

4物質の健康影響等について

第4回化学物質のリスク評価検討会（平成22年6月11日、座長 名古屋俊士 早稲田大学理工学術院教授）において、平成21年度に行われた詳細リスク評価結果から健康障害防止措置等の対策の検討を行うべきとされた4物質について、同検討会で示された有害性評価書ならびに有害性総合評価表より、物質毎に健康影響等を取りまとめた。

また、平成21年度委託事業「職場における化学物質のリスク評価推進事業」において開催された「化学物質の健康診断に関する専門委員会」（座長 櫻井治彦 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター技術顧問）において示された、特殊健康診断項目の案を併せて記載した。

<目次>

- | | | |
|-----|----------------|----------|
| 【1】 | 酸化プロピレン | P. 2~5 |
| 【2】 | 1,4-ジクロロ-2-ブテン | P. 6~9 |
| 【3】 | ジメチルヒドラジン | P. 10~14 |
| 【4】 | 1,3-プロパンスルトン | P. 15~17 |

【1】酸化プロピレンについて

1 物理化学的性質

化学式: C_3H_6O 、分子量: 58.08、融点: $-104^{\circ}C$ 、沸点: $34^{\circ}C$ 、比重(水=1): 0.8、
外観: 特徴的な臭気のある、揮発性の高い無色の液体。(CAS 番号: 75-56-9)

2 用途

プロピレングリコール、プロピレンハロヒドリン、イソプロパノールアミン、オキシエステル類、オキシエーテル類、アリルアルコール、プロピオンアルデヒド、アセトン、プロピレンカーボネート、顔料、医薬品の中間体、殺菌剤の原料¹⁾。

プロピレンオキシドは燻蒸剤として、またウレタンフォーム、プロピレングリコール、プロピレングリコールエーテル、界面活性剤、洗剤の製造で利用され、特殊タピオカでんぷんや合成潤滑剤にも使われる。また、滅菌剤や消毒薬、および電子顕微鏡の試料調製で溶媒として利用される¹³⁾。

※ 生産量: 426 千トン (2003 年)¹⁾、輸入量: 3,155 千トン (2003 年)¹⁾、
輸出量: 54 千トン (2003 年)¹⁾

3 吸収・代謝・排泄

本物質は吸入によりラットで強く吸収され、その後は広範囲に代謝され急速に排泄される。代謝は主としてグルタチオンとの抱合により生じる。本物質は 1,2-プロパンジオールに加水分解される。酸化プロピレンの DNA 付加物は、マウス、ラット、イヌの各種臓器で形成された。

4 健康影響

4.1 発がん性

- ・ オランダの酸化プロピレン製造工場の労働者 116 人(平均ばく露濃度 0.01 mg/m^3)について、リンパ球における染色体異常誘発率を調査した結果では、染色体異常の出現率は対照群と有意差は認められていない。また、アルキル化デンブンの製造工場で、酸化プロピレンに不定期に 1-2 年間ばく露された 20 人の労働者(平均濃度 $0.8-27.5 \text{ mg/m}^3$ 、最大値 135 mg/m^3)の末梢血における染色体異常や小核の誘発に関する調査でも、これらの有意な増加は認められていない。²⁾ 2つの化学工場とウエストバージニアの研究所で働いている 29,139 人の集団に関する遡及的疫学調査では、非ホジキンリンパ腫(52 例)、多発性骨髄腫(20 例)、非リンパ性白血病(39 例)及びリンパ性白血病(18 例)による死亡が報告されている。²⁾

- ・ 発がんの定量的リスク評価

カリフォルニア州 EPA の資料¹⁴⁾には、NTP TR-267¹⁵⁾の試験結果に基づき、吸入

ばく露によるユニットリスク(UR)の値は 3.7×10^{-6} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と記載されている。

・ 発がん性分類

- ・ ACGIH: A3 (動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質³⁾) (2004年)
- ・ 日本産業衛生学会: 2B (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾) (2004年)
- ・ IARC: 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁵⁾)

4.2 生殖細胞変異原性

- ・ 生殖細胞変異原性: 恐らくなし

有害性評価書には「*In vivo* ではマウスを用いる小核試験で 100-500 mg/kg の範囲で小核の誘発は認められていないが、CD-1 雄マウスに 300 mg/kg の腹腔内投与では小核の誘発が示されている」とされているが、この論文の出典が分からないので陽性と評価できない。有害性評価書の以下の部分は、生殖細胞に対する変異原性が陰性である可能性を示唆している。「SD 雄ラットを 298 ppm に 7 時間/日×5 日間吸入ばく露した場合や CD-1 雄マウスに 50-250mg/kg を 14 日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを 298ppm に 7 時間/日×5 日間/週×1-9 週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない。²⁾」

4.3 生殖毒性

- ・ 試験で得られた LOAEL < 100 ppm (238mg/m³)
サルの雄を 100, 300 ppm に 7 時間/日×5 日/週×2 年以上ばく露した実験で奇形はみられていないが、精子数及び精子の運動性が低下している。²⁾
- ・ 不確実性係数 UF = 100
- ・ 根拠: 種差、LOAEL
- ・ 評価レベル < $238\text{mg}/\text{m}^3 \times 7 \text{時間}/8 \text{時間} \times 5 \text{日}/5 \text{日} \times 1/100$
= $2.08 \text{mg}/\text{m}^3$ (0.87ppm)

4.4 感作性

- ・ 報告なし。

4.5 その他の影響

- ・ 皮膚腐食性

実験動物で眼及び皮膚に重度の刺激性を示す。ヒトでは皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている。²⁾ ウサギの無傷な皮膚を剃毛し、10%または20%酸化プロピレン水溶液を塗布後、プラスチック製カバーで密封し、6分間以上ばく露させると、充血や浮腫が生じた。もっとも重度のばく露部位では痂皮形成が生じたとの報告がある。¹⁶⁾

・ 眼に対する損傷性／刺激性

実験動物で眼及び皮膚に重度の刺激性を示す。ヒトでは皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている。1,500 ppmの酸化プロピレンに15分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激が見られる。²⁾ ヒトではプロピレンオキサイドへのばく露により、角膜熱傷をきたしたとの報告がある。¹⁶⁾

・ 麻酔作用

1,500 ppmの酸化プロピレンに15分間ばく露したヒトに、初期には肺と眼への刺激や頭痛、脱力、下痢がみられ、ばく露2時間後には蒼白、虚脱状態を呈した。¹⁾

4.6 職場の曝露限界値

・ ACGIH TLV-TWA (2004年): 2 ppm

酸化プロピレンへの職業ばく露について、TLV-TWAとして2 ppm(4.8mg/m³)を勧告する。この値は皮膚の感作、眼、粘膜、及び皮膚の刺激、細胞増殖の増大の可能性を最小とする意図で設定した。

・ 日本産業衛生学会 許容濃度 (2004年): 記載なし

5 健診項目に関する提案

(ア) 健康診断項目提案の理由

短期影響、長期影響発生リスクである刺激症状を予防する。

(イ) 健康診断項目

[一次健康診断項目]

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査
3. 酸化プロピレンによる眼、上気道、皮膚の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
4. 眼の痛み、せき、咽頭痛、発赤等の眼、上気道の刺激等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

[二次健康診断項目]

1. 作業条件の調査
2. 上気道上皮変化の耳鼻科学的検査 (医師が必要と認める場合)

6 引用文献

※ 第4回化学物質のリスク評価検討会（平成22年6月11日）にて示された有害性評価書（案）に基づく。

- 1) 14705の化学商品(2005)、化学工業日報社
- 2) 既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(1997)、化学物質評価研究機構(CERI)
- 3) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2004)、ACGIH
- 4) 許容濃度の勧告(2004年度)日本産業衛生学46巻、日本産業衛生学会
- 5) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 6) プロピレンオキシドのラットを用いた吸入による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験報告書(2003)、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
- 7) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版、第3集(1997)、IPCS
- 8) European Commission (2002) European Union Risk Assessment Report Methyloxirane (CAS No: 75-56-9) RISK ASSESSMENT.
- 9) Reuzel PGJ, and Kuper CF (1982). Chronic (28 month) inhalation toxicity/carcinogenicity study of 1,2-propylene oxide in rats. Report no. V 82.215/280853. CIVO Institutes TNO, Zeist, NL.
- 10) US EPA (1994) Integrated Risk Information System Propylene oxide (CASRN 75-56-9)
- 11) Kuper, C.F., P.G.J. Reuzel, V.J. Feron and H. Verschuuren. 1988. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. Food Chem. Toxicol. 26(2): 159-167.
- 12) OECD(2001): SIDS Initial Assessment Meeting, SIAP
- 13) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 14) Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors、OEHHA(2002)、California EPA
- 15) NTP TR-267 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies(1985)
- 16) Documentation of TLVs and BEIs (2001), ACGIH
- 17) 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版(2000)、JETOC
- 18) 平成16年度(2004年度)版「化学物質と環境」(冊子のpdf版) 平成17年度 環境省 <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004.pdf>

【2】 1,4-ジクロロ-2-ブテンについて

1 物理化学的性質

化学式: $C_4H_6Cl_2$ 、分子量: 124.99、融点: $-20^{\circ}C$ 、沸点: $156^{\circ}C$ 、密度: $1.14g/cm^3(20^{\circ}C)$ 、
外観: 無色ないし褐色の液体。(CAS 番号: 764-41-0)

2 用途

ヘキサメチレンジアミン、クロロプレン製造の中間体。

※ 生産量: 情報なし、輸入量: 情報なし

3 吸収・代謝・排泄

呼吸器または皮膚より吸収。肝ミクロソームモノオキシゲナーゼによりハロオレフィンの二重結合が酸化される。¹³⁾

4 健康影響

4.1 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 (2009 年 2 月 23 日「<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/>」)、Cal EPA (2009 年 2 月 23 日「<http://oehha.ca.gov/risk/chemicalDB/>」)、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)
 - ・ 日本産業衛生学会: 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)

4.2 遺伝子障害性(変異原性)

ヒトについて報告なし。実験動物については下記の通り。

- ・ 遺伝毒性:あり

In vitro 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(サルモネラ菌)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。*In vivo* 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、骨髓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。

4.3 生殖発生毒性

ヒトについて報告なし。実験動物については下記の通り。

- ・ 無毒性量等(NOEL) = 親 0.5 ppm, 児 5ppm

SD 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、そのほかにも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。

- ・ 不確実性係数 UF = 種差 10

吸入による生殖発生毒性の NOEL であり種差 10 のみ。

- ・ 評価レベル 親: 3.8×10^{-2} ppm、児: 3.8×10^{-1} ppm

- ・ 計算式 親 $0.5 \text{ ppm} \times 1/10 \times 6/8 = 3.8 \times 10^{-2} \text{ ppm}$
児 $5 \text{ ppm} \times 1/10 \times 6/8 = 3.8 \times 10^{-1} \text{ ppm}$

4.4 感作性

- ・ 報告なし。

4.5 その他の影響

- ・ 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)}

4.6 職場の曝露限界値

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

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 にばく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: 記載なし
- ・ DFG MAK: 未設定 “H” 経皮吸収に注意

5 健診項目に関する提案

(ア) 健康診断項目提案の理由

眼、上気道及び皮膚の刺激症状の有無を確認することにより、低濃度レベルでのばく露管理に結びつけることができる。

(イ) 健康診断項目

[一次健康診断項目]

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査 (保護具の着用状況を確認することが求められる)
3. 1,4-ジクロロ-2-ブテンによる眼、上気道、皮膚の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
4. 眼の痛み、せき、咽頭痛等の眼、上気道の刺激等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
5. 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

[二次健康診断項目]

1. 作業条件の調査

6 引用文献

※ 第4回化学物質のリスク評価検討会 (平成22年6月11日) にて示された詳細リスク評価書に基づく。

- 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-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, 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)
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>)

【3】ジメチルヒドラジンについて

1 物理化学的性質

化学式： $C_2H_8N_2$ 、分子量：60.1、融点： $-58^{\circ}C$ 、沸点： $63^{\circ}C$ 、比重(水=1)：0.8、
外観：刺激臭のある、無色の発煙性で吸湿性の液体。空気にばく露すると黄色になる。
(CAS 番号：57-14-7)

2 用途

合成繊維・樹脂安定剤、医薬・農薬原料、ミサイル推進剤、界面活性剤反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係(難溶化合物溶剤)¹⁾ ジェット燃料およびロケット燃料の成分、酸性ガスの吸収剤、植物成長調整剤として用いられ、写真や化学合成に用いられる。³⁾

※ 生産量：200トン (2003年)¹⁾

3 吸収・代謝・排泄

ラット、ウサギ、猫、犬、猿では、注射されたジメチルヒドラジンは、迅速に血液に吸収され、主に尿中に排泄される。¹²⁾

4 健康影響

[生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料³⁾]

1,1-ジメチルヒドラジンは種々の試験で遺伝作用を発現する。ネズミチフス菌(サルモネラ菌、*Salmonella typhimurium*)を用いる試験系において陽性結果が得られている。L5178Y マウスリンパ腺細胞および V-79 肝臓細胞において、1,1-ジメチルヒドラジンは突然変異を誘発した。大腸菌(*Escherichia coli*)の栄養欠乏株は復帰変異を示したが、1,1-ジメチルヒドラジンは大腸菌(*Escherichia coli*)のλプロファージ突然変異を誘発しなかった。肝細胞において不定期DNA合成が誘導された。ラット肝臓S-9活性化系非存在下で実施したチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる試験系において、姉妹染色分体交換が誘発された。イヌの小核試験およびマウスの優性致死試験などの *in vivo* 動物試験において陰性であり、マウスに精子異常は誘発されなかった。1,1-ジメチルヒドラジン投与後、マウスの骨髄に小核は誘発されなかったが、1,1-ジメチルヒドラジンを注射し、部分肝切除を行った96時間後に測定を行った場合、小核を有する肝細胞が誘発された。DNA相互作用はラット肝細胞における単鎖切断として証明され、1,1-ジメチルヒドラジンばく露後に認められた。アルカリ溶出法を用いた *in vivo* 試験において肝細胞障害が認められ、腹腔内投与を行ったマウスの肝臓および肺において、DNA切断が認められた。

本物質は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の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。¹⁰⁾

4.1 発がん性

・ 発がん性分類

- ・ IARC: 2B:ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
(1,1-ジメチルヒドラジン) (1999年)⁴⁾
- ・ ACGIH: A3 (動物実験では発がん性が確認されたが
ヒトの発がんとの関連が未知の物質⁷⁾) (2004年)
- ・ 日本産業衛生学会: 2B (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる
物質で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾) (2004年)

・ 吸入ばく露 (実験動物)⁵⁾

イヌ、ラット、マウス、ハムスターに 0、0.05、0.5、5ppm の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1日6時間、1週間に5日の割合で6ヶ月間吸入ばく露する試験を実施した。ばく露 17~20ヶ月後にこれらのげっ歯類を計画的に屠殺した。1,1-ジメチルヒドラジンには不純物として発がん性物質であるジメチルニトロソアミン0.12%混入していた。このジメチルニトロソアミンが製造過程で混入したのか、1,1-ジメチルヒドラジンの分解産物であるのかは不明である。

5ppm ばく露群のイヌの肝臓機能検査で軽度異常および血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) の上昇が認められた。これより低用量では化合物に関連する作用は認められなかった。これらのパラメータはばく露期間終了後、可逆的に回復した。ハムスターについては、いずれの用量群においても化合物に関連する腫瘍発生率の上昇は認められなかった。5ppm ばく露群のラットで肺腫瘍、扁平上皮がんおよび肝細胞がんの発生率が上昇した。0.5ppm ばく露群のラットですい臓のランゲルハンス島細胞腺腫発生率が上昇したが、5ppm ばく露群ではごくわずかに上昇したのみであった (統計的有意差なし)。線維性組織球腫が 0.5 ppm ばく露群のラットでは軽度に、5ppm ばく露群では有意に上昇し、非染色性腺腫が 0.5ppm ばく露群の両方のラットで上昇した。これらの腫瘍発生率の上昇はジメチルニトロソアミンによる可能性がある。濃度 5ppm の 0.12%ジメチルニトロソアミン含有 1,1-ジメチルヒドラジンを 8.5 週間にわたりイヌにばく露すると、SGPT が上昇し、肝臓形態が極わずかに変化した。しかしながら、精製 1,1-ジメチルヒドラジン (5ppm) ばく露したイヌの肝臓機能パラメータは正常であり、肝臓に対する形態学的な影響も認められなかった。肝臓に対する作用はジメチルニトロソアミンによるものであると考えられる。しかしながら、データから推定することはできない。ヒドラジン自身の発がん性作用はすべてその刺激性作用によるものであることが指摘されている。DNA の間接的アルキル化はヒドラジンの変異原性および「発がん性作用の両方に寄与していると推定され (すなわち、発がん過程において中間体である細胞性物質と反応する)、これが毒性作用と密接に関連している。

この物質は人で発がん性を示す可能性がある。⁵⁾

(「化学物質のリスク評価検討会」事務局注：N,N-ジメチルヒドラジンのメーカーによれば、「当該物質は空気との反応性が高く、反応すればジメチルニトロソアミンを生成する可能性は高い。ただし、メーカーで生産した段階では、N,N-ジメチルヒドラジンの純度は高く(ジメチルニトロソアミンが混入している可能性はない)、貯蔵、供給の段階では窒素封により空気・光との接触を断っているため、上記文献中の濃度(0.12%)に至るジメチルニトロソアミンの生成の可能性はない」としている。)

- ・ 経口投与 (実験動物)⁵⁾

いくつかの試験において、ハムスター0、0.05、0.5、5ppmの1,1-ジメチルヒドラジンを1日6時間、飲料水に添加して投与した。マウスの場合、血管、肺、腎臓、肝臓の腫瘍発生率が有意に上昇した。ラットでは肝臓がんが、ハムスターでは血管および盲腸の腫瘍が発現した。

- ・ 皮下投与 (実験動物)⁵⁾

37mg/kg(オス)または32mg/kg(メス)の1,1-ジメチルヒドラジンを一生にわたり1週間に1回の割合で皮下投与したハムスターは悪性末梢神経鞘腫瘍を発現し、全般的な新生物性反応が上昇した。この試験とは対照的に、シリアンゴールデンハムスターに8~5mg/kgの1,1-ジメチルヒドラジンを1週間に1回、皮下投与しても処置に関連した腫瘍は発現しなかった。

4.2 生殖細胞変異原性

- ・ 生殖細胞変異原性： やや疑われる

in vivo somatic cell genotoxicity tests (ラット肝に単鎖切断を誘発) で陽性を示し、*in vitro* mutagenicity tests (サルモネラ復帰変異試験、L5178Yマウスリンパ腫試験) で陽性である。*In vivo* heritable germ cell mutagenicity test (マウスの優性致死試験) は陰性である。

4.3 生殖毒性

- ・ 経口投与のデータなし
- ・ 試験で得られた LOAEL = 10 mg/kg/day (腹腔内投与)

ラットの妊娠5-15日に10、30、60 mg/kg/dayを腹腔内投与したところ、胚毒性がみられた。²⁾

4.4 感作性

- ・ 皮膚感作性
MAKではSh(皮膚感作性の恐れのある物質)としている。⁶⁾
- ・ 呼吸器感作性： 報告なし

4.5 その他の影響

- ・ 皮膚腐食性

EU-Annex Iで R34 に分類されている。ICSC カードで症状として「皮膚熱傷」の記載がある。⁵⁾

- ・ 眼に対する損傷性／刺激性

ICSC カードで眼の症状として「重度の熱傷」の記載がある。⁵⁾

- ・ 特定臓器毒性／全身毒性(単回ばく露)³⁾

1,1-ジメチルヒドラジン(I)はイヌの皮膚から容易に吸収され、塗布後 30 秒以内に血中に検出される。イヌの皮膚に 1,1-ジメチルヒドラジン(I)を塗布すると、角膜混濁も誘発される。経皮ばく露により紅班が発現する。急性ばく露による毒性作用は嘔吐、痙攣、その他の神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。この物質は中枢神経系、肝臓に影響を与え、呼吸不全、肝障害を生じることがある。蒸気にばく露すると死に至ることがある。⁵⁾

- ・ 特定臓器毒性／全身毒性(反復ばく露)³⁾

ラット、マウス、イヌに 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間の割合で 1,1-ジメチルヒドラジン(I)蒸気を吸入ばく露した。ばく露濃度はラットおよびマウスで 75ppm の 7 週間ばく露または 140ppm の 6 週間ばく露とした。イヌには 5ppm の 26 週間ばく露または 25ppm の 13 週間ばく露を実施した。75 または 140ppm ばく露群のラットおよびマウスで死亡率上昇、神経学的作用、呼吸作用が認められたが、形態学的組織変化は認められなかった。25ppm ばく露群のイヌ 1 匹が死亡し、残りのイヌで神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および細網内皮系組織の血鉄症が認められた。5ppm ばく露群のイヌでは軽度の体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。この物質は神経系、肝臓、血液に影響を与えることがある。⁵⁾

4.6 職場の曝露限界値

- ・ ACGIH TLV-TWA: 0.01ppm (0.025mg/m³) (2004 年) 経皮吸収性²⁾

1,1-ジメチルヒドラジン(I)はラットにおいて 0.05ppm で鼻腫瘍発生率がわずかに上昇したこと、また、他のヒドラジン類、特に、メチルヒドラジンが 0.02ppm でラットおよびマウスに鼻刺激など他の毒性徴候を誘発する事実と類似していることから、UDMH の TLV-TWA 勧告値を 0.01ppm に設定している。

- ・ 日本産業衛生学会 許容濃度: 記載なし

5 健診項目に関する提案

(ア) 健康診断項目提案の理由

短期影響及び長期影響発生予防のために、上気道の自覚症状を主とした項目とする。

(イ) 健康診断項目

[一次健康診断項目]

1. 業務の経歴の調査
2. 作業条件の簡易な調査
3. 1,1-ジメチルヒドラジンによる上気道の刺激、眼の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
4. せき、咽頭痛等の上気道刺激症状、眼の痛み等の眼の刺激等他覚症状又は自覚症状の有無の検査

[二次健康診断項目]

1. 作業条件の調査
2. 肝機能検査
3. 神経学的検査

6 引用文献

※ 1)~11)は、第4回化学物質のリスク評価検討会（平成22年6月11日）にて示された詳細リスク評価書（案）に基づく。

- 1) 14705の化学商品(2005)、化学工業日報社
- 2) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2004)、ACGIH
- 3) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996年)、ACGIH 和訳版
- 4) IARC Monograph Vol.1, Suppl. 7(1987)
- 5) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版、第3集(1997)、IPCS
- 6) List of MAK and BAT Values 2003、DFR
- 7) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46巻(2004)、日本産業衛生学会
- 8) Rinehart, W.E., E. Donati, and E.A. Greene. 1960. The sub-acute and chronic toxicity of 1,1-dimethylhydrazine vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. June :207-210.
- 9) Haun CC. 1977. Canine hepatotoxic response to the inhalation of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH) and 1,1-dimethylhydrazine with dimethylnitrosamine (DMNA). AMRL-TR-76-125.
- 10) MacEwen JD, EH Vernot, Toxic Hazard Research Unit Annual Technical Report, AMRL-TR-77-46, AS A046-085. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright- Wright-Patterson Air Force Base, Ohio (1977)
- 11) 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版(2000)、JETOC
- 12) Hazardous Substances Data Bank (HSDB) (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>)

【4】 1,3-プロパンスルトンについて

1 物理化学的性質

化学式: $C_3H_6O_3S$ 、分子量: 122.14、融点: $31^{\circ}C$ 、沸点: $112^{\circ}C$ 以下で分解する、
比重(水=1): 1.393 ($40^{\circ}C$)、外観: 特徴的な臭気のある、白色の結晶または無色の液体。
(CAS 番号: 1120-71-4)

2 用途

合成樹脂、繊維、塗料、染料、医薬品の合成中間体。

※ 生産量: 1~10トン (平成 11 年通産省による、製造・輸入を含む)²⁾

3 吸収・代謝・排泄

詳細不明。

4 健康影響

4.1 発がん性

- ・ ドイツの1つの化学工場で、1950~1970年代にかけての総数は不明であるがごく限定された 1,3-プロパンスルトンに職業ばく露された 20 名の男性労働者についての追跡調査がある。ばく露歴のある労働者に大脳の膠芽細胞腫の発生がみられた。3 例は腸に悪性腫瘍がみられた。1 例は通常ヒトにはまれな悪性腫瘍である十二指腸がんもみられた。2 例の異なるタイプの造血器/リンパ系悪性腫瘍がみられ、1 例の腎細胞がんがみられた。これらの腫瘍は動物実験で発がんがみられた部位とよく一致していた。8 例は癌以外の死因であった。この症例研究は 1,3-プロパンスルトンの過去の限定的ばく露から (30~40 年、あるいはそれ以上の)長い潜伏期間を示している。¹⁴⁾
- ・ 発がんの定量的リスク評価
California EPA に吸入ばく露による生涯過剰発がんの吸入ユニットリスクを「 6.90×10^{-4} 」と掲載されている。(http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB 2009 年 2 月 10 日確認)¹⁶⁾
なお、ユニットリスクは、Ullandらおよび Weisburgerら¹¹⁾の 1,3-プロパンスルトンの経口投与試験による雄ラットの小脳での悪性膠腫の発生率のデータをもとに計算されている¹⁸⁾。
- ・ 発がん性分類
 - ・ IARC: 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる)⁶⁾
 - ・ NTP 11th: R (ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)
 - ・ ACGIH: A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明)⁴⁾

- ・ 日本産業衛生学会： 2B（人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質）
- ・ EU Annex I: Carc. Cat. 2; R45(がんを引き起こすことがある)
- ・ DFG MAK: Carc. Cat. 2

4.2 遺伝毒性（変異原性）

- ・ 細菌を用いた試験では、1,3-プロパンスルトンはDNA損傷を引き起こし、復帰突然変異試験で陽性が示されている^{6,8)}。
- ・ ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験では、チャイニーズハムスター細胞やヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験などで陽性が示されている^{6,8)}。そのほか、チャイニーズハムスター細胞、マウス C3H 10T1/2CL8 細胞株やヒト上皮細胞株を用いた細胞形質転換試験で陽性が報告されている^{6,8)}。
- ・ *in vivo* 遺伝毒性試験では、SD ラットに 1,3-プロパンスルトン 31mg/kg を静脈投与後、ラット脳細胞で DNA 鎖の切断が誘導された^{6,15)}。マウスの腎での 3H-チミジン取り込み阻害試験により著明な DNA 合成阻害が認められた。経胎盤的にばく露された CHL 細胞を用いた *in vivo/in vitro* 細胞形質転換試験では腫瘍性の形質転換が認められた⁸⁾。
- ・ 1,3-プロパンスルトンは、*in vitro* で pH6-7.5 の条件下でグアノシンおよび DNA と反応し、反応生成物の 90% 以上は N7-アルキルグアノシンである⁶⁾。

4.3 生殖毒性

報告なし。

4.4 感作性

- ・ ヒトでの感作性の可能性があると記述がある⁸⁾。

4.5 その他の影響

- ・ 皮膚腐食性
ヒトへの健康影響として、接触皮膚炎がみられたことが記載されている⁸⁾。

4.6 職場の曝露限界値

- ・ ACGIH TLV-TWA: 設定なし
- ・ 日本産業衛生学会 許容濃度: 設定なし
- ・ DFG MAK: 設定なし
- ・ NIOSH REL: できるだけ低濃度に (CA lowest feasible concentration)

5 健診項目に関する提案

- 平成 20 年度委託事業「職場における化学物質のリスク評価推進事業」における「化学物質の健康診断に関する専門委員会」では提案なし。

6 引用文献

※ 第 4 回化学物質のリスク評価検討会（平成 22 年 6 月 11 日）にて示された有害性評価書（案）に基づく。

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1524(2004)IPCS
- 2) 化学工業日報社、15308 の化学商品(2008)
- 3) ACGIH, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2006)、ACGIH
- 4) ACGIH Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)ACGIH
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6) IARC Monograph Vol.71 (1999), IARC
- 7) NTP:Report on Carcinogen 11th “1,3-Propane sultone”
- 8) ドイツ学術振興会(DFG):MAK Value Documentations Vol.4 (1992) p313-321
- 9) (独)製品評価技術基盤機構(NITE):GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 10) European Commission, ECB:Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 11) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH: Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 75-88.
- 12) Gupta SC, Mehrotra TN, Srivastava UK. Carcinogenic effect of 1:3 propane sultone. Int Surg 1981; 66: 161-163.
- 13) Doak SM, Simpson BJ, Hunt PF, Stevenson DE: The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. Toxicology 1976; 6: 139-154.
- 14) Bolt HM, Golka K: 1,3-Propane sultone, an extremely potent experimental carcinogen: what should be expected in humans? Toxicol Lett 2004;151:251-4.
- 15) Robbiano L, Brambilla M. DNA damage in the central nervous system of rats after *in vivo* exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. Teratog Carcinog Mutag 1987; 7: 175-181.
- 16) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>
- 17) NIOSH:RTECS(CD 版:最新版)
- 18) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxicology and Epidemiology Section, 2002, pp. 500-503.