

リスク評価書

No. 86 (初期)

2-ブロモプロパン (2-Bromopropane)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	10
別添2 有害性評価書	14
別添3 ばく露作業報告集計表	28
別添4 測定分析法	30

2016年12月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 物理化学的性質 (別添2 参照)

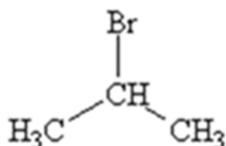
(1) 化学物質の基本情報

名 称 : 2-ブロモプロパン

別 名 : 2BP、イソプロピルブロマイド、臭化イソプロピル

化学式 : C_3H_7Br

構造式 :



分子量 : 122.99

CAS番号 : 75-26-3

(2) 物理的・化学的性状

外観 : 無色透明な液体

引火点 : 19°C

密度 : 1.314 g/cm³ (20°C)

溶解性 (水) : 0.318 g/100 ml (20°C)

沸点 : 59.5 °C

オクタノール/水分配係数 log Pow : 2.14

蒸気圧 : 216 mmHg (25°C)

換算係数 :

換算値 28.8 kPa(25°C)

1ppm = 5.03 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.2 ppm (25°C)

蒸気密度 (空気=1) : 4.52

融 点 : -89 °C

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

生産量 : 100トン(2011年推定)

製造・輸入量 : 1,000トン(2011年度)

用 途 : 医薬中間体、農薬中間体、感光剤中間体

製造業者 : 錦海化学、マナック、輸入:アルベマール

2 有害性評価の結果 (別添1 及び別添2 参照)

(1) 発がん性

○調査した範囲内で情報は得られていない。

(各評価区分)

IARC : 情報なし

産衛学会 : 情報なし (2013年)

EU CLP : 情報なし (2008年)

NTP 12th : 情報なし (2011年)

ACGIH : 情報なし (2011年)

○閾値の有無：なし

2BP は、in vitro 試験系では、復帰突然変異試験、染色体異常試験のいずれでも陽性を、in vivo 試験系でも胎内ばく露の小核試験で陽性を示しており、遺伝毒性ありと判断されるため。

(2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性

吸入毒性：LC₅₀ = 7,159 ppm(時間不明) (ラット)

LC₅₀ = 31,171 ppm (4時間) (マウス)

経口毒性：LD₅₀ = 2,000 mg/kg 体重以上 (ラット)

LD₅₀ = 情報なし (マウス)

LD₅₀ = 情報なし (ウサギ)

○皮膚刺激性／腐食性：なし

根拠：アルビノウサギを用いた皮膚刺激性試験において、皮膚刺激性は認められなかった。

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○反復投与毒性：

LOAEL = 300 ppm (1,510 mg/m³)

根拠：Wistarラット各群雄9匹に0、300、1,000、3,000 ppm(0、1,510、5,030、15,100 mg/m³)の2BP を9週間 (7日/週、8時間/日) 吸入 (3,000 ppmでは9-11日ばく露で瀕死状態となり、11日以降のばく露を中止し、その後試験終了まで飼育した。) させた結果、300 ppm以上の全投与群で体重増加の有意な抑制、精巣、精巣上体、精囊、前立腺重量の有意な低値、赤血球数の有意な減少を認めた。また、300及び1,000 ppm群で腎臓重量、血小板数の減少、1,000 ppm群で肝臓重量、ヘマトクリット値、白血球数の減少、1,000 ppm以上の群で骨髄の巨核細胞の減少、脂肪細胞の増加などに有意差を認めた。これらの結果は雄ラットにおける骨髄の造血細胞の減少を生じ、永続的な汎血球減少症を起こすことを示唆した。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAELからNOAELへの変換 (10)

評価レベル = 2.9ppm (14.6 mg/m³)

計算式：300 ppm × 8/8(時間補正) × 7/5(日数補正) × 9/13(試験期間補正) × 1/100(UF) = 2.9 ppm

NOAEL = 100 ppm (500 mg/m³)

根拠：Wistar雌ラット9匹を1群とし、0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m³) の2BPを9週間毎日 (8時間/日) 吸

入させた結果、300 ppm以上の群で子宮の絶対及び相対重量の有意な減少、1,000 ppm群でばく露時に活動低下がみられ、筋緊張は徐々に低下した。また、1,000 ppm群で体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加、卵巣及び脾臓の絶対重量、胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 9.7 ppm (49 mg/m³)

計算式：100 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×9/13(試験期間補正)
×1/10(UF)=9.7 ppm

○生殖毒性：あり

日本産業衛生学会 2013 年度許容濃度の勧告(暫定)で、生殖毒性第 1 群(ヒトにおいて生殖毒性を示すことが知られている物質)に分類されている。

根拠：ヒトの疫学調査では、ばく露濃度が必ずしも明らかでないものの卵巣毒性、精巣毒性が明白であり、動物実験の所見も一致するとともに胎児毒性もみられる。生殖機能の障害は精巣細胞と卵巣の始原細胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。以上より、2BPを第1群に分類する。

LOAEL = 100 ppm (500 mg/m³)

根拠：Wistarラット各群雌9匹に0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m³) の2BPを9週間(8時間/日) 毎日吸入させた結果、300 ppm以上の群で発情周期の乱れ、子宮重量の減少、1,000 ppm群で卵巣重量の減少に有意差を認め、300 ppm以上の群の卵巣で正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。黄体形成ホルモン(LH)及び卵胞刺激ホルモン(FSH)の濃度に有意差はなかったが、共に300 ppm以上の群で用量に依存した変化(LHは低下、FSHは増加)の傾向がみられた³⁵⁾。その後、卵巣の切片標本を詳細に検討した結果、100 ppm以上の全投与群で原始卵胞及び発育中の卵胞、300 ppm以上の群で嚢胞状卵胞の有意な減少を認め、各発育段階の卵胞数の減少が明らかとなった。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAELからNOAELへの変換 (10)

評価レベル = 0.97 ppm (4.9 mg/m³)

計算式：100 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×9/13(試験期間補正)
×1/100(UF)= 0.97 ppm

○遺伝毒性：あり

根拠：2BPは、in vitro 試験系では、復帰突然変異試験、染色体異常試験のいずれでも陽性を示している。in vivo 試験系では小核試験では腹腔内投与では陰性、胎内ばく露では陽性であり、遺伝毒

性ありと判断する。

2BP は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果、変異原性が認められ、「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。

(3) 許容濃度等

○ACGIH：情報なし

○日本産業衛生学会：1 ppm (5.0 mg/m³)、皮(経皮吸収に注意)

根拠：

- (1) 高濃度の2BPばく露を受けた労働者で、月経の停止、精子形成機能障害、造血器障害が発生しているが、その実際のばく露濃度の資料がなく、これらの健康障害とばく露量との量反応関係は不明である。また、16名中14名の女性労働者の月経はばく露中止後も回復していない。
- (2) 2BPはラットで、100 ppm以上、8時間/日、9週間のばく露で卵巣の障害が認められ、300 ppm以上で精巣と骨髄の障害が認められ、1,000 ppm、8時間/日、12週間ばく露で末梢神経障害が認められた。
- (3) 生殖機能の障害は精巣の精祖細胞と卵巣の始原卵胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。
- (4) 動物実験で、胎児毒性、催奇形性も疑われる。
- (5) 変異原性試験が陽性で、発がん性の可能性も疑われる。
- (6) 6.5 ppm前後のばく露を受けた労働者では卵巣機能や精巣機能の明らかな障害は認められなかったが造血機能が軽度に抑制されている可能性がある。
- (7) 類似構造のブロム化合物は生殖毒性、発がん性を有するものが多く、許容濃度は設定されていないか、0.5～5 ppmと低く設定されている。
- (8) 2BP液に両手を1分間浸すと、1 ppm、8時間ばく露の吸収量の約4倍の皮膚吸収量が予測される。

以上の資料を考慮して、ラットの最小毒性量 (LOAEL) 100 ppmから、動物からヒトへの外挿の不確実係数 = 10、亜急性ばく露から慢性ばく露への外挿および最小毒性量から最大無毒性量 (NOAEL) への外挿の不確実係数 = 10を考慮して、許容濃度として1 ppm (5.0 mg/m³) (皮)を提案する。

○DFG MAK：設定無し。2BPはMAK値、発がん性、生殖毒性について検討すべき物質にリストされている

上記以外の機関 (NIOSH、OSHA、UK、AIHA) において、許容濃度に関する情報は

得られなかった。

(4) 評価値

○一次評価値：なし

発がん性を示す情報はないが、閾値がなく、遺伝毒性がある場合で、生涯過剰発がん 1×10^{-4} レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。

※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、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。閾値のない発がん性の場合には過剰発生率 10^{-4} に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

○二次評価値：1ppm

日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。

※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」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用している。

3 ばく露実態評価

(1) 有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添3に添付）

平成23年における2-ブロモプロパンの有害物ばく露作業報告については、3事業場から計4作業について報告があり、対象物質の用途は「他の製剤等の原料として使用」、「その他」で、作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「サンプリング、分析、試験又は研究の業務」、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」であった。

対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg以上1t未満」が25%、「10t以上100t未満」が50%、「1000t以上」が25%で、作業1回当たりの製造・取扱量は、「1kg未満または10未満」が25%、「1kg以上1t未満又は10以上1k0未満」が25%、「1t以上又は1k0以上」が50%であった。

また、当該作業従事労働者数は、全ての作業で「5人未満」であった。

さらに、1日当たりの作業時間は、「15分/日未満」が50%、「30分/日以上1時間/日未満」が25%、「3時間/日以上5時間/日未満」が25%で、全ての作業において局所排気装置が設置されていた。

(2) ばく露実態調査結果

有害物ばく露作業報告のあった3事業場にばく露実態調査を実施した。

対象作業場においては、製造・取扱作業に従事する7人について個人ばく露測定を行うとともに、1単位作業場所について作業環境測定のア測定、12地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- ・ サンプルング：球状活性炭捕集管を用いて捕集
- ・ 分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法

○対象事業場における作業の概要

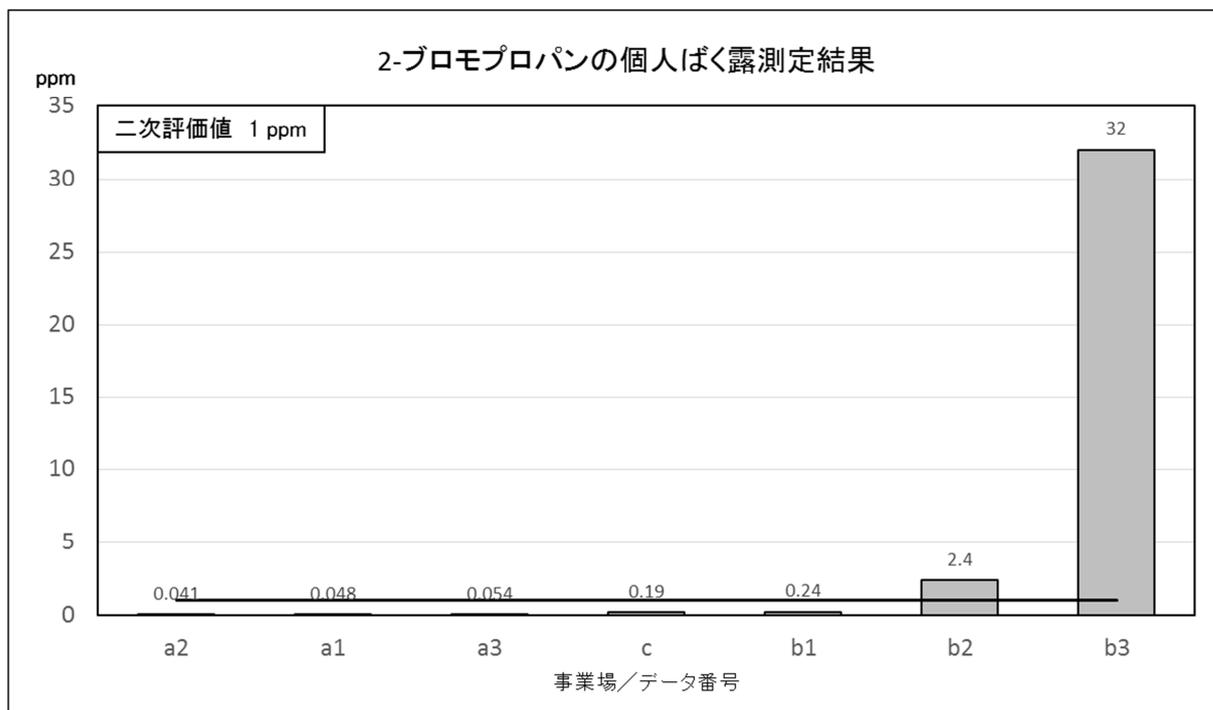
対象事業場における用途は「2-ブロモプロパンの製造」、「2-ブロモプロパンを原料としてその他の物を製造する目的として使用」であった。

2-ブロモプロパンのばく露の可能性のある主な作業は、製品充填作業、シリカゲル交換作業、仕込み作業、サンプルング・抜取り作業で、1回当たり3分～100分間の作業であった。

また、作業環境は43%の作業は屋内で行われ、ばく露防止対策は79%の作業で局所排気装置が設置され、全ての作業で呼吸用保護具（全て有機ガス用防毒マスク）が使用されていた。

○測定結果

測定は7人の労働者に対して実施した。個人ばく露測定の結果、8時間TWAの最大値は、2-ブロモプロパンの製造する事業場における、製品をドラム缶へ充填する作業、製品充填時の脱水に用いるシリカゲル脱水塔内のシリカゲルを抜取り交換作業を行った者に測定された32 ppmであった。また、全データを用いて信頼率90%で区間推定した上限値（上側5%）は55 ppmであった。



作業者	作業内容
b3	製品充填作業 (約45分間) シリカゲル交換作業 (約25分間)
b2	上層 (有機層) の仕込み作業 (約100分間) 還元・アルカリ洗浄缶へのヒドラジン投入作業 (約3分間) 水層をHBr分離缶 (R-533(2F))への仕込み作業 (約8分間) 還元後の還元・アルカリ洗浄缶内の上層 (水層) の抜き取り作業 (約17分間)
b1	反応後下層 (水層) のサンプリング・抜き取り作業 (約30分間) 反応後上層 (有機層) のサンプリング・抜き取り作業 (約40分間) 反応釜水洗作業 (約3分間) ガス吸収缶のサンプリング作業 (約3分間)
c	ドラム缶から吸引ノズルで反応タンクへ投入する (20分)
a3	回収槽からドラムへ抜き出す (3分間)
a1	ドラムから貯槽へ予備仕込み (61分間)
a2	ドラムから貯槽へ予備仕込み (61分間)

2-ブロモプロパンの最大ばく露濃度の推定

使用データ数	n = 7
個人ばく露測定データの最大値 (8時間 TWA)	32ppm
コルモゴロフ・スミルノフ検定：対数正規分布に適合する	P 値>=0.10
区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	55 ppm
(参考) 対数変換上位 10 データで区間推定上側限界値 データ数が 10 を超えないため、上欄と同値となる。	55 ppm
二次評価値：産衛学会	1 ppm

このことから、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はばく露最大値の高い方の値を最大値とする）に準拠し、区間推定上側限界値の 55 ppm となり、二次評価値（1ppm）を上回った。なお、個人ばく露最大値 32ppm（8時間 TWA）も二次評価値を上回ったが、この作業は、ビニールシートで囲われた充填エリア内で、製品をドラム缶へ充填する作業であるが、フランジの締付け不足で材料が漏れ、蒸気が充満していたことによる可能性が高いと考えられる。

また、スポット測定の実測データでは、最大値は製品充填作業で 96.27 ppm であり、1回の作業時間は 45 分間で、1日1回の作業であった。この作業は、ビニールシートで囲われた充填エリア内で、製品をドラム缶へ充填する作業であるが、フランジの締付け不足で材料が漏れ、蒸気が充満していたことによる可能性が高いと考えられる。

4 リスクの判定及び今後の対応

2-ブロモプロパンの製造・取扱事業場においては、上記のとおり二次評価値を上回るばく露が見られたことから、更に詳細なリスク評価を行い、ばく露の高かった要因等を明らかにする必要がある。

その際には、二次評価値を超えるばく露が確認された製品充填について当該作業工程に共通した問題かをより詳細に分析するとともに、実態調査を行った作業以外に高いばく露の可能性があるかどうかを確認する必要がある。

また、2-ブロモプロパンは、皮膚吸収量が大きいことから、経皮吸収を考慮する必要があるため、経皮ばく露の状況、保護具の使用状況について、確認する必要がある。

なお、詳細なリスク評価の実施に関わらず、当該物質は、反復投与毒性、生殖毒性、遺伝毒性等のある物質であり、事業者はその製造・取扱作業に従事する労働者等を対象として自主的なリスク管理を行うことが必要である。

ばく露実態調査集計表

用途	対象事業場数	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均 (※1)	8時間TWAの平均 (※2)	最大 (※3)	単位作業場所数	平均 (※4)	最大値 (※3)	単位作業場所数	平均 (※5)	最大値 (※3)
2-プロモプロパン											
1 ばく露作業報告対象物を対象物の製造	1	3	2.19	2.64	32	10	0.262	96.27	0	-	-
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	2	4	0.062	0.067	0.19	2	0.339	2.138	1	0.049	0.105
計	3	7	0.285	0.324	32	12	0.273	96.27	1	0.049	0.105
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁） ※1：測定値の幾何平均値 ※2：8時間TWAの幾何平均値 ※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す ※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均 ※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均											

有害性総合評価表

物質名：2-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><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 7,159 ppm(時間不明) 経口毒性：LD₅₀ = 2,000 mg/kg 体重以上</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 31,171 ppm (4H) 経口毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・ ICR マウス雌雄各群 3 匹に 2BP を 0、26,604、30,771、31,864、32,492 あるいは 34,651 ppm で 4 時間ばく露した。ばく露中はほとんどの動物の運動が緩慢になった。26,604 ppm 群と 30,771 ppm 群ではばく露終了後運動が非常に活発になった。多くの動物に頭部、頸部、背部に他の動物と争ったためとみられる傷が生じた。剖検では死亡動物、生存動物とも呼吸器、生殖器、肝臓に異常所見はみられなかった。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし</p> <p>アルビノウサギ 3 匹に 2BP 0.5 mL を 4 時間、半閉鎖適用し 72 時間まで観察した。Primary Irritation Index (PII)は 1.44 で皮膚刺激性は認められなかった。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし 調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし 調査した範囲内で情報は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし 調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>LOAEL = 300 ppm (1,510 mg/m³)</p> <p>根拠：Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、300、1,000、3,000 ppm(0、1,510、5,030、15,100 mg/m³)の 2BP を 9 週間 (7 日/週、8 時間/日) 吸入 (3,000 ppm では 9-11 日ばく露で瀕死状態となり、11 日以降のばく露を中止し、その後試験終了ま</p>

	<p>で飼育した。) させた結果、300 ppm 以上の全投与群で体重増加の有意な抑制、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺重量の有意な低値、赤血球数の有意な減少を認めた。また、300 及び 1,000 ppm 群で腎臓重量、血小板数の減少、1,000 ppm 群で肝臓重量、ヘマトクリット値、白血球数の減少、1,000 ppm 以上の群で骨髄の巨核細胞の減少、脂肪細胞の増加などに有意差を認めた。これらの結果は雄ラットにおける骨髄の造血細胞の減少を生じ、永続的な汎血球減少症を起こすことを示唆した。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10) LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 2.9 ppm (14.6 mg/m³) 計算式：300 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×9/13(試験期間補正)×1/100(UF) =2.9 ppm</p> <p>NOAEL = 100 ppm (500 mg/m³) 根拠：Wistar 雌ラット 9 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m³) の 2BP を 9 週間毎日 (8 時間/日) 吸入させた結果、300 ppm 以上の群で子宮の絶対及び相対重量の有意な減少、1,000 ppm 群でばく露時に活動低下がみられ、筋緊張は徐々に低下した。また、1,000 ppm 群で体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加、卵巣及び脾臓の絶対重量、胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 9.7 ppm (49 mg/m³) 計算式：100 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×9/13(試験期間補正)×1/10(UF) =9.7 ppm</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>日本産業衛生学会 2013 年度許容濃度の勧告(暫定)で、生殖毒性第 1 群(ヒトにおいて生殖毒性を示すことが知られている物質)に分類されている。</p> <p>根拠：ヒトの疫学調査では、ばく露濃度が必ずしも明らかでないものの卵巣毒性、精巣毒性が明白であり、動物実験の所見も一致するとともに胎児毒性もみられる。生殖機能の障害は精巣細胞と卵巣の始原細胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。以上より、2BP を第 1 群に分類する。</p> <p>NOAEL = 50 ppm (250 mg/m³) 根拠：Fischer344 ラット各群雌 6~9 匹に 0、50、200、1,000 ppm (0、250、1,000、5,030 mg/m³) の 2BP を約 3 週間 (8 時間/日) 毎日吸入させた結果、200 ppm 以上の群で用量に依存した性周期の延長がみられ、6 日以上性の周期を</p>

	<p>示した割合は 1,000 ppm 群で対照群の 2 倍以上に認められたが、有意な変化ではなかった。また、各群の体重、卵巢及び子宮重量、排卵数には差がなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1.6 ppm (8.1 mg/m³)</p> <p>計算式：50 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×3/13(試験期間補正)×1/10(UF) = 1.6 ppm</p> <p>LOAEL = 100 ppm (500 mg/m³)</p> <p>根拠：Wistar ラット各群雌 9 匹に 0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m³) の 2BP を 9 週間 (8 時間/日) 毎日吸入させた結果、300 ppm 以上の群で発情周期の乱れ、子宮重量の減少、1,000 ppm 群で卵巢重量の減少に有意差を認め、300 ppm 以上の群の卵巢で正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の濃度に有意差はなかったが、共に 300 ppm 以上の群で用量に依存した変化 (LH は低下、FSH は増加) の傾向がみられた³⁵⁾。その後、卵巢の切片標本を詳細に検討した結果、100 ppm 以上の全投与群で原始卵胞及び発育中の卵胞、300 ppm 以上の群で胞状卵胞の有意な減少を認め、各発育段階の卵胞数の減少が明らかとなった。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 0.97 ppm (4.9 mg/m³)</p> <p>計算式：100 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×9/13(試験期間補正)×1/100(UF) = 0.97 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：2BP は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験、染色体異常試験のいずれでも陽性を示している。<i>in vivo</i> 試験系では小核試験では腹腔内投与では陰性、胎内ばく露では陽性であり、遺伝毒性ありと判断する。</p> <p>2BP は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果、変異原性が認められ、「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：報告無し</p> <p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：2BP は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験、染色体異常試験のいずれ</p>

	<p>でも陽性を、<i>in vivo</i> 試験系でも胎内ばく露の小核試験で陽性を示しており、遺伝毒性ありと判断されるため。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH 情報なし</p> <p>日本産業衛生学会</p> <p>1 ppm (5.0 mg/m³)、皮 (経皮吸収に注意)</p> <p>根拠：</p> <p>(1) 高濃度の 2BP ばく露を受けた労働者で、月経の停止、精子形成機能障害、造血器障害が発生しているが、その実際のばく露濃度の資料がなく、これらの健康障害とばく露量との量反応関係は不明である。また、16 名中 14 名の女性労働者の月経はばく露中止後も回復していない。</p> <p>(2) 2BP はラットで、100 ppm 以上、8 時間/日、9 週間のばく露で卵巣の障害が認められ、300 ppm 以上で精巣と骨髄の障害が認められ、1,000 ppm、8 時間/日、12 週間ばく露で末梢神経障害が認められた。</p> <p>(3) 生殖機能の障害は精巣の精祖細胞と卵巣の始原卵胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。</p> <p>(4) 動物実験で、胎児毒性、催奇形性も疑われる。</p> <p>(5) 変異原性試験が陽性で、発がん性の可能性も疑われる。</p> <p>(6) 6.5 ppm 前後のばく露を受けた労働者では卵巣機能や精巣機能の明らかな障害は認められなかったが造血機能が軽度に抑制されている可能性がある。</p> <p>(7) 類似構造のブロム化合物は生殖毒性、発がん性を有するものが多く、許容濃度は設定されていないか、0.5～5 ppm と低く設定されている。</p> <p>(8) 2BP 液に両手を 1 分間浸すと、1 ppm、8 時間ばく露の吸収量の約 4 倍の皮膚吸収量が予測される。</p> <p>以上の資料を考慮して、ラットの最小毒性量 (LOAEL) 100 ppm から、動物からヒトへの外挿の不確実係数 = 10、亜急性ばく露から慢性ばく露への外挿および最小毒性量から最大無毒性量 (NOAEL) への外挿の不確実係数 = 10 を考慮して、許容濃度として 1 ppm (5.0 mg/m³) (皮)を提案する。</p> <p>DFG MAK： 情報なし</p>

有害性評価書

物質名：2-ブロモプロパン

1. 化学物質の同定情報²⁾

名 称：2-ブロモプロパン

別 名：2BP、イソプロピルブロマイド、臭化イソプロピル

化 学 式：C₃H₇Br

分 子 量：122.99

CAS 番号：75-26-3

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 504 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状^{20),21)}

外 観：無色透明な液体

引火点：19℃

密度：1.314 g/cm³ (20℃)

溶解性 (水)：0.318 g/100 ml (20℃)

沸 点：59.5 °C

オクターブ/水分配係数 log Pow : 2.14

蒸気圧：216 mmHg (25℃)

換算係数：

換算値 28.8 kPa(25℃)

1ppm = 5.03 mg/m³ (25℃)

1mg/m³ = 0.2 ppm (25℃)

蒸気密度 (空気=1)：4.52

融 点：-89 °C

(2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性 : 引火性⁷⁾

イ 爆発危険性 : 蒸気は空気と爆発性の混合気を生じる²⁷⁾

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：分解するまで過熱された場合、または火災の場合大部分が臭化水素からなる腐食性で有毒な蒸気が生じる²⁷⁾

酸化性物質と反応する。²⁸⁾

3. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：100 トン(2011 年推定)

製造・輸入量：1,000 トン³⁾

用 途：医薬中間体、農薬中間体、感光剤中間体²⁾

製造業者：錦海化学、マナック、輸入:アルベマール²⁾

4. 健康影響

[体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]

- ・ラットに 2-ブロモプロパン(以下 2BP と記す)0、500、1,000、1,500 mg/m³ を 4 時間吸入させ、尿中の代謝物を分析した結果、500 mg/m³ 以上の群でアセトン及び臭化物イオンの用量に依存した有意な増加を認めた。尿中にアセトンの排泄を認めたことから、本物質がイソプロピルアルコールと臭化物イオンに加水分解され、さらにイソプロピルアルコールがアセトンに酸化されたものと考えられたが、イソプロピルアルコールは 1,500 mg/m³ 群でばく露時間内の尿中にわずかに検出されただけであった²⁴⁾。
- ・³⁵S でラベルした酵母を含む餌を 3 日間与えたラットに本物質または 1-ブロモプロパンを皮下注射し、尿中の代謝物を分析した結果、1-ブロモプロパン投与では *n*-プロピルメルカプツール酸、2-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸、*n*-プロピルメルカプツール酸スルホキシドを認めたが、本物質の投与ではこれら代謝物は痕跡程度しか認められなかった。このため、本物質では SH 基のアルキル化が 1-ブロモプロパンよりも遅く進行するか、加水分解あるいは SH 基以外のアルキル化が生じている可能性が示唆された²⁴⁾。
- ・ラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、基質の消失速度とイソプロピルアルコールの生成速度に差がみられたことから、イソプロピルアルコールへと代謝される経路の他にも代謝経路があるか、インキュベーションによってさらに代謝が進行していた可能性が考えられた。本物質は十分に代謝されない化合物に分類される可能性が示唆された²⁴⁾。
- ・ヘアレスマウスの腹部皮膚に本物質を 5 分間塗布した結果、皮膚吸収速度は 7.73 mg/cm²/hr であった。また、ヌードマウスでは 3.12 mg/cm²/hr であったが、*in vitro* 試験で求めた透過速度 4.165 mg/cm²/hr の約 75%であった²⁴⁾。
- ・本物質濃度が幾何平均で 3±1.47 mg/m³ の職場の労働者 5 人について尿中のアセトン及び臭化物イオンを測定した結果、4 人については非ばく露の 20 人から求めた正常範囲内にあったが、他の 1 人（高濃度でばく露する機会の多かった職場責任者）は正常範囲を大きく上回っていた。このため、アセトン及び臭化物イオンが生物学的モニタリングの指標として有望と考えられた²⁴⁾。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 2-ブロモプロパンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	31171 ppm (4H) ²⁹⁾	7159 ppm(時間不明) ²²⁾	情報なし
経口、LD50	情報なし	2000 mg/kg 体重 以上 ³⁰⁾	情報なし
経皮、LD50	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内 LD50	483.7 mg/kg 体重 ⁴⁾	情報なし	情報なし

健康影響

- ・ICR マウス雌雄各群 3 匹に 2BP を 0、26,604、30,771、31,864、32,492、あるいは 34,651 ppm で 4 時間ばく露した。ばく露中はほとんどの動物の運動が緩慢になった。26,604 ppm 群と 30,771 ppm 群ではばく露終了後運動が非常に活発になった。多くの動物に頭部、頸部、背部に他の動物と争ったためとみられる傷が生じた。剖検では死亡動物、生存動物とも呼吸器、生殖器、肝臓に異常所見はみられなかった²⁹⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・アルビノウサギ 3 匹に 2BP 0.5 ml を 4 時間、半閉鎖適用し 72 時間まで観察した。Primary Irritation Index (PII)は 1.44 で皮膚刺激性は認められなかった³¹⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、300、1,000、3,000 ppm(0、1,510、5,030、15,100 mg/m³)の 2BP を 9 週間（7 日/週、8 時間/日）吸入（3,000 ppm では 9-11 日ばく露で瀕死状態となり、11 日以降のばく露を中止し、その後試験終了まで飼育した。）させた結果、300 ppm 以上の全投与群で体重増加の有意な抑制、精巢、精巢上体、精囊、前立腺重量の有意な低値、赤血球数の有意な減少を認めた。また、300 及び 1,000 ppm 群で腎臓重量、血小板数の減少、1,000 ppm 群で肝臓重量、ヘマトクリット値、白血球数の減少、1,000 ppm 以上の群で骨髄の巨核細胞の減少、脂肪細胞の増加などに有意差を認めた。これらの結果は雄ラットにおける骨髄の造血細胞の減少を生じ、永続的な汎血球減少症を起こすことを示唆した³²⁾。
- ・Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、100、1,000 ppm (0、500、5,030 mg/m³) の 2BP を 12 週間（8 時間/日、7 日/週）吸入させ、運動神経伝達速度、遠位潜時を 4 週ごとに測定した。1,000 ppm 群で体重増加の抑制、脳、肝臓及び腎臓重量の減少、赤血球数、MCV、MCH、血小板数及び白血球数の減少に有意差を認めた。また、1,000 ppm 群で運動神経伝達速度の低下傾向（8 週目には有意に低下）、8 週目以降に遠位潜時の有意な遅延を認め、総腓骨神経では髄鞘の異常がみられた^{33), 34)}。
- ・Wistar ラット各群雌 9 匹に 0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m³) の 2BP を 9 週間毎日（8 時間/日）吸入させた結果、300 ppm 以上の群で子宮の絶対及び相対重量の有意な減少、1,000 ppm 群でばく露時に活動低下がみられ、筋緊張は徐々に低下した。また、1,000 ppm 群で体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加、卵巣及び脾臓の絶対重量、胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた³⁵⁾。

経口投与/腹腔内投与/その他の経路等

経口投与

- Sprague-Dawley ラット各群雄 5 匹に 0、330、1000 mg/kg 体重/日の 2BP を 28 日間強制経口投与し、25 日目にヒツジ赤血球を静脈内投与した結果、1000 mg/kg 体重/日群で体重増加の抑制、胸腺実重量の低値、白血球数、赤血球数、血小板数の減少、ALT 活性の低下をみとめた。また、1000 mg/kg 体重/日群で脾臓の抗体形成細胞(AFC)、B 細胞、T 細胞、CD4⁺、CD8⁺の減少がみられた。胸腺では、330 mg/kg 体重/日以上群での胸腺細胞数、CD4⁺及び CD8⁺合計の減少が、1000 mg/kg 体重/日群で T 細胞の全分画の減少がみられ、ヒツジ赤血球に対する免疫作用の抑制が示された³⁶⁾。

腹腔内投与

- Sprague-Dawley ラット各群雌 10 匹に 0、300、600、900 mg/kg 体重/日の 2BP を 14 日間投与した実験で 600kg 体重/日以上で投与 15 分後から傾眠、900 mg/kg 体重/日で卵巣の重量減少が報告されている³⁷⁾。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、300、1,000、3,000 ppm (0、1,510、5,030、15,100 mg/m³) の 2BP を 9 週間 (8 時間/日) 吸入 (3,000 ppm では、ばく露 9-11 日で瀕死状態となり、11 日以降のばく露を中止し、その後試験終了まで飼育した。) させた結果、全投与群で用量に依存した精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢重量が有意に減少した。また、精子数の減少、精子運動能の低下を認め、1,000 ppm 以上の群で活動精子は全くみられず、3,000 ppm 群ではばく露中止にもかかわらず影響の回復はなかった。また、全投与群で尾部欠損精子、頭部や尾部の形態異常精子の有意な増加を認め、頭部や尾部の形態が正常な精子は 1,000 ppm 以上の群でほとんどみられなかった³²⁾。
- Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、100、1,000 ppm (0、500、5,030 mg/m³) の 2BP を 12 週間 (8 時間/日) 吸入させた結果、1,000 ppm 群の精巣に生殖細胞はほとんどみられず、精細管の萎縮を認めたが、100 ppm 群の精巣に変化は認められなかった³⁴⁾。
- Fischer344 ラット各群雌 6~9 匹に 0、50、200、1,000 ppm (0、250、1,000、5,030 mg/m³) の 2BP を約 3 週間 (8 時間/日) 吸入させた結果、200 ppm 以上の群で用量に依存した性周期の延長がみられ、6 日以上性の周期を示した割合は 1,000 ppm 群で対照群の 2 倍以上に認められたが、有意な変化ではなかった。また、各群の体重、卵巣及び子宮重量、排卵数には差がなかった³⁸⁾。
- Wistar ラット各群雌 9 匹に 0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m³) の 2BP を 9 週間 (8 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、300 ppm 以上の群で性周期の乱れ、子宮重量の減少、1,000 ppm 群で卵巣重量の減少に有意差を認め、300 ppm 以上の群の卵巣で正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の濃度に有意差はなかったが、300 ppm 以上の群で用量に依存した変化 (LH は低下、FSH は増

加)の傾向がみられた³⁵⁾。その後、卵巣の切片標本を詳細に検討した結果、全投与群で原始卵胞及び発育中の卵胞、300 ppm以上の群で胞状卵胞の有意な減少を認め、各発育段階の卵胞数の減少が明らかとなった³⁹⁾。

- Sprague-Dawley ラット各群雌 10 匹に 0、125、250、500、1,000 ppm (0、630、1,260、2,520、5,030 mg/m³) の 2BP を交配 2 週間前から吸入 (6 時間/日) させ、雌は雄ラットと交配後妊娠 19 日まで吸入させた。全投与群で母動物の一般状態や体重に影響はなかった。1,000 ppm 群で出生児数の有意な減少を認められたが、着床数に影響はみられなかった。生後 0 日の児動物の体重や性比、生後 4 日の生存率や体重には影響はみられなかった⁴⁰⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

皮下投与

- Wistar ラット各群雄 4 匹に 1,355 mg/kg 体重の 2BP を 1, 2, 3, 4, 5 回投与し各 6 時間後解剖(対照群は各 1 匹計 5 匹)した。1 回投与群ではステージ I 精祖細胞が減少し、他のステージの精祖細胞は複数回投与後に減少した。タイプ B 精祖細胞の有糸分裂の遅延は 5 回投与後に多くみられた。またステージ I パキテン期精母細胞の軽度の減少が 1 回投与後のみにみられ、それ以降の複数回投与後にはみられなかった。よって精巣の精祖細胞が標的器官であると結論付けられる⁴¹⁾。
- ICR マウス各群 11 匹に、0、500、1000、1,500 mg/kg 体重/日の 2BP を妊娠 6~17 日に皮下投与し、妊娠 18 日に帝王切開し胎児の外表、内臓、骨格を調べた。母動物の死亡はみられず、1,500 mg/kg 群の胎児に体重減少、血腫、外脳症、眼瞼開存、四肢の異常等がみられた⁴²⁾。
- Sprague-Dawley ラット雌(各群 8 匹)に、溶媒のみを投与した対照群、1,000 mg/kg 体重/日の 2BP を妊娠 6~10 日に皮下投与した群、代謝活性化剤としてフェノバルビタール (PB) 80 mg/kg 体重/日を妊娠 3~5 日に皮下投与した後 1,000 mg/kg 体重/日の 2BP を妊娠 6~10 日に皮下投与した群、妊娠 11~16 日に 1,000 mg/kg 体重/日の 2BP を皮下投与した群を設け、妊娠 20 日に帝王切開し胎児の外表、内臓、骨格を観察した。母動物は各投与群とも体重増加の抑制がみられた。妊娠子宮重量の減少、早期死亡胎児数の増加が妊娠 6~10 日投与群、PB 投与後妊娠 6~10 日投与群に認められた。同様に胎児の奇形(無眼球症、小眼球症)、変異(尿管の拡張、骨格)、発達遅延も妊娠 6~10 日投与群、PB 投与後妊娠 6~10 日投与群に認められたが、妊娠 11~16 日投与群にはほとんど認められなかった。妊娠 6~10 日投与群と PB 投与後妊娠 6~10 日投与群の差は認められなかった。2BP の発生への影響は器官形成前半(妊娠 6~10 日)での投与が後半(妊娠 11~16 日)での投与より強く、PB による代謝活性化の影響も弱いことが示唆された⁴³⁾。

腹腔内投与

- ICR マウス各群 15 匹に、妊娠 0 日に 0、300、600、900、1,800 mg/kg 体重の 2BP を

腹腔内投与し、妊娠 3 日に帝王切開した。母マウスの体重や黄体数、胚変性率に変化はなかったが、900 mg/kg 体重以上の群の胚で小核発生頻度の有意な増加を認め、投与濃度に対応した胚の構成細胞数の減少（発育抑制）傾向もみられた⁴⁴⁾。

生殖毒性のメカニズム

- ・雄 SPF SD ラット(6 匹/群)に、2BP (1g/kg) を腹腔内に 7 日投与し、精子の特性、精巣の組織学的所見およびアポトーシスに関する指標を測定した研究で、2BP 処理により、精子の濃度が低下し、異常精子が増加した。さらに、精巣および精巣上体の GSH(Glutathione) の低下、MDA(Malondialdehyde) の増加、精巣上体の GST (Glutathione S-Transferase) および GR(Glutathione Reductase) 活性の低下、精細管の空胞化、変性および壊死が認められた。精巣の障害と並行して、精細管当たりのアポトーシス細胞が対照群に比べて有意に増加し、TUNEL 陽性精細管、カスパーゼ 3 活性陽性細胞が増加し、Bax、Bcl-2、p53 遺伝子およびタンパク発現が低下した。これらの作用は 1-ブロモプロパンでは弱いか認められず、2つの異性体で毒性メカニズムが異なる可能性が示唆された^{50),51)}。
- ・胚盤胞段階のマウス胚を *in vitro* で培養後、*in vivo* 胚移植する系で 2BP の細胞毒性を試験した。5 あるいは 10 μ M の 2BP で処理した胚盤胞はアポトーシスの有意な増加を示し、内細胞塊 (ICM) および栄養外胚葉細胞 (TE) 数の減少を示した。さらに、2-ブロモプロパンで前処理した胚盤胞の移植成功率は無処理対照に比べ低かった⁵²⁾。マウスに 20 μ M の 2BP を含む飲水を与えることにより、*in vivo* での卵母細胞成熟の抑制、*in vitro* での受精の低下、初期胚発生の障害が誘導された。これらの作用は、カスパーゼ 3 特異的阻害剤により阻害され、2BP による胚障害はカスパーゼ依存アポトーシス作用によることが示唆された⁵³⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・*In vitro* 試験では 2BP は復帰突然変異試験で塩基対置換型株では陽性、フレームシフト型株では陰性で、最大比活性値は 212 revertants/mg であった^{25), 45)}。また培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性、陰性両方の結果が報告されており、D₂₀ 値は 0.41 mg/ml であった^{26), 45)}。*In vivo* 試験では妊娠 0 日の母動物に投与した試験で胎児に小核の増加がみられた⁴⁴⁾。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100(代謝活性化+) ⁴⁵⁾	+
		ネズミチフス菌 TA1535(代謝活性化・および+) ⁴⁵⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98, TA1537(代謝活性化+) ⁴⁵⁾	-
		ネズミチフス菌 TA100, TA1535(代謝活性化・および+) ²⁵⁾	+

	染色体異常試験	ネズミチフス菌 TA98, TA1537(代謝活性化-および+) ²⁵⁾	—
		チャイニーズハムスター(CHL細胞) ⁴⁵⁾	—
		チャイニーズハムスター(CHL/IU細胞)(代謝活性化-および+) ²⁶⁾	+
<i>In vivo</i>	小核試験	ラット腹腔内投与 ⁴⁵⁾	—
		マウス胎児(母動物に腹腔内投与) ⁴⁴⁾	+

—：陰性　＋：陽性

2BP は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果強い変異原性が認められ、「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。

キ 発がん性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

イ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

ウ 感作性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・1994年2月から2BPが使用されるようになった韓国の電子部品製造工場の押しボタン式スイッチの組立工程で、翌年7月に2BPを取り扱う工程の労働者に月経停止が異常に多いことが分かり、調査の結果、女性25人中8人は汎血球減少症を併発しており、男性8人中1人は汎血球減少症を併発していた。赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数の低値がみられ、骨髄生検の結果女性2人は重度の低形成骨髄と診断された。自覚症状は女性で頭痛、眩暈、脱力感などが多く、2人は打撲で皮下出血しやすくなっており、男性では頭痛や眩暈の訴えがあった。調査時には既に作業中止されていたため、模擬作業を行って2BP濃度を測定したところ、作業所内14ヶ所の平均で12.4±3.1 ppm(9.2-19.6 ppm)、2BPを入れた浸漬槽フード内の液面上1mでは4140.7 ppmであった。しかし、手作業による供給や混合が行われていたことから、実際のばく露濃度はさらに高かったものと思われた²⁴⁾。また当該工場の他の2つ

の作業工程では骨髄の低機能と診断された作業者はいなかった⁴⁷⁾。

- 中国の 2BP 製造工場の調査で、作業者の呼吸位置での気中濃度は、反応層の温度測定場所 2.5-17.2(中央値 4.0) ppm、蒸留済製品のコンテナへの投入で 8.2-90.9(中央値 27.6) ppm、炭酸水素ナトリウムとの混合場所で 17.6-57.6(中央値 38.8) ppm、製品の容器への充填で 19.8-110.8(中央値 88.6) ppm であった。拡散型個人サンプラーで測定したばく露濃度は男性労働者では 11 名中 4 名で 0.8-5.8 ppm、女性労働者 14 名中 12 名で 2.9-16.2 ppm であった。月経が順調な女性でばく露濃度(0-8.6 ppm)と貧血パラメータであるヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の間に有意な相関関係がみられたことから、10 ppm 以下の低濃度でも長期ばく露によって造血機能に影響を受ける可能性が示唆された⁴⁸⁾。

オ 生殖毒性

- 1994 年 2 月から 2BP が使用されるようになった韓国の電子部品製造工場の押しボタン式スイッチの組立工程で、翌年 7 月に 2BP を取り扱う工程の労働者に月経停止が異常に多いことが分かり、調査の結果、女性 25 人中 16 人に月経停止、男性 8 人中 2 人は無精子、4 人は精子減少であった。卵胞刺激ホルモン(FSH)は 16 名全員で、黄体化ホルモン(LH)もほとんどの月経停止の女性で上昇し、多くはほてりを訴えた。無精子、精子減少の男性のテストステロンは正常値の範囲内であった。(模擬作業での 2BP 濃度測定結果はエ 反復ばく露毒性を参照)⁴⁶⁾。また当該工場の他の 2 つの作業工程では生殖器の低機能と診断された作業者はいなかった⁴⁷⁾。
- 上記工場の月経停止した 16 人について 2 年間経過観察した結果、1 人は無月経のまま妊娠して健康な男児を出産し、他の 1 人はホルモン療法により規則的な月経を回復したが、その他は月経停止のままであった。6 人に実施した卵巣の腹腔鏡検査では、萎縮～ほぼ正常の所見に分かれたが、そのうち 4 人に実施した卵巣の生検の結果は類似しており、卵巣皮質には限局性または瀰漫性の線維症がみられ、卵胞は各発育段階ともみられず、始原卵胞は不規則に萎縮し、始原卵胞の数は 1 例を除いて著しく減少していた。また、始原卵胞には卵母細胞及び顆粒膜細胞がみられず、白体の数は組織全体にわたって減少しており、髄質の血管には硝子化がみられた²⁴⁾。
- 先に示した中国の 2BP 製造工場の調査で、月経不順、月経停止の女性労働者が認められたが、年齢との関係を否定できなかった。精子数及び活動精子率が正常値を大きく下回る男性が 1 人みられたが、この男性は工場立ち上げ時の技術責任者で、その後も設備の調整にあたっており、しばしば高濃度の 2BP にばく露された可能性があった(2BP 濃度測定結果はエ 反復ばく露毒性を参照)⁴⁸⁾。
- 2BP 製造工場での横断研究では、女性 14 名中ばく露をほとんど受けない会計係 3 名の月経は順調、ばく露者 11 名 (7.2 ± 3.7 ppm (2.9-16.2 ppm)) 中 3 名は閉経 (いずれも 46 歳以上)、2 名は不順 (37、43 歳)、6 名は順調 (40 歳 1 名、30 歳代 2 名、20 歳代 3 名) で、順調なばく露作業者のばく露濃度は 6.5 ± 1.7 ppm (4.1-8.6 ppm) だった。男性 11 名中、調査時はばく露作業に従事していなかったが過去にかなりのばく露を受けた

と推定される技術員で、精子数の減少 ($10.8 \times 10^6/\text{mL}$ 、正常範囲 $> 24 \times 10^6/\text{mL}$) と運動精子率の低下 (7.4 %, 正常範囲 > 50 %) がみられた。調査時の曝露濃度は11名中6名が検出限界以下で、測定できた4名は $2.2 \pm 2.4 \text{ ppm}$ (0.8-5.8 ppm) であった⁶⁾。

カ 遺伝毒性

・調査した範囲では情報は得られなかった。

キ 発がん性

・調査した範囲では情報は得られなかった。

発がんの定量的リスク評価

・2BP についてのユニットリスクに関する報告はない。 9), 10), 11) 12), 13)

発がん性分類

IARC : 情報なし ⁵⁾

産衛学会 : 情報なし ⁶⁾

EU Annex VI : 情報なし ⁷⁾

NTP 12th: 情報なし ⁸⁾

ACGIH : 情報なし ¹⁴⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH : 情報なし ¹⁴⁾

なお、1-ブロモプロパンについての評価文書で不純物として含まれる 2BP の有害性について記載しているが、TLV は 1-ブロモプロパンについての値であり、2BP については適用できないとしている ⁴⁹⁾。

日本産業衛生学会 : 1 ppm ($5.0 \text{ mg}/\text{m}^3$)、皮 (経皮吸収に注意)⁶⁾

勧告根拠 ²²⁾ :

(1) 高濃度の 2BP ばく露を受けた労働者で、月経の停止、精子形成機能障害、造血器障害が発生しているが、その実際のばく露濃度の資料がなく、これらの健康障害とばく露量との量反応関係は不明である。また、16 名中 14 名の女性労働者の月経はばく露中止後も回復していない。

(2) 2BP はラットで、100 ppm 以上、8 時間/日、9 週間のばく露で卵巣の障害が認められ、300 ppm 以上で精巣と骨髄の障害が認められ、1,000 ppm、8 時間/日、12 週間ばく露で末梢神経障害が認められた。

(3) 生殖機能の障害は精巣の精祖細胞と卵巣の始原卵胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。

(4) 動物実験で、胎児毒性、催奇形性も疑われる。

(5) 変異原性試験が陽性で、発がん性の可能性も疑われる。

(6) 6.5 ppm 前後のばく露を受けた労働者では卵巣機能や精巣機能の明らかな障害は認められなかったが造血機能が軽度に抑制されている可能性がある。

(7) 類似構造のブロム化合物は生殖毒性、発がん性を有するものが多く、許容濃度は設定されていないか、0.5～5 ppm と低く設定されている。

(8) 2BP 液に両手を 1 分間浸すと、1 ppm、8 時間ばく露の吸収量の約 4 倍の皮膚吸収量が予測される。

以上の資料を考慮して、ラットの最小毒性量 (LOAEL) 100 ppm から、動物からヒトへの外挿の不確実係数 = 10、亜急性ばく露から慢性ばく露への外挿および最小毒性量から最大無毒性量 (NOAEL) への外挿の不確実係数 = 10 を考慮して、許容濃度として 1 ppm (5.0 mg/m³) (皮)を提案する。

DFG MAK : 設定無し。2BP は MAK 値、発がん性、生殖毒性について検討すべき物質にリストされている¹⁵⁾。

上記以外の機関 (NIOSH、OSHA、UK、AIHA)^{16),17),18),19)} において、許容濃度に関する情報は得られなかった。

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 2BP については未発行
- 2) 化学工業日報社 : 1631 の化学商品 p954 (2013)
- 3) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (2011)
- 5) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 6) (社)日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 (2013)
- 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report (2011)
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)

- (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009”(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
 - 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2011)
 - 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2012)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
 - 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
 - 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
 - 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December 2011)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
 - 19) AIHA : Workplace Environmental Exposure Levels, 2011 WEEL Values (2013)
(<http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>)
 - 20) Haynes WM, et al Eds. : CRC Handbook of Chemistry and Physics 91 st Ed. CRC Press (2010).
 - 21) Howard PH., Meylan WM. ed.: Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals. CRC Press (1997).
 - 22) (社)日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 41 巻 p142 (1999).
 - 23) 化学物質評価研究機構 : 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート : 2-ブromopropan (2002).
 - 24) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価(第 4 巻)」 (2005).
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
 - 25) (社)日本化学物質安全・情報センター : 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 p 53, 262 (1996).
 - 26) (社)日本化学物質安全・情報センター : 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺版 p61, 215 (1997).
 - 27) ギュンター ホンメル 編、新居六郎 訳 : 危険物ハンドブック カード 946、シュプリンガー・フェアラー東京 (1996).
 - 28) National Toxicology Program : NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 2-Bromopropane. (2003).
 - 29) Kim HY, Chung YH, Yi KH, Kin JG, Yu IJ : LC₅₀ of 2-bromopropane. Ind Health. 34: 403-407(1996).

- 30) Yu IJ, Kim HY, Lim CH, Lee YM, Moon YH : The occupational exposure level (OEL) for 2-bromopropane: the first OEL established by Korea. *Appl Occup Environ Hyg.* 14: 356-358 (1999).
- 31) European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals : Skin Irritation and Corrosion: Reference Chemicals Data Bank. Technical Report No. 66 p119 (1995).
- 32) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, Tagawa Y, Mamijima M, et al. : Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health.* 39: 57-63 (1997).
- 33) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, et al. : Effect of inhalation exposure to 2-bromopropane on the nervous system in rats. *Toxicology.* 135:87-93 (1999).
- 34) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, Kamijima M, Takeuchi Y : Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons. *Environ Res Sec A.* 85: 48-52 (2001).
- 35) Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, Tsukamura H, Maeda K, et al. : Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *J Occup Health.* 39:144-149 (1997).
- 36) Jeong TC, Lee E-S, Chae W, Koh WS, Kan B-H, Han SS : Immunotoxic effects of 2-bromopropane in male Sprague-Dawley rats: A 28-day exposure study. *J Toxicol Environ Health A.* 65: 383-394 (2002).
- 37) Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Chung YH, Kim TG, et al : Effects of 2-bromopropane on the female reproductive function in Sprague-Dawley rats. *Ind Health.* 35: 278-284 (1997).
- 38) Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL, Honma T. : Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicology Letters* 126: 41-49 (2002).
- 39) Yu X, Kamijima M, Ichihara G, Li W, Kitoh J, et al. : 2-Bromopropane causes ovarian dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 159: 185-193 (1999).
- 40) Takeuchi T, Okuda H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T : Developmental effects of inhalation exposure to 2-bromopropane in rats. *Reprod Toxicol.* 18: 431-437 (2004).
- 41) Omura M, Romero Y, Zhao M, Inoue N : Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicol Lett* 104:19-26 (1999).
- 42) Kim JC, Shin DH, Heo JD, Kim CY et al : Effects of 2-bromopropane on pregnant dams and embryo-fetal development in the ICR mouse. *Environ Toxicol and Pharmacol.* 15: 103-110 (2004).
- 43) Shin IS, Lee JC, Kim KH, Ahn TH, Bae CS, et al. : Effects of exposure period on the developmental toxicity of 2-bromopropane in Sprague-Dawley rats. *Toxicological Research.* 24: 263-271 (2008).
- 44) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T : Induction of micronuclei formation in preimplantation

- mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reprod Toxicol.* 15: 81-85 (2001).
- 45) Maeng SH, Yu IJ : Mutagenicity of 2-bromopropane. *Ind. Health.* 35: 87-95 (1997)
- 46) Kim Y, Jung K, Hwang T, Jung G, Kim H, et al. : Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane [published erratum appears in *Scand J Work Environ Health* 23: 80 (1997)]. *Scand J Work Environ Health.* 22: 387-391 (1996).
- 47) Park JS, Kim Y, Park DW, Choi KS, Park SH, Moon YH : An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea: Epidemiological survey. *J Occup Health.* 39: 138-143 (1997).
- 48) Ichihara G, Ding X, Yu X, Wu X, Kamijima M, et al : Occupational health survey on workers exposed to 2-bromopropane at low concentrations. *Am J Ind Med.* 35: 23-31 (1999).
- 49) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1- Bromopropane.(2005).
- 50) Huang F, et al., *Wei Sheng Yan Jiu.* 2010 Jan;39(1):4-8
- 51) Xin QQ, et al., *Toxicol Ind Health.* 2010 Sep;26(8):513-24
- 52) Chan WH., *Int J Mol Sci.* 2010 Feb 11;11(2):731-44
- 53) Chan WH., *Int J Mol Sci.* 2010 Nov 3;11(11):4361-80

2-プロモプロパン標準測定分析法

構造式: C ₃ H ₇ Br	分子量: 122.99	CASNo.: 75-26-3
許容濃度等: 産衛(OEL) 1ppm	物性等 比重: 1.310(20°C) BP : 59-60°C MP : -89°C VP : 28.8kPa(25°C)	
別名: Isopropylbromide		
サンプリング	分析	
<p>サンプラー: 球状活性炭捕集管258A (ガステック製) サンプリング流量: 0.1L/min サンプリング時間: 240min(24.0L) 保存性: 241.3 μg から 0.121 μg の添加の範囲で冷蔵で5日間保存可能。 ブランク: 脱着溶媒およびサンプラーブランクともに検出されない。</p>	<p>分析方法: 質量分析計型検出器付ガスクロマトグラフ(GC-MS)分析法 脱着: 二硫化炭素(作業環境測定用)(和光純薬工業株), 2.0mL(60min浸漬) 機器: GC-MS, 6890NNetWorkSystem (Agilent Technologies製) カラム: DB-WAX(60m×0.32mm, 0.5 μm)(J&W製) キャリアーガス: He(1.0mL/min) オープン条件: 35°C(2min)-3°C/min-200°C(2min) 注入口温度: 200°C インターフェイス温度: 250°C イオン源温度: 220°C 注入口モード: パルスドスプリット(10:1) 注入量: 1 μL 定量モード: SIM 定量イオン(確認イオン): m/z43(m/z27・m/z122) 検量線: 0.06-120.6 μg/mL の範囲で直線 定量法: 絶対検量線法</p>	
精度		
<p>添加回収率 0.12 μg 添加で92.9%、1.2 μg で106.3%、120.6 μg で93.0%、241.3 μg で97.2% 検出下限(3SD) 0.027 μg/mL (0.44ppb, 0.1L/min×4h) 定量下限(10SD) 0.088 μg/mL (1.46ppb, 0.1L/min×4h)</p>		
適用: 個人ばく露濃度測定、作業環境測定		
妨害: -		
<p>参考文献: NIOSH Manual of Analytical Method (NMAM) 1025, 1-and2-Bromopropane. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Cincinnati, OH, USA. 1994. OSHA Analytical Method no PV2062, 2-Bromopropane. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) Technical Center. United States Department of Labor, Salt Lake City, UT, USA. 1999.</p>		