

**2-プロモプロパン  
(イソプロピルブロマイド)  
C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br  
[CAS No. 75-26-3]  
発がん分類第2群 A**

2-プロモプロパン (2-BP) は薬品, 染料, 接着剤, その他の有機化合物製造における中間体として用いられる溶剤である<sup>1)</sup>. 職業曝露は2-BPの製造, 洗浄剤としての使用, 1-プロモプロパン (1-BP) を含む接着剤の製造と使用中に経気道的, 経皮的に発生する. 2-BPはオゾン破壊溶剤やその他の溶剤の代替物質として用いられている1-BPの不純物であることから, 1-BPへの曝露によっても2-BPへの曝露は起きる.

日本産業衛生学会では, 2021年に2-BPの許容濃度を改訂し, 発がん分類についても第2群B<sup>1)</sup>とした. 国際がん研究機関 (IARC) では, 2023年発行の速報値において, メカニズムからの強い証拠があるとして Group 2A に変更していること<sup>2)</sup>から, 発がん分類について検討した.

ヒトにおける発がんを示すデータはない<sup>2)</sup>.

動物発がんについては, 2-BPへの長期吸入曝露によるラットでの多数の臓器における多種類の腫瘍の発生増加を示す結果と遺伝子改変マウスにおける腫瘍の発生増加を示した結果が報告されている.

ラットの長期がん原性試験は, F344/DuCrIj ラット (雌雄各50匹/群) に0, 67, 200及び600 ppmの濃度で104週間全身吸入曝露した. その結果, 雄では, 悪性外耳道腺腫瘍 (0, 5, 6, 23匹), 皮膚の基底細胞癌 (0, 0, 0, 12匹) と皮脂腺腺腫 (0, 1, 2, 10匹), 小腸 (0, 0, 2, 7匹) と大腸 (0, 1, 6, 8匹) の腺癌, および悪性リンパ腫 (1, 0, 3, 7匹), 雌では, 乳腺の腺癌 (0, 2, 5, 48匹) の発生に対照群と比較して統計学的に有意な増加がみられた. また, 生存期間を考慮した傾向検定 (Peto 検定) では, 雌雄の膵臓腫瘍と単核球性白血病, 雄の包皮腺, 肺, 胃, 甲状腺, 皮下および脳の腫瘍, 雌の耳道腺, 陰核腺, 皮膚, 皮下, 大腸, 膈および子宮の腫瘍の発生にも有意な増加傾向が認められた. なお, 雄の皮下組織の線維腫, 甲状腺の濾胞細胞線腫, 雌の乳腺の線維腺腫と腺腫, 膈の扁平上皮乳頭腫および単核球性白血病の発生は200 ppmで発生率が高く, 600 ppmではむしろ下がる傾向を示したが, この現象は600 ppmで悪性腫瘍により動物が早期に死亡したためであり, これらの腫瘍も曝露の影響で発生増加したとしている<sup>3)</sup>.

rasH2マウス (雌雄各25匹/群) に0, 67, 200および600 ppmの濃度で26週間全身吸入曝露した中期がん原性試験では, 雄の細気管支-肺胞上皮癌 (0, 1, 2, 3匹) 及び雌雄の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺

胞上皮癌を合わせた発生 (雄: 3, 4, 5, 8匹, 雌: 4, 3, 7, 8匹) が傾向検定で有意な増加傾向を示した. また, 雌のリンパ節 (0, 0, 0, 2匹) 及び全部位 (1, 0, 0, 4匹) の悪性リンパ腫の発生も傾向検定で有意な増加傾向を示した<sup>4)</sup>.

遺伝毒性について, 2-BPは, 健常者 (2-BP曝露歴なし, 非喫煙) から単離した末梢血リンパ球に, *in vitro* でDNA鎖切断を誘導すること<sup>5)</sup>, げっ歯類の胚<sup>6)</sup>, 肝細胞<sup>7)</sup>において小核を形成すること, 微生物を用いた変異原性試験において, 遺伝子突然変異<sup>8)</sup>を誘導することが示されている. また, 2-BPは, ヒトES細胞由来精子形成細胞<sup>9)</sup>, マウス精巣・精巣上体<sup>10)</sup>, マウス初期胚 (胚盤胞)<sup>11)</sup>, ラット初代精巣ライディッヒの間細胞<sup>12)</sup>において, 活性酸素種の生成, 脂質酸化や抗酸化酵素の活性等, いくつかの酸化ストレスマーカーを変化させることが示されている. 加えて, げっ歯類を用いた複数の研究において, 2-BPが汎血球減少症, 胸腺重量, 末梢白血球, 末梢血小板, ささまざまな胸腺細胞, 脾臓の総リンパ球とT細胞の減少を引き起こすことが示されている<sup>13-16)</sup>.

2-BPに曝露されたヒトにおける免疫抑制と性腺刺激ホルモンレベルの変化から示唆される受容体を介する影響の修飾作用は2-BPの発がん性を作用機序から示唆する証拠となっている<sup>2)</sup>. すなわち, 高濃度の2-BPに曝露された労働者において汎血球減少症, 造血毒性, 骨髄低形成, 卵巣障害を伴う卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンの増加が観察されている<sup>17)</sup>.

以上, 複数の動物種の両性における発がん性, 実験系における作用機序面からの発がん性の強い証拠, 曝露されたヒトにおける作用機序面からの示唆的な証拠を総合的に勘案し, 発がん性分類第2群Aを提案する.

#### 勧告の履歴

2024年 発がん分類第2群 A

2022年 発がん分類第2群 B (新設)

#### 文献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度の暫定値 (2021) の提案理由. 2-プロモプロパン. 産業衛生学雑誌 2021;63:233-242.
- 2) Cattley RC, Kromhout H, Sun M, et al. Carcinogenicity of anthracene, 2-bromopropane, butyl methacrylate, and dimethyl hydrogen phosphite. *Lancet Oncol* 2023;24(5):431-2.
- 3) Senoh H, Kasai T, Hirai S, et al. Multi-organ carcinogenicity by inhalation exposure to 2-Bromopropane in rats. *J Occup Health* 2023;65(1):e12388.
- 4) Goto Y, Saito A, Takanobu K, et al. Carcinogenicity and testicular toxicity of 2-bromopropane in a 26-week inhalation study using the rasH2 mouse model. *Sci Rep* 2023;13(1):1782.
- 5) Toraason M, Lynch DW, DeBord DG, et al. DNA damage in

- leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutation research* 2006;603(1):1–14.
- 6) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T. Induction of micronuclei formation in preimplantation mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reproductive toxicology* 2001;15(1):81–5.
  - 7) Maeng SH, Lee J-Y, Yu IJ. A study on carcinogenicity of non-mutagenic chemicals – the induction of micronucleus in hepatocytes of rats by 2-bromopropane. Republic of Korea: Department of Industrial Toxicology, Industrial Health Research Institute, KISCO. [Online]. 1996 [cited 2024 Apr 3]; Available from: <https://www.kosha.or.kr>
  - 8) Maeng SH, Yu IJ. Mutagenicity of 2-bromopropane. *Industrial health* 1997;35(1):87–95.
  - 9) Easley CA, Bradner JM, Moser A, et al. Assessing reproductive toxicity of two environmental toxicants with a novel in vitro human spermatogenic model. *Stem cell research* 2015;14(3):347–55.
  - 10) Huang F, Ning H, Xin QQ, et al. Melatonin pretreatment attenuates 2-bromopropane-induced testicular toxicity in rats. *Toxicology* 2009;256(1–2):75–82.
  - 11) Chan WH. Resveratrol protects against 2-bromopropane-induced apoptosis and disruption of embryonic development in blastocysts *Int J Mol Sci* 2011;12(8):4991–5010.
  - 12) Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. *Reprod Toxicol* 2002;16(4):379–84.
  - 13) Jeong TC, Lee ES, Chae W, et al. Immunotoxic effects of 2-bromopropane in male Sprague-Dawley rats: a 28-day exposure study. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(5–6):383–94.
  - 14) Lee HS, Kang BH, Son HY, et al. A 4-week oral toxicity study of 2-bromopropane in Sprague-Dawley male rats. *J Toxicol Pub Health* 1998;14(2):129–41.
  - 15) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane-induced hypoplasia of bone marrow in male rats. *J Occup Health* 1997;39(3):228–33.
  - 16) Ichihara G, Abdallah N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1997;39(1):5–63.
  - 17) Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 1996;22(5):387–91.

## 感作性物質 (2024) の提案理由

2024年 5月22日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 5-クロロ-2-メチル-4- イソチアゾリン-3-オン/ 2-メチル-4-イソチアゾリン -3-オンの混合物 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>ClNOS/C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NOS [CAS No. 55965-84-9] 感作性分類皮膚第1群

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) の混合物 (MCI/MI) は、他のイソチアゾリン系化合物と同様に、幅広く防腐剤・防カビ剤などとして使用されている。化粧品、塗料、接着剤、切削油、革製品等に広く含有されている<sup>1)</sup>。

塗料や接着剤の結合剤を製造する事業場において職業性皮膚疾患に関する疫学調査が行われた<sup>2)</sup>。結合剤の成分のうち、酢酸ビニルやアクリル酸化合物などは遠隔操作でパイプラインを通して反応タンクに送られる。一方、開始剤、安定剤、pH調整剤、一部の防腐剤は手作業で扱われる。85人の労働者のうち76人が調査に参加した。76人の内訳は、製造現場（化学物質を扱い曝露する）の労働者51人、実験室勤務又は清掃作業（化学物質に曝露する可能性がある）の労働者17人、事務系（化学物質曝露がない）の労働者8人であった。作業によるアレルギー性接触皮膚炎（ACD）は、製造現場の12人と、実験室勤務又は清掃作業の1人にみられた。事務系の労働者の中にはみられなかった。多数の可能性のある化学物質についてパッチテストを実施した結果、製造現場の12人のうち9人がMCI/MIに陽性を示した。それ以外の3人のうち2人はメタクリル酸化合物及びN-isobutoxymethylacrylamideに陽性を示し、もう1人はホルムアミドに陽性を示した。実験室勤務又は清掃作業の1人は、以前製造現場で働いており、メタクリル酸化合物とN-isobutoxymethylacrylamideに陽性を示した。以上より、MCI/MI陽性のACDは、製造現場では51人中9人にみられ、実験室勤務又は清掃作業と事務系を合わせた25人中0人であった。（両群の割合には統計学的有意差（ $p = 0.021$ ）がみられる。）なお、製造現場でのMCI/MI陽性のACD発症者9人のうち4人は、過去に高濃度のMCI/MIに誤って曝露して化学熱傷を発症していた。

ペットボトル製造の事業場において、従事していた15人の労働者のうち8人がアレルギー性接触皮膚炎（ACD）