部分翻訳

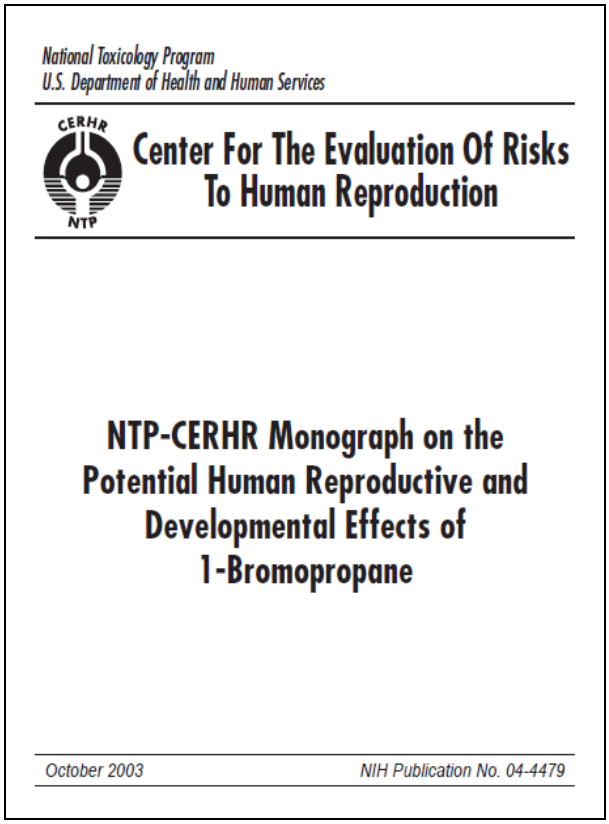
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 1-Bromopropane

October 2003 NIH Publication No. 04-4479

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
1-ブロモプロパンのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
October 2003 NIH Publication No. 04-4479

1-ブロモプロパン (CAS No: 106-94-5)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 3 月

本部分翻訳文書は，1-Bromopropane (CAS No: 106-94-5)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 04-4479, October 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on 1-Bromopropane)および付属書 II の 1-Bromopropane に関する専門委員会報告 (Appendix II. 1-Bromopropane Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は,
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/1-Bromopropane_Monograph.pdf
を参照のこと。

1-ブロモプロパンに関する NTP の要約

1-ブロモプロパンとは?

1-ブロモプロパン（1-BP）は、化学式 C_3H_7Br および Fig. 1 に示す化学構造を有する臭素含有炭化水素である。

Figure 1. *Chemical structure of 1-BP*

製造される 1-BP のほとんどは、脂肪、ワックス、または樹脂の溶媒として使用される。医薬品、殺虫剤、香料および芳香剤の合成に使用されることもある。1-BP はまた、一部の接着スプレーならびに金属および電子部品の洗浄にも使用される。

1-BP は、n-プロピルアルコールを臭化水素と反応させ、生成される水を除去して製造される。1-BP はまた、硫黄触媒存在下で、プロパノールの臭素または臭化水素による脱水で製造可能である。最新の情報では、米国では 2000 年に約 1.5 百万ポンドの 1-BP が製造され、2.8 百万ポンドが輸入されている。

1-BP は通常、少量の 2-ブロモプロパン (2-BP) を含有している。2-BP は、単独で NTP-CERHR モノグラフの対象となっている。専門家委員会の報告では、OSHA によって求められた 0.1%～0.2%の含有率を採用した。1-BP 専門家委員会の報告に関し産業界では、製造方法の改善により、2-BP 含有濃度は 0.05%以下まで減少したとしている。

1-BP は現在、金属および電子部品の非エアロゾル溶媒洗浄剤中の CFC-113 およびメチルクロロホルムなどのオゾン層破壊物質の代替品としての可能性を EPA が検討中である。エアロゾル溶媒および接着剤中のメチルクロロホルム、CFC-113 および HCFC-141b の代替品としても検討されている。

ヒトは 1-BP に暴露されているか?[1]

回答：*はい*。

[1] この質問と以降の質問に対する回答：*はい*、*おそらく*、*多分*、*おそらくいいえ*、*いいえ*、あるいは*不明*

委員会では一般市民の 1-BP 暴露に関する情報を入手できなかったが、職場での暴露情報が得られた。

米国における現在の 1-BP 暴露に関し入手可能な最も充足した情報は、職業調査に基づくものであり、職場における広範な暴露レベルを示している。労働者の呼吸域における 1-BP 濃度は、1-BP 含有接着スプレーを使用した工場では 18～381 ppm（空気中 1/100 万）、1-BP を蒸気脱脂剤として使用した工場では 0.04～0.63 ppm であった。労働者は吸入および経皮接触により 1-BP に暴露された可能性がある。しかし、これまでに、全暴露量に対する経皮暴露の寄与に関しては計測されていない。加えて、これらの数少ない調査を、米国全体の職業暴露の代表例を示すものと考えるべきではない。

最近になって、症例報告と生物学的モニタリング試験が得られるようになった。1-BP をスプレーガン式接着剤の溶媒として用いた 1 件の調査では、一日の時間加重平均（TWA）大気中濃度が 60～261 ppm であった（Ichihara et al., 2002）。別の試験では、労働者が 1-BP や他の溶媒を含有する製品で金属表面の洗浄および塗装を行ったところ、暴露濃度の幾何平均値は 1.42 ppm、最大暴露濃度は 27.8 ppm であった（Kawai et al., 2001）。これらの暴露濃度は、上述の調査と一致する。

現時点では、職業暴露限界値は規定されていない。

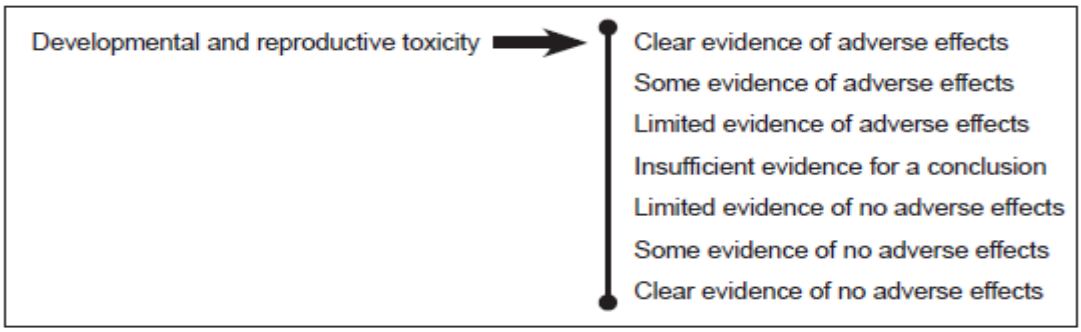
一般環境における 1-BP 濃度に関するデータが不足しているため、米国一般住民の推定曝露濃度を明らかにすることができない。上述の職業暴露データは限定的であるため、全国的職業暴露濃度の厳密な代表とは考えることができない。

1-BP はヒトの生殖発生に影響を及ぼすか?

回答：*多分。*

ヒトへの 1-BP 曝露が生殖発生に有害な影響を及ぼす直接の証拠はないものの、専門家委員会によってレビューされた試験と、ラットを用いた最近の試験は、1-BP 暴露が生殖発生に有害影響を及ぼす可能性を示している（Fig. 2）。

Figure 2. *The weight of evidence that 1-BP causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



健康リスクに関する科学的判断は、通常、“証拠の重み付け”手法に基づく。NTP は、ヒトにおける 1-BP の毒性に関するデータ不足を認識した上で、1-BP は暴露量が十分に高ければヒト

の生殖発生に有害な影響を及ぼす可能性があると結論付けるための、実験動物に対する影響の科学的根拠は、十分であると判断している。

支持所見

専門家委員会の報告に記述されているように（詳細および引用文献については Appendix Ⅱ参照）、委員会は、1-BP はラットに対し生殖発生毒性をもたらすと結論した。動物による重要な発生毒性試験では、妊娠ラットに 1-BP を 500 ppm 以上の濃度で吸入させたところ、胎児体重の低下と骨格変異の発現が認められた。胎児体重データのベンチマーク用量分析により、561 ppm 暴露で胎児体重が 5%低下すると推定された（95%信頼下限値での推定中央値は 305 ppm）。

動物による重要な生殖毒性試験は、二世代吸入試験であった。ラットに 250 ppm 以上を暴露すると、雌雄いずれにも、多数の生殖評価項目の変化が認められた。これは、雄では前立腺重量の減少、精子運動性および正常精子率低下、ならびに雌では同腹児数の減少、着床痕数の減少、卵巣の卵胞嚢胞の増加、および性周期の延長などであった。委員会は、100 ppm の暴露濃度では有害な生殖毒性作用が観察されないと判断した。

専門家委員会は、実験動物およびヒトにおける 1-BP の吸収および代謝を比較するデータが得られなかった。このため、動物試験の暴露濃度を用いて、ヒトに有害な影響を及ぼす可能性のある暴露濃度を直接的に予測した。

委員会が入手していない最近の症例報告では、1-BP に職業暴露した 3 名の女性に認められた症状について考察された（Ichihara et al., 2002）。1-BP を溶媒として使用した労働者に、神経、腸管および生殖への影響が認められた。うち 2 名の労働者には、月経周期の変化および性欲の低下が認められた。環境のパッシブサンプリング（受動拡散捕集法）により、一日の TWA が 60～261 ppm であることが示された。一日平均値は 133 ppm であった。これらの所見は、1-BP 暴露が女性の生殖能に有害な影響を及ぼす可能性があるとするいくらかの証拠を示している。本試験では標本数が少なく、独特の暴露環境であったため、これらのデータは、一般住民における有害な生殖影響の予測には限定的に使用すべきであろう。

ラットによる最近の試験では、1-BP に 50～1000 ppm の濃度で 1 日 8 時間、連続 20 日以上暴露したところ、性周期、排卵、または卵巣および子宮重量に有意な変化は認められなかった（Sekiguchi et al., 2002）。動物による重要な生殖試験（10 週間以上の暴露）よりも短期間（20 日間）で実施されたため、ヒトの健康影響を評価に利用するには限界がある。

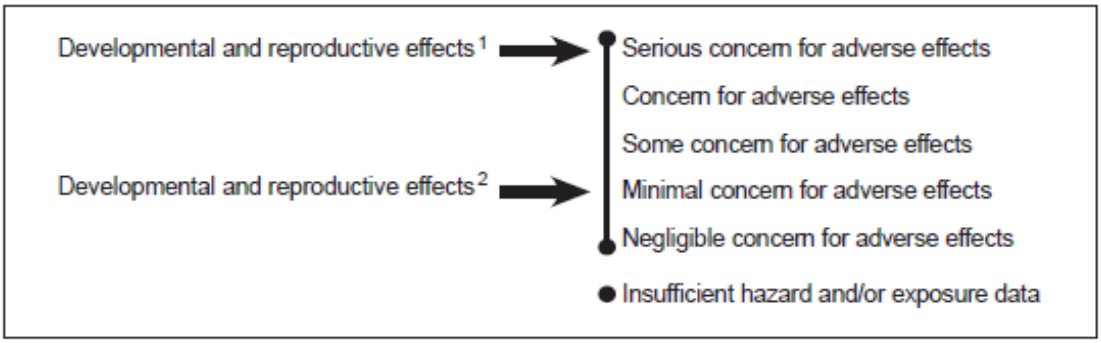
最近実施された別の試験では、雌ラットに 200、400 または 800 ppm の 1-BP を 1 日 8 時間、7～12 週間暴露したところ、不規則性周期を示す動物数の有意な用量依存性の増加が認められ、400 ppm では発情間期延長が伴っていた（Yamada et al., 2003）。さらに卵巣検査では、200 および 400 ppm で、正常な胞状（あるいは成熟）卵胞数の用量依存性の減少が認められた。この作用は、以前の試験で報告された受胎能および同腹児数の低下と一致する。興味深いことに、いずれの 1-BP 暴露群でも、原始卵胞数に有意な減少はみられなかった。著者らは、胞状卵胞数が、発情期間など他の評価項目よりも、雌の 1-BP 誘発性生殖機能障害に対する感受性の高い指標となることを示唆している。

現在の 1-BP 暴露は懸念を生じさせるほど高いか?

回答：*多分。*

ヒトの 1-BP 暴露濃度ならびに暴露が集団全体でどのようにばらついているかを詳細に知るためには、さらに多くのデータが必要である。米国一般住民の 1-BP 暴露に関するデータはないが、職業暴露に関し若干の入手可能なデータがある。NTP は、職業暴露データならびにヒトと実験動物の試験に基づき、以下の通り結論する（Fig. 3）：

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to 1-BP*



[1] based on the upper end of the occupational exposures range (18 to 381 ppm)
[2] based on exposures that are intermittent and well controlled (0.04 to 0.63 ppm)

NTP は、ヒトの職業暴露濃度（18～381 ppm）の上限における生殖発生影響には深刻な懸念があるとする CERHR ブロモプロパン専門家委員会の見解に同意する。

1-BP 暴露は発生や生殖に有害影響をもたらす可能性があることを示す最新のげっ歯類の試験と、限定的だが矛盾のないヒト試験から、専門家委員会の結論がさらに裏づけられた。この有害影響は、動物試験では 200 ppm 以上の暴露濃度で報告されている。

NTP は、ヒトが職業暴露濃度（0.04-0.63 ppm）の下限値で曝露される場合の生殖発生作用に対する懸念は極めて小さいとする CERHR ブロモプロパン専門家委員会の見解に同意する。

この暴露範囲は、専門家委員会により特定された“無毒性濃度(NOAEC)”よりもはるかに低い。

以上の結論は、本要約作成時に入手可能な情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積するにつれ、結論で述べた懸念のレベルを上下させる必要がある。

参考文献

Ichihara G, Miller JK, Ziolkowska A, Itohara S, Takeuchi Y. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *Journal of Occupational Health* **44**:1-7 (2002).

Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, Sakamoto K, Zhang ZW, Higashikawa K, Ikeda M. Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion. *Biomarkers* **6**:303-312 (2001).

Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL, Honma T. Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicology Letters* **126**: 41-49 (2002).

Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, Kamijima M, Nakajima T, Takeuchi Y. Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicological Sciences* **71**:96-103 (2003).

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF 1-Bromopropane, “5.0 SUMMARIES, CONCLUSIONS AND CRITICAL DATA NEEDS”

5.0 要約、結論および必要とされる重要データ

5.1 生殖発生ハザードの要約および結論

発生毒性

Crl:CD ラットを用いて出生前発生毒性を評価した。子宮内発生期間中、ラットに毎日 1-BP を吸入暴露すると、1-BP が胎児体重の減少および骨格変異の発現率上昇の形で発生毒性を引き起こしたと結論する十分なデータがある。骨格への影響は発育遅延の原因の典型であり、可逆性と考えられる。骨格への作用は、503 ppm（2,530 mg/m^3）以上の濃度で 1 日 6 時間暴露された母動物の出生児に認められた。胎児体重データのベンチマーク分析から、5%の変化を検出した BMD(ベンチマーク用量)は 561 ppm（推定中央値）で、95%信頼下限値は 305 ppm であった。これらのデータは、ヒトのハザード評価に妥当なものと推察される。ヒトの 1-BP 暴露による発生影響に関する情報はない。

生殖毒性

Crl:CD ラットを用いる二世代吸入試験において、1-BP の生殖影響が認められた。500 ppm（2,514 mg/m^3）以上の濃度での暴露後、受胎能の低下、着床痕数および同腹児数の減少、ならびに交配前期間の延長が認められた。これらの作用は、雌雄いずれかの親動物への影響に起因したものと考えられた。他の指標の評価では、雌雄ともに有害影響が認められた。雄では、250 ppm（1,257 mg/m^3）以上の濃度で前立腺重量の減少が認められ、さらに高用量で精嚢重量および精子の質への影響が認められた。雌への影響として、750 ppm（3,771 mg/m^3）で卵巣の卵胞嚢胞の増加が認められた。また、1-BP に関連すると判断された性周期長の延長が、250 ppm（1,257 mg/m^3）以上で認められた。この試験の NOAEC（無毒性濃度）は 100 ppm（503 mg/m^3）であった。

雄 Wistar ラットにおける亜慢性吸入試験で、生殖器重量への影響を確認した。これらの影響は、試験最低濃度の 200 ppm（1,006 mg/m^3）で認められた。本試験では、排精阻害の組織病理学的所見も、400 ppm（2,012 mg/m^3）以上の濃度で認められた。

1-BP の吸入により、雌雄ラットで生殖毒性が引き起こされると結論付けるのに十分な証拠がある。これらの影響に対する NOAEC は 100 ppm（503 mg/m^3）であった。これらの結果は、ヒトのハザード評価に妥当なものと推察される。

1-BP の影響に関するヒトのデータは内容が限られており、1-BP がヒトにおける生殖発生毒性物質と結論付けることはできない。

5.2 ヒト暴露の要約

米国内では、1-BP は接着スプレー、冷却槽脱脂剤、および精密洗浄剤の溶媒として使用される。1-BP はまた、脂肪、ワックス、または樹脂の溶媒、あるいは医薬品、殺虫剤、四級アンモニウム化合物、香料または芳香剤合成の中間体としても使用される。将来、1-BP がヒドロクロロフルオロカーボン（HCFC）の代替品として使用される可能性はあるが、現在の 1-BP 使用量は 5 百万ポンド/年未満である。空気、飲用水、食物または消費者製品を介する 1-BP の公衆への暴露について記録した情報は得られていない。

NIOSH は、1-BP 含有接着スプレーを使用した 3 工場（n=99）および 1-BP を冷却脱脂槽に使用した 1 工場（n=20）を対象に、個人呼吸域における 1-BP の 8 時間 TWA 測定値を収集した。1-BP を接着スプレーの溶媒として使用した工場の暴露濃度は 18～381 ppm（平均=142 ppm)であった。2 箇所の接着剤使用工場とも換気管理の改善後、暴露濃度は 1.2～58 ppm に減少した（n=64；平均=19 ppm）。これらの調査で、換気管理により暴露濃度が有意に減少する可能性が示された。局所排気装置を備えた密閉空間で冷却脱脂槽にて 1-BP を使用していた工場では、個人の 8 時間 TWA 暴露濃度が最小定量限界の 0.02 ppm を上回ったのが、脱脂剤を 1 日 1 回以上使用した労働者 20 名のうち 7 名のみであった。この労働者らの暴露濃度は 0.04～0.63 ppm であった。企業は、さらに多数の暴露測定値を収集したが、委員会では一連のデータの評価は実施されなかった。評価された暴露測定値は、小数の任意の場所から得られたものであり、全国的な暴露レベルの特徴を十分に表すものとは考えられない。

労働者の暴露は、1-BP との経皮接触によっても引き起こされると思われる。経皮暴露を評価する試験は未だ実施されていない。生物学的モニタリングは、総暴露量に対する経皮暴露の寄与を評価する最善の方法と言える。

5.3 全般の結論

得られたヒトのデータは、生殖発生毒性の可能性に関して結論を下すには不十分である。ラットでは、1-BP 暴露が生殖発生毒性を誘発し得ると結論付けるのに十分なデータが得られている。ヒトの生殖に及ぼす影響を評価する際、ラットのデータは妥当なものと考えられる。したがって、動物試験から、本評価に用いる用量を決定した。

- ラット吸入発生毒性試験から、ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値は 305 ppm（1,534 mg/m^3）であった。
- 吸入による二世代生殖毒性試験から、雌の生殖に対する LOAEC は 250 ppm（1,257 mg/m^3）であった（NOAEC=100 ppm **[503 mg/m^3]**）。
- Ichihara らの試験および WIL Research Laboratories の試験から、雄の生殖に対する LOAEC は 200 ppm（1,006 mg/m^3）であった（NOAEC=100 ppm **[503 mg/m^3]**）。

ラットのデータから、生殖発生に対する有害作用は、全身毒性に非依存的に発現する可能性が示唆されているが、生殖発生毒性につながる機序は不明である。さらに、1-BP には暴露量比較を実施するために適当な動態または代謝データがない。その結果、懸念される濃度を究明するため、動物試験の暴露濃度を用いてヒト暴露濃度と直接比較した。

少ないが、職業暴露データが得られている。NIOSH は、1-BP 含有接着スプレーを使用した 3 工場（n=99）および 1-BP を冷却槽脱脂洗浄剤として使用した 1 工場（n=20）を対象に、個人呼吸域における 1-BP の 8 時間 TWA 測定値を収集した。1-BP を接着スプレーに使用した工場の曝露濃度は、18～381 ppm（平均=142）であった。2 箇所の接着剤使用工場で換気管理を改善すると、暴露濃度が 1.2～58 ppm に減少した（n=64；平均=19 ppm）。1-BP を冷却槽脱脂洗浄剤として使用した工場では、20 名中 7 名の 8 時間個人 TWA 暴露濃度が最小定量限界（MQL）の 0.02 ppm を上回った。MQL より高濃度を示した 7 測定値は 0.04～0.63 ppm であった。この脱脂洗浄剤は最近まで、蒸気を作業場の外へ排出する局所排気装置を設置した部屋に置かれていた。評価された暴露濃度測定値は、小数の任意の場所から得られたものであり、全国的な職業暴露濃度を厳密に代表するものではない。さらに、1 日の総暴露量に対する職業経皮暴露の寄与を定量化するデータは得られていない。職場の大気中濃度では吸入暴露濃度の幅が大きくなる。さらに、消費者または環境への暴露を推定するためのデータは得られていない。したがって、専門家委員会は、報告された範囲の職場の大気中濃度と動物試験で求められた臨界濃度の比較しかできない。

他の発生源および経路による追加暴露がないという条件で、前節に要約した職場の大気中濃度を考慮すると：

- 専門家委員会は、たとえば冷却槽脱脂洗浄剤のように、暴露が間欠的で適切に管理された状況では、ヒトの生殖発生に対する有害影響の懸念は最小限とした。
- 専門家委員会は、たとえば十分に管理されていない接着スプレー使用のような場合には、暴露範囲の上限に深刻な懸念があるとした。
- 専門家委員会は、中間の暴露濃度範囲の安全性に関しては、依然として多くの不確実性があると結論した。委員会でそのような暴露に関連する懸念のレベルを設定することはできなかった。

5.4 必要とされる重要データ

必要とされる重要データは、実質的にヒトの生殖リスク評価を向上させる情報を提供可能な試験または実験と定義される。下記の暴露および影響の項目は、委員会が必要とされる重要データと判断した事項である。

暴露：

- 現在入手可能なデータが限られているため、職場および消費者製品における利用状況の情報が必要である。これには、潜在的暴露労働者の業種別、作業別、取扱量および人数についてのデータが含まれる。消費者に対しては、1-BP 含有製品に関する情報が必要である。
- 現在、1-BP の経皮吸収についてのデータは得られていない。経皮はヒト暴露の重要な経路と思われるため、1-BP の経皮吸収の評価を行うべきである。
- 複数の暴露経路に関する懸念を考えれば、総吸収量を測定するための有効な方法を開発することは、ヒトへのリスク評価に大きく貢献するであろう。

作用：

- 1-BP に職業暴露した男女を対象とした十分に練られた試験の実施が急務である。試験には、少なくとも綿密な暴露評価ならびに、神経系、造血系および生殖系の包括的評価を含める

べきである。試験には十分な統計的検出力が必要であり、潜在的交絡因子に関するデータを収集すべきである。

必要とされる重要データとは判断されなかったが、以下の試験は、1-BP の毒性の理解に寄与する情報を提供するものと考えられる。

- *毒性の根拠：* 1-BP は、生殖毒性が既知であるハロアルカン類と構造的に関連しているため、これらの化合物を評価する作用機序研究は、活性化経路および標的部位を特定するのに有用であろう。

- *代謝：* 現在入手可能な情報がきわめて少ないため、1-BP の代謝試験を追加することが有用であろう。特に、1-BP 代謝におけるグルタチオンの役割および 1-BP の代謝活性化の役割について検討すべきである。