部分翻訳

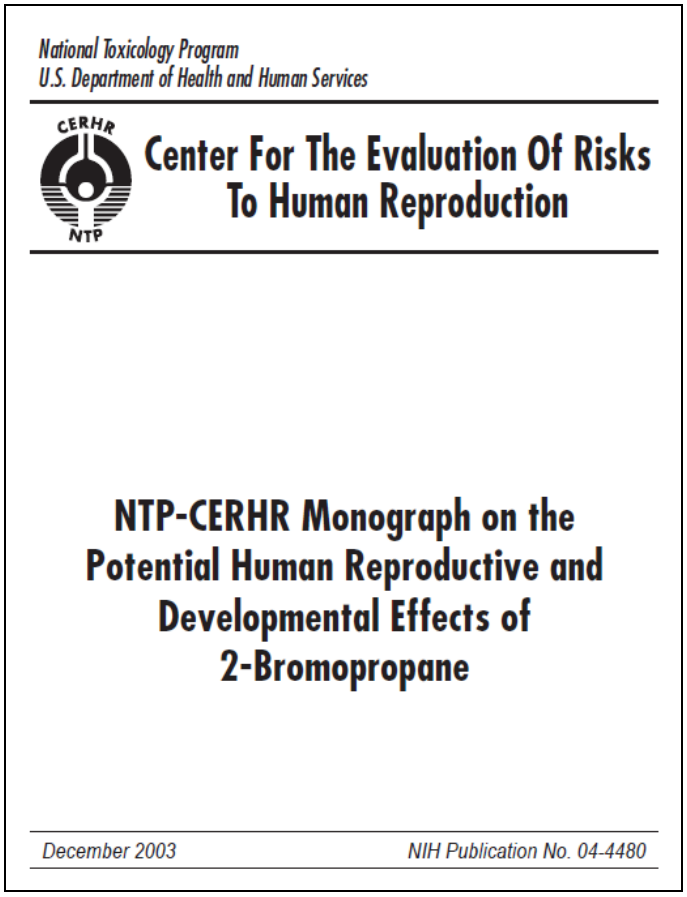
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 2-Bromopropane

December 2003　NIH Publication No. 04-4480

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
2-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
December 2003　NIH Publication No. 04-4480

2-ブロモプロパン (CAS No: 75-26-3)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 3 月

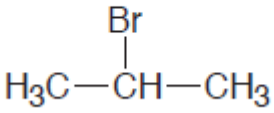
本部分翻訳文書は，2-Bromopropane (CAS No: 75-26-3)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 04-4480, December 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on 2-Bromopropane)および付属書 II の 2-Bromopropane に関する専門委員会報告 (Appendix II. 2-Bromopropane Expert Panel Report) の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は,
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bromopropanes/2-bromopropane/2BP_Monograph.pdf
を参照のこと。

2-ブロモプロパンに関する NTP の要約

2-ブロモプロパンとは?

2-ブロモプロパン（2-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 2-BP



2-BP は、イソプロピルアルコールを臭化水素と反応させて生成する。2-BP は、医薬品、染料をはじめとする有機化合物の合成中間製品として使用される。アジアでは、2-BP はクロロフルオロカーボンおよび 1,1,1-トリクロロエタンの代替物、およびマイクロエレクトロニクスにおける溶媒/洗浄剤としても使用された。米国では、2-BP は 1-ブロモプロパン（1-BP）の夾雑物（0.1%未満）であり、接着スプレー、精密機器洗浄剤および脱脂剤として使用される。1-BP は、別の NTP-CERHR モノグラフの対象である。

ヒトは 2-BP に暴露されているか?[1]

回答：はい。
2-BP の職業暴露に関するデータが報告されている。しかし、空気、飲用水、食物または消費者製品を介した 2-BP の公衆暴露に関する情報は得られていない。

現在、米国で 2-BP 職業暴露に関し得られた情報は、接着スプレー使用および 2-BP で汚染された 1-BP を用いる蒸気脱脂作業の調査に基づくものである。専門家委員会により検討された職業調査から、1-BP 含有接着スプレーが使用された工場では、労働者呼吸域の 2-BP 濃度は、0.08～1.35 ppm であった。局所排気装置を設置して接着スプレーを使用する工場では、2-BP 濃度は、これより低く、0.01 ppm 未満～0.55 ppm であった。1-BP を冷蒸気脱脂剤として使用する工場の従業員の完全勤務シフトサンプルから、2-BP 暴露は最小検出限界の 0.004 ppm 未満であったことが示された。

[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*

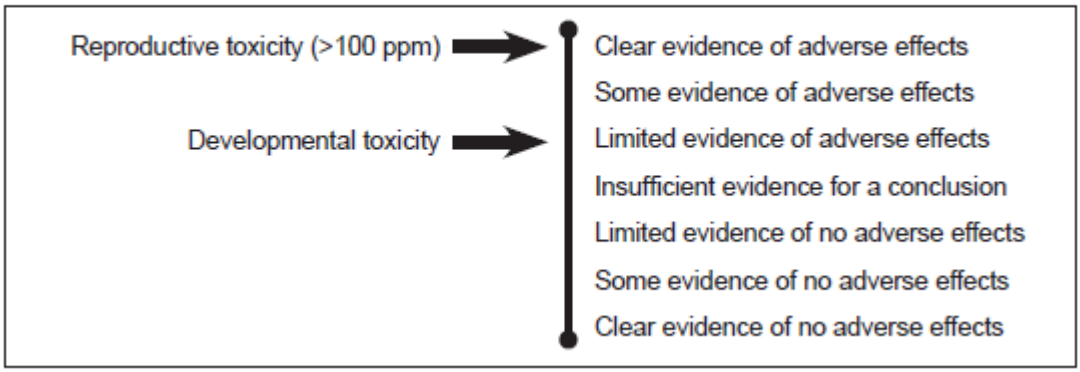
職場に 2-BP が存在する場合、労働者は吸入および経皮接触により 2-BP に暴露されると思われる。しかし、経皮暴露の全暴露量への寄与率に関する測定値は得られていない。専門家委員会により検討された調査は、全国的な職業暴露濃度の代表例を示すものではなく、業界全体にわたる暴露試験は実施されていない。

環境における 2-BP の存在に関する情報が不足しているため、米国一般住民の推定暴露濃度を明らかにすることはできない。

2-BP はヒトの生殖発生に影響を及ぼすか?

回答：おそらく。
ヒトの 2-BP 暴露により男女のいずれにおいても生殖毒性が引き起こされる証拠がある。しかし、暴露対象者数が少なく暴露濃度が不確定であるため、明確な答えが出ない。専門家委員会によってレビューされた試験と最近の試験は、2-BP 暴露がげっ歯類の生殖器系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 2-BP causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



ヒトの健康リスクに関する科学的判断は、通常、“根拠の重み付け”手法に基づく。NTP は、職業暴露したヒトにおける生殖影響に関する限定的な証拠と実験動物における影響の明らかな証拠を認識した上で、2-BP には暴露量が十分に高ければヒトの生殖に有害な影響を及ぼす可能性があると結論する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 件のヒトの生殖毒性試験を適切であると考えた。この所見から、2-BP の職業暴露が、男性の精子数および精子運動性の低下および女性の月経不全など有害な生殖影響の原因であったことが示唆された。認められた影響は、高濃度短期間暴露の可能性がある職業環境で生じた。

委員会は、2-BP が雌雄ラットに生殖毒性をもたらすと結論した。重要なラット試験では、300 ppm 以上の 2-BP に暴露された雄に、精巣重量の減少、精子数の減少および精細管の委縮など、

多くの生殖器官系への影響が認められた。別の試験では、100 ppm で雄に対する影響はみられなかった。重要な雌ラット試験では、100 ppm 以上の吸入暴露により、卵胞数の減少、子宮および卵巣重量の減少および不規則性周期の増加が認められた。

専門家委員会が入手していない最近の試験について、NTP-CERHR によるレビューが行われた。培養ラットライディッヒ細胞に対する 2-BP 暴露の影響を、*in vitro* 試験において評価した（Wu et al., 2002）。試験では、2-BP の細胞暴露濃度の増加に伴い DNA 損傷が増加したことが示された。この試験ではまた、2-BP 暴露により、マロンジアルデヒドおよびグルタチオンペルオキシダーゼ濃度が上昇した一方、スーパーオキシドジスムターゼ活性が減少したことが示された。著者らは、2-BP はライディッヒ細胞では、DNA 損傷を誘発し、酸化傷害に対する細胞防御を阻害して、脂質過酸化を亢進することを示唆し、この影響が動物およびヒトの精巣毒性の原因である可能性を提唱した。この試験は、2-BP が雄の生殖毒性を引き起こす推定機序についての更なるデータを提供するものである。

最近、数件の *in vivo* 試験が報告された。Li et al.（2001）は、成熟雄ラットを、135、405 または 1355 mg/kg 体重/日の皮下投与により、最大 28 日間、2-BP に暴露した。試験 14 および 28 日に屠殺された動物に、精巣の病理組織学的検査および電子顕微鏡検査を実施し、405 または 1355 mg/kg 体重/日の投与により、精細管の委縮、並びに精原細胞、精母細胞および精子細胞の変性など、精巣に対する様々な有害影響が認められた。著者らは、2-BP 暴露により雄生殖細胞のアポトーシス死が引き起こされることを示唆した。皮下による暴露経路の使用のため、ヒト健康影響の評価には、これらのデータの有用性は限定される。

Sekiguchi et al.（2000）は、2〜3 日間隔で 17 日間、腹腔内注射により雌ラットを 500 または 1000 mg/kg 体重/日の 2-BP に暴露した。暴露動物に、性周期の延長および後期卵胞の変性が認められた。腹腔内投与による暴露経路の使用のため、ヒト健康影響を評価するには、これらのデータの有用性は限定される。

その後の試験（Sekiguchi et al., 2002）では、雌ラットに 50、200、または 1000 ppm の 2-BP を 1 日 8 時間、連続 21 日間以上吸入暴露したところ、性周期日数、排卵、または卵巣と子宮の重量に有意な変化はみられなかった。暴露期間が短期間（21 日間）のため、ヒト健康影響評価としての試験の有用性は制限される。

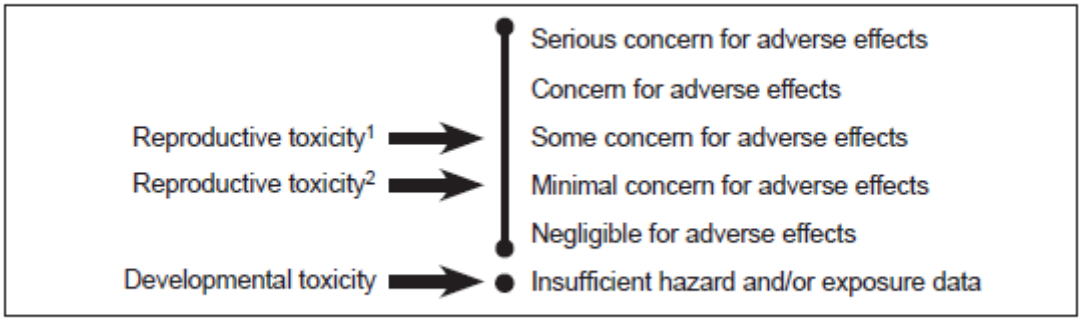
これらの試験は、2-BP 暴露が雌雄げっ歯類の生殖器系に有害な影響を及ぼすことを示す更なる証拠を提供している。

Kang et al.（2002）は、妊娠および授乳中の 2-BP 暴露による発生への影響を評価した。妊娠ラットに妊娠 6 日から出生後 20 日まで、135、405 または 1215 mg/kg 体重/日を皮下投与した。離乳時生存率、生存雄児動物比および雄児動物の肛門生殖突起間距離はいずれも、1215 mg/kg 体重/日群で有意に減少した。精巣上体、前立腺および精嚢の器官重量も、1215 mg/kg 体重/日群で減少した。405 および 1215 mg/kg 体重/日群で、1 日精子生成量および精子数の減少、精細管の発育不全、卵胞数の減少、並びに精巣、卵巣および子宮の重度委縮が認められた。以上の試験では、2-BP がラットの生殖器官系の発生に有害な影響を及ぼすことを示す証拠が少ない。高用量であること、さらにヒトでは想定されない暴露経路であることから、ヒト健康影響評価には、この試験の有用性は限定される。

現在の 2-BP 暴露は懸念を生じさせるほど高いか?

回答：多分。
ヒトの 2-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 2-BP 暴露に関するデータはない。職業暴露データから、職場での 2-BP 暴露濃度は **0.004 ppm 未満から 1.35 ppm** であることが示されている。NTP は、暴露データと評価された毒性試験に基づき、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 2-BP*



[1] when exposure is at the upper end of the occupational exposure range
[2] when exposure is at the lower end of the occupational exposure range

NTP は、職業暴露上限濃度の 2-BP にヒトが暴露される場合、有害な生殖影響に対する懸念がいくぶんあるとする CERHR ブロモプロパン専門家委員会の見解に同意する。

専門家委員会による結論は、100 ppm 以上を暴露したラットにみられる生殖毒性の明らかな証拠、さらに職業暴露されたヒトにみられる有害な生殖影響の証拠により裏付けられている。

NTP は、職業暴露下限濃度の 2-BP にヒトが暴露される場合、有害な生殖影響に対する懸念はごくわずかであるとする CERHR ブロモプロパン専門家委員会の見解に同意する。

職業暴露濃度の下限は、げっ歯類で生殖影響がほとんどみられなかった暴露濃度の最大でも 1/10,000 である。

NTP は、2-BP 暴露による発生影響を評価する証拠が不十分であるとする CERHR ブロモプロパン専門家委員会の見解に同意する。

最近のラットの試験から、妊娠および授乳中の 2-BP 暴露により、雌雄の生殖器系の発生に有害な影響を及ぼす可能性を示す限定的な証拠が得られている。しかし、2-BP の発生毒性に関する結論を導くには、データが不十分である。

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

Kang KS, Li GX, Che JH, Lee YS. Impairment of male rat reproductive function in F1 offspring from dams exposed to 2-bromopropane during gestation and lactation. *Reproductive Toxicology* **16**:151-159 (2002).
Li GX, Kang KS, Lee YS. 2-Bromopropane induced germ cell apoptosis during spermatogenesis in male rat. *Journal of Veterinary Medical Science* **63**:373-382 (2001).

Sekiguchi S, Asano G, Suda M, Honma T. Influence of 2-bromopropane on reproductive system-Short-term administration of 2-bromopropane inhibits ovulation in F322 rats. *Toxicology and Industrial Health* **16**:277-283 (2000).

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).

Wu X, Faqi AS, Yang J, Pang BP, Ding X, Jiang X, Chahoud I. 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. *Reproductive Toxicology* **16**:379-84 (2002).

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF 2-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 生殖発生へのハザードの要約および結論

ヒトでは、2-BP 暴露に伴う発生毒性リスクに関する情報が不足している。標準的動物発生毒性試験データが不足しており、ラットにおける雌生殖毒性評価用にデザインされた試験から得られた補助的データは不十分であると判断された。

生殖毒性を評価するためのヒトおよびラットのデータがある。雌ラットに認められた生殖影響は、職業暴露された女性に認められた影響と同様である。具体的には、雌ラットの 2-BP 吸入暴露により、不規則性周期、卵巣および子宮重量の減少および卵巣の病理組織学的所見が認められ、いずれも用量増加に伴い顕著になった。女性の無月経とそれに伴う卵巣の病理学的所見は、2-BP の職業暴露と関係があるものの、暴露評価が不十分で症例数が少ないことから、ヒト健康リスク評価への使用は限定される。このように限定的所見ではあるが、動物とヒトのデータの一貫性および類似性は、2-BP がヒトの卵巣毒性物質であるとする主張を裏づけるものである。2-BP 誘発性のラット卵胞への影響の詳細な評価により、2-BP は 100 ppm（503 mg/m^3）の低用量で、原始卵胞および発育卵胞を損傷することが示され、300 ppm（1,509 mg/m^3）の用量で胞状卵胞への影響が認められた。

2-BP は、雄ラットにおいても生殖毒性物質である。2-BP を 300 ppm（1,509 mg/m^3）の低濃度で（毎日の吸入により 9 週間）暴露したところ、精巣、精巣上体および副生殖器などの生殖器官重量の減少に加え、精巣上体内精子数、運動精子率および正常形態精子率の減少、並びに精巣病理所見が認められた。精巣毒性に対する NOAEL は 100 ppm（503 mg/m^3）と考えられた。腹腔内または皮下投与後に実施された評価では、セルトリ細胞構造の変化、ライディッヒ細胞の過形成および血清テストステロンの減少が認められた。さらに組織学的試験では、2-BP は、少なくとも短期間高用量暴露後に、精原細胞を特異的に致死させることが示された。この作用スペクトルは、2-BP に職業暴露されたヒトで認められたものと類似している。したがって、雄ラットの毒性データは、雌ラットのデータと同じく、限られた疫学的データに基づいているものの、2-BP がヒトの生殖に対するハザードであるとする主張を裏づけるものである 。

5.2 ヒトへの暴露の要約

アジアでは、2-BP は、洗浄溶剤としてエレクトロニクス産業で使用された。韓国における 2-BP 暴露に関するデータは、健康影響試験と同時に収集された。このデータは、洗浄作業のシミュレーションから得られた区域サンプルに基づくものであるため（9.2～19.6 ppm）、2-BP を洗浄溶剤として使用した期間の職業暴露に関する記述は非常に限られている。2 つの開放性無換気槽がシミュレーションに含まれていなかったため、個人暴露量は記載より高かった可能性がある。さらに、槽のフード内部清掃時における労働者のピーク暴露濃度については、部分的にシミュレーションされただけであった。中国における 2-BP 製造試験には、各被験労働者の単日

の個人暴露濃度測定値がある。しかし、試験の対象であった労働者 24 名中、2-BP に直接接触したのは 14 名のみであった（0.95～16.18 ppm）。韓国または中国における試験のいずれにおいても、労働者の経皮暴露濃度については検討されていない。

米国では、2-BP が医薬品、染料をはじめとする有機化合物の合成の中間製品として使用されていることが、HSDB により報告されている。この使用の範囲は明らかにされていない。現在米国では、2-BP が 1-BP に 0.1%以下の割合で混入している夾雑物であるという点で、この暴露は最もよくみられるものであると言える。空気、飲用水、食物または消費者製品との接触を介した 2-BP の公衆暴露について記録した情報は得られていない。

現在の米国における 2-BP 暴露データは、3 種の接着スプレーおよび 1 種の冷却槽脱脂作業の職場調査に限定される（<0.004～1.35 ppm）。そのデータは全国的な潜在的暴露濃度の特徴を十分に表すものとは考えられない。これまでに実施された暴露評価では、労働者の経皮暴露について明らかにされていない。

5.3 全般的結論

専門家委員会は、得られたデータが不足しているため、ヒトおよび動物における 2-BP の発生毒性の証拠は不十分であると判断した。

韓国で実施されたヒトの 1 つの試験に基づく男女の生殖毒性の証拠は十分であると考えられる。その証拠は、2-BP 暴露が、無月経症など女性の有害生殖評価項目、さらに精子数および運動性の低下など男性の有害生殖評価項目のリスク増加の原因であったことを示唆するものであった。これらの影響は、高濃度で短期間暴露される可能性のある職業環境で引き起こされた。中国で低濃度の推定暴露濃度を用いて実施された試験では、2-BP 暴露測定値と男女の有害生殖評価項目との間の有意な相関は明らかにされなかった。症例数が少ないこと、暴露分析と転帰とが完全には結びつかなかったこと、中国の試験では暴露範囲がきわめて狭いことなど、方法論的懸念が複数生じたことから、リスク評価に使用できそうな用量反応勾配の推定には、そのデータの価値は低い。

専門家委員会は、2-BP を雌雄ラットの生殖毒性物質とする十分な証拠があると判断した。ラットのデータは、ヒトの生殖能のハザード評価に意義があると考えられた。雌ラットでは、100 ppm（503 mg/m^3）以上の濃度の 2-BP を吸入させると、卵胞数の減少、性周期日数の変化、ならびに卵巣および子宮重量の減少が認められた。雌の生殖毒性に関する NOAEC は明らかではなかった。雄ラットでは、300 ppm（1,509 mg/m^3）以上を吸入させると、副性腺重量の減少、精子数および運動性の低下、異常精子の増加および精巣の組織学的異常が認められた。雄ラット生殖毒性に関する NOAEC は 100 ppm（503 mg/m^3）であった。

2-BP が生殖毒性を引き起こす機序は明らかにされていない。雄ラットに高濃度で短時間非経口投与した数試験では、2-BP が精原細胞をアポトーシスにより特異的に致死させた。しかし、この所見がこれより低濃度で全身毒性のない 2-BP 濃度にどれほどの意義があるか不明である。雌ラットに 2-BP を吸入暴露させると、あらゆる段階の卵胞死が生じた。精巣における結果と同じく、高濃度の 2-BP 暴露後、原始卵胞の卵母細胞および顆粒膜細胞にアポトーシスが認められた。

委員会は、ヒトおよび動物における試験の所見を考え合わせ、2-BP が男女いずれにおいても生殖能へのハザードであるとする十分な証拠があると結論した。現在、米国では、2-BP 暴露が概ね職業環境に限定され、1-BP 汚染に基づき予測されている。委員会により評価された 2-BP 暴露測定値は<0.004～1.35 ppm であり、いくつかの選択された場所から得られたものである。これは、全国的な暴露濃度の特徴を十分に表すものとは考えられない。

委員会は、ヒトの生殖に関し、暴露濃度の下限でごくわずかの、上限でいくらかの懸念があると結論した。

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。米国における 2-BP 暴露は低く、概ね 2-BP で汚染された 1-BP の暴露に限られるとみられるものの、ヒトの生殖毒性の証拠により、暴露濃度推定値および毒性作用の信頼性を高める必要性が浮き彫りになっている。

暴露：

- HSDB によれば、2-BP は化学合成の中間製品として使用されている。さらに、2-BP は、0.1%までの濃度で 1-BP の夾雑物として存在する可能性がある。現在の職業暴露に関し、入手可能なデータは限られている。環境または消費者製品中の 2-BP の有無は明らかにされていない。このような潜在する暴露源による空気暴露および経皮暴露の範囲を確定し、暴露濃度の信頼性を高めるべきである。

作用：

- 現在、2-BP の発生毒性を評価する動物データはない。少なくとも、毒性作用の可能性に対する理解を深めるために、標準のげっ歯類発生毒性評価を実施すべきである。

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 2-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：*** 2-BP は、生殖毒性が知られ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。