

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

詳細リスク評価書

No. 30 (詳細)

1, 3-プロパンスルトン (1, 3-Propanesultone)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	
別添2 有害性評価書	
別添3 ばく露作業報告集計表	
別添4 測定分析法	

2010年 月

厚生労働省

化学物質によるリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質

2
3 (1) 化学物質の基本情報

4
5 名称：1,3-プロパンスルトン (1,3-Propanesultone)

6 別名：1,2-オキサチオラン-2,2-ジオキサイド

7 化学式：C₃H₆O₃S

8 分子量：122.14

9 CAS 番号：1120-71-4

10 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

11
12 (2) 物理的・化学的性状

13
14 外観：特徴的な臭気のある白色の 融点：31℃

15 結晶又は無色の液体

16 比重(密度)：1.393 (40℃)

17 引火点：情報なし

18 沸点：112℃

19 発火点：情報なし

20 初留点：情報なし

21 爆発限界(容量%)：情報なし

22 蒸留範囲：情報なし

23 溶解性(水)：10g/100 ml

24 蒸気圧(31℃)：0.013 hPa

25 ㏍タール/水分配係数logPow：-0.28

26 蒸気密度(空気=1)：情報無し

27 換算係数：

28 1ppm=5.08mg/m³ (25℃)

29 1mg/m³=0.197 ppm (25℃)

14 2 有害性評価の結果

15
16 1,3-プロパンスルトンについては、平成20年度に初期リスク評価を実施し、
17 動物実験において極めて強い発がん性が認められていることに鑑み、事業場
18 における使用動向、取扱い状況について引き続き調査を行う必要があるとさ
19 れたことから、平成21年度において詳細リスク評価を実施した。有害性評価
20 については、平成20年度に評価書が作成されたが、その後の平成21年度にお
21 ける情報収集においても、追加すべき知見等は得られていないので、当該有
22 害性評価書を有害性評価結果として採用することとする(別添1及び2参照)。
23

1 (1) 重視すべき物質性状

2
3 1,3-プロパンスルトンは常温(20℃)で固体であるが、融点が低く(31℃)、
4 作業時の温度により容易に液体となる。当該物質は常温で白色の結晶、液
5 体については無色であり、特徴的な臭気があるため、判別は容易である。
6

7 (2) 重視すべきばく露ルート

8
9 1,3-プロパンスルトンの蒸気圧は比較的 low、吸入ばく露のリスクは低
10 い。一方、融点が31℃であり、取扱温度により、液体となる可能性が高い
11 ので、作業過程で飛沫を浴びる可能性があり、特に、注意が必要である。
12

13 (3) 重視すべき有害性

14
15 ① 発がん性発がん性については、IARC (国際がん研究機関)では2B
16 (ヒトに対する発がん性が疑われる)に区分されるとともに、EU(欧州
17 連合)で2(ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質)に区
18 分されている。また、ACGIHでは、A3(動物に対して発がん性であるが、
19 ヒトの関連は不明)に区分されている。
20

21 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
22 ないものの、ヒトに対しても発がんが報告されており、また、吸入ばく
23 露以外の投与による動物実験では、反復投与だけでなく、単回の静脈投
24 与、単回の皮膚投与によっても、がんの発生が確認されている。
25

26 根拠資料には、以下の様な知見が示されており、発がん性を有すると
27 判断される(別添2参照)。
28

29 (反復経口投与)

- 30 ・ 雌雄のCDラットに1,3-プロパンスルトンをの投与量で週2回(投与
31 量:0、28、56mg/kg/日)、それぞれ60週間、32週間、経口投与し60週
32 で解剖した(対照群は104週)結果、28mg/kg群、56mg/kg群で脳・小
33 脳の悪性腫瘍、乳がんの発生率の増加がみられた。

34 このほか、少数であるが白血病、小腸癌、耳管腫瘍などの発生も観
35 察された。

- 1 — 大脳の悪性膠腫：
2 雄：1/16 (0) ， 10/26 (28) ， 11/26 (56)
3 雌：1/16 (0) ， 12/26 (28) ， 12/26 (56)
4 — 小脳での悪性膠腫
5 雄：0/16 (0) ， 6/26 (28) ， 11/26 (56)
6 雌：0/16(0) ， 8/26 (28) ， 4/26 (56)
7 — 乳がん
8 雌：0/16 (0) ， 6/26(28) ， 13/26 (56)

9

10 (反復静脈投与)

- 11 • ラットに、10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgの投与量で週1回、31週間
12 (40mg/kgのみ16週間) にわたり静脈投与した結果、すべての投与群で
13 腫瘍が発生 (2/11 (10) 、3/8 (20) 、3/10 (40)) 。

14

15 (単回静脈投与)

- 16 • 妊娠15日のラットに対し、20mg/kg単回静脈投与した結果、仔に悪性
17 神経原性腫瘍が発生。

18

19 (反復皮膚投与)

- 20 • 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 21週間皮下投与した結果、局所の肉腫が高率で発生 (7/12 (15) 、11/11
22 (30)) 。

- 23 • 3系統 (CF-1, C3H, CBah) のマウスに対し、ベンゼンを溶媒に用いた
24 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
25 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
26 膚投与した (溶媒対照群は、ベンゼン、トルエンのみを同様に投与)
27 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つた
28 のに対し、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
29 皮膚腫瘍 (癌、肉腫を含む) の発生がみられた。また、C3H雌マウスで
30 は、乳腺および子宮の腫瘍の発生率が有意に高かった。

31

32 (単回皮膚投与)

- 33 • 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
34 回皮膚塗布により2.5%群では雄0/48、雌1/48、25%群では雄29/36、雌
35 26/46匹に腫瘍発生がみられた (トルエンのみを塗布した対照群では腫
36 瘍発生が見られなかつた)。

1 ○ 生殖・発生毒性：データなし

2 ○ 遺伝毒性：あり

3

4 (4) 許容濃度等

5

6 ACGIHは、発がん性を根拠として、TLV-TWAは「出来るだけ低く (as low
7 as possible)」としている。なお、日本産業衛生学会等において、許容
8 濃度は設定されていない。

9 ○ ACGIH TLV-TWA：出来るだけ低く (1976)

10 ○ 日本産業衛生学会：設定なし

11 ○ DFG MAK：設定なし

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

13

14 (5) 評価値

15

16 初期リスク評価において、閾値のない発がん性が認められたことから、
17 ユニットリスクから算出した労働補正後の 10^{-4} に対応するリスクレベル
18 (RL(10^{-4})) $0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を1次評価値として採用した。その後新たな知見等
19 が得られていないため、詳細リスク評価においてもこの値を採用する。

20 ○ ユニットリスクを用いたリスクレベル

21 $\text{RL} (10^{-4}) = 0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3 (0.000028 \text{ ppm})$

22 $\text{UR} = 6.9 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

23 根拠：カリフォルニアEPAでは、当該物質の吸入ばく露による生涯
24 過剰発がんのユニットリスク (UR) を上記の値としている。

25

26 なお、ここで引用したユニットリスクの算出根拠となるばく露は、呼吸
27 量を $20\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数を $365\text{日}/\text{年}$ としており、呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露
28 日数 $240\text{日}/\text{年}$ 、就業年数/生涯年数 $=45/75$ に基づいて労働補正すれば以下
29 となる。

30 ○ 労働補正後のRL(10^{-4})に対応する濃度

31 $\text{RL} (10^{-4}) / (10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 0.14/0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 0.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$
32 (0.00014 ppm)

33

34 また、二次評価値については、初期リスク評価において、個人ばく露測
35 定 (8時間) における定量下限値を参考に $0.005 \text{ mg}/\text{m}^3$ を採用したが、そ
36 の後の情報収集において、新たな許容濃度の設定等は確認されておらず、

1 詳細リスク評価においても、この値を二次評価値として採用することは妥
2 当と判断される。

3 ○ 一次評価値： 0.0007 mg/m³ (0.00014 ppm)

4 ○ 二次評価値： 0.005 mg/m³

7 3 ばく露評価の結果

9 (1) 主なばく露作業

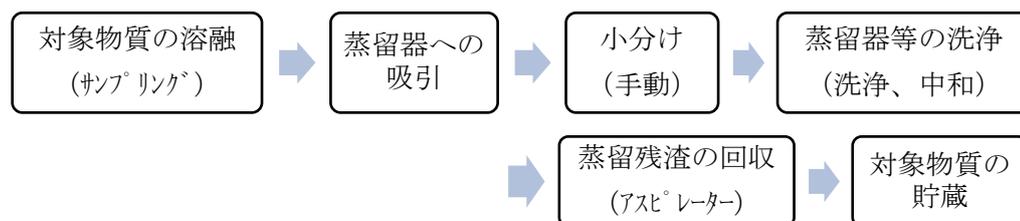
11 平成 20 年における 1,3-プロパンスルトンの有害物ばく露作業報告は、
12 合計 2 事業場から 6 作業について報告がなされ、作業従事労働者数の合計
13 は 85 人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は約 3.2 トン/
14 年（延べ）であった。

16 ばく露実態調査対象事業場は、有害物ばく露作業報告のあった 1,3-プロ
17 パンスルトンを製造し、又は取り扱っている事業場に対し、作業実態の聞
18 き取り調査を行うとともに、個人ばく露測定等を実施した。ばく露実態調
19 査を実施した 2 事業場におけるばく露作業として 1,3-プロパンスルトンを
20 原料として他製剤を製造する 6 作業が確認された。

22 また、平成 21 年度においては関係業界団体の協力を得て、平成 20 年度
23 にばく露実態調査を実施した事業場に当該物質を供給する企業を調査し、
24 当該企業について追加調査を実施した結果、当該物質を精製する作業が確
25 認された。これら作業の概要は下図の通りである。

27 図 1,3-プロパンスルトンの製造・取り扱い作業の概要

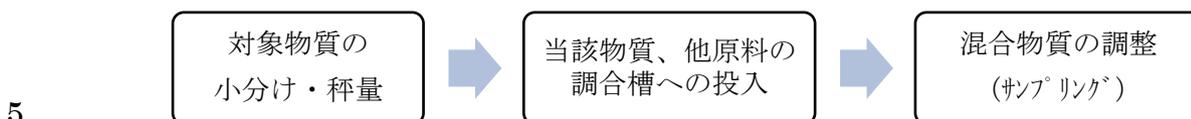
29 ○ 1,3-プロパンスルトンの蒸留



1 ○ 対象物質を原料とした他物質の製造



4 ○ 対象物質を原料とした混合物の調整



7 (2) ばく露実態調査結果の概要

9 ばく露実態調査では、事業場に対し、製造・取扱状況について聞き取り
10 調査を行い、その結果、ばく露が高いと予想された作業について個人ばく
11 露測定等を実施した。

13 個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライ
14 ン」に基づき、8時間加重平均濃度（8時間 TWA）を算定するとともに、
15 統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のい
16 ずれか大きい方を最大値とした。その概要は以下のとおり。

18 ① 測定分析法（詳細については別添4を参照）

- 19 ・ 個人ばく露測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- 20 ・ 作業環境測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- 21 ・ スポット測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- 22 ・ 分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法② 測定結果

24 平成20年度のばく露実態調査においては、1,3-プロパンスルトンを製造
25 し、取り扱っている2事業場に対し、特定の作業に従事する4人の労働者に
26 対する個人ばく露測定を行うとともに、2単位作業場において作業環境測
27 定基準に基づくA測定を行い、4地点についてスポット測定を実施した。個
28 人ばく露測定の結果は、いずれも定量下限値未満であり（正確な濃度は不
29 明）、また、A測定、スポット測定の測定結果についても定量下限値を超
30 えるものはなかった。

1 しかしながら、当該物質の有害性評価において動物実験において極めて
2 強い発がん性が認められていることに鑑み、事業場における使用動向、取
3 扱い状況について引き続き調査を行う必要があるとされたことから詳細
4 リスク評価に移行した。

5
6 これを受けて、平成21年度においては、関係業界との連携・協力のもと、
7 平成20年度にばく露実態調査を実施した事業場に当該物質を供給する2事
8 業場を対象に追加調査を実施した。当該調査においては、特定の作業に従
9 事する5人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、2単位作業場
10 において作業環境測定基準に基づくA測定を行い、12地点についてスポッ
11 ト測定を実施した。この結果、個人ばく露測定の結果は、いずれも定量下
12 限值未満であり（正確な濃度は不明）、また、A測定、スポット測定の測
13 定結果についても定量下限値を超えるものはなかった。

14
15 2年間のばく露実態調査において、4事業場のばく露の高い作業に従事す
16 る計9人の労働者に対して実施した個人ばく露測定の結果は、いずれも定
17 量下限値以下であった。当該物質を製造し、取り扱う屋内事業場には、局
18 所排気装置が設置されている場合もある。また、ばく露が見込まれる作業
19 ついては、エアラインマスクや有機ガス用防毒マスク、保護メガネ、保護
20 手袋等保護具が使用されている場合もあるが、一方で、保護具を使用して
21 いない作業もみられた。

22 23 4 リスク評価結果

24 25 (1) ばく露限界値との関係

26
27 1,3-プロパンスルトンを製造し、取り扱う労働者の個人ばく露測定（8
28 時間平均ばく露濃度（TWA8h））の結果については、いずれも定量下限値以
29 下であり、当該物質を製造し・取り扱うほとんどの作業について、二次評
30 価値を下回っているものと考えられる（定量下限値よりも一次評価値が低
31 いため、当該ばく露濃度が一次評価値を下回っていたかどうかについては、
32 確認できない）。

33 以上から、当該物質の製造・取扱い事業場におけるばく露については、
34 吸入ばく露のリスクは低いと考えられる。しかしながら、当該物質の有害
35 性評価の結果では、極めて強い発がんが報告され、特に、動物実験の結果
36 では、単回の皮膚投与、静脈投与等によっても、がんの発生が確認されて

1 いることから、吸入ばく露によるばく露限界値を下回っていることをもっ
 2 て、リスクが低いとはいえず、吸入ばく露以外のばく露ルートにおいても、
 3 ばく露を最小限とする必要がある。

4
 5 (2) 判定結果 (措置の要否)
 6

区 分	評価値との比較結果 (測定点数、%)				区間推定上限値 (上側5%)		判定 結果
	二次値 超	二次 以下	全 体 (%)	TWA8hの 最大値 (ppm)	全体 (ppm)	上位10 データ (ppm)	
全 体	0 (0)	9 (100)	9 (100)	—	—	—	吸入ばく露のリスク は低いもの、経皮ば く露等のリスクは大 きく、何らかの措置 が検討されるべきで ある。

7
 8
 9 5 ばく露要因の解析
 10

11 1,3-プロパンスルトンは、有害性評価を基に設定された一次評価値、二次評
 12 価値とも低い。しかしながら、当該物質は通常、固体又は液体であり、蒸気圧
 13 も低いことから、吸入によるばく露の危険性は低いと考えられる。

14
 15 但し、発がん性が極めて強く、当該物質の飛沫等が一度でも皮膚につく場合
 16 に、がんが発生する可能性が指摘されている。

17
 18 対象物質の製造、取扱いにおいて、対象物質の飛沫が飛散し、労働者の皮膚
 19 に付着したり、機器を汚染し、これら機器を扱う労働者が皮膚や経口ばく露を
 20 起こすリスクがある主な作業としては、以下の作業があげられる。

- 21
 22 ○ 対象物質の蒸留 (精製) における
 23 ・ 溶融した原料対象物質のサンプリング作業
 24 ・ 蒸留 (精製) した高純度対象物質の手動ポンプを使った小分け作業
 25 ・ 蒸留器、その他の機器の洗浄又は中和の作業
 26

- 対象物質を原料とした他物質の製造における
 - ・ 対象物質の手作業による小分け・秤量の作業
 - ・ 対象物質の手作業による反応槽への投入
- 対象物質を原料とした薬剤（混合物）の調合における
 - ・ 調合した（対象物質含有）薬剤のサンプリング作業

以上から、1,3-プロパンスルトンの製造、取扱作業については、液状の1,3-プロパンスルトンを取扱う作業については、リスクが高く、当該作業を行う場合には、当該物質の飛沫の飛散による皮膚への付着や飛散した当該物質に汚染された機器等を取扱うことによるばく露を回避するための作業環境の改善措置及びこれに加えて、作業管理、健康管理の確保のための対策が必要と考える。

また、対象物質の蒸留器、反応槽及びこれに付帯する送配管設備の不具合等による対象物質の漏洩・流出事故の発生時に、これらプラントの復旧、機器の修理、清掃、点検等を行う労働者にも同様のリスクが生じることから、これら緊急時に備えた対策が必要と考える。

さらに、当該単位作業場内又は対象物質を含有する製品・原料等を保管する施設については、対象物質を取扱う作業以外の作業を目的とした入室であっても、誤って対象物質に触れる可能性否定できないことから、部外者の入出を禁止ないし制限するようなリスク回避の対策が併せて考慮される必要があると考える。

区 分	判定結果	判定の理由・根拠	リスク低減措置の方針
対象物質の製造 ・ 対象物質のサンプリング作業 ・ 対象物質の小分け作業 ・ 蒸留器等の洗浄・中和作業 等	作業工程 共通	当該物質の飛沫の飛散による問題を有する。	発散抑制装置の設置、保護手袋、保護衣、保護眼鏡等の保護具の使用にかかる対策等が必要である。
対象物質を原料とする他物質の製造 ・ 対象物質原料の小分け・秤量作業 ・ 対象物質原料の反応槽への投入作業	作業工程 共通	同上	同上

対象物質を原料とした薬剤（混合物）の調合 ・調合した薬剤のサンプリング作業	作業工程 共通	同上	発散抑制装置の設置、保護手袋、保護衣、保護眼鏡等の保護具の使用にかかる対策等が必要である。
対象物質の漏洩・流出事故の発生時のプラントの復旧、機器の修理、清掃、点検等の作業	作業工程 共通	当該物質に汚染された機器等を取り扱うことによる問題を有する。	緊急時に備えた対策が必要である。
対象物質を取扱う単位作業場における対象物質取扱い以外の作業	作業工程 共通	同上	その他作業を目的とする者の入出の禁止ないし制限等の対策が必要である。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

6 結論（まとめ）

1,3-プロパンスルトンは、有害性評価を基に設定された一次評価値、二次評価値とも低いですが、当該物質は通常、固体又は液体であり、蒸気圧も低いことから、吸入によるばく露の危険性は低いと考えられる。

但し、発がん性が極めて強く、当該物質の飛沫等が一度でも皮膚につく場合に、がんが発生する可能性が指摘されている。リスクがある主な作業としては、対象物質の蒸留（精製）における対象物質のサンプリング作業、対象物質の小分け作業、他物質の製造における対象物質の手作業による小分け、秤量、反応槽への投入、対象物質を原料とした薬剤（混合物）の調合におけるサンプリング作業等があげられる。

以上から、1,3-プロパンスルトンの製造、取扱作業については、液状の1,3-プロパンスルトンを取扱う作業については、リスクが高く、当該作業を行う場合には、当該物質の飛沫の飛散による皮膚への付着や飛散した当該物質に汚染された機器等を取扱うことによるばく露を回避するための作業環境の改善措置及びこれに加えて、作業管理、健康管理の確保のための対策が必要と考える。

- 1 また、対象物質の漏洩・流出事故の発生時にも同様のリスクが生じることか
- 2 ら、これら緊急時に備えた対策が必要と考えるとともに、当該単位作業場等お
- 3 いて行われるその他作業においても誤って対象物質に触れる可能性否定でき
- 4 ないことから、これについても対策が考慮される必要があると考える。

有害性総合評価表

物質名：1,3-プロパンスルトン

有害性の種類	評価結果																									
ア 急性毒性	<p>致死性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ラット</th> <th>マウス</th> <th>ウサギ</th> <th>他</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吸入毒性：LC₅₀ =</td> <td>データなし</td> <td>データなし</td> <td>データなし</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">ラットに LC_{LO} = 2140mg/m³/6H がある(飽和蒸気圧は約 60mg/m³@31℃)</td> </tr> <tr> <td>経口毒性：LD₅₀ =</td> <td>100-157mg/kg</td> <td>400-750mg/kg</td> <td>データなし</td> <td></td> </tr> <tr> <td>経皮毒性：LD₅₀ =</td> <td>157mg/kg</td> <td>データなし</td> <td>660mg/kg^(DFGOT)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>健康影響</p> <p>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⁸⁾。</p> <p>2140mg/m³で 6 時間ラットを 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。</p>		ラット	マウス	ウサギ	他	吸入毒性：LC ₅₀ =	データなし	データなし	データなし		ラットに LC _{LO} = 2140mg/m ³ /6H がある(飽和蒸気圧は約 60mg/m ³ @31℃)					経口毒性：LD ₅₀ =	100-157mg/kg	400-750mg/kg	データなし		経皮毒性：LD ₅₀ =	157mg/kg	データなし	660mg/kg ^(DFGOT)	
	ラット	マウス	ウサギ	他																						
吸入毒性：LC ₅₀ =	データなし	データなし	データなし																							
ラットに LC _{LO} = 2140mg/m ³ /6H がある(飽和蒸気圧は約 60mg/m ³ @31℃)																										
経口毒性：LD ₅₀ =	100-157mg/kg	400-750mg/kg	データなし																							
経皮毒性：LD ₅₀ =	157mg/kg	データなし	660mg/kg ^(DFGOT)																							
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：ウサギの皮膚に軽度の刺激性ありとの記述がある¹⁷⁾。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし</p>																									
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：ヒトでの感作性の可能性があるとの記述がある⁸⁾。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし。</p>																									
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	報告はなし。																									
オ 生殖・発生毒性	報告なし。																									
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：体細胞を用いる in vivo 遺伝毒性試験(ラット脳細胞における DNA 損傷試験)は陽性、更に in vitro 変異原性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験など)も陽性である。</p>																									
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる。</p> <p>根拠：IARC は発がん性を 2B に分類している。</p> <p>NTP 11th : 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)</p> <p>ACGIH : A3(動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明)⁴⁾</p> <p>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)</p>																									

	<p>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</p> <p>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¹⁴⁾。</p> <p>閾値の有無：閾値なし 根拠：体細胞を用いる <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験（ラット脳細胞におけるDNA損傷試験）が陽性であり、さらに <i>in vitro</i> 変異原性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験など）も陽性である。このような種々の試験において、変異原性、遺伝毒性が確認されている。</p> <p>閾値がない場合 UR = $6.9 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ RL (10^{-4}) = $0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.000028 ppm) 計算根拠：California EPAに掲載された吸入ばく露による生涯過剰発がんのユニットリスクに基づいて計算する。(2/10/09 確認)¹⁶⁾ (なお、ユニットリスクは、UllandらおよびWeisburgerら¹¹⁾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腫瘍の発生率のデータをもとに計算されている¹⁶⁾。)</p> <p>RL (10^{-4})の値を当リスク評価事業における前提条件、呼吸量($10\text{m}^3/20\text{m}^3$)、労働日数(240日/360日)、労働年数(45年/75年)に基づいて換算すれば、以下の通りとなる。 労働補正 RL (10^{-4}) = $7 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3$ (1.4×10^{-4} ppm) 計算式：RL (10^{-4})/($10/20 \times 240/360 \times 45/75$) = $0.14/0.2 = 0.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.00014ppm)</p> <p>閾値がある場合（参考） 皮膚塗布、静脈への単回投与でがんが発生したとの報告^{6),8)}があり、LOAEL等は求められない。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA：設定なし A3 ヒトに対する意義の不明な動物に対する発がん物質 Report on Carcinogens, Eleventh EditionにはACGIHによるTLV-TWAはas low as possible(出来るだけ低く)と記されている。 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）</p>

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 ¹⁾

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：C₃H₆O₃S

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 ¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、白色の結晶または無色の液体

比重 (水=1)：1.393 (40°C)

沸点(112°C⁶⁾)以下で分解する。

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧： 0.013hPa (31°C)⁸⁾

蒸気密度 (空気=1)：データなし

融 点：31°C

引火点 (O.C.)：データなし

発火点： データなし

爆発限界 (空気中)：データなし

溶解性 (水)：10g/100 ml

オクタノール/水分配係数 log Pow: データなし

換算係数：

1ppm=5.08 mg/m³ (25°C)

1mg/m³=0.197 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

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 ²⁾

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 _{Lo} 2140mg/m ³ /6H *	データなし
経口、LD50	400-750mg/kg	100-157mg/kg	データなし
経皮、LD50	LD _{Lo} 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 /m³@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(aphathy)、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⁸⁾。

吸入ばく露

- ・ 2140mg/m³(飽和蒸気圧は約 60mg /m³@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¹⁷⁾。

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¹⁷⁾。

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⁸⁾。

- 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^{6,8)}。
- 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^{6,8)}。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^{6,8)}。
- *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^{6,15)}。マウスの腎での ³H-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⁸⁾。
- 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⁶⁾。

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

	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 ⁸⁾	+
--	---------------------------	--------------------------------	---

－：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¹⁰⁾。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^{6, 8, 11)}。

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⁸⁾。

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⁸⁾。

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⁸⁾。

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⁶⁾。

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⁸⁾。

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⁸⁾。

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¹²⁾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⁶⁾。

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⁸⁾。

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¹³⁾。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⁶⁾。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¹³⁾。

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⁴⁾。

(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⁸⁾。

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⁸⁾。

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¹⁴⁾。

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「 6.90×10^{-4} 」と掲載されている。(http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB 2/10/09 確認)¹⁶⁾

なお、ユニットリスクは、Ulland らおよび Weisburger ら¹¹⁾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¹⁸⁾。

発がん性分類

IARC	: 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる) ⁶⁾
NTP 11 th	: 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) ⁴⁾
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 11th “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.

(別添3) ばく露作業報告集計表(1, 3-プロパンスルホン)

①作業の種類	②事業場数 ※1	③作業数	当該作業従事労働者数(人)		製剤等の製造量・消費量(トン)			対象物の量(トン)			⑫用途	当該作業従事時間(時間/月)							
			④総数 ※2	⑤事業場当 たり平均	⑥総量 ※2	⑦事業場当 たり平均	⑧労働者当 たり平均	⑨総量 ※2	⑩事業場当 たり平均	⑪労働者当 たり平均		⑬コード(%)				⑭総従 事時間 ※3	⑮事業 場当たり 平均	⑯労働 者当たり 平均	
												1 ~20hr	2 21~	3 51~100	4 101hr~				
33 計量、配合、注入、投入 又は小分けの作業	2	3 (50%)	66	33.0	3.2	1.6	0.05	3.2	1.6	0.05	02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)3作業	3作業					30	15.0	0.5
34 サンプルング、分析、試験 又は研究の作業	1	3 (50%)	19	19.0	0.0	0.0	0.00	0.0	0.0	0.00	03(製剤等の性状等を安定させ、又は変化させることを目的とした、触媒として、又は安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用)3作業	3作業					30	30.0	1.6
合計	(※)2	6	85		3.2			3.2				100% (6作業)					60		

①作業の種類	⑰換気設備設置状況				⑱保護具使用状況							⑲性状				⑳温度		
	局所排気装置	プッシュプル	全体換気装置	その他	防じんマスク	防毒マスク	保護衣	保護眼鏡	保護手袋	なし	その他	固体	粉末	液体	気体	50℃未満	50℃以上 100℃未満	100℃以上
33 計量、配合、注入、投入 又は小分けの作業	2作業			1作業	1作業	1作業	1作業	3作業	3作業			2作業		1作業		3作業		
34 サンプルング、分析、試験 又は研究の作業	3作業							3作業	3作業			1作業		2作業		3作業		
合計	83% (5作業)			17% (1作業)	17% (1作業)	17% (1作業)	17% (1作業)	100% (6作業)	100% (6作業)			50% (3作業)		50% (3作業)		100% (6作業)		

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。
 ※2 同一の労働者又は製剤等で複数の作業に重複してカウントされる場合があるので、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。
 ※3 コード1:10時間、コード2:35時間、コード3:75時間、コード4:125時間として算出

1,3- プロパンスルトンの測定分析法 (ばく露実態調査で採用した方法)

化学式: $C_3H_6O_3S$	分子量: 122.1	CAS No.: 1120-71-4
許容濃度等: ACGIH TLV-TWA(L) 全てのばく露経路で可能な限り低く管理する A3 日本産業衛学会 設定なし OSHA 設定なし NIOSH 設定なし	物性等: 比重: 1.393 (40°C) 沸点: 180°C / 4kPa 融点: 32°C 蒸気圧: 情報なし	
別名	1,2-オキサチオラン-2,2-ジチオキサト、3-ヒドロキシ-1-プロパンスルホン酸スルトン、1-プロパンスルホン酸、3-ヒドロキシ-γ-スルトン	
サンプリング	分析	
サンプラー: グラスファイバーフィルター+Tenax 捕集管 サンプリング流量: 0.2L/min 保存性: 捕集管内で5日間、冷蔵(4°C) 保存可能	分析方法: ガスクロマトグラフ / 質量分析法 (機器名: Agilent GC6890 / MSD 5973N) 脱着方法: アセトン 1mL で 20 分間超音波 (内部標準として 1,2-ジクロロベンゼンを含む) カラム: DB-1 (全長 60m × 内径 0.25mm × 膜厚 1μm)	
精度		
捕集管での添加回収率 100.2%	注入量: 1μL	
検出下限 0.1μg/mL	注入法: スプリットレス	
定量下限 (検出下限の 3 倍) 0.5μg/mL	注入口温度: 230°C	
採気量 2L 0.05ppm (0.25mg/m ³)	キャリアガス: He 2.3mL/分	
採気量 6L 0.02ppm (0.08mg/m ³)	カラム温度: 100°C(10min)→5°C/min→180°C(2min)	
	MS インターフェース温度: 200°C	
	MS 光源温度: 230°C	
	検量線: 0.00~100μg/ml の範囲で直線	
	定量法: 内部標準法	
適用:	気化した 1,3- プロパンスルトンのみに適用。 粉体の 1,3- プロパンスルトンについては未検討。	
妨害:		
参考文献:		

※本方法は、各種文献を参照の上、中央労働災害防止協会にて策定したものである。