化学物質の初期リスク評価書

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**

2008 年 **3** 月

独立行政法人　製品評価技術基盤機構

財団法人　化学物質評価研究機構

委託元　独立行政法人　新エネルギー・産業技術総合開発機構

序　文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」 (化学物質排出把握管理促進法) の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

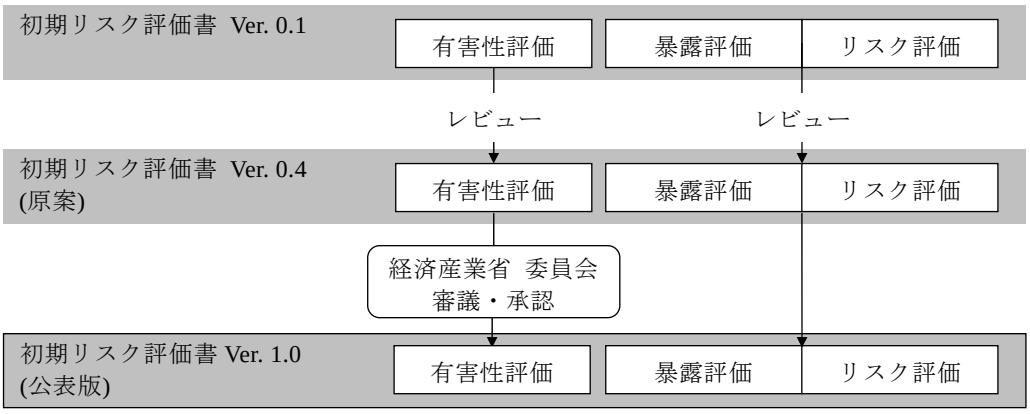
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価 (環境中の生物への影響及びヒト健康への影響) については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (http://www.nite.go.jp/) にて公開されている。

要　　約

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは無色の液体であり、水溶解度は 99 g/L (25℃) と水に溶けやすい性質を有する物質である。また、ヘンリー定数が 0.131 Pa・m^3/mol であり、水中からは揮発しにくい物質である。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの主な用途としては、エピクロロヒドリンの合成原料、繊維製品の染色助剤及び紙製品の湿潤紙力増強剤等があり、2000 年度及び 2001 年度に行った調査によると、年間製造量は約 59,000 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは 1 年間に全国合計で、大気へ 16 トン、公共用水域へ 179 トン、土壌へ 38 kg 排出されると推定され、主たる排出経路は、紙製造や繊維染色時の水洗工程による公共用水域への排出であると考えられる。

なお、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは好気的条件では良分解性であり、河川水等の環境水中に排出された場合、生分解により消失されると推定される。また、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。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの濃度として、大気及び公共用水域中で測定されている。飲料水及び食物中の濃度は調査した範囲では得られなかった。1995 年度の大気中濃度の調査では、全国 6 地点測定し、そのうち 1 地点で検出されており、濃度は 0.005 μg/m^3、95 パーセンタイルは 0.0042 μg/m^3 であった。一方、1995 年度の公共用水域中濃度の調査では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは不検出であった。また、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて大気及び河川水中濃度の推定を行った結果、大気の全国年平均の最大値は 0.044 μg/m^3、河川水中濃度の最大値は 2.3 μg/L であった。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの河川水中濃度は調査地点数が少なく不検出であったための推定環境濃度 (EEC) として、推定値の 2.3 μg/L を採用した。

また、ヒトが 1,3-ジクロロ-2-プロパノールに暴露する経路としては、主として飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露と、わずかであるが呼吸による大気からの吸入暴露が考えられる。1,3-ジクロロ-2-プロパノールの大気中濃度 (0.0042 μg/m^3: 実測値の 95 パーセンタイル)、飲料水中濃度の代用として河川水中濃度 (2.3 μg/L: 推定値) 及び魚体内濃度 (0.80 μg/kg: 推定値) から、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量はそれぞれ 0.0017 μg/kg/日 (吸入経路)、0.094 μg/kg/日 (経口経路)、0.096 μg/kg/日 (全経路) と推定した。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境中の水生生物への有害性に関して、藻類、甲殻類及び魚類のうち、藻類及び甲殻類の 2 つの栄養段階について急性及び長期毒性試験結果が得られており、魚類については急性毒性試験のみ得られた。急性毒性試験についてはいずれの生物種も 100 mg/L 以上を示した。また、長期毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC 6.25 mg/L であった。この値と EEC 2.3 μg/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE は 2,700 で、この値は毒性試験データに関する不確実係数積 50 より大きく、現時点では 1,3-ジクロロ-2-プロパノールが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールのヒト健康影響については、調査した範囲では疫学調査の報告は得られていないが、急性の吸入暴露の事故報告では急性肝障害がみられている。

実験動物に対する反復投与毒性試験の吸入経路における毒性試験報告は得られていない。経口経路では主に肝臓、腎臓及び血液に影響がみられている。リスク評価に用いる無毒性量は、ラットの 13 週間経口投与試験における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、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値低下を指標とする NOAEL 1 mg/kg/日 (換算値: 0.71 mg/kg/日) を用いた。

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調査した範囲では得られていない。

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、姉妹染色分体交換試験、復帰突然変異試験など多くの試験で陽性を示していることから、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、ラットにおける発がん性が示唆されるが、ヒトに対する発がん性については判断できない。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験により得られた無毒性量を用いて MOE を算出した結果、MOE は 7,600 (経口経路)、7,400 (全経路) であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 500 より大きく、現時点では 1,3-ジクロロ-2-プロパノールはヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、現時点の環境中濃度において 1,3-ジクロロ-2-プロパノールは環境中の水生生物及びヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。なお、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは遺伝毒性を有し、ラットにおいて発がん性が示唆されていることから、発がん性について引き続き情報収集する必要がある。

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・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
4.3 排出源情報 2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 2
4.3.2 その他の排出源 3
4.4 環境媒体別排出量の推定 3
4.5 排出シナリオ 4

5.　環境中運命 4
5.1 大気中での安定性 4
5.2 水中での安定性 5
5.2.1 非生物的分解性 5
5.2.2 生分解性 5
5.2.3 下水処理による除去 5
5.3 環境中分布推定 5
5.4 環境水中での動態 6
5.5 生物濃縮性 6

6. 暴露評価 6
6.1 環境中濃度 7
6.1.1 環境中濃度の測定結果 7
6.1.2 環境中濃度の推定 8
6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度 11
6.3 ヒトへの暴露シナリオ 11
6.3.1 環境経由の暴露 11
6.3.2 消費者製品経由の暴露 11
6.4 ヒトの推定摂取量 12

7. 環境中の生物への影響 12
7.1 水生生物に対する影響 12
7.1.1 微生物に対する毒性 12
7.1.2 藻類に対する毒性 12
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 13
7.1.4 魚類に対する毒性 14
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 14
7.2 陸生生物に対する影響 14
7.2.1 微生物に対する毒性 14
7.2.2 植物に対する毒性 15
7.2.3 動物に対する毒性 15
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 15

8. ヒト健康への影響 15
8.1 生体内運命 15
8.2 疫学調査及び事例 18
8.3 実験動物に対する毒性 20
8.3.1 急性毒性 20
8.3.2 刺激性及び腐食性 21
8.3.3 感作性 21
8.3.4 反復投与毒性 21
8.3.5 生殖・発生毒性 24
8.3.6 遺伝毒性 25
8.3.7 発がん性 28
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 29

9. リスク評価 30
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 30
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 30

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 31
9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出 31
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 31
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 32
9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量 32
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 32
9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出 33
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 33
9.3 まとめ 34

文　献 35

1. 化学物質の同定情報

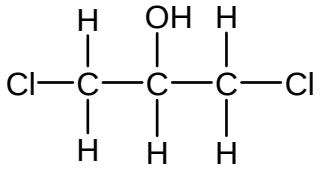
1.1　物質名　：1,3-ジクロロ-2-プロパノール

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＝5.37 mg/m^3、1 mg/m^3＝0.186 ppm

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの製造量は、経済産業省及び環境省が 2000 年度及び 2001 年度の 2 か年にわけて行った「PRTR対象物質の取扱い等に関する調査」の中で製造量が 58,945 トン [1)]と報告されている (経済産業省, 環境省, 2002)。輸入量については調査した範囲では得られていない。

4.2 用途情報

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは、エピクロロヒドリン等の合成原料、繊維製品の染色助剤、紙製品の湿潤紙力増強剤、プラスチック・樹脂の溶剤として使用されている (製品評価技術基盤機構, 2005)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

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」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、「2002 年度 PRTR データ」という。) 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へ 3 トン、公共用水域へ 30 トン、土壌へ 38 kg 排出され、廃棄物として 14 トン、下水道に 17 トン移動している。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 163 トン排出され、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

---

1) この値は、2 か年にわけて行った 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの製造量実績の合計である。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度PRTRデータに基づき、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの届出対象業種別の排出量と移動量を 表 4-1 に示す (経済産業省, 環境省, 2004a)。

届出対象業種からの 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの排出・移動量のうち、繊維工業からの下水道への移動量が最も多く、次いでパルプ・紙・紙加工品製造業からの公共用水域への排出量が多かった。

表4-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの届出対象業種別の排出量及び移動量
(2002年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排 出 量(推計)	排出計 1)	割合(%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
パルプ・紙・紙加工品製造業	3	16	0	7	0	89	108	55
衣服・その他の繊維製品製造業	0	3	0	2	0	64	67	34
繊維工業	0	11	0	1	17	9	20	10
化学工業	0	0	＜0.5	3	0	0	＜0.5	＜0.5
木材・木製品製造業	0	0	0	1	0	0	0	0
合計 1)	3	30	＜0.5	14	17	163	195	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)
1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

2002 年度 PRTR データにおける対象業種の届出外事業者からの排出量は 163 トンと推計されている (経済産業省, 環境省, 2004a)。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2002 年度 PRTR データでは、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2004b)。

4.3.2　その他の排出源

2002 年度 PRTR データで推計対象としている以外の 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの排出源については、調査した範囲では得られなかった。

4.4　環境媒体別排出量の推定

各排出源における 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境媒体別排出量を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。

その際､2002 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

以上のことから、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは、1 年間に全国で、大気へ 16 トン、公共用水域へ 179 トン、土壌へは 38 kg と推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-2　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	3	30	＜0.5
対象業種届出外 1)	13	149	＜0.5
合計	16	179	＜0.5

(製品評価技術基盤機構, 2005)
1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

また、公共用水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とし、届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 176 トンとなる。

4.5　排出シナリオ

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは国内で約 59,000 トン製造されるが、その製造段階での排出については 0 と報告されている (日本化学工業協会, 2003) ため、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの製造段階での排出はないものと推定できる (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの使用段階での排出については、繊維製品の染色助剤や紙の湿潤紙力増強剤として使用されている用途情報から、繊維製品製造業や紙製品製造業における水洗工程から公共用水域へ排出されると考えられる。

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　環境中分布推定

1,3-ジクロロ-2-プロパノールが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによ

る減少が釣り合った後に残存している 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールが大気に排出された場合は水域に 3 割強、土壌に 3 割強、大気に約 3 割分布し、水域に排出された場合は主として水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に約 7 割、水域に 2 割強分布するものと推定される。

表5-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%排出)	27.5	36.8	35.6	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100%排出)	0.1	99.3	0.1	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100%排出)	0.4	27.2	72.2	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4　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。

5.5　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. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定す

る。

6.1　環境中濃度

6.1.1　環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a.　大気中の濃度

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの大気中濃度として、環境庁による 1987 年度及び 1995 年度の化学物質環境調査結果を 表 6-1 に示す (環境庁, 1988,1996)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行われた。

表 6-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの大気中の濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/m^3)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
1987	0/15	0/73	nd		0.0005-0.01
1995	1/6	2/18	nd-0.005	0.0042	0.001-0.005

(環境庁, 1988,1996)
nd: 不検出
不検出地点は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

以上の報告より、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境庁の 1995 年度の測定結果より算出した 0.0042μg/m^3 を暴露評価に用いる大気中濃度の採用候補とした。

b.　公共用水域中の濃度

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの公共用水域中濃度として、環境庁による 1987 年度及び 1995 年度の化学物質環境調査結果を表 6-2 に示す (環境庁, 1988,1996)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行われた。

表 6-2　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの公共用水域中の濃度

調査年度	公共用水域		検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/L)
1987	河川	AA-C	1/5	3/15	nd-4	0.05-1	3.6
		D, E, 無指定	1/3	3/9	nd-0.04	0.01-0.9	
	湖沼		0/4	0/12	nd	0.9	
	海域		1/17	3/51	nd-0.1	0.05-1	0.5
1995	河川	AA-C	0/2	0/6	nd	0.02-0.1	
		D, E, 無指定	0/2	0/6	nd	0.006-2	
	湖沼		0/1	0/3	nd	0.006	
	海域		0/6	0/18	nd	0.006-0.5	

(環境庁, 1988,1996)
nd : 不検出
不検出地点は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出
公共用水域については、2001 年度の調査地点 (国立環境研究所, 2002) を参考に類型分けした。

以上の報告より、最新年度 (1995 年度) の調査では公共用水域中濃度 (河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点付近) における測定結果は、いずれも不検出であり、また調査地点数が少ない。

また、参考として、環境庁による 1987 年度及び 1995 年度の化学物質環境調査において測定された底質中濃度を表 6-3 に示す (環境庁, 1988,1996)。

表 6-3　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの底質中濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 (μg/g-dry)	検出限界 (μg/g-dry)
1987	1/29	2/87	nd-0.000002	0.000002
1995	0/11	0/33	nd	0.0017-0.2

(環境庁, 1988,1996)
nd : 不検出

c.　飲料水中の濃度

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの水道水中濃度及び地下水中濃度の測定結果は、調査した範囲内では得られなかった。

d.　食物中の濃度

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの食物中濃度は調査した範囲内では報告は得られなかったが、魚体内濃度に関して、環境庁による 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの 1987 年度の調査結果を表 6-4 に示す(環境庁, 1988)。

表 6-4　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの魚体内濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 μg/g	検出限界 μg/g
1987	1/27	3/87	nd-9×10^{-6}	1×10^{-6}-0.02

(環境庁, 1988)

得られた魚体内濃度に関する測定結果は、調査年度が古いことから、本評価書には代表値として用いない。

6.1.2　環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する測定結果が得られておらず、魚体内濃度の測定結果も古いため、魚体内濃度の推定も行う。

a.　大気中濃度の推定

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの 2002 年度 PRTR データと広域大気拡散モデル AIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、

関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外、非対象業種、家庭、移動体からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2005)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	:	事業所数及び従業員数	(統計情報研究開発センター, 2004a)
		業種別製品出荷額	(経済産業調査会, 2004)
非対象業種	:	国土数値情報 土地利用面積	(日本地図センター, 2004)
家庭	:	世帯数、昼間人口、夜間人口	(統計情報研究開発センター, 2004b)
移動体	:	地図から作成した道路延長データ	

計算条件

数理モデル	:	AIST-ADMER1.01
計算対象地域	:	全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ
年間排出量	:	16トン (4. 参照)
計算対象期間	:	1 年
気象データ	:	アメダス気象年報 2002 年 (気象業務支援センター, 2004)
パラメータ	:	雨による洗浄比 [1)] 1.9×10^4
		大気中での分解係数 [2)] 9.5×10^{-7}(1/s)
		バックグラウンド濃度 0 (μg/m^3)

推定結果

各地域での推定値を表 6-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。全国の年平均の最大値は、東海地域における0.044μg/m^3であった。

[1)] (雨による洗浄比)＝気体定数: 8.2×10^{-5} (m^3・atm/(mol・K))×絶対温度: 298 K÷ヘンリー定数: 1.29×10^{-6} (atm・m^3/mol)
＝1.9×10^4 (3. 参照)

[2)] (大気中での分解係数)＝OH ラジカルとの反応速度定数: 1.89×10^{-12} (cm^3/分子/s)×OH ラジカル濃度: 5.0×10^5 (分子/cm^3)
＝9.5×10^{-7} (/s) (5.1 参照)

表 6-4　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小値 μg/m^3	最大値 (μg/m^3)	中央値 (μg/m^3)
北海道	1.9×10^{-9}	1.8×10^{-4}	7.2×10^{-7}
東北	1.2×10^{-8}	1.4×10^{-2}	8.9×10^{-6}
北陸	3.2×10^{-7}	5.0×10^{-4}	2.0×10^{-5}
関東	9.2×10^{-7}	7.0×10^{-3}	1.4×10^{-4}
中部	2.2×10^{-6}	1.8×10^{-3}	3.7×10^{-5}
東海	**4.0×10^{-7}**	**4.4×10^{-2}**	**1.2×10^{-4}**
近畿	1.8×10^{-6}	7.3×10^{-3}	6.6×10^{-5}
中国	3.1×10^{-7}	2.5×10^{-3}	1.9×10^{-5}
四国	3.4×10^{-8}	2.6×10^{-3}	2.4×10^{-5}
九州	1.2×10^{-9}	3.4×10^{-4}	1.0×10^{-5}
沖縄	0	2.0×10^{-5}	3.5×10^{-7}

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

b.　河川水中濃度の推定

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの 2002 年度 PRTR データ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における公共用水域への排出量 179トン/年のうち、河川への排出量は 176トン/年 (届出 27トン/年、届出外 149トン/年) であった。

届出外排出量からの排出割合が 80%以上を占めるため、届出外排出量を考慮した数理モデルを用いるのが適切と考え、河川中化学物質濃度分布予測モデル IRM1 (化学物質評価研究機構, 2002,2003) を用いて、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について河川水中濃度を推定した。

河川への排出量分布の推定

大気と同様の方法により、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った。

計算条件

数理モデル　：　IRM1

計算対象地域：　関東 3 水系 (利根川、荒川、多摩川) 1 km×1 km メッシュ

計算対象期間：　1 年

流量データ　：　平成 12 年度流量年表 (国土交通省, 2002)
アメダス気象年報 2000 年 (気象業務支援センター, 2002) 等から作成

パラメータ　：　ヘンリー定数　1.29×10^{-6} (atm・m^3/mol) (3.参照)
生物分解速度定数 [1)]　5.4×10^{-7} (1/s)
分配係数 (付着藻類吸着態)[2)]　0.079
分配係数 (懸濁物吸着態)[3)]　0.21 (cm^3/g)

---

1) (生物分解速度定数)＝$\log_e 2$÷分解度が高い (5.参照) ことから 360 時間と仮定＝5.4×10^{-7} (1/s)
2) 分配係数(付着藻類吸着態)＝$10^{(\log Kow - 1.32)}$　＝0.079 (-)　logKow＝0.78 (3.参照)
3) 分配係数(懸濁物吸着態)　＝$0.2\times10^{(\log Kow - 0.21)}$＝0.21 (cm^3/g)　(3.参照)

分配係数 (底泥吸着態)[1)]　　0.10 (cm^3/g)
吸着速度定数 [2)]　　10^{-6}　(1/s)

推定結果

推定の結果、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの河川の利水目的類型 AA～C の水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で 0.50μg/L、荒川水系で 2.3μg/L、多摩川水系で 0.33μg/L であった (製品評価技術基盤機構, 2005)。

c.　魚体内濃度の推定

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの魚体内濃度は、海域に生息する魚類の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの海域での測定濃度としては、環境庁による 1995 年度の測定結果があり (表 6-2 参照)、いずれの検体においても不検出 (検出限界 0.5μg/L) であったため、海水中濃度として検出限界の 1/2 の値である 0.25μg/L を用いた。

計算条件及び推定結果

海水中濃度 : 0.25 (μg/L)
生物濃縮係数 : 3.2 L/kg (5. 参照)
魚体内濃度 : 0.25 (μg/L)×3.2 (L/kg)＝0.80 (μg/kg)

魚体内濃度の推定結果は 0.80μg/kg であった。

6.2　水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。ここでは測定地点数が少ないことから推定結果を用いることとし、EEC を 2.3μg/L とした (6.1.1 b、6.1.2 b)。

6.3　ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1　環境経由の暴露

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は得られなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2　消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは繊維製品の染色助剤として使用されているが、水に溶けやすい性質から水洗工程で除去されると考えられる。また残留に関するデー

---

1) 分配係数 (底泥吸着態)　＝$0.1\times10^{(\log Kow-0.21)}$＝0.10 ($cm^3$/g)　(3.参照)
2) 吸着速度定数は 10^{-6} と仮定した

タも調査した範囲では得られなかったことから本評価書では考慮しない。

6.4　ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m^3/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚類摂食量を 120 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は測定結果と推定結果から決定する。ここでは測定結果の調査年度が新しく測定地点数も多いことから、測定結果を優先し、大気中濃度の 95 パーセンタイルの 0.0042 μg/m^3 とした (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、河川水中濃度の推定結果における最大値 2.3 μg/L を採用した (6.1.2 b 参照)。

魚類からの摂取量推定に用いる魚体内濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、魚体内濃度の推定結果から魚体内濃度を 0.80 μg/kg とした (6.1.2 c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量：0.0042 (μg/m^3)×20 (m^3/人/日)＝0.084 (μg/人/日)
飲料水からの摂取量：2.3 (μg /L)×2 (L/人/日)＝4.6 (μg/人/日)
魚類からの摂取量：0.80 (μg/kg)×0.12 (kg/人/日)＝0.096 (μg/人/日)

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量：0.084 (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝0.0017 (μg/kg/日)
経口摂取量：(4.6＋0.096) (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝0.094 (μg/kg/日)
合計摂取量：0.0017 (μg/kg/日)＋0.094 (μg/kg/日)＝0.096 (μg/kg/日)

7. 環境中の生物への影響

7.1　水生生物に対する影響

7.1.1　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-プロパノールの水生微生物に関する試験報告は得られていない。

7.1.2　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 7-1 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 7-1　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*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3　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 **7-2** 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 7-2　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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-3 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 7-3 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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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)。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2　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。

7.2.3　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。

7.3　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。

8.　ヒト健康への影響

8.1　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 8-1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 8-1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 (8.2　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 8-1　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 colspan="5">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 colspan="5">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 colspan="5">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 colspan="5">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 colspan="5">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

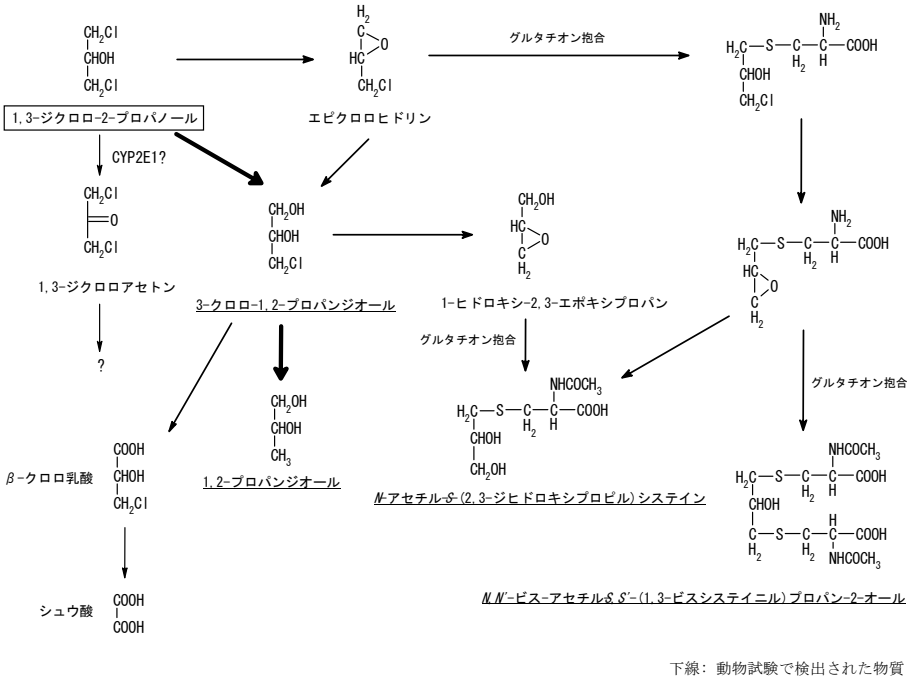


図 8-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの代謝経路 (推定)

(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)

8.2　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 8-2 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 8-2　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

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-3 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 8-3　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

8.3.2　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)。

8.3.3　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。

8.3.4　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 8-4 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 8-4　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** **<u>病理組織学的検査</u>** **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** **<u>病理組織学的検査</u>** **胃: 前胃粘膜の限局性びらん、角化**	**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
				亢進及び反応性増殖 (粘膜下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) の低下 (26 週)、コレ	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
				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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5　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 8-5 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 8-5　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

8.3.6　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 8-6 に、そのまとめを 表 8-7 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、20～200μmol/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1.0μL/mL、S9添加では最高3.3μL/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0.15μL/mL、S9添加では最高0.5μL/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1.9μ

L/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 8-6 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
	復帰変異試験	ネズミチフス菌 TA1535	ND マウス S9	2-200 μmol/plate	＋ ＋	Silhankova et al, 1982

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 －S9　＋S9	文献
		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 8-7　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

8.3.7　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 8-8 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 8-8　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	0、27、80、240 ppm (雄: 0、2.1、6.3、19.3						Dow Chemical, 1992
					用量 (ppm)				
					0	27	80	240	
				がんによる死亡率 (%)					

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果					文献
		匹を解剖)	mg/kg/日相当; 雌: 0、3.4、9.6、30 mg/kg/ 日 相当)	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。

8.4　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 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。

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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの EEC として河川中化学物質濃度分布予測モデル IRM1 によって推定された河川水中濃度の 2.3 μg/L を用いた (6.2 参照)。

9.1.2　リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの水生生物に対する無影響濃度等を 表 9-1 に示す。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験結果 (環境庁, 1997a,c)、魚類については急性毒性試験結果 (環境庁, 1997d) を用いる (7.参照)。

これらの結果から、1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 6.25 mg/L (環境庁, 1997c) を採用した (表 7-2 参照)。

表 9-1　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	*Selenastrum capricornutum*[1)] (ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	72 時間 NOEC 生長阻害 (ﾊﾞｲｵﾏｽ)	50	環境庁, 1997a
甲殻類	***Daphnia magna* (ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)**	**21 日間 NOEC 繁殖阻害**	**6.25**	**環境庁, 1997c**
魚類	*Oryzias latipes* (ﾋﾒﾀﾞｶ)	96 時間 LC_{50}	>100 (n)	環境庁, 1997d

(n): 設定濃度
1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3　暴露マージンと不確実係数積の算出

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境中の水生生物に対する MOE を、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 と EEC 2.3 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、3 つの栄養段階からそれぞれ採用した試験結果から不確実係数積を求めた。

MOE＝NOEC / EEC
　　＝6,250 (μg/L) / 2.3 (μg/L)
　　＝2,700
不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)
　　2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)
不確実係数積: 50

9.1.4　環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、MOE 2,700 は不確実係数積 50 より大きく、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)		NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
モデル推定値 (IRM1)	2.3	6.25	2,700	50[1)]

1) 室内試験 (10)×2 つの栄養段階 (5)

9.2　ヒト健康に対するリスク評価

1,3-ジクロロ-2-プロパノールのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1　リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは、主に飲料水及び食物 (魚類) からまたわずかに大気を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-3 に示す (6.4 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.0017、0.094、0.096 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-3　1,3-ジクロロ-2-プロパノールの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた濃度	1 日推定摂取量 (μg/人/日)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)
吸入	大気	一般環境	0.084	0.0017
経口	飲料水	モデル推定値 (IRM1)	4.6	0.094
	食物	海水中濃度×生物濃縮係数	0.096	
全経路 (合計)			4.8	0.096

9.2.2　リスク評価に用いる無毒性量

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの反復投与毒性に関しては、経口投与経路で主として肝臓、腎臓及び血液に影響がみられている。吸入経路での試験の報告はない。

経口経路では、ラットの 13 週間経口投与試験の肝臓及び腎臓の相対重量増加、肝細胞の肥大及び壊死、腎臓尿細管の変性及び血清アルブミン濃度の増加を指標としたNOAEL 1 mg/kg/日 (Dow Chemical, 1989) を採用した (表 8-4 参照)。この値は 5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定経口摂取量に換算すると、0.71 mg/kg/日 [1)]となる。

生殖・発生毒性についての報告は得られていない。

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの遺伝毒性については、大腸菌を用いた DNA 修復試験、姉妹染色分体交換試験、復帰突然変異試験など多くの試験で陽性を示していることから、遺伝毒性を有す

[1)] NOAEL の換算値＝1 (mg/kg/日)×5 (日) / 7 (日)＝0.71 mg/kg/日

るとものと判断する。

また、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る。また、発がん性について、IARC は 1,3-ジクロロ-2-プロパノールを評価していない。

なお、IPCS、EU、米国 EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省では 1,3-ジクロロ-2-プロパノールのリスク評価を実施していない。

9.2.3　暴露マージンと不確実係数積の算出

1,3-ジクロロ-2-プロパノールは、ヒトに対して主に経口経路、吸入経路からの摂取が推定されるが吸入暴露で評価できる試験データが無く、経口投与試験から得られた NOAEL を用いて、経口経路及び全経路の摂取量に対する MOE を算出した。

a.　反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1.　経口経路

ラットの 13 週間の経口投与試験の NOAEL 1 mg/kg/日 (換算値: 0.71 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL の換算値 / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量

＝710 (μg/kg/日) / 0.094 (μg/kg/日)

＝7,600

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実性 (5)

不確実係数積: 500

a-2.　吸入と経口経路の合計

吸入暴露でリスク評価に用いるのに適した毒性試験報告が入手できなかったため、ここでは経口経路における NOAEL 1 mg/kg/日 (換算値: 0.71 mg/kg/日) を用いて、吸入と経口経路の合計摂取量に対する MOE を算出した。

MOE＝NOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量

＝710 (μg/kg/日) / 0.096 (μg/kg/日)

＝7,400

この場合、不確実係数積は、経口経路での 500 とした。

9.2.4　ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、経口経路及び全経路の摂取量に対し算出した MOE は 7,600 及び 7,400 であり、不確実係数積 500 より大きい。したがって、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4　1,3-ジクロロ-2-プロパノールのヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.0017	—[1)]	—[2)]	—[2)]
経口	0.094	0.71[3)]	7,600	500[4)]
全経路(合計)	0.096[5)]	0.71[6)]	7,400	500[4)]

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。
2) 算出せず
3) NOAEL 1 mg/kg/日 (13 週間暴露、5 日/週) より週 7 日暴露相当値に換算した。
4) 種差 (10)×個人差 (10)×期間 (5)
5) 吸入経路及び経口経路からの摂取量合計
6) 吸入経路の試験報告が得られなかったため、経口経路の NOAEL 0.71 mg/kg/日を用いた。

9.3　まとめ

現時点で、1,3-ジクロロ-2-プロパノールは環境中の水生生物及びヒト健康 (経口経路及び全経路) に対して悪影響を及ぼすことはないと判断する。

なお、遺伝毒性において陽性を示し、ラットにおいて発がん性が示唆されていることから、発がん性に関する情報を引き続き入手する必要がある。

文　　献　(文献検索時期：2002 年 12 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 dichloropropanol to rat hepatocyte cultures. Toxicology, **118**, 171-179.

1) データベースの検索を2002年12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。

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).

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.

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) Fluminant 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)

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 (2002) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構編 (2004) 調査資料 (未公表).

環境庁 (1988) 昭和 63 年度版　化学物質と環境

環境庁 (1996) 平成 8 年度版　化学物質と環境

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).

気象業務支援センター (2002) アメダス年報 (平成 12 年)

気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成 14 年)

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/から引用)
経済産業省，環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく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ついて〈排出年度：平成 14 年度〉
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm から引用).
経済産業省，環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm から引用).
経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)
国土交通省 (2002) 流量年表 (平成 12 年), 財団法人日本河川協会，東京.
国立環境研究所 (2002) 環境データベースファイル　公共用水域水質マスターファイル (平成 13 年度)
製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).
産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(http://unit.aist.go.jp/crm/admer/から引用).
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)
統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計
統計情報研究開発センター (2004b) 平成 12 年国勢調査に関する地域メッシュ統計
日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル･ケアによる PRTR の実施について－2003 年度化学物質排出量調査結果－ (2002 年度実績).
日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告，産衛誌, **44**, 140-146.
日本地図センター (2004) 国土数値情報土地利用面積 (平成元年)
東野晴行，北林興二，井上和也，三田和哲，米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.
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.

化学物質の初期リスク評価書

No.201　1,3-ジクロロ-2-プロパノール

作成経緯

2004 年 10 月	有害性評価部分：経済産業省・化学物質審議会管理部会・審査部会 第 20 回安全評価管理小委員会 審議了承
2005 年 3 月	リスク評価部分原案作成
2008 年 3 月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー　中西準子

有害性評価外部レビュア

環境中の生物への影響 (7 章)

九州大学名誉教授　小林邦男

ヒト健康への影響 (8 章)

財団法人　佐々木研究所　病理部　中江大

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人　化学物質評価研究機構　池田和子
林浩次
蛭川舞

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　西谷充史

連絡先

財団法人　化学物質評価研究機構　安全性評価技術研究所
〒112-0004　東京都文京区後楽 1-4-25　日教販ビル 7F
tel.　03-5804-6136　fax.　03-5804-6149

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　化学物質管理センター　リスク評価課
住所　〒151-0066　東京都渋谷区西原 2-49-10
tel.　03-3468-4096　fax.　03-3481-1959