



**Comments of the American Chemistry Council on the  
TSCA Work Plan Chemical Draft Risk Assessment of 1-  
Bromopropane**

**Docket No. EPA-HQ-OPPT-2015-0084**

**May 9, 2016**

Christina Franz  
Senior Director Regulatory & Technical Affairs  
American Chemistry Council  
700 Second Street, N.E.  
Washington, DC 20002  
(202) 249-6406  
[christina\\_franz@americanchemistry.com](mailto:christina_franz@americanchemistry.com)



## Table of Contents

<u>I. Introduction:</u> .....	3
<u>II. Executive Summary:</u> .....	4
<u>III. Discussion of Assessment:</u> .....	5
<u>A. The 1-Bromopropane Risk Assessment Employs Methods Consistent with Screening-Level Risk Assessment -- Not a Refined Risk Assessment -- Which Should be Reflected in the Risk Assessment Conclusions</u> .....	5
<u>B. EPA’s Risk Assessment Fails to Use “Best Science” Approaches Which Are Critical to a Scientifically Defensible Assessment</u> .....	7
<u>C. EPA Failed to Include A Systematic Review of Study Quality, Reliability, and Relevance</u> .....	8
<u>D. The 1-Bromopropane Exposure Assessment Is Outdated and Does Not Reflect Current Exposures in Occupational and Consumer Populations</u> .....	9
<u>E. EPA Has Used Very Conservative Benchmark Dose Modeling Response Levels without Describing the Rationale for Its Choices</u> .....	11
<u>F. EPA Fails to Consider Its Own Guidance Regarding Developmental Toxicity Risk Assessment</u> .....	12
<u>G. The Use of Non-GLP Study Data Instead of GLP Quality Data for the Reproductive Toxicity Hazard Assessment is Not Adequately Explained and Errors in the Risk Assessment Need Correction</u> .....	13
<u>H. EPA’s Benchmark Dose Modeling of Reproductive and Developmental Toxicity Datasets Is Inconsistent with EPA Guidance and Decisions that Depart from Guidance Are Not Explained Adequately</u> .....	14
<u>I. There Are Insufficient Data to Establish a Mode of Action for 1-Bromopropane Carcinogenicity</u> .....	17
<u>J. The Discussion of the Potential Genotoxicity of 1-Bromopropane in the EPA Risk Assessment Is Incomplete</u> .....	18
<u>K. The Female Mouse Lung Tumor is of Limited Relevance for Human Cancer Risk Assessment</u> .....	19
<u>L. Comments on 1-Bromopropane Draft Peer Review Charge Questions</u> .....	20
<u>IV. Conclusion:</u> .....	21



## Comments of the American Chemistry Council on TSCA Work Plan Risk Assessment of 1-Bromopropane EPA-HQ-OPPT-2015-0084

### I. Introduction:

The American Chemistry Council (ACC)<sup>1</sup> appreciates the opportunity to comment on the draft chemical risk assessment for 1-bromopropane announced in the Federal Register on March 8, 2016. ACC has a longstanding and strong interest in risk assessments conducted by the Environmental Protection Agency (EPA), including those conducted under its Work Plan Chemical program under the Toxic Substances Control Act (TSCA).

ACC agrees with the general direction that EPA has taken in the Work Plan Chemicals program to prioritize chemicals for further review and conduct targeted assessments that may be used to consider whether regulatory action is warranted. In general, ACC agrees that this type of approach, with some important and essential refinements, will enable the Agency to evaluate existing chemicals in commerce effectively.

ACC commends the Agency for conducting targeted quantitative assessments that focus on the potential risks associated with certain uses and applications of the Work Plan chemicals, and for employing a margin of exposure (MOE) approach for human health evaluations. The MOE approach used for non-cancer assessments, consistent with the approach used by EPA's Office of Pesticide Programs (OPP), the European Union, and Canada, is a robust methodology that improves transparency and is preferable to those that use reference values (RfCs or RfDs).<sup>2</sup> Targeted quantitative assessments and use of the MOE are important steps for the Agency to take in its risk assessments. When properly implemented, these methodologies should allow EPA to

---

<sup>1</sup> The American Chemistry Council (ACC) represents the leading companies engaged in the business of chemistry. ACC members apply the science of chemistry to make innovative products and services that make people's lives better, healthier and safer. ACC is committed to improved environmental, health and safety performance through Responsible Care®, common sense advocacy designed to address major public policy issues, and health and environmental research and product testing. The business of chemistry is an \$801 billion enterprise and a key element of the nation's economy. It is the nation's largest exporter, accounting for fourteen percent of all U.S. exports. Chemistry companies are among the largest investors in research and development. Safety and security have always been primary concerns of ACC members, and they have intensified their efforts, working closely with government agencies to improve security and to defend against any threat to the nation's critical infrastructure.

<sup>2</sup> ACC prefers the use of the MOE for these assessments. When reference values are used they incorporate science policy judgments, in the form of uncertainty factors that are not immediately transparent to risk managers. Using an MOE approach, the risk manager can more clearly determine if the differential between the exposure level and the effect level is appropriate considering the populations exposed, endpoints of concern, strength of the evidence and other key factors that are often built into uncertainty factors but are not immediately transparent to the risk manager.



focus its resources confidently and consistently on uses that present the greatest potential for concern.

## II. Executive Summary:

ACC has a number of comments and suggestions to improve the overall risk assessment of 1-bromopropane and ensure a scientifically rigorous approach to evaluate risks associated with this chemical. In addition, in Section IV, we identify specific suggestions to improve the peer review charge questions. The key issues identified by ACC are:

- The 1-bromopropane risk assessment uses methods consistent with a screening-level risk assessment, not a refined risk assessment, which must be reflected in the conclusions in the draft assessment. EPA should work with industry to refine the draft 1-bromopropane draft risk assessment.
- EPA's risk assessment fails to use "best science" approaches, which are critical to a scientifically defensible assessment. Failure to use best science approaches is a critical flaw in EPA's 1-bromopropane risk assessment. Specific comments relating to the benchmark dose modeling, the non-cancer and cancer risk assessments, and the exposure assessment components of the risk assessment are provided in these comments below.
- A systematic review of study quality, relevance, and reliability is missing from the assessment and must be included in order to adequately review and evaluate EPA's decisions. A systematic evaluation of each study used is a necessary part of a scientifically defensible risk assessment.
- The 1-bromopropane exposure assessment is outdated and does not reflect current exposures in occupational and consumer populations. ACC believes that EPA should work with industry to refine and update the 1-bromopropane exposure assessment.
- EPA has failed to describe adequately the scientific basis for decisions made when applying benchmark dose modeling to reproductive and developmental toxicity datasets. The risk assessment should incorporate significant additional discussion and explanation of the benchmark dose modeling process used. Without a discussion of the details of the modeling, risk assessors cannot judge the validity of certain modeling outputs and decisions.
- EPA has failed to consider its own guidance regarding developmental toxicity and relies on a study endpoint and dose where maternal toxicity was present. EPA has failed to discuss why this endpoint is appropriate in light of maternal toxicity. In addition, EPA has not articulated its consideration of study quality when selecting studies upon which to rely.
- EPA has used very conservative benchmark dose modeling response levels without describing the rationale for the choices made. EPA indicates that it followed its own



guidance, yet a review of the two documents cited reveals important differences between the recommendations contained in EPA's guidance and what EPA actually did in the 1-bromopropane risk assessment.

- The genotoxicity discussion in the 1-bromopropane risk assessment is incomplete. A weight-of-evidence assessment, which includes all available data, indicates that genotoxicity is not the mode of action for tumor induction in rodents exposed for a lifetime to 1-bromopropane by whole body inhalation. ACC agrees with EPA statements in the draft 1-bromopropane assessment that a mode of action for cancer is not known, based on available data.
- The female mouse lung tumor is not relevant for the 1-bromopropane human cancer risk assessment. EPA should refine the risk assessment to consider data related to this type of tumor as discussed at the 2014 EPA State-of-the-Science Workshop on Chemically-induced Mouse Lung Tumors.

### **III. Discussion of Assessment:**

ACC elaborates on each of the points raised in the Executive Summary as follows:

#### **A. The 1-Bromopropane Risk Assessment Employs Methods Consistent with Screening-Level Risk Assessment -- Not a Refined Risk Assessment -- Which Should be Reflected in the Risk Assessment Conclusions**

The methodology described in the 1-bromopropane risk assessment consistently employs worst-case and high-end assumptions regarding both hazard and exposure throughout the assessment. This very conservative methodology is consistent with a screening-level assessment, where health protective assumptions are used for parameters employed to calculate hazards and exposures to assure that potential risks are not underestimated. Screening-level assessments are not designed to provide accurate estimates of risk. When a screening-level assessment indicates an acceptable level of risk, the Agency has a high degree of confidence that the potential risks are much lower than the calculation, and therefore, the actual risks are often much lower and/or perhaps non-existent. However, when a screening-level risk assessment indicates a potential concern for a health or environmental effect, this does not mean that the actual risks are significant and warrant action. Rather, it means that the risk evaluation should be refined using more realistic and accurate parameters in the methodologies to calculate risks.<sup>3</sup> The outcome is then a

---

<sup>3</sup> This well accepted approach is consistent with EPA's general approach to risk evaluation. This is perhaps best articulated in EPA's 2001 bulletin on ecological risk assessment, which states: "Screening-Level Ecological Risk Assessments are conservative assessments in that they provide a high level of confidence in determining a low probability of adverse risk, and they incorporate uncertainty in a precautionary manner. It must be stressed that SLERAs are not designed nor intended to provide definitive estimates of actual risk, generate cleanup goals and, in



refined risk assessment that more accurately quantifies actual risks. The screening-level assessment is, therefore, a “first look” at the available data to determine if more work is needed (the MOE was not adequate), or more work is not necessary with use of worst-case assumptions (MOE is adequate). Significantly, EPA fails to state throughout the assessment that this risk assessment is a screening-level assessment and must be refined before reliable and/or realistic conclusions about potential risks can be made.

For example, the Agency states in the Executive Summary: “The Agency is performing risk assessments for chemicals in the work plan. If an assessment identifies unacceptable risks to humans or the environment, EPA will pursue risk management.” However, pursuing risk management after conducting a worst-case scenario risk assessment is not appropriate. Instead, refinement of the assessment should first be pursued for those exposures where 1-bromopropane MOEs have been found to be unreasonable.

The significance of the distinction between a screening-level and refined risk assessment is apparent in EPA’s, *“Main Conclusions of this Risk Assessment.”* (see page 25). The Agency discusses cancer risk and describes risks in the range of 1 in 100 for use of spray adhesives containing 1-bromopropane. However, given the use of outdated exposure data, as well as questionable cancer rodent data to define the hazard, the conclusions EPA should have described here would be the need to refine the cancer risk assessment in order to understand the magnitude of the risk.

In addition, EPA’s discussion in Part 4 of the human health risk characterization for 1-bromopropane is inconsistent with EPA’s own Risk Characterization Handbook (EPA, 2000)<sup>4</sup>. In Part 4 of the 1-bromopropane risk assessment, EPA presents only the findings for the 95th percentile. In contrast, EPA’s Handbook states at page 40: *“Assessments should address the resulting variability in doses received by members of the target population. Individual exposure, dose, and risk can vary widely in a large population. Central tendency and high end individual risk descriptors capture the variability in exposure, lifestyles, and other factors that lead to a distribution of risk across a population.”*

---

general, are not based upon site-specific assumptions. Rather, the purpose of SLE RAs is to assess the need, and if required, the level of effort necessary, to conduct a detailed or “baseline” ecological risk assessment for a particular site or facility. Therefore, refinement of contaminants of concern occurs in the baseline risk assessment rather than in the SLERA.” Further details can be found here: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/slera0601.pdf>.

<sup>4</sup> EPA, 2000. Science Policy Council Handbook: Risk Characterization. Office of Science Policy. Office of Research and Development. EPA 100-B-00-002. December.



Furthermore, the National Academies reiterated the importance of providing central estimates for hazard values in 2014.<sup>5</sup> The EPA section on risk characterization in the draft assessment has not provided any central tendency estimates of risk. By failing to provide the full range of available risk estimates, risk managers will not have a complete and full understanding of the data and the findings. This critical information must be provided not only when conducting dose-response, but also in the final risk characterization section. This failure to discuss central tendencies, and presenting only the 95th percentile responses, is consistent with a screening-level approach.

Another example illustrating the significance of the important difference between screening-level and refined assessments is found in the Executive Summary of the assessment (see page 24), where EPA states: “*A concern for adverse developmental effects was identified for all acute consumer exposure scenarios (i.e., MOEs were below the benchmark MOE of 100), with 1-BP use in aerosol spray cleaners and degreasers showing the greatest risk.*” However, if an adequate MOE is not achieved based on the use of worst-case assumptions in a screening-level assessment, this does not mean there is a risk. Instead, the conclusion properly drawn is that an adequate MOE was not achieved based on the use of worst-case, non-refined assumptions, and the assessment should be refined to understand whether a real concern exists or not.

Given that the 1-bromopropane risk assessment employs a methodology consistent with a screening-level assessment, EPA must very carefully describe any conclusions drawn in the draft risk assessment in order to avoid confusion and misinterpretation by overstating any potential risks identified. In addition, ACC strongly encourages EPA to refine the current risk assessment with participation from industry before finalizing the assessment and contemplating any risk management measures.

## **B. EPA’s Risk Assessment Fails to Use “Best Science” Approaches, Which Are Critical to a Scientifically Defensible Assessment**

EPA’s 1-bromopropane assessment applies inconsistent standards to existing scientific information, using methodology that does not comport with current “best science” approaches for the evaluation and integration of scientific information. For example, a systematic evaluation of the quality (including relevance and reliability) of each study is essential, but EPA has not included this review and evaluation in critical areas of the risk assessment (e.g., genotoxicity, developmental toxicity). When evaluating both hazard and exposure for 1-bromopropane, it is critical that EPA rely on studies of the highest quality, not simply those studies that produce the lowest points of departure (POD) or the highest

---

<sup>5</sup> See: <http://www.nap.edu/catalog/18764/review-of-epas-integrated-risk-information-system-iris-process>.



exposure estimates. However, EPA consistently chose the lowest dose for each endpoint of toxicity and then drew conclusions based on results from the use of the lowest overall endpoint throughout the 1-bromopropane assessment, without any discussion at all regarding the quality of the available studies – with the exception of several cursory statements contained in tables.<sup>6</sup>

EPA has also failed to apply a weight-of-evidence approach to the studies available to it. In its assessment of 1-bromopropane, EPA had multiple studies for identified hazards, such as reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity. EPA also had multiple exposure studies to consider. When there are multiple studies available, the only scientifically-defensible approach, even with a screening-level risk assessment, is to weigh the studies by considering study characteristics and determining which studies are of higher quality and should be given greater weight in the assessment. Failure to employ a weight-of-evidence approach in the 1-bromopropane risk assessment is a critical deficiency that seriously limits any conclusions that can be drawn. This deficiency underscores the fact that EPA should clearly define the process used in this draft risk assessment as a screening-level assessment that cannot result in realistic estimates of risk.

### **C. EPA Failed to Include a Systematic Review of Study Quality, Reliability, and Relevance**

A systematic evaluation of the quality (including relevance and reliability) of each study is a necessary part of a scientifically defensible risk assessment process. When evaluating both hazard and exposure, it is critical that EPA rely on the studies of the highest quality, not simply those studies that produce the lowest points of departure, or the highest exposure estimates. EPA should develop, through an open and transparent process, clear procedures and protocols that will promote consistent and scientifically sound assessments that can be compared and evaluated.

Unfortunately, while EPA identifies inhalation endpoints that are considered suitable in Table 3-1, EPA fails to provide information regarding the quality of the individual studies. Appendix M does identify some quality considerations; however, EPA does not provide any information regarding its own findings from its quality review of the individual studies. No information is provided to describe how considerations were applied and what constitutes a study of “high quality” (as cited on page 100) or “good quality” (as cited on page 113). An evaluation of scientific evidence should begin with a

---

<sup>6</sup> For example, at page 120 of the draft assessment, EPA clearly states: “EPA/OPPT used margin of exposures (MOEs) to estimate acute or chronic risks for non-cancer based on the following: 1. the lowest HECs within each health effects domain reported in the literature;...”



transparent application of clear criteria to evaluate the quality of individual studies. Simply referencing some considerations without describing how each relevant study compares to applicable criteria is neither transparent nor sufficient. Without a robust evaluation, studies of lower quality can be accorded too much weight in the overall assessment, leading to a flawed evaluation. It is very important that EPA rely on studies that are of the highest quality, not simply those studies that produce the lowest points of departure (as EPA states it has done on page 120). While it is possible that EPA has conducted such an evaluation, EPA should be transparent about how that evaluation was conducted and the criteria used. ACC strongly recommends that EPA include this information in its final risk assessment and provide evidence-based determinations of the chosen endpoints based on the quality of the data. Simply selecting the lowest value in not appropriate unless EPA acknowledges that this assessment of 1-bromopropane is strictly a screening-level assessment.

#### **D. The 1-Bromopropane Exposure Assessment Is Outdated and Does Not Reflect Current Exposures in Occupational and Consumer Populations**

EPA's 1-bromopropane draft risk assessment identified occupational uses of concern, including its use in spray adhesives, dry cleaning (including spot cleaning), and degreasing (vapor, cold cleaning, and aerosol). The consumer uses of concern identified for 1-bromopropane included aerosol spray adhesives, aerosol spot removers, and aerosol cleaning and degreasing products. The Agency described (at page 24) a number of uncertainties associated with the available data and modeling approaches used, including *“the sites used to collect exposure monitoring data were not selected randomly, and the data reported therein may not be representative of all exposure scenarios. Further, of necessity, exposure modeling approaches employed knowledge-based assumptions that may not apply to all use scenarios. Because site-specific differences in use practices and engineering controls exist, but are largely unknown, this represents another source of variability that EPA/OPPT could not quantify in the assessment. Consumer exposures were estimated based on modeling approaches due to the lack of monitoring information that could be used to assess consumer products. In addition, the inability to include dermal exposures results in potential underestimation of overall exposure and risk.”*

ACC believes that the exposure assessment data used by EPA are not representative of current workplace/occupational exposures in 2016. ACC believes that workplace exposures for 1-bromopropane have been rapidly declining based on changes in downstream applications. In a study previously conducted by Gradient Corporation, sponsored by Albemarle Corporation (see Albemarle comments submitted to EPA on the 1-BP Draft TSCA Work Plan Chemical Risk Assessment, May 9, 2016), workplace



exposures were shown to have been declining in several occupational sectors, namely the dry cleaning industry, the spray adhesives industry, and the industrial metal cleaning industry. The 1-bromopropane risk assessment should account for this change in 1-bromopropane use patterns in the workplace.

Regarding EPA's modeling of consumer exposures, EPA used the E-FAST-2/CEM model, stating: "*CEM uses high-end input parameters/assumptions to generate conservative, upper-bound inhalation exposure estimates for aerosol spray products.*" (See page 74). In particular, for the consumer behavior patterns EPA states (at page 274): "*By default, E-FAST2/CEM uses pre-set, high-end values for a variety of consumer use scenarios when use information is not available for specific products. Under these conditions, the model results tend to over predict the exposure.*" Therefore, by EPA's own admission, it is very likely that EPA has overestimated consumer exposures.

A similar overestimation is likely to have occurred regarding workplace exposures. For instance, while EPA comments (at page 147) that "*the use of 8-hr TWA is not expected to present a "worst case" or conservative exposure estimate,*" EPA fails to mention that EPA is assuming that an individual is exposed at this level for an entire working life (40 years), as is reflected in Appendix H. By using only extreme values in a range, EPA fails to provide a sense of the average values of workplace exposure. Using central tendency estimates would be more useful and informative, particularly for the lifetime average daily concentrations (LADCs), which should be based on the average exposure concentration over time, rather than a single maximum eight-hour time-weight-average (TWA). A refined exposure assessment that uses central tendency values should be conducted for all possible exposure scenarios in order to provide for realistic estimates of risk – as opposed to only worst-case scenario.

While EPA provides inputs in Appendix L for the 50th and 90th percentiles of exposure, the Agency fails to identify clearly the exposure values actually used for the MOE derivations. Since only 95th percentile values are presented in the risk characterization section of the assessment, we must assume that EPA used only the 90th percentile exposure estimates. Further clarity is needed from EPA on this point before ACC can comment further on the outputs used to inform the MOE calculations.

EPA's reliance on outdated use and exposure data, in combination with estimated exposures and modeled data, very likely presents worst-case scenarios in the draft risk assessment. EPA should be very clear that the current draft risk assessment cannot identify *actual* risk, but rather can only identify exposure scenarios that require further



refinement. EPA should refine the assessment using current/more recent exposure data and provide estimates of the range of modeled exposures.

#### **E. EPA Has Used Very Conservative Benchmark Dose Modeling Response Levels without Describing the Rationale for Its Choices**

EPA has used benchmark dose modeling (BMD) rather than NOAEL/LOAEL and RfD/RfC methods for dose-response assessment applied to 1-bromopropane datasets. EPA states at pages 100-101 of the assessment that it followed its 1991 EPA guidance (EPA, 1991)<sup>7</sup> and its 2012 BMD Technical Document (EPA, 2012)<sup>8</sup> regarding the selection of BMRs when developmental endpoints indicate increased severity. A review of both guidance documents, however, reveals important differences between what the guidance recommends and what EPA actually did in the 1-bromopropane risk assessment.

For instance, the 1991 guidance document refers to the use of BMD modeling, but states that its use in developmental toxicity datasets has not yet been validated. The 2012 Technical Document states that although use of BMD modeling for quantal datasets has been refined and the Agency provides specific guidance on its use for quantal datasets, EPA also cautions that use of the approach for continuous datasets is not straightforward (see page 20 of the guidance).

In addition, on page 19 of the 2012 Technical Document, Section 2.2., Selection of the Benchmark Response Level (BMR), EPA states: *“Selecting a BMR(s) involves making judgments about the statistical and biological characteristics of the dataset and about the applications for which the resulting BMDs/BMDLs will be used. The EPA does not currently have guidance to assist in making such judgments for the selection of the response levels, or BMRs, to use with BMD modeling for most applications (e.g., for calculating reference doses or relative potency factors), and such guidance is beyond the scope of this document.”* EPA’s lack of transparency regarding its justification for the choices of BMRs in the 1-bromopropane assessment makes it virtually impossible to understand the bases for EPA’s decisions. Noting that EPA followed Agency guidance is not sufficient.

The choice of a BMR is critical to the MOE calculations presented. Therefore, additional details on why certain very conservative choices for BMR were made is very important to

---

<sup>7</sup> EPA, 1991. *Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment*. Published on December 5, 1991, Federal Register 56(234):63798-63826.

<sup>8</sup> EPA, 2012. Benchmark Dose Technical Guidance. Risk Assessment Forum. EPA/100/R-12/001. June



understand how to interpret EPA's results, as well as to understand whether the risks presented are actually worst case, which appears to be the case, given the inadequate level of detail provided. For example, the EPA BMD modeling appears in some cases to represent a 1% response in rodents (see Table Apx P-2). This level is inconsistent with the Agency's guidelines, which state that the model should only be used within the range of observable effects (typically 10%) to determine a POD. As stated at page 20 of the EPA 2012 BMD Technical Document: "*It is important to recognize that the BMR need not correspond to a response that the study could detect as statistically significantly different from the control response, provided that the response is considered biologically significant.*" Given the very low response level chosen, (below 5% in some cases), EPA should provide a discussion of why these response levels would be biologically significant and are superior to NOAEL/LOAEL methods with application of uncertainty factors.

#### **F. EPA Fails to Consider Its Own Guidance Regarding Developmental Toxicity Risk Assessment**

EPA has developed guidance regarding developmental toxicity studies and risk assessment (EPA, 1991).<sup>9</sup> In that guidance, EPA discusses interpretation of fetal and pup study data in light of maternal toxicity (see pages 18-19 of EPA, 1991). In the 1-bromopropane risk assessment, EPA relies on study data from a rat reproduction study known as WIL (2001) in order to derive an acute toxicity BMDL (see page 117) for pregnant women. In the WIL (2001) study (see page 107), Sprague-Dawley rats were exposed to 1-bromopropane via inhalation exposure at levels from 100 to 500 ppm, 6 hours/day during mating, throughout mating, and up to gestation day (GD) 20 for first generation litters. In another study – Huntingdon (2001) (cited by EPA on page 315), Sprague-Dawley rats also were exposed to 1-bromopropane via inhalation at exposure levels of 103, 503 or 1005 ppm, 6 hours/day on GDs 6-19 (see page 315). In the Huntingdon study there was no effect on litter size, and just as was observed in WIL (2001), there was no significant effect on pre- or post-implantation loss. In fact, the only reported toxic effects in offspring in this study were non-specific effects seen in the presence of maternal toxicity. In comparison, WIL (2001) reported a statistically significant effect on live litter size only at an exposure level (500 ppm) that was also associated with signs of maternal toxicity. Therefore, using EPA guidance on developmental toxicity risk assessment, the data from both GLP quality rat studies, one a reproductive toxicity study (WIL, 2000) and the other a developmental toxicity study (Huntingdon, 2001), should be interpreted in light of the maternal toxicity data as

---

<sup>9</sup> EPA, 1991. *Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment*. Published on December 5, 1991, Federal Register 56(234):63798-63826.



discussed in EPA's own guidance. Yet, EPA fails to provide such study data discussion in its 1-bromopropane draft risk assessment.

**G. The Use of Non-GLP Study Data Instead of GLP Quality Data for the Reproductive Toxicity Hazard Assessment is Not Adequately Explained and Errors in the Risk Assessment Need Correction**

EPA identifies reproductive toxicity in its draft risk assessment as one of the hazards of 1-bromopropane. As shown in Table 3-1, EPA identifies the available data used in its hazard assessment and non-cancer dose-response assessment. The key studies identified and used by EPA in its risk assessment for non-cancer effects include a guideline GLP study by WIL Research (2001) and a research study by a Japanese group referred to as Ichihara *et al.* (2000b). A careful review of the use of these two studies in EPA's risk assessment identified some important discrepancies that call into question the use of the Ichihara study over the WIL study for dose-response assessment of reproductive toxicity.

The Ichihara *et al.* (2000b) study is a non-GLP research study conducted in male Wistar rats only where animals were exposed by whole body inhalation exposure. The only details of the study available to EPA were those from the publication itself. In Appendix O of EPA's assessment, it states that this study is said to be a "GLP" study, but this conclusion is erroneous based on the published paper itself. Therefore, EPA has misstated a key quality concern for this study. Consequently, the Ichihara *et al.* study is not as robust as another GLP-guideline reproductive toxicity study, i.e., WIL (2001).

Another error exists in Table 3-4, where EPA identifies the lowest human equivalent concentrations (HECs) for non-cancer effects for 1-bromopropane. The entry in the table mistakenly identifies the WIL (2001) study as evidence supporting reproductive system toxicity, i.e., the data presented in Table 3-4 actually relates to the Ichihara *et al.* (2002b) study; not the WIL study. These two errors lead us to question the quality of the study evaluation made by EPA and, given the significance of these studies to the risk assessment for 1-bromopropane, the assessment needs to be corrected.

The use of the Ichihara *et al.* (2000b) study for the 1-bromopropane assessment, rather than the more robust reproductive study known as WIL (2001), is never fully discussed, except to state that the Ichihara study apparently had a lower NOAEL. The Ichihara study tested exposures from 200 to as high as 800 ppm 1-bromopropane, and the authors reported that there was no NOAEL level identified for reproductive effects. Instead, the authors report a LOAEL of 200 ppm based on decreases in absolute and relative seminal vesicle weights. However, the WIL 2001 study identified a NOAEL of 250 ppm 1-



bromopropane in a whole body inhalation exposure study conducted in Sprague-Dawley rats exposed to levels from 100 ppm to as high as 750 ppm. The LOAEL of 500 ppm was associated with decreased percentage of motile sperm and an increase in estrous cycle length. The WIL study saw no significant effects on seminal vesicle endpoints at exposures up-to-and-including 250 ppm 1-bromopropane. It is also important to note that effects on sperm parameters are considered a more sensitive measure of toxicity and are typically associated with biologically relevant changes in reproductive organ effects (EPA, 1996)<sup>10</sup>, such as were observed in the 2001 WIL study. Given the fact that Wistar rats are not the standard strain used in chemical toxicology testing in the United States, the possibility of strain-specific differences cannot be ruled out. EPA's risk assessment should explain why the more robust GLP study was set aside in favor of the non-GLP study.

It is also critical to emphasize that the use of the WIL (2001) reproductive toxicity study instead of the non-GLP study by Ichihara *et al.* (2000b) to choose a POD for use in the 1-bromopropane risk assessment would result in a 4-fold increase in the MOEs for adult workers based on reproductive endpoints (HEC of 200 ppm as compared to an HEC of 53 ppm), without refinements to the exposure assessment component of the 1-bromopropane risk assessment, which are also necessary (as discussed above).

#### **H. EPA's Benchmark Dose Modeling of Reproductive and Developmental Toxicity Datasets Is Inconsistent with EPA Guidance and Decisions that Depart from Guidance Are Not Explained Adequately**

ACC has commented above regarding the reproductive toxicity endpoints and assessing risks of non-cancer effects in adult males. ACC reviewed EPA's use of the WIL study data in BMD modeling as applied to non-cancer risk assessment for adult males and pregnant women, for acute and chronic exposure scenarios, and has identified additional inconsistencies. ACC is concerned that EPA has failed to explain adequately the modeling and data choices/decisions it made in the 1-bromopropane risk assessment as it applies to both endpoints of toxicity (*i.e.*, reproductive and developmental endpoints). Consistent with comments above, the key issues ACC has identified concern EPA's choice of BMR levels for BMD modeling and the lack of consistency of those choices with current EPA Technical Guidance (EPA, 2012)<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> EPA, 1996. *Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment*. Published on October 31, 1996, Federal Register 61(212):56274-56322.

<sup>11</sup> EPA, 2012. Benchmark Dose Technical Guidance. Risk Assessment Forum. EPA/100/R-12/001. June



As discussed on pages 102 and 103 in EPA's draft risk assessment for 1-bromopropane, the Agency indicates it will use "a BMR of 5%" to address the severity of the developmental endpoint for both acute and chronic exposures in humans. The endpoint selected is from the WIL 2001 study in rats and was described as "decreased live litter size" at post-natal day 0 (birth) in the F<sub>1</sub> generation (see Table 3-1, page 107). Given that this endpoint is a continuous endpoint, EPA's 2012 Technical Document indicates that a BMR of 1 standard deviation (1SD) from the control mean is recommended (EPA, 2012<sup>12</sup>). EPA also states that a justification should always be provided for the selected BMR. The 2012 Technical Document also indicates that a 0.5SD can be used for more severe effects (where a 0.5SD is assumed to correspond to a 5% BMR as may be applied to quantal datasets), yet the basis for such decisions should be discussed in the risk assessment. Interestingly, the support provided by EPA for the use of a 0.5 SD level, assumed to equate here to the 5% BMR, is a paper from 1995 (Kavlock, 1995)<sup>13</sup> (see page 323 of the 1-bromopropane risk assessment). However, Kavlock's paper addresses the issue of BMR choice by pointing out that in the analysis of the validity of BMR choices for developmental toxicity endpoints, the BMD calculations produced values that were similar to NOAELs observed in the same studies (see page 212, right hand column of Kavlock *et al.* 1995). This is not true of EPA's BMR choices and the resulting modeling where use of any standard other than the 1SD standard resulted in BMD and BMDL values that were very different from the NOAEL for live litter size from the WIL study (see values in Table Apx P-2 of the 1-bromopropane risk assessment).

ACC also notes that in Table Apx P-2, EPA indicates that they have used "relative deviation" instead of SD. The use of "relative deviation" is not mentioned or supported by the 2012 EPA Technical Guidance. Therefore, ACC questions the validity of any use of "relative deviation" in the 1-bromopropane assessment, particularly given the lack of discussion of modeling choices in the current draft assessment. The choice to use "relative deviation" in place of SD has a significant impact on the risk assessment and further justification is needed if EPA is going to rely on this endpoint.

Importantly, the Kavlock paper cited by EPA as support for its 1-bromopropane assessment states that the first step in the BMR assessment is to determine what change will be considered biologically significant, emphasizing the importance of this step to the validity of the BMD modeling (see page 216 under "Discussion" of Kavlock *et al.* 1995). Nowhere in the 1-bromopropane risk assessment does EPA provide a rationale or discussion of what change in live litter size would be considered biologically significant.

---

<sup>12</sup> EPA, 2012. Benchmark Dose Technical Guidance. Risk Assessment Forum. EPA/100/R-12/001. June (page 21).

<sup>13</sup> Kavlock *et al.* 1995. Dose-response assessment for developmental toxicity. IV. Benchmark doses for fetal weight changes. *Fund. Appl. Toxicol.* 26:211-222.



A search of the published literature by ACC failed to identify any specific guidance on this issue. What was found, as mentioned above, is a discussion of the fact that BMD modeling of developmental toxicity endpoints that are continuous data points, such as live litter size, are generally similar to NOAEL values for those same endpoints when robust developmental toxicity studies were evaluated in a meta-analysis (Kavlock, 1995; Kimmel, 1995<sup>14</sup>; Allen, 1994<sup>15</sup>).

Evaluating the actual data for live litter size as presented in Table Apx P-1 (see page 323), and the results of modeling in Table Apx P-2 (page 324), it is clear that EPA has not provided adequate explanation for the choices made in terms of modeling the WIL study data. For example, the live litter size data demonstrates that the control mean litter size was 14.4 with a SD of 2.21. This means that there was a 15% difference in the mean value and the value representing 1SD from that mean in the control group. Yet, a 5% BMR value as used by EPA represents only 0.72, or less than one fewer rat pups per litter, a value that is unlikely to be biologically relevant given that the control group varied by much more than one rat pup from litter to litter. EPA should provide a scientifically-based discussion, not a statistical discussion, of the biological relevance of 0.72 as the 5% BMR for the dataset. If EPA were to use the approach from its 2012 Technical Guidance, the BMR representing 1SD would be applied, which would result in estimates of a BMD that is essentially identical to the NOAEL of 250 ppm identified in the study (see EPA calculations in Table Apx P-2). Moreover, the BMDL<sub>1SD</sub> of 158 ppm (see Apx P-2) would make logical sense as well, given that 100 ppm was also a NOAEL exposure level in the study. EPA must provide a rationale for use of a BMD and BMDL other than 256 ppm and 158 ppm in the 1-bromopropane risk assessment.

ACC notes that use of the BMD of 256 ppm and a BMDL of 158 ppm would result in increases in the HEC values for the 1-bromopropane risk assessment that are at least 3-fold higher. Given the 2012 Technical Guidance and publications concerning the use of BMD modeling for developmental toxicity study data, ACC finds no support for the use of an alternative approach, including the inappropriate use of the “relative deviation”, particularly given the lack of discussion of biological relevance of the very small changes in live litter size of 0.7.

---

<sup>14</sup> Kimmel et al. 1995. The application of benchmark dose methodology to data from prenatal developmental toxicity studies. *Toxicol. Lett.* 82/83:549-554.

<sup>15</sup> Allen et al. 1994. Dose-response assessment for developmental toxicity. III. Statistical models. *Fund. Appl. Toxicol.* 23:496-509.



## I. There Are Insufficient Data to Establish a Mode of Action for 1-Bromopropane Carcinogenicity

The EPA draft risk assessment states: “1-BP is expected to be a good alkylating agent because bromine is a good leaving group.” “Four possible mechanisms---genotoxicity, oxidative stress, immunosuppression, and cell proliferation—have been suggested.” “The exact mechanism/mode of action for 1-BP carcinogenesis is not clearly understood. More research (e.g., organ-specific in vivo DNA adduct studies, oxidative stress) is needed to identify key molecular events” (page 322).

The limited toxicokinetic data indicate that glutathione (GSH) conjugation and oxidation via cytochrome P450 (CYP450) significantly contribute to the metabolism of 1-bromopropane. As discussed by EPA in the draft 1-bromopropane risk assessment (see page 84), 1-bromopropane is rapidly absorbed and eliminated from the body following inhalation in humans. The metabolism of the chemical in mammals involves: (1) conjugation, principally with glutathione, leading to release of the bromide ion and formation of mercapturic acid derivatives; and (2) oxidation (catalyzed by cytochrome P-450) of parent material and metabolites leading to metabolites with hydroxyl, carbonyl, and sulfoxide groups, and to CO<sub>2</sub>.

According to EPA, over 20 metabolites have been identified or hypothesized in rodent studies, including four metabolites that have been identified in human urine. While glycidol and propylene oxide have been identified as reactive intermediate, and have been reported to be genotoxic, as discussed above, a weight-of-evidence assessment of the genotoxicity potential of 1-bromopropane indicates that the compound is most likely non-genotoxic. As a result, there is no sound basis for any specific mode of action for 1-bromopropane, and any statements based on the available data are pure speculation. As EPA states in the draft risk assessment: “The exact mechanism/mode of action for 1-BP carcinogenesis is not clearly understood. More research (e.g., organ-specific in vivo DNA adduct studies, oxidative stress) is needed to identify key molecular events.” ACC encourages EPA to make these conclusions clear as the draft risk assessment is revised.

Regarding mechanism/mode of action, EPA repeatedly states in the draft assessment (at pages 95, 99, 152, and 322 of 403, and in the charge questions to the Peer Review Panel<sup>16</sup>) that “oxidative stress, immunosuppression and cell proliferation can act synergistically to complete the multi-stage process of carcinogenesis.” EPA provides no scientific support for this sweeping statement and has not connected this finding to any of

---

<sup>16</sup> The EPA/OPPT Work Plan Risk Assessment for 1-Bromopropane (1-BP)  
Draft Peer Review Charge Questions dated February 29, 2016



the 1-bromopropane experimental data. These statements do not support a mutagenic mode of action for 1-bromopropane. ACC recommends that EPA either delete these statements or conduct a more robust scientific review to provide justification for them.

#### **J. The Discussion of the Potential Genotoxicity of 1-Bromopropane in the EPA Risk Assessment Is Incomplete**

EPA's 1-bromopropane draft risk assessment indicates that genotoxicity studies have demonstrated mixed results in tests using bacteria. 1-Bromopropane was stated to be a dose-dependent mutagen in *in vitro* studies with *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) strains TA100 and TA1535 when the assay was conducted using closed chambers/desiccators specifically designed for testing volatile substances (Barber *et al.*, 1981). While other Ames tests cited in EPA's assessment were identified as negative for mutagenicity, the Agency noted that a major deficiency in these negative studies was the fact that the system was an "open" rather than "closed" system. However, there is additional Ames test data now available that have not been considered by EPA in its draft risk assessment (BioReliance, 2014)<sup>17</sup>. This new study replicated the closed system used by Barber *et al.* (1981), but demonstrated that 1-bromopropane was not mutagenic *in vitro*, either with or without metabolic activation. These data impact the weight-of-evidence for genotoxicity of 1-bromopropane and should be considered by EPA in its assessment.

With respect to the available genotoxicity data in assays other than the Ames assay, an *in vitro* L5178Y mouse lymphoma cell assay was also positive; however, the increased mutation frequency was noted only at levels that produced cytotoxicity. Therefore, these data do not provide strong evidence for genotoxicity potential of 1-bromopropane. The only other *in vitro* assay suggesting 1-bromopropane may be genotoxic was a Comet assay for DNA damage that employed human leukocytes from venous blood of unexposed workers. This assay had several experimental limitations that affect the interpretation of study results and the weight accorded to the study in any genotoxicity assessment. First, the assay did not include a S9 fraction; without the S9 fraction data, the effect of metabolic capacity as observed *in vivo* was not examined, limiting the utility of the data in the weight-of-evidence assessment. In addition, leukocytes of one donor only were used and no positive control was included in the assay. Overall, the quality of this Comet assay is questionable. All of the *in vivo* mutagenicity studies, including three micronucleus assays, two dominant lethal mutation assays, and one *in vivo* Comet assay were negative. ACC believes that the weight-of-evidence for a mutagenic mode of

---

<sup>17</sup> The study sponsor, Albemarle, has included this study as part of their comments to this docket (comments dated May 9, 2016).



action for 1-bromopropane does not exist. The EPA draft risk assessment should be revised to reflect the new data and to re-evaluate the issue of mutagenic mode of action.

#### **K. The Female Mouse Lung Tumor is of Limited Relevance for Human Cancer Risk Assessment**

A cancer risk assessment was performed in EPA's risk assessment based on an increased incidence of alveolar/bronchiolar adenomas or carcinomas (combined) in female B6C3F1 mice that had been exposed to 1-bromopropane via inhalation for two years (NTP, 2011)<sup>18</sup>. This result was limited to one species (only mice) and only one sex (female). Mouse lung tumors have been the subject of scientific discussion in recent years, with significant investigation and discussion around the relevance of these tumors to human cancer risk assessment. EPA held a "State-of-the-Science Workshop on Chemically-induced Mouse Lung Tumors" (Workshop) in 2014.<sup>19</sup> At that Workshop, data was presented addressing the issue of human relevance (presentation by Dr. Daniel Krewski). After performing an analysis of known human carcinogens as identified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and comparing human and animal data, Dr. Krewski reported that the concordance of human and mouse lung tumors was only "slight," while the concordance of human and rat lung tumors was only somewhat better and ranked as "moderate." Therefore, positive lung cancer results for 1-bromopropane, which were limited to female mice only, occurred in the rodent species that was found to only slightly correlate with human cancer occurrence. This lack of human concordance should be considered as part of the 1-bromopropane risk assessment process.

In order to determine why there is a lack of concordance between mouse and human lung tumor occurrence, researchers at the EPA Workshop suggested several factors may be involved. In a presentation by Dr. Gary Boorman (Covance), the pathology of human versus mouse lungs was discussed. Dr. Boorman described a series of potentially important differences between the lungs of humans and mice that included: 1) differences in the gross anatomy of the mouse lung and human lung; 2) dominance of the Clara cell in epithelial cells lining mouse lung; and 3) metabolic differences between mouse, rat and human lung. Each of these factors indicates that mouse lung tumors are not relevant for quantitative cancer risk assessment and for predicting human risk. These issues are

---

<sup>18</sup> 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). (NTP TR 564; NIH Publication No. 11-5906). Research Triangle Park, NC.

<sup>19</sup> <http://www2.epa.gov/iris/mouse-lung-tumor-workshop>



discussed in detail in comments provided by Albemarle (dated May 9, 2016) and ACC believes they provide important support for the lack of relevance of mouse lung tumors to human cancer risk.

#### L. Comments on 1-Bromopropane Draft Peer Review Charge Questions

Consistent with EPA's Scientific Advisory Board practices, we recommend that the peer review discussions begin with a robust discussion of each of the charge questions and allow stakeholder comment as part of this discussion. ACC has a number of comments and concerns regarding the 1-bromopropane draft peer review charge questions. In general, the draft charge questions frequently fail to solicit direct opinions concerning the specific scientific issues that are critical to the risk assessment. For example:

- In the “Hazard and Dose-Response Assessment” and “Risk Characterization” sections, EPA should include the following key question: *“Did we choose the appropriate critical GLP studies that were available and present a sound scientifically balanced weight-of-evidence discussion of the key critical endpoints for the non-cancer and cancer assessments as well as the acute and chronic risk scenarios?”*
- Questions 2-1, 2-3, 2-4 and 3-1: EPA should specifically request comment regarding the inputs used in the exposure modeling and subsequent calculations.
- The introduction to the hazard and dose-response charge questions discusses EPA's review of the evidence. EPA should explicitly state that its calculations were based on the lowest human equivalent concentrations (HECs) rather than on the quality of the individual studies, and request comment on this approach.
- Question 4-1: EPA should revise this question to ensure that it accurately reflects the assessment and ensure that comment is requested on whether EPA's finding is appropriate. We suggest the following replacement language:

“EPA/OPPT concluded that 1-BP carcinogenesis occurs through a *possible* mutagenic mode of action based on the totality of the available data/information and the WOE. Please comment on whether the cancer hazard assessment has described adequately the relevance of the animal tumors to human risk assessment? Has the Agency adequately described the WOE, using all appropriate critical GLP studies, to address the proposed mutagenic mode of action?”



- Question 4-2: In framing this question, EPA should state that the endpoints chosen were those with the lowest HECs. EPA should specifically take comment on the scientific robustness of this approach.
- Question 4-3: We suggest that EPA add the following question: “Did the Agency choose the appropriate critical GLP studies for this analysis”
- Question 4-4: This question should explicitly request comment on EPA’s use of the “relative deviation” in place of the standardized “standard deviation.” The question should also request comment on all aspects of the BMR modeling, not only the model averaging approach.
- Risk Characterization: In the introductory section to the charge questions concerning risk characterization, EPA states in the first paragraph, second sentence that “EPA/OPPT calculated MOEs for acute or chronic exposure separately based on the appropriate non-cancer POD and estimated exposure concentrations adjusted for durations.” We suggest that the word “**lowest**” be substituted for “appropriate” in that sentence.

#### IV. Conclusion:

In conclusion, ACC strongly urges EPA to:

- Acknowledge that its assessment of 1-bromopropane is a screening-level assessment that should be refined to determine if unreasonable risks exist in the occupational and/or consumer applications that are the focus of the assessment;
- Refine the 1-bromopropane assessment using “best science” approaches in all aspects of the assessment, i.e., benchmark dose modeling, non-cancer and cancer risk assessments, and the exposure component;
- Conduct a systematic review of study quality, relevance, and reliability of each study used in the revised and refined assessment;
- Refine the exposure assessment with current data and information in both occupational and consumer settings with the assistance of industry stakeholders;
- In a refined assessment of 1-bromopropane, describe in adequate detail the scientific basis for decisions made when applying modeling to reproductive and developmental toxicity datasets;
- Consider its own guidance regarding developmental toxicity and explain the endpoints relied upon for its conclusions; and
- Consider all available data regarding genotoxicity and apply a weight-of-evidence approach in drawing conclusions from the data;



1-ブロモプロパンの TSCA 作業計画化学物質リスク評価草案に関する  
米国化学工業協会のコメント

DocketNo. EPA-HQ-OPPT-2015-0084

2016 年 5 月 9 日

クリスチナ・フランツ

薬事・技術部上級局長アメリカ化学理事会

700 ニューヨークのセカンドストリート

ワシントン DC 20002

[christina\\_franz@americanchemistry.com](mailto:christina_franz@americanchemistry.com)

[americanchemistry.com](http://americanchemistry.com) ®

## [目次]

I.はじめに:

II.要約

III.評価についての考察:

A. 1-ブロモプロパンリスク評価採用はスクリーニングレベルリスク評価と一致する方法-改良されたリスク評価ではない-リスク評価結論に反映されるべきもの

B. EPA のリスク評価は、科学的に防御可能な評価に不可欠な「最良の科学」アプローチを用いることができない

C. EPA は試験の質、信頼性、および関連性のシステマティック・レビューを含めなかった

D. 1-ブロモプロパン曝露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の曝露を反映しない

E. EPA はその選択の根拠を記述せずに非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応レベルを使用している

F. EPA は発生毒性リスク評価に関する独自のガイダンスを検討しない

G. 生殖毒性ハザード評価のための GLP 品質データの代わりに非 GLP 試験データの使用は、適切に説明されておらず、リスク評価の誤りを修正する必要がある

H. EPA の生殖発生毒性データセットのベンチマーク用量モデリングは EPA ガイダンスと矛盾しており、ガイダンスから逸脱した決定は十分に説明されていない

I. 1-ブロモプロパン発がん性の作用機序を確立するにはデータが不十分である

J. EPA リスク評価における 1-ブロモプロパンの潜在的遺伝毒性の考察は不完全である

K. 雌マウス肺腫瘍はヒトがんリスク評価との関連性が限られている

L. 1-Bromopropane Draft Peer Review Charge に関する質問に対するコメント

IV. 結論:

## 1-ブロモプロパン EPA-HQ-OPPT-2015-0084 の TSCA 作業計画リスク評価に関する米国化学協議会のコメント

I.はじめに:

米国化学理事会(ACC)<sup>1</sup>は、2016年3月8日に Federal Register で発表された 1-ブロモプロパンの化学的リスク評価案についてコメントする機会を得たことに感謝している。

ACC は、環境保護庁(EPA)によって実施されたリスク評価に、有害物質規制法(TSCA)の下での作業計画化学物質プログラムの下で実施されたものを含めて、長期的かつ強力な関心を持っている。

ACC は、EPA が作業計画化学物質プログラムにおいて、さらなる審査のために化学物質を優先順位付けし、規制措置が正当化されるかどうかを検討するために使用される可能性のある標的評価を実施するためにとった一般的な指示に同意する。一般的に、ACC は、この種のアプローチは、いくつかの重要かつ不可欠な改良を伴い、EPA が商業上の既存化学物質を効果的に評価することを可能にするであろうと同意する。

ACC は、作業計画化学物質の特定の用途および用途に関連する潜在的リスクに焦点を当てた標的定量的評価の実施、およびヒトの健康評価のための曝露マージン(MOE)アプローチの採用について、庁に賞賛する。EPA 農薬プログラム局(OPP)、EU、カナダが用いているアプローチと一致して、非がん評価に用いられる MOE アプローチは、透明性を向上させる強固な方法論であり、基準値(RfC または RfD)<sup>2</sup> を用いる方法よりも望ましい。目標定量的評価と MOE の使用は、当局がリ

---

<sup>1</sup> 米国化学理事会(ACC)は、化学の事業に従事するリーディングカンパニーを代表する。ACC 加盟国は、人々の生活をより良く、健康で、より安全にする革新的な製品とサービスを作るために、化学の科学を応用します。

ACC は、レスポンシブル・ケア®、主要な公共政策問題に取り組むためにデザインされた常識的アドボカシー、および健康・環境研究と製品試験を通して、環境・健康・安全パフォーマンスの向上に取り組んでいます。化学の事業は、8,010 億ドルの事業であり、国民経済の重要な要素である。米国最大の輸出国であり、米国の輸出全体の14%を占めています。

化学企業は、研究開発において最大の投資家のひとつである。安全と安心は常に ACC 加盟の主要な関心事であり、政府機関と緊密に連携しながら、国家の重要なインフラに対する脅威から国を守り、安全を向上させる努力を強化してきました。

<sup>2</sup> ACC は、これらの評価には MOE の使用を好む。

基準値を用いる場合には、リスクマネージャーに対してすぐに透明性がない不確実係数の形で、科学的な政策判断を組み込む。

MOE アプローチを用いれば、リスクマネージャーは、曝露された集団、懸念されるエンドポイント、証拠の強さ、お

スク評価を行うための重要なステップである。

適切に実施されれば、これらの方法論により、EPA は懸念される最大の潜在的を示す使用に自信をもって一貫して資源を集中できるようになるはずだ。

## II. 要約:

ACC は、1-ブロモプロパンの全体的なリスク評価を改善し、この化学物質に関連するリスクを評価するための科学的に厳密なアプローチを確実にするために、多くのコメントと提案を持っています。さらに、セクション IV では、ピアレビュー料金に関する質問を改善するための具体的な提案を特定します。ACC が特定した重要な問題は以下の通りである:

- 1-ブロモプロパンリスク評価では、洗練されたリスク評価ではなく、スクリーニングレベルのリスク評価と一致する方法を用いており、これは評価案の結論に反映されなければならない。EPA は業界と協力し、1-ブロモプロパンリスク評価草案を改良すべきである。
- EPA のリスク評価では、科学的に防御可能な評価に極めて重要な「最良の科学」アプローチを用いることができない。最良の科学的アプローチを用いないことは、EPA の 1-ブロモプロパンリスク評価における重大な欠点である。ベンチマーク用量モデリング、非がんおよびがんリスク評価、ならびにリスク評価の暴露評価の要素に関する具体的なコメントを以下のコメントに示す。
- 試験の質、関連性、信頼性に関するシステマティック・レビューが評価から欠落しており、EPA の決定を適切にレビューし、評価するために含まなければならない。使用される各研究の系統的な評価は、科学的に防御可能なリスク評価の必要な一部である。
- 1-ブロモプロパン暴露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の暴露を反映していない。ACC は、EPA は 1-ブロモプロパン曝露評価を改良し、更新するために業界と協力すべきであると考えている。
- EPA は、生殖発生毒性データセットにベンチマーク用量モデリングを適用する際になされた決定の科学的根拠を適切に記述することができていない。リスク評価には、使用したベンチマーク線量モデリングプロセスの有意な追加考察および説明を組み込むべきである。モデル化の詳細についての議論がなければ、リスク評価者はある種のモデル化のアウトプットや決定の妥当性を判断することはできない。
- EPA は、発生毒性に関する独自の指針を検討することができず、母体毒性が存在する試験エンドポイントおよび用量に依存している。EPA は、このエンドポイントが母体毒性に照らして適切である理由を議論することができなかった。さらに、EPA は、信頼すべき研究を選択する際に、研究の質の考慮を明確にしていない。
- EPA は、選択の根拠を記述することなく、非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応

---

よびしばしば不確実係数に組み込まれるが、リスクマネージャーに対してすぐに透明性がないその他の重要な因子を考慮して、曝露量と影響量との差異が適切かどうかをより明確に判断できる。

レベルを使用している。EPA は、それが独自のガイダンスに従ったことを示しているが、引用された2つの文書のレビューは、EPA のガイダンスに含まれている勧告と、1-ブロモプロパンリスク評価において実際にEPAが行ったこととの間の重要な違いを明らかにする。

- 1-ブロモプロパンのリスク評価における遺伝毒性の考察は不完全である。入手可能なすべてのデータを含む証拠の重み評価は、全身吸入により1-ブロモプロパンに生涯暴露されたげっ歯類における腫瘍誘発の作用機序は遺伝毒性ではないことを示している。ACC は、入手可能なデータに基づき、がんに対する作用機序は不明であるとする1-ブロモプロパン評価案のEPA 声明に同意する。
- 雌マウス肺腫瘍は、1-ブロモプロパンヒトがんリスク評価には関連していない。EPA は、化学物質誘発性マウス肺腫瘍に関する2014年EPA State-of-the-Science ワークショップで議論されているように、この種の腫瘍に関連するデータを検討するためにリスク評価を改良すべきである。

### III. 評価についての考察:

ACC は、エグゼクティブ・サマリーで提起された各ポイントについて、以下のように詳述している:

- A. 1-ブロモプロパンリスク評価採用はスクリーニングレベルのリスク評価と一致する方法-改良されたリスク評価ではない-リスク評価の結論に反映されるべきもの

1-ブロモプロパンのリスク評価に記載されている方法論では、評価高を通して、有害性と暴露の両方に関して最悪の場合と最悪の場合の仮定を一貫して採用している。この非常に保守的な方法論はスクリーニングレベルの評価と一致しており、潜在的リスクが過小評価されないことを保証するためにハザードと曝露を計算するために採用されるパラメータに健康保護の仮定が用いられる。スクリーニングレベルの評価は、リスクの正確な推定値を提供するためにデザインされていない。スクリーニングレベルの評価が許容可能なリスクレベルを示す場合、化学物質庁は、潜在的リスクが計算よりもはるかに低いこと、したがって、実際のリスクはしばしばはるかに低いか、またはおそらく存在しないことを高い確信度で持っている。しかしながら、スクリーニングレベルのリスク評価が健康または環境への影響に対する潜在的懸念を示す場合、これは実際のリスクが重大であり、行動を正当化することを意味するものではない。

むしろ、リスク評価は、リスクを計算するための方法論において、より現実的で正確なパラメータを用いて洗練されるべきであることを意味する<sup>3</sup>。その結果は、実際のリスクをより正確に定量化す

---

<sup>3</sup> 十分に認められたアプローチは、EPA のリスク評価に対する一般的なアプローチと一致する。これは、おそらくEPA の生態学的リスク評価に関する2001年号で最も明確にされており、「スクリーニングレベルの生態学的リスク評価は、有害リスクの低い確率を決定する際に高いレベルの信頼性を提供し、予防的な方法で不確実性を組み

る精緻なリスク評価である。

実際のリスクをより正確に定量化する精緻なリスク評価である。したがって、スクリーニングレベルの評価は、より多くの作業が必要であるか(MOE が十分でなかったか)、最悪の場合の仮定(MOE が適切であったか)を用いることで、より多くの作業が必要でないか(MOE が適切であるか)を判断するために、利用可能なデータを「最初に検討する」ことである。重要なことに、EPA は、このリスク評価がスクリーニングレベルの評価であり、潜在的リスクに関する信頼性および/または現実的な結論を下す前に、改良されなければならないと評価全体を通して述べていない。

例えば、当局は、エグゼクティブ・サマリーに「当局は作業計画の中で化学物質のリスク評価を行っている」と述べている。評価によってヒトまたは環境に対する許容できないリスクが同定された場合、EPA はリスク管理を追求する」と述べている。しかし、ワーストケースのシナリオリスク評価を実施した後にリスク管理を追求することは適切ではない。代わりに、1-ブロモプロパン MOE が不合理であることが明らかにされている曝露については、まず評価の改良を追求すべきである。

スクリーニングレベルと改良されたリスク評価との区別の重要性は、EPA の「このリスク評価の主な結論」で明らかである(25 ページ参照)。当局は、がんリスクについて考察し、1-ブロモプロパンを含有するスプレー接着剤の使用に関するリスクを 100 分の 1 の範囲で記載している。しかしながら、古くなった曝露データの使用、ならびに有害性を定義するための疑わしいがんげっ歯類のデータを考慮すると、EPA が本稿で述べた結論は、リスクの大きさを理解するためにがんリスク評価を改良する必要があるであろう。

さらに、1-ブロモプロパンのヒトの健康リスク判定のパート 4 における EPA の考察は、EPA 独自のリスク判定ハンドブック(EPA, 2000)<sup>4</sup>と一致していない。1-ブロモプロパンのリスク評価のパート 4 では、EPA は 95 パーセンタイルの所見のみを提示している。

対照的に、EPA のハンドブックは 40 ページで、「評価は、対象集団の構成員が受ける線量の結果

---

入れるという点で保守的な評価である」と述べられている。

SLERA は、実際のリスクの決定的な推定値を提供し、浄化目標を作成するようには設計されておらず、一般的には、サイト特有の仮定に基づいていない。むしろ、SLE RA の目的は、特定のサイトまたは施設に対して詳細な、または「ベースライン」の生態学的リスク評価を実施するために必要な努力の必要性、および、必要とされる場合にはその量を評価することである。そのため、懸念される汚染物質の改良は、SLERA ではなくベースラインのリスク評価で行われる」と述べている。詳しくは、<https://www.epa.gov/sites/production/files/201509/documents/slera0601.pdf> を参照してください。

<sup>4</sup> EPA, 2000. 科学政策理事会ハンドブック: リスクの特徴づけ。科学政策事務局。研究開発局。EPA 100-B-00-002.12 月

として生じるばらつきに対処すべきである」と述べている。

個人の曝露量、用量、およびリスクは、大規模な集団で大きく異なる可能性がある。

中央の傾向およびハイエンドの個人リスク記述子は、曝露、ライフスタイル、および集団全体にわたるリスクの分布につながるその他の因子のばらつきを捉えている」。

さらに、全国アカデミーは、2014 年<sup>5</sup>におけるハザード値の中心的な推定値を提供することの重要性を改めて表明した。評価案におけるリスク判定に関する EPA のセクションでは、リスクの中心的な傾向推定値は示されていない。利用可能なリスク推定値の全範囲を提供できないことにより、リスクマネージャーはデータおよび所見を完全かつ完全に理解できなくなる。この重要な情報は、用量-反応を実施する際だけでなく、最終的なリスク判定の項においても提供されなければならない。中枢性傾向について話し合うことができず、95 パーセンタイル回答のみを提示するこの失敗は、スクリーニングレベルのアプローチと一致している。

スクリーニングレベルと精緻な評価の間の重要な差異の意義を示す別の例は、評価の実行要約(24 ページ参照)に見られ、EPA は次のように述べている:「すべての急性消費者曝露シナリオ(すなわち、MOE は 100 のベンチマーク MOE を下回っており、エアゾールスプレー洗浄剤および脱脂剤での 1-BP の使用が最大のリスクを示した)に対して、発生への有害影響に対する懸念が確認された」。しかしながら、スクリーニングレベルの評価において最悪の場合の仮定を用いて適切な MOE が達成されない場合、これはリスクがあることを意味しない。代わりに、適切に引き出された結論は、最悪の場合、改良されていない仮定の使用に基づいて適切な MOE が達成されなかったことであり、評価は、真の懸念が存在するか否かを理解するために改良されるべきである。

1-ブロモプロパンのリスク評価はスクリーニングレベルの評価と一致する方法論を採用していることを考慮すると、EPA は、同定された潜在的なリスクを過大に述べることによって混乱や誤解を避けるために、リスク評価案の中で引き出された結論を非常に慎重に記述しなければならない。さらに、ACC は EPA に対し、評価を最終化し、あらゆるリスク管理措置を検討する前に、業界からの参加を得て現在のリスク評価を改良することを強く奨励する。

B. EPA のリスク評価は科学的に防御可能な評価に不可欠な「最良の科学」アプローチを用いることができない

EPA の 1-ブロモプロパン評価は、科学情報の評価と統合のための現行の「最良の科学」アプローチと矛盾しない方法論を用いて、既存の科学情報に一貫性のない基準を適用する。

例えば、各試験の品質(関連性と信頼性を含む)の系統的評価は不可欠であるが、EPA はこのレビューと評価をリスク評価の重要な分野(例えば、遺伝毒性、発生毒性)には含めていない。1-プロ

<sup>5</sup> <http://www.nap.edu/catalog/18764/review-of-epas-integrated-risk-information-system-iris-process> を参照。

モプロパンの有害性と曝露の両方を評価する場合、EPA は、単に最低の出発点(POD)又は最高の曝露量の推定値を示す試験ではなく、最高品質の試験に頼ることが重要である。しかしながら、EPA は一貫して毒性の各エンドポイントについて最低用量を選択し、その後、表に含まれるいくつかの曲線を除いて、入手可能な本試験の質に関して総く議論することなく、1-ブロモプロパン評価を通して最低総エンドポイントを使用した結果に基づいて結論を導いた<sup>6</sup>。

EPA はまた、それに利用可能な本試験に証拠の重みアプローチを適用することもできなかった。1-ブロモプロパンの評価において、EPA は生殖・発生毒性、発がん性など特定された有害性について複数の試験を行った。EPA はまた、考慮すべき複数の曝露試験を実施した。利用可能な複数の本試験がある場合、スクリーニングレベルのリスク評価であっても科学的に防御可能な唯一のアプローチは、本試験の特性を考慮し、どの本試験がより質が高く、評価においてより重み付けされるべきかを決定することである。1-ブロモプロパンのリスク評価において証拠の重みづけアプローチを採用しないことは、導き出せる結論を非常に限定する重大な欠陥である。この不備は、EPA がこのリスク評価案で用いられたプロセスを、リスクの現実的な推定値をもたらすことができないスクリーニングレベルの評価として明確に定義すべきであるという事実を強調するものである。

#### C. EPA は本試験の質、信頼性、および関連性の系統的レビューを含めなかった

各研究の質(関連性と信頼性を含む)の系統的評価は、科学的に防御可能なリスク評価プロセスの必要な一部である。

ハザードと曝露の両方を評価する場合、EPA は、単に出発点が最も低い試験や曝露推定値が最も高い試験ではなく、最高品質の試験に頼ることが重要である。

EPA は、開かれた透明なプロセスを通して、比較・評価が可能な一貫性のある科学的に健全な評価を促進する明確な手順とプロトコルを策定すべきである。

残念ながら、EPA は表 3-1 で適切と考えられている吸入エンドポイントを同定しているが、EPA は個々の試験の質に関する情報を提供できない。

付録 M には、ある程度の品質に関する考慮事項が記載されているが、EPA は、個々の試験の品質レビューから得られたそれ自体の所見に関する情報を提供していない。

考察がどのように適用され、「質の高い」(100 ページに引用)または「質のよい」(113 ページに引用)試験を構成するのかを記述する情報は提供されていない。

科学的証拠の評価は、個々の試験の質を評価するための明確な基準の透明性のある適用

---

<sup>6</sup> 例えば、評価案の p.120 において、EPA は以下のように明確に述べている:「EPA/OPPT は、以下に基づいて non-cancer の急性または慢性リスクを推定するために曝露の限界値(MOE)を使用した:1.文献で報告されているそれぞれの健康影響領域内の最低 HEC;…」。

から始めるべきである。該当する各研究が適用基準とどのように比較しているかを記述せずに、いくつかの考慮事項を単に参照するだけでは、透明性も十分性もない。しっかりとした評価が行われなければ、全体的な評価において質の低い研究の重み付けが過剰になり、欠陥のある評価につながる可能性がある。EPA は(EPA が 120 ページで行ったことを述べているように)出発点が最も低い研究だけでなく、最も質の高い研究に頼ることが非常に重要です。EPA がこのような評価を実施した可能性はあるが、EPA はその評価がどのように実施されたか、および使用された基準について透明性を持たなければならない。ACC は、EPA がこの情報を最終リスク評価に含め、データの質に基づいて選択したエンドポイントのエビデンスに基づく決定を提供することを強く推奨する。EPA が 1-ブロモプロパンのこの評価が厳密にスクリーニングレベルの評価であることを認めない限り、単に適切でない最低値を選択するだけ。

D. 1-ブロモプロパン曝露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の曝露を反映していない

EPA の 1-ブロモプロパンリスク評価案では、スプレー接着剤、ドライクリーニング(スポット洗浄を含む)、脱脂(蒸気、冷洗浄、エアロゾル)への使用を含む、懸念される職業的使用が確認された。1-ブロモプロパンについて同定された懸念される消費者使用には、エアロゾルスプレー接着剤、エアロゾルスポット除去剤、エアロゾル洗浄および脱脂製品が含まれていた。化学物質庁は、「曝露モニタリングデータを収集するために用いられたサイトは無作為に選択されたものではなく、そこで報告されたデータは全ての曝露シナリオを代表するものではない可能性がある」など、使用可能なデータとモデリングアプローチに関連する多くの不確実性について述べた(24 ページ)。さらに、必要性に応じて、曝露モデル化アプローチでは、すべての使用シナリオに当てはまらない可能性のある知識に基づく仮定を採用した。使用方法および工学的管理における部位特異的な差異が存在するが、大部分は未知であるため、これは EPA/OPPT が評価において定量化できなかったもう一つのばらつきの原因である。消費者の曝露量は、消費者製品の評価に使用できるモニタリング情報がないため、モデリングアプローチに基づいて推定された。さらに、経皮曝露を含めることができないと、総曝露およびリスクが過小評価される可能性がある」と述べている。

ACC は、EPA が用いている曝露評価データは、2016 年の現在の職場/職業曝露の代表ではないと考えている。ACC は、1-ブロモプロパンの職場曝露量は、下流での適用の変化に基づいて急速に減少していると考えている。

Gradient Corporation が以前に実施した研究(Albemarle Corporation が後援)(2016 年 5 月 9 日付の 1-BP TSCA 作業計画化学物質リスク評価案について EPA に提出した Albemarle コメント参照)では、いくつかの職業部門、すなわちドライクリーニング産業、スプレー接着剤産業、および工業用金属洗浄産業で職場曝露が減少していることが示されている。

1-ブロモプロパンのリスク評価では、職場における 1-ブロモプロパンの使用パターンのこの変化を

考慮に入れるべきである。

EPA の消費者曝露のモデル化に関して、EPA は E-FAST-2/CEM モデルを用い、「CEM は、エアゾール噴霧製品のための保守的で upper-bound な吸入曝露推定値を作成するために、high-end の入力パラメータ/仮定を使用している。」(参照)と述べた。74 ページ)。

特に、消費者行動パターン EPA(p.274)では、「初期設定では、E-FAST2/CEM は、特定の製品について使用情報が入手できない場合に、様々な消費者使用シナリオに対して pre-set, high-end 値を使用している。このような条件下では、モデルの結果は曝露量を過大に予測する傾向がある」と述べている。したがって、EPA 自身の入院により、EPA が消費者曝露を過大評価している可能性は非常に高い。

同様の過大評価は、職場曝露に関しても生じた可能性が高い。例えば、EPA(147 ページ)は、「8 時間 TWA の使用は、「最悪の場合」や控えめな曝露推定値を提示するとは予想されない」とコメントしているが、EPA は付録 H に反映されているように、ある個人がこのレベル(40 年間)で労働生活全体にわたって曝露されていると仮定していることに言及していない。EPA は、ある範囲で極端な値のみを用いることにより、EPA は職場曝露の平均値の感覚を提供することができない。中心傾向の推定値を用いることは、特に生涯平均 1 日濃度(LADC)に対して、より有用で有益であり、有益である。これは、単一の最大 8 時間時間体重-平均(TWA)ではなく、経時的平均曝露濃度に基づくべきである。最悪の場合のシナリオとは対照的に、リスクの現実的な推定値を提供するために、可能性のあるすべての曝露シナリオについて、中心傾向値を用いる精密な曝露評価を実施すべきである。

庁は曝露の 50 パーセンタイル値と 90 パーセンタイル値について付録 L に入力を提供しているが、庁は MOE 導出に実際に使用された曝露値を明確に特定することができない。

評価のリスク判定のセクションでは 95 パーセンタイル値のみが提示されているため、EPA は 90 パーセンタイル曝露推定値のみを用いていると仮定しなければならない。

この点については、ACC が MOE の計算に使用したアウトプットについてさらにコメントする前に、EPA からさらなる明確化が必要である。

EPA が、推定曝露量およびモデル化されたデータと組み合わせて、時代遅れの使用および曝露データに依存していることは、リスク評価案の中で最悪の事態のシナリオを提示する可能性が非常に高い。

EPA は、現行のリスク評価草案では実際のリスクを特定できず、むしろ更なる改良を必要とする曝露シナリオのみを特定できることを非常に明確にすべきである。

EPA は、最新/最新の曝露データを用いて評価を改良し、モデル化された曝露範囲の推定値を提供すべきである。

E. EPA はその選択の根拠を記述せずに非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応レベルを使用している

EPA は、1-ブロモプロパンデータセットに適用した用量反応評価のために、NOAEL/LOAEL および RfD/RfC 法ではなく、ベンチマークドーズモデリング(BMD)を用いている。EPA は、評価の 100～101 ページで、発達エンドポイントが重症度の増加を示す場合の BMR の選択に関して、1991 年 EPA ガイダンス(EPA, 1991)<sup>7</sup>とその 2012 年 BMD テクニカル・文書(EPA, 2012)<sup>8</sup>に従ったと述べている。しかしながら、両ガイダンス文書のレビューにより、ガイダンスが推奨するものと、1-ブロモプロパンリスク評価において実際に EPA が行ったこととの間に重要な差異が明らかになっている。

例えば、1991 年のガイダンス文書は BMD モデリングの使用について言及しているが、発生毒性データセットでの使用はまだ検証されていないと述べている。2012 年テクニカル・文書では、量子データセットのための BMD モデリングの使用は洗練されており、序は量子データセットの使用に関する具体的なガイダンスを提供しているが、EPA も連続データセットのためのアプローチの使用は簡単ではないと警告している(ガイダンスの 20 ページ参照)。

さらに、2012 年テクニカル・文書、セクション 2.2 の 19 ページにおいて、Benchmark Response Level (BMR)の選択、EPA は、「BMR の選択は、データセットの統計的および生物学的特性、および得られた BMD/BMDL が使用されるであろうアプリケーションについての判断を含む」と述べている。EPA には、現時点では、ほとんどの用途(例えば、基準線量または相対的な効力係数の計算のため)で BMD モデリングと共に使用するための反応レベル、すなわち BMR の選択のためのこのような判断を支援するガイダンスはなく、そのようなガイダンスは本文書の範囲を超えている。1-ブロモプロパン評価における BMR の選択の正当性に関する EPA の透明性の欠如は、EPA の決定の根拠を事実上理解することを不可能にする。EPA が序のガイダンスに従ったことに留意するだけでは十分ではない。

BMR の選択は、提示されている MOE 計算に重要である。

したがって、BMR に対するある種の非常に保守的な選択がなされた理由に関する追加の詳細は、EPA の結果を解釈する方法を理解するとともに、提示されたリスクが実際に最悪のケースであるかどうかを理解することにとって非常に重要である。詳細レベルが不十分であることを考えると、事例と思われる。例えば、EPA の BMD モデリングは、げっ歯類で 1%の反応を示す場合もあるようである(表 Apx P-2 参照)。この量は、このモデルは POD を決定するために観察可能

<sup>7</sup> EPA, 1991. 発生毒性リスク評価のためのガイドライン。1991 年 12 月 5 日、Federal Register 56(234):63798-63826 に掲載された。

<sup>8</sup> EPA, 2012. ベンチマーク線量技術ガイダンス。リスク評価フォーラム。EPA/100/R-12/001. 6 月

な影響(典型的には 10%)の範囲内でのみ使用されるべきであると述べている化学物質庁のガイドラインと一致していない。EPA 2012 BMD テクニカル・文書の 20 ページで述べられているように、「反応が生物学的に有意であると考えられる場合には、BMR が対照反応と同程度に統計学的に有意な差を検出本治験という反応に対応している必要はないことを認識することが重要である」。反応レベルが非常に低い(場合によっては 5%未満)ことを考慮すると、EPA は、これらの反応レベルが生物学的に有意であり、不確実係数を適用した NOAEL/LOAEL 法よりも優れている理由についての考察を示すべきである。

#### F. EPA は発生毒性リスク評価に関する独自のガイダンスを検討しない

EPA は発生毒性試験および危険性評価に関する指針を策定している(EPA, 1991)<sup>9</sup>。

このガイダンスでは、EPA は母体毒性に照らして胎児および仔の試験データの解釈について考察している(EPA, 1991 の 18~19 ページ参照)。

1-ブロモプロパンのリスク評価では、妊婦に対する急性毒性 BMDL (117 ページ参照)を導出するために、EPA は WIL (2001)として知られるラット生殖試験からの試験データに依存している。WIL (2001)試験(107 ページ参照)では、Sprague-Dawley ラットに 1-ブロモプロパンを 100~500ppm、交配期間中 6 時間/日、交配期間中を通して、第 1 世代の同腹仔について妊娠 20 日まで吸入暴露した。別の試験-Huntingdon (2001)(315 ページの EPA 引用)では、Sprague-Dawley ラットにも、1-ブロモプロパンを 103、503 または 1005ppm、6 時間/日の曝露レベルで吸入曝露し、GD6-19 に曝露した(315 ページ参照)。

ハンチンドンの研究では、同腹仔数に影響はなく、WIL (2001)で観察されたように、着床前後の死亡率に有意な影響は認められなかった。実際、本試験で報告された出生児への毒性影響は、母体毒性の存在下でみられた非特異的な影響のみであった。対照的に、WIL (2001)は、母体毒性の徴候とも関連する曝露レベル(500ppm)でのみ、生存同腹仔数に統計的に有意な影響を報告した。したがって、発生毒性リスク評価に関する EPA ガイダンスを用いて、GLP 品質ラット試験、1 件の生殖毒性試験(WIL, 2000)および他の 1 件の発生毒性試験(Huntingdon, 2001)の両方からのデータは、EPA 自身のガイダンスで考察され、母体毒性データに照らして解釈すべきである。しかし、EPA は、その 1-ブロモプロパンリスク評価草案において、このような試験データの考察を提供することはできない。

#### G. 生殖毒性ハザード評価のための GLP 品質データの代わりに非 GLP 試験データの使用は、十分に説明されておらず、リスク評価の誤り修正が必要である

EPA は、1-ブロモプロパンの有害性の 1 つとして、リスク評価案の中で生殖毒性を特定している。

---

<sup>9</sup> EPA, 1991 発生毒性リスク評価のためのガイドライン。1991 年 12 月 5 日、Federal Register 56(234):63798-63826 に掲載された。

表 3-1 に示すように、EPA は、その有害性評価および非がん性用量反応評価に使用される利用可能なデータを特定する。非がん影響のリスク評価において EPA が同定し使用した主要な研究には、WIL Research (2001)によるガイドライン GLP 研究と市原ら(2000b)と呼ばれる日本のグループによる研究研究がある。EPA のリスク評価におけるこれら 2 件の研究の使用を慎重にレビューしたところ、生殖毒性の用量反応評価のための WIL 研究よりも市原研究の使用に疑問を投げかける重要な不一致がいくつか確認された。

市原ら(2000b)の試験は、全身吸入暴露により動物が暴露された雄 Wistar ラットのみを用いて実施された非 GLP 研究試験である。EPA が利用可能な研究の唯一の詳細は、出版物自体からのものであった。EPA の評価の付録 O では、本試験は「GLP」試験と言われているが、公表論文そのものを踏まえるとこの結論は誤りであると記載されている。そのため、EPA は本試験の主要な品質上の懸念事項を誤って記載している。その結果、市原らの本試験は、別の GLP ガイドライン生殖毒性本試験、すなわち WIL (2001)ほど頑健ではない。

別の誤差が表 3-4 に存在し、ここで EPA は 1-ブロモプロパンの非がん影響のヒト等価濃度(HEC)の最低値を同定する。表への記載は、誤って生殖系毒性を裏付ける証拠として WIL (2001)試験を同定している。すなわち、表 3-4 に提示されたデータは、実際には市原ら(2002b)の試験に関係している。WIL 試験ではない。これらの 2 つの誤差は、EPA によってなされた研究評価の質に疑問を投げかけることにつながり、これらの研究が 1-ブロモプロパンのリスク評価に重要であることを考えると、評価を修正する必要がある。

市原ら(2000b)の本試験を 1-ブロモプロパン評価に用いることについては、WIL (2001)として知られるより強固な生殖本試験ではなく、市原本試験の NOAEL が明らかに低かったことを国以外、完全に議論することはない。市原本試験では、200~800ppm の 1-ブロモプロパンの曝露量が本試験され、著者らは生殖への影響について確認された NOAEL レベルはないと報告した。その代わり、著者らは、精囊の絶対および相対重量の減少に基づく LOAEL を 200ppm と報告している。しかし、WIL 2001 本試験では、Sprague-Dawley ラットを用いて 100ppm から 750ppm までの高濃度に暴露した全身吸入暴露本試験で、250ppm の 1-ブロモプロパンの NOAEL が確認された。500ppm の LOAEL は、運動精子の割合の減少および発情周期長の増加と関連していた。WIL 本試験では、250ppm の 1-ブロモプロパンを含む曝露量では、精囊エンドポイントに対する有意な影響は認められなかった。また、精子パラメータへの影響は、より感度の高い毒性指標と考えられており、2001 年の WIL 試験で観察されたような生殖器官への影響(EPA, 1996)<sup>10</sup>の生物学的に重要な変化と典型的に関連していることにも留意する必要がある。Wistar ラットが米国の化学毒性試験に用いられる標準株ではないことを考慮すると、系統特異的な差異の可能性は否定できない。EPA のリス

---

<sup>10</sup> EPA, 1996. 生殖毒性リスク評価のためのガイドライン。1996 年 10 月 31 日に公表、Federal Register 61(212):56274-56322.

ク評価では、より強固な GLP 本試験が非 GLP 本試験に有利に設定された理由を説明すべきである。

また、市原ら(2000b)による非 GLP 試験の代わりに WIL (2001)生殖毒性試験を用いて 1-ブロモプロパンリスク評価に用いる POD を選択することは、同様に必要である(前述)1-ブロモプロパンリスク評価の曝露評価要素を改良することなく、生殖エンドポイント(HEC 53ppm と比較して HEC 200ppm)に基づく成人労働者の MOE が 4 倍増加することになることを強調することは重要である。

H. EPA の生殖発生毒性データセットのベンチマーク用量モデリングは EPA ガイダンスと矛盾しており、ガイダンスから離れた決定は適切に説明されていない

ACC は、生殖毒性のエンドポイントおよび成人男性における非がん影響のリスクの評価に関して、上記でコメントしている。ACC は、急性および慢性暴露シナリオについて、成人男性および妊婦の非がんリスク評価に適用される BMD モデリングにおける WIL 研究データの EPA の使用をレビューし、さらなる不一致を確認した。ACC は、EPA が毒性の両方のエンドポイント(すなわち、生殖と発生のエンドポイント)に適用されるため、1-ブロモプロパンリスク評価で行われたモデリングとデータの選択/決定を適切に説明できていないことを懸念している。上記のコメントと一致して、ACC は、BMD モデル化のための BMR レベルの EPA の選択に関する懸念と、現行の EPA 技術ガイダンス(EPA, 2012)<sup>11</sup>とのこれらの選択の一貫性の欠如を確認している。

序の 1-ブロモプロパンのリスク評価草案の 102 ページおよび 103 ページで論じられているように、序は、ヒトにおける急性および慢性暴露の両方について、発生エンドポイントの重篤度を扱うために「5%の BMR」を使用することを示している。評価項目は、ラットを用いた WIL 2001 試験から選択され、F 1 世代の出生後 0 日(出生)における「生存同腹児数の減少」と記載された(表 3-1、107 頁参照)。このエンドポイントが継続的なエンドポイントであることを考慮すると、EPA の 2012 年技術文書は、対照平均からの BMR が 1 標準偏差(1SD)であることを推奨している(EPA, 2012)<sup>12</sup>。EPA はまた、選択された BMR については常に正当化を提示するべきであると述べている。また、2012 年テクニカル・文書では、より重篤な影響(0.5SD が量子データセットに適用される 5% BMR に相当すると仮定される場合)には 0.5SD を使用できることが示されているが、そのような決定の根拠についてはリスク評価で考察する必要がある。興味深いことに、ここでは 5% BMR に等しいと仮定した 0.5 SD の使用に対する EPA の支持は、1995 年の論文(Kavlock, 1995)<sup>13</sup>(1-ブロモプロパンのリスク評価の p.323 参照)である。しかし、Kavlock の論文では、発生毒性エンドポイントに対する

<sup>11</sup>EPA, 2012.ベンチマーク線量技術ガイダンス。リスク評価フォーラム。EPA/100/R-12/001.6 月

<sup>12</sup> EPA, 2012.ベンチマーク線量技術ガイダンス。リスク評価フォーラム。EPA/100/R-12/001.6 月(p.21)

<sup>13</sup> Kavlock et al. 1995.発生毒性に関する用量-反応評価 IV. 胎児体重変化のベンチマーク用量。Fund.Appl.Toxicol.26:211-222.

BMR の選択の妥当性の解析において、BMD の計算により、同じ試験で観察された NOAEL と同様の値が得られたことを指摘することで、BMR の選択の問題に取り組んでいる(212 ページ、Kavlock ら 1995 年の右側の欄参照)。これは、EPA の BMR の選択および結果として得られたモデリングには当てはまらず、1SD 標準以外のいずれかの標準を使用した結果、BMD および BMDL バリューは、WIL 本試験の生存同腹児数の NOAEL とは非常に異なっていた(1-ブロモプロパンリスク評価の表 Apx P-2 のバリューを参照)。

---

ACC はまた、表 Apx P-2 において、EPA は SD の代わりに「相対偏差」を使用していることを示していることに注目している。

「相対偏差」の使用は 2012 年 EPA 技術ガイダンスでは言及されておらず、支持されていない。したがって、ACC は、1-ブロモプロパン評価における「相対偏差」のいかなる使用の妥当性にも疑問を投げかけている。特に、現行の評価案ではモデル化の選択に関する議論が行われていないことを考慮すると、その妥当性に疑問が残る。

SD の代わりに「相対偏差」を用いる選択は、リスク評価に重大な影響を及ぼし、EPA がこのエンドポイントに頼ろうとしている場合には、さらに正当化が必要である。

重要なことに、EPA がその 1-ブロモプロパン評価の裏付けとして引用した Kavlock の論文では、BMR 評価の第一段階は、どのような変化が生物学的に有意であると考えられるかを決定することであり、BMD モデリングの妥当性に対するこのステップの重要性を強調している(Kavlock ら 1995 年の「考察」の 216 ページ参照)。1-ブロモプロパンのリスク評価において、EPA が生存同腹児数の変化を生物学的に有意とみなす根拠または考察を提供しているところはない。

ACC による公表文献の検索では、この問題に関する具体的なガイダンスを特定できなかった。上記のように、ロバストな発生毒性試験をメタアナリシスで評価した場合、生存同腹児数などの連続的なデータポイントである発生毒性エンドポイントの BMD モデリングは、一般にそれらの同じエンドポイントの NOAEL バリューと類似しているという事実の考察である(Kavlock, 1995; Kimmel, 1995<sup>14</sup>; Allen, 1994<sup>15</sup>)。

表 Apx P-1(323 ページ参照)および表 Apx P-2(324 ページ)におけるモデル化の結果に示されてい

---

<sup>14</sup> Kimmel et al. 1995. 出生前発生毒性試験のデータへのベンチマーク用量方法論の適用。

Toxicol.Lett.82/83:549-554.

<sup>15</sup> Allen et al. 1994. 発生毒性に関する用量-反応評価 III. 統計学的モデル。

Fund.Appl.Toxicol.23:496-509.

るように、生存同腹児数に関する実際のデータを評価すると、EPA は WIL 試験データのモデル化に関してなされた選択について十分な説明を提供していないことが明らかである。例えば、生存同腹児数のデータから、対照の平均同腹児数は 14.4 であり、SD は 2.21 であることが示される。このことは、平均値および 1SD を表す値が対照群の平均値と 15%の差があったことを意味する。しかし、EPA が用いている 5% BMR バリュースはわずか 0.72、または 1 腹あたり 1 匹未満のラット仔数に過ぎず、対照群が 1 腹ごとに 1 匹以上のラット仔数が変動することを考慮すると、生物学的に重要であるとは考えにくいバリューである。

EPA は、データセットの 5% BMR として 0.72 の生物学的関連性について、統計学的考察ではなく科学的根拠に基づく考察を提供すべきである。EPA が 2012 年の技術ガイダンスからのアプローチを用いる場合、1SD を表す BMR が適用され、その結果、試験で同定された無毒性量 250ppm と本質的に同一の BMD の推定値が得られる(表 Apx P-2 の EPA 計算を参照)。さらに、158ppm の BMDL 1SD(Apx P-2 参照)も、100ppm が本試験の無毒性量でもあることを考えると、論理的に意味があると思われる。EPA は、1-ブロモプロパンのリスク評価において 256ppm および 158ppm 以外の BMD および BMDL を使用する根拠を示さなければならない。

ACC は、BMD が 256ppm、BMDL が 158ppm であれば、1-ブロモプロパンのリスク評価の HEC バリュースが 3 倍以上に上昇すると指摘している。発生毒性試験データに対する BMD モデリングの使用に関する 2012 年の技術ガイダンスおよび刊行物を考慮すると、ACC は、「相対偏差」の不適切な使用を含む代替アプローチの使用を支持するものではなく、特に 0.7 の生存同腹仔サイズの非常に小さな変化の生物学的関連性の議論が欠如していることを考慮すると、そうである。

#### I. 1-ブロモプロパン発がん性の作用機序を確立するにはデータが不十分である

EPA のリスク評価案では、「臭素は良好な脱離基であるため、1-BP は良好なアルキル化剤であると予想される」と述べられている。「4 つの可能な機序--遺伝毒性、酸化ストレス、免疫抑制、および細胞増殖--が示唆されている。」「1-BP 発がんの正確な機序/作用機序は明確には理解されていない。重要な分子事象を特定するためには、さらに多くの研究(例えば、臓器特異的な *in vivo* DNA 付加体研究、酸化ストレス)が必要である(322 ページ)。

限られたトキシコキネティクスデータは、チトクローム P450(CYP450)を介するグルタチオン(GSH)抱合および酸化が 1-ブロモプロパンの代謝に有意に寄与することを示す。1-ブロモプロパンリスク評価案(84 ページ参照)で EPA が考察したように、1-ブロモプロパンはヒトへの吸入後速やかに吸収され、体内から排泄される。哺乳類における本化学物質の代謝には、(1)主にグルタチオンとの抱合が関与し、臭化物イオンの放出とメルカプツール酸誘導体の生成を引き起こす、(2)親物質と代謝物の酸化(チトクローム P450 によって触媒される)が関与し、ヒドロキシル基、カルボニル基、スルホキシド基をもつ代謝物となり、CO<sub>2</sub>になる。

EPA によれば、げっ歯類を用いた試験では、ヒト尿中に同定された 4 種類の代謝物を含む 20 種類以上の代謝物が同定または仮定されている。グリシドールおよびプロピレンオキサイドは反応性中間体として同定されており、遺伝毒性があることが報告されているが、上述したように、1-ブromoプロパンの遺伝毒性の可能性を証拠の重みで評価した結果、本化合物は非遺伝毒性である可能性が最も高いことが示されている。その結果、1-ブromoプロパンについては、どのような特定の作用機序についても適切な根拠はなく、入手可能なデータに基づきいかなる記述も純粋な推測である。EPA はリスク評価案に「1-BP 発がんの正確なメカニズム/作用機序は明確に理解されていない」と述べている。重要な分子事象を同定するためには、さらなる研究(例えば、臓器特異的な *in vivo* DNA 付加体研究、酸化ストレス)が必要であると述べている。ACC は EPA に対し、リスク評価案が改訂されるにつれて、これらの結論を明確にするよう奨励している。

EPA は、作用機序/作用機序について、「酸化ストレス、免疫抑制及び細胞増殖が相乗的に作用し、発がんの多段階プロセスを完結できる」と評価案(403 頁中 95 頁、99 頁、152 頁及び 322 頁、担当はピアレビュー委員会<sup>16</sup>への質問)に繰り返し記載している。

EPA はこの一連の声明に対する科学的な支持をしておらず、この知見を 1-ブromoプロパン

実験データのいずれにも結びつけていない。これらの記述は、1-ブromoプロパンの変異原性作用機序を支持していない。ACC は、EPA に対し、これらの記述を削除するか、より強固な科学的レビューを実施し、それらの正当性を示すよう勧告する。

#### J. EPA リスク評価における 1-ブromoプロパンの潜在的遺伝毒性の考察は不完全である

EPA の 1-ブromoプロパンリスク評価案は、遺伝毒性試験が細菌を用いた試験で混在した結果を示していることを示している。1-ブromoプロパンは、*Salmonella typhimurium* (ネズミチフス菌)株 TA100 および TA1535 を用いた *in vitro* 試験において、揮発性物質の試験用に特別に設計された閉鎖式チャンバー/デシケーターを用いて試験を実施した場合、用量依存的な変異原物質であると述べられている(Barber ら、1981)。EPA の評価で引用された他の Ames 本試験は変異原性陰性であることが確認されたが、斥は、これらの陰性本試験における主要な欠点は、システムが「閉鎖」システムではなく「開放」システムであったという事実であると指摘した。しかし、現在では、EPA がリスク評価(BioReliance, 2014)<sup>17</sup>案で検討していないエイムス試験データが追加されている。この

---

<sup>16</sup> 1-ブromoプロパン(1-BP)の EPA/OPPT 作業計画リスク評価

2016 年 2 月 29 日付ピアレビュー電荷質問案

<sup>17</sup> 試験依頼者であるアルベマールが、このドケットへのコメント(2016 年 5 月 9 日付コメント)の一部として本試験を含めた。

新しい研究は、Barber ら(1981)が用いた閉鎖系を再現したが、1-ブロモプロパンは代謝活性化の有無にかかわらず、in vitro で変異原性を示さなかった。これらのデータは、1-ブロモプロパンの遺伝毒性に関する証拠の重みに影響を与えるものであり、その評価において EPA が考慮すべきである。

Ames 試験以外の試験で利用可能な遺伝毒性データに関しては、in vitro L5178Y マウスリンフォーマ細胞試験でも陽性であったが、突然変異頻度の増加は細胞毒性を生じたレベルでのみ認められた。したがって、これらのデータからは、1-ブロモプロパンの遺伝毒性の可能性を示す強力な証拠は得られていない。1-ブロモプロパンが遺伝毒性である可能性を示唆する唯一の in vitro 試験は、非暴露作業員の静脈血由来のヒト白血球を用いた DNA 損傷のコメットアッセイであった。この試験法には、試験結果の解釈および遺伝毒性評価における試験の重み付けに影響を及ぼすいくつかの実験的限界があった。第一に、アッセイは S9 画分を含まなかった;S9 画分データなしでは、in vivo で観察されたような代謝能の影響は検討されず、証拠の重み評価におけるデータの有用性を制限した。また、1 人のドナーのみの白血球を用い、陽性対照は検定に含めなかった。全体として、このコメットアッセイの質は疑わしい。3 件の小核試験、2 件の優性致死突然変異試験、および 1 件の in vivo コメットアッセイを含む in vivo 変異原性試験の全てが陰性であった。ACC は、1-ブロモプロパンに対する変異原性作用様式の証拠の重みは存在しないと考えている。EPA のリスク評価案は、新たなデータを反映し、変異原性作用機序の問題を再評価するために改訂されるべきである。

#### K. 雌マウス肺腫瘍はヒトがんリスク評価との関連性が限られている

1-ブロモプロパンに 2 年間吸入曝露した雌 B6C3F1 マウス(NTP, 2011)<sup>18</sup>において、肺胞/細気管支腺腫またはがん(複合)の発生率の増加に基づいて、EPA のリスク評価でがんリスク評価が行われた。この結果は、1 種(マウスのみ)および 1 性(雌)のみに限定された。

マウス肺腫瘍は、近年、科学的議論の対象となっており、これらの腫瘍のヒトがんリスク評価への関連性をめぐる有意な調査および議論が行われている。

EPA は 2014 年<sup>19</sup>で「化学物質誘発マウス肺腫瘍に関する最新科学ワークショップ」(ワークショップ)を開催した。そのワークショップでは、ヒトとの関連性の問題を扱ったデータが提示された(Daniel Krewski 氏による発表)。

International Agency for Research on Cancer (IARC)によって同定された既知のヒト発がん物質の分析を行い、ヒトと動物のデータを比較した後、Krewski 博士は、ヒトとマウスの肺腫瘍の一致は

---

<sup>18</sup> NTP, 2011. F344/N ラット及び B6C3F1 マウスにおける 1-ブロモプロパン(CAS 番号 106-94-5)の毒性及び発がん性本治験に関する NTP 技術報告書(吸入本治験)

(NTP TR 564; NIH Publication No. 11-5906). Research Triangle Park, NC.

<sup>19</sup> <http://www2.epa.gov/iris/mouse-lung-tumor-workshop>

「わずかであった」一方で、ヒトとラットの肺腫瘍の一致はわずかに良好であり、「中等度」とランクされたと報告した。したがって、雌マウスのみ限定された 1-ブロモプロパンの肺がん陽性結果は、ヒトのがん発生とわずかに相関することが認められたげっ歯類種で生じた。このようなヒトの一致性の欠如は、1-ブロモプロパンのリスク評価プロセスの一部として考慮すべきである。

なぜマウスとヒトの肺腫瘍発生の間的一致性がないのかを明らかにするために、EPA ワークショップの研究者らは、いくつかの要因が関与している可能性を示唆した。Dr. Gary Boorman(コーヴァンス)による発表では、ヒトとマウスの肺の病理学について議論された。

Dr. Boorman は、ヒトとマウスの肺の間の潜在的に重要な相違について、1)マウスの肺とヒトの肺の肉眼的解剖学的構造の相違、2)マウスの肺を裏打ちする上皮細胞におけるクララ細胞の優性、3)マウス、ラットとヒトの肺の間の代謝の相違、を含む一連の報告をしている。

これらの因子のそれぞれは、マウス肺腫瘍が定量的ながんリスク評価およびヒトのリスク予測には関連しないことを示している。

これらの問題は、Albemarle が提供したコメント(2016 年 5 月 9 日付)で詳細に考察されており、及び ACC はマウス肺腫瘍がヒトのがんリスクと関連性がないことを裏付ける重要な裏付けとなっていると考えている。

#### L. 1-Bromopropane Draft Peer Review Charge に関する質問に対するコメント

EPA の Scientific Advisory Board の実践と一致して、ピアレビューの議論は、料金に関する質問のそれぞれについての頑健な議論から始め、この議論の一環として利害関係者のコメントを可能にすることを推奨する。ACC は、1-ブロモプロパンのピアレビュー料金問題案に関して、多くのコメントと懸念を抱いています。一般的に、質問案は、リスク評価に重要な特定の科学的問題に関して直接意見を求めることができないことが多い。例えば:

- 「有害性および用量-反応評価」および「リスク判定」の項では、EPA に以下の重要な質問を含めるべきである:「利用可能であった適切な重要な GLP 試験を選択したか。また、非がんおよびがん評価の重要なエンドポイントならびに急性および慢性のリスクシナリオに関する科学的にバランスのとれた証拠の重要な考察の重要な重み付けに関する適切な考察を提示したか?」
- 質問 2-1、2-3、2-4、3-1: EPA は、曝露モデリングとその後の計算で使用される入力に関して、具体的にコメントを求めるべきである。
- ハザードおよび用量-反応チャージに関する質問の紹介では、EPAによるエビデンスのレビューについて考察する。EPA は、その計算が個々の研究の質ではなく、最低ヒト等価濃度(HEC)に基づいていることを明確に述べ、このアプローチについてコメントを求めるべきである。
- 質問 4-1: EPA は、この質問が評価を正確に反映していることを保証し、EPA の所見が適切

であるかどうかについてコメントが要求されることを保証するため、この質問を改訂すべきである。われわれは、以下の置換言語を提案する:

「EPA/OPPT は、入手可能なデータ/情報の全体と WOE に基づいて、1-BP 発がんは考えられる変異原性作用機序を介して起こると結論付けた。がんの危険性評価が、動物腫瘍とヒトのリスク評価との関連性を適切に記述しているかどうかについてコメントしてください。

化学物質庁は、提案されている変異原性作用機序に対処するために、すべての適切な重要な GLP 本治験を用いて、WOE を適切に記述しているか?

- 質問 4-2:この質問の枠組みづけにおいて、EPA は選択されたエンドポイントが HEC が最も低いものであることを述べるべきである。EPA は、このアプローチの科学的頑健性について具体的にコメントするべきである。
- 質問 4-3:EPA は以下の質問を追加することを提案する:「当局はこの分析のために適切な重要な GLP 本治験を選択したか」。
- 質問 4-4:この質問は、標準化された「標準偏差」の代わりに「相対偏差」を EPA が使用することについて明確にコメントを求めるべきである。この質問では、モデル平均化アプローチだけでなく、BMR モデリングのあらゆる側面についてもコメントを要請すべきである。
- リスクの特徴づけ:リスクの特徴づけに関する料金の質問の冒頭のセクションで、EPA は第 1 パラグラフの第 2 文で、「EPA/OPPT は、適切な非がん POD および期間で調整した推定曝露濃度に基づいて、急性または慢性曝露の MOE を別々に算出した」と述べている。「最低」という単語は、その文の中で「適切」に置き換えられることを示唆する。

#### IV. 結論:

結論として、ACC は EPA に以下のことを強く要請している:

- プロモプロパンの評価はスクリーニングレベルの評価であり、評価の焦点となる職業上および/または消費者への適用において不合理なリスクが存在するかどうかを判断するために改良されるべきであることを認識すること;
- 評価のあらゆる側面、すなわち、ベンチマーク線量モデリング、非がんおよびがんリスク評価、ならびに曝露要素における「最良の科学」アプローチを用いた 1-プロモプロパン評価を改良する;
- 改訂され、改訂された評価で使用された各研究の研究の質、関連性、信頼性に関するシステムティック・レビューを実施する;
- 産業界の利害関係者の支援を得て、職業および消費者の両方の状況における最新のデータおよび情報を用いて、曝露評価を改良する;

- 1-ブロモプロパンの精緻な評価において、生殖発生毒性データセットへのモデリングを適用する際になされる決定の科学的根拠を十分に詳しく記述する;
- 発生毒性に関する独自のガイダンスを検討し、その結論を信頼するエンドポイントを説明する。遺伝毒性に関する入手可能なすべてのデータを考慮し、データから結論を引き出す際に証拠の重み付け手法を適用する。



451 Florida Street  
Baton Rouge, Louisiana 70801-1765  
Telephone: 919-599-4517  
Facsimile: 225-388-7046

May 16, 2016

Division of Toxicology and  
Human Health Sciences  
Agency for Toxic Substances and Disease Registry  
1600 Clifton Road, NE, MS F-57  
Atlanta, GA 30329  
Attn: Docket No. ATSDR-2016-0003

ATSDR 御中

Albemarle Corporation は 1-ブロモプロパンの製造業者として、委託毒性試験のほか、ATSDR の 1-ブロモプロパン「毒性プロファイル」作成と関連すると考えられる文献のレビューを実施しました。本書面では、Journal of Occupational and Environmental Medicine (JOEM) に発表された Weihua Li ら (2010) の試験で用いられた方法を主に取りあげます。

Comment [A1]: 一部、敬体にするのがよいと判断したところは敬体にしております。

#### Dr. Weihua Li ら (2010) の JOEM 掲載試験に対する批評

Albemarle は、Dr. Weihua Li が Dr. Gaku Ichihara の研究グループ (日本、名古屋) と共同で 2010 年 8 月に JOEM に発表した論文「Dose-Dependent Neurologic Abnormalities in Workers Exposed to 1-Bromopropane」(原稿は付録 I に掲載) の詳細な分析を実施しました。以下の考察では、Li ら (2010) が報告した音叉検査に基づく末梢神経毒性データを ATSDR の 1-ブロモプロパン毒性プロファイルに含めることは科学的な裏づけがないと Albemarle が確信している理由を簡単にまとめます。このデータには、次に挙げるとおり適格性を損なうような制約があります。

Comment [A2]: 1-ブロモプロパンに曝露した労働者の用量依存性の神経学的異常

1. 音叉による検査方法は、例えば CASE IV System など、はるかに定量的な自動測定法に取って代わられているため、音叉データは米国では末梢神経毒性の研究手法として用いられていない (ミネソタ州ロチェスター、Mayo Clinic の Peripheral Nerve Research Laboratory ディレクター、Peter J. Dyck 医学博士との私信) (定量的自動測定法を採用する必要性を記載した Dr. Dyck の研究グループの査読済み原稿は付録 II を参照)。

2. Liら（2010）の試験が実施された中国の工業環境では、最先端の研究機器の代用として音叉を使用したのであれば、同試験で使用された 128 Hz の音叉ではなく 64 Hz の音叉を採用する必要がある。以下に添付した付録 III のなかで、青森県立中央病院の神経内科部長、Masayuki Baba, M.D., Ph.D.は、Liら（2010）に関して次のように述べている。「この論文のような試験では、少なくとも 64 Hz の音叉、可能であれば定量的な振動覚計を使用する必要がある。128 Hz の音叉で定量的に評価することは無謀であり、聴診器で得られたデータを心臓超音波検査で得たデータとして扱うのと同じくらい滑稽なことである。」
3. Liら（2010）の試験で被験者を対象に 128 Hz の音叉による測定を実施した 2 名の検者は、振動する音叉を被験者の足から自身の手指に移動させるという適切な検査実施方法を知らず、音叉を被験者の足から自身の足に移動させている。付録 III のなかで、Dr. Baba はこの不手際について次のようにコメントしている。「Liらの論文で用いられた方法は、患者が振動を感知しなくなった時点で音叉を検者の足の同部位に移動させ、検者が振動を感じなくなるまでの時間を測定するというものである。この方法はきわめて特異であり...好ましくない方法であると思われる。」
4. 128 Hz の音叉を用いる方法には変動性があることに加え、検者の測定経験が不足していたために、健康な対照被験者から無意味な検査値が得られている。その値は、重度の神経障害を有する被験者に予測される値の範囲内に分布していた。付録 III のなかで、Dr. Baba は次のようにコメントしている。「しかし、表 3 にある対照群の DL は  $6.7 \pm 1.7$  ms であり、きわめて病的な長さであると考えられる。これが健康な対照被験者から得られたデータであるとは信じがたい...」
5. Albemarle の代表者（本書面の筆者を含む）が名古屋大学の研究室で Dr. Gaku Ichihara と面会した。Liら（2010）の元データは専門の生物統計学者による解析が実施されていないため、Albemarle とは独立したかたちで名古屋大学が費用を負担することなく、バイリンガルであり著名な日本人統計学者である久留米大学バイオ統計センターの Tatsuyuki Kakuma 教授に同データを再解析してもらうよう依頼するためである。この依頼は拒否され、日本の情報公開制度に基づく正式な要請も名古屋大学から断られた。

独立した統計解析のために Liら（2010）の生データを得ることができなかったため、東京大学の生物統計学科教授、Yasuo Ohashi, Ph.D.に統計手法、変換データ、報告結果の評価を委託しました。Dr. Ohashi の見立てでは統計的の不備が多数あり、データ解析が専門性の高い統計学者によって実施されていないのではないかとのことです。Dr. Ohashi による評価は、付録 IV および V に記載します。

#### Dr. Weihua Li ら (2010) の JOEM 掲載試験に関する結論

われわれは、Dr. Ichihara のご厚意で名古屋大学の研究室で面会して下さったことに大変感謝しています。この複雑で技術的に困難な職業曝露試験の生データを独立の統計解析にまわすことに消極的であるからといって、われわれが博士に対して批判的な思い込みを持つことはありません。しかし、末梢神経毒性という主要転帰の測定に技術的欠陥があり、対照被験者から無意味な検査値が得られたことは重大な問題であり、足から足に 128 Hz の音叉を移動させて得た検査値を解釈することはできません。

*Albemarle は、ATSDR が 1-ブロモプロパンの「毒性プロファイル」のなかで、この試験を神経毒性試験として扱うことのないよう推奨します。Li ら (2010) の JOEM 掲載試験は、神経毒性以外の結果に関してのみ重要であると考えする必要があります。*

本書面および添付資料で、Albemarle は 1-ブロモプロパンの神経毒性の一般的な問題を扱おうとはしておらず、Li ら (2010) の神経毒性結果の評価に重点を置いています。

Albemarle は最近、NIOSH (ID : CDC-2016-0003-0001) および USEPA (ドケット番号 EPA-HQ-OPPT-2015-0084) に対して、1-ブロモプロパンの有害性とリスク評価に関する広範なコメントを提出しました。このコメントは、ATSDR の「毒性プロファイル」にとっても重要なものであり、ドラフト改訂の際に考慮していただければ幸いです。

広く引用されているこの試験について、ATSDR からコメントする機会を頂戴したことに感謝しております。詳しい情報が必要な場合には、レターヘッド上部の連絡先までお問い合わせください。

敬具



Carr J. Smith, 博士 (Ph.D.)、  
DABT 毒性アドバイザー、  
Albemarle Corporation

## 1-ブロモプロパン曝露作業員における用量依存性神経異常

Weihua Li, MD, Eiji Shibata, MD, PhD, Zhijun Zhou, MD, PhD, Sahoko Ichihara, MD, PhD, Hailan Wang, MD, PhD, Quiangyi Wang, MD, Jiefei Li, MD, Lingyi Zhang, MD, Kenji Wakai MD, PhD, Yasuhiko Takeuchi, MD, PhD, Zuncheng Ding, MD, Gaku Ichihara, MD, PhD

- 目的:** 中国国内 1-BP 生産工場における 1-ブロモプロパン(1-BP) の健康への影響及びその用量依存性の調査。
- 方法:** 1-BP 工場 3 カ所の 60 名の女性作業員、26 名の男性作業員データと年齢、性別、地域の同数の対照群の面接と調査した。各作業員について時間重量平均曝露レベルを概算した。
- 結果:** 曝露レベルの回帰分析は女性作業員において脛骨神経の末梢刺激潜伏性、足指の振動感覚、乳酸デヒドロゲナーゼ、甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモンの閾値の用量依存性増加が示した。又析は女性作業員において腓腹神経の知覚神経伝導速度、赤血球、ヘマトクリット値の用量依存性減少を示した。
- 結論:** 結果は 1-BP への曝露は女性作業員の用量依存性神経毒性を引き起こすことを示す。

ブロモプロパンはオゾン層破壊物質の禁止に関するモントリオール議定書に従いクロロフルオロカーボン(CFC)或いは 1,1,1トリクロロエタンの代替溶剤として紹介された。2-ブロモプロパン(2-BP)は 1995 年に最初に作業所に紹介されたが、作業員や動物の重篤な精子減少症、無月経、再生不良性貧血の原因となる事が分かった。その異性体である 1-ブロモプロパン(1-BP、n-プロピルブロマイド、CAS No.106-94-5)は直ぐに 2-BP の代用物として作業場に紹介され、米国環境相の SNAP プログラムで洗浄溶剤として CFC の受容可能な代替化合物として認められた。米国内で 1-BP はスプレー接着剤、脱脂及び精密洗浄の溶剤として使用されてきている。しかしながら、我々のラットにおける吸入研究で 1-BP への曝露でラットにおいて麻痺、四肢筋肉脱力感、神経伝達速度の遅延、及び末梢潜伏性(DL)、末梢神経のミエリン鞘変性、延髄の前終端軸索変性、精巣上体精子パラメータ、及び排精不全を引き起こすことが明らかになった。更に、米国内で歩行障害や知覚の欠陥を含む 1-BP の重篤な人体への毒性のケースが最近報告されており、この事は中枢神経系や末梢神経に対する 1-BP の毒性を示唆するものである。一番最近のケースは米国国立労働衛生研究所が報告しており、パークロロエチレンの代わりに 1-BP がドライクリーニング業界で一般的に溶剤として使用され続けていることが判明したことから以前考えられていたよ

り多くの人口が 1-BP の危険に曝されていることに関して重大な懸念を抱いている。こういった状況下で、用量反応関係の調査は 1-BP の神経毒性の新たな人体への症例を防ぐために重要である。

サンプルサイズが小さいので用量依存分析は許されなかったが、以前中国で行った我々の調査で 1-BP の神経学的異常を示していた。本研究でより大きな数の作業員及び年齢、性別、及び地域が一致した対照群において 1-BP の用量依存性の影響を調査した。

## 被験者及び方法

### 工場および作業員

2001 年から 2004 年の間に中国江蘇州宜興市、2003 年塩城市、2005 年に山東省維坊市の 1-BP 生産工場 3 か所で 4 回の調査を行った。2001 年にビール工場、2003 年に冷蔵設備工場、2004 年にニット工場、2005 年に鉄鋼所からランダムに性別、年齢(3 年以内)および地域が一致する対照群を選択した。1-BP 工場の合計で女性作業員 87 名男性作業員 29 名を検査した。

- 1) 女性作業員 60 名と曝露作業員 26 名のデータのみが本分析に使用できた
- 2) 2001 年に検査した 6 名の女性作業員のデータは曝露期間が<1 ヶ月なので使用出来なかった
- 3) 2001 年に塩城市で検査した 3 名の女性作業員並びに 2003 年の男性作業員のデータは曝露期間或いは曝露レベルが不明なので使用出来なかった
- 4) 2003 年宜興市で 1 名の男性作業員、2004 年同市で 1 名の女性作業員、2005 年維坊市で 4 名の女性作業員並びに 1 名の男性作業員の年齢が一致する対照は募集できなかった

表1 調査した工場並びに作業員の特徴

場所	調査実施日	工場規模 (奥行X幅X高さ)	シフト	曝露した作業員数	
				女性	男性
宜興	2001年2月15-17日	2工場、各9.7X24.4X7m	8時間3シフト	5	0
塩城	2003年11月3-5日	25X15X7m	8時間3シフト	12	0
宜興	2004年11月23-25日	2工場、各9.7X24.4X7m	12時間2シフト	39	16
維坊	2005年11月22-23日	2フロア、各25X10X7m	8時間3シフト	4	10

表 1 は調査したサンプルサイズと工場の特徴をまとめたものである。宜興工場の詳細は我々の以前の記事に説明してある。これらの工場は同じ生産プロセスを使用していた。基本的に 1-BP は n-プロパノールと臭化水素を保温静置することで合成してい

た。宜興と維坊工場では触媒として濃硫酸を使用、塩城工場では触媒は使用していなかった。製品は蒸留して純化し、炭酸水素で中和していた。直接観察したところ、作業員の 1-BP への曝露は下記作業中に起きた可能性がある：

- 1) 反応釜へ化学品を加える
- 2) 温度を観察記録する為反応釜の近くに座る
- 3) 粗製品を取り出す
- 4) 炭酸水素を加えて攪拌する
- 5) 1000L ドラムに製品を注ぐ

最後のステップで作業員はドラム内の製品の量を調整する為スコップで製品を足していた。作業時間中工場の窓とドアは開け放たれており、各工場には数個の排気扇が設置されていた。作業員は作業中誰もマスク或いは手袋を着用していなかった。

#### 聞き取り調査

ヘルシンキ宣言並びに日本の個人情報保護法に従い、全ての検査並びに聞き取り調査に対し各作業員から署名したインフォームド・コンセントを得た。名古屋大学医学分の倫理委員会は本研究の計画を承認した。質問票は作業員とその方言で意思疎通が出来る現地の疾病予防管理センター(GDC)調査員が記入した。質問票の事項には年齢、性別、主観的な喫煙或いは飲酒、教育、既往症或いは現在掛かっている病気、過去の化学品曝露、並びに 1-BP への曝露期間を含む。

#### 電気生理学的研究

電気生理学的研究はエアコンを 24°C に設定した部屋で実施した。作業員達は電気生理学的検査前に 30 分間室温に順化させた。計測したパラメータは脛骨神経の運動神経伝達速度(MNCV)、DL、F 波伝達速度(FCV)、腓腹神経の知覚神経伝達速度(SNCV)、並びに運動神経刺激、F 波、並びに知覚神経の電位の筋電図(EMG)振幅であった。電気刺激並びに誘発した電位の記録は運動神経並びに知覚神経伝達並びに F 波プログラムを使用し NeuropackMEB5508 或いは MEB9102(東京の日本光電株式会社製)で実施した。神経伝達並びに F 波の研究は表面電極を使用した標準的技術に従い実施した。脛骨 DL 並びに MNCV の計測では刺激位置は脛骨踝のすぐ後ろと膝窩の中心部で、記録場所は脛骨刺激部位から 11 cm 末端方向で拇指外転動筋肉上であった。F 波に関しては踵に 20 経皮最大上刺激を与え、活性記録電極より 8 cm 近位で陰極は陽極より近位で <0.2Hz の振動数であった。

#### 神経学インデックス: 振動感覚、反射並びに筋力

振動感覚は中国人神経学者が振動音叉(125Hz)を使用して評価した。音叉を足の

親指中指骨或いは手首の豆状骨上に置き、作業員に振動の停止時を報告するように指示した。報告があり次第、音叉を診査医の同じ部位に置き、作業員の報告後振動が継続した時間を記録した。維坊以外での調査において神経学者が四肢の三頭筋、二頭筋、膝蓋骨、アキレス腱反応を4グレード(±、+、++、+++)で採点し、四肢筋力を6グレード cl(0, 1, 2, 3, 4, 5cl)で採点した。同じ神経学者が2004年の宜興での調査を除き同じ調査の各被験者の前述の神経学的指数を調査した。2004年の宜興での調査では39組のうち9組について振動感覚、反射、並びに筋力を別の神経学者が調査した。統計的文政の為左右の振動感覚、反射、並びに筋力の平均値をとった。

### 神経学的テスト

神経行動学テストについてはWHO神経行動コアテストバッテリー(NCTB)並びにムード・スケール・プロファイル(POM)中国版に基づいて実施した(サンタアナ、単純反応時間、数字記号、ベントン・テスト、数字スパン、並びに追跡照準テスト)。

### 血液検査

各作業員について次の血液検査を実施した:赤血球(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球(WBC)、血小板(Plt)、フルクトサミン(FSA;比色法)、血中尿素窒素(BUN:ウレアーゼ紫外線[UV]法)、クレアチニン(酵素法)、総蛋白質(ビウレット法)、総コレステロール(酵素法)、クレアチニン・キナーゼ(CK:UV N-アセチルステイン法)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(UV法)、 $\gamma$ -グルタミル・トランスペプチダーゼ(L- $\gamma$ -グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法)、乳酸でヒドロキナーゼ(LDH:ウロブレウスキー・ラデュエ法)、アルカリ・フォスファターゼ(p-ニトロフェノール基質法)、甲状腺刺激ホルモン(TSH:放射免疫測定法[RIA])、黄体形成ホルモン(RIA)、卵胞刺激ホルモン(FSH、IRA)、並びに女性はエストラジオール、男性はテストステロン(RIA)。採取した血液量が不十分だったので塩城の作業員はTSHを計測しなかった。インデックスの測定用機器が無かったので塩城ではヘマトクリット、MCV、MCH、MCHCを測定しなかった。

### 検知管を使用した環境中のプロモプロパン濃度の評価

工場内のプロモプロパンの濃度は検知管で計測した(神奈川県 光明理化学工業株式会社 北川式検知器)。各サンプル採取場所では作業員が呼吸する地域内で2~30回環境中の濃度を計測した。その環境で他の臭化炭化水素が微々たるものであると仮定した1-BP並びに2-BPの数値を示す。

### 1-BP 並びに 2-BP への各個人の曝露評価

各個人のシフト作業中の曝露レベルは市原等が以前に説明した方法を使用し受動サンプラーで評価した(埼玉県柴田科学株式会社)。8~12 時間のシフト勤務中各作業員に受動サンプラーを取り付け、シフト終了直後に回収して、分析まで個別に封をし4°Cで保管した。分析ではサンプラーから活性炭粒子を取りネジ式キャップの付いたガラス管中の二硫化炭素 2mL に浸した(大阪 和光純薬工業株式会社)。ガラス管を5 分間激しく振った後1 時間静置、その後上澄液をガスクロマトグリー・マススペクトロメーター(GC-MS)に注入した(GCD システム G1800A 或いはアジレント・ネットワーク GC システム 6890N とマススペクトロメータ 5973 ネットワークを組み合わせた物:アジレント・テクノロジーズ、カリフォルニア州サンタクララ)。1-BP 並びに2-BP 濃度は1-BP のみ測定した 2001 年宜興を除き全てのサンプルについて選択したイオンモードで数量化した。時間重量平均(TWA)次の式に基づいて計算した:

$TWA=[\text{吸収溶剤サンプリング率}(\mu\text{g}) \times \text{サンプリング時間(分)}]$ 。我々の計算では1-BP 並びに2-BP のサンプリング率として0.134 並びに0.117 を使用した。これらの数値は拡散セル法で測定した。各曝露の評価は2シフトにつき2回実施したが、2001 年宜興での5名の女性作業員で1回、2003年塩城での2名の女性作業員で1回、2003年塩城での1名の女性作業員で3回を除く。2-3回曝露レベルを実施した場合、代表的な曝露レベルとして曝露レベルの平均値を取った。

用量依存性分析では、三分位値或いは受動拡散サンプラーで評価したTWAレベルの中央値に基づき曝露した女性作業員を同数の低曝露、中曝露、高曝露群に分類、男性作業員は同数の低曝露、高曝露群に分類した。

### 統計学的分析

健康への影響パラメータは平均±SD で表す。ダネット多重比較に続く分散分析(ANOVA)は曝露群と対照群間の継続変数を比較するため適用した。ノンパラメトリックなウィルコクソン・テストで群間の教育レベル並びに反射並びに筋力スコアを比較した。線形回帰分析は曝露レベル或いは曝露レベルと曝露期間の積を確認する為実施した。回帰分析或いは共分散分析(ANCOVA)には各曝露群の中央値を使用した。1-BP 曝露レベル(或いは1-BP 累積曝露レベル9)とアルコール曝露並びに「組み合わせ要因」の共分散 ANCOVA も前に述べたように対照を選択する上でアルコール曝露並びに年齢、性別、地域の1対1のペアマッチングの影響を調整する為、回帰分析結果を確認する為に実施した。振動感覚データは1-BP 曝露レベル、年齢、身長、並びに体重の共分散で ANCOVA 分析した。 $P$  値 $<0.05$  は有意であると定義した。統計学的分析は JMP ソフトウェアバージョン 8.0(SAS インスティテュート ノースカロライナ州ケアリー)を使用して実施した。

## 結 果

### 工場内の 1-BP 濃度評価

GC-MS 結果は 2001 年の調査の間宜興工場で >96% 純度の 1-BP が生産されていたことを示した。不純物は GC-MS 分析でジ-n-プロピルエーテル、2-BP、1, 2-ジブプロモプロパン、並びに 1, 2-ジブプロモエタン、と不明なピークを持つ物であった。塩城工場並びに維坊工場の純度は  $\geq 99\%$  であった(ガスクロマトグラフ炎イオン化検知器、工場から提供されたデータ)。

工場内の異なる場所における環境中の 1-BP 濃度は補足表に示す(<http://links.1ww.com/JOM/A36>)。工場内での 1-BP 曝露レベルの評価で反応釜での 1-BP 濃度は 2001 年宜興、2003 年塩城、2004 年宜興、2005 年維坊で各々  $3.3 \pm 1.3$ 、検知せず、 $4.4 \pm 4.4$ 、 $5.5 \pm 5.8$  ppm であったことが判明した。一方、粗製品収集での 1-BP 濃度は 2001 年宜興、2003 年塩城で各々  $16.5 \pm 9.9$ 、 $58.3 \pm 44$  ppm であった。粗製品収集場所での 1-BP 濃度が反応釜の場所よりは高かった。

### 各個人の 1-BP 曝露評価

8-12 時間の勤務シフト中の 1-BP 曝露レベルの各個人 TWA の範囲は女性作業員で  $0.07 \sim 106.4$  (中央値  $\pm$  四分位間範囲、 $6.6 \pm 16.3$ ) ppm ( $n=60$ ) で、男性作業員では  $0.06 \sim 114.8$  (中央値  $\pm$  四分位間範囲、 $4.6 \pm 11.6$ ) ppm であった ( $n=26$ )。2-BP の各個人 TWA は女性作業員では  $0.01 \sim 14.9$  (中央値  $\pm$  四分位間範囲、 $0.4 \pm 1.2$ ) ppm で ( $n=55$ )、男性作業員では  $0.004 \sim 5.4$  (中央値  $\pm$  四分位間範囲、 $0.15 \pm 0.26$ ) ppm であった ( $n=26$ )。

### 1-BP 曝露作業員の特徴

調査した作業員には糖尿病の既往症はなかった; 従って糖尿病性多発性神経障害のある作業員はいなかった。2 週間血糖レベルの平均値指標である FSA レベルは 3 名の対照群の女性 (FSA レベル = 288、289、 $317 \mu\text{mol/L}$ ) 並びに高曝露群の 1 名の女性作業員 (FSA レベル =  $306 \mu\text{mol/L}$ ) を除いて参照範囲であった (上限 285)。作業員は誰も神経系疾患は無かった。研究時において対照群の 1 名の女性と 1 名の男性が甲状腺機能亢進症でチアマゾール並びにチロキシンで治療中であった。対照群の 2 名の女性作業員、低曝露群の 1 名の女性作業員と 1 名の男性作業員は慢性 B 型肝炎に感染していた。対照群の 2 名の女性作業員並びに低曝露群の 1 名の女性作業員は漢方薬を服用していた。

対照群と2つの曝露群の男性女性作業員の教育レベルは類似していた(ウィルコクソン・テスト、データは示さない)。他の対照群と曝露作業員の特徴は表2に示した。男性の年齢を除いて曝露群と対照群の間に年齢、身長の有義な差は無かった(ANOVA)。

	対照	曝露作業員 (合計)	低曝露群	中曝露群	高曝露群
<b>女性</b>					
曝露レベル(ppm)		0.07-106.4	0.07-3.35	3.39-14.13	15.28-106.4
中央値(ppm)		6.6	1.28	6.60	22.58
作業員数	60	60	20	20	20
年齢(歳)	38.0±6.9	38.2±7.6	38.4±8.2	37.9±7.8	37.9±7.0
身長(cm)	160.0±3.9	159.7±4.6	160.3±5.4	159.5±4.0	159.1±7.0
曝露期間(月)	0	39.8±18.8	40.2±17.8	40.2±19.9	38.9±19.5
習慣飲酒	2	1	1	0	0
習慣喫煙	3	0	0	0	0
<b>男性</b>					
曝露レベル(ppm)		0.06-114.8	0.06-3.5		5.7-114.8
中央値(ppm)		4.8	1.05		12.5
作業員数	26	26	13		13
年齢(歳)	28.9±6.9	28.5±7.1	31.8±8.0		25.2±4.1
身長(cm)	171.5±4.5	173.1±4.7	172.7±5.1		173.6±4.3
曝露期間(月)	0	41.5±20.7	47.0±17.0		35.9±23.2
習慣飲酒	12	10	4		6
習慣喫煙	16	13	6		0
データは平均±SD或いは作業員数。男性作業員( $p < 0.0487$ )を除いて対照群と曝露群の間に年齢、身長、曝露期間に優なさは無かった(ANOVA) 有意レベル: $p < 0.05$					

我々は以前に1996年に宜興工場で2-BPを生産していたと報告したが、ハッキリした時期は不明だが1999年5月以前に主要製品は2-BPから1-BPに切り替わった。宜興工場の分析データは1998年12月に働き始めた1名の女性作業員を除き、1999年5月以前に働き始めた作業員は含んでいない。この作業員は2-BPを取り扱ったと報告しているが、この作業員から血液学的データは得る事は出来なかったが、血液学的パラメータへのこの曝露の影響は極僅かであると考えられる。他の曝露群並びに対照群の女性作業員は1-BP以外の化学品への曝露は報告されていない。対照男性作業員に関して、1名の作業員は過去にポリウレタンを取り扱いもう一命はCFCを取り扱った。曝露群の3名の男性作業員は2-BP、そのうち1名はエタノールと取り扱った事があった。曝露群の2名の男性作業員は有機溶剤を取り扱った事があると報告したが、化学品名は不明である。2003年塩城での4名の女性作業員並びに11

名の男性作業員、並びに2004年宜興での1名の女性作業員（1999年1月以前から勤務を始めていた）に関しては正確な情報が無いため、1999年1月が開始日と仮定して曝露期間を計算したが、これは2-BPから1-BPへの転換の時期の事実から推測したものである。

ANOVAは女性作業員の低-、中-、高曝露群、男性作業員の低-高曝露群の曝露期間に有意な差は示さなかった（表2）。

脛骨DL、腓腹SNCV、足指の新藤感覚、POMS、LDH、YSH、FSH、エストラジオール値、WBC、RBC、Hb、Htにおいて対照群、低-、中-、高曝露群の女性作業員簡易有意な差があった(ANOVA表3)。ANOVA脛骨NMCV 或いはFCV、脛骨NMCV 或いはFCVの誘発反応の振幅、腓腹SNCV、手の振動感覚、全てのNCTBテスト(単純反応時間、ディジット・スパン、サンタアナ、ディジット・シンボル、並びにベントン・テスト)、緊張、抑うつ、不安感、活気並びにPOMSの混乱、総蛋白、FSA、総コレステロール値、BUN、クレアチニン、CK、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アルカリ・フォスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミル・トランスペプチダーゼ、黄体形成ホルモン、MCV、MCH、MCHC、並びにPltの値においては有意に差は示さなかった。男性作業員では、NCTB、BUN、並びにテストステロンの非優先サンタアナテストを除いて曝露群と対照群に有意な差は見られなかった。女性作業員においては曝露レベルの回帰分析で脛骨DL、足指の振動感覚、ベントン・テスト、BUN、LDH、TSH、RBC、Ht、Pltにおいて有意な傾向を示した(表4)。男性作業員においては非優先の手並びにBUN サンタアナテストは有意な傾向を示した(表4)。

1BPへの曝露期間は後期にわたる健康への影響上重要な要因である可能性があることを考慮し、我々は曝露レベルと期間の結果のANOVA並びに回帰分析を実施した。ANOVAは女性作業員の脛骨DL、腓腹SCV、両足の振動感覚、POMSの活気、疲労感、並びに混乱、TSH、FSH、卵胞形成ホルモン、WBC、RBC並びにHt並びに男性作業員の非優性手のサンタアナにおいて有意な差を示した（表5-6）。回帰分析は累積曝露レベルに伴い女性作業員の脛骨DL、振動感覚の閾値、BUN、LDH、TSH、FSH、MCV、並びにMCH、男性作業員のBUNにおいて有意な上昇を示した(表7)。回帰分析はまた女性作業員のCK、RBC、Ht、並びにPlt、男性作業員では非優性の手を累積曝露レベルと共に示した。

日常のアルコール曝露はアルコール濃度がビール、赤ワイン、老酒、ホワイトリカー(軽重両方)が夫々4%、12%、15%、38%、45%と仮定して評価した。1-BP曝露レベル(或いは1-BP累積曝露レベル)、アルコール曝露、並びに対照群を選択する

際の年齢、性別、並びに地域のペアマッチ要素の ANCOVA は 1-BP への曝露レベル (或いは 1-BP 累積曝露レベル) で有意な傾向或いは ANOVA で群間に有意な差が見られた健康係数のため実施した (表 4 並びに表 7)。分析で 1-BP 曝露の女性作業員の脛骨 DL ( $P=0.0041$ )、腓腹 SNCV ( $P=0.023$ )、足指の振動感覚 ( $P<0.00114$ )、ベントン・テスト ( $P=0.046$ )、LDH ( $P=0.015$ )、TSH ( $P=0.034$ )、FSH ( $P=0.026$ )、RBC ( $P=0.005$ )、Hb ( $P=0.042$ ) 並びに Ht ( $P=0.012$ ) に対する有意な影響を確認したが、BUN ( $P=0.075$ )、黄体形成ホルモン ( $P=0.40$ )、WBC ( $P=0.32$ )、或いは Plt ( $P=0.15$ ) に有意な影響は確認しなかった。男性作業員ではこの分析で BUN ( $P=0.015$ ) に 1-BP 曝露レベルの有意な影響を確認したが、非優先手のサンタアナ ( $P=0.23$ ) 或いは テストステロン ( $P=0.65$ ) には有意な影響は確認しなかった (表 4)。1-BP への累積曝露、アルコール曝露、ペアマッチング要素の ANCOVA は脛骨 DL ( $P=0.0035$ )、足指の振動感覚 ( $P=0.0002$ )、LDH ( $P=0.0086$ )、TSH ( $P=0.0002$ )、FSH ( $P=0.011$ )、RBC ( $P<0.0001$ )、Ht ( $P=0.012$ )、MCV ( $P=0.0039$ ) 並びに MCH ( $P=0.010$ ) で 1-BP 累積曝露の有意な影響を確認したが、腓腹 SNCV ( $P=0.057$ )、BUN ( $P=0.15$ )、CK ( $P=0.13$ )、卵胞形成ホルモン ( $P=0.34$ )、WBC ( $P=0.15$ )、Hb ( $P=0.055$ )、或いは Plt ( $P=0.14$ ) では有意な影響は確認しなかった (表 7)。この分析で男性作業員の非優先手のサンタアナ ( $P=0.17$ ) では有意な影響は確認出来なかった (表 7)。

表3. 男女作業員の対照群並びに曝露群における健康パラメータ

		対照群		P*	低曝露群		P*	中曝露群		P*	高曝露群		P*	ANOVA F†
		n	Mean±SD		n	Mean±SD		n	Mean±SD		n	Mean±SD		
<b>女性</b>														
電気生理学														
脛骨神経DL	(ms)	60	6.7 ± 1.7		20	7.1 ± 1.7	0.64	20	8.4 ± 2.0	0.0010	20	7.6 ± 1.9	0.12	0.0027
腓腹NCV	(m/s)	57	49.0 ± 6.2		17	45.4 ± 4.2	0.063	20	44.6 ± 4.9	0.0077	20	46.5 ± 4.1	0.22	0.0075
振動感覚														
足指	(s)	60	2.9 ± 3.9		20	5.6 ± 4.4	0.022	20	6.5 ± 3.7	0.0014	20	6.4 ± 3.4	0.0021	0.0001
POMS														
疲労感		56	8.4 ± 4.6		16	5.5 ± 4.2	0.047	18	6.3 ± 4.2	0.23	19	5.9 ± 4.9	0.12	0.035
生化学														
LDH	(IU/L)	58	182 ± 77		20	276 ± 279	0.47	19	445 ± 526	0.0016	19	333 ± 324	0.12	0.0038
内分泌学														
TSH	(μIU/mL)	45	2.3 ± 1.3		11	2.9 ± 1.9	0.70	16	4.2 ± 2.8	0.0035	18	3.8 ± 2.3	0.017	0.0028
FSH	(mIU/mL)	57	7.8 ± 7.6		16	23 ± 28	0.010	19	21 ± 25	0.35	19	18 ± 24	0.15	0.0058
黄体形成ホルモン	(pg/mL)	56	11.2 ± 9.8		16	52 ± 39	0.017	18	71 ± 54	0.17	19	83 ± 69	0.43	0.026
血液学														
WBC	(10 <sup>3</sup> /μL)	59	6.0 ± 1.7		20	4.8 ± 1.1	0.012	19	195.8 ± 2.1	0.92	20	5.4 ± 1.5	0.40	0.031
RBC	(10 <sup>6</sup> /μL)	59	4.3 ± 0.4		20	3.5 ± 0.4	<0.0001	19	4.0 ± 0.4	0.015	20	3.8 ± 0.3	<0.0001	<0.0001
Hb	(g/dL)	57	12.5 ± 1.6		16	11.5 ± 1.3	0.010	18	12.4 ± 1.1	0.97	20	11.8 ± 1.0	0.083	0.011
Ht		42	0.38 ± 0.04		11	0.35 ± 0.04	0.085	14	0.38 ± 0.05	1.00	17	0.35 ± 0.03	0.0069	0.0063
<b>男性</b>														
神経行動テスト														
Santa Ana (nonpreferred hand)		26	33.0 ± 4.1		13	34.6 ± 3.3	0.44				13	30.4 ± 4.8	0.12	0.036
内分泌学														
テストステロン	(pg/mL)	17	273 ± 248		10	353 ± 164	0.57				7	75 ± 186	0.092	0.041
生化学														
BUN	(mg/dL)	24	13.3 ± 2.5		13	13.6 ± 3.0	0.94				11	16.2 ± 2.3	0.0078	0.012

DL, 末梢潜時; NCV, 神経伝達速度; POMS, 気分状態の概要  
\*P 対照群との比較値  
†P ANOVA値

表4 男女曝露群と対照群の曝露レベルにおける健康パラメータ回帰分析

		単一回帰モデル			95%CI
		n	回帰係数	p	
<b>女性</b>					
電気生理学的テスト					
脛骨神経DL	(ms/ppm)	120	0.042	0.040	0.002~0.083
腓腹NCV	(m/s-ppm)	114	-0.091	0.15	-0.22~0.03
神経行動学的テスト					
ベントン		120	-0.043	0.032	-0.082~-0.004
0.0023					
足指	(s/ppm)	120	0.14	0.0023	0.05~0.23
生化学					
BUN	(IU/L(mL-ppm))	116	0.082	0.048	0.0009から0.16
LDH	(IU/L(mL-ppm))	116	6.7	0.044	0.2から13.2
内分泌学					
TSH	( $\mu$ IU/mL-ppm)	90	0.024	0.0075	0.021~0.11
FSH	(mIU/mL-ppm)	114	0.34	0.14	-0.11~0.78
黄体形成ホルモン	(pg/mL)	112	-0.82	0.39	-1.1~2.7
血液学					
WBC	(10 <sup>3</sup> / $\mu$ L-ppm)	118	-0.015	0.43	-0.052~0.022
RBC	(10 <sup>6</sup> / $\mu$ L-ppm)	118	-0.017	0.0004	-0.026~-0.008
Hb	(g/dL-ppm)	114	-0.25	0.12	-0.57~0.07
Ht	ppm	84	-0.0014	0.0088	-0.0024~0.07
Plt	(10 <sup>3</sup> / $\mu$ L-ppm)	118	-3.7	0.023	-16.9~-0.5
<b>男性</b>					
神経行動学的テスト					
サンタアナ(non-preferred hand)	ppm	52	-0.25	0.026	-0.47~-0.03
生化学					
BUN	(mg/dL-ppm)	48	0.23	0.0028	0.08~0.38
内分泌					
テストステロン	(pg/mL-ppm)	40	-14	0.053	-29~0.2

ANCOVAは対照群選択をする上でアルコール曝露並びに年齢性別並びに地域の1対1のマッチングの影響を調整し、有意な影響を示した( $p < 0.05$ )。振動感覚の時間遅延は左右の足湯便の平均値。全ての曝露レベルによる有意な傾向の健康パラメータを示した。曝露レベルによる有意な傾向を示さなかった係数は群間で有意な差をANOVAが示した場合に示す。DL末梢潜時; NCV神経伝達速度; POMS気分状態の概要; CI確信間隔

振動喪失の評価は検査する神経学者に影響を受け、その評価が年齢、身長、並びに体重に影響を受ける事から、1-BP 曝露レベル(或いは 1-BP 累積曝露レベル)、神経学者、年齢、身長、体重、並びにアルコール摂取の ANCOVA を女性作業員で実施した。2001 年宜興の 5 組のペア、2001 年宜興の 5 名の対照並びに 5 名の曝露作業員に関して体重の無くなったデータは女性作業員の曝露群と対照群の残っているデータの体重の平均値で置き換えた。結果は 1-BP 曝露の影響は推定係数±標準誤差 0.14±0.04s/ppm と有意であり( $P=0.0002$ )、神経学者の影響も有意であったが

( $P < 0.0001$ )、年齢、身長或いは体重は有意ではなかった(夫々 $P = 0.079$ 、 $0.16$ 、 $0.28$ )。同様に 1-BP 累積曝露レベルは推定係数±標準誤差  $0. + 0031 \pm 0.0008s/(ppm \cdot 月)$ と有意であり( $P = 0.0001$ )、神経学者の影響も有意であったが( $P < 0.0001$ )、年齢、身長或いは体重の影響は有意ではなかった(夫々 $P = 0.11$ 、 $0.17$ 、 $0.27$ )。これらの 1-BP 曝露並びに 1-BP 累積曝露が振動感覚に有意な影響があるという結果は 2001 年宜興の 5 組のペアで体重データが無いものを除いたモデルにより確認された。

前述の 1-BP 曝露或いは 1-BP 累積曝露が両足指の平均に有意な影響があるという結果は左右両足指の別々の分析によっても確認された。

## 考 察

本研究では女性作業員における脛骨神経 DL の延長、腓腹 SNCV 並びに足指の振動感覚の減少、ベントン認識テスト得点の減少、LDH、TSH、FSH の上昇、RBC 並びに Ht の減少、並びに男性作業員の BUN の上昇により 1-BP の用量依存性毒性の強力な証拠を提供した。更に、曝露期間による曝露レベルの結果に基づいた分析は女性作業員の脛骨 DL、足指の振動感覚、LDH、TSH、FSH、RBC、Ht、MCV、MCHC における累積用量依存性変化を示した。我々の知る限り、本研究は人体における 1-BP 毒性の用量依存性を詳細に記載する最初のものである。この結果は又女性作業員における足指の振動感覚並びに RBC への一番低い悪影響レベルは  $1.28ppm$ である事を示唆している。

本研究は 1-BP 曝露後脛骨 MNCV は脛骨 DL より影響を受けないことを示した。この事は Dr.スクラーが報告したニュージャージーでの症例と一致する。ニュージャージーの症例では下肢の DL に顕著な遅延(範囲、 $8.6 \sim 9.6ms$ )がある一方、膝から下の腓骨部分のみに運動神経伝達速度の軽い減少があった(左  $39.3m/s$ 、右  $38.3m/s$ )。現在の結果は我々の動物での研究とも一致する、動物での研究では尻尾の神経の DL に MNCV より早く変化があった。DL と MNCV 間の変化の食い違いは 1-BP 曝露による末梢運動神経の遠位支配変性、或いは神経筋接合における化学形質導入の障害による可能性がある。しかしながら後者は作業員が神経筋接合障害の総体症状を欠いているので可能性が殆ど無い。本研究は又 SMCV が MNCV より 1-BP 曝露により敏感であり、ニュージャージーの症例で下肢の SNCV に顕著な低下がみられる事と矛盾が無い事を示した。

	対照	曝露作業員 合計	低累積曝露群	中累積曝露群	高累積曝露群
<b>女性</b>					
累積曝露(ppm・月)		2.0-3617.5	2.0-120.7	125-426	446-3618
群中央値(ppm・月)		255.6	23.2	256	1056
作業員数	60	38.2±7.6	20	20	20
年齢(歳)	38.0±6.9	159.7±4.6	35.8±8.2	40.0±7.8	38.7±6.3
身長(cm)	160.0±3.9	159.7±4.6	160.5±6.1	159.0±4.0	159.6±3.2
習慣飲酒	2	1	1	0	0
習慣喫煙	3	0	0	0	0
<b>男性</b>					
累積曝露(ppm・月)		0.8-3787.9	0.8±140.4		151-3788
群中央値(ppm・月)		145.7	54.3		414.4
作業員数	36	26	13		13
年齢(歳)	28.9±6.9	28.5±7.1	31.2±8.4		25.7±4.2
身長(cm)	171.5±4.5	173.1±4.7	172.4±4.1		173.8±5.3
習慣飲酒	12	10	6		4
習慣喫煙	16	13	8		5

データは平均±SD或いは作業員数。対照群と曝露群間の年齢、身長の有意味な差は無い(ANOVA)。男性作業員の低並びに高累積曝露に各1組身長データの無い。

	対照		低累積曝露群			中累積曝露群		高累積曝露群		ANOVA	
	n	平均±SD	n	平均±SD	P	n	平均±SD	P	n	P	P†
<b>女性</b>											
電気生理学											
脛骨運動神経DL(ms)	60	6.7±1.7	20	7.7±1.6	0.068	20	7.6±2.4	0.16	20	7.8±1.7	0.045 0.022
腓腹NCV(m/s)	57	49.0±6.2	18	43.8±4.5	0.0017	19	46.1±4.7	0.14	20	46.5±3.7	0.22 0.0036
振動感覚											
足指(s)	60	2.9±3.9	20	5.6±4.3	0.025	20	6.4±3.8	0.0019	20	6.5±3.4	0.0013 0.0001
POMS											
活気	58	18.2±6.2	20	22.0±4.2	0.048	19	19.5±6.3	0.77	20	21.7±6.2	0.07 0.035
疲労感	56	8.4±4.6	20	5.5±4.3	0.044	18	6.1±3.8	0.17	18	6.1±5.2	0.17 0.036
混乱	56	7.8±3.9	19	5.0±4.0	0.031	19	5.8±3.7	0.2	18	7.1±4.5	0.9 0.046
内分泌学											
TSH(μIU/mL)	45	2.3±1.3	11	3.4±1.6	0.22	16	3.0±2.0	0.51	18	4.62.9	0.0001 0.0005
FSH(mIU/mL)	57	7.6±7.6	19	17±24	0.21	19	24±28	0.0062	19	21±25	0.033 0.0045
卵胞形成ホルモン(pg/mL)	56	112±98	19	50±30	0.012	18	72±56	0.19	19	85±72	0.47 0.022
血液学											
WBC(10 <sup>9</sup> /μL)	59	6.0±1.7	20	4.8±1.3	0.015	19	5.8±2.1	0.95	20	5.3±1.4	0.3 0.031
RBC(10 <sup>6</sup> /μL)	59	4.3±0.4	20	3.9±0.4	0.0035	19	3.9±0.4	0.0008	20	3.70.3	<0.0001 <0.0001
Hb	42	0.38±0.04	11	0.35±0.04	0.085	14	0.38±0.05	1	17	0.35±0.03	0.0069 0.0063
<b>男性</b>											
神経行動テスト											
サンタアナ(非優先)	26	33.0±4.1	13	34.5±3.4	0.48				13	3.05±4.8	0.13 0.046
生化学											
BUN(mg/dL)	24	13.1±2.5	13	13.6±3.1	0.93				11	16.2±20.	0.0081 0.013

ANOVAに従い対照群との比較にダネット多重比較法を適用した。振動感覚の遅延時間は左右足指の平均値である。ANOVAで有意を示した健康係数のみ示した。  
DL、末梢遅延; NCV、神経伝達速度; POMS、気分状態の概要  
\*P対照群との比較値。†PANOVA値

脛骨 DL 並びに腓腹 SNCV の変化と対照的に、対応する誘発反応の振幅には有意な変化はなかった。この発見はニュージャージーの症例で左腓腹反応(3.1 μV)の軽い減衰を除き、対応する運動神経誘発反応の通常振幅並びに全ての下肢の感覚誘発反応と合致する。この事は我々の実験におけるラットのエリミナルの変性が示すように、1-BP の主要なターゲットは軸索よりはミエリン鞘である可能性を示唆している。

反射テストの得点(ウィルコクソン・テスト)は1-BPの有意な影響は示さなかったが、アキレス腱反射は高曝露群でわずかな上昇を示した( $P=0.0516$ )。米国内で報告された人間の症例に対し、本研究は下肢の反射の明確な増大は示さなかった。この相違は米国の症例と中国人作業員との間の曝露レベルの違いによる可能性がある。調査した中国工場の1-BP曝露レベルは明らかに米国症例よりは低かった(60~261ppm[平均133ppm]並びに91~176ppm[平均130ppm])。

表7 男女曝露作業員並びに対照群における累積曝露レベルの健康係数回帰分析

	n	単回帰モデル		
		回帰係数	P	95%CI
<b>女性</b>				
電気生理学テスト				
脛骨運動神経DL	120	0.0009	0.048	0.0001~0.017
腓腹NCV	114	-0.0013	0.35	-0.0039~0.0013
振動感覚				
足指	120	0.0029	0.0026	0.0010~0.0048
生化学				
BUN	116	0.0018	0.041	0.00001~0.0048
LDH	116	0.16	0.021	0.030~0.296
CK	116	-0.024	0.013	0.042~0.0050
内分泌学				
TSH	90	0.002	0.0001	0.0010~0.0030
FSH	114	0.011	0.025	0.0008~0.0206
卵胞形成ホルモン	112	-0.013	0.52	-0.027~0.053
血液学				
WBC	118	-0.0004	0.36	-0.0012~0.0004
RBC	118	-0.0004	<0.0001	-0.0006~-0.0002
Hb	114	-0.0036	0.3	-0.0103~0.0031
Ht	84	-2.7	0.018	-0.000048~-0.5
MCV	94	0.0037	0.031	0.0003~0.0071
MCH	94	0.0019	0.0046	0.0005~0.0033
Plt	118	-0.089	0.011	0.021~0.157
<b>男性</b>				
神経行動テスト				
サンタアナ(非優先手)	52	-0.0072	0.0033	0.0047~0.014

DL、末梢遅延; NCV、神経伝達速度; POMS、気分状態の概要; CI、確信間隔。

アルコール曝露並びに対照群選択する上での年齢、性別並びに値域の1対1マッチングの影響を調整するANCOVAは有意な影響を示した( $P<0.05$ )。振動感覚の遅延時間は左右足指の平均値。累積曝露レベルの有意な傾向を示す全ての健康係数を示した。累積曝露レベルの有意な傾向を示さないものもANOVA(表6)で群間で有意な差を示したものはここに示した。

男性作業員は女性作業員と比較して曝露に関する有意な変化を示す指数は少ない。男女間で結果が異なるのは1)男性のデータの統計的冪乗が低い、2)男性作業員は重い物を運んだり多くの作業をする傾向にあるが女性作業員は工場内で同じ場所に留まる傾向にあり男性作業員の曝露評価が難しい或いは3)感受性の精査の可能性により説明できる可能性がある。3に関して、我々の以前の研究でウイスターラットの雌は週7日、一日8時間、800ppmで7週間曝露した後重症になったのに対し、オスのラットは音字条件で12週間曝露した後も重賞にはならなかった事が示された。米国国家毒性プログラムも又1-BPが誘発した発癌性でメスのマウスとラットの方が感受性は高いと報告している。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、作業員を室温に慣らしても足の皮膚温度を管理するには不十分である事。この様な管理されていない足の皮膚温は収集したデータに誤りを起こす可能性がある。第二に音叉を使用した臨床振動評価は特に背の高い、肥満した、高齢者において本質的に不正確であること。年齢、身長並びに体重を含む多重回帰分析が振動感覚において1-BP曝露レベルの有意な影響を示しているが、振動感覚の定量的評価は本計測の正確さを改善するものである。第三に累積曝露レベルは各曝露レベルの1~3日の計測に限られており、平均すれば曝露した月数と同じレベルであると推測されること。

## 結 論

結論として、本研究は1-BP生産を取り扱う作業員において1-BPの重大な悪影響があり、神経毒性、内分泌毒性、血液毒性は量依存性であり、女性においてより重い事を実証した。これらの悪影響を誘発する1-BPの最低曝露レベルは1.28ppmと概算した。

## REFERENCES

1. Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular toxicity of 2-bromopropane. *J Occup Health*. 1996;38:205-206.
2. Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health*. 1997;39:57-63.
3. Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, et al. Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *J Occup Health*. 1997;39:144-149.
4. Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22:387-391.
5. Takeuchi Y, Ichihara G, Kamijima M. A review on toxicity of 2-bromopropane: mainly on its reproductive toxicity. *J Occup Health*. 1997;39:179-191.
6. Yu JJ, Chung YH, Lim CH, et al. Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:281-288.
7. Environmental Protection Agency (EPA). *Protection of Stratospheric*
8. NTP-CERHR Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of 1-bromopropane. *Reprod Toxicol*. 2004;18:157-187.
9. 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;55:116-123.
10. 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;54:416-423.
11. 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;40:234-235.
12. Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons. *Environ Res*. 2001;85:48-52.
13. Ichihara G, Miller J, Zolkowska A, Inohara S, Takeuchi Y. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health*. 2002;44:1-7.
14. Maiensik JF, Caravati EM, Steffens JD. Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane (n-propyl bromide). *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:270-276.
15. Sclar G. Encephalomyelodendoneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg*. 1999;101:199-202.
16. CDC. *Neurologic Illness Associated With Occupational Exposure to the Solvent 1-Bromopropane-New Jersey and Pennsylvania, 2007-2008*. Atlanta, GA: CDC; 2008.
17. Ichihara G, Li W, Shibata E, et al. Neurologic abnormalities in workers of a bromopropane factory. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1319-1325.
18. Kinura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia, PA: FA Davis; 1989.
19. Weber F. The diagnostic sensitivity of different F wave parameters. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:535-540.
20. Chen Z. WHO neurobehavioral test indicators and evaluation standard. *Chin J Prevent Med*. 1988;22:27-29.
21. Liang Y. An introduction to WHO neurobehavioral core test battery. *J Ind Occup Dis*. 1987;13:331-339.
22. Liang YX, Sun RK, Sun Y, Chen ZQ, Li LH. Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ Res*. 1993;60:320-327.
23. 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;45:6-15.
24. Ichihara G, Ding X, Yu X, et al. Occupational health survey on workers exposed to 2-bromopropane at low concentrations. *Am J Ind Med*. 1999;35:523-531.
25. Burns TM, Taly A, O'Brien PC, Dyck PJ. Clinical versus quantitative vibration assessment: improving clinical performance. *J Peripher Nerv Syst*. 2002;7:112-117.
26. Hamey J, Hess J, Reh C, Trout D. *STN Cushion Company, Thomasville, North Carolina*. NIOSH Health Hazard Evaluation Report Cincinnati, OH: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Health and Safety; 2002.
27. Hamey J, Nienhauser J, Reh C, Trout D, Schrader S. *Mave Industries, Inc. Sawmills, North Carolina*. NIOSH Health Hazard Evaluation Report Cincinnati, OH: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Health and Safety; 2003.
28. 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.
29. Yamada T, Ichihara G, Wang H, et al. Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicol Sci*. 2003;71:96-103.
30. National Toxicology Program. *NTP Technical Report on Toxicology and Carcinogenic Studies of 1-Bromopropane (CAS NO. 106-94-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. NTP TR 564, NIH Publication No. 10-5906. Research Triangle Park, NC: National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Service; 2009.

Comment [A3]: PDF p20~21

August 30, 2019

Submitted via [www.regulations.gov](http://www.regulations.gov)

***Re: Draft Toxic Substances Control Act (TSCA) Risk Evaluations and TSCA Science Advisory Committee on Chemicals (SACC) Meetings; 1-Bromopropane; Docket ID: EPA-HQ-OPPT-2019-0235.***

### **Introduction**

Albemarle Corporation is a global manufacturer of specialty chemicals, among whose product line includes 1-bromopropane as an important part of our portfolio. As a manufacturer and in conjunction with leading experts and key users of our products, Albemarle Corporation has developed considerable expertise with respect to 1-bromopropane.

Albemarle Corporation is pleased to provide comments on the U.S. Environmental Protection Agency's (EPA or Agency) draft risk evaluation for 1-bromopropane (1-BP) in advance of and for consideration by the Toxic Substances Control Act (TSCA) Science Advisory Committee on Chemicals (SACC) peer review panel meeting to be held September 10-12, 2019.

Please consider the following discussion points and related enclosures as comments to be entered into the record regarding the recent US EPA draft risk assessment of 1-bromopropane, specific to questions highlighted in the Draft Peer Review Charge Questions of the EPA/OPPT Work Plan Risk Assessment for 1-Bromopropane.

1. Recently, Dr. Bruce Ames wrote a brief article to which will be published in an upcoming special edition of Toxicology and Research Application. The article describes the general problem of the high false positive rates inherent in the current protocols for testing the carcinogenicity of chemicals in rats and mice in chronic bioassays.
  - a. Enclosure 1 – Dr. Bruce Ames' article (File: Dr.BruceAmesPreface.pdf).
2. Albemarle has collaborated with outside experts in human pulmonary pathology to evaluate the applicability of lung tumors in mice toward predicting the potential pulmonary tumorigenicity in humans. In our opinion, expressed in a recently published peer-reviewed manuscript, mouse lung tumors represent a level of sensitivity to chemical carcinogenesis that is much higher than would be expected in humans based upon an extensive literature.
  - a. Enclosure 2 – Summary of the issue (File: CommentEPADraftRiskAssessment.pdf)
  - b. Enclosure 3 – Corresponding peer-reviewed manuscript (File: MouseLungTumorPaper.pdf)
  - c. Enclosure 4 – Corresponding supplemental materials (File: MouseLungTumorPaperSupplementalMaterials.pdf)

3. Albemarle would also like to comment on an additional issue of importance, i.e. the potential role of ventilation and personal protective equipment. Albemarle conducted an occupational exposure study in an aerospace wiring assembly plant which employed two back to back vapor degreasers running 16 hours per day. In this high ventilation environment, exposure levels below the level of detection (< 0.2 ppm) were observed even for the machine operators. While the ventilation levels in this assembly facility were on the high end of the marketplace, these results demonstrate that ventilation in conjunction with the proper use of personal protective equipment can be used to significant effect in reducing exposure to 1-bromopropane or other chemicals.
  - a. Enclosure 5 – Internal Occupational Exposure Study (File: ALBInternalStudy1-BPEXposure 6-26-18.pdf)

Albemarle appreciates the opportunity to provide comments in advance of the SACC peer review process for the draft risk evaluation of 1-bromopropane and looks forward to continuing to work with the Agency as it moves forward with the risk evaluation process. If you have questions or if we can provide the SACC with further documentation for discussion, please contact me at bob.miller@albemarle.com or 980.299.5628.

Sincerely,  
ALBEMARLE CORPORATION



Bob Miller, Jr.  
*Sr. Director, Global Product Stewardship*  
980.299.5628  
bob.miller@albemarle.com

2019年8月30日

www.regulations.gov 経由で提出

Re: Toxic Substances Control Act (TSCA) リスク評価・TSCA Science Advisory Committee on Chemicals (SACC) 会議案; 1-Bromopropane; Docket ID: EPA-HQ-OPPT-20190235.

はじめに

Albemarle Corporation は特殊化学物質の世界的なメーカーであり、その製品ラインには当社のポートフォリオの重要な部分として 1-ブロモプロパンが含まれています。

アルベマール(株)は、メーカーとして、また当社製品の主要な専門家および主要なユーザーと協力して、1-ブロモプロパンに関する相当な専門知識を開発しています。

Albemarle Corporation は、米国環境保護に関するコメントを提供することを喜んでいます。化学物質規制法(TSCA)科学諮問委員会(SACC)ピアレビュー委員会会議に先立って、また検討のために、1-ブロモプロパン(1-BP)の EPA または庁(EPA または庁)のリスク評価案が 2019年9月10-12日に開催される。

1-ブロモプロパンの EPA/OPPT 作業計画リスク評価のピアレビュー電荷質問案で強調された質問に特化した、最近の 1-ブロモプロパンの米国 EPA ドラフトリスク評価に関する記録に入力するコメントとして、以下の考察ポイントおよび関連する囲み記事を検討してください。

1. 最近、Dr. Bruce Ames が Toxicology and Research Application の次の特別版で発表される予定の簡単な記事を執筆した。

本稿では、ラットおよびマウスにおける化学物質の発がん性を慢性バイオアッセイで試験するための現在のプロトコルに固有の高い偽陽性率の一般的問題について述べる。

a. 囲み込み 1 - Dr. Bruce Ames の記事(ファイル: Dr.BruceAmesPreface.pdf)。

2. アルベマールは、ヒト肺病理学の外部専門家と協力して、ヒトにおける潜在的な肺腫瘍形成能の予測に向けて、マウスにおける肺腫瘍の適用性を評価している。

著者らの見解では、最近発表された査読済み論文において、マウス肺腫瘍は、広範な文献に基づいてヒトで予想されるよりもはるかに高い化学発がんに対する感受性レベルを表している。

a. エンクロージャー 2 - 問題の要約(ファイル: CommentEPADraftRiskAssessment.pdf)

b. 同封書 3 - 対応する査読済み論文(ファイル: MouseLungTumorPaper.pdf)

c. エンクロージャー 4 - 対応する補足資料 (File: MouseLungTumorPaperSupplementalMaterials.pdf)

3. Albemarle は、さらに重要な問題、すなわち換気と個人用保護具の潜在的な役割についてもコメントしたい。

アルベマールは、1日16時間走る2本の背部蒸気脱脂機を採用した航空宇宙配線組立工場で、職業曝露試験を実施した。

この高換気環境では、機械操作者でも検出レベル以下(<0.2ppm)の曝露レベルが認められた。この組立設備の換気レベルは市場の最上位にあったが、これらの結果は、個人用保護具の適切な使用と併せた換気が、1-ブロモプロパンまたは他の化学物質への曝露を減らす顕著な効果を発揮するために使用高ことを実証している。

a. エンクロージャー5 - 内部職業曝露研究(ファイル: ALBInternalStudy1BPEXposure 6-26-18.pdf)

Albemarle は、1-ブロモプロパンのリスク評価草案のための SACC ピアレビュープロセスに先立ってコメントを提供する機会を得たことに感謝し、リスク評価プロセスを進めるにつれて、当局と引き続き協力していきたいと考えている。

質問がある場合、または SACC に詳細な説明文書を提供できる場合は、bob.miller@albemarle.com または 980.299.5628 にお問い合わせください。

敬具

アルベマール(株)

Bob Miller, Jr.

Global Product Stewardship 部長

bob.miller@albemarle.com



**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
www.albemarle.com

October 21, 2019

Ministry of Health, Labour and Welfare  
Chemical Hazards Control Division  
Industrial Safety and Health Department  
Labour Standard Bureau

Dear Sir or Madam,

We greatly appreciate the opportunity to present to MHLW a summary of our comments on 1-bromopropane to EPA.

The American Chemistry Council (ACC) and Albemarle Corporation submitted separate comments to the US Environmental Protection Agency (EPA) regarding the TSCA Work Plan Chemical Draft Risk Assessment of 1-Bromopropane, Docket No. EPA-HQ-OPPT-2015-0084, May 9, 2016.

Albemarle's comments emphasized the following points (please see attachment for full Albemarle comment):

1. Recently, Dr. Bruce Ames wrote a brief article which will be published in an upcoming special edition of Toxicology and Research Application. The article describes the general problem of the high false positive rates inherent in the current protocols for testing the carcinogenicity of chemicals in rats and mice in chronic bioassays.
2. Albemarle has collaborated with outside experts in human pulmonary pathology to evaluate the applicability of lung tumors in mice toward predicting the potential pulmonary tumorigenicity in humans. In our opinion, expressed in a recently published peer-reviewed manuscript, mouse lung tumors represent a level of sensitivity to chemical carcinogenesis that is much higher than would be expected in humans based upon an extensive literature.
3. Ventilation and personal protective equipment play an important potential role in reducing exposure to 1-bromopropane. Albemarle conducted an occupational exposure study in an aerospace wiring assembly plant which employed two back to back vapor degreasers running 16 hours per day. In this high ventilation environment, exposure levels below the level of detection (< 0.2 ppm) were observed even for the machine operators. While the ventilation levels in this assembly facility were on the high end of the marketplace, these results demonstrate that ventilation in conjunction with the proper use of personal protective equipment can be used to significant effect in reducing exposure to 1-bromopropane or other chemicals.



**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
www.albemarle.com

ACC made a number of comments and suggestions to improve the overall risk assessment of 1-bromopropane and ensure a scientifically rigorous approach to evaluate risks associated with this chemical (please see attachment for complete ACC comments). The key issues identified by ACC were the following:

1. The 1-bromopropane risk assessment uses methods consistent with a screening-level risk assessment, not a refined risk assessment, which must be reflected in the conclusions in the draft assessment. EPA should work with industry to refine the draft 1-bromopropane draft risk assessment.
2. EPA's risk assessment fails to use "best science" approaches, which are critical to a scientifically defensible assessment. Failure to use best science approaches is a critical flaw in EPA's 1-bromopropane risk assessment.
3. A systematic review of study quality, relevance, and reliability is missing from the assessment and must be included in order to adequately review and evaluate EPA's decisions. A systematic evaluation of each study used is a necessary part of a scientifically defensible risk assessment.
4. The 1-bromopropane exposure assessment is outdated and does not reflect current exposures in occupational and consumer populations. ACC believes that EPA should work with industry to refine and update the 1-bromopropane exposure assessment.
5. EPA has failed to describe adequately the scientific basis for decisions made when applying benchmark dose modeling to reproductive and developmental toxicity datasets. The risk assessment should incorporate significant additional discussion and explanation of the benchmark dose modeling process used. Without a discussion of the details of the modeling, risk assessors cannot judge the validity of certain modeling outputs and decisions.
6. EPA has failed to consider its own guidance regarding developmental toxicity and relies on a study endpoint and dose where maternal toxicity was present. EPA has failed to discuss why this endpoint is appropriate in light of maternal toxicity. In addition, EPA has not articulated its consideration of study quality when selecting studies upon which to rely.
7. EPA has used very conservative benchmark dose modeling response levels without describing the rationale for the choices made. EPA indicates that it followed its own guidance, yet a review of the two documents cited reveals important differences between the recommendations contained in EPA's guidance and what EPA actually did in the 1-bromopropane risk assessment.
8. The genotoxicity discussion in the 1-bromopropane risk assessment is incomplete. A weight-of-evidence assessment, which includes all available data, indicates that genotoxicity is not the mode of action for tumor induction in rodents exposed for a lifetime to 1-bromopropane by whole body inhalation. ACC agrees with EPA statements in the draft 1-bromopropane assessment that a mode of action for cancer is not known, based on available data.
9. The female mouse lung tumor is not relevant for the 1-bromopropane human cancer risk assessment. EPA should refine the risk assessment to consider data related to this type of tumor as discussed at the 2014 EPA State-of-the-Science Workshop on Chemically-induced Mouse Lung Tumors.



**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
www.albemarle.com

In ACC's concluding comments, the following recommendations were strongly urged to EPA:

1. Acknowledge that its assessment of 1-bromopropane is a screening-level assessment that should be refined to determine if unreasonable risks exist in the occupational and/or consumer applications that are the focus of the assessment;
2. Refine the 1-bromopropane assessment using "best science" approaches in all aspects of the assessment, i.e., benchmark dose modeling, non-cancer and cancer risk assessments, and the exposure component;
3. Conduct a systematic review of study quality, relevance, and reliability of each study used in the revised and refined assessment;
4. Refine the exposure assessment with current data and information in both occupational and consumer settings with the assistance of industry stakeholders;
5. In a refined assessment of 1-bromopropane, describe in adequate detail the scientific basis for decisions made when applying modeling to reproductive and developmental toxicity datasets;
6. Consider its own guidance regarding developmental toxicity and explain the endpoints relied upon for its conclusions; and
7. Consider all available data regarding genotoxicity and apply a weight-of-evidence approach in drawing conclusions from the data.

Please do not hesitate to contact me if further information would be helpful.

Best Regards,

A handwritten signature in blue ink that reads "Carr J. Smith".

Carr J. Smith, Ph.D., DABT  
Toxicology Advisor  
Albemarle Corporation  
carr.smith@albemarle.com



**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
www.albemarle.com

October 21, 2019

Ministry of Health, Labour and Welfare  
Chemical Hazards Control Division  
Industrial Safety and Health Department  
Labour Standard Bureau

皆様

1-ブロモプロパンに関する EPA への意見の要約を厚生労働省に提示する機会を、大変感謝いたします。

American Chemistry Council (ACC)及び Albemarle Corporation は、TSCA Work Plan Chemical Draft Risk Assessment of 1-Bromopropane, Docket No. EPA-HQ-OPPT-2015-0084, May 9, 2016 に関して、米国環境保護庁(EPA)に個別のコメントを提出しました。

Albemarle 社のコメントは以下の点を強調した(コメント完全版は添付文書を参照):

1. 最近、Dr. Bruce Ames が Toxicology and Research Application の次の特別版で発表される予定の簡単な論文を執筆した。本稿では、ラットおよびマウスにおける化学物質の発がん性を慢性バイオアッセイで試験するための現在のプロトコルに固有の高い偽陽性率の一般的問題について述べている。
2. アルベマール社は、ヒト肺病理学の外部専門家と協力して、ヒトにおける潜在的な肺腫瘍形成能の予測に向けて、マウスにおける肺腫瘍の適用性を評価している。著者らの見解では、最近発表された査読済み論文において、マウス肺腫瘍は、広範な文献に基づいてヒトで予想されるよりもはるかに高い化学発がんに対する感受性レベルを表している。
3. 換気と個人用保護具は、1-ブロモプロパンへの暴露を減らす上で重要な潜在的役割を果たしている。アルベマール社は、1日16時間走る2本の背部蒸気脱脂機を採用した航空宇宙配線組立工場、職業曝露試験を実施した。この高換気環境では、機械操作者でも検出レベル以下



**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
www.albemarle.com

(<0.2ppm)の曝露レベルが認められた。この組立設備の換気レベルは市場の最上位にあったが、これらの結果は、個人用保護具の適切な使用と併せた換気が、1-ブロモプロパンまたは他の化学物質への曝露を減らす顕著な効果を発揮するために使用できることを実証している。

ACC は、1-ブロモプロパンの全体的なリスク評価を改善し、この化学物質に関連するリスクを評価するための科学的に厳密なアプローチを確実にするために、多くのコメントと提案を行いました(完全な ACC コメントについては添付文書を参照してください)。ACC が特定した重要な問題は以下の通り：

1. 1-ブロモプロパンリスク評価では、洗練されたリスク評価ではなく、スクリーニングレベルのリスク評価と一致する方法を用いており、これは評価案の結論に反映されなければならない。EPA は業界と協力し、1-ブロモプロパンリスク評価草案を改良すべきである。
2. EPA のリスク評価では、科学的に防御可能な評価に極めて重要な「最良の科学」アプローチを用いることができない。最良の科学的アプローチを用いないことは、EPA の 1-ブロモプロパンリスク評価における重大な欠点である。
3. 試験の質、関連性、信頼性に関するシステムティック・レビューが評価から欠落しており、EPA の決定を適切にレビューし、評価するために含まれなければならない。使用される各研究の系統的な評価は、科学的に防御可能なリスク評価の必要な一部である。
4. 1-ブロモプロパン曝露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の曝露を反映していない。ACC は、EPA は 1-ブロモプロパン曝露評価を改良し、更新するために業界と協力すべきであると考えている。
5. EPA は、生殖発生毒性データセットにベンチマーク用量モデリングを適用する際になされた決定の科学的根拠を適切に記述することができていない。リスク評価には、使用したベンチマーク線量モデリングプロセスの有意な追加考察および説明を組み込むべきである。モデル化の詳細についての議論がなければ、リスク評価者はある種のモデル化のアウトプットや決定の妥当性を判断することはできない。
6. EPA は、発生毒性に関する独自の指針を検討することができず、母体毒性が存在する試験エンドポイントおよび用量に依存している。EPA は、このエンドポイントが母体毒性に照らして適切である理由を議論することができなかった。さらに、EPA は、信頼すべき研究を選択する際に、研究の質の考慮を明確にしていない。

**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
www.albemarle.com

7. EPA は、選択の根拠を記述することなく、非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応レベルを使用している。EPA は、それが独自のガイダンスに従ったことを示しているが、引用された 2 つの文書のレビューは、EPA のガイダンスに含まれている勧告と、1-ブロモプロパンリスク評価において実際に EPA が行ったこととの間の重要な違いを明らかにする。

8. 1-ブロモプロパンのリスク評価における遺伝毒性の考察は不完全である。入手可能なすべてのデータを含む証拠の重み評価は、全身吸入により 1-ブロモプロパンに生涯暴露されたげっ歯類における腫瘍誘発の作用機序は遺伝毒性ではないことを示している。ACC は、入手可能なデータに基づき、がんに対する作用機序は不明であるとする 1-ブロモプロパン評価案の EPA 声明に同意する。

9. 雌マウス肺腫瘍は、1-ブロモプロパンヒトがんリスク評価には関連していない。EPA は、化学物質誘発性マウス肺腫瘍に関する 2014 年 EPA State-of-the-Science ワークショップで議論されているように、この種の腫瘍に関連するデータを検討するためにリスク評価を改良すべきである。

ACC の総括コメントでは、以下の勧告が EPA に強く勧告された:

1. 1-ブロモプロパンの評価はスクリーニングレベルの評価であり、評価の焦点となる職業上および/または消費者への適用において不合理なリスクが存在するかどうかを判断するために改良されるべきであることを認識すること;
2. 評価のあらゆる側面、すなわち、ベンチマーク線量モデリング、非がんおよびがんリスク評価、ならびに曝露要素における「最良の科学」アプローチを用いた 1-ブロモプロパン評価を改良する;
3. 改訂され、改訂された評価で使用された各研究の研究の質、関連性、信頼性に関するシステムティック・レビューを実施する;
4. 産業界の利害関係者の支援を得て、職業および消費者の両方の状況における最新のデータおよび情報を用いて、曝露評価を改良する;
5. 1-ブロモプロパンの精緻な評価において、生殖発生毒性データセットへのモデリングを適用する際になされる決定の科学的根拠を十分に詳しく記述する
6. 発生毒性に関する独自のガイダンスを検討し、その結論に基づいたエンドポイントを説明すること;および
7. 遺伝毒性に関する入手可能なすべてのデータを考慮し、データから結論を引き出す際に証拠の重み付けアプローチを適用する。



**Albemarle Corporation**

4350 Congress Street, Suite 700  
Charlotte, North Carolina 28209

Telephone: 980-299-5700  
[www.albemarle.com](http://www.albemarle.com)

さらに詳しい情報が役立つ場合には、ご連絡ください。

敬具

A handwritten signature in blue ink that reads "Carr J. Smith".

Carr J. Smith, Ph.D., DABT  
Toxicology Advisor  
Albemarle Corporation  
[carr.smith@albemarle.com](mailto:carr.smith@albemarle.com)