

リスク評価書

No. 64

1,2-ジクロロプロパン (1,2-Dichloropropane)

目 次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	15
別添3 ばく露作業報告集計表	33
別添4 測定分析法	34

2013年5月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 物理化学的性質

(1) 化学物質の基本情報

名称：1,2-ジクロロプロパン (1,2-Dichloropropane)

別名：塩化プロピレン、二塩化プロピレン

化学式： $C_3H_6Cl_2$

分子量：113.0

CAS 番号：78-87-5

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 254 号

(2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体 引火点 (C.C.)：16°C

比重：1.16 発火点：557°C

沸点：96°C 爆発限界 (空気中)：3.4~14.5vol%

蒸気圧：27.9 kPa (20°C) 溶解性 (水)：0.26 g/100ml (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：3.9 オクタノール/水分配係数 log Pow：2.02

融点：-100 °C 換算係数：

1 ppm = 4.62 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.22 ppm (25°C)

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入量：1,806 トン (H22 年度化審法優先評価化学物質届出結果)

用途：金属用洗浄剤、他の製剤の原料・中間体及び中間体含有物

製造業者：情報なし

2 有害性評価の結果 (詳細を別添 1 及び別添 2 に添付)

(1) 重視すべき物質性状とばく露ルート (吸入、経口、経皮)

1,2-ジクロロプロパンは常温で液体であり、蒸気圧が比較的高く、蒸気の吸入ばく露が問題となる。

急性ばく露により中枢神経抑制、眼と気道の刺激性見られる。また、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられるので、注意が必要である。

(2) 重視すべき有害性

① 発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある。

日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験において、雌雄 F344/DuCr1Cr1j (Fischer) ラット (50 匹/群) に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した試験で、雌雄ともに鼻

腔腫瘍の発生増加が認められ、ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP 対応試験〉。

また、雌雄 B6D2F₁/Crlj マウス (50 匹/群) に 1,2-ジクロロプロパン 0、32、80、200ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間吸入全身ばく露した試験で、雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加と、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加が認められた。ハーダー腺腺腫の発生増加は、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠であり、雌の細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加は、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP 対応試験〉。

なお、以下に記す IARC のグループ 3、ACGIH の A4、DFG MAK の 3B 分類の評価には、厚生労働省の試験結果 (日本バイオアッセイ研究センターの試験報告書 (2006)) および原著論文 (2010)) は含まれていない。

IARC : 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) (1999)

ACGIH : A4 (ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質) (2006)

DFG MAK : 3B (in vitro 試験または動物実験で他のカテゴリーに分類するには十分でない発がん性の証拠が得られた物質) (2011)

NIOSH : Ca (職業性発がん物質)

○ 閾値の有無 : なし

本物質は、*in vitro* 試験系では、復帰突然変異試験 (TA100, TA1535)、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) のいずれでも陽性を示している。また、*in vivo* 試験系で小核試験、ラット優性致死試験では陰性であったが、ラット体細胞突然変異試験で陽性を示した。総合的に判断し、遺伝毒性ありと判断。

② 発がん性以外の有害性

○ 急性毒性 :

吸入毒性 : LC₅₀ = 2,000ppm(4h) (ラット)

LC₅₀ = 720ppm(10h) (マウス)

経口毒性 : LD₅₀ = 1,700 ~ 2,890mg/kg (ラット)

LD₅₀ = 860 ~ 960mg/kg (マウス)

LD₅₀ = 8,750 ~ 1,200mg/kg (ウサギ)

経皮毒性 : LD₅₀ = >2,000 ~ 10,430mg/kg (ラット)

LD₅₀ = 8,750 ~ 10,200mg/kg (ウサギ)

ヒトへの影響 : 急性ばく露により中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられる。また、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられる。

○ 皮膚腐食性/刺激性 : あり

○ 眼に対する重篤な損傷性/刺激性 : あり

○ 皮膚感作性 : あり

○ 変異原性 : あり

○生殖毒性：判断できない

○反復投与毒性（生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く。）

・ LOAEL= 15 ppm（ラット、吸入ばく露、13週間試験）

雌雄の 15 ppm 以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm 以上の群に嗅上皮の変性、呼吸粘膜の過形成が認められた。

・ LOAEL= 125 ppm（ラット、吸入ばく露、13週間試験）

125 ppm 以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm 以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1000 ppm 以上の群で体重の低値、脾臓および骨髄の造血能の上昇、γGTP 活性の増加を認めた。2,000 ppm 群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性の肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。

・ NOAEL= 150 ppm（マウス、吸入ばく露、13週間試験）

雄の 15 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の 150 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められない。

（3）許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (46 mg/m³)、SEN、発がん性分類：A4

ラット13週間吸入毒性試験にて15ppmより高いばく露濃度で体重減少および気道（鼻部）の刺激がみられたことからTLV-TWA：10ppmを勧告した。

○日本産業衛生学会：情報なし

○OSHA : TWA 75 ppm、STEL 110 ppm

（4）評価値

○一次評価値：評価値なし

ユニットリスクに関する情報がないため、一次評価値なし

○二次評価値：10 ppm

米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が提言しているばく露限界値（TLV-TWA）を二次評価値とした。

（注）日本産業衛生学会において、許容濃度が検討されていることから、今後、同学会の許容濃度が勧告された場合には、必要に応じて追加検討を行う。

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業（詳細を別添3に添付）

平成23年における1,2-ジクロロプロパンの有害物ばく露作業報告は、合計16事業場から、26作業についてなされた。

作業毎の従事労働者は、5人未満が46%、5人以上10人未満が12%、11人以上20人未満が27%、20人以上が15%であった。

対象物質の年間取扱量1,000トン以上が15%、100トン以上1,000トン未満が8%、10トン以上100トン未満が31%、1トン以上10トン未満が23%、500kg以上1トン未満が4%、500kg未満が19%であった。

対象物等の物理的性状は、液体が100%であった。

主な用途は、「対象物の製造」、「他の製剤等の原料として使用」、「洗浄を目的とした使用」であり、主な作業は「サンプリング、分析、試験または研究の作業」、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「充填又は袋詰め作業」であった。

1日当たりの作業時間は、15分未満の作業が50%、15分以上30分未満の作業が12%、30分以上1時間未満の作業が23%であった。

発散抑制措置については、局所排気装置の設置がなされている作業が36%、全体換気装置が21%、その他が39%であった。

(2) ばく露実態調査の概要

有害物ばく露作業報告のあった、1,2-ジクロロプロパンを製造し、又は取り扱っている事業場から、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）を用いて、ばく露レベルが高いと推定される3事業場と、厚生労働省が指定する1事業場の計4事業場を調査した。

対象事業場においては、作業実態の聞き取り調査を行った上で、特定の作業に従事する14人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、9地点についてスポット測定を実施した。

個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。その概要を以下に示す。

○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- ・サンプリング：No.258 球状活性炭管（100/50mg）で捕集
- ・分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法

○対象事業場における作業の概要

対象事業場における1,2-ジクロロプロパンの用途は、「1,2-ジクロロプロパンの製造」、「洗浄を目的とした使用」等であった。

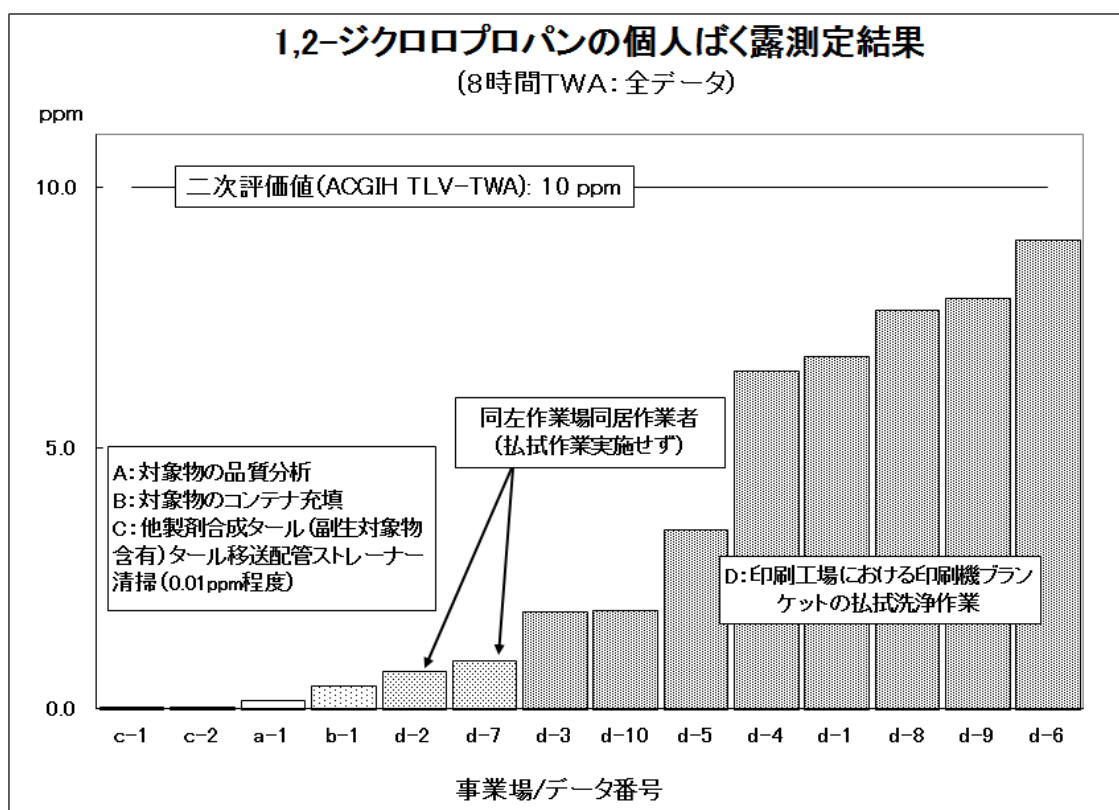
1,2-ジクロロプロパンのばく露の可能性のある主な作業は、分析、サンプリング

、洗浄工程等であった。

○測定結果

労働者 14 人の個人ばく露測定の結果、8 時間 TWA の最大値は 8.99ppm（ブラケットの払拭洗浄作業）であった。また、信頼率 90% で区間推定した上限値（上側 5 %）は 73.64ppm（洗浄・払拭の業務においては 17.66ppm）であり、二次評価値を上回った。

1,2-ジクロロプロパンの用途等の別にみると、以下のとおり。



・1,2-ジクロロプロパンの製造に関連する作業

1,2-ジクロロプロパンへのばく露の可能性のある作業は、分析、サンプリング、コンテナ充填作業であったが、個人ばく露測定の8時間 TWA は最大でも 0.44ppm であった。

・他製剤製造時に副生する 1,2-ジクロロプロパンを含有するタールを廃棄する作業

1,2-ジクロロプロパンへのばく露の可能性のある作業は、ストレーナーの掃除及び廃液の廃棄作業であったが、個人ばく露測定の8時間 TWA は最大でも 0.011ppm であった。

・1,2-ジクロロプロパンを洗浄剤として使用する作業

1,2-ジクロロプロパンへのばく露の可能性のある作業は、印刷機の洗浄・払拭

の作業であり、個人ばく露測定の結果、8時間TWAは最大で8.99ppmであった。また、この事業場では、スポット測定を実施した6地点うち4地点で二次評価値(10ppm)を超えており、最大値が100.62ppmと高い気中濃度がみられた。

(3) ばく露の高い作業の詳細

個人ばく露測定の結果、8時間TWAの最大値を示した事業場では、印刷機のブランケット(転回ゴム)の洗浄・払拭の業務において、1,2-ジクロロプロパンを洗浄剤として使用していた。当該事業場における洗浄・払拭の業務については、1回あたり1分～23分間の作業が1日数回行われおり、調査日における当該業務に係る作業の総時間数は5～28分であった。なお、局所排気装置が設置されていない屋内で行われていたが、作業者の大半は有機ガス用防毒マスクを着用していた。

4 大阪府の印刷事業場で発症した胆管がん事案

(1) 模擬実験結果について

大阪府内にある印刷事業場の労働者から、化学物質の使用により胆管がんを発症したとして労災請求があった事案に関し、独立行政法人労働安全衛生総合研究所(安衛研)が模擬実験を行った。

1,2-ジクロロプロパン46.4%を含む混合溶剤を用いて、過去に行われていた作業を模して、安衛研職員がアルミ板の拭き取り作業を行ったところ、1時間当たり1.75リットルの混合溶剤消費に対し、安衛研職員の個人ばく露濃度は1,2-ジクロロプロパンで60～210ppm、環境濃度は1,2-ジクロロプロパンで30～80ppmであった。個人ばく露濃度は、ACGIHのTLV-TWA(10ppm)の6～21倍程度の高い値を示し、環境濃度はACGIHのTLV-TWA(10ppm)の3～8倍程度であった。個人ばく露濃度は環境濃度と比べ2倍近い値を示したほか、場所によって個人ばく露濃度と環境濃度に高低の不均等が認められた。

(2) 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結果について

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

5 リスク評価の結果

(1) 評価値との関係(8時間TWAの分布と最大値)

1,2-ジクロロプロパンを製造し、又は取り扱う労働者の個人ばく露測定(8時間加重平均濃度(8時間TWA))の結果、測定を実施した14人において、個人ばく露濃度の最大値は8.99ppmであり、二次評価値(10ppm)を下回った。しかしながら、これら測定値について

ばらつきを考慮して区間推定すると、信頼率 90％における上限値（上側 5％）は 73.64ppm（洗浄又は払拭の業務においては 17.66ppm）と二次評価値の 7 倍を超える値となった。

なお、個人ばく露測定において最大値を示した洗浄又は払拭の業務について詳しく調べてみると、実際の個人ばく露測定（8時間 TWA）結果は、1.86～8.99ppm と大きなばらつきをもっており、作業時間、頻度が少ないとはいえ、スポット測定では二次評価値（10ppm）を大きく超えているものが散見されることから、作業時間や頻度によっては、労働者の高いばく露につながる可能性が示唆された。

さらに、安衛研が大阪府の印刷事業場で行った模擬実験においても、場所によって個人ばく露濃度に高低の不均等が認められたことから、洗浄又は払拭の業務においては、高濃度のばく露が生ずるリスクが高いと考えられる。

1,2-ジクロロプロパンの二次評価値が 10ppm であることを踏まえると、洗浄又は払拭の業務では、労働者の健康障害が懸念されるような高いばく露が発生するリスクが高いと考える。

一方、1,2-ジクロロプロパンの製造やその他の業務については、実際の個人ばく露測定（8時間 TWA）結果は、0.0074～0.44ppm とばらつきは大きいけれども、二次評価値（10ppm）を下回っていることから、1,2-ジクロロプロパンの製造やその他の業務においては、ばく露によるリスクは低いと考えられる。

（2）判定結果（措置の要否）

区分	評価値との比較結果 (測定点数、(%))				(参考) 区間推定上限値 (上側5%) 全体(ppm)	判定結果
	2次評価 値超	2次評価 値以下	全体	8hTWA の 最大値 (ppm)		
合計	0 (0)	14 (100)	14 (100)	8.99	73.64 (洗浄又は払拭 の業務において は17.66ppm)	—
当該物質の製造 (品質分析、充填)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0.44		不要
印刷機の洗浄・ 払拭のため、当 該物質を含む洗 浄剤を使用	0 (0)	10 (100)	10 (100)	8.99		要
当該物質を含有 する副生成物の 廃棄	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0.011		不要

6 ばく露要因の解析

1,2-ジクロロプロパンは、前述のように洗浄又は払拭の業務が行われる環境下で適切な発散抑制措置が行われないと高濃度のばく露を生ずるおそれがあり、ばく露レベルを低減させるための取組が考慮されるべきである。

区分	判定結果	判定の理由・根拠	リスク低減措置の方針
当該物質又はその含有物を用いて行う洗浄又は払拭の業務	作業工程共通のリスクあり	当該物質の蒸気の発散	発散抑制措置、呼吸用保護具の使用等を考慮

7 結論（まとめ）

ばく露要因の解析の結果、1,2-ジクロロプロパンを含有する洗浄剤を用いて行う洗浄又は払拭の業務においては、個人ばく露濃度の最大値は二次評価値を下回っているものの、ばらつきを考慮した区間推定では、二次評価値の7倍を超える値となるなど、洗浄又は払拭の業務においては、高濃度のばく露が生ずるリスクが高いと考えられる。

さらに、大阪府内の印刷事業場で発生した胆管がんは、1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いとされたことも踏まえると、1,2-ジクロロプロパンを含有する洗浄剤を用いて行う洗浄又は払拭の業務については、ばく露による健康障害のリスクが高いと考えられる。したがって、1,2-ジクロロプロパン又は1,2-ジクロロプロパンを含有する洗浄剤を用いて行う洗浄又は払拭の業務については、健康障害防止措置の導入が必要と判断される。

一方、1,2-ジクロロプロパンの製造をはじめ洗浄又は払拭の業務以外の業務については、個人ばく露濃度が二次評価値を超えるような状況にはないため、ばく露による健康障害のリスクが高いとはいえないものの、大阪府内の印刷事業場で1,2-ジクロロプロパンにばく露した労働者に胆管がんが発症していることに鑑み、1,2-ジクロロプロパンを製造し、又は取り扱うその他の業務においても、当該業務に従事する労働者に対する自主的なリスク管理を行うことが望ましい。

有害性総合評価表

物質名：1,2-ジクロロプロパン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ (4h) = 2,000 ppm 経口毒性：LD₅₀ = 1,700～2,890 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ =>2,000 ～10,430 mg/kg bw <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀(10h) = 720 ppm 経口毒性：LD₅₀ = 860～960 mg/kg bw <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 8,750～1,200 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = 8,750 ～10,200 mg/kg bw <u>健康影響</u> ・急性ばく露により中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられる。また、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられる。 ・NIOSH は IDLH(Immediately dangerous to Life or Health：労働者への急性毒性指標値)として 400 ppm を勧告。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：動物実験およびヒトの事例で軽度の皮膚刺激性が示されている。 眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性：あり 根拠：動物実験およびヒトの事例で軽度～中等度の眼刺激性が示されている。
ウ 感作性	皮膚感作性：あり 根拠： ・ヒトにおいて、1,2-ジクロロプロパンを含む混合剤にばく露した作業員にパッチテストを実施した結果、陽性を示したとの報告が複数ある。 ・マウス LLNA 法では陰性であるが、モルモット maximization 法では陽性との報告(詳細不明)がある。 呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	反復投与毒性：あり 1) LOAEL= 15 ppm (ラット、吸入ばく露、13 週間試験) 根拠：雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間吸入ばく露した。雌雄の 15 ppm 以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm 以上の群に嗅上皮の変性、呼吸粘膜の過形成が認められた。 鼻腔呼吸上皮の肥厚は毒性学的に意義のある変

化とせず、NOAELは15 ppmとする評価(製品評価技術基盤機構のリスク評価書、OECD SIDS)もあるが、本有害性評価書では、それらの変化は毒性影響と捉え、LOAELを15 ppmと判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAELの変換 (10)

評価レベル = 0.1 ppm (0.52 mg/m³)

計算式：15ppm×6/8×5/5×1/100 =0.11 ppm (0.52 mg/m³)

2) LOAEL= 125 ppm (ラット、吸入ばく露、13週間試験)

根拠：雌雄の F344/DuCrIj(Fischer)ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、125、250、500、1000、2000 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、13週間全身吸入ばく露した。125 ppm以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1000 ppm以上の群で体重の低値、脾臓および骨髄の造血能の上昇、γGTP活性の増加を認めた。2,000 ppm群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性の肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。本有害性評価書では、最低ばく露濃度で鼻腔の上皮に過形成と壊死を認めたので、LOAELは125 ppmであると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAELの変換 (10)

評価レベル = 0.94 ppm (4.3 mg/m³)

計算式：125ppm×6/8×5/5×1/100 =0.94 ppm (4.3 mg/m³)

3) NOAEL= 150 ppm (マウス、吸入ばく露、13週間試験)

根拠：雌雄の B6C3F₁系マウス(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、15、50、150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雄の15 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の150 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められないことから、被験物質の影響ではないとし、NOAELは150 ppmと考えられた。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 11 ppm (52 mg/m³)

計算式：150ppm×6/8×5/5×1/10=11.3 ppm (52 mg/m³)

	【神経毒性】 1,2-ジクロロプロパンばく露による実験動物及びヒトへの健康影響の中で、中枢・末梢神経系への明らかな影響は報告されていない。
オ 生殖・発生毒性	生殖・発生毒性：判断できない (参考) 根拠：SD系ラット(30匹/群)の妊娠6～15日に1,2-ジクロロプロパン0、10、30、125 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠21日に帝王切開した。125 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、飲水量増加、中枢神経系の抑制、貧血等がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった。〈GLP対応試験〉。この試験では胎児毒性がみられるが、母体毒性の二次的影響と考えられることから、判断できないとした。 NOAEL = 30 mg/kg bw/日 UF=10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 18 mg/m³ (4.0 ppm) 計算式 = 30 mg/kg bw x 60 kg/10 m³ x 1/10 = 18 mg/m³ (4.0 ppm)
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：あり 根拠：本物質は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験(TA100, TA1535)、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) のいずれでも陽性を示している。また、<i>in vivo</i> 試験系で小核試験、ラット優性致死試験では陰性であったが、ラット体細胞突然変異試験で陽性を示した。総合的に判断し、遺伝毒性ありと判断する。
キ 発がん性	発がん性： ヒトに対しておそらく発がん性がある。 根拠：日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験において、雌雄F344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、80、200、500 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間全身吸入ばく露した試験で、雌雄ともに鼻腔腫瘍の発生増加が認められ、ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP対応試験〉。また、雌雄B6D2F₁/Cr1jマウス(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、32、80、200 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間吸入全身ばく露した試験で、雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加と、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加が認められた。ハーダー腺腺腫の発生増加は、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠であり、雌の細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加は、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP対応試験〉。

なお、以下に記す IARC のグループ 3、ACGIH の A4、DFG MAK の 3B 分類の評価には、厚労省の試験結果（日本バイオアッセイ研究センターの試験報告書および原著論文）は含まれていない。

国内、国際機関による発がん性分類とその根拠：

IARC：3（ヒトに対する発がん性について分類できない）

実験データ：強制経口投与によるマウスおよびラットの各 1 試験が実施されている。雌雄のマウスにおいて用量依存性の肝細胞がんの発生率の増加が認められている。ラットでは雌においては不確定な結果が得られており、雄では影響は認められていない。繁殖毒性および胎児毒性を評価すべきデータはない。ネズミチフス菌では変異原性を認めたが、ストレプトマイセス菌(*coelicolor*)では認められていない。糸状菌での染色体異常試験では陰性である。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験では陰性である。

ヒトデータ：繁殖および出生前の影響を評価できる情報はない。発がん性についての症例報告もしくは疫学情報はない。

評価：実験動物において発がん性の限定された証拠がある。ヒトの発がん性について評価できない。

ACGIH：A4（ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質）

雌雄の Fischer344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを用いた強制経口による慢性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。従って、ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質の表記である A4 に区分される。

DFG MAK：3B（*in vitro* 試験または動物実験で他のカテゴリーに分類するには十分でない発がん性の証拠が得られた物質）

利用可能な変異原性試験は、1,2-ジクロロプロパンは *in vitro* 遺伝毒性を有すること、および *in vivo* で肝臓の DNA に弱い結合作用を有することを示す。2 年間の強制経口投与試験は、高用量のみ雌雄のマウスで肝臓腫瘍の発生、雌ラットの乳腺の腫瘍性変化のわずかの発生率の増加、また死亡率の増加および体重増加抑制を認めた。発がん試験の結果は、明確には判断できないが、変異原性試験は *in vitro* および *in vivo* で陽性の結果を示しており、本化合物は 3B に分類される。なお、利用可能な試験結果から本物質を「S」と指定するには不十分である。

NIOSH：Ca（職業性発がん物質）

厚生労働省：化学物質（1,2-ジクロロプロパン）による健康障害防止指針を公表

閾値の有無：なし

根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする

【閾値がない場合】

吸入ばく露による発がん性試験における雄ラットのばく露濃度と鼻腔腫瘍発生率の用量－反応関係のデータをもとに、US. EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.2) で Linearized multistage model を適用して計算した。

$$\text{BMCL}_{10} = 234 \text{ ppm}$$

BMCL₁₀ 値 (234 ppm) を過剰発がんリスクレベル 1×10^{-4} に直線外挿すると 0.234 ppm となり、労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5、労働生涯補正 75/45 を行えば、0.293 ppm (1.35 mg/m³) である。

評価レベル = 0.29 ppm (1.35 mg/m³)

計算式： $0.234 \text{ ppm} \times 6/8 \times 5/5 \times 75/45 = 0.293 \text{ ppm}$

なお、US.EPA の RGDR(ET)法 (ラットとヒトの呼吸量/鼻腔面積比) による外挿を適用した場合には、ヒトに等価な BMCL₁₀ 値は下記の式で与えられる：

$$234 \text{ ppm} \times (0.3 \text{ m}^3 / 15 \text{ cm}^2) / (20 \text{ m}^3 / 200 \text{ cm}^2) = 46.8 \text{ ppm}$$

BMCL₁₀ 値 (46.8 ppm) を過剰発がんリスクレベル 1×10^{-4} に直線外挿すると 0.0468 ppm となり、労働時間(6/8)、労働日数(5/5)と労働生涯(75/45)を補正すれば、評価レベルは 0.059 ppm (0.27 mg/m³) となる。

参考：【閾値がある場合】 ラットがん原性試験から導出

LOAEL = 80 ppm (ラット、吸入ばく露、雄の鼻腔腫瘍) (ラット鼻腔腫瘍)

根拠：雌雄の F344/DuCrIj(Fischer)ラット(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。雌雄ともに 500 ppm で鼻腔の乳頭腫の有意な増加 (雄：0/50, 0/50, 3/50, 15/50、雌：0/50, 0/50, 0/50, 9/50) を認めた。また、雄の 80 および 200 ppm 群で鼻腔に神経上皮腫を認め、統計的に有意な差(0/50, 2/50, 1/50, 0/50)はみられなかったが、ヒストリカルコントロールに全く認められないことから、ばく露に起因すると判断された。これらを合わせた鼻腔腫瘍の発生数を合計すると(0/50、2/50、4/50、15/50)であったので、LOAEL は 80 ppm であると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 1000

根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL の変換(10)、がんの重大性(10)

評価レベル = 0.06 ppm (0.28 mg/m³)

計算式： $80 \text{ ppm} \times 6/8 \times 5/5 \times 1/1000 = 0.06 \text{ ppm} (0.28 \text{ mg/m}^3)$

コ 許容濃度の設 定	ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (46 mg/m³)、SEN、発がん性分類 : A4 根拠:ラット 13 週間吸入毒性試験にて 15 ppm より高いばく露濃度で体重減少および気道(鼻部)の刺激がみられたことから TLV-TWA:10 ppm を勧告した。マウスやウサギを用いた同様な亜慢性吸入毒性試験では、150 ppm 以下では影響は認められず、ラットが最も感受性が高い動物種であることを示唆するものである。前述のラット 13 週間吸入毒性試験が最も低い NOEL を有するとの考えを補強する経口ばく露試験の総括的な一連の試験結果がある。雌雄の F-344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを用いた強制経口の慢性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。それ故、A 4、即ちヒトに対して発がん性物質として分類できない物質に分類される。Skin(皮膚吸収の表記)に十分なデータはないが、モルモットの感作性試験での陽性反応や皮膚感作性の報告があるため、SEN(感作性)の評価は妥当である。なお、TLV-STEL の勧告に用いられる十分なデータはなかった。 日本産業衛生学会： 情報なし OSHA : TWA 75 ppm、 STEL 110 ppm
---------------------------	---

有害性評価書

物質名：1,2-ジクロロプロパン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：1,2-ジクロロプロパン

別 名：二塩化プロピレン

化 学 式： $C_3H_6Cl_2$

分 子 量：113.0

CAS 番号：78-87-5

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 254 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.)：16℃

比重：1.16

発火点：557℃

沸 点：96℃

爆発限界 (空気中)：3.4 ～ 14.5 vol%、

蒸気圧：27.9 kPa (20℃)

溶解性 (水)：0.26 g/100 ml (20℃)

蒸気密度 (空気=1)：3.9

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.02

融 点：-100℃

換算係数：

1 ppm = 4.62 mg/m³ (25℃)1 mg/m³ = 0.22 ppm (25℃)(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性が高い。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重い。地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性はある。

エ 化学的危険性：燃焼すると有毒で腐食性のフュームを生成する。アルミニウム合金、ある種のプラスチックを侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量：1,806 トン (H22 年度化審法優先評価化学物質届出結果)³⁾

用 途：金属用洗浄剤、他の製剤の原料・中間体及び中間体含有物 (中災防調査、2012 年)

製造業者：情報なし

4. 健康影響

[体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)]

ア 吸収

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

イ 分布

- ・ラットに¹⁴C-1,2-ジクロロプロパン1、100mg/kgを経口投与した実験で、投与後24時間以内に投与量の80～90%が排泄され、7.1～10.6%が組織及び屠体に残存していた。投与48時間後に体内から検出された放射能は多くの組織や器官に分布していたが、中でも肝臓での放射性濃度が最も高かった。ラットに¹⁴C-1,2-ジクロロプロパン5、50、100ppm (23.3、233、466mg/m³)を6時間吸入ばく露した実験では、血中の放射性濃度はばく露開始から4時間後に最高値(0.06、1.00、4.55 μg/g血液)に達した。ばく露終了後2時間以内に検出限界値以下になり、血中からは速やかに排出された²⁴⁾。

ウ 代謝

- ・ラットに1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験では、尿中に、N-アセチル-S-(ヒドロキシプロピル)-L-システイン、N-アセチル-S-(2-オキシプロピル)-L-システインとN-アセチル-S-(1-カルボキシエチル)-L-システインの3つのメルカプツール酸が同定された²⁴⁾。また、ラットでは、1,2-ジクロロプロパンは1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンから1,2-エポキシプロパン、さらにプロペンジオール、乳酸塩へと代謝され、二酸化炭素とアセチルCo-Aになることが報告されている。アセチルCo-AはTCAサイクルに入り二酸化炭素に代謝され、あるいはさらに様々な生合成経路へと利用される。1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンは別経路でβ-クロロラクタルデヒドからβ-クロロ乳酸に代謝されると考えられている²⁴⁾。1,2-ジクロロプロパンは、ヒトチトクロームP-450 IIE1(ヒトCYP 2 E1)により代謝され、グルタチオン(GSH)抱合体になる⁴¹⁾。

エ 排泄

- ・1,2-ジクロロプロパンは酸化およびグルタチオン抱合をうけ、尿中にメルカプツール酸として排泄される。ラットに1,2-[1-¹⁴C]ジクロロプロパン0.8mgを強制経口投与した実験で投与24時間後に尿中には50.2% (以下いずれも雌雄の平均値)がメルカプツール酸として、呼気中には19.3%が二酸化炭素として、また23.1%がその他の揮発性物質として排出され、糞中には4.4%が排泄された。投与4日目には皮膚に1.7%、屠体には3.7%が残留していた²⁴⁾。また、ラットに¹⁴C-1,2-ジクロロプロパン5、50、100ppm (23.3、233、466mg/m³相当)を6時間吸入ばく露した実験では、急速な吸収、代謝、排泄がみられ、投与開始から48時間後には、尿中に55～65%がメルカプツール酸として、呼気中には16～23%が二酸化炭素として排泄された。糞中には6.3～9.7%、屠体には5.8～10%がみられ、性差は認められなかった²⁴⁾。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

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試験の結果を以下に記載する。

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

健康影響

- ・急性ばく露による影響として、中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられた^{5, 20)}。
- ・吸入ばく露による影響として、肝臓に小葉中心性肝細胞壊死および脂肪変性、腎尿細管上皮の脂肪沈着がみられた^{23, 24)}。
- ・吸入急性ばく露により、血漿 GOT および GPT レベルの増加がみられた^{5, 23)}。
- ・マウスに 1,022～5,538ppm 濃度の吸入ばく露 (ばく露時間不明)により、興奮、協調運動失調がみられ、続いて緩慢、筋弛緩、間代性痙攣、正向反射の消失がみられた²⁵⁾。
- ・経口投与による影響として、流涎、流涙、呼吸困難、運動性低下、昏睡、胃腸の出血、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられた^{23, 24)}。
- ・イヌに 250 mg/kg 以上の用量の経口投与で消化管の刺激性がみられた。580 mg/kg で尿細管上皮細胞の腫大と曲尿細管の脂肪変性、5,800 mg/kg で協調運動失調、昏睡、死亡がみられた。死亡例の剖検で肺、腎臓、膀胱のうっ血、胃と気管の出血、肝臓と腎臓の

脂肪変性がみられた²⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚への適用(0.5 mL²⁸⁾)により軽度の刺激性を示した^{24, 25, 28)}。
- ・ウサギの皮膚への適用により刺激性はみられなかった²⁸⁾。
- ・ウサギの皮膚への0.01 mLの適用により刺激はみられなかった²³⁾。
- ・ウサギの眼に500 mg²⁴⁾もしくは0.1 mL²⁵⁾点眼により中等度の刺激性を示した。
- ・ウサギの眼に500 mg²⁸⁾もしくは500 mL²³⁾の点眼により軽度の刺激性を示した。
- ・ウサギの眼に50 µgの点眼により軽度の刺激性を示した²⁸⁾。
- ・モルモットにおいて2,000 ppm濃度での長時間ばく露により、眼瞼および結膜の浮腫がみられた²⁵⁾。

ウ 感作性

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

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・雌雄のF344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、125、250、500、1,000、2,000 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、13週間全身吸入ばく露した。125 ppm以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1,000 ppm以上の群で体重の低値、脾臓および骨髄の造血能の上昇、γGTP活性の増加を認めた。2,000 ppm群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。〈GLP対応試験〉^{29, 36)}。
- ・雌雄F344系ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、15、50、150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雌雄の15 ppm以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm以上の群に嗅上皮の変性、150 ppm群に体重増加抑制が認められた²⁴⁾。〈GLP対応試験〉。製品評価技術基盤機構のリスク評価書²⁴⁾およびOECD SIDS²⁸⁾は鼻腔呼吸上皮の肥厚は毒性学的に意義のある変化とせず、NOAELは15 ppm(70.5 mg/m³)と判断した。また、ACGIH²⁰⁾およびIPCS²²⁾ではNOELを15 ppmと判断した。
- ・ラットに53.7 ppmの濃度で6時間/日、5日/週、6週間の吸入ばく露により肝臓の相対重量の増加を、同様に12週間のばく露で腎臓および肝臓の相対重量の増加がみられた²⁵⁾。
- ・雌雄のB6C3F₁系マウス(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、15、50、150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雄の15 ppm群で赤血球数、ヘモグ

ロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の 150 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。これらの結果について、著者らは、雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められないことから、1,2-ジクロロプロパンに由来する変化ではないと考察し、NOAEL は 150 ppm であると結論している。〈GLP 対応試験〉^{20, 24, 28)}。

- 雌雄の B6D2F1/Cr1j マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、50、100、200、300、400 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、13 週間吸入全身ばく露した。300 ppm 群の雄 2 匹、400 ppm 群の雄 6 匹、雌 1 匹が死亡した。雄の全投与群、雌の 300 ppm 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等、貧血パラメータに変化がみられた。雌雄の 300 ppm 以上の群で肝臓重量の増加、鼻腔では、嗅上皮の壊死、萎縮及び呼吸上皮化生が、肝臓に小葉中心性の肝細胞の腫脹、心臓にすり硝子状変化が認められた。雌の 300 ppm 以上の群の骨髄には造血亢進が、脾臓には髄外造血の亢進がみられた。雄の 400 ppm 群、雌の 300 ppm 以上の群で前胃の過形成がみられ、雌雄の 400 ppm 群で脾臓には巨核球の増加がみられた。LOAEL は雄の血液学的変化により 50 ppm であった。〈GLP 対応試験〉³⁷⁾。
- マウスに 53.7 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、12 週間の吸入ばく露により、軽度から中等度のびまん性肝細胞腫大がみられた ²⁵⁾。
- 雌雄の New Zealand White 系ウサギ(7 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、150、500、1000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間吸入ばく露した。雄の 150 ppm 以上の群および雌の 500 ppm 以上の群で赤血球の減少、雌雄の 500 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、網状赤血球の増加、骨髄過形成がみられた。また、雄の 1000 ppm 群で嗅上皮の変性、雌雄の 1000 ppm で骨髄におけるヘモジデリン貧食マクロファージの増加がみられた。LOAEL は 150 ppm であった。〈GLP 対応試験〉^{20, 24, 28)}。
- 上述のマウス、ラットおよびウサギの 13 週試験の予備試験として、6 時間/日、2 週間吸入ばく露試験(ばく露 9 日)を実施した。雌雄の F344 系ラット(5 匹/群)および雄 New Zealand White ウサギ(5 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、100、300、1,000 ppm、雌雄のマウス(5 匹/群)に 0、30、100、300 ppm の濃度でばく露した。ラットにおいて、すべてのばく露群で体重の低値を認め、100 ppm 以上で嗅上皮の変性を認めた。マウスにおいて、雌雄の 300 ppm で肝臓の障害を認め、さらに雄の 300 ppm および雌の 100 ppm 以上で嗅上皮の変性を認めた。ウサギでは、1,000 ppm にて嗅上皮の変性を認めた ⁹⁾。
- イヌ、ウサギ、モルモット、ラットに 1,2-ジクロロプロパン 1,000~2,200 ppm 濃度で 7 時間/日、ほぼ 5 日/週の頻度でばく露した。2200 ppm 濃度のばく露により、実験に供したウサギ(4 匹)、モルモット(16 匹)、ラット(20 匹)およびマウス(11 匹)のほとんどは、8 回のばく露までに死亡した。1600 ppm 濃度の 5 回のばく露では、ウサギ(2 匹)、モルモット(10 匹)およびラット(13 匹)の内、ウサギ 1 匹を除き全例生存した。1500 ppm 濃度の 35 回のばく露により、ウサギ(4 匹)およびモルモット(18 匹)の多くは生存したが、ラット(18 匹)については半数弱の動物が死亡した。1000 ppm 濃度にイヌ(9 匹)、ウサギ(4 匹)、モルモット(12 匹)およびラット(39 匹)を長期間の反復ばく露を実施したが、イヌ、モルモット、ラットは、それぞれ 22 回、96 回、6 回のばく露後に死亡がみられ

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

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

経口投与

- ・雌雄のF344系ラット(5匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を14日間強制経口投与した。1000 mg/kg/日群以上で体重増加抑制がみられ、2000 mg/kg/日群では全例が死亡した。また、2000 mg/kg/日で腎臓髄質の赤色化がみられた。(13週投与試験の濃度設定試験)〈GLP対応試験〉²¹⁾。
- ・雌雄のF344系ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、60、125、250、500、1,000 mg/kg/日を5日/週の頻度で、13週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群で雄に体重増加抑制がみられ、半数が死亡した。また、1,000 mg/kg/日で雌雄の全数死亡、肝臓にうっ血、雌では小葉中心性肝細胞壊死がみられた。NOAELは250 mg/kg/日であった。(2年間投与試験の濃度設定試験)〈GLP対応試験〉²¹⁾。
- ・雄のSD系ラット(15~16匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、100、250、500、750 mg/kg/日を5日/週の頻度で13週間強制経口投与した。100 mg/kg/日以上群で体重増加抑制および溶血性貧血がみられた。さらに250 mg/kg/日以上群でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の減少、ビリルビン濃度の増加、肝臓および腎臓におけるグルタチオン濃度の増加、肝臓および脾臓の相対重量の増加、500 mg/kg/日以上群で中枢神経抑制、精上皮の変性、精子数の減少および精巣上体管腔の変性精原細胞の増加が認められ、500 mg/kg/日群では13週間で半数以上が死亡した。また、750 mg/kg/日では10日以内に半数以上が死亡した。LOELは100 mg/kg/日であった⁴⁰⁾。
- ・雄のSD系ラット(6~8匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、100、250、500、1000 mg/kg/日を10日強制経口投与し、1、5、10日目に剖検を実施した。500 mg/kg/日以上群で、1日目から中枢抑制を、5日目から溶血性貧血を、10日目に体重増加抑制を認めた²⁴⁾。250 mg/kg/日群で中枢抑制、体重低下、renal nonprotein sulfhydryl (NPS)の増加を認め、500 mg/kg/日以上で肝臓の形態学および酵素学的影響を認めた²⁰⁾。ACGIH および IPCS はNOELを100 mg/kg/日と判断した^{20,22)}。OECD, SIDS は、NOAELを100 mg/kg/日と判断し

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

- ・雌雄 B6C3F₁系マウス(5 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。500 mg/kg/日以上に用量群で死亡がみられた。投与群の動物で腎臓髓質の赤色化がみられた<GLP 対応試験>(13 週間投与試験の濃度設定試験)²¹⁾。
- ・雌雄の B6C3F₁系マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、30、60、125、250、500 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で、13 週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群まで投与に関連する症状の発現および病理組織学変化はなかった。<GLP 対応試験>(2 年間投与試験の濃度設定試験)²¹⁾。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した²⁸⁾。
- ・雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、300、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。雌雄の 300 mg/kg/日以上に群で投与 1 時間後に流涙、嗜眠などの一過性の影響がみられ、肝臓および腎臓の相対重量の増加、肝臓に肝細胞の小葉中心性肝細胞核小体明瞭化、変性および壊死が、雄に体重増加抑制、脾臓の相対重量の減少が認められた^{22, 23, 24)}。
- ・雌のウサギ(2 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、250、500、1,000 mg/kg/日を 13 日間強制経口投与した。250 mg/kg/日以上に群で体重増加抑制がみられ、500 mg/kg/日以上に群で死亡および肝臓の壊死がみられた^{23, 28)}。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した²⁸⁾。

[神経毒性]

- ・雌雄 F344 系ラット(15 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、20、65、200 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で、13 週間強制経口投与し、神経系に対する影響を検討した。すなわち、投与期間中の 1 ヶ月毎に運動活性や後肢の握力測定等の神経機能への影響を検討するとともに投与終了時に神経組織病理検索を実施した。65 mg/kg/日以上に群で体重増加抑制がみられたが、神経毒性に関連する影響はみられなかった。NOAEL は 20 mg/kg/日であった。<GLP 対応試験>²⁸⁾。
- ・雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、300、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。自発運動量および総合機能観察(行動における異常反応、痙攣、振戦の発現、知覚機能等)を評価した。検討した項目には影響はみられなかった²²⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・情報なし

経口投与/経皮投与/その他の経路等

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

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

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

- SD 系ラット (30 匹/群) の妊娠 6～15 日に 1,2-ジクロロプロパン 0、10、30、125 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。125 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、飲水量増加、中枢神経系の抑制、貧血等がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった。〈GLP 対応試験〉^{20, 22, 24, 28)}。OECD SIDS は、母動物および胎児毒性の NOAEL を 30 mg/kg/日と評価している²⁸⁾。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 30 mg/kg/日と評価している^{20, 22)}。
- New Zealand White 系ウサギ (18 匹/群) の妊娠 7～19 日に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。150 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、貧血がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった〈GLP 対応試験〉^{20, 22, 23, 24, 28)}。OECD SIDS は、母動物毒性および胎児毒性の NOAEL を 50 mg/kg/日と評価している²⁸⁾。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 50 mg/kg/日と評価している^{20, 22)}。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- バクテリアを用いた *in vitro* 試験では、塩基対置換型変異を惹起しやすいとされるネズミチフス菌 TA100 および TA1535 株による復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず陽性であったが、フレームシフト変異を惹起しやすいとされる TA98、TA1537 株については S9 添加の有無に係らず陰性であった²⁴⁾。
- F344 系ラットにラベルした 1,2-ジクロロプロパンを用いた実験では、7 時間の吸入ばく露により、摘出した肝臓 DNA 中の放射活性の 11%がヌクレオチド付加物として認められた。また F344 系ラットにラベルした 1,2-ジクロロプロパンを 0.94、7、255 mg/kg で単回経口投与して 6 時間後の肝臓 DNA 中の共有結合係数はそれぞれ 2.2、1.7、0.3 であった。この共有結合係数は発がん物質のアフラトキシン B1 の 1/1,000 分のレベル以下であった²³⁾。

試験方法	使用細胞種・動物種	結果
------	-----------	----

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

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

—：陰性 +：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

・雌雄の F344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。生存率と体重には、ばく露群と対照群の間に有意な差は認められなかった。500 ppm 群の最終体重は、対照群に比べて、雄で 11%、雌で 8%低下した。雌雄ともに 500 ppm で鼻腔の乳頭腫の有意な増加（雄：0/50, 0/50, 3/50, 15/50、雌：0/50, 0/50, 0/50, 9/50）を認めた。また、雄の 80 および 200 ppm 群で鼻腔に神経上皮腫を認め、統計的に有意な差(0/50, 2/50, 1/50, 0/50)はみられなかったが、ヒストリカルコントロールに全く認められないことから、ばく露に起因すると判断された。これらを合わせた鼻腔腫瘍の発生数を合計すると(0/50, 2/50, 4/50, 15/50)であった。非腫瘍病変として、すべての投与群において鼻腔の移行上皮の過形成を認め、雄の 200 ppm 以上および雌の 500 ppm 群で扁平上皮細胞の過形成を認めた。呼吸上皮において扁平上皮化生および炎症像、および嗅上皮の萎縮がすべての投与群で認

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

- 雌雄の B6D2F₁/Cr1j マウス (50 匹/群) に 1,2-ジクロロプロパン 0、32、80、200 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間吸入全身ばく露した。生存率と最終体重には 1,2-ジクロロプロパンの影響はみられなかった。雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加 (1/50, 2/50, 3/50, 6/50) が認められた。また、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加 (細気管支-肺胞上皮がん+細気管支-肺胞上皮腺腫: 2/50, 4/50, 5/50, 8/50) が認められた。この他、雄では、肺に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の増加 (細気管支-肺胞上皮がん+細気管支-肺胞上皮腺腫: 9/50, 18/50, 14/50, 18/50) が認められたが、濃度依存的増加が認められないことからばく露との関連は明らかでなかったとしている。さらに、雄の脾臓に血管腫と血管肉腫を合わせた発生数の増加 (0/50, 4/50, 3/50, 6/50) が認められたが、ヒストリカルコントロールの上限値であることから、ばく露との関連は明らかでなかったとしている。肝臓には腫瘍性病変、非腫瘍性病変の増加とも認められなかった。腎臓では雄の全投与群で重量増加、尿細管の好塩基性変化及び鉍質沈着の増加がみられた。本がん原性試験報告書は、1,2-ジクロロプロパンには、雄にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠があると、および、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められ、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論した。〈GLP 対応試験〉³⁸⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

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

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

- ・雌雄の B6C3F₁ 系マウス (50 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0、125、250 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄において、肝細胞腺腫 (雄: 7/50, 10/50, 17/50、雌: 1/50, 5/50, 5/50) および肝細胞がん (雄: 11/50, 17/50, 16/50、雌: 1/50, 3/50, 4/50) の発生頻度の増加がみられた。雄の 250 mg/kg/日および雌の 125 mg/kg/日以上群で肝細胞腺腫と肝細胞がんを合算した発生率の有意な上昇がみられた (雄: 18/50, 26/50, 33/50、雌: 2/50, 8/50, 9/50)。〈GLP 対応試験〉²¹⁾。NTP は、マウスの肝細胞がん、主に肝細胞腺腫の発生率の増加に基づいて、1, 2-ジクロロプロパンの発がん性についてある程度の証拠 (some evidence) があると結論づけた²¹⁾。IARC は、雌雄のマウスにおいて肝細胞がんの用量相関のある発生率の増加が認められたとしている⁵⁾。IPCS および DFG も、同様に雌雄のマウスで肝臓の腫瘍 (neoplasms) の発生率の増加を認めている^{22, 23)}。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、肝細胞腺腫および肝細胞がん発生率の有意な増加がみられたと評価されている²⁴⁾。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・多量な経口摂取 (50 mL、組成不明) により精神錯乱、ショック、昏睡、心臓麻痺を示し、死に至った。肝臓の壊死が認められた^{20, 23, 24)}。
- ・経口摂取により播種性血管内凝固 (DIC) 症候群および中枢神経系、肝臓、腎臓機能への影響がみられた^{22, 26)}。
- ・3 例の症例報告 (経口 1 例、吸入 1 例、吸入および経皮 1 例) では、急性腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、播種性血管内凝固がみられ、うち 1 例の腎生検では急性尿細管壊死がみられており、ばく露経路の違いに係わらずこれらの所見は同様であった²⁶⁾。
- ・皮膚および粘膜に対する刺激性を示すほか、頭痛、目まい、流涙、貧血がみられた²⁵⁾。
- ・自動車と汽車の衝突事故で 1, 2-ジクロロプロパンを含む液体 (o-ジクロロベンゼン: 1, 2-ジクロロプロパン: 二塩化エチレン=4: 2: 1) 300 ガロンが流失し、24 時間以内に 7 人が死亡し、6 人が上下気道上皮の障害、肺の水腫および気腫、気管支炎、頻脈で入院し、その内 3 人が死亡した^{25, 26)}。
- ・自殺目的で経口摂取により門脈圧亢進を伴う肝臓毒性がみられた^{20, 22, 24, 25, 26, 28)}。
- ・1, 2-ジクロロプロパンを含む脱色剤の誤飲により、2 日後に腎臓障害および利尿作用を、4 日後に溶血性貧血を示し、7 日後に敗血症性ショックで死亡した^{20, 22, 24)}。
- ・1, 2-ジクロロプロパン 60% を含む溶剤の吸入により、食欲不振、腹痛、夜間の発熱、急性の肝臓および腎臓障害、溶血性貧血および血栓を認めた^{20, 22, 24)}。
- ・1, 2-ジクロロプロパン 90% を含む洗浄剤 180 mL を自殺目的で経口摂取し、肝臓および腎臓の機能低下および血液凝固障害を示し、48 時間後に死亡した²⁸⁾。
- ・1, 2-ジクロロプロパン 35~40% を含む溶液に事故により衣類に付着させ、その後 6 時間の間、吸入と経皮ばく露することにより、頻脈性不整脈、高カリウム血症、急性乏尿性腎不全、肝細胞壊死、横紋筋融解症および血液凝固障害がみられた²⁸⁾。

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

イ 刺激性及び腐食性

- ・事故で顔に浴びた作業員で、眼に刺すような痛みが数時間継続し、角膜の一部に障害が発生したが、すぐに回復した²⁵⁾。
- ・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10～40%)に 4 年間作業中にばく露した 10 人の塗装工および金属加工作業員に手の甲や指に痒みを伴う紅斑、浮腫および小疱の症状を示した皮膚炎を認めた^{20, 22, 24)}。
- ・プラスチック工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに 6 年間ばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた^{5,24,26)}。
- ・ベークライトの部品生産工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた^{5, 24, 26)}。
- ・皮膚に対して穏やかな刺激性を有する²⁶⁾。

ウ 感作性

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10-40%)に 4 年間作業中にばく露し、皮膚炎を認めた 10 名の塗装工および金属加工作業員で、2%以上の 1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストの結果、全員に陽性反応を示した^{20, 23, 24)}。
- ・プラスチック工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に 1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した^{20, 22, 24)}。
- ・ベークライトの部品生産工場で 1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に 1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した^{20, 22, 24)}。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

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

オ 生殖・発生毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・オフセット校正印刷会社にて 1,2-ジクロロプロパンを含む溶剤に 1 年以上ばく露した約 40 名の作業員の内、5 名が肝内胆管がんもしくは肝外胆管がんを発症し、内 4 名が死亡した。発症年齢は 25～45 歳であった³¹⁾。
- ・大阪府内の印刷工場に勤務する労働者に胆管がんが発症した災害について、(独法)労働安

全衛生総合研究所が現場において排気用空調システムの性能評価を行い、かつ、過去に使用した可能性があるジクロロメタン(DCM)と1,2-ジクロロプロパン(DCP)の混合物を用いて、現場で模擬試験を行った。結果として、(1) 通風が不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、DCMで70~190 ppm、DCPで30~80 ppmとなった。研究所職員が印刷機の払拭を模擬した作業では、個人ばく露濃度は、DCMでは130 ~ 360 ppm、DCPでは70 ~ 190 ppmと推定された³⁹⁾。

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

発がんの定量的リスク評価

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

(2012/7/9 確認)

- ・雌雄のF344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、80、200、500 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間全身吸入ばく露した。雄の鼻腔腫瘍の発生数は、対照群：0/50、80 ppm群：2/50、200 ppm群：4/50、500 ppm群：15/50であった。米国環境保護庁(US. EPA)の発がんリスクアセスメント法⁴²⁾に基づいて、この用量—鼻腔腫瘍発生率との関係から、BMCL₁₀ (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background)をUS. EPAベンチマークソフトウェア (Version 2.2)⁴³⁾でLinearized multistage modelを適用して計算した結果、BMCL₁₀値は234 ppmとなった。労働時間(6時間/8時間)と週の労働日数(5日/5日)を補正した後では176 ppmである。

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

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

MVa: ラットの分換気量 (0.30 m³/日)、S(ET)a: ラットの胸腔外領域の表面積 (15 cm²)、ヒトの分換気量 (20 m³/日)、S(ET)h: ヒトの胸腔外領域の表面積 (200 cm²)。従って、ヒトに等価な BMCL₁₀ 値はラットの BMCL₁₀ 値に RGDR(ET)を乗ずることによって得られ、その値は35.1 ppmである。発がんの過剰発生リスク 1x10⁻⁴ レベルに相当する濃度は、0.035 ppmとなり、この値に労働生涯(75/45)を補正すると、0.059 ppmである。この計算法は文献30に記載されている。

発がん性分類

IARC : 3 (1999)⁵⁾

産衛学会：情報なし

EU Annex VI：情報なし

NTP 12th：情報なし

ACGIH：A4（2006）^{14, 20)}

DFG MAK：3B（in vitro 試験または動物実験で他のカテゴリーに分類するには十分ではない発がん性の証拠が得られた物質）¹⁵⁾

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

厚生労働省：化学物質（1,2-ジクロロプロパン）による健康障害防止指針を公表³²⁾

(3)許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：10 ppm（46 mg/m³）、SEN、A4（2006：設定年）^{14, 20)}

勧告根拠：

ラット 13 週間吸入毒性試験にて 15 ppm より高いばく露濃度で体重減少および気道（鼻部）の刺激がみられたことから TLV-TWA：10 ppm を勧告した。マウスやウサギを用いた同様な亜慢性吸入毒性試験では、150 ppm 以下では影響は認められず、ラットが最も感受性が高い動物種であることを示唆するものである。前述のラット 13 週間吸入毒性試験が最も低い NOEL を有するとの考えを補強する経口ばく露試験の総括的な一連の試験結果がある。雌雄の Fischer-344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを用いた強制経口の反復投与毒性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。それ故、本化合物は、A4、即ちヒトの発がん物質として分類できないとの表記の区分に分類された。Skin（皮膚吸収の表記）に十分なデータはないが、モルモットの感作性試験での陽性反応やヒトの皮膚感作性の報告があるため、SEN（感作性）の表記は妥当である。なお、TLV-STEL の勧告に用いられる十分なデータはなかった²⁰⁾。

日本産業衛生学会：情報なし

OSHA：TWA 75 ppm, STEL 110 ppm¹⁶⁾

引用文献

- 1) IPCS：国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 441（2007）
- 2) 化学工業日報社：16112 の化学商品（2012）情報なし
- 3) 経済産業省：平成 22 年度製造・輸入量実態調査集計結果、優先評価化学物質(2012)
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)：Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)（CD 版(2011)）
- 5) IARC：IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.41(1986),

Vol. 71. (1999)

(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)

- 6) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
- 7) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) WHO : “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” , (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO : “Air Quality Guidelines - global update 2005”
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 14) ACGIH: TLVs and BELs based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (2012). ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT values. (2011)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel188/npelname.html>)
- 18) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2010)
(http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf)
- 20) ACGIH: Propylene Dichloride: In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for propylene dichloride. (2006)
- 21) National Institute of Health : NTP Technical Report on Toxicity Studies of 1,2-Dichloropropane in F344/N Rats and B6D3F₁ Mice (Gavage Studies). (TR-263) (1986)

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

原性試験報告書 (2006)

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

1,2-ジクロロプロパン標準測定分析法

化学式: C ₃ H ₆ Cl ₂		分子量:112.99	CASNo.: 78-87-5
許容濃度等 : OSHA 75ppm (TWA) NIOSH — ACGIH 10ppm (TLV-TWA)		物性等 沸点 : 96.4℃ 融点 : -100.4℃ 形状 : 無色液体	
別名 塩化プロピレン, 二塩化プロピレン			
サンプリング		分析	
サンプラー : No.258 球状活性炭管 (100/50mg) (柵ガステック)		分析方法 : ガスクロマトグラフ質量分析法	
サンプリング流量 : 0.1L/min		脱着 : 二硫化炭素 (作業環境測定用) 1 mL	
サンプリング時間 : 4 時間 (24L)		1 時間放置 (内部標準物質 ; トルエン-d8)	
保存性 : 添加量 1.1368 μg, 11.368 μg, 113.68 μg および 1136.8 μg いずれの 場合も、冷蔵で少なくとも 6 日間まで は変化がないことを確認		機器 : Agilent GC6890N+Agilent5973 inert カラム : InertCap AQUATIC-2 60m×0.25mm, 1.4 μm	
精度		注入口温度 : 230℃ MS インターフェイス温度 : 230℃ MS イオン源温度 : 230℃ m/z : 定量イオン ; 63, 確認イオン ; 76 (I.S. : 定量イオン ; 98, 確認イオン ; 70)	
脱着率 ; 添加量	0.11368 μg の場合 94% 1.1368 μg 96% 11.368 μg 95% 56.840 μg 103% 113.68 μg 103% 1136.8 μg 100% 2273.6 μg 98%	カラム温度 40℃ (1min) - 10℃/min - 200℃ (0min)	
回収率 ; 添加量	0.11368 μg の場合 96% 1.1368 μg 94% 11.368 μg 96% 56.840 μg 95% 113.68 μg 98% 1136.8 μg 97% 2273.6 μg 102%	注入法 : パスルドスプリット 50:1 試料液導入量 : 1 μL キャリアーガス : He 1.00mL/min 検量線 : 0.11368 - 2273.6 μg/mL の範囲で直線 定量法 : 内部標準法	
定量下限 (10σ) 0.02387 μg/mL 0.0002154ppm (採気量;24L)			
検出下限 (3σ) 0.00716 μg/mL 0.0000646ppm (採気量;24L)			
適用 :			
妨害 : 共存物質として 1,3-ジクロロプロペンが混在する可能性あり			