

## 有害性総合評価表

1  
2 物質名：1-ブロモプロパン

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> = 253,000 mg/m<sup>3</sup> (30min)  7,000 ppm (4 時間) (鼻部ばく露)  14,374 ppm (4 時間) (全身ばく露)</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 3,600 mg/kg 体重  : LDLo = 4,000 mg/kg</p> <p>経皮：LD<sub>50</sub> &gt; 2,000 mg/kg 体重</p> <p>マウス  吸入：LC<sub>50</sub> = 7,100 mg/m<sup>3</sup>  経口：LD<sub>50</sub> = 4,700 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1-ブロモプロパンは眼、気道を刺激し、中枢神経系に影響を与えて意識を喪失することがある。吸入すると咳、咽頭痛、嗜眠を生じ、眼に付くと発赤や痛みを生じる。</li> <li>SD ラット (雌雄各 5 匹/群) に 0、11,000、13,000、15,000、17,000 ppm の 1-ブロモプロパンを 4 時間吸入ばく露した急性毒性試験 (LC<sub>50</sub> : 14,374 ppm) で、ばく露中に、立毛、活動低下、運動失調、流涙、騒音への反応低下などの毒性徴候がみられ、13,000 ppm 以上の群では、24 時間以内に死亡がみられた。生存ラットの毒性症状は、ばく露後 24 時間には回復し、2 週間後の剖検では肉眼的病変はみられなかった。</li> <li>BALB/c マウス雌に、200、500、1,000 mg/kg の 1-ブロモプロパンをコーンオイルを媒体として経口摂取させたところ、用量依存的な肝臓と脾臓のグルタチオン量の減少、血清アラニントランスフェラーゼ活性亢進、及び抗体反応の減少がみられ、肝毒性と免疫毒性の可能性が示唆された。</li> </ul>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：NZW ウサギ雌雄の腰背部の剃毛した皮膚に、5～50% (w/w) の 1-ブロモプロパン溶液 (溶媒：sweet almond oil) を 4 時間適用し、適用後皮膚を清浄し、1～72 時間後に Draize scale で評価した結果、皮膚刺激の限界濃度 (limit concentration) (平均紅斑スコアが 2 未満の最高試験濃度) は、50% (w/w) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NZ ウサギ雄の背部の剃毛した皮膚 6 cm<sup>2</sup> に、0.5 mL の 1-ブロモプロパンをガーゼパッチで 4 時間適用後、残りの 1-ブロモプロパンを除去し、1～72 時間後に評価した (OECD ガイドライン準拠)。死亡及び毒性徴候はみられなかった。1 時間後の皮膚反応はカテゴリー 1 の紅斑 (ごく軽度あるいはかろうじて識別できる) であった。反応はカテゴリー 3 の紅斑 (中等度から高度の刺激) 及びカテゴリー 1 の浮腫 (ごく軽度あるいはかろうじて識別できる) であった。1-ブロモプロパン適用後 8 日には皮膚は再生していた。</li> <li>再生ヒト表皮モデルを用いた試験 (EpiDerm Skin Corrosivity Test) で、1-ブロモプロパン原液の 3 分間処理での生存率は 101%、1 時間処理での生存率は 22% であり、細胞毒</li> </ul>

	<p>性を示したものの、腐食性はないと判定された（腐食性の判定基準：3分間ばく露での生存率が50%未満、又は1時間ばく露での生存率が15%未満）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パラフィンオイルに25%含まれた1-ブロモプロパンをモルモットへ10日間塗布感作し、12日後に惹起した結果、皮膚刺激性を除いて皮膚感作性に関する反応は見られなかった。</li> </ul> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：1-ブロモプロパンは眼、気道を刺激し、中枢神経系に影響を与えて意識を喪失することがある。吸入すると咳、咽頭痛、嗜眠を生じ、眼に付くと発赤や痛みを生じる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1-ブロモプロパンの製造工場では1-ブロモプロパンにばく露された労働者（男性13名、女性24名）に聞き取り調査を行った結果、頻繁にみられた症状は、鼻、喉及び眼の刺激であった。この製造工場では製造されていた1-ブロモプロパンは純度96.74%、不純物として2-ブロモプロパンが0.83%含まれていた。作業空間中のブロモプロパン（1-ブロモプロパンと2-ブロモプロパンの合計）の濃度は、作業場所により異なるが、最大値90.2 ppm、最小値1.1 ppmの範囲だった。</li> </ul>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>根拠：パラフィンオイルに25%含まれた1-ブロモプロパンをモルモットへ10日間塗布、12日後にも実施し、皮膚刺激性を除いて皮膚感作性に関する反応は見られなかった。</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>LOAEL=1.28 ppm、6.60ppm</p> <p>根拠：中国の3工場では1-ブロモプロパンの製造に従事する労働者86人（男性26人、女性60人）と年齢、性、居住地域でマッチさせた同数の対照群の調査では、ばく露濃度から男性労働者は低、高の2群（中央値1.05 ppm、12.5 ppm）に、女性労働者は低、中、高の3群（中央値1.28 ppm、6.60 ppm、22.58 ppm）に分けて検討した。その結果、女性労働者で腓骨神経遠位潜時の延長、足指振動感覚閾値の上昇、LDHの上昇、甲状腺刺激ホルモンの上昇、赤血球数の減少、男性労働者で血中尿素窒素の増加にばく露との有意な関連を認め、女性労働者では1.28ppm（低ばく露）以上の群で足指振動感覚閾値の上昇、赤血球数の減少、6.60ppm（中ばく露）以上の群で甲状腺刺激ホルモンの上昇、22.58ppm（高ばく露）群でヘマトクリット値の低下に有意差があった。男性労働者では12.5ppm（高ばく露）群で血中尿素窒素の増加は有意であった。また、ばく露期間も重要な要因であることから、各労働者の累積ばく露量を求めて比較した結果、ばく露濃度で検討した結果と大きな変化はなく、女性労働者の足指振動感覚閾値の上昇、赤血球数の減少は低、中、高の累積ばく露群で有意差があった。従って、悪影響を及ぼす最低濃度は1.28 ppmと推定された。</p> <p>しかしながら、日本産業衛生学会は、本研究では多くの健康指標において一様な量反応関係の傾向が欠如していると指摘した論文を引用し、三つのばく露濃度群への分類の根拠が明確でないことから、ばく露労働者全体のばく露濃度の中央値6.60 ppmを悪影響と関連する最低ばく露濃度とみなすとしている。</p> <p>不確実係数 UF=10</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL変換（10）</p>

	<p>評価レベル =0.128 ppm (0.60 mg/m<sup>3</sup>)  =0.66ppm (3.32mg/m<sup>3</sup>)  計算式 : 1.28 ppm × 1/10= 0.128 ppm  : 6.60ppm × 1/10=0.66ppm</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性 : あり</p> <p><b>NOAEL100ppm</b>  根拠 : SD ラットの二世世代試験で、1-ブロモプロパン 0、100、250、500、750 ppm を 1 日 6 時間、週 7 日、交配前 10 週間吸入ばく露し、さらに雌は妊娠及び授乳期間もばく露した。その結果、250 ppm 以上の F1 雌と 500 ppm 以上の F0 雌に性周期の期間延長がみられ、750 ppm の F0 雌には卵巣の卵胞嚢胞の増加とともに卵巣サイズの減少や妊娠黄体数の減少がみられた。500 ppm 以上の F0 雌と F1 雌には妊孕性と同腹児数の減少がみられた。この試験での雄への影響は、250 ppm 以上で前立腺重量、500 ppm 以上で精巣上体尾部重量の減少がみられた。また、500 ppm 以上で正常形態精子数の減少や精子運動能の低下がみられた。</p> <p>不確実係数 UF =10  根拠 : 種差 (10)</p> <p>評価レベル = 10.5ppm (52.8 mg/m<sup>3</sup>)  計算式 : 100 ppm × 6/8 × 7/5 × 1/10=10.5ppm</p> <p>(参考)</p> <p><b>LOAEL 50ppm</b>  根拠 : 3 系統の近交系マウス、C57BL/6J、DBA/2J、BALB/cA (雄 4~6 匹/群) を 0、50、110、250 ppm の 1-ブロモプロパンに 1 日 8 時間、週 7 日、4 週間ばく露し毒性を比較した実験で、頭部形態異常精子率が各系統の対照群に対して有意に増加し、同様に 50 ppm において全 3 系統の精巣上体精子数、DBA/2J、BALB/cA の精子運動率が対照群に比し有意に低下した</p> <p>不確実係数 UF = 100  根拠 : 種差 (10) × LOAEL (10)</p> <p>評価レベル = 0.7ppm (3.52mg/m<sup>3</sup>)  計算式 : 50 ppm × 7/5 × 1/100 = 0.7ppm</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性 : 判断できない</p> <p>根拠: フォームクッション製造で 1-ブロモプロパンを接着スプレーの溶剤として使用していた 2 つの製作所 (気中濃度は各々 0.2~271 ppm、4~27 ppm) の労働者計 64 名の末梢血白血球の DNA 傷害をコメット試験で検討した。高ばく露群 (スプレー従事者) と低ばく露群 (スプレー非従事者) で DNA 傷害の誘発に有意差はみられなかった。著者らは、ヒトリンパ球を用いた <i>in vitro</i> のコメット試験で陽性の結果が得られているが、<i>in vivo</i> の結果は <i>in vitro</i> の結果とは一貫性がなかったとし、この研究で明確な結果が得</p>

	<p>られなかったのは、ばく露濃度が低かったためと考察している。著者らは、これらの結果は、1-ブロモプロパンばく露はDNA傷害誘発に対し多少のリスク (small risk) をもたらす可能性があるということについての、限定的な証拠であるとしている。</p> <p>実験的には、<i>in vitro</i> 試験系では、揮発性があるため、被検物質と十分接触したか疑問があるものの、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で一部を除いて多くの報告は陰性であった。また、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた小核試験も陰性であった。一方、酵母を用いた組換え試験、ヒトリンパ球を用いたコメット試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたTK試験は陽性であった。<i>In vivo</i> 試験系では、ラット及びマウスを用いた吸入ばく露による小核試験、ラットを用いた吸入ばく露あるいはマウスを用いた経口投与による優性致死試験の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が疑われる</p> <p>根拠：ヒトでの知見はないが、ラット及びマウスを用いた吸入ばく露による試験で腫瘍の発生が認められ、十分な証拠がある。IARCは2B、NTPはR、DFG MAKは2、ACGIHはA3、産衛学会は2B (暫定) に分類している。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>閾値なしの場合 ユニットリスクに関する報告はない。</p> <p>閾値ありの場合 LOAEL=62.5 ppm</p> <p>根拠：B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、1-ブロモプロパン 0、62.5、125、250 ppm を 105 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、62.5 ppm 以上の群の雌の肺で肺胞/細気管支の腺腫又はがんの発生率に有意な増加を認め、肺胞/細気管支腺腫の発生率は 250 ppm 群、肺胞/細気管支がんの発生率は 62.5、125 ppm 群で有意に高かった。雄では腫瘍の発生率に増加はなかった。NTP は雌マウスでは発がん性を示す明確な証拠があるが、雄マウスでは発がん性の証拠はなかったとしている。</p> <p>不確実係数 UF=1,000</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL 変換 (10)、種差 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル =0.05 ppm (0.25 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：62.5 ppm × 6/8 × 1/1,000 = 0.05 ppm</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：ヒト及び動物で神経毒性の報告が多数ある。</p> <p>LOAEL=1.28 ppm、6.60ppm</p> <p>根拠：中国の 3 工場で 1-ブロモプロパンの製造に従事する労働者 86 人 (男性 26 人、女性 60 人) と年齢、性、居住地域でマッチさせた同数の対照群の調査では、ばく露濃度から男性労働者は低、高の 2 群 (中央値 1.05 ppm、12.5 ppm) に、女性労働者は低、中、高の</p>

	<p>3群（中央値 1.28 ppm、6.60 ppm、22.58 ppm）に分けて検討した。その結果、女性労働者で腓骨神経遠位潜時の延長、足指振動感覚閾値の上昇、LDHの上昇、甲状腺刺激ホルモンの上昇、赤血球数の減少、男性労働者で血中尿素窒素の増加にばく露との有意な関連を認め、女性労働者では1.28ppm（低ばく露）以上の群で足指振動感覚閾値の上昇、赤血球数の減少、6.60ppm（中ばく露）以上の群で甲状腺刺激ホルモンの上昇、22.58ppm（高ばく露）群でヘマトクリット値の低下に有意差があった。男性労働者では12.5ppm（高ばく露）群で血中尿素窒素の増加は有意であった。また、ばく露期間も重要な要因であることから、各労働者の累積ばく露量を求めて比較した結果、ばく露濃度で検討した結果と大きな変化はなく、女性労働者の足指振動感覚閾値の上昇、赤血球数の減少は低、中、高の累積ばく露群で有意差があった。従って、悪影響を及ぼす最低濃度は1.28 ppmと推定された。</p> <p>しかしながら、日本産業衛生学会は、本研究では多くの健康指標において一様な量反応関係の傾向が欠如していると指摘した論文を引用し、三つのばく露濃度群への分類の根拠が明確でないことから、ばく露労働者全体のばく露濃度の中央値6.60 ppmを悪影響と関連する最低ばく露濃度とみなすとしている。</p> <p>不確実係数 UF=10  根拠：LOAEL→NOAEL変換（10）</p> <p>評価レベル =0.128 ppm (0.64 mg/m<sup>3</sup>)  =0.66 ppm (3.32 mg/m<sup>3</sup>)  計算式：1.28 ppm×1/10=0.128 ppm  ：6.60 ppm×1/10=0.66 ppm</p>
ケ 許容濃度の設定	ACGIH TLV-TWA：0.1 ppm (0.5 mg/m <sup>3</sup> ) (2014年設定) 根拠：1-ブロモプロパンの職業性ばく露された作業者における神経毒性、肝毒性、生殖毒性、発生毒性の発現を防止するために、TLV-TWA 0.1 ppm (0.5 mg/m <sup>3</sup> )を勧告する。1-ブロモプロパンは、洗浄剤、粘着剤、エアゾール噴射塗布に用いられる溶剤の代替品である。本文書は、商用グレードのブロモプロパン（1-ブロモプロパンを99%、2-ブロモプロパンを0.1-0.2%含有）に適用し、2-ブロモプロパンには適用しない。勧告するTLV-TWAは1-ブロモプロパンに適用するものであり、不純物である2-ブロモプロパンに適用するものではない。1-ブロモプロパンは、ラットにおける急性毒性は低い、反復ばく露により神経毒性、肝毒性及び生殖・発生毒性を引き起こす。ヒトについてのケースレポートが7件あり、1-ブロモプロパンばく露労働者において多発性神経障害、神経毒性が報告されている。症状として、頭痛、吐き気、失禁、及び遠位感覚の喪失を伴った亜急性痙攣性不全対麻痺などがみられた。時間加重平均で0.34~49.19 ppmのばく露労働者で振動覚の低下が報告され、また記憶・気分試験では低得点であった。4か所の1-ブロモプロパン工場における60名の女性労働者では、用量依存的な神経への影響と血液学的影響がみられ、最小毒性量（LOAEL）は、足趾における振動覚の消失と赤血球数の減少に対する1.28 ppmであった。この調査研究においては、神経に対する1-ブロモプロパンのNOAELは定められなかった。ラットを用いた試験における肝毒性に対するNOAELは200 ppmであった。ラット（125、250、500 ppm）及びマウス（62.5、125、250 ppm）に1日6時間、週5日で2年間、1-ブロモプロパンを吸入ばく露させた結果、

雌雄ラットに大腸がん、雌マウスに肺がんが生じたことを根拠として、発がん性区分 A3（確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明）に分類する。1-ブロモプロパンの経皮 LD<sub>50</sub>は 2g/kg 以上なので、Skin 注記付与の根拠はなく、また、RSEN、DSEN の注記の根拠もない。1-ブロモプロパンの TLV-STEL 設定の根拠とするデータはない。

日本産業衛生学会：0.5 ppm（2012 年提案）

根拠：疫学研究では 6.60 ppm が下肢振動覚、運動神経遠位潜時への悪影響と関連する最低ばく露濃度とみなすことができる。ここから許容濃度を、係数 10 を用いて導きだすと 0.66 ppm となる。動物実験では、NTP 報告が 1-ブロモプロパンの 2 年間吸入ばく露によるラット及びマウスで発がん性を明らかにしているが、遺伝毒性は検出されず、発がん性のリスク評価において閾値ありのモデルを採用することができる。NTP 報告においてラットにおける発がん性の LOAEL は 125 ppm、マウスにおける LOAEL は 62.5 ppm であった。一方、肝臓毒性、雄性生殖毒性を評価したマウスばく露実験では LOAEL は 50 ppm である。疫学研究において肝臓障害が認められておらず、肝臓障害のメカニズムは十分に解明されていない。しかし、疫学研究では 1-ブロモプロパンにばく露された女性労働者に FSH の上昇が認められている。米国ノースカロライナ州の症例でも月経周期の一過性の攪乱が認められていることを併せて考慮すると、ヒトでの生殖毒性が懸念される。したがって、マウス雄性生殖毒性における LOAEL 50 ppm を許容濃度推定に用いることができる。LOAEL 50 ppm を 10 の不確定性係数で除し、NOAEL を 5 ppm と推定する。NOAEL 5 ppm を種差の不確定性係数 10 で除すると、許容濃度を 0.5 ppm と推定可能である。以上、疫学研究と生殖毒性の動物実験データから総合的に判断し、1-ブロモプロパン許容濃度を 0.5 ppm と提案する。

DFG MAK：設定なし、H（2010 年設定）

根拠：1-ブロモプロパンの重要な特性は、神経毒性作用（過興奮性及び脱髄性多発性神経障害）、妊孕性の障害及び刺激性である。また、マウス及びラットにおける長期試験で発がん性を示す。

遺伝毒性及び発がん性：*in vitro* の遺伝毒性試験の結果は一貫していない。3 つのネズミチフス菌を用いた試験のうちの 1 つにおいて、*Salmonella typhimurium* TA100 及び TA1535 で代謝活性化の有無にかかわらず陽性、マウスリンパ腫試験は高濃度で陽性であった。1-ブロモプロパンのアルキル化作用及び他の反応性代謝産物の生成が、*in vitro* で観察された遺伝毒性の原因と考えられる。しかし、*in vivo* の小核試験及び優性致死試験は陰性であったため、*in vivo* の潜在的な遺伝毒性はこれらの試験では発現されていないようである。しかし、NTP の試験では、肺胞/細気管支の腺腫及びがんが雌マウスに、稀な結腸・直腸腺腫及び皮膚腫瘍が雌雄ラットに、精巣上体の悪性中皮腫及び膵島細胞腺腫が雄ラットにみられた。これらの腫瘍が、たとえ種特異的又は性特異的（雌マウスの肺胞/細気管支腺腫の場合）や、二次的原因（皮膚腫瘍における刺激など）による腫瘍であったり、自然発生腫瘍の僅かな増加（雄 F344 ラットの悪性中皮腫及び膵島細胞腺腫）であったとしても、これらの腫瘍の発生を説明する妥当な解釈はない。さらに、発生することが希な結腸・直腸腺腫のメカニズムも明らかではない。腫瘍が多数であることとその発生要因が不明であることを考慮し、1-ブロモプロパンを発がん性物質カテゴリー

	<p>2に分類する。</p> <p>皮膚吸収性：実験データはない。同族体のブロモエタン及びモデル計算のデータから、1-ブロモプロパンは皮膚に浸透することが示唆される。計算によれば、2,000 cm<sup>2</sup>の皮膚表面に1-ブロモプロパンを1時間ばく露すると、44~48 mgが吸収されることになる。1-ブロモプロパンには現在 MAK 値は設定されていないため、計算された量の吸収による発がんリスクを排除することはできない。さらに、H マークを付与されているブロモエタンと構造的な類似性がある。したがって、1-ブロモプロパンには“H” マークを付与する。</p> <p>感作性：入手できる動物のデータはなく、ヒトにおいて感作性は報告されていない。したがって、“Sa” 又は“Sh” マークは付与しない。</p> <p>生殖毒性：出生前及び出生後の毒性の NOAEL は導出可能で、100 ppm である。しかし、1-ブロモプロパンは神経毒性を有するが発達神経毒性試験の結果がないため、最終的な発生毒性評価は不可能である。発がん性があるために1-ブロモプロパンの MAK 値は設定できないので、妊娠リスクグループのいずれかへの分類はできない。</p> <p>生殖細胞変異原性：<i>In vitro</i> の遺伝毒性に関する結果は一貫しておらず、ラット及びマウスにおける <i>in vivo</i> 小核試験及び優性致死試験で <i>in vitro</i> と対応した作用を示さないことから、生殖細胞変異原性物質カテゴリーの分類は行わない。</p> <p>NIOSH REL：設定なし、SK:SYS（経皮ばく露による全身毒性）（2017年設定）</p> <p>OSHA：設定なし</p> <p>UK/HSE：設定なし</p> <p>OARS：設定なし</p>
--	---