

(参考2)

有害性評価書

物質名：2-クロロ-1,3-ブタジエン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：2-クロロ-1,3-ブタジエン

別 名：クロロプレン、2-クロロブタジエン、ベータ-クロロプレン

化 学 式： $\text{CH}_2=\text{CClCH}=\text{CH}_2$

分 子 量：88.5

CAS 番号：126-99-8

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155号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外 観：刺激臭のある、無色の液体

比 重 (水=1)：0.96

沸 点：59.4℃

蒸気圧：23.2 kPa (20℃)

蒸気密度 (空気=1)：3.0

融 点：-130℃

引火点 (O.C.)：-20℃

爆発限界 (容量%)：4～20vol%、

溶解性 (水)：0.0256 g/100 ml (20℃)

オクタノール/水分配係数 log Pow: 2.1

換算係数：

1ppm=3.64mg/m³ (25℃)

1mg/m³=0.275ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：引火性が高い。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

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く、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がある。流動、攪拌などにより、静電気が発生することがある。

エ 化学的危険性：特定の状況下で容易に過酸化物を生成して爆発的に重合を開始することがある。放置すると重合し、火災または爆発の危険を伴う。燃焼すると、ホスゲン、塩化水素などの有毒で腐食性のガスを生成する。酸化剤、アルカリ金属、金属粉末と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量、使用量、用途等²⁾

生産量：情報なし

輸入量：情報なし

用 途：ポリクロロブレンゴム、ネオプレンの原料 ²⁾

製造業者：情報なし

4. 健康影響

(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 2-クロロ-1,3-ブタジエンの急性毒性試験結果（致死性）を以下にまとめる。

2-クロロ-1,3-ブタジエンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	3.48 mg/L, 2-h ⁶⁾ 1.3 mg/L, 2-h ⁶⁾ 2.3 mg/L ⁶⁾ 1600 mg/m ³ ⁸⁾	2300 ppm (8330 mg/m ³ , 4-h) ⁵⁾ 11.8 mg/L, 4-h ⁶⁾ 11800 mg/m ³ /4h ⁸⁾ 300 mg/m ³ ⁸⁾	データなし
経口、LD ₅₀	260 mg/kg bw ^{5), 6)} 146 mg/kg bw ^{6), 8)}	251 mg/kg bw ^{5), 6)} 450 mg/kg bw ^{6), 8)}	データなし
経皮、LD ₅₀	データなし	1916 mg/kg, 2-days ⁶⁾ 958 mg/kg, 7-days ⁶⁾ 479 mg/kg, 2-days ⁶⁾ 479 mg/kg, 7-days ⁶⁾	データなし
腹腔内LD ₅₀	データなし	データなし	データなし

<マウス>

- ・クロロプレンの 8 時間吸入ばく露による最小致死量（minimal fatal concentration）は、167 ppm であった²⁾。

<ラット>

- ・クロロプレンの 8 時間吸入ばく露による最小致死量（minimal fatal concentration）は、4170~5860 ppm であった²⁾。

<ウサギ>

- ・クロロプレンの 8 時間吸入ばく露による最小致死量（minimal fatal concentration）は、2085 ppm であった²⁾。

<ネコ>

- ・クロロプレンの 8 時間吸入ばく露による最小致死量（minimal fatal concentration）は、695 ppm であった^{2), 5)}。

健康影響

- ・雄のSprague-Dawleyラットに 100, 150, 225 および 300 ppm (360, 540, 810 および 1090 mg/m³) の濃度のクロロプレンを 4 時間にわたって吸入ばく露を行い、ばく露から 24 時間後に屠殺したところ、すべてのばく露群で、肝臓非タンパクスルフィドリル基 (NPSH)濃度の増加がみとめられた。225 と 300 ppmばく露により、血清ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加による肝臓の損傷がみとめられた。肺のNPSH濃度は 100 および 300 ppmばく露により有意に減少したが、その他に肺

の損傷はみとめられなかった^{2, 5)}。

- ・雄のHoltzmanラットに 500, 1000 および 2000 ppm (1810, 3620 および 7240 mg/m³)のクロロプレンを吸入ばく露したところ、絶食させたラットへの肝臓毒性は、絶食させていないラットと比べて顕著に高いことが明らかになった。これらの濃度でクロロプレンをばく露することにより、血清中のアラニンα-ケトグルタル酸アミノ基転移酵素活性の増加が誘導され、絶食ラットの死亡の原因となったが、絶食していないラットに対しては影響を与えなかった。10000 ppm (36200 mg/m³) ばく露については、絶食の有無による影響の違いはみとめられなかった⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

吸入ばく露

<ラット>

- ・雌雄各 5 匹のWistarラットに 0, 40, 160, 625 ppm (0, 141, 582, 2260 mg/m³)の濃度でクロロプレンを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日の頻度で 4 週間にわたり吸入ばく露を行った。40 ppmの濃度のクロロプレンをばく露することにより眼と皮膚に対する刺激性が、625 ppmの濃度のクロロプレンをばく露することにより眼に対する刺激性がみとめられた^{2), 5)}。

<ハムスター>

- ・雌雄各 5 匹のSyrianハムスターに 0, 40, 160, 625 ppm (0, 141, 582, 2260 mg/m³)の濃度でクロロプレンを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日の頻度で 4 週間にわたって吸入ばく露を行った。40 ppmの濃度のクロロプレンをばく露することにより、眼と皮膚への刺激性がみとめられた。40 および 160 ppmの濃度のクロロプレンばく露により鼻粘膜の刺激性がみとめられた^{2), 5)}。

経皮ばく露

<マウス>

- ・原液のクロロプレンをマウスの肩甲骨と背中の皮膚に毛周期の休止期に繰り返し塗布したところ、5 日目に皮膚の肥厚と痂皮形成がみとめられた⁶⁾。

<ラット>

- ・ラットの背中の皮膚にクロロプレンを 480 mg/animalの濃度で 1 週間毎日塗布したところ、局所的に刺激性がみとめられた⁶⁾。

<ウサギ>

- ・ウサギの皮膚にクロロプレンを 500 μL(24 時間)塗布した結果、重度の刺激性がみとめられた⁸⁾。

ばく露経路不明

<ウサギ>

- ・10 日間ばく露を行ったところ、結膜炎がみとめられた⁶⁾。

ウ 感作性

- ・アレルギーに関するデータなし。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

<マウス>

- ・雄のSwissマウスに 10, 100 ppm (0.0368, 0.368 mg/L)のクロロプレンを、1 日 6 時間、1 週間に

5日の頻度で14日間吸入ばく露を行った。10 ppmばく露群で死亡した個体はみられなかったが、100 ppmばく露群では11匹中8匹がばく露を行った最初の週に死亡した。摂食量と体重増加は対照群と変わらなかった⁶⁾。

- ・C57BL/6 マウスに 0.000054, 0.000064, 0.00013, 0.00032, 0.00185, 0.035 mg/Lの濃度のクロロブレン吸入ばく露を行った結果、影響はみとめられなかった⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・マウスにクロロブレンを 1260 mg/m³ (TCL₀-Lowest published toxic concentration)の濃度で14日にわたって断続的に吸入ばく露を行ったところ、胸腺の重量が変化し、細胞性免疫と液性免疫が低下した⁸⁾。
- ・マウスにクロロブレンを 200 mg/m³ (TCL₀)の濃度で1日24時間、91日にわたって断続的に吸入ばく露を行った。死亡するマウスも確認され、胃腸の潰瘍と大腸からの出血がみとめられた⁸⁾。
- ・6~7週齢の雌雄B6C3F₁マウスに 0, 12, 32, 80, 200 ppmの濃度のクロロブレン (>99 % pure)を1日6時間、1週間に5日間、16日にわたり全身吸入ばく露を行った。全群それぞれ10匹とした。マウスはすべて屠殺して評価した。200 ppmばく露群では、実験開始から3日以内に雌雄マウス全個体が死亡した。80 ppmまでのばく露群では、生存率、体重増加、血液および臨床的パラメーターに変化はみとめられなかった。200 ppmばく露群では、多発性肝細胞壊死、胸腺壊死、局所出血、侵食、胃粘膜壊死がみとめられた。80 ppmばく露群の中の数匹に前胃扁平上皮細胞の過形成がみとめられた⁷⁾。
- ・6週齢の雌雄B6C3F₁マウスに 0, 5, 12, 32, 80 ppmの濃度のクロロブレン (>99 % pure)を1日6時間、1週間に5日間、13週間にわたり全身吸入ばく露をした。全群それぞれ10匹とした。マウスはすべて屠殺して評価した。80 ppmばく露群の雄マウスはわずかに体重増加が減少し、雌雄ともに前胃上皮細胞の過形成がみとめられた。雌マウスにおいて、わずかな正球性貧血、正色素性貧血および非反応性貧血がみとめられた。80 ppmばく露群において、肝臓中の非タンパク質スルフィドリル基濃度の減少と肝臓の組織病理学的変化との間に関連はなかった⁷⁾。
- ・6週齢の雌雄B6C3F₁マウスに 0, 12.8, 32, 80 ppm (0, 46, 116, 290 mg/m³)の濃度でクロロブレン (>99 % pure)を2年間にわたり全身吸入ばく露を行った。全群それぞれ50匹とした。雄マウスの32 ppmおよび80 ppmばく露群、雌マウスの全ばく露群で生存率は低下した。80 ppmばく露群の雌マウスの平均体重は対照群に比べて少なかった⁶⁾。

<ラット>

- ・雌雄各5匹のWistarラットに 0, 40, 160, 625 ppmの濃度のクロロブレンを、1日6時間、1週間に5日の頻度で4週間にわたって吸入ばく露を行った。160および625 ppmばく露群で死亡がみとめられた。全ばく露濃度において、摂食量と体重増加の低下および肝臓と腎臓の相対重量の増加がみとめられた。160および625 ppmばく露群で、わずかに肝臓中央部における変性と壊死がみとめられた。さらに、情動不安(落ち着きのなさ)、無気力、鼻汁および尿の変色がみとめられた。肉眼での病理学的検査では、実験中に死亡した動物のほとんどで、黒く肥大した肝臓や出血した灰色の肺が観察された。尿細管上皮の変性や雌では脱毛がみられた。血液検査と尿検査では異常はみられなかった^{2), 5), 6)}。
- ・雄のWistar系ラットにクロロブレンを 50, 100 ppm (0.184, 0.368 mg/l)の濃度で1日6時間、5日にわたって吸入ばく露を行った。両ばく露濃度において、ばく露期間中に摂食量および体重が減少したが、その後体重増加は対照群と同等となった⁶⁾。
- ・雌雄のWistar系ラットにクロロブレンを 100 ppm (0.368 mg/l)の濃度で1日6時間、5日にわ

たって吸入ばく露を行ったところ、体重増加が減少した⁶⁾。

- ・雌雄Wistar系ラットにクロロブレンを 24, 46 ppm (0.0883, 0.1693 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間、週に 5 日間、14 日にわたって吸入ばく露を行ったところ、両ばく露濃度でわずかに行動障害と成長遅延がみられた⁶⁾。
- ・雄のSDラットにクロロブレンを 23 ppm (0.085 mg/L)の濃度で 1 日 4 時間、22 日間にわたって吸入ばく露を行い、病理組織学的な検討した結果、対照群との違いはみとめられなかった。また、体重増加も変わらなかった⁶⁾。
- ・雌雄Wistar系ラットにクロロブレンを 10, 33, 100 ppm (0.037, 0.121, 0.368 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間、週に 5 日、91 日間にわたって吸入ばく露を行ったところ、100 ppmの濃度でクロロブレンをばく露した雌の体重増加が減少したが、全ばく露群において病理学的検査の結果は正常であった⁶⁾。
- ・雌のWistar系ラットにクロロブレンを 200 ppm (0.736 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間、週に 5 日、24 日間にわたって吸入ばく露を行ったところ、脱毛症がみとめられた⁶⁾。
- ・雌雄Wistar系ラットにクロロブレンを 10, 33, 100 ppm (0.037, 0.121, 0.368 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間、週に 5 日、26 週間にわたって吸入ばく露を行ったところ、100 ppmの濃度でクロロブレンをばく露した雄ではわずかに好中球の割合が増え、リンパ球の割合が減少した。100 ppmばく露群の雌では他のばく露群と比べて尿量が増加した。雌の全ばく露群と雄の 100 ppmばく露群では相対的な肝臓重量が増え、雌雄 100 ppmばく露群と雌の 33 ppmばく露群では腎臓の相対重量が増加した。顕微鏡レベルでの病理学的検査では、ばく露の影響はみとめられなかった⁶⁾。
- ・雌雄 Wistar 系ラットにクロロブレンを 10, 50 ppm (0.036, 0.184 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間、週に 5 日、2 年にわたって吸入ばく露を行った。72 週目に、吸入チャンバーのうち一つが壊れ、100 ppm ばく露群のうち、雌雄それぞれ 100 匹中雄は 87 匹、雌は 73 匹が窒息死した。クロロブレンばく露は致死率に影響を与えなかった。10, 50 ppmばく露群で、最初の数週間目にわずかな情動不安 (落ち着きのなさ)がみとめられた。50 ppmばく露群の成長遅延は、2 年目の間に減少した。10, 50 ppmばく露群で相対的な肺の重量は減少した。50 ppmばく露群では、小さな変異肝細胞巣を持つ個体が増えたが、慢性的な呼吸器系疾患の影響はなかった⁶⁾。
- ・ラットにクロロブレンを 6 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最大で 100 日間にわたって吸入ばく露を行った。副腎の重量および副腎中のコレステロール濃度が増加し、脾臓重量は減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 4 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最大で 90 日間にわたって吸入ばく露を行った。脳におけるグルタミンナーゼ活性は 30 日および 90 日では変化しなかったが、60 日では減少した。また、グルタミン合成酵素は 30 日と 60 日で減少したが、90 日で増加した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 6-30 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最大で 60 日間にわたって吸入ばく露を行った。組織におけるチオ硫酸塩の蓄積量が増加した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、2-3 か月にわたって吸入ばく露を行った。血液、肝臓、腎臓および脾臓においてアミノトランスフェラーゼ活性が低下した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 4 および 6 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、75 日にわたって吸入ばく露を行った。肝臓と筋肉においてグリコーゲン量が低下した。血中ビルビン酸量が増加した⁶⁾。(情

報が少なく、判断不可能)

- ・雌雄ラットにクロロブレンを 2 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最長 3 か月にわたって吸入ばく露を行った。脳において時間に依存してグリコーゲン量が増加した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 4 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最長 90 日にわたって吸入ばく露を行った。脳において遊離アンモニア量が増加し、グルタミン量は減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 2 mg/Lの濃度で最長 90 日にわたって吸入ばく露を行った。脳におけるミトコンドリア呼吸率が一時的に減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 3 時間、最長 90 日にわたって吸入ばく露を行った。肝臓と脳の組織呼吸が減少し、肝臓と脳の酵素活性が変化した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 4 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最長 90 日にわたって吸入ばく露を行った。脳において、グルタミン酸レベルの一時的な減少、アスパルギン酸とアラニンの増加がみとめられた。⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最長 75 日にわたって吸入ばく露を行った。血液、脳および胃粘膜において炭酸脱水素酵素の活性が減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 0.00036 および 0.00605 mg/Lの濃度で 1 日 4 時間、45 日にわたって吸入ばく露を行った。コラーゲン繊維と骨組織が変化した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 0.00605 mg/Lの濃度で 1 日 4 時間、45 日にわたって吸入ばく露を行った。骨折の再生が長期化した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最長 110 日にわたって吸入ばく露を行った。脳、肝臓および腎臓において、カテプシン活性が減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・雄ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、100 日にわたって吸入ばく露を行った。25 匹中 13 匹が死亡し、肝臓、腎臓および脳においてアルカリフォスファターゼと酸性フォスファターゼ活性が減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.1 mg/Lの濃度で 1 日 4 時間、週に 6 日、5 か月にわたって吸入ばく露を行った。肝臓で組織化学的な変化がみられ、タンパク質が豊富な餌の摂食により保護的な影響がみとめられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、最大 180 日にわたって吸入ばく露を行った。脳においてコリンエステラーゼ活性が減少した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 0.000088, 0.00022, 0.00048 mg/Lの濃度で 1 日 5 時間、24 週にわたって吸入ばく露を行った。0.00022 mg/Lばく露群で、脳においてコリンエステラーゼ活性が増加し、スルフヒドリルグループは減少した。ATP活性と副腎重量は増加した。0.00048 mg/Lばく露群では、脳においてコリンエステラーゼ活性は減少し、副腎重量は増加した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 0.00056 および 0.00306 mg/Lの濃度で 1 日 5 時間、24 週にわたって吸入ばく露を行った。両ばく露群において脳の栄養失調（ジストロフィー）がみとめられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 2 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間、28 週間にわたって吸入ばく露を行った。副腎重量が増加し、肉眼的および顕微鏡下における副腎組織の変化がみとめられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

- ・ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間, 最長 9 か月にわたって吸入ばく露を行った. 肝臓と腎臓において 3 か月後と 6 か月後にアンモニアレベルが増加し, 9 か月後には肝臓においてアンモニアレベルが対照群のレベルに戻った ⑥. (情報が少なく, 判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間, 150-160 日にわたって吸入ばく露を行った結果, ヘキソキナーゼ活性は減少した ⑥. (情報が少なく, 判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で最長 180 日にわたって吸入ばく露を行った. 脳において遊離ガングリオシド量は減少した ⑥. (情報が少なく, 判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間, 最長 120 日にわたって吸入ばく露を行った. 脳において遊離セレブロシド量が増加し, 結合セレブロシド量は変わらなかった ⑥. (情報が少なく, 判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 8 mg/Lの濃度で 1 日 2 時間, 30 日にわたって吸入ばく露を行った. 脳, 脾臓, 肝臓, 血清および腎臓におけるSH基の含有量は減少した ⑥. (情報が少なく, 判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 161 ppm (TCL₀)の濃度で 1 日 6 時間, 4 週間にわたって断続的に吸入ばく露を行った. 肝臓と膀胱の重量が変化し, 体重増加が低下した ⑧.
- ・ラットにクロロブレンを 220 μg/m³ (TCL₀)の濃度で 1 日 24 時間, 60 日にわたって吸入ばく露を行った. 血中および組織における酵素 (フォスファターゼ)の阻害, 誘導および変化がみとめられた ⑧.
- ・ラットにクロロブレンを 200 mg/m³ (TCL₀)の濃度で 1 日 24 時間, 91 日にわたって吸入ばく露を行った. 胃腸で潰瘍が観察され, 大腸から出血した ⑧.
- ・ラットにクロロブレンを 50 ppm (TCL₀)の濃度で 1 日 6 時間, 2 年間にわたって断続的に吸入ばく露を行った. 肺重量が減少し体重増加が低下した ⑧.
- ・ラットにクロロブレンを 32 ppm (TCL₀)の濃度で 1 日 6 時間, 16 日にわたって断続的に吸入ばく露を行った. 感覚器官と嗅覚が影響をうけた ⑧.
- ・6~7 週齢の雌雄Fischer 344/Nラットに 0, 32, 80, 200, 500 ppmの濃度でクロロブレン (>99 % pure)を 1 日 6 時間, 1 週間に 5 日間, 16 日にわたり全身吸入ばく露した. 全群それぞれ 10 匹とした. ラットはすべて屠殺して評価した. 雄の 500 ppmばく露群は致死率が高く, 雌雄の 200 ppmと雌の 500 ppmばく露群で体重増加の低下がみとめられた. 500 ppmばく露群の雄と 200 ppmおよび 500 ppmばく露群の雌で, 再生性貧血, 正球性貧血および正色素性貧血がみとめられた. 500 ppmばく露群の雄と 200 ppmばく露群の雌で肝小葉中心部の肝細胞壊死が増加した. アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸脱水素酵素およびソルビトール脱水素酵素の活性は, 200 ppmばく露群の雌と雌雄 500 ppmばく露群で上昇した. 雌雄ともにすべてのばく露群で嗅上皮変性が, 500 ppmばく露群の雄で呼吸上皮化生がみとめられた. 500 ppmばく露群の正球性貧血, 正色素性貧血および反応性貧血は急激な出血によるものであろう. 血小板減少症もまた出血が原因であろう ⑦.
- ・6~7 週齢の雌雄Fischer 344/Nラットに 0, 5, 12, 32, 80, 200 ppmの濃度でクロロブレン (>99 % pure)を 1 日 6 時間, 1 週間に 5 日間, 13 週間にわたり全身吸入ばく露した. 全群それぞれ 10 匹とした. ラットはすべて屠殺して評価した. 200 ppmばく露群において早くて 22 日目にタンパク尿が観察された. また, 腎臓重量が増加した. これらは尿細管への影響によるものであろう ⑦. 32 ppm以上の濃度のばく露により嗅上皮変性が, 80 ppm以上の濃度のばく露により呼吸上皮化

生が、200 ppmの濃度のばく露により正球性貧血，正色素性貧血および非反応性貧血を特徴とする貧血，わずかな肝細胞壊死，精子運動性の減少がみとめられた⁷⁾。

- ・6週齢の雌雄Fischer 344/Nラットに0, 12.8, 32, 80 ppm (0, 46, 116, 290 mg/m³)の濃度でクロロブレン (>99 % pure)を2年間にわたり全身吸入ばく露を行った。全群それぞれ50匹とした。ラットはすべて屠殺して評価した。生存率は、雄ラットにおいて全ばく露群で低下したが32 ppm群と80 ppm群では有意に低下した。雄ラットの80 ppmばく露群では、対照群に比べて平均体重が少なかった。雌ラットのばく露群は、生存率や体重は対照群と差がみられなかった⁸⁾。

<ハムスター>

- ・雌雄各5匹のSyrianハムスターに0, 40, 160, 625 ppm (0, 141, 582, 2260 mg/m³) (0.144, 0.596, 2.391 mg/L)の濃度のクロロブレンを、1日6時間、1週間に5日の頻度で4週間にわたって吸入ばく露を行った。40 ppmのばく露群で、成長遅延がみとめられた。630 ppmのばく露群で最初のばく露から24時間以内にすべての動物が死亡した。160 ppmのばく露群では数匹が死亡し、生き残ったほとんどのラットで肝臓中央部の変性と壊死および肝臓と腎臓重量の増加がみとめられた。血液検査と尿検査では異常はみられなかった。40 ppmばく露群で死亡した動物はいなかった。40および160 ppmばく露群では体重増加は正常であった^{2), 5), 6)}。
- ・ハムスターにクロロブレンを162 ppm (TCL₀)の濃度で1日6時間、4週間にわたって断続的に吸入ばく露を行った。死亡するハムスターが観察され、肝炎 (肝細胞壊死)や体重増加の低下がみとめられた⁸⁾。
- ・ハムスターにクロロブレンを50 ppm (TCL₀)の濃度で1日6時間、78週間にわたって断続的に吸入ばく露を行った結果、体重増加の低下がみとめられた⁸⁾。

<ウサギ>

- ・ウサギにクロロブレンを0.1-0.5 mg/Lの濃度で1日4時間、24週にわたって吸入ばく露を行った。肝臓のグリコーゲン量が減少し、血中ビリルビン酸量が増加した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・ウサギにクロロブレンを0.8-1 mg/Lの濃度で1日4時間、180日にわたって吸入ばく露を行った。脳において炭酸脱水素酵素の活性が低下した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

<イヌ>

- ・イヌにクロロブレンを8-20 mg/Lの濃度で20日にわたって吸入ばく露を行った。腎臓の濾過と再吸収の機能が変化し黄疸がみられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・イヌにクロロブレンを0.1-0.5 mg/Lの濃度で1日4時間、21日にわたって吸入ばく露を行った。可逆的な低血糖がみとめられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・イヌにクロロブレンを0.1-0.5 mg/Lの濃度で1日4時間、3.5-4か月にわたって吸入ばく露を行った。可逆的な低血糖がみとめられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・雄のイヌにクロロブレンを6-20 mg/Lの濃度で1日2時間、24週間にわたって吸入ばく露を行った。脳においてグルコースとビリルビン酸の取り込みが抑制され、血中ビリルビン酸量は増加しグルコース量は低下した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

<モルモット>

- ・モルモットにクロロブレンを最大0.34 mg/Lの濃度で1日2時間、最長6週間にわたって吸入ばく露を行った。肝臓の障害と脂質や炭水化物の代謝が変化した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

経口投与

<マウス>

- ・マウスにクロロブレンを 63 mg/m³ (TCL₀)の濃度で 21 日間にわたって断続的に経口投与した結果、免疫反応が低下した⁸⁾.

<ラット>

- ・ラットにクロロブレンを 0.5 mg/kg bw濃度で 20 日にわたって経口投与した。肝臓、脾臓および生殖腺の相対的な重量は変わらなかった。血清中のβガラクトシダーゼ活性は増加し、精液中では減少した。精液中の乳酸脱水素酵素 (LDH)のアイソザイムパターンは変化した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.0005, 0.005, 0.05 mg/kg bw濃度で 28 日にわたって経口投与した。0.0005 mg/kg bw投与群では相対的な組織重量の変化はみられなかった。血清中のβガラクトシダーゼ活性は増加した。0.005 mg/kg bw投与群では精液中のβガラクトシダーゼ活性は増加した。0.05 mg/kg bw投与群では相対的な組織重量は変化せず、血清中のβガラクトシダーゼ活性は増加した⁶⁾(情報が少なく、判断不可能)
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.0005, 0.005, 0.05 mg/kg bw濃度で 24 週にわたって経口投与した。0.005 および 0.05 mg/kg bw投与群では無気力、体重減少、肝臓でのβガラクトシダーゼ活性の増加がみとめられた⁶⁾(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 0.15, 0.8, 1.5 mg/kg bw濃度で 9 カ月にわたって毎日経口投与した。0.8 および 1.5 mg/kg bw投与群で死亡、体重減少および血圧低下がみとめられた。解剖の結果、1.5 mg/kg bw投与群で心臓、肝臓および脾臓に変化がみられた⁶⁾(情報が少なく、判断不可能)
- ・雌雄ラットにクロロブレンを 50 mg/kg bw濃度で 114 週にわたって週に 1 回経口投与した。生存率と体重は対照群と変わらなかった。23-35 週後に死亡したばく露群のラットは、肺と腎臓に強いうっ血がみられた。投与後 80-90 週経過したばく露群では、肝臓に多数の壊死が観察された⁶⁾(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを第一段階で 480 mg/rat, 第二段階では 1440 mg/ratの濃度で 1 週間に 1 回投与した後、14 日間あけて 34 日間毎日経口投与した(41 日間経口投与)。軽いネフローゼ、脾臓の充血、睪丸の変性や部分的な石灰化および肝臓の変性、局所的な刺激性がみとめられた⁶⁾(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 0.5 mg/kg bw濃度で毎日 30 日間経口投与した。副腎重量と、副腎におけるコレステロール量が増加し、脾臓重量は減少した⁶⁾(情報が少なく、判断不可能)
- ・ラットにクロロブレンを 9100 μg/kg bw (TDL₀)の濃度で 26 週間にわたって断続的に経口投与した。肝臓と脾臓の重量は変化した、血中あるいは組織レベルで脱水素酵素の阻害、誘導および変化がみとめられた⁸⁾.
- ・ラットにクロロブレンを 1680 mg/kg bw (TDL₀)の濃度で 3 週間にわたって断続的に経口投与した。肝炎(肝細胞の壊死)や血中あるいは組織レベルで肝臓ミクロゾーム酸化酵素の阻害、誘導および変化がみとめられた⁸⁾.

腹腔内投与

<ラット>

- ・ラットにクロロブレンを 51.1 mg/kg bwの濃度で毎日、最長で 60 日間にわたって腹腔内投与した。時間に依存して血中のウロキナーゼ活性やヒスチダーゼ活性が増加し、肝臓の酵素活性は低

下した⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

- ・ラットにクロロブレンを 168 mg/kg bw (TCL₀)の濃度で 21 日間にわたって断続的に腹腔内投与した。血清の組成 (ビリルビンやコレステロールなど)が変化した⁸⁾。

経皮投与

<マウス>

- ・マウスに 5 滴のクロロブレンを毎日 14 日間にわたって皮膚にたらしたところ、2 週目の終わりまでに半数のマウスが死亡し、残りのマウスは昏迷状態であった。マウスの毛髪は変化しなかった⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)
- ・マウスにクロロブレンを 42 mg/kg bw (TCL₀)の濃度で 21 日間にわたって断続的に経口投与した結果、免疫応答が低下した⁸⁾。

<モルモット>

- ・モルモットに 1 mlのクロロブレンを 14 日間にわたって皮膚にたらしたところ、2 週目の終わりまでに半数のマウスが死亡し、残りのモルモットは昏迷状態であった。モルモットの毛髪は変化しなかった⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

静脈注射

<イヌ>

- ・雄のイヌに 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640, 1000 mgのクロロブレンを繰り返し投与した結果、過剰行動、流涎症、散瞳がみとめられた⁶⁾。(情報が少なく、判断不可能)

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

<マウス>

- ・雄マウスにクロロブレンを 12~152 ppmの濃度で 8 時間にわたり吸入ばく露を行ったところ、14 匹中 8 匹が不妊あるいは不能となった²⁾。
- ・雄マウスにクロロブレンを 0.548 mg/Lの濃度で 8 時間にわたり吸入ばく露を行ったところ、一部不妊となったが産仔数は変化しなかった⁶⁾。
- ・雄マウスにクロロブレンを 0.544 mg/Lの濃度で 8 時間にわたり吸入ばく露を行ったところ、生殖能力に影響はなく、産仔数も変化しなかった⁶⁾。
- ・雄Swissマウスにクロロブレンを 0.0368, 0.368 mg/L の濃度で 1 日 6 時間、1 週間に 5 日、14 日にわたって吸入ばく露を行った結果、生殖能力に異常はみとめられなかった⁶⁾。
- ・雄C57BL/6 マウスにクロロブレンを 0.00006, 0.00032, 0.0035 mg/L の濃度で 8 週間にわたって吸入ばく露を行った結果、0.00006 mg/Lの濃度では生殖能力に異常はみとめられなかったが、0.00032, 0.0035 mg/L の濃度で精子形成に対して影響をおよぼした⁶⁾。
- ・4-5 週齢のB6C3F₁マウスにクロロブレンを 0, 5, 12, 32, 80 ppmの濃度で 1 日 6 時間、週に 5 日間の割合で 13 週間吸入ばく露を行っても、雄の精子運動性および雌の性周期の期間は変化しなかった⁵⁾。

<ラット>

- ・妊娠SDラットに妊娠 1 日から 12 日まで、クロロブレンを 0, 10, 25 ppmの濃度で 1 日 4 時間

吸入ばく露を行い、妊娠 17 日に屠殺した結果、胎児毒性はみとめられなかった^{2),5)}。

- ・妊娠SDラットに妊娠 3 日から 20 日までの 18 日間、クロロブレンを 0, 0.0037, 0.037, 0.092 mg/L (0, 1, 10, 25 ppm) (0, 3.6, 36, 90 mg/m³)の濃度で 1 日 4 時間吸入ばく露を行い、妊娠 21 日に屠殺した結果、10 ppmばく露群で胚の吸収がみとめられるラット数が増加した。胎児毒性や催奇形性はみとめられなかった^{2,5,6)}。
- ・妊娠ラットに妊娠 1 日から 22 日までの 22 日間、0.0000156, 0.00013, 0.0006, 0.003, 0.004 mg/L の濃度でクロロブレンの吸入ばく露を行った結果、0.003 と 0.004 mg/Lばく露群で胎児の体重が減少し、胎児死亡率と奇形率が増加した⁶⁾。
- ・妊娠ラットに 0.056~13 mg/m³の濃度でクロロブレンの吸入ばく露を行った。胎児毒性は 0.13 mg/m³以上の濃度で明らかになった。妊娠期間中あるいは妊娠 1-2, 3-4, 11-12 日に断続的に 4.0 mg/m³の濃度で吸入ばく露を行った場合、最も高い胎児毒性を示した⁵⁾。
- ・妊娠ラットに 3.8 mg/m³の濃度でクロロブレンを 1 日 4 時間、48 日間ばく露した結果、胎児毒性がみとめられた⁵⁾。しかし、この結果は後の研究で支持を得なかった。
- ・妊娠Wistarラットにクロロブレンを 0.037, 0.092, 0.276, 0.644 mg/L (10, 25, 75, 175 ppm)の濃度で妊娠 6 から 16 日の 11 日間にわたり吸入ばく露を行った結果、0.276 と 0.644 mg/Lのばく露により数匹の胎児の成長が抑制されたが、0.644 mg/L以下の濃度では催奇形性はみとめられなかった⁶⁾。
- ・妊娠Wistarラットにクロロブレンを 0.037, 0.092, 0.276, 0.644 mg/L (10, 25, 75, 175 ppm)の濃度で妊娠 4 から 16 日の 13 日間にわたり吸入ばく露を行った結果、0.276 と 0.644 mg/Lのばく露により数匹の胎児の成長が抑制されたが、0.644 mg/L以下の濃度では催奇形性はみとめられなかった⁶⁾。
- ・雌雄Wistarラットにクロロブレンを 0.037, 0.121, 0.368 mg/L (10, 33, 100 ppm)の濃度で 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間、F0 には 13 週間、F1 には 10 週間にわたり吸入ばく露を行った結果、雌雄の生殖能力、一般的な状態、外観、雌雄率、若年での死亡率は影響をうけなかった。F1 動物では 100 ppmばく露群で、F0 動物では 33 と 100 ppmばく露群で発達遅延がみとめられた。100 ppmばく露群の雌で、肝臓と卵巣の相対的な重量の増加がみとめられた⁶⁾。
- ・雄ラットにクロロブレンを 120~6227 ppmの濃度で 8 時間ばく露したところ、19 匹中 13 匹が不妊あるいは不能となった²⁾。
- ・雄SDラットに 22 日間クロロブレンを 25 ppm (90 mg/m³)の濃度で 1 日 4 時間吸入ばく露し、クロロブレンのばく露を行っていない妊娠経験のない雌と交配させた(1 週間に雄 1 匹あたり 3 匹の雌との交配を 8 週間連続して行った)。生殖能力に影響はみとめられなかった^{2,5,6)}。
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.04, 0.5 ppmの濃度で 1 日 4 時間吸入ばく露を行ったところ、精子形成数が減少した²⁾。
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.0000038, 0.000039 mg/Lの濃度で 1 日 4 時間、48 日間にわたり吸入ばく露を行ったところ、生殖能力や精子運動性は変化しなかった⁶⁾。
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.000051, 0.00015, 0.00169 mg/Lの濃度で 1 日 4 時間、22 週にわたり吸入ばく露を行ったところ、0.000051 mg/Lの濃度では影響がなく、0.00015, 0.00169 mg/Lの濃度で胎児の致死率や精巣が委縮しているケースが増加し、精子運動性の低下がみとめられた⁶⁾。また、同濃度で 10 週にわたり吸入ばく露を行った結果、0.000051 mg/Lの濃度では影響がなく、0.00015, 0.00169 mg/Lの濃度で精子運動性の低下がみとめられた⁶⁾。

- ・ 4-5 週齢のFischer 344/Nラットにクロロブレンを 0, 5, 12, 32, 80, 200 ppmの濃度で 1 日 6 時間, 週に 5 日間の割合で 13 週間吸入ばく露を行うと, 200 ppmばく露を行った雄では精子の運動性が減少した (対照群 87 %に対して 200 ppmばく露群では 80 %)が雌の性周期の期間は変化しなかった ⁵⁾.
- ・ 雄Wistarラットにクロロブレンを 0.184, 0.368 mg/L (50, 100 ppm)の濃度で 1 日 6 時間, 5 日間にわたり吸入ばく露を行った結果, 生殖能力に影響はなかった⁶⁾.
- ・ 雄ラットにクロロブレンを 10, 33 100 ppm (0.037, 0.121, 0.368 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間, 1 週間に 5 日, 91 日間にわたり吸入ばく露を行ったところ, 生殖能力に影響はなく, 精巣の顕微鏡レベルでの観察でも異常はみられなかった ⁶⁾.
- ・ 雄Wistarラットにクロロブレンを 0.037, 0.121, 0.368 mg/L (10, 33, 100 ppm)の濃度で 1 日 6 時間, 1 週間に 5 日, 13 あるいは 26 週間にわたり吸入ばく露を行った結果, 精子細胞の奇形や精子細胞数に変化はみとめられなかった ⁶⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 0.030 mg/Lの濃度で 1 日 5 時間, 1 週間に 6 日, 24 週間にわたり吸入ばく露を行った結果, 生殖能力に影響はなかった ⁶⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 0.5 mg/Lの濃度で 1 日 5 時間, 16 週間にわたり吸入ばく露を行った結果, 発情期が延長し, 膣垢スメア像が変化した ⁶⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 0.5 mg/Lの濃度で 1 日 5 時間, 28 週間にわたり吸入ばく露を行った結果, 発情期が延長し, 膣垢スメア像が変化した, 発情期における原始卵胞数が減少, 閉鎖卵胞数が増加し, 卵巢重量が増加した ⁶⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 4 mg/m³/24 h (TCL₀)の濃度で受胎後 3-4 日間, 吸入ばく露を行った結果, 胎児の死亡がみとめられた ⁸⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 4 mg/m³/24 h (TCL₀)の濃度で受胎後 11-12 日間, 吸入ばく露を行った結果, 発育異常と中枢神経系の異常がみとめられた ⁸⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 10 ppm (TCL₀)の濃度で 4 時間, 受胎後 3-20 日間, 吸入ばく露を行った結果, 受胎率が低下した ⁸⁾.
- ・ 雄ラットにクロロブレンを 150 μg/m³ (TCL₀)の濃度で 1 日 24 時間, 交配前 19 週間, 吸入ばく露を行った結果, 精子形成や運動性などに影響を与えた ⁸⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 500 mg/m³/5 h (TCL₀)の濃度で交配前 17 週間にわたり吸入ばく露を行った結果, 性周期が乱れた ⁸⁾.
- ・ 雌ラットにクロロブレンを 500 mg/m³/5 h (TCL₀)の濃度で交配前 30 週間にわたり吸入ばく露を行った結果, 卵巢と卵管が影響を受けた ⁸⁾.
- ・ ラットにクロロブレンを 0.15 mg/m³ (TCL₀)の濃度で多世代に吸入ばく露を行った結果, 胎児が死亡した ⁸⁾.
- ・ 雄ラットにクロロブレンを 0.0038 mg/m³ (TCL₀)の濃度で交配前 48 日間にわたり吸入ばく露を行った結果, 着床数が減少した ⁸⁾.
- ・ 6~7 週齢の雌雄Fischer 344/Nラットに 0, 5, 12, 32, 80, 200 ppmの濃度でクロロブレン (>99 % pure)を 1 日 6 時間, 1 週間に 5 日間, 13 週間にわたり全身吸入ばく露を行った. 全群それぞれ 10 匹とした. ラットはすべて屠殺して評価した. 200 ppmばく露群で精子運動性の減少がみとめられた ⁷⁾.

経口投与

<ラット>

- ・妊娠ラットにクロロブレンを 0.5 mg/kg bwの濃度で 14 日間あるいは妊娠 3-4 あるいは 11-12 日に断続的に経口投与したところ高い胎児毒性を示した ⁵⁾.
- ・妊娠BDIVラットにクロロブレンを 100 mg/kg bwの濃度で妊娠 17 日に経口投与したところ産仔数と出生前の死亡率に影響はなかった ⁶⁾.
- ・雄ラットにクロロブレンを 9100 μ g/kg (TCL₀)の濃度で交配前の 26 週間にわたり経口投与した結果、精子形成や運動性に影響を与えた ⁸⁾.
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.0005, 0.005, 0.05 mg/kg bwの濃度で 28 日にわたり経口投与した結果、生殖腺の相対的な重量や精液の変化はみとめられなかった ⁶⁾.
- ・雄ラットにクロロブレンを 0.0005, 0.005, 0.05 mg/kg bwの濃度で 24 週間にわたり経口投与した結果、0.0005 と 0.005 mg/kg bw投与群では、相対的な生殖腺重量の増加と静止の生存時間の減少がみとめられた。0.05 mg/kg bw投与群では、精子の浸透圧に対する抵抗性が低下した ⁶⁾.
- ・雌ラットにクロロブレンを 0.5 mg/kg bwの濃度で 20 日にわたり経口投与した結果、生殖腺の相対的な重量の変化はみとめられなかった ⁶⁾.
- ・雌ラットにクロロブレンを 1 mg/kg (TCL₀)の濃度で受胎後 11-12 日間、経口投与した結果、中枢神経系の発達の異常が確認された。また成長阻害などの胎児毒性がみとめられた ⁸⁾.
- ・雌ラットにクロロブレンを 1 mg/kg (TCL₀)の濃度で受胎後 9-10 日間、経口投与した結果、発育異常がみとめられた ⁸⁾.
- ・妊娠ラットにクロロブレンを 0.5 mg/kgの濃度で 14 日間、あるいは妊娠 3-4 か 11-12 日に経口投与すると胎児毒性がみとめられた ⁵⁾.

経皮投与/その他の経路等

<マウス>

- ・妊娠 5-6, 9-10, 11-12, 13-14, 15-16 日にクロロブレンのばく露を行うと、催奇形性の影響である髄膜脳瘤がみとめられた ⁵⁾.

<不明>

- ・ 1 ppmのばく露により、胎児死亡率、皮下出血および水頭症が増加した ²⁾.
- ・

カ 遺伝毒性 (変異原性)

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	突然変異試験	V9細胞(S9+, -) ^{5), 6)}	-
		酵母 D4(S9+, -) ⁶⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球 ⁶⁾	+
	細胞形質転換	正常ハムスター肺細胞 (S9-) ⁵⁾	+

	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 ^{2), 5), 6), 7)} TA 100, TA 1535(S9+) TA 100, TA 1535(S9-) ネズミチフス菌(S9+, -) ^{5), 6), 7)} TA 1537, TA 1538, TA 98	+ -, ?, + -
	染色体異常試験	V79チャイニーズハムスター卵巣培養細胞 ²⁾	-
In vivo	伴性劣性致死突然変異	ショウジョウバエ ⁵⁾ ショウジョウバエ ⁵⁾ ショウジョウバエ ⁷⁾	+ - -
	優性致死試験	Swiss マウス ⁶⁾ Wistar ラット ⁶⁾ C57BL/6 マウス ^{2), 5), 6)} ラット ^{2), 5), 6)}	- - + +
	染色体異常試験	ラット骨髓細胞 ²⁾ B6C3F ₁ マウス骨髓細胞 ⁵⁾ B6C3F ₁ マウス骨髓細胞 ^{5), 6), 7)} ラット骨髓細胞 ⁶⁾	+ + - +
	小核試験	B6C3F ₁ マウス ^{5, 6, 7)} Wistarラット ⁶⁾ マウス ⁶⁾ マウス ⁷⁾	- - + -
	劣性致死突然変異	ショウジョウバエ ²⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髓細胞 ^{5), 6), 7)}	-

結果の-は陰性を、+は陽性を表す。?はどちらとも言えない。

キ 発がん性

吸入ばく露

<マウス>

- ・ Kunmingアルビノマウスのグループ（週齢，数および性は不明）に 0, 2.9, 19, 189 mg/m³の濃度のクロロブレン (99.8 % pure)を 7 ヶ月間（1 日 4 時間，1 週間あたり 6 日間）チャンバー内で全身吸入ばく露した。瀕死状態に陥った個体は屠殺し，それ以外は 8 ヶ月目の終わりに屠殺した。0 mg/m³群は 77 匹，2.9 mg/m³群は 111 匹，19 mg/m³群は 106 匹，189 mg/m³群は 132 匹調べた。6 ヶ月目で最初に肺腫瘍 (lung tumour)が観察された。肺腺腫 (lung adenomas)の発生率は，0 mg/m³群で 1/77 (1.3 %)，2.9 mg/m³群で 9/111 (8.1 %)，19 mg/m³群で 10/106 (9.4 %)，189 mg/m³で 26/132 (19.7 %)であり，ばく露群では濃度に比例して発生率が増加した。他の組織は調べていない^{5), 6)}。
- ・ 6 週齢の雌雄B6C3F₁マウスに 0, 12.8, 32, 80 ppm (0, 46, 116, 290 mg/m³)の濃度のクロロブレン (>99 % pure)を 2 年間にわたり全身吸入ばく露をした。全群それぞれ 50 匹ずつ使用した。クロロブレンの蒸気はおよそ 65℃で発生させ，チャンバー内の蒸気濃度は常にモニターし，分解産物が 0.5 %を超えないようにした。クロロブレンのダイマーは検出されなかった。マウスはすべて屠殺して評価した。生存率は，雄マウスの 32 ppmと 80 ppm群で低下した (0 ppm群 27/50 (54 %), 12.8 ppm群 27/50 (54 %), 32 ppm群 14/50 (28 %), 80 ppm群 13/50 (26 %))，雌マウスではクロロブレンを吸入ばく露したすべての群で低下した (0 ppm群 35/50 (70 %), 12.8 ppm群 16/50 (32 %), 32 ppm群 1/50 (2 %), 80 ppm群 3/50 (6 %))。低い生存率は，高率の腫瘍形成によるものと考えられる。体重増加は雌雄ともに 0 ppm群とばく露群との間で差はなかった。肺，血管系，ハーダー腺および乳腺（雌のみ）の腫瘍数は 0 ppm群に比べてばく露群で有意に増加し，前胃，肝臓（雌のみ），腎臓（雄のみ），皮膚（雌のみ）と腸間膜（雌のみ）およびジンバル腺（雌のみ）でもクロロブレンばく露により腫瘍数（良性、悪性）が増加した。（大部分の対照群とばく露群の雄では，肝臓にヘリコバクター・ヘパティカスの感染がみられ，このことが肝がんの検出に影響しているかもしれない。）^{5) 7)}。

<ラット>

- ・ 6 週齢の雌雄Fischer 344/Nラットに 0, 12.8, 32, 80 ppm (0, 46, 116, 290 mg/m³)の濃度でクロロブレン (>99 % pure)を 2 年間にわたり全身吸入ばく露をした。全群それぞれ 50 匹とした。クロロブレンの蒸気はおよそ 65℃で発生させ，濃度は常にモニターし，分解産物が 0.5 %を超えないようにした。チャンバー内の蒸気にクロロブレンのダイマーは検出されなかった。ラットはすべて屠殺して評価した。生存率は，雌ラットの 32 ppm群と 80 ppm群で有意に低下した (0 ppm群 13/50 (26 %), 12.8 ppm群 9/50 (18 %), 32 ppm群 5/50 (10 %), 80 ppm群 4/50 (8 %))。雌ラットでは，0 ppm群とばく露群との間に生存率の差はなかった (0 ppm群 29/50 (58 %), 12.8 ppm群 28/50 (56 %), 32 ppm群 26/50 (52 %), 80 ppm群 21/50 (42 %))。体重増加の差は各群間でみられなかった。口腔，甲状腺，腎臓，肺（雄のみ）の腫瘍（良性、悪性）および乳腺（雌、良性のみ）の腫瘍は 0 ppm群に比べてばく露群で増加した^{5) 7)}。
- ・ 5 週齢の雌雄Wistarラットに 0, 10, 50 ppm (0, 36, 180 mg/m³)の濃度のクロロブレンを 24 か月間（1 日 6 時間，1 週間に 5 日）全身吸入ばく露した。全群それぞれ 100 匹ずつ使用した。72 週間後，チャンバー操作の失敗により，10 ppm群の雄 87 匹と雌 73 匹が死亡した。50 ppm群

では、軽度であるが一貫した成長の遅延がみられた（雄でおよそ 10 %, 雌でおよそ 5 %）。50 ppm群の生存率は 70-80 %であり、0 ppm群とほぼ同じ値であった。雄の 0 ppm群 97 匹、10 ppm群 13 匹、50 ppm群 100 匹と雌の 0 ppm群 99 匹、10 ppm群 24 匹、50 ppm群 100 匹について組織学的検討をおこなった。ばく露群の乳腺腫瘍発生率は 0 ppm群に比べて有意に増加した ($p<0.05$)。雌の腺腫発生率は 0 ppm群で 3/99 (3 %)に対し、50 ppm群で 7/100 (7 %), 線維腺腫発生率はそれぞれ 24/99 (24 %)と 36/100 (36 %), 腺がん発生率はそれぞれ 5/99 (5 %)と 3/100 (3 %)であった。いずれも群間で有意差はみられなかった。鼻の領域においては、発生の起源ははっきりしないが扁平上皮がんが 0 ppm群で 3/100 (3 %), 50 ppm群で 1/99 (1 %)の頻度でみられた。肉眼でも顕微鏡レベルでもこれらの腫瘍の由来ははっきりしなかった。もしも雄においてその腫瘍が表皮由来であれば、皮膚の扁平上皮がんの発生率は 50 ppm群で 5/100 (5 %)となり、0 ppm群の 0/97 (0 %)と比較して有意に増加したことになる ($p<0.05$)。他の腫瘍に関しては 0 ppm群とばく露群との間に発生率の有意差はみられなかった^{5), 6)}。

<ハムスター>

- ・6 週齢の雌雄Syrian goldenハムスターに 0, 10, 50 ppm (0, 36, 180 mg/m³)のクロロプレン (99.6 % pure)を 18 か月間 (1 日 6 時間, 1 週間に 5 日間)全身吸入ばく露をした。全群それぞれ 100 匹ずつとした。雄の生存率は 0 ppm群で 88 %, 10 ppm群で 92 %, 50 ppm群で 93 %であり、雌の生存率は 0 ppm群で 63 %, 10 ppm群で 75 %, 50 ppm群で 72 %であった。クロロプレンばく露による腫瘍の発生率の増加はみられなかった^{5), 6)}。

経口投与

<ラット>

- ・妊娠 17 日のBDIVラット 17 匹にクロロプレン 100 mg/kg bwを経口投与した（溶媒はオリーブオイル）。出生仔に対してクロロプレンを 120 週まで 50 mg/kg bwの用量で週に一回、経口投与した。母獣、出生仔ともに体重はコントロール群（オリーブオイル経口投与）との間に差はなかった。出生数、性比および生存数もコントロール群との間に差はなく、母獣、出生仔ともクロロプレン投与による腫瘍の増加はみられなかった^{5), 6)}。
- ・雌雄のBDIVラットに週に 2 回、117 週間にわたってクロロプレンを 50 mg/kg bwの用量で経口投与した。クロロプレン投与による発がん性はみとめられなかった⁶⁾。

(2) ヒトへの影響

ア 急性影響

- ・高濃度のクロロプレンの急性ばく露による症状として、頭痛、易刺激性、心悸亢進、眩暈、不眠、倦怠感、呼吸器刺激、胸痛、消化器疾患、皮膚炎、一時的な脱毛、結膜炎および角膜壊死が報告された²⁾。
- ・クロロプレンの蒸気が存在する重合器内においては、換気していない場合 3～4 分で死亡事故が発生した²⁾。
- ・実験的に 973 ppmの濃度でクロロプレンをヒトにばく露を行った場合、安静状態の被験者はばく露開始後 15 分で、軽作業をしている場合は 10 分で吐き気や眩暈が起こった²⁾。
- ・高レベルのクロロプレン急性ばく露により、肝臓、循環器系、造血系、中枢神経系、末梢神経系、免疫系、生殖系および歯周組織への影響が報告されている²⁾。

- ・クロロプレンゴム工業において、高濃度のクロロプレンを吸入した結果、急性ばく露の一時症状として神経系の抑制、肺、肝臓および腎臓の障害、皮膚や粘膜の炎症、呼吸困難が報告された⁵⁾。
- ・56~334 ppmの濃度でクロロプレンにヒトがばく露されると、およそ1か月後に極度の倦怠感や耐えがたい胸痛が起こり、類似の毒性影響はより低濃度のばく露(2~81 ppm)でも報告された²⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・クロロプレンはまず気道を刺激し、続いて進行性の呼吸障害と呼吸停止を誘導する。労働者が200 ppmの濃度でばく露されると危険であり、80 ppmの濃度の場合毒性はあるが、強い有害性のある症状の原因とはならない(ばく露期間不明)²⁾。
- ・クロロプレンの吸入ばく露後、歯周炎、歯肉炎、歯の腐食および虫歯になることが報告されている⁵⁾。
- ・クロロプレンやそのポリマーの皮膚へのばく露により、皮膚炎や脱毛が報告されている⁵⁾。

ウ 感作性

- ・アレルギー反応に関するデータなし。

エ 反復暴露毒性

- ・ロシアではクロロプレンにばく露された労働者で、生化学的および血液学的変化が観察されたとの報告がなされている。その一方、クロロプレンにばく露された533人の労働者にそのような毒性影響はみられなかったとの報告もある²⁾。
- ・クロロプレンの慢性的なばく露により、頭痛、興奮性、眩暈、不眠、倦怠感、呼吸刺激、心悸高進、胸痛、胃腸障害、皮膚炎、部分的な脱毛、結膜炎および角膜壊死などの症状がみられる可能性がある⁵⁾。
- ・慢性的にクロロプレンにばく露された患者の44%で、血管や神経系に病理学的変化がみられた。その他に、肝機能低下を伴う肝腫大、中毒性肝炎、心筋ジストロフィ、循環器系の変化、貧血、低血糖、中枢および末梢神経系の障害、血中コリンエステラーゼ活性の低下が報告されている⁵⁾。
- ・加熱されたクロロプレンゴムにばく露された労働者の集団において、呼吸器疾患が報告された。そのうち何名かは、呼吸困難や喘鳴をともなう疾患、他の労働者は好酸球増加症をともなう肺浸潤が観察された。一人の労働者は再発性の気管支疾患をともなう慢性的な気管障害を患った⁵⁾。
- ・クロロプレンに職業的にばく露された563名の労働者は、ばく露されていない労働者と臨床的あるいは生化学的な違いはみられないとの報告もある^{5,6)}。
- ・クロロプレンにばく露された労働者は、中枢、末梢および自律神経系、呼吸器系、肝臓、腎臓、副腎、血液、免疫系、骨に有害な影響があるとの報告があるが、クロロプレンのばく露範囲や純度との関連は明らかではなく、似たような影響は他のさまざまな化学物質へのばく露によっても起こりうる⁶⁾。
- ・クロロプレンダイマーにばく露されたクロロプレン工場の労働者に脱毛がみられた⁶⁾。

オ 生殖・発生毒性

- ・造精子機能の障害や精子形態異常は0.28~1.94 ppmの濃度のクロロプレンに職業的にばく露された労働者で明らかになった。この労働者の妻が流産する確率は3倍増加したが、この影響は記載が不十分で不明である^{2,6)}。

カ 遺伝毒性

- ・ロシアの研究では、5 ppm以下の濃度でクロロプレンにばく露された労働者のリンパ球で染色体異常の増加がみられた²⁾。
- ・クロロプレンにばく露された労働者の染色体異常を調べたある研究は、評価が不十分であった⁵⁾。
- ・職業上、クロロプレンラテックスにばく露された女性

181 人の対照（対照群）

19～50 歳，1～20 年雇用，1～4 mg/m³，8 人の女性（1～4 mg/m³群）

19～23 歳，1～4 年雇用，3～7 mg/m³，20 人の女性（3～7 mg/m³群）

に末梢血リンパ球の細胞遺伝学的検査を行ったところ，異常細胞の割合（%）は，対照群 1.19±0.06（%），1～4 mg/m³群 2.5±0.49（%）（p<0.05），3～7 mg/m³群 3.49±0.51（%）（p<0.001）であった⁵⁾。

キ 発がん性

- ・ケースレポート

ポリクロロプレンにばく露した労働者において肝臓の血管肉腫が病理学的にみとめられた。この労働者が塩化ビニルに職業ばく露したか，あるいはトロトラストに医療被曝したかはわからない。モノマーのクロロプレンにどの程度ばく露したかは明らかになっていない⁵⁾。

- ・ケースレポート

アルメニアの工業地帯における化学工業の従業員は，皮膚がんや肺がんの有病率が高く，高用量のクロロプレンをばく露された従業員のうち，18 人の肺がん患者と 21 人の皮膚がん患者がみとめられた^{5),7)}。

- ・コホート研究

アメリカの 2 つのネオプレン合成工場

① 1931～1948 年の間に雇用された 234 人の男性従業員を 1957 年から，あるいは最初のばく露から 15 年間の，いずれか遅い方を 1974 年まで追跡調査した。この間，39 人の従業員が亡くなった。標準化死亡比（SMR）はアメリカの死亡率に対して 0.8 であり，この会社全体の死亡率に対する SMR は 1.0 であった。39 人のうち 12 人はがんで死亡した（国の死亡率から計算される期待死亡数は 9.7）。5 人が泌尿器系のがんであり（国の死亡率から計算される期待死亡数は 0.5），そのうち 3 人は膀胱がんで彼らはベータナフチルアミンを取り扱っていた。あとの 2 人は腎臓がんであった^{5),7)}。

② 1957 年に雇用された 1576 人の男性従業員を 1974 年まで追跡調査したところ（99 % 追跡成功），その間に 193 人が死亡した。同国を基準とした SMR は 0.7 で同会社を基準とした SMR は 0.99 であった。51 人ががんにより死亡し，同国を基準とした SMR は 0.97 であった。そのうち 19 人が消化器系のがん（同国を基準とした SMR は 1.3）で，2 人が泌尿器系のがん（同国を基準とした SMR は 0.7）であった。消化器系のがんの分類は明かではない^{5),7)}。

- ・コホート研究

クロロプレンモノマーとネオプレンを合成する中華人民共和国の工場で，クロロプレンにばく露されうる部署に配属された 1258 人の従業員を 1983 年 6 月 30 日まで追跡調査した（96.4 % 追跡成功）。クロロプレンにばく露されたことのある従業員の 16 人ががんで亡くなり，1973～1975 年の地域の死亡率と比較した SMR は 2.4 であった。クロロプレンモノマーの作業場における従業員の肝がん患者では SMR は 4.8 であり，非常に高かった。但し，この追跡調査の選択基準は明確ではなく，基準としている比率は 3 年間のものであり，バイアスをもたらしている

可能性がある⁵⁾。

- ・コホート研究

4569 人の女性従業員を含む 5185 人の靴工場の従業員のうち、1940～76 年の間に少なくとも 2 年間ロシアのモスクワにある工場に雇用されていた人を対象としたコホート研究が行われた。1979～93 年まで死亡人数を追跡調査した。131 人の従業員(2.5 %)は追跡調査に失敗した。接着剤に含まれる主な溶剤はクロロプレンであり、対象者は高用量でばく露されたと考えられる。同じ部署で間接的にクロロプレンにばく露された従業員は中程度のばく露、他の部署の従業員はクロロプレンにばく露されていないと考えられる。1970 年代、高用量ばく露群のクロロプレンばく露は 20 mg/m³で、1950 年代まで他の溶剤であるベンゼンにもばく露されていた。またエチルアセテートにもばく露されていた。他の従業員は皮の粉じんとホルムアルデヒドにばく露されていた。モスクワ全体の死亡率を基準としたとき、SMRは 1.03 で、そのうちがんによる SMRは 1.2 で、肝がんは 2.4、白血病は 1.9 であった。高用量のクロロプレンにばく露された群とばく露されていない群を比較すると、肝がんの相対リスクは 4.2、腎臓がんは 3.8、白血病は 1.1 であった。肝がんによる死亡率は接着剤を扱っている期間および累積ばく露値に比例して高くなった。この傾向は他の腫瘍に関しては見られなかった。肝がんの組織学的な情報は得られなかった⁵⁾。

- ・コホート研究

クロロプレンと塩化ビニルを含む化学物質にばく露される可能性のある米国、欧州各 2 工場 12,430 人について、呼吸器系及び肝臓を含むがんによる死亡率を調査した。

1. 工場別、腫瘍別、人種、性別、就労形態別などの部分コホートの標準化死亡比 (SMR)に上昇はみられなかった。

2. 4 つの工場のクロロプレンばく露濃度との関係から相対リスクを求めた。4 つの工場の平均ばく露濃度は 5.23, 0.16, 0.028, 0.149 ppm、年間累積ばく露濃度は 18.35, 0.084, 0.133, 1.01 ppm/年であり、塩化ビニルの平均ばく露濃度は 1.54, 0.03 ppm、年間累積ばく露濃度は 1.54, 0.094 ppm (前 2 つの工場のみ)であった。2 つ目の工場を除いてクロロプレンばく露期間と全ての種類のがんをあわせた死亡に統計的な有意差はみられなかった。4 つめの工場以外では喫煙と全ての種類のがんをあわせた死亡率に差は見られなかった。今回の 4 つの工場でのクロロプレンと塩化ビニルのばく露濃度では全ての種類のがんをあわせた死亡率に上昇はみられなかったとしている^{9), 10)}。

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスク等の情報がない。(US EPA IRIS「<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>」、

Cal. EPA「<http://oehha.ca.gov/risk/chemicalDB>」、共記載がないことを確認した 2/23/09)

発がん性分類

IARC : 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる)

NTP 11th : R (合理的にヒト発がん性があることが懸念される物質)

ACGIH : 未評価

産業衛生学会 : 第 2B 群 (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 証拠が比較的十分でない物質)

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 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (36mg/m³) (1980) Skin notation

勧告要旨 : ACGIH は Oettingen らの結論より、クロロプレンは急性影響を誘発する量が経皮的に吸収されるとして、許容濃度(時間加重平均) を 10ppm (経皮吸収注意記号つき)としている。

日本産業衛生学会 許容濃度 : 未設定

DFG MAK : 濃度未設定 , “H” 経皮吸収に注意

引用文献

1. 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号: 0 1 3 3 (1998 年) IPCS
2. Documentation of the Threshold Limit Values and BEIs(2007,CD ROM Version)、ACGIH
3. 「許容濃度の勧告 (2007 年度)」産業衛生雑誌 49 巻 p149-174
4. ドイツ学術振興会(DFG)、Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens Vol. 1~20
5. IARC、Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans Vol.71 p227-250 (1999)
6. European Commission, ECB –IUCLID Database (2000)
(<http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=dat>)
7. NTP, Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of Chloroprene (CAS NO. 126-99-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies), NTP-TR 467 (1998)
8. NIOSH: RTECS (CD 版 : 最新版)
9. Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Cunningham, M., Esmen, N.A., Hall, T.A., Phillips, M. (2007) Mortality patterns among industrial workers exposed to chloroprene and other substances. I. General mortality patterns. Chem. Biol Interact.,166, 285-300.
10. Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Cunningham, M., Esmen, N.A., Hall, T.A., Phillips, M. (2007) Mortality patterns among industrial workers exposed to chloroprene and other substances. II. Mortality in relation to exposure Chem. Biol Interact.,166, 301-316.