^3 [5.06×491])を適用し、1 日の半分を屋外で過ごすとすると、1 日摂取量は約 464μg/kg 体重になる。食品経由の摂取を除外しても、この 1 日摂取量には影響しない。

6.2.2 職業性暴露

職業性暴露は 1,2,3-トリクロロプロパンの製造・使用時の吸入・皮膚暴露により起きる。しかし、皮膚暴露や摂取については情報がない。

吸入暴露を取り上げた報告は 1 件のみで、Brock と Carroll(1985)が報告した、米国化学プラントでの 1,2,3-トリクロロプロパン含有空気による短期暴露で、保守管理要員に対する最高濃度は 17mg/m^3 であった。しかし、他の作業環境では 0.61mg/m^3 を超えないのが普通である。以上のような作業環境濃度(作業条件：空気消費量 20m^3/日、1 時間ピーク濃度 17mg/m^3、7 時間作業環境空気濃度<0.61mg/m^3、時間外空気濃度 0.1μg/m^3；食品・飲料水からの摂取量は除外)では、1 日の摂取量は最大 277μg/kg 体重に達するとみられる。

6.2.3 ヒト体内濃度

ヒト組織内の 1,2,3-トリクロロプロパン検出報告例は 1 件のみである。無作為に抽出したヒト病理検体(31～78 歳の女 3 人・男 12 人の肺・肝臓・筋・腎臓)が対象で、検出されたのは腎臓線維膜の脂肪組織のみで、平均濃度は 3.1μg/kg 生重量(報告された最高濃度 15.1μg/kg)であった(Bauer, 1981b)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸収・分布・排出

^{14}C 標識の 1,2,3-トリクロロプロパンのコーンオイル溶液を、雌雄 F344 ラット(30 mg/kg 体重)と雄 B6C3F$_1$ マウス(30 および 60mg/kg 体重)に単回強制経口投与すると、速やかに吸収、代謝、排出された。経路は主として尿で、投与 60 時間後までにラットで 50%、マウスで 65%の量が尿に排泄された。$^{14}CO_2$ が 60 時間で糞便と呼気に排出される量は、ラットで全量の 20%、マウスでそれぞれ 15%と 20%であった。60 時間後、雌雄ラットおよび雄マウスの ^{14}C 活性はおもに肝臓、腎臓、前胃で高かったが、組織内 ^{14}C の大半は抽出できないため、タンパク質と共有結合しているとみられる。ラットでは放射標識された 1,2,3-トリクロロプロパンの排出能に明確な性差は認められなかった。雄マウスの放射標識された 1,2,3-トリクロロプロパンの排出速度はラットより速く、投与 60 時間後の組織内放射能濃度はマウスのほうが低かった(Mahmood et al., 1991)。

雄 F344/N ラットに 1,2,3-トリクロロプロパン 3.6mg/kg 体重を静脈内投与し、その薬物動態を調べると、分布・消失は急速に進み(Volp et al., 1984)、消失率は血中のほうが組織より高いことが分かった。これは放射性標識物質のほうが、1,2,3-トリクロロプロパンより筋・皮膚・脂肪組織・肝臓・腎臓の半減期が長いということから考えられる。二相性消失動態は、1,2,3-トリクロロプロパンの $t_{1/2}(1)$が 0.3～1.8 時間、$t_{1/2}(2)$が 30～45 時間で、放射性標識物質の $t_{1/2}(1)$は 2.1～5.3 時間、$t_{1/2}(2)$は 87～182 時間である(Volp et al., 1984)。胆汁には 6 時間以内に、投与量の 30%がおそらくグルタチオン(GSH)抱合体となって現れる。糞便として排泄されるのは 18%だけで、相当量が腸内で再吸収されると考えられる。組織内 ^{14}C 濃度は、1 時間後に脂肪組織、4 時間後に肝臓、24 時間後に腎臓でもっとも高かった。

急性毒性試験(§8.1 参照)から、1,2,3-トリクロロプロパンは皮膚吸収されるが、吸収の程度は消化管経由の場合より限定的であることが分かった。

7.2 生体内変換

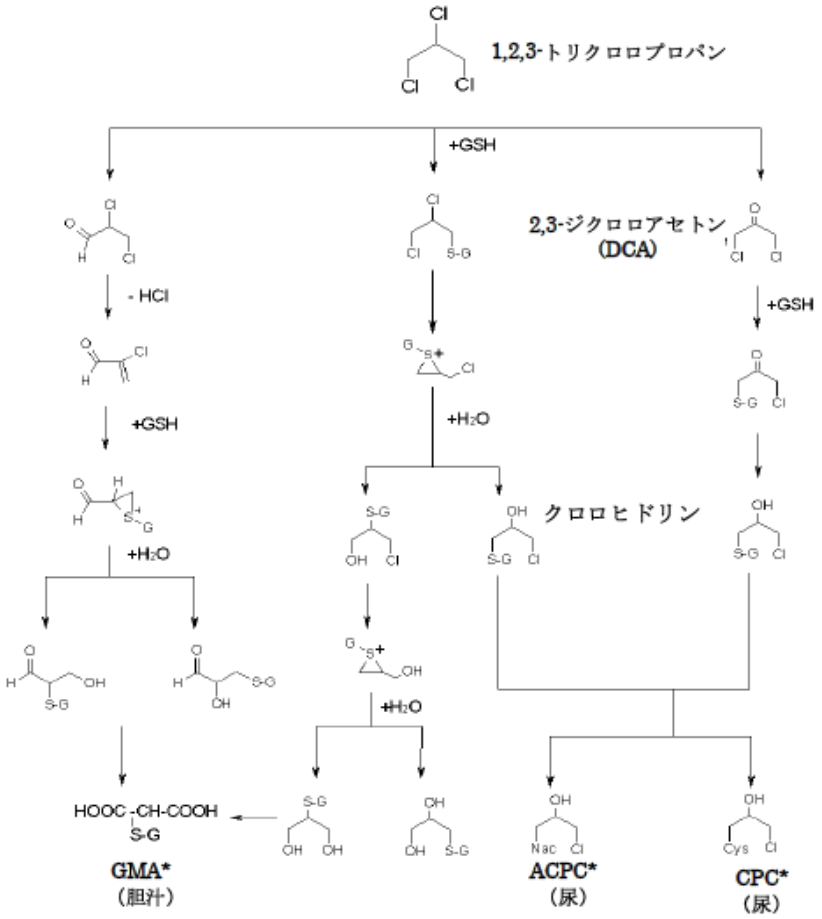


図1　ラットにおける想定代謝経路　(Mahmood et al., 1991)

[ACPC = *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;
CPC = *S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン;
GMA = 2-(*S*-グルタチオニル)マロン酸]

過去の研究結果から、ラットとマウスにおける 1,2,3-トリクロロプロパン代謝のおもな経路は 2 通り考えられる(図 1 参照)。肝臓での経路として一つ考えられるのは、炭素終末に混合機能酸化酵素が触媒する 1,2,3-トリクロロプロパンの酸化により、クロロヒドリンが産生され、いくつかの反応を経て、最終的な代謝産物になるというものである。

もう一つは、GSH 転移酵素が触媒して GSH 抱合体を産生し、肝臓でさらに生体内変換が起きるか、あるいは胆汁か血漿に排出される経路である。しかし、このような代謝経路・産物ともに詳細は不明である。

6 時間後にラット尿から検出されたおもな代謝産物(尿中放射能の 40%)はメルカプツール酸抱合体、*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、すなわち ACPC である。24 時間後にもう一つの尿代謝産物、システイン抱合体である *S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン、すなわち CPC が検出された。1,2,3-トリクロロプロパンをラットに静注すると、胆汁中には 2-(*S*-グルタチオニル)マロン酸、すなわち GMA など、主要な 3 種の代謝産物がみられる(Mahmood et al., 1991)。雌ラットの代謝プロファイルは雄と同様だが、量は少ない。雄マウスの尿代謝産物のほうが構成が複雑で、ACPC の占める比率は低い(尿中放射能のわずか 3%)。複数の未確認の代謝産物が多く排出される。雌マウスについては検討されていない。

in vitro では、ヒトとラットのミクロソーム存在下で、1,2,3-トリクロロプロパンから NADPH 依存性に 1,3-ジクロロアセトン(DCA, 直接作用性突然変異原; Merrick et al., 1987)が生成した。DCA は、ラット肝由来のミクロソームではタンパク質 1mg あたり 0.27nmol/分で、ヒト肝試料由来のミクロソームではタンパク質 1mg あたり 0.03nmol/分で生成した。フェノバルビタールやデキサメタゾンが媒介するチトクロム P-450 誘導後には DCA 生成速度が上昇する。アルコール脱水素酵素および NADH 存在下では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールと 2,3-ジクロロプロパノールが DCA と 2,3-ジクロロプロパナールの二次的な代謝産物として検出された(Weber & Sipes, 1992)。

7.3 共有結合

ラットに 1,2,3-トリクロロプロパン 30mg/kg 体重を腹腔内投与して、肝臓の高分子への共有結合を調べた。投与 4 時間後、タンパク質、RNA、DNA への共有結合を 1,2,3-トリクロロプロパン等量でみると、それぞれ 418、432、244pmol/mg であった。タンパク質への結合は 4 時間後に最大量に達し、次の測定時である 24 時間後には著しく低減するが、同時に DNA 結合量は最大に達する。肝タンパク質と DNA への結合は 24 時間ごとの投与 3 回目まで蓄積していく。GSH は共有結合に二重の役割、すなわち 1,2,3-トリクロロプロパンの肝 DNA への結合のサポートとタンパク質への結合抑制を行うとみられる。複数の代謝経路が 1,2,3-トリクロロプロパンの活性化と共有結合に関わっていると考えられる(Weber & Sipes, 1990)。

雄 Fischer344 ラットに 3 および 30mg/kg 体重、雄 $B6C3F_1$ マウスに 6 および 60

mg/kg 体重を単回強制経口投与すると、標的・非標的を問わず形成された複数の腫瘍組織に、相当量の DNA が付加した(§8.5.2 参照)。

1,2,3-トリクロロプロパン 300mg/kg 体重を腹腔内投与したところ、ラット肝の DNA に主要な付加物 *S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* 7-グアニル)エチル]グルタチオンが認められ(La et al., 1995)、付加物形成に GSH が関わることが確認された。フェノバルビタールで前処理し(チトクロム P-450 誘導)、GSH が枯渇したラットは、DNA 共有結合が減少した(Weber & Sipes, 1990, 1992)。胃管または飲料水により反復投与すると、前胃、肝臓、腺胃、腎臓に、*S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* 7-グアニル)エチル]グルタチオンが生成した(§8.5.2 参照)(La et al., 1996)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

1,2,3-トリクロロプロパンは中等度の急性毒性を示す。

ラットとマウスに高濃度の単回吸入暴露を 0.5～4 時間行い、死亡率を求めると、4 時間暴露の 50%致死濃度(LC_{50})は約 3000mg/m^3 であった。中毒症状には、衰弱、活動低下、運動失調、鎮静、呼吸困難、痙攣、流涙、唾液分泌、眼および鼻の粘膜刺激、肝および腎の傷害がある。即時型の呼吸抑制が死亡原因となることが多い。7～10 日後という遅延性の死亡は肝傷害によるとみられた(MAK, 1993)。1,2,3-トリクロロプロパン 3100mg をラットに 4 時間・単回吸入暴露したところ、48 時間後には、血清中酵素であるグルタミン酸オキサロ酢酸アミノ基転移酵素、グルタミン酸ピルビン酸アミノ基転移酵素、オルニチンカルバミル転移酵素が顕著に上昇し、肝が傷害されたと考えられた(Drew et al., 1978)。

ラットの経口 50%致死量(LD_{50})は 150～500mg/kg 体重である(MAK, 1993)。

経皮毒性は低く、LD_{50} はラットで 836mg/kg 体重、ウサギで 384～2457mg/kg 体重である(MAK, 1993)。

1、2、3mmol/kg 体重(147、294、441mg/kg 体重)を単回腹腔内投与し、クロロ-、ブロモ-および混合型のクロロブロモプロパン類と比較すると、1,2,3-トリクロロプロパンの腎毒性は非常に低かった。1,2,3-トリブロモプロパンがもっとも高い毒性を示した。1,2,3-トリクロロプロパンの中・高用量暴露群では、雄 Wistar ラットのそれぞれ 1/5、3/5 が死

亡した。投与 48 時間後、腎の相対重量と尿への排泄量は用量に依存して増加し(有意性については記載なし)、組織病理検査では、高用量群の生存動物 2 匹中 1 匹に中等度の腎壊死が認められた。0.375mmol/kg 体重以上で、重大な DNA 損傷(アルカリ溶出による DNA 一本鎖切断)が報告されている(Låg et al., 1991)。

8.2 刺激と感作

準密封状態で 4 時間、密封状態で 24 時間、0.5mL の 1,2,3-トリクロロプロパンをウサギ(雄 5 匹、雌 1 匹)の正常な皮膚に暴露すると、回復可能な軽度の刺激性が認められ、24 時間暴露の一次刺激性インデックスは 2.5 であった(予測最大値 8.0)(Bio/dynamics Inc., 1985a)。正常皮膚群(ウサギ 12 匹、性別不明)と擦傷皮膚群(雌雄各 3 匹)による結果もほぼ同じで、一次刺激性インデックスは 1.63 であった(予測最大値 8.0)(Albert, 1982)。以上の結果とは対照的に、雄 3 匹、雌 11 匹のウサギを使ったドレイズ試験(0.5mL、24 時間密封状態での暴露)で、正常皮膚群と擦傷皮膚群のスコアの比較から、1,2,3-トリクロロプロパンに強い刺激性を認めるものもあった。標準値を 0～4 とする試験で得られた平均スコアは 1.6～3.0 であった(Clark, 1977)。したがって、皮膚への直接刺激は軽微だが、密着状態であれば強度の刺激が生じることが分かった。

ウサギに 1,2,3-トリクロロプロパン原液 0.1mL を点眼すると、軽度～中等度の刺激が認められたものの(結膜刺激、結膜壊死、角膜混濁、虹彩損傷)、すべて 2～7 日以内に解消した(Bin/dynamics Inc., 1985b)。別の眼刺激性試験(ドレイズ試験)では重症度はさらに低く、1～2 時間後のウサギの眼に対する刺激は軽度に分類された(Clark, 1977)。点眼 6 時間後では 110.0 を上限とするスコアの最高値は 20.0 になり、眼に対し 1,2,3-トリクロロプロパン原液は中等度の刺激性を示すといえる(Albert, 1982)。

モルモットによる最大化試験(Magnusson–Kligman 試験)で、感作性はごく軽度にしか認められなかった(モルモット 20 匹中、陽性反応 2 匹および弱反応 1 匹；48 時間内にすべて解消)。1,2,3-トリクロロプロパンを、0.1%のコーンオイル溶液の皮内注入、50%の同溶液局所塗布、25%の局所誘発とそれぞれの濃度で適用した。24 時間、48 時間後に貼付パッチを除去して、評価した(Clark, 1977; MAK, 1993)。

雌雄各 5 匹を 1 群とする Dunkin-Hartley モルモットで 1,2,3-トリクロロプロパンに感作作用は認められなかった。0.5mL の 1,2,3-トリクロロプロパン原液を毎週 1 回塗布し、6 時間包帯で密着させるという処置を 3 週繰返し、2 週間おいて誘発刺激試験を 1 回行った。さらに、コーンオイルのみの処置群を陰性対照、2,4-ジニトロクロロベンゼンのみを陽性対照とした。24 時間と 48 時間後に誘発刺激パッチを除去しスコアを得た。1,2,3-ト

リクロロプロパン群のうち、雌雄各 1 匹が 11 日目と 3 日目にそれぞれ死んだ(Albert, 1982)。アルビーノの Hartley モルモットを使用した Buehler 法による感作試験では、1,2,3-トリクロロプロパン原液にまったく皮膚反応はみられなかった(3 週間で 6 時間の密封塗布を 9 回、その 2 週後の刺激誘発試験で 24 時間と 48 時間後に評価)(Bio/dynamics Inc., 1985c)。

8.3 短期および中期暴露

8.3.1 吸　入

F344 ラットと B6C3F$_1$ マウスに、0、80、240、780mg/m^3 いずれかの 1,2,3-トリクロロプロパンを 1 日 6 時間、11 日間に計 9 日間暴露した(Miller et al., 1986a)。ラットだけに全濃度で顕著な体重減少が生じた一方、マウスの体重に影響はないものの、全濃度で両種の腹部の脂肪が減少した。780mg/m^3 群でのみ摂餌量が減少した。ラットとマウスとも、780mg/m^3 群で絶対・相対肝重量がともに顕著に増加した。重度の肝毒性を示すような顕微鏡的変化は認められず、肝損傷と診断される血清酵素の変化もなかった。ラット、マウスともに、腎臓に肉眼や病理検査による変化は認められなかった。マウスでは 780mg/m^3 群の精巣重量が著しく減少したが、関連付けられるような組織病理学的変化はなかった(Miller et al., 1986a)。

同試験におけるラットおよびマウスで、1,2,3-トリクロロプロパン暴露により最初にみられた影響は、鼻の嗅粘膜の顕微鏡的変性・炎症性変化である(Miller et al., 1986a)。両種の 80mg/m^3 群での鼻滲出液のほかに、ラット 80mg/m^3 群とマウス 240mg/m^3 群で、上皮変性が認められた。ラット 780mg/m^3 群では鼻部の外骨腫と線維性変化もみられたが、マウスは 240mg/m^3 以上で鼻部の外骨腫がみられた。鼻部組織における濃度依存性の有害作用は、マウスよりラットのほうに強く現れた。

F344 ラットと B6C3F$_1$ マウスに低濃度の 1,2,3-トリクロロプロパン(6、18、61mg/m^3)を同じ期間与えて追跡調査を実施し、もっとも感度の高いエンドポイントである嗅上皮の変化を鼻部組織の病理検査により確認し、無毒性量(NOAEL)を得た(Miller et al., 1986b)。嗅上皮の厚み減少と炎症性変化の最小毒性量(LOAEL)は、ラット 18mg/m^3、マウス 61mg/m^3 で、NOAEL はラット 6mg/m^3、マウス 18mg/m^3 であった。いずれの濃度でも毒性や全身作用を示す徴候は報告されていない(Miller et al., 1986b)。

CD ラット雌雄各 15 匹を 1 群として、0、28、92、300mg/m^3 の 1,2,3-トリクロロプロパン(純度 98.9%)吸入試験を 13 週間(6 時間/日、5 日/週)実施した。雌の 92mg/m^3 以上の

群で体重が減少し、雄の全群と雌の 92mg/m^3 以上の群で肝重量が増加した。明白な気道刺激徴候(赤色の鼻分泌物と過度の流涙)が 92mg/m^3 以上の群でみられた。肝細胞肥大が雄の全群で認められた。おもに雄で、用量依存性の巣状気管支周囲リンパ過形成が生じたが、雌の全群でのみ脾臓髄外造血がみられた(Bio/dynamics Inc., 1979; Johannesen et al., 1988)。

0、3.1、9.2mg/m^3 といった、低濃度の 1,2,3-トリクロロプロパンによる 13 週間の追跡試験で、粘膜刺激の徴候(涙腺分泌の増加)が最低濃度の 3.1mg/m^3 でも報告された。しかし、鼻上皮の組織病理学検査では、いずれの濃度でも暴露の影響は認められなかった。唯一の全身作用は血液検査値の変化と、対応するような顕微所見を伴わない肺および卵巣重量の増加であった(Bio/dynamics Inc., 1983; Johannsen et al., 1988)。

8.3.2 経口暴露

1,2,3-トリクロロプロパン(0.5%Emulphor 溶液[濃度 99%]; 1、10、100、1000mg/L)を、雌雄各 10 匹を 1 群とした Sprague-Dawley ラットに 13 週間飲水投与した。投与開始後、雌の 100、1000mg/L 群と雄の 1000mg/L 群で水摂取が顕著に減少したので、1,2,3-トリクロロプロパンの摂取量も減少した。投与量が特定されたのは雌の 17.6、149 mg/kg 体重/日(100、1000mg/L 群)と、雄の 113mg/kg 体重/日(1000mg/L 群)の 3 群だけだった。1000mg/L 群では雌雄とも体重増加が著しく減少した。100mg/L 群では雌の相対肝・腎重量が増加しただけだった。両臓器の増量が雌雄の 1000mg/L 群で確認され、これらの組織では随伴症状として軽度の組織変化がみられた。肝酵素活性の変化(雌ラットの血清コレステロール上昇と雄ラット肝におけるアミノピリンメチル基分解酵素とアニリン水酸化酵素の誘導)が 1000mg/L 群で観察された(Villeneuve et al., 1985)。1,2,3-トリクロロプロパンを飲水投与したときの相対的な肝・腎重量の増加に対する最小毒性量(LOAEL)は、雌 17.6mg/kg 体重/日、雄 113mg/kg 体重/日であった。無毒性量(NOAEL)は約 2mg/kg 体重/日であった(著者らは NOAEL を 15～20mg/kg 体重/日としているが、雌の肝重量が増加した)。

F344 ラットと B6C3F$_1$ マウスに 0、8、16、32、63、125、250mg/kg 体重/日の 1,2,3-トリクロロプロパン(純度>99%；コーンオイル溶液)の強制経口投与を、週 5 日間、最長 17 週間に及び継続し、8 週目に中間殺処分した(Hazleton Laboratories America Inc., 1983a, 1983b; NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。ラットの肝・腎・鼻甲介におもな毒性病変が現れた。暴露 17 週後に、肝の絶対重量が雄の全群と雌の 16mg/kg 体重/日以上の群で増加し、再生過形成(中間殺処分で確認)を伴う腎重量の増加が、雄の 32mg/kg 体重/日以上と雌の 63mg/kg 体重/日以上の群であった。雄の 63mg/kg 体重/日群と雌雄の 125

mg/kg 体重/日群で体重減少があり、明らかに全身毒性が認められた。雌の 250mg/kg 体重/日群全部が 2 週目までに、同用量の雄も 5 週目までには全部が死に至った。125mg/kg 体重/日群で、5 週末には雄 1 匹、試験全体では雌 4 匹が死んだ。高用量の 125、250 mg/kg 体重/日の両群で、組織病理検査により肝・腎・鼻甲介に広範な細胞損傷を示す変化が認められた。肝酵素、偽コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、ビリルビンの変化からも肝細胞損傷が指摘された。16mg/kg 体重/日以上の群で生じた血液学的変化は、おそらくは赤血球産生の抑制と関連する再生不良性貧血と解釈された(Hazleton Laboratories America Inc., 1983a)。17 週間の強制経口投与による LOAEL は、雄ラットで 8mg/kg 体重/日、雌ラットで 16mg/kg 体重/日であった。

同試験のマウスで、毒性のおもな標的器官は、肺、肝臓、前胃であった。雌の 63 mg/kg 体重/日以上の群で、細気管支上皮の過形成と前胃の過形成および過角化を誘発した。125mg/kg 体重/日以上の群では肝重量が著しく増加し、両性とも高用量群の肝臓に高度な組織変化がみられた。250mg/kg 体重/日群では、死亡率の上昇(雄 16/20 匹、雌 7/20 匹)と肝・肺組織の壊死増加により、毒性が明白に示された(Hazleton Laboratories America Inc., 1983b)。マウスのほうがラットより耐容量が多く、LOAEL は雌 63mg/kg 体重/日、雄 125mg/kg 体重/日であった。

1,2,3-トリクロロプロパンのコーンオイル溶液を、雌雄の Sprague-Dawley ラットに以下の用量で投与した：連続 10 日間 0.01、0.05、0.2、0.8mmol/kg 体重/日(＝1.5、7.4、29、118mg/kg 体重/日)；計 90 日間 0.01、0.05、0.1、0.4mmol/kg 体重/日(＝1.5、7.4、15、59mg/kg 体重/日)(Merrick et al., 1991)。10 日後に 118mg/kg 体重/日群で体重増加抑制が生じた。10 日間・90 日間暴露後に、上位 2 用量群で、対照に比し肝・腎重量が増加した。血清の生化学パラメータと病理組織検査では、両期間の最高用量群で 1,2,3-トリクロロプロパンに対する軽度の肝毒性が認められたが、腎毒性は観察されなかった。

同試験で、0.05 または 0.4mmol/kg 体重/日(7.4 または 59mg/kg 体重/日)の 1,2,3-トリクロロプロパン・コーンオイル溶液を、雌雄各 10 匹の Sprague-Dawley ラットに強制経口投与したところ、90 日間の投与期間終了時には、肝臓・肺・乳腺・前胃に増殖性または腫瘍性の病変がみられた(Merrick et al., 1991)。

同試験では、心筋の壊死および変性がびまん性にみられ、その細胞では好酸球が顕著に増加していた。10 日間の暴露後に、雌雄とも 118mg/kg 体重/日群でのみ、心臓障害が認められた。90 日間試験では、心臓障害の発生率は雌より雄のほうが高かった。心筋への有害作用が最低用量である 1.5mg/kg/日群で報告されたが(炎症：雄 3/10 匹、雌 1/10 匹；壊死：雄 2/10 匹)、際立って高い発生率は最高用量である 58.8mg/kg 体重/日群での

み観察された(炎症：雌雄とも 8/10 匹；変性：雄 5/10 匹、雌 8/10 匹；壊死：雄 6/10 匹、雌 7/10 匹)(Merrick et al., 1991)。

米国国家毒性計画(NTP)による、F344/N ラットを用い、上記試験と同様の期間、またより長期の期間も設定した長期毒性試験で、心毒性は認められなかった(NTP, 1993)。最大 30mg/kg 体重/日の強制経口投与で、雄ラットに心筋障害の用量依存性の増加は誘発せず、対照動物ですでに高い発生率が示されていた。同様に、NTP 試験では暴露した $B6C3F_1$ マウスに心毒性の増大は認められなかった(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

8.4 長期暴露と発がん性

1,2,3-トリクロロプロパン(純度>99%)のコーンオイル溶液を、当初設定期間を 104 週として週 5 日ずつ、1 群を 60 匹とする雌雄の F344/N ラットおよび $B6C3F_1$ マウスに、3、10、30mg/kg 体重/日と 6、20、60mg/kg 体重/日をそれぞれ強制経口投与した(NTP, 1993; Irwin et al., 1995; 表 2～5 参照)。1 群あたり最大 10 匹をめどに、15 ヵ月目に中間検査を実施した。ラットの 3mg/kg 体重/日群で 1,2,3-トリクロロプロパン投与に関連した腫瘍の発生に伴い生存率が低下したため、30mg/kg 体重/日群のラットの雌を 65 週、雄を 76 週目に、60mg/kg 体重/日群のマウスを雌は 73 週、雄は 79 週目に殺処分した。20mg/kg 体重/日群のマウスは 88 週目に殺処分した(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

ラットの 30mg/kg 体重/日群では、雄 15 週、雌 53 週から著しく体重が減少した。雄のラットでみられた過形成の顕著な増加は、前胃および膵臓では 3mg/kg 体重/日以上、腎臓では 10mg/kg 体重/日以上で生じた。雌ラットの過形成発生率は、前胃および膵臓は 3mg/kg 体重/日以上、また腎臓は 30mg/kg 体重/日以上で統計的有意に上昇した。マウスの全群で、好酸球性・好塩基性の肝病巣が認められた。前胃扁平上皮の巣状過形成が雄マウス全群で増加したが、雌では高用量群だけだった。病理所見は前腫瘍性・腫瘍性病変が多数を占めた(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

NTP による研究結果(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)から、1,2,3-トリクロロプロパンは最低用量でも、ラットおよびマウスの多臓器発がん物質であることが分かった。発がんのおもな標的は前胃および口腔粘膜の扁平上皮細胞であった。腫瘍発生率はラットの中・高用量群の口腔粘膜で著しく上昇したが、マウスでは雌の高用量群のみであった。前胃腫瘍は両種の全群で確認された。

雄ラットでも膵臓(低用量)・腎臓(中間用量)に良性腫瘍が多く、連続的な形態変化を示す、前腫瘍性病変とみられる過形成も認められた。過形成の発生は雌ラットでも同様の組

織で有意に増加したが、腫瘍の発生率は上昇していない。雄・雌ラットのそれぞれの相同器官である包皮腺と陰核腺では、高用量雄ラットと中間・高用量雌ラットで、アデノーマやがんの複合発生率が有意に上昇した。雌ラットで乳腺がんは用量依存性に、中間・高用量群では有意に増加したが、線維腺腫は用量が増加するにつれ減少し、対照群さえも下回った(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

F344 ラットには珍しい型の腫瘍も認められた。低用量群の雌 1 匹、高用量群の雄 3 匹と雌 4 匹にはジンバル腺にがんが発生した(中間期の殺処分も含める；有意な影響)。中間用量の雄 2 匹と雌 1 匹、高用量の雄 3 匹と雌 2 匹には、腸の腺腫様ポリープまたは腺がんが生じた。リスクをもつ動物が減っていたことを考えると、どちらの型の腫瘍も 1,2,3-トリクロロプロパン投与との関連が疑われた(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

肝細胞腫瘍は雌雄とも、中間用量(アデノーマやがんの複合型)、高用量(アデノーマ)で有意に増大し、好酸性または好塩基性肝細胞増殖巣の誘発を伴った。ハーダー腺腫は子宮内膜間質ポリープ、アデノーマ、腺がんとも、雌雄マウスで過去の記録を上回る発生率を示し、投与に関連するとみられた(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

長期動物試験が行われた発がん物質 140 種中、1,2,3-トリクロロプロパンはマウスに子宮腫瘍を発現させる 7 種に含まれた(自然発生率 0.3%)(Griesemer & Eustis, 1994)。536 種の発がん物質のデータベースでマウスに子宮腫瘍を起こすのは、1,2,3-トリクロロプロパンを含む 12 種のみであった(Benigni & Pino, 1998)。

一部の腫瘍、例えばラットの口腔粘膜および前胃の腫瘍の発生率で、雌雄・中高用量群の中に用量反応関係との矛盾がみられるのは、その試験群の生存率が低いためと考えられる。生存率が低下すれば、ある種の後発型腫瘍発生のリスクも低下することになる(NTP, 1993; Irwin et al., 1995; La et al., 1996)。

8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント

MAK(1993)と IARC(1995)は *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験について、詳細に報告している。1,2,3-トリクロロプロパンは細菌に変異原性を示す。*in vitro* でげっ歯類の細胞に、遺伝子突然変異、姉妹染色分体交換、染色体異常が引き起こされたが、DNA 損傷は生じなかった。単一試験では、*in vivo* でげっ歯類に DNA 切断の誘発と DNA 結合がみられたが、優性致死突然変異は誘発されなかった(IARC, 1995)。

表2　1,2,3-トリクロロプロパン強制経口投与後の
雄ラットの非腫瘍性病変および腫瘍の発生率[a]

	対　照	3mg/kg体重/日	10mg/kg体重/日	30mg/kg体重/日
104週後の生存数[b](主試験)	34/50	32/50	14/49	0/52
平均生存日数	647	661	596	465
	病変および腫瘍の発生率(主試験＋中間試験)[c,d,e]			
口腔粘膜	**60**	**60**	**59**	**60**
扁平上皮細胞乳頭腫	0	4	10**	22**
扁平上皮細胞がん	1	0	11**	25**
前胃	**60**	**60**	**59**	**60**
過形成、基底細胞	0	7*	12**	9**
過形成、扁平上皮	3	28**	13*	6
扁平上皮細胞乳頭腫	0	31**	36**	46**
扁平上皮細胞がん	0	9**	28**	14**
膵臓	**60**	**60**	**59**	**60**
過形成	28	48**	53**	56**
アデノーマ	5	21**	37**	31**
腺がん	0	0	2	1
腎臓	**60**	**60**	**59**	**60**
過形成	0	1	23**	35**
アデノーマ	0	2	20**	26**
包皮腺	**59**	**57**	**59**	**58**
アデノーマ	5	3	6	11*
がん	0	3	3	6
アデノーマまたはがん	5	6	9	17**

a　NTP (1993); Irwin et al. (1995)
b　1,2,3-トリクロロプロパンが誘発した腫瘍による寿命の短縮
c　生命表検定(扁平上皮細胞がん)またはロジスティック回帰検定(その他の病変)により対照との有意差確認(*P<0.05; **P<0.01)
d　壊死(口腔粘膜)があるか、顕微鏡組織検査(前胃、膵臓、腎臓、包皮腺)で確認した1群あたりのラット数を太字で表記
e　病変または腫瘍があるラット数を細字で表記

8.5.1　*in vitro* 試験

1,2,3-トリクロロプロパンは、代謝活性化系の存在下で、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)TA97、TA100、TA1535 株および大腸菌(*E. coli*)WP$_2$uvrA 細菌系に変異原性を示す(Dean & Brooks, 1979; Stolzenberg & Hine, 1980; Kier, 1982; Haworth et al., 1983; Ratpan & Plaumann, 1988; NTP, 1993; Låg et al., 1994)。以上の報告のうち、ネズミチフス菌 TA98 株(Kier, 1982; NTP, 1993)および TA1537 株(Dean & Brooks, 1979)で復帰突然変異体が増えたものがあったが、どちらか一方の株または両者にそれと

表3　1,2,3-トリクロロプロパン強制経口投与後の
雌ラットの非腫瘍性病変および腫瘍の発生率[a]

		対　照	3mg/kg体重/日	10mg/kg体重/日	30mg/kg体重/日
104週後の生存数[b](主試験)		31/50	30/49	8/52	0/52
平均生存日数		649	654	580	366
		病変および腫瘍の発生率(主試験＋中間試験)[c,d,e]			
口腔粘膜		**60**	**59**	**60**	**60**
	扁平上皮細胞乳頭腫	1	5	10**	21**
	扁平上皮細胞がん	0	1	21**	23**
前胃		**60**	**59**	**59**	**60**
	過形成、基底細胞	0	10**	5*	9**
	過形成、扁平上皮	1	26**	15**	16**
	扁平上皮細胞乳頭腫	0	14**	37**	24**
	扁平上皮細胞がん	0	3	9**	6**
膵臓		**60**	**59**	**60**	**60**
	過形成	5	15*	24**	11**
	アデノーマ	0	0	2	0
腎臓		**60**	**57**	**60**	**59**
	過形成	0	2	3	12**
	腺がん	0	0	0	1
陰核腺		**56**	**56**	**58**	**59**
	アデノーマ	5	11	14**	12*
	が ん	0	0	4	6
	アデノーマまたはがん	5	11	18**	17*
乳腺		**60**	**59**	**60**	**60**
	線維腺腫またはアデノーマ	16	23	22*	2
	腺がん	1	6	12**	22**

a　NTP (1993); Irwin et al. (1995)
b　1,2,3-トリクロロプロパンが誘発した腫瘍による寿命の短縮
c　生命表検定(扁平上皮細胞がんおよび腺がん)またはロジスティック回帰検定(その他の病変)により対照との有意差確認(*P<0.05; **P<0.01)
d　壊死(口腔粘膜または乳腺)があるか、顕微鏡組織検査(前胃、膵臓、腎臓、陰核腺)で確認した1群あたりのラット数を太字で表記
e　病変または腫瘍があるラット数を細字で表記

は異なる報告があり(Dean & Brooks, 1979; Kier, 1982; Haworth et al., 1983; Ratpan & Plaumann, 1988; NTP, 1993)、TA1538 株でも増加は確認されていない(Dean & Brooks, 1979; Kier, 1982; Ratpan & Plaumann, 1988)。しかし、1 件のみ、1,2,3-トリクロロプロパンがネズミチフス菌 TA1535 株に用量に依存した直接的な弱い変異原性を示すという報告があったが(Dean & Brooks, 1979)、試験条件が類似するものの、その他の報告とはまったく結果が異なっている。1,2,3-トリクロロプロパンは代謝活性化されると、塩基対置換およびフレームシフト突然変異をともに引き起こすことが分かった。

表4　1,2,3-トリクロロプロパン強制経口投与後の
雄マウスの非腫瘍性病変および腫瘍の発生率[a]

	対　照	6mg/kg体重/日	20mg/kg体重/日	60mg/kg体重/日
104週後の生存数[b](主試験)	42/51	18/51	0/54	0/56
平均生存日数	655	617	531	470
	病変および腫瘍の発生率(主試験＋中間試験)[c,d,e]			
口腔粘膜	60	59	60	60
扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	2
前胃	60	59	60	60
過形成、扁平上皮	8	37**	32**	38**
扁平上皮細胞乳頭腫	3	35**	25**	35**
扁平上皮細胞がん	0	41**	54**	55**
肝臓	60	59	60	60
肝細胞腺腫	12	18	21*	31**
肝細胞がん	4	11*	6	3
ハーダー腺	60	59	60	60
アデノーマ	1	2	10**	11**

a　NTP (1993); Irwin et al. (1995)
b　1,2,3-トリクロロプロパンが誘発した腫瘍による寿命の短縮
c　生命表検定(扁平上皮細胞がん)またはロジスティック回帰検定(その他の病変)により対照との有意差確認(*P<0.05; **P<0.01)
d　壊死(口腔粘膜およびハーダー腺)があるか、顕微鏡組織検査(前胃、肝臓)で確認した1群あたりのマウス数を太字で表記
e　病変または腫瘍があるマウス数を細字で表記

1,2,3-トリクロロプロパン(2 および 4mmol/L＝294 および 588mg/L)は、S9 ミックスの有無を問わずヒトリンパ球の DNA 切断を起こすことが、コメット法で分かったが、小核試験では確認されなかった(2～8mmol/L＝294～1176mg/L)(Tafazoli et al., 1996, 1998; Anderson et al., 1998)。

培養一次肝細胞においては、DNA 鎖切断(30～100μmol/L＝5～15mg/L; Holme et al., 1991)と不定期 DNA 合成(0.001%＝10mg/L; Williams et al., 1989)の誘発は観察されなかった。

表5 1,2,3-トリクロロプロパン強制経口投与後の
雌マウスの非腫瘍性病変および腫瘍の発生率[a]

	対 照	6mg./kg体重/日.	20mg/kg体重/日	60mg/kg体重/日
104週後の生存数[b](主試験)	41/50	13/50	0/51	0/55
平均生存日数	661	601	515	453
	病変および腫瘍の発生率(主試験＋中間試験)[c,d,e]			
口腔粘膜	**60**	**60**	**60**	**60**
扁平上皮細胞乳頭腫	1	0	1	0
扁平上皮細胞がん	0	0	1	5**
前胃	**60**	**60**	**60**	**60**
過形成、扁平上皮	11	25**	23**	36**
扁平上皮細胞乳腫	0	28**	27**	33**
扁平上皮細胞がん	0	47**	55**	51**
肝臓	**60**	**60**	**60**	**60**
肝細胞腺腫	7	9	9	36**
肝細胞がん	1	3	0	2
ハーダー腺	**60**	**60**	**60**	**60**
アデノーマ	3	6	7	10**
子宮	**60**	**60**	**60**	**59**
内膜間質ポリープ	0	2	2	7**
アデノーマ	0	1	0	4
がん	0	4**	3**	8**
アデノーマまたはがん	0	5**	3**	12**

a NTP (1993); Irwin et al. (1995)
b 1,2,3-トリクロロプロパンが誘発した腫瘍による寿命の短縮
c 生命表検定(扁平上皮細胞がんおよび子宮腺がん)またはロジスティック回帰検定(その他の病変)により対照との有意差確認(*P<0.05; **P<0.01)
d 壊死(口腔粘膜、ハーダー腺、または子宮)があるか、顕微鏡組織検査(前胃、肝臓)で確認した1群あたりのマウス数を太字で表記
e 病変または腫瘍があるマウス数を細字で表記

S9 ミックスによる 1,2,3-トリクロロプロパンの代謝活性化が、マウスリンパ球細胞の遺伝子突然変異(Sawin & Hass, 1982; NTP, 1993)、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の遺伝子変換(Dean & Brooks, 1979)、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)およびV79 細胞の姉妹染色分体交換(von der Hude et al., 1987; NTP, 1933)、CHO 細胞の染色体異常(NTP, 1993)、代謝的に適合するヒトリンパ芽球様細胞系(AHH-1、H2E1、MCL-

5)の小核(Doherty et al., 1996; Parry et al., 1996)を誘発する必要条件であった。染色体異常試験は RL_1 ラット肝細胞では陰性であった(Dean & Brooks, 1979)。

8.5.2 *in vivo* 試験

DNA 一本鎖切断が 1,2,3-トリクロロプロパンの単回腹腔内注入の早くも 60 分後に、アルカリ溶出法により検出され、ラット腎が 55mg/kg 体重(Låg et al., 1991)、ラット肝が 30mg/kg 体重(Weber & Sipes, 1991)の LOAEL 値で、重大な影響が示された。

ある優性致死試験で、遺伝毒性活性は示されなかった(Saito-Suzuki et al., 1982)。

2 報の抄録が示すとおり、マウス骨髄の小核試験(Douglas et al., 1985)と *in vivo* のラット肝細胞における不定期 DNA 合成試験(Mirsalis et al., 1983)で、陰性の結果が得られたが、用量、試験条件などの記載がないため、立証されたとはいえない。

ラットを 1,2,3-トリクロロプロパン 800mg/m^3 に 1 週間暴露すると、肝細胞有糸分裂が阻害される。暴露ラットと対照の肝細胞を比較すると、二核細胞から単核倍数細胞への重大な変化が生じることが分かった。二核の二倍体および四倍体細胞が暴露群では大幅に減少する一方、単核の四倍体および八倍体細胞が緊密な対応関係を示しながら増加し、十六倍数性を示す細胞も出現した(Belyaeva et al., 1974)。

1,2,3-トリクロロプロパンを単回胃管投与した 6 時間後に、数種の標的・非標的組織の相当量の DNA 付加物を ^{14}C 等量によって測定した(La et al., 1995)。ある主要な付加物が形成されたと考えられた。投与量は雄 Fischer344 ラットに 3 および 30mg/kg 体重、雄 $B6C3F_1$ マウスに 6 および 60mg/kg 体重とした(高低 2 用量による発がん性試験[NTP, 1993])。ラットの付加物は、グアニン 1mol あたり低用量で 0.8～6.6μmol、また高用量で 7.1～47.6μmol であった。組織付加物は、腎臓・肝臓・膵臓＞舌・腺胃＞前胃＞脾臓の順だった。ラットの包皮腺と口蓋には検出されなかった。マウスの付加物は、グアニン 1mol あたり低用量で 0.32～28.1μmol、また高用量で 12.2～208.1μmol で、腺胃＞肝臓・前胃＞腎臓＞肺・脾臓＞脳・心臓・精巣の順に多かった。一般的に、付加物形成と腫瘍誘発の標的臓器には相関関係が認められた(NTP, 1993 参照)。両エンドポイントの標的器官は、マウスで前胃と肝臓、ラットで腎臓、肝臓、膵臓、舌、前胃であった。注目すべき例外はマウスの腺胃およびラットの肝臓における比較的高い DNA 付加物濃度で、対応するような腫瘍は認められていない。ラットの口蓋および包皮腺では高い腫瘍発生率を示すものの、付加物は検出されず、検出感度が不十分なためと考えられた。

^{14}C–1,2,3-トリクロロプロパンに暴露した動物の DNA 付加物は、構造を判定できるほど十分な収率が得られなかったので、ラットに放射能標識した 1,2,3-トリクロロプロパン 300mg/kg 体重を腹腔内投与した。肝臓では、主要な DNA 付加物は *S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* ^{7}-グアニル)エチル]グルタチオンと同定され(La et al., 1995)、GSH が付加物形成に果たす役割が確認された(Weber & Sipes, 1990, 1992)。別のハロエチル GSH 抱合体の対応する付加物が、ネズミチフス菌の特定の G：C 塩基対に突然変異を引き起こすことから、この *N* ^{7}-グアニル付加物が 1,2,3-トリクロロプロパンの遺伝毒性活性に重要な役割を果たしていると考えられる。さらに、そうした付加物からひき続き脱塩基部位と反応性エピスルホニウムイオンが形成される(La et al., 1996)。

上記の主要な付加物、*S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* ^{7}-グアニル)エチル]グルタチオンの形成と、雄 B6C3F$_1$ マウスでの二つの標的器官(前胃と肝臓)および二つの非標的器官(腺胃および腎臓)への細胞増殖の誘発について、胃管または飲料水により 6mg/kg 体重/日の 1,2,3-トリクロロプロパンを 5 日間反復投与し、さらに検討が重ねられた。飲水投与と比較すると、胃管によるボーラス投与では最終投与の 24 時間後に前胃、肝臓、腎臓で DNA 付加物の濃度が上昇するが(とくに肝臓と腎臓に約 2 倍の作用)、腺胃では変化がなかった。週 5 日ずつ 2 週におよぶ暴露後、全 4 種の組織で賦形剤を投与した対照群より胃管投与群のほうが細胞増殖(DNA へのブロモデオキシウリジン[BrdU]取込み)が増えたが、飲料水の場合は確認されなかった。この二つの暴露経路に大きな違いがみられたのは腺胃では 18 時間後のみ、また腎臓と肝臓では 30 時間後のみで、前胃ではいずれの時間にも確認された(La et al., 1996)。胃管ボーラス投与では局所的に濃度が高く、飲料水による低濃度の持続的暴露より、付加物形成や細胞増殖が顕著になるとみられる(Swenberg et al., 1995; La & Swenberg, 1996; La et al., 1996)。

8.6 生殖毒性

8.6.1 生殖能への影響

NTP の継続繁殖プロトコールに基づき、1,2,3-トリクロロプロパンの 30、60、120mg/kg 体重/日(用量設定試験の結果から選ばれた用量：タスク 1)のコーンオイル溶液による強制経口投与を、Swiss CD-1 マウスに実施した(Gulati et al., 1990; Chapin et al., 1997)。各用量群に 20 組と対照群に 40 組のペアを振分け、同居前の 7 日間と同居期間の 98 日間を通して暴露を続け、F$_0$ 世代とその同腹仔(継続繁殖相：タスク 2)に及ぼす有害作用を評価した。次いで、対照群と高用量群の F$_0$ マウスを用いて、1,2,3-トリクロロプロパン暴露の性決定への影響を検証する交差交配試験を実施した(タスク 3：交配手順　雄対照×雌対照；雄対照×雌高用量群；雄高用量群×雌対照)。F$_1$ 世代の繁殖を評価するために、

タスク 4 ではタスク 2 最終同腹仔 F_1 マウスの交配試験のために、妊娠期間、授乳経由、さらに強制経口投与により離乳期から成熟期(約 74 日齢)、および出産までの 7 日間の同居期間も、親世代と同濃度の 1,2,3-トリクロロプロパンの暴露を継続した(試験期間計 28～30 週間)。

1,2,3-トリクロロプロパン処理は、外観上に毒性を示さないまま、用量に依存して繁殖障害を引き起こす。高用量群(120mg/kg 体重/日)では、F_0 世代で 3 回、4 回、5 回と出産するペアが徐々に減少し、生存仔の数も減少した。親世代の体重は減少しなかった。F_0 世代では、雌雄の肝臓の重量が増加し、雌の腎臓と卵巣の重量は減少し、高用量群では精巣上体の重量が若干減少した。精巣の重量と精子のパラメータは変化しなかった。交差交配試験では(タスク 3)、処置雌マウスを未処置の雄と交配させると、生産仔の数が減ったが、処置雄マウスと非処置雌の繁殖に影響は認められなかった。以上の結果から、雌の受胎能が障害されると考えられた。第 2 世代の幼若マウスに 1,2,3-トリクロロプロパンを混餌すると、やはり妊娠率が大幅に低下した。高用量群では仔の数の減少傾向が認められた。F_1 世代では、F_0 世代とは対照的に、全用量群とも発情周期が長くなった。タスク 3 で選択された臓器の組織病理検査で認められた唯一の顕著な所見は、10 匹の処理済雌マウス中 4 匹に発現した卵巣アミロイド症で、対照群 13 匹にはまったく発生しなかった。

全身毒性はわずかにみられただけであるが、1,2,3-トリクロロプロパンは 120mg/kg 体重/日で親・仔世代ともに生殖・繁殖障害を引き起こすと結論される(Gulati et al., 1990)。交差交配試験から生殖器系に対する毒性は雄より雌のほうにわずかに強く現れると考えられた。平均発情周期は 1,2,3-トリクロロプロパン処置の雌 F_1 世代のすべてで顕著に延長し、生殖発生毒性の LOAEL は 30mg/kg 体重/日である。

過去に実施されたほかの試験ではほとんど毒性は検出されていない。これは試験計画に不備があるか、実施に問題があったためと考えられる。

1 世代生殖・繁殖試験で、CD ラット(各群雄 10 匹、雌 20 匹)に、0、3.1、9.2mg/m^3 を 1 日 6 時間・週 5 日間として、交配前 10 週間と、両性ともに交配期間の最高 40 日間、また雌だけは妊娠期間の 14 日間(0～14 日)も暴露した。F_0 世代の雌と仔を 21 日間の授乳期間に調べた。親世代または生殖について処置による影響はまったく認められなかった(Johannsen et al., 1988)。過去の 0、27.5、92mg/m^3 の 3 用量を用いた研究(Bio/dynamics Inc., 1980; Johannsen et al., 1988)では、F_0 世代の生殖腺の重量や組織病理所見に精巣、精巣上体、卵巣への有害作用は認められなかったが、交配成績が不良で、1,2,3-トリクロロプロパンの妊娠や生殖への影響については、限定的な結論しか出すことはできない。

15 匹の雄 Sprague-Dawley ラットに 80mg/kg 体重/日の 1,2,3-トリクロロプロパンをオリーブ油に添加し、5 日間強制経口投与した優性致死試験で、交配成績に障害は認められず、着床数、生存胎仔、着床後死亡などのデータに有意な変化は示されなかった(Saito-Suzuki et al., 1982)。

雄ラットに 125mg/kg 体重/日の 1,2,3-トリクロロプロパンを 120 日間強制経口投与すると、投与 8 週と 17 週後の精巣の相対重量が顕著に増加し、また 8 週後のみ精巣上体の相対重量が顕著に減少した。しかし、精子の数や形態の変化、また精巣や精巣上体の組織形態学的変化は認められなかった(Hazleton Laboratories America Inc., 1983a)。同様の方法で処理されたマウスでは、精巣上体尾 1mg あたりの精子数に変化が認められるものの、組織病理所見とか、精巣や精巣上体の重量に重大な影響が認められないため、有意性については疑問が残ると考えられた(Hazleton Laboratories America Inc., 1983b)。

8.6.2 発生毒性

Sprague-Dawley ラットに、コーンオイル溶液として 1,2,3-トリクロロプロパン 37 mg/kg 体重/日(用量反応関係の研究で最大耐容量として決定)を妊娠 1～15 日に毎日腹腔内投与し、妊娠 21 日に殺処分した。胎児毒性や催奇形性が発現しないまま、母体毒性が認められた。以上の結果は立証されたとは言えず、試験結果の詳細についても総説論文には明記されていない(Hardin et al., 1981)。

以上のデータに加え、吸入経路(Johannsen et al., 1988)または経口(Gulati et al., 1990; Chapin et al., 1997)による繁殖研究から、F_0 仔世代に外観上の奇形や胎児毒性は認められなかった。

8.7 その他の毒性と作用機序

1,2,3-トリクロロプロパンに由来する反応性中間体の内因的な生成が、その器官・遺伝毒性や発がん作用に重要な役割を果たしている。アルキル化剤が生成すると考えると、^{14}C–1,2,3-トリクロロプロパン強制経口投与後に、肝臓・腎臓や発がん作用を示す標的器官の組織に、放射能が共有結合していることとも矛盾しない。マウスの前胃・肝臓や、ラットの腎臓・肝臓・膵臓・舌・前胃には、DNA 付加物が多量に存在する(1,2,3-トリクロロプロパン ^{14}C 等量として)(Weber & Sipes, 1990; La et al., 1995)。肝臓の 1,2,3-トリクロロプロパン代謝時に生理的に、また腎臓における 1,2,3-トリクロロプロパンの GSH 抱合体産生から形成されるエピスルホニウムイオンが重大な役割を果たし、肝臓や腎臓に毒

性を示し病変が形成される(NTP, 1993)。

さらに、試験条件や結果が詳細に記載されていない抄録のみだが、前胃腫瘍の形成に新しい仮説を唱えるものがある(Ito et al, 1996)。以上の検討により、NTP(1993)のマウス前胃腫瘍における ras 突然変異を分析すると、観察された突然変異は、同一の作業グループが過去さまざまな組織で同定した、主要な DNA 付加物である *S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* 7-グアニル)エチル]グルタチオンのミスコーディングする性質とも一致しないことが分かる(La et al., 1995, 1996)。予備試験から 1,2,3-トリクロロプロパンを投与すると、エテノ DNA 付加物 1,*N* 6-エテノデオキシアデノシンおよび 3,*N* 4-エテノデオキシシチジンが増加するとみられ、いずれも脂質酸化により内因的に生じると考えられる。その結果、前胃腫瘍の形成にもう一つの仮説が考えられる。胃管によるボーラス注入が脂質酸化を引き起こし、それに起因する GSH 枯渇がまねくという意味で、1,2,3-トリクロロプロパンの間接的突然変異作用とみることができる。それゆえに、GSH は主要な DNA 付加物である *S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* 7-グアニル)エチル]グルタチオンの形成と、脂質酸化開始の両方に関わり、付加物形成に決定的な役割を果たすといえる(Ito et al., 1996)。

1,2,3-トリクロロプロパンによる発がん機序を想定した研究から、雄 $B6C3F_1$ マウスに 6mg/kg 体重/日を 1 週間強制経口投与すると、同用量を飲水投与した場合より、倍量の DNA 付加物が形成されることが分かった。さらに、飲水投与とは違い、胃管投与だけが、細胞増殖率の著しい上昇を促した(La et al., 1996)。飲水投与では局所的な低濃度が継続するのに対し、胃管ボーラス投与から予想される局所的な高濃度では付加物形成と細胞増殖が顕著になる。したがって、強制経口投与では 1,2,3-トリクロロプロパンの発がん性が過大に見積もられることを考慮する必要がある(Swenberg et al., 1995; La & Swenberg, 1996; La et al., 1996)。構造的に関連する 1,2-ジブロモ-3-クロロプロパンなど、多くの化学物質も前胃腫瘍の発生率を高くすることが知られているが、胃管経由の場合に限られる(La et al., 1996)。

9. ヒトへの影響

1,2,3-トリクロロプロパン蒸気を 12 人に 15 分間暴露すると、610mg/m^3 で眼・咽頭刺激が生じた(記載不十分)(Silverman et al., 1946)。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1　水生環境

1,2,3-トリクロロプロパンは製造・使用・適用時に、水圏に移行するとみられる。しかし、ある程度の量は水相から気化するため、水生生物への暴露濃度は低くなる。最近、48 時間オオミジンコ(*Daphnia magna*)開放系シミュレート試験が実施され、気化による水相からの消失が検証された(Solvay, 2001b)。したがって、この物質の長期毒性試験では消失分を補い、暴露量を一定に保つよう試験計画を立てて、データの信頼性を向上させる必要がある。

複数の試験により、さまざまな栄養段階で淡水生物相に対する 1,2,3-トリクロロプロパンの急性毒性が立証されたものを、表 6 にまとめた。大半の試験で、その価値に限界があるのは、1,2,3-トリクロロプロパンの初期濃度が測定されておらず、試験期間中の気化による消失も計算されていないからである。

最近、以上のような消失を低減する閉鎖系試験が、ムレミカヅキモ(*Selenastrum capricornutum*：*Pseudokirchneriella subcapitata* の旧名)と枝角類オオミジンコを用い、実施されている(Solvay, 2001a, 2002)。

オオミジンコに対する 1,2,3-トリクロロプロパンの急性毒性(エンドポイント=48 時間後の遊泳阻害)を、OECD ガイドライン 202 に従い、ガラス製密閉フラスコで測定した(Solvay, 2002)。開始時と終了時にフラスコ中の 1,2,3-トリクロロプロパン濃度をガスクロマトグラフィーで測定した。48 時間の試験期間中、1,2,3-トリクロロプロパンの消失は 6～32%の範囲でみられ、平均濃度実測値(0、2.5、4.7、8.4、15、27mg/L)を用いて、毒性エンドポイントを計算した。この試験濃度では部分的遊泳阻害は認められなかったため、48 時間 50%影響濃度(EC_{50})は 20mg/L(95%信頼区間 15～27mg/L)と見積もられ、無影響濃度(NOEC)は 15mg/L だった。

Blum と Speece(1991)による試験では、メタン生成菌(エンドポイント＝ガス産生の阻害)、好気的従属栄養細菌(エンドポイント=酸素取込みの阻害)、亜硝酸細菌 *Nitrosomonas* 属(エンドポイント=アンモニア消費の阻害)、発光細菌 *Photobacterium phosphoreum*(エンドポイント=生物発光の阻害)が用いられ、メタン生成菌の 50%阻害濃度(IC_{50})が 0.63mg/L ともっとも低かった。

被検種 3 種の藻類のうちもっとも感度が高いのはムレミカヅキモで、72 時間の 50%バイオマス形成阻害濃度(EBC_{50})は 49.6mg/L(エンドポイント＝バイオマス形成の阻害)、72 時間の 50%成長速度阻害濃度(ERC_{50})は 101mg/L だった(エンドポイント＝成長速度の阻

表6 1,2,3-トリクロロプロパンの水生生物毒性

	生物種(試験法)	エンドポイント(影響)	濃度[a](mg/L)	参考文献
細　菌	好気的従属栄養細菌の混合培養基(酸素消費阻害)	15時間 IC_{50}	290(名目)	Blum & Speece (1991)
	Nitrosomonas sp.(アンモニア酸化細菌)(アンモニア消費阻害)	24時間 IC_{50}	30(名目)	Blum & Speece (1991)
	Photobacterium phosphoreum(海洋性発光細菌)(生物発光阻害)	5分間 IC_{50}	19(名目)	Blum & Speece (1991)
	メタン生成菌(Methanogen)(非判定)(ガス生成阻害)	48時間 IC_{50}	0.63(名目)	Blum & Speece (1991)
緑藻類	クロレラ(*Chlorella vulgaris*)(二酸化炭素吸収阻害)	3時間 EC_{50}	170(名目)	Hutchinson et al. (1980)
	Chlamydomonas angulosa(コナミドリ属)(二酸化炭素吸収阻害)	3時間 EC_{50}	112(名目)	Hutchinson et al. (1980)
	ムレミカヅキモ(*Selenastrum capricornutum*[d])(バイオマス形成阻害および成長速度低下)	72時間 E_BC_{50} 72時間 E_RC_{50} 72時間NOEC	49.6(有効[b]) 101(有効[b]) 12.8(有効[b])	Solvay (2001a)[c]
無脊椎動物	*Chaetogammarus marinus*(ヨコエビ科)(死亡)	48時間 LC_{50} 96時間 LC_{50} 21日間 LC_{50}	60(記載なし) 45(記載なし) 20(記載なし)	Kooijman (1981)
	オオミジンコ(*Daphnia magna*)(遊泳阻害、止水、無給餌)	48時間 IC_{50}	35(名目)	Hermens et al. (1984)
	オオミジンコ(*Daphnia magna*)(死亡および異常発生、止水、給餌)	24時間 LC_{50} 48時間 LC_{50}	41(名目) 20(名目)	ABC (1986a)
	オオミジンコ(*Daphnia magna*)(遊泳阻害)	48時間 EC_{50} 48時間NOEC	20(有効[b]) 15(有効[b])	Solvay (2002)
	ニセネコゼミジンコcf.(*Ceriodaphnia* cf. *dubia*)(遊泳阻害)	48時間 EC_{50}	4.1(名目)	Rose et al. (1998)
脊椎動物	メダカ(*Oryzias latipes*)(死亡)	48時間 LC_{50}	109(名目)	MITI (1992)
	ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)(死亡、異常発生)	24時間 LC_{50}	75(名目)	ABC (1986b)
	ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)(死亡、異常発生)	24時間 LC_{50} 48時間 LC_{50} 96時間 LC_{50} 96時間NOEC	75(名目) 64(名目) 42(名目) <10(名目)	ABC (1986c)
	ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)(死亡)	96時間 LC_{50}	66.5(有効[b])	Geiger et al. (1990)
	グッピー(*Poecilia reticulata*)(死亡)	7日間 LC_{50}	41.6(記載なし)	Könemann (1981)

a 最近、オオミジンコによる48時間開放系シミュレート実験で実証されたとおり、1,2,3-トリクロロプロパンは水相から気化して、時間が経過すると濃度が低下するため、提示した値が名目値か(初期濃度)、有効値か(物質の減少分を確認し、計上)を括弧内に明記。

b 以上の試験のエンドポイントは、1,2,3-トリクロロプロパンの平均濃度に基づく。

c OECDガイドライン201に準拠。

d ムレミカヅキモの現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*

害；Solvay, 2001a)。

無脊椎動物の試験で、Rose ら(1998)によると、最低 EC_{50} は枝角類ニセネコゼミジンコ

cf.(*Ceriodaphnia* cf. *dubia*)の 4.1mg/L(エンドポイント＝遊泳阻害)で、オオミジンコより数倍低い値だった。実験条件・水化学・容積比に対する生体の大きさの相違など、この高い感度の原因と考えられる要素は著者らによって除外された。感度の変動は、おそらくは本来の感度や、種差による体の大きさの違いによるものと考えられる。

無脊椎動物ヨコエビ科の *Chaetogammarus marinus* を用いた 1,2,3-トリクロロプロパン長期毒性試験から、Kooijman(1981)は 21 日間 LC_{50} の最低値は 20mg/L と報告した。

複数種の魚類による毒性試験で、最低 LC_{50}(7 日間定温放置)はグッピー(*Poecilia reticulata*)の 41.6mg/L だった(Könemann, 1981)。ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の 96 時間の無影響濃度(NOEC)最低値は<10mg/L と見積もられた(ABC, 1986c)。

10.2 陸生環境

Walton ら(1989)は 2 種の土壌(シルト質・砂質のローム)の微生物活動に、名目濃度として土壌 1kg あたり 1000mg の 1,2,3-トリクロロプロパンが及ぼす影響を調べるため、微生物活動の指標として土壌呼吸を測定した。4 日後、土壌 1g・1 日あたり、シルト質土壌は 0.09 μg、砂質土壌は 0.18μg ずつ二酸化炭素産生が減少した。しかし、6 日間放置しても、処理土壌と対照に顕著な違いは検出されなかった。以上の結果から、陸生環境に対する 1,2,3-トリクロロプロパンの毒性は低いとみられる。1,2,3-トリクロロプロパンの陸生の無脊椎・脊椎動物に対する毒性や、生態系に対する影響を検討した研究は見当たらない。しかし、ECOSAR(Ecological Structure Activity Relationships)バージョン 0.99g(米国環境庁提供の構造活性相関プログラムで、すでに調査済みの化学物質と構造を比較して、水性毒性を予測する)と、1,2,3-トリクロロプロパンの物理化学的特徴(相対分子量 147.43、log K_{OW} 2.27、融点－14.7℃、水溶性 1750mg/L、ECOSAR の分類による中性有機化合物)から、ミミズに対する乾燥土壌 1kg あたりの 14 日間 LC_{50} は約 640mg と見積もられた。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ヒトへの影響に関するデータは粘膜への刺激作用に関するものに限られる。

1,2,3-トリクロロプロパンをコーンオイル溶液として、F344/N ラットに 0、3、10、30 mg/kg 体重/日、B6C3F$_1$ マウスに 0、6、20、60mg/kg 体重/日を、週 5 日間強制経口投与すると、最低用量でもラットおよびマウスの多臓器発がん物質であることが分かった(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。

ラットに対する発がん作用のおもな標的器官は、雌雄の前胃および口腔粘膜、雌の乳腺、雄の膵臓および腎臓、雌雄の相同器官である陰核腺と包皮腺である。マウスは前胃、肝臓、ハーダー腺に腫瘍反応がみられた。ラットにおけるジンバル腺のがんおよび腸の腺腫様ポリープまたは腺がんや、マウスの子宮腫瘍など、まれな型の腫瘍も報告されている(NTP, 1993; Irwin et al., 1995)。ラットで 33～66%、またマウスでほぼ 100%という低用量群での高い前胃腫瘍発生率を考えると、この発がん活性はさらに低い用量でも検出され、顕著に高い腫瘍発生率に対する最小毒性量(LOAEL)は、ラット 3mg/kg 体重/日、マウス 6mg/kg 体重/日という値をかなり下回るとみられる。

1,2,3-トリクロロプロパンは細菌に変異原性を示した。*in vitro* でげっ歯類細胞に遺伝子突然変異、姉妹染色分体交換、染色体異常がみられるが、DNA 損傷は認められない。*in vivo* で、DNA 一本鎖切断がアルカリ溶出により検出されるが、優性致死試験で遺伝毒性は示されない。

DNA 付加物 *S*-[1-(ヒドロキシメチル)-2-(*N* ^{7}-グアニル)エチル]グルタチオンが標的器官の前腫瘍・腫瘍病変に認められた。

Sprague-Dawley ラットに 1,2,3-トリクロロプロパンを 13 週間飲水投与すると、中等度の肝・腎毒性に対する LOAEL は、雌 17.6mg/kg 体重/日、雄 113mg/kg 体重/日であった(Villeneuve et al., 1985)。

F344 ラットおよび B6C3F$_1$ マウスに 1,2,3-トリクロロプロパンの反復吸入暴露を行うと、上気道、肺、肝臓に細胞毒性が示される。もっとも感度の高いエンドポイント、すなわち鼻部組織の組織病理検査で検出される嗅上皮の変化に基づく、11 日間吸入試験による総体的な無毒性量(NOAEL)は、ラット 6mg/m^3、マウス 18mg/m^3 であった(Miller et al., 1986b)。

Swiss 系マウスによる 2 世代試験から、1,2,3-トリクロロプロパンは 120mg/kg 体重/日(強制経口投与)で、軽微な全身毒性を示す親・仔世代の生殖および繁殖を障害することが分かった(Gulati et al., 1990; Chapin et al., 1997)。交差交配試験では雄より雌の生殖器系に対する毒性が高いことが示された。平均性周期は最低用量 30mg/kg 体重/日の暴露を

受けた雌 F_1 世代で顕著に延長された。発生毒性の報告はないが、ごくわずかなデータはある。

11.1.2　1,2,3-トリクロロプロパン耐容摂取量・耐容濃度の設定基準

動物実験によると、1,2,3-トリクロロプロパンの重要影響は刺激(経皮・吸入)とがんである。吸入暴露は数 mg/m^3 の濃度で、ラットに気道刺激が認められる。

1,2,3-トリクロロプロパンは、雌雄のラットおよびマウスに多様な腫瘍を誘発し、発がん性を示す。NTP の強制経口投与発がん性試験で、1,2,3-トリクロロプロパンが誘発した腫瘍により動物の寿命が短縮した。代謝、遺伝毒性、DNA 付加物測定などの作用機序データから、腫瘍誘発機序には遺伝物質による活性代謝物との直接的相互作用が関わると考えられる。したがって、1,2,3-トリクロロプロパンの暴露は避けるべきである[1]。

耐容濃度または耐容摂取量を本文書には記載していないが、3mg/kg 体重/日という低用量でも強制経口投与でラットに腫瘍を引き起こし、潜在的に発がん性が高いことは注目に値する。

飲水投与試験の実施期間はわずか 13 週で、観察された変化も中等度とみられるため、NTP 強制経口投与試験の重要性は高いと考えられる。

11.1.3　リスクの総合判定例

11.1.3.1　ヒトの推定暴露量

現在の 1,2,3-トリクロロプロパン使用についての情報はない。既報では溶剤・抽出剤、塗料・ワニス剥離剤、洗浄・脱脂剤としての使用が考えられている。ということは、職業性暴露にとどまらず、一般でも広範な皮膚・吸入暴露が起きる可能性があるとみられる。

このような暴露に関するデータはないので、屋外・屋内空気と飲料水の濃度の数少ない測定データから、推計が試みられた。高濃度を示すクウェート大気に関するデータは見過ごせないが、明白な説明がなされていない。また、食品由来の 1,2,3-トリクロロプロパンの 1 日摂取量も確認されていない。

---

[1]　原資料には、遺伝毒性発がん物質である 1,2,3-トリクロロプロパンの指針値の根拠は示されていない。CICAD では、遺伝毒性発がん物質に対する耐容摂取量または耐容濃度を原資料とは別個に設定し、用量に応じたリスクレベルを示すが、ここでは示していない。

食品による 1 日摂取量を 7.4μg、1 日に消費する飲料水 2L の含有量を 0.1μg/L、1 日に摂取する空気 20m³ 中の平均含有量を 0.1μg/m³、体重を 64kg と設定すると、1 日摂取量は 150ng/kg 体重と見積もられる(未確認の食品摂取量を除外すれば 34ng/kg 体重)。

上記の条件に、クウェートの報告にあるきわめて高い値(屋外空気 491μg/m³ ; 屋内空気 2480μg/m³)をあてはめ、1 日の半分を屋外で過ごすと仮定すると、1 日摂取量はおよそ 464μg/kg 体重になる(ほぼ 0.5mg/kg 体重/日)。

職業性暴露のデータ(Brock & Carroll, 1985)によると、米国化学プラントの保守管理要員の短期暴露濃度最高値は 17mg/m³ である。しかし、その他の作業環境では通常 0.61 mg/m³ を超えることはなかった。

以上のような作業環境濃度(作業条件：1 日空気消費量 20m³、1 時間最高濃度 17mg/m³、7 時間作業環境空気<0.61mg/m³、時間外大気濃度 0.1μg/m³、食品および飲料水による摂取量は除外)によると、摂取量は 277μg/kg 体重/日以下、すなわちほぼ 0.3mg/kg 体重/日になる(ラット発がん性試験の 3mg/kg 体重/日と比較)。

11.1.3.2 暴露による健康リスク

ラットおよびマウスは、最低用量でも腫瘍が生じる。したがって、ヒトへの暴露と比較検討するための無作用量は不明である。これではリスク評価もむずかしい。しかし、上記の職業性暴露(0.3mg/kg 体重/日)とクウェートのデータ(約 0.5mg/kg 体重/日)で設定された非職業性暴露の作用機序を考えると、これらのヒトががんになるリスクは、クウェートで報告されたヒト(34ng/kg 体重/日)を除いても、飲料水や大気からのみ 1,2,3-トリクロロプロパン暴露を受けた場合より高くなると考えられる。

11.1.4 危険有害性判定における不確実性

現在の 1,2,3-トリクロロプロパン使用に関しては情報がないため、一般的な暴露についても詳細は不明である。

1,2,3-トリクロロプロパンに対する職業性暴露は 1 件だけ報告されているものの、最近のものではなく、その他のデータから実証することもできない。

重合体製造や脱脂・ペンキ剥離用の溶剤として用いられ、1,2,3-トリクロロプロパンに

よるヒトへの暴露は広範囲にわたると考えられるが、皮膚暴露に関する情報はない。

リスク評価は暴露経路に影響を受けると考えられる。1,2,3-トリクロロプロパンをラットに飲水投与した場合(Villeneuve et al., 1985)と強制経口投与した場合(NTP, 1993)では、毒性に顕著な違いが認められる。肝毒性、腎毒性、鼻・呼吸器毒性が強制経口投与(125 mg/kg 体重/日・17 週間)で観察されたが、飲料水の場合(最高 113mg/kg 体重/日・9 日間)には肝重量と軽度の組織学的病変が増加した。しかし、飲料水の投与期間がわずか 9 日間だったことは留意すべき点である。2 年間飲水投与試験の報告はない。だが、1,2,3-トリクロロプロパンにより、マウスでは強制経口投与のほうが、同程度の飲水投与より(6 mg/kg 体重/日)、DNA 付加物が最大 2.4 倍多くなることが分かった(La et al., 1996)。

ラットの強制経口投与による前胃腫瘍とヒトリスク評価との関連性については、ヒトにはこの器官がないため不明である。しかし、他の部位では腫瘍がみられた。

ラット嗅上皮での変化については、その関わりをめぐり、いくつか不確定な要素が考えられる。げっ歯類はもっぱら鼻呼吸をする動物で、ヒトや他の種へ外挿する場合、その変化を評価するについては不明な点が多い。しかし、ラットに 17 週間強制経口投与するときに生じる細胞毒性の標的器官も嗅上皮である。

さらに研究を重ねて、1,2,3-トリクロロプロパン暴露によって雌が増えるかどうかを見究める必要がある(Gulati et al., 1990; Chapinet al., 1997)。

11.2　環境への影響評価

11.2.1　水生環境

1,2,3-トリクロロプロパンは、おもな環境標的コンパートメントである空気と水では、非生物学的作用によりゆっくりとしか変換されず、微生物により好気的に変換される量もわずかである。したがって、生物的・非生物的除去が促進しない条件下では、これら二つのコンパートメントでの検出が可能である。しかし現在入手できるデータから、あらゆる産業発生源から放出される 1,2,3-トリクロロプロパンを確実に定量することは不可能である。

実験的に測定された生物濃縮データは、log K_{ow} の測定値と同じく、1,2,3-トリクロロプロパンの生物蓄積の可能性が低いことを示している。

水生環境について、欧州委員会(EC, 1996)に準じたリスクの総合判定は、実測データに基づく特定の地域の予測環境濃度(PEC)と対応する予測無影響濃度(PNEC)の比を計算して、実施されるとみられる。

環境への 1,2,3-トリクロロプロパン放出量を現在あるデータから把握することはできないが、最近の欧州北部のモニタリングデータを工業地域を代表する数字として考えることができよう。オランダのライン川、ムーズ川、ベステルシェルト(Westerscheldt)川、北部デルタ地帯の表層水の最高濃度は 2.2μg/L で、これは特定の地域の PEC として採用できる。対応する表層水の PNEC は、1,2,3-トリクロロプロパンの消失量を最小にとどめる、閉鎖系による最小 50%影響濃度(EC_{50})から見積もることができよう。オオミジンコの遊泳阻害に対する 48 時間 EC_{50}(20mg/L)と不確実係数 1000(EC, 1996)を用い、予測無影響濃度(PNEC = 20m/L÷ 1000 = 0.02mg/L)を得た。ニセネコゼミジンコ cf.(*Ceriodaphnia* cf. *dubia*)(48 時間 EC_{50}=4.1mg/L)の値は低かったが、この試験は名目上の濃度にだけ基づくため、リスク判定には利用されなかった。

最近測定された表層水の 1,2,3-トリクロロプロパンの最高濃度を用いると、ハザード比(HQ = PEC/PNEC)は 2.2μg/L÷20μg/L=0.11 になり、1 を下回るため、さらなる情報、試験、リスク低減対策は必要ないと考えられる。

11.2.2 陸生環境

1,2,3-トリクロロプロパンは空気(約 85%)、水(約 11%)と、ごく限られた部分が土壌(残りの 4%)に分配される(Mackay et al., 1993)。

土壌収着係数を測定すると土壌収着の可能性は低かった。したがって、非生物的・生物的変換が促進されない条件下では、1,2,3-トリクロロプロパンは地下水へは浸出しないとみられる。

土壌微生物の活動については阻害試験のデータしか得られないので、このように限られたデータでリスクを判定するのは適当とはいえない。1,2,3-トリクロロプロパンの陸生無脊椎・脊椎生物に対する毒性について、有効な試験は実施されていない。

11.2.3 環境への影響評価における不確実性

1,2,3-トリクロロプロパンの急性毒性試験は、各栄養段階の種々の生物を用いて実施されている。しかし、データ数はまだ少ない。1,2,3-トリクロロプロパンは揮発性で、測定

濃度に基づく急性毒性データだけがリスク判定に用いられているからである。しかし、その他の試験で得られる真の濃度は名目濃度よりはるかに低くなりやすいため、報告されている NOEC や LC_{50}／EC_{50} の値は過大に報告されている可能性がある(すなわち、1,2,3-トリクロロプロパンの毒性は急性毒性試験から推定されるより強い)。真の PNEC が測定濃度に基づき低くなるなら、PEC：PNEC 比の値は 1 以上になり、§11.2.1 で得たリスクより高くなるとみられる。閉鎖系を用いてさまざまな生物種で試験を実施するまでは、本文書で概略を示したリスク判定の結果については慎重な解釈が求められる。

陸生生態系に関しては、現在ある土壌微生物の活動阻害を測定する毒性試験では、1,2,3-トリクロロプロパンの定量的なリスク判定はできないと考えられる。

12. 国際機関によるこれまでの評価

1,2,3-トリクロロプロパンのヒトの発がんに対する証拠は不十分である。実験動物の発がんに対する証拠は十分である。国際がん研究機関(IARC)(1995)はグループ 2A「おそらくはヒトの発がん物質」に分類している。

参考文献

ABC (1986a) *Acute toxicity of trichloropropane to* Daphnia magna. St. Louis, MO, Monsanto Agricultural Products Company, Analytical Bio Chemistry Laboratory, pp. 1–8 (NTIS/OTS 0000815).

ABC (1986b) *Acute toxicity of trichloropropane to bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*).* St. Louis, MO, Monsanto Agricultural Products Company, Analytical Bio Chemistry Laboratory, pp. 1–13 (NTIS/OTS 0000815).

ABC (1986c) *Acute toxicity of trichloropropane to rainbow trout (*Salmo gairdneri*).* St. Louis, MO, Monsanto Agricultural Products Company, Analytical Bio Chemistry Laboratory, pp. 1–9 (NTIS/OTS 0000815).

Albanese V, Milano JC, Vernet JL (1987) Etude de l'évaporation de quelques hydrocarbures halogénés de faible masse moléculaire dissous à l'état de traces dans l'eau. *Environmental Technology Letters*, 8:657–668.

Albert J (1982) *Acute toxicity studies with 1,2,3-trichloropropane*. Prepared by Stillmeadow, Inc. for Shell Development Co., Houston, TX; submitted to TSCA on 19 August 1987 (NTIS/PB 86-870001650).

Anderson D, Yu TW, McGregor DB (1998) Comet assay responses as indicators of carcinogen exposure. *Mutagenesis*, 13(6):539–555.

Anderson TA, Beauchamp JJ, Walton BT (1991) Fate of volatile and semivolatile organic chemicals in soils: Abiotic versus biotic losses. *Journal of Environmental Quality*, 20(2):420–424.

Atkinson R (1987) Structure–activity relationship for the estimation of rate constants for the gas-phase reactions of OH radicals with organic compounds. *International Journal of Chemical Kinetics*, 19:799–828.

Baier JH, Lykins BW, Fronk CA, Kramer SJ (1987) Using reverse osmosis to remove agricultural chemicals from groundwater. *Journal of the American Water Works Association*, 79:55–60.

Bauer U (1981a) Belastung des Menschen durch Schadstoffe in der Umwelt-Untersuchungen über leicht flüchtige organische Halogenverbindungen in Wasser, Luft, Lebensmitteln und im menschlichen Gewebe II. Mitteilung: Untersuchungsmethodik leicht flüchtiger Organohalogenverbindungen. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung 1, Originale, Reihe B*, 174:39–56.

Bauer U (1981b) Belastung des Menschen durch Schadstoffe in der Umwelt-Untersuchungen über leicht flüchtige organische Halogenverbindungen in Wasser, Luft, Lebensmitteln und im menschlichen Gewebe III. Mitteilung: Untersuchungsergebnisse. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung 1, Originale, Reihe B*, 174:200–237.

Belyaeva NN, Tsulaya VR, Marshak TL, Brodskii VY (1974) Effect of 1,2,3-trichloropropane on the ploidy of rat liver cells. *Byulleten Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, 78(12):1414–1416.

Benigni R, Pino A (1998) Profiles of chemically-induced tumors in rodents: Quantitative relationship. *Mutation Research*, 421(1):93–107.

Bio/dynamics Inc. (1979) *A 13 week inhalation toxicity study of 1,2,3-trichloropropane in the rat*. St. Louis, MO, Monsanto Chemical Company, pp. 1–76 (NTIS/OTS 0000815, 26 November 1979).

Bio/dynamics Inc. (1980) *A one-generation reproduction-fertility study of 1,2,3-trichloropropane in rats*. St. Louis, MO, Monsanto Company, pp. 1–39 (NTIS/OTS 0000815, 7 April 1980).

Bio/dynamics Inc. (1983) *A thirteen week inhalation toxicity study of 1,2,3-trichloropropane in the rat*. St. Louis, MO, Monsanto Company, pp. 1–54 (NTIS/OTS 0000815, 17 August 1983).

Bio/dynamics Inc. (1985a) *Primary dermal irritation study in rabbits (4- and 24-hour exposure)*. St. Louis, MO, Monsanto Company, pp. 1–31 (NTIS/OTS 0000815; 12 June 1985).

Bio/dynamics Inc. (1985b) *Eye irritation study in rabbits*. St. Louis, MO, Monsanto Company, pp. 1–12 (NTIS/OTS 0000815; 12 June 1985).

Bio/dynamics Inc. (1985c) *A closed-patch repeated insult dermal sensitization study in guinea pigs (Buehler method)*. St. Louis, MO, Monsanto Company, pp. 1–30 (NTIS/OTS 0000815).

Blum DJW, Speece RE (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 63(3):198–207.

Blume H (1990) *Handbuch des Bodenschutzes*. Landsberg/Lech, Ecomed, pp. 580–581.

Bonvalot Y, Gagnon C, Benjamin M, Germain A, Dann T (2000) *Sampling program for residential wood combustion: Winter of 1998–99 study report.* Montreal, Quebec, Public Works and Government Services Canada, pp. iii–80.

Bosma T, Janssen DB (1998) Conversion of chlorinated propanes by *Methylosinus trichosporium* OB3b expressing soluble methane monooxygenase. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 50:105–112.

Bosma T, Kruizinga E, DeBruin EJ, Poelarends GJ, Janssen DB (1999) Utilization of trihalogenated propanes by *Agrobacterium radiobacter* AD1 through heterologous expression of the haloalkane dehalogenase from *Rhodococcus* sp. strain m15-3. *Applied Environmental Microbiology*, 65(10):4575–4581.

Bouhamra WS, Buhamra SS, Thomson MS (1997) Determination of volatile organic compounds in indoor and ambient air of residences in Kuwait. *Environment International*, 23:197–204.

Brock M, Carroll J (1985) *1984 industrial hygiene monitoring for 1,2,3-trichloropropane, 2,3-dichloropropene, 1,3-dichloropropene, and isopropyl chloride at Glycerine I, Dow Chemical USA.* Freeport, TX, Dow Chemical USA, pp. 1–10 (NTIS/PB86-870002354).

BUA (1993) *1,2,3-Trichloropropane*. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, Hirzel, pp. 1–97 (BUA Report 154).

Chapin R, Gulati D, Mounce R, Russell S, Poonacha K (1997) 1,2,3-Trichloropropane. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl. 1):361–362.

City of Shafter (2000) *Consumer confidence report for water quality*. Shafter, CA, City of Shafter, pp. 1–6.

Clark D (1977) *Acute toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of 1,2,3-trichloropropane.* Houston, TX, Shell Oil Company, pp. 1–16 (NTIS/PB 86-870001655, 1 September 1977).

Dean BJ, Brooks TM (1979) In vitro *mutation studies with 1,2,3-trichloropropane*. Houston, TX, Shell Oil Company, pp. 1–28 (NTIS/PB 86-870001651, 1 June 1979).

Dilling WL (1977) Interphase transfer processes. II. Evaporation rates of chloromethanes, ethanes, ethylenes, propanes and propylenes from dilute aqueous solutions. Comparisons with theoretical predictions. *Environmental Science & Technology*, 11:405–409.

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(3):247–274.

Douglas GR, Nestmann ER, Lee E, Marshall R, Heddle JA (1985) How well do *in vitro* tests predict *in vivo* genotoxicity. *Environmental Mutagenesis*, 7(Suppl. 3):31.

Drew RT, Patel JM, Lin FN (1978) Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:809–819.

EC (1996) *Technical guidance document in support of the Commission Directive 93/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC)1488/94 on risk assessment for existing substances*. Brussels,

European Commission.

Ellerstein SM, Bertozzi ER (1982) Polymers containing sulfur. In: *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 793–831.

Ellington JJ, Stancil FE, Payne WD (1987) *Measurement of hydrolysis rate constants for evaluation of hazardous waste land disposal. Vol. 1. Data on 32 chemicals.* Athens, GA, US Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory, pp. 1–25 (US EPA/600/3-86/043; PB 87-140349/GAR).

Frischenschlager H, Mittermayr C, Peck M, Rosenberg E, Grasserbauer M (1997) The potential of gas chromatography with microwave-induced plasma atomic emission detection (GC-MIP-AED) as a complementary analytical technique in environmental screening analysis of aqueous samples. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 359:213–221.

Geiger DL, Brooke LT, Call DJ (1990) *Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5.* Superior, WI, University of Wisconsin-Superior, Center for Lake Superior Environmental Studies, pp. 2–22, 40, 49–50, 70, 80.

Gelover S, Bandala ER, Leal-Ascencio T, Perez S, Martinez E (2000) GC-MS determination of volatile organic compounds in drinking water supplies in Mexico. *Environmental Toxicology*, 15(2):131–139.

Griesemer RA, Eustis SL (1994) Gender differences in animal bioassays for carcinogenicity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 36(8):855–859.

Gulati D, Mounce RC, Russel S, Poonacha KB, Chapin RE (1990) *1,2,3-Trichloropropane reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered via gavage — final report.* Prepared by Environmental Health Research and Testing, Inc., Lexington, KY, for National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, 226 pp. (NTIS/PB91-129676; NTP-90-209).

Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RN (1981) Testing

of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 7:66–75.

Hauck R, Hegemann W (2000) Anaerobic degradation of 1,2-dichloropropane in batch and continuous culture. *Water Science and Technology*, 41(12):7–13.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, Supplement 1:3–142.

Hazleton Laboratories America Inc. (1983a) *120-day toxicity gavage study of 1,2,3-trichloropropane in Fischer 344 rats*. Prepared by Hazleton Laboratories America Inc., Vienna, VA, for Shell Oil Company, Houston, TX (PB-86-870001644; submitted to NTIS/TSCA on 19 August 1987).

Hazleton Laboratories America Inc. (1983b) *120 day gavage toxicity study in B6C3F1 mice: 1,2,3-trichloropropane (final report) with attachments*. Prepared by Hazleton Laboratories America Inc., Vienna, VA, for Shell Oil Company, Houston, TX (PB-86-870001577; submitted to NTIS/TSCA).

Health Canada (2000) *Review of contaminant occurrences in drinking water treatment chemicals*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Health Protection Branch, pp. 1–10.

Hermens J, Canton H, Janssen P, De Jong R (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*, 5:143–154.

Holme JA, Soderlund EJ, Brunborg G, Lag 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 Biology and Toxicology*, 7:413–432.

Hutchinson TC, Hellebust JA, Tam D, Mackay D, Mascarenhas RA, Shiu WY (1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. In: Afghan BK, Mackay D, eds. *Hydrocarbons*

and halogenated hydrocarbons in the aquatic environment. New York, NY, Plenum Press, pp. 577–586.

IARC (1995) *1,2,3-Trichloropropane*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 223–244 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 63).

IPCS (1999) *International Chemical Safety Card — 1,2,3-Trichloropropane*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0683).

Irwin RD, Haseman JK, Eustis SL (1995) 1,2,3-Trichloropropane: A multisite carcinogen in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 25:241–252.

Ito N, La DK, Holt S, Craft TR, Sills RC (1996) Analysis of *ras* mutations in forestomach tumors from B6C3F1 mice exposed to 1,2,3-trichloropropane. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 37:137.

Johannsen F, Levinskas G, Rusch G, Terrill J, Schroeder R (1988) Evaluation of the subchronic and reproductive effects of a series of chlorinated propanes in the rat. I. Toxicity of 1,2,3-trichloropropane. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25:299–315.

Johnson R (1968) Polymers containing sulfur. Polysulfides. In: *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 2nd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 253–254, 259–262.

Kaua'i Department of Water (2001) Puhi water system 2001, water quality report. Kaua'i, Kaua'i Department of Water, pp. 1–6.

Kawata K, Tanabe A, Saito S, Sakai M, Yasuhara A (1997) Screening of volatile organic compounds in river sediment. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 58(6):893–900.

Kier L (1982) *Ames*/Salmonella *mutagenicity assays of 1,2,3-trichloropropane, 1,2,2,3-tetrachloropropane and 1,1,2,2,3-pentachloropropane.* Prepared by Environmental

Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, for US Environmental Protection Agency, pp. 1–19 (NTIS/OTS 0000815, 19 August 1982).

Könemann H (1981) Quantitative structure–activity relationships in fish toxicity studies. 1. Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, 19:209–221.

Kooijman SALM (1981) Parametric analyses of mortality rates in bioassays. *Water Research*, 15:107–119.

La DK, Swenberg JA (1996) DNA adducts: biological markers of exposure and potential applications to risk assessment. *Mutation Research*, 365:129–146.

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.

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. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 140(1):108–114.

Låg M, Soderlund E, Omichinski J, Brunborg G, Holme J, Dahl J, Nelson S, Dybing E (1991) Effect of bromine and chlorine positioning in the induction of renal and testicular toxicity by halogenated propanes. *Chemical Research in Toxicology*, 4:528–534.

Låg M, Omichinski J, Dybing E, Nelson D, Soderlund E (1994) Mutagenic activity of halogenated propanes and propenes: Effect of bromine and chlorine positioning. *Chemico-Biological Interactions*, 93(1):73–84.

Lagas P, Verdam B, Loch JPG (1989) Threat to groundwater quality by pesticides in the Netherlands. In: *Groundwater management: quantity and quality* (Proceedings of the Benidorm Symposium, October 1989). Wallingford, Oxfordshire, Centre for Ecology and Hydrology, International Association of Hydrological Sciences, pp. 171–180 (IAHS Publication No. 188).

Lewis R (1992) 1,2,3-Trichloropropane. In: Lewis R, ed. *Sax's dangerous properties of*

industrial materials. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, pp. 241–264.

Lide D (1995) *CRC handbook of chemistry and physics*, 76th ed. Boca Raton, FL, CRC Press.

Liska I, Barceló D, Grasserbauer M (1996) Strategy for the screening of organic pollutants in a river basin — an overview of the Nitra river monitoring programme. *Trends in Analytical Chemistry*, 15(8):326–334.

LWA (1989) *Rheingütebericht NRW '88. Anhang*. Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf, Landesamt für Wasser und Abfall, pp. I–VII.

Mackay D, Shiu W, Ma K (1993) *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Vol. 3. Volatile organic chemicals.* Boca Raton, FL, Lewis Publishers.

Mahmood NA, Overstreet D, Burka LT (1991) Comparative disposition and metabolism of 1,2,3-trichloropropane in rats and mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 19:411–418.

MAK (1993) 1,2,3-Trichloropropane. In: Greim H, ed. *Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 9.* Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK). Weinheim, Wiley-VCH, pp. 171–192.

Merrick B, Smallwood CL, Meier JR, McKean DL, Kaylor WH, Condie LW (1987) Chemical reactivity, cytotoxicity, and mutagenicity of chloropropanones. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 91:46–54.

Merrick B, Robinson M, Condie L (1991) Cardiopathic effect of 1,2,3-trichloropropane after subacute and subchronic exposure in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 11:179–187.

Miermans CJH, van der Velde LE, Frintrop PCM (2000) Analysis of volatile organic compounds, using the purge and trap injector coupled to a gas chromatograph/ion-

trap mass spectrometer: Review of the results in Dutch surface water of the Rhine, Meuse, Northern Delta Area and Westerscheldt, over the period 1992–1997. *Chemosphere*, 40(1):39–48.

Milano JC, Guibourg A, Vernet JL (1988) Evolution non biologique dans l'eau de composés organohalogénés à trois et quatre atomes de carbone: Hydrolyse et photolyse. *Water Research*, 22(12):1553–1562.

Miller R, Quast JF, Momany-Pfruender JJ (1986a) *1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study to determine the no-adverse-effect level in rats and mice.* Midland, MI, The Dow Chemical Company, pp. 1–25 (NTIS/PB 86-870002265, 13 May 1986).

Miller R, Quast JF, Gushow TS (1986b) *1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study in rats and mice*. Midland, MI, The Dow Chemical Company, pp. 1–43 (NTIS/PB 86-870002260; 27 May 1986).

Mirsalis J, Tyson K, Beck J, Loh F, 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. *Environmental Mutagenesis*, 5:482.

MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation: Data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Ministry of International Trade & Industry, pp. 2–19.

Moorman WJ, Ahlers HW, Chapin RE, Daston GP, Foster PMD, Kavlock RJ, Morawetz JS, Schnorr TM, Schrader SM (2000) Prioritization of NTP reproductive toxicants for field studies. *Reproductive Toxicology*, 14(4):293–301.

NTP (1993) *Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2,3-trichloropropane (CAS No. 96-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, pp. 1–345 (NTP TR 384, December 1993).

NTP (2000) *9th report on carcinogens.* US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, available at website http://ehp.niehs.nih.gov.

Oki DS, Giambelluca TW (1989) Groundwater contamination by nematicides: Influence of recharge timing under pineapple crop. *Water Research Bulletin*, 25:285–294.

Pankow JF, Luo W, Isabelle LM, Bender DA, Baker RJ (1998) Determination of a wide range of volatile organic compounds in ambient air using multisorbent adsorption/thermal desorption and gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 70(24):5213–5221.

Parry JM, Parry EM, Bourner R, Doherty A, Ellard S, O'Donovan J, Hoebee B, de Stoppelaar JM, Mohn GR, Önfelt A, Renglin A, Schultz N, Söderpalm-Berndes C, Jensen K, Kirsch-Volders M, Elhajouji A, Van Hummelen P, Degrassi F, Antoccia A, Cimini D, Izzo M, Tanzarella C, Adler I-D, Kliesch U, Schriever-Schwemmer G, Gasser P, Crebelli R, Carere A, Andreoli C, Benigni R, Leopardi P, Marcon F, Zinjo Z, Natarajan AT, Boei JJWA, Kappas A, Voutsinas G, Zarani FE, Patrinelli A, Pachierotti F, Tiveron C, Hess P (1996) The detection and evaluation of aneugenic chemicals. *Mutation Research*, 353(1–2):11–46.

Peijnenburg W, Eriksson L, De Groot A, Sjöström M, Verboom H (1998) The kinetics of reductive dehalogenation of a set of halogenated aliphatic hydrocarbons in anaerobic slurries. *Environmental Science & Pollution Research*, 5(1):12–16.

Peng C, Batterman S (2000) Performance evaluation of a sorbent tube sampling method using short path thermal desorption for volatile organic compounds. *Journal of Environmental Monitoring*, 2(4):313–324.

Rassaerts H, Witzel D (1975) Chlorkohlenwasserstoffe, aliphatische. In: Bartholomé E, Biekert E, Hellmann H, Ley H, Weigert WM, eds. *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie*. Weinheim/Bergstrasse, Verlag Chemie, pp. 404–498.

Ratpan F, Plaumann H (1988) Mutagenicity of halogenated propanes and their methylated derivatives. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12:253–259.

Rose RM, Warne MStJ, Lim RP (1998) Quantitative structure–activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to Australian cladoceran

Ceriodaphnia cf. *dubia. Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 34:248–252.

Ruelle P (2000) The *n*-octanol and *n*-hexane/water partition coefficient of environmentally relevant chemicals predicted from the mobile order and disorder (MOD) thermodynamics. *Chemosphere*, 40:457–512.

Saito-Suzuki R, Teramoto S, Shirasu Y (1982) Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutation Research*, 101:321–327.

Sawin VL, Hass BS (1982) *Assay of 1,2,3-trichloropropane for gene mutation in mouse lymphoma cells.* Houston, TX, Shell Development Company, pp. 1–26 (NTIS/PB 86-870001645, 14 January 1982).

Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 28:262–266.

Solvay (2001a) *The toxicity of 1,2,3-trichloropropane to the alga* Selenastrum capricornutum*.* Prepared for Health, Environment & Safety Department by Environmental Assessment Group Weesp, Solvay Pharmaceuticals, 24 pp. (Analysis Chemical Supplies and Environmental Development Study No. A.SOL.S.023, 27 August 2001).

Solvay (2001b) *Internal memorandum: Evaporation of 1,2,3-trichloropropane during a 48-hour acute toxicity test at 20°C.* Weesp, Solvay Pharmaceuticals, pp. 1–3 (Reference: AdG/AED/im/01.80, 19 July 2001).

Solvay (2002) *The acute toxicity of 1,2,3-trichloropropane to the water flea* (Daphnia magna*).* Prepared by Environmental Assessment Group Weesp, Solvay Pharmaceuticals, 17 pp. (Study No. A.SOL.S.030, September 2002).

Stolzenberg SJ, Hine CH (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian microsome test. *Environmental Mutagenesis*, 2:59–66.

Swann R, Laskowski DA, McCall PJ, Vander Kuy K, Dishburger HJ (1983) A rapid method for the estimation of the environmental parameters octanol/water partition coefficient, soil sorption constant, water to air ratio, and water solubility. *Residue Reviews*, 85:17–28.

Swenberg JA, La KD, Scheller NA, Wu K (1995) Dose–response relationships for carcinogens. *Toxicology Letters*, 82/83:751–756.

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. *Mutation Research*, 371:185–202.

Tafazoli M, Baeten A, Geerlings P, Kirsch-Volders M (1998) *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes: A structure–activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis*, 13(2):115–126.

Tancrède M, Yanagisawa Y (1990) An analytical method to determine Henry's law constant for selected volatile organic compounds at concentrations and temperatures corresponding to tap water use. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 40:1658–1663.

Tancrède M, Yanagisawa Y, Wilson R (1992) Volatilization of volatile organic compounds from showers — I. Analytical method and quantitative assessment. *Atmospheric Environment*, 26A:1103–1111.

Thomas R (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill Book Company, pp. 15.1–15.34.

US EPA (1999) *Toxics Release Inventory*, at US Environmental Protection Agency website http://www.epa.gov/tri/tri99/pdr/index.htm.

Vannelli T, Logan M, Arciero D, Hooper A (1990) Degradation of halogenated aliphatic compounds by the ammonia-oxidizing bacterium *Nitrosomonas europaea*. *Applied Environmental Microbiology*, 56(4):1169–1171.

Verschueren K (1996) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 3rd ed. New York, NY, John Wiley & Sons.

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. *The Science of the Total Environment*, 47:421–426.

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. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75:8–17.

von der Hude W, Scheutwinkel M, Gramlich U, Fißler B, Basler A (1987) Genotoxicity of three-carbon compounds evaluated in the SCE test *in vitro*. *Environmental Mutagenesis*, 9(4):401–410.

von Düszeln J, Lahl U, Bätjer K, Cetinkaya M, Stachel B, Thiemann W, Gabel B, Kozicki R, Podbielski A (1982) Flüchtige Halogenkohlenwasserstoffe in Luft, Wasser und Nahrungsmitteln in der Bundesrepublik Deutschland. Analyse und Belastungsabschätzung für den Menschen. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 78:352–356.

Walton BT, Anderson TA, Hendricks MS, Talmage SS (1989) Physicochemical properties as predictors of organic chemical effects on soil microbial respiration. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 8:53–63.

Walton BT, Hendricks MS, Anderson TA, Griest WH, Merriweather R, Beauchamp JJ, Francis CW (1992) Soil sorption of volatile and semivolatile organic compounds in a mixture. *Journal of Environmental Quality*, 21:552–558.

Weber GL, Sipes IG (1990) Covalent interactions of 1,2,3-trichloropropane with hepatic macromolecules: Studies in the male F-344 rat. *Toxicology and Applied*

Pharmacology, 104:395–402.

Weber G, Sipes I (1991) Rat hepatic DNA damage induced by 1,2,3-trichloropropane. In: Witmer C, Snyder R, Jollow D, Kalf G, Kocsis J, Sipes I, eds. *Biological reactive intermediates. IV. Molecular and cellular effects and their impact on human health*. New York, NY, Plenum Press, pp. 853–855.

Weber GL, Sipes IG (1992) *In vitro* metabolism and bioactivation of 1,2,3-trichloropropane. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 113(1):152–158.

Williams GM, Mori H, McQueen CA (1989) Structure–activity relationship in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutation Research*, 221:263–286.

Yamamoto K, Fukushima M, Kakutani N, Kuroda K (1997) Volatile organic compounds in urban rivers and their estuaries in Osaka, Japan. *Environmental Pollution*, 95:135–143.

Yamamoto N, Okayasu H, Hiraiwa T, Murayama S, Maeda T, Morita M, Suzuki K (1998) Continuous determination of volatile organic compounds in the atmosphere by an automated gas chromatographic system. *Journal of Chromatography A*, 819(1–2):177–186.

Yoshikawa S, Shibata Y, Miyajima S, Kurosawa Y (1998) Screening of volatile organic compounds in river and sea water in Kawasaki city. *Mizu-Kankyo-Gakkaishi*, 21(12):879–883.

Zebarth BJ, Szeto SY, Hii B, Liebscher H, Grove G (1998) Groundwater contamination by chlorinated hydrocarbon impurities present in soil fumigant formulations. *Water Quality Research Journal of Canada*, 33(1):31–50.

添付資料１　原資料

BUA (1993) *1,2,3-Trichloropropane*. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, Hirzel, pp. 1–97 (BUA Report 154).

ドイツ化学会諮問委員会(BUA)による評価のため、報告書担当企業(通常はドイツ最大の製造業者)は広範な文献検索ならびに研究を行なった上で報告草案を作成する。この草案は、政府機関、関連学界、産業界の代表者からなる作業委員会が検討を重ねる中でピアレビューされる。

この報告書の英訳は 1997 年に公表された。

MAK (1993) 1,2,3-Trichloropropane. In: Greim H, ed. Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 9. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK). Weinheim, Wiley-VCH, pp. 171–192.

労働環境における化学物質の健康ハザードに関するドイツ委員会(German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area)の科学的情報(MAK)は、広範な文献検索および十分な裏づけがある産業データから得られた毒性学的・産業医学的データの精査に基づいている。文書を検証するには、不適切なデータ、正当性に問題のあるデータ、およびデータギャップを見究めるなどして、データベースの質を厳しく評価する。この厳しい評価と物質の分類は、委員会メンバーや特命専門家、委員会科学部門事務局が作成した草案に基づき、委員会メンバーが広範な討議を重ねた結果である。科学的専門的評価などについての責任は、関連学界、産業界、経営側の専門家からなる委員会のメンバーにある。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

1,2,3-トリクロロプロパンの CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関、および認定された専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた。

J.E. Andrews, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

M. Cikrt, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

C. Cowles, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

I. Desi, Department of Public Health, University of Szeged, Szeged, Hungary

G. Dura, Fodor Jozsef National Public Health Centre, Budapest, Hungary

L. Fishbein, Private consultant, Fairfax, VA, USA

E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

L.R. Harris, Epichlorohydrin Task Group, The Society of the Plastics Industry, Washington, DC, USA

R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

S.H. Lee, Catholic University, Seoul, Korea

D.W. Lynch, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

M. Mercier, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium

E. Murono, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

K. Pekari, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

E. Savigny, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

F. Simeonova, Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia, Bulgaria

E. Soderlund, Norwegian Public Health Institute, Oslo, Norway

J. Stauber, Centre for Advanced Analytical Chemistry, Bangor, Australia

J.M.H. Temmink, Wageningen Agricultural University, Wageningen, Netherlands

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

英国モンクスウッド、2002 年 9 月 16～19 日

メンバー

Dr R. Benson, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, GA, USA

Dr S. Czerczak, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health, Jozsef Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr Y. Hayashi, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Prof. J. Jeyaratnam, Colombo, Sri Lanka

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Prof. Y.-X. Liang, School of Public Health, Fudan University, Shanghai Medical College, Shanghai, People's Republic of China

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Environmental Contaminants Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Programme, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Department of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr F.P. Simeonova, Sofia, Bulgaria

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Centre for Advanced Analytical Chemistry, Bangor, Australia

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment & Social Affairs, Luxembourg

情報提供者／Resource Persons

Dr C. Cowles, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr K. Fuller, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

オブザーバー

Mr A.G. Berends, Solvay S.A., Brussels, Belgium; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr C. Newsome, Dow Chemical Company Limited, West Drayton, Middlesex, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr M.A. Pemberton, Wilmslow, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Stott, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr J.M. Waechter, Jr, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr H. Malcolm, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Ms C. Vickers, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

添付資料 4　略号および略称

ACPC	*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
CAS	化学情報検索サービス機関
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CICAD	国際簡潔評価文書
CPC	*S*-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン
DCA	1,3-ジクロロアセトン
DNA	デオキシリボ核酸
EC_{50}	50%影響濃度
ECD	電子捕獲型検出
ELCD	電気伝導度検出
EPA	(米国)環境保護庁
FID	水素炎イオン化検出
GC	ガスクロマトグラフィー
GMA	2-(*S*-グルタチオニル)マロン酸
GSH	グルタチオン
IC_{50}	50%阻害濃度
ICSC	国際化学物質安全性カード
K_{OC}	土壌収着係数
LC_{50}	50%致死濃度
LD_{50}	50%致死量
LOAEL	最小毒性量
MS	質量分析
NADH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	無毒性量
NOEC	無影響濃度
NTP	(米国)国家毒性計画
OECD	経済協力開発機構
PEC	予測環境濃度
PID	光イオン化検出
PNEC	予測無影響濃度
RNA	リボ核酸
SI	国際単位

SPI　　プラスチック工業協会
WHO　　世界保健機関

国際化学物質安全性カード

1,2,3-トリクロロプロパン

ICSC番号:0683

1,2,3-トリクロロプロパン
1,2,3-TRICHLOROPROPANE
Glycerol trichlorohydrin
Allyl trichloride
$C_3H_5Cl_3$ / $CH_2ClCHClCH_2Cl$
分子量:147.4

CAS登録番号:96-18-4
RTECS番号:TZ9275000
ICSC番号:0683
国連番号:2810
EC番号:602-062-00-X

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	可燃性である。 火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止**	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素
爆発	73℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。 金属と接触すると火災および爆発の危険性がある。	73℃以上では、密閉系、換気、および防爆型電気設備。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける!**	**いずれの場合も医師に相談!**
吸入	咳、咽頭痛、頭痛、嗜眠、意識喪失	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥、発赤、疼痛	保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み	安全眼鏡、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	吐き気、頭痛、嘔吐、下痢、嗜眠、意識喪失	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。**吐かせない。** 多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク) ・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。**	・金属粉末、食品や飼料から離しておく。 ・涼しい場所。 ・換気のよい場所に保管。 ・排水管や下水管へのアクセスのない場で貯蔵する。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:T R:45-60-20/21/22 S:53-45 Note:D ・国連危険物分類(UN Hazard Class):6.1 ・国連包装等級(UN Packing Group):III

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

1,2,3-トリクロロプロパン

ICSC番号:0683

重要データ	**物理的状態; 外観:** **特徴的な臭気のある無色の液体** **物理的危険性:** この蒸気は空気より重い。 **化学的危険性:** 燃焼すると分解し、有毒で腐食性のフュームを生じる。ある種の金属と激しく反応し、爆発の危険をもたらす。 **許容濃度:** TLV:10 ppm TWAとして; (皮膚); A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質) (ACGIH 2005) MAK:皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー:2; (DFG 2005) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)	**暴露の経路:** 体内への吸収経路:蒸気の吸入、経皮、経口摂取 **吸入の危険性:** 20℃で気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。 **短期暴露の影響:** 眼、気道を刺激する。肝臓、腎臓に影響を与え、機能障害を生じることがある。高濃度の場合、意識を喪失することがある。 **長期または反復暴露の影響:** 人でおそらく発がん性を示す。
物理的性質	・沸点:156℃ ・融点:−14℃ ・比重(水=1):1.39 ・水への溶解度:0.18 g/100 ml(非常に溶けにくい)	・蒸気圧:0.29 kPa(20℃) ・相対蒸気密度(空気=1):5.1 ・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.01 ・引火点:73℃(C.C.) ・発火温度:304℃ ・爆発限界:3.2〜12.6 vol%(空気中) ・log Pow (オクタノール/水分配係数):2.27
環境に関するデータ	・水生生物に対して毒性がある。 ・環境に有害な場合がある;地下水汚染への影響にとくに注意すること。	

注

・作業衣を家に持ち帰ってはならない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61GT1−III
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)3;F(燃焼危険性)2;R(反応危険性)0

付加情報

ICSC番号:0683
更新日:2005.04

1,2,3-トリクロロプロパン

© IPCS, CEC, 1993

・ ICSCホームページへもどる

国立医薬品食品衛生研究所