

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>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>ラットに LC_{LO} = 2140mg/m³/6H がある(飽和蒸気圧は約 60mg/m³@31℃)</p> <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		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																		
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-プロパンスルトン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：1,3-プロパンスルトン

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)

引火点 (O.C.)：データなし

沸点(112°C⁶⁾)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/100 ml

蒸気圧： 0.013hPa (31°C) ⁸⁾

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/m³ (25°C)

融 点：31°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、医薬品の合成中間体

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.