

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.98

3-クロロプロペン

(別名 塩化アリル)

3-Chloropropene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-91

CAS 登録番号：107-05-1

2008年2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。

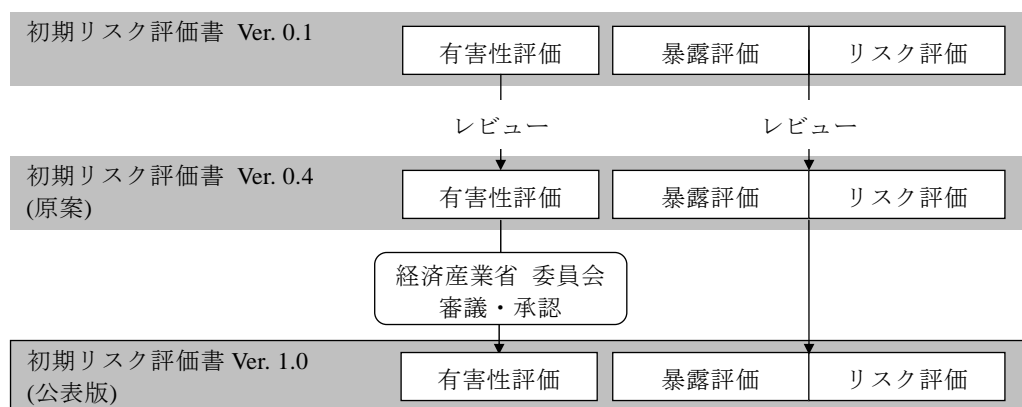
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

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

3-クロロプロペンは無色の液体である。水に対する溶解度は 3.6 g/L (20°C) であり、蒸気圧が高く (沸点: 44~45°C)、水中から容易に揮発する性質を有する。

3-クロロプロペンは主としてエポキシ樹脂原料であるエピクロロヒドリンの合成原料として使用され、2002年の国内供給量は約 120,000 トンであった。2002年度のPRTRデータによると、3-クロロプロペンは1年間に全国合計で、大気へ 225 トン、公共用水域へ 1 トン排出され、土壌への排出はないとされている。環境への主たる排出経路は、化学工業において3-クロロプロペンを原料として化学品を合成する段階からの大気への排出と考えられる。

3-クロロプロペンは好氣的条件で生分解されやすく、揮発性を考慮すると、河川水等の環境水中に排出された場合、揮発及び生分解性により消失すると推定される。また、水生生物に対する生物濃縮係数 (BCF) は 1.3 未満である。

3-クロロプロペンの濃度として、大気、公共用水域 (河川、湖沼、海域) 及び地下水で測定されているが、1997年から1998年にかけての大気中濃度の調査、1999年度の公共用水域中濃度の調査において3-クロロプロペンは不検出であった。飲料水及び食物中の濃度は調査した範囲では入手できなかった。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) として、公共用水域中濃度の測定結果より、河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点における測定の検出限界の値の 1/2 である 0.005 μ g/L を用いた。

また、ヒトが 3-クロロプロペんに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。3-クロロプロペンの大気中濃度 (0.016 μ g/m³: 検出限界の値の 1/2)、飲料水中濃度 (地下水 0.005 μ g/L: 検出限界の値の 1/2)、食物中濃度 (魚類 0.0065 μ g/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 0.0064 μ g/kg/日 (吸入経路)、0.00022 μ g/kg/日 (経口経路) と推定される。

3-クロロプロペン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はリスク評価に用いるのに適切な毒性試験報告が得られなかった。魚類については急性毒性試験報告のみ得られており、最小値はグッピーに対する 14 日間 LC₅₀ の 1.2 mg/L であった。この値と EEC 0.005 μ g/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE は 240,000 で、この値は毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より大きく、現時点では 3-クロロプロペン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。

ヒトが 3-クロロプロペんに暴露すると肺及び皮膚から容易に吸収される。眼及び気道に対して刺激性を有し、急性暴露により意識喪失、慢性暴露により肝臓、腎臓障害がみられる。

一方、実験動物に対する反復投与毒性試験では、吸入経路で主として肝臓、腎臓への毒性及び神経毒性がみられており、ラットの 34 週間吸入暴露試験における神経毒性を指標とした NOAEL が 10 ppm (31mg/m³, 換算値 5.5 mg/kg/日) であった。また、経口経路ではリスク評価

に用いるのに適した毒性試験報告が得られなかった。

3-クロロプロペンの生殖毒性試験は実施されておらず、入手できた試験報告からは発生毒性の有無は判断できない。

遺伝毒性については、*in vitro* の突然変異試験では陰性、陽性の結果がみられ、*in vivo* では染色体異常試験、伴性劣性致死試験では陰性、優性致死試験で陽性であり、遺伝毒性の有無は判断できない。

3-クロロプロペンの実験動物を用いた発がん性試験で、現行ガイドラインに準拠し実施されたものはない。強制経口投与で統計学的に有意ではないマウスの前胃の扁平上皮がん、扁平上皮乳頭種がみられ、また、腹腔内投与で肺の腺腫がみられたが、発がん性の有無については明確ではない。なお吸入経路による発がん性試験は行われていない。

単回経皮投与後、プロモーターの長期投与で皮膚への乳頭腫が発生し、イニシエーション作用を有する可能性がある。

IARC は、3-クロロプロペンをグループ 3 (ヒトに対する発がんについては分類できない物質) に分類している。

実験動物の吸入経路における反復投与毒性試験より得られた NOAEL 5.5 mg/kg/日を用いて、ヒトの推定摂取量 0.0064 μ g/kg/日 (吸入経路)、0.0066 μ g/kg/日 (吸入経路と経口経路の合計) に対する MOE を算出した結果、MOE はそれぞれ 860,000 及び 830,000 であり、いずれも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 100 より大きく、3-クロロプロペン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。

以上のことから、現時点の環境中濃度において、3-クロロプロペン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。

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	2
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	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
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	6
6.1.1	環境中濃度の測定結果	6
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	10
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	10
6.3.1	環境経由の暴露	10
6.3.2	消費者製品経由の暴露	10
6.4	ヒトの推定摂取量	10
7.	環境中の生物への影響	11
7.1	水生生物に対する影響	11
7.1.1	微生物に対する毒性	11
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	12
7.1.4	魚類に対する毒性	13
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	15
7.2.1	微生物に対する毒性	15
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	16
8.1	生体内運命	16
8.2	疫学調査及び事例	19
8.3	実験動物に対する毒性	22
8.3.1	急性毒性	22
8.3.2	刺激性及び腐食性	24
8.3.3	感作性	25
8.3.4	反復投与毒性	25
8.3.5	生殖・発生毒性	30
8.3.6	遺伝毒性	32
8.3.7	発がん性	35
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	38
9.	リスク評価	40
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	40
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	40

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	40
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	40
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	41
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	41
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	41
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	42
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	43
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	43
9.3	まとめ	44
文 献	45

1. 化学物質の同定情報

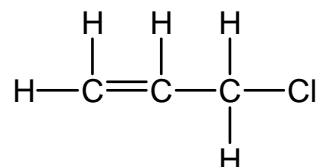
1.1 物質名 : 3-クロロプロペン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-123

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-91

1.4 CAS登録番号 : 107-05-1

1.5 構造式



1.6 分子式 : C_3H_5Cl

1.7 分子量 : 76.53

2. 一般情報

2.1 別名

塩化アリル、3-クロロ-1-プロペン、アリルクロリド

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-クロロプロパン、2-クロロプロパン (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：危険物第四類第一石油類

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた
既存化学物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外観	: 無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2004)
融点	: -134.5°C	(Merck, 2001)
沸点	: 44~45°C	(Merck, 2001)
引火点	: -32°C (密閉式)	(IPCS, 1999 ; NFPA, 2002)
発火点	: 390°C	(IPCS, 1999)
	485°C	(NFPA, 2002)
爆発限界	: 2.9~11.2 vol % (空気中)	(IPCS, 1999)
比重	: 0.938 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸気密度	: 2.64 (空気=1、計算値)	
蒸気圧	: 45 kPa (20°C)、59 kPa (30°C)	(Verschueren, 2001)
分配係数	: オクタン-1/水分配係数 log Kow=1.93 (推定値)	(SRC:KowWin, 2004)
解離定数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 41 (基準ピーク=1.0)、76 (0.28)、27 (0.12)	(NIST, 1998)
吸着性	: 土壌吸着係数 Koc=44 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2004)
溶解性	: 水: 3.6 g/L (20°C)	(GDCh BUA, 1995)
	アルコール、クロロホルム、エーテルなどの有機溶媒: 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 1.11 kPa・m ³ /mol (1.10×10 ⁻² atm・m ³ /mol) (25°C、実測値)	(SRC:HenryWin, 2004)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm=3.18 mg/m ³ 、1 mg/m ³ =0.314 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

3-クロロプロペンの 2001 年度の製造・輸入量は 10,000~100,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、3-クロロプロペンの 1998 年から 2002 年までの 5 年間の国内供給量は表 4-1の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 3-クロロプロペンの国内供給量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内供給量	120,000	120,000	120,000	110,000	120,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

3-クロロプロペンは約 9 割がエポキシ樹脂等の原料であるエピクロロヒドリンの合成原料として使用される。また、その他にジアリルフタレート樹脂や農薬原料であるアリルアミンの合成原料としても使用されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。

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、3-クロロプロペンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 225 トン、公共用水域へ 1 トン排出され、廃棄物として 117 トン、下水道に 160 kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量及び家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

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、3-クロロプロペンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-2 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からの 3-クロロプロペンの排出・移動量のうち、化学工業からの大気への排出が最も大きく、次いで廃棄物としての移動量が多かった。

表 4-2 3-クロロプロペン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 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	223	1	0	117	<0.5	—	224	99
倉庫業	2	0	0	0	0	—	2	1
合計 ¹⁾	225	1	0	117	<0.5	—	226	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があてない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 推計されていない。

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、3-クロロプロペンの非対象業種、家庭、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 3-クロロプロペンの排出源については、調査した範囲では入手できなかった。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における 3-クロロプロペンの環境媒体別排出量を表 4-3 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

3-クロロプロペンは1年間に全国で、大気へ225トン、公共用水域へ1トン排出され、土壌への排出はない。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 4-3 3-クロロプロペン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	225	1	0
合計	225	1	0

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

また、公共用水域への1トンの排出量については、すべて河川への排出として届け出られている (経済産業省, 2004)。

4.5 排出シナリオ

2002年における3-クロロプロペンの供給量 (表 4-1) と製造量1トンあたりの排出量である排出原単位 (日本化学工業協会, 2003) から、3-クロロプロペンの製造段階での排出量を推定したところ、大気へ9トン排出され、公共用水域や土壌への排出はない (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、3-クロロプロペンはそのほとんどが合成樹脂原料や農薬原料を合成するために使用されるという用途情報及び2002年度PRTRデータ等から判断すると、環境中への主たる排出経路は、3-クロロプロペンの製造段階からの排出ではなく、化学工業において3-クロロプロペンを合成化学品の原料として使用する段階からの大気への排出である考えられる。

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、3-クロロプロペンとOHラジカルとの反応速度定数は 1.7×10^{-11} cm³/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2004)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は0.5~1日と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、3-クロロプロペンとオゾンとの反応速度定数は 1.5×10^{-18} cm³/分子/秒 (25℃、測定値) である (GDCh BUA, 1995)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期は8日と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、3-クロロプロペンと硝酸ラジカルとの反応速度定数は 4.9×10^{-15} cm³/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2004)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³とした時の半減期は0.5~1日と計算される。

/cm³ (10~100 ppt) とした時の半減期は 0.7~7 日と計算される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

3-クロロプロペンの加水分解半減期は 25℃では 7.2 日と報告されており、加水分解生成物はアリルアルコール (別名: 2-プロペン-1-オール) と塩酸が報告されている (Verschuieren, 2001)。なお、30℃での加水分解半減期は 3.8~5.3 日との報告もある (Krijgsheld and van der Gen, 1986)。

5.2.2 生分解性

3-クロロプロペンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 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 62% 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 66%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 95% であった (通商産業省, 1986)。

また、別の報告では、3-クロロプロペンは、標準希釈法により 20℃で 5 日間、攪拌しながら行った好氣的生分解性試験では、馴化した下水処理水を用いた場合には BOD 測定での分解率は 25%、未馴化の下水処理水を用いた場合には BOD 測定での分解率は 14% であった (Bridie et al., 1979)。

以上のことから、3-クロロプロペンは好氣的条件下では生分解されると推定される。

調査した範囲内では、3-クロロプロペンの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、3-クロロプロペンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境中分布推定

3-クロロプロペンは、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、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 3-クロロプロペン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)。

3-クロロプロペが大気に排出された場合は主として大気に分布し、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 8 割強、大気に 1 割強分布するものと推定される。

表 5-1 3-クロロプロペン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)	99.6	0.3	0.1	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	3.9	95.4	0.0	0.7
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	15.1	1.6	83.3	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4 環境水中での動態

3-クロロプロペンの蒸気圧は 45 kPa (20°C)、水に対する溶解度は 3.6 g/L (20°C) であり、ヘンリー定数は 1.11 kPa・m³/mol (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への 3-クロロプロペンの揮散については、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 2.6 時間と見積もられている (Lyman et al., 1982)。3-クロロプロペンの土壌吸着係数 Koc の値は 44 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に 3-クロロプロペンが排出された場合は、主に揮散により、一部は生分解により除去されると推定される。

5.5 生物濃縮性

3-クロロプロペンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験では、水中濃度が 0.5 mg/L 及び 0.05 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.14 未満及び 1.3 未満であり、濃縮性がないまたは低いと判定されている (通商産業省, 1979)。

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

3-クロロプロペンの大気中濃度として、次のような報告が得られた。

三重県環境科学センターによる 1997 年から 1998 年にかけての大気中有機化学物質調査結果 (三重県環境科学センター, 1999) を表 6-1 に示す。この調査は、三重県内の大気常時監視測定局 6 局 (一般環境測定局 5、自動車排ガス測定局 1) と三重県環境科学センター屋上の合計 7 地点において、月に 1 回程度の頻度でサンプリングを行うことにより実施された。調査の結果、3-クロロプロペンはすべての検体から不検出であった (検出限界 $0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$)。

表 6-1 3-クロロプロペンの大気中の濃度

年	地点数	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997-1998	7	0/75	nd	0.031

(三重県環境科学センター, 1999)

nd: 不検出

ここでは、上記調査における測定の実検出限界の値の 1/2 である $0.016 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を 3-クロロプロペンの大気中濃度の採用候補とする。

b. 公共用水域中の濃度

3-クロロプロペンの公共用水域中濃度として、次のような報告が得られた。

環境庁による 1999 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2004a) を表 6-2 に示す。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を經由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に実施したものである (環境庁, 1998)。

この結果、全国 147 地点の河川、湖沼、海域から採取されたすべての検体において 3-クロロプロペンは不検出であった (検出限界 $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$)。

表 6-2 3-クロロプロペンの公共用水域中の濃度

水域類型		検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
河川	AA-C	0/90	0/90	nd	0.01
	D, E, 無指定	0/34	0/34	nd	0.01
湖沼		0/17	0/17	nd	0.01
海域		0/6	0/6	nd	0.01

(環境省, 2004a)

nd: 不検出

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。

ここでは、上記調査の河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点付近における測定の実検出限界の値の 1/2 である $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ を公共用水域中濃度の採用候補とする。

また、3-クロロプロペンの底質中濃度として環境省による 2002 年度の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2004b) がある。この調査結果によると、全国の河川、湖沼、海域の 24 地点で

採取された 24 検体すべてにおいて、3-クロロプロペンは不検出であった（検出限界 $1 \mu\text{g/kg}$ ）。

c. 飲料水中の濃度

調査した範囲内では3-クロロプロペンの水道水中濃度に関する報告が入手できなかったため、ここでは地下水中濃度を水道水中濃度の代わりに採用することとした。

環境庁による 1999 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果（環境省, 2004a）によると、全国 23 地点の地下水より採取された 23 検体いずれにおいても 3-クロロプロペンは不検出であった（検出限界 $0.01 \mu\text{g/L}$ ）。そこで、飲料水中の濃度として、この測定における検出限界の 1/2 の値である $0.005 \mu\text{g/L}$ を用いる。

d. 食物中の濃度

3-クロロプロペンの食物中濃度及び魚体内濃度に関する報告は、調査した範囲内では入手できなかった。

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水中濃度の推定を行う。また食物に関する測定結果が入手できなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

3-クロロプロペンの2002年度PRTR排出量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

PRTR データのうち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-ADMER 1.01

計算対象地域 : 全国 (11地域) $5 \text{ km} \times 5 \text{ km}$ メッシュ

年間排出量 : 225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⁾ 2.2
 大気中での分解係数²⁾ 1.1×10^{-5} (1/s)
 大気からの沈着係数 0 (m/s)
 バックグラウンド濃度 0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-3 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、中国地域における $0.96 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-3 3-クロロプロペンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	0	0	0
東北	0	5.9×10^{-3}	1.6×10^{-7}
北陸	0	2.3×10^{-3}	1.5×10^{-7}
関東	4.2×10^{-19}	5.7×10^{-1}	1.3×10^{-3}
中部	0	7.4×10^{-4}	1.6×10^{-10}
東海	0	5.6×10^{-5}	1.8×10^{-9}
近畿	4.3×10^{-7}	3.7×10^{-2}	6.9×10^{-5}
中国	6.0×10^{-26}	9.6×10^{-1}	7.4×10^{-5}
四国	6.7×10^{-21}	2.2×10^{-1}	2.5×10^{-4}
九州	0	6.9×10^{-1}	9.5×10^{-5}
沖縄	0	0	0

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

b. 河川水中濃度の推定

2002 年度 PRTR データによると、3-クロロプロペンの全国における公共用水域への排出量 1 トン/年の排出先はすべて河川であり、そのほぼすべてが宮崎県にある 1 事業所から特定の河川への排出であった。この排出先河川水中の濃度推定を行うために必要な河川流量データが入手できなかったため、本評価書では河川水中の濃度推定は実施しない。

c. 魚体内濃度の推定

3-クロロプロペンの魚体内濃度は、海域に生息する魚類の体内に濃縮されると仮定し、海水

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol} \cdot \text{K}$ × 温度: 298 K ÷ ヘンリー定数: $1.1 \text{ k Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$
 = 2.2 (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: $1.7 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{s}$ × OH ラジカル濃度: $5.0 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$
 + オゾンとの反応速度定数: $1.5 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{s}$ × オゾン濃度: $7.0 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$
 + 硝酸ラジカルとの反応速度定数: $4.9 \times 10^{-15} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{s}$ × 硝酸ラジカル濃度: $2.4 \times 10^8 \text{ 分子}/\text{cm}^3$
 = 1.1×10^{-5} (1/s) (5.1 参照)

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。

3-クロロプロペンの海域での測定濃度としては、環境庁による 1999 年度の測定結果があり (表 6-2 参照)、6 地点で採取された 6 検体いずれにおいても不検出であった (検出限界 $0.01 \mu\text{g/L}$)。そこで、魚体内濃度としては、検出限界の値の 1/2 である $0.005 \mu\text{g/L}$ に BCF として実測値の最大値である 1.3 (5.5 参照) を乗じた値を用いる。

これらの仮定のもとに推定した魚体内濃度は以下のとおりである。

計算条件及び推定結果

海水中濃度 : $0.005 (\mu\text{g/L})$

生物濃縮係数 : $1.3 (\text{L/kg})$

魚体内濃度 : $0.005 (\mu\text{g/L}) \times 1.3 (\text{L/kg}) = 0.0065 (\mu\text{g/kg})$

魚体内濃度の推定結果は $0.0065 \mu\text{g/kg}$ である。

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、測定結果が新しく測定地点数が多いことから、測定結果の検出限界の 1/2 の値である $0.005 \mu\text{g/L}$ を EEC として採用した (6.1.1 b, 6.1.2 b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

3-クロロプロペン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入手できなかったため、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、3-クロロプロペンの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない (4. 参照)。

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 $20 \text{m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{L}/\text{人/日}$ 、魚の摂食量を $0.12 \text{kg}/\text{人/日}$ 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用いる大気中濃度は、測定結果から、 $0.016 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を採用した。この値は、検出限界の 1/2 の値である (6.1.1 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、飲料水に関する測定結果が入手できなかったため地下水中濃度で代用することとし、検出限界の値の 1/2 である $0.005 \mu\text{g/L}$ を採用した (6.1.1 c 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における最大値 $0.0065 \mu\text{g/kg}$ を採用した (6.1.2 c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量 : $0.016 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.32 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量 : $0.005 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.01 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量 : $0.0065 (\mu\text{g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.00078 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

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 : $0.32 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.0064 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量 : $(0.01 + 0.00078) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.00022 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量 : $0.0064 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.00022 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.0066 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

<EEC に採用した濃度に関する補足>

ここでは、EEC として、環境庁による 1999 年度の公共用水域の調査結果 (表 6-2 参照) より、河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点における測定の検出限界の値の 1/2 である $0.005 \mu\text{g/L}$ を採用した (6.2 参照)。しかし、この調査では、3-クロロプロペンが排出される宮崎県内の特定の河川及びその流出先の海域において測定されていないことから、排出源近傍では本評価書で採用した EEC より高濃度となる可能性がある。

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

3-クロロプロペンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、最小の値は、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC_3) の 115 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1976,1977a)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) 増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC_5) の 8.4 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 7-1 3-クロロプロペンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュート・モナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	115 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	8.4 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>240 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	8.6 (n)	Bringmann et al, 1980

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

7.1.2 藻類に対する毒性

3-クロロプロペンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水緑藻であるセネデスムス及び藍藻であるミクロシステイスに対する毒性試験結果が報告されており、生長阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) はそれぞれ 6.3、8.2 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977a,1978)。なお、これらの試験は OECD 等の標準テストガイドラインとは異なるエンドポイントである毒性閾値 (EC₃) が用いられている。

表 7-2 3-クロロプロペンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	6.3 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a,1978
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイス)	止水閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	8.2 (n)	

(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

3-クロロプロペンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

淡水甲殻類のオオミジンコに対する毒性試験結果が 1 件報告されており、24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 250 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977b) が、この試験では 3-クロロプロペンの揮発性は考慮されておらず、信頼性は低い。

表 7-3 3-クロロプロペン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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾ)	生後 24 時間 以内	止水	20-22	70	7.6- 7.7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	250 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b

(n): 設定濃度

7.1.4 魚類に対する毒性

3-クロロプロペンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、キンギョ等に対する急性毒性データがある。そのうち APHA (米国公衆衛生協会) のテストガイドラインに準拠した試験は 3-クロロプロペンの揮発性が考慮されていない (Pickering and Henderson, 1966)。3-クロロプロペンの揮発性を考慮した試験では、メダカに対する 48 時間 LC₅₀ が 6.9 mg/L、キンギョに対する 24 時間 LC₅₀ が 10 mg/L との報告がある (Bridie et al., 1979; 通商産業省, 1992)。また、長期試験ではないが、閉鎖系で、試験液を毎日交換する半止水式で試験を実施したグッピーに対する 14 日間 LC₅₀ が 1.2 mg/L であった (Hermens et al., 1985)。

表 7-4 3-クロロプロペン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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド [®] ミノ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	19.8 (n)	Pickering & Henderson, 1966
				360	8.2		24 (n)	
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	JIS K-0102 半止水 密閉	25	100-150	7-8	48 時間 LC ₅₀	6.9 (n)	通商産業省, 1992
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	6 か月齢 1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	51.1 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	2-3 か月齢	半止水 閉鎖系	22 ±1	25	ND	14 日間 LC ₅₀	1.2 (n)	Hermens et al., 1985
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	42.3 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	3 g	止水	20	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	10 (m)	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	20.9 (n)	Bridie et al., 1979
	3 g	止水	20	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	10 (m)	
<i>Leuciscus idus</i> (コールテンオルフ エ、コイ科)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	70 (n)	Juhnke & Ludemann, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

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

3-クロロプロペンのその他の水生生物に対する毒性試験結果を表 7-5に示す。

アフリカツメガエルの幼生を用いた試験報告があり、48 時間 LC₅₀ は 0.34 mg/L であった (De Zwart, & Slooff, 1987)。

表 7-5 3-クロロプロペンのその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	3-4 週齢	止水 閉鎖系	20 ±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	0.34 (n)	De Zwart, & Slooff, 1987

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

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、3-クロロプロペンの微生物（土壌中の細菌や菌類）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、3-クロロプロペン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

3-クロロプロペンの 157 mg/m³ を雄のキイロショウジョウバエに暴露した実験で、暴露開始数分後に活動度の低下を示したが、それ以後は回復して症状はみられなかった。また、500 mg/m³ の暴露においても死亡は認められなかった (McGreger, 1981)。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

3-クロロプロペンの環境中の生物に対する毒性影響については、生長阻害、遊泳阻害、致死などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、3-クロロプロペンの海産生物及び長期毒性試験の試験報告は得られていない。また、得られた毒性データの大部分は3-クロロプロペンの揮発性について考慮されていない。

藻類に対する生長阻害試験では緑藻のセネデスムス及び藍藻のミクロシスティスに対する 8 日間毒性閾値 (EC₃) はそれぞれ 6.3、8.2 mg/L であった。これらの試験は OECD 等の標準テストガイドラインとは異なるエンドポイントが用いられており、GHS 急性毒性有害性区分として評価できない。

無脊椎動物に対する急性毒性としては甲殻類のオオミジンコの 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 250 mg/L であったが、揮発性が考慮されておらず、信頼性は低い。

魚類に対する急性毒性は、揮発性を考慮した試験でメダカに対する 48 時間 LC₅₀ が 6.9 mg/L、キンギョに対する 24 時間 LC₅₀ が 10 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、長期試験ではないが、グッピーに対する 14 日間 LC₅₀ が 1.2 mg/L であった。

その他の水生生物では、アフリカツメガエルの幼生に対する 48 時間 LC₅₀ が 0.34 mg/L であり、魚類より両生類の方が影響を受けやすいことが示唆される。

陸生生物では、雄のキイロショウジョウバエに対して 3-クロロプロペンの 500 mg/m³ の暴露においても死亡は認められなかった。

以上から、3-クロロプロペンの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

得られた毒性データのうち藻類、甲殻類及び魚類に対する最小値は、魚類であるグッピーに対する 14 日間 LC₅₀ の 1.2 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

3-クロロプロペンの生体内運命の試験結果を表 8-1、動物における代謝経路を図 8-1に示す。

a. 吸収

F344 ラットに 3-クロロプロペンを 31.3、313、3,139、6,260 mg/m³ の各濃度で 6 時間鼻部暴露 (原著には head-only exposure と記載) による吸入毒性試験では、最初の 2 時間で急速に吸収され、呼吸器からの吸収は非常に速やかであることが示された。血中濃度は完全には定常状態にはならなかったが、単位時間当たりの吸収量は用量に依存し、それぞれの濃度で 0.89、9.83、63.9、67.5 μg/分であった (Waechter et al., 1982)。

なお、調査した範囲内では、3-クロロプロペンの経口による吸収に関する試験報告は得られていない。

b. 分布

3-クロロプロペン濃度が定常状態になったラットの血液、その他の組織ホモジネートと空気との分配係数を測定した結果、血液/空気は 17.3±0.6 (平均値±標準誤差、以下同)、肝臓/空気は 38.9±4.5、筋組織/空気は 11.0±0.2、脂肪組織/空気は 101±2 であり、脂肪組織以外では組織中濃度の差は僅かであった (Gargas et al., 1989)。測定された分配係数から、3-クロロプロペンは脂肪組織に蓄積性することが推定される。

c. 代謝・排泄

¹⁴C-3-クロロプロペン 1、100 mg/kg を F344 ラットに経口投与した実験で、両方の用量の雌雄いずれでも、投与 48 時間までに約 36% の放射能が尿中に排泄された。呼気中には 1 mg/kg 群では投与放射能の 34% が二酸化炭素として排泄され、未変化の 3-クロロプロペンとしての排泄は 1.5% であった。100 mg/kg では二酸化炭素の排泄は 5.5% であり、未変化体の 3-クロロプロペンとしては 18.1% 排泄され、代謝に飽和が生じるものと思われる (Waechter et al., 1982)。

F344 ラットの雄に 3-クロロプロペン 100 mg/kg を経口及び静脈内投与した場合の消失半減期 (血漿) はそれぞれ 2.58 時間及び 23.5 分であった。また、3-クロロプロペン 10、100 ppm (31.3、313 mg/m³) の濃度で 6 時間吸入暴露した場合では、消失半減期 (全血) は約 30 分であり暴露濃度には依存しなかった (Waechter et al., 1982)。

¹⁴C-3-クロロプロペン 1、100 mg/kg を雌雄の F344 ラットに経口投与した実験で、48 時間後の血中に各投与放射能のそれぞれ 3.6、0.9% が残存し、脱血後の体内には各投与放射能のそれぞれ 3.7、1.7% が検出され、尿中へそれぞれ 35.7、36.7%、呼気中に 34.2、5.4% 排泄された (Waechter et al., 1982)。

3-クロロプロペンのラットの尿中への排泄は主にグルタチオン抱合体の形で行われる。落花生油に溶解した 3-クロロプロペン 400 mg/kg を 137 匹の雄の CFE ラットに皮下投与し、投与 24 時間後に採取した尿中に S-アリルメルカプツール酸、S-アリルメルカプツール酸の S-オキシド、3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸が排泄され、少量のアリルアルコールのグルタチオン抱合体が 3-クロロプロペンから形成された。尿中には 3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸は検出されず、S-アリルメルカプツール酸は水酸化されないと考えられた (Kaye et al., 1972)。

SD ラット (3 匹) に 3-クロロプロペン 76 mg/kg を水溶液として単回経口投与した試験で、投与後最初の 24 時間尿中から投与量の 21.5% の 3-ヒドロキシプロピルメルカプトール酸が検出された。同様な条件下ではアリルアルコールとアクロレインから 3-ヒドロキシプロピルメルカプトール酸が形成されることから、アリルアルコールとアクロレインは代謝中間体と推定される (Sanduja et al., 1982)。

モノオキシゲナーゼ (P450) による 3-クロロプロペンのエポキシ化によりエピクロロヒドリンを形成する代謝経路の可能性を否定する記載がみられ (Neudecker and Henschler, 1986)、3-クロロプロペン又はエピクロロヒドリン 100 mg/kg を雄ラットに経口投与し尿中 (投与後の採取時間不明) の代謝物を調べた試験では、代謝中間体としてのエピクロロヒドリンは生じないか又は少量しか生じないことを示す記載もみられた (Waechter et al., 1982)。

酵素によらない、少ないエネルギーで行われる直接的なアルキル化によりアリルカチオンが形成される可能性が考えられた (Eder et al., 1980)。

表 8-1 3-クロロプロペンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F 344 雄	吸入 暴露 (頭部) 6 時間暴露	10, 100, 1,000, 2,000 ppm (31.3, 313, 3,139, 6,260 mg/m ³)	吸収率測定: 6 時間以内には血中濃度は定常状態 に達せず 吸収速度: 各濃度で 0.89、9.83、63.9、 67.5 μg/分 (用量依存性)	Waechter et al., 1982
ラット	3-クロロプロ ペン濃度 が定常状態 になった血 液、その他 の組織ホモ ジネートと 空気との分 配係数の測 定 [単位: μ g/kg) / (μ g/m ³)]	ND	血液/空気: 17.3±0.6 肝臓/空気: 38.9±4.5 筋組織/空気: 11.0±0.2 脂肪組織/空気: 101±2 脂肪組織以外の組織では組織中濃度 の差は僅か。	Gargas et al., 1989
ラット F344 雌雄	経口投与 ¹⁴ C-3-クロ ロプロペン	1, 100 mg/kg	尿中排泄: 投与 48 時間までの両用量の 雌雄でいずれも約 36% 呼気中排泄: 1 mg/kg 群: 34% の放射能が二酸化炭 素として、1.5% が未変化体 (3-クロ ロプロペン) として排泄 100 mg/kg 群: 5.5% の放射能が二酸 化炭素として、18.1% が未変化体 (3- クロロプロペン) として排泄 糞中排泄は最大 5% あり、そのため 3- クロロプロペン又はその代謝物は 胆汁排泄され、一部腸からの再吸収 があると推定。	Waechter et al., 1982
ラット F344 雌雄	経口投与	100 mg/kg	消失半減期 (血漿中からの): 2.58 時間	Waechter et al., 1982
	静脈内投与	100 mg/kg	消失半減期 (血漿中からの): 23.5 分	
	吸入暴露	10, 100 ppm (31.3, 313 mg/m ³) 6 時間	消失半減期 (全血からの): 暴露濃度 に依存せず、両濃度とも同等 (約 30 分)	

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献															
ラット F344 雌雄 3匹/群	経口投与 ¹⁴ C-3-クロ ロプロペン	1、100 mg/kg	48 時間後投与放射能に対する割合 (雌雄平均): <table border="1"> <thead> <tr> <th>部位 \ 群</th> <th>1</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血球+血清</td> <td>1.6%</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>カーカス</td> <td>3.7</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>35.7</td> <td>36.7</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>34.2</td> <td>5.4</td> </tr> </tbody> </table>	部位 \ 群	1	100	血球+血清	1.6%	0.9	カーカス	3.7	1.7	尿	35.7	36.7	呼気	34.2	5.4	Waechter et al., 1982
部位 \ 群	1	100																	
血球+血清	1.6%	0.9																	
カーカス	3.7	1.7																	
尿	35.7	36.7																	
呼気	34.2	5.4																	
ラット CFE 137 匹 体重: 200-250g	皮下投与 単回 10% (v/v) 落花生油溶 液 投与液量: 1mL/匹	投与総量 12,700mg を 137 匹のラット (体重: 200-250g)に 投与 概略投与量(CERI 換算): 370-463 mg/kg	尿中排泄は主にグルタチオン抱合体。 尿中に S-アリルメルカプツール酸、S- アリルメルカプツール酸の S-オキ シド、3-ヒドロキシプロピルメルカ プツール酸が排泄。 ここでは S-アリルメルカプツール酸 の水酸化によっては 3-ヒドロキシ プロピルメルカプツール酸は形成 されず、3-クロロプロペンからアリ ルアルコールのグルタチオン抱合 体が少量形成。	Kaye et al., 1972															
ラット SD 3 匹	経口投与 単回 水溶液	76 mg/kg	投与後最初の 24 時間尿中に投与量の 21.5%の 3-ヒドロキシプロピルメル カプツール酸を検出 (HPLC/質量分 光分析)。 同様条件下でアリルアルコールとア クロレインから 3-ヒドロキシプロ ピルメルカプツール酸が形成され ることから、アリルアルコールとア クロレインを代謝中間体と推定。	Sanduja et al., 1982															
ラット	経口投与	100 mg/kg 及び 100 mg/kg のエピク ロロヒドリン	3-クロロプロペンの代謝の中間体とし てエピクロロヒドリンは生じない か又はごく少量しか生成しない。 (エピクロロヒドリン 100 mg/kg を 経口投与後の尿中の代謝物を分析 した試験も実施)。 モノオキシゲナーゼを経由した 3-ク ロロプロペンのエポキシ化により エピクロロヒドリンを形成する経 路の可能性を除外。	Waechter et al., 1982															
GSH-S-アルケントランスフェラーゼを介した (S9-非依存的に) GSH-付加物の形成を確認				Neudecker & Henschler, 1986															
少ないエネルギーでの直接的アルキル化 (非酵素的) によるアリルカチオンの形成の可能性あり				Eder et al., 1980															

ND: データなし

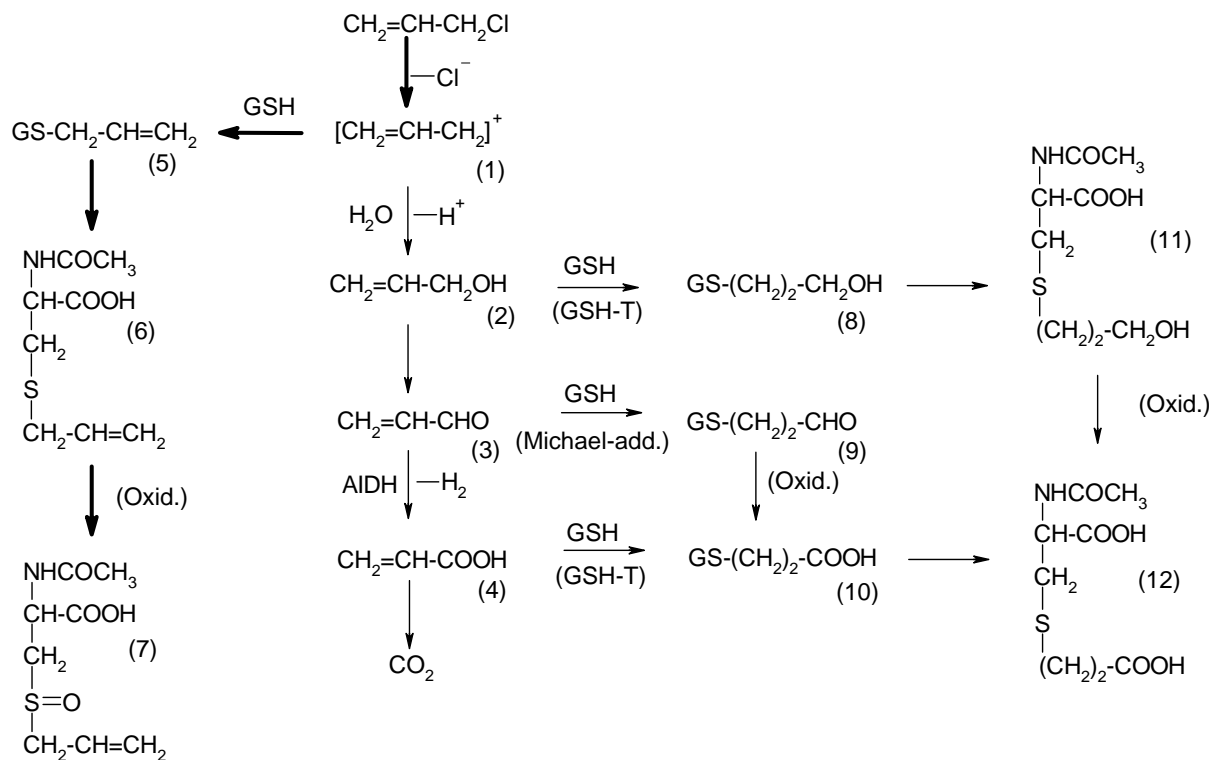


図 8-1 3-クロロプロペンの代謝 (Eder, 1991; Kaye et al., 1972 より作製)

- | | | | | | |
|------|-------------|------|------------------------|-------|---------------------|
| (1): | アリル カルボカチオン | (5): | S-アリルグルタチオン | (9): | S-(ホルミルエチル)-グルタチオン |
| (2): | アリルアルコール | (6): | S-アリルメルカプツール酸 | (10): | S-(カルボキシエチル)-グルタチオン |
| (3): | アクロレイン | (7): | S-アリルメルカプツール酸 S-ホキソト | (11): | 3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸 |
| (4): | アクリル酸 | (8): | S-(3-ヒドロキシプロピル)-グルタチオン | (12): | 2-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸 |
- GSH: グルタチオン GSH-T: GSH-S-アルケントランスフェラーゼ AIDH: アルデヒド脱水素酵素
 Michael-add.: Michael 付加反応 Oxid.: 酸化

8.2 疫学調査及び事例

3-クロロプロペンの疫学調査及び事例を表 8-2に示す。

急性影響として、米国防火協会 (NFPA, 2002) は、3-クロロプロペンにヒトが暴露されると皮膚から容易に吸収され、眼及び気道を刺激するとしている。3-クロロプロペンは皮膚刺激性を有し、鼻粘膜への刺激は 25 ppm で生じると報告されている (NIOSH/ OSHA, 1981)。急性的な吸入暴露により意識喪失を、慢性的暴露により肝臓、腎臓障害を生じるとした記載もみられる (Merck, 1983)。眼に対する刺激は 50~100 ppm の間で生じると報告されている (NIOSH/ OSHA, 1981)。

48~96 ppm (150~300 mg/m³) の暴露でヒトの眼に刺激性があり、高濃度では眼の痛み、羞明 (light aversion) を生じる (Grant, 1986)。0.45~24 ppm (1.41~75 mg/m³) への暴露でにんにく様の体臭を発生し、24 ppm は呼吸粘膜の刺激の閾値濃度であるとした報告がある (単独暴露、その他の暴露条件等不明) (Ruth, 1986)。3-クロロプロペン液の皮膚への接触で、皮膚に発赤がみられ、灼熱感、痛みを生じ、接触数時間後に強い骨痛を惹き起こすとの記載がある (IPCS, 1993)。

合成プラントで 16 か月間、12 時間交代制勤務での作業期間中に、男性 45 人、女性 15 人が 1

～113 ppm (3～350 mg/m³) の濃度の 3-クロロプロペン蒸気に暴露され、最初の 1 か月は一般状態に変化はみられなかったが、調査対象者の 33%に、暴露期間中の 2～3 日間 (詳細不明)、にんにく様の口臭や体臭が確認され、ごく稀に頭痛と吐き気がみられた。暴露に関連する器官障害は診断されていないが、肝細胞障害として、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (以上肝細胞質局在酵素)、ミトコンドリアの酵素の γ -グルタミン酸脱水素酵素、ソルビトール酸脱水素酵素、AST (以上ミトコンドリア局在酵素) に可逆的な活性の変化がみられた。なお、この調査では対照として肝臓の病歴のない 23 人が用いられている (Hausler and Lenich, 1968)。

アリルスルホン酸ナトリウムの製造工場で、3-クロロプロペン 1～2,100 ppm (2.6～6,650 mg/m³) に 2.5 か月～6 年間暴露した 26 人の女性に、暴露期間の初期から流涙や粘膜への刺激性がみられた。問診票調査で 24 人に四肢の脱力が、その他にけいれん痛、感覚の異常等が申告された。また、末梢神経の検査により 17 人に痛覚の異常が認められ、その他の検査で触覚の異常、振動感、筋力低下、アキレス腱反射の消失等が認められた。神経筋電図検査でも異常がみられ、これらを総合して、本物質に対する慢性暴露による慢性多発神経障害 (多発ニューロパシー) とみなされた。主な症状は 5～6 か月間暴露がなければ部分的に回復したが、再度の暴露で再発した (He et al., 1985)。

また、同著者らは、3-クロロプロペン 0～8 ppm (0～25.13 mg/m³) に 1～4.5 年間暴露された別の集団 (男性 14 人、女性 13 人) でも同様の症状と神経筋電図検査による異常が認められたが、発生頻度は低く、軽度であったと報告している (He et al., 1985)。

塩素化炭化水素製造工場の 73 人の男性従業員が平均 8.2 年間 (0.5～23 年間) 主に 3-クロロプロペンに 0.09～0.91 ppm (0.3～2.89 mg/m³; 12 年間の算術平均濃度、短期的に 0.97 ppm (3.1 mg/m³) を超過した場合がある)、これより低濃度のヘキサクロロシクロペンタジエン、さらに低濃度のエピクロロヒドリン、1,3-ジクロロプロパン (IARC, 1985 には 1,3-ジクロロプロペンと記載されている) に複合的に暴露し、腎機能 (尿中のアラニンアミノペプチダーゼ (AAP)、*N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG)、レチノール結合タンパク、総タンパク及びアルブミン) 及び肝機能 (血清中 ALT、AST、アルカリホスファターゼ (ALP)、ビリルビン (BIL)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、LDH、胆汁酸) を測定した結果、いずれにも対照集団 (35 人) との間に有意差はなかった (Boogaard et al., 1993)。

3-クロロプロペン及びエピクロロヒドリンへの複合暴露の可能性のある米国の化学工場従業員の死亡率に関する遡及的コホート研究が実施された。コホートはエポキシ樹脂、グリセリン、及び 3-クロロプロペン/エピクロロヒドリン製造区域の 1,064 人の従業員から構成され、調査期間は 1957～1986 年であり、追跡調査が 1989 年まで行われた。対照集団としては、米国全体、または、工場の所属会社全体を用いた。エポキシ樹脂製造区域では 3-クロロプロペンへの暴露はない。1970 年以前のグリセリン製造区域での 3-クロロプロペンへの暴露濃度は 1～5 ppm (3.1～15.7 mg/m³) であり、3-クロロプロペン/エピクロロヒドリン製造区域では作業の必要性に応じて呼吸保護具をつけて作業した。66 人の死亡が確認され、SMR は 0.8 (95%信頼区間: 0.6～1.0)、10 人に発がんが確認され、SMR (米国の発がん率との比較) は 0.5 (95%信頼区間: 0.2～0.9) であり、3-クロロプロペンへの暴露とこの工場の製造現場での発がんリスクとの関連性はないと結論した (Olsen et al., 1994)。

3-クロロプロペンが付着したヒトの皮膚の部位に「骨痛」を生ずるとの指摘がみられ (IPCS, 1993)、3-クロロプロペンは皮膚への高浸透性を有することが示唆されている (GDCh BUA, 1995)。

以上、ヒトが3-クロロプロペンに暴露されると肺及び皮膚から容易に吸収される。眼及び気道に対して刺激性を有し、急性暴露により意識喪失が生じ、慢性暴露により肝臓障害、腎臓障害、末梢神経障害がみられている。

表 8-2 3-クロロプロペン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
工場従業員 (合成プラント) 男性 45 人、女性 15 人 対照 23 人 (肝臓病歴なし)	16 か月間、12 時間交代制勤務作業 1~113 ppm (3~350 mg/m ³) の濃度の 3-クロロプロペン蒸気に暴露	最初の 1 か月: 一般状態の変化はみられず調査対象者の 33%、暴露期間中 2~3 日間 (詳細不明)、にんにく様口臭や体臭、ごく稀な頭痛、吐き気 暴露に関連する器官障害なし、可逆的肝細胞障害、肝細胞質酵素 (ALT、LDH、AST)、ミトコンドリア酵素 (グルタミン酸脱水素酵素、ソルビトール酸脱水素酵素、AST) の可逆的变化	Hausler & Leinch, 1968
アリルスルホン酸ナトリウムの製造工場従業員 女性 26 人	2.6~6,650 mg/m ³ 3-クロロプロペン 2.5 か月-6 年間暴露	暴露期間初期: 流涙、粘膜への刺激性 問診票調査: 四肢の脱力 (24 人)、けいれん痛 (17 人)、感覚異常 (15 人) 等の報告あり 検査: 末梢神経障害 (痛覚 (17 人)、触覚 (16 人)、振動感 (16 人))、筋力低下 (15 人)、アキレス腱反射の消失 (11 人) 等 神経筋電図検査: 異常あり 以上から、本物質に対する慢性暴露による慢性多発神経障害 (多発ニューロパシー) とみなされた。 主な症状は 5-6 か月間暴露がなければ部分的に回復したが、再度の暴露で再発 一般状態の観察で、その他の器官に障害は認められずその他の病理学的又は臨床的な器官障害を示す症状なし	He et al., 1985

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
アリルスルホン酸ナトリウムの製造工場従業員 男性 14 人、女性 13 人	0.2-25.13 mg/m ³ 3-クロロプロペン 1-4.5 年	暴露期間初期: 流涙、粘膜への刺激性はみられず 問診票調査: 四肢の脱力 (8 人)、けいれん痛 (5 人)、感覚異常 (9 人) 等の報告あり けいれん痛などは前報告に比べ軽度 検査: 末梢神経障害 (痛覚 (4 人)、触覚 (0 人)、振動感 (1 人)), 筋力低下 (0 人)、アキレス腱反射の消失 (2 人) 等 神経筋電図検査: 異常あり (軽度)	He et al., 1985
塩素化炭化水素製造工場 男性従業員 73 人	平均 8.2 年間 (0.5~23 年間) 主に 3-クロロプロペン 0.09~0.91 ppm (0.3~2.89 mg/m ³ 12 年間の算術平均、短期的に 0.97 ppm (3.1 mg/m ³) を超過の場合あり) これより低濃度のヘキサクロシクロペンタジエン、さらに低濃度のエピクロロヒドリン、1,3-ジクロロプロパンへの複合暴露	検査項目: 腎機能 (尿中の AAP、NAG、レチノール結合タンパク、総タンパク及びアルブミン) 及び肝機能 (血清中 ALT、AST、ALP、BIL、GGT、LDH、胆汁酸) 腎機能検査: 各検査項目の測定値に、対照群 (35 人) との間に有意差なし 肝機能検査: 各検査項目の測定値に、対照群 (35 人) との間に有意差なし	Boogaard et al., 1993
米国の化学工場従業員 死亡率に関する遡及的コホート研究 コホート: エポキシ樹脂、グリセリン、及び 3-クロロプロペン/エピクロロヒドリン製造区域の 1,064 人	3-クロロプロペン及びエピクロロヒドリンへの複合暴露の可能性	調査期間: 1957~1986 年 (追跡調査: 1989 年まで) 暴露条件: 死亡率平均値は米国全体又は工場の所属会社全体を使用、エポキシ樹脂製造区域では 3-クロロプロペンの暴露なし、1970 年以前のグリセリン製造区域での 3-クロロプロペンへの暴露濃度は 1~5 ppm (3.1~15.7 mg/m ³)、3-クロロプロペン/エピクロロヒドリン製造区域では作業の必要性に応じて呼吸保護具をつけて作業 死亡: 66 人、SMR 0.8 (95% 信頼区間: 0.6-1.0) 発がん: 10 人、SMR (米国の発がん率との比較) 0.5 (95% 信頼区間: 0.2-0.9)、3-クロロプロペン暴露と当該工場の発がんリスクとの関連性なし	Olsen et al., 1994
ヒト (詳細不明)	付着した皮膚部位に「骨痛」発生。3-クロロプロペンの皮膚への高浸透性を示唆 (GDCh BUA, 1995)		IPCS, 1993

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

3-クロロプロペンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3に示す。

経口投与での LD₅₀ はマウスで 425~500 mg/kg、ラットで 450~700 mg/kg、ウサギで 300 mg/kg、吸入暴露での 4 時間暴露 LC₅₀ はマウスで 1,000 ppm、ラットで 1,100~2,600 ppm、経皮投与で

のLD₅₀はラットで2,200 mg/kg、ウサギで2,026 mg/kgである (GDCh BUA, 1995; Karmazin, 1965; Lu et al., 1982; Omura et al., 1993; Shamilov and Abasov, 1973; Smyth and Carpenter, 1948)。

表 8-3 3-クロロプロペンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	425-500	450-700	300	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	1,000 (4 時間) 2,100-3,600 (2 時間)	1,100-2,600 (4 時間) 3,500 (雄)、3,800 (雌)(2 時間) 12,900 (30 分)	ND	1,800 (2 時間)
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,200	2,026	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	370	248	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	621	ND	ND	ND

ND: データなし

急性毒性のうち経口投与では、ラットへの3-クロロプロペン 1,000 mg/kg の投与で、胃腸粘膜浮腫、炎症、その後心筋細胞、肝細胞、腎臓尿細管細胞の変性がみられた (Al'meev and Karmazin, 1969)。ラットへの100 mg/kg の投与 (コーン油溶解) では72時間後の剖検で変化はなかった (Waechter et al., 1982)。別の報告では剖検所見で消化管のうっ血、出血がみられ、腎臓 (曲尿細管の混濁腫脹、変性、糸球体上皮細胞の限局性壊死)、肝臓 (類洞の拡張、肝細胞の混濁腫脹) の組織の変化がみられた (Lu et al., 1982)。一般状態の観察で、投与4~5時間後に活動性の低下、嗜眠、後肢麻痺、振せん、瘻れん等の神経系への症状がみられ、24時間以内の死因は呼吸障害であった (Lu et al., 1982)。

吸入暴露の各試験は鼻部暴露による試験ではなく、全身的な暴露から経皮的な影響も含まれることを考慮する必要がある。高濃度 (7,300 ppm (23,200 mg/m³)) の3-クロロプロペンにマウスを暴露した試験で、短時間で麻酔作用がみられた後、呼吸停止により死亡した。またこれよりやや低い濃度 2,400~4,900 ppm (7,600~15,200 mg/m³) では47時間までは症状はみられなかったが、肺組織の傷害が認められた (Silverman and Abreu, 1938)。

ラットとモルモットに320~3,200 ppm (1,000~10,000 mg/m³) の濃度で1時間、吸入暴露し、遅発性の呼吸器粘膜への刺激、麻酔作用、腎臓特に糸球体細胞変性がみられ、これより高濃度の16,000 ppm (50,000 mg/m³) を短時間 (30分間) 暴露した場合は、すぐに刺激反応を示したが、肺の浮腫、麻酔作用はみられなかった。軽度の肝細胞の損傷 (肝実質細胞の変性) がいずれの濃度でもみられた (Adams et al., 1940)。

ラット (10~15匹/群) に3-クロロプロペンを吸入暴露し、その影響をみるための血液学的検査値、呼吸回数、血清コリンエステラーゼ、神経毒性変化を指標とした4時間暴露のTCLoは92 ppm (294 mg/m³、暴露濃度の実測値) であった (Gusejnov, 1983; Gusejnov and Strjukov, 1981)。

24匹の雄マウス (系統不明) の尾部 (全長の2/3) を無希釈の3-クロロプロペン液に3~5時間浸漬して死亡がみられたとする報告がある (Lu et al., 1982)。

単回投与による生殖器に対する影響についての報告が数報あり、その概略を以下に示す。

ICRマウス雄に3-クロロプロペン496、600、720、864、1073 mg/kgを単回皮下投与した実験で、投与後7日までに全投与動物25匹中16匹が死亡し、LD₅₀は621 mg/kgと算出された。肺に重度の

出血を伴ううっ血と浮腫がみられ、肝臓の類洞拡張、肝細胞の変性、限局性の壊死、腎臓の尿管細管上皮の壊死などの肝臓、腎臓に対しても障害がみられた。投与後 7日目までの生存例では、精巣のみに病理組織学的変化が認められた。精巣の病変は二型に分類され、一つは精細管生殖細胞の変性・脱落および生殖細胞由来と考えられる多核巨細胞の出現、ライディッヒ細胞の軽度の増生がみられた型と、他は、ライディッヒ細胞の壊死を伴うセルトリ細胞も含めた精細管内の全細胞の壊死がみられた型であった (Omura et al., 1993)。

ICRマウス (雄、50匹/群) に3-クロロプロペン0, 124 mg/kgを皮下に単回投与した試験で、投与後39日間観察し、死亡、衰弱はみられず体重増加の抑制はなかった。投与4日以後精巣重量減少、精細胞数減少がみられ、投与14日以後から精巣上体内精子数減少、精子尾部の形態異常(無尾を含む)の出現頻度の増加がみられた。精子形態異常は精子数減少より前に観察され、精巣上体内での精子の成熟過程に影響することが示唆された。39日後も精巣障害の回復はみられなかった (Zhao, 1997; Zhao et al., 1998)。

ラット(系統不明、雄、10~15匹/群) に3-クロロプロペンの蒸気を0、3、18、33、92 ppm (0、10.2、58、103.9、294.2 mg/m³) の濃度で4時間吸入暴露し、暴露24時間後の検査で18 ppm以上で精子の運動性の有意 (P<0.05) な低下、33 ppm以上でコリンエステラーゼ活性の上昇、92 ppmで呼吸数の増加がみられた。他の形態学検査及び機能検査には影響はなかった (Gusejnov, 1983; Gusejnov and Strjukov, 1981)。

8.3.2 刺激性及び腐食性

B6C3F₁ マウスに1,200 ppm (3,820 mg/m³) の3-クロロプロペン蒸気を6時間暴露した試験で、雄の1/10匹に皮膚の肥厚を伴う痂皮の形成及び限局性潰瘍性皮膚炎が認められ、また、344ラットに3-クロロプロペンの蒸気954 ppm (3,000 mg/m³) を6時間暴露した試験で、鼻粘膜のうっ血と浮腫がみとめられた (Quast et al., 1982a)。

24匹の雄マウス (系統不明) の尾部 (全長の2/3) を無希釈の3-クロロプロペンに3~5時間浸漬した実験で、限局性の皮膚の損傷 (発赤、腫脹、一部の例に皮膚の壊死) がみられた (Lu et al., 1982)。

20匹のウサギ (性別不明) に2,026 mg/kgの3-クロロプロペンを閉塞貼付後、その皮膚の部位に弱い刺激作用がみられたとの報告 (Smyth and Carpenter, 1948) があるが、暴露期間、適用部位、適用範囲は不明である。

無希釈の3-クロロプロペン0.5 mLをウサギ (性別不明) に点眼し、24時間後 (洗眼の有無不明) の観察で、眼に弱い刺激反応がみられた (Carpenter and Smyth, 1946)。Grant (1986) は、眼の傷害が軽度であるのは3-クロロプロペンの沸点が低いため急速に揮発し、結膜への有効量が非常に減少するためであると述べている。

雌雄のF344ラットに3-クロロプロペン200 ppm (640 mg/m³) を6時間暴露した試験で、6/10匹 (性別不明) に眼瞼の閉鎖、結膜の充血がみられた (Quast et al., 1982a)。

以上、3-クロロプロペンは皮膚及び眼に対する刺激性がある。

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、3-クロロプロペンの実験動物に対する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

3-クロロプロペンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

a. 経口投与

1群10匹のICR雌マウスに3-クロロプロペンを0、50、90、160、280、500 mg/kg/日 (対照群50匹、コーン油投与) をコーン油に溶解し、8日間連続で強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日で1匹の死亡がみられた以外に3-クロロプロペンによる毒性影響はみられなかった。なお、剖検、病理組織学的検査は実施されていない (Piccirillo et al., 1984)。

TOマウスに3-クロロプロペンを0、300 mg/kgの用量で落花生油に溶解し、3回/週の割合で120日 (17週) 間、強制経口投与した試験で、体重増加には影響はなかったが1週目以後被毛の粗剛がみられた。投与12週目以後、雄にはよろめき歩行と後肢の脱力がみられた。雌にはこれらの症状はみられなかった。病理組織学的検査で筋肉間神経束の変性がみられ、特に腓筋への神経が影響を受けたが、その他の末梢神経 (腓腹神経、坐骨神経、正中神経、脊髄神経根)、中枢神経 (脊髄の白質及び灰白質) への影響は軽度であった (He et al., 1981)。

1群64匹のラット (性別、系統不明) に3-クロロプロペンを0、45、90 mg/kg/日 の用量でサンフラワー油に溶解し10日間、強制経口投与した試験で、45 mg/kg/日以上で内臓器官の充血、病理組織学的に各種器官特に心筋、肝臓、腎臓の異栄養 (dystrophy)、血液生化学的所見として血液中のカタラーゼ活性の低下 (17~22%) がみられた (Al'meev and Karmazin, 1969; Karmazin, 1965)。

b. 吸入暴露

1群雌雄各10匹のB6C3F₁マウス及びF344ラットに3-クロロプロペンを250 ppmの濃度で6時間/日、4日間吸入暴露し、暴露期間終了翌日に採血、剖検した試験で、マウスの雄のみ体重の増加がみられた。ラットの雌は肝臓、腎臓に有意 ($p<0.05$) な重量増加がみられたが、血液学的検査及び血液生化学検査では暴露の影響はみられなかった。病理組織学的にはラットに腎尿細管の虚脱 (collapse) 及び壊死、雌雄に腎臓の皮質尿細管上皮細胞質の顆粒の軽度増加及びエオシン染色性の増加がみられた (Quast et al., 1982b)。

B6C3F₁ マウス (1群雌雄各10匹) 及びF344ラット (1群雌雄各10匹) に3-クロロプロペン0、1、3、10、20 ppm (0、3.1、9.4、31.3、62.6 mg/m³) を6時間/日、5日/週、90日間吸入暴露し (1か月目中間検査、5匹)、体重測定、一般状態の観察、血液学的及び尿検査を行い、その後血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査を行った。マウス、ラットいずれにも、暴露に起因する変化はみられなかった (Quast et al., 1982c)。

1群20匹のラット (詳細不明) に3-クロロプロペンを126 ppm (設定濃度) の濃度で4時間/日、5日/週、4週間吸入暴露した試験で、体重増加の抑制と中枢神経の抑制がみられ、尿細管の再吸収障害を示唆する塩素 (イオン) の尿中への大量の排泄がみられたが、腎機能検査 (強制排尿、

尿タンパク) 及び腎臓重量には異常はなかった (Shamilov and Abasov, 1973)。この報告では、塩化物の収支の検討はされてないため、3-クロロプロペンの毒性は体重増加の抑制と中枢神経系の抑制に限定される (GDCh BUA, 1995)。

B6C3F₁ マウス及びF344 ラット (1 群雌雄各 25 匹) に3-クロロプロペンを 0、50、100、250 ppm (0、157、313、783 mg/m³) の濃度で6時間/日、5日/週、90日間吸入暴露 (1 か月目中間検査、10 匹) した試験で、体重測定、一般状態観察、血液学的、尿検査、血液生化学検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査を行った。マウス及びラットにおいて、死亡率、一般状態、体重増加、尿検査、血液生化学的検査に暴露に起因する変化はみられなかった。雄ラットの 100 ppm 以上で肝臓重量が対照群より増加したが増加の程度は低く、また、肝臓の酵素活性及び病理組織学的検査で異常はないことから毒性影響とは考えない。また、マウスの雌雄 250 ppm に肝臓の胆管周囲肝細胞に変性や壊死を伴わないグリコーゲンの蓄積がみられたが、毒性学的意義は不明である。雌雄ラットの 100、250 ppm に腎臓の皮質尿細管上皮細胞の細胞質の顆粒 (物質) の軽度の増加及びエオシン染色性の増加、尿細管の障害がみられ、250 ppm では尿細管の壊死がみられた。著者は 100 ppm でみられた変化は生理的適応反応の範囲とみなし、ラットの NOAEL を 100 ppm としている。マウスでは 250 ppm でも影響はみられなかった (Quast et al., 1982b)。

ウサギ (雄 6 匹/群) に3-クロロプロペンを 0、66 ppm (0、206 mg/m³) の濃度で6時間/日、6日/週、3 か月間吸入暴露した試験で、暴露 2 か月目以後、筋電位測定 (EMG) で脱神経電位 (denervation potential) と、これに対応する症状としてのよろめき歩行、筋萎縮、削瘦を伴う四肢の弛緩性麻痺がみられた。ALT、血清-非タンパク性 SH 含量、血清中及び尿中クレアチニン量に明らかな変化はみられなかった。ウサギの病理組織学的変化として坐骨神経線維の変性、肝臓類洞の拡張と肝細胞の空胞変性、腎臓にうっ血、尿細管上皮細胞の混濁腫脹、脂肪変性及び肺の肺胞壁の肥厚がみられた (He et al., 1985; Lu et al., 1982)。また、ラット (雄 10 匹/群) 及びウサギ (雄 5 匹/群、雌 1 匹/群) に3-クロロプロペンを 0、5.6 ppm (0、17.5 mg/m³) を6時間/日、6日/週、5 か月間吸入暴露した試験で、暴露期間終了時に 3 匹のウサギに EMG の変化 (positive sharp wave) がみられた以外に、暴露した全てのウサギ及びラットに行動、体重増加、器官相対重量、剖検、病理組織学的検査で対照群との間に暴露の影響はなかった (He et al., 1985; Lu et al., 1982)。この報告は明確な試験手法やその結果の記載の欠如などがみられ、信頼性は低いと考えられる。

ラット雌雄 (各24匹/群)、ウサギ雌雄 (各3匹/群)、モルモット雌雄 (各9匹/群)、イヌ雌雄 (ビーグル、各1匹) に3-クロロプロペン0、9 mg/m³ (濃度分析実施) を、7時間/日、5日/週、6か月間吸入暴露した試験で、ラットに暴露期間終了直後 (ラットでは半数を回復群として暴露期間終了2か月間後に剖検) に中心静脈周辺肝細胞の軽度の壊死がみられた以外、使用したすべての種で暴露の影響はみられなかった (Torkelson et al., 1959)。

Donryu ラット雌雄 (各 5 匹/群) に3-クロロプロペン 0、10、50、100 ppm (0、31、157、313 mg/m³) (濃度分析実施) を、8時間/日、5日/週、34週間吸入暴露した試験で、暴露 34 週目に 50 ppm で尾部神経の活動電位の振幅の低下がみられ、暴露 28 週目に 100 ppm で尾部の運動神経及び感覚神経の伝導速度の低下が活動電位の振幅の低下とともに (P<0.01) みられた。これらは一般状態として後肢の衰弱を伴っていた (Nagano et al., 1991)。

B6C3F₁ マウスに3-クロロプロペンを0、1、25 ppm (0、3.1、78.3 mg/m³) の濃度で7時間/日、5

日間吸入暴露したが精子形態への影響はみられなかった (McGregor, 1981)。

c. その他の経路

ウサギ (6匹、性別不明) に3-クロロプロペンを50 mg/kg/日、1週間連続皮下投与し、その後100 mg/kg/日を3回/週で6～12週間皮下投与した試験で、病理組織学的検査により末梢神経 (坐骨、脛骨、腕神経叢、橈骨神経、尺骨神経) の神経線維の変性がみられた。遠位の神経線維の方が強く変性し、一般状態への影響の程度及びEMGへの影響の程度 (詳細不明) に依存していた。脳、脊髄、脊髄根には病理組織学的検査で異常はみられなかった (He et al., 1980)。

Wistarラット (使用動物数不明) に3-クロロプロペンを10 mg/kg/日、5日/週、4週間腹腔内投与した試験で、20回目の投与後に体重増加の抑制、赤血球数の減少、赤血球のヘモグロビン濃度の減少及び白血球数増加 ($P<0.01$)、肝臓相対重量の減少がみられた。腎機能 (強制利尿、尿タンパク) 及び肝機能 (SGPRT) に変化はなかった (GDCh BUA, 1995)。

以上、入手できた経口投与試験データからは、投与期間やデータの信頼性からNOAELを設定できない。3-クロロプロペンの化学的特性により吸入暴露の毒性試験が多く、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどを用いて実施されており、多くの報告は現在のガイドラインに準拠せず、記載内容が不明確なものが多いが、3-クロロプロペンの毒性の標的として肝臓、腎臓に対する毒性、神経への毒性がみられ、種差は少ないと考える。単回大量投与では生殖細胞 (精巣) への影響が報告されているが、反復投与での精巣への影響は報告されていない。

吸入による反復投与毒性では、ラットを用いた34週間吸入暴露試験での神経毒性を指標としたNOAELは10 ppm (31 mg/m³) (Nagano et al, 1991) とされており、本評価書は、吸入毒性のNOAELを10 ppmと判断する。

表 8-4 3-クロロプロペンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICR 雌 群10匹	経口 投与 (強制) 溶媒:コ ーン油	8日間連 続 投与16日 まで観察	0、50、90、160、 280、500 mg/kg/ 日	一般状態に投与の影響なし 500 mg/kg/日: 死亡 (1/10匹) 解剖、病理組織学的検査は実施せず	Piccirillo et al., 1984
マウス TO 投与群: 雌雄各3 匹 対照群: 雌3匹	経口 投与 (強制) 溶媒: 落花生 油	120日間 (17週) 3回/週	0、300 mg/kg/ 日	1週目以内: 被毛の粗剛、体重増加への影響なし 12週目以後: 雄マウスに後肢の脱力 (weakness of hind extremities) 及びよろめき歩行が散見 された (雄のみ) 病理組織学的検査で筋肉間神経束の変性、腓筋 へ通じる神経が高頻度に影響を受けた。他の 末梢神経、中枢神経への影響なし	He et al., 1981
ラット (性別、系 統不明) 1群64匹	経口 投与 (強制) 溶媒: サンフ ラワー 油	10日間	0、45、90 mg/kg/ 日	45 mg/kg/日以上: 剖検:内臓器官の充血 (generalized hyperemia、 臓器名不明) 病理組織学的検査: 各種器官特に心筋、肝臓、 腎臓の異栄養 血液性化学的検査: 血液中のカタラーゼ活性 の低下 (17～22%)	Al'meev & Karmazin, 1969; Karmazin, 1965

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				発生した変化に対応した用量か不明	
ラット (性別、系統不明) 64匹/群	経口 投与 (強制) 溶媒:水	6か月間 5日/週	0、0.015 mg/kg/ 日	対照群との間に反射行動の差異なし	Al'meev & Karmazin, 1969; Karmazin, 1965
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10匹/群	吸入 暴露	4日間 6時間/日	250 ppm (782 mg/m ³ 動的暴露濃度 分析)	採血後 (暴露終了翌日) 5日目剖検: 雄のみ体重増加	Quast et al., 1982b
マウス B6C3F ₁ 雌雄25匹 /群	吸入 暴露	90日間 (1 か 月 目、中間 検査 10 匹) 6 時 間 / 日、5日/ 週	0、50、100、250 ppm (0、157、 313、783 mg/m ³)	体重測定、一般状態観察、血液学的及び尿検査、 尿検査 (剖検 1 週間前)、血液生化学的検査、 剖検、器官重量測定、病理組織学的検査 死亡率、一般状態、体重増加、尿検査、血液生 化学的検査に暴露に起因する変化なし 雌雄250 ppmに肝臓の胆管周囲肝細胞に変性や 壊死を伴わないグリコーゲンの蓄積 (中心 静脈周囲肝細胞は染色性一定でない) がみ られたが、毒性学的意義不明	Quast et al., 1982b
マウス B6C3F ₁ 雌雄10匹 /群	吸入 暴露 1か月 目に5 匹中間 検査	90日間 6時間/ 日、5日/ 週	0、1、3、10、 20 ppm (0、3.1、9.4、 31.3、62.6 mg/m ³)	体重測定、一般状態の観察、血液学的及び尿検査 (剖検 1 週間前)、血液生化学的検査、剖検、 器官重量測定、病理組織学的検査: 暴露に起因する変化なし	Quast et al., 1982c
ラット F344 雌雄 10匹/群	吸入 暴露	4日間 6時間/日	250 ppm (782 mg/m ³ 、動的暴 露、濃度分析)	採血後 (実施日不明) 5 日目剖検: 雌: 肝臓、腎臓重量の有意 (p<0.05) な増加、 病理組織学的検査: 尿細管の虚脱 (collapse) 及び壊死、雌雄に腎臓の皮質尿細管上皮細胞 質の顆粒の軽度増加及びエオシン染色性増加	Quast et al., 1982b
ラット (詳細不明) 20匹/群	吸入 暴露	4週間 4 時 間 / 日、5日/ 週、	126 ppm (400 mg/m ³ ; 設 定濃度)	腎機能の検査 (強制排尿、尿タンパク)、腎臓重 量は対照群と同等 尿細管の再吸収障害を示す尿中への塩素 (イオ ン) 排泄の増加がみられた イオンの測定せず (代謝による塩素イオンバ ランスの変化は不明) 毒性変化は体重増加の抑制と中枢神経の抑 制である	Shamilov. & Abasov, 1973
ラット (系統不明) 雌雄 5匹/群	吸入 暴露 ガラス 製暴露 室 (160L)	5週間 7時間/ 日、5日/ 週	0、8 ppm (0、25 mg/m ³ 、濃度分 析)	体重増加に対照群との間に統計学的有意差な し、一般状態観察による行動、死亡率に対照 との間に差なし、器官相対重量に統計学的有 意差なし (雌脾臓重量の減少がみられたが、病 理組織学的に変化なく毒性学的重要性なし) 病理組織学的に肝臓の類洞の拡張、肝細胞の混 濁腫脹と限局性壊死、腎糸球体の変化、尿細 管上皮細胞の壊死、間質細胞の増生	Torkelson et al., 1959
ウサギ (系統不明) 雌 1匹/群				体重増加、一般状態観察による行動、死亡率、 器官相対重量で対照群との間に統計学的有 意差なし 病理組織学的に肝臓の類洞の拡張、肝細胞の混 濁腫脹と限局性壊死、腎糸球体の変化、尿細 管の上皮細胞の壊死、間質細胞の増生	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット (系統不明) 雄 9匹/群				体重増加、一般状態観察による行動、死亡率、器官相対重量で対照群との間に統計学的有意差なし。 病理組織学的に肝臓の類洞の拡張、肝細胞の混濁腫張と壊死、腎糸球体の変化、尿細管の上皮細胞の壊死、間質細胞の増生	
ラット雌 (系統不明) 雄 24匹/群	吸入 暴露 ガラス製暴露室 (160L)	6か月間 7時間 / 日、5日 / 週	0、3 ppm (0、9 mg/m ³ 、濃度分析)	暴露期間終了直後 (雌雄各12匹を回復群-暴露期間終了2か月間後に剖検): 行動、体重、器官相対重量に対照群との間に差なく、剖検、病理組織学的検査で投与による影響みられず中心静脈周辺肝細胞の軽度の壊死	
モルモット (系統不明) 雌雄 9匹/群				暴露の影響なし	
ウサギ雌 (系統不明) 雄 3匹/群				暴露の影響なし	
イヌ (ビーグル) 雌雄 1匹/群				暴露の影響なし	
ラット F344 雌雄 25匹/群	吸入 暴露	90日間 (1か月目、中間検査10匹) 6時間 / 日、5日 / 週	0、50、100、250 ppm (0、157、313、783 mg/m ³)	体重測定、一般状態観察、血液学的及び尿検査 (剖検1週間前)、その後血液生化学的検査、剖検、器官重量測定 死亡率、一般状態、体重増加、尿検査、血液生化学的検査に暴露に起因する異常なし 100 ppm以上: 雌雄に腎臓の皮質尿細管上皮細胞質の顆粒の増加及びエオシン染色性増加 器官重量: 雄の肝臓重量増加 (p<0.05) (肝臓の酵素活性及び病理組織学的検査に異常なし) 250 ppm: 尿細管の限局性の虚脱 (collapse) 及び壊死 NOAEL: 100 ppm (US. EPA (2004) はこの試験のNOAELを50 ppmと判断)	Quast et al., 1982b
ラット F344 雌雄 10匹/群	吸入 暴露	90日間 6時間 / 日、5日 / 週	0、1、3、10、20 ppm (0、3.1、9.4、31.3、62.6 mg/m ³)	体重測定、一般状態の観察、血液学的及び尿検査 (剖検1週間前) を行い、その後血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査	Quast et al., 1982c
ラット Donryu 雌雄 5匹/群	吸入 暴露	34週間 8時間 / 日、5日 / 週、	0、10、50、100 ppm (0、31、157、313 mg/m ³) (濃度分析)	【神経毒性試験】 体重増加、摂餌量: 対照との差なし 50 ppm以上: 神経活動電位の振幅の低下 100 ppm: 暴露28週目: 後肢の衰弱 (weakness of hind extremities)、尾部の運動神経及び感覚神経 (近位及び遠位) の伝導速度の低下 NOAEL: 10 ppm (31mg/m ³) 本評価書の判断	Nagano et al., 1991
ウサギ 雄 6匹/群	吸入 暴露	3か月間 6時間 / 日、6日 / 週	0、66 ppm (0、206 mg/m ³)	四肢の屈筋 (flexor) 及び伸筋 (extensor) の筋電図 (EMG) 検査: 脱神経電位 (denervation potential)、これと対応する症状としてのよろ	He et al., 1985; Lu et al., 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
		週		めき歩行、筋萎縮、削瘦を伴う四肢の弛緩性麻痺 (暴露2か月目以後) ALT、血清-非タンパク性SH含量、血清中及び尿中クレアチニン量には変化なし 病理組織学的検査: 坐骨神経線維の変性、肝臓類洞の拡張と肝細胞の空胞変性、腎臓にうっ血、尿細管上皮細胞の混濁腫脹、脂肪変性及び肺胞壁の肥厚	
ウサギ雄 5匹/群、 雌 1匹/群	吸入 暴露	5か月間、 6時間/日、6日/週	0、5.6 ppm (0、 17.5 mg/m ³)	EMG検査: 暴露期間終了ときどき筋電図(EMG)に波形の変化が見られた(3匹) 全動物に行動、体重増加、摂餌量、器官相対重量、剖検、病理組織学的検査で対照群との間に暴露の影響なし	Lu et al., 1982; He et al., 1985
マウス B6C3F ₁	吸入 暴露	5日間、 7時間/日	0、1、25 ppm (0、 3.1、78.3 mg/m ³)	精子形態への影響なし	McGregor, 1981
ラット Wistar (使用動物数不明)	腹腔内 投与	4週間 5日/週	10 mg/kg	20回目の投与後に白血球増多 (P<0.01) 及び赤血球のヘモグロビン濃度の減少、体重増加の抑制、肝臓相対重量の減少、赤血球数の減少 腎機能 (強制利尿、尿タンパク) 及び肝機能 (SGPRT) には変化なし	GDCh BUA, 1995
ウサギ雄 6匹/群	皮下 投与	50 mg/kg、1週間連続 その後100 mg/kg、3回/週 6-12週間投与		病理組織学的検査: 末梢神経線維 (坐骨、脛骨、腕神経叢、橈骨神経、尺骨神経) の変性 (変性の程度は遠位が強く) 変性の程度は遠位が強く、一般状態、EMGの変化の程度に依存性あり 脳、脊髄、脊髄根には異常無し	He et al., 1980

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

3-クロロプロペンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-5に示す。

a. 生殖毒性

単回吸入暴露及び皮下投与で生殖細胞 (精巣) への影響がみられたとする報告 (8.3.1 参照) があるが、NOAEL等の設定はできない。また、調査した範囲内では、3-クロロプロペンの生殖毒性に関する試験報告は得られていない。

b. 発生毒性

SDラット (25~39匹/群) に3-クロロプロペン (純度: 98.6%) を0、30、300 ppm (0、93.9、939 mg/m³) の濃度で吸入暴露した。暴露期間は妊娠6~15日 (7時間/日) とし、妊娠21日目に母動物を帝王切開し剖検した。母動物の肺炎による死亡が: 30 ppm 2匹、300 ppm 1匹みられた。300 ppm では母動物の体重増加の抑制がみられた。剖検では投与に関連した変化はみられなかったが、肝臓の絶対重量の増加 (30、300 ppm)、腎臓の絶対重量の増加 (300 ppm) がみられた。吸収胚率、生存胎児数、児の性比、児の体重及び頭臀長は対照群と同様であった。外表、内臓、骨格の奇形はみられなかった。300 ppm 群では胸骨、脊椎体の化骨の遅延がみられたが、著者は母動物に対する毒性に起因するもので、3-クロロプロペンの直接的影響ではないとしている (John et al., 1983)。

NZW ウサギ (20~25 匹/群) に 3-クロロプロペン (コーン油に溶解) を 0、30、300 ppm (0、93.9、939 mg/m³) の濃度で、妊娠 6~18 日に吸入暴露 (7 時間/日) した。妊娠 29 日目に母動物を帝王切開し剖検した。300 ppm で母動物に体重増加の抑制 (妊娠 6~9 日目) 及び肝臓絶対及び相対重量の有意な増加がみられ、胚の吸収が増加した以外には胚及び胎児の毒性指標に変化はみられなかった (John et al., 1983)。著者は、吸収胚数の増加は母動物に対する毒性に起因するもので、3-クロロプロペンの直接的影響ではないとしている。

ICR マウス (50 匹/群) に妊娠 7~14 日に 3-クロロプロペン (コーン油に溶解) を 0、500 mg/kg/日の用量で強制経口投与した試験で、500 mg/kg 投与群の母動物に投与開始日の投与 6 時間後に 15/50 匹の動物に軟便及び肛門付近のよごれがみられた。投与 2~4 日目には切迫呼吸、無気力様状態、衰弱がみられ、妊娠マウスの 75% が死亡した。投与 5 日目までに一般状態に変化がみられなかった他の動物は出産 3 日後の剖検日まで生存した。7 匹の生存母動物のうち 2 匹では胎児の吸収がみられ、親の出産率は 71.4% であり、対照群では 94.7% であった。死産児数及び出産 3 日までの死亡児数は、対照群に比べ有意 ($P<0.05$) に多かった。体重増加に関しては母及び児いずれも異常はなかった (Piccirillo et al., 1984)。本評価書では胚及び胎児にみられた毒性は高用量投与による母動物に対する毒性に起因すると考える。

なお、IARC (1985) は高純度の 3-クロロプロペンを用いた吸入暴露による発生毒性試験でラット及びウサギに催奇形性はみられないとしている。

SD ラット (10~15 匹/群) の妊娠 1~15 日に 3-クロロプロペン (純度不明、コーン油に溶解) を 0、80 mg/kg/日の 1 用量で腹腔内投与し、妊娠 21 日目に帝王切開した試験で、80 mg/kg 投与群の母動物に、心臓、肝臓、脾臓、腎臓重量の有意 ($P<0.05$) な増加がみられた。また、80 mg/kg 投与群では吸収胚が有意 ($P<0.05$) に増加したが胎児の内臓及び骨格には奇形はみられなかった。投与群の児動物には皮下浮腫 (発生部位は原著に記載なし) ($P<0.01$) 及び舌突出を伴う短鼻 (詳細不明) ($P<0.05$) がみられた。著者はこれらは使用した 3-クロロプロペンの不純物の影響の可能性を示唆している (Hardin et al., 1981)。

以上、300 ppm の吸入暴露で胎児の化骨遅延 (ラット) 及び吸収胚の増加 (ウサギ) がみられたが、母動物に対する毒性影響に起因すると考えられ、他の試験報告からも 3-クロロプロペンの発生毒性の有無は判断できない。

3-クロロプロペンの生殖毒性試験は実施されていない。

表 8-5 3-クロロプロペンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 25～39匹/群	吸入暴露 7時間/日	妊娠6-15日 帝王切開: 妊娠21日目	0、30、300 ppm (0、93.9、939 mg/m ³) の濃度 (濃度分析実施)	30 ppm 以上: 肝臓の絶対重量増加 300 ppm: 母動物の体重増加の抑制 (暴露開始 2～3 日目)、剖検では投与に関連した変化なし、腎臓の絶対重量増加 吸収胚率、生存胎児数、児の性比、児の測定値 (体重、その他の身体計測値) は対照群と同様。外表、内臓、骨格の奇形なし。胸骨、脊椎体 (vertebrae center) の化骨遅延 は300 ppm群でみられたが3-クロロプロペンの母動物に対する毒性に起因した二次的影響 (著者)	John et al., 1983
ウサギ New Zealandホワイト 20～25匹/群	吸入暴露 7時間/日	妊娠6-18日 帝王切開: 妊娠29日目	0、30、300 ppm (0、93.9、939 mg/m ³) の濃度 (濃度分析実施)	300 ppm: 母動物の体重増加の変動 (妊娠6～9日目)、肝臓の絶対及び相対重量の増加、吸収胚数の増加 吸収胚数の増加は母動物に対する毒性に起因した二次的影響 平均産児数、児の性比、児の測定値 (体重、その他の身体計測) は対照群と同様、外表、内臓、骨格の奇形はみられず 母動物の死亡 (肺炎による): 30 ppm 2匹、300 ppm 1匹	John et al., 1983
マウス ICR (50匹/群)	強制経口投与 コーン油に溶解	妊娠 (陰栓で確認) 7-14日	0、500 mg/kg/日	投与群: 母動物に投与開始日投与6時間後に15/50匹の動物に軟便、肛門付近のよごれ。投与2～4日目には無気力様状態、衰弱、切迫呼吸、妊娠マウスの75%死亡。投与5日目まで一般状態に変化がみられなかった他の動物は出産3日目の剖検まで生存。生存母動物 (7匹) のうち2匹は、胎児の吸収がみられ、生存親の出産率は71.4%で、対照群では94.7%。死産児数及び出産3日までの死亡児の合計は、対照群に比べ有意 (P<0.05) に多し。体重増加には母及び児動物に異常なし	Piccirillo, et al., 1984
ラット SD 10～15匹/群	腹腔内投与 (コーン油に溶解)	妊娠 1-15 日 妊娠 21 日目に帝王切開	0、80 mg/kg/日 (純度不明)	投与群: 母動物に、心臓、肝臓、脾臓、腎臓重量の有意 (P<0.05) な増加、病理組織学的な変化なし 吸収胚の増加 (P<0.05)、胎児の内臓及び骨格には奇形なし、投与群児動物に皮下浮腫 (P<0.01)、舌突出を伴う短鼻 (P<0.05) 著者は、これらの変化は使用した 3-クロロプロペンの不純物の影響の可能性を示唆している。	Hardin et al., 1981

8.3.6 遺伝毒性

3-クロロプロペンの遺伝毒性試験結果を表 8-6に示す。

in vitro

a. 突然変異

3-クロロプロペン 9,400 μ g/プレート (S9 添加) 及び 2000 μ g/プレート (S9 添加) の用量でネズミチフス菌 TA 1535 を用いた試験で、S9 添加の有無に関わらず陰性であった (McCoy et al., 1978)。

3-クロロプロペン 940~9,400 μ g/disk で円形ろ紙浸漬法により十分に被験物質を暴露する条件の試験で、TA 1535 では陽性、TA100、TA1538 では陰性であった (McCoy et al., 1978)。

同様のプレインキュベーション法で 90 分間 3-クロロプロペンに暴露し、弱い変異原性を認めた (9 変異株/76.5 μ g) が、この変異原性は S9 の添加で陰性であった (Eder et al., 1980)。

しかし、TA100 同様、TA1535 の系でも his⁺変異株の形成に関して、S9 の有無に関わらず陽性反応を認めた (Bignami et al., 1980)。

TA100 を用いた試験で、3-クロロプロペン 250 から 2,000 μ g/プレート、S9 無添加で弱い変異原性を示し、S9 添加しプレインキュベーション時間を 120 分以上に延長すると、変異原性は 2.5 倍に増加した。S9 の代謝活性化により変異作用は亢進された (Neudecker and Henschler, 1985)。

b. 染色体異常

25 μ g/mL の 3-クロロプロペンをラット肝臓単層培養細胞 RL₁ (Catworth Farm E 由来) 及び RL₄ (Wistar 由来) に 24 時間暴露しても、染色体の異常は認められなかった (Dean et al., 1985)。

400 μ g/mL の 3-クロロプロペンをチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) に暴露した試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陽性であった (労働省, 1997)。

c. DNA 損傷性

3-クロロプロペン 4.7~23.4 mg/L の培養液中添加濃度で酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D4 系に遺伝子変換 (tryptophan prototrophy) を生じた (McCoy et al., 1978)。この結果は S9 の添加/無添加による *Saccharomyces cerevisiae* JD1 の系統 (遺伝子座 his-4 及び trp-5 でヘテロ対) で確認された (Dean et al., 1985)。

3-クロロプロペンが細胞毒性を示さない濃度である 990 mg/L 培地 (アルギニン不含有ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM 培地、S9 添加/無添加) の濃度でヒト胚の腸管培養細胞で UDS 試験をした結果、不定期 DNA の合成は陰性であった (McGregor, 1981)。

前者と同じ培地を用い HeLa S3 細胞に 3-クロロプロペンを 76.5~385.2mg/L (高濃度では細胞毒性を示す) の濃度で培地 (S9 無添加) に添加し、シンチレーション法により検出した結果、不定期 DNA の合成は弱い陽性を示した (Schiffman et al., 1983)。

in vivo

SD ラットに 0、1~25 ppm (0.31~78.3 mg/m³) の濃度を 7 時間/日、5 日間吸入暴露した優性致死試験では陽性反応がみられた (McGregor, 1981) が、同じ暴露条件で行った染色体異常試験及びショウジョウバエに 0、150 ppm (0、470 mg/m³) の濃度で単回暴露した伴性劣性致死試験ではいずれも陰性であった (McGregor, 1981)。

以上のように、*in vitro* ではネズミチフス菌、放線菌、麹菌を用いた突然変異試験、培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験等が実施され、陰性又は陽性の結果がみられ

ている。*in vivo* ではラットの染色体異常試験、ショウジョウバエの伴性劣性致死試験では陰性、ラットの優性致死試験で陽性である。これらから、3-クロロプロペンは遺伝毒性の有無を判断できない。

表 8-6 3-クロロプロペンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用 量 ^{a)}	結果 ^{b)}		文 献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	突然変異	ネズミチフス菌 TA1535	ろ紙浸漬法	9,400 μg/プレート	-	-	McCoy et al., 1978
		ネズミチフス菌 TA1535	プレインキュベーション法	2,000 μg/ プレート	-	-	
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法	1880 μg/ プレート	+	(+)	
		ネズミチフス菌 TA1535	ろ紙浸漬法	940 μg/disk	(+)	+	
		ネズミチフス菌 TA100		9,400 μg/disk	-	-	
		ネズミチフス菌 TA1538		9,400 μg/disk	-	-	
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法	2,350 μg/ プレート	+	(+)	Bignami et al., 1980; IARC, 1985
		ネズミチフス菌 TA1535	プレインキュベーション法	2,350 μg/ プレート	+	+	
		ネズミチフス菌 TA100	ND	76.5 μg/ プレート	(+)	-	Eder et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA100	ND	ND	+	(+)	Eder et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA100	ND	0.02 μg/ mL 空気	+	ND	Norpoth et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA100	ND	0.05 μg/ mL 空気	+	ND	Simmon, 1981; IARC, 1985
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法	250 μg/ プレート	(+)	+ ^{c)}	Neudecker. & Henschler, 1985
		ネズミチフス菌 TA100	ND	235 μg/ プレート	ND	+	Neudecker. & Henschler, 1986
		放線菌 <i>Streptomyces coelicolor</i>	前進突然変異	4,700 μg/ プレート	+	ND	Bignami et al., 1980; IARC, 1985
		麹菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	前進突然変異	18,800 μg/ プレート	-	ND	
		遺伝子 変換	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	ND	4,700 μg/mL	+	ND
酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> JD1	ND		ND	+	+	Dean et al., 1985	
染色体 異常	ラット肝臓細胞 RL ₁ 及び RL ₄	24 時間暴露	25 μg/mL	- S9 添加の有無 不明		Dean et al., 1985	
染色体 異常	CHL 細胞	ND	400 μg/mL	+	+	労働省, 1997	

	試験名	試験材料	処理条件	用量 ^{a)}	結果 ^{b)}		文献
					-S9	+S9	
	不定期 DNA 合成	ヒト胚腸培養細胞	アルギニン無添加ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM 培地)	990 μ g/mL	-	-	McGregor, 1981
		ヒト HeLa S3 細胞	アルギニン無添加ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM 培地)	76,500 μ g/mL (高濃度で細胞毒性発現)	(+)	ND	Schiffman et al., 1983
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死	ショウジョウバエ Oregon K, 3 日齢	吸入暴露 単回 (7 時間) F ₃ 世代まで観察	0, 150 ppm (0, 470 mg/m ³)	-		McGregor, 1981
	優性致死	ラット(SD) 10 匹/群	吸入暴露 7 時間/日、5 日間	0, 1~25 ppm (0, 3.1~78.3 mg/m ³)	+		
	染色体異常	ラット(SD)	吸入暴露 7 時間/日、5 日間	0, 1~25 ppm (3.1~78.3 mg/m ³)	-		

CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

a) 最大無影響量又は最小影響量

b) +: 陽性 -: 陰性 (+): 弱い陽性 ND: データなし

c) S9 添加しプレインキュベーション時間を 120 分以上に延長すると、変異原性は 2.5 倍に増加

8.3.7 発がん性

3-クロロプロペンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-7に示す。

B6C3F₁ マウス (5 週齢) に 3-クロロプロペン (工業原体、純度: 98%) を雄 (50 匹/群) に 0、172、199 mg/kg/日、雌 (50 匹/群) に 0、129、258 mg/kg/日、5 日/週で 78 週間強制経口投与し、対照群にはコーン油 (媒体) 投与群及び無処置群 (雌雄各 20 匹) を設けた。雄の 199 mg/kg 投与群では 27 週までの生存率は 52%であった。その他の雄の死亡率に急激な上昇はなかった。雌では約 70~90%が試験終了時まで生存した。投与に関連した病理組織学的変化としては、前胃に扁平上皮がんが雄の 172 mg/kg 群のみにみられ (2/46 匹)、前胃の棘細胞症、角化症が、172mg/kg 投与群で 9/46 匹、199 mg/kg 投与群で 19/50 匹みられた。雌では前胃の扁平上皮がんが 129 mg/kg 投与群で 2/48 みられ、扁平上皮乳頭腫が 129 mg/kg 投与群で 1/48、258 mg/kg 投与群で 3/45 みられた。棘細胞症、角化症は 129 mg/kg 投与群で 17/48、258 mg/kg 投与群で 25/45 みられた。前胃の扁平上皮がんの発生率は対照群との間に統計学的な有意な差はなかった。著者は、雄の投与群の初期死亡率の上昇により、潜伏期間の長い腫瘍が検出されない可能性があったが、3-クロロプロペンは前胃に腫瘍性及び非腫瘍性変化を低頻度ではあるが発生させるとしている (U.S. NCI, 1978)。

雌雄の Osborne-Mendel ラット (6 週齢、50 匹/群) に 3-クロロプロペン (工業原体、純度: 98%) を雄に 0、57、77 mg/kg/日、雌に 0、55、73 mg/kg/日、5 日/週で 78 週間強制経口投与し、対照として媒体であるコーン油のみを投与した群及び無処置群 (雌雄各 20 匹) を設けた (78 週間の投与終了後、雌雄の高用量群を除き最長 32 週間の観察期間を設定)。雄の 77 mg/kg 群では 46~50 週及びその後にかけての体重の減少がみられた。また、一般状態の変化として、尿による

腹部の汚染、円背位、呼吸障害 (respiratory ailment)、脱毛、体表開口部に赤色分泌物又は痂皮などがみられた (原著には reddish discharge or crust around the body orifices との記載以外には説明なし) が、対照群にもみられ必ずしも被験物質の影響とは考えられない。投与に関連すると考えられる腫瘍の発生数の増加はみられなかった。なお、高用量群では雄で 14 週までに、雌で 38 週までに 50% が死亡し、78 週間生存した動物はなかった。50% が生存するのは、低用量群では、雄で 77 週まで、雌で 99 週までであり、腫瘍の発現の有無を評価する試験としては生存動物数が不十分であると考えられた。3-クロロプロペンが雌雄のラットに発がん性を示すことの確認はできなかった (U.S. NCI, 1978)。

ICR-Swiss マウスの雌 (6~8 週齢、30 匹/群) に 3-クロロプロペン (工業原体、純度: 不明) 0、31、94 mg/kg/日を 0.2mL のアセトンに溶解し、3 回/週、440~594 日間経皮 (剪毛背部皮膚) 投与した試験で、皮膚の腫瘍は発現せず、その他の腫瘍の発生も対照群との間に差はみられなかった。対照群 (0.1mL アセトン投与) でも皮膚には腫瘍は発生しなかった (Van Duuren et al., 1979)。

ICR-Swiss マウスの雌 (6~8 週齢、30 匹) に 3-クロロプロペン (工業原体、純度: 不明) 94 mg/kg/日を 0.2mL のアセトンに溶解し、単回経皮 (剪毛背部皮膚) 投与し、14 日後から 5 μ g を 0.2mL のアセトンに溶解した 12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセテート (TPA, 発がんプロモーター) を 3 回/週の割合で生涯 (428~576 日) 投与した。対照群 (90 匹、TPA 5 μ g のみを 3 回/週の割合で生涯投与) には 6/90 の動物の皮膚に乳頭腫がみられたのに対し、3-クロロプロペン投与群には 7/30 動物に乳頭腫がみられ、この群の乳頭腫の発生は有意 ($P < 0.025$) に高かった。また、腫瘍の初発日は投与群では 197 日であったのに対し、対照群では 449 日であり発生の早期化がみられた (Van Duuren et al., 1979)。3-クロロプロペンにはイニシエーション作用がある可能性があると考えられる。

A/St マウスの雌雄 (6~8 週齢、20 匹/群) に 3-クロロプロペン (工業原体、純度: 不明) 0 (トリカプリリンのみ投与)、1,200、2,900、5,900 mg/kg (投与期間内の総投与量) を、0.2mL のトリカプリリンに溶解し、3 回/週、8 週間腹腔内投与し、初回投与 24 週間後に剖検した。24 週間後の生存率は対照群 (0 g/kg (トリカプリリンのみ投与)) では 16/20 (雌雄計、以下同) で、3-クロロプロペン投与群はいずれも全例生存した。肺の腺腫が、対照群で 19%、1,200 mg/kg 群で 60%、2,900 mg/kg 群で 50%、5,900 mg/kg 群で 60% 発生した。5,900 mg/kg 群の肺腺腫の発生は対照群に比ベ有意 ($P < 0.05$) であった (Theiss et al., 1979)。

以上のように、3-クロロプロペンの実験動物を用いた発がん性試験には現在行われているガイドラインに準拠して行われたものはない。強制経口投与で統計学的には有意ではないマウスの前胃の扁平上皮がん、扁平上皮乳頭腫がみられ、また、腹腔内投与で肺の腺腫がみられたが、発がん性の有無については明確ではない。なお単回経皮投与後、プロモーターの長期投与で皮膚への乳頭腫が発生し、イニシエーション作用を有する可能性がある。吸入経路による発がん性試験は行われていない。

3-クロロプロペンの国際機関等での発がん性評価を表 8-8 に示す。

IARC は、3-クロロプロペンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。、U.S. EPA はグループ C (ヒトに発がん性があるかもしれない物質) に分

類している。

表 8-7 3-クロロプロペンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文 献																																																
マウス B6C3F ₁ 、 雌雄 5 週齢 50 匹/群 対照群: コーン油 投与群: 20 匹/群 無処置 群: 20 匹/ 群	経口投与 (強制) コーン油 に溶解 (工業原 体、純度: 98%)	78 週間 5 日/週 (投与期 間終了 後、高用 量群を除 き観察期 間 14 週 間設定)	雄 0、 172、199 mg/kg/ 日 雌 0、 129、258 mg/kg/ 日	199 mg/kg/日: 雄: 27 週までの生存率 52% (48 週以上生存 10 匹 は 56 週目に剖検) その他の雄群: 死亡率の急激な上昇はみられなか ったが試験終了時生存率: 無処置対照群: 40%、 溶媒対照群: 70%、172 mg/kg 群: 46% 雌: 各群の試験終了時生存率約 70~90% 病理組織学的変化(前胃) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">雄 群 病理 所見</th> <th colspan="2">対照群</th> <th colspan="2">投与群</th> </tr> <tr> <th>コ ー ン 油</th> <th>無 処 置</th> <th>172 (mg/kg)</th> <th>199 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>扁平上皮 がん</td> <td>0/18</td> <td>0/20</td> <td>2/46</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td>扁平上皮 乳頭腫</td> <td>0/18</td> <td>0/20</td> <td>0/46</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td>棘細胞 症、角化 症</td> <td>0/18</td> <td>0/20</td> <td>9/46</td> <td>19/50</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">雌 群 病理 所見</th> <th colspan="2">対照群</th> <th colspan="2">投与群</th> </tr> <tr> <th>コ ー ン 油</th> <th>無 処 置</th> <th>129 (mg/kg)</th> <th>258 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>扁平上皮 がん</td> <td>0/19</td> <td>0/20</td> <td>2/48</td> <td>0/45</td> </tr> <tr> <td>扁平上皮 乳頭腫</td> <td>0/19</td> <td>0/20</td> <td>1/48</td> <td>3/45</td> </tr> <tr> <td>棘細胞 症、角化 症</td> <td>0/19</td> <td>0/20</td> <td>17/48</td> <td>25/45</td> </tr> </tbody> </table> いずれの病変発生率にも対照群との間に統計 学的有意差なし。	雄 群 病理 所見	対照群		投与群		コ ー ン 油	無 処 置	172 (mg/kg)	199 (mg/kg)	扁平上皮 がん	0/18	0/20	2/46	0/50	扁平上皮 乳頭腫	0/18	0/20	0/46	0/50	棘細胞 症、角化 症	0/18	0/20	9/46	19/50	雌 群 病理 所見	対照群		投与群		コ ー ン 油	無 処 置	129 (mg/kg)	258 (mg/kg)	扁平上皮 がん	0/19	0/20	2/48	0/45	扁平上皮 乳頭腫	0/19	0/20	1/48	3/45	棘細胞 症、角化 症	0/19	0/20	17/48	25/45	U.S. NCI, 1978
雄 群 病理 所見	対照群		投与群																																																		
	コ ー ン 油	無 処 置	172 (mg/kg)	199 (mg/kg)																																																	
扁平上皮 がん	0/18	0/20	2/46	0/50																																																	
扁平上皮 乳頭腫	0/18	0/20	0/46	0/50																																																	
棘細胞 症、角化 症	0/18	0/20	9/46	19/50																																																	
雌 群 病理 所見	対照群		投与群																																																		
	コ ー ン 油	無 処 置	129 (mg/kg)	258 (mg/kg)																																																	
扁平上皮 がん	0/19	0/20	2/48	0/45																																																	
扁平上皮 乳頭腫	0/19	0/20	1/48	3/45																																																	
棘細胞 症、角化 症	0/19	0/20	17/48	25/45																																																	
ラット Osborne- Mendel 雌雄 6 週齢 50 匹/群 対照群: コーン油 投与群: 20 匹/群 無処置 群: 20 匹/ 群	経口投与 (強制) コーン油 に溶解 (工業原 体、純度: 98%)	78 週間 5 日/週 (投与期 間終了 後、高用 量群を除 き最長 32 週間の観 察期間を 設定)	雄: 0、 57、77 mg/kg/ 日 雌: 0、 55、73 mg/kg/ 日	低用量群: 50%が生存したのは雄で 77 週まで、雌で 99 週までであり、腫瘍の発生の有無を評価する 試験としては生存動物数が不足 高用量群: 雄: 46~50 週にかけて体重の減少、その 後も体重は減少 50%が死亡する時期:雄で 14 週まで、雌で 38 週 まで、雌雄とも 78 週間生存した動物なし 必ずしも被験物質の影響とは考えられない投与群 及び対照群の一般状態: 尿による腹部の汚染、 円背位、呼吸困難 (respiratory ailment)、脱毛、 体表開口部に赤色分泌物又は痂皮発生 投与に関連すると考えられる腫瘍発生数の増加な し	U.S. NCI, 1978																																																

動物種等	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR-Swiss 雌 6～8週 齢、30匹 /群	経皮(剪 毛背部皮 膚)投与 0.2mLの アセトン に溶解 (工業原 体、純度: 不明)	約500日 間(440- 594日) 3日/週	0、31、 94 mg/kg/ 日	肉眼観察、病理組織学的観察で皮膚の腫瘍の発生はなく、その他の投与による影響もなし	Van Duuren et al., 1979
マウス ICR-Swiss 雌 6～8週 齢、 30匹/群 対照群: TPA ¹⁾ 5 μgのみ を3回/ 週、生涯 投与 90匹/群	経皮(剪 毛背部皮 膚)投与 0.2mLの アセトン に溶解 (工業原 体、純度: 不明)	3-クロロ プロペ ン:単回 投与 TPA投 与:3-ク ロロプロ ペン投与 後14日 以後 428-576 日投与 3回/週	0、94 mg/kg/ 日	皮膚の乳頭腫 対照群:90匹中6匹に7個発生 投与群:30匹中7匹に10個発生(P<0.025) 腫瘍の初発日は投与群は197日(対照群は449日) で発生が早期化	Van Duuren et al., 1979
マウス A/St 雌雄 6～8週 齢、 20匹/群	腹腔内投 与 0.2mLの トリカプ リリンに 溶解 (工業原 体、純度: 不明)	8週間 3日/週 初回投与 24週間後 に剖検	0(トリ カプ リリンの み投 与)、 1,200、 2,900、 5,900 g/kg	24週間後生存率(雌雄計): 0 mg/kg: 16/20 1,200 mg/kg: 20/20 2,900 mg/kg: 20/20 5,900 mg/kg: 20/20 肺の腺腫(発生率:雌雄計) 0 mg/kg: 19% 1,200 mg/kg: 60% 2,900 mg/kg: 50% 5,900 mg/kg: 60% (有意差、P<0.05)	Theiss et al., 1979

1) TPA: プロモーター、12-O-テトラデカノイルホルポール 13-アセテート

表 8-8 国際機関等での3-クロロプロペンの発がん性評価

機関/出典	分 類	分 類 基 準
IARC (2004)	Group 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2004)	—	発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2004)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2004)	C	ヒトに発がん性があるかもしれない物質。
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

3-クロロプロペンの実験動物による吸入暴露試験から、単位時間当たりの吸収量は低濃度で0.89 μg/分、高濃度で67.5 μg/分である。ヒトでは症状発現の観察から肺からの吸収と共に、皮膚からの吸収性も高いと考えられる。分配係数から、吸収後に脂肪組織に蓄積することが推定される。

ラットへの経口投与で 48 時間までに投与量の約 36%が尿中排泄され、呼気中には低用量では 34%が二酸化炭素として排泄され、未変化体は少ないが、高用量では未変化体が多くなる。糞中からも検出され、胆汁排泄が行われることが考えられる。ラットへの経口及び静脈内投与で血漿中からの消失半減期はそれぞれ約 2.6 時間及び 24 分である。吸入後、血液からの消失半減期は暴露量には依存せず、10、100 ppm の 6 時間暴露では排泄半減期はいずれも約 30 分である。ラットでは尿中排泄は主にグルタチオン抱合体で行われる。

ヒトの眼及び気道に対する刺激性を示す。急性暴露により意識喪失がみられ、慢性暴露により肝臓障害、腎臓障害、神経障害を生じる。

ヒトの疫学調査報告は少なく、発がん性を含む健康への影響に関する明確な結論は出せない。ヒトの暴露の事例として1~113 ppmに暴露し最初の1か月間は一般状態の変化はみられなかったが、その後稀に頭痛と吐き気がみられ、一般状態の観察による器官への障害はみられなかったが、可逆的な肝細胞障害を示す各種酵素の可逆的な変化がみられた。また、1~2,100 ppmに暴露した人に流涙や粘膜の刺激がみられ、4か月~5年で適応するケースもある。

実験動物を用いた急性毒性試験で、経口投与での LD₅₀ はマウスで 425~500 mg/kg、ラットで 450~700 mg/kg、経皮投与 LD₅₀ はラットで 2,200 mg/kg、ウサギで 1,100~2,026 mg/kg、吸入暴露 LC₅₀ はマウスへの 4 時間暴露で 1,000 ppm、ラットへの 4 時間暴露で 2,600 ppm の値が得られている。急性毒性症状として、ラットへの経口投与では、胃腸粘膜の浮腫、炎症、心筋細胞、肝細胞、腎臓尿管細胞の変性、消化管のうっ血、出血、腎臓、肝臓の組織の損傷がみられている。一般状態の観察で、活動性の低下、嗜眠、後肢麻痺、振せん、痙れん等の末梢神経の症状がみられ、死因には呼吸器障害があげられている。吸入で高濃度 (7,300 ppm) 暴露したマウスには、短時間で麻酔作用があらわれ、呼吸器障害により死亡する。ラット、モルモットでは吸入暴露で、遅発性の呼吸器粘膜刺激、麻酔作用がみられる。マウスへの蒸気暴露で皮膚の肥厚を伴う痂皮の形成及び限局的潰瘍性皮膚炎がみられている。精巣への影響として、マウスへの皮下投与で、精細管生殖細胞の変性・脱落および生殖細胞由来と考えられる多核巨細胞の出現、ライディッヒ細胞の増生等がみられた。感作性に関する情報はない。

反復投与毒性としては、吸入暴露で、ラットを用いた 34 週間吸入暴露試験での神経毒性を指標とした 3-クロロプロペンの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL を 10 ppm (31 mg/m³) と判断する。なお、経口投与試験データからは適切な投与期間の試験報告がないことやデータの信頼性に問題があるため、NOAEL を設定できない。3-クロロプロペンの反復投与毒性の標的器官は肝臓、腎臓および神経系である。

3-クロロプロペンの生殖毒性試験は実施されていない。入手できた試験報告からは 3-クロロプロペンの発生毒性の有無は判断できない。

3-クロロプロペンは *in vitro* の突然変異試験では陰性、陽性の結果がみられ、*in vivo* では染色体異常試験、伴性劣性致死試験では陰性、優性致死試験で陽性であり、遺伝毒性の有無は判断できない。

3-クロロプロペンの実験動物を用いた発がん性試験で、現行ガイドラインに準拠し実施されたものはない。強制経口投与で統計学的に有意ではないマウスの前胃の扁平上皮がん、扁平上皮乳頭種がみられ、また、腹腔内投与で肺の腺腫がみられたが、発がん性の有無については明確ではない。なお吸入経路による発がん性試験は行われていない。

単回経皮投与後、プロモーターの長期投与で皮膚への乳頭腫が発生し、イニシエーション作用を有する可能性がある。

IARC は、3-クロロプロペンをグループ 3 (ヒトに対する発がんについては分類できない物質) に分類している。

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、3-クロロプロペンの EEC として、調査年度が新しく、また測定地点数も多いことから環境庁による 1999 年度の河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点における測定結果を用いた。いずれの検体においても 3-クロロプロペンは不検出であったことから、検出限界の値の 1/2 である $0.005 \mu\text{g/L}$ を EEC とした (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 3-クロロプロペン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 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類及び甲殻類については、OECD 等の標準テストガイドラインとは異なるエンドポイントが用いられている、3-クロロプロペンの揮発性を考慮していないなど、リスク評価に用いるのに適切な試験報告が調査した範囲では得られなかった (7.参照)。そこで、3-クロロプロペンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、魚類であるグッピーに対する 14 日間 LC_{50} の 1.2 mg/L (Hermens et al., 1985) を採用した (表 7-4 参照)。

表 9-1 3-クロロプロペン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	— ¹⁾	—	—	—
甲殻類	— ¹⁾	—	—	—
魚類	<i>Poecillia reticulata</i> (グッピー)	14 日間 LC_{50}	1.2	Hermens et al., 1985

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

3-クロロプロペンの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類であるグッピーに対する 14 日

間 LC₅₀ の 1.2 mg/L と EEC 0.005 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 1,200 (\mu \text{ g/L}) / 0.005 (\mu \text{ g/L}) \\ &= 240,000 \end{aligned}$$

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)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を評価するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

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 240,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、3-クロロプロペン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。

なお、2002 年度 PRTR データによると、全国における公共用水域への排出量 1 トン/年の排出先のほぼすべてが、宮崎県にある 1 事業所からの河川への排出であることから、排出源近傍の公共用水域中濃度について把握することが望ましい。

表 9-2 3-クロロプロペンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)		LC ₅₀ (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度(AA-C 類型, 検出限界の 1/2)	0.005	1.2	240,000	1,000 ¹⁾

1) 室内試験 (10)×急性毒性試験 (100)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

3-クロロプロペン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

3-クロロプロペンは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) 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 0.0064、0.00022、0.0066 μg/kg/日 をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 3-クロロプロペンの 1 日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気	0.32	0.0064
経口	飲料水 (地下水)	0.01	0.00022
	食物 (魚類)	0.00078	
全経路	(合計)	0.33	0.0066

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヒトが 3-クロロプロペンに暴露すると肺及び皮膚から容易に吸収される。また眼及び気道に対する刺激性を有し、急性暴露により意識喪失がみられ、慢性暴露により肝臓障害、腎臓障害、神経障害を生じる。

3-クロロプロペンの実験動物に対する反復投与毒性に関しては、吸入経路で主として肝臓、腎臓への毒性及び神経毒性がみられており、ラットの 34 週間吸入暴露試験における神経毒性を指標とした NOAEL 10 ppm ($31\text{ mg}/\text{m}^3$) (Nagano et al., 1991) をリスク評価に採用した (表 8-4 参照)。この値は、8 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、 $5.5\text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。

経口投与試験データからは適切な投与期間の試験報告がないことやデータの信頼性に問題があるため、NOAEL を設定できない。

3-クロロプロペンの生殖毒性試験は実施されていない。入手できた試験報告からは 3-クロロプロペンの発生毒性の有無は判断できない。

3-クロロプロペンは *in vitro* の突然変異試験では陰性、陽性の結果がみられ、*in vivo* では染色体異常試験、伴性劣性致死試験では陰性、優性致死試験で陽性であり、遺伝毒性の有無は判断できない。

3-クロロプロペンの実験動物を用いた発がん性試験で、現行ガイドラインに準拠し実施されたものはない。強制経口投与で統計学的に有意ではないマウスの前胃の扁平上皮がん、扁平上皮乳頭種がみられ、また、腹腔内投与で肺の腺腫がみられたが、発がん性の有無については明確ではない。なお吸入経路による発がん性試験は行われていない。

単回経皮投与後、プロモーターの長期投与で皮膚への乳頭腫が発生し、イニシエーション作用を有する可能性がある。

IARC は、3-クロロプロペンをグループ 3 (ヒトに対する発がんについては分類できない物質) に分類している。

なお、OECD の SIAR では、神経毒性に対する NOAEL として本評価書と同じラットの 34 週間吸入暴露試験 (Nagano et al., 1991) を採用している。また、中枢神経系への影響として、ラットの 90 日間吸入暴露試験の NOAEL $155\text{mg}/\text{m}^3$ を採用している (OECD, 1996)。一方、我が国の環境省及び米国 EPA は、末梢神経等への影響に対する NOAEL として、ラット及びウサギの

¹⁾ NOAEL の換算値 = $31\text{ (mg}/\text{m}^3) \times 0.26\text{ (m}^3/\text{日呼吸量}) \times 8\text{ (時間)} / 24\text{ (時間)} \times 5\text{ (日)} / 7\text{ (日)}$
 $\times 1.0\text{ (吸収率)} / 0.35\text{ (kg 体重)} = 5.5\text{ (mg}/\text{kg}/\text{日)}$

5 か月間吸入暴露試験 (Lu et al., 1982) から得られた NOAEL 17 mg/m³ をリスク評価に採用している (U.S.EPA, 1995; 環境省, 2003)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

3-クロロプロペンは、ヒトに対して吸入及び経口経路から摂取されることが推定されるが、経口経路では評価に用いるための適切な試験報告が得られていないため、吸入経路の無毒性量を用いて合計経路の MOE を算出した。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージンと不確実係数積

ラットの 34 週間吸入暴露試験の NOAEL 10 ppm (31 mg/m³、換算値 5.5 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 5,500 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.0064 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 860,000 \end{aligned}$$

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)

不確実係数積: 100

b. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量に対する暴露マージン

吸入及び経口経路の各毒性量から、吸入経路の NOAEL を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 5,500 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.0066 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 830,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、吸入経路での 100 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、3-クロロプロペンの吸入経路及び吸入経路と経口経路の合計の推定摂取量に対する MOE はそれぞれ 860,000、830,000 であり、いずれも採用した毒性試験データに関する不確実係数積 100 より大きく、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 3-クロロプロペン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 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.0064	5.5 ¹⁾	860,000	100 ²⁾
経口	0.00022	— ³⁾	— ⁴⁾	— ⁴⁾
全経路(合計)	0.0066	5.5 ⁵⁾	830,000	100 ⁵⁾

1) 吸入暴露の NOAEL 31 mg/m³ (34 週間暴露、8 時間/日、5 日/週)より 24 時間、週 7 日連続暴露相当値に換算した。

2) 種差 (10)×個人差 (10)

3) 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。

4) 算出せず。

5) 吸入経路での値を用いた。

9.3 まとめ

現時点で、3-クロロプロペンは環境中の水生生物及びヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期：2004年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Adams, E.M., Spencer, H.C. and Irish, D.D. (1940) The acute vapor toxicity of allyl chloride. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **22**, 79-86. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Al'meev, K.S. and Karmazin, V.E. (1969) Pathomorphologische Veranderugen der Orange von Tieren bei Eineirkung von Allylalkohol und allylchloride (russ.) *Faktoy vneshej srede i ikh znachenie dlja zdorovja naselenija* (Kiew), **1**, 31-35. (GDCh BUA, 1995から引用)
- Bignami, M., Conti, G., Conti, L., Crebelli, R., Misuraca, F., Puglia, A.M., Randazzo, R., Sciandrello, G. and Carere, A. (1980) Mutagenicity of halogenatedaliphatichydrocarbons in *Salmonella typhimurium* *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chem.-Biol. Interactions*, **30**, 9-23. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Boogaard, P.J., Rocchi, P.S.J. and van Sittert, N.J. (1993) Effect of exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons on the kidney and liver of Industrial workers. *Brit. J. Ind. Med.*, **50**, 331-339. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) The Acute Toxicity of Some Petrochemicals to Goldfish. *Water Res.* **13**, 623-626.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Carpenter, C.P. and Smyth Jr., H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea *Amerr. J. Ophthalmol.* **29**, 1363-1372. (GDCh BUA, 1995 から引用)

1) データベースの検索を2004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。

- Dean, B.J., Brooks, T.M., Hodson-Walker, G. and Hustson, D.H. (1985) Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutation Res.*, **153**, 57-77. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- De Zwart, D. and Slooff, W. (1987) Toxicity of Mixtures of Heavy Metals and Petrochemicals to *Xenopus laevis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **38**, 345-351.
- Eder, E. (1991) Toxicology of C1-C3 chlorinated hydrocarbons. *Chemosphere*, **23**, 1783-1801.
- Eder, E., Neudecker, T., Luts, D. and Henschler, D. (1980) Mutagenic potential of allyl and allylic compounds. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 993-998.
- Eder, E., Neudecker, T., Luts, D. and Henschler, D. (1982) Correlation of alkylating and mutagenic activities of allyl and allylic compounds: standard alkylation test vs. kinetic investigation. *Chem.- Biol. Interactions*, **38**, 303-315. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gargas, M.L., Burgess, R.J., Voisard, D.E., Carson, G.H. and Andersen, M.E. (1989) Partition coefficients of low-molecular weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **98**, 87-99.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1995) BUA Report No.186, Stuttgart.
- Grant, W.M. (1974) *Toxicology of the eye*. 2nd ed., pp. 106-107. S. 69. Charles C. Thomas Publisher, Springfield/IL. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Grant, W.M. (1986) *Toxicology of the eye*. 3rd ed., S. 69. Charles C. Thomas publisher, Springfield/IL. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gusejnov, V.G. (1983) Einfluss von Allylchlorid auf die mannlichen Gonaden bei chronischer Einwirkung im Experiment (russ.). *Okhrana Truda i Zdorovja Rabot. Ved. Otrasl. Prom. Azerbajdzhana (Sumgait)*, 2-99. (GDCh BUA, 1995から引用)
- Gusejnov, V.G. and Strjukov, S.G. (1981) Zur gonadotropen Wirkung von Allylchlorid im Experiment (russ.). *Voprosy Okhrana Truda i Sostojanie zdorovja Rabot. Otdel. Otrasl. Prom. Azerbajdzhana (Sumgait)*, 144-152. (GDCh BUA, 1995から引用)
- Hardin, B.D., Bond, G.P. Sikov, M.R. Andrew, F.D. Beliles, R.P. and Niemeier, R.W. (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health.*, **7**, 66-75.
- Hausler, M. and Lenich, R. (1968) Zur Wirkung von Allylchlorid bei chronischer gewerblicher Exposition. *Arch. Toxikol.*, **23**, 209-214. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- He, F., Shen, D., Guo, Y. and Lu, B. (1980) Toxic polyneuropathy due to chronic allyl chloride intoxication. *Chinnese Med. J.*, **93**, 177-182.
- He, F., Jacobs, J.M. and Scaravilli, F. (1981) The pathology of allyl chloride neurotoxicity in mice. *Acta Neuropathol.*, **55**, 125-133.
- He, F.S., Lu, B.Q., Zhang, S.L., Dong, S.W., Yu, A. and Wang, B.Y. (1985) Chronic allyl chloride poisoning. An epidemiology, clinical, toxicological and neuropathological study. *G. Ital. Med. Lav.*, **7**, 5-15.
- Hermens, J., Busser, F., Leeuwanch, P. and Musch, A. (1985) Quantitative correlation studies between the acute lethal toxicity of 15 organic halides to the guppy (*Poecillia reticulata*) and chemical

- reactivity towards 4-nitrobenzyl-pyridine. *Toxicol. Environ. Chem.*, **9**, 219-236.
- IARC (1985) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol 36, Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides, Lyon, pp 39-54.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr>から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1993) Allyl chloride. ICSC, International Chemical Safety Cards: 0010 (日本語版)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- John, J.A., Gushow, T.S., Ayres, J.A., Hanley, T.R. Jr, Quast, J.F. and Rao, K.S. (1983) Teratologic evaluation of inhaled epichlorohydrin and allyl chloride in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol.*, **3**, 437-442.
- Juhnke, I., and Ludemann, D. (1978) Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen Verbindungen auf akute Fischtoxizität mit dem Goldorfontest. *Z. Wasser-Abwasser-Forsch.*, **11**, 161-164 (GER).
- Karmazin, V.E. (1965) Zur Begründung der zulässigen Grenzkonzentration von Allylchlorid im Wasser von Wasserreservoirien (russ.) *Aktualn. Probl. Epidemiol. Mikrobiol. Gig. Lvov*, S. 87-89. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Karmazin, V.E. (1969) Einfluss von Allylalkohol und Allylchlorid auf die bedingtreflektorische Aktivität weisser Ratten (russ.). *Factory Vneshnej Sredy i ikh Znachenie dlja Zdorovja Naselenija (Kiew)* (1), 35-38. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Kaye, C.M., Clapp, J.J. and Young, L. (1972) The metabolic formation of mercapturic acids from allylhalides. *Xenobiologica*, **2**, 129-139.
- Krijgsheld, K.R. and van der Gen, A. (1986) Assessment of the impact of the emission of certain organochlorine compounds on the aquatic environment. *Chemosphere*, **15**, 861-880.
- Lu, B., Dong, S., Yu, A., Xian, Y., Geng, T. and Chui, T. (1982) Studies on the toxicity of allyl chloride. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **6**, 19-27.
- Lyman, W.J. et al. (1982) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- McCoy, E.C., Burrows, L. and Rosenkranz, H.S. (1978) Genetic activity of allyl chloride. *Mutation Res.*, **57**, 11-15.
- McGreger, D.B. (1981) Tier II Mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds. Individual compound report : 3-chloropropene. Inveresk Research International Ltd., Musselburgh/Scotland. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati/OH, Juli 1981, NTIS PB 86-239845. (GDCh BUA, 1995 から引用)

- Merck (1983) The Merck Index, 10th ed., p46, Merck Co., Inc., Rahway, NJ., (U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine, 2004 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Nagano, M., Hitoshi, T. and Futatsuka, M. (1991) Neurotoxicity of allyl chloride in rats. *Jpn. J. Ind. Health*, **33**, 73-80.
- Neudecker, T. and Henschler, D. (1985) Mutagenicity of chloro-olefins in the Salmonella/Mammalian microsome test. Part I Allyl chloride mutagenicity reexamined. *Mut. Res.*, **157**, 145-148.
- Neudecker, T. and Henschler, D. (1986) Mutagenicity of chloroolefins in the Salmonella/Mammalian microsome test. Part III. Metabolic activation of the allylic chloropropenes allyl chloride, 1,3 dichloropropene, 2,3 dichloro-1-propene, 1,2,3-trichloropropene, 1,1,2,3-tetrachloro-2-propene and hexachloropropene by S9 mix via two different metabolic pathway. *Mutat. Res.*, **170**, 1-9. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIOSH/OSHA (1981) Mackison, F. W., R. S. Stricoff, and L. J. Partridge, Jr. (eds.). NIOSH/OSHA - Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards. DHHS(NIOSH) Publication No. 81-123 (3 VOLS). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Jan. 1981.2 (<http://toxnet.nlm.nih.gov> (on March 14, 2004.)から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Norpoth, K., Rreisch, A. and Heinecke A. (1980) Biostatics of Ames-test data. In: Norpoth, K.H. & Garner, R.C., eds, Shot-term Test Systems for derecting Carcinogens, New York, Springer-Verlag, pp. 312-322. (IARC, 1998 から引用)
- OECD (1996) SIDS Initial Assessment Report for the 4th SIAM, 3-CHLOROPROPENE
- Olsen, G.W., Lacy, S.E., Chamberlin, S.R., Albert, D.L., Arceneaux, T.G., Bullard, .F., Stafford, B.A. and Boswell, J.M. (1994) Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. *Am. J. Ind Med.*, **25**, 205-218.
- Omura, M., Itonaga, Y., Komatsu, H., Mangen, Z., Hirata, M., Tanaka, A. and Inoue, N. (1993) The acute toxicity of allyl chloride by subcutaneous injection in mice. *Fukuoka Acta Med.*, **84**, 427-432.
- Piccirillo V.J., Hartman, W.C. and Swidersky, J.T. (1984) Final Report. Screening of priority chemicals for reproductive hazards. 09.01. 1984. Borriston Laboratories Inc., Temple Hill/MD, National Institute for Occupational Safty and Health, Cincinati /OH. NTIS PB 86-197605.
- Pickering, Q.H., and Henderson, C. (1966) Acute toxicity of some important petrochemicals to fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **38**, 1419-1429. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Quast, J.F., Henck, J.W., Dittenber, D.A. and McKenna, M.J. (1982a) Allyl chloride-acute studies, results of single 6-hour inhalation exposure studies in labolatory rodents (CDF Fischer 344 rats and B6C3F1 mice). Final Report. 04.06.1982. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, USA/Dow Chemical USA, Midland/MI.

- Quast, J.F., Henck, J.W., Schuetz, D.J., Dittenber D.A. and McKenna, M.J. (1982b) Allyl chloride - Subchronic studies. IB - Results of an inhalation 4-day probe and 90-day subchronic study in laboratory rodents (CDF Fischer 344 rats and B6C3F1 mice). Final Report. 04.06.1982. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, USA/Dow Chemical USA, Midland/MI.
- Quast, J.F., Henck, J.W., Schuetz, D.J., Dittenber D.A. and McKenna, M.J. (1982c) Allyl chloride - Subchronic Studies. IA - 90-day inhalation study in laboratory rodents (CDF-Fisher 344 rats and B6C3F1 mice). Final Report. 04.06.1982. Toxicology Research laboratory, Health and Environmental Sciences, USA/Dow Chemical USA, Midland/MI. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Ruth, J.H. (1986) Odor threshold and irritation level of several chemical substances –a review. Amer. Ind. Htg. Assoc. J. part A, 47 (Marz), A-142 bis A-151. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Sanduja, R., Ansari, G.A.S. and Boor, P.J. (1982) 3-hydroxypropyl mercapturic acid-a biological marker of exposure to allylic acid and related compounds. J. App.Toxicol., **9**(4), 235-238.
- Schiffmann, D., Eder, E., Neudecker, T. and Henschler, D. (1983) Induction of unscheduled DNA synthesis in HeLa cells by allylic compounds. Cancer Letters. 20(3) 263-269. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Shamilov, T.A. and Abasov, D.M. (1973) Wirkung von Allylchloride auf den Organismus von Tieren im Versuch (russ.) Trudy Azerb. Nauchno-Issledovat. Inst. Gig Truda Profes. Zabol., **8**, 12-15. (GDCh BUA, 1995から引用)
- Silverman, M. and Abreu, B.E. (1938) the toxic and anesthetic property of certain monochloropropenes. University of California, Barkeley/CA, Publications in Pharmacol., **1**, 119-128. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Simmon, V.F. (1981) Applications of the *Salmonella*/microsome assay. In: Stich, H.F. & San, R.H.C., eds, *Short-Term Tests for Chemical Carcinogens*, New York, Springer-Verlag, pp. 120-126.
- Smyth Jr., H.F. and Carpenter, C.P. (1948) Further experience with the range finding test in the industryil toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol., **30**, 63-68. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Theiss, J.C., Shimkin, M.B. and Poirer, L.A. (1979) Induction of pulmonary adenomas in strain A mice by substituted organohalides. Cancer Res., **39**, 391-395. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Torkelson, T.R., Wolf, M.A., Oyen, F. and Rowe, V.K. (1959) Vapor toxicity of allyl chloride as

- determined on laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **20**, 217-223.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1995) Integrated Risk Information System, Allyl chloride (<http://www.epa.gov/iris/subst/0387.htm>).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NCI (National Cancer Institute). 1978. Bioassay of Allyl Chloride for Possible Carcinogenicity. Carcinogenesis Technical Report Series. NCI-CG-TR-73. PB-287516.
- 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 (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M, Loewengart, G. Smith, A.C., Melchionne, S., Seldman, I. and Roth, D. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl. Cancer Inst., **63**, 1433-1439. (IARC, 1985 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Waechter, Jr., J. M., Ramsey, J.C. and Kropscott, B.E. (1982) Allyl chloride: Pharmacokinetics and metabolism following administration to CDF Fischer 344rats by three routes. Final Report. toxicology Research Laboratorie/ Dow Chemical Co. February 1982, 58 Seiten.
- Zhao, M. (1997) Testicular toxicity of allyl chloride. Fukuoka Igaku Zasshi., **88**, 49-55.
- Zhao, M.; Omura, M.; Tokunaga, S.; Romero, Y.; Inoue, N. (1998) Histopathological changes within the testis caused by allyl chloride exposure in mice. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **60**, 494-501
- 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 年度経済産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価 第 2 巻, 3-クロロプロペン
- 環境省 (2004a) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 11 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> から引用)
- 環境省 (2004b) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 14 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> から引用)
- 環境庁 (1998) 平成 10 年 6 月 5 日 報道発表資料「水環境保全に向けた取組のための要調査項目リスト」について
- 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 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)
- 経済産業省 (2004) 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

律第11条に基づく開示 (排出年度：平成14年度、平成13年度(修正版)).

経済産業省, 環境省 (2003) 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13年度)

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm).

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).

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/14todokedegaisanshutu_data.htm).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成12年)

国立環境研究所 (2002) 公共水域年間水質データ平成13年

(<http://www.nies.go.jp/igreen/index.html>).

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).

製品評価技術基盤機構 (2004) 「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15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)」

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.

通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25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)

通商産業省 (1986) 通商産業公報 (1990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)

通商産業省 (1992) 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修, 化審法既存化学物質安全点検データ集; 日本化学物質安全・情報センター. (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スブル・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 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

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.

三重県環境科学センター (1999) 大気中有機化学物質実態調査, 三重県環境科学センター研究報告第19号

労働省 (1997) 労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課 監修, 既存化学物質変異原性試験

データ集; 日本化学物質安全・情報センター.

化学物質の初期リスク評価書

No.98 3-クロロプロペン(別名 塩化アリル)

作成経緯

2005年3月 原案作成
2006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27回安全評価管理小委員会 審議了承
2008年2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ー

環境中の生物への影響 (7章)

岡山大学 資源生物科学研究所 青 山 勲

ヒト健康への影響 (8章)

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 清 水 康 資

野 坂 俊 樹

林 浩 次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 伊 藤 愛

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
