

有害性評価書原案

物質名： No.18 1,4-ジクロロ-2-ブテン

イ) 化学物質の同定情報 ^{1,4)}

名 称： 1,4-ジクロロ-2-ブテン

別 名： 2 塩化-2-ブチレン、DCB、1,4-DCB

化 学 式： $C_4H_6Cl_2$

分 子 量： 124.99

CAS 番号： 764-41-0

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 252 号

ロ) 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ^{1,4)}

外 観： 無色ないし褐色の液体

引火点 (C.C.)： 5.9°C

密度： 1.14g/cm³(20°C)

溶解性 (水)： 0.13 g/100 ml (20°C)

沸 点： 156°C

オクタノール/水分配係数 log Pow: 1.8

蒸気圧： 0.4 kPa (20°C)

換算係数：

1ppm = 5.11mg/m³@25°C

融 点： -20°C

1mg/m³ = 0.20ppm @25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性： 熱、スパーク、炎により引火する可能性がある。

イ 爆発危険性： 情報なし

ウ 物理的危険性： 情報なし

エ 化学的危険性： 強力な酸化剤、塩基に触れさせてはならない。光分解性がある。湿気を含んだ空気、水、塩酸で分解する。熱分解により塩化水素が発生する。

ハ) 生産・輸入量、使用量、用途等²⁾

用途： ヘキサメチレンジアミン、クロロブレン製造の中間体

製造業者： 情報なし

製造・輸入量： 情報なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 1,4-ジクロロ-2-ブテンの急性毒性試験結果（致死性）を以下にまとめる。

1,4-ジクロロ-2-ブテンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	0.92 mg/l ^{4,7)}	86 ppm (0.45 mg/l)[4h] ^{1, 4, 6, 7)} 784 ppm (4.1 mg/l)[30min] ⁴⁾	報告なし
経口、LD50	190 mg/kg bw ⁴⁾	89mg/kg bw ^{1, 4, 6)}	報告なし
経皮、LD50	報告なし	報告なし	735mg/kg bw(0.62 ml/kg bw) ^{1, 4, 7)} (注)
腹腔内 LD50	報告なし	報告なし	報告なし
静脈内 LD50	56 mg/kg bw ^{4, 7)}	報告なし	報告なし

[]内はばく露時間。(注) 文献 6 では、ラットのデータとして表記。

なお、ラットに 62 ppm の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 4 時間吸入ばく露した結果、14 日以内に 6 匹中 2 匹の死亡が認められた^{1, 4, 7)}。

健康影響

吸入ばく露

- 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⁴⁾。また肺、肝臓、脾臓の出血等の病変が認められた^{1, 4)}。
- Crl: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^{1, 4, 7)}。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（RD₅₀）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。

経口投与

- ウサギに 60 mg/kg bw の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを経口投与した結果、14 日後に肝機能の低下が認められた⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性

- 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⁴⁾。
- ラットにおいても 1,4-ジクロロ-2-ブテンにより皮膚の壊死を生じる強い刺激性が報告されている⁴⁾。

眼刺激性

- ・ 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^{1,4,6)}。

ウ 感作性
報告なし。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ Chr:CD およびLong Evansラット（雄：6匹/群）およびSyrian Goldenハムスター（雄：6匹/群）に0.1, 10 ppmの1,4-ジクロロ-2-ブテンを6時間/日、5日/週、2週間吸入ばく露を行った^{1,4,6)}。ラットの10ppm群では、成育の遅延と気道の炎症が認められた。しかし0.1ppm群では影響が認められなかった。一方、ハムスターでは0.1, 10ppm群ともに影響は認められなかった。
- ・ Chr:CDラット（雌雄各15匹/群）に0.5, 2, 8, 12 ppmの1,4-ジクロロ-2-ブテンを6時間/日、5日/週、4週間の吸入ばく露を行った^{1,4,6)}。0.5, 2 ppm群では影響が認められなかった⁶⁾。（ただし、文献4では2 ppmで血液学的変化が認められたが、16日間の回復期間後は正常に回復したと記載されている。）8 ppm以上の群では、用量依存性に気道上皮への影響、血液学的変化が認められた⁶⁾。この結果から、NOELは2 ppmであった¹⁾。（ただし、文献4では、NOAELは0.5 ppmと評価された。）
- ・ Chr:CDラット（雌雄各140匹/群）に0, 0.5, 5 ppmの1,4-ジクロロ-2-ブテンを6時間/日、5日/週の頻度で104週間の吸入ばく露を行った¹⁾。しかし、5 ppm群は、ばく露開始30週後に呼吸障害が生じたため、2.5 ppmに低減しさらに23週間ばく露した。0.5 ppm群では、血液、臨床化学検査では影響がみられなかったが、2年後では対照群と比較して尿の希釈がみられた⁴⁾。5 ppm群では、30週後に死亡率の増加、呼吸障害がみられた。雄では血漿蛋白濃度の上昇、白血球数の低下、雌では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加などが認められ、雌雄ともに1年後に尿の希釈がみられた⁴⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

経口投与

- ・ ラットに1,4-ジクロロ-2-ブテンを間欠的に26週間経口投与した結果、18.2mg/kgがTDLoであり、肝機能障害が認められた⁵⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 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。

- ・ 雌ラットに 0, 1.6, 9.2, 34mg/m³の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを妊娠期間中吸入ばく露した。母獣では、胎盤絨毛膜の上皮細胞の壊死性変化等の異常が認められ、中枢神経系の変化、酸素摂取量の低下、赤血球、白血球の増加がみられた。1,4-ジクロロ-2-ブテンのすべてのばく露群で正常胎仔数が対照群と比較して減少し、34mg/m³群で着床後死亡の急激な増加がみられた⁴⁾。
- ・ 雌ラットに 1.8mg/m³の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを妊娠期間中 (21 日間) 吸入ばく露した結果、母獣での毒性が観察され、着床後死亡率の上昇がみられた⁴⁾。
- ・ 雄ラットに 1.8mg~8.3mg/m³の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 2.5 ヶ月間吸入ばく露した結果、精子形成でのRNA,DNAの減少、精子形成上皮細胞の壊死等の異常、無処置の雌との交尾で胚の着床前死亡率の上昇、生存胎仔の体重、頭尾長の増加がみられた⁴⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

経口投与

- ・ 雄ラットに 0.75mg/kgの 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 75 日間強制経口投与した結果、精子形成に影響が認められた⁴⁾。
- ・ 雄ラットに 0.01mg~0.1mg/kgの 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 2.5 ヶ月間強制経口投与した結果、精子形成でのRNA、DNA、1次、2次精母細胞、精子の減少、造精上皮細胞の壊死等の異常、無処置の雌との交尾で胚の着床前死亡率の上昇、生存胎仔の体重、頭尾長の増加がみられた⁴⁾。

カ 遺伝毒性（変異原性）

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 (S9+, -) ^{1, 4)}	+
		ネズミチフス菌TA100 (S9+, -) ^{11, 12)}	+
		大腸菌 ⁴⁾	+
	DNA修復試験		報告なし
	突然変異試験	酵母 (S9+, -) ⁴⁾	+
	HGPRT試験	CHO細胞 (S9+, -) ⁴⁾	+
	染色体異常試験		報告なし
	姉妹染色分体交換試験		報告なし
In vivo	小核試験	ラット（吸入） ⁴⁾	+
	姉妹染色分体交換試験		報告なし
	DNA鎖切断試験		報告なし
	DNA合成試験		報告なし
	体細胞突然変異試験		報告なし
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ^{1, 4, 10)}	+
	優性致死試験	ラット（吸入、経口） ⁴⁾	+

結果の-は陰性を、+は陽性を表す。

キ 発がん性

吸入ばく露

- SD ラット（雌雄各 140 匹/群）に 0, 0.5, 5 ppm の 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 6 時間/日、5 日/週の頻度で吸入ばく露を行った¹⁾。5 ppm 群は、ばく露開始 30 週後に呼吸刺激が生じたため、2.5 ppm に低減しさらに 23 週間ばく露した。0.5 ppm 群は 104 週間ばく露した。鼻腔腫瘍の発生率は雌雄とも用量依存性の増加が認められた（雄：0.5 ppm 群 32%、5 ppm 群 87%、雌：0.5 ppm 群 18%、5 ppm 群 88%）。
- SD ラット（雄 160 匹/群）に 0, 0.1, 0.3, 1 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 6 時間/日、5 日/週、599 日間の吸入ばく露を行った¹⁾。腫瘍発生率と潜伏期間は、用量との関連が認められた。鼻腔の良性腫瘍は、1 ppm 群で 10 ヶ月、0.3 ppm 群で 12 ヶ月、0.1 ppm 群で 19 ヶ月に最初に出現した。また、鼻腔の腺癌は 1 ppm 群で 17 ヶ月、0.3 ppm 群で 19 ヶ月に最初に出現した。腫瘍発生率はすべてのばく露群で有意に増加した。しかし対照群では腫瘍の発生はみられなかった。発生数の詳細は不明である。なお、すべての群で *Corynebacterium kutscheri* の感染が認められたが、腫瘍発生には影響がみられなかった⁴⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

皮膚投与

- ICR/Ha Swiss マウス（雌 30 匹）に 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 1.0mg/0.1ml アセトンで週 3

回の頻度で 537 日まで皮膚投与した。なお、対照群には溶媒のみ投与した^{4,8)}。1,4-ジクロロ-2-ブテン投与群および対照群で、皮膚腫瘍（乳頭腫と扁平上皮癌）の発生は認められなかった。

- ・ ICR/Ha Swiss マウス（雌 30 匹/群）に 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 1.0mg/0.1ml アセトンで皮膚投与して 14 日後、プロモーターとして PMA 2.5 µg/0.1ml アセトンで週 3 回 537 日まで皮膚投与した 2 段階発がん実験を行った^{4,8)}。皮膚腫瘍発生について、1,4-ジクロロ-2-ブテンの投与後に溶媒のみを投与した群、PMA のみ投与した群と比較した。1,4-ジクロロ-2-ブテン + PMA 投与群では、皮膚乳頭腫 (1,4-ジクロロ-2-ブテン + PMA 投与群 1/30、1,4-ジクロロ-2-ブテン + 溶媒投与群 0/30、PMA のみ投与群 3/30)、扁平上皮癌 (1,4-ジクロロ-2-ブテン + PMA 投与群 0/30、1,4-ジクロロ-2-ブテン + 溶媒投与群 0/30、PMA 投与群 1/30) の発生率の有意な増加はみられなかった。

皮下投与

- ・ ICR/Ha Swiss マウス（雌 30 匹）に 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 0.05mg/0.05ml トリカプリリンで週 1 回の頻度で 537 日まで皮下投与した。なお、対照群には溶媒のみ投与した^{4,8)}。1,4-ジクロロ-2-ブテン投与群では局所の肉腫の発生率 (1,4-ジクロロ-2-ブテン投与群 3/30、溶媒対照群 0/30) の有意な増加 ($p < 0.05$) が認められた。

腹腔内投与

- ・ ICR/Ha Swiss マウス（雌 30 匹）に 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 0.05mg/0.05ml トリカプリリンで週 1 回の頻度で 537 日まで腹腔内投与した。なお、対照群には溶媒のみ投与した^{4,8)}。1,4-ジクロロ-2-ブテン投与群では局所の肉腫の発生率 (1,4-ジクロロ-2-ブテン投与群 2/30、溶媒対照群 0/30) の有意な増加は認められなかった。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

吸入ばく露

- ・ 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¹³⁾。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¹³⁾。吸入ばく露後も倦怠感、頭痛、胸腹部の不快感がみられ、これらは数週間～おそらく数年間持続することが報告されている¹³⁾。

経口ばく露

- ・ 経口ばく露により、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¹³⁾。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¹³⁾。

イ 刺激性及び腐食性

ヒトの前腕皮膚に 1,4-ジクロロ-2-ブテンを 0.5～1 時間接触させた実験で、紅斑、腫脹などがみられた⁴⁾。

ウ 感作性

報告なし。

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）

報告なし。

オ 生殖・発生毒性.

報告なし。

カ 遺伝毒性

報告なし。

キ 発がん性

1,4-ジクロロ-2-ブテンにばく露された可能性がある525名の作業者の後向きコホート研究では、悪性腫瘍による死亡が7名でみられた。しかし、がん死亡率の統計学的有意な増加は示されなかった¹⁾。

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクは EPA IRIS、Cal EPA、WHO において情報なし。

ただし、USEPAの実施したリスク分析では、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、当該物質を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が計算されている。その結果、0.025ppmにばく露された労働者の生涯過剰発がんリスクは 4×10^{-2} (上限 7×10^{-2})、0.005ppmにばく露された場合には 8×10^{-3} (上限 1×10^{-2})であった¹⁾。

発がん性分類

IARC : 未分類

NTP 11th : 未分類

ACGIH : A2 (ヒトに対する発がん性が疑わしい物質)

産業衛生学会 : 未分類

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.005ppm (0.025mg/m³) (2007CD版、1993 設定) Skin notation

勧告要旨：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。US EPA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 8×10^{-3} に相当するとしておりこの値を根拠としている。

日本産業衛生学会 許容濃度：未設定

DFG MAK : 未設定 “H” 経皮吸収に注意

引用文献

1. ACGIH、Documentation of the TLVs and BEIs (2007 CD 版)
2. 「許容濃度の勧告 (2007 年度)」産業衛生雑誌 49 巻 p149-174
3. ドイツ学術振興会(DFG)、List of MAK and BAT Values 2007
4. European Commission, ECB –IUCLID Database

<http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=dat>

5. NIOSH : RTECS (CD 版 : 最新版)
6. Clary, J.J. (1977) Toxicity of Chloroprene, 1,3-Dichlorobutene-2, and 1,4-Dichlorobutene-2. *Environ. Health Perspect.* 21:269–274.
7. Gardner, R.J., Burgess, B.A., Kennedy, Jr., G.L.: Sensory (1985) Irritation Potential of Selected Nasal Tumorigens in the Rat. *Food Chem. Toxicol.* 23:87–92.
8. Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Seidman, I. (1975) Carcinogenic Activity of Di- and Trifunctional α -ChloroEthers and of 1,4-Dichlorobutene-2 in ICR/HA Swiss Mice. *Cancer Res.* 35:2553–2557.
9. Kennedy, G.L., Culik, R., Trochimowicz, H.J. (1982) Teratogenic Evaluation of 1,4-Dichlorobutene-2 in the Rat Following Inhalation Exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64:125–130.
10. Vogel, E. (1979) Mutagenicity of Chloroprene, 1-Chloro-1,3-trans-butadiene, 1,4-Dichlorobutene-2, and 1,4-Dichloro-2,3-epoxybutane in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 67:377–381.
11. Barbin, A.G., Plance, A., Croisy, C. (1978) Detection of Electrophilic Metabolites of Halogenated Olefins with 4-(4-Nitrobenzyl)pyridine (NBP) or with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 53:150.
12. Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A-M., Martel-Plancche, G., Brun, G., Hautefeuillie, A., Sabadie, N., Montesano, R., Kuroki, T., Drevon, C., Piccoli, C., Montesano, R. (1980) Validation and Comparative Studies on 180 Chemicals with *S. typhimurium* Strains and Chinese Hamster Cells in the Presence of Various Metabolizing Systems. *Mutat. Res.* 76:1-50.
13. Hazardous Substances Data Bank (HSDB)