

# リスク評価書（案） （有害性評価部分）

## クロロピクリン (Chloropicrin)

### 目 次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	7
別添2 有害性評価書	11

1 1 物理化学的性質

2 (1) 化学物質の基本情報 (ICSC 1998)

3 名 称 : クロロピクリン

4 別 名 : トリクロロニトロメタン、TRICHLORONITROMETHANE、Chloropicrin  
5 Nitrochloroform、Nitrotrichloromethane

6 化学式 :  $\text{CCl}_3\text{NO}_2$

7 構造式 :

8

9 分子量 : 164.4

10 CAS 番号 : 76-06-2

11 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 153 号

12

13 (2) 物理化学的性状 (ICSC 1998)

外観 : 刺激臭のある、わずかに油状の無引火点 (C.C.) : —  
色の液体。

比重 (水=1) : 1.7

発火点 : —

沸点 : 112°C

爆発限界(空気中) : —

蒸気圧 : 2.7 kPa (20°C)

溶解性 (水) : 0.162 g/100 mL(25°C)

蒸気密度 (空気=1) : 5.7

オクタノール/水分配係数 log Pow : 2.1

融点 : -64°C

換算係数 :

1 ppm = 6.71 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1 mg/m<sup>3</sup> = 0.149 ppm (25°C)

14 嗅覚閾値 : 0.78 ppm (AEGIs 2008)

15

16 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

17 生産量 : 原体3,632.2 kL、くん蒸剤4,750.8 t (80%)、1,783.8 t (99.5%)、錠剤125.3 t  
18 、テープ26.5 t、フロー116.3 t (2017農薬年度)

19 輸入量 : 1,170.0 t (原体) (2017 農薬年度)

20 用途 : 米穀などの倉庫くん蒸剤、土壌くん蒸剤として用いられる

21 製造業者 : 三井化学アグロ、日本化薬、南海化学、ニッカファインテクノ

22

23 2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

24 (1) 発がん性

25 ○ ヒトに対する発がん性は判断できない

26 根拠 : ACGIHは発がん性分類を「A4 : 発がん性物質として分類できない物質」としてい  
27 る。また、ICRマウスに対して78週間吸入ばく露した試験で、雌の肺で腺腫あるいは  
28 がんの合計の発生率が増加したが、その他の発がん性試験では、ばく露による生存  
29 期間の短縮等により明確な評価ができなかった。ヒトに対する発がん性は調査した  
30 範囲内で報告はなかった。

31 (各評価区分)

32 IARC : 情報なし

33 産衛学会：情報なし  
34 EU CLP：情報なし  
35 NTP 14<sup>th</sup>：情報なし  
36 ACGIH：A4（ヒト発がん性因子として分類できない）（設定年 1995）

37

38 閾値の有無：判断できない。  
39 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

40

41 発がんの定量的リスク評価：

42 閾値なしの場合

43 ユニットリスク (UR)= $6.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  (マウスを用いた吸入ばく露による 78 週間発  
44 がん性試験結果に基づき CalEPA が算出)

45 発がんの過剰発生リスク ( $10^{-4}$ )に相当するばく露濃度= $0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$

46 計算式： $(1 \times 10^{-4}) / (6.3 \times 10^{-4}) = 0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$

47

48 この値を基に労働補正（呼吸量： $10/20 \times$ 労働日数： $240/365 \times$ 労働年数： $45/75 = 0.2$ ）を行  
49 う。

50 労働補正後の発がんの過剰発生リスク ( $10^{-4}$ )に相当するばく露濃度= $0.12 \text{ ppb}$  ( $0.8$   
51  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

52 計算式：発がんの過剰発生リスク ( $10^{-4}$ )に相当するばく露濃度/ $0.2 =$

53  $0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3 / (10/20) \times (240/365) \times (45/75) = 0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0.12 \text{ ppb}$ )

54

55 閾値ありの場合

56 NOAEL =  $0.5 \text{ ppm}$

57 根拠：CD-1マウス雌雄各50匹を1群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppmのクロロピクリン (99.6  
58 %)を6時間/日、5日間/週、78週間にわたって吸入ばく露して、82週目に生存してい  
59 たマウスを剖検した結果、ばく露に関連した死亡や臨床症状はみられなかった。雌  
60 の肺で腺腫の増加傾向 (0 ppmで27%、1.0 ppmで39%)、腺腫及びがんの増加傾向  
61 (0 ppmで27%、1.0 ppmで45%)にはいずれも有意差があったが、発生率に有意差  
62 は見られなかった。生存率を考慮すると1.0 ppm群の雌の肺の腺腫及びがんの増加  
63 傾向と発生率に有意差がみられた (0 ppmで31%、1.0 ppmで54%)。雄の肺腺腫と  
64 がんの増加傾向や発生率の増加は見られなかった (0 ppmで35%、1.0 ppmで40%)

65

66 不確実性係数 UF = 100

67 根拠：種差(10)、がんの重大性(10)

68 評価レベル =  $3.75 \text{ ppb}$  ( $0.025 \text{ mg}/\text{m}^3$ )

69 計算式： $0.5 \text{ ppm} \times 6/8 \times 1/100 = 0.00375 \text{ ppm}$

70

71 (2) 発がん性以外の有害性

72 ○急性毒性

73 致死性  
74 ラット  
75 吸入毒性： LC<sub>50</sub>=11.9 ppm (4h)  
76 経口毒性： LD<sub>50</sub>=37.5 mg/kg体重

77 マウス  
78 吸入毒性： LC<sub>50</sub>=9.6 ppm (4h)

79 ウサギ  
80 吸入毒性： LC<sub>50</sub>=117 ppm (20 min)  
81 経皮毒性： LD<sub>50</sub>=100 mg/kg体重

82  
83 健康影響  
84 ・ヒトでは高濃度ばく露で流涙や嘔吐がみられ、最終的には気管支炎や肺水腫により  
85 死亡した。  
86 ・ラットでは閉眼、活動低下、努力性呼吸、流涎、流涙および鼻汁がみられ、肺重量  
87 が増加し、肺水腫、肺気腫、水胸症がみられた。

88  
89 ○皮膚刺激性／腐食性：あり  
90 根拠：ヒトで皮膚刺激が報告されている。ウサギで皮膚刺激や腐食性が報告されている。

91  
92 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり  
93 根拠：ヒトで眼に対する刺激性が報告されている。ウサギで角膜、虹彩、結膜への傷害  
94 がみられ、強度な刺激性が報告されている。

95  
96 ○皮膚感作性：情報なし

97  
98 ○呼吸器感作性：情報なし

99  
100 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

101 NOAEL = 0.1 ppm (0.671 mg/m<sup>3</sup>)

102 根拠：SDラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppmの純度99.6%のクロロピ  
103 クリンの蒸気を6時間/日、5日間/週、107週間以上にわたって全身ばく露した。生  
104 存期間は雄の0.5 ppm以上の群で減少し、体重増加に関しては、試験開始から数週  
105 間の変化ではあったが、雌雄ともに0.5 ppm以上の群で抑制がみられた。摂餌量や  
106 触知可能な腫瘍および血液学的な影響はみられなかった。また、0.5群の雌雄で肝  
107 臓重量、0.1および0.5 ppm群の雌で腎臓重量が減少したが、これらはクロロピク  
108 リンの影響ではないとされた。1.0 ppm群で一般状態の変化（自発運動の低下、衰  
109 弱、四肢の冷感、泌尿生殖器の濡れ、眼瞼痙攣、眼の周りの痂皮）がみられ、1.0 p  
110 pmの雄の鼻腔で鼻炎発生率が増加した。この結果から、CalEPAは NOAELを0.1  
111 ppmとしている。

112

113 不確実係数 UF = 10  
114 根拠：種差(10)  
115 評価レベル = 0.0075 ppm (0.05mg/m<sup>3</sup>)  
116 計算式：0.1 ppm (NOAEL)×6/8 (時間補正)×1/10 (種差)=0.0075 ppm  
117

118 ○生殖毒性：判断できない

119 根拠：吸入ばく露によるラットとウサギの催奇形性試験において、母体毒性がみられる  
120 用量で、胎児に対する軽度な影響がみられている。一方、二世世代生殖毒性試験に  
121 おいて影響がみられていない。したがって、明確な生殖毒性があるとは判断でき  
122 ない。

123  
124 (参考)

125 NOAEL=0.4 ppm (2.69 mg/m<sup>3</sup>)  
126 根拠：SD ラット 30 匹を 1 群とし 0、0.4、1.2、3.5 ppm のクロロピクリンを妊娠 6～  
127 15 日に、1 日 6 時間、全身ばく露した。1.2 ppm 以上の群では、妊娠 6～9 日に  
128 平均体重、体重増加および平均摂餌量が少なく、3.5 ppm 群の児動物は体重が少  
129 なかった。1.2 ppm 以上の群では骨格変異（頭蓋骨や胸骨分節の骨化遅延、第 14  
130 痕跡状過剰肋骨、肋骨の湾曲など）の発生率が増加したが、これら骨格変異のみら  
131 れた胎児の総数は 3.5 ppm 群のみで有意な増加がみられた。CalEPA は、発生の  
132 NOAEL を胎児の骨格変異により 0.4 ppm とし、母動物の NOAEL は体重、体重  
133 増加量および摂餌量の低下から 0.4 ppm とした。

134  
135 不確実係数 UF=10

136 根拠：種差 (10)

137  
138 評価レベル=0.03 ppm (0.2 mg/m<sup>3</sup>)

139 計算式：0.4 ppm (NOAEL)×6/8 (時間補正)×1/10 (種差)=0.03 ppm  
140

141 ○遺伝毒性：判断できない

142 根拠：In vitroで、クロロピクリンは細菌を用いた復帰突然変異試験の多くでS9mix添加の  
143 有無に関わらず陽性を示し、大腸菌のSOSクロモ試験も陽性であった。ヒトリンパ  
144 芽球TK6細胞およびチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いたコメット試験、  
145 ヒトリンパ球およびCHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であった。ラッ  
146 ト肝細胞を用いた不定期DNA合成試験およびマウスリンパ腫細胞を用いたTK試験、  
147 ヒトリンパ芽球TK6細胞およびヒトリンパ球を用いた小核試験は陰性であった。染  
148 色体異常試験では、ヒトリンパ球で陰性、CHO細胞で陽性であった。In vivoでは、  
149 クロロピクリンを経口投与したラットの不定期DNA合成試験ならびにマウスの小核  
150 試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験および翅毛スポットテストはい  
151 ずれも陰性であった。

152

153 ○神経毒性：情報なし

154  
155 (3) 許容濃度等

156 ACGIH：TWA：0.1 ppm (0.67 mg/m<sup>3</sup>) (1959：設定年)、A4(1996：設定年)

157 根拠：クロロピクリンの反復ばく露による眼刺激と、肺水腫に進行する可能性のある肺刺  
158 激を最小限に抑えることを意図し、TLV-TWA 0.1 ppmが勧告された。発がん性  
159 に関する動物試験は陰性であった。ラットやマウスに78週間経口投与しても腫瘍発生  
160 の増加はみられなかったが、腫瘍が発生する前に動物が死亡したためと考えること  
161 もできる。TVL-STELとSkin、SEN 表記を勧告するための十分なデータはない。

162  
163 日本産業衛生学会：0.1 ppm (設定年：1968)

164 根拠：ACGIHのDocumentationでは、「短時間吸入ならば1 ppmで、障害はまず起さな  
165 い。しかしすべての個体において眼の刺激は避けられない。また肺障害を起さぬと  
166 いう保障もない。そこで0.1 ppmをくり返しばく露の場合の許容濃度として推奨す  
167 る」と述べている。わが国では、昭和31年、兵庫県で荷役作業中に1名の中毒者、  
168 昭和33年埼玉県で麦のくん蒸作業で1名の死亡者を出している。これらの事例と、  
169 比較的多量が使用されている点とを考慮して、一応、米国ACGIHの値をわが国に  
170 においても採用してはどうかと考える。

171  
172 FG MAK：0.1 ppm (0.68 mg/m<sup>3</sup>) (設定年：1961)

173 根拠：MAK値は、1961年に1.0から0.1 ppmに減じられ、嗅覚および刺激の閾値未満と  
174 なった。クロロピクリンの嗅覚および刺激は、文献によると警告として不十分である。  
175 容易に気づくことができる最も低い濃度はMAK値の10倍である。MAK値はクロ  
176 ロピクリンの毒ガスとしての経験から導き出される。しかし分析測定法は確立してい  
177 ない。長期吸入による動物試験および燻蒸剤として使用され信頼できる気中分析が行  
178 われた近代的なフィールド研究の報告はない。

179  
180 NIOSH REL：TWA 0.1 ppm

181 OSHA PEL：TWA 0.1 ppm

182  
183 (4) 評価値

184 ○一次評価値：0.0075 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>)

185 CalEPAはマウスを用いた吸入ばく露による78週間発がん性試験結果に基づきユニットリ  
186 スク (UR)= $6.3 \times 10^{-4}$  (μg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> (発がんの過剰発生リスク  $10^{-4}$ に相当するばく露濃度=0.16  
187 μg/m<sup>3</sup>)としているが、国際評価機関では発がん性を評価していない。

188 発がん性以外の有害性について、動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確  
189 実係数を考慮して算定した評価レベル 0.0075 ppmを一次評価値とした。

190 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、  
191 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

193 ○二次評価値：0.1 ppm (0.67 mg/m<sup>3</sup>)

194 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）、日本産業衛生学会が勧告している TLV-TWA を二次  
195 評価値とした。

196 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に  
197 も、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推  
198 測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」  
199 に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採  
200 用している。

## 有害性総合評価表

物質名：クロロピクリン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット  吸入：LC<sub>50</sub>=11.9 ppm (4h)  経口：LD<sub>50</sub>=37.5 mg/kg 体重</p> <p>マウス  吸入：LC<sub>50</sub>=9.6 ppm (4h)</p> <p>ウサギ  吸入：LC<sub>50</sub>=117 ppm (20 min)  経皮：LD<sub>50</sub>=100 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヒトでは高濃度ばく露で流涙や嘔吐がみられ、最終的には気管支炎や肺水腫により死亡した。</li> <li>・ ラットでは閉眼、活動低下、努力性呼吸、流涎、流涙および鼻汁がみられ、肺重量が増加し、肺水腫、肺気腫、水胸症がみられた。</li> </ul>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：ヒトで皮膚刺激が報告されている。ウサギで皮膚刺激や腐食性が報告されている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ヒトで眼に対する刺激性が報告されている。ウサギで角膜、虹彩、結膜への傷害がみられ、強度な刺激性が報告されている。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>NOAEL=0.1 ppm (0.671 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：SD ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppm の純度 99.6% のクロロピクリンの蒸気を 6 時間/日、5 日間/週、107 週間以上にわたって全身ばく露した。生存期間は雄の 0.5 ppm 以上の群で減少し、体重増加に関しては、試験開始から数週間の変化ではあったが、雌雄ともに 0.5 ppm 以上の群で抑制がみられた。摂餌量や触知可能な腫瘍および血液学的な影響はみられなかった。また、0.5 群の雌雄で肝臓重量、0.1 および 0.5 ppm 群の雌で腎臓重量が減少したが、これらはクロロピクリンの影響ではないとされた。1.0 ppm 群で一般状態の変化（自発運動の低下、衰弱、四肢の冷感、泌尿生殖器の濡れ、眼瞼痙攣、眼の周りの痂皮）がみられ、1.0 ppm の雄の鼻腔で鼻炎発生率が増加した。この結果から、CalEPA は NOAEL を 0.1 ppm としている。</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>不確実係数 UF=10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル=0.0075 ppm (0.05mg/m<sup>3</sup>) 計算式：0.1 ppm (NOAEL)×6/8 (時間補正)×1/10 (種差)=0.0075 ppm</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：吸入ばく露によるラットとウサギの催奇形性試験において、母体毒性がみられる用量で、胎児に対する軽度な影響がみられている。一方、二世代生殖毒性試験において影響がみられていない。したがって、明確な生殖毒性があるとは判断できない。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL=0.4 ppm (2.69 mg/m<sup>3</sup>) 根拠：SD ラット 30 匹を 1 群とし 0、0.4、1.2、3.5 ppm のクロロピクリンを妊娠 6～15 日に、1 日 6 時間、全身ばく露した。1.2 ppm 以上の群では、妊娠 6～9 日に平均体重、体重増加および平均摂餌量が少なく、3.5 ppm 群の児動物は体重が少なかった。1.2 ppm 以上の群では骨格変異（頭蓋骨や胸骨分節の骨化遅延、第 14 痕跡状過剰肋骨、肋骨の湾曲など）の発生率が増加したが、これら骨格変異のみられた胎児の総数は 3.5 ppm 群のみで有意な増加がみられた。CalEPA は、発生の NOAEL を胎児の骨格変異により 0.4 ppm とし、母動物の NOAEL は体重、体重増加量および摂餌量の低下から 0.4 ppm とした。</p> <p>不確実係数 UF=10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル=0.03 ppm (0.2 mg/m<sup>3</sup>) 計算式：0.4 ppm (NOAEL)×6/8 (時間補正)×1/10 (種差)=0.03 ppm</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> で、クロロピクリンは細菌を用いた復帰突然変異試験の多くで S9mix 添加の有無に関わらず陽性を示し、大腸菌の SOS クロモ試験も陽性であった。ヒトリンパ芽球 TK6 細胞およびチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いたコメット試験、ヒトリンパ球および CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験は陽性であった。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験およびマウスリンパ腫細胞を用いた TK 試験、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞およびヒトリンパ球を用いた小核試験は陰性であった。染色体異常試験では、ヒトリンパ球で陰性、CHO 細胞で陽性であった。<i>In vivo</i> では、クロロピクリンを経口投与したラットの不定期 DNA 合成試験ならびにマウスの小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験および翅毛スポットテストはいずれも陰性であった。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない</p> <p>根拠：ACGIH は発がん性分類を「A4：発がん性物質として分類できない物質」として</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>いる。また、ICR マウスに対して 78 週間吸入ばく露した試験で、雌の肺で腺腫あるいはがんの合計の発生率が増加したが、その他の発がん性試験では、ばく露による生存期間の短縮等により明確な評価ができなかった。ヒトに対する発がん性は調査した範囲内で報告はなかった。</p> <p>閾値の有無：判断できない 根拠：カ項「遺伝毒性」の判断による。</p> <p>閾値なしの場合ユニットリスク (UR) = <math>6.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}</math> (マウスを用いた吸入ばく露による 78 週間発がん性試験結果に基づき CalEPA が算出)</p> <p>発がんの過剰発生リスク (<math>10^{-4}</math>)に相当するばく露濃度 = <math>0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> 計算式： <math>(1 \times 10^{-4}) / (6.3 \times 10^{-4}) = 0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3</math></p> <p>この値を基に労働補正 (呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75=0.2)を行う。 労働補正後の発がんの過剰発生リスク (<math>10^{-4}</math>)に相当するばく露濃度 = <math>0.12 \text{ ppb}</math> (<math>0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3</math>) 計算式：発がんの過剰発生リスク (<math>10^{-4}</math>)に相当するばく露濃度/0.2 = <math>0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3 / (10/20) \times (240/365) \times (45/75) = 0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> (<math>0.12 \text{ ppb}</math>)</p> <p>閾値ありの場合 NOAEL = <math>0.5 \text{ ppm}</math> 根拠：CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppm のクロロピクリン (99.6%)を 6 時間/日、5 日間/週、78 週間にわたって吸入ばく露して、82 週目に生存していたマウスを剖検した結果、ばく露に関連した死亡や臨床症状はみられなかった。雌の肺で腺腫の増加傾向 (0 ppm で 27%、1.0 ppm で 39%)、腺腫及びがんの増加傾向 (0 ppm で 27%、1.0 ppm で 45%)にはいずれも有意差があったが、発生率に有意差は見られなかった。生存率を考慮すると 1.0 ppm 群の雌の肺の腺腫及びがんの増加傾向と発生率に有意差がみられた (0 ppm で 31%、1.0 ppm で 54%)。雄の肺腺腫とがんの増加傾向や発生率の増加は見られなかった (0 ppm で 35%、1.0 ppm で 40%)。</p> <p>不確実係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = <math>3.75 \text{ ppb}</math> (<math>0.025 \text{ mg}/\text{m}^3</math>) 計算式： <math>0.5 \text{ ppm} \times 6/8 \times 1/100 = 0.00375 \text{ ppm}</math></p>
ク 神経毒性	神経毒性：報告なし

有害性の種類	評価結果
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.67 mg/m<sup>3</sup>) (1959 : 設定年)、A4(1996 : 設定年)</p> <p>根拠 : クロロピクリンの反復ばく露による眼刺激と、肺水腫に進行する可能性のある肺刺激を最小限に抑えることを意図し、TLV-TWA 0.1 ppm が勧告された。発がん性に関する動物試験は陰性であった。ラットやマウスに 78 週間経口投与しても腫瘍発生の増加はみられなかったが、腫瘍が発生する前に動物が死亡したためと考えることもできる。TVL-STEL と Skin、SEN 表記を勧告するための十分なデータはない。</p> <p>日本産業衛生学会 : 0.1 ppm (設定年 : 1968)</p> <p>根拠 : ACGIH の Documentation では、「短時間吸入ならば 1 ppm で、障害はまず起きない。しかしすべての個体において眼の刺激は避けられない。また肺障害を起きぬという保障もない。そこで 0.1 ppm をくり返しばく露の場合の許容濃度として推奨する」と述べている。わが国では、昭和 31 年、兵庫県で荷役作業中に 1 名の中毒者、昭和 33 年埼玉県で麦のくん蒸作業で 1 名の死亡者を出している。これらの事例と、比較的多量が使用されている点とを考慮して、一応、米国 ACGIH の値をわが国においても採用してはどうかと考える。</p> <p>DFG MAK : 0.1 ppm (0.68 mg/m<sup>3</sup>) (設定年 : 1961)</p> <p>根拠 : MAK 値は、1961 年に 1.0 から 0.1 ppm に減じられ、嗅覚および刺激の閾値未満となった。クロロピクリンの嗅覚および刺激は、文献によると警告として不十分である。容易に気づくことができる最も低い濃度は MAK 値の 10 倍である。MAK 値はクロロピクリンの毒ガスとしての経験から導き出される。しかし分析測定法は確立していない。長期吸入による動物試験および燻蒸剤として使用され信頼できる気中分析が行われた近代的なフィールド研究の報告はない。</p> <p>NIOSH REL : TWA 0.1 ppm</p> <p>OSHA PEL : TWA 0.1 ppm</p>

202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232

## 有害性評価書

物質名：クロロピクリン

### 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 1998)

名称：クロロピクリン

別名：トリクロロニトロメタン、TRICHLORONITROMETHANE、Chloropicrin  
Nitrochloroform、Nitrotrichloromethane

化学式： $\text{CCl}_3\text{NO}_2$

分子量：164.4

CAS 番号：76-06-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 153 号

### 2. 物理化学的情報

#### (1) 物理化学的性状 (ICSC 1998)

外観：刺激臭のある、わずかに油状の無色の液体。 引火点 (C.C.)：—

比重 (水=1)：1.7

発火点：—

沸点：112°C

爆発限界(空気中)：—

蒸気圧：2.7 kPa (20°C)

溶解性 (水)：0.162 g/100 mL(25°C)

蒸気密度 (空気=1)：5.7

オクタノール/水分配係数  $\log P_{ow}$ ：2.1

融点：-64°C

換算係数：

1 ppm = 6.71 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1 mg/m<sup>3</sup> = 0.149 ppm (25°C)

嗅覚閾値：0.78 ppm (AEGLS 2008)

#### (2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 1998)

ア 火災危険性：不燃性。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。

イ 爆発危険性：—

ウ 物理的危険性：蒸気は空気より重い。

エ 化学的危険性：加熱や衝撃により、爆発することがある。加熱や光の影響下で分解し、有毒なフューム (塩化水素、窒素酸化物など) を生じる。アルコール性水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、臭化プロパギル、アニリン (+熱) と激しく反応する。

### 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2015)

製造量：原体 6,255.1 kL、くん蒸剤 4,994.2 t、1,770.8 t、錠剤 133.9 t、  
テープ 39.4 t、フロー 96.3 t (平成 25 年農薬年度)

輸入量：1,209.0 t (原体) (平成 25 年農薬年度)

用途：米穀などの倉庫くん蒸剤、土壌くん蒸剤として用いられる。

製造業者：三井化学アグロ、日本化薬、南海化学、ニッカファインテクノ

#### 4. 健康影響

##### 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

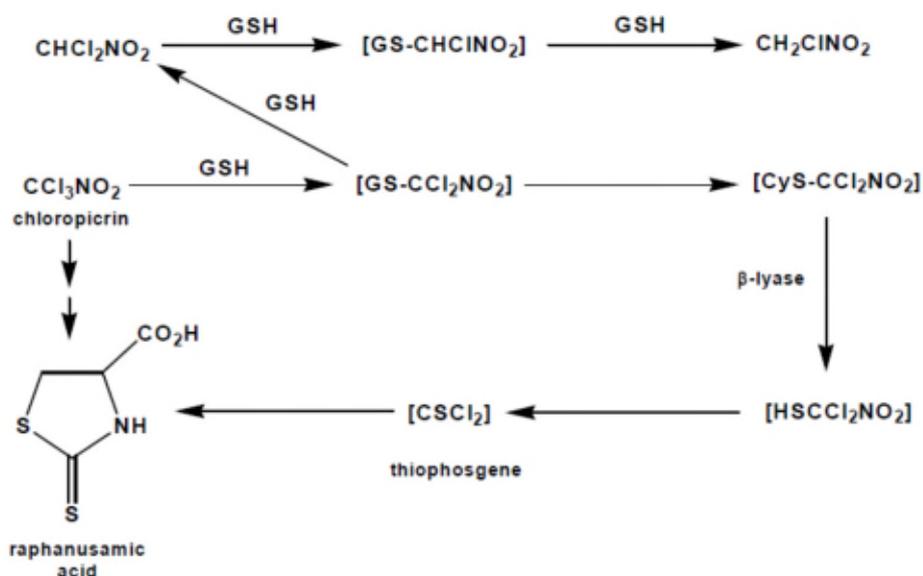
##### 吸収

- クロロピクリンは呼吸器、皮膚、消化管を通して吸収されて中毒を起こすが、肺では分解されず、吸収は速く即効性である (環境省 2012)。

##### 分布

- albino Swiss-Webster マウス雄 (体重 20~25g) に、<sup>14</sup>C 標識したクロロピクリンを、トリエチレングリコールを溶媒として 1~3 mg/kg 体重で腹腔内投与 (4 匹) および経口投与 (2 匹) した。腹腔内投与では、投与後 1 時間で 2 匹が死亡し、投与後 48 時間でさらに 2 匹が死亡した。経口投与では 48 時間で 2 匹が死亡した。腹腔内投与した放射活性の 81%、経口投与した放射活性の 65% が尿、糞便および呼気から回収された。両投与群で、投与から 24 時間後に 43~47% の放射活性が尿から回収され、24~48 時間後にさらに 8~8.5% が回収された。尿が主な排出経路であるが、その他に呼気からも排出され、投与から 48 時間以内に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> として 6.5~15% が回収され、2.5~9% が糞便から回収された。放射活性の組織残留レベルは、腹腔内投与後 1 時間と 48 時間、および経口投与後 1 時間で、肝臓でもっとも高く、続いて腎臓、肺、血液、脂肪、皮膚の順であった (CalEPA 2010 B)。

##### 代謝



チオホスゲンを介したクロロピクリンの脱塩素とラファナスム酸への転換

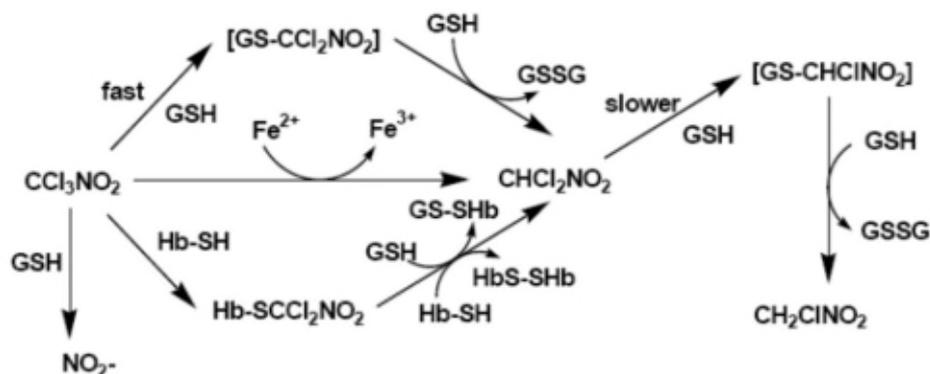
(CalEPA partB (2010)より引用)

- Swiss-Webster マウス雄 4 匹に、ジメチルスルホキシドを溶媒として 5 mg/kg 体重のクロロピクリンを腹腔内投与し、メタボリックチャンバーで 24 時間飼育した。マウスの尿から、投与量の 1% に相当する 2-チオキソチアゾリジン-4-カルボン酸 (ラファナスム酸) が回収された。この代謝産物の排泄は、クロロピクリンの少なくとも一つの代謝経路がチオホスゲン

- 261 を介していることを示している (CalEPA 2010 B)。
- 262 • 3匹のマウスを1群とし、5、14、25 および 50 mg/kg 体重のクロロピクリンを腹腔内投与
- 263 し、1時間後に安楽死させた。血液は心臓穿刺により回収した。肝ホモジネート上清の総ヘ
- 264 モグロビン、オキシヘモグロビンおよびヘムタンパク質レベルは全てクロロピクリンの濃度
- 265 依存的に増加していたため、クロロピクリンは投与後1時間以内に肝臓中のこれらのタンパ
- 266 ク質と相互作用があることが明らかになった。血液中のメトヘモグロビンは0~3%であり、
- 267 クロロピクリンとその代謝産物は、少なくとも投与後1時間ではメトヘモグロビンの合成に
- 268 関与しないことが明らかになった (CalEPA 2010 A)。
- 269 • *In vitro* の試験で、クロロピクリンはグルタチオンやシステイン、N-アセチルシステイン、
- 270 補酵素A、還元型リポ酸などの生体内チオールと急速に反応し、ジクロロニトロメタンに変
- 271 換され、対応するチオールの二硫化物を生成した。また、クロロピクリンは、ヘモグロビン
- 272 やアルコール脱水素酵素などのタンパク質チオールを酸化した (CalEPA 2010 B)。
- 273 • クロロピクリンはヘモグロビンと反応してメトヘモグロビンを生成するが、これはクロロピ
- 274 クリンの毒性として重要ではない。クロロピクリン投与によりマウスの肝臓に酸化ヘモグロ
- 275 ビンが蓄積する。これは通常の状態でも起こるが、酸化ヘモグロビンレベルの上昇はクロロ
- 276 ピクリン毒性のマーカーとなる。クロロピクリンはピルビン酸デヒドロゲナーゼやコハク酸
- 277 デヒドロゲナーゼの阻害剤 (IC<sub>50</sub>はそれぞれ 4 μM と 13 μM)であり、チオール基に作用し、
- 278 催涙影響の原因となる。クロロピクリンのジクロロおよびモノクロロ代謝産物は活性が減少
- 279 し、*in vitro* 試験において IC<sub>50</sub>は 60~182 μM である (CalEPA 2010 B)。
- 280 • クロロピクリンを添加したヒトの血液中ではニトロメタンが主な代謝物であり、48時間後ま
- 281 まで徐々に増加し、添加したクロロピクリンの77%がニトロメタンとなった。また、未定量で
- 282 あるが、ジクロロニトロメタンやモノクロロニトロメタンも検出された (環境省 2012)。

283  
284

#### 排泄



285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292

#### グルタチオンおよびヘモグロビン存在下でのクロロピクリンの反応経路 (CalEPA partA(2010)より引用)

- クロロピクリンの代謝は生体内チオールの存在下で脱塩素反応が起こり、続いて様々な代謝産物が生成し、そのほとんどが尿で排出される (CalEPA 2010 B)。

293 (1) 実験動物に対する毒性

294 ア 急性毒性

295 致死性

296 実験動物に対するクロロピクリンの急性毒性試験結果を以下にまとめる (CalEPA 2010  
297 B)(RTECS 2009)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	9.6 ppm (4 h)	6.6 ppm (4 h) (鼻部) 14.4 ppm (4 h) (全身) 18.9 ppm (4 h) 11.9 ppm (4 h) (全身) 16.7 ppm (4 h) (全身)	117 ppm (20 min)
経口、LD <sub>50</sub>	情報なし	250 mg/kg 体重 37.5 mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	100 mg/kg 体重

298

299 健康影響

300 【吸入ばく露】

- 301 ・ラットに1日1時間ずつクロロピクリン (最高値 0.07 ppm)を吸入させた結果、9匹中5  
302 匹が4日目までに死亡した。ばく露から7、19、27、40日目に死亡した各1匹ずつの  
303 組織を観察したところ、7日目に死亡したラットの肺には、気管支に炎症性滲出物を伴  
304 った上皮の壊死脱落がみられ、肺実質には著明な充血、出血、浮腫がみられた。肺で拡  
305 張した細血管の周囲には好中球の浸潤があり、一部には巣状の壊死がみられた。腎臓、  
306 肝臓、筋などの実質臓器の細胞壊死は慢性期になるにつれ、重篤な変化をきたす傾向に  
307 あった (岡田ら 1970)。
- 308 ・ラットにクロロピクリンの蒸気を0、8.8、11.0、11.4、12.1、13.6、16.0 ppmの濃度で  
309 4時間全身ばく露した結果 (LC<sub>50</sub>は11.9 ppm)、ばく露中、閉眼、活動低下、努力性呼  
310 吸、流涎、流涙および鼻汁がみられたが、努力性呼吸と流涙以外は、ばく露チャンバ  
311 ーから移動すると数時間で症状が消失した。24時間以内と8~10日後に死亡するという  
312 二相性を呈し、死亡前のラットは喘ぎやチアノーゼを示した。死亡したラットを剖検し  
313 た結果、体重は減少しており、肺の重量は増加し、肺水腫、肺気腫、胸水 (hydrothorax)、  
314 暗赤色の斑点の散在がみられ、胃はガスで膨張していた。生存していたラットも14日  
315 までには胸水以外、同様の症状を示した (CalEPA 2010 B)。
- 316 ・SDラット雌雄各5匹を1群とし、0、10.5、18.0および23.5 ppmのクロロピクリン (純  
317 度 ≥99%)を4時間全身ばく露した結果、18.0および23.5 ppm群でそれぞれ3匹の雄  
318 と1匹の雌、5匹の雄と4匹の雌が2日間以内に死亡した (雄のLC<sub>50</sub>は16.7 ppm、雌  
319 は20.1 ppm)。ばく露中に、努力性呼吸や喘ぎ、活動低下や閉眼がみられた。ばく露後  
320 の臨床症状として、流涙や鼻汁、流涎、顔の乾燥した褐色付着物、努力性呼吸、喘ぎお  
321 よび湿性ラ音がみられた。体重は10.5と18.0 ppm群で減少がみられた。肉眼的な病理  
322 症状は、肺が赤く、気管や肺に水がたまっていた。呼吸器でみられた多くの組織病理学

323 的变化の発現率や重症度に濃度依存性はみられなかった。気道全体において、内腔への  
324 炎症細胞浸潤を伴ったフィブリン析出、上皮や粘膜の壊死、びらん、浮腫および炎症が  
325 みられた。鼻甲介では粘膜でうっ血がみられ、上咽頭と気管における粘膜の薄層化がみ  
326 られた。肺の細気管支とその周辺では慢性的な炎症が起こっており、局所的に出血がみ  
327 られた。この研究より、臨床症状や病理学的損傷による NOAEL は判断できなかつた  
328 (CalEPA 2010 B)。

- 329 ・ 雄性 F344 ラットにクロロピクリンを 4 時間全身ばく露、あるいは鼻部ばく露し、その  
330 後 14 日間観察した (全身ばく露の LC<sub>50</sub> は 14.4 ppm、鼻部ばく露では 6.6 ppm)。全身  
331 ばく露では、毒性の発現パターンが 2 相性を示し、第 1 相はばく露終了から 3 日間、第  
332 2 相は 6~14 日間であった。主な刺激症状や傷害は呼吸器でみられ、大半のラットがば  
333 く露後 24 時間で死亡した。鼻部ばく露では、ラットの死亡は全てばく露から 24 時間以  
334 内にみられた。25 ppm で皮膚にばく露した結果、毒性は認められなかった (CalEPA  
335 2010 B)。
- 336 ・ ラットにクロロピクリンを 4 時間吸入ばく露した結果、致死量は 18 ppm であり、生  
337 化学的变化として、シトクローム酸化酵素への影響がみられた (RTECS 2009)。
- 338 ・ ラットにクロロピクリンを 4 時間吸入ばく露した結果 (LC<sub>50</sub> は 18.9 ppm)、嗅覚の変化  
339 や眠気などの症状がみられた (RTECS 2009)。
- 340 ・ ラットにクロロピクリンを 4 時間吸入ばく露した結果、最小中毒濃度 (lowest published  
341 toxic concentration) は 10.5 ppm であり、悪心や嘔吐、血清総蛋白量やビリルビン、コ  
342 レステロールなどの組成変化がみられた (RTECS 2009)。
- 343 ・ マウスにクロロピクリンを 4 時間吸入ばく露した結果、LC<sub>50</sub> は 9.6 ppm (66 mg/m<sup>3</sup>) で  
344 あった。症状は眼圧増加、眠気および呼吸器への刺激であった (RTECS)。
- 345 ・ マウスにクロロピクリンを 30 分吸入ばく露した結果、出血がみられた。最小中毒濃度  
346 (lowest published toxic concentration) は 0.99 ppm であった (RTECS 2009)。
- 347 ・ マウスにクロロピクリン 9 ppm を吸入させた結果、呼吸数が 50% 減少し、呼吸上皮の  
348 腫瘍や壊死、肺組織には中程度の損傷がみられた (ACGIH 2001)。
- 349 ・ マウスにクロロピクリンを 10 分間ばく露した際の呼吸数の半減濃度は 7.98 ppm であ  
350 った (CalEPA 2010 B)。
- 351 ・ Swiss-Wabster マウス雄 4 匹を 1 群として 0.99、3.20、4.20、7.25、10.0 および 14.5 ppm  
352 の濃度のクロロピクリンを 30 分間吸入ばく露した結果、呼吸数はそれぞれ 30、55、65、  
353 72、73 および 77% 減少した (CalEPA 2010 B)。
- 354 ・ マウスをクロロピクリンのエアロゾル 31、32、48、72、106 および 171 mg/m<sup>3</sup> に 4 時  
355 間、ガス 117.9、207、284.1、405.9、568.2 および 893 mg/m<sup>3</sup> (17.7、31.05、42.6、60.9、  
356 85.2 および 134 ppm) に 30 分間ばく露した実験で、エアロゾル 32 mg/m<sup>3</sup>、ガス 207  
357 mg/m<sup>3</sup> から死亡がみられ、呼吸促進、自発運動の低下、眼の充血、吸気性呼吸困難、気  
358 道の腫張および狭窄により消化管への空気の貯留による腹部膨満、肺のうっ血、肺炎、  
359 肺水腫がみられた (CERI 2000)。

360

361 イ 刺激性および腐食性

- 362 ・ マウスにクロロピクリンを 15 分間全身ばく露した結果、皮膚炎がみられ、LCL<sub>0</sub> は 0.15

- 363 gm/m<sup>3</sup> (22.4 ppm)と報告された (RTECS 2009)。
- 364 ・ウサギを用いた皮膚刺激試験で、72 時間で腐食性がみられた (CalEPA B 2010)。
- 365 ・ウサギにクロロピクリン 5 ml を 4 時間閉塞適用した結果、高度の紅斑、浮腫および腐
- 366 食性がみられ、14 日間回復はみられなかった (GHS 2014)。
- 367 ・ウサギを用いた一次刺激試験で、クロロピクリン 5 ml の適用により角膜、虹彩、結膜
- 368 に傷害がみられ、21 日後の観察で強度の刺激性を示した (GHS 2014)。
- 369 ・ウサギの経皮投与による LD<sub>50</sub> は 100 mg/kg 体重であった。ばく露後 48 時間で中程度
- 370 の浮腫がみられ、変色や壊死の報告があるが、詳細な記載はなかった (CalEPA 2010 B)。

371

372 ウ 感作性

- 373 ・調査した範囲内では、報告はない。

374

375 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

376 吸入ばく露

- 377 ・SD ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppm のクロロピクリン (純度 ≥
- 378 99.6 %)の蒸気を 6 時間/日、5 日間/週、107 週間以上にわたって全身ばく露した。生存
- 379 期間は雄の 0.5 ppm 以上の群で短縮し、体重増加は、試験開始から数週間の変化ではあ
- 380 ったが、雌雄ともに 0.5 ppm 以上の群で抑制がみられた。摂餌量や触知可能な腫瘍およ
- 381 び血液学的な影響はみられなかった。また、0.5 ppm 群の雌雄で肝臓重量、0.1 および
- 382 0.5 ppm 群の雌で腎臓重量が減少したが、これらはクロロピクリンの影響ではないとさ
- 383 れた。1.0 ppm 群で一般状態の変化 (自発運動の低下、衰弱、四肢の冷感、泌尿生殖器
- 384 の濡れ、眼瞼痙攣、眼の周りの痂皮)がみられ、1.0 ppm の雄の鼻腔で鼻炎発生率が増加
- 385 した。この結果から、CalEPA は NOAEL を 0.1 ppm としている (CalEPA 2010 B)。
- 386 ・SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.3、1.03、2.89 ppm のクロロピクリン (純度 ≥
- 387 99.6 %)の蒸気を 6 時間/日、5 日間/週、13 週間にわたって全身ばく露した。2.89 ppm
- 388 群の瀕死状態の雄 3 匹を剖検したところ、衰弱、脱水、泌尿生殖器の濡れと尿の着色
- 389 (urogenital stains and wetness)、円背姿勢、努力性呼吸および赤目の症状がみられ、
- 390 ばく露中の臨床症状として眼瞼痙攣がみられた。試験終了時の平均体重は、2.89 ppm
- 391 群の雄で減少し、体重増加量は雌雄ともに 2.89 ppm 群で抑制された。雄の 2.89 ppm
- 392 群では摂餌量も減少した。ばく露後には、顔、首および前足の毛の変色がみられた。対
- 393 照群と比較して、肺重量は、雄では 1.03 ppm 以上の群で、雌では 2.89 ppm 群で増加
- 394 し、肺の相対重量は、雌雄ともに 1.03 ppm 以上の群で増加した。また、肝臓 (雌雄)、
- 395 腎臓 (雌雄)および脾臓 (雄)重量は 2.89 ppm 群で低下した。気管支の線維化の発生は雌
- 396 雄ともに 2.89 ppm 群で増加し、気管支上皮と気管支周囲平滑筋の過形成は雄の 2.89
- 397 ppm 群および雌の 1.03 ppm 以上の群で増加した。気管支炎は雄の 2.89 ppm 群で増加
- 398 した。呼吸上皮の過形成の発生は雌雄ともに 2.89 ppm 群で増加した。杯細胞の過形成
- 399 が雌のみで 0.3 および 1.03 ppm 群で増加したが、著者らは刺激によるものとしている。
- 400 鼻炎の発生は雌で 2.89 ppm 群、雌で 1.03 ppm 以上の群で増加した。クロロピクリン
- 401 の影響かどうかは不明であるが、2.89 ppm 群の雄でヘモグロビンが増加した。平均体
- 402 重と肺の組織病理学的傷害を考慮し、CalEPA は NOAEL を 0.3 ppm としている

403 (CalEPA 2010 B)。

404 ・ F344 ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、0.37、0.67、1.58、2.93 ppm のクロロピクリンを

405 6 時間/日、5 日間/週、13 週間にわたって吸入ばく露した結果、死亡例はみられなかつ

406 たが、1.58 ppm 以上の群でばく露期間中、対照群に比べて体重が少なく、閉眼と自発

407 運動量の低下がみられた。1.58 ppm 以上の群で赤血球数、2.93 ppm でヘマトクリット

408 値、ヘモグロビン濃度、血液尿素窒素、ALP が高く、総コレステロール値は低かった。

409 1.58 ppm 以上の群で肺の相対重量、気管支および細気管支上皮過形成、2.93 ppm 群で

410 肺の重量、鼻腔粘膜のカタル性炎症、咽頭の上皮層の肥厚、気管、気管支、細気管支

411 管で上皮肥厚、気管支と細気管支の上皮変性や壊死、気管支壁や細気管支壁の肥厚や

412 気管支腺の上皮過形成の発生率が高かった。肺胞への影響はいずれの群でもみられず、一

413 般状態や眼検査、尿検査、血液生化学的検査および剖検では影響がみられなかった。

414 NOAEL は 0.67 ppm である (Yosida et al. 1987) (環境省 2012)。

415 ・ CD-1 マウスの雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppm のクロロピクリンの蒸

416 気を 6 時間/日、5 日間/週、78 週間にわたって全身ばく露した。クロロピクリンばく露

417 による死亡および臨床症状はみられなかった。雌雄共に 0.5 ppm 以上の群で、平均体重

418 が少なく、体重増加抑制がみられた。雄の 1.0 ppm 群と雌の 0.5 ppm 以上の群で摂餌量

419 の減少がみられた。肺重量の増加は、雄の 0.5 ppm 群と雌雄の 1.0 ppm 群でみられ、雌

420 雄 1.0 ppm 群で肺胞の組織球増殖症と気管支平滑筋過形成、0.5 ppm 以上の群で気管支

421 のリンパ球浸潤、気管支拡張症および気管支粘膜下線維症が増加した。鼻腔の漿液滲出

422 および鼻炎が雌雄 0.5 ppm 以上の群で増加し、鼻腔上皮硝子様封入体と嗅上皮委縮は雄

423 では 1.0 ppm 群、雌では 0.5 ppm 以上の群で増加した。体重減少や摂餌量低下、肺重量

424 増加と鼻腔や肺の組織学的所見の増加より、CalEPA は NOAEL を 0.1 ppm としている

425 (CalEPA 2010 B)。

426 ・ CD-1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.3、1.03 および 2.89 ppm のクロロピクリン

427 の蒸気を 6 時間/日、5 日間/週、13 週間にわたって全身ばく露した。2.89 ppm 群では、

428 ばく露中に眼瞼痙攣がみられ、ばく露開始から 2 週間は、ばく露後脱水症状がみられた。

429 雄の 1.03 ppm 以上の群と雌の 2.89 ppm 群で平均体重の減少および体重増加抑制がみ

430 られ、摂餌量は雌雄共に 1.03 ppm 以上の群で減少した。雄では赤血球数と好酸球数が

431 増加し、細胞体積と赤血球ヘモグロビンが減少した。1.03 ppm 群の雌では単球が減少

432 した。総タンパク量、アルブミンおよびカルシウムは 2.89 ppm 群の雄で増加し、尿素

433 窒素は 0.3 および 2.89 ppm 群で低下していたが、これらの影響は用量依存性がみられ

434 なかった。2.89 ppm 群の雌ではグロブリンが増加していた。血液学のおよび臨床化学

435 的な変化が、クロロピクリンの毒性によるものかどうかは明確ではない。2.89 ppm 群

436 で、肝臓 (雌雄)、腎臓 (雄) および脾臓 (雌雄) の重量が減少していた。肺重量は、雌雄

437 ともに 1.03 ppm 以上の群で増加しており、気管支周辺の線維化や気管支上皮の過形成

438 および気管支周囲平滑筋の過形成 (peribronchial/peribronchiolar muscle hyperplasia)

439 は 2.89 ppm 群で増加した。肺胞の組織球増殖は雄の 2.89 ppm 群で増加し、雌では 1.03

440 ppm 以上の群で増加した。また、気管支炎は雄の 2.89 ppm 群で増加した。呼吸上皮細

441 胞の過形成と鼻炎の発生は雌雄ともに 2.89 ppm 群で増加し、鼻腔上皮細胞の硝子様封

442 入体の発生は雄では 2.89 ppm 群で、雌では 1.03 ppm 以上の群で増加し、びらんの発

443 生は雄の 2.89 ppm 群で増加した。CalEPA は、雄の体重、雌雄の摂餌量減少および雌  
444 における鼻腔および肺への影響を考慮し、NOAEL を 0.3 ppm としている。環境省は  
445 0.3 ppm 群の雄マウスでは体重増加は有意に抑制されていたことから、LOAEL を 0.3  
446 ppm としている(CalEPA 2010 B)。

447 ・マウスに、7.98 ppm のクロロピクリンを 6 時間/日、5 日間ばく露した結果、体重減少、  
448 鼻汁および腹部のガスによる膨張がみられた。組織病理学的には、炎症、剥脱  
449 (exfoliation)、びらん、上気道上皮と嗅上皮の潰瘍と損傷がみられた。また、下気道で  
450 線維性の気管支周囲炎や細気管支周囲炎がみられた (CalEPA 2010 B)。

451

452 経口投与/経皮投与/その他の経路等

453 ・SD ラットの雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日のクロロピクリン (溶  
454 媒:コーン油)を 2 年間強制経口投与した試験で、雌雄の 10 mg/kg 体重/日群で投与後 10  
455 ~30 分に流涎がみられた。試験期間中、1 mg/kg 以上の群の雄の体重は、対照群と比較  
456 して少なかった。摂餌量、眼および血液学的検査にクロロピクリン投与に関連した変化  
457 はみられなかった。血清中カルシウムとリンは、10 mg/kg 群の雌で増加していたが、  
458 いずれの組織病理学的検査の結果とも一致しておらず、クロロピクリンの毒性影響かど  
459 うかは不明である。雌雄の 10 mg/kg 群で前胃の角化亢進と上皮過形成が促進し、雌の  
460 1 mg/kg 以上の群では門脈周囲肝細胞の細胞質空胞化がみられた。雄の体重減少と雌の  
461 門脈周囲肝細胞の細胞質空胞化を考慮し、CalEPA は NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日とし  
462 た (CalEPA 2010 B)。

463 ・Osborne-Model ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄には 25、26 mg/kg 体重/日、雌には  
464 20、22 mg/kg 体重/日のクロロピクリンを 78 週間 (5 日/週)経口投与した。雌雄各 20  
465 匹ずつをコーン油のみの溶媒投与群および非投与群とした。体重増加の抑制は雌よりも  
466 雄の方が顕著にみられた。投与後 3 週間で、投与群のうち数匹のラットに円背姿勢や瘦  
467 せ、眼位変化や眼の充血、耳の発赤 (投与後 5 週間)および尿による腹部の着色がみられ、  
468 呼吸器系の所見としては、喘鳴、鼻漏および努力性呼吸が試験終了の 10 ヶ月前よりみ  
469 られた。また、投与群では雌雄で用量依存的に高い死亡率を示した。雄の高用量群では、  
470 16 週までに 38% (50 匹中 19 匹)が死亡し、48 週までに 50% が死亡した。低用量投与  
471 群では 54 週までに 50%が死亡した。研究終了時まで生存していた動物は、高用量投与  
472 群の雄で 6% (50 匹中 3 匹)、低用量投与群で 8% (50 匹中 4 匹)であった。雌ラットに  
473 関しては、2 週目から死亡がみられ、高用量投与群では 50%が 70 週までに死亡し、低  
474 用量投与群では 59 週までに死亡した。試験終了時まで生存していたラット数は、高用  
475 量投与群で 20% (50 匹中 10 匹)、低用量投与群で 22% (50 匹中 11 匹)であった (NCI  
476 1978)。これらの結果から CalEPA は NOAEL を 20 mg/kg 体重未満としている  
477 (CalEPA 2010 B)。

478 ・SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2、8、32 mg/kg 体重/日のクロロピクリン (溶  
479 媒:コーン油)を 90 日間強制経口投与した試験で、32 mg/kg 群の雄では 60%、雌では 80%  
480 が死亡したが、ほとんどが肺の合併症によるものであり、喘鳴と呼吸困難が主な臨床症  
481 状であった。また、32 mg/kg 群で試験期間中の体重減少、胸腺重量減少、ヘモグロビン  
482 濃度およびヘマトクリット値の減少と赤血球数の増加、前胃の慢性炎症、有棘層委縮、

483 角化更進がみられた。体重の減少、血液学的変化および前胃の組織学的変化より NOAEL  
484 は 8 mg/kg 体重/日であった (CalEPA 2010 B)。

485 ・ SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、10、20、40、80 mg/kg 体重/日のクロロピクリン (溶  
486 媒:コーン油)を 10 日間強制経口投与した試験で、20 mg/kg 以上の群の雌 6 匹が死亡し、  
487 生存例では雄の 40 mg/kg 以上の群と雌の 80 mg/kg 群で試験最終日の体重が減少して  
488 おり、雌雄共に 80 mg/kg 群で胸腺重量減少、雌では肝臓と脾臓重量の増加がみられた。  
489 40 mg/kg 以上の群で白血球数増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリッ  
490 ト値の減少がみられた。臨床化学的变化は、雌雄共に 40 mg/kg 以上の群で AST が減少  
491 し、20 mg/kg 以上の群で、リンが増加していた。また、投与全群に前胃の炎症、有棘  
492 層委縮、角化更新、腫瘍および壊死がみられた。CalEPA は前胃の組織学的傷害より、  
493 NOAEL を 10 mg/kg 体重/日未満であるとした (CalEPA 2010 B)。

494 ・ B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、33 および 66 mg/kg 体重/日のクロロピクリン  
495 を 78 週間 (5 日/週)経口投与した。雌雄各 20 匹ずつをコーン油のみの溶媒投与群およ  
496 び非投与群とした。雌では、早期から体重増加の抑制がみられ、雄では 50 週から体重  
497 増加の抑制がみられた。試験開始から 6 ヶ月後、投与群では円背姿勢がみられ、試験終  
498 了前の 12 週間で、これらの症状は対照群に比べて多く発生した。高用量投与群で生存  
499 期間が短く、56~58 週で 13 匹のマウスが死亡した。50%生存期間は、高用量投与群で  
500 60 週、低用量投与群で 91 週、非投与群で 85 週であった。雌では、高用量投与群で平  
501 均生存期間が有意に短く、50%生存期間は高用量投与群で 73 週、低用量投与群で 91  
502 週、溶媒投与群で 91 週、非投与群で 90 週であった。前胃の重層扁平上皮肥厚や角化亢  
503 進は、雄の高用量投与群では 48 匹中 1 匹、低用量投与群では 48 匹中 10 匹、雌の高用  
504 量投与群では 48 匹中 9 匹、低用量投与群では 48 匹中 10 匹でみられた。増殖性、炎症  
505 性および変性病変の発生は、対照群と同等であった (NCI 1978)。これらの結果から、  
506 CalEPA は NOAEL を 33 mg/kg 体重/日未満としている。また、雌雄生殖器に影響はみ  
507 られなかった (CalEPA 2010 B) (環境省 2012)。

508

509 オ 生殖毒性

510 吸入ばく露

511 ・ SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.4、1.0、2.0 ppm のクロロピクリンを交尾前 2  
512 週間から妊娠 20 日まで、1 日 6 時間吸入ばく露した。2.0 ppm 群で体重と摂餌量の減  
513 少がみられ、平均同腹児数が減少したが、それ以外の生殖に関するパラメータに影響は  
514 みられなかった。同腹児数の減少は、着床数の減少によるものである。CalEPA は、親  
515 の NOEL を体重や摂餌量の減少より 1.0 ppm とし、生殖に関する NOEL を着床数の減  
516 少より 1.0 ppm としている (CalEPA 2010 B)。

517 ・ SD ラット雌雄各 26 匹を 1 群とし、0、0.5、1.0、1.5 ppm のクロロピクリンを 6 時間/  
518 日、7 日間/週、吸入ばく露する 2 世代試験を行った。雌親は、妊娠 21 日から授乳 4 日  
519 までばく露を停止し、その後授乳 21 日までばく露した。F<sub>0</sub> 世代で対照群の雌 1 匹、0.5  
520 ppm 群の雌 1 匹、1.0 ppm 群の雌雄各 1 匹、1.5 ppm 群の雌雄各 2 匹が死亡したが、ク  
521 ロロピクリンばく露に関連した死亡ではないと考えられた。ばく露に関連する臨床症状  
522 は両世代でみられなかったが、両世代の雌雄で、1.0 あるいは 1.5 ppm ばく露群で一時的

523 的な平均体重の減少がみられ、F<sub>1</sub>の雌は妊娠中の摂餌量が減少した。妊娠率や妊娠期間、  
524 精子形成等を含む生殖パラメータに影響はなく、児の生存、成長および外表所見にも影  
525 響はなかった。1.0 ppm 以上の群の雌の肺で、赤い変色、黄色や白色の病巣、小結節、  
526 癒着がみられ、F<sub>0</sub>の雌で、急性/亜急性の炎症の程度や発生率が、ばく露濃度に依存し  
527 て増加する傾向がみられたが、いずれも有意差はなかった。CalEPA は、親世代の  
528 NOAEL を、雌雄の体重変化や雌の肺の病理学的損傷より 0.5 ppm とし、生殖に関する  
529 NOAEL を生殖および児の発達に影響がなかったことから >1.5 ppm としている  
530 (CalEPA 2010 B)。

531 ・ SD ラット 30 匹を 1 群とし 0、0.4、1.2、3.5 ppm のクロロピクリンを妊娠 6~15 日に、  
532 1 日 6 時間、全身ばく露した。3.5 ppm 群では、妊娠 14~18 日の間に 4 匹が死亡し、  
533 剖検では肺が赤く変色していたが、生存していたラットの剖検では、ばく露に関連した  
534 影響はみられなかった。3.5 ppm 群ではさらに、妊娠 12 日以降に、呼吸困難、衰弱、  
535 触診時の冷感、活動低下および鼻部の赤色沈着物がみられた。衰弱に関しては早くて妊  
536 娠 8 日からみられた。1.2 ppm 以上の群では、妊娠 6~9 日に平均体重、体重増加およ  
537 び平均摂餌量が少なく、3.5 ppm 群の児動物は体重が少なかった。1.2 ppm 以上の群で  
538 は骨格変異（頭蓋骨や胸骨分節の骨化遅延、第 14 痕跡状過剰肋骨、肋骨の湾曲など）の  
539 発生率が増加したが、これら骨格変異のみられた胎児の総数は 3.5 ppm 群のみで有意な  
540 増加がみられた。CalEPA は、発生の NOAEL を胎児の骨格変異により 0.4 ppm とし、  
541 母動物の NOAEL は体重、体重増加量および摂餌量の低下から 0.4 ppm とした (CalEPA  
542 2010 B) (環境省 2012)。

543 ・ NZW ウサギ 20 匹ずつを 1 群とし、0、0.4、1.2、2.0 ppm のクロロピクリンを妊娠 7~  
544 20 日に、1 日 6 時間全身ばく露した。1.2 ppm 群では妊娠 7~11 日の間に 1 匹、12~  
545 29 日の間に 1 匹死亡し、2.0 ppm 群では妊娠 7~11 日に 8 匹、12~29 日に 2 匹死亡し、  
546 死亡した全てのウサギの剖検では、肺が赤く変色していた。さらに、1.2 ppm 群で死亡  
547 したウサギのうちの 1 匹と 2.0 ppm 群の 7 匹は肺に浮腫がみとめられた。1.2 ppm 以上  
548 の群で、喘ぎや努力性呼吸、流涎、透明な鼻汁、眼や眼瞼周囲の発赤、過度の流涙など  
549 の感覚系または呼吸器系の刺激を示唆する症状がみられ、これらのうちのいくつかの症  
550 状は最初の数日にみられたため、急性影響と考えられた。鼻汁はもともと感受性の高い  
551 反応であり、1.2 ppm 群のウサギ 18 匹のうち 7 匹が、妊娠 7~11 日でみられた。体重  
552 や摂餌量の減少も急性影響であり、妊娠 7~13 日に 1.2 および 2.0 ppm 群でみられた。  
553 1.2 ppm 群のうちの 1 匹と、2.0 ppm 群の 2 匹が、妊娠後期の 25~29 日の間に流産し  
554 た。統計学的な有意差はなかったが、2.0 ppm 群で着床前および着床後の死亡、体重減  
555 少がみられた。着床後の死亡は既存の対照群でもみられたことから、クロロピクリンば  
556 く露による影響ではないとされた。2.0 ppm 群の胎児は腕頭動脈から左の頸動脈が生じ  
557 るなどの内臓変異や舌骨や尾などの未骨化などの骨格変異を生じた。CalEPA は、発生  
558 の NOEL を内臓と骨格変異、着床前後の死亡や流産の増加、体重減少から 1.2 ppm、母  
559 動物の NOEL を死亡や鼻汁、体重や摂餌量の減少、妊娠後期の流産や肺の赤色化や浮  
560 腫から 0.4 ppm としている (CalEPA 2010 B)。

561

562 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 563           • 調査した範囲内では、報告はない。
- 564
- 565           カ 遺伝毒性
- 566           【*In vitro*】
- 567           • 復帰突然変異試験で、S9 を添加したネズミチフス菌 TA98 と、S9 無添加の TA1537 と
- 568           TA1538 で陽性であり、TA100 および TA1538 では陰性であった。クロロピクリン（純
- 569           度 99.5 %）ばく露濃度は、最初の試験では最高濃度を 1,000 µg/plate とし、確認試験で
- 570           は最高濃度を 500 µg/plate とした (CalEPA 2010 B)。
- 571           • 復帰突然変異試験で、ネズミチフス菌 TA98 と大腸菌 WP2*uvr* は弱い陽性を示し、S9
- 572           を添加した場合、TA100 は陽性であった。TA1535、TA1537 および TA1538 は陰性で
- 573           あった。クロロピクリン（純度不明）ばく露濃度は最高で 5,000 µg/plate とした
- 574           (CalEPA 2010 B) (MAK 1993)。
- 575           • 復帰突然変異試験で、S9 を添加した場合、ネズミチフス菌 TA100 と TA1535 は陽性で
- 576           あり、TA98 は弱い陽性、TA1537 は陰性であった。S9 無添加の場合は、TA100、TA1535、
- 577           TA1537 および TA98 は陰性であった (MAK 1993)。
- 578           • 複数の復帰突然変異試験で、TA100 に S9 を添加した場合のみ陽性であるが、TA98、
- 579           TA1535 および TA1537 は陰性であった。別の報告では、S9 を添加した TA100 と TA98
- 580           および S9 添加に関わらず大腸菌 WP2-*uvrA*/pKM101 は陽性であった (CalEPA 2010
- 581           B) (MAK 1993)。
- 582           • S9 を添加した大腸菌の SOS クロモテストと CHO 細胞および TK6 細胞を用いたコメッ
- 583           ト試験で陽性であった (CalEPA 2010B)。
- 584           • ラットの初代肝細胞を用いて、純度 99.5%のクロロピクリンを最大濃度 0.009 µL/mL
- 585           をばく露した不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であった (CalEPA 2010 B)。
- 586           • ヒトリンパ球細胞では、S9 無添加で姉妹染色分体交換がみられたが、染色体異常はみ
- 587           られなかった (MAK 1993)(環境省 2012)。
- 588           • マウスリンパ球細胞 (L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験で、最初の試験では、S9 無
- 589           添加の場合は最高濃度が 0.5 nL/mL、添加する場合は 21 nL/mL とした。また、確認試
- 590           験では S9 無添加の場合は最高濃度が 0.75 nL/mL、添加した場合は 16 nL/mL とした。
- 591           いずれも遺伝子突然変異を示さなかった (CalEPA 2010 B) (環境省 2012)。
- 592           • TK6 およびヒトリンパ球細胞を用いた小核試験は陰性であった (環境省 2012)。
- 593           • チャイニーズハムスターの卵巣細胞 (CHO)を用いて染色体異常試験が行われた。最初
- 594           の試験では 99.5 %クロロピクリンを最高濃度 0.003 µL/mL (-S9)、または最高濃度
- 595           0.006 µL/mL (+S9)とした。1 回目の確認試験では最高濃度を 0.002 µL/mL (-S9)、また
- 596           は最高濃度 0.006 µL/mL (+S9)とした。さらに、0.001 µL/mL (-S9)の陽性を確認するた
- 597           めの試験を行った。0.001 µL/mL (-S9)で染色体の異常がみられ、分裂指数が減少してい
- 598           た。最初に行った試験において、S9 を添加した場合に染色体異常が増加したが、濃度
- 599           依存性がなく再現性が得られなかった (CalEPA 2010 B)。
- 600
- 601           【*In vivo*】
- 602           • ラットにクロロピクリンを 0、85 および 250 mg/kg 体重で経口投与した不定期 DNA 合

- 603 成試験の結果は陰性であった (CalEPA 2010 B)。
- 604 ・ マウスに 0、62.5、125 および 250 mg/kg 体重の濃度でクロロピクリンを経口投与した
- 605 小核試験では、小核を有する多染性赤血球の増加はみられなかった (CalEPA 2010 B)。
- 606 ・ 伴性劣性致死試験では、雄のショウジョウバエにクロロピクリンを 0 および 150 ppm
- 607 の濃度で 4 時間にわたって摂食させるか 0 および 100 ppm の濃度で腹部注入した。注
- 608 入による結果は陰性であったが、摂食による結果は不明瞭であった (CalEPA 2010 B)
- 609 (MAK 1993) (環境省 2012)。
- 610 ・ 雄のショウジョウバエに致死量以下のクロロピクリン蒸気をばく露した結果、成熟およ
- 611 び未成熟の胚細胞に変異原性はみられなかった (MAK 1993)。
- 612

試験方法		使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度	結果	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌		
		TA98		
			1,000 µg/plate (+S9)	+
			(-S9)	-
		-----		
		TA1537		
			1,000 µg/plate (+S9)	-
			(-S9)	+
		-----		
		TA100、TA1538		
	1,000 µg/plate (±S9)	-		
-----				
	ネズミチフス菌			
	TA98			
		5,000 µg/plate (±S9)	(+)	
	TA 100			
		5,000 µg/plate (+S9)	+	
		(-S9)	-	
-----				
	TA 1535、TA1537、TA1538			
		5,000 µg/plate (±S9)	-	
-----				
	大腸菌WP2 <i>hcr</i>			
		5,000 µg/plate (±S9)	(+)	

試験方法	使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度	結果	
	ネズミチフス菌 TA100  (+S9) (-S9)	+ -	
	TA98  (+S9) (-S9)	(+) -	
	TA 1535  (+S9) (-S9)	+ -	
	TA1537  (±S9)	-	
	ネズミチフス菌 TA100  (+S9) (-S9)	+ -	
	----- TA98、TA1535、TA1537  (±S9)	-	
	ネズミチフス菌 TA100  (+S9) (-S9)	+ -	
	TA98  (+S9) (-S9)	+ -	
	大腸菌WP2- <i>uvrA</i> /pKM101  (±S9)	+	
	SOSクロモ 試験	大腸菌PQ37  300 µg/mL (+S9)	+
	不定期 DNA合成 試験	ラット初代肝細胞  ~0.009 µL/mL	-
	コメント試 験	ヒトリンパ芽球TK6細胞	+
		CHO細胞	+
	姉妹染色分 体交換試験	ヒトリンパ球細胞  8 mg/L (±S9)	+

試験方法		使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度	結果
		CHO細胞  (-S9)  (+S9)	+  -
	TK試験	マウスリンパ腫細胞(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> )  0.75 nL/mL (-S9)、16 nL/mL (+S9)	-
	小核試験	ヒトリンパ球細胞 ヒトリンパ芽球TK6細胞	- -
	染色体異常 試験	ヒトリンパ球細胞 (-S9)	-
		CHO細胞  0.001 μL/mL (-S9) 0.006 μL/mL (+S9)	+ -
<i>In vivo</i>	不定期 DNA合成 試験	ラット  85、250 mg/kg体重、経口投与	-
	小核試験	マウス  62.5、125、250 mg/kg体重、経口投与、多染性赤血 球	-
	伴性劣性致 死試験	ショウジョウバエ  150 ppm混餌 100 ppm注入	? -
	翅毛スポッ トテスト	ショウジョウバエ  致死量以下の吸入	-

613 - : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性 ? : どちらとも言えない

614

615 キ 発がん性

616 吸入ばく露

- 617 • SD ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppm のクロロピクリン (99.6%)
- 618 を 6 時間/日、5 日間/週、少なくとも 107 週間にわたって吸入ばく露した結果、腫瘍発
- 619 生率は増加しなかった (CalEPA 2010 B)。
- 620 • CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.0 ppm のクロロピクリン (99.6%)
- 621 を 6 時間/日、5 日間/週、78 週間にわたって吸入ばく露して、82 週目に生存していたマ
- 622 ウスを剖検した結果、雌の肺で腺腫の発生率は、0 ppm: 13/48 (27%)、0.1 ppm: 9/48
- 623 (19%)、0.5 ppm: 17/47 (36%)、1.0 ppm: 19/49 (39%)となり傾向検定で有意 (p<0.05)
- 624 であった。がんの発生率は、0 ppm: 0/48 (0%)、0.1 ppm: 4/48 (8%)、0.5 ppm: 3/47 (6%)、
- 625 1.0 ppm: 4/49 (8%)となり有意差はみられなかった。腺腫およびがんの合計の発生率は、
- 626 0 ppm: 13/48 (27%)、0.1 ppm: 12/48 (25%)、0.5 ppm: 20/47 (43%)、1.0 ppm: 22/49
- 627 (45%) となり傾向検定で有意(p<0.01)であった。生存を考慮した腺腫およびがんの合計
- 628 の発生率は、0 ppm: 13/42(31%)、0.1 ppm: 12/41(29%)、0.5 ppm: 20/43(46%)、1.0 ppm:

629 22/42(54%)となり、傾向検定(p=0.009)および 1 ppm 群の発生率(p=0.03、pair-wise  
630 比較)は有意であった。雄の肺の腺腫、がんおよび腺腫とがんの合計の発生率に有意差は  
631 みられなかった。ブリーダー (チャールズリバー)における ICR マウスの肺腺腫発生の  
632 ヒストリカルコントロールデータは、雄で 14% (0-28%)、雌で 8.7% (0-27%)で、この  
633 試験の雄の対照群の腺腫の発生率 16/49 (33%)は、ヒストリカルコントロールの範囲を  
634 超えていることから、CalEPA は、雄で肺腺腫の有意な増加がみられなかった理由の一  
635 つかもしれないとしている (CalEPA 2010 B)。

636

#### 637 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 638 • Osborne-Model ラット雌雄各 50 匹に、雄には 25、26 mg/kg 体重/日、雌には 20、22 mg/kg  
639 体重/日のクロロピクリンを 78 週間 (5 日/週)経口投与した。雌雄各 20 匹ずつを溶媒投  
640 与群および非投与群とした。その結果、溶媒投与群や非投与群と比べて、クロロピクリ  
641 ン投与による腫瘍の発生に有意な差はみられなかった。下垂体腺腫や乳房腺がんおよび  
642 乳房線維がんは対照群の発症率が投与群に比べて高かったが、投与群では、生存期間が  
643 短いためと考えられた (NCI 1978)。
- 644 • SD ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日のクロロピクリンを 2  
645 年間強制経口投与した結果、10 mg/kg 体重/日の雌の乳腺で線維腫瘍の発生が増加した  
646 が、その発生率はヒストリカルコントロールの範囲内であった (CalEPA 2010 B)。
- 647 • B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、33、66 mg/kg 体重/日のクロロピクリンを  
648 強制経口投与した結果、高用量投与で生存率が低かったが、腫瘍の発生率は対照群と差  
649 がみられなかった。雄マウスの高用量群で 48 匹中 2 匹にみられた前胃の扁平上皮がん  
650 はまれなタイプであり、発生率はヒストリカルコントロール (180 匹中 1 匹)を超えてい  
651 たが、生存期間が短かったため評価が困難である (NCI 1978)。

652

#### 653 ク 神経毒性

#### 654 吸入ばく露

- 655 • 調査した範囲内では、報告はない。

656

#### 657 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 658 • 調査した範囲内では、報告はない。

659

#### 660 ケ その他の試験

- 661 • 調査した範囲内では、報告はない。

662

### 663 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

#### 664 ア 急性毒性

- 665 • クロロピクリン吸入ばく露によるヒトの致死量は、300 ppm (2,000 mg/m<sup>3</sup>) 10 分間ある  
666 いは 120 ppm (800 mg/m<sup>3</sup>) 30 分間と報告されている (AEGLs 2008)。
- 667 • 高濃度のばく露で流涙や嘔吐がみられ、最終的には気管支炎や肺水腫により死亡した  
668 (ACGIH 2001)。

- 669           • クロロピクリン 4 ppm の数秒間ばく露により活動性が低下し、15 ppm の数秒間ばく露  
670           により、呼吸器損傷がみられた (ACGIH 2001)。
- 671           • 誤って眼に入り、重度の水腫がみられた (CERI 2000)。
- 672           • 住居の地下にクロロピクリンを散布してから 1 週間後、大人 2 名と子供 2 名に鼻汁、流  
673           涙および咳の症状がみられた。特に喫煙者で症状が強くあらわれ、空咳や鼻と咽頭粘膜  
674           に水腫や発赤がみられ、気管支炎と副鼻腔炎であると診断された。1 ヶ月後には心雑音  
675           と心室拡張を伴った大動脈弁の肥厚がみられた。しかしながら、心臓専門医と毒物学者  
676           は、クロロピクリンばく露による影響ではないと結論づけた。散布から 6、18 および  
677           38 週間後のクロロピクリン残量は各々 30、2 および 2 ppb であった (CalEPA 2010 B)。
- 678           • イチゴ農場で臭化メチルとクロロピクリンが燻蒸剤として使用され、32 名が眼の刺激、  
679           喉の痛み、頭痛、呼吸の乱れと咳により救急処置室に運ばれた。その後、地域調査が行  
680           われ、燻蒸した場所から 1 km 以内で生活あるいは働いているヒトが 30 %を占めてい  
681           た (CalEPA 2010 B)。
- 682           • まれな事故として、日本で車中にいた 18 歳の女性と 21 歳の男性がクロロピクリンを  
683           100~150 mL 噴射された。女性は 75 分後に病院に運ばれたが、3 時間後に死亡した。  
684           皮膚は暗い紫色に変色し、肺水腫がみられた。男性は 30 日後に回復した (CalEPA 2010  
685           B)。
- 686           • 温室でメタムナトリウムとクロロピクリンの混合物を誤って燻蒸し、周辺に拡散した。  
687           多くの動物が死亡したが、ヒトは死亡しなかった。しかし、眼の刺激性、流涙、咳、鼻  
688           汁、吐き気、喉の痛み、頭痛、呼吸困難および皮膚刺激といった症状が、燻蒸場所から  
689           半径 200~600 m 以内にいたヒトでみられた。35 名が救急処置室に運ばれ、7 名はメト  
690           ヘモグロビンレベルが上昇していた。病状から考え、大気中のクロロピクリンは 0.05~  
691           0.1 mg/L とされた (CalEPA 2010 B)。
- 692           • クロロピクリンに短時間ばく露された結果、眼の刺激や胸の痛み、味覚や嗅覚異常、喉  
693           への刺激、鼻汁、頭痛、吐き気、昏睡、息切れ、胃の筋痙攣、発心、胸膜炎、嚥下障害、  
694           排尿障害、不安、疲労および末端の無感覚などの症状がみられ、血清クレアチニンホス  
695           ホキナーゼ活性が上昇していた (CalEPA 2010 B)。
- 696           • 濃度は不明であるが、クロロピクリンばく露により空咳、鼻と咽頭の粘膜の発赤と浮腫  
697           がみられた (ACGIH 2001)。
- 698           • ガス製造工場の事故で吸入ばく露により、咳、悪心および嘔吐の症状が初期に現れ、高  
699           濃度や長期にわたるばく露では呼吸困難やチアノーゼ、脱力感がみられ、数時間以内に  
700           死亡した。初期に起こる症状が重篤でなくても、3~4 日後には呼吸器感染症により死亡  
701           した。合併症として腎炎が報告された例もある (CalEPA 2010 B)。
- 702           • 唾液とともにクロロピクリンを飲み込んだことにより、嘔吐、胃腸の痙攣、便秘や下痢  
703           といった症状がみられた (MAK 1993)。
- 704           • 18 m の緩衝地帯を含む休閑地にてクロロピクリン燻蒸後、165 名が 2 日間にわたって  
705           クロロピクリンにばく露し、眼や喉の刺激性といった症状がみられた (CalEPA 2010 B)。  
706  
707           ヒトにおけるクロロピクリン吸入ばく露の影響 (MAK 1993)

濃度 (ml/m <sup>3</sup> )	ばく露期間	影響
0.3~3.7	33~30 秒	眼刺激、閉眼
0.7		眼の痛み、閉眼
1		臭気閾値
3		眼刺激
4	数秒	unfit to fight
7	1 分	マスクなしではいられない(intolerable without a mask)、流涙、鼻汁
15	1 分	気管支と肺の損傷
290	10 分	肺水腫による死亡
116	30 分	肺水腫による死亡

708

709

710

#### イ 刺激性および腐食性

711 ・ クロロピクリンは皮膚、眼、気道粘膜および消化器粘膜に対して刺激性を有する。0.3

712 ~3.7 ppm の 3~30 秒間ばく露では、個体差はあるが、眼瞼を閉じ、痛みを伴う眼刺激

713 が起こり、1.1 ppm で臭いを感じ、1.3 ppm で最低刺激濃度、15 ppm の 1 分間ばく

714 露あるいは 7.5 ppm の 10 分間ばく露で耐えられない状態、297.6 ppm の 10 分間ばく

715 露あるいは 119 ppm の 30 分間ばく露で致死的になった。肺では、肺水腫の他、中・細

716 気管支を傷害し、肺炎で死亡する場合もあった。経口摂取では悪心、嘔吐、下痢およ

717 び胃腸炎を引き起こした。皮膚へのばく露では皮膚炎がみられた (CalEPA 2010 B)。

718 ・ 米国 EPA により、クロロピクリンによる感覚刺激が、ばく露期間や濃度を変えた 3 段

719 階の試験で検査された。被験者は、健康な若い男女 (18~35 歳、非喫煙、精神安定剤非

720 服用、非妊娠)とした。クロロピクリン(純度 >99.0%)の n-ヘプタン溶液を加熱し、蒸気

721 を窒素で蒸気供給装置に流した。実際の蒸気濃度は名目濃度の 1%以内であった。1 段

722 階の試験では被験者の嗅覚や鼻と眼に対する刺激性が調べられた。356、533、800 およ

723 び 1,200 ppb とクロロピクリンの濃度を上げていき、一回嗅ぐ (single sniff of the

724 chemical) (嗅覚刺激)、5 (7?) 秒間 (鼻の刺激)あるいは 25 秒間 (眼の刺激)ばく露された

725 ボランティアにおいてクロロピクリンの識別が検討された。それぞれの被験者は 4 種類

726 の濃度のばく露を 30 回繰り返され (in 30 rounds)、眼の刺激試験の際には、ノーズク

727 リップをはめ、鼻の刺激試験 (nasals locarization) の際には左右の鼻孔にコーンを入れ

728 てばく露した。嗅覚は 62 名の被験者 (男性 32 名、女性 30 名)に対して行われ、中央値

729 は 700 ppb であった。眼の刺激に関しては 63 名の被験者 (男性 32 名、女性 31 名)に対

730 して行われ、中央値は 900 ppb であった(AEGLs 2008) (CalEPA 2010 B)。鼻の刺激に

731 ついては 20 名の被験者に対して行われた。鼻刺激の左右識別不能のため、被検者数を

732 増やす事ができなかった。

733 第 2 段階の試験では、男女 30 名ずつの被験者に対し、ウォークインチャンバー内で、

734 0 (30 分間)、50 (30 分間)、75 (20 分間)、100 (20 分間)、150 ppb(20 分間)の濃度でクロ

735 ロピクリンを吸入ばく露した。ばく露の間は 30 分の休憩をはさんだ。被験者には鼻や

736 眼、喉でクロロピクリンを感じるかどうかをばく露中に 1~6 のスコアで確認した。鼻  
 737 や喉のスコアでは対照と差がほとんどみられなかった。眼のスコアは濃度や、ばく露期  
 738 間に応じて高くなり、50 ppb 20 分間で対照と差がなかったが、30 分間で僅かに高くな  
 739 った。75 ppb で明らかにクロロピクリンの影響がみられた。この影響に男女差はみられ  
 740 なかった。CalEPA はこの試験から NOAEL を 50 ppb (20 分ばく露)とした (AEGLs  
 741 2008) (CalEPA 2010 B)。

742 第 3 段階の試験は、男性 15 名、女性 17 名の被験者に対し、ウォークインチャンバー  
 743 内で 0、100、150 ppb のクロロピクリンを 1 時間/日、4 日間/週ばく露した。4 日間/週  
 744 のばく露を 1 サイクルとし、全ての濃度で 3 サイクルばく露した。被験者には、症状の  
 745 重症度を 1~3 (1:軽度、2:中程度、3:重度)段階で質問した。眼はばく露から 15 分後に重  
 746 症度 1 となりプラトーに達した。100 ppb ばく露で 32 名中 8 名、150 ppb ばく露で 32  
 747 名中 7 名が重症度 3 の眼の刺激を散発的に示した。肺機能検査 (努力肺活量 [FVC]また  
 748 は強制呼気量 [FEV1])、肺の一酸化窒素、細胞診 (鼻と眼)、鼻の充血と刺激に変化はみ  
 749 られなかった。鼻の一酸化窒素濃度は、100 および 150 ppb ばく露後では、ばく露前に  
 750 比べて有意に増加した。しかし、眼の刺激がクロロピクリン蒸気ばく露の最も鋭敏なエ  
 751 ンドポイントであると考えられた。米国 EPA はこの結果から NOAEL は確立できず、  
 752 LOAEL は 100 ppb としている。また、第 3 段階試験の眼の刺激スコアに基づいて、  
 753 Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA)機構によって行われたクロロピク  
 754 リンの Benchmark Dose の解析では、BMCL<sub>10</sub> 73 ppb (0.073 ppm)が算定された  
 755 (AEGLs 2008)(CalEPA 2010 B)。

756 ・眼はクロロピクリンに対して感受性が高く、クロロピクリンばく露により無意識に眼を  
 757 閉じた。25 ppm 以上の濃度の場合、すぐに眼を閉じるため経過時間の観察ができず、2  
 758 ~25 ppm の濃度の場合は 3~30 秒で眼を閉じる。1~2 ppm 以下のばく露では眼を閉  
 759 じないが、頻繁に瞬きが起こった (CalEPA 2010 B)。

760

761 クロロピクリンのヒトの感覚刺激試験結果の要約(AEGLs (2008)より引用)

試験	濃度	ばく露期間	結果
第 1 段階 試験	0、356、533、800、 1200 ppb	嗅ぐ (sniff)	嗅覚検出中央値：700 ppb (男性 590 ppb、女 性 810 ppb) 眼の刺激中央値：900 ppb (男性 790 ppb、女 性 1,010 ppb)
第 2 段階 試験	0、50、75、100、 150 ppb	20~30 分間	女性 1 名 75 ppb で退出 男女各 2 名 150 ppb で退出 42 名中 16 名が 50 ppb で刺激を検出 感受性のある個体による眼と鼻の刺激
第 3 段階 試験	100、150 ppb	60 分間/日、 連日 4 日間	NOAEL：確立できず <100 ppb LOAEL：100 ppb; 眼の刺激、異なる換気量、 両濃度の検出時間は 5 分間

762

763           ウ 感作性  
764           ・ 調査した範囲内では、報告はない。

765  
766           エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）  
767           ・ 調査した範囲内では、報告はない。

768  
769           オ 生殖毒性  
770           ・ 調査した範囲内では、報告はない。

771  
772           カ 遺伝毒性  
773           ・ 調査した範囲内では、報告はない。

774  
775           キ 発がん性  
776           発がんの定量的リスク評価  
777           ・ 雌のマウスで肺の腺腫あるいはがんの合計の発生率が 1 ppm ばく露で増加した結果よ  
778           り、ヒト等価用量に換算し、ユニットリスクは  $6.3 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$  とした（CalEPA 2010 B）。

779  
780           発がん性分類  
781           IARC：情報なし（IARC）  
782           産衛学会：情報なし（産衛 2015）  
783           EU CLP：情報なし（EU CLP）  
784           NTP 13<sup>th</sup>：情報なし（NTP 2014）  
785           ACGIH：A4（1995）（ACGIH 2001）

786  
787           ク 神経毒性  
788           ・ 調査した範囲内では、報告はない。

789  
790           (3) 許容濃度の設定

791           ACGIH TLV-TWA：0.1 ppm(0.67 mg/m<sup>3</sup>)（1959：設定年）、A4(1996：設定年）（ACGIH 2001）  
792           根拠：クロロピクリンの反復ばく露による眼刺激と、肺水腫に進行する可能性のある肺  
793           刺激を最小限に抑えることを意図し、TLV-TWA 0.1 ppm が勧告された。発がん性  
794           に関する動物実験は陰性であった。ラットやマウスに 78 週間経口投与しても腫瘍  
795           発生の増加がみられなかったが、腫瘍が発生する前に動物が死亡したためと考  
796           えることもできる。したがって A4（ヒト発がん性因子として分類できない）とされた。  
797           TVL-STEL と Skin、SEN 表記を勧告するための十分なデータはない。

798  
799           日本産業衛生学会：0.1 ppm（設定年：1968）（産衛 2015）  
800           根拠：ACGIH の Documentation では、「短時間吸入ならば 1 ppm で、障害はまず起き  
801           ない。しかしすべての個体において眼の刺激は避けられない。また肺障害を起き  
802           ぬという保障もない。そこで 0.1 ppm をくり返しばく露の場合の許容濃度として

803 推奨する」と述べている。わが国では、昭和 31 年、兵庫県で荷役作業中に 1 名の  
804 中毒者、昭和 33 年埼玉県で麦のくん蒸作業で 1 名の死亡者を出している。これら  
805 の事例と、比較的多量が使用されている点とを考慮して、一応、米国 ACGIH の  
806 値をわが国においても採用してはどうかと考える。

807

808 **DFG MAK : 0.1 ppm (0.68 mg/m<sup>3</sup>) (設定年 : 1961) (MAK 2015)**

809 根拠 : MAK 値は、1961 年に 1.0 から 0.1 ppm に減じられ、嗅覚および刺激の閾値未  
810 満となった。クロロピクリンの嗅覚および刺激は、文献によると警告として不十  
811 分である。容易に気づくことができる最も低い濃度は MAK 値の 10 倍である。  
812 MAK 値はクロロピクリンの戦争ガスとしての経験から導き出される。しかし分析  
813 測定法は確立していない。長期吸入による動物試験および燻蒸剤として使用され  
814 信頼できる気中分析が行われた近代的なフィールド研究の報告はない (MAK  
815 1993)。

816

817 **NIOSH REL : TWA 0.1 ppm (NIOSH 2016)**

818 **OSHA PEL : TWA 0.1 ppm (NIOSH 2016)**

## 引用文献

- (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) LVs and BELs with 7th Edition Documentation.(CD-ROM 2015)
- (AEGLs 2008) ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs) Chloropicrin (CAS Reg. No. 76-06-2) INTERIM (2008)
- (CalEPA 2010 A) California EPA: “Evaluation of chloropicrin as a toxic air contaminant” Part A Environmental Fate Review and Exposure Assessment
- (CalEPA 2010 B) California EPA: “Evaluation of chloropicrin as a toxic air contaminant” Part B Human Health Assessment
- (IARC) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of classifications, Volumes 1–113 ([http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php))
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances ([http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list\\_type=alpha&view=all](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type=alpha&view=all))
- (GHS 2014) 厚生労働省、環境省：GHS 分類結果（過年度実施分類結果の再分類）(2014)
- (MAK 1993) Deutsche Forschungsgemeinschaft: Chloropicrin [MAK Value Documentation, 1993]
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2015 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527695539.oth1/pdf>)
- (NCI 1978) National Institutes of Health: Bioassay of chloropicrin for possible carcinogenicity
- (NIOSH 2016) NIOSH pocket guide to chemical hazards ([www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0132.htm](http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0132.htm))
- (NTP) NTP. Chemical Effects in Biological Systems (CEBS).datatype GENETOX\_CHO\_SCE ([ftp://157.98.192.110/ntp-cebs/datatype/GENETOX\\_CHO\\_SCE/NTP/Mammalian\\_Cell\\_Cytogenetics\\_Conclusions.txt](ftp://157.98.192.110/ntp-cebs/datatype/GENETOX_CHO_SCE/NTP/Mammalian_Cell_Cytogenetics_Conclusions.txt))
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP):13th Report on Carcinogens (2014) (<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)
- (RTECS 2009) RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2009)
- (CERI 2000) CERI: Chemicals Evaluation and Research Institute (2000)
- (岡田ら 1970) クロロピクリン中毒症. 日内会誌 第 59 卷 第 11 号 60–67 (1970).
- (Yoshida et al. 1987) Yoshida M, Ikeda T, Iwasaki M, Ikeda M, Harada T, Ebino K, Tsuda S and Shirasu Y. Subchronic inhalation toxicity of chloropicrin vapor in rats. J

Pesticide Sci. 12: 673-681 (1987)

- ・ (産衛 1968) 日本産業衛生学会 (JSOH): 許容濃度提案理由、産業医学 14 巻 1 号 82 頁
- ・ (産衛 2015) 日本産業衛生学会(JSOH): 許容濃度の勧告(2015 年度)、産業衛生学雑誌 57 巻 4 号(2015)
- ・ (化工日 2015) 化学工業日報社: 16615 の化学商品 (2015)
- ・ (環境省 2012) 環境省環境リスク評価室: 化学物質の環境リスク評価 第 10 巻 [8] トリクロロニトロメタン (2012)