有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.201

1,3-ジクロロ-2-プロパノール

1,3-Dichloro-2-propanol

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-134**

CAS 登録番号：**96-23-1**

独立行政法人　製品評価技術基盤機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 1

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量 2
4.2 用途情報 2
4.3 排出経路の推定 2

5.　環境中運命 3
5.1 大気中での安定性 3
5.2 水中での安定性 3
5.2.1 非生物的分解性 3
5.2.2 生分解性 3
5.2.3 下水処理による除去 4
5.3 環境水中での動態 4
5.4 生物濃縮性 4

6.　環境中の生物への影響 4
6.1 水生生物に対する影響 4
6.1.1 微生物に対する毒性 4
6.1.2 藻類に対する毒性 4
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 5

6.1.4 魚類に対する毒性 6
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 6
6.2 陸生生物に対する影響 6
6.2.1 微生物に対する毒性 6
6.2.2 植物に対する毒性 6
6.2.3 動物に対する毒性 7
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 7

7. ヒト健康への影響 7
7.1 生体内運命 7
7.2 疫学調査及び事例 10
7.3 実験動物に対する毒性 12
7.3.1 急性毒性 12
7.3.2 刺激性及び腐食性 13
7.3.3 感作性 13
7.3.4 反復投与毒性 13
7.3.5 生殖・発生毒性 16
7.3.6 遺伝毒性 17
7.3.7 発がん性 20
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 22

文 献 23

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 28

有害性評価書外部レビュア一覧 28

1. 化学物質の同定情報

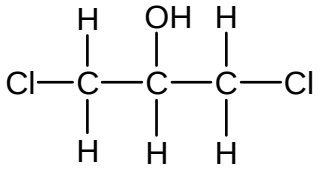
1.1　物質名　：1,3-ジクロロ-2-プロパノール

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-2002

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-134

1.4　CAS登録番号　：96-23-1

1.5　構造式



1.6　分子式　：$C_3H_6Cl_2O$

1.7　分子量　：128.99

2. 一般情報

2.1　別　名

1,3-ジクロロヒドリン、α-ジクロロヒドリン、*sym*-ジクロロイソプロピルアルコール

2.2　純　度

99%以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2004)

2.3　不純物

1,2-ジクロロ-3-プロパノール (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2004)

2.4　添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2004)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：危険物第四類第三石油類

船舶安全法：毒物類

航空法：毒物

港則法：毒物類

3. 物理化学的性状

外　　観:無色液体　(U.S.NLM:HSDB, 2004)

融　　点: -4℃　(Merck, 2001)

沸　　点: 174.3℃　(Merck, 2001)
引　火　点: 74℃(開放式)　(NFPA, 2002)
発　火　点: データなし
爆 発 限 界: データなし
比　　重: 1.3506 (17℃/4℃)　(Merck, 2001)
蒸 気 密 度: 4.45 (空気 = 1)
蒸　気　圧: 0.9 kPa (20℃)　(Verschueren, 2001)
分 配 係 数:ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 0.78 (推定値)　(SRC:KowWin, 2002)
スペクトル:主要マススペクトルフラグメント
m/z 79 (基準ピーク= 1.0)、43 (0.50)、49 (0.11)　(NIST, 1998)
吸 脱 着 性:土壌吸着係数 Koc = 4 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2002)
溶　解　性:水：99 g/L (25℃)　(U.S.NLM:HSDB, 2004)
アルコール、エーテルなどの有機溶媒：混和 (Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定 数: 0.131 Pa・m^3/mol (1.29×10^{-6} atm・m^3/mol) (20℃、推定値)　(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数:(気相、20℃) 1 ppm = 4.45 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.186 ppm

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量

2000 年度・2001 年度調査　　年間製造量 58,945 トン注)　(経済産業省, 環境省, 2002)

注：PRTR 届出対象事業者として予想される全ての事業者を対象に 2 年間にわたって調査を行った。2000 年度に 24 都道府県と 6 政令指定都市を、2001 年度に 23 府県と 4 政令指定都市の調査を行い、両年の調査結果を合せて年間の製造量とした。

4.2 用途情報

セルロース系材料の架橋剤、繊維染色助剤、プラスチック・樹脂の溶剤、有機合成中間体
(化学物質評価研究機構, 2004)

4.3 排出経路の推定

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気に 3 トン (パルプ・紙・紙加工品製造業から 3 トン、化学工業から 240 kg、など)、公共用水域に 30 トン (パルプ・紙・紙加工品製造業から 16 トン、繊維工業から 11 トン、など)、土壌に 38 kg (化学工業から) 排出され、廃棄物として 14 トン (パルプ・紙・紙加工品製造業から 7 トン、化学工業から 3 トン、など)、下水道に 17 トン (繊維工業から 17 トン、など) 移動したと公表されている。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 162 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。なお、届出外排出量の媒体 (大気や公共用水域等) 毎の排出割合は公表されていな

い (経済産業省, 環境省, 2004)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールと OH ラジカルとの反応速度定数は 1.89×10^{-12} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 4～8 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは 290 nm 以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (U.S.NLM:HSDB, 2002)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの 25℃、pH7 での加水分解反応は一次反応で反応速度定数は 3.1×10^{-3} 時間$^{-1}$ であり、pH 7 での半減期は 9.1 日と計算される。一方、25℃、塩基性での加水分解反応は二次反応で反応速度定数は 850 M^{-1} 時間$^{-1}$ である (Ellington, 1989)。したがって、一般的な水環境中では速やかに加水分解反応されると考えられ、加水分解生成物は 1-クロロ-2,3-プロパンジオールが考えられる。

5.2.2 生分解性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 57%であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 78%で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率 84%であった (通商産業省, 1986)。

一方、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは標準希釈法による好気的生分解性試験では、未馴化の下水処理水を用いた 20℃の 5 日間の実験で、BOD での分解率は 1%であったとの報告もある (Bridie et al., 1979)。

Psuedomonas sp.の純粋培養菌はハロアルコール脱ハロゲン酵素及びエポキシド加水酵素により、1,3-ジクロロ-2-プロパノールを 1,2-エポキシ-3-クロロプロパン (エピクロルヒドリン)、1-クロロ-2,3-プロパンジオール、2,3-エポキシ-1-プロパノールを経て最終的には 1,2,3-プロパントリオール (グリセリン) に分解した (van den Wijngaard et al., 1993)。

なお、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの嫌気的生分解性については調査した範囲内では報告されていない。

5.2.3 下水処理による除去

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 32 日で、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 229 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。1,3-ジクロロ-2-プロパノールは水への溶解度 (99 g/L、25℃、3 章参照) が大きく、土壌吸着係数が小さい (Koc = 4、3 章参照) ので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難く水中に留まると推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中に 1,3-ジクロロ-2-プロパノールが排出された場合は、主に生分解により除去され、揮散による除去はわずかと推定される。

5.4 生物濃縮性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールについて生物濃縮係数 (BCF) を測定したデータは、調査した範囲内では報告されていない。なお、オクタノール/水分配係数 log Kow の値 0.78 から計算された BCF は 3.2 である (SRC: BcfWin, 2002)。したがって、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生物濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1に示す。

OECD テストガイドラインに準じ、GLP 試験として実施された淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験で、72 時間 EC_{50} は 236 mg/L (バイオマス)、72 時間 NOEC は 50 mg/L (バイオマス) であった (環境庁, 1997a)。

表 6-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (℃)	エンドポイント 影響指標		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	OECD 201 GLP 止水	23.3 – 23.7	72 時間 EC_{50} 24-48 時間 EC_{50} 24-72 時間 EC_{50} 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度	236 470 545 50 200 100 (a, n)	環境庁, 1997a

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示
1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2に示す。

OECD テストガイドラインに準じ、GLP 試験として実施された淡水甲殻類のオオミジンコを用いた急性毒性試験では、遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} は 1,230 mg/L、48 時間 EC_{50} は 725 mg/L であった (環境庁, 1997b)。また、オオミジンコの遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} が 983 mg/L との報告もある (Kuhn et al., 1989)。

長期毒性は、OECD テストガイドラインに準じ、GLP 試験として実施されたオオミジンコの 21 日間繁殖試験で、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 6.25 mg/L であった(環境庁, 1997c)。また、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 16 mg/L との報告もある (Kuhn et al., 1989)。

表 6-2　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 202 GLP 止水	20.4 – 20.6	ND	7.2 – 7.7	24 時間 EC_{50} 48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	1,230 725 (n)	環境庁, 1997b
		DIN[1)] 止水	25	ND	8.0± 0.2	24 時間 EC_{50} 遊泳阻害	983 (n)	Kuhn et al., 1989
長期毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	OECD 202 GLP 半止水	19.8 – 20.7	ND	7.3 – 7.8	21 日間 NOEC 繁殖阻害	6.25 (a, n)	環境庁, 1997c
		UBA[2)] 半止水	25	ND	8.0± 0.2	21 日間 NOEC 繁殖阻害	16 (n)	Kuhn et al., 1989

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示
(n): 設定濃度
1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン
2) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.4　魚類に対する毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3に示す。

急性毒性は、OECD テストガイドラインに準じ、GLP 試験として実施されたヒメダカを用いた試験で 96 時間 LC_{50} は 100 mg/L 超 (環境庁, 1997d) であった。キンギョを用いた試験で 24 時間 LC_{50} は 680 mg/L であった (Briedie et al., 1979)。

また、OECD テストガイドラインに準じ、GLP 試験として実施されたヒメダカに対する延長毒性試験で、致死を指標とした 14 日間 NOEC は 100 mg/L 超であった (環境庁, 1997e)。

表 6-3　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
Oryzias latipes (ﾋﾒﾀﾞｶ)	0.059 – 0.11 g 1.7 – 2.0 cm	OECD 203 GLP 半止水	23.9 – 24.7	ND	7.1 – 7.5	96 時間 LC_{50}	>100 (a, n)	環境庁, 1997d
	0.067 – 0.093 g 1.7 – 2.0 cm	OECD 204 GLP 流水	23.9 – 24.3	ND	7.1 – 7.5	14 日間 NOEC 致死	>100 (a, n)	環境庁, 1997e
Carassius auratus (ｷﾝｷﾞｮ)	3.3±1.0 g 6.2±0.7 cm	APHA[1)] 止水	20	ND	7.0	24 時間 LC_{50}	680 (m)	Briedie et al., 1979

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(m): 測定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

6.1.5　その他の水生生物に対する毒性

両生類のアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) を用いた急性毒性試験で、48 時間 LC_{50} は 63 mg/L であった (De Zwart and Sloff, 1987)。

6.2　陸生生物に対する影響

6.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2　植物に対する毒性

調査した範囲内では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

1,3-ジクロロ-2 プロパノールの環境中生物への影響について、藻類、甲殻類、魚類に関して OECD テストガイドラインに準じ、GLP 試験として実施された試験の報告がある。

藻類については、淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験において 72 時間 EC_{50} は 236 mg/L (バイオマス) であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、セレナストラムでの生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC は 50 mg/L (バイオマス) であった。

甲殻類については、淡水甲殻類のオオミジンコを用いた急性毒性試験において遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 725 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性については、オオミジンコでの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 6.25 mg/L であった。

魚類については、ヒメダカを用いた急性毒性試験で 96 時間 LC_{50} は 100 mg/L 超であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

以上から、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても GHS 急性毒性有害性区分には該当せず、有害性を示す可能性は小さいと判断される。

得られた毒性データのうち最小の値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 6.25 mg/L である。

7.　ヒト健康への影響

7.1　生体内運命

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生体内運命に関する試験結果を表 7-1に、推定される 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの代謝経路を図 7-1に示す。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生体内運命については、事故で暴露されたヒトの事例と、実験動物における経口投与及び皮下投与での報告がある。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールと 2,3-ジクロロ-1-プロパノールとの混合物に暴露したヒトの事故例 (7.2　疫学調査及び事例参照) において、4 又は 10 日後に死亡した 2 人の血清及び尿の分析を行った (1 例は暴露 1～3 日後の血清及び尿、1 例は暴露 7 日後の血清及び尿を分析)。1,3-ジクロロ-2-プロパノール及び 2,3-ジクロロ-1-プロパノールが暴露 1 日後の血清及び尿中に検出されたが、暴露 2 及び 3 日後には低下し、7 日後では検出されなかった。暴露 1 日後の血清及び尿中に 3-クロロ-1,2-プロパンジオールが検出されたが、その後急速に減少した。また、1,2-プロパンジオールは暴露 1 日後の血清では低値であったが、2 日後、3 日後と著しく増加した。尿中の 1,2-プロパンジオールは暴露 2 日後に著しい増加がみられた。暴露 7 日後の血清及び尿中でも著しい増加がみられた。この結果から、1,3-ジクロロ-2-プロパノール及び 2,3-ジクロロ-1-プロパノールはいずれも同じ代謝物である 3-クロロ-1,2-プロパンジオールに代謝され、さらに

1,2-プロパンジオールへ代謝されると推察された (岩佐ら, 1993)。なお、死亡した 2 人中 1 人については、血漿及び尿の分析が別途行われた。1,3-ジクロロ-2-プロパノールとエピクロロヒドリンが暴露 48 及び 55 時間後の血漿中に検出され、尿中にも微量検出されたが、55 時間後以降は血漿及び尿中のいずれにも検出されなかった (Shiozaki et al., 1994)。

雄の Wistar ラットに 1,3-ジクロロ-2-プロパノール約 62.5 mg/kg を皮下投与した試験で、投与 24 時間後の尿中に 3-クロロ-1,2-プロパンジオール及び 1,2-プロパンジオールが検出された。著者らは、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは生体内で水酸化反応を受け 3-クロロ-1,2-プロパンジオールを生成し、さらに 1,2-プロパンジオールへ代謝されると推察した (Koga et al., 1992)。

SD 雄ラットに 1,3-ジクロロ-2-プロパノール 50 mg/kg/日を 5 日間経口投与した試験で、*N*,*N*'-ビス-アセチル-*S*,*S*'-(1,3-ビスシステイニル)プロパン-2-オール及び *N*-アセチル-*S*-(2,3-ジヒドロキシプロピル)システインが尿中に検出された。著者らは中間体として酵素介在反応でエピクロロヒドリンが生成され、さらにグルタチオン抱合を受けて *N*,*N*'-ビス-アセチル-*S*,*S*'-(1,3-ビスシステイニル)プロパン-2-オール及び *N*-アセチル-*S*-(2,3-ジヒドロキシプロピル)システインになる、あるいは 3-クロロ-1,2-プロパンジオールに加水分解されると推察した。後者の経路ではさらに酸化されてβ-クロロ乳酸になり、これはさらに酸化されシュウ酸となる (Jones and Fakhouri, 1979)。

ラット及びラット肝細胞を用いた急性毒性メカニズムの解析において、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの代謝にはシトクロム P4502E1 (CYP2E1) が関与し (Hammond and Fry, 1997; Stott et al., 1997)、代謝中間体が 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの肝毒性の原因物質であると考察されている (Hammond et al., 1996)。また、この代謝中間体は 1,3-ジクロロアセトンであると推測されている (Hammond and Fry, 1997) が、1,3-ジクロロアセトンは代謝試験で検出されていない。

以上から、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの主な代謝経路として、シトクロム P450 が関与する反応と、グルタチオン抱合があると考えられる。

表 7-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生体内運命

<table>
<tr><th>動物種等</th><th>投与条件</th><th>投与量</th><th>結　　果</th><th>文献</th></tr>
<tr><td>ヒト
男性2人</td><td>エピクロロヒドリン合成のためのけん化塔内の清掃作業に従事。塔内には1,3-ジクロロ-2-プロパノール30%と2,3-ジクロロ-1-プロパノール70%の混合物が入っていた。</td><td>不明</td><td>2人とも劇症肝炎と診断され、1人 (症例1) は暴露4日後、1人 (症例2) は暴露10日後に死亡した。
症例1の暴露1、2及び3日後の血清及び尿、症例2の暴露7日後の血清及び尿をガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) で分析した。

血清　(単位: μg/mL)
<table>
<tr><th></th><th>ECH[1)]</th><th>DC2P[2)]</th><th>DC1P[3)]</th><th>3CPD[4)]</th><th>PPD[5)]</th></tr>
<tr><td>症例1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1日後</td><td>nd[6)]</td><td>6.0</td><td>4.9</td><td>3.8</td><td>0.93</td></tr>
<tr><td>2日後</td><td>nd</td><td>0.50</td><td>1.0</td><td>1.6</td><td>46.5</td></tr>
<tr><td>3日後</td><td>nd</td><td>0.26</td><td>0.84</td><td>1.2</td><td>58.2</td></tr>
<tr><td>症例2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>7日後</td><td>nd</td><td>nd</td><td>nd</td><td>trace</td><td>165</td></tr>
</table>
尿　(単位: μg/mL)
<table>
<tr><th></th><th>ECH</th><th>DC2P</th><th>DC1P</th><th>3CPD</th><th>PPD</th></tr>
<tr><td>症例1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1日後</td><td>nd</td><td>6.4</td><td>7.0</td><td>19.5</td><td>3.6</td></tr>
<tr><td>2日後</td><td>nd</td><td>1.8</td><td>1.7</td><td>6.1</td><td>77.6</td></tr>
<tr><td>3日後</td><td>nd</td><td>0.26</td><td>0.88</td><td>0.3</td><td>24.4</td></tr>
<tr><td>症例2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>7日後</td><td>nd</td><td>nd</td><td>nd</td><td>trace</td><td>83.6</td></tr>
</table></td><td>岩佐ら,1993</td></tr>
<tr><td>ヒト
男性1人
(上記岩佐ら,1993の症例2)</td><td>同上</td><td>同上</td><td>劇症肝炎と診断され、暴露10日後に死亡した男性について、暴露48及び55時間後の血漿及び尿をGC/MSで分析した。
(単位: ng/mL)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">血漿</th><th colspan="2">尿</th></tr>
<tr><th></th><th>ECH</th><th>DC2P</th><th>ECH</th><th>DC2P</th></tr>
<tr><td>48時間後</td><td>12.0</td><td>202</td><td>nd</td><td>7.0</td></tr>
<tr><td>55時間後</td><td>13.3</td><td>130</td><td>7.1</td><td>nd</td></tr>
</table>
55時間後以降はECH、DC2Pともに、血漿及び尿中に検出されなかった。</td><td>Shiozaki et al., 1994</td></tr>
<tr><td>ラット
Wistar
雄6匹</td><td>皮下投与</td><td>10 mg
(約62.5 mg/kg相当)</td><td>投与24時間後、尿中に3-クロロ-1,2-プロパンジオール及び1,2-プロパンジオールが検出された。</td><td>Koga et al., 1992</td></tr>
<tr><td>ラット
SD
雄</td><td>経口投与
5日間</td><td>50 mg/kg/日</td><td>尿中に*N,N'*-ビス-アセチル-*S,S'*-(1,3-ビスシステイニル)プロパン-2-オール及び*N*-アセチル-*S*-(2,3-ジヒドロキシプロピル)システインが検出された。</td><td>Jones & Fakhouri, 1979</td></tr>
</table>

1) EHC: エピクロロヒドリン、 2) DC2P: 1,3-ジクロロ-2-プロパノール、 3) DC1P: 2,3-ジクロロ-1-プロパノール、 4) 3CPD: 3-クロロ-1,2-プロパンジオール、 5) PPD: 1,2-プロパンジオール、 6) nd: 検出されず

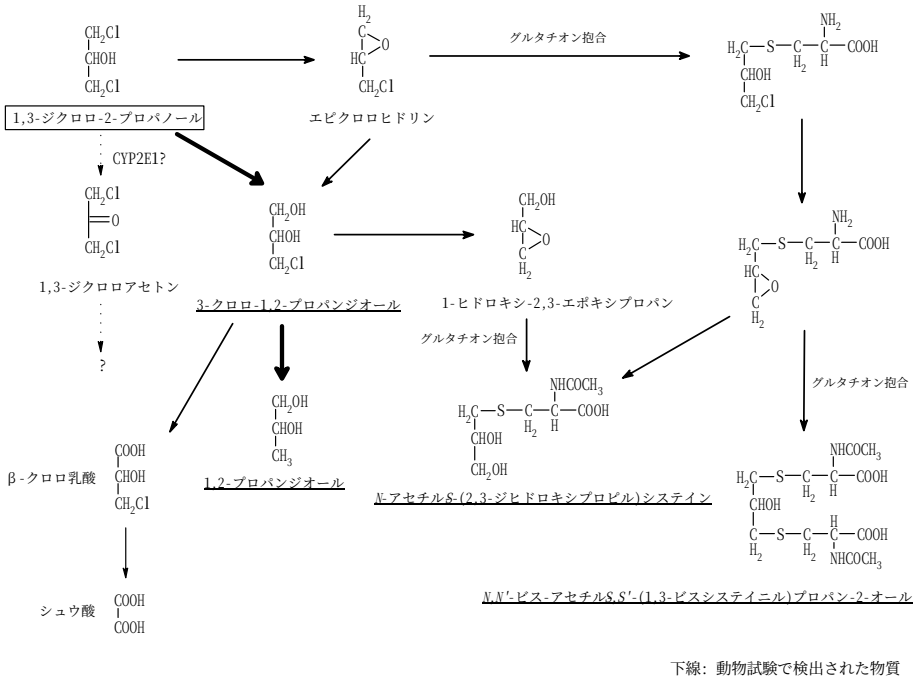


図 7-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの代謝経路 (推定)

(Hammond et al., 1996; Hammond and Fry, 1997; Jones & Fakhouri, 1979; Koga et al., 1992; Shiozaki et al., 1994; Stott et al., 1997; 岩佐ら, 1993)

7.2　疫学調査及び事例

1,3-ジクロロ-2-プロパノールのヒトでの事例の概要を表 7-2に示す。調査した範囲内では、疫学調査の報告は得られていない。

1991年にエピクロロヒドリン合成用けん化塔の清掃作業で起きた事故例の報告がある (岩佐ら, 1992, 1993; Shiozaki et al., 1994)。このけん化塔内には1,3-ジクロロ-2-プロパノール30%と2,3-ジクロロ-1-プロパノール70%との混合物が入っていた。清掃作業に従事した男性12人中6人で急性肝障害がみられ (岩佐ら, 1993では5人と報告されているが、この他にShiozaki et al., 1994で27歳男性の例が報告されているので、合わせて6人と判断した)、このうち2人が死亡した。

死亡した2人はけん化塔の底部で作業し、作業後全身倦怠感、吐き気、嘔吐を訴え、1人はただちに入院した。この患者は入院時に肝腫大、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の著しい増加、プロトロンビン時間の延長等がみられて劇症肝炎と診断され、その後昏睡状態になり暴露4日後に肝不全で死亡した。入院時に採血した血清からは1,3-ジクロロ-2-プロパノールと2,3-ジクロロ-1-プロパノールが検出された (岩佐ら, 1992)。他の1人は作業翌日、肝腫大、AST、ALTの著しい増加、プロトロンビン時間の延長等がみられて劇症肝炎と診断され、暴露10日後に死亡した。この患者の暴露48時間後の血漿及び尿から1,3-ジクロロ-2-プロパノールが検出された (Shiozaki et al., 1994)。

また、同じけん化塔の開口部付近で作業した男性 1 人は、作業終了後から軽い吐き気と倦怠感を感じ、その他の臨床症状は特にないものの、暴露 5 日後の血液検査結果 (AST 高値) から軽度の肝機能障害が示唆された。血清中及び尿中の 1,3-ジクロロ-2-プロパノールを測定したが

検出されなかった。この患者は暴露 16 日後には回復した (Shiozaki et al., 1994)。

表 7-2　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結　　果	文献
12 人	エピクロロヒドリン合成のためのけん化塔内の清掃作業に従事。 塔内: 1,3-ジクロロ-2-プロパノール 30%と 2,3-ジクロロ-1-プロパノール 70%の混合物と、塩化カルシウムが存在 作業内容:「けん化塔壁に付着した塩化カルシウムをヘラで除去する作業を 20 分間(塔内)⇒5 分間休憩 (塔外)」この作業を繰り返し 2 日間行った。 塔内の換気はなされていた。作業環境中のエピクロロヒドリン及びジクロロプロパノール濃度、保護具の着用状況は不明。	5 人に、吐き気、嘔吐、腹痛などの自覚症状が現れた。作業中、眼やのどに刺激症状はなかった。 症例 1: 59 歳男性。死亡。下記 (岩佐ら, 1992) に詳細記述。1 日目に約 2 時間作業。 症例 2: 34 歳男性。死亡。下記 (Shiozaki et al., 1994) に詳細記述。2 日目約 1 時間作業。 症例 3: 53 歳男性。AST、ALT 及び GGT[1)]高値。腎臓機能に異常なし。1 日目は 30 分、2 日目は 30-60 分間作業。 症例 4: 48 歳男性。AST 及び ALT 高値。腎臓機能に異常なし。1 日目は 1 時間、2 日目は 90 分間作業。 症例 5: 45 歳男性。AST 及び ALT 高値。腎臓機能に異常なし。1 日目に約 1 時間作業。	岩佐ら, 1993
男性 1 人、59 歳	約 2 時間、上記作業に従事。作業はけん化塔の底部で行った。	作業中: 異常は自覚されず 作業終了直後: 全身倦怠感、吐き気、嘔吐 作業終了後: 上記の症状が持続、意識レベル低下がみられ入院。 入院後: 劇症肝炎急性型との診断 (顕著な肝腫大、血清 AST 及び ALT の異常高値、アルカリフォスファターゼ及び GGT 上昇、プロトロンビン時間の延長、血清ビリルビンの上昇、血清クレアチニン及び BUN [2)]の上昇、アンモニア血症の進行、血清コレステロール低下、プロトロンビン時間のさらなる延長、腹水貯留、意識レベルのさらなる低下) 採取した血清から 1,3-ジクロロ-2-プロパノールが 6.0 μg/mL 及び 2,3-ジクロロ-1-プロパノールが 4.9 μg/mL 検出された その後昏睡状態となり、暴露 4 日後、肝不全のため死亡。	岩佐ら, 1992
男性 1 人、34 歳	約 1 時間、上記作業に従事。作業はけん化塔の底部で行った。	作業終了直後: 全身倦怠感、吐き気、嘔吐 翌日受診: 眠気、顕著な肝腫大、黄疸以外の症状は特になし 劇症肝炎との診断 (AST、ALT、LDH[3)]の高値、プロトロンビン時間の延長等) 暴露 48 時間後: 血漿及び尿から 1,3-ジクロロ-2-プロパノールが検出された 暴露 55 時間後: 血漿のみから 1,3-ジクロロ-2-プロパノールが検出された 毎日血漿交換を行ったが、プロトロンビン時間の延長は持続、血清ビリルビンの上昇、血清クレアチニン及び BUN の上昇、アンモニア血症の進行、肝性昏睡がみられ、暴露 10 日後に死亡。	Shiozaki et al., 1994

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結　　果	文献
男性 1 人、27 歳	上記 2 例と同じ作業に従事。 作業は開口部付近で行った。	作業終了後: 軽い吐き気と倦怠感 受診→入院: 臨床症状は特になし 暴露 5 日後: 血液検査結果 (AST 高値) から軽度の肝機能障害が示唆。その後の経過は順調、暴露 16 日後には退院。 入院後毎日採血及び採尿して、血漿中及び尿中の 1,3-ジクロロ-2-プロパノールを測定したが、検出されなかった。	Shiozaki et al., 1994

1)GGT: γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、 2) BUN: 血中尿素窒素, 3) LDH: 乳酸脱水素酵素

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3に示す (Pallade et al., 1964; Smyth et al., 1962 ; 平田ら, 1993)。

経口投与の LD_{50} はラットで 110～122 mg/kg、吸入暴露の LC_{50} (24 時間) はラットで 130～595 ppm、経皮投与の LD_{50} はウサギで 800 mg/kg、腹腔内投与の LD_{50} はラットで 106 mg/kg、皮下投与の LD_{50} はマウスで 202 mg/kg であった。

この他、ラットを 1,3-ジクロロ-2-プロパノール 125 ppm に 4 時間吸入暴露した試験で、6 匹中 2 匹が死亡し、250 ppm で全匹が死亡したという報告 (Smyth et al., 1962)がある。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの皮下及び腹腔内投与による急性毒性は、肝臓障害が中心であり、嗜眠、白血球数及び血小板数減少、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ及びLDHの上昇、プロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の顕著な延長、フィブリノーゲン濃度の減少がみられ、組織学的には重度の肝細胞の空胞変性及び脂肪変性、肝小葉内類洞のうっ血、肝細胞の萎縮及び巣状壊死及び溶血が観察され、劇症肝炎の病態を示す (Fry et al., 1999; Fujishiro et al., 1994; Stott et al., 1997; 今津ら, 1992; 加藤ら, 1999; 平田ら, 1993)。また、尿細管上皮細胞の変性及び壊死、糸球体の変性や萎縮等の腎臓への影響もみられた (平田ら, 1993)。

ラットの単回腹腔内投与試験及びラット肝細胞を用いた試験で、1,3-ジクロロ-2-プロパノール暴露によるCYP2E1の誘導 (Fry et al., 1999; Hammond et al., 1996; Hammond and Fry, 1997; Stott et al., 1997) 、肝臓中のグルタチオンの減少及び脂質過酸化反応の亢進 (Katoh et al., 1998) が報告されている。これらは肝細胞壊死を起こす四塩化炭素でもみられることから、1,3-ジクロロ-2-プロパノールにおいても四塩化炭素と同様にフリーラジカルが生成することが推測され、それが毒性発現に関与するのではないかと推測されている (Katoh et al., 1998)。また、主にCYP2E1が1,3-ジクロロ-2-プロパノールの代謝に関与してグルタチオンを枯渇させるような中間体が生成され、その中間体は毒性のある1,3-ジクロロアセトンではないかと考察されている (Hammond and Fry, 1997)。

表 7-3　1,3-ジクロロ-2プロパノールの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD_{50}　(mg/kg)	ND	110 – 122	ND
吸入LC_{50}　(ppm)	ND	130 – 595 (24 hr) (1,700 – 3,200 mg/m^3)	ND
経皮LD_{50}　(mg/kg)	ND	ND	800
腹腔内LD_{50}　(mg/kg)	ND	106	ND
皮下LD_{50}　(mg/kg)	202	ND	ND

ND:データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

ウサギの皮膚に 1,3-ジクロロ-2-プロパノール原液 0.01 mL を 24 時間開放適用した試験で、刺激性を示した (Smyth et al., 1962)。

ウサギの眼に 1,3-ジクロロ-2-プロパノールを適用した試験で、重度の刺激性を示した (Smyth et al., 1962)。

7.3.3　感作性

調査した範囲内では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4　反復投与毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの反復投与毒性試験結果を表 7-4に示す。

SD ラット (雌雄、各 10 匹/群) に 1,3-ジクロロ-2-プロパノール 0、0.1、1、10、100 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 13 週間強制経口投与した試験 (U.S. EPA TSCA テストガイドライン、GLP) で、0.1 及び 1 mg/kg/日では変化はみられず、10 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓相対重量の増加、雄で胃、肝臓及び腎臓の病理組織変化 (前胃粘膜のびらん、多巣性尿細管変性等) がみられた。また、100 mg/kg/日の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値低下、血清総タンパク増加、腎臓重量増加、前胃粘膜下組織の浮腫、粘膜のびらんあるいは潰瘍、肝細胞核小体肥大、鼻の病理組織変化 (鼻甲介癒着、嗅粘膜変性、呼吸粘膜及び嗅粘膜過形成等) がみられた。100 mg/kg/日の雌では血清アルブミン、コレステロール、トリグリセリド及びカルシウムの増加、塩素濃度の低下、尿タンパク増加もみられた。これらの血液生化学的変化は、腎臓及び肝臓障害によるものと考えられた。著者らは NOAEL を 1 mg/kg/日としている (Dow Chemical, 1989)。

Wistarラット (雌雄、各80匹/群) に1,3-ジクロロ-2-プロパノール0、27、80、240 ppm (雄：0、2.1、6.3、19.3 mg/kg/日相当、雌：0、3.4、9.6、30 mg/kg/日相当) を104週間飲水投与した試験 (OECD テストガイドライン、GLP) で、27 ppm以上の雌雄で肝臓の相対重量の増加、肝ペリオーシス及び肝臓グルタチオン増加がみられ、27 ppmの雄及び80 ppm以上の雌雄で肝臓絶対重量の増加、80 ppm以上の雌雄で腎臓の絶対重量の増加、80 ppmの雄及び240 ppmの雌雄で腎臓相対重量の増加、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、80 ppm以上の雌及び240 ppmの雌雄でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、80 ppm及び240 ppmの雄で肝細胞の脂肪変性がみられた。

240 ppmの雌雄で死亡率増加及び体重減少、雌で赤血球数の減少、血清中AST、ALT、アルカリフォスファターゼ及びGGTの増加、尿タンパクの増加がみられた (Dow Chemical, 1992)。本評価書では27 ppmで雄に肝臓の相対及び絶対重量の増加が、雌に肝臓相対重量の増加及び副腎絶対重量の低下が、雌雄に肝ペリオーシスがみられることから、LOAELを27 ppm (雄：2.1 mg/kg/日、雌：3.4 mg/kg/日) と判断した。

Wistar ラット (雄、10 匹/群) に 0、5、20 mg/kg/日を 5 日/週で 14 日間経口投与し、精巣毒性を予備的に検討した試験で、一般状態、体重、精巣重量に変化はみられなかった。病理組織学検査では、20 mg/kg/日の 1 匹で精巣輸出管に精液瘤がみられたが、被験物質投与との関係は明確ではなかったと考察されている (Shell Oil, 1986)。

また、反復投与試験ではないが、Wistarラット (雄、8匹) に1,3-ジクロロ-2-プロパノール 0、43.7 mg/kgを単回皮下投与した試験で、投与6週間後に精巣及び精巣上体重量、精子形態に影響はみられなかったが、精巣上体精子数の軽微な減少がみられた。この結果から、著者らは1,3-ジクロロ-2-プロパノールは弱い精巣毒性を有すると結論している (Omura et al., 1995)。

以上から、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの反復経口投与では、主な標的臓器は肝臓、腎臓及び血液であり、肝臓及び腎臓重量増加、肝細胞肥大及び壊死、腎臓尿細管変性、赤血球数減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値低下がみられた。また、胃及び鼻への影響もみられた。経口投与によるNOAELは、ラットを用いた13週間反復投与経口試験の1 mg/kg/日である。なお、推測されるヒトでの暴露経路は吸入及び経皮暴露であるが、動物実験で反復吸入暴露及び経皮投与の報告はない。

表 7-4　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット SD 雌雄 各 10 匹/群	経口投与 (強制) U.S. EPA TSCA テストガイドライン、GLP	13 週間 5 日/週	0、0.1、1、10、100 mg/kg/日	0.1、1 mg/kg/日:　異常なし 10 mg/kg/日: (雌雄) 肝臓相対重量増加 (雄) 前胃粘膜下組織浮腫、粘膜びらん/潰瘍 病理組織学的検査 胃: 前胃粘膜の限局性びらん、角化亢進及び反応性増殖(粘膜下組織の非化膿性炎症を伴う) 腎臓: 多巣性尿細管変性 肝臓: 細胞質均質性 (hepatocellularcytoplasmic homogeneity) 増加 (雌) 血清アルブミン濃度増加 100 mg/kg/日: (雌雄) 体重減少及び体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値低下、血清総タンパク濃度増加、腎臓及び肝臓の相対及び絶対重量増加、前胃粘膜下組織浮腫、粘膜のびらん/潰瘍 病理組織学的検査 胃: 前胃粘膜の限局性びらん、角化亢進及び反応性増殖(粘膜下	Dow Chemical, 1989

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				組織の非化膿性炎症を伴う) 肝臓: 顕著な肝細胞核小体肥大 腎臓: 多巣性尿細管変性 鼻: 鼻甲介癒着、粘膜下組織萎縮及び炎症、嗅神経線維束萎縮、嗅粘膜変性、呼吸粘膜及び嗅粘膜過形成 (雄) 病理組織学的検査 肝臓: 細胞質均質性 (hepatocellularcytoplasmic homogeneity) 増加 (雌) 尿中タンパク増加、血清アルブミン、コレステロール、トリグリセリド、カルシウム増加、塩素濃度低下 病理組織学的検査 肝臓:小葉中心性肝細胞肥大、散在性肝細胞壊死 NOAEL：1 mg/kg/日	
ラット Wistar 雌雄 各 80 匹/群	経口投与 (飲水) OECD TG453、GLP	104 週間 (26、52、78 週間目に各群 10 匹を解剖)	0、27、80、240 ppm (雄： 0 、2.1、6.3、19.3 mg/kg/ 日相当、雌: 0 、3.4、9.6 、 30 mg/kg/ 日相当)	27 ppm: (雌雄) 肝臓相対重量増加(26 週)、肝臓グルタチオン増加 (104 週) 病理組織学的検査 肝臓: 肝ペリオーシス# (雄) 肝臓絶対重量増加(26 週) (雌) 副腎絶対重量低下 (104 週) 80 ppm: (雌雄)肝臓相対重量増加 (雄: 26、52、104 週; 雌: 26、52 週)、肝臓絶対重量増加 (雄: 26、52、104 週; 雌: 52 週)、腎臓絶対重量増加 (雄: 26 週; 雌: 78 週)、肝臓グルタチオン増加 (雄:104 週;雌:26、52、78、104 週) 病理組織学的検査 肝臓:肝ペリオーシス#、好酸性巣 (雄) 腎臓相対重量増加 (26 週) 病理組織学的検査 肝臓: 肝細胞脂肪変性、クッパー細胞のヘモジデリン沈着 (雌) 副腎絶対重量低下 (104 週)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH) の低下 (104 週)、肝臓シトクロム P450 の減少 (52 週) 240 ppm: (雌雄) 生存率低下、体重減少 肝臓絶対及び相対重量増加 (26、52、78、104 週)、腎臓絶対重量増加 (雄: 26、52、104 週; 雌: 26、78、104 週)、腎臓相対重量増加 (26、52、78、104 週)、脳相対重量増加 (104 週)、肝臓に結節及び斑、舌及び肺に結節、甲状腺肥大、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン (MCH) の	Dow Chemical, 1992

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				低下 (26 週)、コレステロール上昇 (雄:26、52 週; 雌: 26、52、78、104 週)、肝臓グルタチオン増加 (雄:26、52、104 週; 雌: 26、52、78、104 週) 病理組織学的検査 肝臓: 肝ペリオーシス#、好酸性巣、グリコーゲン顆粒のみられない細胞 (glycogen-free foci) の増加、クッパー細胞のヘモジデリン沈着 (雄) 副腎絶対重量増加 (52 週) 病理組織学的検査 肝臓: 肝細胞脂肪変性、甲状腺ろ胞過形成 (雌) 副腎絶対重量低下 (104 週)、赤血球数減少及び平均赤血球容積 (MCV) の低下 (104 週)、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ及び GGT の増加 (78、104 週)、肝臓シトクロム P450 の減少 (52、104 週)、尿タンパク及びアミラーゼ増加 (52、78、104 週) LOAEL：27 ppm (雄：2.1 mg/kg/日、雌：3.4 mg/kg/日) (本評価書判断) #: 紫斑病（毛細血管壁に病変を起こして点状出血、溢出血又は皮下出血を発現する出血性疾患）	
ラット Wistar 雄 10匹/群	経口投与 (強制)	14日間 5日/週	0、5、20 mg/kg/日	5 mg/kg/日: 一般状態、体重、精巣重量、病理組織学検査で異常なし 20 mg/kg/日: 一般状態、体重、精巣重量に異常なし。 精巣輸出管: 精液瘤# (1/10 例) #: 精巣上体の嚢腫	Shell Oil, 1986
ラット Wistar 雄 8匹	皮下投与	単回投与 投与6週間後に解剖	0、43.7 mg/kg	精巣及び精巣上体重量、精子形態に影響なし。精巣上体精子数の軽微な減少。	Omura et al., 1995

7.3.5　生殖・発生毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生殖・発生毒性に関連する試験結果を表 7-5に示す。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生殖・発生毒性試験の報告はなく、雄ラットの授精能力を調べた報告がある。

SD ラット (雄、3 匹) に 1,3-ジクロロ-2-プロパノール 100 mg/kg/日を 8 日間強制経口投与した後、雌と 1:1 交配し、妊娠 9 または 10 日に着床胚を観察した試験で、1 組は交尾不成立、別の 1 組の雌では胚形成がみられず、もう 1 組では正常な数の着床胚がみられた。著者らは雄の授精能力への影響はみられないと結論した (Ericsson and Youngdale, 1970)。しかし、この試験は供試動物数が少なく、検査項目も限られていることから、雄の授精能力に対する影響について

は判断できない。

表 7-5　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの生殖・発生毒性に関連する試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット SD (Spartanまたは Upjohn) 雄 3匹	経口投与 (強制)	8日間 投与終了後、雌と1:1交配、妊娠9または10日に解剖	100 mg/kg/日	交尾不成立 (1 組)、胚形成なし (1 組)、正常着床胚数 (1 組)	Ericsson & Youngdale, 1970

7.3.6　遺伝毒性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの遺伝毒性試験結果を表 7-6に、そのまとめを表 7-7に示す。

a.　DNA損傷性

大腸菌WP2、TM930及びTM1080を用いたDNA修復試験で、S9添加した場合、20～200 μmol/plateの濃度で陽性を示した (Silhankova et al., 1982)。

大腸菌PQ37及びPQ243を用いたSOS修復試験で、S9添加の有無に関わらず陰性であった (Hahn et al., 1991; von der Hude et al., 1988)。S9無添加で行われた大腸菌PM21及びGC4798を用いた常法によるSOS修復試験では陰性であったが、培地中 (pH7) で2時間37～80℃処理した1,3-ジクロロ-2-プロパノールを用いた場合は陽性となった (Hahn et al., 1991)。この結果について、前処理後の培地中にエピクロロヒドリン (SOS修復試験陽性物質) が検出されたことから、著者らは1,3-ジクロロ-2-プロパノールからエピクロロヒドリンが生成したと考察している。

チャイニーズハムスター肺由来V79細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、S9無添加では最高1.0 μL/mL、S9添加では最高3.3 μL/mLの濃度で陽性であった (Von der Hude et al., 1987)。また、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、S9無添加では最高0.15 μL/mL、S9添加では最高0.5 μL/mLの濃度で陽性であった (Hercules, 1990b)。

b.　突然変異性

ネズミチフス菌の塩基対置換型変異株TA100及びTA1535を用いた復帰突然変異試験で、S9添加 (ラット、マウス、ハムスター) の有無に関わらず陽性を示した (Gold et al., 1978; Hahn et al., 1991; Lynn et al., 1981; Nakamura et al., 1979; Silhankova et al, 1982; Stolzenberg and Hine, 1980; Zeiger et al., 1988; 大久保ら, 1995)。フレームシフト型変異株 TA98、TA97、TA1537及びTA1538では、S9無添加で陰性 (Silhankova et al, 1982; 大久保ら, 1995)、マウスS9及びラットS9添加では陰性 (Silhankova et al, 1982; 大久保ら, 1995)、ハムスターS9添加では陽性であった (Zeiger et al., 1988)。このS9の由来による復帰突然変異性の違いは、動物種により誘導されるシトクロムP450が異なるためと考えられる。

ネズミチフス菌TM677を用いた前進突然変異試験で、S9添加で陽性であった (大久保ら, 1995)。

マウスリンフォーマL5178Y TK+/-を用いた遺伝子突然変異試験で、S9無添加では最高1.9μL/mL、S9添加では最高0.6μL/mLの濃度で陽性であった (Hercules, 1990a)。

ショウジョウバエの幼虫を1,3-ジクロロ-2-プロパノール 5、10 mMで48時間処理した翅毛スポットテストで、陰性であった (Frei and Wurlger, 1997)。

c. 染色体異常

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、S9無添加では 最高0.5μL/mL、S9添加では最高1μL/mLの濃度で陽性であった (Hercules, 1990b)。*in vivo*での染色体異常試験の報告はない。

d. その他

HeLa細胞を用いたDNA合成阻害試験で、S9添加した場合、2.5×10^{-3}Mの濃度で陽性であった (Painter and Howard, 1982)。

マウス線維芽細胞M2クローンを用いた形質転換試験で、最高500μg/mLの濃度で陽性であった (Piasecki et al., 1990)。

以上のデータから、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの遺伝毒性については、SOS修復試験及びショウジョウバエ翅毛スポットテストで陰性と報告されているが、大腸菌を用いたDNA修復試験、姉妹染色体分体交換試験、復帰突然変異試験、前進突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、染色体異常試験及び形質転換試験のいずれの試験でも陽性と報告されており、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-6 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 －S9 +S9	文献
in vitro	DNA 修復試験	大腸菌 WP2、TM930、TM1080	ND マウス S9	20-200 μmol/plate	ND ＋	Silhankova et al, 1982
	SOS 修復試験	大腸菌 PQ37	ND	ND	－ －	Von der Hude et al., 1988
		大腸菌 PQ37、PQ243、PM21、GC4798	ND	ND	－ －	Hahn et al., 1991
		大腸菌 PM21、GC4798	培地中(pH7)で2時間37～80℃処理	ND	＋ ND	Hahn et al., 1991
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	ND	－S9: 0.25-1.0 μL/mL ＋S9: 1.0-3.3 μL/mL	＋ ＋	Von der Hude et al., 1987
		チャイニーズハムスターCHO 細胞	ND	－S9:0.015-0.15 μL/mL ＋S9: 0.15-0.5 μL/mL	＋ ＋	Hercules, 1990b

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 －S9　+S9	文献
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535	ND マウス S9	2-200 μmol/plate	＋　＋	Silhankova et al, 1982
		ネズミチフス菌 TA100	ND	－S9: 1-10 μmol/plate ＋S9: 0.1-10 μmol/plate	＋　＋	Stolzenberg & Hine, 1980
		ネズミチフス菌 TA100	ND	－S9: 250-1000 μg/plate ＋S9: 10–100 μg/plate	＋　＋	Gold et al., 1978
		ネズミチフス菌 TA100	ND	ND	＋　＋	大久保ら, 1995
		ネズミチフス菌 TA100	ND マウス S9	100-1,000 μg/plate	ND　＋	Lynn et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	ND	－S9: 3-30 μmol/plate, ＋S9: 3–100 μmol/plate	＋　＋	Nakamura et al., 1979
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	ND	1.0–62.8 μmol/plate	＋　＋	Hahn et al., 1991
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	ND ハムスター S9	100–6,666 μg/plate	＋　＋	Zeiger et al., 1988
		ネズミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538	ND マウス S9	2-200 μmol/plate	－　－	Silhankova et al, 1982
		ネズミチフス菌 TA98	ND	ND	－　－	大久保ら, 1995
		ネズミチフス菌 TA97、TA98	ND	100-6,666 μg/plate	－　ND	Zeiger et al., 1988
		ネズミチフス菌 TA97、TA98	ND ハムスター S9	100-6,666 μg/plate	ND　＋	Zeiger et al., 1988
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TM677	ND	ND	－　＋	大久保ら, 1995
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK+/-	ND	－S9: 0.9-1.9 μL/mL ＋S9: 0.36-0.6 μL/mL	＋　＋	Hercules, 1990a
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	ND	－S9: 0.25-0.5 μL/mL ＋S9: 0.5-1 μL/mL	＋　＋	Hercules, 1990b
	DNA 合成阻害試験	HeLa 細胞	ND	2.5×10^{-3}M	－　＋	Painter & Howard, 1982
	形質転換試験	マウス線維芽細胞 M2 クローン	ND	100-500 μg/mL	＋　ND	Piasecki et al., 1990
in vivo	翅毛スポットテスト	ショウジョウバエ	ND	5、10 mM	－	Frei & Wurlger, 1997

＋: 陽性、－: 陰性、ND: データなし

表 7-7　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	＋、－	＋、－	ND	ND
カビ／酵母／植物	ND	ND	ND	ND
昆虫	ND	－	ND	ND
培養細胞	＋、－	＋	＋	DNA 合成阻害試験: ＋ 形質転換試験: ＋
哺乳動物 (*in vivo*)	ND	ND	ND	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

ND: データなし

7.3.7　発がん性

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの発がん性試験結果を表 7-8に示す。

Wistar ラット (雌雄、80 匹/群) に 1,3-ジクロロ-2-プロパノール 0、27、80、240 ppm (雄: 0、2.1、6.3、19.3 mg/kg/日相当、雌: 0、3.4、9.6、30 mg/kg/日相当) を 104 週間飲水投与した試験 (OECD テストガイドライン、GLP) で、80 ppm 以上の雌雄で肝細胞がん及び腎尿細管腺腫発生率の増加と甲状腺の良性及び悪性腫瘍発生率のわずかな増加がみられ、雌で舌乳頭状がんの増加がみられた。240 ppm では、雌雄で肝血管肉腫及び舌乳頭腫の増加、雄で腎尿細管がん、舌乳頭状がん及び口腔乳頭状がんの増加がみられた。本試験報告については、入手できたのは一部であり、その範囲内では腫瘍発生頻度についての統計学的解析方法及び結果の統計学的有意性についての明確な記述はないが、この報告では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの肝臓、腎臓、舌及び口腔、甲状腺における発がん性が強く示唆されている。この他、舌の乳頭腫が 27ppm の雄 1 例でみられた。しかし、著者はこのような舌の良性腫瘍は使用した系統のラットではまれにしか発生しないが、この実験データだけからは 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの発がん性によるものかどうかは判断できないとしている。また、240 ppm の雌 1 例でみられた前胃の乳頭腫についても同様に、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの発がん性によるものかどうかは判断できないとしている (Dow Chemical, 1992)。

なお、国際機関等での発がん性評価は実施されていない (ACGIH, 2002; IARC, 2002; U.S. NTP, 2001; U.S. EPA, 2002; 日本産業衛生学会, 2002)。

表 7-8　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果					文献
ラット Wistar 雌雄 各 80 匹/群	経口投与 (飲水)	104 週間 (26、52、78 週間目に各群 10 匹を解剖)	0、27、80、240 ppm (雄: 0、2.1、6.3、19.3 mg/kg/日相当; 雌: 0、3.4、9.6、30 mg/kg/日相当)		用量 (ppm)				Dow Chemical, 1992
					0	27	80	240	
				がんによる死亡率 (%)					
				雄	36	22	32	64	
				雌	26	18	28	54	
				腫瘍発生率 (%)					
				肝細胞腺腫					
				雄	0	0	0	0	
				雌	2	2	2	10	
				肝細胞がん					
				雄	0	0	4	16	
				雌	0	0	2	72	
				肝血管肉腫					
				雄	0	0	0	2	
				雌	0	0	0	2	
				腎尿細管腺腫					
				雄	0	0	6[1]	18	
				雌	0	0		2	
				腎尿細管がん					
				雄	0	0	0	2	
				雌	0	0	0	0	
				舌乳頭腫					
				雄	0	1[2]	0	12	
				雌	0	0	0	14	
				舌乳頭状がん					
				雄	0	0	0	12	
				雌	0	0	2	8	
				口腔乳頭状がん					
				雄	0	0	0	4	
				雌	0	0	2	0	
				甲状腺小胞状腺腫					
				雄	0	0	4	6	
				雌	2	0	6	6	
				甲状腺濾胞状がん					
				雄	0	0	4	2	
				雌	0	0	0	4	
				前胃乳頭腫					
				雄	0	0	0	0	
				雌	0	0	0	1[2]	
				その他の所見 [2] 240 ppm: (雌雄) ヘモジデリン貪食したクッパー細胞の増加 (雄) 甲状腺濾胞細胞の過形成 80 ppm (雌) ヘモジデリン貪食したクッパー細胞の増加					

1) 雌雄いずれかのがん発生率であるか不明。
2) 投与との関連は明確ではない。

7.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの主な代謝経路として、シトクロム P450 が関与する反応と、グルタチオン抱合があると考えられる。3-クロロ-1,2-プロパンジオールを経て 1,2-プロパンジオールへ代謝されて尿中に排泄される。あるいは、グルタチオン抱合を受けて *N,N'*-ビス-アセチル-*S,S'*-(1,3-ビスシステイニル)プロパン-2-オール及び *N*-アセチル-*S*-(2,3-ジヒドロキシプロピル)システインとして尿中に排泄される。また、1,3-ジクロロ-2-プロパノール代謝にはシトクロム P4502E1 が関与し、代謝中間体が 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの肝毒性の原因物質であると考えられる。この代謝中間体は 1,3-ジクロロアセトンであると推測されているが、代謝試験では検出されていない。

エピクロロヒドリン合成用けん化塔の清掃作業で、1,3-ジクロロ-2-プロパノール 30%と 2,3-ジクロロ-1-プロパノール 70%との混合物に暴露された作業員 12 人中 6 人で急性肝障害がみられた。このうち 2 人は、作業終了直後に全身倦怠感、吐き気、嘔吐を訴え、肝腫大、AST 及び ALT の著しい高値、プロトロンビン時間の延長、昏睡が認められて劇症肝炎と診断され、事故後 4～10 日で死亡した。

実験動物に対する 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの急性毒性試験の LD_{50} は、ラットの経口投与で 110～122 mg/kg、ウサギの経皮適用で 800 mg/kg である。実験動物においても急性肝障害がみられ、腎臓障害もみられている。

反復経口投与では、主な標的器官は肝臓、腎臓及び血液であり、肝臓及び腎臓重量増加、肝細胞肥大及び壊死、腎臓尿細管変性、赤血球数減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値低下がみられた。また、胃及び鼻への影響もみられた。経口投与による NOAEL はラットを用いた 13 週間反復経口投与試験の１mg/kg/日である。なお、推測されるヒトでの暴露経路は吸入及び経皮暴露であるが、動物実験で反復吸入暴露及び経皮投与の報告はない。

生殖・発生毒性についての報告は得られていないが、ラットに 1,3-ジクロロ-2-プロパノールを単回皮下投与した試験では、精子数の軽微な減少がみられたと報告されている。

遺伝毒性は、大腸菌を用いた DNA 修復試験、姉妹染色分体交換試験、復帰突然変異試験、前進突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、染色体異常試験、及び形質転換試験のいずれも陽性、SOS 修復試験及びショウジョウバエ翅毛スポットテストでは陰性と報告されている。これらの結果から、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、ラットで肝臓、腎臓、舌及び口腔、甲状腺の良性及び悪性腫瘍発生率の増加が報告されており、ラットにおいては発がん性が示唆された。しかし、ヒトに対する発がん性について、国際機関による評価は実施されていない。

文　　献　(文献検索時期：2002 年 4 月[1])

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (2002) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. Water Res., **13**, 623-626.

De Zwart, D. and Sloff, W. (1987) Toxicity of mixtures of heavy metals and petrochemicals to *Xenopus laevis*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **38**, 345-351.

Dow Chemical (1989) 1,3-Dichloro-2-propanol: 13-week gavage toxicity study in Sprague-Dawley rats. Dow chemical Co., NTIS/OTS0526377, EPA Doc. No. 40-0915319.

Dow Chemical (1992) 104-week chronic toxicity and oncogenicity study with 1,3-dichloro-propan-2-ol in the rat. Research and Consulting Company AG, Study No. 017820, NTIS/OTS0539378, EPA Doc. No. 88-920001924.

Ericsson, R.J. and Youngdale, G.A. (1970) Male antifertility compounds: structure and activity relationships of U-5897, U15,646 and related substances. J. Reprod. Fert., **21**, 263-266.

Ellington, J.J. (1989) Hydrolysis rate constants for enhancing property-reactivity relationships, U.S. EPA/600/3-89/063, NTIS PB89-220479. (U.S. NLM : HSDB, 2002から引用)

Frei, H. and Wurgler, F.E. (1997) The vicinal chloroalcohols 1,3-dichloro-2-propanol (DC2P), 3-chloro, 1,2-propanediol (3CPD) and 2-chloro-1,3-propanediol (2CPD) are not genotoxic in vivo in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res., **394**, 59-68.

Fry, J.R., Sinclair, D., Piper, C.H., Townsend, S.L. and Thomas, N.W. (1999) Depression of glutathione content, elevation of CYP2E1-dependent activation, and the principal determinant of the fasting-mediated enhancement of 1,3-dichloro-2-propanol hepatotoxicity in the rat. Food Chemi. Toxicol., **37**, 351-355.

Fujishiro, K., Imazu, K., Makita, Y. and Inoue, N. (1994) Liver injury induced by dichloropropanols－changes in the time course on hematological and blood chemical examinations－. Fukuoka Acta Med., **85**, 247-250.

Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Edition, The Royal Society of Chemistry

Gold, M.D., Blum, A. and Ames, B.N. (1978) Another flame retardant, tris-(1,3-dichloro-2-propyl)-phosphate, and its expected metabolites are mutagens. Science, **200**, 785-787.

Hahn, H., Eder, E. and Deininger, C. (1991) Genotoxicity of 1,3-dichloro-2-propanol in the SOS chromotest and in the Ames test. Elucidation of the genotoxic mechanism. Chem.・Biol. Interact., **80**, 73-88.

Hammond, A.H. and Fry, J.R. (1997) Involvement of cytochrome P4502E1 in the toxicity of

[1] データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

dichloropropanol to rat hepatocyte cultures. Toxicology, **118**, 171-179.

Hammond, A.H., Garle, M.J. and Fry, J.R. (1996) Toxicity of dichloropropanols in rat hepatocyte cultures. Environ. Toxicol. Pharmacol., **1**, 39-43.

Hercules (1990a) Letter from Hercules Inc. to US EPA regarding submission of final reports on 3 mutagenicity studies with attachments. L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay. Microbiological Associates, Inc., T9250.702, NTIS/OTS0518517-2, EPA Doc. No. 89-900000397.

Hercules (1990b) Letter from Hercules Inc. to US EPA regarding submission of final reports on 3 mutagenicity studies with attachments. Sister chromatid exchange and chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary cells. Microbiological Associates, Inc., T9250.337, NTIS/OTS0518517-2, EPA Doc. No. 89-900000397.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

Jones, A.R. and Fakhouri, G. (1979) Epoxides as obligatory intermediates in the metabolism of alpha-halohydrins. Xenobiotica, **9**, 595-599.

Katoh, T., Haratake, J., Nakano, S., Kikuchi, M., Yoshikawa, M. and Arashidani, K. (1998) Dose-dependent effects of dichloropropanol on liver histology and lipid peroxidation in rats. Industrial Health, **36**, 318-323.

Koga, M., Inoue, N., Imazu, K., Yamada, N. and Shinoki, Y. (1992) Identification and quantitative analysis of urinary metabolites of dichloropropanols in rats. Journal of UOEH (Univ. Occup. Environ. Health). **14**, 13-22.

Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.D. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. Water Research, **23**, 501-510.

Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)

Lynn, R.K., Wong, K., Gravie-Gould, C. and Kennish, J.M. (1981) Disposition of the flame retardant, tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate in the rat. Drug Metabolism and Disposition, **9**, 434-441.

Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.

Merck (2001) The Merck Index, 13th. Edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Nakamura, A., Tateno, N., Kojima, S., Kaniwa, M.-A. and Kawamura, T. (1979) The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. Mutat. Res., **66**, 373-380.

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Omura, M., Hirata, M., Zhao, M., Tanaka, A. and Inoue, N. (1995) Comparative testicular toxicities of two isomers of dichloropropanol, 2,3-dichloro-2-propanol, and 1,3-dichloro-2-propanol, and their metabolites alpha-chlorohydrin and epichlorohydrin, and the potent testicular toxicant

1,2-dibromo-3-chloropropane. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **55**, 1-7.

Painter, R.B. and Howard, R. (1982) The HeLa DNA synthesis inhibition test as rapid screen for mutagenic carcinogens., Mutat. Res., **92**, 427-437.

Pallade, S., Goldstein, I., Serban, P., Anitesu, C. and Gabrielescu, E. (1964) Recherches sur la toxicite du 1-3 dichloripropanol. Int. Congr. Occupa. Health, 14th, Madrid, 1963.

Piasecki, A., Ruge, A. and Marquardt, H. (1990) Malignant transformation of mouse M2-fibroblasts by glycerol chlorohydrins contained in protein hydrolysates and commercial food. Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**, 1054-1055.

Shell Oil (1986) Toxicity of fine chemicals: preliminary studies for the detection of testicular change in rats. Shell Toxicology Laboratory (Tunstall), TLGR.80.094, NTIS/OTS0510352, EPA Doc. No. 878216424.

Shiozaki, T., Mizobata, Y., Sugimoto, H., Yoshika, T. and Sugimoto, T. (1994) Fulminant hepatitis following exposure of dichlorohydrin – report of two cases. Hum. Exp. Toxicol., **13**, 267-270.

Silhankova, L., Smid, F., Cernoe, M., Davidek, J. and Velisek, J. (1982) Mutagenicity of glycerol chlorohydrines and of their esters with higher fatty acids present in protein hydrolysate. Mutat. Res., **103**, 77-81.

Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. Amer. Ind. Hyg. Ass. J., **23**, 95-107.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm から引用)

Stolzenberg, S.J. and Hine, C.H. (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. Environ. Mutagen., **2**, 59-66.

Stott, I., Murthy, A., Robinson, A., Thomas, N.W. and Fry, J.R. (1997) Low-dose diethyldithiocarbamate attenuates the hepatotoxicity of 1,3-dichloro-2-propanol and selectively inhibits CYP2E1 activity in the rat. Human & Environmental Toxicology, **16**, 262-266.

U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public

Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.

van den Wijngaard, A.J., Wind, T.D. and Janssen, D.B. (1993) Kinetics of bacterial growth on chlorinated aliphatic compounds. Appl. Environ. Microbiol., **59**, 2041-2048.

Von der Hude, W., Behm, C., Gurtler, R. and Basler, A. (1988) Evaluation of the SOS chromotest. Mutat. Res., **203**, 81-94.

Von der Hude, W., Scheutwinkel, M., Gramlich, U., Fissler, B. and Basler, A. (1987) Genotoxicity of three-carbon compounds evaluation in the SCE test *in vitro*. Environ. Mutagen., **9**, 401-410.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) *Salmonella* mutagenicity test: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. **11**, Suppl.12, 1-158.

今津和彦, 藤代一也, 井上尚英, 古賀実, 岩佐敏生 (1992) ジクロロプロパノールの毒性－末梢血検査および血液生化学検査について－. 産業医科大学雑誌, **14**, 73-76

岩佐敏生, 阿部亨, 平松紘一, 久堀周治郎, 井上尚英, 藤代一也, 古賀実 (1992) ジクロロプロパノール暴露後に起こった劇症肝炎の 1 例. 産業医科大学雑誌, **14**, 67-71.

岩佐敏生, 阿部亨, 平松紘一, 久堀周治郎, 古賀実, 井上尚英, 大村実 (1993) ジクロロプロパノール暴露作業者にみられた急性肝障害の多発例. 日本災害医学会会誌, **41**, 439-445.

大久保忠利, 林哲仁, 渡辺悦生, 遠藤英明, 後藤純雄, 遠藤治, 溝口次夫, 森康明 (1995) クロロヒドリン化合物の変異原性. 日本水産学会誌, **61**, 596-601.

加藤貴彦, 笛田由紀子, 菊地亮, 合志清隆, 撫中正博, 山村香織, 吉川正博, 嵐谷奎一 (1999) 1,3-ジクロロ-2-プロパノール誘発急性肝障害ラットにおける播種性血管内凝固症候群. 産衛誌, **41**, 202-203.

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

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).

環境庁 (1997a) 平成 8 年度環境庁化学物質の生体影響試験事業, 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91756, 1997 年 3 月 28 日).

環境庁 (1997b) 平成 8 年度環境庁化学物質の生体影響試験事業, 1,3-ジクロロ-2-プロパノールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91757, 1997 年 3 月 28 日).

環境庁 (1997c) 平成 8 年度環境庁化学物質の生体影響試験事業, 1,3-ジクロロ-2-プロパノールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91758, 1997 年 3 月 28 日).

環境庁 (1997d) 平成 8 年度環境庁化学物質の生体影響試験事業, 1,3-ジクロロ-2-プロパノール

のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91759, 1997 年 3 月 28 日).

環境庁 (1997e) 平成 8 年度環境庁化学物質の生体影響試験事業, 1,3-ジクロロ-2-プロパノールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験－14 日間 (化学品検査協会, 試験番号: 91760, 1997 年 3 月 28 日).

経済産業省, 環境省 (2002) 平成 12 年度・平成 13 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/toriatsukai-chosa/ に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2004) 平成 14 年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果.

通商産業省 (1986) 通商産業省公報 (1986 年 12 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.nite.go.jp から引用)

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-146.

平田美由紀, 田中昭代, 大村実, 井上尚英 (1993) マウスにおけるジクロロプロパノールの急性毒性: 異性体の毒性比較, 産業医学, **35**, S400.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	林　浩次
5.　環境中運命	林　浩次
6.　生態影響評価	池田　和子 蛭川　舞
7.　ヒト健康影響評価	池田　和子 蛭川　舞

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響 (6 章)

小林　邦男　九州大学　名誉教授

ヒト健康への影響 (7 章)

中江　大　財団法人　佐々木研究所　病理部

改訂記録

2003 年 3 月　原案作成

2004 年 7 月　4 章　発生源情報改訂 (データの更新)

2004 年 10 月　Ver.1.0　経済産業省　化学物質審議会管理部・審査部会
第 20 回安全評価管理小委員会審議了承