

- 1991; 17: 7-19.
- 30) Tomenson JA, Bonner SM, Edwards JC, Pemberton MA, Cummings TF, Paddle GM. Study of two cohorts of workers exposed to methyl methacrylate in acrylic sheet production. *Occup Environ Med* 2000; 57: 810-7.
- 31) Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 603-12.
- 32) Pickering CA, Bainbridge D, Birtwistle IH, Griffiths DL. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Br Med J* 1986; 292: 1362-3.
- 33) Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, et al. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985; 40: 836-9.
- 34) Kassis V, Vedel P, Darre E. Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 26-8.
- 35) Betts CJ, Dearman RJ, Heylings JR, Kimber I, Basketter DA. Skin sensitization potency of methyl methacrylate in the local lymph node assay: comparisons with guinea-pig data and human experience. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 140-7.
- 36) 感作性物質. 産衛誌 2011; 53: 186-8.

**1- ブロモプロパン**  
 (ノルマルプロピルブロマイド  
**n- プロピルブロマイド 1- ブロムプロパン**  
 臭化プロピル)  
**CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br**  
**CAS No. 106-94-5**  
**許容濃度 0.5 ppm**

### 1. 物理化学的性質

比重 (25/25℃) 1.320-1.350, 沸点 70.0℃, 常温で無色透明な臭いのある液体. 通常 0.1 から 0.2% 程度の 2-ブロモプロパンを不純物として含む<sup>1)</sup>. 改良された製造法では含まれる 2-ブロモプロパンは 0.05% 以下に抑えられている<sup>1)</sup>.

### 2. 用途

脂質, ワックス, レジンの溶剤, 薬剤, 殺虫剤, 香料合成の中間体, 接着剤の噴射剤, 金属, 電子部品の洗浄剤, ドライクリーニング, 冷却剤に用いられている.

### 3. 吸収, 代謝, 排泄

1-ブロモプロパン曝露労働者の尿中に 1-ブロモプロパンの代謝物 N-acetyl-S-propyl cysteine<sup>2, 3)</sup> およびブロムイオン<sup>4, 5)</sup> が検出された. ヒト尿中には 1-ブロモプロパンそのものも排泄される<sup>4, 6)</sup>. ヒト赤血球中グロビン蛋白に付加物 S-プロピルシステインを形成する<sup>2)</sup>.

ラットおよびマウスに [1-<sup>14</sup>C] 1-BrP を静脈注射した実験 (7) で, [1-<sup>14</sup>C] 1-BrP の 40-72% は未変化体として, 10-30% は, <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> として吐き出される. 吸収された 1-ブロモプロパンの一部はグルタチオン抱合を受け N-acetyl-S-propylcysteine, N-acetyl-3- (propylsulfinyl) alanine となる. 1-ブロモプロパンの一部は酸化を受けて 1-bromo-2-propanol となり, その一部はさらにグルクロン酸抱合により 1-bromo-2-hydroxypropane-O-glucuronide となる. 1-bromo-2-propanol および, その酸化物 bromoacetone は, その後グルタチオン抱合を受け, N-acetyl-S- (2-hydroxypropyl) cysteine, N-acetyl-S- (2-oxopropyl) cysteine となるとともに, 一部はさらに酸化を受け N-acetyl-3- [(2-oxopropyl) sulfinyl] alanine となり尿中に排泄される.

### 4. ヒトへの影響

米国ニュージャージー州で 1-ブロモプロパンを洗浄剤として用いた労働者が, 2ヶ月の 1-ブロモプロパン曝露の後, 近位下肢と右手の無感覚, 進行性の筋力低下, 起立困難, 一過性嚥下困難, 排尿困難を示した. ガドリニウム造影を用いた脳および脊髄の核磁気共鳴像

表 1. 1-プロモプロパン製造工場における労働者の健康影響

暴露濃度 中央値	対照群	1 BP 濃度 (ppm)		
		0.07-3.35 1.28	3.39-14.13 6.60	15.28-106.4 22.58
N	60	20	20	20
振動覚 (sec)	2.9 ± 3.9	5.6 ± 4.4*	6.5 ± 3.7*	6.4 ± 3.4*
遠位潜時 (msec)	6.7 ± 1.7	7.1 ± 1.7*	8.4 ± 2.0*	7.6 ± 1.9*
N	57	19	19	19
FSH (IU/l)	7.8 ± 7.6	23 ± 28*	21 ± 25*	18 ± 24*
N	59	20	19	20
RBC (10 <sup>6</sup> /μl)	4.3 ± 0.4	3.8 ± 0.4*	4.0 ± 0.4*	3.8 ± 0.3*

\*Significance level  $p < 0.05$ .Li W *et al.* Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 769-77.

(MRI) では、T2 強調画像において脳室周囲白質、胸髄、腰髄レベルの根神経節近傍の神経領域に高信号領域が認められた<sup>8)</sup>。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-プロモプロパンに曝露された労働者 3 人に歩行障害、下肢を中心とした感覚障害、下痢、頭痛、睡眠障害、記憶障害、曝露中の不安定な感情、曝露後の抑うつ症状が認められた<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。同州では別の工場でも 1-プロモプロパンの入った接着剤を使用した 4 人の労働者の中毒が発生し、抑うつ、頭痛、睡眠障害、腱反射亢進、失調歩行が報告されている<sup>10)</sup>。米国ユタ症例<sup>5)</sup>では 1-プロモプロパンの入った接着剤を噴霧していた 6 人の中毒症例が報告され、失調歩行、下肢を中心とした感覚障害、腱反射の亢進、頭痛、記憶障害、抑うつが認められている。日本では 1-プロモプロパンを洗浄剤として用いていた労働者が小脳失調と末梢神経障害を示した例が報告されている<sup>11)</sup>。ノースカロライナでは、換気状態改善後の曝露濃度 (時間荷重平均) 133 ± 67 ppm (N = 11, 最小 60 ppm, 最大 261 ppm)<sup>9)</sup>、ユタでは 7 時間の時間荷重平均値 108 ppm (最小 92, 最大 127 ppm) と報告されている<sup>5)</sup>。

1-プロモプロパン製造工場における 60 人の女性労働者を、20 人ずつの低濃度曝露群 (0.07-3.35 ppm, Median 1.28 ppm)、中濃度曝露群 (3.39-14.13 ppm, Median 6.60 ppm)、高濃度曝露群 (15.28-106.4 ppm, Median 22.58 ppm) に分け、さらに同数の年齢、地域をマッチングした 60 人の非曝露対照群を基にした解析で、振動覚低下 (非曝露群 (n = 60) 2.9 ± 3.9, 低濃度曝露群 (n = 20) 5.6 ± 4.4\*, 中濃度曝露群 (n = 20) 6.5 ± 3.7\*, 高濃度曝露群 (n = 20) 6.4 ± 3.4\* sec)、遠位潜時延長 (非曝露群 (n = 60) 6.7 ± 1.7, 低濃度曝露群 (n = 20) 7.1 ± 1.7, 中濃度曝露群 (n = 20) 8.4 ± 2.0\*, 高濃度曝露群 (n = 20) 7.6 ± 1.9\* msec)、FSH 上昇 (非

曝露群 (n = 57) 7.8 ± 7.6, 低濃度曝露群 (n = 19) 23 ± 28\*, 中濃度曝露群 (n = 19) 21 ± 25\*, 高濃度曝露群 (n = 19) 18 ± 24\* mIU/ml)、RBC 減少 (非曝露群 (n = 59) 4.3 ± 0.4, 低濃度曝露群 (n = 20) 3.8 ± 0.4\*, 中濃度曝露群 (n = 19) 4.0 ± 0.4\*, 高濃度曝露群 (n = 20) 3.8 ± 0.3\* × 10<sup>6</sup>/μl) が量依存的であり、かつ低濃度群で対照群に対して有意に観察された (\* 有意水準 0.05)<sup>12)</sup>。本研究では低濃度曝露群で振動覚、運動神経遠位潜時など神経障害を示唆する重要なパラメーターにおいて悪影響が見られる。しかし、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<sup>13)</sup>、三つの曝露濃度群への分類の根拠が明確でないことから、曝露労働者全体の曝露濃度の中央値 6.60 ppm を悪影響と関連する最低曝露濃度とみなす。

## 5. 動物実験

36 匹の雄 WistarST (SLC) ラットを 9 匹ずつの 4 群に分け、1-プロモプロパン 0, 200, 400, 800 ppm, 一日 8 時間, 週 7 日, 12 週間吸入曝露実験では、200 ppm 以上で精囊重量の量依存的低下が見られた (0 ppm 群 1.88 ± 0.27, 200 ppm 群 1.38 ± 0.26\*, 400 ppm 群 1.27 ± 0.25\*, 800 ppm 群 1.00 ± 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  $p = 0.01$ )<sup>14)</sup>。

36 匹の雄 WistarST (SLC) ラットを 9 匹ずつの 4 群に分け、1-プロモプロパン 0, 200, 400, 800 ppm, 一日 8 時間, 週 7 日, 12 週間吸入曝露実験では、800 ppm で尾運動神経伝道速度の有意な低下、遠位潜時の有意な延長、前脚筋力の有意な低下が、400 ppm 以上での後脚筋力の有意な低下が観察された (ダネット多重比較による 0 ppm 群との比較, 有意水準  $p = 0.05$ )<sup>15)</sup>。病理組織学的には、800 ppm 群で末梢神経ミエリン変性、筋繊維変性、延髄薄束核における軸索前末端の変性が見られた。4 週間吸入曝露実験では前頭皮質 (800 ppm と 1,000 ppm で有意)、扁桃核におけるノルアドレナリン

表 2. マウス 肝臓ネクロシス面積 (%) (4 週間吸入暴露)

マウス系統	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	50	110	250
DBA/2J	0	0.15 ± 0.02*	0.23 ± 0.09*	0.46 ± 0.27*
C57BL/6J	0	0.28 ± 0.11*	0.49 ± 0.25*	0.88 ± 0.24*
BALB/cA	0	0.55 ± 0.21*	1.69 ± 0.53*	3.80 ± 2.19*

\*Significance level  $p < 0.05$ .

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

表 3. マウス 全肝小葉中の変性小葉 (%) (4 週間吸入暴露)

マウス系統	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	50	110	250
DBA/2J	0	15.44 ± 9.45*	14.32 ± 13.18*	52.60 ± 21.88*
C57BL/6J	0	24.27 ± 11.12*	35.78 ± 22.00*	73.03 ± 21.07*
BALB/cA	0	43.76 ± 15.16*	62.30 ± 8.18*	91.42 ± 9.93*

\*Significance level  $p < 0.05$ .

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

神経線維の量依存的減少 (1,000 ppm で有意) が観察された<sup>16)</sup>. 1,000 ppm 5-7 週間<sup>17)</sup> あるいは 1,500 ppm 4 週間<sup>18)</sup> の 1-プロモプロパンに曝露したラットでは小脳プルキンエ細胞の変性が確認されている。

雌 SLCWistar ラットを 0, 200, 400, 800 ppm の 1-プロモプロパンに, 一日 8 時間, 週 7 日, 12 週間 (800 ppm 群は 7 週) 曝露した実験では, 200 ppm 以上で卵巣ろ胞卵胞の減少 (0 ppm 群 (n = 8) 30 ± 22, 200 ppm 群 (n = 9) 12.6 ± 4.8\*, 400 ppm 群 (n = 9) 7.4 ± 6.5\*, 800 ppm 群 (n = 9) 3.8 ± 3.9 個), 腎臓重量 (0 ppm 群 (n = 8) 1.473 ± 0.076, 200 ppm 群 (n = 9) 1.646 ± 0.081\*, 400 ppm 群 (n = 9) 1.609 ± 0.077\*, 800 ppm 群 (n = 9) 1.569 ± 0.091 g, \* $p < 0.05$ ), 肝臓重量 (0 ppm 群 (n = 8) 7.04 ± 0.47, 200 ppm 群 (n = 9) 8.27 ± 0.46\*, 400 ppm 群 (n = 9) 9.20 ± 0.41\*, 800 ppm 群 (n = 9) 7.92 ± 1.01 g, \* $p < 0.05$ ) の増加が見られた<sup>19)</sup> (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)。

雄 F344/N ラットでは, 105 週吸入曝露実験にて鼻腔の腺過形成 (0 ppm 群 5/50, 125 ppm 群 14/48\*, 250 ppm 群 14/48\*, 500 ppm 群 15/50\*), 雌 F344/N ラットでは鼻腔慢性活動性炎症 (0 ppm 群 24/50, 125 ppm 群 37/50\*, 250 ppm 群 37/49\*, 500 ppm 群 36/50\*), 腺過形成 (0 ppm 群 6/50, 125 ppm 群 23/50\*, 250 ppm 群 28/49\*, 500 ppm 群 30/50\*) で,

125 ppm 以上で有意な増加が見られた<sup>20)</sup>。

3 系統の近交系マウス, C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA を 0, 50, 110, 250 ppm の 1-プロモプロパンに 1 日 8 時間, 週 7 日, 4 週間曝露し毒性を比較した実験<sup>21)</sup> では, 最低濃度の 50 ppm において, C57BL/6J, BALB/cA の肝臓組織中の壊死面積の率 (表 2), 変性肝小葉率 (表 3) と頭部形態異常精子率 (表 4) が各系統 0 ppm 群に対して有意に増加した。同様に 50 ppm において全 3 系統の精巢上体精子数, DBA/2J, BALB/cA の精子運動率が対照群に比し有意に低下した<sup>21)</sup> (表 4)。

雄 B6C3F1 マウスでは 105 週吸入曝露実験にて肺 細気管支肺胞細胞質空胞化, 細気管支再生, 鼻腔呼吸上皮細胞質空胞化, 喉頭細胞質空胞化, 気管細胞質空胞化の発生率が, 62.5 ppm 以上の全ての曝露群で対照群に比した有意な増加を示した<sup>20)</sup> (表 5)。

雌 B6C3F1 マウスでは 105 週吸入曝露実験にて細気管支再生, 鼻吸上皮過形成の発生率が 62.5 ppm 以上で有意に増加した<sup>20)</sup> (表 5)。

## 6. 遺伝毒性与発がん性

Salmonella typhimurium strain TA97, TA98, TA100, TA1535 を含む細菌種および大腸菌 WP2 uvrA/pKM101 を用いた実験で, 代謝活性化の有無に関わらず, 変異原性は陰性であった<sup>20)</sup>. 62.5 から

表 4. マウス 精巢上体精子指標 (4 週間吸入暴露)

マウス系統	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	50	110	250
精子数 ( $\times 10^7/g$ ) DBA/2J	43.17 $\pm$ 19.9	22.26 $\pm$ 14.95*	16.83 $\pm$ 8.12*	21.62 $\pm$ 14.30*
C57BL/6J	73.18 $\pm$ 42.4	45.84 $\pm$ 30.15*	25.24 $\pm$ 18.56*	17.21 $\pm$ 9.11*
BALB/cA	58.57 $\pm$ 26.03	36.63 $\pm$ 10.89*	23.54 $\pm$ 3.35*	12.85 $\pm$ 4.66*
運動精子 (%) DBA/2J	88.1 $\pm$ 5.15	71.0 $\pm$ 12.03*	62.4 $\pm$ 16.20*	58.4 $\pm$ 8.91*
C57BL/6J	85.5 $\pm$ 3.06	72.4 $\pm$ 13.02	68.8 $\pm$ 11.13*	56.0 $\pm$ 13.3*
BALB/cA	86.9 $\pm$ 1.86	62.8 $\pm$ 9.26*	56.9 $\pm$ 8.14*	47.6 $\pm$ 9.97*
異常精子 (%) DBA/2J	7.58 $\pm$ 2.06	21.15 $\pm$ 10.4	22.98 $\pm$ 7.84*	31.35 $\pm$ 19.73*
C57BL/6J	10.92 $\pm$ 0.88	28.83 $\pm$ 6.23*	50.57 $\pm$ 4.6*	60.88 $\pm$ 7.63*
BALB/cA	20.22 $\pm$ 6.93	36.77 $\pm$ 7.08*	42.7 $\pm$ 6.34*	53.96 $\pm$ 9.91*

\*Significance level  $p < 0.05$ .

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

表 5. マウス 呼吸器 非新生物病変 (2 年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	62.5	125	250
<b>雄</b>				
肺				
細気管支, 細胞質空砲化	0/50	18/50**	19/50**	17/50**
細気管支, 再生	1/50	44/50**	38/50**	47/50**
鼻部				
呼吸上皮, 細胞質空砲化	0/50	12/50**	19/50**	20/50**
呼吸上皮, 過形成	0/50	29/50**	23/50	26/50*
臭, 呼吸上皮, 異形成	0/50	7/50	6/50	3/50
喉頭				
細胞質空砲化	0/48	5/50*	10/48**	11/50**
気管				
細胞質空砲化	0/49	15/50**	24/47**	24/50**
<b>雌</b>				
肺				
細気管支, 再生	0/50	45/50**	43/50**	49/50**
鼻部				
呼吸上皮, 細胞質空砲化	0/50	3/50	5/50*	8/50**
呼吸上皮, 過形成	11/50	25/50**	28/50**	27/50**
臭, 呼吸上皮, 異形成	0/50	4/50	5/50*	14/50**
臭上皮, 萎縮	0/50	0/50	0/50	6/50*
気管				
細胞質空砲化	0/50	8/49**	7/50**	4/50

\*Significance level  $p < 0.05$ .

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

500 ppm の 1-プロモプロパンに 3 ヶ月間吸入暴露された雌雄の B6C3F1 マウスの末梢血において, 小核正染性赤血球の増加は見られなかった<sup>20)</sup>. 網状赤血球 (多染性赤血球) の率も変化がなかった<sup>20)</sup>.

米国 National Toxicology Program の 2 年間吸入暴露実験<sup>20)</sup>: ラットに対しては各群 50 匹に 0, 125, 250,

500 ppm, マウスに対しては各群 50 匹に 0, 62.5, 125, 250 ppm, 一日 6 時間, 週 5 日, 105 週の暴露を行った. 雄 F344/N ラットでは, 皮膚の角化棘細胞腫, 角化棘細胞腫または扁平上皮癌, および角化棘細胞腫, 基底細胞腫, 基底細胞癌, または扁平上皮癌の合計 (表 6) の発生率が量依存的に増加し, 最低濃度の 125 ppm 以上

表 6. ラット 皮膚腫瘍 (2年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	125	250	500
雌				
角化棘細胞腫				
全体率	0/50	3/50	6/50	6/50
補正率	0.0%	7.4%	15.4%	16.2%
最終率	0/23	3/26	2/18	2/13
Poly-3 テスト	$p = 0.008$	$p = 0.115$	$p = 0.012$	$p = 0.010$
角化棘細胞腫または扁平上皮癌				
全体率	1/50	4/50	6/50	8/50
補正率	2.4%	17.0%	22.6%	26.7%
最終率	0/23	5/26	2/18	4/13
Poly-3 テスト	$p = 0.003$	$p = 0.028$	$p = 0.006$	$p = 0.002$
角化棘細胞腫, 基底細胞腫, 基底細胞癌, または扁平上皮癌				
全体率	1/50	7/50	9/50	10/50
補正率	2.4%	17.0%	22.6%	26.7%
最終率	0/23	5/26	2/18	4/13
Poly-3 テスト	$p = 0.003$	$p = 0.028$	$p = 0.006$	$p = 0.002$

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

表 7. ラット 大腸腺腫 (2年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	125	250	500
雌				
大腸または直腸 腺腫				
全体率	0/50	1/50	2/50	5/50
補正率	0.0%	2.3%	4.7%	13.3%
最終率	0/34	1/33	1/30	4/24
Poly-3 テスト	$p = 0.004$	$p = 0.493$	$p = 0.225$	$p = 0.018$

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

で対照群に比して有意な増加した。雌 F344/N ラットでは大腸または直腸の腺腫 (表 7) が量依存的に増加し、500 ppm で対照群に比して有意な増加を示した。雄 B6C3F1 マウスでは、量依存的に増加した癌は観察されなかった。

雌 B6C3F1 マウスは、肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支腺腫または癌が量依存的に増加し、最低濃度の 62.5 ppm で対照群に比して増加したのは細気管支腺腫または癌であった (表 8)。

NTP 報告の結論は次の通りである。

1) 2年間の吸入暴露試験において、雄 F344/N ラットでは癌原性活性を示す一定の証拠 (大腸の稀な腺腫の発生と、皮膚新生物の増加) が認められた。中皮腫、すい臓島部腺腫と癌の合計の増加も 1-プロモプロパン曝露

と関係があるかもしれない。

2) 雌 F344/N ラットでは、癌原性活性を示す明白な証拠 (大腸腺腫の増加) が認められた。

皮膚新生物の増加も 1-プロモプロパン曝露と関係があるかもしれない。

3) 雄 B6C3F1 マウスでは、62.5, 125, 250 ppm において癌原性活性を示す証拠が認められなかった。

4) 雌 B6C3F1 マウスでは癌原性活性を示す明白な証拠 (肺胞/気管支新生物の増加) が認められた。

## 7. 許容濃度の提案

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曝露濃度とみなすことができる<sup>12)</sup>。ここから許容濃度を、係数 10 を用いて導き

表 8. マウス 呼吸器 新生物病変 (2年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	62.5	125	250
雌				
肺				
肺胞 / 細気管支腺腫				
全体率	1/50	6/50	4/50	7/50
補正率	2.2%	12.8%	8.9%	20.8%
最終率	1/36	6/40	4/37	7/41
Poly-3 テスト	$p = 0.007$	$p = 0.064$	$p = 0.181$	$p = 0.006$
肺胞 / 細気管支癌				
全体率	0/50	7/50	5/50	4/50
補正率	0.0%	14.9%	11.1%	8.5%
最終率	0/36	6/40	5/37	4/41
Poly-3 テスト	$p = 0.277$	$p = 0.009$	$p = 0.031$	$p = 0.068$
肺胞 / 細気管支腺腫または癌				
全体率	1/50	9/50	8/50	14/50
補正率	2.2%	19.2%	17.8%	29.2%
最終率	1/36	8/40	8/37	11/41
Poly-3 テスト	$p < 0.001$	$p = 0.010$	$p = 0.016$	$p < 0.001$

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

だと 0.66 ppm となる。

動物実験では、NTP 報告が 1-プロモプロパンの 2 年間吸入暴露によるラットおよびマウスで発癌性を明らかにしているが、遺伝毒性は検出されず、発癌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<sup>20)</sup>。NTP 報告においてラットにおける発癌性の LOAEL は 125 ppm、マウスにおける LOAEL は 62.5 ppm であった<sup>20)</sup>。一方、肝臓毒性、雄性生殖毒性を評価したマウス曝露実験では LOAEL は 50 ppm である<sup>21)</sup>。疫学研究<sup>12, 22)</sup>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-プロモプロパンに曝露された女性労働者に FSH の上昇が認められている<sup>22)</sup>。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<sup>9)</sup>、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 LOAEL50 ppm を許容濃度推定に用いることができる。LOAEL50 ppm を 10 の不確実性係数で除し、NOAEL を 5 ppm と推定する。NOAEL5 ppm を種差の不確実性係数 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-プロモプロパン許容濃度を 0.5 ppm と提案する。

参考：ACGIH は、1-プロモプロパンの TLV として 2004 年に 10 ppm を提案し、2011 年の改定案では 0.1 ppm を提案している。

## 文 献

- 1) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 1-Bromopropane (1-BP). Ntp Cerhr Mon 2003: i-III11.
- 2) Valentine H, Amarnath K, Amarnath V, et al. Globin s-propyl cysteine and urinary N-acetyl-S-propylcysteine as internal biomarkers of 1-bromopropane exposure. Toxicol Sci 2007; 98: 427-35.
- 3) Hanley KW, Petersen MR, Cheever KL, Luo L. N-Acetyl-S-(n-Propyl)-L-Cysteine in Urine from Workers Exposed to 1-Bromopropane in Foam Cushion Spray Adhesives. Ann Occup Hyg 2009; 53: 759-69.
- 4) Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, et al. Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion. Biomarkers 2001; 6: 303-12.
- 5) Majersik JJ, Caravati EM, Steffens JD. Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane (n-propyl bromide). Clin Toxicol (Phila) 2007; 45: 270-6.
- 6) Ichihara G, Li W, Ding X, et al. A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. Am J Ind Med 2004; 45: 63-75.
- 7) Garner CE, Sumner SC, Davis JG, et al. Metabolism

and disposition of 1-bromopropane in rats and mice following inhalation or intravenous administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 23-36.

- 8) Sclar G. Encephalomyeloneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 199-202.
- 9) Ichihara G, Miller J, Ziolkowska A, Itohara S, Takeuchi Y. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health* 2002; 44: 1-7.
- 10) Raymond LW, Ford MD. Severe illness in furniture makers using a new glue: 1-bromopropane toxicity confounded by arsenic. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 1009-19.
- 11) 渡邊幸弘, 中山英己, 杉本昌宏, 酒井直樹. 小脳失調と末梢神経障害を来した1-プロモプロパン中毒の1例. *産衛誌* 2006; 48: 83-4.
- 12) Li W, Shibata E, Zhou Z, et al. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 769-77.
- 13) Smith CJ, Johnson GT, Harbison RD, et al. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2011; 53: 707-8.
- 14) Ichihara G, Yu X, Kitoh J, et al. Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *Toxicol Sci* 2000; 54: 416-23.
- 15) Ichihara G, Kitoh J, Yu X, et al. 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure. *Toxicol Sci* 2000; 55: 116-23.
- 16) Mohideen SS, Ichihara G, Ichihara S, Nakamura S. Exposure to 1-bromopropane causes degeneration of noradrenergic axons in the rat brain. *Toxicology* 2011; 285: 67-71.
- 17) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative solvent for chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1998; 40: 234-5.
- 18) Ohnishi A, Ishidao T, Kasai T, Arashidani K, Hori H. [Neurotoxicity of 1-bromopropane in rats]. *J Uoeh* 1999; 21: 23-8.
- 19) Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, et al. Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicol Sci* 2003; 71: 96-103.
- 20) NTP technical report on toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS NO.106-94-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation Studies). 2009. Report No.: NTP TR 564.
- 21) Liu F, Ichihara S, Mohideen SS, Sai U, Kitoh J, Ichihara G. Comparative study on susceptibility to 1-bromopropane in three mice strains. *Toxicol Sci* 2009; 112: 100-10.
- 22) Ichihara G, Li W, Shibata E, et al. Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1319-25.

### 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン



[CAS No. 104-14-4]

発がん分類：第2群A（変更なし）

#### 発がん物質分類変更の提案理由

1993年に公表した3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(MBOCA)の提案理由書<sup>1)</sup>においては、「動物では、ラット、マウス、イヌによる発癌報告は十分な証拠であるが、ヒトにおける疫学証拠が乏しいので、発がん物質と断定するには十分であるとは考えられないが、発がん危険性が大きい」として発がん第2群A物質に分類し、許容濃度として0.005 mg/m<sup>3</sup>を勧告した。

その後、膀胱がんに関する疫学及び症例報告や多種の遺伝毒性に関する報告が公表されており、IARC<sup>2)</sup>は2010年にGroup 1に変更しているため、発がん分類について検討を加えた。

表1にMBOCA曝露による膀胱腫瘍の発生事例をまとめた<sup>3-6)</sup>。新たに加わったのは、台湾の事例である<sup>6)</sup>。台湾における浸潤性移行上皮癌を発症したMBOCA製造作業員は非喫煙者で14年間MBOCAに曝露していた。測定された気中濃度は0.23-0.41 mg/m<sup>3</sup>、尿中濃度は267.9-1507.1 μg/g creatinineといずれも許容濃度を大幅に超えていた<sup>6)</sup>。また、MBOCA製造4工場における作業環境測定と膀胱がんのスクリーニングテストによると、精製作業工程では0.23-0.41 mg/m<sup>3</sup>と高濃度であったが、それ以外の作業工程では0.05 mg/m<sup>3</sup>未満であり、曝露作業員70名における尿中異型細胞と尿中核マトリックスプロテイン22の出現率は非曝露作業員92名におけるそれらと差がなかったが潜血の陽性率は男性曝露作業員で18%に対し男性非曝露作業員では7%で、 $p = 0.055$ とボーダーラインの有意性であった。但し、先の移行上皮癌に加え、1名に細胞診で悪性細胞が検出され、もう1名は異型細胞と血尿を示していた<sup>7)</sup>。更に、英国の疫学調査<sup>8)</sup>では、1973-2000年にポリウレタンエラストマー製造工場に就業し12ヶ月以上曝露した7工場308名を1979-2007年まで追跡した結果、全癌の死亡率(SMR: 68, 95% CI: 19, 174)および発症率(SRR: 77, 95% CI: 35, 147)は低かったが、1名の膀胱がん死(SMR: 560, 95% CI: 14, 3122)と2名の膀胱がんの発生(SRR: 328, 95% CI: 40, 1184)が検出された。死亡例は10年間曝露し、就業後23年で診断されたが喫煙歴は不明であった。発症2例は、6年間の曝露で発症した元喫煙者と国の発症統計がない膀胱上皮内癌であった。これらの追跡が短期間である事と小集団であったため、統計学的には有意な増加ではなかった<sup>8)</sup>。なお、この論文は2010年のIARCには、引用されていない。これら