

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	13
別添2 有害性評価書	15
別添3 ばく露作業報告集計表	22
別添4 測定分析法	23

2010年6月

厚生労働省

化学物質によるリスク評価検討会

1 物理化学的性質

(1) 化学物質の基本情報

名 称： 1,3-プロパンスルトン (1,3-Propanesultone)

別 名： 1,2-オキサチオラン-2,2-ジオキサイド

化学式： $C_3H_6O_3S$

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) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある白色の 融点： 31 °C

結晶又は無色の液体

比重(密度)： 1.393 (40 °C)

引火点：情報なし

沸点： 112 °C

発火点：情報なし

初留点：情報なし

爆発限界(容量%)：情報なし

蒸留範囲：情報なし

溶解性(水)： 10 g/100 ml

蒸気圧(31°C)： 0.013 hPa

オクタノール/水分配係数logPow： -0.28

蒸気密度(空気=1)：情報無し

換算係数：

1 ppm=5.08 mg/m³ (25 °C)

1 mg/m³=0.197 ppm (25 °C)

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

生産量： 1-10 t (製造・輸入量；平成11年通産省による)

用 途：合成樹脂、繊維、塗料、染料、医薬品の合成中間体

2 有害性評価の結果

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、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

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）。

（１）重視すべき物質性状

1, 3-プロパンスルトン^①は常温（20℃）で固体であるが、融点が低く（31℃）、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。

（２）重視すべきばく露ルート

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。

（３）重視すべき有害性

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（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、ヒトの関連は不明）に区分されている。

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。

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判断される（別添 2 参照）。

（反復経口投与）

- 雌雄のCDラットに1, 3-プロパンスルトン^①を、0、28、56 mg/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（対照群は104週）結果、28 mg/kg群、56 mg/kg群で大脳・小脳の悪性膠腫、乳がんの発生率の増加がみられた。

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

察された。

－ 大脳の悪性膠腫：

雄：1/16 (0) , 10/26 (28) , 11/26 (56)

雌：1/16 (0) , 12/26 (28) , 12/26 (56)

－ 小脳での悪性膠腫

雄：0/16 (0) , 6/26 (28) , 11/26 (56)

雌：0/16 (0) , 8/26 (28) , 4/26 (56)

－ 乳がん

雌：0/16 (0) , 6/26 (28) , 13/26 (56)

(反復静脈投与)

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

(単回静脈投与)

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

(反復皮膚投与)

- ・ ラットに1,3-プロパンスルトンを15 mg/kg、30 mg/kgの投与量で週1回、21週間皮下投与した結果、局所の肉腫が高率で発生（7/12 (15) 、11/11 (30) ）。
- ・ 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（溶媒対照群は、ベンゼン、トルエンのみを同様に投与）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雌マウスでは、乳腺および子宮の腫瘍の発生率が有意に高かった。

(単回皮膚投与)

- ・ 1,3-プロパンスルトン0.05-0.1 ml 2.5%, 25%(w/v)トルエン溶液の単回皮膚塗布により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

腫瘍発生が見られなかった)。

- ・ ラットに、10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kgの投与量で単回皮下投与した試験では、局所の肉腫発生率が増加 (4/15 (10) 、12/18 (30) 、18/18 (100)) 。

なお、ヒトでの発がんに関する調査として以下の報告がある。

- ・ 1950～1970年代にかけてドイツの化学工場で、1,3-プロパンスルトンに職業ばく露された労働者についての追跡調査があり、当該調査においては、大脳の膠芽細胞腫、十二指腸がん、造血器のがん、リンパ系悪性腫瘍、腎細胞がん等が確認された。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。(別添2参照)。

また、1,3-プロパンスルトンの遺伝毒性についてはラットの脳細胞を用いたin vivo遺伝毒性試験 (DNA損傷試験) で陽性が確認されるとともに、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等のin vitro変異原性試験でも陽性であったことから、遺伝毒性があると判断できる。このことから、閾値はないとすることが妥当と判断した。

② 発がん性以外の有害性

○ 急性毒性：

吸入毒性： $LC_{50}=2140 \text{ mg/m}^3/6\text{H}$ (ラット)

経口毒性： $LD_{50}=100\sim157 \text{ mg/kg bw}$ (ラット)
 $400\sim750 \text{ mg/kg bw}$ (マウス)

経皮毒性： $LD_{50}=157 \text{ mg/kg bw}$ (ラット)
 1000 mg/kg bw (マウス)
 660 mg/kg bw (ウサギ)

腹腔内投与毒性：

$LD_{50}=100 \text{ mg/kg bw}$ (ラット)
 100 mg/kg bw (マウス)

主な症状 (影響)：

ラット (吸入)：流涙、血管拡張

動物 (ばく露ルート不明)：無気力 (初期)、呼吸困難、出血性
下痢、振戦、痙攣、出血性肺水腫、脳浮腫 等

○ 皮膚腐食性／刺激性：軽度の刺激性あり

○ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性：データなし

- 反復投与毒性(生殖・発生毒性/発がん性は除く) : データなし
- 生殖・発生毒性: データなし
- 遺伝毒性: あり

(4) 許容濃度等

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

- ACGIH TLV-TWA: 出来るだけ低く (1976)
- 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)

(5) 評価値

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、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 (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。

- ユニットリスクを用いたリスクレベル

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

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

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過剰発がんのユニットリスク (UR) を上記の値としている。

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となる。

- 労働補正後のRL(10^{-4})に対応する濃度

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

$$(0.00014 \text{ ppm})$$

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、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当と判断される。

- 一次評価値： 0.0007 mg/m³ (0.00014 ppm)
- 二次評価値： 0.005 mg/m³

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業

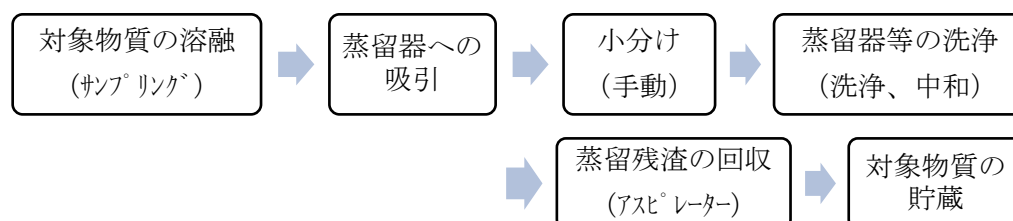
平成 20 年における 1,3-プロパンスルトンの有害物ばく露作業報告は、合計 2 事業場から 6 作業について報告がなされ、作業従事労働者数の合計は 85 人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は約 3.2 トン／年（延べ）であった。

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原料として他製剤を製造する 6 作業が確認された。

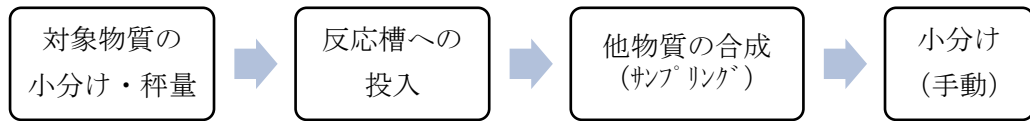
また、平成 21 年度においては関係業界団体の協力を得て、平成 20 年度にばく露実態調査を実施した事業場に当該物質を供給する企業を調査し、当該企業について追加調査を実施した結果、当該物質を精製する作業が確認された。これら作業の概要は下図の通りである。

図 1,3-プロパンスルトンの製造・取り扱い作業の概要

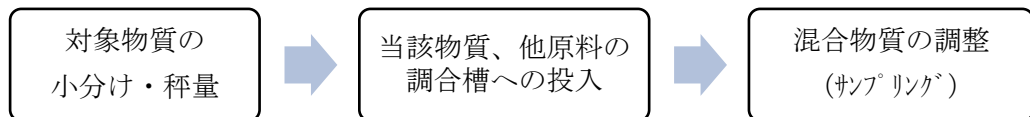
○ 1,3-プロパンスルトンの蒸留



○ 対象物質を原料とした他物質の製造



○ 対象物質を原料とした混合物の調整



(2) ばく露実態調査結果の概要

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露測定等を実施した。

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、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。

① 測定分析法（詳細については別添4を参照）

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

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えるものはなかった。

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リスク評価に移行した。

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、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、いずれも定量下限値未満であり（正確な濃度は不明）、また、A測定、スポット測定の測定結果についても定量下限値を超えるものはなかった。

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については、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、保護具を使用していない作業もみられた。

4 リスク評価結果

（１）ばく露限界値との関係

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い場合、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、確認できない）。

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、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

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、ばく露を最小限とする必要がある。

(2) 判定結果（措置の要否）

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。

5 ばく露要因の解析

1, 3-プロパンスルホン、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。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。

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。

○ 対象物質の蒸留（精製）における

- ・ 溶融した原料対象物質のサンプリング作業
- ・ 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
- ・ 蒸留器、その他の機器の洗浄又は中和の作業

- 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TONの製造、取扱作業については、液状の1,3-プロパンスルTON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が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。

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。

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。