

## 有害性評価書

物質名：ウレタン

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名称：ウレタン

別名：カルバミン酸エチル、エチルカーバメイト、エチルウレタン

化学式：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> / NH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

分子量：89.09

CAS 番号：51-79-6

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 60 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：ほとんど無臭、無色の結晶またはペレット、あるいは白色顆粒状粉末	蒸気密度 (空気=1) : 3.07
	引火点 (C.C.) : 92 °C
比重 (水=1) : 1.1	溶解性 (水) : 0.2 g/100 ml
沸点 : 182~184 °C	オクタノール/水分配係数 (log Pow) : -0.15
融点 : 48~50 °C	換算係数 : 1ppm = 3.64 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
蒸気圧 : 48 Pa (25°C)	1mg/m <sup>3</sup> = 0.27 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性：可燃性。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：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：加熱や燃焼により分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物)を生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2)</sup>

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用途：生化学用

製造業者：報告なし

## 4. 健康影響

## (1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するウレタンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし
経口、LD50	2500 mg/kg bw <sup>3)</sup>	1809 mg/kg bw <sup>3)</sup>	データなし
経皮、LD50	1750 mg/kg bw <sup>3)</sup>	1800 mg/kg <sup>3)</sup>	データなし
腹腔内 LD50	1539 mg/kg bw <sup>3)</sup>	1500 mg/kg bw <sup>3)</sup>	データなし

### 健康影響

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

##### 吸入ばく露

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

##### 経口投与

- ・ F344/Nラット雌雄各群10匹に0、0.011、0.033、0.11、0.33、1%の濃度で13週間飲水投与（雄で0、8、23、78、287、622 mg/kg/day、雌で0、11、33、114、332、525 mg/kg/day）した結果、0.33%群の雌1/10匹、1%群の雄7/10匹、雌4/10匹が死亡し、0.011%以上の群の雌及び0.033%以上の群の雄で白血球及びリンパ球の減少がみられ、0.11%以上の群で体重増加の抑制、肺、腎臓、肝臓の相対重量の増加、脾臓、リンパ節のリンパ球の枯渇、雄では精巣上体の精子の運動性、濃度の有意な減少を認め、0.33%以上の群で肝細胞の空胞化、1%群で骨髄細胞数の減少に有意差を認めた。0.11%以上の群の雌では用量に依存した腎症の発生率増加や症状の悪化もみられ、発生率増加に有意差を認め、雌では1%群で発情周期の長期化がみられた<sup>13, 14)</sup>。
- ・ B6C3F1マウス雌雄各群10匹に0、0.011、0.033、0.11、0.33、1%の濃度で13週間飲水投与した結果、0.33%以上の群の全数が死亡し、0.11%群で体重増加の抑制、肺、腎臓、肝臓の相対重量の増加、肺の炎症、肝細胞の空胞化等の変性、雄で精巣上体の精子の運動性、濃度の減少、雌で卵巣の萎縮の増加、0.33%以上の群で心臓の出血と石灰化、脾臓、リンパ節、胸腺のリンパ球の枯渇を認め、雌で卵胞の変性の増加に有意差を認めた。また、0.11%以上の群では骨髄細胞数の減少がみられ、1%群で有意差を認めた。雄1%群で精細管の変性の増加も有意差がみられた<sup>13, 14)</sup>。
- ・ B6C3F1マウス雌雄各群48匹に0、0.001、0.003、0.009%の濃度で2年間飲水投与（雄

で0、1.2、3.3、10 mg/kg/day、雌で0、1、3、8.8 mg/kg/day) した結果、0.001%以上の群で試験期間を通して体重増加の抑制がみられ、0.001%以上の群の雌及び0.009%群の雄で生存率の低下、0.001%以上の群の肝臓で好酸性細胞巣と血管拡張、雌で子宮の血管拡張、血栓の発現頻度に増加傾向を認め、0.003%以上の群で有意差を認めた。雌雄の0.003%以上の群で心臓内皮の過形成の増加、0.009%群で肺重量増加を認め、また心臓の血管拡張、肝臓の血栓の増加がみられた<sup>13, 15)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

##### 吸入ばく露

- ・ 妊娠9日のICRマウス各群8-24匹に昇華させたウレタン1.28 mg/L(0.486 ppm)を12, 24, 36, 48時間ばく露し、妊娠18日に帝王切開した。ばく露24および36時間の群で胎児に口蓋裂、多指症、脊椎の異常(尾の異常を含む)が有意に増加し、48時間ばく露群ではほとんどの胎児(99%)が死亡した<sup>16)</sup>。

##### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ ICRマウスに0、0.2、0.5、1.0、1.5 mg/kgのウレタンを、妊娠3日-19日に単回で皮下投与した結果、1.5 mg/kgの用量で全胚吸収、早期死胚および後期死胚の有意な増加がみられた。外表異常(尾、口蓋裂、合指症、多指症)、内臓異常(肺、肝臓)等の有意な増加がみられた。また、1.0 mg/kgの用量で外表異常(口蓋裂、合指症)の有意な増加がみられた。<sup>17)</sup>

#### カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・ 種々の *in vitro* 試験に加え、*in vivo* 試験では体細胞変異原性試験、生殖細胞変異原性試験が陽性である。

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 <sup>3)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA1535(+S9) <sup>15)</sup>	+
		大腸菌 <sup>3)</sup>	+
		出芽酵母 <sup>3)</sup>	+
	DNA損傷	枯草菌 <sup>3)</sup>	+
		ヒト線維芽細胞 <sup>3)</sup>	+
		HeLa細胞 <sup>3)</sup>	+
	不定期DNA合成試験	ヒト線維芽細胞 <sup>3)</sup>	+
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO) <sup>15)</sup>	-
	姉妹染色分体交換試験	ヒト線維芽細胞 <sup>3)</sup>	+
ヒトリンパ球 <sup>3)</sup>		+	
<i>in vivo</i>	不定期DNA合成試験	ラット <sup>3)</sup>	+

		マウス <sup>3)</sup>	+
DNA損傷		ラット <sup>3)</sup>	+
		マウス <sup>3)</sup>	+
伴性劣性致死試験		ショウジョウバエ <sup>3) 15)</sup>	+
小核試験		B6C3F1マウス 飲水投与 <sup>3) 15)</sup>	+
		ラット <sup>3)</sup>	+
		ハムスター <sup>3)</sup>	+
特定座位試験		マウス <sup>3)</sup>	+
精子形態異常試験		マウス <sup>3)</sup>	+
姉妹染色分体交換試験		ハムスター <sup>3)</sup>	+
		ラット <sup>3)</sup>	+
		マウス <sup>3)</sup>	+

－：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

#### キ 発がん性

##### 吸入ばく露

- ・ マウスにエチルカーバメイトを吸入暴露したところ、肺の腺がん、白血病、子宮の血管腫の発生率が上昇した<sup>4)</sup>。
- ・ 3系統のマウス（BLH、NMRI、C57BL）にウレタンを含有した2つのタイプのエアロゾルスプレイ（圧力タイプと超音波タイプ）によりばく露した。試験開始週齢はBLH系とC57BL系が4～8週齢、NMRI系は6ヶ月齢以内であった。各群のマウスにウレタン濃度5、10、15、20%のエアロゾルを20～60分/日吸入ばく露した。20%濃度の最長投与期間はBLH系マウスの14.5週からC57BL系マウスの3.5週と幅があった。圧力タイプのスプレイによるばく露では投与開始後10～22週目で初めて肺腫瘍が観察され、超音波タイプでは7～15週目であった。生存期間が長くなるにつれ、腫瘍の未分化の程度が進み、腫瘍の大きさ、1個体あたりの腫瘍の発生数を増加させた。BLH系とNMRI系マウスの肺には腺腫のみ認められたが、C57BL系マウスでは5%、22週間投与の群の多くで、扁平上皮タイプの固形癌が認められた<sup>4)</sup>。

##### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ 雌雄10週齢のSwiss albinoマウス、各群100匹に0.4%ウレタンを飲水に混じて10日間の投与を2回行い、42週後に剖検した。その結果、肺の腺腫が対照群では雄9例、雌23例だったのに対し、投与群では雌雄ほぼ全例に認められた。リンパ腫（主にリンパ肉種）は対照群の雄4例、雌16例に対し、投与群では雄15例、雌28例に認められた<sup>4)</sup>。
- ・ 雌雄5令週齢のCTMマウス、各群約100匹に0.4%ウレタンを飲水に混じて、10日間を1あるいは2回、5日間を1、2あるいは3回、10日間間隔で投与して、60～80週後に剖検した。その結果、2回の10日間投与群で肺の腺腫が対照群の2～7%に対して80～84%認められた。また、リンパ肉腫が対照群の雄4.5%、雌5.0%に対して、雄33%、

- 雌 27%で観察された<sup>4)</sup>。また、1あるいは2回の10日間投与を行った雌のうち、15週令以降の生存動物において、それぞれ 34/83、21/70 で乳腺腫瘍が認められた。対照群では 15/119 であった<sup>4)</sup>。
- 雌 5 週齢の C3H マウス、各群 36 匹に 0.1%ウレタンを飲水にて 13 週間投与して、76 週まで観察したところ、肺腺腫が対照群 2/36 に対して、投与群で 15/32 認められた。また、雌雄、5 週齢の DBA マウス、各群 54~62 匹に 0.1%ウレタンを飲水にて 31 週間投与して、45 週間観察したところ、対照群の雌雄で認められなかった肺腺腫が投与群の雄 10/54、雌 11/52 観察された、同様に扁平上皮腫瘍も雄 10 例、雌 11 例認められた。白血病の発現頻度は投与群の雌において上昇し、対照群では観察されなかったが、投与群で 8/36 認めら、また、乳腺癌が対照群 13/57 に対して、投与群 34/54 認められた<sup>4)</sup>。
  - 雄 7 から 8 日齢の C57BL/6 x AJ F1 マウスに DSS に溶解した 10%ウレタン液、0.05 mL を週 3 回、5 週間、強制経口投与し、生涯観察した。投与群の 76%にリンパ性白血病が認められ、平均寿命は 146 日であった。また、肺腺腫は全例に、肝細胞癌は 10%、胃の乳頭腫が 2%認められた。肺腺腫は無処置対照群で 4/39、溶媒対照群で 10/38 観察されたが、その他の腫瘍は認められず、平均寿命はそれぞれ 441 ならびに 444 日であった。雄 41 匹、雌 40 匹に 5%ウレタン溶液を同様に投与した実験では、白血病がそれぞれ 46%、40%認められ、肝細胞癌は雄 57%、雌 13%、肺腺腫は雌雄含めて 98%認められた<sup>4)</sup>。
  - 各群、雄 20~25 匹、雌 20~26 匹の 1、7、14、21 ならびに 28 日齢 C57BL/6 x AJ F1 マウスに DSS に溶解したウレタンを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、70 週齢まで観察した結果、肺腺腫が対照群では 24~36%に対して、全ての投与群で 84~100%の頻度で認められた。一方、肝細胞癌の発生頻度は 7 日齢投与群で最も高く、雄で 91%、雌で 77%であった。28 日齢投与群では、雄で 17%、雌で 5%、対照群では、雄で 4%、雌で 0%であった<sup>4)</sup>。
  - 雌雄の Swiss albino マウスに 5%ウレタン溶液を 1、4、16 あるいは 64 mg/kg の用量で単回経口投与し、その後、クロトン油を週 2 回、26 週間、皮膚に塗布したところ、用量相関性に皮膚乳頭腫ならびに肺腺腫が認められた<sup>4)</sup>。
  - 雌の SD ラット 50 匹に 0.1%ウレタンを飲水に混ぜて一生涯投与した。その結果、40 匹中 33 匹に腫瘍が生じ、腫瘍の内訳は悪性リンパ腫 7 例、肝臓、脾臓ならびに子宮の血管腫あるいは血管肉腫 11 例、肝細胞癌 7 例、副腎皮質腫瘍 10 例、腸間膜あるいは子宮の線維肉腫 4 例であった<sup>4)</sup>。
  - 雄 31 匹、雌 30 匹のシリアンゴールデンハムスターに 0.2%ウレタンを飲水に混ぜて 20 週間投与した。その後、濃度を 0.4%に上げて、さらに 20 週間投与し、下痢のため 8 週間、投与を中止した後、さらに 2 週間投与を続けた。投与終了後、80 週まで飼育した。腫瘍は対照群の雄で 9/54、雌で 3/47 に対して、投与群の雄で 22/27、雌で 21/25 であった。腫瘍の内訳は、皮膚の黒色腫 (23 匹)、前胃の乳頭腫あるいは扁平上皮癌 (40 匹)、悪性リンパ腫 (5 匹)、乳腺腫瘍 (3 匹)、肝細胞癌 (雄の 3 匹)、血管腫 (6 匹)、血管肉腫 (2 匹)、肺腺腫 (8 例)、盲腸の腺様腺腫 (6 例) であった<sup>4)</sup>。
  - マウス皮膚に週 2 回、120 mg のウレタンを塗布し、3 週間の休薬後、アセトン溶媒中に 0.5%濃度に溶解したクロトン油 0.3 mL を週 1 回、18 週間塗布したところ、22 匹のマウ

- スに 115 個の乳頭腫が認められた。また、60 mg ウレタンを塗布した後、0.5%クロトン油を 3~4 日間隔で 18 週間塗布したところ、17 匹のマウスに 138 個の乳頭腫が認められた。ウレタンのみを 120 mg で週 1 回、2 週間あるいは 60 mg で週 1 回、18 週間塗布したところ、それぞれ 19 あるいは 17 匹のマウスに腫瘍は観察されなかった<sup>4)</sup>。
- B6C3F1、DBA、C3H の 3 系統のマウスにアセトンに溶解したウレタンを 12 mg/マウスで週 2 回、60~78 週間、背部皮膚に塗布したところ、各マウス、25~30 匹当たり、30~52%の頻度で肺の良性腫瘍が観察された。また、乳腺癌の発現率の上昇が全ての系統で認められた<sup>4)</sup>。
  - 雌雄の HR/De マウスの背部皮膚にエチレングリコールに溶解した 40%ウレタンを塗布したところ、対照群に比して有意な高頻度で肺腺腫が認められた。また、有毛マウスの頻度 (43/51) は無毛マウス (30/40) に比べて高かった<sup>4)</sup>。
  - アセトンに溶解した 50%ウレタンを雌雄、各 40 匹のハムスターの皮膚に週 2~3 回塗布し、総塗布回数は 50 から 105 回となった。動物を試験開始 8 から 18 ヶ月後に解剖したところ、乳腺腫瘍が雌の 4/40 に認められた。また、雌雄の投与群で多数の黒色腫が認められ、その内の 2 例に肺転移も観察された。対照群には腫瘍は観察されなかった<sup>4)</sup>。
  - 生後 24 時間以内に Swiss albino マウス皮下にゼラチンに懸濁した 1 mg ウレタンを投与したところ、悪性リンパ腫が 3/14 (21.4%) 発生した。肺腺腫も 10/14 認められた。また、蒸留水に溶解した 4%ウレタン 0.05 mL を新生児 Swiss マウスに皮下投与したところ 13/60 に悪性リンパ腫が認められた<sup>4)</sup>。
  - 生後 24 時間以内の C57BL マウスにウレタン 1 mg/kg 体重を週 1 回、8 週間皮下投与したところ、生後 12 週~27 週の間生存動物 12 匹全てに胸腺リンパ腫が発症した。ウレタンを 1、5 ならびに 40 日齢の Swiss あるいは AKR マウスに皮下投与したところ、Swiss マウスでは、白血病の発症率は 1 日齢 (13/60)、5 日齢 (7/39) であったが、40 日齢では 2/63 であった。一方、白血病高感受性の AKR マウスでは白血病発症時期が早まり、対照群では 23 週以内で 1/60 であったのに対し、19 週以内に 14/37 で発症した。肝臓への影響は、60 週齢までに雄の Swiss マウスの生後 1 日齢投与群で 13/15 (87%)、5 日齢投与群で 9/13 (70%) に肝腫瘍が発生した。一方、20 日齢ならびに 40 日齢投与群ではそれぞれ 8%ならびに 0%であった。雌においては、20 ならびに 40 日齢投与群では肝腫瘍の発生は認められなかったが、1 日齢投与群で 9%、5 日齢投与群で 18%の発生を見た<sup>4)</sup>。
  - 生後 24 時間以内の BALB/c、DBAf、C3Hf/Lw マウスに 2 mg/マウスのウレタンを皮下投与したところ、肝細胞癌が C3H マウスでは雄の 15 匹、雌の 14 匹全てに認められ、DBA マウスでは雄の 15 匹中 86%に認められたが、BALB マウスには発生しなかった。肺腺腫は雌雄に関わらず、BALB マウス 35 匹中 76%、DBA マウス 31 匹中 34%、C3H マウス 29 匹中 17%に認められた。白血病はどの系統のマウスにも認められなかった。しかし、2 mg ウレタンを BALB/c/Cb/Se マウスに投与したところリンパ系腫瘍の発生を認めた報告もある<sup>4)</sup>。
  - 蒸留水に溶解したウレタン 5 mg/マウスを 8 日齢の dd マウスに皮下投与し、その後、週 1 回、10 mg を 3 回投与したところ、21 週以内に胸腺リンパ腫が雄で 22/59 (37%)、雌

で 27/43 (62%) 認められた<sup>4)</sup>。

- 7日齢の dd/I マウスの皮下に 1 mg/g 体重のウレタンを週 1 回、4 週間投与したところ、以下のような種々の腫瘍が観察された：胸腺リンパ腫 (33/47、70%、11 週齢)、肺腺腫 (45/47、96%、11 週齢)、ハーダー腺腫瘍 (44%、26 週齢)。さらに、肝腫瘍が 6 例認められた<sup>4)</sup>。
- 7日齢のシリアンゴールデンハムスターの皮下に 1 mg/g 体重のウレタンを週 1 回、6 週間投与して、生涯観察したところ、52 週時点で副腎皮質腫瘍が雌で 3 例 (30%)、雄で 2 例 (25%) 認められた。また、112 週で死亡した雄の 1 例に脾臓のβ細胞腫瘍が認められた<sup>4)</sup>。
- 1日齢および8週齢のシリアンゴールデンハムスターの皮下に 1 mg/g 体重のウレタンを 1 回投与したところ、前胃乳頭腫の発現率は 8 週齢時投与群 (33/78) で 1 日齢時投与群 (15/51) よりも高かった。また、5 例の扁平上皮癌が両投与群に認められた。皮膚黒色腫は 8 週齢時投与群で 7/78、1 日齢時投与群で 13/51 認められた。同様に週 1 回、10 週間投与したところ、腸管腫瘍の発現率は 1 日齢時投与群で高かった。皮膚黒色腫、甲状腺腫瘍、肺腺腫も認められたが、群間に差はなかった。前胃腫瘍は単回投与と同様の結果であった<sup>4)</sup>。
- 雌の C3H マウスに 1 mg/g 体重のウレタンを週 1 回、14 週間、腹腔内投与し、実験開始より 7.5 ヶ月後に動物を解剖した。その結果、対照群では 5%以下の発現率であった肺腺腫が投与群では 70% (7/10) であった<sup>4)</sup>。
- BALB/c 系 29 匹、Zb 系 28 匹、Db 系 25 匹のマウスに 1 mg/g 体重のウレタンを 4 日おきに 11 回、腹腔内投与したところ、肺腺腫がそれぞれ 100%、71%、44%認められた。対照群ではそれぞれ 5%、2%、1%であった<sup>4)</sup>。
- 雄の 2 日齢、C3H/HeA マウス、36 匹に蒸留水に溶解したウレタン 25 mg を単回腹腔内投与して 13 ヶ月後に剖検したところ、肺腺腫が 83%の頻度で観察された。肝細胞癌は 11/36 認められた<sup>4)</sup>。
- 生後 24 時間内 73 匹と 7 日齢 118 匹の B6C3F1 マウスに 2.1、3.0、4.2 mg/g 体重のウレタンを 3 日間隔で 6 回、腹腔内投与したところ、白血病の発生率はそれぞれ 7%、32%、74%と 0%、7%、38%であった<sup>4)</sup>。
- 生後 1、4、7 日目の B6C3F1 マウス、雌雄 26 から 53 匹に 0.5 mg/g 体重のウレタンを 3 日間隔で 6 回、腹腔内投与したところ、悪性リンパ腫、肺腺腫、肝細胞癌、ハーダー腺腫瘍、卵巣の間質性、上皮性腫瘍の発現率の増加が認められた。その中で、肺腺腫の発現率のみが投与時期による影響を受けた<sup>4)</sup>。
- 7日齢の B6C3F1 マウスに 0.8 mg/g 体重のウレタン 3 日間隔で 6 回、腹腔内投与し、6 週齢時点で、一部の動物は性腺摘出を行った。その結果、肝細胞癌が摘出をしなかった雄で 96%、雌で 20%、摘出した雄で 62%、雌で 67%で観察された<sup>4)</sup>。
- 雌雄 SD ラット、各群 15 匹に、0.5 mg/g 体重のウレタンを 1 あるいは 2 週齢時より、週 3 回、3.3 週間、同用量のウレタンを 2 週齢時より、週 3 回、6.6 週間、あるいは 100 mg/rat のウレタンを 32 週齢時より、週 2 回、14 週間、腹腔内投与した。1 週齢時投与の雌では、乳腺腫瘍が対照群の 87%に対して 100%、腫瘍の出現時期は対照群の 85 週目からに対し

て49週目より認められた。1あるいは2週齢時投与群の雌雄では、ジンバル腺腫瘍の発現率が対照群7%に対して、27%であり、出現時期も明らかに早まった。種々の器官において血管腫、肉腫が認められ、また悪性リンパ腫、腎腫瘍、皮膚腫瘍が投与群で認められた<sup>4)</sup>。

- ・ 生後24時間以内の雌雄MRC (Wistar) ラットに0.5 mg/g 体重のウレタンを3日間隔で6から10回、総量として3あるいは5 mg/g 体重のウレタンを腹腔内投与したところ、110週齢時において、3 mg 投与群では肝腫瘍が77匹中の22%に認められ、5 mg 投与群では83匹中の53%に認められた。また、神経系腫瘍、腎芽腫、ハーダー腺腫瘍、心臓のアニチコフ細胞肉腫が投与群に認められた<sup>4)</sup>。
- ・ 生後1、28ならびに46日のMRC (Wistar) ラットにウレタンを3日間隔で6回腹腔内投与し、146週間、観察した結果、1日齢時投与の150匹中、18%に肝腫瘍、2%に心臓のアニチコフ細胞肉腫、15.3%に神経系腫瘍、6%に腎芽腫が認められた。118匹の対照群にはこの種の腫瘍はほとんど観察されなかった。成熟ラットは感受性が低かったが、甲状腺腫瘍が対照群0.8%に対して、6.8%認められた<sup>4)</sup>。
- ・ 生後1日目の雌雄シリアンゴールデンハムスターに0.8 mg/g のウレタンを3日間隔で腹腔内投与して、総投与量が2.5 mg/g 体重になるまで投与を続けた。120週後に生存動物全てを解剖した。投与群雄24匹中、雌30匹中、それぞれ46%および27%がリンパ節、肝臓、腎臓、肺転移を伴った黒色腫で死亡した。平均寿命は対照群93週に対して、担癌動物では80週であった<sup>4)</sup>。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### ア 急性毒性

- ・ 吸入すると意識喪失、経口摂取では吐き気、嘔吐、意識喪失を生じる。中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある<sup>13)</sup>。

### イ 刺激性及び腐食性

- ・ 眼に入ると発赤、痛み、を与えることがある<sup>13)</sup>。

### ウ 感作性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

### エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ・ 長期または反復ばく露では、骨髄、脳、腎臓、眼に影響を与えることがある<sup>13)</sup>。
- ・ 本物質にばく露すると、NK細胞活性の抑制、重度の骨髄毒性が生じる<sup>9)</sup>。

### オ 生殖・発生毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

### カ 遺伝毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

## キ 発がん性

- ・ 1950年から1975年にかけて、大量に患者に使用されていたが、ヒトへの発がん性を予測するための疫学データはない<sup>4)</sup>。
- ・ 多発性骨髄腫患者に治療のためにアルキル化剤と共に投与されたウレタンの尿中代謝物はラット、ウサギとほぼ同種のもので検出された<sup>4)</sup>。
- ・ ヒトとげっ歯類におけるウレタンの代謝活性化機構が非常に類似していること、また、この活性化によるDNA親和性を有する近接発がん物質であるビニルカーバメイトやビニルカーバメイトエポキシサイドがウレタンのげっ歯類での発がん機序に重要な役割を演じていることから、エチルカーバメイト（ウレタン）はヒトに対してもおそらく発がん性を有している（Group 2A）と考えられる<sup>4)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values には当該物質（ウレタン）について以下を報告している。(7/3/09 確認)<sup>5)</sup>

$$\text{Unit Risk} = 2.90 \times 10^{-4} (\mu \text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$\text{Slope Factor} = 1.00 (\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day})^{-1}$$

算出根拠<sup>6)</sup>（要約）：腫瘍悪性進展に対して最も感受性の高い部位は肺で、マウス経口投与試験を基に、 $q_{\text{human}}$  と  $q_{\text{bar}}$  はそれぞれ 0.8 と 1.9 (mg/kg-day)<sup>-1</sup> と考えられた。これにマウスを用いたウレタン発がん用量相関性試験の結果から得られる  $q_{\text{human}}$  を加味すると、Inhalation Slope factor は 0.6 から 3.0 の範囲内に下がる。従って、適切な Inhalation Slope factor としては 1.0 (mg/kg-day)<sup>-1</sup> が適用される。Unit Risk はヒトの呼吸率を 20 m<sup>3</sup>/day、体重 70 kg、ウレタン暴露吸収率を 100%とすると、Unit Risk は  $2.9 \times 10^{-4} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$  となる。

### 発がん性分類

IARC : 2A(Ethyl Carbamate)<sup>7)</sup>

産衛学会 : 2B<sup>8)</sup>

EU Annex I : Carc. Cat. 2<sup>9)</sup>

NTP 11<sup>th</sup>: RAC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen)<sup>10)</sup>

ACGIH : 報告なし<sup>11)</sup>

DFG MAK : Cat.2<sup>12)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 設定なし<sup>11)</sup>

日本産業衛生学会 : 設定なし<sup>8)</sup>

### 引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 カルバミン酸エチル ICSC 番号 0314 (1997 更新) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15509 の化学商品 (2009)

- 3) NIOSH、RTECS (CD 版、2007)
- 4) IARC、Monograph Vol.7(1974)、Suppl.7(1987)、Vol.96(2007)
- 5) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf))
- 6) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program EA G/Ls Part II Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors(2002) p537(URETHANE)  
([http://www.oehha.org/air/hot\\_spots/pdf/TSDNov2002.pdf](http://www.oehha.org/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf))
- 7) IARC、Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 8) (社) 日本産業衛生学会、許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 9) (社) 日本化学物質安全・情報センター、EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 10) National Institute of Health、Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 11) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 12) Deutsche Forschungsgemeinschaft、List of MAK and BAT values. (2008)
- 13) 環境省 化学物質の環境リスク評価 第 6 巻(2008)
- 14) National Toxicology Program. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Urethane in Drinking Water and Urethane in 5% Ethanol Administered to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxicity Report Series No. 52.(1996)
- 15) National Toxicology Program :NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis Studies of Urethane, Ethanol and Urethane/Ethanol (Urethane, CAS No. 51-79-6; Ethanol, CAS No. 64-17-5) in B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies), TR-510 (2004)
- 16) Nomura T et al; Mutat Res. 369: 59-64 (1996)
- 17) Nomura T : Cancer Res. 34,2217-2231(1974)