

有害性総合評価表

物質名：1,2－ジクロロプロパン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ (4h) = 2,000 ppm 経口毒性：LD₅₀ = 1,700～2,890 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ =>2,000 ～10,430 mg/kg bw <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀(10h) = 720 ppm 経口毒性：LD₅₀ = 860～960 mg/kg bw <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 8,750～1,200 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = 8,750 ～10,200 mg/kg bw <u>健康影響</u> ・急性ばく露により中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられる。また、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられる。 ・NIOSH は IDLH(Immediately dangerous to Life or Health：労働者への急性毒性指標値)として 400 ppm を勧告。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：動物実験およびヒトの事例で軽度の皮膚刺激性が示されている。 眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性：あり 根拠：動物実験およびヒトの事例で軽度～中等度の眼刺激性が示されている。
ウ 感作性	皮膚感作性：あり 根拠： ・ヒトにおいて、1,2-ジクロロプロパンを含む混合剤にばく露した作業員にパッチテストを実施した結果、陽性を示したとの報告が複数ある。 ・マウス LLNA 法では陰性であるが、モルモット maximization 法では陽性との報告(詳細不明)がある。 呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	反復投与毒性：あり 1) LOAEL= 15 ppm (ラット、吸入ばく露、13 週間試験) 根拠：雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間吸入ばく露した。雌雄の 15 ppm 以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm 以上の群に嗅上皮の変性、呼吸粘膜の過形成が認められた。 鼻腔呼吸上皮の肥厚は毒性学的に意義のある変

化とせず、NOAELは15 ppmとする評価(製品評価技術基盤機構のリスク評価書、OECD SIDS)もあるが、本有害性評価書では、それらの変化は毒性影響と捉え、LOAELを15 ppmと判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAELの変換 (10)

評価レベル = 0.1 ppm (0.52 mg/m³)

計算式：15ppm×6/8×5/5×1/100 =0.11 ppm (0.52 mg/m³)

2) LOAEL= 125 ppm (ラット、吸入ばく露、13週間試験)

根拠：雌雄のF344/DuCrIj(Fischer)ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、125、250、500、1000、2000 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、13週間全身吸入ばく露した。125 ppm以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1000 ppm以上の群で体重の低値、脾臓および骨髄の造血能の上昇、γGTP活性の増加を認めた。2,000 ppm群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性の肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。本有害性評価書では、最低ばく露濃度で鼻腔の上皮に過形成と壊死を認めたので、LOAELは125 ppmであると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAELの変換 (10)

評価レベル = 0.94 ppm (4.3 mg/m³)

計算式：125ppm×6/8×5/5×1/100 =0.94 ppm (4.3 mg/m³)

3) NOAEL= 150 ppm (マウス、吸入ばく露、13週間試験)

根拠：雌雄のB6C3F₁系マウス(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、15、50、150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雄の15 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の150 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められないことから、被験物質の影響ではないとし、NOAELは150 ppmと考えられた。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 11 ppm (52 mg/m³)

計算式：150ppm×6/8×5/5×1/10=11.3 ppm (52 mg/m³)

	【神経毒性】 1,2-ジクロロプロパンばく露による実験動物及びヒトへの健康影響の中で、中枢・末梢神経系への明らかな影響は報告されていない。
オ 生殖・発生毒性	生殖・発生毒性：判断できない (参考) 根拠：SD系ラット(30匹/群)の妊娠6～15日に1,2-ジクロロプロパン0、10、30、125 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠21日に帝王切開した。125 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、飲水量増加、中枢神経系の抑制、貧血等がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった。〈GLP対応試験〉。この試験では胎児毒性がみられるが、母体毒性の二次的影響と考えられることから、判断できないとした。 NOAEL = 30 mg/kg bw/日 UF=10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 18 mg/m³ (4.0 ppm) 計算式 = 30 mg/kg bw x 60 kg/10 m³ x 1/10 = 18 mg/m³ (4.0 ppm)
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：あり 根拠：本物質は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験(TA100, TA1535)、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) のいずれでも陽性を示している。また、<i>in vivo</i> 試験系で小核試験、ラット優性致死試験では陰性であったが、ラット体細胞突然変異試験で陽性を示した。総合的に判断し、遺伝毒性ありと判断する。
キ 発がん性	発がん性： ヒトに対しておそらく発がん性がある。 根拠：日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験において、雌雄F344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、80、200、500 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間全身吸入ばく露した試験で、雌雄ともに鼻腔腫瘍の発生増加が認められ、ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP対応試験〉。また、雌雄B6D2F₁/Cr1jマウス(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、32、80、200 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間吸入全身ばく露した試験で、雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加と、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加が認められた。ハーダー腺腺腫の発生増加は、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠であり、雌の細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加は、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP対応試験〉。

なお、以下に記す IARC のグループ 3、ACGIH の A4、DFG MAK の 3B 分類の評価には、厚労省の試験結果（日本バイオアッセイ研究センターの試験報告書および原著論文）は含まれていない。

国内、国際機関による発がん性分類とその根拠：

IARC : 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）

実験データ：強制経口投与によるマウスおよびラットの各 1 試験が実施されている。雌雄のマウスにおいて用量依存性の肝細胞がんの発生率の増加が認められている。ラットでは雌においては不確定な結果が得られており、雄では影響は認められていない。繁殖毒性および胎児毒性を評価すべきデータはない。ネズミチフス菌では変異原性を認めたが、ストレプトマイセス菌(*coelicolor*)では認められていない。糸状菌での染色体異常試験では陰性である。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験では陰性である。

ヒトデータ：繁殖および出生前の影響を評価できる情報はない。発がん性についての症例報告もしくは疫学情報はない。

評価：実験動物において発がん性の限定された証拠がある。ヒトの発がん性について評価できない。

ACGIH : A4（ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質）

雌雄の Fischer344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを用いた強制経口による慢性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。従って、ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質の表記である A4 に区分される。

DFG MAK : 3B（*in vitro* 試験または動物実験で他のカテゴリーに分類するには十分でない発がん性の証拠が得られた物質）

利用可能な変異原性試験は、1,2-ジクロロプロパンは *in vitro* 遺伝毒性を有すること、および *in vivo* で肝臓の DNA に弱い結合作用を有することを示す。2 年間の強制経口投与試験は、高用量のみ雌雄のマウスで肝臓腫瘍の発生、雌ラットの乳腺の腫瘍性変化のわずかの発生率の増加、また死亡率の増加および体重増加抑制を認めた。発がん試験の結果は、明確には判断できないが、変異原性試験は *in vitro* および *in vivo* で陽性の結果を示しており、本化合物は 3B に分類される。なお、利用可能な試験結果から本物質を「S」と指定するには不十分である。

NIOSH : Ca（職業性発がん物質）

厚生労働省：化学物質（1,2-ジクロロプロパン）による健康障害防止指針を公表

閾値の有無：なし

根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする

【閾値がない場合】

吸入ばく露による発がん性試験における雄ラットのばく露濃度と鼻腔腫瘍発生率の用量－反応関係のデータをもとに、US. EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.2) で Linearized multistage model を適用して計算した。

$$\text{BMCL}_{10} = 234 \text{ ppm}$$

BMCL₁₀ 値 (234 ppm) を過剰発がんリスクレベル 1×10^{-4} に直線外挿すると 0.234 ppm となり、労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5、労働生涯補正 75/45 を行えば、0.293 ppm (1.35 mg/m³) である。

評価レベル = 0.29 ppm (1.35 mg/m³)

計算式：0.234 ppm × 6/8 × 5/5 × 75/45 = 0.293 ppm

なお、US.EPA の RGDR(ET)法 (ラットとヒトの呼吸量/鼻腔面積比) による外挿を適用した場合には、ヒトに等価な BMCL₁₀ 値は下記の式で与えられる：

$$234 \text{ ppm} \times (0.3 \text{ m}^3 / 15 \text{ cm}^2) / (20 \text{ m}^3 / 200 \text{ cm}^2) = 46.8 \text{ ppm}$$

BMCL₁₀ 値 (46.8 ppm) を過剰発がんリスクレベル 1×10^{-4} に直線外挿すると 0.0468 ppm となり、労働時間(6/8)、労働日数(5/5)と労働生涯(75/45)を補正すれば、評価レベルは 0.059 ppm (0.27 mg/m³) となる。

参考：【閾値がある場合】 ラットがん原性試験から導出

LOAEL = 80 ppm (ラット、吸入ばく露、雄の鼻腔腫瘍) (ラット鼻腔腫瘍)

根拠：雌雄の F344/DuCrIj(Fischer)ラット(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。雌雄ともに 500 ppm で鼻腔の乳頭腫の有意な増加 (雄：0/50, 0/50, 3/50, 15/50、雌：0/50, 0/50, 0/50, 9/50) を認めた。また、雄の 80 および 200 ppm 群で鼻腔に神経上皮腫を認め、統計的に有意な差(0/50, 2/50, 1/50, 0/50)はみられなかったが、ヒストリカルコントロールに全く認められないことから、ばく露に起因すると判断された。これらを合わせた鼻腔腫瘍の発生数を合計すると(0/50、2/50、4/50、15/50)であったので、LOAEL は 80 ppm であると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 1000

根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL の変換(10)、がんの重大性(10)

評価レベル = 0.06 ppm (0.28 mg/m³)

計算式：80 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/1000 = 0.06 ppm (0.28 mg/m³)

コ 許容濃度の設 定	ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (46 mg/m³)、SEN、発がん性分類 : A4 根拠:ラット 13 週間吸入毒性試験にて 15 ppm より高いばく露濃度で体重減少および気道(鼻部)の刺激がみられたことから TLV-TWA:10 ppm を勧告した。マウスやウサギを用いた同様な亜慢性吸入毒性試験では、150 ppm 以下では影響は認められず、ラットが最も感受性が高い動物種であることを示唆するものである。前述のラット 13 週間吸入毒性試験が最も低い NOEL を有するとの考えを補強する経口ばく露試験の総括的な一連の試験結果がある。雌雄の F-344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを用いた強制経口の慢性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。それ故、A 4、即ちヒトに対して発がん性物質として分類できない物質に分類される。Skin(皮膚吸収の表記)に十分なデータはないが、モルモットの感作性試験での陽性反応や皮膚感作性の報告があるため、SEN(感作性)の評価は妥当である。なお、TLV-STEL の勧告に用いられる十分なデータはなかった。 日本産業衛生学会 : 情報なし OSHA : TWA 75 ppm、 STEL 110 ppm
---------------------------	--