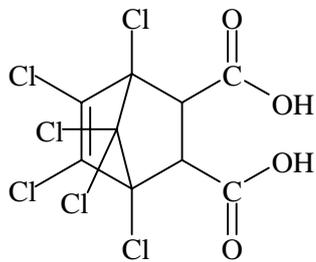


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 21	官報公示 整理番号	4 - 619(化審法：指定化学物質) 1 - 290(化学物質管理促進法)	CAS 番号	115 - 28 - 6
名 称	1, 4, 5, 6, 7, 7-ヘキサクロロピシ クロ[2.2.1]-5-ヘプテン-2, 3-ジ カルボン酸 別名：クロレンド酸		構 造 式		
分子式	C ₉ H ₄ Cl ₆ O ₄		分子 量	388.84	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99.5%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤 : 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 無色固体 ²⁾ 融 点 : 208-210 ³⁾ 沸 点 : 文献なし 引 火 点 : 文献なし 発 火 点 : 文献なし 爆発限界 : 文献なし 比 重 : 文献なし 蒸気密度 : 文献なし 蒸 気 圧 : 文献なし 分配係数 : log Pow ; 3.14(計算値) ⁴⁾ 加水分解性 : 文献なし 解離定数 : 文献なし スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 263(基準ピーク, 1.0)、265(0.64)、261(0.63) ⁵⁾ 吸脱着性 : 文献なし 粒度分布 : 文献なし 溶 解 性 : 1, 4, 5, 6, 7, 7-ヘキサクロロピシクロ[2.2.1]-5-ヘプテン-2, 3-ジカルボン酸/水 ; 3 g/L(21 ³⁾ エタノール、メタノール、ベンゼン、アセトンなどの有機溶媒に易溶 ³⁾ 。 換算係数 : 該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 146 t (製造 0 t 輸入 146 t)⁶⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：樹脂の反応性難燃剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解²⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
0%		

¹⁴C ラベル化物の土壤中での半減期として、140 ± 37 日(濃度：1 mg/kg)及び 280 ± 35 日(濃度：10 mg/kg)が報告されている⁷⁾。

嫌氣的

報告なし。

非生物的

報告なし。

2) 濃縮性

低濃縮²⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	10 µg/L	< 0.22
第 2 区	1 µg/L	< 2.1

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ⁸⁾
藻類	-	/	-	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ⁷⁾ (オオミジンコ)	110.7(48-h)	-	分類基準外
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ⁷⁾ (ニジマス)	422.7(96-h)	/	分類基準外
	<i>Lepomis macrochirus</i> ⁷⁾ (ブルーギル)	422.7(96-h)		分類基準外

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{7, 9)}

	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,770 mg/kg 2,480 mg/kg(無水物)	-
吸入 LC ₅₀	>47.4 ppm(4h) >316.2 ppm(4h)(無水物)	-
経皮 LD ₅₀	-	>3,000 mg/kg(無水物)

ラットに本物質 1.5、2、12、130、670、1,000、1,500、2,250、3,400、5,000 mg/kg を経口投与した実験で、2,250 mg/kg 以上で死亡がみられ、自発運動低下、不整呼吸、体重減少がみられている⁷⁾。

ラットを本物質に 4 時間吸入暴露した実験では、塩素量に換算して 64、66、102 mg Cl/m³ N₂ 及び 65、95 mg Cl/m³ air を設定している。死亡は 66 mg Cl/m³ N₂ 以上及び 65 mg Cl/m³ air 以上でみられ、一般状態では流涙、不整呼吸、蒼白、あえぎ呼吸、鼻出血、充血、体重減少がみられており、病理組織学的検査で、肺への重篤な刺激性が示されている⁷⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に本物質 500 mg を 24 時間適用した実験で、中等度の刺激性を示す¹⁰⁾。

ウサギの眼に本物質 250 µg を 24 時間適用した実験で、重度の刺激性を示す¹⁰⁾。

3) 感作性

モルモットの皮膚に本物質の無水物を適用した実験で、陽性結果が得られている⁷⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに本物質 310、620、1,250、2,500、5,000 mg/kg/day 相当量(0.31、0.62、1.25、2.5、5%)を 14 日間混餌投与した実験で、310 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、2,500 mg/kg/day で体重の減少、死亡がみられている^{7, 11)}。

マウスに本物質 125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day 相当量(0.125、0.25、0.5、1、2%)を 13 週間混餌投与した実験で、125 mg/kg/day 以上で成長抑制、1,000 mg/kg/day 以上で肝臓の小葉中心性肥大、肝細胞の異常な分裂像及び凝固壊死がみられている^{7, 9, 11)}。

マウスの雄に本物質 89、185 mg/kg/day 相当量、雌に本物質 100、207 mg/kg/day 相当量を 103 週間混餌投与した実験で、雌雄の高用量群で体重の減少、雄の全投与群で肝臓の凝固壊死、雌の高用量群で肝細胞の異常な分裂像がみられている^{7, 9, 11)}。

ラットに本物質 155、310、625、1,250、2,500 mg/kg/day 相当量(0.31、0.62、1.25、2.5、5%)を 14 日間混餌投与した実験で、310 mg/kg/day 以上で成長抑制、2,500 mg/kg で死亡がみられている^{7, 11)}。

ラットに本物質 31、62.5、125、250、500 mg/kg/day 相当量(0.062、0.125、0.25、0.5、1%)を 13 週間混餌投与した実験で、62.5 mg/kg/day 以上で成長抑制、125 mg/kg/day 以上で摂餌量の減少、250 mg/kg/day 以上で肝細胞の肥大及び肝細胞の異常な分裂像、胆管過形成がみられている^{7, 9, 11)}。

ラットに本物質の無水物 5、25、125 mg/kg/day 相当量(0.01、0.05、0.25%)を 90 日間混餌投与した実験で、5 mg/kg/day 以上で血清中 ALP(アルカリ性フォスファターゼ)の増加、心臓の絶対重量減少、肝臓の絶対・相対重量減少、25 mg/kg/day 以上で摂餌量の減少、体重減少、125 mg/kg/day で死亡がみられている⁷⁾。

ラットの雄に本物質 27、56 mg/kg/day 相当量、雌に本物質 39、66 mg/kg/day 相当量を 103 週間混餌投与した実験で、雌雄の全投与群で胆管過形成の増加、雌雄の高用量群で体重の減少、雄の全投与群で肝臓の嚢胞様変化及び変異細胞巣、雌の全投与群で肝臓の肉芽腫性炎の増加がみられている^{7, 9, 11)}。

(2) 吸入暴露

ラットを本物質の無水物 110、990、9,970 mg/m³ に 6 時間/日 × 5 日/週 × 28 日間吸入暴露した実験で、110 mg/m³ 以上で鼻汁及び眼からの分泌物、流涎、脱毛、肝臓の相対重量の増加、肺の出血性炎症、気管、鼻甲介及び胃粘膜の炎症、9,970 mg/m³ で体重増加抑制、甲状腺の絶対・相対重量の減少がみられている⁷⁾。

(3) 経皮投与

ウサギに本物質の無水物 100、500、2,500 mg/kg/day を 3 週間投与した実験で、100 mg/kg/day 以上で皮膚の紅斑、浮腫、弛緩、剥離、角質化、亀裂、500 mg/kg/day 以上で胃粘膜のびらん及び潰瘍、2,500 mg/kg/day で体重減少、下痢、脱水症状、鼻汁及び眼からの分泌物、自発運動低下、摂餌量減少がみられている⁷⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、S9(+/-)、100-7,690 µg/plate ⁷⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA98、TA1535、 TA1537、TA1538、S9(+) : 500-7500 µg/plate, S9(-) : 50-750 µg/plate ⁷⁾	-
	マウスリンフォーマ 試験	L5178Y/TK ^{+/+} 細胞、S9(-)、1,300-1,700 µg/mL ⁷⁾ (1,700 µg/ml で陽性)	+
	形質転換試験	BALB/c-3T3、S9(-)、2-4 mM ⁷⁾	+
<i>in vivo</i> <i>-in vitro</i>	RDS 試験	F344 ラット、雄、450、900 mg/kg ⁷⁾	-
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、2,000、15,000 mg/kg ⁷⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

NTPで実施したB6C3F₁マウスの雄に本物質 89、185 mg/kg/day 相当量、雌に本物質 100、207 mg/kg/day 相当量を 103 週間混餌投与した実験で、雄の全投与群で肝細胞腺腫及び癌、雌の全投与群で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫及び癌の発生率が有意に増加しているほか、雌の高用量群で甲状腺の濾胞細胞腺腫の誘発がみられている^{7,9,11)}。

NTPで実施したF344ラットの雄に本物質 27、56 mg/kg/day 相当量、雌に本物質 39、66 mg/kg/day 相当量を 103 週間混餌投与した実験で、雌雄の全投与群で肝細胞腺腫、雌の全投与群で肝細胞癌、雄の全投与群で膵臓の腺房細胞腺腫、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加しているほか、雄の全投与群で包皮腺の腺癌の誘発がみられているが、有意差はない^{7,9,11)}。

(2) プロモーション試験

ジエチルニトロソアミン 10 mg/kg を単回経口投与し、24 時間後に 70%部分肝切除を行った雌雄のF344ラットに術後 2 週間後から本物質 31、62.5 mg/kg 相当量を 6 か月間混餌投与した実験で、全投与群で肝臓内の GST-P 陽性巣の数及び体積が有意に増加している⁷⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに本物質の無水物 25、100、400 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験で、25 mg/kg/day で新生児の性比の変化、100 mg/kg/day 以上で着床後吸収胚数の増加、400 mg/kg/day で母動物の体重減少がみられたが、黄体数、胎児の生存率及び体重に変化はみられず、胎児に奇形もみられていない⁷⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

ヒトでの暴露について報告はないが、本物質の無水物で皮膚感作性陽性が示唆されている⁷⁾。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{12, 13, 14)}

機関	分類	基準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP(2000年)		合理的に発がん性があることが懸念される物質。
IARC(1999年)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1999年)	第2群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分にない物質。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{13, 14)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

7. 生体内運命

雄ラットに ¹⁴C 標識した本物質 0.5-56 mg/kg を経口投与した実験では、投与 48 時間後までは投与量の 90% の放射活性が排泄され、用量による排泄経路の違いはみられない。主な排泄経路は糞中(87%)であり、3% が尿中に排泄される。呼気中にみられるのは 0.5% 未満である。投与 48 時間後の肝臓の放射活性は用量依存的に増加するが、蓄積はみられない。他の器官及び組織の放射活性にも同様の傾向がみられるが、腎臓、全血及び血漿、肺の放射活性はいずれも肝臓の 1/5-1/4 である。その他の器官の放射活性は肝臓の 1/10 以下である。これらの動物から摘出した肝臓の抽出物中には本物質の未変化体及び少なくとも 1 種類の未同定の代謝物がみられる⁷⁾。

ラットに ¹⁴C 標識した本物質(純度 99%) 3 mg/kg を経口投与した実験では、速やかに吸収、分布・代謝・排泄が行われる。吸収後、主に肝臓に分布し、その他、血液、筋肉、皮膚及び腎臓に少量がみられる。下記の静脈内投与に比べて肝臓の放射活性が高いが、血中の放射活性は低い。肝臓からの放射活性消失の主な経路は胆汁への排泄である。投与量の

約 75%が抱合体として投与 24 時間以内に糞中に排泄される。この抱合体は -グルクロニダーゼまたはアрилサルファターゼでは分解されない。3-6%のみが尿中に排泄される^{7, 9, 11)}。

ラットに ¹⁴C 標識した本物質(純度 99%) 3 mg/kg を静脈内投与した実験では、速やかに分布・代謝・排泄が行われる。主な排泄経路は糞中である。投与直後には主に肝臓、血液、筋肉、皮膚及び腎臓に分布する。投与 15 分以内では投与量の 50%以上が肝臓に存在するが、速やかに排泄されて投与 7 時間後まで残るのは 4%以下である。肝臓からの放射活性消失の主な経路は胆汁への排泄であり、この時の半減期は 1.19 時間である。投与 1 時間後における血中の放射活性は投与量の 20%であり、半減期 0.84 時間で消失する。投与 15 分後における筋肉中の放射活性は投与量の 14%であり、半減期 0.57 時間で速やかに消失する。皮膚からは半減期 0.6 時間で消失する。投与 3 時間までは、単位重量当たりの放射活性が最も高いのは副腎である。他の器官での放射活性は低レベルである^{7, 9, 11)}。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類 ^{*8)}
急性毒性	カテゴリ-4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	適用できるデータがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は、経口投与で速やかに吸収され、肝臓に主に分布し、糞中に排泄される。本物質のヒトでの急性及び慢性影響は報告されていない。実験動物では、感作性及び皮膚や眼に対する刺激性が報告されている。また、反復投与毒性試験においては、肝臓への影響が認められている。変異原性・遺伝毒性では、マウスリンフォーマ試験及び形質転換試験で陽性の報告がみられている。発がん性については、ヒトでの報告はないが、ラットまたはマウスの発がん試験において肝細胞腺腫/癌、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫/癌、甲状腺の濾胞細胞腺腫、膵臓の腺房細胞腺腫がみられていることから、IARC ではヒトに対しても発がん性を示す可能性があるとしてグループ 2B に分類している。生殖・発生毒性については、実験動物で胎児毒性がみられているが、催奇形性はみられていない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、生物への濃縮性は低い。水圏環境生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類で弱いと考えられる。

2) 指摘事項

- (1) 実験動物において感作性及び皮膚や眼に対する刺激性を示す。
- (2) 実験動物の反復投与毒性試験において肝臓への影響がみられている。
- (3) 実験動物の発がん性試験において肝臓、肺、膵臓、甲状腺等で腺腫または癌がみられている。
- (4) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

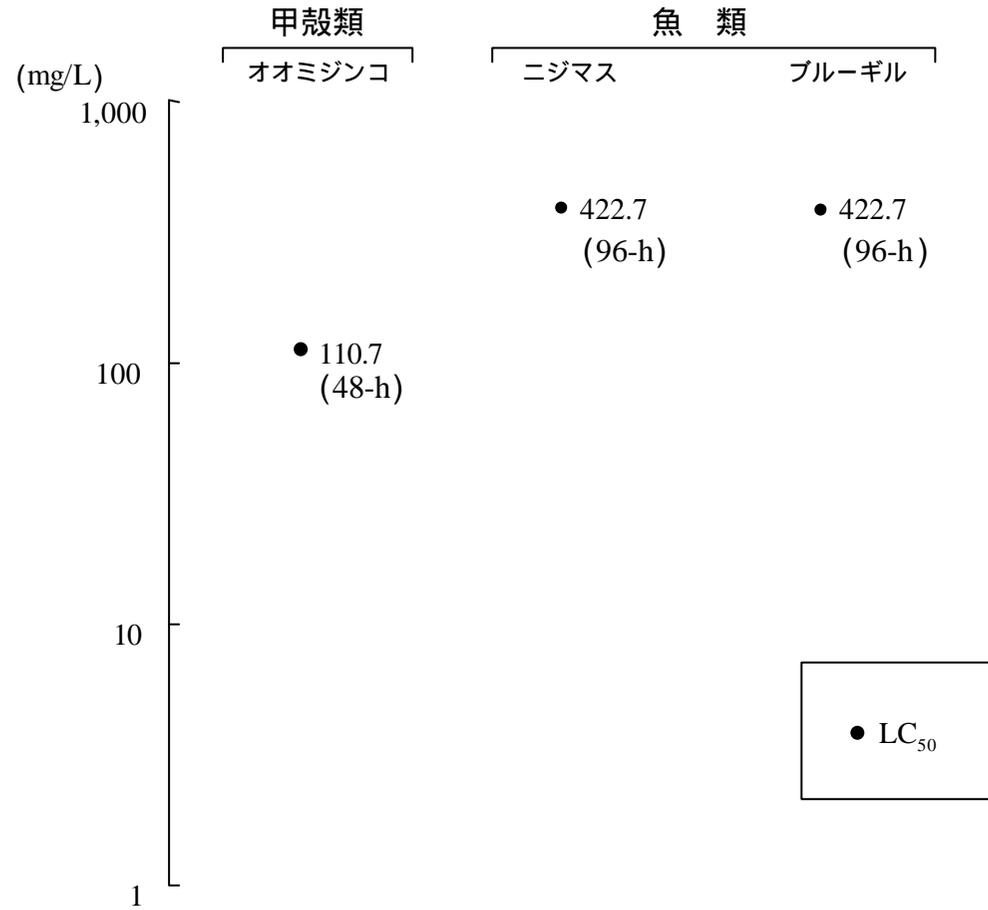
参考資料

- 1) (社) 日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 4) KowWin, Syracuse Research Corporation.
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 7) IPCS, Environmental Health Criteria, **185**(1996).
- 8) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 9) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 10) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **48**(1990).
- 12) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 13) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 14) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1) IPCS, Environmental Health Criteria, **185** (1996).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献
			雄			雌			
			対照群	低用量群	高用量群	対照群	低用量群	高用量群	
マウス (B6C3F ₁ 、雌雄)	経口 (混餌)	用量及び投与期間： 620、1,250 ppm×103週間							1)-3)
		雄 89、185 mg/kg/day相当量 雌 100、207 mg/kg/day相当量							
肝臓									
肝細胞腺腫			5/50	9/49	10/50				
肝細胞癌			9/50	17/49	20/50				
肺									
細気管支/肺胞上皮 腺腫及び癌						1/50	5/50	6/50	
甲状腺									
濾胞細胞腺腫						0/50	0/47	3/50	
ラット (F344、雌雄)	経口 (混餌)	用量及び投与期間： 620、1,250 ppm×103週間							1)-3)
		雄 27、56 mg/kg/day相当量 雌 39、66 mg/kg/day相当量							
肝臓									
肝細胞腺腫			2/50	21/50	23/50	1/50	3/49	11/50	
肝細胞癌						0/50	3/49	5/50	
膵臓									
腺房細胞腺腫			0/49	4/50	6/50				
肺									
細気管支/肺胞上皮 腺腫			0/50	3/50	5/50				
包皮腺									
癌腫			1/50	8/50	4/50				

引用文献：1) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **48** (1990).

2) IPCS, Environmental Health Criteria, **185** (1996).

3) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine (1998).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

