

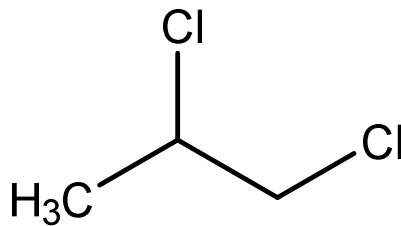
優先評価化学物質のリスク評価(一次)

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

1, 2-ジクロロプロパン

優先評価化学物質通し番号 12



平成 28 年 6 月

厚生労働省

目 次

1		
2	1 有害性評価(人健康)	1
3	1-1 一般毒性	1
4	1-1-1 経口暴露	1
5	(1) 人への影響	1
6	(2) 動物への影響	1
7	1-1-2 吸入暴露	3
8	(1) 人への影響	3
9	(2) 動物への影響	3
10	1-1-3 毒性発現機序	4
11	1-1-4 有害性評価値の導出	5
12	1-2 生殖・発生毒性	6
13	1-2-1 経口暴露	6
14	(1) 人への影響	6
15	(2) 動物への影響	6
16	1-2-2 吸入暴露	7
17	(1) 人への影響	7
18	(2) 動物への影響	7
19	1-2-3 毒性発現機序	8
20	1-2-4 有害性評価値の導出	8
21	1-3 変異原性(遺伝毒性)	8
22	1-3-1 人への影響	8
23	1-3-2 変異原性に関する試験	8
24	(1) <i>In vitro</i> 試験	9
25	(2) <i>In vivo</i> 試験	12
26	1-3-3 変異原性の評価	13
27	1-4 発がん性	14
28	1-4-1 経口暴露	14
29	(1) 人への影響	14
30	(2) 動物への影響	14
31	1-4-2 吸入暴露	15
32	(1) 人への影響	15
33	(2) 動物への影響	16
34	1-4-3 発がん機序	17
35	(1) 厚生労働省(2013b)による推定	17
36	(2) 発がんの種差に関連する情報	18
37	1-4-4 有害性評価値の導出	20
38	1-5 有害性に関するその他の情報	22
39	1-5-1 生体内運命(体内動態)	22
40	(1) 人に関する情報	22
41	(2) 動物に関する情報	22
42	1-5-2 急性毒性	24
43	(1) 人への影響	24

1	(2) 動物への影響	24
2	1-5-3 刺激性及び腐食性	25
3	(1) ヒトへの影響	25
4	(2) 動物への影響	25
5	1-5-4 感作性	25
6	(1) ヒトへの影響	25
7	(2) 動物への影響	26
8	1-6 有害性評価値に関する国内外の評価	26
9	1-7 有害性評価値のまとめ	29
10	1-8 文献	31
11	1-9 (参考) BMD 算出データ	39
12		
13		
14		
15		

1 有害性評価（人健康）

はじめに

スクリーニング評価及び有害性評価Ⅰでは、有害性クラスについて、変異原性「2」（Ames 陽性、染色体陽性）とされている。さらに暴露評価、国内外の期間における評価等を考慮し、有害性評価Ⅱとして、より詳細な人健康影響に関する有害性評価を行った。

有害性評価Ⅱでは、有害性評価Ⅰの情報に加え、既存の評価書等を調査して有害性情報を精査し、キースタディを選定し、有害性評価値を導出するための検討を行った。

本評価書では、1,2-ジクロロプロパンの吸入濃度の単位換算係数として $4.70 \text{ mg/m}^3/\text{ppm}^{(1)}$ を用いた。

1-1 一般毒性

1-1-1 経口暴露

(1) 人への影響

常温で液体であるが、揮発性が比較的高いこともあり、人の経口経路における情報は得られてなかった。

(2) 動物への影響

実験動物に対する一般毒性の試験結果（経口）のキースタディの概要を以下に示す。また、キースタディを含むその他に得られた一般毒性試験の情報を表1-1に示す。

13週間（5日/週）、雄のSDラット（15～16匹/群）に1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与した試験（投与量：0,100,250,500,750 mg/kg/day）では、100 mg/kg/day以上で体重増加抑制がみられた（最終体重は対照群と比べて各投与群で5%,10%,22.5%低下）。溶血性貧血の徴候を示す血液学的指標の変化が観察されており、100 mg/kg/day以上で12週のビリルビン増加、250 mg/kg/day以上で13週のヘマトクリット及びヘモグロビンの減少がみられ、100 mg/kg/day以上で脾臓組織におけるヘモジデリン沈着及び赤血球造血エレメントの過形成が認められた。250 mg/kg/day以上で、肝臓及び腎臓におけるグルタチオン濃度の増加、肝臓及び脾臓の相対重量の増加がみられ、500 mg/kg/day以上で半数以上が死亡し、中枢神経系抑制、精巣及び精巣上体の変性が認められた。1週間の回復期間の後、ほとんどの影響が回復した（Bruckner *et al.*, 1989）。この試験の **LOAEL は 100 mg/kg/day** である。

なお、キースタディとしなかった以下の情報についても考慮した。

13週間（5日/週）、雄雌のF344ラット（15匹/性/群）に1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与した神経毒性試験（投与量：0,20,65,200 mg/kg/day、EPAガイドライン及びGLP準拠）において、神経毒性に関連する影響はみられなかったが、65 mg/kg/day以上の雄で軽度の体重増加抑制が認められた（Johnson and Gorzinski, 1988：OECD 2006の二次引用）。この試験の **NOAEL は 20 mg/kg/day** である。

⁽¹⁾ 20°C , 1気圧として計算した単位換算係数 = 分子量 $112.99 \div 24.04 \div 4.70 [\text{mg/m}^3/\text{ppm}]$

2 年間（103 週間,5 日/週）、雄雌の F344 ラット（50 匹/性/群）に 1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与した発がん性試験（投与量：雄 0,62,125 mg/kg/day、雌 0,125,250 mg/kg/day）において、高用量群で雌の生存率は有意に低く、最終体重は対照群と比べて高用量群の雄で 14%、雌では 24%低下し、低用量群の雌雄で 5%低下した（統計学的有意差は不明）。また、高用量群の雌の肝臓では明細胞性肝細胞巣と限局性又は小葉中心性壊死の発生率増加が認められた。雌では低用量群のみで乳腺の過形成の発生率増加が認められたが、高用量群は生存率が低く、乳腺の過形成を伴う腺癌が 1 例に認められたのみであった（U.S. NTP, 1986）。この試験の **LOAEL は 125 mg/kg/day** である。

表 1-1 1,2-ジクロロプロパンの一般毒性の試験結果（経口）

動物種	投与方法/ 期間	用量	LOAEL (補正值) ^注	NOAEL、BMDL (補正值) ^注	文献
ラット	強制経口 2 年 (5 日/週)	雄：0,62,125 mg/kg/day 雌：0,125,250 mg/kg/day	125 mg/kg/day (89.3 mg/kg/day) [雌雄の体重増加抑制、雌の乳腺過形成]	NOAEL: ND [情報不足] 体重の BMDL _{1SD} : ND [SD 不明]	U.S. NTP, 1986
ラット	強制経口 13 週 (5 日/週)	雄雌：0,60,125、 250,500,1,000 mg/kg/day	500 mg/kg/day (357 mg/kg/day) [体重 8-16%↓]	NOAEL: 250 mg/kg/day (179 mg/kg/day) 体重の BMDL _{1SD} : ND [SD 不明]	U.S. NTP, 1986
マウス	強制経口 2 年 (5 日/週)	雄雌：0,125,250 mg/kg/day	125 mg/kg/day (89.3 mg/kg/day) [前胃上皮肥厚、肝細胞腫大・壊死]	NOAEL: ND	U.S. NTP, 1986
マウス	強制経口 13 週 (5 日/週)	雄雌： 0,30,60,125,250,5 00 mg/kg/day	500 mg/kg/day (357 mg/kg/day) [わずかな体重増加抑制]	NOAEL: 250 mg/kg/day (179 mg/kg/day) 体重の BMDL _{1SD} : ND [SD 不明]	U.S. NTP, 1986
ラット SD	強制経口 13 週 (5 日/週)	雄： 0,100,250,500,75 0 mg/kg/day	100 mg/kg/day (71.4 mg/kg/day) [体重 5%↓、溶血性貧血]	NOAEL: ND 体重の BMDL _{1SD} : ND [グラフのみで、n 数、SD 不明]	Bruckner et al., 1989
マウス	強制経口 4 週 (5 日/週)	雄：0,125,250 mg/kg/day	125 mg/kg/day (89.3 mg/kg/day) [肝重量↑、全例に脂肪変性]	NOAEL: ND 肝絶対重量の BMDL _{1SD} : 49.7 mg/kg/day (35.5 mg/kg/day) 肝相対重量の BMDL _{1SD} : 51.5 mg/kg/day (36.8 mg/kg/day) [	Gi et al., 2015a
ハムスター	強制経口 4 週 (5 日/週)	雄：0,125,250 mg/kg/day	125 mg/kg/day (89.3 mg/kg/day) [全例に肝脂肪変性]	NOAEL: ND BMDL ₁₀ : ND	Gi et al., 2015a
ハムスター	17 又は 19 週間 (5 日/週)	雄：0,125 mg/kg/day	ND	NOAEL: 125 mg/kg/day	Gi et al., 2015b
ラット	強制経口	雄雌：0,20,65,200	65 mg/kg/day	NOAEL: 20 mg/kg/day	Johnson &

	13 週 (5 日/週)	mg/kg/day	(46.4 mg/kg/day) [軽度の体重増加抑制]	(14.3 mg/kg/day) 体重の BMDL ₁₀ : ND [詳細不明]	Gorzinski, 1988 OECD 2006 二 次引用
ラット	強制経口 14 日間 (5 日/週)	雄雌: 0,300,500 mg/kg/day	300 mg/kg/day (214 mg/kg/day) [肝臓影響等]	NOAEL: ND BMDL ₁₀ : ND [詳細不明]	Gorzinski & Johnson, 1989 CERI 二次引用

注: 7 日/週投与に補正した NOAEL/LOAEL

ND: Not determined

1-1-2 吸入暴露

(1) 人への影響

1,2-ジクロロプロパン 98%を含む染み抜き剤の吸入 (乱用) により,1 か月後に嘔吐、腹痛、斑状出血、血尿、子宮出血がみられた。回復後に再吸入したところ、嘔吐、顔面浮腫、紅斑、発熱、乏尿、鼻出血、血尿、子宮出血、眼窩周囲及び結膜の出血、重度の腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、播種性血管内凝固、尿細管壊死が認められた (Pozzi *et al.*, 1985)。

(2) 動物への影響

実験動物に対する一般毒性の試験結果 (吸入) のキースタディの概要を以下に示す。また、キースタディを含むその他に得られた一般試験の情報を表1-2に示す。

13 週間 (6 時間/日,5 日/週)、F344 ラット (10 匹/性/群) に吸入暴露 (0,15,50,150 ppm) したところ,15 ppm 以上の雄雌で局所影響として軽微な鼻腔呼吸粘膜上皮の過形成 (雌雄を合わせた very slight 及び slight: 0/20,5/19,12/20,18/20) が認められ,50 ppm 以上の雄雌では体重増加抑制が認められ、鼻腔嗅粘膜上皮の変性がみられた (Nitschke *et al.*, 1988)。この試験の LOAEC は 15 ppm である。

表1-2 1,2-ジクロロプロパンの一般毒性の試験結果 (吸入)

動物 種	投与方法/ 期間	用量 (換算値) ^{注1}	LOAEC (補正值) ^{注2}	NOAEC 又は BMCL ₁₀ (補正值) ^{注2}	内部暴露量 [mg/kg/day] ^{注3}	文献
ラッ ト	吸入 2 年 (6 時間/日,5 日/週)	0,80,200,500 ppm (0,376,940,2350 mg/m ³)	376 mg/m ³ (67.1 mg/m ³) [雌雄の鼻腔の病 変: 42-62%]	NOAEC: ND BMCL ₁₀ : 38.0 mg/m ³ (6.79 mg/m ³) [雄の鼻腔移行 上皮・扁平上皮 過形成: ほぼ slight]	(L) 49.9 (B) 5.05	JBRC, 2006a; Umeda et al., 2010

ラット	吸入 13 週 (6 時間/日, 5 日/週)	0,125,250,500, 1,000,2,000 ppm (0,587.5,1175,23 50,4700,9400 mg/m ³)	587.5 mg/m ³ (105 mg/m ³) [雌雄の鼻腔の呼 吸上皮過形成、嗅 上皮萎縮: 85-100%]	NOAEC: ND BMCL ₁₀ : ND	(L) 78.0	JBRC, 2003b; Umeda et al., 2010
マウス	吸入 2 年 (6 時間/日, 5 日/週)	0,32,80,200 ppm (0,150.4,376,940 mg/m ³)	150.4 mg/m ³ (26.9 mg/m ³) [雄の腎影響]	NOAEC: ND BMCL ₁₀ : ND [雄の腎重量、適 合モデルなし]	(L) 44.9	JBRC, 2006b; Matsumoto et al., 2013
マウス	吸入 13 週 (6 時間/日, 5 日/週)	0,50,100,200,300 ,400 ppm (0,235,470,940,1 410,1880 mg/m ³)	235 mg/m ³ (42.0 mg/m ³) [溶血性貧血]	NOAEC: ND	(L) 70.1	JBRC, 2003d; Matsumoto et al., 2013
ラット	吸入 13 週 (6 時間/日, 5 日/週)	0,15,50,150 ppm (0,70.5,235,705 mg/m ³)	70.5 mg/m ³ (12.6 mg/m ³) [雌雄の軽微な鼻 腔呼吸粘膜過形 成: 26%]	NOAEC: ND BMCL ₁₀ : 7.80 mg/m ³ (1.39 mg/m ³) [雌雄の鼻腔呼 吸粘膜過形成: very slight + slight]	(L) 9.36 (B) 1.03	Nitschke et al., 1988
マウス	吸入 13 週 (6 時間/日, 5 日/週)	0,15,50,150 ppm (0,70.5,235,705 mg/m ³)	ND [影響なし]	NOAEC: 705 mg/m ³ (125.9 mg/m ³)	(N) 210	Nitschke et al., 1988
ウサギ	吸入 13 週 (6 時間/日, 5 日/週)	0,150,500,1,000 ppm (0,705,2350, 4700 mg/m ³)	705 mg/m ³ (126 mg/m ³) [貧血様変化]	NOAEC: ND	(L) 48.5	Nitschke et al., 1988

ND: Not determined. (N): NOAEC 使用 (L): LOAEC 使用 (B): BMCL 使用

注 1: 括弧内に示した換算値は 1 ppm = 4.70 mg/m³ で計算したもの。

注 2: 括弧内に示した補正值は、24 時間/日、7 日/週の投与に補正した NOAEC/LOAEC の値。

注 3: 内部暴露量への換算は、動物の体重及び呼吸量を用いたものであり、吸入濃度の補正值にラット 0.743, マウス 1.67, ウサギ 0.385 を乗じた。

- 1
- 2 1-1-3 毒性発現機序
- 3 1,2-ジクロロプロパンの一般毒性の発現機序について各国評価書等に包括的記載はない。
- 4 関連文献について以下に示す。

肝毒性について、マウスでの 1,2-ジクロロプロパンの酸化代謝は CYP2E1 により触媒され、この過程が肝毒性発現に不可欠である (Yanagiba et. al., 2015)。また、CYP2E1 はヒトにおいても 1,2-ジクロロプロパンの酸化代謝の触媒である (Guengerich et. al., 1991)。ラットの腎皮質スライスを用いた試験から、1,2-ジクロロプロパンによる腎毒性はメルカプツール酸代謝を介して生じると考えられる (Trevisan et. al., 1992、1993)。1,2-ジクロロプロパンの腎毒性は雄で強く、これは雄で腎臓での CYP2E1 の発現が多いことによるが、肝臓ではこのような性差は認められない (Odinecs et. al., 1995)。

1-1-4 有害性評価値の導出

一般毒性については、用量反応関係を評価することのできる、人の定量的データが得られていないため、実験動物のデータを用いて有害性評価値の導出を行うこととした。

経口経路については、100 mg/kg/day 前後の投与量から体重増加抑制、溶血性貧血、前胃上皮肥厚、肝臓の重量増加及び脂肪変性、乳腺の過形成が認められた。最も低い毒性値が得られたのは Johnson & Gorzinski, 1988 のラット 13 週間強制経口投与試験における軽度の体重増加抑制に基づく NOAEL 20 mg/kg/day (補正值 14.3 mg/kg/day : 週 7 日暴露に補正) で、不確実係数 1,000 (種差 10, 個体差 10, 試験期間 10) を適用すると評価値は 0.014 mg/kg/day と試算されるが、本試験は二次引用のため情報不足であった。次に低い毒性値が得られたのは Bruckner et al., 1989 のラット 13 週間強制経口投与試験における体重増加抑制及び溶血性貧血に基づく LOAEL 100 mg/kg/day (補正值 71.4 mg/kg/day) で、不確実係数 5,000 (種差 10, 個体差 10, 試験期間 10, LOAEL 使用 5) を適用すると、評価値は 0.014 mg/kg/day と試算された。LOAEL 使用に対する追加の不確実係数は、NOAEL 補正值 14.3 mg/kg/day との差を考慮して 5 とした。Bruckner et al., 1989 の試験は WHO の飲料水水質ガイドライン第 4 版 (2011) や国内の水道水質基準等の見直し (2003) 及び水質汚濁に係る環境基準 (2009) の評価において根拠データに採用されている。本評価でもこの Bruckner et al., 1989 の試験をキースタディに採用し、一般毒性の経口経路の有害性評価値を 1.4×10^{-2} mg/kg/day とした。

吸入経路については、全身影響としては溶血性貧血や肝臓及び腎臓への影響が認められたが、最も感受性の高い指標はラットの鼻腔上皮過形成であった。ラットの 3 試験では、いずれも最低用量から鼻腔上皮過形成 (対照群 0-4% に対して 26-100%) が認められた。このうち、最小の BMCL₁₀ が得られた Nitschke et al., 1988 のラット 13 週間吸入試験をキースタディとし、有害性評価値の算出に用いた。本試験における雌雄の鼻腔呼吸粘膜上皮過形成の発生頻度に基づく BMCL₁₀ は 7.80 mg/m³ (1.66 ppm)⁽²⁾ であった。これを暴露時間で補正すると 1.39 mg/m³⁽³⁾ となり、ラットの呼吸量 0.26 m³/day、体重 0.35 kg、吸収率 1.0 と仮定して体重 1 kg 当たりの 1 日内部暴露量に換算すると 1.03 mg/kg/day⁽⁴⁾ であった。この内部暴露量に不確実係数 200 (追加 UF : 試験期間 2) を適用し、人の呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg と仮定して人の吸入暴露濃度に変換し、吸入経路の一般毒性の有害性評価値を 1.3×10^{-2} mg/m³⁽⁵⁾ と算出した。

(2) Log Logistic モデル (unrestrict) を採用。

(3) 吸入試験における毒性値の暴露補正及び経口暴露換算は、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」(平成 23 年 9 月 15 日付)に基づいて行った。

BMCL₁₀ 暴露時間補正值[mg/m³] = 7.80 [mg/m³] × 6[時間] / 24[時間] × 5[日] / 7[日] ≒ 1.39 [mg/m³]

(4) 内部暴露量換算値 = 1.39 [mg/m³] × 0.26[m³/day] × 1.0 (吸収率) / 0.35[kg] ≒ 1.03[mg/kg/day]

(5) 吸入経路の有害性評価値 = 1.03[mg/kg/day] / 200(UF) × 50[kg] / 20[m³/day] ≒ 0.013[mg/m³]

1-2 生殖・発生毒性

1-2-1 経口暴露

(1) 人への影響

人の経口経路における情報は得られなかった。

(2) 動物への影響

生殖・発生毒性試験結果（経口）を表1-3に示す。評価値導出に用いたキースタディの概要を以下に示す。

SD ラットの妊娠 6～15 日に 1,2-ジクロロプロパン 0,10,30,125 mg/kg/day を強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、125 mg/kg/day の母動物で毒性の臨床徴候や体重増加抑制がみられ、同群の胎児で頭蓋骨骨化遅延の発生率増加が認められたが、奇形は認められなかった (Kirk *et al.*, 1995)。この試験における発生毒性（母動物及び胎児）の NOAEL は 30 mg/kg/day である。

なお、キースタディとしなかった以下の情報についても総合的な観点による精査に用い、クロスチェックや証拠の重みとして考慮した。

交配の少なくとも 10 週間前から 2 世代にわたり、雄雌の SD ラット (30 匹/性/群) に 1,2-ジクロロプロパンを濃度 0,0.024,0.1,0.24% (体重当たりの暴露量は表1-3を参照) で飲水投与した試験 (Kirk *et al.*, 1990) において、全投与群の両世代の雄雌で嗜好性に関連して用量依存的に飲水量が減少し、それに伴い 0.1%以上の雌 F₀ (授乳期)、0.24%の雄 F₀,F₁,雌 F₀,F₁ (妊娠前) 及び雌 F₀,F₁ (妊娠期) で体重増加抑制または低値がみられた。体重増加抑制に基づき、親動物の一般毒性の NOAEL は雄 0.1% (65 mg/kg/day)、雌 0.024% (58 mg/kg/day) である。児動物に関しては、0.24%で生後 21 日目までの授乳期間中に新生児 F₁ の体重低値がみられ、死亡率が増加した。0.24%で新生児 F₁ の体重低値と死亡率が増加したことに基づき、発生毒性（次世代児に対する影響）の NOAEL は 0.1% (121 mg/kg/day) である。また、最高濃度 0.24%でも両世代の雄雌に生殖器官の組織学的変化や、交配率、妊娠率、生存出生児数、死産率に 1,2-ジクロロプロパンの投与による影響はみられないことから、この試験における両世代の生殖毒性の NOAEL は 0.24% (雄 162~250 mg/kg/day,雌 189~507 mg/kg/day) である。本試験では F1 を得るための交配の後も雄 F₀ への投与を続け、非投与雌と交配させる優性致死試験 (Hanley *et al.*, 1989) を行い、陰性結果が得られている。

ウサギの妊娠 7～19 日に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 mg/kg/day を強制経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した試験で、150 mg/kg/day の母動物で体重増加抑制や貧血がみられ、同群の胎児で頭蓋骨骨化遅延の発生率増加が認められたが、奇形は認められなかった (Kirk *et al.*, 1995)。この試験における発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg/day である。

表1-3 1,2-ジクロロプロパンの生殖・発生毒性の試験結果（経口）

動物種	投与方法/ 期間	用量	LOAEL	NOAEL	文献
-----	-------------	----	-------	-------	----

ラット	飲水 2 世代	0、0.024、0.1、0.24% <雄 (mg/kg bw/day)> <u>交配前</u> F0: 0, 28, 91, 162 F1: 0, 33, 128, 250 <u>交配後</u> F0: 0, 18, 65, 131 F1: 0, 19, 70, 137 <雌 (mg/kg bw/day)> <u>妊娠前</u> F0: 0, 33, 108, 189 F1: 0, 41, 140, 269 <u>妊娠期</u> F0: 0, 38, 121, 217 F1: 0, 38, 126, 239 <u>授乳期</u> F0: 0, 58, 197, 507 F1: 0, 56, 200, 450	<親動物> <u>一般毒性</u> ： 雄 0.24% (131 mg/kg/day) [F0・F1 雄の体重増加抑制] 雌 0.1% (197 mg/kg/day) [F0 雌の授乳期の体重増加抑制] <u>生殖毒性</u> ：ND [影響なし] <児動物> <u>発生毒性</u> ：0.24% 217 mg/kg/day [生後 21 日までの F1 新生児の体重低値と死亡率増加]	<親動物> <u>一般毒性</u> ： 雄 0.1% (65 mg/kg/day) 雌 0.024% (58 mg/kg/day) <u>生殖毒性</u> ：0.24% 雄 162~250 mg/kg/day 雌 189~507 mg/kg/day <児動物> <u>発生毒性</u> ：0.1% 121 mg/kg/day	Kirk et al., 1990
ラット	強制経口 妊娠 6-15 日	0、10、30、125 mg/kg/day	母動物・胎児： 125 mg/kg/day [母：臨床徴候や体重増加抑制、胎児：頭蓋骨骨化遅延]	母動物・胎児： 30 mg/kg/day	Kirk et al., 1995
ウサギ	強制経口 妊娠 7-19 日	0、15、50、150 mg/kg/day	母動物・胎児： 150 mg/kg/day [母：体重増加抑制や貧血、胎児：頭蓋骨骨化遅延]	母動物・胎児： 50 mg/kg/day	U.S. NTP, 1986

ND : Not determined.

1-2-2 吸入暴露

(1) 人への影響

吸入経路における情報は得られなかった。

(2) 動物への影響

人健康影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断できる動物実験の情報は得られなかった。

なお、試験ガイドラインに準拠した生殖・発生毒性試験ではないが、1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた全身吸入暴露試験の情報を以下に示す。

連続 21-24 日間（8 時間/日）、雌の F344 ラットに 1,2-ジクロロプロパンを 0、50、100、200 ppm（0、235、470、940 mg/m³）の濃度で吸入暴露して発情周期と自然排卵に対する影

響を調べたところ、100 ppm 以上で発情周期の延長、200 ppm で排卵卵子数の減少が認められた。体重、卵巣及び子宮の重量に影響はみられなかった (Sekiguchi *et al.*, 2002)。本試験の NOEC は 50 ppm (470 mg/m³)、NOAEC の暴露時間補正值は 157 mg/m³ で、これは内部暴露量 175 mg/kg/day に相当する。

1-2-3 毒性発現機序

生殖・発生毒性の発現機序についての情報は得られなかった。

1-2-4 有害性評価値の導出

生殖・発生毒性については、人のデータが得られていないため、実験動物のデータを基に定量的評価を行った。

経口経路については、母動物毒性 (体重増加抑制) がみられた用量で児動物に体重低値、哺育期間中の生存率低下、骨化遅延がみられたが、催奇形性は認められなかった (Kirk *et al.*, 1990、1995、U.S. NTP, 1986)。飲水投与による二世世代試験 (Kirk *et al.*, 1990) では繁殖能への影響はみられず、優性致死試験 (Hanley *et al.*, 1989) でも陰性であった。最小の NOAEL が得られた Kirk *et al.*, 1995 のラット発生毒性試験 (妊娠 6～15 日に強制経口投与) をキースタディとし、生殖・発生毒性の有害性評価値の算出に用いた。本試験における母動物の臨床徴候及び体重増加抑制を伴う胎児の頭蓋骨骨化遅延に基づく NOAEL は 30mg/kg/day であった。胎児の頭蓋骨骨化遅延は一過性の変化 (生後の生存性・発育に影響を及ぼさない) であり、催奇形性を疑わせる悪影響ではないと考えられることから、NOAEL 30mg/kg/day に不確実係数 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、生殖・発生毒性の経口経路の有害性評価値を **0.30 mg/kg/day** と算出した。

吸入経路については、発情周期と排卵に特化して評価したラット 21-24 日間吸入試験 (Sekiguchi *et al.*, 2002) のデータしか得られていないため、経口の評価値から換算した値を吸入の評価値とした。経口の評価値 0.30 mg/kg/day に人の呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg と仮定して吸入暴露の濃度に変換し、生殖・発生毒性の吸入経路の有害性評価値を 0.75 mg/m³⁽⁶⁾ と算出した。(仮に Sekiguchi *et al.*, 2002 で評価値を試算してもこれより高い値となる。)

1-3 変異原性 (遺伝毒性)

1-3-1 人への影響

人への影響についての情報は得られなかった。

1-3-2 変異原性に関する試験

1,2-ジクロロプロパンの遺伝毒性について、IARC 1999、OECD SIDS 2006、IPCS EHC 1993 及び厚労省 2013b 等の既存評価書で評価された情報を参考に、新たに得られた情報を加えて整理した。

⁽⁶⁾ 吸入経路の有害性評価値 = 0.30[mg/kg/day] × 50[kg] / 20[m³/day] ≒ 0.75[mg/m³]

1 (1) *In vitro* 試験

2 遺伝毒性に関する *in vitro* 試験の結果を表1-4に示す。

3

4

表1-4 1,2-ジクロロプロパンの遺伝毒性に関する *In vitro* 試験結果

試験系	試験材料	処理条件	結果		文献
			S9－	S9+	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	プレート法	+	+	Carere & Morpurgo, 1981、 Principe et al., 1981[IARC1999 二 次引用]
			+	+	BASF AG, 1985[OECD SIDS 2006 二次引用]
			－	－	BASF AG, 1979[OECD SIDS 2006 二次引用]
			－	－	Stolzenberg & Hine, 1980[IARC1999 二次引用]
			(+)	－	Haworth et al., 1983[IARC1999 二次引用]
			+	+	De Lorenzo et al., 1977[IARC1999 二次引用]
		プレインキュベー ション法	(+)	－	NTP database [Study 566847]
			－	－	U.S. NTP, 1986 [Study 627177]
			－	－	JBRC, 1997
			(+)	－	国立医薬品食品衛生研究所, 2015
		懸濁法	ND	+	Priston et al., 1983 (unpublished) [IPCS EHC 1993 よ り二次引用]
	ネズミチフス菌 TA102	プレインキュベー ション法	－	－	JBRC, 1997
	ネズミチフス菌 TA104		－	－	
	ネズミチフス菌 TA1535	プレート法	+	+	Carere & Morpurgo, 1981、 Principe et al., 1981[IARC1999 二 次引用]
			(+)	－	Haworth et al., 1983[IARC1999 二次引用]
			+	+	De Lorenzo et al., 1977[IARC1999 二次引用]
			+	+	BASF AG, 1985[OECD SIDS 2006 二次引用]

		プレインキュベーション法	—	—	U.S. NTP, 1986 [Study 627177]
			—	—	JBRC, 1997
			—	—	国立医薬品食品衛生研究所, 2015
			—	—	NTP database [Study 566847]
		懸濁法	+	+	Priston et al., 1983_(unpublished) [IPCS EHC 1993 より二次引用]
	ネズミチフス菌 TA1537	プレート法	—	—	Haworth et al., 1983[IARC1999 二次引用]
			+	+	BASF AG, 1985[OECD SIDS 2006 二次引用]
			—	—	BASF AG, 1979[OECD SIDS 2006 二次引用]
			—	—	Carere & Morpurgo, 1981、 Principe et al., 1981[IARC1999 二 次引用]
		プレインキュベーション法	—	—	NTP database [Study 566847]
			—	—	U.S. NTP, 1986 [Study 627177]
			—	—	JBRC, 1997
			—	—	国立医薬品食品衛生研究所, 2015
		懸濁法	—	—	Priston et al., 1983 (unpublished) [IPCS EHC 1993 より二次引用]
	ネズミチフス菌 TA1538	プレート法	—	—	Carere & Morpurgo, 1981、 Principe et al., 1981[IARC1999 二 次引用]
	ネズミチフス菌 TA98	プレート法	—	—	Carere & Morpurgo, 1981、 Principe et al., 1981[IARC1999 二 次引用]
	ネズミチフス菌 TA98	プレート法	—	—	Haworth et al., 1983[IARC1999 二次引用]
			+	+	BASF AG, 1985[OECD SIDS 2006 二次引用]
			—	—	BASF AG, 1979[OECD SIDS 2006 二次引用]
		プレインキュベーション法	—	—	NTP database [Study 566847]
			—	—	U.S. NTP, 1986 [Study 627177]

			—	—	JBRC, 1997
			—	—	国立医薬品食品衛生研究所, 2015
		懸濁法	—	—	Priston et al., 1983 (unpublished) [IPCS EHC 1993 より二次引用]
	ネズミチフス菌 TA1978	プレート法	—	—	De Lorenzo et al., 1977[IARC1999 二次引用]
	大腸菌 WP2 uvrA/pKM101	ブレインキューベーション法	—	—	JBRC, 1997
	大腸菌 WP2 uvrA		—	—	
			—	—	国立医薬品食品衛生研究所, 2015
前進突然変異試験	出芽酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> JD1	ND	+	—	Priston et al. 1983 (unpublished) [IPCS EHC 1993 より二次引用]
	糸状菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	プレート法	+	ND	Carere & Morpurgo, 1981、Principe et al., 1981[IARC1999 二次引用]
		方法不明	— +	ND	
	放線菌 <i>Streptomyces coelicolor</i>	プレート法	—	ND	Carere & Morpurgo, 1981、Principe et al., 1981[IARC1999 二次引用]
	放線菌 <i>Streptomyces coelicolor</i>	スポット法	—	ND	Principe et al., 1981[IARC1999 二次引用]
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	ND	—	+	Myhr & Caspary, 1991
			—	+	NTP database [Access on 2014.2]
染色体異数性試験	糸状菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	—	ND	Crebelli et al., 1984
染色体異常試験	CHO 細胞	ND	+	+	U.S. NTP, 1986
			+	+	Galloway et al., 1987[IARC1999 二次引用]
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	CHO 細胞	ND	+	+	U.S. NTP, 1986
			+	+	Galloway et al., 1987 [IARC1999 二次引用]
			+	+	von der Hude et al.,

	V79 細胞	ND	+	+	1987[IARC1999 二次引用]
DNA 障害・修復試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	Umu 試験	—	—	Ono et al., 1991
	大腸菌 PQ 37	SOS 修復試験	—	—	von der Hude et al., 1987
	大腸菌 W3110/polA+	ND	—	—	BASF AG, 1981[OECD SIDS 2006 二次引用]
	大腸菌 p3478/polA-		—	—	
	大腸菌 WP2s(λ)(lon ₁₁ , sulA1, trpE65 ,uvrA 155 , lamB+)	プロフェージ誘発 試験	—	—	DeMarrini & Brooks, 1992
不定期 DNA 合成 試験	ヒトリンパ球	ND	—	—	Perocco et al., 1983
遺伝子乗換え試験	糸状菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	大気中	—	NT	Crebelli et al., 1984 [IARC1999 二次引用]

1 + : 陽性、(+) : 弱陽性、— : 陰性、NT : Not tested、ND : Not determined

2 (2) *In vivo* 試験

5 遺伝毒性に関する *in vivo* 試験の結果を表1-5に示す。

7 表1-5 1,2-ジクロロプロパンの遺伝毒性に関する *In vivo* 試験結果

試験系	試験材料	投与方法	LED 又は HID (mg/kg bw/day)	結果	文献
トランスジェニック マウス変異原性 試験	マウス、gpt Delta C57BL/6J、肝臓	吸入(全身)4 週 間、6 時間/日、 5 日/週	DCP 単独 : 300 ppm (DCM 単独でも 陰性)	—	Suzuki et al., 2014
			DCP+DCM : 300 + 800 ppm	+	
<i>Pig-a</i> 遺伝子突然 変異試験	B6C3F1 マウス、 赤血球	吸入(全身)3 又 は6 週間、6 時 間/日、5 日/週	DCP 単独 : 600 ppm (DCM 単独でも 陰性)	—	
			DCP+DCM : 300 + 800 ppm	—	
染色体異常試験	マウス、骨髄細胞	腹腔内注射	450 mg/kg	—	NTP database

					[Access on 2014.2]
小核試験	マウス、骨髓細胞	強制経口 2日間	0、150、300、600 mg/kg	—	Spencer et al., 2003 [OECD SIDS 2006 の二次引用]
	B6C3F1 マウス、網状赤血球及び正染色性赤血球	吸入(全身) 6 週間、6 時間/日、5 日/週	DCP 単独： 600 ppm	—	Suzuki et al., 2014
			DCP+DCM： 300 + 800 ppm (DCM 単独でも陰性)	—	
姉妹染色分体交換試験	マウス、骨髓細胞	腹腔内注射	450 mg/kg	—	NTP database [Access on 2014.2]
コメットアッセイ	B6C3F1 マウス、肝臓	吸入(全身) 6 週間、6 時間/日、5 日/週	DCP 単独： 300 ppm	+	Suzuki et al., 2014
			DCP+DCM： 150 + 400 ppm (DCM 単独では陰性)	+	
		注射単回、検査は 16 時間後	300 mg/kg bw	—	Yanagiba et al., 2015
優性致死試験	雄 SD ラット	経口(飲水) 最低 13 週間	162 mg/kg/day	—	Hanley et al., 1989
翅毛スポット試験	ショウジョウバエ	吸入 48 時間	14.4 µg/L (14.4 mg/m ³ , LD50)	+	Chroust et al., 2007
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	吸入、4 時間	7,200 ppm (33,264 mg/m ³)	—	Woodruff et al., 1985
		吸入 24 時間-2 週間	4800 mg/m ³	—	Kramers et al., 1991
		経口	4,200 ppm × 0.3 microL/injection	—	Woodruff et al., 1985 [IARC1999 二次引用]

LED：最少作用量、HID：最高無作用量、DCP：1,2-ジクロロプロパン、DCM：ジクロロメタン、+：陽性、—：陰性

1-3-3 変異原性の評価

多くの *in vitro* 変異原性試験が行われており、陰性と陽性の結果が混在している。ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験においても陽性、陰性の結果が混在するが、TA100 株では代謝活性化非存在下で、弱いながらも再現性のある軽微な陽性傾向が観察された。また、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験では大部分において陽性の結果が報告されている。一方、げっ歯類動物を用いた *in vivo* 試験系であるマウス小核試験、マウス染色体異常試験、マウス Pig-a 遺伝子突然変異試験、ラット優性致死試験では陰性であったが、吸入暴露において、マ

ウスコメット試験の肝臓では統計学的に有意な陽性結果を示した。また、この報告では 1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの同時暴露で、肝臓での遺伝子突然変異が有意に増加したことを報告している。

1,2-ジクロロプロパンは CYP2E1 により 1,2-エポキシプロパンに代謝されたり、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) により抱合体に代謝されたりすることが知られており、これら代謝物が変異原性を持つことが予想される。従って、これら代謝物が産生される肝臓において変異原性を示した結果の意義は大きい。以上のことから、1,2-ジクロロプロパンは、*in vitro* 試験では陽性であること、また、発がん標的組織である肝臓において、げっ歯類動物で DNA 損傷性と、突然変異誘発性が示唆されたことから、総合的に判断して変異原性があると推察された。

1-4 発がん性

1-4-1 経口暴露

(1) 人への影響

人の経口経路における情報は得られなかった。

(2) 動物への影響

実験動物に対する発がん性試験 (経口) の結果の概要を以下に示す。

2 年間 (103 週間、5 日/週)、雄雌の F344 ラット (50 匹/性/群) に 1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与した発がん性試験 (GLP 準拠、投与量: 雄 0、62、125 mg/kg/day、雌 0、125、250 mg/kg/day) において、雄には投与による腫瘍発生が増加は認められなかった。一方、雌では乳腺の腺癌の最終剖検時の発生率 (0、125、250 mg/kg/day = 1/37、2/43、4/16*) が 250 mg/kg/day で有意 (*) に増加したが、試験期間を通した乳腺腺癌の発生率 (1/50、2/50、5/50) には有意差がなかった。また、乳腺線維腺腫の増加は認められなかった (U.S. NTP, 1986)。この試験における発がん性の NOAEL は雄 125 mg/kg/day (最高用量)、雌 125 mg/kg/day である。

2 年間 (103 週間、5 日/週)、雄雌の B6C3F1 マウス (50 匹/性/群) に 1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与した発がん性試験 (GLP 準拠、投与量: 雄雌ともに 0、125、250 mg/kg/day) において、雄で 250 mg/kg/day、雌では 125 mg/kg/day 以上で肝細胞腫瘍 (腺腫又はがん) の発生率の有意な増加が認められた (U.S. NTP, 1986)。この試験における発がん性の LOAEL は 125 mg/kg/day である。(キースタディ)

表1-6 マウス 2 年間強制経口投与試験における腫瘍発生頻度 (U.S. NTP, 1986)

投与群 (mg/kg/day)		0	125	250	BMDL ₁₀ ⁽⁷⁾
雄	肝臓: 肝細胞腺腫	7/50	10/50	17/50*	27.0 mg/kg/day
	肝細胞がん	11/50	17/50	16/50	
	肝細胞腺腫又はがん	18/50	26/50	33/50*	

⁽⁷⁾ 技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従って算出した。詳細は 1-9 参照。

雌	肝臓：	肝細胞腺腫	1/50	5/50	5/50	
		肝細胞がん	1/50	3/50	4/50	
		肝細胞腺腫又はがん	2/50	8/50*	9/50*	77.6 mg/kg/day

*有意差あり (p<0.05)

最長 19 週間（5 日/週）、雄の Syrian ハムスター（6~9 匹/群）に 1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与（投与量：0、125 mg/kg/day）したところ、肝臓や胆管に過形成及び腫瘍性病変はみられなかった（Gi *et al.*, 2015b）。この試験における発がん性の NOAEL は 125 mg/kg/day である。

また、N-ニトロソビス(2-オキシプロピル)アミン（BOP）で肝内胆管及び膵管の前がん病変（非定型の過形成）を誘導した雄の Syrian ハムスター（14~15 匹/群）に、同様の期間 1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与（投与量：0、62.5、125 mg/kg/day）したところ、1,2-ジクロロプロパンにプロモーション作用は認められなかった（Gi *et al.*, 2015b）。

1-4-2 吸入暴露

(1) 人への影響

オフセット校正印刷会社で 1,2-ジクロロプロパンの他、ジクロロメタンなどを含む洗浄剤に複合暴露された従業員（元従業員を含む）に発生した胆管がんについての報告を以下に示す。

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ロメタンと 1,2-ジクロロプロパンの混合物を用いて、現場で模擬試験を行った。結果として、(1) 通風が不十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、ジクロロメタンで 70~190 ppm、1,2-ジクロロプロパンで 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、個人暴露濃度の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は、ジクロロメタンでは 240±60 ppm（130~360 ppm）、1,2-ジクロロプロパンでは 110±40 ppm（60~210 ppm）と推定された（労安研 2012、2013）。

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」の報告書では、①胆管がんは、ジクロロメタンまたは 1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度暴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、高濃度暴露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いことを報告した（厚生労働省, 2013b）。

同社の従業員名簿及び元従業員らの情報を基に、1991 年から 2006 年までの間に大阪の校正部門に 1 年間以上勤務したと考えられる男性 62 人を特定して 1991 年 1 月から 2011 年 12 月まで観察し、少なくとも 11 人の肝内・肝外胆管がん患者の発症を確認し、その内 6 人の死亡を確認した。診断時年齢は 25~45 歳、1,2-ジクロロプロパンの暴露期間は 7~17 年（平均 10 年）、初回暴露から診断までの期間は 7~20 年（平均 14 年）であった。このうち 10 名はジクロロメタンにも暴露し、暴露期間は 1~13 年（平均 7 年）であった。生死不明者については 2011 年まで生存していると仮定し、胆管がん（肝内+肝外）の標準化死亡比を算出した結果、2,900（95%信頼区間 1,100~6,400、期待値 0.00204）であった。また、暴露濃度は 1,2-ジクロロプロパン 70~670 ppm、ジクロロメタン 50~540 ppm と推定された。インクに含まれる顔料などが発がん性を持っている可能性を排除できないが、

同社ではインクの使用量が少ないためインクによる発がんの可能性は低いとして、胆管がんの原因は 1,2-ジクロロプロパン及びジクロロメタンであることが疑われた (Kumagai *et al.*, 2013)。

その後、同社の従業員及び元従業員 111 人のうち 17 人の胆管がん患者が確認され、患者の臨床病理学的特徴が調査された (Kubo *et al.*, 2014)。

同オフセット校正印刷会社のコホートで 1996 年から 2012 年までに胆管がんと診断された 17 人に対し、ジクロロメタンと 1,2-ジクロロプロパンの累積暴露量と胆管がんの SIR(標準化罹患比)の関係を調べた結果では、ジクロロメタンと 1,2-ジクロロプロパン暴露の SIR は、1319.9(95%CI=658.9-2361.7)、1,2-ジクロロプロパンのみの暴露で、1002.8 (95%CI=368.0-2182.8) であった。1,2-ジクロロプロパンの累積暴露量が増加するに従って、SIR は増加傾向を示したが、ジクロロメタン累積暴露量との関係は認められなかった (Sobue *et al.*, 2015)。

その他、ジクロロメタン暴露のない、IC カード製造業の作業員 1 例 (従事期間 8 年) が胆管がんを発症し、1,2-ジクロロプロパンの推定暴露濃度は時間加重平均で 5~19 ppm (23.1~87.8 mg/m³)、最大 150 ppm (693 mg/m³) であった (Yamada *et al.*, 2015)。本例は、呼吸保護具無しでエチルアセテート、トルエン、メタノール、イソプロピルアルコールとの複合暴露下にあり、1,2-ジクロロプロパン以外の各物質の濃度に関する情報は無い。

(2) 動物への影響

実験動物に対する吸入経路の発がん性試験の結果の概要を示す。

2 年間 (104 週間、6 時間/日、5 日/週)、雄雌の F344 ラット (50 匹/性/群) に 1,2-ジクロロプロパンを全身吸入暴露 (0、80、200、500 ppm。それぞれ 0、373、932、2330 mg/m³ 相当) した発がん性試験 (OECD TG451、GLP 準拠) において、雌雄で鼻腔腫瘍の誘発が認められた (表 1-7 参照)。鼻腔乳頭腫が用量依存的に増加し、雄雌ともに 500 ppm で有意であった。雄では 80 ppm 及び 200 ppm で鼻腔神経上皮腫が誘発された (背景データ: 0/2,399 匹、2 年間試験 48 件) (Umeda *et al.*, 2010)。(キースタディ)

表 1-7 ラット 2 年間吸入暴露試験における腫瘍発生頻度 (Umeda *et al.*, 2010)

		投与群 (ppm)	0	80	200	500	BMCL ₁₀
雄	鼻腔：	乳頭腫	0/50	0/50	3/50	15/50**	141 ppm
		神経上皮腫	0/50	2/50	1/50	0/50	
		鼻腔腫瘍の合計	0/50	2/50	4/50	15/50**	74.9 ppm (暴露時間補正 後の内部暴露量 46.7 mg/kg/day) 注
雌	鼻腔：	乳頭腫	0/50	0/50	0/50	9/50**	260 ppm
		神経上皮腫	0/50	0/50	0/50	0/50	
		鼻腔腫瘍の合計	0/50	0/50	0/50	9/50**	260 ppm
雌雄		鼻腔腫瘍の合計	0/100	2/100	4/100	24/100	188 ppm

**有意差あり (p < 0.01)

注: ベンチマークドースの算出方法、内部暴露量への換算方法は 1-4-4 を参照。

2 年間 (104 週間、6 時間/日、5 日/週)、雄雌の B6D2F1/Crlj マウス (50 匹/性/群) に 1,2-ジクロロプロパンを全身吸入暴露 (0、32、80、200 ppm。それぞれ 0、148、370、924 mg/m³ 相当) した発がん性試験 (OECD TG451、GLP 準拠) において、腫瘍性病変として、雄で

はハーダー腺腺腫の発生頻度にわずかな増加傾向が認められ（ p -trend<0.05 ; Peto's test）、雌では細気管支-肺胞上皮腺腫又はがんを合わせた肺腫瘍の発生頻度に 200 ppm で有意な増加が認められた（表1-8参照）（Matsumoto *et al.*, 2013）。この試験における発がん性の NOAEL は雌雄で 80 ppm であった。

表1-8 マウス2年間吸入暴露試験における腫瘍発生頻度(Matsumoto *et al.*, 2013)

投与群 (ppm)			0	32	80	200	BMCL ₁₀
雄	ハーダー腺：	腺腫	1/50	2/50	3/50	6/50	72 ppm
雌	肺：	細気管支-肺胞上皮腺腫	1/50	4/50	4/50	4/50	43 ppm (暴露時間補正後の内部暴露量 59.9 mg/kg/day) 注
		細気管支-肺胞上皮がん	1/50	1/50	1/50	4/50	
		(上記のいずれか)	2/50	4/50	5/50	8/50*	

*有意差あり ($p < 0.01$)

注：ベンチマークドースの算出方法、内部暴露量への換算方法は1-4-4を参照。

1-4-3 発がん機序

(1) 厚生労働省（2013b）による推定

厚生労働省の「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」報告書（厚生労働省, 2013b）の中で行われた発がん機序の推定について、以下に示す。

1,2-ジクロロプロパンについて現時点において明らかにされている知見は限定的であるため、分子構造に類似性が認められる 1,2-ジクロロエタン等の物質の発がんメカニズムや代謝に関する知見も参考に次のように推測した。

- ① 暴露濃度と代謝経路：ヒト及び動物における 1,2-ジクロロプロパンの代謝経路には、いずれも CYP 経路と GST 経路が存在し、低濃度の暴露では CYP 経路による代謝が行われるが、高濃度の暴露となった場合には、CYP 経路が飽和するため、GST 経路が活性化し、GST 経路による代謝が行われるようになると推測される。なお、代謝酵素については、CYP 経路における代謝では CYP2E1 が、GST 経路における代謝では GSTT1-1 が関与すると推測される。
- ② CYP 経路の飽和濃度：ヒトにおける 1,2-ジクロロプロパンの CYP 経路は、1,2-ジクロロエタンに関する ATSDR（2001）の報告から、150～250ppm の暴露濃度で飽和すると推測される。
- ③ 発がん性と GST 経路：1,2-ジクロロエタン等の物質では、動物実験の結果から、GST 経路でグルタチオン抱合された場合に生じるエピスルフォニウムイオンが、DNA と反応して DNA 付加体を形成し、DNA 損傷を起こすという発がんメカニズムが考えられており、この発がんメカニズムは、1,2-ジクロロプロパンでも生じ得ると推測される。
- ④ GSTT1-1 の分布：ヒトの胆管中の GSTT1-1 は、肝内及び肝外の胆管全体にわたって胆管上皮細胞の核内で高い発現が確認されている。
- ⑤ 胆管における代謝：血液中に移行した 1,2-ジクロロプロパンは全身を循環し、高濃度の場合、胆管においては GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞で代謝が行われると考えられる。

また、上述の推定に関して、報告書では Oda ら（1996）がラット GSTT1-1 を発現するネズミチフス菌に 1,2-ジクロロエタンを暴露させた umu 試験で DNA 損傷を検出したこと、

1 Mainwaring ら (1996) 及び Sherratt ら (1998) がラットでは GSTT1-1 が肝細胞と比較して
2 胆管上皮細胞にやや高いレベルで分布していたと報告した(原著からは確認は出来なかつ
3 たがそのまま二次引用すること等から、Cheever ら (1990) がラットに 1,2-ジクロロエタ
4 ンの吸入暴露に加えて CYP2E1 の作用を阻害するジスルフィラムを同時に暴露させた試験
5 で肝内胆管がんが発生した (単独暴露では発生しない) ことは、上記で推定した 1,2-ジク
6 ロプロパンの発がんメカニズムによる胆管がんの発症を支持すると考察している。

7 以上のような発がんメカニズム等の検討から、ヒトにおいて、胆管がんはジクロロメタ
8 ン又は 1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度暴露することにより発症し得ると医学的に
9 推定できると結論した (厚生労働省, 2013b)。

11 (2) 発がんの種差に関連する情報

12 1,2-ジクロロプロパンの暴露による腫瘍発生部位には種差がみられており、マウスでは
13 経口暴露による肝細胞腫瘍と吸入暴露による細気管支-肺胞腫瘍及びハーダー腺腺腫、ラッ
14 トでは経口及び吸入暴露による乳腺腺癌と吸入暴露による鼻腔腫瘍の誘発がみられている
15 が、ハムスターでは発がん性が認められていない。ヒトでは、1,2-ジクロロプロパン及び
16 ジクロロメタンが印刷工場労働者に多発した胆管癌の原因物質と考えられている。ジクロ
17 ロメタンでも肝腫瘍の誘発はマウスのみでラットにはみられていない。このような種差の
18 原因として、厚生労働省 (2013b) の評価では、分子構造の類似した 1,2-ジクロロエタンや
19 ジクロロメタンの活性代謝物が CYP 経路ではなく GST 経路において生成されることから、
20 1,2-ジクロロプロパンも同様の作用機序をもつと推測し、ジクロロメタンだけでなく 1,2-
21 ジクロロプロパンの種差についても GST 経路の活性や GSTT1-1 酵素の分布の違いに注目
22 している。これに関連する情報を以下に示した。

24 Green (1995) は、CYP 経路と GST 経路の肝臓組織での最大代謝速度を *in vitro* で測定し
25 た。その結果、各経路の活性の種差は、CYP 経路よりも GST 経路の方が大きく、しかも、
26 GST 経路の活性はマウスが著しく高く、ラットやハムスターでは非常に低く、ヒトではさ
27 らに低かった。(厚生労働省 2013b より二次引用)

28 Mainwaring ら (1996) は、マウス、ラット、ヒトから採取した肺、肝臓組織中の GSTT1-1
29 の mRNA の分布を調べた。肺及び肝臓での発現レベルは、ラット及びヒトと比べてマウス
30 で著しく高かった。マウスの肝臓では中心静脈周囲の肝細胞の核内に局在し、胆管上皮細
31 胞の核内に非常に高濃度の集積がみられるとし、肺でも特定の細胞に集積がみられた。ラ
32 ットの肝臓では発現レベルは低いものの分布はマウスと同じであったが、核内への局在は
33 みられなかった。一方、ヒトの肝臓では小葉全体に分布し、核への集積は見られなかった。

34 Quondamatteo ら (1998) は、マウスの肺、肝臓の GSTT1-1 の分布を調べた。肺では気管
35 支上皮及びⅡ型肺胞上皮、気管支平滑筋細胞、毛細血管内皮細胞にも分布し、肝臓では特
36 定部位の肝細胞の細胞質と核などに分布していた。(厚生労働省 2013b より二次引用)

37 Lakehal ら (1999) は、肝胆道系における CYP2E1 の分布を調べた。胆嚢から単離した
38 胆管上皮細胞における CYP2E1 の mRNA 及び蛋白質の発現レベルは肝細胞と比べて低く、
39 組織切片の免疫染色では肝内の細胆管、大胆管、総胆管、胆嚢の胆管上皮細胞に CYP2E1
40 の発現がみられたが、発現レベルは肝細胞より低かった。

41 Sherratt ら (1997) は、ヒト組み換え GSTT1-1 ポリクローナル抗体を用いてヒト (男性)
42 の全身における主要な組織の GSTT1-1 の分布を調べた。GSTT1-1 の濃度は肝臓及び腎臓に
43 において高く、脳、脾臓及び骨格筋では肝臓の 10%、心臓、肺、脾臓及び精巣では肝臓の 5%
44 であった。(厚生労働省 2013b より二次引用)

Sherratt ら (1998) は、ラットの肝臓における GSTT1-1 の分布を免疫組織化学的に調べた。雌は肝小葉の周辺域～中間域、雄は中心部の肝細胞で発現がみられた。雌雄の胆管上皮細胞でも発現がみられたが、発現レベルは肝細胞より低かった。

Sherratt ら (2002) は、マウス及びヒトの GSTT1-1 の特性について直接比較を行った。*in vitro* でのジクロロメタンを基質とした GSH 抱合活性及び反応効率はマウス GSTT1-1 の方がヒト GSTT1-1 よりも高かった (活性 1.8 倍、 k_{cat}/K_m は 5 倍)。肝可溶性抽出物中の GSTT1-1 タンパクの量がマウスではヒトの 5 倍あった。ヒトでは 5 人中 1 人の試料で GSTT1-1 の発現が検出されず、GSTT1-1 欠損型の可能性があった。また、マウス GSTT1 の推定一次配列由来ペプチド又はヒト組換え GSTT1-1 に対するポリクローナル抗体を用いた肝臓組織切片の免疫組織化学的検査において、マウスの肝臓では全体的に発現がみられたが、最も発現が強いのは中心静脈周囲の肝細胞で、核への局在が認められた。一方、ヒトの肝臓でも全体的に発現がみられたが、最も発現が強いのは小葉周辺域及び胆管上皮細胞であった。ヒトでの細胞内局在はマウスほど明確ではなく、肝細胞では細胞ごとに異なり、GSTT1-1 を発現している胆管上皮細胞では核でも発現が認められた。

これらのデータでは、GSTT1-1 の肝細胞における核内への局在がマウスのみで示されている。ジクロロメタンの発がん作用において、GSTT1 によって生成される活性代謝物は細胞質よりも核内で生成される方が DNA のアルキル化を起こしやすいと考えられることから、GSTT1 の細胞内局在の種差はジクロロメタンに対する感受性の種差に重要な役割を果たすと推測された (EPA 2011)。

しかしながら、その後報告された新しい情報では、上記の結果とは必ずしも一致していない。

Sato ら (2014) は、マウス、ラット、ヒトの肝胆道における GSTT1-1 及び CYP2E1 の分布を免疫組織化学的に調べた。GSTT1-1 は発現レベルに種差がみられたが、分布には種差がなく、いずれの種でも正常な肝細胞、胆管上皮細胞、胆管周囲付属腺及び胆嚢の核及び細胞質で発現し、核への局在はみられなかった。一方、CYP2E1 はいずれの種でも肝細胞で発現し、胆管上皮細胞では発現していなかった。ヒトでは胆管周囲付属腺 (4/30 人) 及び胆嚢 (5/15 人) に CYP2E1 の発現が認められた例もあった。また、印刷工場労働者の胆管癌発症例の病巣における GSTT1-1 及び CYP2E1 の分布は正常な組織と同じで、胆管上皮細胞に GSTT1-1 の発現はみられたが CYP2E1 は発現していなかった。

Gi ら (2015a) は、B6C3F1 マウスと Syrian ハムスターに 1,2-ジクロロプロパンを強制経口投与 (125~500 mg/kg/day、4 時間~4 週間) して肝臓への影響を検討し、肝細胞及び胆管上皮細胞における CYP2E1 及び GSTT1 の発現を免疫組織学的に調べた。対照群において、CYP2E1 はマウス及びハムスターの小葉中心部の肝細胞細胞質に発現し、胆管上皮細胞には発現していなかった。GSTT1 はマウス及びハムスターの小葉中心及び周辺部の肝細胞細胞質に発現し、マウスでは胆管上皮細胞でも発現していたが、ハムスターの胆管上皮細胞では発現していなかった。なお、肝細胞核内での GSTT1 の発現はみられなかった。一方、投与群において、マウス及びハムスターの肝細胞では、脂肪性変化や GSH 枯渇、小葉中心部における肝細胞壊死及び GSTT1 の発現レベル低下がみられ、ハムスターのみ小葉中心部の CYP2E1 誘導がみられた。マウス及びハムスターのいずれにおいても胆管上皮細胞への影響は認められなかった。著者らは、CYP2E1 はおそらくジクロロプロパンの代謝活性化及び肝毒性発現のキーとなる酵素で、肝細胞壊死がみられた小葉中心部で GSTT1 が減少していることから GSTT1 による GSH 抱合は肝細胞を保護する役割を果たす可能性があるとしている。

Gi ら (2015b) は、Syrian ハムスターに 1,2-ジクロロプロパンを 19 週間強制経口投与 (最

高用量：125 mg/kg/day) したが、胆管に病変は認められず、肝内胆管及び膵臓で CYP2E1 及び GSTT1 の発現は認められなかった。また、N-ニトロソビス(2-オキソプロピル)アミン (BOP) で誘発した Syrian ハムスターの肝内胆管及び膵管の前がん病変(非定型の過形成) でも、CYP2E1 及び GSTT1 の発現は認められなかった。

Zhang ら (2015) は、C57BL/6J マウス、Balb/cA マウス、F344 ラット、Syrian ハムスター、及びモルモットに 200~3,000 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを 8 時間/日で 7 日間又は 6 時間/日で 14 日間吸入暴露させて肝臓を調べた。いずれの動物種及び系統でも GSTT1、GSTM1、GSTPi が肝細胞及び胆管上皮細胞 (モルモットを除く) で発現しており、それらの発現レベルは対照群と同等であった。また、細胞増殖マーカー Ki67 の発現レベル上昇や線維性変化も認められなかった。これらの結果より、著者らは、ジクロロプロパンに対する肝細胞及び胆管の感受性について、GSTT1 やその他の GST 酵素ではヒトとげっ歯類の種差を説明できない可能性があるとしている。

以上より、いずれの動物種でも肝細胞では CYP2E1 及び GSTT1-1 が発現し、胆管上皮細胞では CYP2E1 は発現せず GSTT1-1 が発現しており、現時点において 1,2-ジクロロプロパンの腫瘍発生部位の種差をこれら 2 つの代謝酵素の分布の違いで説明することは困難であった。

その他、胆管癌の発生機序について新たな情報が得られた。

Sekiya & Suzuki (2012) は、遺伝子改変マウスを用いた研究により、これまで胆管上皮細胞から発生すると考えられていた肝内胆管がんが、実際は Notch シグナル⁽⁸⁾の活性化を介した肝細胞の分化転換によって生じることを示した。

1,2-ジブロモエタンはグルタチオン抱合によって DNA 付加体を形成するエピスルフォニウムイオンのような遺伝毒性求電子剤に活性化されること、1,2-ジハロアルkanはグルタチオン抱合を介した反応性中間代謝物の生成によって変異原性及び発がん性を示すことが報告されており、エピスルフォニウムイオンの形成にはハロゲン原子が残っていることが必須であるが、Toyoda ら (2016) は、1,2-ジクロロプロパンを経口投与したラット及びマウスにおいて、塩素元素の 1 つが分子構造中に残ったままの反応性の高いグルタチオン抱合代謝物 $C_{13}H_{20}O_6N_3ClS$ (ハーフマスタード) が胆汁排泄されることを見出した。この胆汁排泄は肝細胞の細胞膜に存在する ABCC2 トランスポーターを介していた。また、肝臓の大部分がヒト肝細胞に置換されたキメラマウスを用いた実験でも、1,2-ジクロロプロパンに由来する同様の代謝物が胆汁排泄されることを確認し、肝臓で生じた反応性代謝物が胆汁中に排泄されることにより胆管での発がんリスクが高まる可能性があることを報告した。

1-4-4 有害性評価値の導出

ヒトでは、70~670 ppm の 1,2-ジクロロプロパンに暴露した労働者において胆管癌が発生した。しかし、ジクロロメタン等にも同時に暴露しており、量-反応関係を定量的に評価して発がん性の評価値導出に用いることは困難であったため、動物の発がんデータを用いることとした。

実験動物では、1,2-ジクロロプロパンの経口暴露によってラットの乳腺腫瘍 (腺癌) 及びマウスの肝腫瘍 (肝細胞腺腫又はがん) が誘発され、吸入暴露によってラットの鼻腔腫

⁽⁸⁾ 細胞の分化に関与する遺伝子調節シグナル

瘍（乳頭腫又は神経上皮腫）及びマウスの肺腫瘍（細気管支-肺胞上皮腺腫又はがん）が誘発され、発がん性が認められた。

また、1,2-ジクロロプロパンは総合的な観点より変異原性があると推察されたが、変異原性のメカニズムとしては、分子構造が類似した物質のデータから GST 経路で生成される中間代謝物が関与すると推測されている。GST 経路は CYP 経路が飽和した後に活性化されると考えられているが、低用量暴露による変異原性の発現を完全に否定することはできない。さらに、1,2-ジクロロプロパンは CYP2E1 により代謝され、1,2-エポキシプロパンを生じる可能性があり、このエポキシ化合物は変異原性を持つことが予想される。

以上より、本評価では安全サイドに立ち、1,2-ジクロロプロパンを閾値のない発がん性物質として評価し、実験動物のデータに基づくリスクレベル 10^{-5} の実質安全量（VSD）（mg/kg/day）を、発がん性の有害性評価値として算出することとした。

経口暴露については、ラット及びマウスの発がん性試験が 1 試験ずつ報告されている。このうち、最小の BMDL₁₀ が得られたマウス 2 年間強制経口投与試験（U.S. NTP, 1986）をキースタディとし、有害性評価値の算出に用いた。本試験において、雄マウスの肝細胞腺腫又はがんの発生頻度に基づく BMDL₁₀ は 27.0 mg/kg/day⁽⁹⁾であった。これを週 7 日の暴露に補正した 19.3 mg/kg/day を出発点（POD）として原点まで直線外挿を行うと、スロープファクター（SF）は 5.18×10^{-3} (mg/kg/day)⁻¹ ⁽¹⁰⁾ となり、発がん性の経口経路の有害性評価値（リスクレベル 10^{-5} ）を、本評価では 1.9×10^{-3} mg/kg/day⁽¹¹⁾ と算出した。

吸入暴露については、ラット及びマウスの発がん性試験が 1 試験ずつ報告されている。このうち、BMCL₁₀ から求めた内部暴露量が最小となったラット 2 年間吸入試験（Umeda et al., 2010, JBRC, 2006a）をキースタディとして、有害性評価値の算出に用いた。本試験における雄ラットの鼻腔乳頭腫又は神経上皮腫の発生頻度に基づく BMCL₁₀ は 352 mg/m³ (74.9 ppm)⁽¹²⁾であった。これを 1 日 24 時間、週 7 日の暴露に補正すると 62.9 mg/m³ ⁽¹³⁾ となり、ラットの呼吸量を 0.26 m³/day、体重を 0.35 kg、吸収率を 1.0 と仮定して体重 1 kg 当たりの 1 日内部暴露量に変換し（46.7 mg/kg/day⁽¹⁴⁾）、人の呼吸量を 20 m³/day、体重 50 kg、吸収率 1.0 と仮定して人の吸入暴露濃度に変換すると 117 mg/m³ ⁽¹⁵⁾ となる。この値を出発点（POD）として原点まで直線外挿すると、ユニットリスク（UR）は 8.54×10^{-7} (μg/m³)⁻¹ ⁽¹⁶⁾ となり、発がん性の吸入経路の有害性評価値（リスクレベル 10^{-5} ）を 1.2×10^{-2} mg/m³ ⁽¹⁷⁾ と算出した。これは、人の 1 日呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg より、人の 1 日摂取量としては 4.8×10^{-3} mg/kg/day⁽¹⁸⁾ に相当する。

⁽⁹⁾ Quantal-Linear モデルを採用した。モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス（http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf）に示された方法に従った。詳細は 1-9 参照。

⁽¹⁰⁾ $SF = 0.1 / BMDL_{10} \text{ 補正值} = 0.1 / 19.3 \text{ [mg/kg/day]} \approx 5.18 \times 10^{-3} \text{ [(mg/kg/day)}^{-1}]$

⁽¹¹⁾ $VSD \text{ at } 10^{-5} = 10^{-5} / SF = BMDL_{10} \text{ 補正值} \times 10^{-4} = 19.3 \times 10^{-4} \approx 1.9 \times 10^{-3} \text{ [mg/kg/day]}$

⁽¹²⁾ Multistage モデル（Unrestrict）を採用した。モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス（http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf）に示された方法に従った。詳細は 1-9 参照。

⁽¹³⁾ 吸入試験における毒性値の暴露補正及び経口暴露換算は、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」（平成 23 年 9 月 15 日付）に基づいて行った。

$BMCL_{10} \text{ 暴露時間補正值 [mg/m}^3] = 352 \text{ [mg/m}^3] \times 6[\text{時間}] / 24[\text{時間}] \times 5[\text{日}] / 7[\text{日}] \approx 62.9 \text{ [mg/m}^3]$

⁽¹⁴⁾ 内部暴露量換算値 = $BMCL_{10} \text{ 暴露時間補正值 [mg/m}^3] \times 0.26[\text{m}^3/\text{day}] \times 1.0 \text{ (吸収率)} / 0.35[\text{kg}] \approx 46.7[\text{mg/kg/day}]$

⁽¹⁵⁾ 人吸入暴露濃度換算値 = $1 \text{ 日内部暴露量 [mg/kg/day]} \times 50[\text{kg}] \times 1.0 \text{ (吸収率)} / 20[\text{m}^3/\text{day}] \approx 117 \text{ [mg/m}^3]$

⁽¹⁶⁾ $UR = 0.1 / (117 \times 10^3 \text{ [μg/m}^3]) \approx 8.55 \times 10^{-7} \text{ [(μg/m}^3)^{-1}]$

⁽¹⁷⁾ $VSD \text{ at } 10^{-5} = 10^{-5} / UR = 10^{-5} / (8.55 \times 10^{-7} \text{ [(μg/m}^3)^{-1}]) \approx 12[\text{μg/m}^3] = 1.2 \times 10^{-2} \text{ [mg/m}^3]$

⁽¹⁸⁾ 吸入評価値から 1 日摂取量への換算値 = $1.2 \times 10^{-2} \text{ [mg/m}^3] \times 20[\text{m}^3/\text{日}] \times 1.0 \text{ (吸収率)} / 50[\text{kg}] \approx 4.8 \times 10^{-3}$

1-5 有害性に関するその他の情報

1-5-1 生体内運命（体内動態）

（1）人に関する情報

職業暴露した労働者を対象とした日本の調査（暴露群：印刷業の男性 33 名、対照群：男性 5 名）において、未代謝物の尿中濃度は吸入暴露レベルと強い相関がみられた（Kawai *et al.* 2015）。

（2）動物に関する情報

厚生労働省（2013a、b）の報告書から得られた情報を以下に示す。なお、1,2-ジクロロプロパンの体内動態については十分な情報が得られておらず、分子構造が類似した物質のデータからの推定を含む。

① 吸収

1,2-ジクロロプロパンの吸収について定量的な情報は得られてなかった。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暴露した試験で、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、吸入暴露では肺から容易に吸収されると考えられる。

② 分布

ラットに ^{14}C -1,2-ジクロロプロパン 1、100 mg/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、100 ppm (23.1、231、462 mg/m³) を 6 時間吸入暴露した実験では、血中の放射性濃度は暴露開始から 4 時間後に最高値（0.06、1.00、4.55 µg/g 血液）に達した。暴露終了後 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。

③ 代謝

1,2-ジクロロプロパンの代謝経路については、いずれもラットに関するものであるが、Jones と Gibson（1980）、Bartels と Timchalk（1990）及び Timchalk ら（1991）による報告があり、必ずしも詳細は明らかにされていないが、1,2-ジクロロプロパンは主に酸化的代謝とグルタチオン抱合により代謝されると考えられている。

ラットに 1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入暴露した実験では、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。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-クロロラクタルデヒドから β-クロロ乳酸に代謝されると

[mg/kg/day]

考えられている。

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。

図1-1に 1,2-ジクロロプロパンの推定される代謝経路を示す。

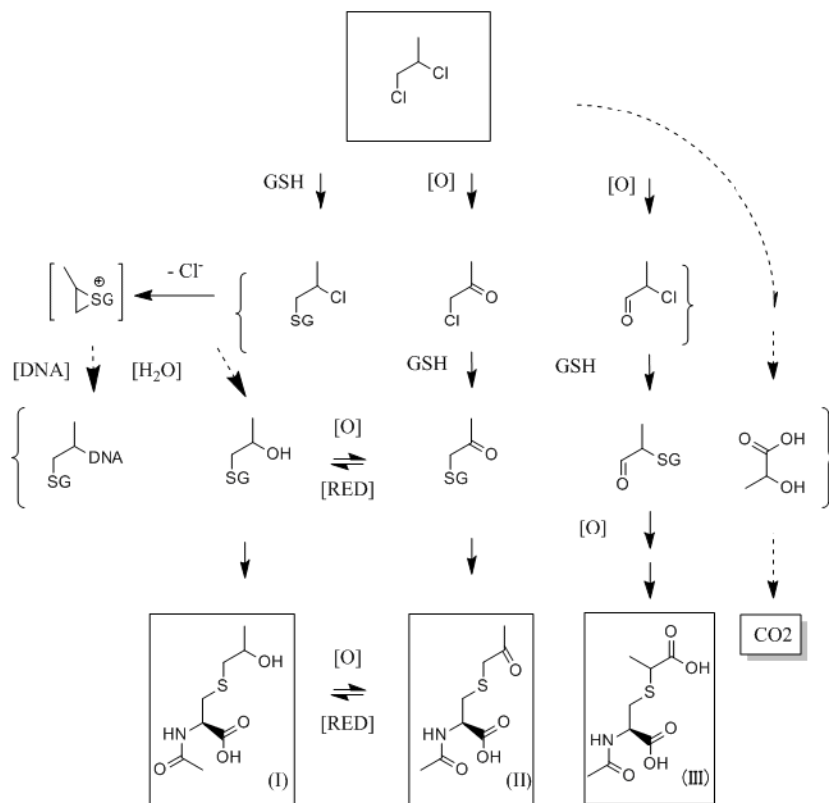


図1-1 1,2-ジクロロプロパンの推定される代謝経路(厚労省 2013b)

(I): N-アセチル-S-(ヒドロキシプロピル)-L-システイン、(II): N-アセチル-S-(2-オキソ-プロピル)-L-システイン、(III): N-アセチル-S-(1-カルボキシエチル)-L-システイン

④ 排泄

1,2-ジクロロプロパンは酸化及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-[1-¹⁴C]ジクロロプロパン 0.8 mg を強制経口投与した実験では、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泄され、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。また、Timchalk ら (1991) がラットに ¹⁴C-1,2-ジクロロプロパン 5、50、100 ppm (23.1、231、462 mg/m³ 相当) を 6 時間吸入暴露した実験では、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。なお、中間代謝物については、これを詳細に明らかにした報告はない。

厚労省 (2013a、b) の報告書の後に、以下の新たな知見が得られた。

Toyoda ら (2016) は、1,2-ジクロロプロパンを経口投与したラット及びマウスの胆汁について網羅的成分分析を行い、グルタチオン抱合代謝物 9 種を特定した。その中には、塩素元素の 1 つが分子構造中に残った高濃度の抱合体 $C_{13}H_{20}O_6N_3ClS$ (ハーフマスタード) が含まれていた。また、この代謝物の胆汁排泄は肝細胞に発現する ABCC2 トランスポーターを介していること、肝臓の大部分がヒト肝細胞に置換されたキメラマウスでも同様の代謝物が胆汁排泄されることを確認した。(1-4-3 参照)

1-5-2 急性毒性

(1) 人への影響

厚生労働省 (2013a) から得られた知見を以下に示す。

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。

経口摂取により播種性血管内凝固症候群及び中枢神経系、肝臓、腎臓機能への影響がみられた。

3 例の症例報告 (経口 1 例、吸入 1 例、吸入及び経皮 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、暴露経路の違いに係わらずこれらの所見は同様であった。

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 (α -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、肺の水腫及び気腫、気管支炎、頻脈で入院し、その内 3 人が死亡した。

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。

1,2-ジクロロプロパンを含む脱色剤の誤飲により、2 日後に腎臓障害及び利尿作用を、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。

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、急性の肝臓及び腎臓障害、溶血性貧血及び血栓を認めた。

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、肝臓及び腎臓の機能低下及び血液凝固障害を示し、48 時間後に死亡した。

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、吸入と経皮暴露することにより、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、横紋筋融解症及び血液凝固障害がみられた。

厚生労働省 (2013a) 以降の情報は、次の通りである。

印刷工場で 1,2-ジクロロプロパンを含む塩素系有機溶剤に職業暴露した男性は直後に全身倦怠感・嘔吐・下痢を発症し、血液検査の結果、重症急性肝炎であることがわかった (Kubo 2015)。

(2) 動物への影響

厚生労働省 (2013a) から得られた情報を以下に示す。

致死性

実験動物に対する 1,2-ジクロロプロパンの急性毒性値を表 1-9 に示す。

表1-9 1,2-ジクロロプロパンの急性毒性値

	ラット	マウス	ウサギ
経口 LD ₅₀	487～2,890 mg/kg bw	860～960 mg/kg bw	情報なし
吸入 LC ₅₀	300～3,080 ppm (概ね 8h)	720 ppm (10h) 496～720 ppm (10h)	情報なし
経皮 LD ₅₀	>2,000, 10,430 mg/kg bw	情報なし	8,750～10,200 mg/kg bw
腹腔内 LD ₅₀	230～1,100 mg/kg bw	情報なし	情報なし

健康影響

経口影響として流涎、中枢神経抑制、胃腸の出血、溶血性貧血、肝臓・腎臓の障害、また、吸入影響として中枢神経抑制、眼・気道の刺激性、肝臓・腎臓の障害が認められた。

1-5-3 刺激性及び腐食性

厚生労働省（2013a）から得られた人及び動物に関する情報を以下に示す。

（1）ヒトへの影響

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。1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤（10～40%）に4年間作業中に暴露した10人の塗装工及び金属加工作業員に手の甲や指に痒みを伴う紅斑、浮腫及び小疱の症状を示した皮膚炎を認めた。プラスチック工場で1,2-ジクロロプロパン（7.4%）とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに6年間暴露した作業員に手足の皮膚炎を認めた。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%）とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに暴露した作業員に手足の皮膚炎を認めた。

（2）動物への影響

ウサギの皮膚に対する刺激性は、陰性～軽度であった。ウサギの眼に対して、軽度～中等度の刺激性が認められた。モルモットに2,000 ppmで長時間暴露したところ、眼瞼及び結膜の浮腫がみられた。

1-5-4 感作性

（1）ヒトへの影響

厚生労働省（2013a）から得られた知見を以下に示す。

1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤（10-40%）に4年間作業中に暴露し、皮膚炎を認めた10名の塗装工及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。プラスチック工場で1,2-ジクロロプロパン（7.4%）とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに暴露し、皮膚炎を認めた1名の作業員に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。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%）とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに暴露し、皮膚炎を認めた1名の作業員に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。

(2) 動物への影響

皮膚感作性について、マウス局所リンパ節試験 (LLNA) で陰性であった (Woolhiser *et al.* 2003 : OECD 2006 の二次引用)。一方、モルモット Maximization test では陽性であった (詳細不明) (Shell Research LTD. 1982 : ACGIH 2006 の二次引用)。

1-6 有害性評価値に関する国内外の評価

非発がん影響及び発がん影響について、各国の評価機関による主な評価結果をそれぞれ表1-10、表1-11に示す。

2015 年に IARC が発がん性分類をグループ 3 からグループ 1 に変更し (後述)、1,2-ジクロロプロパンの発がん性に対する評価が大きく変わったため、それより前の有害性評価では非発がん影響についてのみ定量的評価が行われている。

表1-10 1,2-ジクロロプロパンのリスク評価(非発がん影響)

機関	経路	評価値等	根拠試験	エンドポイント	評価値算出方法・備考
ATSDR 1989	経口	MRL: 9×10^{-2} mg/kg/day	マウス 2 年 間強制経口 試験 NTP, 1986	肝細胞腫 大、壊死	LOAEL: 125 mg/kg (5 日/週) 補正 LOAEL: 90 mg/kg/day UF: 1000 (種差 10、個体差 10、LOAEL10)
厚生労働省 2003 水道水質基 準等の見直 し	経口	TDI: 2.4×10^{-2} mg/kg/day その他項目 評価値: 0.06 mg/L (暫 定)		血液学的パ ラメータへ の影響	LOAEL: 100 mg/kg/day (5 日/週) 補正 LOAEL: 71.4 mg/kg/day UF: 3,000 (種差と個体差に 100、LOAEL を用いたこと と発がん性及び生殖毒性のあることで 30) なお、この追加の不確実係数 30 に関して は、NTP の 2 年間の実験 (NTP, 1986) では肝 毒性を指標として雄ラットで 62 mg/kg/day を NOAEL とし、雌ラット、雌雄マウスで 125 mg/kg/day を LOAEL としていること、肝発がん 性についても雌雄マウスで認められたもの が主として肝腺腫であることや、催奇形性 を考慮しこれらを総合したものである。 評価値は TDI $24 \mu\text{g/kg/day}$ に対する飲料 水の寄与率を 10%とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定して算出。

環境省 2009 水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準（要監視項目指針値）	経口	TDI: 2.38×10^{-2} mg/kg/day 要監視項目指針値： 0.06 mg/L 以下	ラット 13 週間強制経口試験 Bruckner et al. 1989	血液学的パラメータへの影響	LOAEL: 100 mg/kg/day (5 日/週) UF: 3,000 (LOAEL 使用、発がん性及び生殖毒性を考慮) (1 週間 5 日投与を考慮) TDI に対する水の寄与率 10%、体重 50 kg、飲用水量 2L/day として、要監視項目指針値を 0.06 mg/L 以下とした。
WHO 飲料水 水質ガイドライン第 4 版、2011	経口	TDI: 1.4×10^{-2} mg/kg/day 暫定ガイドライン値： 0.04 mg/L (40 μ g/L)	ラット 13 週間強制経口試験 Bruckner et al. 1989	血液学的指標の変化	LOAEL: 100 mg/kg/day (5 日/週) 補正 LOAEL: 71.4 mg/kg/day UF: 5,000 (種間差および種内差につき 100、LOAEL を用いたことにつき 10、 <i>in vivo</i> の遺伝毒性に関して限られたデータしかないこと、亜慢性試験の結果を使用していることなど、データベースが限られていることにつき 5) ガイドライン値の導出： ・水への割り当て TDI の 10% ・体重 成人 60 kg ・水摂取量 2L/日 毒性に関するデータベースが限られているため、ガイドライン値は暫定とする。 第 3 版 (2004) の評価結果を維持。
米国一般環境水質基準 AWQC (US EPA, 2015)	経口	RfD: 8.93×10^{-2} mg/kg/day	ラット 2 年間強制経口試験 NTP, 1986	乳腺、過形成(雌)	LOAEL: 125 mg/kg (5 日/週) 補正 LOAEL: 89.3 mg/kg/day UF: 1000 (種差 10、個体差 10、LOAEL 10) California EPA (1999) の RfD を採用
US EPA 1991 IRIS	吸入	RfC : 4×10^{-3} mg/m ³	ラット 13 週間吸入暴露試験 Nitschke et al., 1988	鼻粘膜の過形成	LOAEL : 69.3 mg/m ³ (15 ppm) LOAEL (ADJ) : 12.4 mg/m ³ (暴露条件補正) LOAEL (HEC) : 1.3 mg/m ³ (ヒト等価暴露濃度換算) UF : 300 (種差 3、個体差 10、亜慢性試験 3、LOAEL 3)

日本産業衛生学会 2013、2014	吸入	許容濃度： 1 ppm	ラット 2 年 間吸入試験 Umeda et al., 2010	前腫瘍性病変、非腫瘍性病変	LOAEC: 80 ppm NOAEC への変換の為 1/10、種差を勘案して 1/10 として安全を見込むと 0.8 ppm となる。 なお、2014 年に疫学研究における胆管癌、動物実験での鼻腔及び肝臓の腫瘍発生、遺伝毒性・細胞毒性を陽性と判断できることから、1,2-ジクロロプロパンによる発がん性に十分な証拠を提供しているとして、発がん性分類を第 1 群と評価した。その際、疫学研究での胆管癌症例の暴露濃度は許容濃度値と比べて高濃度であると推定し、2013 年の許容濃度値 1 ppm をそのまま用いるとした。 また、労働安全衛生法に係る作業環境評価基準で定める管理濃度の検討において、この許容濃度 1 ppm を採用して管理濃度を 1 ppm に下げた。
-----------------------	----	----------------	---	---------------	--

表 1-11 1,2-ジクロロプロパンのリスク評価(発がん影響)

機関	経路	評価値等	根拠試験	エンドポイント	基準値算出方法・備考	10 ⁻⁵ の リスク注 1
米国一般 環境水質 基準 AWQC (US EPA, 2015)	経口	スロープ ファクター： 3.6×10^{-2} (mg/kg/day) ⁻¹	マウス強 制経口発 がん性試 験 NTP, 1986	肝細胞腺 腫・がん (雄)	LED ₁₀ (過剰発生頻度 10%の 95%信 頼下限値)を 19 mg/kg/day と求め、 直線外挿によりマウスのスロープ ファクターを算出し (0.1/19 mg/kg/day= 5.4×10^{-3} (mg/kg/day) ⁻¹)、 体重で補正してヒトの値とした (5.4×10^{-3} (mg/kg/day) ⁻¹ × (ヒト体重 (70 kg) /マウス体重(0.035 kg)) ^{1/4} = 3.6×10^{-2} (mg/kg/day) ⁻¹)。 California EPA(1999) の算出方法に 基づく。	0.00028 mg/kg/day

注 1：本評価において算出。

また、1,2-ジクロロプロパンの発がん性について国内外の機関では表 1-12 に示すような評価が行われている。

わが国では、2013 年、「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」の報告を受けて、日本産業衛生学会の許容濃度委員会において印刷事業場の胆管がんの発症原因と見られる 1,2-ジクロロプロパンを 2A (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質) に変更し、2014 年には 1 (ヒトに対して発がん性があると判断できる物質。備考：暫定物質 (発がん性)) に再変更した。

IARC では、1986 年と 1999 年に 1,2-ジクロロプロパンのモノグラフを公表し、実験動物における発がん性の証拠が限られていること、ヒトに対する発がん性の評価に使えるデータが不十分であることから、1,2-ジクロロプロパンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性に

ついて類できない)としていた。しかし、日本の印刷工場での胆管癌の多発を受けて2014年に再評価を行い、1,2-ジクロロプロパンに職業暴露した労働者に多発した胆管癌のデータを重視し、また、1,2-ジクロロプロパンに暴露したマウスに悪性の肺腫瘍及び肝細胞腫瘍が観察され、実験動物における発がんの証拠が十分であることから、グループ3からグループ1(ヒトに対して発がん性を示す)に変更するとした(Benbrahim-Tallaa L et al. 2014)。2016年5月現在、分類は更新されているが、新しいモノグラフ volume 110 はまだ公表されていない。

表1-12 1,2-ジクロロプロパンの発がん性に関する国内外機関の分類

評価機関	年	分類
IARC	2015	1: ヒトに対して発がん性がある。
U.S. EPA	—	発がん性について、評価されていない。
U.S. NTP	—	発がん性について、評価されていない。
EU	—	発がん性について、評価されていない。
ACGIH	2006	A4: ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
日本産業衛生学会	2014	1: ヒトに対して発がん性があると判断できる物質 備考: 暫定物質 (発がん性)。

(2016.5月現在)

現在、国内において1,2-ジクロロプロパンは下の**表1-13**に示す基準値及び指針値によって管理されている。

表1-13 1,2-ジクロロプロパンの国内規制における基準値・指針値

項目	基準値・指針値
水道 ⁽¹⁾	水質基準値: なし その他項目 評価値: 0.06 mg/L (暫定)
水質汚濁に係る環境基準 ⁽²⁾	環境基準値: なし 要監視項目指針値: 公共用水域 0.06 mg/L 以下 地下水 0.06 mg/L 以下
労働安全衛生法 ⁽³⁾	作業環境評価基準で定める管理濃度: 1 ppm

(1) 厚生労働省のホームページより

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/ta01.pdf>

(2) 環境省のホームページ <http://www.env.go.jp/water/impure/item.html>

(3) 特定化学物質障害予防規則の規定に基づく厚生労働大臣が定める性能等の一部を改正する告示(平成26年厚生労働省告示第377号、公布日平成26年9月29日)

<https://www.jaish.gr.jp/anzen/hor/hombun/hor1-2/hor1-2-262-1-0.htm>

1-7 有害性評価値のまとめ

経口及び吸入経路の一般毒性、生殖・発生毒性及び発がん性に関する有害性評価値を**表1-14**にまとめた。発がん性については、1,2-ジクロロプロパンは総合的な観点により変異原性があると推察されたことから、本評価では閾値のない遺伝毒性発がん物質として評価

した。経口暴露及び吸入暴露のいずれにおいても、最も感受性の高い指標は発がん性であった。

発がん性の経口経路については、U.S. NTP (1986) のマウス 2 年間発がん性試験（強制経口）における雄マウスの肝細胞腺腫又はがんの発生頻度の増加に基づく、発がん性の経口経路の有害性評価値 $1.9 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ を、1,2-ジクロロプロパンの有害性評価Ⅱにおける経口経路の有害性評価値とした。なお、1,2-ジクロロプロパンの発がん性に対する国際的な評価が大きく変わり、2015 年に IARC は発がん性分類をグループ 3 からグループ 1 に変更した。このため、本評価前に実施された WHO 飲料水水質ガイドライン (2011)、国内の水道法に係る水質基準の見直し (2003) 及び水質汚濁に係る環境基準の評価では、非発がん影響を指標としていたため、NTP (1986) の 2 年間試験における発がんデータは根拠データとなっていない。本評価では 1,2-ジクロロプロパンの動物における発がんデータを人に外挿することとしたため、このデータを採用した。

発がん性の吸入経路については、Umeda et al., 2010、JBRC, 2006a のラット 2 年間発がん性試験（吸入）における雄ラットの鼻腔乳頭腫又は神経上皮腫の発生頻度の増加に基づく、発がん性の吸入経路の有害性評価値 $1.2 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ を、1,2-ジクロロプロパンの有害性評価Ⅱにおける吸入経路の有害性評価値とした。

このように、経口及び吸入暴露における発がん性の評価値は、根拠としたげっ歯類の腫瘍発生部位が暴露経路により異なっており、両暴露経路におけるリスク比を合算するための毒性学的根拠が乏しいことから、本評価書における発がん性に係るリスク推計は、暴露経路別に行うことが妥当であると考えられた。

表1-14 1,2-ジクロロプロパンの有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性	有害性評価値
経口	一般毒性	$1.4 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}$
	生殖・発生毒性	$3.0 \times 10^{-1} \text{ mg/kg/day}$
	発がん性	<u>$1.9 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$</u> *
吸入	一般毒性	$1.3 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$
	生殖・発生毒性	$7.5 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$
	発がん性	<u>$1.2 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$</u> * (1 日摂取量 $4.8 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ に相当)

*各暴露経路における最小の有害性評価値

1 - 8 文献

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) Propylene Dichloride: In: Documentation of the Threshold limit values and biological exposure indices.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) U.S. Public Health Service., In collaboration with U.S. Environmental Protection Agency (EPA) (1989) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR 1,2-DICHLOROPROPANE.
- ATSDR, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2001) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR 1,2-DICHLOROETHANE.
- Baertsch A (1988) Covalent binding of 1,2-dichloroalkanes to rat liver DNA. Dissertation No.8752, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich
- Bartels, M. J.; Timchalk. C. 1,2-Dichloropropane: investigation of the mechanism of mercapturic acid formation in the rat. *Xenobiotica*. 1990, 20(10). p. 1035-1042.
- Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):924-5.
- Brian C. Myhr and William J. Caspary. (1991) Chemical Mutagenesis at the Thymidine Kinase Locus in L5178Y Mouse Lymphoma Cells: Results for 31 Coded Compounds in the National Toxicology Program. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 18, 51-83
- Bruckner, J.V., MacKenzie, W.F., Ramanathan, R., Muralidhara S., Kim, H.J. and Dallas C.E. (1989) Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: Acute, short-term, and long-term studies in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 12, 713-730.
- California EPA, Office of Environmental Health Hazard Assessment
- California Environmental Protection Agency (1999) Public Health Goal for 1,2-Dichloropropane In Drinking Water. "
- Carere, A. and Morpurgo, G. (1981) Comparison of the mutagenic activity of pesticides in vitro in various short-term assays. In: Kappas, A. ed. *Progress in environmental mutagenesis and carcinogenesis*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, 87-104. (Progress in Mutation Research, Volume 2).
- CERI・NITE (2005) (独) 製品評価技術基盤機構, (財) 化学物質評価研究機構 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 39, 1,2-ジクロロプロパン, (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

1 Cheever, Kenneth L. et al. Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity,
2 metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1990, 14(2), p.
3 243-261.

4 Chroust K, Pavlová M, Prokop Z, Mendel J, Bozková K, Kubát Z, Zajicková V, Damborský J.
5 Quantitative structure-activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated
6 aliphatic compounds: wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere.* 2007
7 Feb;67(1):152-9.

8 Crebelli, R., Conti, G., Conti, L. and Carere, A. (1984) Induction of somatic segregation by
9 halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, 138, 33-38.

10 De Lorenzo, F., Degl'Innocenti S., Ruocco, A., Silengo, L. and Cortese, R. (1977) Mutagenicity of
11 pesticides containing 1,3-dichloropropene. *Cancer Res.*, 37, 1915-1917.

12 DeMarrini, D.M. and Brooks, H.G. (1992) Induction of prophage lambda by chlorinated organics:
13 Detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ. Mol. Mutagen.*, 19,
14 98-11.

15 DFG (1988) Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of
16 Carcinogens" Vol. 9. 21-39

17 FATIMA LAKEHAL, DOMINIQUE WENDUM, VERONIQUE BARBU, LAURENT
18 BECQUEMONT, RAOUL POUPON, PIERRE BALLADUR, LAURENT HANNOUN,
19 FRANC, OIS BALLE, PHILIPPE H. BEAUNE, AND CHANTAL HOUSSET. (1999)
20 Phase I and Phase II Drug-Metabolizing Enzymes Are Expressed and Heterogeneously
21 Distributed in the Biliary Epithelium. *HEPATOLOGY* Vol. 30, No. 6, 1498-1506.

22 Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D.,
23 Nakamura, F., Ahmed, M. and Duk, S. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid
24 exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol.*
25 *Mutagen.*, 10, 1-175.

26 Gi M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Ishii N, Kakehashi A, Takeshita M, Wanibuchi H.
27 (2015a) Determination of Hepatotoxicity and Its Underlying Metabolic Basis of
28 1,2-Dichloropropane in Male Syrian Hamsters and B6C3F1 Mice. *Toxicol Sci.*
29 May;145(1):196-208.

30 Gi M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Kanki M, Kawachi S, Tachibana H, Tatsumi K, Fang H,
31 Ishii N, Kakehashi A, Wanibuchi H. (2015b) Modifying effects of 1,2-dichloropropane on
32 N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced cholangiocarcinogenesis in male Syrian hamsters.
33 *J Toxicol Sci.* 40(5):647-56.

34 Gorzinski, S.J. and Johnson, K.A. (1989) Neurotoxicologic examination of Fischer 344 rats exposed
35 to 1,2-dichloropropane (DCP) via gavage for 2 weeks. Dow Chemical. EPA Doc. I.D.
36 86-890000125, OTS0517725.

- 1 Green, T. (1995) Methylene chloride induced mouse liver and lung tumors: An overview of research
2 into the mechanism of action and its relevance to humans. Zeneca Central Toxicology
3 Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK, Report No.CTL/R/1246.
- 4 Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many
5 low molecular weight cancer suspects. Chem Res Toxicol. 1991Mar-Apr;4(2):168-79.
- 6 Guengerich, F. Peter et al. Elucidation of catalytic specificities of human cytochrome P450 and
7 glutathione S-transferase enzymes and relevance to molecular epidemiology. Environ
8 Health. Perspect. 1992, 98, p. 75-80.
- 9 Hanley, T.R.Jr., Kirk, H.D., Bond, D.M., Firchau, H.M. and Johnson, K.A. (1989) Propylene
10 dichloride: Dominant lethal study in Sprague-Dawley rats, Mammalian and Environmental
11 Toxicology Research Laboratory Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical
12 Company, Midland, MI, USA, unpublished report, 15.05.1989.
- 13 Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity
14 test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen., 5, 1-142.
- 15 IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) IARC Monographs on the Evaluation of
16 Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, volume 41, Some Halogenated Hydrocarbons
17 and Pesticide Exposures, p.131-148.
- 18 IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of
19 Carcinogenic Risks to Humans, 71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine
20 and Hydrogen Peroxide, 1393-1400.
- 21 IPCS, Environmental Health Criteria, 146, 119-162(1993).
- 22 JBRC, 日本バイオアッセイ研究センター (1997) 既存化学物質に係る変異原性の評価に關す
23 る調査研究 (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B78-87-5.pdf>)
- 24 JBRC, 日本バイオアッセイ研究センター (2003b) 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸
25 入による 13 週間試験報告書, 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究セン
26 ター(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0435_MAIN.pdf)
- 27 JBRC, 日本バイオアッセイ研究センター (2003d) 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸
28 入による 13 週間試験報告書, 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究セン
29 ター(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0458_MAIN.pdf)
- 30 JBRC, 日本バイオアッセイ研究センター (2006a) 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸
31 入によるがん原性試験報告書, 試験番号: 0457, 2006 年 3 月 29 日. 中央労働災害防止
32 協会, 日本バイオアッセイ研究センター
33 (http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0457_MAIN.pdf)
- 34 JBRC, 日本バイオアッセイ研究センター (2006b) 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸
35 入によるがん原性試験報告書, 試験番号: 0458, 2006 年 3 月 29 日. 中央労働災害防止

協会 , 日本 バイオアッセイ 研究 センター
(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0458_MAIN.pdf)

Johnson, K.A. and Gorzinski, S.J. (1988) Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,2-dichloropropane (PDC) via gavage for 13 weeks. Unpublished report, The Dow Chemical Company, Midland, MI.

Jones, A. R.; Gibson, Jennifer. 1,2-Dichloropropane: metabolism and fate in the rat. *Xenobiotica*. 1980, 10(11). p. 835-846.

Kawai T, Mitsuyoshi K, Ikeda M. Promising biological monitoring for occupational 1,2-Dichloropropane exposure by urinalysis for unmetabolized solvent. *J Occup Health*. 2015 Apr 25;57(2):197-9.

Kirk, H.D. , Hanley, T.R., Bond, D.M., Firchau, H.M., Peck, C.N., Stebbins, K.E. and Johnson, K.A. (1990) Propylene dichloride: two generation reproduction study in Sprague-Dawley rats. Unpublished report, The Dow Chemical Company, Midland, MI. EPA Doc. I.D. 40-9067215, OTS0527738.

Kirk, H.D., Berdasco, N.M., Breslin, W.J. and Hanley, T.R. (1995) Developmental toxicity of 1,2-dichloropropane (PDC) in rats and rabbits following oral gavage. *Fund Appl Toxic* 28, 18-26.

Kramers PG, Mout HC, Bissembhar B, Mulder CR. Inhalation exposure in *Drosophila* mutagenesis assays: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic activity profile of 1,2-dichloroethane. *Mutat Res*. 1991 Feb;252(1):17-33.

Kubo S, Matsuzaki K, Seki T, Ohsawa M, Kumagai S, Endo G. Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study. *J Occup Health*. 2015;57(1):87-90.

Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Jul;21(7):479-88

Kumagai, S., Kurumatani, N., Arimoto, A., Ichihara, G.. (2013) Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup. Environ. Med.*, 70, 508-10.

Mainwaring, GW. et al. (1996) The distribution of Theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem. J.*, 318, p. 297-303.

Matsumoto M, Umeda Y, Take M, Nishizawa T, Fukushima S. (2013) Subchronic toxicity and carcinogenicity of 1,2-dichloropropane inhalation to mice. *Inhal Toxicol*. 25(8):435-43.

- 1 Myhr, B.C. and Caspary, W.J. (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178 Y
2 mouse lymphoma cells: Results for 31 coded compounds in the National Toxicology
3 Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, 18, 51.
- 4 Nitschke, K.D., Johnson, K.A., Wackerle, D.L., Phillips, J.E. and Dittenber, D.A. (1988) Propylene
5 dichloride: 13-Week inhalation toxicity study with rats, mice and rabbits. Dow Chemical.
6 EPA Doc. I.D. 86-880000177, OTS0514066.
- 7 Oda, Yoshimitsu. et al. A new salmonella typhimurium NM5004 strain expressing rat glutathione
8 S-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/umu test
9 system. *Carcinogenesis*. 1996, 17(2), p. 297-302.
- 10 Odinecs A, Maso S, Nicoletto G, Secondin L, Trevisan A. Mechanism of sex-related differences in
11 nephrotoxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Ren Fail*. 1995 Sep;17(5):517-24.
- 12 OECD (2006) Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report, 1,2-dichloropropane.
13 (<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78875.pdf>)
- 14 Oesch, F (1979) Ames test for 1,2-dichloropropane. Unpublished report, BASF.
- 15 Ono, Y., Somiya, I. and Kawamura, M. (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing
16 test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci. Technol.*,
17 23, 329.
- 18 Perocco, P., Bolognesi, S. and Alberghini, W. (1983) Toxic activity of seventeen industrial solvents
19 and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicol. Lett.*, 16, 69.
- 20 Pozzi, C., P. Marai, R. Ponti, C. Dell'Oro, C. Sala, S. Zedda and F. Locatelli (1985): Toxicity in man
21 due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. *Br. J. Ind. Med.* 42: 770-772.
- 22 Philip J. SHERRATT, Margaret M. MANSON , Anne M. THOMSON, Erna A. M. HISSINK ,
23 Gordon E. NEAL , Peter J. VAN BLADEREN , Trevor GREEN and John D. HAYES.
24 (1998) Increased bioactivation of dihaloalkanes in rat liver due to induction of class Theta
25 glutathione S-transferase T1-1. *Biochem. J.*, 335, p. 619-630.
- 26 Principe, P., Dogliotti, E., Bignami, M., Crebelli, R., Falcone, E., Fabrizi, M., Conti, G. and Comba, P.
27 (1981) Mutagenicity of chemicals of industry and agricultural relevance in *Salmonella*,
28 *Sterptmyces* and *Aspergillus*. *J. Sci. Food Agric.*, 32, 826-832.
- 29 Priston RAJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, & Wiggins DE (1983) Genotoxicity studies with
30 1,2-dichloropropane. Sittingbourne, Shell Research Ltd (Unpublished proprietary report
31 SBGR 83.083, submitted to WHO by Shell).
- 32 Quondamatteo, F. et al. (1998) Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-T1 in
33 murine kidney, liver, and lung. *Histochem. Cell. Biol.*, 110(4), p. 417-423.
- 34 Yasunori Sato, Shoji Kubo, Shigekazu Takemura, Yasuhiko Sugawara, Shogo Tanaka4, Masahiro
35 Fujikawa, Akira Arimoto6, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Yasuni Nakanuma. (2014)

- Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):4745-4754
www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0000998
- Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):4745-4754
- Sekiguchi, S., Suda, M., Zhai, Y.L. and Honma, T. (2002) Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicol. Lett.*, Jan, 126(1), 41-9.
- Sekiya, S., Suzuki, A. (2012) Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest.* 122(11): 3914-3918.
- Shell Research Ltd. (1982) The acute oral and percutaneous toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of 1,2-dichloropropane. Shell internal report. Shell Research Ltd., Sittingbourne, UK.
- Sherratt, PJ. et al. (1997) Evidence that human class Theta glutathione S-transferase T1-1 can catalyse the activation of dichloromethane, a liver and lung carcinogen in the mouse. *Biochem. J.*, 326, p. 837-846.
- Sherratt, PJ. et al. (2002) Direct Comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 179(2), p. 89-97.
- Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Sato KK, Endo G (2015) Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health.* 57(3):230-6
- Spencer, P., Grundy, J., and Linscombe, V.A. (2003) Evaluation of 1,2-Dichloropropane in the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test. Unpublished report, The Dow Chemical Company, Midland, MI.
- Stolzenberg, S.J. and Hine, C.H. (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the Salmonella/mammalian-microsome test. *Environ. Mutagenesis.*, 2, 59-66.
- Suzuki T, Yanagiba Y, Suda M, Wang RS. Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health.* 2014;56(3):205-14.
- Timchalk, Charles. et al. Disposition and metabolism of [¹⁴C]1,2-dichloropropane following oral and inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Toxicology.* 1991, 68, p. 291-306.
- Trevisan A, Meneghetti P, Maso S, Secondin L, Nicoletto G. Sex- and age-related nephrotoxicity due to 1,2-dichloropropane in vitro. *Arch Toxicol.* 1992;66(9):641-5.

- 1 Trevisan A, Meneghetti P, Maso S, Troso O. In-vitro mechanisms of 1,2-dichloropropane
2 nephrotoxicity using the renal cortical slice model. *Hum Exp Toxicol.* 1993
3 Mar;12(2):117-21.
- 4 Toyoda Y, Takada T, Suzuki H. Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk:
5 biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted
6 metabolomics analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 18;6:24586.
- 7 U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1991) Integrated Risk Information System,
8 1,2-Dichloropropane (<http://www.epa.gov/iris/subst/0601.htm>)
- 9 U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2011.TOXICOLOGICAL REVIEW OF
10 DICHLOROMETHANE (METHYLENE CHLORIDE) (CAS No. 75-09-2) In Support of
11 Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) Washington DC,
12 U.S. EPA.
- 13 U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2015. Update of Human Health Ambient Water
14 Quality Criteria: 1,2-Dichloropropane 78-87-5 Washington DC, U.S. EPA.
- 15 U.S. NTP database (<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ui/>)
- 16 U.S. NTP, National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of
17 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage
18 studies). National Toxicology Program Technical Report Series No. 263.
- 19 Umeda, Y., Matsumoto, M., Aiso, S., Nishizawa, T., Nagano, K., Arito, H. and Fukushima, S. (2010)
20 Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal. Toxicol.*, 22,
21 1116-26.
- 22 von der Hude, W., Scheutwinkel, M., Gramlich, U., Fissler, B. and Basler, A. (1987) Genotoxicity of
23 three-carbon compounds evaluated in the SCE test in vitro. *Environ. Mutagen.*, 9, 401-410.
- 24 Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing
25 in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology
26 Program. *Environ. Mutagen.*, 7, 677-702.
- 27 Woolhiser, M, Anderson, P et al. (2003) 1,2-dichloropropane (propylene dichloride): local lymph
28 node assay in BALB/C mice. Unpublished report for The Dow Chemical Company,
29 Midland, MI.
- 30 Yamada K, Kumagai S, Kubo S, Endo G. (2015) Chemical exposure levels in printing and coating
31 workers with cholangiocarcinoma (third report). *J Occup Health.* Advance Publication.
32 Released 2015/10/07. <http://doi.org/10.1539/joh.15-0170-OA>
- 33 Yanagiba Y, Suzuki T, Suda M, Hojo R, Gonzalez FJ, Nakajima T, Wang RS. Cytochrome P450 2E1
34 is responsible for the initiation of 1,2-dichloropropane-induced liver damage. *Toxicol Ind*
35 *Health.* 2015 Feb 13. pii: 0748233714568801. In press.

- 1 Zhang L, Zong C, Ichihara S, Naito H, Toyokuni S, Kumagai S, Ichihara G. A trial to find appropriate
2 animal models of dichloropropane-induced cholangiocarcinoma based on the hepatic
3 distribution of glutathione S-transferases. J Occup Health. 2015 Dec 25;57(6):548-54.
- 4 環境省 (2009) 水質汚濁に係る環境基準値と要監視項目指針値
5 <https://www.env.go.jp/water/impure/item.html>
- 6 厚生労働省 (2013a)「化学物質のリスク評価検討会報告書 (第 1 回) 別冊 01 リスク評価書
7 No.64 (1,2 -ジクロロプロパン)」(平成 25 年 5 月、厚生労働省)
8 http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=147089&name=2r98520000033z30_1.pdf
- 9 厚生労働省 (2013b)「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」報告書 (平
10 成 25 年 3 月 14 日、厚生労働省)
11 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002x6at-att/2r9852000002x6zy.pdf>
- 12 国立医薬品食品衛生研究所 (2015) 平成 26 年度化学物質の安全性に関する試験報告書
- 13 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 (2012) 災害調査報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工
14 場における疾病災害
- 15 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 (2013) 依頼調査報告書 D-2012-01 大阪府の印刷工
16 場における疾病災害ー 環境濃度推定のためのデータ提供ー
- 17 日本産業衛生学会 (2013) 許容濃度等の勧告 (2013 年度), 日本産業衛生学会誌, 55, 240-246.
18 http://joh.sanei.or.jp/pdf/J55/J55_5_06.pdf
- 19 日本産業衛生学会 (2014) 許容濃度の暫定値 (2014) の提案理由, 日本産業衛生学会誌, 56,
20 189-193.

1-9 (参考) BMD 算出データ

モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従った。

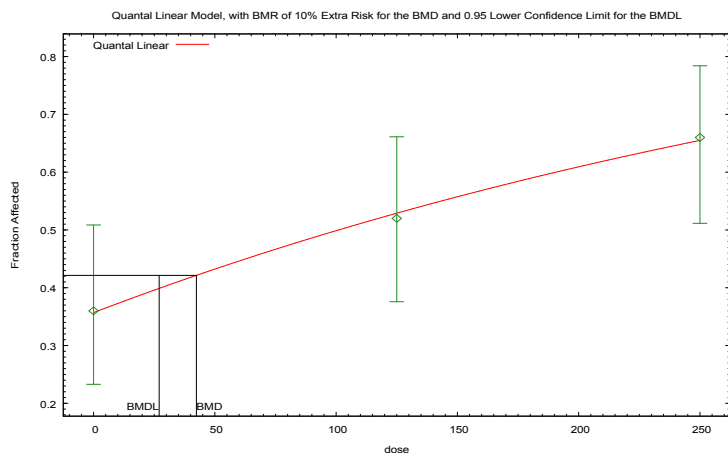
○マウス 2 年間強制経口投与試験(U.S. NTP, 1986)

雄マウスの肝細胞腺腫及びがん Overall Rates

Dose (mg/kg/day)	N	Effect
0	50	18
125	50	26
250	50	33

BMDL₁₀ = 27.0 mg/kg/day
暴露補正後 19.3 mg/kg/day

Model Name	Option File Name	BMD ₁₀ [mg/kg/day]	BMDL ₁₀ [mg/kg/day]	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	P-value	AIC
Gamma	Gam-BMR10-Restrict.opt	52.5654	27.0845	1.940792704	NA	204.68
Logistic	Log-BMR10.opt	53.892	39.3653	1.369022972	0.9184	202.691
LogLogistic	Lnl-BMR10-Restrict.opt	57.1708	19.0495	3.001170634	NA	204.68
LogProbit	Lnp-BMR10-Restrict.opt	73.4038	49.3882	1.486261901	0.8328	202.725
Multistage	Mst2-BMR10-Restrict.opt	48.7338	27.0845	1.799324337	NA	204.68
Multistage	Mst3-BMR10-Restrict.opt	48.7338	27.0845	1.799324337	NA	206.68
Probit	Pro-BMR10.opt	53.7186	39.3735	1.364333879	0.9159	202.691
Weibull	Wei-BMR10-Restrict.opt	51.654	27.0845	1.907142462	NA	204.68
Quantal-Linear	Qln-BMR10.opt	42.393	27.04	1.567788462	0.8776	202.704
Gamma	Gam-BMR10-Unrestrict.opt	52.5636	8.45E-174	6.2175E+174	NA	204.68
LogLogistic	Lnl-BMR10-Unrestrict.opt	57.1708		#DIV/0!	NA	204.68
LogProbit	Lnp-BMR10-Unrestrict.opt	61.7067		#DIV/0!	NA	204.68
Multistage	Mst2-BMR10-Unrestrict.opt	48.7338	15.7755	3.089207949	NA	204.68
Multistage	Mst3-BMR10-Unrestrict.opt	48.9414	0.00107922	45348.86307	NA	206.68
Weibull	Wei-BMR10-Unrestrict.opt	51.654		#DIV/0!	NA	204.68



1 ○ラット 2 年間吸入試験 (Umeda et al., 2010、JBRC, 2006a)

2

3 雄ラットの鼻腔腫瘍 (乳頭腫+神経上皮腫)

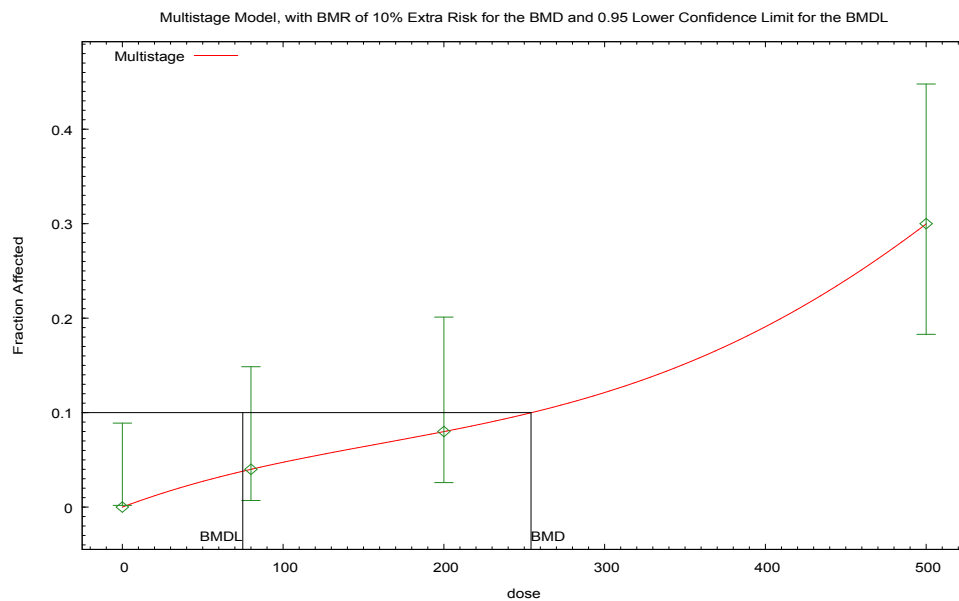
Dose (ppm)	N	Effect
0	50	0
80	50	2
200	50	4
500	50	15

BMCL₁₀ = 74.9 ppm = 346 mg/m³
暴露時間補正後 62.9 mg/m³

4

Model Name	Option File Name	BMD ₁₀ (=BMC ₁₀) [ppm]	BMDL ₁₀ (=BMCL ₁₀) [ppm]	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	P-value	AIC
Gamma	Gam-BMR10-Restrict.opt	200.208	128.966	1.552409162	0.8217	110.152
Logistic	Log-BMR10.opt	307.609	255.848	1.202311529	0.503	112.024
LogLogistic	LnL-BMR10-Restrict.opt	199.141	122.955	1.619625066	0.8017	110.198
LogProbit	Lnp-BMR10-Restrict.opt	231.39	173.507	1.333606137	0.4251	111.667
Multistage	Mst2-BMR10-Restrict.opt	211.719	130.648	1.620529974	0.8979	109.97
Multistage	Mst3-BMR10-Restrict.opt	222.54	131.635	1.690583811	0.9445	109.869
Probit	Pro-BMR10.opt	287.465	236.88	1.213546944	0.5616	111.635
Weibull	Wei-BMR10-Restrict.opt	202.81	129.326	1.568207476	0.837	110.112
Quantal-Linear	Qln-BMR10.opt	173.452	123.477	1.404731245	0.7964	108.831
Gamma	Gam-BMR10-Unrestrict.opt	200.208	120.144	1.66640032	0.8217	110.152
LogLogistic	LnL-BMR10-Unrestrict.opt	199.141	120.227	1.656375024	0.8017	110.198
LogProbit	Lnp-BMR10-Unrestrict.opt	188.137	116.626	1.61316516	0.7016	110.476
Multistage	Mst2-BMR10-Unrestrict.opt	211.719	125.067	1.692844635	0.8979	109.97
Multistage	Mst3-BMR10-Unrestrict.opt	254.22	74.9243	3.393024693	1	111.758
Weibull	Wei-BMR10-Unrestrict.opt	202.81	120.955	1.676739283	0.837	110.112

5



6

15:02 12/25 2015