

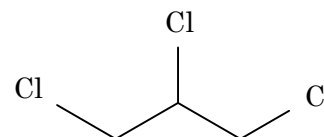
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## 1, 2, 3-トリクロロプロパン

物質名 : 1,2,3-Trichloropropane

構造式 :  $C_3H_5Cl_3$ 

CAS No. : 96-18-4



## SIAR 結論の要旨

## カテゴリー／類似化合物の理論的根拠

国際簡易評価文書 (CICAD) No.56が1,2,3-トリクロロプロパン (TCP) について入手できる。更に、IRIS(Integrated Risk Information System)の評価が実施されている。この件は、SIDSが要求している毒性指標が既に検討されていること、また、関連する調査に要旨がしっかりまとめられている事がOECD HPV化学物質計画で評価された。

## ヒトの健康

1,2,3-トリクロロプロパンへのヒトのばく露は主に吸入または経口が予想される。本物質は胃腸管から迅速に (60 時間以内) 吸収され、代謝され、排泄された：尿中(50-65%)、糞便中(15-20%)、並びに呼気中の二酸化炭素 (20%)。代謝はラットよりマウスの方が速いようである。ラット経口投与 6 時間後の主な尿代謝物はメルカプトツール酸抱合体(N-アセチル-S-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン)である。24 時間後に 2 番目の代謝物であるシステイン抱合体 (S-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン)が同定された。[14C] 1,2,3-トリクロロプロパンの経口投与 60 時間後でも、<sup>14</sup>C 活性が標的臓器 (肝臓、腎臓、並びに前胃) で依然として検出された。ラット静脈注射による胆汁中の主要な代謝物は 2-(S-グルタチオニル)マロン酸であった。マウスにおける尿代謝物のプロファイルはラットよりも複雑であり、その中で、生体内変化はグルタチオン(GSH)との抱合化と酸化が生じるものと思われる。肝臓における推定代謝経路の一つは、混合機能酸化酵素(mixed-function oxidase)による 1,2,3-トリクロロプロパンの末端炭素の酸化であり、クロロヒドリンが得られる、続いて次の反応が生じ、観察された代謝物が形成される。肝臓における 2 番目の代謝経路は GSH 転移酵素による GSH 抱合体の形成を伴うだろう、そしてそれは肝臓において次の反応による生体内変化を生じるか、または胆汁または血漿中に排泄される。1,2,3-トリクロロプロパンの経皮吸収も急性経皮毒性試験によれば生じる可能性がある；単回長期ばく露はその物質の有害な量の皮膚吸収をもたらすかも知れない。

ラット急性経口毒性試験で、LD<sub>50</sub> は 120 mg/kg 体重から 205mg/kg 体重の範囲であった。結果は 205mg/kg 体重(雄)及び 170mg/kg 体重(雌) ;120mg/kg 体重(雄)及び 188mg/kg 体重(雌) のLD<sub>50</sub> であり、これらの結果の統合 LD<sub>50</sub> は、雄 190 mg/kg 体重及び雌 151mg/kg 体重であった。

ウサギによる経皮 LD<sub>50</sub> 値は 523 と 880mg/kg(雌雄合わせて)の範囲であった。ラットによる

4800mg/m<sup>3</sup>、4 時間吸入毒性試験は死亡および剖検時に有意な所見は認められなかった。しかしながら、他のラット及びマウスによる 4 時間吸入毒性試験は約 3000mg/m<sup>3</sup>の LC<sub>50</sub>を示した。観察された主要な影響は肝臓及び腎臓の損傷と共に、眼及び鼻の粘膜の刺激であった。1,2,3-トリクロロプロパンの揮発性のために、過剰な蒸気濃度に容易に達成可能であり、重大な有害影響、死亡さえ生じるかもしれない。1,2,3-トリクロロプロパンの皮膚との直接接触は、僅かな刺激または閉塞的であれば強い刺激を引き起こす。ウサギ(無傷の皮膚への 24 時間、閉塞的ばく露)において、1,2,3-トリクロロプロパンは軽度の可逆的な刺激性を示した。無傷と、有傷のウサギ皮膚においても一次刺激指数 1.63 の同様な結果が報告されている。対照的に、もう一つの試験において、1,2,3-トリクロロプロパンはウサギ(無傷及び有傷皮膚への 24 時間、閉塞的ばく露)に対して、重度の刺激性があった。2 つの標準的眼刺激性試験は本物質がこれらの試験の間で僅かな幅を以ってウサギの目に中程度の刺激性があることを示唆した。1 方の試験における影響は 2-7 日間の可逆的な、結膜の刺激、結膜の壊死、角膜の混濁、並びに虹彩の損傷であった。モルモットを用いた感作性試験において、1,2,3-トリクロロプロパンは非感作性(2 つの基準に合った試験による)から非常に軽度の感作性(1 つの基準に合った試験による)であると判断された。

短期及び長期の反復ばく露吸入毒性試験がラット及びマウスで実施された。2 つの 9 日間ばく露試験がラット及びマウスで 0、80、240、780、並びに 6、18、61mg/m<sup>3</sup> で実施された。ラット及びマウスにおける主要な影響は鼻の嗅覚粘膜における微視的変性及び炎症である。両種の最低用量(ラット 80mg/m<sup>3</sup>、マウス 240mg/m<sup>3</sup>)で鼻汁のほかに、上皮の変性が観察された。更に、鼻の外骨腫症及び線維の変化がラットの 780mg/m<sup>3</sup> で確認され、一方、マウスでは 240mg/m<sup>3</sup> で鼻の外骨腫症が確認された。鼻組織に対する濃度依存性有害影響はマウスよりもラットの方が強かった。13 週間ばく露試験において、雌雄ラットは 0、28、92、300mg/m<sup>3</sup> の濃度にばく露された。体重減少は中及び高用量の雌だけで認められ、更に、肝臓重量の増加は雄(全用量群)及び雌(中及び高用量群)で観察された。気道刺激の兆候が 92mg/m<sup>3</sup> 及びそれ以上で報告された。肝細胞肥大が雄ラットの全用量群で観察された。用量に相関した気管支周辺のリンパ過形成の病巣が主に雄において観察されたが、一方、脾臓の骨髓外造血が雌のみの全濃度で観察された。同様の 13 週間ばく露試験において、9.2mg/m<sup>3</sup> (1.5ppm) までの用量で、報告された影響は粘膜の刺激兆候(涙液量の増加)であり、3.1mg/m<sup>3</sup> (0.5ppm) の最低濃度においても報告されている。最高用量で、肺及び卵巣重量の増加が確認されたが、顕微鏡所見は報告されていない。

120 日まで、胃への直接挿管により実験動物に反復経口投与すると前胃、肝臓、腎臓、脾臓、鼻組織、並びに血液に有害な影響を生じた。1,2,3-トリクロロプロパンを強制胃内投与した方が、相当する用量を飲水經由継続ばく露するよりも重度の影響が見出された。17 週間強制胃内投与による肝臓重量増加の最低影響量(LOELs)はラット雄で 8mg/kg/日、ラット雌で 16mg/kg/日であった。マウスにおける LOELs は、雄で 63 mg/kg/日、及び雌で 125mg/kg/日であった。

1,2,3-トリクロロプロパンのラット 90 日間飲水投与試験における相対的肝臓重量増加及び腎臓重量増加の LOELs は、雄で 17.6 mg/kg/日より高く、雌で 113mg/kg/日より高かった。

1,2,3-トリクロロプロパンは 120mg/kg/日の用量で、強制胃内投与試験において、雌マウスの繁殖性を損なうことが示された。繁殖性低下の NOAEL は 60mg/kg/日であった。1,2,3-トリクロロプロパンは、用量 37mg/kg までの妊娠ラット腹腔内注射による発生毒性試験(出生異常または胎児死亡)で陰性であった。

1,2,3-トリクロロプロパンの長期強制胃内投与はラット及びマウスの両方で多組織においてがんを誘発した。ラットの両性で、非-腺胃（この組織の類似器官は人には存在しない）、並びに口の粘膜でがん発生率の増加が確認された。がん発生率の増加は雄の包皮腺及び雌の陰核腺と同様に雌ラットの乳腺、雄ラットのすい臓及び腎臓でも確認された。マウスにおけるがん誘発の主な標的は非-胃腺、肝臓、並びにハーダー腺であった。腫瘍発生率の有意な増加はラットが 3mg/kg/日、マウスが 6mg/kg/日で認められた。

*in vitro* 遺伝毒性試験で、代謝活性化系の存在下で 1,2,3-トリクロロプロパンの遺伝毒性が明らかになった。*in vivo* では、1,2,3-トリクロロプロパンの腹腔内注射によるアルカリ溶出法により DNA 損傷が確認された。主要な DNA 付加物である S- [1- (ヒドロキシメチル) -2-(N7グアニル)エチル] グルタチオン、並びに他の DNA 付加物は標的臓器の前腫瘍病変及び腫瘍病変で同定された。

## 環境

1,2,3-トリクロロプロパンは沸点が-14.7℃、融点が 156-157℃の無色で透明な液体である。

密度は 1.4g/cm<sup>3</sup>(20℃)、蒸気圧は 0.492kPa、水溶解度は 1.75g/L である。logK<sub>ow</sub> は推定値および測定値に基づいて、1.98 と 2.54 の範囲であった。Mackay レベル I フガシティーモデルにおいて、環境中で 1,2,3-トリクロロプロパンの主な標的区分は大気 (85%) であり、続いて水系 (11%) である。一方で、大気、水系、並びに土壌への等しい分布を生じるレベル III のフガシティーモデルの結果は主要な分布区分が土壌 (46.7%) であり、続いて、水 (34.9%)、大気 (18.3%)、並びに底質 (0.122%) であることを示している。環境中へ放出された 1,2,3-トリクロロプロパンは加水分解せず、易生分解もしないので、長期間にわたり残留するかもしれない。しかしながら報告されている低い土壌吸着係数によれば、蒸発によって水系から移動し土壌から地下水中に移動するかもしれない。1,2,3-トリクロロプロパンのオクタノール/水分配係数及び揮発性が低いことから、生物蓄積は無いだろう。対流圏における 1,2,3-トリクロロプロパンの半減期がヒドロキシラジカルとの反応に基づいて 30.5 日であると算出された。

1,2,3-トリクロロプロパンの急性毒性は異なる栄養レベルによる広範な水生種を用いて試験された。標準的なガイドライン試験はばく露を確実にするために閉鎖試験系で藻類 (*Selenastrum capricornutum*) 及びミジンコ (*Daphnia magna*) で実施された。測定された濃度に基づいて、バイオマス及び遊泳阻害の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ、50 及び 20mg/L であった。ファットヘッドミノウ (*Pimephales promelas*) を用いた流水式-魚試験は影響濃度 (測定値) に基づいて、96 時間 LC<sub>50</sub> が 66.5mg/L であった。陸生の無脊椎動物またはより高等植物に対する本物質の毒性影響に対するデータは確認されなかった。

## ばく露

入手可能な情報に基づくと、1,2,3-トリクロロプロパンはエピクロロヒドリンを含む他の塩素化合物の製造の際の副産物としてだけ製造される。1,2,3-トリクロロプロパンの約 50000 メートルトンより少ない量がエピクロロヒドリンの副産物として毎年、世界で製造される。北アメリカ、ヨーロッパ、並びにアジアに、約 20-30 箇所のエピクロロヒドリン製造工場がある。

エピクロロヒドリンの副産物として製造される 1,2,3-トリクロロプロパンのほとんど (> 80%) は現場で焼却処分される。1,2,3-トリクロロプロパンは閉鎖系で他の化学物質(例えば、農薬)の合成中間体として用い

られ、ポリ硫化物及びヘキサフルオロプロピレンのようなポリマーの製造において架橋剤として用いられる。我々の知っている限りでは、トリクロロプロパンは既に消費者製品として市場に出ていない。

## 勧告

本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。

### 勧告の理論的根拠並びに勧告された追加研究の特徴

本化学物質はヒトの健康及び環境に有害特性を有する。担当国により提出されたデータに基づいて、ヒト及び環境に対するばく露は低いと予想され、現在のところ、本化学物質は追加研究の優先度は低い。しかし、諸国は担当国によって提出されていないばく露シナリオの調査を要求するかもしれない。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。