

有害性評価書

物質名：1-ブロモプロパン

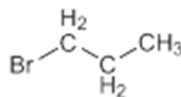
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2004 ; NIHS 2018) (NITE CHRIP)

名称：1-ブロモプロパン

別名：臭化プロピル、プロピルブロミド、1-Bromopropane、n-Propyl bromide、Propyl bromide

化学式：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br / CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br

構造式



分子量：123.0

CAS 番号：106-94-5

適用法規：労働安全衛生法施行令別表第 9

(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第 503 の 2 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2004 ; NIHS 2018) (ACGIH 2014)

外観：無色の液体	引火点 (C.C.)：-10°C
比重 (水=1)：1.35	発火点：490°C
沸点：71.0°C	爆発限界 (空气中)：4.6~7.8 vol%
蒸気圧：13.3 kPa (18°C)	溶解性 (水)：2.5 g/L (20°C)
相対蒸気密度 (空気=1)：4.3	オクターブ/水分配係数 log Pow：2.1
融点：-110 °C	換算係数：
	1 ppm=5.03 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
	1 mg/m <sup>3</sup> =0.202 ppm (25°C)

嗅覚閾値：—

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2004 ; NIHS 2018)

ア 火災危険性：引火性が高い。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：—

ウ 物理的危険性：蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離引火の可能性が有る。

エ 化学的危険性：燃焼すると、分解する。臭化水素などの、有毒なガスを生じる。強塩基及び強酸化剤と反応する。

3. 製造・輸入数量/用途/製造業者 (化工日 2018)

製造・輸入数量：4,000 トン (2016 年度) (経産省 2018)

用途：医薬・農薬中間体、蒸気洗浄用溶剤

製造業者：カネコ化学、日東化学産業、ディップソール

輸入業者：アルベマール日本 (アルベマール)

44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85

#### 4. 健康影響

##### 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

##### 吸収・分布・排泄

- ・ 白人女性の胸部又は腹部皮膚から熱処理により剥離したヒト表皮を用い、静置型拡散セルにより1-ブロモプロパンの皮膚吸収特性を検討した。10  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$  の1-ブロモプロパン原液（13.5  $\text{mg}/\text{cm}^2$ に相当）を非閉塞適用した場合の全透過量（penetration）は、22  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （適用量の<0.2%）、1-ブロモプロパン原液を10分間閉塞適用した場合の全透過量（total penetration）は179  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、1-ブロモプロパン原液及び飽和水溶液を3時間閉塞適用した場合の定常状態の透過流束（steady-state fluxes）は、各々、625~960  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、585  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ であった。透過係数は0.257±0.141  $\text{cm}/\text{h}$ であった。1-ブロモプロパンの経皮吸収は試験条件に依存し、蒸発による適用量のロスも吸収の約500倍超であった（蒸発流束は420  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ ）（NIOSH 2017b）（Frasch et al. 2011）。
- ・ マウスに0、200、500、1,000  $\text{mg}/\text{kg}$ を単回強制経口投与した結果、12時間後の肝臓及び脾臓で用量に依存したグルタチオン量の有意な減少がみられ、S-プロピルグルタチオン量には用量に依存した増加がみられた。1,000  $\text{mg}/\text{kg}$ 投与後の変化をみると、6~12時間後に肝臓及び脾臓でグルタチオン量は最低となり、S-プロピルグルタチオン量は最大となった。また、800 ppmを12週間（8時間/日）吸入させたラットの脳でもグルタチオン量の有意な減少がみられた（環境省 2014）。

##### 代謝・排泄

- ・ 1-ブロモプロパンにばく露された労働者の尿からN-アセチル-S-プロピルシステインが検出されており、1-ブロモプロパンの気中濃度との間に有意な相関が認められている（環境省 2014）。
- ・ 1,500 ppmを3週間（6時間/日、5日/週）吸入させたラットでは、血液中の1-ブロモプロパンはばく露終了から0.7時間で不検出となり、速やかな分解が示唆されたが、分解によって生じた臭化物イオンの減少は緩慢であり、半減期は血液中で4.7日、尿中で5.0日であった。また、700 ppmの4週間ばく露では臭化物イオンの血液中及び尿中の半減期は15.0日、7.5日、700 ppmの12週間ばく露では10.8日、5.0日であった（環境省 2014）。
- ・ ラットに $^{14}\text{C}$ でラベルした1-ブロモプロパン200  $\text{mg}/\text{kg}$ を単回腹腔内投与した結果、2時間で投与量の56%が未変化のままで呼気中に排泄され、4時間後には60%にまで増加したが、それ以降は呼気中でわずかに検出される程度であった。臭化物の尿中への排泄は緩慢であり、尿中排泄量はゆっくりと増加して100時間後には投与量の25%に達した。尿中からは3-ブロモプロピオン酸と5種類のメルカプツール酸（N-アセチル-S-プロピルシステイン、N-アセチル-S-プロピルシステイン-S-オキシド、N-アセチル-S-(2-ヒドロキシプロピル)システイン、N-アセチル-S-(3-ヒドロキシプロピル)システイン、N-アセチル-S-(2-カルボキシエチル)システイン）が検出された（環境省 2014）。
- ・ ラット及びマウスに $^{14}\text{C}$ でラベルした1-ブロモプロパン5、20、100  $\text{mg}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した結果、ラット及びマウスは48時間で投与量の50~71%、39~48%を未変化体、10~30%、16~26%を $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に、13~19%、14~23%を尿中に、0.4~2%、3~4%を糞中に排泄し、体内残留は6%未満、4%未満であった。ラット及びマウスで呼気中排泄の大部分は4時間以内のものであったが、ラットでは投与量の増加に伴って $\text{CO}_2$ が大きく減少し、未変化体が大きく増加した。グルタチオン合成阻害剤であるDL-ブチオニン(S,R)-スルホキシイミン(BSO)

86 で処置したラットへの投与では排泄パターンにほとんど変化はなかったが、チトクロームP-450  
 87 の阻害剤である1-アミノベンゾトリアゾール (ABT) で処置したラットに投与した場合には尿  
 88 中への排泄は約2/3、CO<sub>2</sub>としての排泄は約1/5、肝臓への残留は約1/10に減少し、未変化体の  
 89 排泄は1.5倍増加した。また、未処置のラット及びマウスの尿中からはN-アセチル-S-プロ  
 90 ピルシステイン、N-アセチル-3-(プロピルスルフィニル)アラニン、N-アセチル-S-(2  
 91 -ヒドロキシプロピル)システイン、1-ブロモ-2-ヒドロキシプロパン-O-グルクロニド、  
 92 N-アセチル-S-(2-オキソプロピル)システイン、N-アセチル-3-[(2-オキソプロピル)  
 93 スルフィニル]アラニン、いくつかの未同定の少量代謝物が検出されたが、ABTで処置したラッ  
 94 トの尿中代謝物組成は単純であり、N-アセチル-S-プロピルシステインとそのS-オキシドが  
 95 検出されただけで、それらで尿中放射活性の90%超を占めていた。これらの結果から、1-プロ  
 96 モプロパンはC1位やC3位の炭素よりもC2位の炭素がチトクロームP-450を介した酸化を受  
 97 けやすく、まず2-ヒドロキシ-1-ブロモプロパンに代謝された後に、グルタチオン抱合やグル  
 98 クロン酸抱合、酸化を経て代謝される経路が考えられた(環境省2014)。

99  
 100 図-1 げっ歯類における1-ブロモプロパンの推定代謝経路(NTP(2011)より引用)

101  
 102

- 103 (1) 実験動物に対する毒性  
 104 ア 急性毒性  
 105 致死性  
 106 実験動物に対する1-ブロモプロパンの急性毒性試験結果を以下にまとめる(環境省2014)  
 107 (ACGIH2014)。

108

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	7,100 mg/m <sup>3</sup>	253,000 mg/m <sup>3</sup> (30 min) 7,000 ppm (4h) (鼻部ばく露) 14,374 ppm (4h) (全身ばく露) 19,700 mg/m <sup>3</sup> (ばく露時間不明)	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	4,700 mg/kg 体重	3,600 mg/kg 体重 4,000mg/kg 体重 (LDLo)	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	>2,000 mg/kg 体重	情報なし

109  
 110 健康影響

- 111 • 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  
 112 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、  
 113 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  
 114 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  
 115 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(NTP2003)。
- 116 • 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  
 117 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  
 118 ニンアミノトランスフェラーゼの活性亢進、及び抗体反応の減少がみられ、肝毒性と免疫毒  
 119 性の可能性が示唆された(ACGIH2014)。

120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161

イ 刺激性及び腐食性

- ・ NZW ウサギ雌雄の剃毛した腰背部の皮膚に、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 (NIOSH 2016) (Jacobs et al. 1987)。
- ・ NZ ウサギ雄の剃毛した背部の皮膚 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 (NIOSH 2016) (Pálovics 2004)。
- ・ 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、細胞毒性を示したものの、腐食性はないと判定された (腐食性の判定基準: 3 分間処理での生存率が 50%未満、又は 1 時間処理での生存率が 15%未満) (NIOSH 2017b) (Frasch et al. 2011)。
- ・ 1-ブロモプロパンの SD ラットにおける経皮毒性を、2,000 mg/kg の 24 時間の半閉塞塗布 (a semi-occlusive dressing) で検討した結果、1-ブロモプロパンに対する皮膚の反応は見られず、死亡例や塗布による影響もみられなかった (ACGIH 2014)。
- ・ パラフィンオイルを媒体とした 25%濃度の 1-ブロモプロパンをモルモットの皮膚に 10 日間塗布し、12 日後に惹起した結果、皮膚刺激性を除いて何ら反応は見られなかった (ACGIH 2014)。

ウ 感作性

- ・ 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 (ACGIH 2014)。

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)

吸入ばく露

- ・ Wistar ラット雄 9 匹を 1 群とし、1-ブロモプロパン 0、200、400、800 ppm を 12 週間 (8 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、400 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。800 ppm 群では歩行状態から四肢の筋力低下が示唆され、前肢の握力は 800 ppm 群、後肢の握力は 400 ppm 以上の群で有意に低く、前肢は 8 週時の検査で 400 ppm 以上の群、後肢は 4 週時の検査で 200 ppm 以上の群でも一時的に有意に低かった。800 ppm 群で尾の運動神経伝導速度は 8 週の検査時以降有意に低下し、遠位潜時は 4 週の検査時から一貫して有意に増加していた。また、800 ppm 群で大脳重量、腓腹筋重量の有意な減少がみられ、血清クレアチンホスホキナーゼ活性は用量依存的に減少して 400 ppm 以上の群で有意に低かった。なお、各群の 2 匹で実施した神経系及び筋肉の組織検査では、800 ppm 群の後腓骨神経で卵形状又は泡状のミエリン残渣が著明にみられ、脊髄薄束核の軸索終末前部で腫大、ヒラメ筋筋原線維の配列と横紋の乱れがみられた (環境省 2014)。

- 162 • F344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、1-ブロモプロパン 0、62.5、125、250、500、1,000  
163 ppm を 14 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、各群で死亡はなかったが、1,000 ppm  
164 群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。500 ppm 以上の群の雄及び 1,000 ppm 群の雌で  
165 ソルビトール脱水素酵素活性の有意な上昇、250 ppm 以上の群の雄及び 125 ppm 以上の群  
166 の雌で肝臓相対重量の有意な増加がみられ、250 ppm 以上の群の雄及び 500 ppm 以上の群  
167 の雌で肝細胞の空胞化、1,000 ppm 群の雌で肝細胞の変性の発生率に有意な増加を認めた。  
168 また、1,000ppm 群の雌で脾臓及び腎臓の相対重量に有意な増加もみられた（NTP 2011）（環  
169 境省 2014）。
- 170 • F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、1-ブロモプロパン 0、125、250、500 ppm を 105  
171 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、500 ppm 群の雄で生存率の有意な低下を認め  
172 たが、体重への影響はなかった。一般状態の変化としては、主に雄の 125 ppm 以上の群で  
173 頭部に腫瘤、胴部や腹部に潰瘍や膿瘍、雌雄の 125 ppm 以上の群で鼻部や皮膚を中心に淡  
174 黄色から緑がかった結節の発生がみられ、それらは 500 ppm 群で多くみられ、結節は化膿  
175 性炎症を示し、Splendore-Hoeppli 物質（菌塊様好酸性構造物）を伴っていた。125 ppm 以  
176 上の群の雌雄の鼻で鼻腺の過形成、雌の鼻で慢性活動性炎症、呼吸上皮の過形成、250 ppm  
177 群の雄及び 250 ppm 以上の群の雌の喉頭で慢性活動性炎症、500 ppm 群の雌雄の鼻で化膿  
178 性の慢性炎症、雌の鼻で嗅上皮の呼吸上皮化生、喉頭で扁平上皮化生の発生率に有意な増加  
179 を認めた。なお、早期死亡の大部分が種々の腫瘍（ばく露との関連なし）によるものであっ  
180 たが、そのうち 9 例は多臓器の炎症が原因であり、そのすべてで Splendore-Hoeppli 物質  
181 （菌塊様好酸性構造物）がみられた（NTP 2011）（環境省 2014）。
- 182 • B6C3F1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、1-ブロモプロパン 0、62.5、125、250、500 ppm  
183 を 14 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、500 ppm 群で嗜眠がみられ、250 ppm 群  
184 の雄 1 匹、500 ppm 群の雄 4 匹、雌 5 匹が死亡し、瀕死のマウスでは呼吸に異常もみられ  
185 た。体重に影響はなかったが、250 ppm 以上の群の雌雄で肝臓、500 ppm 群の雌雄で腎臓、  
186 雌で肺の相対重量に有意な増加がみられた。また、500 ppm 群の雌雄の鼻や気管、細気管  
187 支で細胞の空胞化、肝臓で肝細胞の壊死、変性、慢性炎症、石灰化の発生率に有意な増加を  
188 認め、雌では鼻の呼吸上皮や細気管支、副腎皮質で壊死の発生率にも有意な増加がみられた  
189 （NTP 2011）（環境省 2014）。
- 190 • 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、500 ppm  
191 を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、一般状態や生存率、体重に影響はな  
192 かったが、雄の 62.5 ppm 以上の群で鼻、喉頭、気管、細気管支で細胞の空胞化、細気管支  
193 で変性の発生率に有意な増加を認め、嗅上皮の呼吸上皮化生の発生率は 62.5、125 ppm 群  
194 で有意に高かった。雌でも 62.5 ppm 以上の群の鼻で呼吸上皮の過形成、細気管支で変性の  
195 発生率に有意な増加を認め、125 ppm 以上の群で呼吸上皮の空胞化、嗅上皮の呼吸上皮化  
196 生、62.5、125 ppm 群で気管上皮の空胞化、250 ppm 群で嗅上皮の萎縮の発生率は有意に  
197 高かった（NTP 2011）（環境省 2014）。

198  
199 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 200 • 調査した範囲では、報告はない。

201

202 オ 生殖毒性

203 吸入ばく露

- 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
- 36 匹の雄 WistarST ラットを 9 匹ずつの 4 群に分け、1-ブロモプロパン 0、200、400、800 ppm、1 日 8 時間、週 7 日、12 週間吸入ばく露した実験で、200 ppm 以上で精嚢重量の量依存的低下が見られた (0 ppm 群  $1.88 \pm 0.27$ 、200 ppm 群  $1.38 \pm 0.26^*$ 、400 ppm 群  $1.27 \pm 0.25^*$ 、800 ppm 群  $1.00 \pm 0.36$  g、ダネット多重比較による 0 ppm 群との比較、有意水準  $p=0.01$ ) (産衛 2014)。
  - 雌 Wistar ラットを 0、200、400、800 ppm の 1-ブロモプロパンに、1 日 8 時間、週 7 日、12 週間(800 ppm 群は 7 週)ばく露した実験で、200 ppm 以上で卵巣ろ胞卵胞の減少(0 ppm 群 (n=8)  $30 \pm 22$ 、200 ppm 群 (n=9)  $12.6 \pm 4.8^*$ 、400 ppm 群 (n=9)  $7.4 \pm 6.5^*$ 、800 ppm 群 (n=9)  $3.8 \pm 3.9$  個)が見られた(800 ppm 群は解剖時の週齢が違うため、統計処理からはずしてある)(産衛 2014)。
  - SD ラットに 1-ブロモプロパン 0、103、503、1,005 ppm を 1 日 6 時間、妊娠 6~19 日に吸入ばく露した発生毒性試験の結果、503 ppm 以上で母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少がみられ、胎児には 103 ppm 以上で胎児体重の減少、503 ppm 以上で頭蓋骨の骨化遅延、1,005 ppm で肋骨屈曲の増加がみられた(産衛 2014)。
  - 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(NTP-CERHR)。
  - 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(産衛 2014)。

231

232 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 233
- 調査した範囲では、報告はない。

234

235 カ 遺伝毒性

236 *In vitro* 試験系

- 237
- 238
- 239
- 240
- 241
- 242
- 243
- 244
- 245
- ネズミチフス菌 (TA97、TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535、TA1537、TA1538) 及び大腸菌 (WP2uvrA、WP2uvrA/pKM101) を用いた復帰突然変異試験は、S9mix 添加の有無や 1-ブロモプロパンの揮発性を考慮した方法 (閉鎖系) にもかかわらず、多くの報告は陰性であったが、ネズミチフス菌 (TA100、TA1535) で陽性の報告もあった(厚労省、2017/1/6 検索) (MAK 2011)。
  - 酵母を用いた体細胞組換え試験は陽性であった (MAK 2011)。
  - ヒトリンパ球を用いたコメット試験 (S9mix 非添加) は陽性であった (MAK 2011)。
  - マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いた 2 回の TK 試験は、S9mix 非添加で 2 回とも陽性、S9mix 添加では陰性及び陽性であった (MAK 2011) (NTP 2003)。

246 ・ チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた小核試験 (S9mix 非添加) は陰性であ  
 247 った (MAK 2011)。

248

249 *In vivo* 試験系

250 ・ ブロモプロパンを 8 週間吸入ばく露した SD ラットの骨髓細胞、及び 3 か月間吸入ばく露し  
 251 た B6C3F1 マウスの末梢血赤血球において、小核の誘発はみられなかった (MAK 2011)。

252 ・ 1-ブロモプロパンを 5 日間吸入ばく露した SD ラット、10 日間経口投与した ICR マウスに  
 253 優性致死は誘発されなかった (MAK 2011)。

254

255

256

試験方法		使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度/用量	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 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> 78.1、156、313、625、1,250、2,500、5,000、10,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA102、TA104 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 313、625、1,250、2,500、5,000、10,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535 33、100、333、1,000、3,333、10,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 0、500、1,000、1,500、2,500、3,500、5,000、7,500、 10,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 100 - 10,000 µg/plate、閉鎖系*	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535 135 - 2,497 µg/plate (±S9)、閉鎖系*	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538 135 - 2,497 µg/plate (±S9)、閉鎖系*	-
体細胞組換え試験	出芽酵母 1,350、3,375、6,750 µg/mL (-S9)	+	
コメット試験	ヒトリンパ球 1.23、12.3、123 µg/mL (-S9)	+	
TK試験	マウスリンパ腫 L5178Y <i>Tk</i> <sup>+</sup> / <sup>-</sup> 125 - 1,500 µg/mL (-S9) 500 - 2,500 µg/mL (+S9)	+ -, +	

試験方法		使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度/用量	結果
	小核試験	CHO 細胞 3,687、4,326、5,000 µg/mL (-S9)	-
In vivo	小核試験	SD ラット雌雄 (各 5 匹) 50、300、1,800 ppm 吸入ばく露、6 時間/日、5 日/週、8 週間、骨髓細胞	-
		B6C3F1 マウス雌雄 (各 5 匹) 62.5、125、250、500 ppm、吸入ばく露、3 ヶ月、末梢血赤血球	-
	優性致死試験	SD ラット 15 匹 400 ppm、4 日間、吸入ばく露	-
		ICR マウス 20 匹 300、600 mg/kg、交配前 10 日間、経口投与	-

257 - : 陰性    + : 陽性    \* : 1-ブロモプロパンの揮発性を考慮した試験

258

259 キ 発がん性

260 吸入ばく露

261 ・ F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、1-ブロモプロパン 0、125、250、500 ppm を 105  
262 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、500 ppm 群の雌で大腸 (結腸又は直腸) の腺  
263 腫の発生率に有意な増加を認め、雄の 250 ppm 群でもその発生率は過去に同系統のラット  
264 で実施した吸入ばく露試験での対照群の発生率の範囲を超えていた。また、雄では 125 ppm  
265 以上の群で皮膚の角化棘細胞腫、基底細胞腺腫、基底細胞癌又は扁平上皮癌をあわせた発生  
266 率は有意に高く、角化棘細胞腫と扁平上皮癌をあわせた発生率、角化棘細胞腫の発生率は  
267 250 ppm 以上の群で有意に高かった。雌では皮膚腫瘍の発生率に有意な増加はなかったが、  
268 500 ppm 群での発生率は自然発生率の範囲を超えていた。この他、500ppm 群の雄で悪性  
269 中皮腫、125 ppm 以上の群の雄の膵島細胞腺腫の発生率に有意な増加を認め、雄の 125、  
270 250 ppm 群では膵島細胞腺腫又は癌の発生率も有意に高かった。NTP は、雌のラットでは  
271 発がん性を示す明らかな証拠があり、雄のラットでもいくつかの証拠があるとしている  
272 (NTP 2011) (環境省 2014)。

273

274

275

表 2 年間吸入ばく露によるラットにおける腫瘍の発生 (NTP 2011 より引用)

雌雄	腫瘍		有所見動物数/検査動物数				傾向検定 P 値
			ばく露濃度 (ppm)				
	部位	種類	0	125	250	500	
雄	大腸	腺腫	0/50	0/50	2/50	1/50	0.197
		角質細胞腫	0/50	3/50	6/50**	6/50**	0.008
	皮膚	角化細胞腫又は扁平上皮がん	1/50	4/50	6/50*	8/50**	0.006
		角化細胞腫、基底細胞腺腫、基底細胞癌、又は扁平上皮がん	1/50	7/50**	9/50**	10/50**	0.003



雌雄	腫瘍		有所見動物数/検査動物数				傾向検定
			ばく露濃度 (ppm)				
	部位	種類	0	125	250	500	P 値
雌雄	精巣上体、 精巣他	悪性中皮腫	0/50	2/50	2/50	4/50*	0.031
		睪島	腺腫	0/50	5/50*	4/50	5/50*
	腺腫又はがん腫		3/50	10/50*	9/50*	8/50	0.093
雌	大腸	腺腫	0/50	1/50	2/50	5/50*	0.004
	皮膚	扁平上皮細胞乳頭腫、角化肉腫、基底細胞腺腫、又は基底細胞がん	1/50	1/50	1/50	4/50	0.050

276

277

278

279

280

281

282

283

284

- ・ B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、1-プロモプロパン 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癌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、肺胞細気管支癌の発生率は 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らかな証拠があるが、雄マウスでは発がん性の証拠はなかったとしている (NTP 2011) (環境省 2014)。

表 2 年間吸入ばく露によるマウスにおける腫瘍の発生 (NTP 2011 より引用)

雌雄	腫瘍		有所見動物数/検査動物数				傾向検定
			ばく露濃度 (ppm)				
	部位	種類	0	62.5	125	250	P 値
雄	—	なし	—	—	—	—	—
雌	肺	肺胞細気管支腺腫	1/50	6/50	4/50	10/50**	0.007
		肺胞細気管支がん	0/50	7/50**	5/50*	4/50	0.277
		肺胞細気管支腺腫及びがん	1/50	9/50*	8/50*	14/50***	<0.001

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

傾向検定 : Poly-3 test による

\* P<0.05、\*\* <0.01、\*\*\* <0.001 (Poly-3 test)

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ 調査した範囲では、報告はない。

#### ク 神経毒性

吸入ばく露

- ・ Wistar ラット雄 11 匹を 1 群とし、1-プロモプロパン 0、200、400、800 ppm を 12 週間 (8 時間/日) 吸入させた結果、400 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。800 ppm 群では歩行状態から四肢の筋力低下が示唆され、前肢の握力は 800 ppm 群、後肢の握力は 400 ppm 以上の群で有意に低く、前肢は 8 週時の検査で 400 ppm 以上の群、後肢は 4 週時の検査で 200 ppm 以上の群でも一時的に有意に低かった。800 ppm 群で尾の運動神経

298 伝導速度は 8 週の検査時以降有意に低下し、遠位潜時は 4 週の検査時から一貫して有意に  
299 増加していた。また、800 ppm 群で脳重量、腓腹筋重量の有意な減少がみられ、血清ク  
300 レアチンホスホキナーゼ活性は用量依存的に減少して 400 ppm 以上の群で有意に低かった。  
301 なお、各群の 2 匹で実施した神経系及び筋肉の組織検査では、800 ppm 群の後腓骨神経で  
302 卵形状又は泡状のミエリン残渣が著明にみられ、脊髄薄束核の軸索終末前部で腫大、ヒラメ  
303 筋筋原線維の配列と横紋の乱れがみられた（環境省 2014）。

304

305 経口投与/経皮投与/その他の経路等

306 ・ 調査した範囲では、報告はない。

307

308 (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

309 ア 急性毒性

310 ・ 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。  
311 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（環境省 2014）。

312

313 イ 刺激性及び腐食性

314 ・ ブロモプロパンは眼、気道を刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、眼に付くと発赤や痛  
315 みを生じる（環境省 2014）。

316 ・ 1-ブロモプロパンの製造工場で 1-ブロモプロパンにばく露された労働者（男性 13 名、女  
317 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、喉及び目の刺激であ  
318 った。この製造工場で製造されていた 1-ブロモプロパンは純度 96.74%、不純物として 2  
319 -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  
320 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、  
321 最小値 1.1 ppm の範囲だった（Ichihara et al. 2004）。

322

323 ウ 感作性

324 ・ 調査した範囲では、報告はない。

325

326 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）

327 ・ ブロモプロパンの製造工場で 1-ブロモプロパンにばく露された労働者（男性 13 名、女性  
328 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、喉及び目の刺激や倦怠  
329 感、頭痛であった。この製造工場で製造されていた 1-ブロモプロパンは純度 96.74%、不  
330 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-  
331 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  
332 90.2 ppm、最小値 1.1 ppm の範囲だった（Ichihara G et al. 2004）。

333 ・ 米国ノースカロライナ州では、家具製造において接着剤の噴射剤として用いられた 1-ブロ  
334 モプロパンにばく露された労働者 3 人に歩行障害、下肢を中心とした感覚障害、下痢、頭痛、  
335 睡眠障害、記憶障害、ばく露中の不安定な感情、ばく露後の抑うつ症状が認められ、これら  
336 3 人のうち 2 人の労働者には尿失禁、一過性の不規則な月経周期も観察された。換気状態改  
337 善後のばく露濃度（時間荷重平均）は、133±67 ppm（N=11、最小 60 ppm、最大 261 ppm）  
338 であった（産衛 2014）。

339 ・ 中国の 3 工場て 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）

340 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  
341 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  
342 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  
343 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、  
344 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  
345 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、  
346 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  
347 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  
348 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  
349 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  
350 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  
351 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（環境省 2014）  
352 （ACGIH2014）。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  
353 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  
354 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  
355 最低ばく露濃度とみなすとしている（産衛 2012）。

356

#### 357 オ 生殖毒性

358 ・ 1-ブロモプロパン製造工場における 60 人の女性労働者を、20 人ずつの低濃度ばく露群  
359 (0.07-3.35 ppm, Median 1.28 ppm)、中濃度ばく露群(3.39-14.13 ppm, Median 6.60 ppm)、  
360 高濃度ばく露群 (15.28-106.4 ppm, Median 22.58 ppm) に分け、さらに同数の年齢、地  
361 域をマッチングした 60 人の非ばく露対照群を基にした解析で、FSH 上昇（非ばく露群 (n  
362 =57) 7.8±7.6、低濃度ばく露群 (n=19) 23±28\*、中濃度ばく露群 (n=19) 21±25\*、  
363 高濃度ばく露群 (n=19) 18±24 mL U/mL) が対照群に対して有意に観察された (\*有意  
364 水準 0.05)（産衛 2014）。

365

#### 366 カ 遺伝毒性

367 ・ 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  
368 つの製造所（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  
369 の DNA 傷害をコメット試験で検討した。両製造所の高ばく露群（スプレー従事者 19 名）  
370 と低ばく露群（スプレー非従事者 45 名）で DNA 傷害の誘発に有意差はみられなかった。  
371 しかし、週の初めと週の終わりの検査結果を比較すると、両製造所の労働者間で有意な相違  
372 が認められた。高濃度の製造所（気中濃度 0.2～271 ppm）の労働者では、週の終わりで、  
373 スプレー非従事者（29 名）でコメットテールモーメント（comet tail moments）の有意な  
374 増加、スプレー従事者（13 名）ではコメットテールモーメントの分散係数（comet tail  
375 moment dispersion coefficients）の有意な増加がみられた。一方、低濃度の製造所（気中濃  
376 度 4～27 ppm）の労働者では、スプレー非従事者（16 名）及びスプレー従事者（6 名）の  
377 コメットテールモーメント及びコメットテール分散係数に、週の初めと終わりで差はみられ  
378 なかった。線形回帰モデル（性別、年齢、喫煙、施設、グルタチオン S-トランスフェラー  
379 ゼ多型（GSTM1、GSTT1）で調整）で、週初めのコメットテールモーメントは、血清臭素  
380 値の四分位数と有意に相関し、週終わりのコメットテールモーメントは 1-ブロモプロパン  
381 ばく露濃度の四分位数及び血清臭素値の四分位数と有意に相関した。分散係数の解析では、

382 特に相関関係は認められなかった。  
383 著者らは、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* のコメット試験で陽性の結果が得られているが、  
384 *in vivo* の結果は *in vitro* 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られ  
385 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  
386 ー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  
387 能性があるということについての、限定的な証拠 (limited evidence) であるとしている。  
388 (Toraason et al. 2006)。なお、IARC は、本調査について、調査対象人数が少ないこと、  
389 対照群が設定されていない点を指摘しているが、本調査は1ーブロモプロパンへのばく露が  
390 ヒトに DNA 傷害を引き起こすことについての幾分かの証拠 (some evidence) となると評  
391 価している (IARC 2018)。

392

393 キ 発がん性

394 ・ ヒトの発がんに関する疫学調査、症例報告はない (NTP 2016 ; IARC 2018b)。

395

396 発がんの定量的リスク評価

397 ・ IRIS (2018)、WHO/AQG-E (2000)、WHO/AQG-E (2005)、CalEPA (2011) に、ユ  
398 ニットリスクに関する情報なし。

399

400 発がん性分類

401 IARC : 2B (ヒトに対する発がんの可能性はある) (2018 : 設定年) (IARC 2018a)

402 IARC は、「ヒトにおける 1ーブロモプロパンの発がん性の証拠は不十分である」が、「実  
403 験動物において 1ーブロモプロパンの発がん性についての十分な証拠がある」として、  
404 「1ーブロモプロパンは、ヒトに対する発がん性が疑われる (グループ 2B)」と結論付  
405 けている (IARC 2018b)。

406 産衛学会 : 2B ((暫定) (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる (証拠が比較  
407 的十分でない) (2017 : 提案年) ((産衛 2017 : 分類のみ記載、根拠文書は未公表)

408 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2018/07/10 確認)

409 NTP 14<sup>th</sup>Roc : R (合理的にヒト発がん性因子であることが予測される) (NTP 2016)

410 ACGIH : 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) (2014 : 設定  
411 年)

412 DFG MAK : 2 (動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもありと考えられる)  
413 (2010 : 設定年)

414

415 ク 神経毒性

416 ・ 中国の工場で1ーブロモプロパンの製造に従事する女性労働者 27 人と年齢でマッチさせたビ  
417 ール工場の女性労働者 23 人 (対照群) の調査では、ばく露群の 15 人で足の振動感覚の低  
418 下がみられ、神経伝導検査では、腓骨神経の運動神経伝導速度に有意差はなかったが、遠位  
419 潜時の有意な延長がみられ、腓腹神経の感覚神経伝導速度も有意に低かった。また、神経行  
420 動的検査では、数値や視覚の記銘力、緊張や抑うつ、怒り、疲労、混乱の各尺度が有意に  
421 低く、年齢と学歴でマッチさせて比較しても、有意なままであった。また、1999 年以前に  
422 雇用された労働者では 2ーブロモプロパンのばく露もあったが、1999 年以降に雇用され、  
423 1ーブロモプロパンのみをばく露した労働者に限ってみても遠位潜時の延長、視覚記銘力の低

424 下、抑うつと疲労の尺度の低下には有意差があった。なお、個人サンプラーによる 1-プロ  
425 モプロパンのばく露濃度は時間加重平均で 0.34~49.19 ppm の範囲にあった(環境省 2014)  
426 (ACGIH2014)。

427 • 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)  
428 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  
429 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  
430 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  
431 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、  
432 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  
433 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、  
434 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  
435 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  
436 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  
437 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、  
438 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  
439 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(環境省 2014)  
440 (ACGIH 2014)。

441 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  
442 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  
443 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  
444 とみなすとしている(産衛 2012)。

445 • 日本で 1-ブロモプロパンを主な溶剤とした接着剤の噴き付け作業に従事していた 35 歳の女  
446 性労働者では、1 年を経過した頃から喉の痛み、つまずき、嚥下困難、尿失禁、足や下腿、  
447 大腿、臀部、腰部の異常感覚を伴う感覚鈍麻、陰部の無感覚の症状が現れ、自立歩行不可  
448 となった。ほぼ同時期、同じ作業に従事していた 30 歳の女性労働者がつまずき歩行、異常  
449 感覚、尿失禁、不明瞭な発音、嚥下困難、足や下腿、大腿、臀部、腰部、陰部の異常感覚を  
450 訴えるようになった。さらに同じ職場で 50 歳の女性労働者が同じ作業をし始めてから 2 ヶ  
451 月後につまずきと足や下腿、大腿、臀部、腰部、陰部の異常感覚を訴えるようになった。換  
452 気設備の改善後、3 人目の女性労働者に個人サンプラーを装着して 1-ブロモプロパン濃度を  
453 測定したところ、11 日間の平均濃度は 133 ppm(60~261 ppm)であった(環境省 2014)  
454 (ACGIH 2014)。

455 • 1-ブロモプロパンを主な溶剤とした接着剤の噴き付け作業を行っていたアメリカの事業所  
456 で、節電目的のために換気ファンを停止していたところ、翌月に労働者 6 人から下肢の痛み  
457 や感覚異常の亜急性症状を発症したと訴えがあり、このうち 5 人からは歩行困難の訴えがあ  
458 り、検査では痙性対麻痺、遠位の感覚消失、反射亢進を認めた。3 人では、吐き気と頭痛が  
459 最初の症状であった。噴き付け時の 1-ブロモプロパン濃度を測定したところ、平均 130 ppm  
460 (91~176 ppm)であり、7 時間の加重平均濃度は 108 ppm(92~127 ppm)であった。  
461 最も強く影響を受けていた 2 人では、2 年後も機能の改善はごくわずかで、他の 1 人も含め  
462 た 3 人で慢性の神経障害性の痛みが持続していた(環境省 2014)(ACGIH2014)。

463 • アメリカで、軽度だが、進行性の両下肢及び右手の脱力を訴えて来院した 19 歳の男性労働  
464 者では、来院時には自立歩行不可で、しびれ感や嚥下障害、排尿困難の訴えがあった。四肢  
465 の運動神経伝導検査と感覚神経伝導検査では、原発性で、対称性の脱髄性多発性神経炎の所

466 見が明らかとなり、MRI 検査では脳の脳室周囲白質で T2 信号の増加した部分がパッチ状  
467 にみられ、脊髄では胸部及び腰部の神経根の肥厚を認めた。労働者は発症の 2 ヶ月前に雇用  
468 され、1-ブロモプロパンを 95.5%以上含む工業溶剤を用いた脱脂・洗浄作業に従事しており、  
469 手袋はしていたものの、右手の皮膚は黒ずんでいたことから、皮膚からの吸収もあったこと  
470 が示唆され、1-ブロモプロパンによって誘発された神経毒性の症例と考えられた（環境省  
471 2014）（ACGIH 2014）。

472

473 (3) 許容濃度の設定

474

475 ACGIH :

476

477 TLV-TWA : 0.1 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) (2014 年設定)

478

479 設定根拠 :

480

481 TLV-TWA : 1-ブロモプロパンに職業性ばく露された作業における神経毒性、肝毒性、  
482 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  
483 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  
484 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%、  
485 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。  
486 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  
487 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  
488 低いが、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  
489 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  
490 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  
491 の喪失を伴った亜急性痙性不全対麻痺 (subacute spastic paraparesis) などがみられた。  
492 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  
493 ・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  
494 性労働者では、用量依存的な神経への影響と血液学的影响がみられ、最小毒性量  
495 (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  
496 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  
497 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。  
498 ラット (125、250、500 ppm) 及びマウス (62.5、125、250 ppm) に 1 日 6 時間、週  
499 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  
500 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  
501 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 2  
502 g/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  
503 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 (ACGIH 2014)。

504

505 日本産業衛生学会 : (産衛 2017)

506

507 許容濃度の勧告値 : 0.5 ppm (2012 年提案)

508

509 生殖毒性分類 : 生殖毒性物質第 2 群 (2015 年提案)

510

511 提案根拠

512

513 許容濃度の勧告値 : 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  
514 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  
515 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

516

508 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  
 509 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。  
 510 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  
 511 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  
 512 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、  
 513 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  
 514 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  
 515 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、  
 516 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  
 517 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  
 518 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  
 519 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  
 520 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(産衛 2012)。  
 521 生殖毒性分類：ヒトの症例で月経周期の一過性の攪乱や女性労働者に FSH の上昇が認め  
 522 られたことから、ヒトの生殖毒性が懸念される。しかし、標本数の少なさ、交絡要因や  
 523 量-反応関係が適切に考慮されていないことから、生殖毒性を十分明確には示していな  
 524 いと判断される。一方、動物においては雌雄ともに生殖毒性が認められた実験結果が得  
 525 られている。したがって、本物質はヒトへの生殖毒性が懸念されることから第 2 群に分  
 526 類する(産衛 2014)。

527

528 DFG : (MAK 2018)

529 MAK : 設定なし (DFG は、発がん性カテゴリ 1、2 の物質については、MAK の設定を行わ  
 530 ないとしている。本物質は発がんカテゴリ 2 に分類されている)。

531 皮膚吸収性 : H (2010 年設定)

532 BAT : 発がん性カテゴリ 2 であるため BAT は設定されず、EKA (発がん性物質に関するば  
 533 く露等価値 : 気中濃度に対応する代謝物濃度) が以下のように示されている (2010  
 534 年設定)。

535

気中 1-Bromopropane		尿中 S-(n-Propyl)mercapturic acid
[ppm]	[mg/m <sup>3</sup> ]	[mg/g クレアチニン]
1	5	2.0
2	10	3.4
5	25	7.0
10	50	12.0
20	101	20.0

536

537 設定根拠 :

538 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  
 539 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  
 540 ん性を示す。

541 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  
 542 フス菌を用いた試験のうちの 1 つにおいて、*Salmonella typhimurium* TA100 及び

543 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  
 544 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*  
 545 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  
 546 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  
 547 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、  
 548 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睪島細胞  
 549 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  
 550 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  
 551 であったり、自然発生腫瘍のわずかな増加（雄 F344 ラットの悪性中皮腫及び睪島細胞  
 552 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、  
 553 発生することが稀な結腸・直腸腺腫の生成メカニズムも明らかではない。腫瘍が多数で  
 554 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  
 555 質カテゴリー2に分類する。

556 皮膚吸収性：実験データはない。同族体のプロモエタン及びモデル計算のデータから、1  
 557 -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  
 558 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  
 559 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、この計算量の吸収  
 560 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  
 561 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  
 562 ークを付与する。

563 感受性：感受性に関する動物のデータは得られておらず、またヒトでの感受性の報告もな  
 564 い。したがって、“Sa”又は“Sh”マークは付与しない。

565 生殖毒性：出生前及び出生後の毒性の NOAEC は導出可能で、100 ppm である。しかし、  
 566 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  
 567 な発生毒性評価は不可能である。発がん性があるため1-ブロモプロパンの MAK 値は  
 568 設定されていないので、妊娠リスクグループのいずれかへの分類はできない。

569 生殖細胞変異原性：*In vitro*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  
 570 スにおける *in vivo*小核試験及び優性致死試験で *in vitro*と対応した作用を示さないこと  
 571 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 (MAK 2011)。

572

573 NIOSH：設定なし (NIOSH 2017a)、経皮吸収性：SK:SYS

574 NIOSH は、皮膚接触による有害影響について考察し、以下のように分類した。

575 1-ブロモプロパンは、潜在的に、皮膚接触後に多くの有害な健康影響を引き起こす可能性  
 576 がある。得られたデータをレビューし、1-BP の SK 分類として以下の結論を得た：SK：  
 577 SYS-DIR (IRR)。下表に、1-BP の SK 分類に用いた重要な影響とデータの概要を示した  
 578 (NIOSH 2017b)。

579

SK 区分	重要な影響	利用可能なデータ
SK : SYS	神経毒性；生殖毒性及び発生毒性	他の暴露経路（吸入、経口、皮下注射）の動物における毒性データ
SK : DIR (IRR)	皮膚刺激	十分な動物データ

580



581 OSHA : 設定なし (OSHA 2018)  
582 UK/HSE : 設定なし (UK/HSE 2011)  
583 OARS: 設定なし (OARS 2018)

584

585 引用文献

- (ACGIH 2014) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation , 1-BROMOPROPANE (2014)
- (ACGIH 2018) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2018)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011) <http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixa.pdf>
- (DFG 2011) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): BAT Document 1-Bromopropane (2011)
- (EU CLP) Summary of Classification and Labelling. Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation). (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/111920>)
- (Frasch et al. 2011) Frasch HF, Dotson GS, Barbero AM. *In vitro* human epidermal penetration of 1-bromopropane. *J Toxicol Environ Health A*.74:1249-60 (2011)
- (IARC 2018a) Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–122 (Last update: 29 June 2018) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>)
- (IARC 2018b) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC monographs volume 115, 1-Bromopropane (2018)
- (Ichihara G et al.2004) Ichihara G, Li W, Ding X, Peng S, Yu X, Shibata E, Yamada T, Wang H, Itoharu S, Kanno S, Sakai K, Ito H, Kanefusa K, Takeuchi Y. A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. *Am J Ind Med*. 45: 63-75.(2004)
- (ICSC 2004) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード (International Chemical Safety Cards) ICSC:1332 1-BROMOPROPANE (2004)
- (ICSC 2004 ; NIHS 2018) 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) : 国際化学物質安全性カード (ICSC) , ICSC: 1332, 1-ブロモプロパン (2004) NIHS 翻訳 (2018)
- (IRIS 2018) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). UNIT RISK substance list <https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm?> (accessed on May 2018 ; Search Filtered By: Inhalation Unit Risk (per µg/m<sup>3</sup> )
- (Jacobs et al. 1987) Jacobs G, Martens M, Mosselmans G. Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labeling of preparations. *Regul Toxicol Pharmacol*. 7:370-8 (1987)
- (MAK 2011) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for 1-Bromopropane, (2011)

- (MAK 2018) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values 2018
- (NIOSH 2016) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : DRAFT CRITERIA FOR A RECOMMENDED STANDARD: OCCUPATIONAL EXPOSURE TO 1-BROMOPROPANE (March 2016)
- (NIOSH 2017a) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (確認日 : 2017/11/27)
- (NIOSH 2017b) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH) : NIOSH Skin Notation (SK) Profile, 1-Bromopropane (2017)
- (NTP 2003) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 1-Bromopropane (2003)
- (NTP 2011) NTP TECHNICAL REPORT ON THE TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF 1-BROMOPROPANE (CAS NO. 106-94-5) IN F344/N RATS AND B6C3F1 MICE (INHALATION STUDIES) (2011)
- (NTP 2016) National Toxicology Program, Department of Health and Human Service. 14th Report on Carcinogens 1-Bromopropane CAS No. 106-94-5 (2016) (<https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/bromopropane.pdf>)
- (OARS 2018) Occupational Alliance for Risk Science: WEEL Table (2018)
- (OSHA 2018) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database, 1-BROMOPROPANE (Last updated: 01/31/2018)
- (Pálovics 2004) Pálovics Á. Epithelial irritation effect of 1-bromopropane, an alternative solvent to 20 chlorofluorocarbons. CEJOEM 10: 333–337 (2004)  
(原著未入手)
- (Toraason et al. 2006) Toraason MD, Lynch W, DeBord DG, Singh N, Krieg E, Butler MA, Toennis CA, Nemhauser JB. DNA damage in leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. Mutat Res. 603: 1-14. (2006)
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines—global update (2005)
- (環境省 2014) 環境省 環境リスク初期評価 (2014)
- (経産省 2016) 経済産業省 : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (H26 年度実績)
- (産衛 2012) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の暫定値の提案理由 (2012 年度) 、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 234-240 (2012)
- (産衛 2014) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由、1-ブ  
ロモプロパン C3H7Br [CAS No.106-94-5] 生殖毒性 第 2 群、産業衛生学雑誌 56  
巻 5 号 221-222 (2014)

- (産衛 2017) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度等の勧告 (2017 年度) 産業衛生学雑誌 59 巻 5 号 153-185 (2017)
- (厚労省) 厚生労働省、職場の安全サイト、変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果、1-ブロモプロパン  
(<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B106-94-5.pdf>)

586