

アリルクロリドのACGIH提案理由書

アリルクロリド

CAS 番号 ; 107-05-1

同義語 : クロールアリレン ; 1- クロロ 2 プロペン ; α -クロロプロピレン ;
3- クロロプロピレン分子式 : $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{Cl}$ 構造式 : $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$

皮膚

TLV-TWA、 1 ppm (3 mg/m^3)TLV-STEL、 2 ppm (6 mg/m^3)

A3 - 動物発癌性確認 ; 人については不明

要約

アリルクロリドの職業被曝については、1 ppm (3 mg/m^3) の TLV-TWA 及び 2 ppm (6 mg/m^3) の TLV-STEL が勧告されている。これらの限度は、3 ~ 8 ppm の曝露濃度での動物呼吸実験において確認された肝臓及び、おそらく、腎臓への影響の可能性を最小化することを意図したものである。この TLV-STEL は、また、呼吸及び眼に対する刺激の可能性を最小化することも意図している。皮膚表記は、作業員の産業レポート及び皮膚曝露実験からのデータに基づいて勧告されている。

発癌性試験の示すところによれば、アリルクロリドはマウスの場合に、78 週間の強制投与の後での噴門洞の腫瘍性病変に基づいて、発癌性を有し、またマウスに対して皮膚腫瘍開始剤としても作用する。したがって、動物に対する発癌性は確認されたが人への影響は不明な場合をあらわす表記 A3 が示されている。SEN 表記を勧告できるような十分なデータは入手できなかった。

化学的及び物理的性質

アリルクロリドは無色、黄色、或は紫色の塩化液体として存在し、非常に反応性に富み且つ発火性を有する。その臭いは刺激的、不快、刺激臭がありニンニクに似ている。⁽¹⁾

化学的及び物理的性質は下記のとおり : ⁽¹⁻⁴⁾

分子量 : 76.5

比重：20°C において 0.94 (水 = 1.0)

凝固点：-134.5°C

沸点：44.6°C (760 トール)

蒸気圧：20°Cにおいて 295 トール

蒸気密度：2.6 (空気 = 1)

引火点：-31.7°C (タグ式測定法による)

爆発限度：下限 3.3% ; 上限 11.1% (体積比)

水中溶解度：20°C において 0.36 g/100 g の水

分解生成物：塩化水素、ホスゲン、および一酸化炭素

臭気閾値：空気中で 0.47 ppm

25°C、760 トールにおける換算係数：1 ppm = 3.15 mg/m³; 1 mg/m³ = 0.318 ppm

主な用途

アリルクロリドは主としてエピクロロヒドリン及びグリセロールの製造における中間体として利用されている。これはまたアリル化合物の合成にも用いられている。^(1, 5)

動物実験

急性

グラント⁽⁶⁾ の報告によれば、アリルクロリドは皮膚を傷めたが、うさぎの眼への滴下は、その低い沸点と急速な蒸発のために、穏やかな一過性の損傷しか起さなかった。蒸気自身は眼と気道の刺激を起こした。空気 1L あたり 20~50 mg のアリルクロリド(6397~15,993 ppm) はモルモットとシロネズミの場合に眼と鼻の刺激を起こし、また 10 mg/L (3198 ppm)で軽微な刺激を起こした。⁽⁶⁾

クワストラ⁽⁷⁾ は CDF フィッシャー 344 のラットと B6C3F1 マウスについて急性 (6 時間) 呼吸曝露試験を行なった。一回の 6 時間の曝露時濃度は、ラットについては 200、300、500、800、1000、1200、2000ppm、マウスについては 500、800、1000、1200、2000ppm であった。10 匹の動物/種のグループを同じサイズの対照基準群と比較した。監視パラメータには、生存中観察、死亡率、体重、および臨床化学が含まれていた。

総体的剖検を行ない、また選定した組織を光学顕微鏡で検査して、目標器官に対するアリルクロリドの作用をさらに明確にした。腎臓が最も敏感であることが確かめられた。ラットの 200-ppm グループには曝露に由来する効果は何も認められなかった。ラットの 300-ppm グループとマウスの 500-ppm グループにおいて、極めて軽微な腎臓への作用が組織検査でのみ検知された。曝露レベルが上昇するにつれて、腎臓傷害の兆候である顕微鏡的变化及びその他のパラメータが、何れの種においても次第により厳しくなった。1000ppm 未満の曝露濃度の場合には、何れの種においても死亡は観察されなかったが、1000ppm より高い場合には、マウスはラットより敏感であると報告された。死亡率及び腎臓毒性における性差について、雌のラットと雄のマウスが雄のラットまたは雌のマウスより影響されると認められた。

Boqin ら⁽⁸⁾はいくつかの種の動物におけるアリルクロリドの毒性を測定した。マウスとラットにおける経口 LD₅₀ レベルはそれぞれ 425 mg/kg 及び 460 mg/kg であった。マウス、ラット、モルモット、うさぎ、および猫の場合の 2 時間 LC₅₀ レベルはそれぞれ 11.5、11.0、5.8、22.5、および 10.5mg/L であった。呼吸実験において、目標器官は肝臓、腎臓、神経系、および肺であった。

亜慢性

Boqin ら⁽⁸⁾ はうさぎと猫について、66 ppm (206 mg/m³) のアリルクロリド濃度の下で、6 時間/日、6 日/週、3 ヶ月間、またうさぎとラットについて、6ppm (18 mg/m³) の下で、6 時間/日、6 日/週、5 ヶ月間の呼吸実験を行なった。高濃度曝露により、1 匹のうさぎにのみ四肢の筋肉衰弱、傾斜動作、および不安定歩行が認められた。曝露 2 ヶ月目には、他のうさぎもこれらの被毒の徴候を示した。その後の段階では、最初のうさぎの四肢が弛緩麻痺を起こし、続いて筋萎縮と羸瘦（るいそう）が生じた。2 匹の他のうさぎも麻痺するようになった。しかし猫は曝露終期に筋肉衰弱と不安定歩行を示しただけであった。うさぎとラットを使つての低曝露レベルの場合には、悪効果の証拠は何もなかった。

クワストラ⁽⁹⁾は雌雄のフィッシャー344 ラットと B6C3F1 マウスについて、4 日の探査試験と 90 日の亜慢性のアリルクロリド呼吸実験を実施した。4 日の探査試験においては、対照基準用の 10 動物/性/種と 250-ppm 曝露グループを用いて、次の 90 日亜慢性実験において用いられる曝露レベルを定めた。90 日亜慢性実験においては、25 動物/性/種のサイズのグループが 0、50、100、250ppm において、6 時間/日、5 日/週で曝露された。中間的剖検が約 30 日の試験後に各グループからの 10 動物/性/種に対して行なわれ、他方、各グループ中の残りの動物は本試験の終わりの時点で剖検された。生存中観測の際の評価パラメータに含まれたものは、体重、血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、臓器重量、総体的剖検、及び組織の光学顕微鏡検査である。

本試験の間に測定された多くの様々なパラメータは、50、100、250 ppm 曝露グループにおける統計的に有意な変化を示した。一般に、これらはアリルクロリド被曝の結果としての正常の生物学的変異または生理的適応を表わすものと考えられた。しかし、250 ppm を被曝したラットの腎臓についての一つの観察は毒物学上重要であると考えられた。このグループの腎臓には光学顕微鏡的变化があつて、その特徴は細胞質顆粒の粒状度増大及び皮質上皮細胞の好酸性であつた。さらに、対照基準群と比較した場合に、集中的管状つぶれと萎縮の発生及び程度の増大が観察された。これらの変化はその程度は最小であつたが、大幅により高いレベルで一回の 6 時間曝露後ラットにおいて観察された腎臓効果と一致していた。マウスの場合には、如何なる曝露濃度においても被曝に関係した如何なる悪影響も観察されなかつた。

クワストラ⁽¹⁰⁾は CDF フィッシャー344 ラットと B6C3F1 マウスを用いて、0、1、3、10、20 ppm の曝露濃度の下で、最高 3 ヶ月まで休日を除いて 6 時間/日、5 日/週で、1 ヶ月後には中間的殺しをおいて、アリルクロリドの亜慢性毒性実験も行なつた。臨床観測、体重測定、血液・尿検査、臨床化学的検査、臓器重量測定、総体的病理診断、および組織病理学的検査が行なわれた。アリルクロリドへの曝露に起因する変化は如何なる濃度の場合でも何も記録されていない。

オ-ドンギュー⁽¹¹⁾ はアリルクロリドを吸入または皮下注射によって与えられたうさぎ及びアリルクロリドを経口投与されたマウスの神経毒性実験を概観した。神経細系の増殖を伴つた、末梢神経疾患と“死につつある背中”タイプの軸索損傷が認められた。最もひどい劣化は末梢神経の末梢部の領域

に存在していた。劣化は脊髄においても“中心一周辺”末梢部軸索変性症の形態で存在した。

トルケルソンら⁽¹²⁾は低レベルのアリルクロリドに毎日繰返して被曝することに関連した危険を評価するための、動物の呼吸実験結果について報告した。

動物の小集団が 8ppm の平均濃度で繰返し曝露されるというパイロット実験が実施された。合計 28 回の 7 時間曝露が 35 日の期間内に行なわれた。対応群は雌雄の 5 組のラット、4 匹の雄のモルモット、および 1 匹の雌のうさぎからなっていた。雌雄のラット、雄のモルモット、および雌のうさぎは、成長、挙動、死亡率、総体的所見、及び最終的な平均体重で判断した時に、悪影響の証拠は全く認められなかった。雌のラットだけが脾臓の平均重量の点で対照基準との差を示した。それを裏書するような脾臓の病理組織学的検査所見は何もなかった。しかし、病理組織学的試験は殆どすべての動物の腎臓及び肝臓において悪影響の顕著な証拠を示した。これらは、肝臓における洞様血管の拡張、混濁腫脹、及び巣状壊死、並びに腎臓における糸球体の変化、曲尿細管の上皮の壊死、および間質組織の増殖がその特徴であった。⁽¹²⁾

このパイロット実験に基づいて、より大規模な実験が、下記の 3 グループの動物を使って実施された：即ち、アリルクロリドに曝露されたグループ；大気、呼吸室基準グループ；及び 1/4 動物基準グループ。各グループは 24 匹のラット、3 匹のうさぎ、9 匹のモルモット、および雌雄の 1 組の犬からなっていた。最初のグループは 3ppm のアリルクロリドに 7 時間/日、5 日/週で、180 ~ 194 日の間に合計 127 ~ 134 回の曝露を受けた。⁽¹²⁾

動物は成長、挙動、死亡率、総体的見かけ、及び最終的な体重に基づいて判定した時に、悪影響の証拠は全く認められなかった。臓器重量または血液学の値の中の唯一の重要な逸脱は雄の犬に関してであったけれども、これらは、被曝に関連したものであるとは考えられなかった。病理組織学的試験の間に認められた唯一の重要な知見は、雌のラットの肝臓における、対照基準動物の中でしばしば見られるタイプの軽微な小葉退化からなるわずかな変化であるが、それが雄のラットにおいてもまた他のどのような種においても見られず、また 2 ヶ月の間回復することを許されたラットのどれにも存在しなかったので、それは、被曝に関係があると考えられた。

トルケルソンら⁽¹²⁾は、これらの実験に基づいて、3ppm の暴露濃度には安全上の余裕が全くなくて、傷害の可能性を最小限にとどめるためには、暴露濃度を 3ppm より低く制限すべきであると結論した。この根拠に基づいて、アリルクロリドについての職場の衛生曝露限界、即ち反復して長時間に亘って被曝する可能性のある作業日の間にほぼ全ての変動がそれ未満におさまるべき濃度限界として、2ppm が提案された。2ppm では安全上の余裕が非常に小さいように思われるので、TWA は毎日の被曝が 1ppm を超えないよう提案した。そのような条件の下では、傷害の可能性はありそうもない。

彼等⁽¹³⁾はマウスのアリルクロリド神経毒性の病理を調査した。その研究は、2 ~ 17 週の間、毎週 3 回、300 あるいは 500mg/kg の量のアリルクロリドを経口投与されたマウスに生じた神経障害を記述した。いくつかの動物に機能障害が認められた。投与されたマウスの 70 % における局部的腎臓損害の証拠とは別に、病理学的変化は神経系に限定された。神経繊維劣化が多数の末梢神経と根の中で発見され、末梢部ほど顕著で、且つ知覚神経より動的に反射する傾向があった。劣化した繊維は脊髄の脊椎-、腹びれ-、および側柱の中でも発見された。雄は雌よりひどく影響された。繊維の数の増加が軸索の初期変化であって、多病的に起こり、見たところ軸索の劣化に先行した。神経死は全く認められなかったが、時折、前角と後根神経節細胞がいくつかの形態変化を示した。空胞化損傷については、主として星状細胞の腫脹及びそれらの突起に由来する空胞化傷害が脊髄の頸部及び腰部の前角に認め

られた。アリルクロリドの継続的服用後の動物の事例は、これを容認するように思われた。彼等の示すところによれば、この神経障害は軸索変性症の中心一周辺的末梢部型であるように思われた。

慢性的/発癌性

工業級のアリルクロリドの発癌可能性についての生物検定が米国国立癌研究所(NCI)のオズボーンメンデルラット及びB6C3F1マウスを使つての発癌テストプログラムの下で実施された。⁽¹⁴⁾ トウモロコシ油の中アリルクロリドが5日/週で78週間の間、各種の2つのグループに強制投与された。

TWA 投与量は、それぞれ、高-及び低投与量の雄ラットの場合に77及び57mg/kg/日；

高-及び低投与量の雌ラットの場合に73及び55mg/kg/日；高-及び低投与量の雄マウスの場合に199及び172mg/kg/日；また高-及び低投与量の雌マウスの場合に258及び129mg/kg/日であった。各種類

について、対照基準群として雌雄それぞれ20匹の動物が試験された。雌雄それぞれ20匹の動物が各種類

にとっての無被曝対照基準群として試験された。多量投与雄マウスと雌雄の多量投与ラットの生存率は極めて低かった。多量投与雄マウスの50%は27週までに死んだ。多量投与ラットの中で、雄

の50%は14週までに死に、また雌の50%は38週までに死んだ。これらのグループの死亡が早かった

ために、遅れて発達する腫瘍の危険の下で、十分に長く生き残った動物の数の有効統計解析には不適當

であった。この生物検定条件の下で、雌雄のオズボーンメンデルラットにおけるアリルクロリドの発癌性

についての確信的証拠は何もなかった。これらの諸結果が正に示すところは、雌雄のB6C3F1マウス

の場合にアリルクロリドは発癌性を有するということである。何故ならば、胃管栄養法による投与

の場合に、当化合物は噴門洞の腫瘍性並びに非腫瘍性の損傷に関係があるからである。ファンデューレンら⁽¹⁵⁾はHa:ICRスイスマウスにおける長期的投与によってアリルクロリドの発癌性を試験

した。アリルクロリドは2段式発癌検定において皮膚腫瘍開始剤と有効に作用した：ホルポールミリス

テートアセテートが触媒補助剤として用いられた。

癌研究国際機関⁽¹⁶⁾がアリルクロリドによって提起される発癌性のリスクを評価した。人に対するアリル

クロリドの発癌性に関する症例報告或は疫学的研究など、このワーキンググループは何も入手する

ことができなかった。このワーキンググループの結論によれば、実験動物におけるアリルクロリド

の発癌性についての証拠は不十分であった。

生殖/発育

ジョンら⁽¹⁷⁾は、妊娠したスプラグ-ドウレイラット及びニュージーランド白うさぎが0、30、300ppm

の濃度のアリルクロリドの蒸気に曝露される奇形学的評価を実施した。曝露は7時間/日で、6~15日

間(妊娠ラットの場合)、あるいは6~18日間(妊娠うさぎの場合)であった。300ppmで被曝したラ

ット及びうさぎの何れにも母性被毒が生じた。これらは妊娠の間の体重増加の弱化並びに肝臓重量(両

種とも)及び腎臓重量(ラットのみ)の増加からなる。30ppmを被曝したラットからの胎児は骨格形成の

点でわずかな遅れがあったけれども、その他の胎児被毒の徴候は何もなかった。アリルクロリドは、

母体動物に影響を及ぼした濃度で吸入被曝後のラットまたはうさぎにおいて、胎児に奇形を誘起した

り或は致命的であるとは考えられなかった。

ハーディンら⁽¹⁸⁾は奇形誘起の可能性についてアリルクロリドを試験した。その研究では、妊娠1~15

日のラットの腹腔内処理(トウモロコシ油の中に懸濁したアリルクロリドの 80mg/kg)が用いられた。母体の心臓、肝臓、脾臓、および腎臓の重量はかなり増加した($p < 0.05$)けれども、上記処理に関連した組織病理学的変化は全くなかった。胎児毒性は処理された動物における分化組織吸収の顕著な増加 ($p < 0.05$) に反映された。臓器や骨格の奇形は何も認められなかったが、処理された胎児には浮腫 ($p < 0.01$) 及び舌の突出を伴った短い鼻 ($p < 0.05$) の症状が顕著に認められた。これらの欠陥は対照基準胎児のどれにも認められなかった。これらの研究に基づいて、アリルクロリドは、母体に毒性を及ぼすレベルより低いレベルでは、顕著な危険形成物であるとは考えられない。ハーディンら⁽⁹⁾による第2の実験においては、アリルクロリドが、雌の CD-1 マウスに、LD₁₀ であると称せられる、トウモロコシ油中の (5 ml/kg)の用量で強制経口投与された。この予測された LD₁₀ (著者はその値を述べていない) は、妊娠していないマウスにおいて、連続 8 日の間、1 日あたり 5 通りの用量と 10 匹のマウスを使用して決定された。再現実験の際の服用は妊娠 6 ~ 13 日 (種付け = 0 日)の間、毎日一回で、用量は最初の処理日(日 6)における体重に基づいて決定された。死亡率は妊娠したマウスにおいて予測された 10 % より高く、妊娠していないマウスの 4/22 に比べて、妊娠したマウスでは 21/28 が死亡していて、妊娠動物における感受性増大を示唆している。上記の投与量は、生存母体 (妊娠 7、不妊娠 18) の体重増加にも、胎児の誕生率、出生時体重、及び 7 つの生存可能な胎児のうちの 5 つからの新生児の体重増加にも何の影響も及ぼさなかった。しかし、新生児の生存率は対照基準群の 98 % に比べて被曝マウスは 80 % であった。

遺伝毒性研究

ディーンら⁽²⁰⁾ は細菌の変異検定、有糸分裂の遺伝子変換についてのサッカロミセスセロビジエ JD1、及び染色体の構造損傷についての培養されたラット肝細胞線における遺伝毒性作用について、アリルクロリドをテストした。アリルクロリドの揮発性のため、従来のプレート挿入検定では、突然変異誘発活性を示すことができなかった。密封された容器の中で細菌をアリルクロリドと共に 20 分間予備培養した後でさえ、突然変異誘発作用は何も認められなかった。しかし、薄められていないアリルクロリドを用いての一連のスポット実験がエッシャーリッヒ大腸菌の両損傷に対するこの化合物の変異誘発性を示すことに成功した。細菌の場合に定量的データは何も得られなかった。イーストの遺伝子変換実験においては陽性の結果が得られ、また S9 のミクロソーム部分は転化頻度にあまり影響しなかった。25 μ g/ml までの濃度のアリルクロリドに対する RL1 細胞の密閉単層培養体の曝露は顕著な化合物関連染色体損傷をもたらさなかった。

ノイデッカー及びヘンシュレル⁽²¹⁾ はサルモネラ菌-哺乳動物ミクロソーム試験におけるアリルクロリドの変異原性について報告した。S9-ミックスの存在下では、アリルクロリドはかなりの間接的突然変異誘発作用を示した。ラットの肝臓ホモジネート部分(S9)の濃度の上昇は変異原性を強めなかった。37°Cにおける標準培養時間を長くする (20 分の代わりに 120 分)ことにより、突然変異誘発性の活性が増大するに至った。

エーデルら⁽²²⁾ は修正されたエームズ変異原性検定システムにおいてサルモネラ菌-チフス菌損傷 TA 100 を用いて、アリルクロリドの突然変異誘発能力を調べた。変異誘発性試験システムへの S9 ミックスの添加なしでも、アリルクロリドが突然変異誘発性を有することが明らかに立証された。アリルクロリドはニトロベンジル-ピリジン (NBP) 試験においても明らかに陽性であった。従って、著者の

判定によれば、それは直接的に作用する突然変異誘発物と見なすことができる。

ビグナミら⁽²³⁾ は原核性-及び真核性の微生物において、アリルクロリドの遺伝子突然変異誘発能力について試験した。損傷 TA1535 と TA100 (物質交代活性化あり、及びなし) によるサルモネラ菌の隔世遺伝試験、放線菌コエリカラーにおける正負突然変異システム、及びアスペルギルス-ニデュランスにおける2つの正変異システムが用いられた。スポット及びプレート組込み検定技術が用いられた。アリルクロリドは S. チフス菌及び S. コエリカラーにおいて陽性で、A. ニデュランにおいて陰性であった。

シフマンら⁽²⁴⁾ はエイムス試験において、ヒーラ細胞及び変異の中に不定期 DNA 合成(UDS)を誘発する能力について、アリルクロリドを試験した。UDS 誘発に有効な服用量範囲は UDS が起きた最低量に準拠して判定された。UDS を誘発するのに必要なアリルクロリド服用量は 0.001 モル/L というかなり高い値であった。著者が示すところによれば、試験結果は以前に示されたエイムス試験における細菌の変異原性と NBP 試験におけるアルキレーティング活性との間の相関性を強く確認するものであった。

米国国家毒物学プログラム 1983 会計年度年間計画はラット優性致死因子-、マウス精子頭の形態-、ショウジョウバエの性関連劣性致死遺伝子症-、人の線維芽細胞におけるピトリオ内 UDS-、及びラット骨髄細胞研究の結果を報告した。その全てが陰性であった。⁽²⁵⁾

薬物動力学/代謝研究

ヴェヒテルら⁽²⁶⁾ はフィッシャー-344 ラットへの経口、吸入、および静脈内経路によるアリルクロリドの投与の場合の薬物動力学及び代謝を調査した。アリルクロリドの薬物動力学的な結果は、服用量及び経口又は吸入被曝後の経路に依存するよう思われた。アリルクロリドは 1000 ~ 2000 ppm で 1 回の 6 時間曝露を受けたラットにおいて、肝臓、腎臓、および肺の中の非蛋白のスルフヒドリル (NPSH) の顕著な欠乏を引起こした。100 ppm でのラットの 1 回の 6 時間曝露は肝臓、腎臓、および肺の NPSH 濃度の軽微であるが統計的に有意な減少を引起こした。10 ppm のアリルクロリド蒸気で 6 時間の間曝露されたラットの中の腎臓、肝臓、肺、または血液においては、NPSH は減少しなかった。1000 ~ 2000 ppm のアリルクロリド蒸気で 6 時間曝露を受けたラットは 48 時間の後曝露を受けたときに、腎臓において処理関連の細胞毒性を示した。

人体研究

3 ppm の濃度のアリルクロリドの独特の臭いの存在の有無を評価した 13 人のボランティアを使って、人の官能検査を実施した。⁽¹²⁾ ボランティアは 1 ~ 3 分の間上記の濃度にとどまっていて、各人独自にタビュレーター (図表作成者) に口頭報告した。3 ppm で 1 ~ 3 分間曝露された 13 人のボランティアのうちの 10 人は確に臭ったが刺激はないと報告した。しかし、著者は被曝が再三ありそうな場合には、何らかの程度の保護措置を施すことについての特性警告が非常に不十分であることを強調した。

ダウ ケミカル社の報告⁽²⁷⁾ によれば、液体のアリルクロリドが目接触到すると、盲目にさえ至り得る永久的な視力欠陥をもたらす得る角膜損傷を伴った痛みと厳しい刺激が引き起こされるかもしれない。蒸気は眼をひりひりさせ、またその効果は遅れて出てくるかもしれない。長時間或は再三の皮膚