

(参考2)

有害性評価書

物質名：1,3-プロパンスルホン

1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称：1,3-プロパンスルホン

別 名：1,2-オキサチオラン-2,2-ジオキサイド

化 学 式：C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

分 子 量：122.14

CAS 番号：1120-71-4

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第492号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、白色の結晶または無色の液体  
凝固点：データなし

比重(水=1)：1.393(40℃)

引火点(O.C.)：データなし

沸点(112℃<sup>6)</sup>)以下で分解する。

発火点：データなし

初留点：データなし

爆発限界(空気中)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性(水)：10g/100ml

蒸気圧：0.013hPa(31℃)<sup>8)</sup>

オクタノール/水分配係数 log Pow: データなし

蒸気密度(空気=1)：データなし

換算係数：

1ppm=5.08 mg/m<sup>3</sup>(25℃)

融 点：31℃

1mg/m<sup>3</sup>=0.197 ppm(25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

ア 火災危険性：火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフェーム(イオウ酸化物など)を生じる。湿気と反応し、有毒な3-プロパンスルホン酸を生成する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

生産量：1-10 t(製造・輸入量；平成11年通産省による)

輸入量：上記に含まれる

用 途：合成樹脂、繊維、塗料、染料、医農薬の合成中間体

製造業者：片山化学工業、東京化成工業

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 1,3-プロパンスルトンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。8),17)

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	LC <sub>Lo</sub> 2140mg/m <sup>3</sup> /6H *	データなし
経口、LD50	400-750mg/kg	100-157mg/kg	データなし
経皮、LD50	LD <sub>Lo</sub> 1000mg/kg	157mg/kg	660mg/kg
腹腔内 LD50	100mg/kg	100mg/kg	データなし

\*飽和蒸気圧は約 60mg /m<sup>3</sup>@31℃でありダストと考えられる。

健康影響

DFGによれば、(動物実験により解明された) 1,3-プロパンスルトンによる急性中毒は初期の無気力状態(apathy)、進行する呼吸困難、血性下痢に特徴付けられ、振戦や痙攣を伴うこともある。量にもよるが、ばく露されて 6 時間から数日後に死亡する。病理学的には出血性の肺水腫、重度の腸管出血、著明な脳浮腫が認められる。また、高度の細胞障害性を持ち、壊死を来す<sup>8)</sup>。

吸入ばく露

- ・ 2140mg/m<sup>3</sup>(飽和蒸気圧は約 60mg /m<sup>3</sup>@31℃)で 6 時間ラット(性、系統不明)を 1,3-プロパンスルトンにばく露した結果、流涙と動静脈の局所性あるいは全身性の血管拡張をみとめた<sup>17)</sup>。

イ 刺激性及び腐食性

ウサギでドレーズ法試験を行った結果の皮膚に軽度の刺激性が認められた<sup>17)</sup>。

ウ 感作性

呼吸器：データなし

皮膚：データなし。

エ 反復投与毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

データなし。

吸入ばく露

データなし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

データなし。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

データなし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

データなし。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

多くの変異原性、形質転換試験で、1,3-プロパンスルトンは陽性であることが示されている<sup>8)</sup>。

- ・細菌を用いた試験では、1,3-プロパンスルトンはDNA損傷を引き起こし、復帰突然変異試験で陽性が示されている<sup>6,8)</sup>。
- ・ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験では、チャイニーズハムスター細胞やヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験などで陽性が示されている<sup>6,8)</sup>。そのほか、チャイニーズハムスター細胞、マウスC3H 10T1/2CL8 細胞株やヒト上皮細胞株を用いた細胞形質転換試験で陽性が報告されている<sup>6,8)</sup>。
- ・ *in vivo* 遺伝毒性試験では、SDラットに 1,3-プロパンスルトン 31mg/kgを静脈投与後、ラット脳細胞でDNA鎖の切断が誘導された<sup>6,15)</sup>。マウスの腎での<sup>3</sup>H-チミジン取り込み阻害試験により著明なDNA合成阻害が認められた。経胎盤的にばく露されたCHL細胞を用いた *in vivo/in vitro* 細胞形質転換試験では腫瘍性の形質転換が認められた<sup>8)</sup>。
- ・ 1,3-プロパンスルトンは、*in vitro* でpH6-7.5の条件下でグアノシンおよびDNAと反応し、反応生成物の90%以上はN7-アルキルグアノシンである<sup>6)</sup>。

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (S9+, -) TA1535, TA1538 <sup>8)</sup>	+
		ネズミチフス菌 (S9-) TA100, TA1535 <sup>8)</sup>	+
		ネズミチフス菌 (S9-) TA98, TA1536, TA1537, TA1538 <sup>8)</sup>	-
		大腸菌343 <sup>8)</sup>	+
		大腸菌WP2 <sup>8)</sup>	+
		<i>Shizosaccharomyces pombe</i> <sup>8)</sup>	+
		セラチア <sup>8)</sup>	+
	DNA修復試験	大腸菌、微生物 <sup>8)</sup>	+
	突然変異試験	大麦 <sup>6)</sup>	+
	有糸分裂組換え試験・遺伝子変換試験	酵母 <sup>17)</sup>	+
	染色体異常試験	CHL細胞 <sup>8)</sup>	+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球細胞株 <sup>17)</sup>	+
細胞形質転換試験	CHL細胞 <sup>8)</sup>	+	
	マウスC3H 10T1/2CL8細胞株 <sup>8)</sup>		
	ヒト上皮細胞株	+	
In vivo	小核試験	マウス <sup>17)</sup>	+
	DNA鎖切断試験	ラット脳細胞 <sup>16)</sup>	+
	DNA合成試験	マウス <sup>17)</sup>	+
	<sup>3</sup> H-チミジン取り込み阻害試験	マウス <sup>17)</sup>	+

	In vivo/in vitro 細胞形 質転換試験	経胎盤的にばく露されたCHL細胞 <sup>8)</sup>	+
--	-------------------------------	--------------------------------	---

－：陰性　＋：陽性

キ 発がん性

### 吸入ばく露

これまでに、1,3-プロパンスルトンの吸入ばく露試験は報告されていない。

### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

ラットの経口投与試験での発がん性が報告されている。

雌雄のCDラットに1,3-プロパンスルトンを28mg/kg/日、56mg/kg/日の投与量で週2回、それぞれ60週間、32週間、経口投与し60週で解剖した。対照群(他の物質と共通のため104週まで飼育し解剖)、28mg/kg群、56mg/kg群の脳での悪性腫瘍の発生率は、雄ではそれぞれ1/16, 10/26, 11/26であり、雌では1/16, 12/26, 12/26であった。同様に、小脳での悪性腫瘍の発生率は、雄では0/16, 6/26, 11/26であり、雌では0/16, 8/26, 4/26であった。また雌では、対照群、28mg/kg群、56mg/kg群の乳癌の発生率は、それぞれ0/16, 6/26, 13/26であった。そのほか、1,3-プロパンスルトン投与群では少数であるが白血病、小腸癌、耳管腫瘍などの発生も観察された<sup>11)</sup>。以上のように、1,3-プロパンスルトン投与群では雌雄ともに、脳の悪性腫瘍の発生率の有意な増加、さらに雌では乳癌の発生率の有意な増加がみられた<sup>6, 8, 11)</sup>。

またラットに1,3-プロパンスルトンを30mg/kg/日、週1回、48週間にわたり経口投与した結果、悪性腫瘍の発生率は4/10であり、うち2例は脳腫瘍であった<sup>8)</sup>。

### 静脈投与による発がん性

ラット32匹に1,3-プロパンスルトンを150mg/kgの投与量で単回静脈注射した結果、9匹で脳腫瘍を含む様々な部位の悪性腫瘍による死亡が観察された<sup>8)</sup>。

さらに、ラットへの反復静脈投与によっても、脳腫瘍をはじめ全身の様々な組織での腫瘍発生が報告されている。ラットに、1,3-プロパンスルトンを10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgの投与量で週1回、31週間(40mg/kgのみ16週間)にわたり静脈投与した。すべての腫瘍発生率は10、20、40mg/kg群でそれぞれ2/11、3/8、3/10であった<sup>8)</sup>。

### 皮膚投与

1,3-プロパンスルトン0.05-0.1ml 2.5%, 25%(w/v)トルエン溶液の単回皮膚塗布により78週目にトルエンのみを塗布した対照群では腫瘍発生が見られなかったのに対して、2.5%群では雄0/48、雌1/48、25%群では雄29/36、雌26/46匹に腫瘍発生がみられた<sup>6)</sup>。

ラットに対する1,3-プロパンスルトンの単回皮下投与では、10 mg/kg、30 mg/kg、100mg/kgの投与量での局所の肉腫発生率は、それぞれ、4/15、12/18、18/18であった<sup>8)</sup>。

さらに、ラットおよびマウスへの反復皮下投与による局所の腫瘍発生が報告されている。

ラットに1,3-プロパンスルトンを15mg/kg、30mg/kgの投与量で週1回、21週間皮下投与した結果、局所の肉腫発生率は、7/12、11/11と高率に認められた<sup>8)</sup>。

そのほか、雄ラットに1,3-プロパンスルトンを62, 125, 166 mg/kgの投与量で、15日間隔で

1～7回の皮下投与を行い、肺がんの発生率が 17/73 であった<sup>12)</sup>が、IARCワーキンググループでは発がん性データとして限定的な報告であると記している<sup>6)</sup>。

一方、マウスでは、1,3-プロパンスルトンを 0.3mg/kgの投与量で週 1 回、63 週間皮下投与した結果、投与部位の腫瘍発生率は 21/30（そのうち悪性腫瘍発生率は 13/30）と高かった<sup>8)</sup>。

3 系統（CF-1,C3H, CBah）のマウス（雄 25 匹、雌 25 匹）に対し、ベンゼンを溶媒に用いた 2.5% 1,3-プロパンスルトン溶液を週 2 回、4 週間皮膚投与後、トルエンを溶媒に用いた 2.5% 1,3-プロパンスルトン溶液を週 2 回、1 年間皮膚投与した。また溶媒対照群では、ベンゼンのみを週 2 回 4 週間皮膚投与後、トルエンのみを週 2 回、1 年間皮膚投与した。その結果、未処置および溶媒対照群では皮膚腫瘍の発生はみられなかったが、1,3-プロパンスルトン投与群では、全体で約 60%のマウスで皮膚腫瘍（癌、肉腫を含む）の発生がみられた<sup>13)</sup>。マウス系統別の皮膚腫瘍発生率は、CF1 マウスは雄で 15/21、雌で 3/24、C3Hマウスは雄で 20/22、雌で 6/25、CBahマウスは雄で 20/23、雌で 18/25 であった。さらに 2 系統のマウスでは、1,3-プロパンスルトン投与により、局所だけでなく全身性の腫瘍発生率の有意な増加がみられた。CF1 マウスでは、リンパ網内系腫瘍の発生率について、未処置群では雄が 1/24、雌が 1/23、溶媒対照群では雄が 0/22、雌が 3/25 であったのに対し、1,3-プロパンスルトン投与群では雄が 12/21、雌が 7/24 と高かった<sup>6)</sup>。また、C3H雌マウスでは、乳腺および子宮の腫瘍の発生率が有意に高かった<sup>13)</sup>。

#### 経胎盤による仔への発がん性

妊娠 15 日のラットに対し、1,3-プロパンスルトンを 20mg/kg単回静脈投与した結果、仔に悪性神経原性腫瘍の発生がみられた<sup>4)</sup>。

#### (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

##### ア 急性毒性

データなし。

##### イ 刺激性及び腐食性

ヒトへの健康影響として、接触皮膚炎がみられたことが記載されている<sup>8)</sup>。

##### ウ 感作性

ヒトでの感作性の可能性があるとの記述がある<sup>8)</sup>。

##### エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

データなし。

##### オ 生殖・発生毒性

データなし。

##### カ 遺伝毒性

データなし。

##### キ 発がん性

- ・ドイツの 1 つの化学工場で、1950～1970 年代にかけての総数は不明であるがごく限定された 1,3-プロパンスルトンに職業ばく露された 20 名の男性労働者についての追跡調査がある。ばく露歴のある労働者に大脳の前葉細胞腫の発生がみられた。3 例は腸に悪性腫瘍がみられた。1 例

は通常ヒトにはまれな悪性腫瘍である十二指腸がんもみられた。2例の異なるタイプの造血器/リンパ系悪性腫瘍がみられ、1例の腎細胞がんがみられた。これらの腫瘍は動物実験で発がんがみられた部位とよく一致していた。8例は癌以外の死因であった。この症例研究は1,3-プロパンスルトンの過去の限定的ばく露から(30~40年、あるいはそれ以上の)長い潜伏期間を示している<sup>14)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

California EPAに吸入ばく露による生涯過剰発がんの吸入ユニットリスクを「 $6.90 \times 10^{-4}$ 」と掲載されている。(http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB 2/10/09 確認)<sup>16)</sup>

なお、ユニットリスクは、UllandらおよびWeisburgerら<sup>11)</sup>の1,3-プロパンスルトンの経口投与試験による雄ラットの小脳での悪性膠腫の発生率のデータをもとに計算されている<sup>18)</sup>。

### 発がん性分類

IARC	: 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる) <sup>6)</sup>
NTP 11 <sup>th</sup>	: R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)
ACGIH	: A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明) <sup>4)</sup>
産業衛生学会	: 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質)
EU Annex I	: Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)
DFG MAK	: Carc. Cat. 2

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし

NIOSH REL : できるだけ低濃度に (CA lowest feasible concentration)

### 引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1524 (2004) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15308の化学商品 (2008)
- 3) ACGIH, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 4) ACGIH Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006) ACGIH
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6) IARC Monograph Vol.71 (1999), IARC
- 7) NTP : Report on Carcinogen 11<sup>th</sup> “1,3-Propane sultone”
- 8) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.4 (1992) p313-321
- 9) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 10) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 11) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH: Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 75-88.

- 12) Gupta SC, Mehrotra TN, Srivastava UK. Carcinogenic effect of 1:3 propane sultone. *Int Surg* 1981; 66: 161-163.
- 13) Doak SM, Simpson BJ, Hunt PF, Stevenson DE: The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. *Toxicology* 1976; 6: 139-154.
- 14) Bolt HM, Golka K: 1,3-Propane sultone, an extremely potent experimental carcinogen: what should be expected in humans? *Toxicol Lett* 2004;151:251-4.
- 15) Robbiano L, Brambilla M. DNA damage in the central nervous system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. *Teratog Carcinog Mutag* 1987; 7: 175-181.
- 16) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>
- 17) NIOSH : RTECS (CD 版 : 最新版)
- 18) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxicology and Epidemiology Section, 2002, pp. 500-503.