別添２

有害性評価書

物質名：1,2-ジクロロプロパン

1. 化学物質の同定情報 [1)]

名　　称：1,2-ジクロロプロパン
別　　名：二塩化プロピレン
化 学 式：$C_3H_6Cl_2$
分 子 量：113.0
CAS 番号：78-87-5
労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 254 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的化学的性状 [1)]

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体
比重：1.16
沸　点：96℃
蒸気圧：27.9 kPa　(20℃)
蒸気密度（空気＝1）：3.9
融　点：－100 ℃

引火点（C.C.）：16℃
発火点：557℃
爆発限界（空気中）：3.4 ～ 14.5 vol%、
溶解性（水）： 0.26 g／100 ml (20℃)
ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow ： 2.02
換算係数：
1 ppm＝ 4.62 mg/m^3 (25℃)
1 mg/m^3＝ 0.22 ppm (25℃)

(2) 物理的化学的危険性 [1)]

ア　火災危険性　：引火性が高い。
イ　爆発危険性　：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。
ウ　物理的危険性：この蒸気は空気より重い。地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性がある。
エ　化学的危険性：燃焼すると有毒で腐食性のフュームを生成する。アルミニウム合金、ある種のプラスチックを侵す。

3. 生産･輸入量／使用量／用途

製造･輸入量： 1,806 トン(H22 年度化審法優先評価化学物質届出結果) [3)]
用　途： 金属用洗浄剤、他の製剤の原料・中間体及び中間体含有物（中災防調査、2012 年）
製造業者：情報なし

4. 健康影響

［体内動態（吸収、分布、代謝、排泄)］

ア　吸収

・1,2-ジクロロプロパンの吸収について定量的なデータは得られていない。なお、ラットに^{14}C-1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験で、投与後24時間以内にいずれの場合も70%以上が尿及び呼気中に排泄されていることから、経口投与では胃腸から、吸入ばく露では肺から容易に吸収されると考えられる[24)]。

イ　分布

・ラットに^{14}C-1,2-ジクロロプロパン1、100mg/kgを経口投与した実験で、投与後24時間以内に投与量の80～90%が排泄され、7.1～10.6%が組織及び屠体に残存していた。投与48時間後に体内から検出された放射能は多くの組織や器官に分布していたが、中でも肝臓での放射性濃度が最も高かった。ラットに^{14}C-1,2-ジクロロプロパン5、50、100ppm(23.3、233、466mg/m^3)を6時間吸入ばく露した実験では、血中の放射性濃度はばく露開始から4時間後に最高値(0.06、1.00、4.55μg/g血液)に達した。ばく露終了後2時間以内に検出限界値以下になり、血中からは速やかに排出された[24)]。

ウ　代謝

・ラットに1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験では、尿中に、N-アセチル-S-(ヒドロキシプロピル)-L-システイン、N-アセチル-S-(2-オキソ-プロピル)-L-システインとN-アセチル-S-(1-カルボキシエチル)-L-システインの3つのメルカプツール酸が同定された[24)]。また、ラットでは、1,2-ジクロロプロパンは1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンから1,2-エポキシプロパン、さらにプロペンジオール、乳酸塩へと代謝され、二酸化炭素とアセチルCo-Aになることが報告されている。アセチルCo-AはTCAサイクルに入り二酸化炭素に代謝され、あるいはさらに様々な生合成経路へと利用される。1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンは別経路でβ-クロロラクトアルデヒドからβ-クロロ乳酸に代謝されると考えられている[24)]。1,2-ジクロロプロパンは、ヒトチトクロームP-450 IIE1(ヒトCYP２E1)により代謝され、グルタチオン(GSH)抱合体になる[41)]。

エ　排泄

・1,2-ジクロロプロパンは酸化およびグルタチオン抱合をうけ、尿中にメルカプツール酸として排泄される。ラットに1,2-[1-^{14}C]ジクロロプロパン0.8mgを強制経口投与した実験で投与24時間後に尿中には50.2%（以下いずれも雌雄の平均値）がメルカプツール酸として、呼気中には19.3%が二酸化炭素として、また23.1%がその他の揮発性物質として排出され、糞中には4.4%が排泄された。投与4日目には皮膚に1.7%、屠体には3.7%が残留していた[24)]。また、ラットに^{14}C-1,2-ジクロロプロパン5、50、100ppm（23.3、233、466mg/m^{3}相当）を6時間吸入ばく露した実験では、急速な吸収、代謝、排泄がみられ、投与開始から48時間後には、尿中に55～65%がメルカプツール酸として、呼気中には16～23%が二酸化炭素として排泄された。糞中には6.3～9.7%、屠体には5.8～10%がみられ、性差は認められなかった[24)]。

(1)　実験動物に対する毒性

ア　急性毒性

<u>致死性</u>

実験動物に対する1,2-ジクロロプロパンの急性毒性試験の結果を以下に記載する。

	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC_{50}	300 ppm (8h)[4)] 2,000 ppm(4h)[4, 28)] >2,200 ppm(7h)[4, 28)] 3,000 ppm(8h)[20, 24)] 2,000～3,000ppm(8h)[25)] 9,400 mg/m^3(8h) [23)] 14,000 mg/m^3(8h)[23, 26)]	720 ppm(10h) [20, 24)] 2,256 mg/m^3(10h)[4, 23)]	情報なし
経口、LD_{50}	487 mg/kg bw[20)] 1,700～2,100 mg/kg bw[24)] 1,900 mg/kg bw[4, 22)] 1.9 mL/kg bw [20)] 1,942 mg/kg bw[23)] 1,947 mg/kg bw[26)] 2 mL/kg bw [5)] 1,380～2,300 mg/kg bw[25)] 2,196 mg/kg bw[23, 28)] 2,890 mg/kg bw[4, 28)]	860 mg/kg bw[23, 24,28)] 960 mg/kg bw[4, 23, 28)]	情報なし
経皮、LD_{50}	>2,000 mg/kg bw[4)] 9 mL/kg bw[5)] 10,430 mg/kg bw[25)]	情報なし	8,750 mg/kg bw[22, 26)] 8,750 uL/kg bw[4, 20)] 10,115 mg/kg bw[23, 28)] 10,200 mg/kg bw[25)]
腹腔内、LD_{50}	230 mg/kg bw[4, 28)] 1,100 mg/kg bw[23, 28)]	情報なし	情報なし

健康影響

・急性ばく露による影響として、中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられた[5, 20)]。

・吸入ばく露による影響として、肝臓に小葉中心性肝細胞壊死および脂肪変性、腎尿細管上皮の脂肪沈着がみられた[23, 24)]。

・吸入急性ばく露により、血漿 GOT および GPT レベルの増加がみられた[5, 23)]。

・マウスに 1,022～5,538ppm 濃度の吸入ばく露(ばく露時間不明)により、興奮、協調運動失調がみられ、続いて緩慢、筋弛緩、間代性痙攣、正向反射の消失がみられた[25)]。

・経口投与による影響として、流涎、流涙、呼吸困難、運動性低下、昏睡、胃腸の出血、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられた[23, 24)]。

・イヌに 250 mg/kg 以上の用量の経口投与で消化管の刺激性がみられた。580 mg/kg で尿細管上皮細胞の腫大と曲尿細管の脂肪変性、5,800 mg/kg で協調運動失調、昏睡、死亡がみられた。死亡例の剖検で肺、腎臓、膀胱のうっ血、胃と気管の出血、肝臓と腎臓の

脂肪変性がみられた[25)]。

イ　刺激性及び腐食性

・ウサギの皮膚への適用(0.5 mL[28)])により軽度の刺激性を示した[24,25,28)]。
・ウサギの皮膚への適用により刺激性はみられなかった[28)]。
・ウサギの皮膚への 0.01 ml の適用により刺激はみられなかった[23)]。
・ウサギの眼に 500 mg[24)]もしくは 0.1 mL[25)]点眼により中等度の刺激性を示した。
・ウサギの眼に 500 mg[28)]もしくは 500 mL[23)]の点眼により軽度の刺激性を示した。
・ウサギの眼に 50μg の点眼により軽度の刺激性を示した[28)]。
・モルモットにおいて 2,000 ppm 濃度での長時間ばく露により、眼瞼および結膜の浮腫がみられた[25)]。

ウ　感作性

・マウスを用いた LLNA 法で陰性であった。<GLP 対応試験>[28)]。
・モルモット maximization test にて皮膚感作性は陽性であった(詳細不明)[20)]。
・呼吸器感作性については、調査した範囲内で情報が得られなかった。

エ　反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

<u>吸入ばく露</u>

・雌雄の F344/DuCrlCrlj(Fischer)ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 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。1,000 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、小葉中心性肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。<GLP 対応試験>[29, 36)]。
・雌雄 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、150ppm 群に体重増加抑制が認められた[24)]。<GLP 対応試験>。製品評価技術基盤機構のリスク評価書[24)]および OECD SIDS[28)]は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 (70.5 mg/m^3) と判断した。また、ACGIH[20)]および IPCS[22)]では NOEL を 15 ppm と判断した。
・ラットに 53.7 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、6 週間の吸入ばく露により肝臓の相対重量の増加を、同様に 12 週間のばく露で腎臓および肝臓の相対重量の増加がみられた[25)]。
・雌雄の B6C3F$_1$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。これらの結果について、著者らは、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、1,2-ジクロロプロパンに由来する変化ではないと考察し、NOAEL は 150 ppm であると結論している。<GLP 対応試験>[20,24,28]。

・雌雄の B6D2F1/Crlj マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、50、100、200、300、400 ppm の濃度で 1 日 6 時間、 5 日/週、13 週間吸入全身ばく露した。300 ppm 群の雄 2 匹、400 ppm 群の雄 6 匹、雌 1 匹が死亡した。雄の全投与群、雌の 300 ppm 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等、貧血パラメータに変化がみられた。雌雄の 300 ppm 以上の群で肝臓重量の増加、鼻腔では、嗅上皮の壊死、萎縮及び呼吸上皮化生が、肝臓に小葉中心性の肝細胞の腫脹、心臓にすり硝子状変化が認められた。雌の 300 ppm 以上の群の骨髄には造血亢進が、脾臓には髄外造血の亢進がみられた。雄の 400 ppm 群、雌の 300 ppm 以上の群で前胃の過形成がみられ、雌雄の 400 ppm 群で脾臓には巨核球の増加がみられた。LOAEL は雄の血液学的変化により 50 ppm であった。<GLP 対応試験>[37]。

・マウスに 53.7 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、12 週間の吸入ばく露により、軽度から中等度のびまん性肝細胞腫大がみられた[25]。

・雌雄の New Zealand White 系ウサギ(7 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、150、500、1000 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 150 ppm 以上の群および雌の 500 ppm 以上の群で赤血球の減少、雌雄の 500 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、網状赤血球の増加、骨髄過形成がみられた。また、雄の 1000 ppm 群で嗅上皮の変性、雌雄の 1000 ppm で骨髄におけるヘモジデリン貪食マクロファージの増加がみられた。LOAEL は 150 ppm であった。<GLP 対応試験>[20,24,28]。

・上述のマウス、ラットおよびウサギの 13 週試験の予備試験として、6 時間/日、2 週間吸入ばく露試験(ばく露 9 日)を実施した。雌雄の F344 系ラット(5 匹/群)および雄 New Zealand White ウサギ(5 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、100、300、1,000 ppm、雌雄のマウス(5 匹/群)に 0、30、100、300 ppm の濃度でばく露した。ラットにおいて、すべてのばく露群で体重の低値を認め、100 ppm 以上で嗅上皮の変性を認めた。マウスにおいて、雌雄の 300 ppm で肝臓の障害を認め、さらに雄の 300 ppm および雌の 100 ppm 以上で嗅上皮の変性を認めた。ウサギでは、1,000 ppm にて嗅上皮の変性を認めた[9]。

・イヌ、ウサギ、モルモット、ラットに 1,2-ジクロロプロパン 1,000～2,200 ppm 濃度で 7 時間/日、ほぼ 5 日/週の頻度でばく露した。2200 ppm 濃度のばく露により、実験に供したウサギ(4 匹)、モルモット(16 匹)、ラット(20 匹)およびマウス(11 匹)のほとんどは、 8 回のばく露までに死亡した。1600 ppm 濃度の 5 回のばく露では、ウサギ(2 匹)、モルモット(10 匹)およびラット(13 匹)の内、ウサギ 1 匹を除き全例生存した。1500 ppm 濃度の 35 回のばく露により、ウサギ(4 匹)およびモルモット(18 匹)の多くは生存したが、ラット(18 匹)については半数弱の動物が死亡した。1000 ppm 濃度にイヌ(9 匹)、ウサギ(4匹)、モルモット(12匹)およびラット(39匹)を長期間の反復ばく露を実施したが、イヌ、モルモット、ラットは、それぞれ 22 回、96 回、6 回のばく露後に死亡がみられ

たが、多くの動物は100回のばく露以降も生存した。マウスは、1000 ppm濃度のばく露では４時間の単回ばく露においても全例(26匹)死亡した。死亡した動物において、肝臓および腎臓の脂肪変性、肝臓の凝固壊死等がみられた。また、ラットで副腎のリポイド枯渇、モルモットで副腎の広域の壊死を認めた[33)]。

・ラット(49匹)、モルモット(32匹)およびイヌ(5匹))に1,2-ジクロロプロパン400 ppmを７時間/日、５日/週、128～140回ばく露した。ラットにおいて体重増加抑制を認めたが、その他の動物種では臨床症状を認めなかった。ばく露の影響によると考えられる病理組織学的変化はみられなかった。C57系マウス(16匹)を1～12回、400 ppmの濃度にて 7 時間/日のばく露を実施し、病理組織学的検索をしたところ、肝臓および腎臓の脂肪変性がみられた。C3H系マウス(80匹)に1,2-ジクロロプロパンを400 ppmの濃度で 4-7時間/日のばく露を37回実施したところ、３匹の動物のみが生存した。生存動物では肝細胞がんがみられた。死亡動物では、肝臓のうっ血、脂肪変性、小葉中心性の凝固壊死、腎臓の脂肪変性をみとめた[34)]。

経口投与

・雌雄のF344系ラット(5匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を14日間強制経口投与した。1000 mg/kg/日群以上で体重増加抑制がみられ、2000 mg/kg/日群では全例が死亡した。また、2000 mg/kg/日で腎臓髄質の赤色化がみられた。(13週投与試験の濃度設定試験) <GLP対応試験>[21)]。

・雌雄のF344系ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、60、125、250、500、1,000 mg/kg/日を５日/週の頻度で、13週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群で雄に体重増加抑制がみられ。半数が死亡した。また、1,000 mg/kg/日で雌雄の全数死亡、肝臓にうっ血、雌では小葉中心性肝細胞壊死がみられた。NOAELは250 mg/kg/日であった。(2年間投与試験の濃度設定試験) <GLP対応試験>[21)]。

・雄のSD系ラット(15～16匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、100、250、500、750 mg/kg/日を５日/週の頻度で13週間強制経口投与した。100 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制および溶血性貧血がみられた。さらに250 mg/kg/日以上の群でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の減少、ビリルビン濃度の増加、肝臓および腎臓におけるグルタチオン濃度の増加、肝臓および脾臓の相対重量の増加、500 mg/kg/日以上の群で中枢神経抑制、精上皮の変性、精子数の減少および精巣上体管腔の変性精原細胞の増加が認められ、500 mg/kg/日群では13週間で半数以上が死亡した。また、750 mg/kg/日では10日以内に半数以上が死亡した。LOELは100 mg/kg/日であった[40)]。

・雄のSD系ラット(6～8匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、100、250、500、1000 mg/kg/日を10日強制経口投与し、1、5、10日目に剖検を実施した。500 mg/kg/日以上の群で、1日目から中枢抑制を、5日目から溶血性貧血を、10日目に体重増加抑制を認めた[24)]。250 mg/kg/日群で中枢抑制、体重低下、renal nonprotein sulfhydryl(NPS)の増加を認め、500 mg/kg/日以上で肝臓の形態学的および酵素学的影響を認めた[20)]。ACGIHおよびIPCSはNOELを100 mg/kg/日と判断した[20,22)]。OECD,SIDSは、NOAELを100 mg/kg/日と判断し

た[28]。DFG は、肝臓への影響(小葉中心性壊死)を 100 mg/kg/日以上の群に認めている[23]。

・雌雄 B6C3F$_1$系マウス(5 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。500 mg/kg/日以上の用量群で死亡がみられた。投与群の動物で腎臓髄質の赤色化がみられた〈GLP 対応試験〉(13 週間投与試験の濃度設定試験)[21]。

・雌雄の B6C3F$_1$系マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、30、60、125、250、500 mg/kg/日を５日/週の頻度で、13 週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群まで投与に関連する症状の発現および病理組織学変化はなかった。〈GLP 対応試験〉(2 年間投与試験の濃度設定試験)[21]。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した[28]。

・雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、300、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。雌雄の 300 mg/kg/日以上の群で投与 1 時間後に流涙、嗜眠などの一過性の影響がみられ、肝臓および腎臓の相対重量の増加、肝臓に肝細胞の小葉中心性肝細胞核小体明瞭化、変性および壊死が、雄に体重増加抑制、脾臓の相対重量の減少が認められた[22, 23, 24]。

・雌のウサギ(2 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、250、500、1,000 mg/kg/日を 13 日間強制経口投与した。250 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制がみられ、500 mg/kg/日以上の群で死亡および肝臓の壊死がみられた[23,28]。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した[28]。

[神経毒性]

・雌雄 F344 系ラット(15 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、20、65、200 mg/kg/日を５日/週の頻度で、13 週間強制経口投与し、神経系に対する影響を検討した。すなわち、投与期間中の１ヶ月毎に運動活性や後肢の握力測定等の神経機能への影響を検討するとともに投与終了時に神経組織病理検索を実施した。65 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制がみられたが、神経毒性に関連する影響はみられなかった。NOAEL は 20 mg/kg/日であった。〈GLP 対応試験〉[28]。

・雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、300、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。自発運動量および総合機能観察（行動における異常反応、痙攣、振戦の発現、知覚機能等）を評価した。検討した項目には影響はみられなかった[22]。

オ　生殖・発生毒性

吸入ばく露

・情報なし

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・　雌雄の SD 系ラット(30 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、0.024、0.1、0.24 %濃度で交配の 10 週間前から２世代にわたり飲水投与した。親動物では、全世代の 0.1%以上の群で対照群に比較して飲水量が減少し、それに伴い、体重増加抑制がみられた。0.24%群では、児動物に関して、生後 21 日までの授乳期間中に出生児の体重低値と死亡率の増

加がみられたが、母動物への毒性による二次的影響と考えられた。交配率、妊娠率、生存出生児数、死産率に被験物質投与による影響はみられなかった。親動物の NOAEL を 0.024%(雄：18 mg/kg/日、雌：38 mg/kg/日相当)、児動物の NOAEL は 0.1%(121 mg/kg/日相当)であり、生殖毒性の NOAEL は、0.24%(250 mg/kg/日相当)としている [24]。〈GLP 対応試験〉

DFG では、親動物の NOAEL を 25mg/kg/日(0.024%)、児動物の NOEL を 100mg/kg/日(0.1%)、生殖毒性の NOEL を 190mg/kg/日(0.24%)と評価している [23]。ACGIH および IPCS は、親動物の NOAEL を 0.024%、生殖毒性の NOAEL を 0.1%と評価している [20,22]。OECD SIDS では、親動物および児動物の NOAEL を 0.1%、生殖毒性の NOAEL を 0.24%と評価した [28]。

・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〉[20,22,24,28]。OECD SIDS は、母動物および胎児毒性の NOAEL を 30 mg/kg/日と評価している [28]。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 30 mg/kg/日と評価している [20,22]。

・New Zealand White 系ウサギ(18 匹/群)の妊娠 7～19 日に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。150 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、貧血がみられ、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〉[20, 22, 23, 24,28]。OECD SIDS は、母動物毒性および胎児毒性の NOAEL を 50 mg/kg/日と評価している [28]。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 50 mg/kg/日と評価している [20, 22]。

カ　遺伝毒性（変異原性）

・バクテリアを用いた *in vitro* 試験では、塩基対置換型変異を惹起しやすいとされるネズミチフス菌 TA100 および TA1535 株による復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず陽性であったが、フレームシフト変異を惹起しやすいとされる TA98、TA1537 株については S9 添加の有無に係らず陰性であった [24]。

・F344 系ラットにラベルした 1,2-ジクロロプロパンを用いた実験では、7 時間の吸入ばく露により、摘出した肝臓 DNA 中の放射活性の 11%がヌクレオチド付加物として認められた。また F344 系ラットにラベルした 1,2-ジクロロプロパンを 0.94、7、255 mg/kg で単回経口投与して 6 時間後の肝臓 DNA 中の共有結合係数はそれぞれ 2.2、1.7、0.3 であった。この共有結合係数は発がん物質のアフラトキシン B1 の 1/1,000 分のレベル以下であった [23]。

試験方法	使用細胞種・動物種	結果

In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、10-50 mg/plate (-S9/+S9) [20,22,24]	＋
		ネズミチフス菌 TA1978、10-50 mg/plate (-S9/+S9) [20,22,24]	－
		ネズミチフス菌 TA100、65% 1,2-ｼﾞｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ、1,3-ｼﾞｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ 62.5-8000 mg/mL (+S9) [24]	＋
		ネズミチフス菌 TA1535、65% 1,2-ｼﾞｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ、1,3-ｼﾞｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ 62.5-8000 mg/mL (-S9/+S9) [24]	＋
		ネズミチフス菌 TA98、TA1537、65% 1,2-ｼﾞｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ、1,3-ｼﾞｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ 62.5-8000 mg/mL (-S9/+S9) [24]	－
		ネズミチフス菌 TA1535, TA100, TA1537, TA98 20-5000 ug/plate, 3000-6000 ul/30L dessicator (-S9/+S9) [28]	＋
		ネズミチフス菌 TA100、1, 10, 100 umol/plate (-S9/+S9) [22,23,24]	－
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535 1-10 μL/plate (-S9/+S9) [22,24]	＋
		ネズミチフス菌TA98、TA1537、TA1538 1-10 μL/plate (-S9/+S9) [22,24]	－
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535 0.33-10 mg/plate (-S9/+S9) [22,24]	＋
		ネズミチフス菌TA98、TA1537 0.33-10 mg/plate (-S9/+S9) [22,24]	－
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 33-2000 μg/plate (-S9/+S9) [22,23,24]	－
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535 1-10 μL/plate (-S9/+S9) [23,24]	＋
		ネズミチフス菌TA98、TA1537、TA1538 1-10 μL/plate (-S9/+S9) [23,24]	－
		Streptomyces coelicolor 2315-115600 μg/plate (-S9) [28]	－
		Aspergillus nidulans 11560-462400 μg/plate, 346800 ug/plate [28]	＋
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535, WP2, TA98, TA1537, TA102, TA104 2.44-10000 μL/plate (-S9/+S9) [27]	－
		ネズミチフス菌 TA98, TA1535, TA100, TA1535 31.5-3150 nL/plate (-S9/+S9) [28]	－
		ネズミチフス菌 TA98, TA1535, TA100, TA1535 Vapour exposure 0.3-10mL/20 L dessicator, 4h (-S9/+S9) [28]	－
		大腸菌 WP2s 7-7000 μg/mL (-S9/+S9) [24,28]	－
	前進突然変異試験	大腸菌 (-S9) [25]	－
		麹菌 DABAA1, ANA1, YA1, METHGI, NICA2, NICB8 [25]	＋
		出芽酵母 JD1 65% 62.5- 8000 mg/mL (-S9) [24,25]	－
		出芽酵母 JD1 65% 62.5- 8000 mg/mL (+S9) [24,25]	＋
		放線菌　2-100 μL/plate (-S9/+S9) [24]	－
		糸状菌　100-400 μL/plate (-S9) [24]	＋
	不定期DNA合成試験	ヒトリンパ球 11.3-1130 μg/mL [23,24,25]	－

	DNA障害・修復試験	ネズミチフス菌 TA1535　476 μg/ml (-S9/+S9) [28]	－
		大腸菌 PQ37 2700 μg/mL (-S9/+S9) [28]	－
		大腸菌 W3110/polA+,p3478/polA- 2-20 μl/plate (-S9/+S9) [28]	－
	染色体異常試験	糸状菌 Aspergillus nidulans 0.05-0.25% (-S9) [20,22,23,24]	－
		CHO細胞 S9(-) 1180-1580 μg/mL、 (+S9)　460-950 μg/mL <GLP>[23,24,28]	＋
		CHO細胞 460-1500 μg/mL (-S9/+S9) [22,24,26]	＋
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 112.7-1127 μg/mL (-S9/+S9) <GLP対応試験> [21]	＋
		CHO細胞 370 μg/mL (-S9/+S9) [24]	＋
		CHV79細胞 113-1130 μg/mL (-S9/+S9) [20,22,23,24]	＋
		CHO細胞 113-1130 μg/mL (-S9/+S9) [20,22,24]	＋
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 62.5-1000 nL/mL (-S9) [28]	－
		マウスリンフォーマ細胞 3.13-100 nL/mL (+S9) [28]	＋
In vivo	小核試験	マウス経口 0, 150, 300, 600 mg/kg 24h後に骨髄摘出<GLP対応試験> [28]	－
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 吸入　7200 ppm[22,23,24] Injection 4200 μg/mL[22,23,24]	－ －
	優性致死試験	ラット 飲水0,0.24,1,2.4 g/mL 14 weeks (combined with reproduction study) <GLP対応試験>[22,23,24]	－
	体細胞突然変異試験	ラット　吸入 2200 mg/m^3 3日間 肝細胞[28]	＋

－：陰性　＋：陽性

キ　発がん性

吸入ばく露

・雌雄の F344/DuCrlCrlj(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。生存率と体重には、ばく露群と対照群の間に有意な差は認められなかった。500 ppm 群の最終体重は、対照群に比べて、雄で 11%、雌で 8%低下した。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。非腫瘍病変として、すべての投与群において鼻腔の移行上皮の過形成を認め、雄の 200 ppm 以上および雌の 500 ppm 群で扁平上皮細胞の過形成を認めた。呼吸上皮において扁平上皮化生および炎症像、および嗅上皮の萎縮がすべての投与群で認

められた[30]。また、本がん原性試験の報告書[29]では、1,2-ジクロロプロパンには、雌雄に鼻腔腫瘍の発生増加が認められ、雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論している。＜GLP 対応試験＞。

・ 雌雄の B6D2F$_1$/Crlj 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。生存率と最終体重には 1,2-ジクロロプロパンの影響はみられなかった。雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加（1/50, 2/50, 3/50, 6/50）が認められた。また、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（細気管支-肺胞上皮がん＋細気管支-肺胞上皮腺腫： 2/50, 4/50, 5/50, 8/50）が認められた。この他、雄では、肺に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の増加（細気管支-肺胞上皮がん＋細気管支-肺胞上皮腺腫： 9/50, 18/50, 14/50, 18/50）が認められたが、濃度依存的増加が認められないことからばく露との関連は明らかでなかったとしている。さらに、雄の脾臓に血管腫と血管肉腫を合わせた発生数の増加（0/50, 4/50, 3/50, 6/50）が認められたが、ヒストリカルコントロールの上限値であることから、ばく露との関連は明らかでなかったとしている。肝臓には腫瘍性病変、非腫瘍性病変の増加とも認められなかった。腎臓では雄の全投与群で重量増加、尿細管の好塩基性変化及び鉱質沈着の増加がみられた。本がん原性試験報告書は、1,2-ジクロロプロパンには、雄にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠があると、および、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められ、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論した。<GLP 対応試験>[38]。

<u>経口投与/経皮投与・その他の経路等</u>

・ F344 系ラット(50 匹/群)の雄に 0、62、125 mg/kg/日、雌に 0、125、250 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄の高用量群で体重の低値を認めた。雌の高用量群で、肝臓に明細胞変化(clear-cell change)および壊死を認めたが、肝腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。雌の低用量群に乳腺の過形成が増加した（対照群 10/50、低用量群 20/50）が、線維腺腫の増加と生存率の低下のために、高用量群の発生率は 1/50 であった。雌の乳腺において用量依存性の腺がんの増加(1/50, 2/50, 5/50)が認められた。雌の高用量群において乳腺線維腺腫の発生頻度の低下(15/50, 20/50, 7/50)がみられた<GLP 対応試験 >[21]。NTP は、1,2-ジクロロプロパンの発がん性について、雄では発がん性の証拠はない(no evidence of carcinogenicity)とし、雌では不確実な証拠（equivocal evidence of carcinogenicity)[21]と結論づけている[21]。 IARC は、本試験結果から雌の発がん性については結論を引き出せない(inconclusive)とし、雄に対しては影響が認められなかったとしている[5]。また、IARC の報告書に、「ワーキンググループは、雌の高用量群の低い生存率、および５匹にみられた乳腺腺腫の内３匹については、病理学者が細胞成分が豊富な線維腺腫(fibroadenoma)の変異型もしくは腺線維腫(adenofibroma)として診断するようなグレードの低い悪性腫瘍であると注釈した。」との記載がある[5]。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、ラットでは発がん性を示す証拠は示されていないと評価されている[24]。OECD SIDS は、雌

マウスの乳腺の腺がんについて不確実な証拠（equivocal evidence)と結論づけている[28)]。

・雌雄の B6C3F$_1$系マウス(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250 mg/kg/日を５日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄において、肝細胞腺腫（雄：7/50,10/50,17/50、雌：1/50, 5/50, 5/50）および肝細胞がん（雄：11/50,17/50,16/50、雌：1/50, 3/50, 4/50）の発生頻度の増加がみられた。雄の 250 mg/kg/日および雌の 125 mg/kg/日以上の群で肝細胞腺腫と肝細胞がんを合算した発生率の有意な上昇がみられた(雄：18/50, 26/50, 33/50、雌：2/50, 8/50, 9/50)。〈GLP 対応試験〉[21)]。NTP は、マウスの肝細胞がん、主に肝細胞腺腫の発生率の増加に基づいて、1,2-ジクロロプロパンの発がん性についてある程度の証拠(some evidence)があると結論づけた[21)]。IARC は、雌雄のマウスにおいて肝細胞がんの用量相関のある発生率の増加が認められたとしている[5)]。IPCS および DFG も、同様に雌雄のマウスで肝臓の腫瘍(neoplasms)の発生率の増加を認めている[22,23)]。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、肝細胞腺腫および肝細胞がん発生率の有意な増加がみられたと評価されている[24)]。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

・多量な経口摂取(50 mL、組成不明)により精神錯乱、ショック、昏睡、心臓麻痺を示し、死に至った。肝臓の壊死が認められた[20,23, 24)]。

・経口摂取により播種性血管内凝固（DIC）症候群および中枢神経系、肝臓、腎臓機能への影響がみられた[22,26)]。

・3 例の症例報告（経口１例、吸入１例、吸入および経皮１例）では、急性腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、播種性血管内凝固がみられ、うち１例の腎生検では急性尿細管壊死がみられており、ばく露経路の違いに係わらずこれらの所見は同様であった[26)]。

・皮膚および粘膜に対する刺激性を示すほか、頭痛、目まい、流涙、貧血がみられた[25)]。

・自動車と汽車の衝突事故で 1,2-ジクロロプロパンを含む液体（o-ジクロロベンゼン：1,2-ジクロロプロパン：二塩化エチレン＝4：2：1）300 ガロンが流失し、24 時間以内に 7 人が死亡し、6 人が上下気道上皮の障害、肺の水腫および気腫、気管支炎、頻脈で入院し、その内３人が死亡した[25,26)]。

・自殺目的で経口摂取により門脈圧亢進を伴う肝臓毒性がみられた[20, 22, 24,25,26,28)]。

・1,2-ジクロロプロパンを含む脱色剤の誤飲により、2 日後に腎臓障害および利尿作用を、４日後に溶血性貧血を示し、7 日後に敗血症性ショックで死亡した[20, 22, 24)]。

・1,2-ジクロロプロパン 60%を含む溶剤の吸入により、食欲不振、腹痛、夜間の発熱、急性の肝臓および腎臓障害、溶血性貧血および血栓を認めた[20,22,24)]。

・1,2-ジクロロプロパン 90％を含む洗浄剤 180 ml を自殺目的で経口摂取し、肝臓および腎臓の機能低下および血液凝固障害を示し、48 時間後に死亡した[28)]。

・1,2-ジクロロプロパン 35～40%を含む溶液に事故により衣類に付着させ、その後６時間の間、吸入と経皮ばく露することにより、頻脈性不整脈、高カリウム血症、急性乏尿性腎不全、肝細胞壊死、横紋筋融解症および血液凝固障害がみられた[28)]。

・NIOSH は、1,2-ジクロロプロパンの急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately dangerous to Life or Health:生命と健康にただちに危険な濃度：労働者に対する急性中毒の指標値)として 400 ppm を勧告している[16]。

イ　刺激性及び腐食性

・事故で顔に浴びた作業員で、眼に刺すような痛みが数時間継続し、角膜の一部に障害が発生したが、すぐに回復した[25]。

・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10～40%)に 4 年間作業中にばく露した 10 人の塗装工および金属加工作業員に手の甲や指に痒みを伴う紅斑、浮腫および小疱の症状を示した皮膚炎を認めた[20, 22, 24]。

・プラスチック工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコーンオイルの混合エアロゾルに 6 年間ばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた[5,24,26]。

・ベークライトの部品生産工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコーンオイルの混合エアロゾルにばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた[5,24,26]。

・皮膚に対して穏やかな刺激性を有する[26]。

ウ　感作性

・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10-40%)に 4 年間作業中にばく露し、皮膚炎を認めた 10 名の塗装工および金属加工作業員で、2%以上の 1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストの結果、全員に陽性反応を示した[20,23,24]。

・プラスチック工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコーンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に 1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した[20,22,24]。

・ベークライトの部品生産工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコーンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に 1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した[20,22,24]。

エ　反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

・1,2-ジクロロプロパンを含む染み抜き剤の吸入(乱用)により、1 ヶ月後に嘔吐、腹痛、斑状出血、血尿を認め、回復後の再吸入により、乏尿、鼻出血、血尿、子宮出血、結膜出血、重度の腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、血栓、尿細管壊死を認めた[20, 22, 24]。

オ　生殖・発生毒性

・調査した範囲では、報告は得られていない。

カ　遺伝毒性

・調査した範囲では、報告は得られていない。

キ　発がん性

・オフセット校正印刷会社にて 1,2-ジクロロプロパンを含む溶剤に 1 年以上ばく露した約 40 名の作業員の内、5 名が肝内胆管がんもしくは肝外胆管がんを発症し、内４名が死亡した。発症年齢は 25～45 歳であった[31]。

・大阪府内の印刷工場に勤務する労働者に胆管がんが発症した災害について、(独法) 労働安

全衛生総合研究所が現場において排気用空調システムの性能評価を行い、かつ、過去に使用した可能性があるジクロルメタン(DCM)と 1,2-ジクロロプロパン(DCP)の混合物を用いて、現場で模擬試験を行った。結果として、(1) 通風が不充分な地下室で有害物を排出するために設置された床下排気系＋排気ダクトは、排気効果が少ないことが判明した。(2) 1.75 L/hr の使用量に対して、作業環境濃度は、DCM で 70～190 ppm、DCP で 30～80 ppm となった。研究所職員が印刷機の払拭を模擬した作業では、個人ばく露濃度は、DCM では 130 ～ 360 ppm、DCP では 70 ～ 190 ppm と推定された[39]。

・平成 25 年３月 14 日に公表された「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」の報告書において、①胆管がんは、ジクロロメタン又は 1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露することにより発症し得ると医学的に推定できること、②大阪府の印刷事業場で発生した胆管がんは、1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いこと、と報告されている。

発がんの定量的リスク評価

・1,2－ジクロロプロパンについてのユニットリスクに関する報告はない[9,10,11,12,13]。(2012/7/9 確認)

・雌雄の F344/DuCrlCrlj(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。雄の鼻腔腫瘍の発生数は、対照群：0/50、80 ppm 群：2/50、200 pm 群：4/50、500 ppm 群：15/50)であった。米国環境保護庁(US.EPA)の発がんリスクアセスメント法[42]に基づいて、この用量―鼻腔腫瘍発生率との関係から、$BMCL_{10}$ (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) を US.EPA ベンチマークソフトウエア (Version 2.2)[43]で Linearized multistage model を適用して計算した結果、$BMCL_{10}$値は 234 ppm となった。労働時間(6 時間/8 時間)と週の労働日数(5 日/5 日)を補正した後では 176 ppm である。

なお、ラットデータのヒトへの外挿の不確実性係数として、デフォルト値 10 の代わりに、US.EPA が開発した次式 RGDR (ET)(Regional Gas Dose Ratio for the extrathoracic region)によるヒト等価濃度(Human Equivalent Concentration:HEC)への変換法[35]を採用した。即ち、

RGDR(ET) = [MVa/S(ET)a]/[MVh/S(ET)h]= (0.3/15)/(20/200) = 0.2

MVa: ラットの分換気量 (0.30 m^3/日)、S(ET)a：ラットの胸腔外領域の表面積 (15 cm^2)、ヒトの分換気量 (20 m^3/日)、S(ET)a：ヒトの胸腔外領域の表面積 (200 cm^2)。従って、ヒトに等価な $BMCL_{10}$ 値はラットの $BMCL_{10}$ 値に RGDR(ET)を乗ずることによって得られ、その値は 35.1 ppm である。発がんの過剰発生リスク 1x10-4 レベルに相当する濃度は、0.035 ppm となり、この値に労働生涯(75/45)を補正すると、0.059 ppm である。この計算法は文献 30 に記載されている。

発がん性分類

IARC： 3 (1999)[5]

産衛学会：情報なし

EU Annex Ⅵ：情報なし

NTP 12th: 情報なし

ACGIH：A4 (2006)[14,20]

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はない発がん性の証拠が得られた物質)[15]

NIOSH:Ca（職業性発がん物質）として指定（指定発がん物質数は 132 種)。注釈(Appendices)で、取扱いに当たって遵守すべき労働衛生管理（呼吸保護具、作業環境測定法、応急処置等）を勧告[16]。

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[32]

(3)許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA： 10 ppm (46 mg/m^3)、SEN、A4 (2006：設定年)[14, 20]

勧告根拠：

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 Fischer-344 ラットおよび B6C3F$_1$ マウスを用いた強制経口の反復投与毒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、本化合物は、A4、即ちヒトの発がん物質して分類できないとの表記の区分に分類された。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ヒトの皮膚感作性の報告があるため、SEN(感作性)の表記は妥当である。なお、TLV-STEL の勧告に用いられる十分なデータはなかった[20]。

日本産業衛生学会：情報なし

OSHA：TWA 75 ppm, STEL 110 ppm[16]

引用文献

1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 441 (2007)

2) 化学工業日報社：16112 の化学商品 (2012) 情報なし

3) 経済産業省：平成 22 年度製造・輸入量実態調査集計結果、優先評価化学物質(2012)

4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))

5) IARC：IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.41(1986),

Vol.71. (1999)
(http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php)
6) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
7) European Commission Joint Research Centre：Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/)
8) National Institute of Health：Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12)
9) US EPA：Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
10) WHO：“Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” ,(2000)
(http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf)
11) WHO："Air Quality Guidelines - global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
12) California EPA (OEHHA)：Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
13) California EPA (OEHHA)：Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009”(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
14) ACGIH：TLVs and BELs based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (2012). ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)：List of MAK and BAT values. (2011)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
16) NIOSH：NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html)
17) OSHA：1988 OSHA PEL Project Documentation
(http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html)
18) UK：EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ’07)
(http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf)
19) AIHA：Current AIHA WEEL Guides (2010)
(http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf)
20) ACGIH: Propylene Dichloride: In:Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for propylene dichloride. (2006)
21) National Institute of Health：NTP Technical Report on Toxicity Studies of 1,2-Dichloropropane in F344/N Rats and B6D3F_1 Nice (Gavage Studies). (TR-263) (1986)

22) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : Environmental health criteria 146, 1,3-Dichloropropene, 1,2-Dichloropropane and Mixtures. World Health Organization, Geneva (1993)
23) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens" Vol. 9. 21-39 (1998)
24) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構：初期リスク評価書：1,2-ジクロロプロパン(2005)
25) 化学物質評価研究機構：既存化学物質安全性（ハザード）評価シート：1,2-ジクロロプロパン(1998)
26) 環境省：「化学物質の環境リスク評価(第 2, 4 巻)」
(http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html)
27) （社）日本化学物質安全・情報センター：労働安全衛生法　有害性調査制度に基づく既存化学物質　変異原性試験データ集 補遺 2 巻 39 (2000)
28) OECD : Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report, 1,2-dichloropropane (2006)
29) 日本バイオアッセイ研究センター:1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書 (2006)
30) Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, Nishizawa T, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. Inhal. Toxcol, 22: 1116-1126. (2010)
31) 熊谷信二、車谷典男、「オフセット校正印刷作業者に多発している肝内・肝外胆管癌」産業衛生学雑誌、54、297 (2012)
32) 厚生労働省：化学物質による健康障害防止指針が新しくなりました、平成 23 年 10 月 28 日公示 (2011)
(http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anzen/dl/111108-01.pdf)
33) Heppel L.A. et al. : Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). I. Studies on effects of daily inhalation. J. Ind. Hyg. Toxicol., 28, 1-8 (1946)
34) Heppel L.A. et al. : Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). IV. Effevts of repeated exposure to a low concentration of the vapor. J. Ind. Hyg. Toxicol., 30, 189-191 (1948)
35) US. Environmental Protection Agency (EPA). 1994. Methods for derivation of inhalation reference concentration and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F) Washington DC, US.EPA.
36) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 (2003)
37) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 (2003)
38) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん

原性試験報告書 (2006)
39) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所　災害調査報告書　A-2012-02　大阪府の印刷工場における疾病災害　平成 24 年 8 月 31 日 (http//:www.jniosh.go.jp)
40) Bruckner JV. et al. : Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: Acute, short-term, and long-term studies in rats. Fundam.Appl. Toxicol., 12, 713-730 (1989)
41) Guengerich F.P. et al. : Role of Human Cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. Chem Res Toxicol, 4, 168-179 (1991)
42) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
43) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2009. Benchmark dose software. Version 2.2. (05/26/2010) User's Manual. Washington DC, US. EPA.