

## 有害性総合評価表

物質名 : No.18\_1,4-ジクロロ-2-ブテン

有害性の種類	評 価 結 果																									
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ラット</th> <th>マウス</th> <th>ウサギ</th> <th>他</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吸入毒性 : LC<sub>50</sub> =</td> <td>86 ppm</td> <td>184 ppm</td> <td>報告なし</td> <td></td> </tr> <tr> <td>試験内容 :</td> <td>4 時間吸入</td> <td>(920 mg/m<sup>3</sup>)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>経口毒性 : LD<sub>50</sub> =</td> <td>89 mg/kg bw</td> <td>190 mg/kg bw</td> <td>報告なし</td> <td></td> </tr> <tr> <td>経皮毒性 : LD<sub>50</sub> =</td> <td>報告なし</td> <td>報告なし</td> <td>735mg/kg bw (62ml/kg)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>試験内容 : ヒトでは高濃度の蒸気の吸入により、喘ぎ呼吸、呼吸障害、咳嗽、胸骨下疼痛、頭痛がみられ、急速に昏睡が起きる可能性がある。低濃度の蒸気の吸入により、中枢神経抑制、頭痛、呼吸刺激が生じる。吸入ばく露後も倦怠感、頭痛、胸腹部の不快感がみられ、過敏性は数週間～おそらく数年間持続することが報告されている。経口ばく露では、肺うっ血と肺水腫を伴う急性胃腸障害、中枢神経抑制が生じる。どの経路のばく露でも肝臓、腎臓、心臓に遅発性の障害がおきる可能性がある。</p> <p><u>健康影響</u>            実験動物            吸入ばく露</p> <p>ラットに 86 ppm の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 4 時間吸入ばく露した。ばく露中に流涙、流涎、耳の充血が認められた<sup>4)</sup>。また肺、肝臓、脾臓の出血等の病変が認められた<sup>1, 4)</sup>。            CrI:CDラット (雄 : 4 匹/群) に 15.8-296 ppm の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 15 分間吸入ばく露した<sup>1, 4, 7)</sup>。29ppm以上の群で呼吸数の明らかな抑制が生じた。呼吸数/分が半分抑制されるのに必要な 1,4-ジクロロ-2-ブテンの濃度 (RD<sub>50</sub>) は 179 ppmであった。流涙と鼻漏の程度は量依存性がみられた。</p>		ラット	マウス	ウサギ	他	吸入毒性 : LC <sub>50</sub> =	86 ppm	184 ppm	報告なし		試験内容 :	4 時間吸入	(920 mg/m <sup>3</sup> )			経口毒性 : LD <sub>50</sub> =	89 mg/kg bw	190 mg/kg bw	報告なし		経皮毒性 : LD <sub>50</sub> =	報告なし	報告なし	735mg/kg bw (62ml/kg)	
	ラット	マウス	ウサギ	他																						
吸入毒性 : LC <sub>50</sub> =	86 ppm	184 ppm	報告なし																							
試験内容 :	4 時間吸入	(920 mg/m <sup>3</sup> )																								
経口毒性 : LD <sub>50</sub> =	89 mg/kg bw	190 mg/kg bw	報告なし																							
経皮毒性 : LD <sub>50</sub> =	報告なし	報告なし	735mg/kg bw (62ml/kg)																							
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性 : あり</p> <p>根拠 : ウサギを用いた複数の試験で、1,4-ジクロロ-2-ブテンにより皮膚に強い紅斑、浮腫、壊死、腐食が生じることが報告されている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性 : あり</p> <p>根拠 : ウサギを用いた複数の試験で、1,4-ジクロロ-2-ブテンの単回投与により、激しい角膜の熱傷と永続的な損傷が報告されている。</p>																									
ウ 感作性	<p>皮膚感作性 : 報告なし</p> <p>呼吸器感作性 : 報告なし</p>																									
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/発がん性は除く)	<p>無毒性量等 (NOEL) = 2 ppm</p> <p>根拠 : ヒトでは無毒性量等の根拠となるデータは報告されていない。ACGIH では、ラットに対する 1,4-ジクロロ-2-ブテンの 6 時間/日、5 日/週、4 週間の吸入ばく露試験結果をもとに、NOEL は 2 ppm (気道上皮への影響、血液学的変化) としている。この値に対して労働補正 (ばく露期間 : 8 時間/日、5 日/週) を行うと、2 ppm × 6 時間 / 8 時間 = 1.5 ppm となる。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p>																									

	<p>根拠： ラットを用いた吸入試験であり、長期ばく露ではないため、種差=10、試験期間=10として計算する。</p> <p>評価レベル = <math>7.5 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3</math> ( <math>1.5 \times 10^{-2} \text{ ppm}</math> )</p> <p>計算式 : <math>1.5 \text{ ppm} \times 1/100 = 0.015 \text{ ppm}</math></p>
オ 生殖・発生毒性	<p>無毒性量等 (NOEL) = 親 0.5 ppm, 児 5ppm</p> <p>根拠： CrI:CD 雌ラット (26 匹/群) に 0, 0.5, 5 ppm の 1,4-ジクロロ-2-ブテン (65% トランス異性体, 35%シス異性体) を妊娠 6 日から 15 日まで 6 時間/日の吸入ばく露を行った (1, 4, 9)。5 ppm 群で母獣の体重増加率の有意な減少が認められただけで、そのほかに毒性を示す臨床徴候は観察されなかった。1,4-ジクロロ-2-ブテンばく露群では、妊娠ラットの数、着床部位数、胚吸収部位数、胎仔数に有意な変化はみられなかった。また胎仔の体重、頭殿長の計測、外表、内臓、骨格の異常の検査から、1,4-ジクロロ-2-ブテンばく露による胎仔の発達への影響も認められなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 種差 10</p> <p>根拠：吸入による生殖発生毒性の NOEL であり種差 10 のみ。</p> <p>評価レベル = 親 0.05, 児 <math>0.5 \times 6/8 = 3.8 \times 10^{-1} \text{ ppm}</math></p> <p>計算式 : 親 <math>0.5 \text{ ppm} \times 1/10 \times 6/8 = 3.8 \times 10^{-2} \text{ ppm}</math>  児 <math>5 \text{ ppm} \times 1/10 \times 6/8 = 3.8 \times 10^{-1} \text{ ppm}</math></p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠： <i>In vitro</i> では報告されているすべての試験で陽性の結果を示す。ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化法の有無に関わらず陽性を示し、その他酵母あるいは大腸菌を用いる突然変異試験でも陽性である。げっ歯類細胞を用いる突然変異試験においても陽性を示している。</p> <p><i>In vivo</i> では、報告されている試験では陽性の結果を示す。ラットの吸入ばく露により、骨髄細胞で染色分体の異常がみられている。また、ラットの吸入ばく露、経口投与による優性致死試験にでも陽性である。そのほか、ショウジョウバエの劣性致死試験も陽性と報告されている。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠： ACGIH で A2 に分類されている。</p> <p>閾値の有無：閾値なし</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 試験の両方において陽性結果が示されており、遺伝毒性があると判断できる。</p> <p>閾値がない場合</p> <p>EPA IRIS、Cal EPA、WHOにおいてユニットリスクに関する情報はない。ただし、US EPAの実施したリスク分析によると、雄ラットの1,4-ジクロロ-2-ブテンの慢性吸入ばく露による鼻腔腫瘍（腺腫および腺癌）の発生をもとに計算した結果、当該物質 0.025ppmを8時間/日、5日/週、40年間ばく露した労働者の生涯過剰発がんリスクは <math>4 \times 10^{-2}</math> (上界 <math>7 \times 10^{-2}</math>) であった。</p> <p>この値は労働補正後の値であり、RL (<math>10^{-4}</math>) を求めると以下となる。</p> <p>労働補正RL (<math>10^{-4}</math>) = <math>6.3 \times 10^{-5} \text{ ppm}</math> (0.000063 ppm)</p> <p>計算式 : <math>0.025 \times 10^{-4} / 4 \times 10^{-2} = 0.0000625 \text{ ppm}</math></p>

<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA : 0.005ppm (0.025mg/m<sup>3</sup>) (2007CD版、1993 設定) Skin notation 根拠 : 1,4-ジクロロ-2-ブテンは強度の刺激、変異原性、動物発がん物質である。ウサギの経皮投与LD50 値 0.62ml/kgはSkin notationに値する。USEPAは雄ラットの鼻腔腫瘍の発生から求めた0.005ppmに暴露された人の生涯過剰発がんリスクが<math>8 \times 10^{-3}</math>に相当するとしておりこの値を根拠としている。</p> <p>日本産業衛生学会 許容濃度 : 未設定</p>
----------------------	---