

有害性評価書

物質名：アルファ-メチルスチレン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：アルファ-メチルスチレン

別 名：イソプロペニルベンゼン、2-フェニルプロペン、1-メチル-1-フェニルエチレン

化 学 式：C₆H₅C(CH₃)=CH₂

分 子 量：118.2

CAS 番号：98-83-9

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 36 号

2. 物理化学的情報

(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

比重 (水=1)：0.91

沸 点：164 °C

蒸気圧：300 Pa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：4.08

融 点：-23 °C

引火点 (C.C.)：54 °C

発火点：574 °C

爆発限界 (空気中)：0.9 ~ 6.6 vol%

溶解性 (水)：0.012 g/100 ml (20°C)

(非常に溶けにくい)

オクターン/水分配係数 log Pow : 3.38

換算係数：⁴⁾

1ppm = 4.83 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.2 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性 : 引火性

イ 爆発危険性 : 54°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性 : 情報なし

エ 化学的危険性 : 重合することがある。燃焼すると分解し、有毒なフェームを生じる。

強力な酸化剤と反応する。アルミニウム、銅を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：50,000 トン(2011 年推定)

製造・輸入量：39,337 t (平成 23 年度)³⁾

用 途：ABS 樹脂の耐熱、強化、αメチルスチレンダイマー、ポリエステル樹脂、アルキド樹脂の変性、香料、農薬

製造業者：三菱化学、三井化学

4. 健康影響

31 [体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]

32 ・¹⁴C- α -メチルスチレン 11 mg/kg 体重を雄 F344 ラットに静脈内投与し、臓器内分布、代
33 謝、排泄を検討した。投与した量の 90%以上が 72 時間で尿中に排泄された。投与量の 86%
34 が尿中から、2.2%が呼気中から、1.9%が糞から排泄され、二酸化炭素としての排泄は無視
35 し得る量であった。一方、72 時間後の体内残留はわずか 0.3%で、皮膚>小腸>肝臓>盲腸
36 の順で放射能の残留がみられた。72 時間後の組織中濃度は、脾臓で最も高く (組織/血液
37 比(TBR) :17)、次いで腎臓 (TBR: 12)、膀胱 (TBR: 7)、肺 (TBR: 6) の順であった。1,000
38 mg/kg 体重経口投与したラット尿からの代謝物は GC-MS と NMR で定量した。尿中代謝
39 物は、2-フェニル-1,2-プロパンジオール (尿中代謝物の 3%) 及びそのグルクロン酸抱合体
40 (同 50%)、アトロラクチン酸 (同 27%)、S-(2-ヒドロキシ-2-フェニルプロピル)-N-アセチ
41 ルシステイン(同 13%)、2-フェニルプロピオン酸 (同 1%) であり、グルクロン酸抱合体と
42 メルカプツール酸抱合体は、環 β 位のメチレン炭素に抱合体を形成した。さらに、ヒト肝
43 臓切片を用いて代謝を検討した結果、ラットの尿中代謝物と同様の化合物が検出されたが、
44 5 時間の培養による主要代謝物は 2-フェニル-1,2-プロパンジオール (添加した放射能の
45 25%) であった^{28),31)}。

46
47 製品評価技術基盤機構 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 133 α -メチルスチ
48 レン (2008 年 11 月) の 17 ページに α -メチルスチレンの代謝経路が図示されている²⁸⁾。

49
50 (1) 実験動物に対する毒性

51 ア 急性毒性

52 致死性

53 実験動物に対する α -メチルスチレンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

54

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
吸入 LCLo	情報なし	3,000 ppm ⁴⁾	情報なし
経口、LD ₅₀	4,500 mg/kg 体重 ^{3,5,6)}	4,900 mg/kg 体重 ^{4,5)}	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	16 mL/kg ^{4,6,10)}
腹腔内 LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし

55 モルモットの LCLo は 3,000 ppm (14,490 mg/m³)^{5,10)}

56
57 健康影響

58 ・経口投与によるラット LD₅₀ 値(4,900 mg/kg 体重)を決定する試験で、ラットを解剖し
59 た結果、軽度の肝臓の変化と若干の腎臓障害がみられた²⁷⁾。

60
61 イ 刺激性及び腐食性

62 ・ウサギの眼に本物質の原液 0.1 mL を単回適用した実験で、0 分後に流涙、1 時間後に軽度

63 から中等度の発赤、浮腫、流涙が見られ、48 時間後には全て回復した^{4,5)}。
 64 ・ウサギの皮膚に原液 0.5 mL を閉塞適用した結果、1 時間後にわずかな紅班、24 時間後に激
 65 しい赤斑や浮腫、水胞形成が認められ、皮膚腐食性ありと判断された⁵⁾。30 %濃度で 20 日
 66 間適用した結果、炎症、充血、浮腫、落屑、角質肥厚が認められた⁵⁾。

67
 68 ウ 感作性

69 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

70

71 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）

72 吸入ばく露

73 ・NTP⁹⁾は、雌雄 F344 ラット各群 10 匹に α -メチルスチレン 0、75、150、300、600、1,000
 74 ppm (換算値：0、362、725、1,449、2,898、4,830 mg/m³)を 6 時間/日、5 日間/週、14 週間
 75 吸入ばく露を行い、さらに、病理学的検査用に雌雄 10 匹のラットに同じ濃度を 23 日間吸入
 76 ばく露した。全てのラットが試験終了まで生存し、全てのばく露群の体重は対照群と同様であ
 77 った。1,000 ppm 群雄と 600 と 1,000 ppm 群雌の腎臓重量がそれぞれの対照群に比べて有意
 78 に増加した。150 ppm 以上の濃度に 23 日間ばく露された雄群に胆汁酸の有意な増加が認めら
 79 れた。肝臓重量の有意な増加は雄 150 ppm 以上の群と雌 600 ppm と 1,000 ppm 群にみられ
 80 た。腎臓の硝子滴蓄積の発現頻度はばく露群と対照群では変わらなかったが、硝子滴蓄積の程
 81 度は雄 600 ppm と 1,000 ppm 群の方が対照群よりも大であった。硝子滴蓄積に一致して、 α
 82 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン) の、ばく露に依存した増加が雄ラットの腎臓にみら
 83 れた。肝臓には形態学的変化は認められなかった。腎臓毒性のマーカーとなる尿化学指標値(蛋
 84 白/クレアチニン比、ALP/クレアチニン比、AST/クレアチニン比、 γ -GT/クレアチニン比、
 85 NAG/クレアチニン比、LDH/クレアチニン比)の増加が 300 ppm以上の雄群と 600 ppm 以上
 86 の雌群に認められた (GLP 試験)。

87 上記の NTP による試験結果について、製品評価技術基盤機構のリスク評価書²⁸⁾では、雄の
 88 150 ppm 以上の群における肝臓重量の増加を指標として NOAEL を 75 ppm (368 mg/m³)
 89 と判断している。また、ACGIH⁴⁾は、雄ラットの硝子滴蓄積はヒトには意義の無い所見と考察
 90 し、300 ppm 以上の雄群と 600 ppm 以上の雌群にみられた腎毒性マーカーとなる尿化学指標
 91 値(蛋白/クレアチニン/クレアチニン比、ALP/クレアチニン比、AST/クレアチニン比、 γ -GT/
 92 クレアチニン比、NAG/クレアチニン比、LDH/クレアチニン比)がばく露濃度の増加とともに
 93 増加するという NTP の試験結果に着目し、NOAEL は、600 ppm 以上の雌群でみられる上述
 94 の腎臓毒性マーカーの増加に基づいて、300 ppm であると判断している。

95 ・雌雄の F344 ラットを α -メチルスチレン蒸気 0、600、1,000ppm (換算値：0、2,898、4,830
 96 mg/m³) に 6 時間/日、5 日/週、12 日間吸入ばく露した。すべての投与群で死亡及び沈静化は
 97 認められなかった。肝臓の相対重量は 12 日ばく露後の 600 および 1,000 ppm 群雄雌で増加し、
 98 600 および 1000 ppm 群雄雌では腎臓尿管に硝子滴が蓄積した。しかし、他の臓器の病理組織
 99 学的変化は認められなかった²⁷⁾。

100 ・雌雄 F344 ラットと雄 NBR ラット各 5 匹を 1 群とし、0、125、250、500 ppm (0、604、1,208、

101 2,415 mg/m³)を9日間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、250ppmと500ppm(換算値：
102 1,208と2,415 mg/kg 体重)にばく露された雄F344ラットで腎臓の尿細管に硝子滴が蓄積し
103 たが、125ppm群では硝子滴の蓄積はなかった。硝子滴による腎炎及びばく露と関連する他
104 の所見は雄NBRラットおよび雌F344ラットには認められなかった²⁷⁾。

105 ・NTP⁹⁾は、B6C3F₁マウス雌雄各群10匹にα-メチルスチレン0、75、150、300、600、1,000ppm
106 (換算値：0、362、725、1,449、2,898、4,830 mg/m³)を6時間/日、5日間/週、14週間全身
107 性吸入ばく露した。1,000ppm群雌2匹がばく露3日後までに死亡した。600ppmと1,000ppm
108 群の雄及び75ppm、300ppm、1,000ppm群雌の最終平均体重が対照群よりも有意に低下し
109 た。1,000ppm群では沈静化(雄のみ)と運動失調が観察された。600ppmと1,000ppm群雌
110 の絶対肝臓重量と300ppm、600ppm、1,000ppm群雄の相対肝臓重量が対照群に比べて有
111 意に増加した。600ppmと1,000ppm群雌の性周期の長さが有意に延長した。軽度もしくは
112 中程度の小葉中心性肝細胞肥大が600ppmと1,000ppmにばく露された雌雄マウスの肝臓に
113 みられた。75ppm以上の全ばく露群雌雄で、ボーマン腺(鼻部粘液分泌腺)の萎縮と過形成
114 および嗅上皮の萎縮と化生を含む鼻腔障害の発生率が有意に増加した。呼吸上皮の細胞内にエ
115 オジン好性球状物質の蓄積を特徴とする硝子変性の発生率が150ppm以上の群の雌で有意に
116 増加した(GLP試験)。

117 上記のNTPによる試験結果について、製品評価技術基盤機構のリスク評価書²⁸⁾は、最低用
118 量の75ppmで鼻腔ボーマン腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、体重増加抑制がみ
119 られているため、NOAELは求められず、LOAELは75ppm(368 mg/m³)であると判断して
120 いる。

121 ・雌雄B6C3F₁マウスにα-メチルスチレン蒸気0、600、800、1,000ppm(換算値：0、2898、
122 3864、4830 mg/m³)を6時間/日、5日/週の頻度で12日間吸入ばく露した試験で、ばく露開始
123 1日後に600ppm群雌で6%(1/18例)、800ppm群雌で56%(10/18例)、1,000ppm群雌で
124 21%(5/24例)が死亡した。12回ばく露後に全てのばく露群で相対肝臓重量の増加と相対脾臓重
125 量の低下がみられた。処理に関連する顕微鏡的な障害はみられなかった。ばく露1回と5回に
126 α-メチルスチレンばく露と関連した肝臓のGSH低下がみられた²⁷⁾。

127 ・ラット(10~25匹)、モルモット(5~10匹)、ウサギ(1~2匹)、アカゲザル(1~2匹)を1
128 群とし、ラット及びモルモットにはα-メチルスチレン蒸気0、200、600、3,000ppm(換
129 算値：0、966、2,898、14,490 mg/m³)、ウサギ及びアカゲザルには0、200、600ppmを最
130 高6ヶ月間(7~8時間/日、5日/週)まで吸入ばく露させた結果、悪影響を及ぼさない濃度は4
131 種の動物種ともに200ppmであり、600ppmから悪影響が出現し、3,000ppmでは相当数の
132 動物が死亡した。600ppmでは、ラットの肝臓と腎臓の重量増加、モルモットの肝臓重量の
133 増加、ウサギの体重増加の抑制がみられたが、サルでは影響が認められなかった⁸⁾。

134 経口投与

135 ・SDラット雌雄各10匹を1群とし、0(溶媒；オリーブオイル)、40、200、1,000 mg/kg 体
136 重/日を交配前14日から交配を経て、雄は計43日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育3日まで強
137 制経口投与し、反復投与毒性および生殖毒性について検討した。反復投与毒性の結果は下記
138

139 のように要約される（生殖毒性は「オ 生殖毒性」項で後述）。1,000 mg/kg/日群において、
 140 雄で体重増加抑制および摂餌量減少が認められ、1 例が膀胱結石による尿閉で死亡した。雌
 141 でも妊娠後期に体重増加抑制傾向が認められた。病理検査では、雄雌で腎臓の腫大、雄で尿
 142 細管上皮の硝子滴の増加と好塩基性変化が認められた。雌では尿細管上皮の空胞化とリンパ
 143 球浸潤が認められた。雄では膀胱の結石形成と粘膜上皮の増生が、雌雄で肝臓の腫大と肝細
 144 胞の好酸性変化が認められ、また雌雄で副腎束状体の脂肪滴の増加が、雌で胸腺の萎縮が認
 145 められた。雄の血液生化学検査では、GPT (ALT)、尿素窒素、カリウムの上昇およびトリグ
 146 リセリドの低下が認められた。200 mg/kg 体重/日群においても、雌雄で肝臓および腎臓に、
 147 雌で胸腺に同様な組織変化が、雄で GTP 活性の上昇が認められた。雄の血液学検査では影響
 148 は認められなかった。200 mg/kg 体重/日以上群で肝臓と腎臓に組織変化がみられることか
 149 ら、反復投与毒性の NOEL は 40 mg/kg 体重/日であると判断した¹¹⁾。

150 上記の試験結果¹¹⁾に基づき、製品評価技術基盤機構のリスク評価書²⁸⁾は、肝臓と腎臓の絶
 151 対重量及び相対重量の増加、肝細胞の好酸性変化を指標として、NOAEL を 40 mg/kg 体重
 152 /日と判断している。OECD SIDS 報告書¹⁰⁾は、この試験報告書¹¹⁾の結果を用いて、反復投与
 153 毒性の NOEL を 40 mg/kg 体重/日、LOEL を 200 mg/kg/日と判断している。一方、ACGIH¹⁰⁾
 154 は、肝臓、副腎、腎臓の変化及び胸腺の変化はおそらくストレス関連性の変化であり、1,000
 155 mg/kg 体重/日群の体重増加抑制に基づいて、反復投与毒性の NOAEL 200 mg/kg 体重/日
 156 が導出できるとしている。

157

158 [神経毒性]

159 α -メチルスチレン投与による実験動物への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は
 160 下記の 1 件である：雌雄 B6C3F₁ マウス各群 10 匹に α -メチルスチレン 0、75、150、300、
 161 600、1,000 ppm を 6 時間/日、5 日間/週、14 週間全身吸入ばく露した試験で、1,000 ppm
 162 群では沈静化(雄のみ)と運動失調が観察された⁹⁾ (GLP 試験)。

163

164 オ 生殖毒性

165 吸入ばく露

166 ・雌雄 F344 ラット各群 10 匹に 0、300、600、1,000 ppm を 14 週間 (6 時間/日、5 日/週)
 167 吸入ばく露させた試験では、生殖毒性に関連する指標の有意な変化はみられなかった⁹⁾。
 168 雌雄 B6C3F₁ マウス各群 10 匹に 0、300、600、1,000 ppm (換算値：1,449、2898、4,830
 169 mg/kg 体重) を 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露させた試験では、600 および 1,000
 170 ppm 群の雌で発情周期が対照群に比べて有意に延長した⁹⁾。

171 経口投与/経皮投与/その他の経路等

172 ・雌雄 SD ラット 10 匹を 1 群とし、0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日を交配前 14 日から
 173 交配を経て、雄は 43 日間、雌は妊娠期間を通じて哺育 3 日まで強制経口投与した。親動
 174 物の検査において、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩
 175 率に異常はみられなかった。哺育期間の観察では、1,000 mg/kg 体重/日群の母動物 2 例
 176 で哺育 1 日に全哺育児が死亡した。これら母動物では妊娠後期の著しい体重増加抑制や分

177 娩後の体重減少、全身状態の悪化がみられ、そのうち 1 例では授乳量の減少、食殺がみら
 178 れたことから、母体毒性による哺育障害が考えられた。哺育児の検査において、1,000
 179 mg/kg 体重/日群では、有意ではないが、哺育児の軽度な低体重がみられ、2 腹の全哺育
 180 児死亡によって 4 日生存率が減少傾向を示した。出産児数、性比、出生率、外表や生存児
 181 の一般状態、出生後の体重増加量及び剖検では異常はみられなかった。以上の試験結果か
 182 ら、α-メチルスチレンの生殖毒性に関する NOEL は、親動物に対して雄が 1,000 mg/kg 体
 183 重/日、雌が 200 mg/kg 体重/日であるとした。児動物に対する NOEL は、1,000 mg/kg 体
 184 重/日群の哺育児に軽微な低体重がみられたことから、200 mg/kg 体重/日であると考えら
 185 れる¹¹⁾。

186 製品評価技術基盤機構のリスク評価書²⁸⁾は、上記の報告書¹¹⁾における 1,000 mg/kg 体
 187 重/日群の新生児にみられた軽度な低体重はその後の状態に影響を及ぼさなかったために、
 188 この所見を毒性影響ではなく、生殖毒性は最高用量でもみられないと判断し、NOAEL を
 189 1,000 mg/kg 体重/日以上とみなしている。OECD SIDS 報告書¹⁰⁾は、上述の報告書の結
 190 果¹¹⁾から、F1 児へ生殖毒性の NOEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。

191
 192 カ 遺伝毒性 (変異原性)

193 ・ *in vitro* 試験ではバクテリアを用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、
 194 ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験などが行われており、多くの試験が代謝活性化
 195 の有無にかかわらず陰性を示すが、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では代謝活性
 196 化条件では陽性を示した。*In vivo* 試験では、マウスを用いた小核試験で雄では陰性、雌で
 197 は陽性を示した。

198

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 TA98、TA100、TA1535、 TA1537 (S9-/S9+) ^{4,5)}	-/-
		大腸菌(S9-/S9+) ¹⁰⁾	-/-
	染色体異常試験	CHL/IU細胞6、24、48時間 (最高濃度： 50%増殖阻害) (S9-/S9+) ¹⁰⁾	-/-
		染色体異常	-/-
		倍数性	-/-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9-/S9+) ⁵⁾	-/-
CHO細胞 (S9-/S9+) ⁴⁾		-/+	
<i>In vivo</i>	小核試験	ヒトリンパ球 (S9-/S9+) ^{5,9)}	-/-
		マウス末梢血、雄および雌 ^{4,9)}	
		0-1,000 ppm	雄(-)
	1,000 ppm	雌(+)	

199 - : 陰性 + : 陽性

200

201 キ 発がん性

202 吸入ばく露

203 ラット

204 NTP⁹⁾は、雌雄各群 50 匹の F344 ラットに 0, 100, 300, 1,000 ppm(換算値: 483, 1,449、
205 4,830 mg/kg 体重)の α -メチルスチレンを 6 時間/日、週 5 日で 105 週間全身性吸入ばく露
206 した試験を行った。雌雄ばく露群の生存率は対照群と比べて変わらなかった。1000 ppm 群
207 雌雄の平均体重は 2 年ばく露では対照群に比べて低下した(雄の最終体重は対照群の 93%、
208 雌は 93%)。1,000 ppm 群雄 2 匹と 300 ppm 群雄 1 匹に腎臓尿細管癌がみられた。この癌
209 は 2 年試験の終了時にみられ、腎臓腫瘍と関係する α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン
210) の蓄積が 3 ヶ月でみられたので、腎臓の追加切片をホルマリン標本から作成し、検討
211 を加えた結果、雄にのみ巣状過形成と腺腫が同定された。1,000 ppm 群では、腎臓の尿細
212 管腺腫と尿細管癌を合計した腎臓の尿細管腫瘍発生率は有意に増加した(雄対照群: 1/50
213 例、雄 100 ppm 群: 2/50 例、雄 300 ppm 群: 3/50 例、雄 1,000 ppm 群: 7/50 例)。腎
214 乳頭の鉍質化発生率は 1,000 ppm 雄、300 ppm 雌及び 1000 ppm 雌で有意に増加した。1,000
215 ppm 群雄の単核細胞白血病の発生率は対照群に比べて有意な増加を示した。鼻腔では、基
216 底細胞の過形成の発生率が雌雄全てのばく露群で有意に増加し、嗅上皮変性の発生率が
217 1,000 ppm 群雄と 300 ppm 雌で有意に増加した。NTP は、雄ラットでは、尿細管腺腫と尿
218 細管癌を合計した腫瘍発生率の有意な増加に基づいて、 α -メチルスチレンには、発がん性
219 のある程度の証拠があるとし、雌ラットでは発がん性の証拠なしと結論した (GLP 試験)。
220 NTP がん原性試験報告書の α -メチルスチレンレビュー委員会は、 α 2u-globulin (α -2 マ
221 イクログロブリン) の腎臓腫瘍への寄与の可能性を示唆することを議論した。古典的な α
222 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン) 症候群の側面はみられるが、細胞増殖、単細胞壊
223 死、顆粒状円柱はみられなかった。パラニトロ安息香酸では α 2u-globulin (α -2 マイクロ
224 グロブリン) と細胞増殖はみられるが、腎臓腫瘍はみられなかった。また、 α 2u-globulin
225 (α -2 マイクログロブリン) は 3 ヶ月ばく露試験ではみられたが、2 年ばく露試験の後期
226 ではみられなかった。従って、NTP レビュー委員会は、原案に雄ラットの α 2u-globulin (α
227 -2 マイクログロブリン) との関連を言及するのみで本報告書を認めた⁹⁾。

228 マウス

229 NTP⁹⁾は、B6C3F1マウス雌雄各群50匹に0、100、300、600 ppm (換算値: 0、483、
230 1,449、2,898 mg/kg 体重) の α -メチルスチレンを6時間/日、週5日で105週間全身性吸入
231 ばく露した試験を行った。全てのばく露群の生存率は対照群と同じであった。雄600 ppm
232 群の平均体重(最終体重は対照群の92%)は試験期間を通じて対照群より低下した。雌600
233 ppm群の平均体重(最終体重は対照群の86%)も13週以降に低下した。300 ppm群の雄雌
234 の平均体重も多くの時点で低下したが、試験終了時には回復した。肝細胞腺腫および肝細
235 胞癌を合計した腫瘍発生率は、雄の100 ppmと600 ppm群及び雌の全ばく露群で有意に増加
236 した(雌対照群: 13/50例、雌100 ppm群: 26/50例、雌300 ppm群: 24/50例、雌600 ppm群:
237 33/50例)。肝細胞腺腫(良性)の発生率は、雌の全ばく露群では有意に増加し、雌雄の全ば
238 く露群ではヒストリカルコントロール値を超えた。肝細胞癌とエオジン好性変異肝細胞巢

239 の発生率は 雌600 ppm群で有意に増加した。嗅上皮の化生及び嗅上皮に存在する分泌腺の
 240 過形成の発生率は雌雄全ばく露群で有意に増加した。さらに、嗅上皮萎縮の発生率は300
 241 ppmと600 ppm群の雄で有意に増加した。腎炎の発生率と炎症の程度は対照群に比べて600
 242 ppm群の雌で増加した。前胃の過形成が雄マウスでみられた。NTPは、雄マウスでは、肝
 243 細胞腺腫と肝細胞がんの合計発生率がわずかに増加していることから、発がん性の不確実
 244 な証拠があるとし、雌マウスでは、肝細胞腺腫と癌の発生率が有意に増加していることか
 245 ら、 α -メチルスチレンには発がん性の明らかな証拠があると結論した (GLP試験)。

246

247 経口投与/経皮投与・その他の経路等

248 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

249

250 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

251 ア 急性毒性

252 ・ ボランティア 4 名を用いた実験では、10 ppm 未満でニオイを感じず、50 ppm ではニオイ
 253 を感じるが刺激はみられず、100 ppm で過度の不快を感じない程度のニオイを感じ、200
 254 ppm で強い不快臭を感じ、600 ppm 以上で非常に強いニオイを感じ、目や鼻を強く刺激し
 255 たとの報告がある⁸⁾。

256 ・ ボランティアに 0.1 mg/m^3 (0.021 ppm) を 15-20 分間ばく露させたところ、ニオイに敏感な
 257 3 人で光感受性の変化が観察された。このばく露条件では、脳波 α 波の変化もみられたが、
 258 0.04 mg/m^3 (0.0083 ppm)のばく露ではどちらにも影響はなかった⁶⁾。

259

260 イ 刺激性及び腐食性

261 ・ 目や皮膚、上気道への刺激性を有し、持続的なばく露で皮膚炎が生じ、反復吸入で中枢神経
 262 系の抑制を生じることがある⁵⁾。

263 ・ ブタジエンスチレンゴム等の合成ゴム製造工場の労働者で接触皮膚炎の発生がみられ、原因
 264 物質の一つとしての可能性が考えられている⁵⁾。

265 ・ 気道を刺激し、吸入すると咳や眩暈、咽頭痛を、皮膚や眼では発赤を生じる。ヒトの TCL_0
 266 として $2,900 \text{ mg/m}^3$ (600 ppm)が報告されている¹⁰⁾。

267

268 ウ 感作性

269 ・ ゴム合成プラントの労働者 658 人のうち、33 人が職業性ばく露によって皮膚炎、湿疹、光
 270 過敏症が発症し、 α -メチルスチレンが原因物質の一つとして報告されている。また、 α -メ
 271 チルスチレンの職業性ばく露が原因の接触皮膚炎患者 128 人を調査したところ、大多数(123
 272 人)が顔、首など、上体部の外に出ている部分が接触したことによるものと考えられたが、
 273 残りの 5 人では、炎症が胸部や、そして大腿部にまで見られ、衣服を通じて接触した可能性
 274 があった。また、94 人では炎症は手掌および前腕でのみみられた。著者らは、これらの症
 275 状を α -メチルスチレンの接触による皮膚感作が原因であると結論している²⁸⁾。

276

277 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）
 278 ・ α -メチルスチレンは、肝臓の機能障害、酵素および免疫学的変化およびビタミン B12 の欠乏
 279 を労働者に引き起こす⁵⁾。

280

281 [神経毒性]

282 α -メチルスチレンの反復吸入は中枢神経系を抑制するとのごく簡単な記述が成書⁵⁾にみられる
 283 が、ばく露された労働者への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない。

284

285 オ 生殖毒性.

286 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

287

288 カ 遺伝毒性

289 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

290

291 キ 発がん性

292 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

293

294 発がんの定量的リスク評価

295 ・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかつ
 296 た。^{12, 13, 14, 15, 16, 17)}

297

298 発がん性分類

299 IARC : 2B (2012)⁷⁾ (IARC は、ヒトの発がん性データは得られていないが、実験動物では
 300 α -メチルスチレンの発がん性には十分な証拠があるとして、Group 2B「ヒトに対して発が
 301 ん性が疑われる」に分類した。)

302 産衛学会：設定なし¹⁸⁾

303 EU CLP：設定なし¹⁹⁾

304 NTP 12th：設定なし²⁰⁾

305 ACGIH : A3 (2010)²¹⁾、ACGIH は、NTP 試験報告書に準拠して、 α -メチルスチレンは
 306 A3（動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明）として分類した。

307

308 (3) 許容濃度の設定

309 ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (48 mg/m³)、(2010 : 設定年)

310 勧告根拠 : ACGIH は、上部気道への刺激性、腎毒性、生殖毒性を最小限に抑制する濃度とし
 311 て、TLV-TWA として 10 ppm を勧告した⁴⁾。勧告値の基礎データとして、ラットを用いる
 312 NTP 発がん性試験で 300 と 1,000 ppm 群の雌ラットに腎乳頭の石灰化がみられることから
 313 NOAEL100 ppm が導出されたこと、ヒトの眼と上部気道への刺激性は 200 ppm 以上で発現
 314 したこと、NTP げっ歯類 14 週吸入ばく露試験で腎毒性マーカー増加を指標とした NOAEL

315 は 300 ppm であること、およびマウスの発情周期の延長が 600 ppm と 1,000 ppm でみられ
 316 たことが考慮された。また、NTP のメチルスチレン亜慢性と慢性吸入ばく露研究では、種々
 317 の鼻腔病変（嗅上皮の萎縮と化生及びボーマン腺の萎縮と過形成）と腎臓尿細管腫瘍と肝細
 318 胞腫瘍が認められた。従って、ACGIH は α -メチルスチレンを A3（動物発がん物質であるが、
 319 ヒトへの関連は不明）として分類した。

320

321 日本産業衛生学会：設定なし¹⁸⁾

322

323 DFG MAK：50 ppm (250 mg/m³)²²⁾

324 勧告根拠：NTP によるラット 13 週吸入ばく露試験の NOAEL は雄で 75 ppm であり、これ
 325 までの MAK 値 100 ppm は高すぎる。しかしながら 150 ppm ばく露での影響は肝臓重量の増
 326 加のみで病理組織学的変化を伴わないことから、MAK 値を 50 ppm に下げること十分と考
 327 えられる²³⁾。

328

329 NIOSH：TWA 50 ppm (240 mg/m³) STEL 100 ppm (485mg/m³)²⁴⁾

330 OSHA：C 100 ppm (480 mg/m³)²⁵⁾

331 UK：TWA 50 ppm (246 mg/m³) STEL 100 ppm (491 mg/m³) (2-Phenylpropene)²⁶⁾

332

333 引用文献

- 334 1) IPCS：国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0732 (2005 年)
- 335 2) 化学工業日報社：16313 の化学商品 (2013 年)
- 336 3) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic
 337 Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 338 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienist (ACGIH)：Documentation
 339 of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for α -Methyl Styrene.
 340 (2010)
- 341 5) Baxter CS and Warshawsky D. (2012) Styrene, Polyphenyls, and Related Compounds：
 342 In Bingham E and Cohrssen B Eds. Patty's Toxicology 6th ed. vol.2, Chapter 30,
 343 221-242.
- 344 6) 環境省（平成 17 年 10 月）化学物質の環境リスク評価第 4 巻、 α -メチルスチレンの環境リ
 345 スク初期評価
- 346 7) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 101, Cumene,
 347 IARC Press, Lyon France, 2012
- 348 8) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Oyen F (1956). Toxicological studies of certain
 349 alkylated benzenes and benzene. Arch Ind Health 14: 387-398.
- 350 9) National Institute of Health: NTP Technical Report on Toxicology and Carcinogenesis
 351 Studies of α -Methylstyrene. NTP-TR 543 (2007)
- 352 10) OECD/UNEP (1998) (1-Methylethenyl)benzene. Screening Information Data Set (SIDS)

- 353 (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/sidspub.html>).
- 354 11) 厚生省 (1996) 1-1 メチルエチルベンゼンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生
355 毒性併合試験、化学物質毒性試験報告、3, 167 – 178. 厚生省生活衛生局企画課生活安全対
356 策室 監修、化学物質点検推進連絡協議会、東京
- 357 12) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
358 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 359 13) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
360 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 361 14) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
362 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 363 15) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated
364 2011)
365 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 366 16) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada
367 (http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html)
- 368 17) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
369 Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for
370 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage
371 exposures.May 2009”(2009)
372 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 373 18) (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) 194 – 224 頁
- 374 19) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex
375 VI to Regulation (EC) No 1272/2008
376 (<http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla>)
- 377 20) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report (2011)
- 378 21) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 379 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 380 23) DFG : 2012. 2-Phenylpropen [MAK Value Documentation in German language, 2004].
381 The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–10.
382 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb9883d0038/full>)
- 383 24) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
384 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 385 25) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
386 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 387 26) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Dec. 2011)
388 (<http://www.hse.gov.uk/cosHH/table1.pdf>)
- 389 27) Morgan, DL, Mahler JF, Kirkpatrick DT, Price HC, O’Cormor RW, Wilson RE, Moorman
390 MP (1999). Characterization of inhaled α -methylstyrene vapor toxicity for B6C3F₁ mice

- 391 and F344 rats. Toxicol Sci. 47: 187-194.
- 392 28) (独) 製品評価技術基盤機構 (財)化学物質評価機構 化学物質の初期リスク評価書
393 Ver. 1.0 No. 133 α -メチルスチレン (2008年11月).
- 394 29) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk
395 Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
- 396 30) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2009. Benchmark dose software. Version
397 2.2. (05/26/2010) User's Manual. Washington DC, US.EPA.
- 398 31) DeCosta KS, Black SR, Thomas BF, Burgness JP, Mathews JM. Metabolism and
399 disposition of alpha-methylstyrene in rats. Drug Metab Dispos 2001; 29: 166 - 171.
- 400 32) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果
401

402
403
404

有害性総合評価表

物質名：アルファ-メチルスチレン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 4,900 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 4,500 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 16 mL/kg</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> α-メチルスチレンを単回ばく露（投与）した実験動物の致死性試験以外に、ばく露動物の急性影響を記述した報告は僅少であるが、経口投与によるラット LD₅₀ 値(4,900 mg/kg 体重)を決定する試験で、ラットを解剖した結果、軽度の肝臓の変化と若干の腎臓障害の関与がみられた。 <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 200 ppm で強い不快臭。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：ウサギの皮膚に原液 0.5 mL を閉塞適用した結果、1 時間後にわずかな紅班、24 時間後に激しい紅班や浮腫、水泡形成が認められた。30 %濃度で 20 日間適用した結果、炎症、充血、浮腫、落屑、角質肥厚が認められた。</p> <p>眼に対する損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギの眼に本物質の原液 0.1 mL を単回適用した実験で、0 分後に流涙、1 時間後に軽度から中等度の発赤、浮腫、流涙が見られ、48 時間後には全て回復した。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：ゴム合成プラントの労働者 658 人のうち、33 人が職業ばく露によって皮膚炎、湿疹、光過敏症がみられ、α-メチルスチレンが原因物質の一つとして報告されている。また、α-メチルスチレンの職業ばく露が原因の接触皮膚炎患者 128 人を調査したところ、大多数(123 人)が顔、首など、上体部の外に出ている部分が接触したことによるものと考えられたが、残りの 5 人では、炎症が胸部や、そして大腿</p>

	<p>部にまで見られ、衣服を通じて接触した可能性があった。また、94人では炎症は手掌および前腕でのみみられた。著者らはこれらの症状をα-メチルスチレンの接触による皮膚感作が原因であると結論している。</p> <p>呼吸器感作性：判断できない</p> <p>根拠：調査した範囲では報告は得られていない。</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>LOAEL = 75 ppm (マウス、吸入ばく露、14週間試験)</p> <p>根拠：NTPは、B6C3F₁マウス雌雄各群10匹にα-メチルスチレン0、75、150、300、600、1,000 ppm(換算値：0、362、725、1,449、2,898、4,830 mg/m³)を6時間/日、5日間/週、14週間全身性吸入ばく露した結果、1,000 ppm群雌2匹がばく露3日の前に死亡した。600 ppmと1,000 ppm群の雄及び75 ppm、300 ppm、1,000 ppm群雌の最終平均体重が対照群よりも有意に低下した。1,000 ppm群では沈静化(雄のみ)と運動失調が観察された。600 ppmと1,000 ppm群雌の絶対肝臓重量と300 ppm、600 ppm、1,000 ppm群雄の相対肝臓重量が対照群に比べて有意に増加した。600 ppmと1,000 ppm群雌の性周期の長さが有意に延長した。軽度もしくは中程度の小葉中心性肝細胞肥大が600 ppmと1,000 ppmにばく露された雌雄マウスの肝臓にみられた。75 ppm以上の全ばく露群雌雄で、ボーマン腺の萎縮と過形成および嗅上皮の萎縮と化生を含む鼻腔障害の発生率が有意に増加した。呼吸上皮の細胞内にエオジン好性球状物質の蓄積を特徴とする硝子変性の発生率が150 ppm以上の群の雌に有意に増加した。(GLP試験)</p> <p>本有害性評価表では、最低濃度75 ppmばく露群雌雄でボーマン腺の萎縮と過形成及び嗅上皮の萎縮と化生を含む鼻腔障害の発生率が有意に増加していることから、LOAELは75 ppmであると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL→NOAELの変換(10)、14週間試験から慢性影響への外挿(1)</p> <p>評価レベル = 0.56 ppm (2.7 mg/m³)</p> <p>計算式：75 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.56 ppm (2.7 mg/m³)</p> <p>[神経毒性]</p> <p>α-メチルスチレン投与による実験動物への健康影響として、雌雄 B6C3F₁マウス各群10匹にα-メチルスチレン0、75、150、300、600、1,000 ppmを6時間/日、5日間/週、14週間吸入ばく露した試験において、1,000 ppm群では沈静化(雄のみ)と運動失調が観察された。一方、α-メチルスチレンにばく露された労働者への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない (GLP試験)。</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：母体毒性と考えられる報告はあるが、生殖毒性については、判断できないと</p>

	<p>した。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 1,000 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：雌雄 SD ラット 10 匹を 1 群とし、0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日を交配前 14 日から交配を経て、雄は 43 日間、雌は妊娠期間を通じて哺育 3 日目まで強制経口投与した。交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率に異常はみられなかった。哺育期間の観察では、1,000 mg/kg 体重/日群で母動物 2 例の全新生児が死亡した。1,000 mg 体重/kg 体重/日群では、有意ではないが新生児の軽微な低体重がみられ、2 例の雌では哺育 1 日ですべての新生児死亡が確認された。出産児数、性比、出生率、外表や生存新生児の一般状態、出生後の体重増加及び剖検では異常はみられなかった。一方、全新生児死亡の母動物 2 例では、妊娠後期の著しい体重増加抑制や分娩後の体重減少、全身状態の悪化がみられ、そのうち 1 例では授乳量の減少、食殺がみられたことから、母体毒性による哺育障害が考えられた。また、親動物への一般毒性は 200 mg 体重/kg 体重/日以上雌雄群で肝臓及び腎臓の重量増加、胸腺の萎縮がみられ、1,000 mg /kg 体重/日群で体重増加抑制、副腎束状帯の脂肪滴増加がみられた。</p> <p>この試験報告書では、α-メチルスチレンの反復投与毒性に関する NOEL は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関する NOEL は、親動物に対して雄が 1,000 mg/kg 体重/日、雌が 200 mg/kg 体重/日であるとした。児動物に対する NOEL は、1,000 mg/kg 体重/日群の哺育児に軽微な低体重がみられたことから、200 mg/kg 体重/日であると考察した。</p> <p>本有害性評価表では、上記の報告書における 1,000 mg/kg 体重/日群の児動物にみられた低体重は、対照群と比較して軽微な差であり、統計的に有意ではないことから、毒性学的に意味のない所見であると考察した。従って、児動物に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 600 mg/m³ (124 ppm)</p> <p>計算式：1,000 mg /kg 体重 × 60kg/10 m³ × 1/10 = 600 mg/m³</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> 試験では細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験などが行われており、多くの試験で陰性を示すが、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では代謝活性化条件下で陽性を示した。<i>In vivo</i> 試験では、マウスを用いた小核試験で雄では陰性、雌では陽性を示す。当該物質は蒸気圧が高く、ガスばく露法による試験が適切に行われたものか不明であり、陰性の判断にも疑問がある。</p>

<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：IARC は 2012 年に 2B の分類を与えており、ACGIH は 2010 年に A3 に分類している。EU と産衛学会では発がん性の分類はしていない。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：前項カで「陰性の判断にも疑問があり、遺伝毒性は判断できない」としている。評価レベルの算出にあたって、「閾値あり」と「閾値なし」の両方の場合の計算結果を提示した。</p> <p>発がん性の根拠：雌雄各群 50 匹の B6C3F1 マウスに 0、100、300、600 ppm の α-メチルスチレンを 6 時間/日、週 5 日で 105 週間全身性吸入ばく露した試験を行った結果、肝細胞腺腫および肝細胞癌を合計した腫瘍発生率は、雄の 100 ppm と 600 ppm 群及び雌の全ばく露群(雌対照群：13/50 例、雌 100 ppm 群：26/50 例、雌 300 ppm 群：24/50 例、雌 600 ppm 群：33/50 例)で有意に増加した。肝細胞腺腫の(良性)発生率は、雌の全ばく露群では有意に増加し、雌雄の全ばく露群ではヒストリカルコントロール値を超えた。雌マウスの肝細胞腺腫と癌の発生率が有意に増加していることから、α-メチルスチレンには発がん性の明らかな証拠があると結論した。(GLP 試験)</p> <p>参考【閾値がない場合】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった('10/07/08 確認)。 <p>参考【閾値がある場合】</p> <p>LOAEL=100 ppm (マウス、吸入ばく露、雌の肝臓腫瘍)</p> <p>根拠：マウスの吸入ばく露による発がん性試験(6 時間/日、週 5 日)では、最低ばく露濃度 100 ppm から雌の肝臓腫瘍の発生率の有意な増加が認められたので、LOAEL は 100 ppm であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL の変換(10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.075 ppm (0.36 mg/m³)</p> <p>計算式：100 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/1,000 = 0.075 ppm (0.36 mg/m³)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TWA：10 ppm (48 mg/m³)</p> <p>根拠：ラットを用いた慢性吸入毒性試験で雌ラット腎乳頭部への石灰沈着を基にした NOAEL は 100 ppm、ヒトで 200 ppm 以上で眼及び上部気道に刺激性を示す。上部気道への刺激性、腎毒性、生殖発生毒性を最小限にする濃度として勧告した。</p>

	<p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK : 50 ppm (250 mg/m³)</p> <p>NIOSH : TWA 50 ppm (240 mg/m³) STEL 100 ppm (485mg/m³)</p> <p>OSHA : C 100 ppm (480 mg/m³)</p> <p>UK : TWA 50 ppm (246 mg/m³) STEL 100 ppm (491 mg/m³) (2-Phenylpropene)</p>
--	--

405

有害性評価書

物質名：2-エチルヘキサン酸

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：2-エチルヘキサン酸

別 名：オクチル酸、3-ヘプタンカルボキシル酸

化 学 式：CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)COOH

分 子 量：144.2

CAS 番号：149-57-5

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 69 号

光学異性体について

当該物質はその化学構造の中に「不斉炭素原子」を有しており、光学異性体を持つ。光学異性体には「R 体：右旋性」と「S 体：左遷性」及び「ラセミ体：これらの異性体の等量混合物」があり、それぞれの生体に対する影響が異なる場合もある。

現在、産業現場で取扱われる当該物質がラセミ体であるのか、分離して R 体または S 体に比率についての情報が無いため、本有害性評価書においては異性体を特定した情報以外は当該物質一般情報として評価する。

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 (O.C.)：118℃

比重 (水=1)：0.90

発火点：371℃

沸 点：227℃

爆発限界 (空気中)：0.8 ~ 6 vol%

蒸気圧：4 Pa (20℃)

溶解性 (水)：0.14 g/100 ml (20℃)

(非常に溶けにくい)

蒸気密度 (空気=1)：5

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.64

融 点：-59℃

換算係数⁵⁾：

1ppm = 5.9 mg/m³ (25℃)

1mg/m³ = 0.17 ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：この物質は強力な還元剤であり、酸化剤と反応する。加熱すると分解し、刺激性フェュームを生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2), 3)}

31 生産量：4000 トン(2011 年、推定)

32 輸入量：情報なし

33 用途：マンガン、コバルト、銅塩にしてペンキのドライヤーに使用される。マグネシウム、
34 リチウム、アルミニウム塩はグリース製造用に、またバリウム、カルシウム塩とし
35 て塩化ビニル安定剤に使用される。

36 製造業者：KH ネオケム、田岡化学工業、JNC、東洋合成工業

37

38 4. 健康影響

39 [体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]²⁸⁾

40 ・吸収、分布

41 2-エチルヘキサン酸は、消化管、皮膚から、ヒトでは気道を介して吸収される。経口投与で
42 は約 19 分後に最大血漿濃度に達する。ラットに 100 または 1000 mg / kg を閉塞経皮ばく
43 露した場合、96 時間で約 50% (最初の 8 時間で 30~40%、24 時間まで 10~4%) が吸収
44 される。同一用量の経口投与では約 90% が吸収され、最初の 8 時間以内に 20 または 50%
45 が吸収された。経皮投与では 5.7 時間後に最大血漿中濃度に達し、濃度は経口投与の 1/10
46 であった。マウスおよびラットでは、2-エチルヘキサン酸は主に腎臓、肝臓および血液に分
47 布した。妊娠マウスでは 2-エチルヘキサン酸の胚への移行が認められ、濃度は母動物と同
48 程度であった²⁸⁾。

49 ・代謝

50 2-エチルヘキサン酸はグルクロン酸抱合により代謝され、また、シトクロム P450 依存性の
51 ω -酸化および ω -1-酸化によって代謝される。さらに、2-エチルヘキサン酸は他の脂肪酸と
52 同様にミトコンドリアやペルオキシソームでの β -酸化により、おそらく最終的にアセチル
53 -CoA に分解される。24 時間尿中の主な代謝物は 2-エチルヘキサン酸のグルクロン酸抱合
54 体 (100 mg/kg 単回経口投与による放射能の約 20%) と 2-エチル-1,6-ヘキサン二酸、6-ヒ
55 ドロキシ-2-エチルヘキサン酸 (合わせて 14%) およびそれらのグルクロン酸抱合体であっ
56 た。尿中の未変化 2-エチルヘキサン酸の割合はごく少し(6%)であった。排泄された放射能
57 の半分は同定されていない。投与量を上げると、グルクロン酸抱合体のパーセントは増加
58 し、シトクロム P450 依存性の高度に酸化された代謝物の割合は低下する。反復投与では単
59 回投与に比べ全排泄量、グルクロン酸抱合体およびシトクロム P450 依存性代謝物は低下し
60 た。反復投与により、2-エチルヘキサン酸の酸化によって誘導された化合物は、さらに生理
61 的な代謝プロセスに統合されると考えられる。他の代謝物としては、末端オレフィン、2-
62 エチル-5-ヘキセンが同定されている。ヒトでは、バルプロ酸は主に β -酸化で代謝されるの
63 で、2-エチルヘキサン酸についても同様な代謝があると考えられる²⁸⁾。

64 ・排泄

65 ラットでは、投与経路(経口、経皮、静脈内)に係わらず、投与量の大部分が尿中に排泄
66 され、糞中排泄の割合は低く、排泄半減期は 4.2 から 6.8 時間であった。ラットに経口また
67 は静脈内投与後の血中濃度の半減期は 3 相を示し、それぞれ、19 分、6.8 時間、92.2 時間
68 および 11.1 分、6.6 時間、117 時間であった。経皮投与後の排泄は 2 相を示し、半減期は

69 4.2 時間および 251 時間であった。尿および糞中の 96 時間までの全排泄は、単回経口投与
 70 で投与放射能の約 90%、反復経口投与で 75%、単回経皮投与で 51% (吸収放射能の 77%)、
 71 静脈内投与で 71%であった。呼吸器からの排泄についての研究はない²⁸⁾。

72

73 (1) 実験動物に対する毒性

74 ア 急性毒性

75 致死性

76 実験動物に対する 2-エチルヘキサン酸の急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC ₅₀	データなし	2360 mg/m ³ 以上	データなし	データなし
経口、LD ₅₀	データなし	1600 mg/kg 体重	データなし	データなし
経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	1260 μL/kg	6300 μL/kg
腹腔内 LD ₅₀	データなし	データなし	データなし	データなし

77

78 健康影響

79 ・2-エチルヘキサン酸の飽和蒸気(事務局推定 39ppm、230mg/m³)の 8 時間吸入試験では、
 80 ラットの死亡例は見られなかった⁵⁾。

81 ・ラット 3 匹 (性別は不明) に 2360mg/m³(ミスト)の 2-エチルヘキサン酸を 6 時間吸入さ
 82 せた実験では、中毒症状は見られなかった⁵⁾。

83

84 イ 刺激性及び腐食性

85 ・2-エチルヘキサン酸をアルビノウサギの目に滴下することにより、重度の角膜壊死が
 86 蛍光染色によって示された⁵⁾。

87 ・2-エチルヘキサン酸をアルビノウサギの皮膚に塗布することで、その刺激性が確認さ
 88 れている⁵⁾。

89 ・New Zealand White ウサギを使った 2-エチルヘキサン酸の皮膚腐食性試験では、弱い
 90 皮膚壊死とそれに続く痂皮形成が見られた⁵⁾。

91

92 ウ 感作性

93 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

94

95 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)

96 吸入ばく露

97 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

98

99 経口投与

100 ・Fischer 344 雄ラットに 2-エチルヘキサン酸 2%を含む食餌を 3 週間投与した実験では、
 101 コントロールと比較して体重増加が 15%低下した。死亡率の増加は報告されていないが、

- 102 肝臓の相対重量（体重比）がコントロールと比較して 55%高かった。肝カタラーゼとカ
103 ルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性が投与群において有意に上昇していた。肝臓
104 におけるペルオキシゾーム/ミトコンドリア比が有意に増加していた。血清中コレステ
105 ロールがコントロールよりも 17%低く、トリグリセライドは 68%低かった⁵⁾。(原著に
106 よれば、Fischer 344 雄ラット各群 5 匹¹⁸⁾)
- 107 • Fisher 344 ラットと B6C3F1 マウスに、150、390、770、1160 mg/kg 体重/day の 2-
108 エチルヘキサン酸を 14 連続日にわたり、強制的に経口投与する実験でも、ペルオキシソ
109 ーム増殖の酵素マーカーが上昇した⁵⁾。(原著によれば、Fisher 344 ラット雌雄各群 5
110 匹と B6C3F1 マウス雌雄各群 5 匹¹⁹⁾)
 - 111 • Wistar ラットの雄に、2-エチルヘキサン酸を飲用水に入れて 0、3、33、130、200 mg/day
112 を投与した実験では、肝臓のミトコンドリアにおけるカルニチンアセチルトランスフェ
113 ラーゼの量依存的な誘導が見られた。また、尿素サイクルにおけるシトルリン合成の抑
114 制も見られた。著者らは、ミトコンドリアにおけるカルニチン依存の脂肪酸酸化経路で
115 も、2-エチルヘキサン酸の代謝が一部行われることを示唆している⁵⁾。(原著によれば、
116 Wistar ラット雄各群 5 匹²⁰⁾)
 - 117 • Fischer 344 ラットの雌雄に、0、0.75、1.5 あるいは 3.0%の 2-エチルヘキサン酸を含む
118 食餌を 2 週間投与した。雄では、2-エチルヘキサン酸 0、706、1351、2276 mg/kg 体
119 重/day に、雌では 0、756、1411、2658 mg/kg 体重/day に相当する。高用量群では、
120 周期的に腹臥状態が見られたが、他の臨床症状は見られなかった。0.75%投与群では、
121 投与と関連した病理組織学的な異常は見られなかったが、全ての投与群で肝重量が増加
122 したので、NOAEL は決定できなかった⁵⁾。
 - 123 • Fischer 344 ラットの雌雄に、0、200、800、1600 mg/kg 体重/day を週 5 日間で 2 週間
124 にわたり強制経口投与した。最高用量群でかなりの死亡例があり、また明確な中毒症状
125 が見られた。腎臓では、投与と関連した影響は見られなかった。高用量群および中用量
126 群で、肝臓の絶対重量と相対重量（体重比）が有意に増加した。実験終了まで生存した
127 高用量群では、肝細胞肥大が認められた。肝重量の増加を指標とした NOAEL は、雄で
128 は 200 mg/kg、雌では 200 mg/kg 未満であった⁵⁾。
 - 129 • Fischer 344 ラットの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を
130 13 週間投与して影響を観察するとともに、その後、影響が回復するかを投与後 28 日間
131 観察した。投与量は、体重と摂取量から計算すると、雄では 0、61、303、917 mg/kg 体
132 重/day に、雌では 0、71、360、1065 mg/kg 体重/day に相当する。死亡例はなく、投
133 与と関連した中毒症状は 90 日間の投与中も、投与後の 28 日間も見られなかった。肝臓
134 の絶対重量と相対重量（体重比、脳重量比）は高用量群でより大きかった。13 週間投与
135 後に、肝細胞肥大と好酸性の増強が中用量群および高用量群の肝臓で見られた。これら
136 全ての影響は 28 日間で回復した。体重増加の遅延を指標とした NOAEL は、雄では 303
137 mg/kg 体重/day で、雌では 360 mg/kg 体重/day であった。肝臓の肥大を指標とした
138 NOEL は、雄では 61 mg/kg 体重/day で、雌では 71 mg/kg 体重/day であった⁵⁾。(原
139 著によれば Fischer 344 ラット各群 5 匹²¹⁾)

- 140 • C57BL/6 マウスに 2-エチルヘキサン酸を 1%含む食餌を 4 日間投与した後、肝臓ミクロ
 141 ソームのエポキサイドヒドラーゼ活性が上昇した。同様に、C57BL/6 マウスに 2-エチ
 142 ルヘキサン酸を 0.5%含む食餌を 14 日間投与すると、肝臓のエポキサイドヒドラーゼ活
 143 性の上昇、ペルオキシソーム増殖の酵素マーカーの上昇、カルニチンアセチルトランス
 144 フェラーゼ活性の上昇が見られた。0.35%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌の投与では、
 145 これらの酵素活性は影響を受けなかった⁵⁾。(原著によれば、C57BL/6 マウス雄 3 匹²²⁾、
 146 C57BL/6 マウス雄 3 匹²³⁾)
- 147 • B6C3F1 マウスの雌雄に、0、0.75、1.5、3.0%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 2 週
 148 間投与した。これは概ね 0、1800、3500、7500mg/kg 体重/day に相当する。0.75%投
 149 与群でも、肝重量の増加と肝臓の病理組織学的所見が見られたため、NOAEL は決定で
 150 きなかった⁵⁾。
- 151 • B6C3F1 マウスの雌雄に、0、200、800、1600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸
 152 を週 5 日で 2 週間にわたり強制的に経口投与した。体重への影響と食餌摂取量への影響
 153 は見られなかった。高用量群の雄で、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加が認められた。そ
 154 の他の群では、肝重量と顕微鏡的形態はコントロールと差はなかった。NOAEL は、雄
 155 では 800mg/kg 体重/day、雌では 1600mg/kg 体重/day であった⁵⁾。
- 156 • B6C3F1 マウスの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 13 週
 157 間投与する群と、さらに投与後 28 日間の回復期間を与えた群を観察した。2-エチルヘキ
 158 サン酸の投与量は、体重と摂取量から計算すると、0、190、950、2900 mg/kg 体重/day
 159 に相当する。死亡例はなく、明白な中毒症状も見られなかった。90 日間の投与終了時に
 160 は、高用量群の雄では、体重がコントロールと比較して 5.2%軽く、高用量群の雌では
 161 13.8%軽かった。2-エチルヘキサン酸摂取の主要な標的臓器は肝臓である。肝重量（絶
 162 対および相対）は、0.5%投与群および 1.5%投与群では、90 日間の投与終了時には、雌
 163 雄ともに増加していた。28 日の回復期間後は、肝臓の相対重量（体重に対して）の有意
 164 な低下が雌の高用量群においてのみ見られただけであり、肝重量への影響は概ね可逆的
 165 であった。0.5%投与群および 1.5%投与群では、肝細胞肥大と好酸性の増強が見られ、
 166 1.5%投与群では、近位尿細管の細胞質の好塩基性の増強が見られた。これらのすべての
 167 影響は、28 日の回復期間後には観察されず可逆的であった。雄の 1.5%投与群と、雌の
 168 0.5%投与群および 1.5%投与群では、体重増加の遅延が見られたので、NOAEL は 0.1%
 169 と考えられる。これは雄では 180mg/kg 体重/day、雌では 205mg/kg 体重/day に相当
 170 する⁵⁾。(原著によれば、B6C3F1 マウス雌雄各群 10 匹²¹⁾)

171 オ 生殖毒性

172 吸入ばく露

- 173 • 調査した範囲内では報告は得られていない。

174 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 175 • Wistar ラットに、0、6.25、12.5 mmol/kg 体重（概ね 0、900、1800 mg/kg 体重）の

- 178 2-エチルヘキサン酸を妊娠 12 日に強制的に経口投与し、20 日に母動物を安楽死させた。
 179 高用量群では、胎児の死亡と吸収胚が 30%増加した。生存胎児における奇形の発生率は、
 180 コントロール群では 0%、中用量群では 0.8%、高用量群では 67.8%であった。奇形の種類
 181 別発生率は、水腎症 20.9%、心血管系異常 10.1%、尾の異常 15.5%、四肢の異常 51.2%で
 182 あった⁵⁾。(原著によれば、Wistar ラット各群 7 匹~10 匹²⁷⁾)
- 183 • Wistar ラット(各群 20~21 匹)に、0、100、300、600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサ
 184 ン酸を妊娠 6 日から 19 日まで飲水投与した。高用量群では母動物の体重増加の抑制が見
 185 られたが、低用量および中用量群に母体毒性は見られなかった。また、この群では胎児体
 186 重が有意に減少した。低用量以上の群では、骨格奇形(内反足)、変異(波状肋骨、頭蓋骨骨
 187 化低下)が見られ、投与用量に対応して胎児への影響が増加していた。以上の結果から、
 188 ラットに母体毒性がない用量で催奇形性が示された²⁴⁾。
 - 189 • Wistar ラット (各群 23~24 匹) に、0、100、300、600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサ
 190 ン酸のナトリウム塩を飲水投与した。交配前の雄は 10 週間、雌は 2 週間投与し、雌雄
 191 ともに交配期間中、雌はさらに妊娠及び授乳期間中投与した。300 及び 600 mg/kg 群では
 192 数匹の児動物に異常(尾の異常、嗜眠、軽度の四肢の麻痺)がみられ、身体発育分化の指標(眼
 193 瞼の開裂、切歯の萌出、皮膚毛生)や反射(にぎり反射、断崖落下回避)に遅延がみられた²⁵⁾。
 194 なお、本報告に対して、ACGIH の Documentation⁵⁾では、「600mg/m³ 群の雄で精巣上
 195 体の相対重量が有意に増加したが、精巣上体、精巣、前立腺、精囊には組織学的変化は見
 196 られなかった。妊娠していない雌では、卵巣、子宮、子宮頸部、膈には組織学的変化は見
 197 られなかった。600 mg/m³ 群の雄との交配では、受胎成立が遅延し、出産児数が減少し
 198 た。雌雄の親と児動物の NOAEL は 100 mg/kg 体重/day であった。」としている。
 - 199 • Fisher 344 ラット(各群 25 匹)に、0、100、250、500 mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサ
 200 ン酸を妊娠 6 日から 15 日まで、コーンオイルに混ぜて強制的に経口投与した²⁶⁾。母体
 201 毒性(眼漏、眼周囲の痂皮、肝重量の増加)と胎児毒性 (胎児の体重減少、内臓変異の増加)
 202 が 500 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 以上の群の骨格検査の結果、骨化遅延がみられ
 203 た。100 mg/kg 群では影響はみられなかった。著者は、母体毒性と胎児毒性を基に NOAEL
 204 はそれぞれ 250 及び 100 mg/kg 体重/day と決定した(濃度確定試験)。
 - 205 • Fisher 344 ラット 25 匹に、0、100、250、500 mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸
 206 を妊娠 6 日から 15 日まで、コーンオイルに混ぜて強制的に経口投与した。母動物への影
 207 響は、自発運動の抑制、運動失調、異常呼吸音、肝重量の増加が見られた。黄体数、生存
 208 及び死亡胚・胎児数、性比、そして外表、内臓および骨格の奇形発生率に関しては影響は
 209 見られなかった。中用量群および高用量群の胎児では、骨格変異 (不完全骨化) の発現率
 210 の増加、高用量群の胎児では、内臓の変異の発現率の増加があった。NOEL は、母動物で
 211 は 250mg/kg 体重/day、児動物では 100mg/kg 体重/day である⁵⁾
 - 212 • Sprague-Dawley ラットに妊娠 11 日に、1.0、1.5、2.0ml/kg 体重の 2-エチルヘキサン
 213 酸を、放射性亜鉛とともに強制的に経口投与した。高用量になるほど、母動物の肝臓のメ
 214 タロチオネインと亜鉛濃度は上昇し、一方、胚中の亜鉛濃度はコントロールと比較して低
 215 かった。催奇形性が見られない低用量では、母動物の肝臓のメタロチオネインと亜鉛濃度

216 は変化せず、また胚中の亜鉛濃度はコントロールと差が見られなかった。これらの結果は、
 217 2-エチルヘキサン酸が母動物の亜鉛代謝を乱すという仮説と、2-エチルヘキサン酸が間接
 218 的に亜鉛欠乏を引き起こし、それが2-エチルヘキサン酸の催奇形性のメカニズムにおける
 219 ひとつの要素であるという仮説を支持している⁵⁾。

220 ・ New Zealand White ウサギに、0、25、125、250 mg/kg 体重/day の2-エチルヘキサン
 221 酸を妊娠6日から18日まで投与し、発生毒性を観察した。125、250 mg/kg 群の母動物
 222 で発生率は低い死亡、流産が見られた。250 mg/kg 群の母動物は中枢神経抑制症状を示
 223 し、コントロールと比較して、体重増加の抑制が見られた。胎児では、いずれの群でも、
 224 生存、発育、形態に悪影響は見られなかった。母動物への毒性を指標とした NOAEL は
 225 25mg/kg 体重/day であり、一方、発生毒性を指標とした NOAEL は 250 mg/kg 体重/day
 226 以上であった。このように、2-エチルヘキサン酸はウサギに対して特定の発生毒性は見ら
 227 れない⁵⁾。(原著によれば、New Zealand White ウサギ各群 15 匹²⁶⁾)

228
 229 光学異性体に関する情報

230 ・ NMRI マウスに、500 mg/kg 体重の 2-エチルヘキサン酸の R 光学異性体および S 光学
 231 異性体のナトリウム塩の水溶液と 2-エチルヘキサン酸のラセミ体の水溶液を妊娠7日と8
 232 日の朝夕に腹腔内投与した。(S)-2-エチルヘキサン酸は奇形および胎児毒性を引き起こさ
 233 なかったが、(R)-2-エチルヘキサン酸は強い催奇形性と胎児毒性を呈した。2-エチルヘキ
 234 サン酸のラセミ体が引き起こす外脳症の発現率は2つの異性体の中間であった。著者は、
 235 生体影響が立体選択的である2-エチルヘキサン酸やその他の化学物質へのばく露による
 236 発生毒性のヒトにおけるリスクは、ラセミ体よりも、純粋な(S)異性体の使用によって低
 237 減できると述べている⁵⁾。

238
 239 **カ 遺伝毒性 (変異原性)**

240 ・ ネズミチフス菌を用いた変異原試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、2-エチルヘキ
 241 サン酸は変異原性を持っていなかった⁵⁾。
 242 ・ 2-エチルヘキサン酸および他のカルボン酸について、ヒト白血球の培養細胞を用いた染色
 243 分体交換試験が行われている。試験は、培養開始後24時間目から始めて、48時間処理を
 244 したものである。その結果、2-エチルヘキサン酸は他のカルボン酸よりも低い濃度域 (0.63
 245 ~2.5mmol) で姉妹染色分体交換を引き起こした⁵⁾。

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 TA98, TA100, TA1535, TA1537, 大腸菌WP2 ^{uvrA} いずれもS9-およびS9+で実施 ⁶⁾	—
	姉妹染色分体交換試験	ヒト白血球培養細胞 ⁵⁾	+

247 — : 陰性 + : 陽性

248

- 249 キ 発がん性
- 250 吸入ばく露
- 251 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
- 252
- 253 経口投与/経皮投与・その他の経路等
- 254 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
- 255
- 256 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)
- 257 ア 急性毒性
- 258 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
- 259
- 260 イ 刺激性及び腐食性
- 261 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
- 262
- 263 ウ 感作性
- 264 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
- 265
- 266 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)
- 267 ・フィンランドの 4 つの製材所の 19 人の労働者において、2-エチルヘキサン酸の気中濃度と
- 268 尿中濃度が検討されている。ここでは、25%の 2-エチルヘキサン酸を含む木材防腐剤が使用
- 269 されていた。呼吸域の空気がミリポアフィルターとエタノールを入れたインピンジャー
- 270 に捕集された。2-エチルヘキサン酸の最高濃度は 1.3 mg/m^3 であり、それは浸漬槽の近くの
- 271 エリアサンプルから検出された。呼吸域の平均濃度は $0.17 \sim 0.37 \text{ mg/m}^3$ であった。2-エチ
- 272 ルヘキサン酸の尿中濃度の最高値は仕事終了後に見られた。2-エチルヘキサン酸の尿中濃度
- 273 は $0.2 \sim 1.9 \text{ mmol/mol}$ クレアチニンであり、これらの濃度は呼吸域の平均濃度と直線的な
- 274 関係にあった⁵⁾。
- 275 ・2-エチルヘキサン酸投与の動物実験では、尿素合成の抑制が見られるが、労働者において、
- 276 同じ影響がでているかを検討するため、製材労働者の尿中のアルギニン濃度とオルニチン
- 277 濃度を測定した。9 人の製材労働者を濃度群と高濃度群に分けると、尿中の 2-エチルヘキサ
- 278 ン酸濃度はそれぞれ 0.03 および 1.8 mmol/mmol クレアチニンであった。尿中のアルギニ
- 279 ン濃度とオルニチン濃度は高用量群で高かった。このことは、2-エチルヘキサン酸による尿
- 280 素合成抑制を示している⁵⁾。
- 281
- 282 オ 生殖毒性
- 283 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
- 284
- 285 カ 遺伝毒性
- 286 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324

キ 発がん性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

発がんの定量的リスク評価

・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった。(13/07/08 確認) 7), 8), 9), 10), 11))

発がん性分類

IARC : 設定なし¹²⁾

産衛学会 : 設定なし¹³⁾

EU Annex VI : 設定なし¹⁴⁾

NTP 12th: 設定なし¹⁵⁾

ACGIH : 設定なし¹⁶⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 5 mg/m³、(吸引性エアゾールおよび蒸気) (2002 : 設定年)¹⁶⁾

勧告根拠 :

ヒトへの影響としては、2-エチルヘキサン酸ばく露を受けるフィンランドの製材労働者における尿素合成阻害が報告されているが、その毒性学的重要性は明確ではなく、他の影響は、これらの労働者でも他の労働者でも報告されていない。

2-エチルヘキサン酸はラットおよびマウスにペルオキシゾーム増殖作用を示すが、この作用はげっ歯類に特異的であり、ヒトへの毒性を評価する指標として適切であるというわけではない。げっ歯類の肝臓への影響(肝臓肥大)を指標とした NOEL の最低値は 61 mg/kg 体重/day であるが、その影響は 2-エチルヘキサン酸のペルオキシゾーム増殖作用による可能性がある。

ラットの生殖・発生毒性に関する経口投与実験では、2-エチルヘキサン酸の高用量群で、母動物の死亡例の増加、運動と呼吸の抑制、体重増加の抑制、肝重量の増加が見られた。また、胎児における骨の骨化の遅延や波状肋骨などの弱い発生毒性が見られており、それらの影響は、母動物に一般毒性(体重減少、臓器重量の変化、臨床症状など)が出現しない用量で報告されている。Wistar ラット骨格奇形を引き起こす最低用量は 100 mg/kg 体重/day であり、これはこの実験の最低用量であったので NOAEL を決定することができない。しかし、Fischer 344 ラットに経口投与した実験では、骨の奇形を指標とした NOAEL を 100 mg/kg 体重/day と決定できた。このことから、ラットにおける胎児の骨格への影響を指標にした NOAEL が 100 mg/kg 体重/day 前後であることが示唆される。メカニズム解明の研究では、2-エチルヘキサン酸が母動物の肝臓で亜鉛結合蛋白の合成を誘導し、それが胎児の亜鉛欠乏を引き起こすことが示唆された。この亜鉛結合蛋白の誘導は、母動物に一般

325 的な毒性が見られる用量以下で起こり、その閾値は 100 mg/kg 体重/day 以上であることも
326 示された。

327 以上より、動物実験における NOAEL を 100mg/kg 体重/day と決定する。そして、呼吸
328 による取り込み 100%、労働時間の呼吸量 10m³、不確実係数 100、体重 50kg（女性）を仮
329 定し、TLV-TWA を 5mg/m³ と勧告する。なお、この値は吸引性粒子および蒸気を合わせた
330 総量に適用する⁵⁾。

331

332 日本産業衛生学会：設定なし¹³⁾

333 DFG MAK：設定なし section IIb (現時点で確立されていない)¹⁷⁾

334

335

336 参考文献

- 337 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 0477 (2005 年)
- 338 2) 化学工業日報社: 16313 の化学商品 (2013 年)
- 339 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年度実績) 結果報告
- 340 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 341 5) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological
342 Exposure Indices for 2-Ethylhexanoic acid. (2007)
- 343 6) (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
344 学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 80,111(2000)
- 345 7) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
346 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 347 8) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
348 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 349 9) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
350 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 351 10) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated
352 2011)
353 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 354
- 355 11) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
356 Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors : Methodologies for
357 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage
358 exposures. May 2009”(2009)
359 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 360 12) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
361 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 362 13) (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)

- 363 14) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex
364 VI to Regulation (EC) No 1272/2008
365 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 366 15) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report
367 (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 368 16) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 369 17) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2012)
- 370 18) Moody DE; Reddy JK: Hepatic peroxisome (micro-body) proliferation in rats fed
371 plasticizers and related compounds. Toxicol Appl. Pharmacol 45(2):497-504(1978)
- 372 19) Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) adipate, 2-ethylhexanol and
373 2-ethylhexanoic. Keith Y, Cornu MC, Canning PM, Foster J, Lhuguenot JC, Elcombe CR.
374 Arch Toxicol, 1992;66:321-326]
- 375 20) Manninen A; Kroger S; Liesivuori J; Savolaninen H: 2-Ethylhexanoic acid inhibits urea
376 tynthesis and stimulates carnitine acetyltransferase activity in rat liver mitochondria.
377 Arch. Toxicol 63(2):160-161(1989)
- 378 21) Juberg DR; David RM; Katz GV; et al: 2-Ethylhexanoic acid: Subchronic oral toxicity
379 studies in the rat and mouse. Food Chem. toxicol 36(5)429-436(1998)
- 380 22) Lundgren B; Meijer J; Birberg W; et al: Induction of cytosolic and microsomal epoxide
381 hydrolases in mouse liver by peroxisome proliferators, with special emphasis on structural
382 analogues of 2-Ethylhexanoic acid. Chem. Boil Interact 68(3-4): 219-140(1988)
- 383 23) Lundgren B; Meijer J; DePierre JW: characterization of the induction of cytosolic and
384 microsomal epoxide hydrolases by 2-Ethylhexanoic acid in mouse liver. Drug Metabol
385 Dispos 15(1): 114-121(1987)
- 386 24) Pennanen S; tuovinen K; Huuskonen H: The developmental toxicity of 2-Ethylhexanoic
387 acid in Wistar rats. Fund appl. Toxicol 19(49): 505-511(1992)
- 388 25) Pennanen S; Tuovinen K; Huuskonen H; et al: Effects of 2-Ethylhexanoic acid on
389 reproduction and postnatal development in Wistar rats. Fund Appl. Toxicol 21(2):
390 204-212(1993)
- 391 26) Hendrickx AG; Peterson PE; et al: Assessment of the developmental toxicity of
392 2-Ethylhexanoic acid in rats and rabbits. Found Appl. Toxicol 20(2): 199-209(1993)
- 393 27) Ritter EJ; Scott Jr. WJ; Randull JL; Ritter JM: Teratogenicity of di(2-ethylhexyl)
394 Phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid and valproic acid and potentiation by
395 caffeine. Teratology 35(1):41-46(1987)
- 396 28) DFG : MAK, 35. Lieferung, 2002 (2-Ethylhexansäure; MAK Value Documentation in
397 German language, 2002)
- 398

399
400

有害性総合評価表

物質名：2-エチルヘキサン酸

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u>⁴⁾</p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2360 mg/m³ 以上 経口毒性：LD₅₀ = 1600 mg/kg 体重 経皮毒性：データなし</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：データなし 経皮毒性：データなし</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 1260 μL/kg 体重</p> <p><u>モルモット</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 6300 μL/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2-エチルヘキサン酸の飽和蒸気の8時間吸入試験では、ラットの死亡例は見られなかった⁵⁾。 ・ラット3匹（性別は不明）に400ppm（2360mg/m³）の2-エチルヘキサン酸を6時間吸入させた実験では、中毒症状は見られなかった⁵⁾。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2-エチルヘキサン酸をアルビノウサギの皮膚に塗布することで、その皮膚刺激性が確認されている⁵⁾。 ・New Zealand White ウサギを使った2-エチルヘキサン酸の皮膚腐食性試験では、弱い皮膚壊死とそれに続く痂皮形成が見られた⁵⁾。 <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アルビノウサギの目への2-エチルヘキサン酸の滴下実験では、重度の角膜壊死が蛍光染色によって示された⁵⁾。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p>

エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>経口投与試験の結果を吸入ばく露に換算した。</p> <p>NOAEL = 61 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠： Fischer 344 ラットの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の2-エチルヘキサン酸を含む食餌を13週間投与して影響を観察するとともに、その後、影響が回復するかを投与後28日間観察した。これらの投与量は、体重と摂取量から計算すると、雄では0、61、303、917mg/kg 体重/dayに、雌では0、71、360、1065mg/kg 体重/dayに相当する。死亡例はなく、投与に関連した中毒症状は90日間の投与中も、投与後の28日間も見られなかった。肝臓の絶対重量と相対重量(体重比、脳重量比)は高用量群でより大きかった。13週間の投与後に、肝細胞肥大と好酸性の増強が中用量群および高用量群の肝臓で見られた。これら全ての影響は28日間で回復した。体重増加の遅延を指標としたNOAELは、雄では303mg/kg 体重/dayで、雌では360mg/kg 体重/dayであった。肝臓の肥大を指標としたNOELは、雄では61 mg/kg 体重/dayで、雌では71mg/kg 体重/dayであった⁵⁾。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 51 mg/m³</p> <p>計算式： 61 mg/kg/day × 60kg/10m³ × 7/5 × 1/10 = 51.2 mg/m³</p> <p>NOAEL = 180 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠： B6C3F1 マウスの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の2-エチルヘキサン酸を含む食餌を13週間投与する群と、さらに投与後28日間の回復期間を与えた群を観察した。これは、体重と摂取量から計算すると、0、190、950、2900mg/kg 体重/dayに相当する。死亡例はなく、明白な中毒症状も見られなかった。90日間の投与終了時には、高用量群の雄では、体重がコントロールと比較して5.2%軽く、高用量群の雌では13.8%軽かった。2-エチルヘキサン酸摂取の主要な標的臓器は肝臓である。肝重量(絶対および相対)は、0.5%投与群および1.5%投与群では、90日間の投与終了時には、雌雄ともに増加していた。28日の回復期間後は、肝臓の相対重量(体重に対して)の有意な低下が雌の高用量群においてのみ見られただけであったので、この影響は概ね可逆的であった。0.5%投与群および1.5%投与群では、肝細胞肥大と好酸性の増強が見られ、1.5%投与群では、近位尿細管の細胞質の好塩基性の増強が見られた。これらのすべての影響は、28日の回復期間を観察されたマウスでは可逆的であった。雄の1.5%投与群と、雌の0.5%投与群および1.5%投与群では、体重増加の遅延が見られたので、NOAELは0.1%投与群の投与量と考えられる。これは雄では180mg/kg 体重/day、雌では205mg/kg 体重/dayに相当する⁵⁾。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 151 mg/m³</p> <p>計算式： 180 mg/kg/day × 60kg/10m³ × 7/5 × 1/10 = 151.2 mg/m³</p>
-----------------------------	---

	<p>ヒトへの影響</p> <p>ヒトの尿素合成阻害に関する以下の報告があるが、ACGIH の許容濃度設定理由書⁵⁾にも述べられているように、その毒性学的重要性が明確ではなく、その他の影響は、これらの労働者でも他の労働者でも報告されていないため、評価レベルを決定するための資料としては使用しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ フィンランドの 4 つの製材所の 19 人の労働者において、2-エチルヘキサン酸の気中濃度と尿中濃度が検討されている。ここでは、25%の 2-エチルヘキサン酸を含む木材防腐剤が使用されていた。呼吸域の空気がミリポアフィルターとエタノールを入れたインピンジャーに捕集された。2-エチルヘキサン酸の最高濃度は 1.3mg/m³ であり、それは浸漬槽の近くのエリアサンプルから検出された。呼吸域の平均濃度は 0.17~0.37mg/m³ であった。2-エチルヘキサン酸の尿中濃度の最高値は仕事終了後に見られた。2-エチルヘキサン酸の尿中濃度は 0.2~1.9mmol/mol クレアチニンであり、これらの濃度は呼吸域の平均濃度と直線的な関係にあった⁵⁾。 ・ 2-エチルヘキサン酸投与の動物実験では、尿素合成の抑制が見られるが、労働者において、同じ影響がでているかを検討するため、製材労働者の尿中のアルギニン濃度とオルニチン濃度を測定した。9 人の製材労働者を濃度群と高濃度群に分けると、尿中の 2-エチルヘキサン酸濃度はそれぞれ 0.03 および 1.8mmol/mmol クレアチニンであった。尿中のアルギニン濃度とオルニチン濃度は高用量群で高かった。このことは、2-エチルヘキサン酸による尿素合成抑制を示している⁵⁾。
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>経口ばく露のデータを吸入ばく露に換算した。</p> <p>LOAEL = 100 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：Wistar ラット(各群 20~21 匹)に、0、100、300、600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸を妊娠 6 日目から 19 日目まで飲用水に混ぜて投与した。高用量群では、母体毒性として母動物の体重増加の抑制が見られたが、低用量および中用量群に母体毒性は見られなかった。また、この群では胎児毒性として、胎児の平均体重が有意に減少した。低用量以上の群では、骨格奇形(内反足)、変異(波状肋骨、頭蓋骨骨化低下)が見られ、投与用量に対応して胎児への影響が増加していた。以上の結果から、ラットに母体毒性がない用量で催奇形性が示された。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 6 mg/m³</p> <p>計算式： $100 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 1/100 = 6 \text{ mg/m}^3$</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であるが、ヒト白血球培養細胞を用いた姉妹染色分体試験では陽性である。</p>

キ 発がん性	発がん性：調査した範囲内で報告がなく評価できない。
コ 許容濃度の設定	<p>ACGIH：TLV-TWA：5 mg/m³、(吸引性エアロゾルおよび蒸気) (2002：設定年)</p> <p>根拠：ヒトへの影響としては、2-エチルヘキサン酸ばく露を受けるフィンランドの製材労働者における尿素合成阻害が報告されているが、その毒性学的重要性は明確ではなく、他の影響は、これらの労働者でも他の労働者でも報告されていない。</p> <p>2-エチルヘキサン酸はラットおよびマウスにペルオキシゾーム増殖作用を示すが、この作用はげっ歯類に特異的であり、ヒトへの毒性を評価する指標として適切であるというわけではない。げっ歯類の肝臓への影響(肝臓肥大)を指標としたNOELの最低値は61mg/kg 体重/day であるが、その影響は2-エチルヘキサン酸のペルオキシゾーム増殖作用による可能性がある。</p> <p>ラットの生殖毒性に関する経口投与実験では、2-エチルヘキサン酸の高用量群で、母動物の死亡例の増加、運動と呼吸の抑制、体重増加の抑制、肝重量の増加が見られた。また、胎児における骨の骨化の遅延や波状肋骨などの弱い発生毒性が見られており、それらの影響は、母動物に一般毒性(体重減少、臓器重量の変化、臨床症状など)が出現しない用量で報告されている。Wistar ラットに骨の奇形を引き起こす最低用量は100mg/kg 体重/day であり、これはこの実験の最低用量であったのでNOAELを決定することができない。しかし、Fischer 344 ラットに経口投与した実験では、骨格奇形形成を指標としたNOAELを100mg/kg 体重/day と決定できた。このことから、ラットにおける胎児の骨格への影響を指標にしたNOAELが100mg/kg 体重/day 前後であることが示唆される。メカニズム解明の研究では、2-エチルヘキサン酸が母動物の肝臓で亜鉛結合蛋白の合成を誘導し、それが胎児の亜鉛欠乏を引き起こすことが示唆された。この亜鉛結合蛋白の誘導は、母動物に一般的な毒性が見られる用量以下で起こり、その閾値は100mg/kg 体重/day 以上であることも示された。</p> <p>以上より、動物実験におけるNOAELを100mg/kg 体重/day と決定する。そして、呼吸による取り込み100%、労働時間の呼吸量10m³、不確実係数100、体重50kg(女性)を仮定し、TLV-TWAを5mg/m³と勧告する。なお、この値は吸引性粒子および蒸気を合わせた総量に適用する⁵⁾。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：設定なし IIb(現在検討中)</p>

有害性評価書

物質名：クロロメタン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：クロロメタン (Chloromethane)

別 名：塩化メチル、メチルクロリド (Methyl chloride)、クロロメチル

化 学 式：CH₃Cl

分 子 量：50.5

CAS 番号：74-87-3

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 161 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外 観：無色の液化ガス

引火点：-50℃³⁾

比 重 (水=1)：0.92

発火点：632℃

沸 点：-24.2℃

爆発限界 (空気中)：8.1 ~ 17.4 vol%、

蒸気圧：506 kPa (21℃)

溶解性 (水)：0.5 g/100 ml (25℃)

蒸気密度 (空気=1)：1.8

オクターン/水分配係数 log Pow：0.91

融 点：-97.6℃

換算係数²⁾：

1 ppm = 2.04 mg/m³ (25℃)

1 mg/m³ = 0.489 ppm (25℃)

嗅覚閾値：10 ppm⁹⁾

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性が高い。加熱すると、破裂の危険を伴う圧力上昇が起こる。

イ 爆発危険性：気体/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この気体は空気より重く、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り、天井が低い場所では滞留して酸素欠乏を引き起こすことがある。

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、塩化水素、ホスゲンを含む有毒で腐食性のフェームを生じる。粉末アルミニウム、粉末亜鉛、三塩化アルミニウム、エチレンと激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。湿気の下で多くの金属を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入数量：38,165 トン(2011 年度)⁴⁾

用 途：医薬品、農薬、発泡剤、不燃性フィルム、有機合成 (ブチルゴム、シリコーン樹脂、メチルセルロース製造用)、その他の有機合成用各種メチル化剤、抽出剤または低温用溶剤²⁾

33 製造業者：旭硝子、信越化学工業、日本特殊化学工業、クラレ、トクヤマ²⁾

34

35 4. 健康影響

36 [体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]⁸⁾

37 a. 吸収

38 クロロメタンは、ヒトでは肺及び皮膚から容易に吸収される。ヒト、ラットでは肺からの吸
39 収は、低濃度 (500~1,000 ppm) ではばく露濃度に比例する。イヌでは高濃度 (15,000~40,000
40 ppm)まで、ばく露濃度に比例した肺からの吸収がみられている。

41 ボランティアにクロロメタン 10、50 ppm (21、103 mg/m³) を 6 時間又は 10 ppm (21
42 mg/m³) を 2 時間ばく露した実験では、ばく露 1 時間で血中濃度は平衡に達した。クロロメタ
43 ンの呼気及び血中濃度には個人差がみられた。

44 雄の F344 ラットにクロロメタン 50、1,000 ppm (105、2,100 mg/m³) を 6 時間吸入ばく露
45 した実験では、ばく露 1 時間以内に血中の濃度は平衡に達した。また、雄イヌに同じ濃度を 3 時
46 間ばく露した実験でも同様の結果であった。ラットにおけるクロロメタンの吸収速度は、50
47 ppm 群で 0.20 nmol/min/g 体重、1,000 ppm 群で 3.30 nmol/min/g 体重であった。

48 b. 分布

49 ラットに ¹⁴C-クロロメタン 50~1,000 ppm (105~2,100 mg/m³) を 6 時間吸入ばく露した
50 実験では、¹⁴C は大部分が肝臓、腎臓及び精巣にみられ、その他、脳及び肺に少量みられた。ラ
51 ットに ¹⁴C-クロロメタン 411、1,267 mg/kg を経口投与した実験で、大部分の ¹⁴C は肝臓のタ
52 ンパク質のセリン残基と結合していた。クロロメタンは主にタンパク質と結合し、DNA とも
53 少量結合すると考えられている。妊娠 19 日目の F344 ラットにクロロメタン 1,500 ppm
54 (3,150 mg/m³) を 6 時間吸入ばく露した実験で、胎盤、胎児の肝臓及び屠体の非タンパク質性
55 SH 化合物 (NPSH) の濃度は、胎盤で対照の 87.5 %、肝臓及び屠体でそれぞれ 66.8 %及び
56 71.0 %であった。この実験は、クロロメタンが胎盤を透過し、胎児の発生に影響を与える可能
57 性を示唆している。

58 c. 代謝

59 ほ乳動物において、クロロメタンは主にグルタチオンと抱合して S-メチルグルタチオンにな
60 る。S-メチルグルタチオンは、さらに S-メチルシステインを経てメタンチオールに代謝される。
61 メタンチオールは神経毒性を有し、非常に低い濃度で脳中のシトクロム酸化酵素を阻害するの
62 で、メタンチオールがクロロメタンの中枢神経抑制作用や小脳顆粒層の萎縮などの毒性の原因
63 物質と考えられている。また、クロロメタンはホルムアルデヒド及びギ酸に代謝され、その後
64 C1-炭素同化経路により二酸化炭素になるか、タンパク質、DNA、RNA などに取り込まれ、生
65 体高分子の構成成分として利用される。クロロメタンのホルムアルデヒドへの代謝は、肝ミク
66 ロソームのシトクロム P450 (CYP2E1) によることが示唆されている。また、ホルムアルデヒド
67 及びギ酸は、グルタチオン経路によっても生成される。ホルムアルデヒドからギ酸への酸化は、
68 グルタチオン依存性のホルムアルデヒド脱水素酵素又はグルタチオンを必要としないミトコン
69 ドリアのアルデヒド脱水素酵素又はペルオキシソームのカタラーゼによって触媒される。

70 雄の B6C3F1 マウスにクロロメタンを吸入ばく露した実験で、肝臓、腎臓及び脳において
71 用量に依存したグルタチオンの減少がみられた。減少は肝臓で最も著しく、100 ppm (206

72 mg/m³) を 6 時間ばく露した場合、グルタチオン濃度は 45%まで低下した。また、2,500 ppm
 73 (5,160 mg/m³) のばく露では 2%まで低下した。一方、ラットでのグルタチオンの減少はマウ
 74 スに比べ少なかった。雄の F344 ラットにクロロメタン 100~1,500 ppm (210~3,150 mg/m³)
 75 を 6 時間吸入ばく露した実験で、500 及び 1,000 ppm 群で用量に依存した NPSH の減少が、
 76 肝臓 (41%及び 17%)、腎臓(59%及び 27%)、肺 (55%及び 30%) においてみられた。しかし、
 77 ばく露後 8 時間以内に NPSH のレベルは肝臓、腎臓では対照の 90~95 %、肺では 80~85%ま
 78 で回復した。

79 d. 排泄

80 ラットに ¹⁴C-クロロメタン 1,500 ppm (3,150 mg/m³) を 6 時間吸入ばく露した実験で、24
 81 時間以内に ¹⁴C の 64%が呼気中に、32%が尿中に、4 %が糞中に排泄された。

82 6 人のボランティアにクロロメタン 10、50 ppm (21、105 mg/m³) を 6 時間吸入ばく露した
 83 実験で、呼気及び血中からのクロロメタンの消失は二相性を示し、血中からの消失の半減期は
 84 速い方で 50 分、遅い方で 90 分であった。

85 クロロメタンの代謝物は主に尿及び呼気中に排泄される。S-メチルシステインは職業的にば
 86 く露されたヒト及びラットの尿中に見出された。また、ギ酸がラットの尿中に見出された。さ
 87 らに、クロロメタンの最終代謝物は二酸化炭素で、ラットに ¹⁴C-クロロメタンを 6 時間ばく露
 88 した実験では、¹⁴C の約 50 %が二酸化炭素として回収された。

89 e. 遺伝的多型性、性、系統 (個体)、器官及び種差

90 ボランティアにおけるいくつかの研究で、クロロメタンの呼気や血中の濃度及び尿中代謝物
 91 の量に大きな個人差があることが見出された。この大きな個人差は、GSTT1 遺伝子 (クロロメ
 92 タンのグルタチオン抱合に関与するグルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子) の有無
 93 が原因の 1 つである。GSTT1 遺伝子を持っている個体はグルタチオン抱合が可能だが
 94 (GSTT1+)、持っていない個体は抱合が不可能である (GSST1-)。ドイツ人では、45 人のボラ
 95 ンティアの調査結果から、60 %は GSTT1+だが、40 %は GSTT1-であった。GSTT1 遺伝子
 96 欠損型について人種間の差を調べ、中国人に欠損型が最も多く、64 %が、次いで韓国人で 60 %、
 97 アフリカ系アメリカ人で 22%、白人で 20%であった。最も低かったのはメキシコ系アメリカ人
 98 で 10%が欠損型であった。Warholm ら (1994) はヒトを抱合活性が強いグループ (HC)、低い
 99 グループ (LC)、活性のないグループ (NC) に分類した。ヒトの赤血球と実験動物の肝臓の
 100 GSTT1 活性を比較した結果では、活性は雌マウス (B6C3F1) >雄マウス(B6C3F1) >HC >
 101 ラット(F344) >LC >ハムスター >NC の順で減少した。マウスの肝臓の GSTT1 活性はラッ
 102 トより 7 倍高かった。また、クロロメタンばく露によるラット及びマウスの肝臓及び腎臓にお
 103 けるグルタチオン減少量は、ラットよりマウスで著しく、グルタチオン欠乏による脂質の過酸
 104 化の違いもクロロメタンの毒性の種差の原因と考えられている。

105

106 製品評価技術基盤機構：有害性評価書 Ver 1.0 No.40、クロロメタン (2005) の 17 ページに
 107 クロロメタンの主な代謝経路が図示されている 8)。

108

109 (1) 実験動物に対する毒性

110 ア 急性毒性

111 致死性

112 実験動物に対するクロロメタンの急性毒性試験結果を以下にまとめる⁵⁻⁷⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	2,200 ppm(6h) [4,500 mg/m ³] ⁵⁻⁷⁾	5,300 mg/m ³ (4h) ^{5,6)}	情報なし
経口、LD ₅₀	情報なし	1,800 mg/kg 体重 ⁵⁾	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内 LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし

113

114 健康影響

- 115 ・ 14,661 ppm にばく露したビーグル犬の平均生存期間は 5.9 時間であり、心拍増加、血圧
116 上昇を経て死に至った。死に至るまでに、角膜反射、瞳孔反射、体動が消失していたこと
117 から、この濃度ではやや麻酔作用があると考えられる⁹⁾。マウスの 7 時間ばく露実験では、
118 ばく露直後から活動性を増し、2 時間後には静止し、間代性けいれんが死の直前に見られ
119 た。7 時間の LC₅₀ はおよそ 3100 ppm であった⁹⁾。
- 120 ・ Sprague-Dawley ラットに、0、200、500、1,000、2,000 ppm クロロメタンを 48 時間あ
121 るいは 72 時間ばく露した結果、1000 ppm 72 時間のばく露では雄で 6/10 匹、雌で 8/10
122 匹がばく露後 12 日までに死亡し、死亡は腎不全に起因した。1000 ppm 48 時間のばく露
123 後 12 日では雄は死亡せず、雌も 10 匹中 1 匹のみ死亡した。0、200、500 ppm 72 時間ま
124 でのばく露では死亡例はなかった^{9),10)}。
- 125 ・ マウスでは 2,500 ppm に 0.5 時間ばく露後、肝グルタチオンが対照マウスの 9% にまで減
126 少した⁹⁾。
- 127 ・ 一群 5 匹の B6C3F1 マウスで 6 時間 500 ppm ごとに増加させたばく露では 18 時間後に
128 解剖し、LC₅₀ は 2200 ppm であった。振戦、運動失調、前肢・後肢麻痺が死の前に出現
129 した^{5),9)}。

130

131 イ 刺激性及び腐食性

- 132 ・ 調査した範囲での報告はない。

133

134 ウ 感作性

- 135 ・ 調査した範囲での報告はない。

136

137 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）

138 吸入ばく露

- 139 ・ B6C3F1 マウス雌雄各群 120 匹とし、0、50、225、1,000 ppm (0、103、465、2,065 mg/m³)
140 を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた。体重増加抑制が雌 50 と 1,000 ppm 群でみられ
141 た。心臓の相対重量増加が雌 1,000 ppm 群で、また同じ用量群で腎臓、肝臓の絶対あるい

142 は相対重量の変化が認められた。一般状態の異常として、うずくまり、震え、麻痺などの
 143 神経障害が雌雄1,000 ppm群でみられた。生化学検査ではALTの上昇が雄1,000 ppm群で
 144 認められた。病理組織検査では肝細胞の肥大、空胞化、巨大核、変性が雌雄1,000 ppm群
 145 で、尿細管上皮細胞の腫大、過形成、巨大核が雄1,000 ppm群で、精巣の精細管の変性、
 146 萎縮が1,000 ppm群でみられた。腎臓の変化は12ヶ月以降にみられた。脾臓の萎縮、リン
 147 パ球の枯渇が1,000 ppm群でみられた。また、中枢神経系の変化として、腰髄と馬尾の神
 148 経線維の軸索膨化と変性が18ヶ月以降に雌雄50 ppm以上の群で、小脳顆粒層の変性、萎
 149 縮が18ヶ月以降に雌雄1,000 ppm群で、頸髄、胸髄、腰髄の神経細胞の腫大、変性が22ヶ
 150 月以降の雌1,000 ppm群で出現していた（原典：CIIT報告書、1981）^{6),7),8)}。

151 製品評価技術基盤機構の有害性評価書は、この試験結果から、腰髄と馬尾の神経線維の
 152 軸索膨化と変性をエンドポイントとしてLOAELは50 ppmであると判断した⁸⁾。

153 一方、米国環境保護庁IRIS報告書¹¹⁾は、同一のCIIT報告書⁹⁾を検討した結果として、次
 154 の結論を導出した。即ち、IRIS報告書は、若干の化学物質によって惹起される軸索膨化と
 155 二次的な変性の形態学的研究に関するLoPachin らの論文³⁰⁾を引用して、脊髄にみられた
 156 神経軸索腫大と変性は、機能的な障害との関連及び用量反応関係が無いために、神経毒性
 157 学的意義を有しない反応であるとみなした。従って、1,000 ppm群でみられた小脳の変性
 158 と萎縮、脾臓の萎縮、リンパ球の枯渇、精細管の変性をエンドポイントとしてNOAELは
 159 225ppmであると判断した。

160 ・ Sprague-Dawley ラット及びCD-1 マウス雌雄各10 匹、ビーグル犬雄4 匹を1 群とし、
 161 0、50、150、400 ppm (0、103、310、826 mg/m³) を93～95 日間 (6 時間/日、5 日/
 162 週) 吸入ばく露させた結果、運動機能試験や赤血球数、ALP 活性、相対肝重量、尿比重
 163 などに有意差がみられたものの、それらの発生には一貫した傾向や、用量依存性もみられ
 164 ず、組織の異常も認めなかった。このため、これらは加齢やストレスなどによる自然発
 165 生的なもの、あるいは正常範囲に収まるもので、本物質のばく露とは無関係であると考えら
 166 れた。著者らは、ラット、マウス、イヌでNOAELは400 ppmであることを示した^{7),11)}。

167 ・ 7 週齢の雌雄C3H、C57BL/6、B6C3F1 マウスにクロロメタン0、500、1,000、2,000 ppm
 168 (0、1,032、2,064、4,128 mg/m³) を6 時間/日、12 日間吸入ばく露した。死亡前に、多く
 169 のマウスで運動失調と雌に血尿がみられた。ばく露に関連した障害は、肝細胞変性、腎尿
 170 細管変性・壊死・好酸性化、小脳顆粒層の変性であった。脳の傷害は雌C57BL/6マウスで
 171 著しく、肝細胞変性は500 ppmばく露の雄C3Hマウスと雌雄C57BL/6マウスで顕著であっ
 172 た。製品評価技術基盤機構の有害性評価書⁸⁾では、この試験からLOAEL は500 ppm(1,032
 173 mg/m³)であると判断した⁸⁾。

174 ・ 雌C57BL/6 マウスにクロロメタン0、15、50、100、150、200 ppm (0、31、103、206、
 175 310、413 mg/m³) を22 時間/日、11 日間ばく露した連続吸入ばく露試験と0、150、400、
 176 800、1,600、2,400 ppm (0、310、826、1,651、3,302、4,954 mg/m³) を5.5 時間/日、
 177 11 日間ばく露した反復吸入ばく露試験を行った。一般状態における神経症状は連続投与
 178 では100 ppm 以上の群で、反復投与群では1,600 ppm 以上の群でみられた。胸腺の絶対、
 179 相対重量の用量に依存した有意な減少が連続投与で15、50、150 ppm 群、反復投与群で
 180 は1,600、2,400 ppm 群でみられ、反復投与2,400 ppm群 の腎臓でエオジン好染性の尿円

- 181 柱、尿細管の多病巣性（軽度）変性及び再生、赤血球沈殿容積の低下、脾臓のうっ血及び
182 髄外造血、血管内溶血に伴う血色素尿、後肢の伸筋硬直が見られたが、胸腺の変化はクロ
183 ロメタンの長時間ばく露では出現しなかった。小脳顆粒細胞核濃縮と核崩壊（軽度）の発
184 生率の用量に依存した増加は連続投与で100 ppm 以上の、反復投与群では400 ppm 以上
185 の群で観察された。NOAEL は連続投与で50 ppm (103 mg/m³)、反復投与で150 ppm(310
186 mg/m³) と推定している^{7,8)}。
- 187 ・ 雌雄B6C3F1 マウス（各群雌雄10 匹）にクロロメタン0、375、750、1,500 ppm (0、774、
188 1,548、3,096 mg/m³) を90 日間ばく露した。体重の増加抑制、心臓、脳、脾臓、肝臓、
189 腎臓、肺重量増加が雌1,500 ppmで、脾臓重量の増加が雄1,500 ppm でみられた。肝臓で
190 は肝細胞の空胞化が750、1,500 ppm 群で出現していたが、雌750 ppm 群での変化は雄
191 に比較し、より重度の変化であった⁸⁾。
 - 192 ・ 雄のSD ラットに500 ppm を2 日間吸入ばく露した試験では、投与直後に巣状化膿性炎
193 症と間質性浮腫を示した精巣上体に、タンパク質凝集と細胞凝集が、投与12 日後に病変
194 はさらに悪化し精子肉芽腫、精子数減少、間質性浮腫、タンパク質凝集片あるいは炎症、
195 および精巣の片側性萎縮がみられた¹⁰⁾。
 - 196 ・ 雄F344 ラットにクロロメタン0、5,000 ppm (0、10,320 mg/m³) を6 時間/日、5 日間吸
197 入ばく露した試験で、精巣上体での精子肉芽腫、小脳顆粒層の変性、腎臓の遠位尿管の
198 壊死、肝細胞の肥大、副腎の束状帯の空胞化が5,000 ppm 群でみられた⁸⁾。ラットにクロ
199 ロメタン0、3,500 ppm (7,224 mg/m³) を6 時間/日、5 日間吸入ばく露し、3日後から再
200 び同条件で4 日間ばく露して、精巣及び精巣上体へ及ぼす影響について検討した結果、精
201 巣において9 日に精子産生量の減少がみられ、胚上皮の空胞化、細胞の脱落がみられた⁷⁾。
 - 202 ・ 12 週齢の雌雄F344 ラットにクロロメタン0、2,000、3,500、5,000 ppm (0、4,128、7,224、
203 10,320mg/m³) を6 時間/日、9 日間吸入ばく露した。一般状態として四肢の運動失調、後
204 肢の麻痺、けいれん、下痢など観察された。病理学的に小脳顆粒層の変性、腎臓の尿細管
205 の変性・壊死、精巣の精細管の変性、肝細胞変性、副腎皮質の空胞化が認められた。この
206 試験からLOAEL は2,000 ppm(4,128 mg/m³) とした⁸⁾。
 - 207 ・ 雌雄F344 ラット（各群雌雄10 匹）にクロロメタン0、375、750、1,500 ppm (0、774、
208 1,548、3,096 mg/ m³) を90 日間ばく露した。体重の増加抑制が雄のすべての投与群、雌
209 の750、1,500 ppmでみられた。また、心臓、脳、精巣、卵巣、脾臓、肝臓、腎臓、脾臓、
210 副腎の重量増加が雌雄1,500 ppm 群で認められた⁸⁾。
 - 211 ・ 雌雄F344 ラットにクロロメタン0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m³) を
212 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入ばく露した。動物は各群120 匹使用し、途中の6、12 ヶ
213 月で各群10匹を、その後18 ヶ月で20 匹を解剖し、残りをばく露終了時に屠殺した。体
214 重増加抑制が雄1,000 ppm 群と雌225 ppm 以上の群でみられた。心臓の相対重量増加が
215 雌雄1,000 ppm 群で、また同じ用量群で腎臓、肝臓、精巣の絶対あるいは相対重量の変
216 動が認められた。病理組織学的検査では精巣での精細管の広範囲変性、萎縮、精上皮変性
217 が1,000 ppm 群で6 ヶ月以降に観察された（原典はCIIT報告書、1981）⁸⁾。製品評価技
218 術基盤機構の有害性評価書は、雌の体重増加抑制が225 ppm以上の群でみられたことから、
219 NOAELは50 ppmであると判断している⁸⁾。

- 220 ・ 19 匹のモルモットにクロロメタン20,000 ppm (41,280 mg/m³) を7~70 日間 (10 分間/
221 回、6回/1 週間)、ばく露回数にして6~61 回吸入ばく露した。一般症状として6 匹の動
222 物において後肢の運動失調と不全麻痺、頭の廻旋、反射に対する遅延などが観察された。
223 運動失調と麻痺は早く発生した症例では17 回投与以降から発現した。病理組織学的検査
224 では小脳虫部尾側の顆粒層の変性が10 日後から、水腫、限局性の壊死、海綿状化が21 日
225 後に認められ病変の発現部位も広がっていた。また、グリア細胞、プルキンエ細胞の変性、
226 壊死が観察され、さらに電子顕微鏡学的には小脳顆粒層細胞、プルキンエ細胞の変性が認
227 められた⁸⁾。
- 228 ・ 経口投与
- 229 ・ 調査した範囲での報告はない。

230

231 [神経毒性]

232 吸入ばく露

233 単回ばく露による実験動物への健康影響の中で神経毒性影響は下記のように要約される。4
234 つの吸入ばく露に関する報告のうち、2 報の試験結果に中枢神経系への影響が認められた。
235 なお、下記 2 件のばく露濃度等の詳細な条件は 4-(1)-アの健康影響の項で要約済みであり、本
236 項では詳細な実験条件を割愛し、できるだけ神経毒性と発現濃度に限定した。

- 237 ・ 14,661 ppm に吸入ばく露したビーグル犬で角膜反射、瞳孔反射、体動が消失したことから、
238 この濃度ではやや麻酔作用があると考察された。種々の濃度をマウスに 7 時間ばく露した
239 結果、活動性の増加と死の直前に間代性けいれんがみられ、LC₅₀ は約 3,100 ppm であった
240 ⁹⁾。
- 241 ・ 6 時間 500 ppm ごとに段階的に吸入ばく露濃度を増加させ、ばく露後 18 時間に解剖した
242 B6C3F1 マウスの LC₅₀ は 2200 ppm であり、死の前に振戦、運動失調、前肢・後肢麻痺
243 が出現した⁹⁾。

244

245 反復投与による実験動物への健康影響の中で神経毒性影響は下記のように要約される。反
246 復ばく露による中枢神経系への障害はラットよりもマウスに好発すると考察される。なお、
247 下記4件のばく露濃度等の詳細な条件は 4-(1)-エの反復毒性の項で要約済みであり、本項では詳
248 細な条件は割愛し、できるだけ神経毒性とその発現濃度に限定した。

- 249 ・ C57BL/6 マウス雌への 22 時間/日、11 日間ばく露では、100 ppm 群で小脳顆粒細胞に軽
250 度の変性と 150 ppm 以上の群で小脳顆粒細胞に中~重度の変性を認めたが、50 ppm 以下
251 の群では小脳の病変はみられなかった^{6),7),8)}。150 ppm ばく露開始から 4、8 日で、加速性
252 回転棒上での平衡維持機能が低下し、11 日で瀕死または死亡した。5.5 時間/日、11 日間吸
253 入ばく露したマウスでは、400 ppm で小脳障害が観察された。800、1,600 ppm を軽度の
254 平衡維持機能の低下がみられた⁹⁾。
- 255 ・ B6C3F1 マウス雌雄への 2 年間ばく露では、振戦や麻痺などの症状、運動協調性の低下、
256 小脳顆粒細胞の変性及び壊死がみられ、18 ヶ月後に 50 ppm 以上の群 (1,000 ppm 群の
257 雌データなし) で軽度の軸索腫脹及び脊髄神経変性 (腰部)、22 ヶ月後には 1,000 ppm 群
258 の雌にごく軽度~中程度の軸索腫脹及び脊髄神経変性 (胸部・頸部・腰部) の発生率が増

259 加した。同様に 2 年間吸入ばく露した Fischer 344 ラットでは、上述の神経毒性影響は認められなかった^{6),7),8)}。

- 261 ・クロロメタン 20,000 ppm (41,280 mg/m³) を 7~70 日間 (10 分間/回、6 回/1 週間)、6~
- 262 61 回吸入ばく露したモルモットに、後肢の運動失調と不全麻痺、頭の廻旋、反射に対する
- 263 遅延などが観察された。病理組織学的検査では小脳虫部尾側の顆粒層の変性が 10 日後か
- 264 ら、水腫、限局性の壊死、海綿状化が 21 日後に認められ病変の発現部位も広がっていた。
- 265 また、グリア細胞、プルキンエ細胞の変性、壊死が観察され、さらに電子顕微鏡学的には
- 266 小脳顆粒層細胞、プルキンエ細胞の変性が認められた⁸⁾。
- 267 ・0、2,000、3,500、5,000 ppm 6 時間/日、9 日間吸入ばく露した雌雄 F344 ラットで、四
- 268 肢の運動失調、後肢の麻痺、けいれん、下痢などが観察され、病理学的に小脳顆粒層の変
- 269 性が認められた⁸⁾。

270

271 経口投与/経皮吸収/その他の経路

- 272 ・調査した範囲で神経毒性影響に関する報告はない。

273

274 オ 生殖毒性

275 吸入ばく露

- 276 ・雄のF344 ラットにクロロメタン0、1,000、3,000 ppm (0、2,065、6,195 mg/m³) を5 日
- 277 間吸入ばく露した試験では、3,000 ppm 群で精巣重量減少、精子数減少、精巣での多核
- 278 巨細胞、上皮の空胞化、精巣上体尾部の肉芽腫がみられた⁸⁾。
- 279 ・Fischer 344 ラット雄80 匹を1 群とし、0、990、3,000 ppm (0、2,064、6,192 mg/m³)
- 280 を5 日間 (6 時間/日) 吸入させた結果、ばく露後3~8 週間の3,000 ppm 群で有意な精
- 281 巣重量の減少を認め、50%以上の割合で精巣上体に精子肉芽腫がみられた。また、3000
- 282 ppm 群の精巣で精子数の有意な減少、精子成熟の遅延、上皮の空胞化、精子形成細胞の
- 283 管腔剥脱、多核巨細胞を認めた。さらに、ばく露の1 週間後に輸精管から採取した精液で
- 284 は有意な精子数の減少及び頭部異常の増加、ばく露3 週間後の精子では有意な運動性の低
- 285 下及び頭部欠損の増加を認め、これらの異常はばく露の16 週間後頃までみられた⁶⁾。
- 286 ・雄F344ラットに3,500 ppmのクロロメタンに6時間/日、5日間、続いて3日間のばく露中止
- 287 の後で4日間吸入ばく露させたところ、ばく露開始から9日で以降に精管上皮の空胞と両
- 288 側性精巣上体の肉芽腫がばく露に関連して観察された。血清テストステロンが減少した。
- 289 非蛋白性のグルタチオンの枯渇が肝臓、精巣、精巣上体でみられた。クロロメタンは精子
- 290 細胞の最終段階またはセルトリ細胞に作用すると結論された³⁴⁾。
- 291 ・雌雄F344ラット (各雄40匹、雌80匹) にクロロメタン0、150、475、1500 ppm、6時間/
- 292 日、5日/週を10週間吸入ばく露させた。ばく露に関連した臨床症状は、1500 ppm群の雌
- 293 雄でばく露2週間後から試験期間を通して体重増加の抑制 (10-20%) がみられたのみであ
- 294 った。また、475 ppm群ではばく露57日の体重に5-7%の増加抑制がみられた。10週間の
- 295 ばく露後、ばく露は6時間/日、7日/週に変更し、雄雌は1 : 2で交配させた。2週間の交配
- 296 期間終了の時点で雄各群10匹を解剖した結果、ばく露に関連した障害として1500 ppm群
- 297 において両側性の重度の精細管の変性 (10/10) と精巣上体の肉芽腫 (3/10) がみられた。

298 各群残りの雄30匹は12週間のばく露終了の直後、10週間後及び28週間後に各10匹を非ば
 299 く露群の雌各20匹と2週間交配させた。一方、ばく露群の雌は交配から分娩後28日にまで
 300 ばく露（6時間/日、7日/週）を続けた。ただし、妊娠18日から分娩後4日までばく露は休
 301 止し、さらに児動物は離乳前まで直接ばく露させなかった。ばく露雌と非ばく露雌の腔栓
 302 で確認した交尾数に差は認められなかったが、12週間ばく露の1500 ppm群の雄との交配
 303 では、ばく露群雌と非ばく露群雌ともに出産した雌はいなかった。475 ppm群の妊娠雌数
 304 は対照群に比較して少なく、150 ppm群では対照群と差はみられなかった。F0の475 ppm
 305 および150 ppm群の同腹児数、性比、児動物の生存率や発育に差はなかった。ばく露中止
 306 10週間後の交配では1500ppm群でF0雄の5/20匹は受精能が回復していた、475ppm群では
 307 13/20、対照群では15/20に受精能が確認された。離乳後のF1児は475、150、0ppmを10
 308 週間ばく露後交配させた結果、475ppm群で受精能の減少傾向がみられた³³⁾。

309 環境省リスク評価書では、この結果から、NOAEL は150 ppm (310 mg/m³)であると判
 310 断した^{6),7)}。

311 製品評価技術基盤機構の有害性評価書⁸⁾では、二世代繁殖試験におけるF0動物の475
 312 ppm以上の投与群で体重増加抑制と産児数の減少が認められたことから、親動物の
 313 NOAELを150 ppm、F1動物の出生後の体重増加抑制を指標としてNOAELを 150 ppmと
 314 判断した。

315 一方、米国環境保護庁IRIS報告書¹¹⁾は、Hamm et al論文⁴¹⁾ (雌雄F344ラットに0、150、
 316 475、1,500 ppm吸入ばく露)を検討した結果として、生殖能力のあるF0雄数の低下とF1
 317 にみられる性比の異なる胎児数の減少を指標とする二世代影響のLOAELは475 ppmであ
 318 り、NOAELは 150 ppmであると判定した。

319 ・ C57BL/6 マウス雌75 匹を1 群とし、0、250、500、750 ppm (0、516、1,032、1,548 mg/m³)
 320 をC3H雄マウスと交尾させた後に妊娠6 日から18 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、
 321 500 ppm以上の群のB6C3F1胎児で心臓奇形 (房室弁、腱索、乳頭筋などへの影響) の発
 322 現率に用量に依存した増加を認めた。また、750 ppm 群の母マウスで有意な体重増加の
 323 抑制を認め、このうち7 匹が運動失調、振戦、けいれん、接触や音に対する過敏反応など
 324 を示して死亡した⁷⁾。

325 ・ 雌のC57BL/6 マウスと雄C3H マウスを交配させた後、クロロメタン0、100、500、1,500
 326 ppm (0、206、1,032、3,098 mg/m³) を妊娠6~17 日までの13日間吸入ばく露した試験で
 327 は、親動物では1,500 ppm 群で血尿、腔からの出血、小脳の顆粒層顆粒細胞の選択的壊
 328 死がみられ、胎児では100 ppm 群で骨化遅延、500 ppm 群で心奇形 (房室弁、乳頭筋と
 329 腱索の欠損又は減少) がみられた⁸⁾。また、同系統の雌と雄を交配させた後 0、250、500、
 330 750 ppm(0、516、1,032、1,548 mg/m³) を妊娠6~18日まで吸入ばく露した試験では、
 331 親動物では750 ppm 群で体重増加抑制、運動性低下、振戦、けいれん、死亡がみられ、
 332 胎児では500 ppm 以上の群で心臓奇形 (三尖弁の欠損、奇形、小右心室、乳頭筋と腱索
 333 の減少、球状心、左心室壁の白斑) がみられた⁸⁾。

334 製品評価技術基盤機構の有害性評価書⁸⁾は、100、500 ppmばく露されたF0動物で影響は
 335 まったくみられなかったが、1,500 ppmで血尿、腔からの出血、小脳顆粒層顆粒細胞の選
 336 択的壊死が認められたことから、NOAEL=500 ppm (親動物) とし、また、F1動物では

337 100 ppmで骨化遅延がみられたことから、LOAEL=100 ppm（児動物）と判断した。また、
 338 F0動物では250、500 ppmで影響はみられなかったが、750 ppmで体重増加抑制、運動性
 339 低下、振戦、けいれんが惹起されたことから、（親動物）NOAEL = 500 ppm とし、F1
 340 動物では250 ppmでは影響はみられなかったが、500 ppm以上では心奇形が認められたこ
 341 とから、（児動物）NOAEL = 250 ppm と判断した。

342 一方、米国環境保護庁IRIS報告書¹¹⁾は、John-Greeneらの論文³⁰⁾を引用して、雌の
 343 C57BL/6 マウスと雄C3H マウスの交配によって生まれる胎児は催奇形性試験にはほと
 344 んど用いられないこと、ヒトとハムスターの心臓で報告されている傷害との相違、心臓奇
 345 形を検出する技術的困難性、及びJohn-Greeneらの追試実験によって心臓奇形が再現でき
 346 なかったことから、さらなる研究が報告されるまで、クロロメタンのマウス奇形性は慎重
 347 に考慮すべきであるとして、NOAEL値は推定しなかった。

348

349 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 350 ・ 調査した範囲での報告はない。

351

352 カ 遺伝毒性（変異原性）

353 *In vitro*試験においてネズミチフス菌で0.1%の低濃度で陽性である。その他、大腸菌やヒ
 354 トリンパ球でも陽性を示している。*In vivo*試験では、ラットの吸入ばく露による不定期
 355 DNA合成試験で陽性を示し、その他の試験でも陽性と陰性の結果が報告されている。
 356 なお、本物質は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の結果、
 357 変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための
 358 指針」の対象物質である³¹⁾。

359

360 遺伝毒性試験結果を以下の表にまとめる^{8), 31)}。

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 (-S9/+S9)	+/+
		ネズミチフス菌TA1535(-S9/+S9)	+/+
		ネズミチフス菌TA1537(-S9/+S9) ガスばく露法	-/-
		ネズミチフス菌TA98(-S9/+S9) ガスばく露法	-/-
		大腸菌WP2uvrA(-S9/+S9) ガスばく露法	+/+
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞及び精母細胞	+
	DNA 傷害（ada遺伝子による適応誘導）	大腸菌 B F26	+
前進突然変異(8-アザグアニン耐性)	ネズミチフス菌TM677	+	

	遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球TK6 細胞	+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ芽球TK6 細胞	+
<i>In vivo</i>	不定期DNA合成試験	ラットF344肝細胞、精母細胞、気管上皮細胞(6時間/日, 1-5日間吸入ばく露 3,000-3,500 ppm/3時間	-
		吸入ばく露15,000 ppm	+w
	DNAとの共有結合	ラットF344、雄3-6 匹/群肝臓、腎臓、肺、精巣ばく露6, 24 時間後測定500 、 1,500 ppm	-
		ラットF344、雌雄、 5 匹/群4時間吸入ばく露1,000 ppm	-
		マウスB6C3F1、雌雄、 25 匹/群4時間吸入ばく露1,000 ppm	-
	DNA- タンパク質間クロスリンク	マウスB6C3F1、雌雄、 6 匹/群8 時間ばく露、直後屠殺して肝臓、腎臓を摘出アルカリ溶出法で測定	+(雄腎), - (雌腎)
		マウスB6C3F1 、雄、 6 匹/群8 時間ばく露後、処理。(屠殺して肝臓、腎臓を摘出アルカリ溶出法で測定) 1,000 ppm	(クロスリンク) ばく露直後+ ばく露5h - ばく露48h - (一本鎖切断) ばく露直後- ばく露5h + ばく露48h -
		マウスB6C3F1 、雄、 5匹/群6時間/日、4日間吸入ばく露、直後腎臓を摘出アルカリ溶出法で測定	(クロスリンク)- (一本鎖切断) +
優性致死	ラットF34480 匹/群6時間/日、5日間吸入ばく露1,000 、 3,000 ppm	-	

361 - : 陰性 + : 陽性 +w:弱い陽性

362

363 キ 発がん性

364 吸入ばく露

365 ・B6C3F1 マウスに0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m³) を6 時間/日、5 日

366 /週、24 ヶ月間吸入ばく露した試験で、雄の225 ppm 群に腎細胞腺腫(2/117 匹) がみられ、

367 1,000 ppm 群では腺腫とがんを合わせた発生率の有意な増加がみられた。雌では腫瘍の誘

- 368 発はみられなかった⁸⁾。
- 369 ・ F344 ラットに0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m³) を6 時間/日、5 日/
370 週、24ヶ月間 吸入ばく露した試験で、雌雄いずれの群にも腫瘍の誘発はみられなかった⁸⁾。
- 371 ・ 雌雄Crj:BDF1マウスに、0、50、200、800 ppmのクロロメタンを6 時間/日、5 日/週、104
372 週間(2年)吸入ばく露した試験では、800 ppm群はばく露期間中に生存数が著しく減少した
373 ために、評価から除外したが、雌200 ppm群では細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められ
374 たが、雄には認められなかった。悪性腫瘍の発生増加はなかった。マウスに対するがん原性
375 を証明するための証拠としては不十分である (GLP試験) ³²⁾。
- 376 ・ 雌雄F344/DuCrj(Fischer)ラットに、0、50、224、1,000 ppmのクロロメタンを6 時間/日、
377 5 日/週、104週間(2年)吸入ばく露した試験では、雄の甲状腺に濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を
378 合わせた発生の増加傾向が認められた (対照群:3/50例、50 ppm群:1/50例、224 ppm群:3/50
379 例、1,000 ppm群:6/50例、Peto検定で増加傾向が有意であったが、1,000 ppm群の6例の甲
380 状腺腫瘍の発生率は統計的に有意な増加ではない)。雌ではクロロメタンの投与による腫瘍
381 の発生増加は認められなかった (GLP試験) ³²⁾。

382

383 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- 384 ・ 調査した範囲での報告はない。

385

386 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

387 ア 急性毒性

- 388 急性期の健康影響として、クロロメタンは吸入により体内に吸収されるが、皮膚からも吸
389 収される。本物質は中枢神経系の抑制作用を持ち、2~3 時間のばく露で中毒の典型的な
390 所見や徴候が現われる。所見と徴候は、頭痛、吐き気、嘔吐、首の痛み、食欲の喪失、め
391 まい、視覚のぼやけ、運動失調、錯乱、言語の不明瞭化、手と口唇の震え、複視、まぶた
392 の下垂と単収縮、筋肉けいれん、強直性発作、記憶喪失、幻覚、呼吸不全、意識不明、昏
393 睡、死亡である。ヒトのLCLo として20,000 ppm (41,200 mg/m³) という報告がある^{5,7)}。
- 394 ・ ヒトのニオイ閾値は 10 ppm 、刺激性の閾値は 500 ppmであると報告されているが、ニ
395 オイは150 ppmまたは200 ppmで検知できないともいわれている。いくつかの総説では呼吸
396 に危険な濃度は検知できないと報告されている⁹⁾。
- 397 ・ 0、100、200 ppm3時間を一群8 - 12名の健常な男女成人を被験者としてばく露し、3種類
398 のテスト (視覚性ビジランス、二重課題負荷、時間弁別性) を負荷した。3試験を統合し
399 た結果、200 ppmのばく露では僅かながらパフォーマンスの低下 (4%) が認められた。
400 第二の試験では200 ppm 3.5時間のクロロメタンを12名の男女成人にばく露し、テストを
401 負荷したが、有意な障害は出現しなかった^{8,9)}。
- 402 ・ アイスランドのトロール船乗組員17 人が船の冷蔵庫から漏出したクロロメタンに2 日間
403 ばく露された例では、9 人が神経症状を呈し、4 人が死亡した。2 人が重度のうつ状態に
404 なり、それぞれ11 ヶ月と18 ヶ月後に自殺した。ばく露から20 ヶ月後及び13 年後に生
405 存者の病状を調べた結果、20 ヶ月後には7 人に神経症状の特徴がみられ、8 人に精神医
406 学的に初期の精神神経症及びうつ症がみられた。13 年後、生存していた11 人中10 人

407 (30～50 歳) を調査し、5 人は神経学的な異常はみられなかったが、6 人に神経症、うつ
 408 状態がみられた。1 人に脊髄前角の障害が残っていた。ばく露事故の生存者の中で、4名
 409 は回復がみられたが、4名は変化がみられず、2名は病状が悪化した。結論として、生存者
 410 はすべて、軽度もしくは重度の神経学的または精神医学的な後遺症を示した⁸⁾。

411 ・ アイスランドのトロール漁船のクロロメタン漏出事故における生存者24 人（18人の甲板
 412 員と6人の士官）を対象とした32 年後の調査では、年齢、職業、社会階層、ライフスタイル
 413 をマッチさせた対照群120 人（90人の甲板員と30人の士官）と比較した結果、士官ク
 414 ラスの乗組員よりも多量のばく露を受けていた甲板員で循環器疾患による突出した過剰
 415 死亡（リスク比3.9、95%信頼区間1.0～14.4）を認めた。なお、発がんによる過剰死亡は
 416 みられなかった⁷⁾。

417 ・ 50～60 歳の男女4 人が冷蔵庫から漏れたクロロメタンの液体及び気体にばく露され、あ
 418 るいは汚染された食べ物を摂取した例では、吐き気及び重度の頭痛がみられ、その後、全
 419 員が翌日まで意識を失った。ばく露の2 日後まで全員に酩酊、錯乱、傾眠、運動失調、言
 420 語障害がみられた。また、全員において小脳障害が発症し、進行するに伴い、眼振が進行
 421 し、女性1 人では変換運動障害が発症し、進行した。最も長い時間ばく露された女性では
 422 黄疸、結膜出血、上腹部痛がみられたが、肝臓及び脾臓の肥大はみられなかった。最も重
 423 症の女性では血尿もみられた。冷蔵庫からの漏出の別のケースでは昏睡及び死亡がみられ
 424 た⁸⁾。

425

426 イ 刺激性及び腐食性

427 ・ 調査した範囲での報告はない。

428

429 ウ 感作性

430 ・ 調査した範囲での報告はない。

431

432 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

433 ヒトにおけるクロロメタンばく露は主に事故あるいは職業ばく露によるもので、吸入に
 434 よって肺から容易に吸収され、主として易疲労感、酩酊、ふらつき、集中力の欠如などの
 435 中枢神経系に影響を及ぼす。また、消化管、肝臓、腎臓、心臓血管系への影響に関する報
 436 告もある^{8,26)}。

437 ・ ポリマー工場でばく露された8症例では目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、め
 438 まいがみられた。さらにひどくなると、嘔気、嘔吐がみられた。ほとんどの症例で性格の
 439 変化、うつ、神経過敏がみられた。これらの症状は約1 ヶ月間残存した⁸⁾。

440 ・ 詳細は不明だが、工場の事故例で、ばく露された労働者に意識混濁、錯乱、見当識障害、
 441 記憶障害、歩行障害、言語障害、視覚障害がみられた。記憶障害は2 ヶ月間みられたが、
 442 3 ヶ月後には回復した。また、脳波のベータ波に相当する長波長がばく露後1～3 ヶ月間
 443 みられた⁸⁾。

444 ・ 0、20、100、150 ppmを 1,3, 7.5時間9名の男性被験者に、0, 100 ppmを同一時間9名の
 445 女性被験者にばく露した。男性被験者に2日間 150 ppmを、男女被験者に5日間100 ppm

- をばく露した。EEGや視覚誘発反応の生理学的反応、ロンベルグテストや平衡テスト等の神経学反応、認知性テスト等の行動学的反応、自覚的反応をばく露期間中にモニターした。これらの諸反応に基づく有害影響はばく露された被験者に認められなかった^{7,8,9)}。
- 疫学調査では、クロロメタンを用いるゴム工場で少なくとも1ヶ月間従事した男性852人の追跡調査で死亡率の増加はみられなかった⁸⁾。
 - 冷蔵庫から漏出したクロロメタンにばく露された例で心電図の異常、頻拍及び心拍数の増加、血圧低下がみられた。また、10年間冷蔵庫の修理作業員として働いた男性が仕事上頻りにクロロメタンのばく露を受けた例では、消化器症状のほか、肝臓、腎臓への影響として、黄疸、無尿、タンパク尿がみられた⁸⁾。
 - 合成ゴム製造工場で、クロロメタンの漏洩事故により6日程度推定500 ppm以上のばく露を受けた労働者15人では、視力障害、めまい、衰弱、嘔吐、睡眠障害、筋肉不調、高体温と頻脈の重度の中毒症状がみられたが、10～30日後には回復した^{24,35)}。
 - ある企業内で9つの工場で連続モニター装置を用いて時間加重平均ばく露濃度を検討した。TWA30 ppm、ピーク値440 ppmである作業場の労働者は定期健診において中毒症状が認められなかった。別の工場でクロロメタンとクロロフルオロメチルの混合ばく露のある工場では2・1,500 ppmのばく露を受けた9名が易疲労感、眠気、目のかすみ、ふらつき、記憶障害を訴え、2・500 ppmのばく露を受けた141人は症状を訴えなかった^{24,26)}。
 - 2～3週間にわたって300 ppm (約620 mg/m³) に1日当たり8～16時間ばく露された6症例のうち、1人は判断力の低下、自動車運転の誤操作、視覚低下、摂食及び嚥下困難、頭痛、平行失調が10日ほど続いたため入院したが、臨床検査では軽度の高血圧以外には特に異常がみられず、3ヶ月の入院で症状は改善した。また、他の1人ではせん妄状態、失見当識及び攻撃的行動がみられたため入院したが、臨床検査では正常であった。他の4人は複視、不眠、下痢、記憶力の低下などを訴え、会話速度が遅延していたが、これらの症状は数週間から数ヶ月後に消失した。これらの症例から、本物質による慢性中毒では症状が特徴的でなく、臨床検査や神経学的検査によっても異常が見出されないこともあるため、ばく露歴の解析が有用であることが指摘されている²⁴⁾。
 - 1943年から1978年にかけてブチルゴム製造工場ですくなくとも1ヶ月以上勤務したことのある労働者852人を対象にした死亡原因の追跡調査では、職歴などから高、中、低の3ばく露群に分け、また、労働環境の改善によって3年代に分けて死因を解析したが、全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性死亡のいずれでも標準化死亡比の有意な増加を認めなかった¹¹⁾。

[神経毒性]

- ばく露による労働者への健康影響の中で中枢・末梢神経への障害は下記のように要約される。
- 急性期中枢神経系抑制作用として、頭痛、吐き気、嘔吐、首の痛み、食欲の喪失、めまい、視覚のぼやけ、運動失調、錯乱、言語の不明瞭化、手と口唇の震え、複視、まぶたの下垂と単収縮、筋肉けいれん、強直性発作、記憶喪失、幻覚、呼吸不全、意識不明、昏睡、死亡が発現する。ヒトの LCLo は 20,000 ppm (41,200 mg/m³) である^{4,6)}。

485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523

- ・ポリマー工場の事故例で、目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、めまいがみられた。さらにひどくなると、嘔気、嘔吐がみられた。ほとんどの症例で性格の変化、うつ、神経過敏がみられた。これらの症状は約 1 ヶ月間残存した⁸⁾。
 - ・詳細は不明だが、工場の事故例で、ばく露された労働者に意識混濁、錯乱、見当識障害、記憶障害、歩行障害、言語障害、視覚障害がみられた。記憶障害は 3 ヶ月後には回復した。また、脳波のベータ波に相当する長波長がばく露後 1~3 ヶ月間みられた⁸⁾。
 - ・ヒトボランティアに 100、200 ppm クロロメタンを 3 時間ばく露した実験で、200 ppm ばく露群で時間弁別課題、視覚ビジランス課題、二重課題において軽度の影響がみられた⁷⁾。
 - ・トロール船乗組員の冷蔵庫から漏出したクロロメタンに 2 日間ばく露された事故例で、ばく露 20 ヶ月後及び 13 年後に生存者に精神医学的に初期の精神神経症及びうつ症がみられた。13 年後には、神経症とうつ状態および脊髄前角の障害が残っていた⁸⁾。
 - ・50~60 歳の男女 4 人が冷蔵庫から漏れたクロロメタンの液体及び気体にばく露され、あるいは汚染された食べ物を摂取した例では、吐き気及び重度の頭痛がみられ、その後、全員が翌日まで意識を失った。ばく露の 2 日後まで全員に酩酊、錯乱、傾眠、運動失調、言語障害がみられた。また、全員において小脳障害が発症し、進行するに伴い、眼振が進行し、女性 1 人では変換運動障害が発症し、進行した⁸⁾。
 - ・合成ゴム製造工場のクロロメタン漏洩事故で 500 ppm 以上のばく露を受けた労働者に、視力障害、めまい、衰弱、嘔吐、睡眠障害、筋肉不調、高体温と頻脈の障害がみられたが、10~30 日後には回復した^{24,35)}。
 - ・クロロメタンとクロロフルオロメチルの混合ばく露のある工場では、2-1,500 ppm のばく露労働者に易疲労感、眠気、目のかすみ、ふらつき、記憶障害がみられたが、2-500 ppm のばく露労働者は症状を訴えなかった^{24,26)}。
 - ・数週間にわたって 300 ppm に 8~16 時間/日ばく露されたヒトの 6 人の症例で、1 人は判断力の低下、自動車運転の誤操作、視覚低下、摂食及び嚥下困難、頭痛、平行失調がみられたが、3 ヶ月の入院で症状は改善した。また、他の 1 人ではせん妄状態、失見当識及び攻撃的行動がみられた。他の 4 人は複視、不眠、下痢、記憶力の低下などを訴え、会話速度が遅延した²⁴⁾。
 - ・0、20、100、150 ppm を 1,3、7.5 時間 9 名の男性被験者に、0、100 ppm を同一時間 9 名の女性被験者にばく露した。男性被験者に 2 日間 150 ppm を、男女被験者に 5 日間 100 ppm をばく露した。EEG や視覚誘発反応の生理学的反応、ロンベルグテストや平衡テスト等の神経学反応、認知性テスト等の行動学的反応、自覚的反応をばく露期間中にモニターした。これらの諸反応に基づく有害影響はばく露された被験者に認められなかった⁹⁾。
- オ 生殖毒性
- ・ 調査した範囲での報告はない。
- カ 遺伝毒性
- ・ 調査した範囲での報告はない。

524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543
 544
 545
 546
 547
 548
 549
 550
 551
 552
 553
 554
 555
 556
 557
 558
 559
 560
 561
 562

キ 発がん性

- ・ 1943 年から1978 年12月31日にかけてブチルゴム製造工場で少なくとも1ヶ月以上勤務したことのあった男性労働者852 人を対象にした死亡原因を追跡調査した。製造工程で使用された化学物質の一つはクロロメタンであった。職歴などから高、中、低の3つのばく露群に分けたり、調査期間を3つの年代(1943 - 1950、1951 - 1960、1961 - 1978)に分割し、労働環境の改善の影響を含めて検討した結果、ばく露のレベルと期間による解析によって、全死亡、悪性腫瘍のいずれでも標準化死亡率の有意な増加は認められなかった^{7,11,12,16)}。
- ・ 事故による急性ばく露を受けたアイスランドの男性船員を32年間追跡した調査で、心臓血管系疾患による死亡の相対リスクの増加がみられた。発がんリスクについては、発生率が低かったため、評価はできなかった^{8,11,32)}

発がんの定量的リスク評価

- ・ US EPA IRIS、WHO、Cal/EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった¹³⁻¹⁵⁾。

発がん性分類

- IARC : Group 3 (1999)¹⁶⁾
- 産衛学会 : 設定なし²⁴⁾
- EU CLP : Carc. 2¹⁸⁾
- NTP 12th: 設定なし¹⁹⁾
- ACGIH : A4 (1996)²¹⁾
- DFG : 3B²²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 50 ppm (103 mg/m³) TWA、100 ppm (207 ppm) STEL (1996 : 設定年)²⁰⁾
勧告根拠 : クロロメタンの高濃度の吸入により肝腎障害を来し、中枢神経抑制と死を引き起こす。500 ppm 以上の濃度での反復吸入実験ではクロロメタンは生殖毒性と催奇形性を示した。1,000 ppm に 2 年間反復ばく露された雄マウスでは腎腫瘍が有意に増加した。Repko らによるヒトでの 100-200 ppm での反復ばく露では不可逆性の健康障害を来さなかった。Scharnweber らの報告は TLV-STEL 100 ppm を支持しているため、TLV-TWA 50 ppm、TLV-STEL 100 ppm が勧告された²¹⁾。

日本産業衛生学会 : 50 ppm (100 mg/m³) (1984 : 設定年)²⁴⁾

勧告根拠 : (1)MacDonald は、塩化メチル (クロロメタン) ばく露による 8 症例の中毒発生について報告しているが、そのなかには、最大許容濃度 100 ppm を通常上回らない状態で罹患した症例もあることが示されている。(2)Dow Chemical 社は、多数の工場での調査成績から、塩化メチルの時間加重平均値 30 ppm ばく露では何ら影響は認められず、100ppm 以下では十分耐えられるが、安全性を考慮して、許容濃度を 50 ppm とするよう提唱している。(3)

563 塩化メチルの許容濃度については、わが国では 1965 年に 100 ppm (210mg/m³) を設定さ
564 れたが、1984 年に上記(1)と(2)の理由で 50 ppm が勧告された²⁵⁾。

565

566 DFG MAK : 50 ppm (100 mg/m³) ピークばく露限度カテゴリー : II(2)、H (経皮吸収の危険
567 性)、B(MAK, BAT 値をまもったとしても胚、胎児への障害の恐れがある)²²⁾

568 勧告根拠 : クロロメタンの MAK 値は 1984 年に一事業場 (Dow Chemical 社) の調査と動物
569 実験の結果を基に決められている。クロロメタンの急性及び慢性毒性は動物の種によってか
570 かなり異なる。関わっている機序も異なっている。僅かに手に入るデータによるとモルモット
571 では特に感受性が高いことが分かっている。ラットでは、最も重大な影響は雄の生殖能の機
572 能不全であり、これに関わる無影響量は 150ml/m³である。ラットとマウスにおける他の全
573 身影響は近年精力的に検討されているが、500ml/m³以上の濃度でのみ観察される。従って、
574 従来の MAK 値である 50 ml/m³はいまだに適切であると考えられる。しかしながら、人間
575 集団はクロロメタンを急速に代謝できるか否か (抱合群と非抱合群) で遺伝的に二つに分け
576 られることを指摘しておかなくてはならない。この違いがクロロメタンの毒性に対する感受
577 性にどのような影響を与えるのか、また、動物実験の結果をどのようにヒトに外挿できるの
578 かはまだ明らかにされていない。動物実験については生殖毒性、催奇形性についてはラット
579 で 150 ml/m³、マウスで 250 ml/m³までは胎児に対しての影響はないことが示されている。
580 催奇形性はマウスでは 500 ml/m³以上の濃度でみられる。ラットでは催奇形性は見られな
581 かったものの、マウスにおける影響はクロロメタンの妊娠リスク B 群とするに十分であると
582 判断した²³⁾。

583

584 NIOSH : 発がん物質(Ca) [potential occupational carcinogen]²⁶⁾

585 OSHA : TWA 100 ppm、Ceiling 200 ppm(15 分間)、300 ppm (3 時間のうちのいずれか 5 分
586 間において)²⁷⁾

587 UK : TWA 50 ppm (105 mg/m³)、STEL 100 ppm(210 mg/m³)²⁸⁾

588 AIHA:情報なし²⁹⁾

589

590 引用文献

- 591 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS): 国際化学物質安全性カード
592 (ICSC)日本語 ICSC 番号 0419 (1999 年)
- 593 2) 化学工業日報社: 16313 の化学商品 (2013)
- 594 3) NFPA: : Fire Protection Guide to Hazardous Materials(NFPA)(2006)
- 595 4) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入量 (平成 23 年度)
- 596 5) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic
597 Effects of Chemical Substances (RTECS) purchased from Canadian Centre for
598 Occupational Health and Safety (CD 版(2010).
- 599 6) 環境省リスク評価第 2 巻 (74-87-3) ,pp58-60.
- 600 7) 環境省リスク評価第 3 巻 (74-87-3) ,pp1-19.
- 601 8) (独)製品評価技術基盤機構 : 有害性評価書 Ver1.0 No. 40, クロロメタン (2005)

- 602 9) National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous
603 Substances (NAC). Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Methyl Chloride.
- 604 10) Burek et al. (1981) Methyl Chloride. In: Patty's Toxicology 5th ed. by Bingham E,
605 Cohn B, Powell CH. vol. 5, Chapt. 62, pp. 2 – 12. Wiley-Interscience, New York,
606 NY, USA. 2001.
- 607 11) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Toxicological Review of Methyl
608 Chloride (CAS No. 74-87-3) in Support of Summary Information on the Integrated
609 Risk Information System (IRIS). US.EPA, Washington DC, USA. June 2001.
- 610 12) World Health Organization (WHO). Concise International Chemical Assessment
611 Document
612 (CICAD) 28. Methyl Chloride. International Programme on Chemical Safety II.
613 Series. WHO, Geneva, 2000
- 614 13) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic
615 Risk in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the
616 Integrated Risk Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA.
617 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 618 14) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: "Air Quality Guidelines
619 for Europe, Second Edition", (2000)
620 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 621 15) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and
622 Cancer Potency Values (updated 2011)
623 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 624 16) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the
625 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some organic solvents, resin
626 monomers and related compounds. IARC Monographs Vol 71. Lyon: IARC, 1999;
627 737 – 747.
- 628 17) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
629 Methyl Chloride, IARC Monographs Vol 41. Lyon: IARC, 1986; 161 - 186.
- 630 18) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in
631 Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
632 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 633 19) National Institute of Health: Report on Carcinogens in the twelfth edition, 2011
634 (<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.
- 635 20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2012 TLVs
636 and BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical
637 Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati,
638 OH, USA.
- 639 21) ACGIH. Methyl Chloride: In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs)
640 for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs)

- 641 with the 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- 642 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2012)
- 643 23) DFG : Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and
- 644 Classification of Carcinogens. Vol 7. 173-191(1996)
- 645 (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 646 24) (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 194 - 234 頁
- 647 (2012)
- 648 25) 塩化メチル 許容濃度提案理由書 産業衛生学雑誌 26 巻 4 号 51 頁 (1984)
- 649 26) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket
- 650 Guide to Chemical Hazards. Methyl chloride. NIOSH, Cincinnati, OH USA.
- 651 (<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0218.html>)
- 652 27) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S. Department of Labor.
- 653 Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
- 654 (http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS
- 655 [&p_id=9992](http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992))
- 656 28) Health and Safety Executive (HSE), UK : EH40/2005 Workplace exposure limits.
- 657 Table-1:List of Approved Workplace Exposure Limit (WEL) (as consolidated with
- 658 amendments, December 2011)
- 659 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>) , accessed on August 20, 2012.
- 660 29) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : Current AIHA WEEL Guides
- 661 (2011)
- 662 (<http://www.aiha.org/1documents/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 663 30) John-Greene JA, Welsch F, Bus JS. Comments on heart malformation in
- 664 B6C3F1 mouse fetuses induced by methyl chloride –continuing efforts to
- 665 understand the etiology and interpretation of an unusual lesion. Toxicol Appl
- 666 Pharmacol 1985; 32: 483 – 487 [letter].
- 667 31) 労働安全衛生法 有害調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集
- 668 補遺版、1997、(社) 日本化学物質安全・情報センター(JETOC)
- 669 32) 塩化メチルの吸入によるがん原性試験結果報告書の概要 中央労働災害防止協会
- 670 日本バイオアッセイ研究センター 平成 9 年 6 月 27 日出版
- 671 (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd09.htm>)
- 672 33) Hamm TE, Raynor TH, Phelps MC, Auman CD, Adams WT, Proctor JE,
- 673 Wolkowski-Tyl R. Reproduction in Fisher-344 rats exposed to methylchloride
- 674 by inhalation fo two generations. Fundam Appl Toxicol 1985; 5: 568 – 577.
- 675 34) Chapin RE,White RD, Morgan KT, Bus JS. Studies of lesions in the testis and
- 676 epididymis of F-344 rats by inhaled methyl chloride. Toxicol Appl Pharmacol
- 677 1984; 76: 328 – 343.35) Wolkowski-Tyl R, Phelps M, Davis JK. Structural

678 teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation
679 exposure. *Teratology* 1983; 27: 181 – 195.
680

681
682
683

有害性総合評価表

物質名：クロロメタン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2,540 ppm (5,300 mg/m³)(4h)</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 1,800 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2,200 ppm(6h)(4,500 mg/m³) 経口毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u> 情報なし</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Sprague-Dawley ラットを用いて、0、200、500、1,000、2,000 ppm で 48 時間あるいは 72 時間ばく露された結果、1000 ppm72 時間のばく露では雄で 6/10 匹、雌で 8/10 匹がばく露後 12 日までに死に、死亡は腎不全に起因した。 ・ マウスでは 2500 ppm に 0.5 時間ばく露後、肝グルタチオンが対照の 9%まで減少した。5 匹の B6C3F1 マウスで 6 時間 500 ppm ごとに増加させたばく露では 18 時間後に解剖し、LC₅₀ は 2200 ppm であった。振戦、運動失調、前肢・後肢麻痺が死の前に出現した。 <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトへの急性期の健康影響として、クロロメタンは吸入により体内に吸収されるが、皮膚からも吸収される。本物質は中枢神経系の抑制作用を持ち、2～3 時間のばく露で中毒の典型的な所見や徴候が現われる。所見、徴候は、頭痛、吐き気、嘔吐、首の痛み、食欲の喪失、めまい、視覚のぼやけ、運動失調、錯乱、言語の不明瞭化、手と口唇の震え、複視、まぶたの下垂と単収縮、筋肉けいれん、強直性発作、記憶喪失、幻覚、呼吸不全、意識不明、昏睡、死亡である。ヒトの LCLo として 20,000 ppm (41,200 mg/m³) という報告がある。 ・ 本物質には、中枢神経系に対する作用がみられる。高濃度ばく露では嗜眠、視覚・判断力・記憶力の低下、歩行・平衡失調、言語障害などが生じ、さらに酩酊状態を経て、けいれん、運動失調を起こして死亡することもある。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：調査した範囲で報告はない。</p> <p>眼に対する重度の損傷性/刺激性：調査した範囲で報告はない。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲での報告はない。</p>

	<p>呼吸器感作性：調査した範囲での報告はない。</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>(1) NOAEL = 50 ppm (ラット、吸入ばく露、2年間試験)</p> <p>根拠：雌雄F344 ラットにクロロメタン0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m³) を2年間 (6時間/日、5日/週) 吸入ばく露した。動物は各群120匹使用し、途中の6、12ヶ月で各群10匹を、その後18ヶ月で20匹を解剖し、残りをばく露終了時に屠殺した。体重増加抑制が雄1,000 ppm 群と雌225 ppm 以上の群でみられた。心臓の相対重量増加が雌雄1,000 ppm 群で、また同じ用量群で腎臓、肝臓、精巣の絶対あるいは相対重量の変動が認められた。病理組織学的検査では精巣での精細管の広範囲変性、萎縮、精上皮変性が1,000 ppm 群で6ヶ月以降に観察された。本有害性評価表では、雌の体重増加抑制が225 ppm以上の群でみられたことから、NOAELは50 ppmであると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 3.75 ppm (7.76 mg/m³)</p> <p>計算式：50 ppm (103 mg/m³) × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 3.75 ppm (7.76 mg/m³)</p> <p>(2) LOAEL = 50 ppm (マウス、吸入ばく露、2年間試験)</p> <p>根拠：B6C3F1 マウス雌雄各群120匹とし、0、50、225、1,000 ppm(0、103、465、2,065 mg/m³)を2年間 (6時間/日、5日/週) 吸入させた。体重増加抑制が雌50と1,000 ppm群でみられた。心臓の相対重量増加が雌1,000 ppm群で、また同じ用量群で腎臓、肝臓の絶対あるいは相対重量の変化が認められた。一般状態の異常として、うずくまり、震え、麻痺などの神経障害が雌雄1,000 ppm群でみられた。生化学検査ではALTの上昇が雄1,000 ppm群で認められた。病理組織検査では肝細胞の肥大、空胞化、巨大核、変性が雌雄1,000 ppm群で、尿細管上皮細胞の腫大、過形成、巨大核が雄1,000 ppm群で、精巣の精細管の変性、萎縮が1,000 ppm群でみられた。腎臓の変化は12ヶ月以降にみられた。脾臓の萎縮、リンパ球の枯渇が1,000 ppm群でみられた。また、中枢神経系の変化として、腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性が18ヶ月以降に雌雄50 ppm以上の群で、小脳顆粒層の変性、萎縮が18ヶ月以降に雌雄1,000 ppm群で、頸髄、胸髄、腰髄の神経細胞の腫大、変性が22ヶ月以降の雌1,000 ppm群で出現していた。</p> <p>本有害性評価表では、腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性を毒性学的に意味のあるエンドポイントとしてLOAELは50 ppmであると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p>

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL の変換(10)

評価レベル = 0.38 ppm (0.77 mg/m³)

計算式：50 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.38 ppm (0.77 mg/m³)

クロロメタンにばく露されたヒトの症例報告と疫学調査

- ・ポリマー工場でばく露された8症例では目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、めまいがみられた。さらにひどくなると嘔気、嘔吐がみられた。ほとんどの症例で性格の変化、うつ、神経過敏がみられた。これらの症状は約1 ヶ月間残存した。
- ・アイスランドのトロール船乗組員17 人が船の冷蔵庫から漏出したクロロメタンに2 日間ばく露された例では、9 人が神経症状を呈し、4 人が死亡し、2 人が重度のうつ状態になり、11 ヶ月及び18 ヶ月後に自殺した。ばく露から20 ヶ月後及び13 年後に生存者の病状を調べた結果、20 ヶ月後には7 人に神経症状の特徴がみられ、8 人に精神医学的に初期の精神神経症及びうつ症がみられた。13 年後、生存していた11 人中10 人 (30～50 歳) を調査し、5 人は神経学的な異常はみられなかったが、6 人に神経症、うつ状態がみられた。1 人に脊髄前角の障害が残っていた。
- ・合成ゴム製造工場で、本物質の漏洩事故により6日程度推定500 ppm 以上のばく露を受けた労働者15 人では、視力障害、めまい、衰弱、嘔吐、睡眠障害、筋肉不調、高体温と頻脈の重度の中毒症状がみられたが、10～30 日後には回復した。
- ・1943 年から1978 年にかけてブチルゴム製造工場で少なくとも1 ヶ月以上勤務したことのある労働者852 人を対象にした死亡原因の追跡調査では、職歴などから高、中、低の3ばく露群に分け、また、労働環境の改善によって3 年代に分けて死因を解析したが、全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性死亡のいずれでも標準化死亡比の有意な増加を認めなかった。

[神経毒性]

単回ばく露による実験動物への健康影響の中で神経毒性影響は、4つの吸入ばく露に関する報告のうち、2報の試験結果に中枢神経系への影響が認められた。

- ・反復投与による実験動物への健康影響の中で神経毒性影響は、4報を数える。神経毒性は、ラットよりもマウスに好発し、主に吸入ばく露で発現すると考察される。

神経障害とその発現部位は、小脳の顆粒細胞やプルキンエ細胞の変性と壊死、脊髄神経の軸索腫脹と変性および運動協調性の低下、振戦、麻痺であった。本有害性評価表は、雄 B6C3F1 マウスへの2年間吸入ばく露試験で観察された病理組織学的所見（腰髄と馬尾の神経軸索膨化と変性）が最も低い用量(50 ppm)で発現する毒性指標である（LOAEL=5 ppm）と判断した。

	<p>・ばく露による労働者への健康影響として中枢・末梢神経への障害が多数報告されている。</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>NOAEL = 150 ppm (310.5 mg/m³) ラット二世代繁殖影響</p> <p>根拠：雌雄F344ラット（各雄40匹、雌80匹）にクロロメタン0、150、475、1500 ppm、6時間/日、5日/週を10週間吸入ばく露させた。ばく露に関連した臨床症状は、1500 ppm群の雌雄でばく露2週間後から試験期間を通して体重増加の抑制（10-20%）がみられたのみであった。また、475 ppm群ではばく露57日の体重に5-7%の増加抑制がみられた。10週間のばく露後、ばく露は6時間/日、7日/週に変更し、雄雌は1：2で交配させた。2週間の交配期間終了の時点で雄各群10匹を解剖した結果、ばく露に関連した障害として1500 ppm群において両側性の重度の精細管の変性（10/10）と精巣上体の肉芽腫（3/10）がみられた。各群残りの雄30匹は12週間のばく露終了の直後、10週間後及び28週間後に各10匹を非ばく露群の雌各20匹と2週間交配させた。一方、ばく露群の雌は交配から分娩後28日にまでばく露（6時間/日、7日/週）を続けた。ただし、妊娠18日から分娩後4日までばく露は休止し、さらに児動物は離乳前まで直接ばく露させなかった。ばく露雌と非ばく露雌の膣栓で確認した交尾数に差は認められなかったが、12週間ばく露の1500 ppm群の雄との交配では、ばく露群雌と非ばく露群雌ともに出産した雌はいなかった。475 ppm群の妊娠雌数は対照群に比較して少なく、150 ppm群では対照群と差はみられなかった。F0の475 ppmおよび150 ppm群の同腹児数、性比、児動物の生存率や発育に差はなかった。ばく露中止10週間後の交配では1500ppm群でF0雄の5/20匹は受精能が回復していた、475ppm群では13/20、対照群では15/20に受精能が確認された。離乳後のF1児は475、150、0ppmを10週間ばく露後交配させた結果、475ppm群で受精能の減少傾向がみられた。</p> <p>本有害性評価表では、Fo動物(親)の475 ppm群で体重増加の抑制と生殖能力の減少がみられることから、NOAELは150 ppmであると判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 11.25 ppm (23.3 mg/m³) 計算式：150 ppm ×6/8×1/10= 11.25 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：クロロメタンはガス状物質であるため、試験方法が適切であるかが問題である。In vitro 試験においてネズミチフス菌で0.1%の低濃度で陽性である。その他、大腸菌やヒトリンパ球でも陽性を示している。In vivo 試験では、ラットの吸入ばく露による不定期 DNA 合成試験にて陽性を示し、その他の試験でも陽性と</p>

	<p>陰性の結果が報告されている。以上の結果から、クロロメタンは遺伝毒性を有すると考えられる。</p> <p>なお、本物質は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の結果、変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない</p> <p>根拠：IARC はクロロメタンをグループ 3 に、ACGIH は A4 に、DFG は 3B に、EU AnnexVI は Carc.Cat.3 に、分類している。主要な発がん性結果は下記のとおり。</p> <p>(1)1943 年から 1978 年 12 月 31 日にかけてブチルゴム製造工場ですくなくとも 1 ヶ月以上勤務したことのある男性労働者 852 人を対象にした死亡原因を追跡調査した。製造工程で使用された化学物質の一つはクロロメタンであった。職歴などから高、中、低の 3 ばく露群に分けたり、調査期間を 3 つの年代(1943 - 1950、1951 - 1960、1961 - 1978)に分割し、労働環境の改善の影響を含めて検討した結果、ばく露のレベルと期間による解析によって、全死亡、悪性腫瘍のいずれでも標準化死亡率の有意な増加は認められなかった。</p> <p>(2) B6C3F₁ マウスに 0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露した試験で、雄の 225 ppm 群に腎細胞腺腫(2/117 匹) がみられ、1,000 ppm 群では腺腫とがんを合わせた発生率の有意な増加がみられた。雌では腫瘍の誘発はみられなかった。IRIS 報告書は、クロロメタンばく露と腎腫瘍の発生率に明確な量-反応関係はないと反論している。</p> <p>(3) 日本バイオアッセイ研究センターの GLP 対応試験では、雌雄 F344/DuCrj (Fischer)ラットに、0、50、224、1,000 ppm のクロロメタンを 6 時間/日、5 日/週、104 週間(2 年)吸入ばく露した試験では、雄の甲状腺に濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を合わせた発生増加傾向が認められた (対照群:3/50 例、50 ppm 群:1/50 例、224 ppm 群:3/50 例、1,000 ppm 群:6/50 例、Peto 検定で増加傾向が有意であったが、1,000 ppm 群の 6 例の甲状腺腫瘍の発生率は統計的に有意な増加ではない) 。雌ではクロロメタンの投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。</p> <p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：「カ 遺伝毒性」欄で遺伝毒性があると判定された根拠を参照。</p>

コ 許容濃度の
設定

ACGIH TLV-TWA : 50 ppm (103 mg/m³)、

TLV-STEL : 100 ppm (207 ppm) (1996 : 設定年)

根拠：クロロメタンの高濃度の吸入により肝腎障害を来し、中枢神経抑制と死を引き起こす。500ppm 以上の濃度での反復吸入実験ではクロロメタンは生殖毒性と催奇形性を示した。1,000ppm に 2 年間反復ばく露された雄マウスでは腎腫瘍が有意に増加した。Repko らによるヒトでの 100-200ppm での反復ばく露では不可逆性の健康障害を来さなかった。

日本産業衛生学会等 50 ppm (100 mg/m³) (1984 : 設定年)

根拠：(1)MacDonald は、クロロメタンばく露による 8 症例の中毒発生について報告しているが、そのなかには、最大許容濃度 100 ppm を通常上回らない状態で罹患した症例もあることが示されている。(2)Dow Chemical 社は、多数の工場での調査成績から、塩化メチルの時間加重平均値 30 ppm ばく露では何ら影響は認められず、100 ppm 以下では十分耐えられるが、安全性を考えて、許容濃度を 50ppm とするよう提唱している。(3)塩化メチルの許容濃度については、わが国では 1965 年に 100 ppm (210mg/m³) を設定されたが、1984 年に上記(1)と(2)の理由で 50 ppm が勧告された。

DFG MAK : 50 ppm (100 mg/m³) ピークばく露限度カテゴリー : II(2)、H (経皮吸収の危険性)、B(MAK, BAT 値を守ったとしても胚、胎児への障害の恐れがある)

根拠：クロロメタンの MAK 値は 1984 年に一事業場 (Dow Chemical 社) の調査と動物実験の結果を元に決められている。クロロメタンの急性及び慢性毒性は動物の種によってかなり異なる。関わっている機序も異なっている。僅かに手に入るデータによるとモルモットでは特に感受性が高いことが分かっている。ラットでは、最も重大な影響は雄の生殖能の機能不全であり、これに関わる無影響量は 150 ml/m³ である。ラットとマウスにおける他の全身影響は近年精力的に検討されているが、500 ml/m³ 以上の濃度でのみ観察される。従って、従来の MAK 値である 50 ml/m³ はいまだに適切であると考えられる。しかしながら、人間集団はクロロメタンを急速に代謝できるか否か (抱合群と非抱合群) で遺伝的に二つに分けられることを指摘しておかなくてはならない。この違いがクロロメタンの毒性に対する感受性にどのような影響を与えるのか、また、動物実験の結果をどのようにヒトに外挿できるのかはまだ明らかにされていない。動物実験については生殖毒性、催奇形性についてはラットで 150 ml/m³、マウスで 250 ml/m³ までは胎児に対しての影響はないことが示されている。催奇形性はマウスでは 500 ml/m³ 以上の濃度でみられる。知り得る限りの研究では、クロロメタンの胎児への毒性は MAK 値の範囲内の濃度にばく露されたラット、マウスでは見られない。一つのマウスの発生毒性に関する研究では無影響量は MAK 値の 5 倍であり (つまり、安全係数 5 である)、ラットでは催奇形性は見られなかったものの、マウスにおける影響はクロロメタンの妊娠リス

	<p>ク B 群とするに十分であると判断した。</p> <p>NIOSH : 発がん物質(Ca)</p> <p>OSHA : TWA 100 ppm、Ceiling 200 ppm(15 分間)、300 ppm (3 時間のうちのいずれか 5 分間において)</p> <p>UK : TWA 50 ppm (105 mg/m³)、STEL 100 ppm(210 mg/m³) (クロロメタン)</p>
--	---

684

有害性評価書

物質名：弗化ナトリウム

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：弗化ナトリウム

別 名：弗化ソーダ

化 学 式：NaF

分 子 量：42.0

CAS 番号：7681-49-4

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 487 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：白色の結晶または粉末

溶解性（水）：4.0 g/100 ml (20℃)

密度：2.8 g/cm³

沸 点：1700 °C

融 点：993 °C

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：不燃性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：情報なし。

ウ 物理的危険性：情報なし。

エ 化学的危険性：高温面や炎に触れると分解して、有毒で腐食性のフェームを生成する。酸と反応して有毒で腐食性のフェームを生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2,3)}

生産量：288 トン(2011 年度)²⁾

製造・輸入量：1,000-10,000 トン未満³⁾

用 途：鉄鋼、アルミニウムなどのフラックス剤、木材防腐剤、殺菌剤、殺鼠剤、リムド鋼の脱ガス剤、水道水の弗素化剤、ほうろうの乳濁剤、家畜類の駆虫剤、カゼイン接着剤、虫歯予防薬用。²⁾

製造業者：森田化学工業、ステラケミファ、小野田化学工業²⁾

4. 健康影響

[体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]

弗化ナトリウムを用いた体内動態の研究は Hall らの報告があるのみで情報が少ない。そこ

35 で Hall らの報告²⁹⁾と ACGIH による弗化物としての報告²³⁾を記述する。

36 6匹の成熟雄性 NZB ウサギに、弗化ナトリウムを飼料(15 ppm)、水(1 ppm)、および鼻カテ
37 ーテルを用いて胃に1回直接注入(0.5 mg/kg)で投与した。弗化ナトリウムの経口投与後の尿
38 排泄は、60分で5%、600分で13%であった。定常状態において、食物および水で摂取され
39 た弗化物の約15%がウサギに吸収された。摂取された弗化物の15%は尿に排泄され、85%
40 は糞排泄を介して除去された²⁹⁾。

41 a. 吸収

42 弗化物は呼吸器、皮膚および消化管から吸収される。肺吸収は職場における主要な経路で
43 ある。ガス状の弗化物と可溶性の弗化物(弗化カリウムのような)は、気道において容易に取り
44 込まれる。弗化物の吸入による吸収は、その溶解性ならびにpHの低下とともに増加する。
45 吸入された弗化水素は100%吸収されうる。可溶性弗化物の90~97%は、吸入後、容易に
46 吸収されることが観察されている。不溶性の弗化物(弗化カルシウムのような)は吸収されに
47 くい。肺の取り込みは、粒子サイズに依存し、小さな粒子はより容易に吸収される。

48 弗化水素酸による重篤な熱傷後、皮膚吸収に起因する全身毒性も報告されている。

49 また、可溶性弗化物は、摂取後、消化管から容易に吸収される。経口ばく露後の血漿中の
50 弗化物濃度は、15~60分で最大に達する。肺取り込みと同様に、僅かに可溶性の弗化物は、
51 消化管からゆっくりと少量が吸収される。たとえば摂取された弗化カルシウムは62%のみ
52 吸収される。少量は口腔の粘膜から直接取り込まれる²³⁾。

53 b. 分布

54 ヒトとげっ歯類の両方で半分以上の弗化物が骨と歯に蓄積される。一方残りは、血液、お
55 よび肝、腎、肺、脾臓を含む軟部組織に留まる。血液では、約75%が血漿に認められる。
56 生理学的薬物動態モデルにおいて、骨中の弗化物の濃度と健康影響の関連が報告されている。

57 弗化物は容易に胎盤を通過し、妊娠は弗化物の吸収および排泄動態を変化させる²³⁾。

58 c. 排泄

59 弗化物の形での腎排出は、排泄の主要な経路である。摂取された弗化物の約5~30%は糞
60 から排泄される。また、弗化物は乳に排泄される。間歇ばく露後の弗化物の排泄は三相性で、
61 以前のばく露、吸収経路、年齢、pH、すでに骨と歯に蓄積された弗化物の量および他の腎
62 パラメーターに依存する。

63 軟部組織と血漿に留まる弗化物は非常に速く排泄され、半減期は2~9時間である。一方、
64 骨格に留まる弗化物は非常にゆっくりと排泄され、半減期は8~20年である。骨格からの排
65 泄は二相性である。数週間持続する急速相は、イオン交換エスケープメカニズムが関与し、
66 数年間持続する緩徐相は、骨の破骨細胞の吸収が関与していると報告されている。健康なヒ
67 トの弗化物の尿中レベルは、0.2~1.0 mg/L である。職業ばく露後の人々および地方病性骨
68 弗素症の地域の人々において、尿中に高レベルが観察されている²³⁾。

69 (1) 実験動物に対する毒性

70 ア 急性毒性

71 致死性

73 実験動物に対する弗化ナトリウムの急性毒性試験結果を以下にまとめる 4, 5, 22)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	1.0 mg/L ³⁰⁾	情報なし
経口、LD ₅₀	44-46 mg/kg 体重	31-146 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
皮下、LD ₅₀	情報なし	175 mg/kg 体重	情報なし
腹腔内 LD ₅₀	17 mg/kg 体重	22-24 mg/kg 体重	情報なし
静脈内 LD ₅₀	23 mg/kg 体重	26 mg/kg 体重	情報なし

74

75 健康影響

- 76 ・実験動物への無機弗素の急性期の重篤な毒性影響が腎臓、胃および肝臓に認められた 5)。
- 77 ・1、10、50 mmol/L 弗素（弗化ナトリウム 0.1 N HCl 溶液）を麻酔した雌 Wistar ラットの
- 78 胃に強制投与した場合に、10 と 50 mmol/L の両投与群に胃粘膜の病理組織学的変化がみら
- 79 れた 24)。
- 80 ・100 mmol/L 弗素体重 1.5 ml (17.8 mg F/kg 体重に相当) をホルツマンラットの胃に投与し
- 81 た場合に、胃粘膜内に病理組織学的所見（出血、上皮構築と分泌腺構造の崩壊、上皮細胞の
- 82 融解と欠損）がみられたが、48 時間後には胃粘膜の健全性は回復した 24)。

83

84 イ 刺激性及び腐食性

- 85 ・0.5 %溶液を塗布したラットの皮膚に表層の壊死、中等度の浮腫、細胞浸潤を認めた 24)。
- 86 ・2 %水溶液をウサギの眼に点眼したところ、角膜上皮の損傷と結膜の壊死を誘発した 24)。

87

88 ウ 感作性

- 89 ・情報なし。

90

91 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）

92 経口投与

- 93 ・NTP¹⁸⁾は、F344/N ラット(雌雄各群 10 匹) に、10、30、100、300 ppm 濃度の弗化ナトリウ
- 94 ム-脱イオン水溶液を 6 ヶ月間自由に飲水摂取させた。弗素入りの飲水を与えた動物には低
- 95 弗素餌 (2.1 ppm 以下) を与えた。対照群として、脱イオン水と低弗素餌を与えた対照群、
- 96 塩化ナトリウム入りの脱イオン水と低弗素餌を与えた対照群、および脱イオン水と標準
- 97 NIH-07 飼料を与えた 3 種の対照群を用い、この 3 種の対照群と弗素摂取群とを比較した。
- 98 弗素摂取群にも対照群にも 6 ヶ月間を通して死亡は認められなかった。最終体重は、300 ppm
- 99 群雌雄で有意に減少した。高用量(100 ppm と 300 ppm)両群では歯の弗素沈着症がみられ、
- 100 切歯が異常に伸び、摂餌に支障をきたしたために、切歯を切断した。300 ppm 群では、雄に
- 101 切歯エナメル質の変性が増加したが、雌にはみられなかった。300 ppm 群の雌雄で腺胃の過
- 102 形成がみられ、100 ppm 群の雄 5/10 匹と雌 2/10 匹にも腺胃の過形成がみられた。300 ppm
- 103 群の雌雄ともに腺胃の炎症性浸潤、炎症、壊死がみられた。30 ppm 群の雄 2 匹と雌 3 匹に腺
- 104 胃の炎症性浸潤がみられたが、低弗素飼料と塩化ナトリウム入りの脱イオン水を摂取した対

105 照群の雄 2 匹と雌 1 匹にも炎症性浸潤がみられた (GLP 試験)。なお、10、30、100、300 ppm
 106 の弗素含有飲料水の摂取は、ラットの体重を 0.4 kg、1 日当たりの飲水量を 45 ml と仮定し
 107 た場合に²⁷⁾、それぞれ 1.13、3.38、11.3、67.5 mg/kg 体重/日の弗素摂取に相当すると推算
 108 される。

109 ・ NTP¹⁸⁾は、雌雄 B6C3F₁ マウス(雌雄各群 8 から 10 匹)に 10、50、100、200、300、600 ppm
 110 濃度の弗化ナトリウム-脱イオン水溶液を 6 ヶ月間自由に飲水摂取させた。弗素入りの飲水
 111 を与えた動物には低弗素餌 (2.1 ppm 以下) を与えた。対照群として、低弗素入りの餌と脱
 112 イオン水の対照群、塩化ナトリウム入りの脱イオン水と低弗素餌を与えた対照群、および脱
 113 イオン水と標準 NIH-07 飼料を与えた対照群の 3 種を用い、この 3 種の対照群と弗素摂取群
 114 とを比較した。600 ppm 群では雄で約半数、雌で半数以上の動物が死亡し、雄 300 ppm 群で
 115 も 1 匹死亡した。途中死亡は主に腎臓障害に起因した。体重増加は、雌雄ともに、200、300、
 116 600 ppm 群で有意に抑制された。雄 50 ppm 以上の群では大腿骨皮質と脛骨皮質に類骨が増
 117 加し、雌の 100 ppm 以上の群では脛骨及び大腿骨皮質と脛骨皮質に類骨の増加が認められた。
 118 雄 300 ppm 以上の群では切歯エナメル質の変性が増加した¹⁸⁾ (GLP 試験)。

119 なお、10、50、100、200、300、600 ppm の弗素含有飲料水の摂取は、マウスの体重を 0.02
 120 kg、1 日当たりの飲水量を 4 ml と仮定した場合に²⁷⁾、それぞれ 2、10、20、30、60、120 mg/kg
 121 体重/日の弗素摂取に相当すると推算される。

122

123 [神経毒性]

124 弗素投与による実験動物への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響については、下記
 125 の 2 件が報告されている。

126 ・ 20 mg/kg 体重/日と 40 mg/kg 体重/日の弗化ナトリウム(NaF)を 60 日間与えた成熟雌ラット
 127 の自発運動と協調運動をそれぞれ活動モニタリング装置とロータロッド装置で測定した。同
 128 様に処理した動物の骨格筋、肝臓、血清中の全蛋白量及び血中と脳中の全コリンエステラー
 129 ゼ活性とアセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。NaF は自発運動を抑制したが、協調
 130 運動には変化はなかった。組織中と血清中の蛋白濃度は低下した。NaF による協調運動の失
 131 調が生じなかったことから、強制的作業に要する神経筋機能は NaF 処理動物では損傷されて
 132 いないことが示唆された。しかし、骨格筋の蛋白量と血液中のコリンエステラーゼは低下し
 133 ていた。自発運動の抑制は、弗化物投与によって動物が歩行行動の意欲を減弱させると示唆
 134 される。アセチルコリンエステラーゼ活性の変化を介したコリン作動性機序ではこれらの影
 135 響を説明することはできない。おそらく、弗化ナトリウムは脳のこの酵素の活性を変化させ
 136 ないし、弗化物の過剰摂取が脳中のノルエピネフリン活性の増加と 5-ヒドロキシインドール
 137 酢酸濃度の減少をもたらすという従前の知見から、モノアミンの関与が示唆される。本論
 138 文では自発運動量と血液中コリンエステラーゼ活性及び血清、肝臓、骨格筋の全蛋白量には
 139 明らかな用量-反応関係が認められたが、大脳皮質、脳幹、小脳のアセチルコリンエステラ
 140 ーゼ活性及びロータロッドテストの結果には用量-反応関係はなかった²⁵⁾。

141 ・ 妊娠後期、離乳期、成熟期に弗化ナトリウム(NaF にばく露された SD ラットの行動、体重、
 142 血漿と脳中の F 濃度を比較検討した。出生前ばく露では、母動物は 0.13 mg NaF/kg 体重ま

143 たは生理食塩水を妊娠 14 - 18 日か妊娠 17 - 19 日に皮下投与した。離乳動物には 0、75、100、
 144 125 ppm F の飲料水を 6 または 20 週間与えた。3 ヶ月齢ラットは 100 ppmF の飲料水を 6
 145 週間与えた。行動はコンピュータパターン認識システムを用いて新規環境における行動を分
 146 類し、行動の発現、全所要時間と時間構造を定量化した。弗素ばく露により時期特異的な性
 147 差がある共通パターンの行動異常がみられた。雄は出生前 17 - 19 日ばく露で最も鋭敏であり、
 148 雌は離乳期と成熟期のばく露に鋭敏であった。弗化物の摂取の後では行動におよぼす影響の
 149 程度は直接的に血漿 F 濃度と脳の特定の部位の F 濃度に関連して増大した²⁶⁾。

150

151 オ 生殖毒性

152 経口投与

153 ・ Swiss Webster マウス雌(1 群 50-58 匹)を用いて、低弗素(0.1 - 0.3 ppm)飼料を摂餌させ、第
 154 一世代マウスには 0 (脱イオン水)、50、100 または 200 ppm(弗素として)の飲水を 3 週齢か
 155 ら 8 週齢まで投与した。第二世代試験として、25 週までケージ当たり 4 匹の雌と無処置雄 1
 156 匹で交配させ、出生した児を生殖試験に用いたが、低弗素飼料摂餌のみの群 (対照群) と低
 157 弗素摂餌 + 50 ppm 弗素水を飲水させた群の 2 つの群に限定した。結果として、第一世代で
 158 は、100 ppm 以上の弗素水投与群で体重増加の抑制と生殖能低下が認められた。200 ppm 群
 159 では 5 週齢で体重増加の抑制がみられ、半数が 8 週齢で死亡した。100 ppm 群では不妊がみ
 160 られ、産児数の減少や妊娠期間の延長が認められた。50 ppm 群では異常は認められなかった。
 161 低弗素飼料摂餌群では弗素欠乏の影響で妊娠率の低下や初回妊娠日齢の高値 (50 ppm 群と比
 162 較して) が認められた。低弗素飼料摂餌群雌マウスの上腕骨弗素濃度は、第一世代と第二世
 163 代ともに、それぞれの 50 ppm 群と比較して、70 - 80 倍低下していた。第二世代試験では、
 164 低弗素飼料摂餌群では、50 ppm 投与群に比べて、産児数の低下や不妊を含む生殖能の低下が
 165 みられた²¹⁾。

166 ・ 弗化ナトリウムを SD ラット (26 匹/群) には妊娠 6-15 日に 0、50、150、300 ppm、New Zealand
 167 white ウサギ (26 匹/群) には妊娠 6-19 日に 0、100、200、400 ppm を飲水投与した (対照
 168 群の飲水には 0.6 ppm、ラットの飼料には 12.4 ppm、ウサギの飼料には 15.6 ppm の弗化ナ
 169 トリウムを含む)。ラットは妊娠 20 日、ウサギは妊娠 30 日に帝王切開した。その結果、最
 170 高用量群のラット、ウサギともに投与初期に体重の減少がみられたが、一般状態に変化はな
 171 かった。また、全用量群で胎児死亡率や胎児体重に影響はなく、外表、内臓、骨格の奇形は
 172 みられなかった。著者らは、母体毒性の NOAEL はラットで 150 ppm (約 18 mg/kg 体重/日)、
 173 ウサギで 200 ppm (~18 mg/kg 体重/日) であり、発生毒性の NOAEL はラットで 300 ppm
 174 以上 (~27 mg/kg 体重/日)、ウサギで 400 ppm 以上 (約 29 mg/kg 体重/日) であると判断した
 175 (FDA-GLP 試験)²⁸⁾。

176 ・ 妊娠後期、離乳期、成熟期に弗化ナトリウム(NaF)にばく露された SD ラットの行動、体重、
 177 血漿と脳中の F 濃度を比較検討した。出生前ばく露では、母動物は 0.13 mg NaF/kg 体重ま
 178 たは生理食塩水を妊娠 14 - 18 日か妊娠 17 - 19 日に皮下投与した。離乳動物には 0、75、100、
 179 125 ppm F の飲料水を 6 または 20 週間与えた。3 ヶ月齢ラットは 100 ppmF の飲料水を 6
 180 週間与えた。行動はコンピュータパターン認識システムを用いて新規環境における行動を分

181 類し、行動の発現、全所要時間と時間構造を定量化した。弗素ばく露により、時期特異的な
 182 性差がある共通パターンの行動異常がみられた。雄は出生前 17 - 19 日ばく露で最も鋭敏で
 183 あり、雌は離乳期と成熟期のばく露に鋭敏であった。弗化物の摂取の後では行動におよぼす
 184 影響の程度は直接的に血漿 F 濃度と脳の特定の部位の F 濃度に関連して増大した²⁶⁾。

185 ・ラットに対し 2 世代にわたって 12.2 mg/kg 体重/日を交配前 10 週間と妊娠期間中に飲水投
 186 与したところ、生殖毒性は認められなかった²²⁾。

187 ・ラットに対して、少なくとも 11.2 mg/kg 体重/日の用量を妊娠 1 - 20 日間飲水投与したとこ
 188 ろ、発生毒性は観察されなかった²²⁾。

189 ・ラットに対して、最高用量 (11.4 mg/kg 体重/日) で妊娠期間中飲水投与したところ、少な
 190 くとも 3 種類の骨格変異を示した一腹あたりの胎児数 (平均胎児数) は有意に増加し、また、
 191 これらの胎児を有した腹数も増加傾向を示した。この用量では、母動物に飲水・摂餌量の低
 192 下や体重増加量の減少が認められた²²⁾。

193 ・ラットに対し弗化ナトリウムとして 18mg/kg 体重/日の用量を妊娠 6 日~19 日に経口投与し
 194 たところ、骨格および内臓奇形を有する胎児が有意に増えたが、この用量では、母動物の体
 195 重や摂餌量の低下が認められた²²⁾。

196

197 カ 遺伝毒性 (変異原性)

198 ・ネズミチフス菌の復帰突然変異試験では、弗化ナトリウムの陰性結果が報告されているが、
 199 哺乳類培養細胞での結果は陽性であり、染色体異常および姉妹染色分体交換を誘発する。こ
 200 れらの結果はショウジョウバエ生殖細胞での遺伝子突然変異が陽性であることから妥当であ
 201 ると考えられる。げっ歯類を用いた *in vivo* 染色体異常試験と小核試験の結果は陽性である。

202

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 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (-S9, +S9) ⁵⁾	-
	遺伝子突然変異試験	マウスL5178Y リンフォーマ細胞(-S9, +S9) Tk遺伝子座位 ²⁴⁾	+
		マウスL5178Yリンフォーマ細胞 (-S9) ²⁴⁾	(+)
		酵母D4 遺伝子変換 ⁵⁾	-
		ラット培養肝上皮細胞 Hgpprt遺伝子座 ²⁴⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (-S9, +S9) ²⁴⁾	+
CHO細胞 (-S9, +S9) ²⁴⁾		-	

	染色体異常試験	チャイニーズハムスターDon細胞 ²⁴⁾ チャイニーズハムスターCHO細胞 (-S9,+S9) ²⁴⁾ チャイニーズハムスターCHO細胞 (-S9,+S9) ヒト末梢リンパ球 ²⁴⁾ ヒト線維芽細胞 ²⁴⁾	+
	形質転換試験	シリアンハムスター胎児細胞 ²⁴⁾ BALB/c-3T3細胞 ²⁴⁾	+ -
<i>In vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞, 経口、腹腔内投与, 40 mg/kg 体重	+
		マウス骨髄細胞, 経口 ²²⁾	-
		チャイニーズハムスター骨髄細胞 飲水 1、10、50、75 ppm ²²⁾	-
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞, 経口、腹腔内、皮下投与 40 mg/kg 体重 ²²⁾	+
		マウス骨髄細胞, 世代間で飲水50、100 ppm ²²⁾	-
		マウス骨髄細胞 飲水1ppm ⁵⁾	+
		マウス精原細胞 腹腔内投与 ²⁴⁾	+
	小核試験	マウス骨髄細胞, 腹腔内投与 ⁵⁾	+
遺伝子突然変異	ショウジョウバエ生殖細胞 6%溶液 ⁵⁾	+	

－：陰性　＋：陽性　(+)：弱陽性

203

204

205 キ 発がん性

206 経口投与

207 ・ ICR 系の雌雄マウス(1 群 54 匹)に 10 ppm 濃度で生涯飲水投与した(検体摂取量: 0.07 mg/匹
208 /日) 結果、発がん性は認められなかった⁵⁾。

209 ・ DBA 系の雌マウス(1 群 50 匹)に 900 ppm 濃度で 90 週間混餌投与した。顕著な低体重が認
210 められたが、発がん性は認められなかった⁵⁾。

211 ・ C3H 系および DBA 系の雌性成熟マウス(4-20 ヶ月齢)(各々1 群 94 および 46 匹)に 0.4、1.0
212 および 4.0 ppm の用量で 7-12 ヶ月間飲水投与した。乳腺腺癌による死亡率は、対照群が
213 54%に対し、投与群全体では 59%であった。また同様に C3H 系および DBA 系の雌マウス
214 成獣(2-9 ヶ月齢)に 1.0 および 10.0 ppm の濃度で 10-17 ヶ月間飲水投与した。乳腺腺癌に
215 による死亡率は、対照群が 50%に対し、10.0 ppm 投与群では 63%であった⁵⁾。

216 ・ NTP¹⁸⁾は、F344/N 雌雄ラットに弗化ナトリウムを脱イオン水に溶かした溶液を 0 ppm (雌

217 雄各 100 匹)、25 ppm (雌雄各 70 匹)、100 ppm (雌雄各 70 匹) および 175 ppm (雌雄
 218 各 100 匹) の用量 (使用動物数) で 2 年間飲水投与(被験物質摂取量: 1.3、5.2~5.5、8.6~
 219 9.5 mg/kg 体重/日)試験を実施した。体重増加量および死亡率に弗素の影響はみられなかつ
 220 った。雄では骨肉腫が対照群と 25 ppm 投与群にみられなかったが、100 ppm 投与群の雄で
 221 1/50 例、175 ppm 投与群の雄で 3/80 例に認められた。雌ラットに腫瘍の発生増加は認めら
 222 れなかった。歯の弗素沈着症が用量相関性を持って観察され、175 ppm 投与群の雌では長
 223 骨の骨硬化症が認められた。NTP は、雄ラットにおける骨肉種発生率の僅かな増加に基づ
 224 いて、弗化ナトリウムの発がん性には不確実な証拠(equivocal evidence)があると結論した。
 225 雌ラットでは、弗化ナトリウムの発がん性には証拠がないと結論した (GLP 試験)。
 226 ・ NTP¹⁸⁾は、B6C3F₁雌雄マウスに弗化ナトリウムを脱イオン水に溶かした溶液を 0 ppm (雌
 227 雄各 100 匹)、25 ppm (雌雄各 70 匹)、100 ppm (雌雄各 70 匹) および 175 ppm (雌雄
 228 各 100 匹) の用量 (使用動物数) で 2 年間飲水投与(検体摂取量: 2.4~2.8、9.6~11.3 およ
 229 び 16.7~18.8 mg/kg 体重/日) 試験を実施した。死亡率と体重増加量に影響はなかった。歯
 230 の弗素沈着症と骨中の弗素含有量が用量相関性を持って増加した。雌雄マウスとも弗素投
 231 与による腫瘍発生率の増加は認められなかった¹⁸⁾。NTP は、弗化ナトリウム水溶液を飲水
 232 投与した雌雄マウスでは発がん性の証拠はないと結論した (GLP 試験)。

234 その他の試験系

- 235 ・ 情報なし

237 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

238 ア 急性毒性

- 239 ・ 弗化物の経口ばく露の急性影響として、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、疲労感、眠気、昏睡、
 240 けいれん、心停止、死亡が挙げられる。弗化ナトリウムのヒトの致死用量は 5~10 g (32
 241 ~64 mg F/kg 体重) であり、健康に有害な急性影響を引き起こす最小用量は 5 mg F/kg 体
 242 重と報告されている²⁴⁾。
- 243 ・ 事故によって高濃度の弗化物にばく露された後で生じる心停止は低カルシウム症およびま
 244 たは高カリウム症に起因し、中枢神経系への急性影響は弗化物によって誘発される低カル
 245 シウム症と細胞酵素の阻害によるものである²⁴⁾。
- 246 ・ 3 歳の男児が 200 mg 分の弗化ナトリウム錠剤(16 mg F/kg 体重)を飲み、すぐに吐き戻し
 247 一旦回復したが、4 時間後に倒れ、7 時間後に死亡した。剖検で、肺の出血性水腫、出血性
 248 胃炎と脳浮腫が認められた。組織検査で、肝臓や心臓、腎臓の細胞に混濁腫脹が認められ
 249 た²²⁾。

251 イ 刺激性及び腐食性

- 252 ・ 弗化物の気中濃度が 10 mg/m³ 以上になると、鼻粘膜の痛みが感じられ、鼻汁や鼻血などを
 253 伴う²³⁾。

255 ウ 感作性

256 ・ 情報なし

257

258 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

259 ・ 弗素アルカリ塩類として 0.2~0.35 mg/kg 体重/日用量の数年間の吸入で汎骨硬化症が認め
260 られている。靭帯の石灰化や歯の斑点もみられる²³⁾。

261

262 [神経毒性]

263 ・ 高濃度の弗素を含む水を飲水した児童に高次中枢神経系機能の障害を示唆する事例は、次
264 項「オ 生殖毒性」で記述した 5 報中の 3 報にみられる。即ち、(1)高濃度弗素の飲水地域
265 の児童に IQ の低下²²⁾、(2)高濃度弗素ばく露児童の IQ 低下²²⁾。(3)飲水ばく露地域の児童
266 の調査で反応時間や視覚認識時間の遅延。267 ・ 高濃度弗化物にばく露されたヒトの中枢・末梢神経系への影響は、低カルシウム症に起因
268 する²²⁾。

269

270 オ 生殖毒性

271 ・ 飲料水に弗素を含む地域の 20 万人の乳幼児と低弗素地域の 100 万人の乳幼児を比較したと
272 ころ、弗素に関連する出産異常は認められなかった²²⁾。273 ・ インドで 5-12 歳の児童について、高濃度(4.5~8.5 ppm)の飲料水による弗素ばく露による
274 二分脊椎症の頻度増加が調査された。二分脊椎症の出現頻度は対照群(1.5ppm 以下)の 12 %
275 に対して 44%であった。しかし、この調査には葉酸などの重要な栄養素が加味されていな
276 いことを考慮する必要がある²²⁾。277 ・ 中国で燃料煤から高濃度の弗素にばく露される地域の児童に IQ の低下が報告されている
278 ²²⁾。279 ・ 中国で 10~12 歳の児童 60 人の調査で、飲水による高濃度の弗素ばく露児童の IQ が有意
280 に低いという報告がある²²⁾。281 ・ メキシコで 1.2~3 ppm の飲水ばく露地域の 6-8 歳の児童の調査で IQ には差がないものの、
282 反応時間や視覚認識時間の遅延が報告されている²²⁾。

283

284 カ 遺伝毒性

285 ・ 飲料水に高濃度の弗素(4.8 ppm)が混在している地域の住民において、姉妹染色分体交換の
286 頻度は高くなかった²²⁾。287 ・ 弗化ナトリウムあるいはモノ弗化リン酸ナトリウム(29 mg F/日)の投薬を平均 29 ヶ月間受
288 けた 7 名の非喫煙女性骨粗鬆症患者を対象として二重盲検法でリンパ細胞を用いた染色体
289 異常試験と小核試験を実施したところ、両試験の結果に異常は認められなかった²⁴⁾。

290

291 キ 発がん性

292 ・ 弗素化した水道水を供給されている集団と弗素化しない水道水の供給を受けている集団の

293 2つの異なった集団を対象として、45歳以上の男女の全がん死亡率を1961年と1976年で
 294 比較した。弗素化水道水を供給された男性集団の全がん死亡率は、100,000中629.5人から
 295 691.1人と10%増加したが、弗素化しない水道水を供給された集団のがん死亡率は567.7
 296 人から733.5人と29%の増加を示した。弗素化水道水を飲む女性集団では484.7人から
 297 463.2人と5%減少、弗素化しない水道水を飲む女性集団では501.4人から511.9人と2%
 298 増加を示した⁵⁾。

- 299 ・ イングランドとウェールズの年齢で標準化されたがん死亡率(SMRs)を基準として、1959 -
 300 1963年、1969 - 1973年、1974 - 1978年の3つの期間にわたって、1964年に水道水を弗
 301 素化したバーミンガムと人口が相当する他の6つの都市のSMRsを比較した。最初の2つ
 302 の期間ではバーミンガムのSMRは6.4%増加した。これは他の都市の増加に等しかった。
 303 残りの2つの期間ではバーミンガムのSMRは1.0%増加したが、他の都市では平均-0.9%
 304 減少した。しかし、バーミンガムの増加は男性も女性も統計的に有意ではなかった⁵⁾。
- 305 ・ 上述の2つの結果の他に、約20件の弗素化した水道水の健康影響に関する疫学的研究の成
 306 果がIARC Monographsに要約されている。しかし、IARC Monographsは水道水の弗素摂
 307 取とヒトのがん死亡とを関連づける証拠は示されなかったと評価した⁵⁾。

308

309 発がんの定量的リスク評価

- 310 ・US.EPA、WHO、Cal/EPAに弗化ナトリウムのユニットリスクに関する報告はない^{9),10),11)}。

311

312 発がん性分類

- 313 IARC：情報なし⁵⁾
- 314 産衛学会：情報なし⁶⁾
- 315 EU CLP：情報なし⁷⁾
- 316 NTP 12th：情報なし⁸⁾
- 317 ACGIH：A4 (弗素化合物として)¹²⁾

318

319 (3) 許容濃度の設定

320

321 ACGIH TLV-TWA(弗素化合物)：2.5 mg/m³、(1996：設定年)(弗素として)¹²⁾

322 勧告根拠：弗素化合物は目及び気道への刺激性を有する。長期間の弗素ばく露は歯に弗素症
 323 を生じる。骨密度増加の閾値は3.38 mg F/m³である。刺激性および障害をもたら
 324 す骨変化を最小限にするため2.5 mg/m³を勧告する¹²⁾。

325 日本産業衛生学会：情報なし⁶⁾

326

327 DFG MAK(弗素化合物)：1 mg/m³、H (経皮吸収の危険性)、妊娠リスク C (弗素として)¹³⁾

328 勧告根拠：弗素化合物の全身毒性の標的は骨への弗素沈着である。弗素濃度2.4 - 6 mg/m³ま
 329 たは3.4 mg/m³に10年間ばく露した労働者で骨格弗素沈着症が見られたのに対し、2.4 - 2.65
 330 mg/m³では弗素沈着は見られなかったことから、これまでのTLV 2.5 mg/m³が定められた。

331 しかしながら、最近のばく露調査、動物試験によればこれでは不十分である。20 mg/日、20
 332 年間摂取によりステージⅢの骨格弗素沈着症になる。TLV 2.5 mg/m³は 25 mg/日に相当し高
 333 すぎる。ドイツ人の水・食物からの弗素摂取は 0.7-1.2 mg/日であり、上限は 10 mg/日とされ
 334 ている。この値は弗素含有量が 4 mg/L (8 mg/2L/日) の飲料水では骨格弗素沈着症は起きて
 335 いないことに基づいている。以上より、TLV は 1 mg/m³ (8 時間労働の呼吸量 10 m³として)
 336 となる。マウス経皮毒性の LD₅₀は低く皮膚吸収がよいと考えられるため'H'とする。ラットの
 337 生殖毒性の NOAEL は 9.7 mgF /kg 体重/日で全身毒性の NOAEL の 10 倍であるため、妊娠
 338 カテゴリーはCとする。

339

340 NIOSH(弗化ナトリウム) : 2.5 mg/m³、(弗素として) ¹⁴⁾341 OSHA(弗化ナトリウム) : 2.5 mg/m³、(弗素として) ¹⁵⁾342 UK(無機弗素化合物) : 2.5 mg/m³、(弗素として) ¹⁶⁾343 AIHA には許容濃度に関する情報はなかった ¹⁷⁾。

344

345 引用文献

346 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS): 国際化学物質安全性カード(ICSC)

347 日本語 ICSC 番号 951 (2003)

348 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 (2013)

349 3) 経済産業省 : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年実績) 結果報告

350 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects
351 of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))352 5) International Agency for Research on Cancer (IARC). Inorganic Fluorides Used in
353 Drinking Water and Dental Preparations. In: IARC Monographs on the Monographs on
354 the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 27 : 237-303(1982), Sup 7 : 208-210
355 (1987).

356 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 194 - 224 頁 (2012)

357 7) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex
358 VI to Regulation (EC) No 1272/2008359 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)

360 8) National Institute of Health: Report on Carcinogens in the twelveth edition, 2011

361 (<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.362 9) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic Risk
363 in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the Integrated Risk
364 Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA.365 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)366 10) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: "Air Quality Guidelines for
367 Europe, Second Edition", (2000)368 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)

- 369 11) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer
370 Potency Values (updated 2011)
371 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 372 12) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).2012 TLVs and
373 BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and
374 Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 375 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : List of MAK and BAT values. (2012)
376 (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 377 14) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket Guide to
378 Chemical Hazards. Sodium fluoride (as F). NIOSH, Cincinnati, OH, USA.
379 (<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0563.html>)
- 380 15) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), US. Department of
381 Labor.Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
382 (http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=992)
383
- 384 16) Health and Safety Executive (HSE), UK : EH40/2005 Workplace exposure limits.
385 Table-1:List of Approved Workplace Exposure Limit (WEL) (as consolidated with
386 amendments, December 2011). (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>) , accessed on
387 August 20, 2012.
- 388 17) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : Current AIHA WEEL Guides (2010)
389 (http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/_WEEL_Values2010.pdf)
390
- 391 18) National Toxicology Program (NTP): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium
392 Fluoride in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking water studies) (TR-393) (1990).US.
393 Department of Health and Human Services, National Institute of Health.
394 (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr393.pdf)
- 395 19) 弗素類 産業中毒便覧 増補第2版、1994、pp 23 - 29、医歯薬出版(株)、東京
- 396 20) Dunipace, A.J. *et al.* Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: Micronucleus and
397 sperm morphology studies. J Dent Res 68, 1525-1528 (1989).
- 398 21) Messer, H.H. *et al.* Influence of fluoride intake on reproduction in mice. J Nutr 103,
399 1319-1326 (1973).
- 400 22) US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic
401 Substances and Disease Registry: A Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride,
402 and Fluorine (2003).
- 403 23) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Fluorides: In:
404 Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and
405 Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued
406 in 2013), ACGIH, Cincinnati, OH, USA

- 407 24) International Programme on Chemical Safety (IPCS), World Health Organization
408 (WHO).2002. Environmental Health Criteria 227. Fluorides. Geneva, WHO.
- 409 25) Paul V, Ekambaram P, Jayakumar AR. Effects of sodium fluoride on locomotor behavior
410 and a few biochemical parameters in rats. Environ Toxicol Pharmacol 1998; 6: 187 - 191.
- 411 26) Mullenix PJ, Denbeston PK, Shunior A, et al. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats.
412 Neurotoxicol Teratol 1995; 17: 169 - 177.
- 413 27) 実験動物学事典 藤原公策編、朝倉書店、東京、1989、p481
- 414 28) Heindel JJ, Bates HK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA. Developmental
415 toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water.
416 Fundam Appl Toxicol 1996; 30: 162 - 177.
- 417 29) Hall LL, Kilpper RW, Smith FA, Morken DA, Hodge HC. Kinetic model of fluoride
418 metabolism in the rabbit. Environ Res 13:285-302. (1977).
- 419 30) US. Environmental Protection Agency (US.EPA) : Reregistration Eligibility Decision
420 (RED) Document. PC Code: 075202 (active). Case No. 3132. September 30, 2007
421

422
423
424

有害性総合評価表

物質名：弗化ナトリウム

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 1.0 mg/L 経口毒性：LD₅₀ = 31~146 mg/kg 体重 皮下毒性：LD₅₀ = 175 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 44 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 200 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u> <u>ヒトへの影響</u> ヒトの急性中毒症例の病理解剖で、嘔吐物の誤嚥に起因する出血性の肺水腫、出血性の胃炎、脳浮腫、肝臓・心臓・腎臓の細胞の混濁腫脹がみられた。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：0.5%溶液を塗布したラットの皮膚に表層の壊死、中等度の浮腫、細胞浸潤を認めた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：2%水溶液をウサギの眼に点眼したところ、角膜上皮の損傷と結膜の壊死を誘発した。</p>
ウ 感作性	<p>ヒトの皮膚及び呼吸器に対する感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>1) ラット NOAEL = 30 ppm (換算値：3.38 mg/kg 体重) (ラット、飲水投与、6ヶ月間試験)</p> <p>根拠：F344/N ラット(雌雄各群 10 匹)に、10、30、100、300 ppm 濃度の弗化ナトリウム-脱イオン水溶液を 6 ヶ月間自由に飲水摂取させた。弗素入りの飲水を与えた動物には低弗素餌 (2.1 ppm 以下) を与えた。対照群として、低弗素入りの餌と脱イオン水の対照群、塩化ナトリウム入りの脱イオン水と低弗素餌を与えた対照群、および脱イオン水と標準 NIH-07 飼料を与えた対照群の 3 種を用い、この 3 種の対照群と弗素摂取群とを比較した。弗素摂取群にも対照群にも 6 ヶ月間を通して死亡</p>

は認められなかった。最終体重は、300 ppm 群雌雄で有意に減少した。高用量(100 ppm と 300 ppm)両群では歯の弗素沈着症がみられ、切歯が異常に伸び、摂食に支障をきたしたために、切歯を切断した。300 ppm 群では、雄に切歯エナメル質の変性が増加したが、雌にはみられなかった。300 ppm 群の雌雄で腺胃の過形成がみられ、100 ppm 群の雄 5/10 匹と雌 2/10 匹にもみられた。300 ppm 群の雌雄ともに腺胃の炎症性浸潤、炎症、壊死がみられた。30 ppm 群の雄 2 匹と雌 1 匹に腺胃の炎症性浸潤がみられたが、低弗素飼料と塩化ナトリウム入りの脱イオン水を摂取した対照群の雄 2 匹と雌 3 匹にも炎症性浸潤がみられた。(GLP 試験)。なお、10、30、100、300 ppm の弗素含有飲料水の摂取は、ラットの体重を 0.4 kg、1 日当たりの飲水量を 45 ml と仮定した場合に、それぞれ 1.13、3.38、11.3、67.5 mg/kg 体重/日の弗素摂取に相当すると推算される。

本有害性評価表では、腺胃の粘膜上皮過形成が 100 ppm 群の雄 5/10 匹と雌 2/10 匹に発現し、かつ、30 ppm 雌雄にみられた炎症性浸潤の発生率は対照群と同じであることから、NOAEL は 30 ppm であると判断した。30 ppm 弗素濃度の溶液飲水は、ラットの体重を 0.4 kg、1 日当たりの飲水量を 45 ml と仮定した場合に、3.38 mg/kg 体重/日 の弗素摂取に相当する。

労働補正：労働日数補正 7/5

不確実係数：10

根拠：種差 (10)、

評価レベル = 2.8 mg/m³

計算式:3.38 mg/kg 体重/日 × 60 kg/10 m³ × 7/5 × 1/10 = 2.8 mg/m³

2) マウス LOAEL = 50 ppm (換算値：10 mg/kg 体重) (マウス、飲水投与、6 ヶ月間試験)

根拠：雌雄 B6C3F₁ マウス(雌雄各群 8 から 10 匹)に 10、50、100、200、300、600 ppm 濃度の弗化ナトリウム-脱イオン水溶液を 6 ヶ月間自由に飲水摂取させた。弗素入りの飲水を与えた動物には低弗素餌 (2.1 ppm 以下) を与えた。対照群として、低弗素入りの餌と脱イオン水の対照群、塩化ナトリウム入りの脱イオン水と低弗素餌を与えた対照群、および脱イオン水と標準 NIH-07 飼料を与えた対照群の 3 種を用い、この 3 種の対照群と弗素摂取群とを比較した。600 ppm 群では雄で約半数、雌で半数以上の動物が死亡し、雄 300 ppm 群でも 1 匹死亡した。途中死亡の主な死因は腎臓障害であった。体重増加は、雌雄ともに、200、300、600 ppm 群で有意に抑制された。雄 50 ppm 以上の群では大腿骨皮質と脛骨皮質に類骨が増加し、雌の 100 ppm 以上の群では脛骨及び大腿骨皮質と脛骨皮質に類骨の増加が認められた。雄 300 ppm 以上の群では切歯エナメル質の変性が増加した。(GLP 試験)。なお、10、50、100、200、300、600 ppm の弗素含有飲料水の摂取は、マウスの体重を 0.02 kg、1 日当たりの飲水量を 4 ml と仮定した場合に、それぞれ 2、10、20、30、60、120 mg/kg

	<p>体重/日の弗素摂取に相当すると推算される。</p> <p>本有害性評価表では、大腿骨と脛骨皮質の類骨の増加が雄 50 ppm 群から認められたこと、及び 10 ppm 群雌雄の病理組織所見が報告書に記載されていないことから、LOAELは 50 ppm であると判断した。50 ppm 弗素濃度の溶液飲水は、10 mg/kg 体重/日 の弗素摂取に相当する。</p> <p>労働補正：労働日数補正 7/5 不確実係数：UF=100 根拠：種差（10）、LOAEL→NOAEL の変換（10） 評価レベル = 0.84 mg/m³ 計算式:10 mg/kg 体重×60 kg/10 m³×7/5×1/100 = 0.84 mg/m³</p> <p>【神経毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・弗化ナトリウム投与による実験動物への毒性影響のなかで、中枢・末梢神経系への障害を報じた事例は 2 件を数える。①弗化ナトリウムを経口投与した雌ラットに自発運動量と血液中コリンエステラーゼ活性及び血清、肝臓、骨格筋の全蛋白量には明らかな用量—反応関係が認められた。②妊娠後期に弗化ナトリウムを皮下投与、離乳期、成熟期に弗化ナトリウムを含む飲料水を強制経口投与した SD ラットにおいて種々の行動指標値の数学的処理から得られた RS 値は血漿中の弗素濃度にほぼ直線的に対応し、この RS 値は用量相関性が高いことが判明した。 ・弗化ナトリウムにばく露されたヒトへの健康影響の中で、中枢・末梢神経への障害事例は 3 件を数える。(1)高濃度弗素の飲水地域の児童に IQ の低下、(2)高濃度弗素ばく露児童の IQ 低下(3)飲水ばく露地域の児童の調査への反応時間や視覚認識時間の遅延であった。
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトでの調査で児童の IQ 低下の報告があるが、弗素のばく露濃度が明確ではない。また、動物実験でも生殖毒性が疑われる報告があるが、対照の設定に問題があることから、生殖毒性があるとは判断できない。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：ネズミチフス菌の復帰変異原性試験では、弗化ナトリウムの陰性結果が報告されているが、哺乳類培養細胞での結果は陽性であり、染色体異常および姉妹染色分体交換を誘発する。これらの結果はショウジョウバエ生殖細胞での遺伝子突然変異が陽性であることから妥当であると考えられる。げっ歯類を用いた <i>in vivo</i> 染色体異常試験と小核試験の結果は陽性である。</p> <p>本有害性評価表では、弗化ナトリウムの遺伝毒性は陽性であると判断する。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない</p> <p>根拠：ACGIH (2001) は A4 (fluorides)に、IARC (1987) は 3 (inorganic, used in</p>

	<p>drinking-water) に分類している。 閾値の有無：判断できない</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA(弗素化合物)：2.5 mg/m³、(1996：設定年)(弗素として) 勧告根拠：弗素化合物は目及び気道への刺激性を有する。長期間の弗素ばく露は歯に弗素症を生じる。骨密度増加の閾値は 3.38 mg F /m³ である。刺激性および障害をもたらす骨変化を最小限にするため 2.5 mg/m³ を勧告する²⁸⁾。</p> <p>日本産業衛生学会：情報なし</p> <p>DFG MAK(弗素化合物)：1 mg/m³、H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy Risk C (弗素として) 勧告根拠：弗素化合物の全身毒性の標的は骨への弗素沈着である。弗素濃度 2.4 - 6 mg/m³ または 3.4 mg/m³ に 10 年間ばく露した労働者で骨格弗素沈着症が見られたのに対し、2.4 - 2.65 mg/m³ では弗素沈着は見られなかったことから、これまでの TLV 2.5 mg/m³ が定められた。しかしながら、最近のばく露調査、動物試験によればこれでは不十分である。20 mg/日、20 年間摂取によりステージⅢの骨格弗素沈着症になる。TLV 2.5 mg/m³ は 25 mg/日に相当し高すぎる。ドイツ人の水・食物からの弗素摂取は 0.7-1.2 mg/日であり、上限は 10 mg/日とされている。この値は弗素含有量が 4 mg/L (8 mg/2L/日) の飲料水では骨格弗素沈着症は起きていないことに基づいている。以上より、TLV は 1 mg/m³ (8 時間労働の呼吸量 10 m³ として) となる。マウス経皮毒性の LD₅₀ は低く皮膚吸収がよいと考えられるため'H'とする。ラットの生殖毒性の NOAEL は 9.7 mgF /kg 体重/日で全身毒性の NOAEL の 10 倍であるため、妊娠カテゴリーはCとする。</p> <p>NIOSH(弗化ナトリウム)：2.5 mg/m³ (弗素として) OSHA(弗化ナトリウム)：2.5 mg/m³ (弗素として) UK(無機弗素化合物)：2.5 mg/m³ (弗素として)</p>

425

426

427

有害性評価書

物質名：りん化水素

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：りん化水素

別 名：ホスフィン、三水素化リン

化 学 式：PH₃

分 子 量：34.00

CAS 番号：7803-51-2

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 617 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外 観：無色の腐魚臭のあるガス。

引火点 (C.C.)：引火性ガス

比 重：0.8 (液体)

発火点：38 °C

沸 点：-87.7 °C

爆発限界 (空気中)：1.8 ~ ? vol%、

蒸気圧：4186 kPa (20°C)

溶解性 (水)：26 ml/100 ml (17°C)

蒸気密度 (空気=1)：1.17

換算係数：

1ppm = 1.39 mg/m³ (25°C)

融 点：-133 °C

1mg/m³ = 0.72 ppm (25°C)嗅覚閾値：0.15 ppm²⁸⁾(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性がきわめて高い。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：気体/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：気体は空気より重い。

エ 化学的危険性：加熱、燃焼すると分解し、有毒なフェーム(リン酸化物など)を生じる。空気、酸素、酸化剤(塩素、窒素酸化物など)、金属硝酸塩、ハロゲン他多くの物質と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。多くの金属を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2), 3), 20)}

生産・輸入量：1,000 t 未満

用 途：n 型エピタキシャル成長シリコン、ドーパした酸化シリコンのデポジション、イオン注入用などのドーパントガス。穀物等の燻蒸 (特に船倉に積み込んだ穀物の燻蒸)

製造業者：日本化学工業、輸入：岩谷産業、太陽日酸、住友精化、日本エア・リキード、

高千穂商事 リン化アルミニウム：リン化亜鉛：大塚薬品工業、北海道森林保全協

会、大丸合成薬品、大洋化学工業

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

4. 健康影響

[体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]^{20,21)}

吸入されたりん化水素は肺で速やかに吸収され、主に血液、神経系および肝に分布する。また、中毒死亡例では、大脳、小脳、胃、肝、肺からりん化水素が検出され、りん化物が腎から検出された。一部は無変化のまま呼気中に、一部は次亜りん酸塩として尿中に排泄される。ラットにおいて、呼気に排泄されなかつたりん化水素は、酸化され、次亜りん酸塩と亜りん酸塩として尿に排泄される。りん化水素が完全に酸化されないこと、および、りん化水素として呼気中に排出される比率が、投与量とともに増加することは、酸化経路が遅いことを示唆している。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するりん化水素の急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	59.2ppm 以上/1H ²⁰⁾ , 26.5~33.4 ppm/4H ²⁰⁾	11ppm/4H ⁴⁾	記載なし
経口、LD50	記載なし	記載なし	記載なし
経皮、LD50	記載なし	記載なし	記載なし
腹腔内 LD50	記載なし	記載なし	記載なし

健康影響

・りん化アルミニウムと水を反応させて発生したりん化水素 20~60ppm を雌 Wistar ラットに一回ばく露した。ばく露中は呼吸困難、運動失調、麻痺等が観察された。生き残ったラットを 4 週間後に解剖した結果、肺重量増加、気管支周囲の強い細胞浸潤と中等度浮腫が観察された²⁰⁾。

イ 刺激性及び腐食性

・雄 CD ラットに高圧シリンダーで供給された、りん化水素 20ppm を 12 時間一回ばく露、および 4ppm を一日 4 時間、12 日間繰り返しばく露実験を行った。ばく露中は、呼吸器刺激症状、流涙、流涎等の強い刺激を示唆する症状が認められた²⁰⁾。

ウ 感作性

・調査した範囲内では報告なし。

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

- 66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
- ・雄 CD ラットに高圧シリンダーで供給された、りん化水素 20ppm を 12 時間一回ばく露、および 4ppm を一日 4 時間、12 日間繰り返しばく露実験を行った。ばく露中は、呼吸器刺激症状、流涙、流涎等の強い刺激を示唆する症状が認められたが、14 日後に解剖した際には組織学的に著明な変化を認めなかったと報告されている²⁰⁾。
 - ・雄 ICR マウスに半導体工場で使用される純度のりん化水素 25ppm を 1~8 時間一回ばく露、5ppm を一日 6 時間、週 5 日間、2 週間または 4 週間にわたって繰り返しばく露実験を行った。ばく露開始初期には、手・足を嘗める動作、一回ばく露実験では、ばく露時間に依存して自発運動低下、腹臥位の姿勢、立毛、振戦、流涙等が認められ、繰り返しばく露実験では軽度の立毛が観察され、神経系への影響が示唆された。組織病理学的には、りん化水素が原因と考えられる肺の所見はなく、25ppm 2 時間以上曝ばく露群および 4 週間ばく露群で鼻腔粘膜の炎症が観察された²⁰⁾。
 - ・上記 2 つの結果が急性毒性・健康影響の結果と一致しなかった理由としては、りん化水素以外の不純物や粒子による影響が関与している可能性が考えられる²⁰⁾。
 - ・Fischer344 ラット (30 匹/性/群) を、りん化水素 0、0.3、1.0、3.0ppm、6 時間/日、5 日/週で 13 週間吸入ばく露し、体重増加、血算、生化学、病理組織学的所見を検討した。3ppm ばく露群でも、影響を検出できなかったため、さらに濃度を上げて 5ppm および 10ppm ばく露を行った。10ppm ばく露群では、雌 4/10 がばく露 3 日目で死亡した。雄の 10 ppm ばく露群およびその他の濃度のばく露群では死亡はみられなかった。雌の 10ppm では 18 時間(6 時間/日×3 日間)で死亡、3ppm では 13 週間ばく露で異常検出はなかったことから、死亡においてきわめてシャープな用量反応を示した⁹⁾。
 - ・B6C3F1 マウスと Fischer344 ラット (18 匹/性/群) で、りん化水素 0、1.25、2.50 および 5.00ppm を、6 時間/日、5 日/週で 2 週間吸入ばく露させた。体重、臓器重量、血算、生化学、病理組織学的所見を検討した。死亡は観察されなかった。5.00ppm ばく露群では、雄ラットおよびマウスで肺重量が 21-29%の有意な減少を示し、雌ラットおよびマウスで心臓重量が 16-27%の有意な増加を認めた。病理組織学的所見では、心筋症を対照群で雄 2/6、雌 1/6、5ppm ばく露群で雄 1/6、雌 4/6 で認めた。この結果より、NOAEL を 2.5ppm (0.62mg/m³)としている⁹⁾。
 - ・雄 Charles River-CD ラット 6 匹を 4ppm(5.6mg/m³)で、4 時間/日で 2 週間にわたり 12 回吸入ばく露した。肺、気管、眼および腎の病理組織学的所見を検討した。その結果、軽度の呼吸器刺激および立毛がばく露群で認められた。病理所見からは暴露による影響は認められなかった。体重増加曲線では、対照群と比べ、ばく露群で 8%減少が認められたが、14 日間で回復した⁹⁾。
 - ・7 週齢雌雄 Balb/c マウス各 12 匹に、0.3、1.0、4.5ppm のりん化水素を一日 6 時間、週 5 日間、13 週間ばく露した。また 10 匹に 5.5ppm を 2 週間ばく露し、体重増加および相対臓器重量を検討した。13 週間ばく露実験では、ばく露終了後の体重増加量は、雌の最高ばく露群で対照群より 10%少なく、統計学的に有意であった。また、相対臓器重量の増加が雌の最高濃度ばく露群においてみられ、軽度の減少がみられた雄マウスとは対照的であった。2 週間ばく露実験では有意ではないが、軽度の体重増加の抑制が観察

105 された²⁰⁾。

106

107 経口投与

108 ・調査した範囲内では報告なし。

109

110 [神経毒性]

111 ・リン化アルミニウムと水を反応させて発生したりん化水素 20～60ppm を雌 Wistar
112 ラットに一回ばく露した。ばく露中は呼吸困難、運動失調、麻痺等が観察された²⁰⁾。

113 ・雄 ICR マウスに半導体工場で使用される純度のりん化水素 25ppm を 1～8 時間一回
114 ばく露、5ppm を一日 6 時間、週 5 日間、2 週間または 4 週間にわたって繰り返しば
115 く露実験を行った。ばく露開始初期には、手・足を嘗める動作、一回ばく露実験では、
116 ばく露時間に依存して自発運動低下、腹臥位の姿勢、立毛、振戦、流涙等が認められ、
117 繰り返しばく露実験では軽度の立毛が観察され、神経系への影響が示唆された²⁰⁾。

118

119 オ 生殖毒性

120 吸入ばく露

121 ・8 週齢雄 B6C3F1 マウスを 5 ppm のリン化水素に 10～12 日間ばく露し、無処置雌マウ
122 ス群(2 匹の雌マウス/雄マウス)と 4 日間の交配を 6 回連続する優性致死試験を行った。6
123 群の雌マウスにおいて胚吸収率の有意な増加はみられなかった²⁷⁾。²⁰⁾。

124 ・Sprague-Dawley ラット(24 匹/群)の妊娠 6-15 日に、0.03、0.30、5.00、7.50ppm(それ
125 ぞれ 0.04、0.40、4.20、7.00、10.40 mg/m³)のりん化水素を 6 時間/日で吸入ばく露し、
126 妊娠 20 日に全群を解剖した。対照群には室内空気のみを吸入させた。なお、7.50ppm
127 群で強い致死性が認められたため、この群は除外した。体重、摂餌量、一般状態には、
128 いずれのばく露群でも変化を認めなかった。0.03 ppm ばく露群(1.3)で、吸収胚が対照群
129 (0.5)に比較し増加したが、他の高濃度群ではみられなかった。胎児にばく露に関連した
130 奇形はみられなかった。NOAEL と FEL の濃度が近接しているのは、りん化水素が極めて
131 急勾配の濃度反応曲線を有していることを示している。これより、母動物毒性および
132 生殖毒性の NOAEL は 5.0ppm(7mg/m³)としている⁹⁾。

133

134 経口投与/経皮投与/その他の経路等

135 ・調査した範囲内では報告なし。

136

137 カ 遺伝毒性 (変異原性)

138 ・試験結果のコメント、評価等

139 テドラ-バッグを用いてりん化水素ガスのエームス試験を行ったが、変異原性は陰性であ
140 った²⁰⁾。

141 ・7 週齢雌雄 Balb/c マウス各 12 匹に、0.3、1.0、4.5ppm のりん化水素を一日 6 時間、
142 週 5 日間、13 週間ばく露した。また 10 匹に 5.5ppm を 2 週間ばく露し、骨髄、末梢血・
143 脾リンパ球、皮膚角質細胞の小核試験、リンパ球 *hprt* 遺伝子座の突然変異試験を実施し

144 た。4.5ppm 群でのみ骨髄と脾リンパ球の小核が有意に増加した。2 週間ばく露実験で
 145 是小核試験は陰性であった。著者は、リン化水素には弱い遺伝毒性がある結論している
 146 20)。

147 ・12 週齢雄性 CD-1 マウス各 5 匹に、0、5、10、15ppm のりん化水素を 6 時間ばく露し、
 148 20 時間後に摘出した脾細胞を分離培養し、姉妹染色分体交換、染色体異常、脾二核細胞
 149 および骨髄多核赤芽球の小核試験を行った。すべての試験で結果は陰性であったが、細
 150 胞増殖の周期がばく露量に依存して遅くなったと報告している 20)。

151 ・8 週齢雄性 F344 ラットおよび B6C3F1 マウスに、0、1.25、2.5 および 5ppm のりん化
 152 水素を一日 6 時間、9 日間反復ばく露し、ばく露終了 20 時間後に採血し、リンパ球を分
 153 離培養後に姉妹染色分体交換、染色体異常、二核リンパ球細胞および骨髄・末梢多核赤血
 154 球の小核試験を実施した。結果はすべて陰性であった 20)。

155 ・8 週齢雄 B6C3F1 マウスを 5 ppm のりん化水素に 10~12 日間ばく露し、無処置雌マウ
 156 ス群(2 匹の雌マウス/雄マウス)と 4 日間の交配を 6 回連続する優性致死試験を行った。6
 157 群の雌マウスにおいて胚吸収率の有意な増加はみられなかった 27)。

158

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 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、大腸菌WP2uvrA 代謝活性化-および+で実施 ²³⁾	-
<i>In vivo</i>	小核試験	Balb/cマウス 骨髄細胞、脾リンパ球 末梢血リンパ球、皮膚角質細胞 ²⁰⁾	+
		CD-1マウス骨髄細胞 ²⁰⁾	-
		F344ラット骨髄細胞、B6C3F1マウス末梢 赤血球 ²⁰⁾	-
		姉妹染色体交換試験	CD-1マウス脾細胞 ²⁰⁾
		F344ラットリンパ球、B6C3F1マウスリン パ球 ²⁰⁾	-
	染色体異常試験	CD-1マウス脾細胞 ²⁰⁾	-
		F344ラットリンパ球、B6C3F1マウスリン パ球 ²⁰⁾	-
	優性致死試験	B6C3F1マウス	-

159 - : 陰性 + : 陽性

160
 161 キ 発がん性

162 吸入ばく露

163 ・調査した範囲内では報告なし。

164

165 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- 166 ・飼料を 2,000ppm リン化水素で 6 カ月間封入ばく露し、投与 48 時間前に開封して飼料
 167 中の残留りん化水素をばく露させるという方法で、雌雄 SD ラットを用いた発がん実験
 168 を行った。残留りん化水素濃度は 5ppb であったが、2 年間観察したが発がん、成長に
 169 おける影響等の変化は認めなかった²⁰⁾。

171 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

172 ア 急性毒性

- 173 ・比較的最近の自殺企図によるリン化アルミニウム、リン化亜鉛錠剤服用によるりん化水
 174 素による急性中毒例の文献をまとめると、消化器症状(悪心、嘔吐、コレラ様下痢、腹痛)、
 175 神経症状(多汗、冷感、頭痛、めまい、振戦、疲労感、脱力感、歩行困難)、呼吸器系自覚
 176 症状(咽頭部痛、咳、肺刺激、胸骨下・横隔膜部痛等)があり、他覚的には、急性呼吸困難、
 177 気管支炎、肺水腫、血圧低下、不整脈、洞性頻脈、心電図異常(ST・T 波異常、右脚プロ
 178 ック)、運動失調、痙攣、昏睡、失神、肝障害、腎不全等が観察され、遅発性肺浮腫また
 179 は心不全が死因となっている²⁰⁾。
- 180 ・1960-61 年に船積み用穀物ターミナルでリン化アルミニウムによる穀物薫蒸が開始され、
 181 その作業に従事した 67 名の作業者の自覚症状をインタビューした。その結果、下痢(有
 182 訴率 82%)、吐き気(73%)、心窩部痛(65%)、胸部絞約感(52%)、呼吸困難(34%)、胸痛(29%)、
 183 動悸(27%)、頭痛(83%)、めまい(35%)の症状が、りん化水素のばく露毎に訴えられたが、
 184 慢性影響はなかったと報告している。呼吸領域のりん化水素濃度は、0.1N 過マンガン酸
 185 カリウム+10%硫酸溶液を捕集液とし比色により測定され、穀物ターミナルからの船積み
 186 作業で 3-35ppm、船倉で 3.7-9ppm であった²⁰⁾。
- 187 ・船倉内でシリコンマンガニウム鉱石掻き出し作業中に(作業時間 4 時間半)、鉱石中に含まれ
 188 るリンと水分の反応で発生したりん化水素が原因の可能性のある急性中毒例 9 例(女 5 例、
 189 男 4 例)が報告された。6 例が 8 日以上以上の休業を要し、発熱、悪寒、悪心、全身倦怠等の
 190 自覚症状、咽頭発赤、湿性ラ音、下肺野を中心とした淡いびまん性陰影、軽度末梢気道
 191 閉塞、腸音昂進、上腹部痛、肝腫大、白血球増加、軽度の閉眼指鼻試験陽性(2 例)、ロン
 192 ベルグ陽性(1 例)等が観察された。心電図上の異常所見はなかった。本報告では、りん化
 193 水素ばく露濃度に関する記載はないが、作業前に船内の上層部 2 ヶ所で、検知管 (#7:
 194 検知限度 0.5 ppm) を用いて測定が行われており、りん化水素が検知されないことを確
 195 認して作業が開始された。作業中に一部の作業者が異臭に気付いており、りん化水素ガ
 196 スは比重が空気より重く、船内の底部近くに溜まっていたものと推定された^{20),29)}。
- 197 ・半導体製造機械メーカーに勤務する 2 名が、配管接続作業の際にりん化水素にばく露し
 198 治療を受けた例が報告されている。症例 1 は、低濃度のりん化水素(濃度未記載)を約 10
 199 秒間吸入し、直後から発熱(37.2℃)、咽頭痛、頭重感、手足のしびれ等が出現した。咽頭
 200 痛と手足のしびれは 1 週間ほど持続した。20 日後に再度りん化水素にばく露し(発生源
 201 において 0. 2ppm 程度)、足のしびれ、不安感が数十分間持続した。症例 2 はりん化水
 202 素に微量ばく露し(濃度未記載)、軽度の呼吸困難、直後より手のしびれ、腹満感、口渇
 203 等の症状が出現した。約 2 週間後から両下腿の鈍痛、両足のしびれ等の訴えが出現し、

204 約 5 週間の経過で症状は消失した。胸部 X 線、血算、生化学等の各種検査成績は 2 例と
 205 も正常範囲内であった。ばく露濃度測定法についての記述はない²⁰⁾。

206 ・航海中にリン化アルミニウムで穀物薫蒸を行った輸送船で発生した 29 名の乗組員と 2
 207 名の小児のりん化水素中毒を報告している。乗組員の自覚症状・他覚所見として、軽度の
 208 呼吸困難(有訴率 59%)、咳(52%)、痰(41%)、鼻汁(17%)、嘔気(72%)、黄疸(52%)、嘔吐
 209 (45%)、下痢(21%)、倦怠(86%)、頭痛(66%)、眠気(62%)、めまい(62%)、知覚異常(59%)、
 210 振戦(31%)、衰弱感(24%)、運動失調(2 例)、複視(2 例)であった。乗組員 4 例が入院し、
 211 筋脱力(4 例)、軽度の呼吸困難と胸部灼熱感(3 例)、下肢の知覚異常(2 例)、筋由来の CPK
 212 上昇(2 例)、心悸亢進(1 例)、嘔気・嘔吐(1 例)の所見があった。4 例とも心電図の異常は
 213 なく、6 日目には軽快した。4 才 9 カ月の子供は、悪心、嘔吐等を訴え、心電図上頻脈、
 214 ST 低下、心エコー検査で左室機能低下、心筋由来の CPK 増加があり、心筋障害が推定
 215 された。これらの所見は 72 時間以内には正常に戻った。2 才の小児は死亡し、剖検でう
 216 っ血性心不全、肺浮腫、胸水貯留、脾腫大、局所性心筋壊死、僧帽弁・大動脈弁炎症、肺
 217 胞の肥厚を伴う気道上皮の平坦化、肺毛細血管の充血がみられた。りん化水素濃度は、
 218 中毒発生 2 日後に CDC、NIOSH 等によって測定され、船倉の空き空間で 20-30ppm、
 219 主デッキの換気口で 12ppm、船体中央部の居住区域で 0.5ppm であった²⁰⁾。

220 ・米国での 1 名の症例報告がある。42 歳男性で、薫蒸剤としてのリン化アルミニウム製造
 221 工場の諸工程に 14 年従事。工程のトラブルによる急性吸入曝露。胸痛、息切れ、脱力、
 222 めまい、失見当識、嘔気・嘔吐を自覚。工場診療所での所見では、呼吸数正常であるが、
 223 顔面蒼白、発汗、気分不良。心音減弱、血圧 78/58mmHg、房室結節徐脈(58/分)。心筋
 224 梗塞を疑われ、救急搬送。救急病院では、心電図 洞調律、不整脈なし、血液検査 CK-MB
 225 index 正常、トロポニン正常、肝機能・腎機能・末梢血検査正常、X 線検査 異常なし、
 226 症状は改善し、6 時間後に消失。保護具の着用はなかった²⁴⁾。

227 ・インド人 1 名の症例報告がある。34 歳男性で、自殺目的で 3 g 錠のリン化アルミニウム
 228 錠剤 2 錠を服用。3 時間後に救急病院に入院した。入院時、嘔吐、腹部不快感、不安感、
 229 心拍数 90、収縮期血圧 70mmHg、心音減弱、第 3 音聴取。白血球 26,530、血糖 466、
 230 血液ガス 代謝性/呼吸性アシドーシス、心電図 非特異的 S-T 変化、心エコー 心駆出
 231 率 45%で急性心筋炎の可能性があり、補液、昇圧剤(ドーパミン)、硫酸マグネシウム
 232 などで治療した。48 時間後、全体的に落ち着いたが、嘔気を伴う心窩部痛、臍周囲部痛
 233 が持続し、高血糖とあわせて膵炎を疑い検査した結果、血清アミラーゼ 316、リパーゼ
 234 1405、腹部 MRI で浮腫性の膵頭部が観察され、急性膵炎と確定診断され、内科的治療
 235 を受けた。入院 12 日目にはアミラーゼやリパーゼが正常範囲内に戻り、心機能も改善し、
 236 14 日目に退院した。この例は世界で最初の急性膵炎の症例である²⁵⁾。

237 ・イランでの 3 名の症例報告がある。母親 35 歳、娘 18 歳、息子 6 歳が 20 錠のリン化ア
 238 ルミニウムを含む 15 の米袋のある部屋で就寝した。10 時間後の朝に息子が強い腹痛と
 239 口渇を自覚し、医師が診察したが診断がつかず、翌夜も同じ部屋で 3 人とも就寝した。
 240 息子は 1 日目の朝、強い腹痛と口渇あり。2 日目の朝、呼吸不全、激しい嘔吐、強い心
 241 窩部痛、低血圧、チアノーゼを呈し、救急搬送中に心停止し死亡した。娘は、2 日目の
 242 朝に ICU に入院。症状はひどい腹痛、口渇、嘔吐反射、蒼白、血圧 85/60mmHg、心拍

243 数 125、呼吸数 17、酸素飽和度 85%、動脈血ガス分析で代謝性アシドーシス、高血糖で
 244 あった。母親は、2 日目の朝 ICUに入院、強い心窩部痛、血圧 85/60、心拍数 100、呼
 245 吸数 20、酸素飽和度 87%、動脈血ガス分析で代謝性アシドーシス、心電図で洞性頻脈、
 246 高血糖などであった。娘と母親は、重炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、グルコン酸
 247 カルシウム輸液で保存的治療を実施、48 時間後には症状・症候は改善し、3 日目に退院
 248 している。高血糖症は初めての所見であり、24 時間持続した²⁶⁾。

249

250 イ 刺激性及び腐食性

251 ・自殺企図によるリン化アルミニウム、リン化亜鉛錠剤服用によるりん化水素による急性
 252 中毒例の文献で、呼吸器系自覚症状(咽頭部痛、咳、肺刺激、胸骨下・横隔膜部痛等)があ
 253 り、他覚的には、急性呼吸困難、気管支炎がみられた²⁰⁾。

254 ・職業ばく露症例において、呼吸困難、胸痛、咽頭発赤、咽頭痛、咳、痰、鼻汁などの症
 255 状がみられたという多くの報告がある²⁰⁾。

256

257 ウ 感作性

258 ・調査した範囲内では報告なし。

259

260 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

261 ・調査した範囲内では報告なし。

262

263 [神経毒性]

264 ・自殺企図によるリン化アルミニウム、リン化亜鉛錠剤服用によるりん化水素による急性中
 265 毒例をまとめると、神経症状(多汗、冷感、頭痛、めまい、振戦、疲労感、脱力感、歩行困
 266 難)、他覚的には、急性呼吸困難、運動失調、痙攣、昏睡、失神が観察された²⁰⁾。

267 ・1960-61 年に船積み用穀物ターミナルでリン化アルミニウムによる穀物薫蒸が開始され、
 268 その作業に従事した 67 名の作業者の自覚症状をインタビューした結果、吐き気(73%)、心
 269 窩部痛(65%)、胸部絞約感(52%)、呼吸困難(34%)、胸痛(29%)、動悸(27%)、頭痛(83%)、め
 270 ままい(35%)の症状がみられた²⁰⁾。

271 ・半導体製造機械メーカーに勤務する 2 名が、配管接続作業の際にりん化水素にばく露し治
 272 療を受けた例が報告されている。症例 1 は、低濃度のりん化水素(濃度未記載)を約 10 秒間
 273 吸入し、直後から発熱(37.2℃)、咽頭痛、頭重感、手足のしびれ等が出現した。咽頭痛と手
 274 足のしびれは 1 週間ほど持続した。20 日後に再度りん化水素にばく露し(発生源において 0.
 275 2ppm 程度)、足のしびれ、不安感が数十分間持続した。症例 2 はりん化水素に微量ばく露
 276 し(濃度未記載)、軽度の呼吸困難、直後より手のしびれ、腹満感、口渴等の症状が出現し
 277 た。約 2 週間後から両下腿の鈍痛、両足のしびれ等の訴えが出現し、約 5 週間の経過で症
 278 状は消失した²⁰⁾。

279 ・航海中にリン化アルミニウムで穀物薫蒸を行った輸送船で発生した 29 名の乗組員の自覚
 280 症状・他覚所見として、軽度の呼吸困難(有訴率 59%)、咳(52%)、痰(41%)、鼻汁(17%)、嘔
 281 気(72%)、黄疸(52%)、嘔吐(45%)、下痢(21%)、倦怠(86%)、頭痛(66%)、眠気(62%)、めま

282 い(62%)、知覚異常(59%)、振戦(31%)、衰弱感(24%)、運動失調(2例)、複視(2例)であった。
 283 りん化水素濃度は、中毒発生 2 日後に測定され、船倉の空き空間で 20-30ppm、主デッキ
 284 の換気口で 12ppm、船体中央部の居住区域で 0.5ppm であった²⁰⁾。

285

286 生殖毒性。

287 ・調査した範囲内では報告なし。

288

289 オ 遺伝毒性

290 ・31人の燻蒸作業者と21人のコントロール作業者の、末梢リンパ球小核試験、尿変異原
 291 性試験、血液・血清生化学検査を実施した。りん化水素バッチによるばく露濃度は最大
 292 2.4ppm であった。小核試験、尿変異原性ともに、りん化水素ばく露に関連のある変化
 293 はなかった²⁰⁾。

294

295 カ 発がん性

296 ・調査した範囲内では報告なし。

297

298 発がんの定量的リスク評価299 ・りん化水素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)}。

300

301 発がん性分類302 IARC：情報なし⁵⁾303 産衛学会：情報なし⁶⁾304 EU Annex VI：情報なし⁷⁾305 NTP 12th：情報なし⁸⁾306 ACGIH：情報なし¹⁴⁾

307

308 (3) 許容濃度の設定

309 ACGIH：TLV-TWA 0.3 ppm (0.42 mg/m³)、TLV-STEL 1.0 ppm (1.4 mg/m³) (1976：設
 310 定年)¹⁴⁾

311 勧告根拠：

312 1960-61年に船積み用穀物ターミナルでりん化アルミニウムによる穀物薫蒸が開始され、そ
 313 の作業に従事した67名の作業者の自覚症状をインタビューした。その結果、胸部絞約感、心
 314 窩部痛、中枢神経系症状が、10ppm以下の濃度で観察されたと報告している。ACGIHはこ
 315 の結果を紹介し、TLV-TWAとして0.3ppm、STEL 1ppmを勧告している²¹⁾。

316

317 日本産業衛生学会：最大許容濃度 0.3 ppm (0.42 mg/m³) 常時この濃度以下に保つこと⁶⁾318 勧告根拠：

319 半導体製造機械メーカーに勤務する2名が、配管接続作業の際にりん化水素にばく露し治
 320 療を受けた例を報告している。症例1は、低濃度のりん化水素(濃度未記載)を約10秒間吸入

321 し、事後から発熱(37.2℃)、咽頭痛、頭重感、手足のしびれ等が出現した。咽頭痛と手足のし
 322 びれは1週間ほど持続した。20日後に再度りん化水素にばく露し(発生源において0.2ppm程
 323 度)、足のしびれ、不安感が数十分間持続した²⁰⁾。

324 りん化水素の許容濃度を設定するに当たってのデータは、量・質ともに十分とはいえないが、
 325 当面、りん化水素による刺激、呼吸循環系・消化器系・神経系に対する急性影響防止を目的と
 326 し、最大許容濃度として0.3ppmを勧告している²⁰⁾。

327

328 DFG MAK : 0.1 ppm (0.14 mg/m³) Pregnancy Risk C¹⁵⁾

329 NIOSH : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³)、TLV-ST 1 ppm (1 mg/m³)¹⁶⁾

330 OSHA : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³)¹⁷⁾

331 UK : Long term Exposure Limit 0.1 ppm (0.14 mg/m³)、

332 Short-term Exposure Limit (15 分間) 0.2ppm (0.28 mg/m³)¹⁸⁾

333 AIHA に情報はなかった¹⁹⁾。

334

335

336 参考文献

337 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 694 (1997)

338 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 p303 (2013)

339 3) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果

340 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))

341 5) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs

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

343 6) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 53 巻 (2012)

344 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex
 345 VI to Regulation (EC) No 1272/2008

346 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)

347 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report

348 (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)

349 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values

350 10) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" ,(2000)

351 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)

352 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"

353 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06_02_eng.pdf)

354 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)

355 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)

356 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines

357 Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for

358 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage

359 exposures. May 2009"(2009)

- 360 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 361 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 362 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2013)
- 363 (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 364 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 365
- 366 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
- 367 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 368 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December 2011)
- 369 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 370 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2010)
- 371 ([http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/](http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf)
- 372 [WEEL_Values2010.pdf](http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf))
- 373 20) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 40 巻第 5 号 p165
- 374 (1998)
- 375 21) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure
- 376 Indices for Phosphine (2001)
- 377 22) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : Environmental health criteria 73,
- 378 Phosphine and Selected Metal Phosphides. World Health Organization, Geneva (1988)
- 379 23) (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
- 380 物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 92, B24 (2000)
- 381 24) Sudakin DL. Occupational exposure to aluminium phosphide and phosphine gas? A
- 382 suspected case report and review of the literature. Hum Exp Toxicol. 2005
- 383 Jan;24(1):27-33.
- 384 25) Verma SK, Ahmad S, Shirazi N, Barthwal SP, Khurana D, Chugh M, Gambhir HS. Acute
- 385 pancreatitis: a lesser-known complication of aluminum phosphide poisoning. Hum Exp
- 386 Toxicol. 2007 Dec;26(12):979-81.
- 387 26) Shadnia S, Mehrpour O, Abdollahi M. Unintentional poisoning by phosphine released
- 388 from aluminum phosphide. Hum Exp Toxicol. 2008 Jan;27(1):87-9.
- 389 27) Kligerman AD et al. Cytogenetic and germ cell effects of phosphine inhalation by rodents:
- 390 II. Subacute exposures to rats and mice. Environ Mol Mutagen. 1994; 24:301-6.
- 391 28) US EPA : Technology Transfer Network-Air Toxics Web Site
- 392 (<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/phosphin.html>)
- 393 29) 兼崎 暉、村井 直樹 : 船艙内の MnSi 鉱石の掻き出し作業に従事した労働者に発生した急性
- 394 燐化水素中毒、日本災害医学会会誌 Vol. 32, No. 7, 538-543 (1984)
- 395

396
397
398

有害性総合評価表

物質名：りん化水素

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 11 ppm /4h 経口毒性：データなし</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 26.5 ~33.4 ppm/4h 経口毒性：データなし</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：データなし</p> <p><u>健康影響</u> ・リン化アルミニウムと水を反応させて発生したりん化水素 20~60ppm を雌 Wistar ラットに一回ばく露した。ばく露中は呼吸困難、運動失調、麻痺等が観察され、生き残ったラットを 4 週間後に解剖した結果、肺重量増加、気管支周囲の強い細胞浸潤と中等度浮腫が観察された。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：ヒトのばく露症例で、呼吸困難、胸痛、咽頭発赤、咽頭痛、咳、痰、鼻汁などの症状がみられている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：りん化水素 20ppm を 12 時間一回ばく露、および 4ppm を一日 4 時間、12 日間繰り返しばく露ラットにおいて、ばく露中、流涙、流涎等の強い刺激を示唆する症状が認められた。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>NOAEL: 1.0ppm</p> <p>根拠： 7 週齢雌雄の Balb/c マウス各群 12 匹に、0.3、1.0、4.5ppm のりん化水素を一日 6 時間、週 5 日間、13 週間ばく露し、ばく露終了後の体重増加量は雌の最大のばく露群でコントロール群より 10%少なく、統計学的に有意であった。これより NOAEL を 1.0ppm とした。</p> <p>不確実係数 10 根拠： 種差 (10) 評価レベル：0.075ppm (0.10mg/m³) 計算式：1.0ppm×6/8×1/10=0.075ppm</p>

	<p>[神経毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図によるリン化アルミニウム、リン化亜鉛錠剤服用によるりん化水素による急性中毒例をまとめると、神経症状(多汗、冷感、頭痛、めまい、振戦、疲労感、脱力感、歩行困難)がみられ、他覚的には、急性呼吸困難、運動失調、痙攣、昏睡、失神が観察された。 ・1960-61年に船積み用穀物ターミナルでリン化アルミニウムによる穀物薫蒸の作業に従事した67名の作業者の自覚症状をインタビューした結果、吐き気(73%)、心窩部痛(65%)、胸部絞約感(52%)、呼吸困難(34%)、胸痛(29%)、動悸(27%)、頭痛(83%)、めまい(35%)の症状がみられた。 ・半導体製造機械メーカーに勤務する2名が、配管接続作業の際にりん化水素にばく露し治療を受けた2例が報告されている。症例1は、低濃度のりん化水素(濃度未記載)を約10秒間吸入し、直後から発熱(37.2℃)、咽頭痛、頭重感、手足のしびれ等が出現した。咽頭痛と手足のしびれは1週間ほど持続した。症例2はりん化水素に微量ばく露し(濃度未記載)、軽度の呼吸困難、直後より手のしびれ、腹満感、口渇等の症状が出現した。約2週間後から両下腿の鈍痛、両足のしびれ等の訴えが出現し、約5週間の経過で症状は消失した。 ・航海中にリン化アルミニウムで穀物薫蒸を行った輸送船で発生した29名の乗組員の自覚症状・他覚所見として、軽度の呼吸困難(有訴率59%)、倦怠(86%)、頭痛(66%)、眠気(62%)、めまい(62%)、知覚異常(59%)、振戦(31%)、衰弱感(24%)、運動失調(2例)、複視(2例)がみられた。りん化水素濃度は、中毒発生2日後に測定され、船倉の空き空間で20-30ppm、主デッキの換気口で12ppm、船体中央部の居住区域で0.5ppmであった。 ・りん化水素20~60ppmを一回ばく露した雌Wistarラットで、ばく露中、呼吸困難、運動失調、麻痺等が観察された。 ・雄ICRマウスに半導体工場で使用される純度のりん化水素25ppmを1~8時間一回ばく露、5ppmを一日6時間、週5日間、2週間または4週間にわたって繰り返しばく露実験を行った。ばく露開始初期には、手・足を嘗める動作、一回ばく露実験では、ばく露時間に依存して自発運動低下、腹臥位の姿勢、立毛、振戦、流涙等が認められ、繰り返しばく露実験では軽度の立毛が観察され、神経系への影響が示唆された。
オ 生殖毒性	生殖毒性：なし
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：<i>in vitro</i>、<i>in vivo</i>においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。</p>
キ 発がん性	発がん性：調査した範囲内で情報は得られていない。

<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TWA : 0.3 ppm (0.42 mg/m³)、経皮吸収 なし</p> <p>STEL : 1.0 ppm (1.4 mg/m³)</p> <p>根拠 (妥当性の評価) :</p> <p>1960-61 年に船積み用穀物ターミナルでリン化アルミニウムによる穀物薫蒸が開始され、その作業に従事した 67 名の作業者の自覚症状をインタビューした。その結果、胸部絞約感、心窩部痛、中枢神経系症状が、10ppm 以下の濃度で観察されたと報告している。ACGIH はこの結果を紹介し、TWA-TLV として 0.3ppm、STEL 1ppm を勧告している。</p> <p>日本産業衛生学会 最大許容濃度 0.3 ppm (0.42 mg/m³) 常時この濃度以下に保つこと⁶⁾</p> <p><u>勧告根拠</u> :</p> <p>半導体製造機械メーカーに勤務する 2 名が、配管接続作業の際にりん化水素にばく露し治療を受けた例を報告している。症例 1 は、低濃度のりん化水素(濃度未記載)を約 10 秒間吸入し、事後から発熱(37.2℃)、咽頭痛、頭重感、手足のしびれ等が出現した。咽頭痛と手足のしびれは 1 週間ほど持続した。20 日後に再度りん化水素に曝露し(発生源において 0.2ppm 程度)、足のしびれ、不安感が数十分間持続した。</p> <p>りん化水素の許容濃度を設定するに当たってのデータは、量・質ともに十分とはいえないが、当面、りん化水素による刺激、呼吸循環系・消化器系・神経系に対する急性影響防止を目的とし、最大許容濃度として 0.3ppm を勧告している。</p> <p>DFG MAK : 0.1 ppm (0.14 mg/m³) Pregnancy Risk C¹⁵⁾</p> <p>NIOSH : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³)、TLV-STEL 1 ppm (1 mg/m³)¹⁶⁾</p> <p>OSHA : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³)¹⁷⁾</p> <p>UK : Long term Exposure Limit 0.1 ppm (0.14 mg/m³)、 Short-term Exposure Limit (15 分間) 0.2ppm (0.28 mg/m³)¹⁸⁾</p> <p>AIHA に情報はなかった。</p>
------------------	--

399

400