

有害性評価書

物質名：クメン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：クメン (Cumene)

別 名：イソプロピルベンゼン、(1-メチルエチル)ベンゼン、クモール

化 学 式：C₆H₅CH(CH₃)₂

分 子 量：120.2

CAS 番号：98-82-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 138 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)：0.90

沸 点：152 °C

蒸気圧：427 Pa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：4.2 (計算値)

融 点：-96 °C

引火点 (C.C.)：31°C

発火点：420 °C

爆発限界 (空气中)：0.9 ~ 6.5 vol%

溶解性 (水)：溶けない

オクタール/水分配係数 log Pow : 3.66

換算係数⁵⁾：

1ppm = 4.92 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.20 ppm (25°C)

嗅覚閾値：0.017 ppm³³⁾

(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 : 31°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 : 流動、攪拌などにより、静電気が発生することがある。

エ 化学的危険性 : 酸、強力な酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。爆発性過酸化物を生成することがある。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量：800,000 トン (3-22 分枝アルキルベンゼンとして)³⁾

輸出量：472,732,085 kg (2011 年)²⁾

用 途：有機合成(石炭酸・アセトンの製造)、航空ガソリンに混用、過酸化物、酸化促進剤などの原料

製造業者：三菱化学、三井化学、東ソー

4. 健康影響

32 [体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]

33 ・雄ラットと雌雄マウスに¹⁴Cクメンを経口投与または静脈内投与し、ラットとマウスのク
 34 メン体内吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。両動物ともに 70 %が尿から排泄された。
 35 全投与量の 37 %が胆汁に排泄されることが胆管カニューレラットを用いて判明したので、
 36 クメンとその代謝物の腸肝循環が示唆された。ラットでは最も高い¹⁴C レベルは脂肪組織、
 37 肝臓と腎臓にみいだされたが、反復投与では蓄積性はなかった。対照的に、マウス投与 24
 38 時間後では肝臓、腎臓と肺に高い¹⁴C レベルが存在し、反復投与でこれらの臓器及び血液、
 39 脳、心臓、筋肉、脾臓への蓄積性が認められた。呼気、尿、胆汁、ミクロソームに 16 種類
 40 の代謝物がみられた。呼気中の揮発性有機物はクメンと α -メチルスチレン(AMS)で、AMS
 41 は最大 4%に達した。胆汁中の代謝物はグルクロン酸抱合された 2-フェニル-2-プロパノール
 42 であり、ミクロソーム性の主要代謝物 2-フェニル-2-プロパノールに相当した。
 43 雌マウスおよび雌ラットの肺ミクロソームを用いた *in vitro* の試験において、マウス肺ミ
 44 クロソームがクメンを 2-フェニル-2-プロパノール、2-フェニル-1-プロパノールおよび α -
 45 -メチルスチレンに最も効率的に代謝することが報告されており、これが、マウスで肺の腫
 46 瘍発生率が増加したことに部分的に関与している可能性が考えられている²⁴⁾。
 47 DFG MAK Value Documentation (2013) の 11 ページに、 α -メチルスチレンの代謝経路
 48 が図示されている³⁵⁾。

49
 50 (1) 実験動物に対する毒性

51 ア 急性毒性
 52 致死性

53 実験動物に対するクメ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、LC ₅₀	2,000 ppm (9,800 mg/m ³)/7H ⁶⁾	8,000 ppm (39,200 mg/m ³)/4H ⁶⁾	データなし
経口、LD ₅₀	データなし	1,400~2,900 mg/kg 体重 ⁶⁾ 2,700 mg/kg 体重 ⁵⁾ 1,400 mg/kg 体重 ⁵⁾	データなし
経皮、LD ₅₀	データなし	10.6 g/kg 体重 ⁵⁾	10,600 mg/kg 体重 ⁷⁾ >3,160 mg/kg 体重 ⁷⁾
腹腔内 LD ₅₀	2,000 mg/kg 体重 ⁶⁾	データなし	データなし

54
 55 健康影響
 56 吸入ばく露
 57 ラット

58 ・ラットにクメン 8,000 ppm (39,360 mg/m³)を 1 時間吸入ばく露した試験では、死亡し
 59 た動物はいなかったが、4 時間のばく露では 6 匹中 4 匹が死亡した^{7, 8)}。1,323 ppm

- 60 (6,509 mg/m³)の濃度で6~16時間ばく露した試験で動物の死亡が確認され、2,300 ppm
 61 (11,316 mg/m³)の濃度で4時間ばく露した試験で意識障害が確認された⁸⁾。
 62 ・ラットにクメン 814 及び 1,323 ppm (4004 及び 6,509mg/m³)を吸入ばく露した試験で
 63 16 時間以内にラットが死亡した。ラットには運動障害と協調運動障害および傾眠がみ
 64 られた⁷⁾。
 65 ・ Sprague-Dawley 雄ラット 6 匹に 3,520 ppm (17,600 mg/m³)より高濃度のクメンを 6
 66 時間吸入ばく露した試験では、動物の死亡は確認できず、毒性影響もみられなかった⁷⁾。
 67 ・ 雌雄 10 匹のラットにクメン 0、100、500、1,200 ppm (0, 492、 2,460、 5,904 mg/m³)
 68 を 6 時間吸入ばく露した試験で、500 ppm 群と 1200 ppm 群で直腸温度の低下と活動
 69 性の増加が見られた。これらの影響はばく露から 1 時間後にみられたが、6 あるいは
 70 24 時間後にはみられなかった。100 ppm ではクメンばく露による影響はみられなか
 71 った⁷⁾。

72

73 マウス

- 74 ・ Albino マウスにクメン 2,000 ppm (9,840mg/m³)を 7 時間吸入ばく露した際の毒性症状
 75 として、昏睡状態、運動失調、神経反射消失および呼吸障害がみられ、肉眼的剖検では
 76 肝臓と腎臓の脂肪変性と脾臓濾胞における核断片の貪食がみられた⁷⁾。
 77 ・ CFW 雄マウスにクメン 2,000、4,000、8,000 ppm (10、20、40 g/m³)を 20 分間吸入ば
 78 く露し、ばく露中とばく露終了後に機能観察試験(FOB)をマウスに適用した。2,000
 79 ppm 以上のばく露群で覚醒レベルの減少、歩行障害、運動障害、正向反射抑制、神経
 80 運動障害、前肢握力の低下、その他神経行動障害がみられた³¹⁾。

81

82 経口投与

83 ラット

- 84 ・ラットの経口投与試験では、毒性症状として衰弱、眼漏、虚脱および死亡がみられ、死
 85 亡した動物の病理学的所見は出血性の肺、肺炎、肺浮腫、肝の変色、急性胃腸管炎症で
 86 あった。用量反応性は明確ではない^{5,6)}。
 87 ・ラットにクメン 5,000 mg/kg 体重を経口投与した試験で、10 匹中 6 匹が死亡し、毒性
 88 症状として消化管のびらん、肺炎、肺の出血斑が認められた。また、より最近の総説に
 89 よると、2,000 mg/kg 体重を経口投与した試験で 24 時間以内に全動物が死亡した⁸⁾。
 90 1,350 mg/kg 体重で運動障害、昏睡状態、白血球数の減少がみられ、338 mg/kg 体重
 91 では影響はみられなかった⁸⁾。
 92 ・絶食したラットに、クメンと同量のオリーブ油を混合した溶液の 2.5 mL を経口投与し
 93 た試験で、10 匹中 6 匹が死亡し、生存しているラットの行動と活動性の異常が投与か
 94 ら 3 週間見られた。剖検の結果、肺炎、肺浮腫および肺出血が死亡の原因と考えられた
 95 ⁷⁾。
 96 ・ Sprague-Dawley ラット 5 匹にクメン 2,000、2,510、3,160、3,980 mg/kg 体重を経口
 97 投与した試験で、体重減少、衰弱、眼漏、虚脱および死亡がみられた。剖検では肺出血、

98 肝臓変色、急性胃腸炎がみられた⁷⁾。
 99 ・ラットにクメン 2,000、3,980 mg/kg 体重を経口投与した結果、3,980 mg/kg 群で投与
 100 後すぐに呼吸困難がおこり、2.5 時間後に死亡した。2,000 mg/kg 群で死亡は確認され
 101 なかったが、剖検の結果、両投与群で軽度の肝臓と腎臓の病変がみられた⁷⁾。

102 マウス

103 調査した範囲内では報告は得られていない。

105 経皮投与

106 ラット

107 ・クメンを 4310、8620、17,420 mg/kg 体重 経皮投与したラットの肉眼的剖検で、肺出
 108 血、肝臓、腎臓および脾臓の変色、胃腸炎が見られた⁷⁾。

109 ウサギ

110 ・ New Zealand White ウサギにクメン 2,000、3,160、5,010、7,940 mg/kg 体重を 24
 111 時間経皮投与した試験で、体重減少、衰弱、虚脱、死亡が見られ、剖検では肺の出血
 112 斑、肝臓の変色、胆嚢膨大、腎臓と脾臓の暗色化、胃腸炎症が見られた^{7,8)}。

114 腹腔内投与

115 マウス

116 調査した範囲内では報告は得られていない。

118 イ 刺激性及び腐食性

119 吸入ばく露

120 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

122 経皮投与

123 ウサギ

124 ・標準化されたガイドラインに従って、New Zealand White ウサギの皮膚に塗布された
 125 クメン原液 (0.5 mL) は、一次皮膚刺激性に関連するものとして分類はされていない
 126 が、皮膚剥離を伴う軽度の脱脂作用をもたらした。別の研究でも同様に軽度の刺激性が
 127 報告された⁷⁾。

128 ・剪毛したアルビノウサギの耳と腹部にクメン (濃度は不明) を 1 日 1 回、2~4 週間塗
 129 布すると、紅斑、軽度の壊死、剥離などの刺激性が見られた⁷⁾。

130 ・原液のクメンをウサギの耳に 2 回塗布すると、赤みを伴う痂皮が 21 日間持続し、腹部
 131 に 1 回塗布すると浮腫とうっ血が長期間認められた⁸⁾。

132 ・ウサギに 10 %クメン溶液を 9 日間毎日耳と腹部に塗布した試験で、軽度の鱗屑、浮腫、
 133 うっ血がみられ、投与 21 日以内にこれらの症状は消失した⁸⁾。

135 ・剪毛した仔ウシ背面に 10 mL のクメンを 1 回塗布した試験で、極度の皮膚の荒れと痂

136 皮の形成が 4、8、15 日後にみられた⁸⁾。

137

138 眼刺激

139 ウサギ

140 ・原液のクメンをウサギの眼に点眼すると、直後の不快状態に続き、紅斑（結膜の発赤）
 141 と多量の流涙を伴う眼刺激作用が観察されたが、これらの影響は 120 時間以内に回復し
 142 た⁷⁾。別の報告では、クメンがウサギの眼に適用された場合、眼刺激は軽度あるいは無
 143 害であるとしている⁶⁾。また、催涙および眼周囲腫脹・瞼痙攣の観察結果も報告されて
 144 いる⁶⁾。クメンばく露後に水で眼を洗浄すると、損傷は減少し、1 週間以内に回復した⁸⁾。
 145 ・ドレーズ法により眼に対する軽度な刺激性が確認されている。2 滴のクメンをウサギに
 146 点眼した結果、結膜でわずかに刺激性が見られたが、角膜損傷は見られなかった⁵⁾。

147

148 ウ 感作性

149 ・経済協力開発機構（OECD）ガイドライン 406 に従って行ったマキシマイゼーション
 150 法による感作性試験では、クメンで処置された 20 匹の雌のモルモットに対する皮膚感
 151 作は見られなかった^{5, 6)}。また、呼吸器感作に関する報告はされていない^{6, 8)}。

152

153 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）

154 吸入ばく露

155 ラット

156 ・雌雄 F344/N ラット（5～6 週齢）各 5 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000、
 157 2,000、4,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920、9,840、19,680 mg/m³)を 6 時間/日、5 日
 158 /週、16 日間吸入ばく露した試験で、4,000 ppm 群では投与 1 日に全てのラットが死亡
 159 し、2,000 ppm 群では投与 4 日までにすべてのラットが死亡した。2,000 ppm 群のラッ
 160 トは対照群と比べて平均体重が統計学的に有意に低かった。実験初期に死亡した 2000
 161 ppm 群のラットは、クメンばく露後に昏睡状態に陥った。全ばく露群で、肝臓と腎臓重
 162 量が増加し、250 ppm 群から 2,000 ppm 群の雄で、腎皮質における軽度あるいは中程度
 163 の硝子滴の蓄積が認められた¹¹⁾。

164 ・雌雄 F344/N ラット（5～6 週齢）各群 10 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、62.5、125、
 165 250、500、1,000 ppm (0、308、615、1,230、2,460、4,920 mg/m³)を 6 時間/日、5 日/
 166 週、14 週間吸入ばく露した。さらに、病理学的検討のために雌雄各 10 匹ずつを上記と
 167 同じ濃度で 23 日間ばく露した。全てのラットは試験終了まで生存し、全てのばく露群の
 168 体重は対照群と同様であった。250 ppm 以上の濃度でばく露した雄群の腎臓と肝臓重量
 169 および 1,000 ppm 以上でばく露した雌の肝臓重量が増加した。また、クメンばく露によ
 170 り雌の性周期のうち、発情期が占める時間の相対値が長くなった。125 ppm 以上の濃度
 171 のクメンをばく露した雄では腎臓における α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン)
 172 量が有意に増加した。125 ppm 以上の濃度でばく露した雄では、腎髄質顆粒状円柱がみ
 173 られるラットが有意に増加した。雄では、腎皮質における硝子滴の蓄積が、ばく露濃度

の上昇に従って増加した¹¹⁾。(GLP 試験)
 ・雌雄 Sprague-Dawley ラット各群 10 匹にクメン 0、105、300、599 ppm (0、517、1,476、2,947 mg/m³)を 6 時間/日、5 日間/週、4 週間 (最短ばく露期間は 20 日間) 全身吸入ばく露した試験で、全ばく露群の雌雄で、濃度依存的に頭部の左右の動きの増加と斜頸様症状、599 ppm 群の雌の 1 匹に円背位姿勢が認められた。599 ppm 群の雄で左右腎臓の平均絶対重量が、105ppm および 300 ppm 群の雄と 599 ppm 群の雌では平均絶対腎臓重量が対照群と比較して増加していた¹²⁾。

環境省リスク評価書¹²⁾では、上記の試験結果から、LOAEL を 105 ppm と判断している。

・Fischer 344 ラット雌雄各群 21 匹にクメン 0、100 ppm、500 ppm、1,200 ppm (0、490、2,430、5,890 mg/m³)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した (第 1 回亜慢性毒性試験)。サテライト群として同じ濃度のクメンを雌雄各群 10 匹に単回 6 時間吸入ばく露した。第 2 回亜慢性毒性試験として、0、50 ppm、100 ppm、500 ppm、1,200 ppm クメンを雌雄各群 15 匹に 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露し、その後に 4 週間の回復期を設定した。単回ばく露の後では、500 と 1,200 ppm 群に機能観察検査(FOB : 行動、歩行、反射機能等)で変化がみられたが、亜慢性試験では FOB、聴覚性脳幹反応、脳の大きさ重量測定及び神経系の病理組織学的検査の結果にばく露に関連した変化は認められなかった。第 1 回亜慢性毒性試験で 500 と 1,200 ppm にばく露された雄ラットのみ運動量の減少がみられたが、第 2 回目亜慢性毒性試験では再現性はなかった。500 ppm と 1,200 ppm 群は体重増加の抑制、摂餌量の低下、飲水量の増加及び若干の血液や臨床化学指標値に変化を示した。眼科所見と精子形成能にばく露関連の影響はなかった。肝臓、腎臓、副腎の重量が 500 ppm と 1,200 ppm 群で増加した。腎臓の近位尿管細胞の肥大と過形成、硝子滴の蓄積が 500 ppm と 1,200 ppm 群の雄ラットで観察された。結論として、クメン蒸気ばく露は 1,200 ppm で軽度の毒性を示し、最少の影響は 500 ppm でみられ、50 ppm と 100 ppm では観察し得る影響はなかった。本研究ではクメン蒸気ばく露による神経毒性も聴覚毒性もみられなかった¹³⁾。

CICAD⁶⁾と環境省リスク評価書¹²⁾及び US.EPA IRIS¹⁰⁾では、これらの結果に基づいて、NOAEL は 490 mg/m³ (100 ppm) であると判断している。

マウス

・雌雄 B6C3F1 マウス (5~6 週齢) 各 5 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920、9,840、19,680 mg/m³)を 6 時間/日、5 日/週、17 日間吸入ばく露した試験で、4,000 ppm 群では 2 日目に、2,000 ppm 群では 4 日目に 4 匹が死亡した。平均体重にはクメンばく露による影響は見られなかった。2,000 ppm 群のマウスは投与 1 日後に昏睡状態に陥った。1,000 ppm 群で死亡したマウスは、実験初期に昏睡状態と運動失調が見られた。相対および絶対肝臓重量はクメン全ばく露群の雄と、250 ppm および 500 ppm 群の雌で増加がみられた¹¹⁾。(GLP 試験)

・雌雄 B6C3F1 マウス (5~6 週齢) 各 10 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、62.5、125、250、

212 500、1,000 ppm (0、307.5、615、1,230、2,460、4,920 mg/m³)を6時間/日、5日/週、
 213 14週間吸入ばく露した試験で1,000 ppm (4,920 mg/m³)群の雌のうち8匹が急性毒性
 214 として昏睡状態と運動失調を示し、1週間以内に死亡した。500 ppm (2,460 mg/m³)
 215 群と1,000 ppm (4,920 mg/m³)群の雄の平均体重は対照群より低かった。500 ppm
 216 (2,460 mg/m³)群と1,000 ppm (4,920 mg/m³)群では肝臓重量が有意に増加した。
 217 また、1,000 ppm (4,920 mg/m³)群では精巣上体尾部の重量と精子細胞数が減少した
 218 11)。

219 ウサギ

220 ・ウサギに8時間/日、6日間/週、150日間クメン500 ppm (2,460 mg/m³)を吸入ばく露
 221 した試験で、肺、肝臓、腎臓、骨髄にクメンの影響は見られなかったという報告¹⁰⁾と、
 222 500、2,000 ppm (2,460、9,840 mg/m³)を吸入ばく露した試験で、500 ppm群で肝臓、
 223 腎臓、肺のうっ血、2,000 ppm群で嗜眠、運動障害、平衡失調がみられた⁸⁾。

224 イヌ・モルモット・サル

225 ・リスザル (1群2匹) ビーグル犬 (1群2匹) モルモット (1群15匹)、SDラット (1
 226 群15匹) をクメンで全身吸入ばく露した。ばく露は0、18、146、1,195 mg/m³ (0、3.7、
 227 30、244 ppm)、8時間/日、5日/週、30回ばく露、または0、18、146 mg/m³ (0、3.7、
 228 30 ppm)、8時間/日、連続した90-127日間であった。ばく露期間終了後の体重、血液
 229 学的指標 (ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数) および臨床化学的パラメーター
 230 および病理組織を観察した。リスザル、イヌ、モルモットでは毒性兆候は認められな
 231 かった。唯一ラットにおいてのみすべてのばく露濃度で白血球数の増加が認められた^{10),30)}。

233 経口投与

234 ラット

235 ・Wistar 雌ラット各群10匹にクメン154、462、769 mg/kg 体重/日 (オリーブオイル
 236 に溶解) を5日/週、27週間 (194日間に139回投与) 経口投与した試験で、462 mg/kg
 237 群で軽度、769 mg/kg 群では中程度の腎臓重量増加がみられた。154 mg/kg 群では外見、
 238 発育、定期的な血球数測定、血中尿素窒素定量、平均最終体重と器官重量、骨髄細胞数
 239 測定において確かな有害影響はみられなかった²⁶⁾。

240 上記試験について、EURAR⁷⁾とUS EPA IRIS Report⁹⁾は、腎臓重量増加に対する
 241 NOAELは154 mg/kg 体重、LOAELは462 mg/kg 体重であると判断している。

243 [神経毒性]

244 ・嗜眠、運動活動の減少、協調運動障害、虚脱、歩行障害、刺激反射障害などの神経毒
 245 性が、ラットおよびマウスで行われた多数の単回および複数回のばく露試験で報告さ
 246 れている。ラットに中枢神経抑制を起こす単回ばく露の最も低い濃度は、500 ppm、
 247 6時間であった。300 ppm、6時間/日、5日間/週、4週間の複数回のばく露試験にお
 248 いて、中枢神経抑制は最初の1週目からみられた³³⁾。

249 ・CFW 雄マウスにクメン2,000、4,000、8,000 ppm (10、20、40 g/m³)を20分間吸入

250 ばく露し、機能観察試験(FOB)をマウスに適用した。2,000 ppm 以上のばく露群で覚
 251 醒の減少、歩行障害、運動障害、正向反射抑制、神経運動障害、前肢握力の低下、そ
 252 の他神経行動障害がみられた³¹⁾。

253

254 オ 生殖毒性

255 吸入ばく露

256 ラット

257 ・Sprague-Dawley ラット各群 25 匹に妊娠 6 日から 15 日にクメン 0、100、500、1200
 258 ppm (0、485、2391、5,934 mg/m³)を 6 時間/日全身ばく露した試験で、1,200 ppm
 259 群で母動物に体重増加抑制と肝重量の増加、500 ppm 以上の群で摂餌量の有意な減
 260 少がみられた。黄体数、総死亡胚・胎児数 (早期または後期の吸収と胎児死亡)、生
 261 存胎児数、性比、胎児体重などの生殖パラメーターには変化は認められなかった。ま
 262 た、ばく露に関連した外表、内臓、骨格の奇形および変異の発現率の増加も認められ
 263 なかった。著者らは、母体毒性に対する NOAEL は 100 ppm であり、発生毒性に対
 264 する NOAEL は 1,200 ppm であると判断している²⁵⁾。

265

266 ウサギ・New Zealand White ウサギ各群 15 匹に妊娠 6 日から 18 日にクメン 0、500、
 267 1,200、2,300 ppm (0、2,421、5,934、11,300 mg/m³)を 6 時間/日吸入ばく露した試験
 268 において、2,300 ppm 群では 2 匹のウサギが死亡し、1 匹が流産した。この群ではばく
 269 露期間中に体重増加抑制と摂餌量の有意な低下がみられ、肝重量も増加した。摂餌量の
 270 低下は 500 ppm 群と 1,200 ppm 群のウサギでも見られたが、体重増加抑制はみられな
 271 かった。毒性兆候として 2,300 ppm 群で口腔と鼻腔周囲の汚れが見られた。剖検によ
 272 り、2,300 ppm 群の肺に変色が見られた。妊娠黄体数、死亡胚・胎児数、胎児の性比、
 273 着床前・着床後胚損失率および胎児体重に変化は認められなかった。また、ばく露に関
 274 連した外表、内臓、骨格の奇形および変異の発生率の増加も認められなかった。500 ppm
 275 群では、外表変化として頭部に出血斑が認められたが、より高濃度群では出血斑はみら
 276 れず、他の奇形もみられなかった。著者らは、ウサギでは母体毒性に対する NOAEL
 277 は求めることはできず、LOAEL を 500 ppm と判断し、発生毒性に対する NOAEL を
 278 2,300 ppm とみなしている²⁵⁾。

279

280 カ 遺伝毒性 (変異原性)

281 ・遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験および *in vivo* 試験ともにほとんどの試験で陰性結果が
 282 得られている。*In vitro* 試験のうち、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、細胞形
 283 質転換試験の一部で陽性結果が見られたが、詳しい情報や再現性がないものであった。
 284 *In vitro* のラット肝細胞での不定期 DNA 合成試験の結果 24 µg/mL までは陰性であり、
 285 それ以上の濃度では毒性が強く、再現性がないものと判断された。*In vivo* 試験では小核
 286 試験に一部で陽性結果がみられているが、用量反応がみられない場合もあった⁶⁾。Comet
 287 assay では、雄ラットの肝と雌マウスの肺において陽性であった¹¹⁾。

288

289

	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 TA97, TA98, TA100, TA1535, 1-333 µg/plate (S9-/S9+) ¹¹⁾	-/-
		ネズミチフス菌 2,000 µg/plate (S9-/S9+) ^{6,9,10)}	-/-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, 3,606 µg/plate ^{6,9,10)}	-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (S9-/S9+) ⁸⁾	-/-
		ネズミチフス菌 TA100 ^{8,9)} (詳しい情報なし)	+
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, 33, 67, 100, 333, 667, 1,000, 2,000 µg/plate (S9-/S9+) ⁷⁾	-/-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, 3 µmol/plate (S9-/S9+) ⁷⁾	-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, 0.03, 0.3, 3, 30 µmol/plate (S9-/S9+) ⁷⁾	-/-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 5000 µg/plate (S9-/S9+) ⁷⁾	-/-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 0.2 µl/plate (S9-/S9+) ⁷⁾	-/-
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, 33-2000 µg/plate (S9-/S9+) ⁸⁾	-/-
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞 1-24 µg/mL ^{6,7,9,10)}	-
		ラット肝細胞 16, 32 µg/mL ^{9,10)} (再現性なし)	+
	細胞形質転換試験	BALB/3T3マウス胎児細胞 50-500 µg/mL (-S9) ^{6, 7, 10)}	-
		BALB/3T3細胞 60 µg/mL、(-S9) ^{6,9,10)}	+
		BALB/3T3細胞 50, 100, 150, 200 µg/mL (-S9) ⁸⁾	-
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 19, 31, 49, 78, 125, 200 µg/mL ^{7,9)}	-

		チャイニーズハムスター卵巣細胞 24, 38, 61, 98, 156, 225 µg/mL ^{7,9)}	-
	<i>Hprt</i> 遺伝子座試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 100-125 µg/mL ^{6,9)} 5 µg/mL ^{7,10)}	-
<i>In vivo</i>	小核試験	ラット(雄) 骨髄、腹腔内投与 1250 mg/kg 体重 3回投与 ¹¹⁾	+
		ラット(雄) 骨髄、腹腔内投与 312, 625, 1250, 2500 mg/kg 体重 3回投与 ^{9,11)}	+
		マウス(雄) 末梢血、吸入ばく露 62.5-1000 ppm 3カ月 ¹¹⁾	-
		マウス(雌) 末梢血、吸入ばく露 62.5-500 ppm 3カ月 ^{6,10)}	-
		Fischer 344ラット、腹腔内投与、用量-反応は見られず、最高用量 2.5 g/kg 体重で10匹中5匹死亡 ^{6,10)}	+
		マウス、経口投与 1 g/kg 体重 ^{6,9,10)}	-
		Swissマウス、経口投与 250、500、1,000 mg/kg 体重 2日間 ^{7,8)}	-
	Comet assay	Fischer 344 ラット(雄)、経口投与 800 mg/kg 体重 4日間。末梢血白血球、肝細胞、肺細胞、腎細胞 ¹¹⁾	+(肝のみ)
		B6C3F1 マウス(雄)、経口投与 1,250 mg/kg 体重 4日間。末梢血白血球、肝細胞、肺細胞、腎細胞 ¹¹⁾	-
		B6C3F1 マウス(雌)、経口投与 1,000 mg/kg 体重 4日間。末梢血白血球、肝細胞、肺細胞、腎細胞 ¹¹⁾	+(肺のみ)

290 - : 陰性 + : 陽性

291

292 キ 発がん性

293 吸入ばく露

294 ラット

295 ・NTP¹¹⁾は、雌雄 344/N ラット (5~6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、
296 1,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試験で、ばく露群の生存率は対
297 照群と同様であった。平均体重は雌の 1,000 ppm 群でばく露 2 年目に対照群よりやや低か
298 ったものの試験終了時には差はなかった。鼻腔呼吸上皮の腺腫発生率がすべての雄ばく露
299 群で有意に増加し(対照群 : 0/50 例, 250 ppm 群 : 7/50 例, 500 ppm 群 : 18/50 例, 1000 ppm

群：10/50 例)、250 ppm 雌群でも有意に増加した。嗅上皮の基底細胞の過形成が全てのばく露群雌雄で、また呼吸上皮の過形成が全てのばく露群雄と 1,000 ppm 群の雌で有意に増加した。腎臓の尿細管腺腫が全てのばく露群雄で、尿細管癌が 500 ppm と 1,000 ppm 群の雄で、尿細管腺腫と癌を合わせた腫瘍発生率が全てのばく露群雄でヒストリカルコントロールに比し増加した：(対照群：2/50 例、250 ppm 群：5/50 例、500 ppm 群：8/50 例、1000 ppm 群：7/50 例)。尿細管腺腫と癌を合わせた腫瘍発生率は雄の 500 ppm 群で有意に増加した。尿細管の過形成と腎臓乳頭部の移行上皮の過形成が 500 ppm と 1,000 ppm 両群の雄で有意に増加し、腎臓乳頭部の鉍質化が全てのばく露群雄に増加した。精巣における間細胞腺腫(両側性を含めて)は雄の 1,000 ppm 群で有意に増加し、傾向検定において有意(対照群：36/50 例、250ppm 群：38/50 例、500 ppm 群：40/50 例、1000 ppm 群：46 /50 例)であった。NTP は、2 年間吸入ばく露試験における雄ラットの鼻腔呼吸上皮腺腫及び腎臓尿細管腺腫と癌の発生率増加に基づいて、クメンには動物に対する発がん性の明らかな証拠があると結論し、また、雌ラットの呼吸上皮腺腫の発生率増加に基づいて、クメンにはある程度の発がん性があると結論した。なお、雄ラットへのクメンばく露の結果として、 α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン)蓄積で特徴づけられる腎臓の非腫瘍性障害が生じた。また、ばく露の結果として、雌雄ラットの鼻腔にも非腫瘍性障害が生じた (GLP 試験)。

なお、クメン NTP がん原性試験報告書のレビュー委員会は、雄ラットの非腫瘍性腎障害と α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン)との関連を言及することを指示し、この点は報告書に記載された。また、クメンの主要代謝物である α -メチルスチレンの NTP がん原性試験報告書のレビュー委員会は、 α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン)の腎臓腫瘍への寄与の可能性を示すことを討議した。古典的な α 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、単細胞壊死、顆粒状円柱がみられなかったし、パラニトロ安息香酸では α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン)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 (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ではみられなかった。従って、 α -メチルスチレンレビュー委員会は、原案に雄ラットの α 2u-globulin (α -2 マイクログロブリン)との関連を言及するのみで報告書を認めた¹¹⁾。

328

329 マウス

330 ・ NTP¹¹⁾は、雌雄 B6C3F1 マウス (5~6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、125(雌
331 のみ)、250、500、1,000(雄のみ) ppm を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試
332 験を実施した。雄では、ばく露量に依存した生存率の低下が認められ、1,000 ppm 群では
333 対照群に比較して有意であった。平均体重は 8 週目の雄 1,000 ppm 群および雌 500 ppm
334 群で 28 週から 76 週まで低下した。細気管支/肺胞上皮腺腫と癌及び腺腫と癌を合計した腫
335 瘍発生率が傾向検定により有意なを示し、全雌雄ばく露群で対照群に比べて有意に増加し
336 た(雄対照群(合計)：19/50 例、雄 250 ppm 群：38/50 例、雄 500 ppm 群：42/50 例、
337 雄 1,000 ppm 群：43/50 例及び雌対照群(合計)：4/50 例、雌 125 ppm 群：31/50 例、雌

338 250 ppm 群：42/50 例、雌 500 ppm 群：46/50 例)。P53 と K-ras の突然変異がばく露マ
 339 ウスの肺腫瘍の 52 % と 87 % にみられた。雌マウスでは肝細胞腺腫および腺腫と癌を合せ
 340 た発生率が傾向検定で有意（対照群（合計）：25/50 例、125 ppm 群：26/50 例、250 ppm
 341 群：29/50 例、500 ppm 群：36/50 例）となり、500 ppm 群で有意な増加を示した。雄マ
 342 ウスではエオジン好性変異細胞巢の発生率が増加した。脾臓の血管肉腫および甲状腺濾胞
 343 細胞の腺腫の発生頻度は 1,000 ppm 群の雄で有意に増加した。鼻腔では、嗅上皮の萎縮が
 344 全ばく露群雄と、125 ppm と 500 ppm 両群の雌で有意に増加した。嗅上皮基底細胞の過
 345 形成は 500 ppm と 1,000 ppm 両群の雄、250 ppm と 500 ppm 両群の雌で有意に増加した。
 346 嗅上皮の異型過形成は、500 ppm と 1,000 ppm 両群の雄と 500 ppm 群の雌で有意に増加
 347 した。嗅上皮分泌腺の過形成は全ばく露群の雄と 500 ppm 群の雌に有意に増加した。化膿
 348 性炎症が 500 ppm 群の雄と 500 ppm 群の雌に有意に増加した。呼吸上皮の扁平化生の発
 349 生率増加が 500 ppm 群雌にみられた。前胃の上皮性過形成の発生率が 500 ppm と 1,000
 350 ppm 両群の雄で増加した。前胃の潰瘍と炎症が 1,000 ppm 群雄で増加した。NTP は、2
 351 年間クメン吸入ばく露試験で雌雄マウスの細気管支/肺胞上皮腫瘍の発生率が増加した結
 352 果にもとづいて、クメンには動物に対する発がん性の明らかな証拠があると結論した。ま
 353 た、NTP は、雄マウスの脾臓の血管肉腫および甲状腺の濾胞細胞の腺腫及び雌マウスの肝
 354 細胞腺腫と癌（合計）はクメンばく露と関連があるものと考えられることを示した（GLP
 355 試験）。

356

357 経口投与/皮内投与・その他の経路

358 ・調査した範囲では、報告は得られていない。

359

360 (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

361

362 ア 急性毒性

363 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

364

365 イ 刺激性及び腐食性

366 ・300-400 ppm のクメンにばく露した労働者が、眼および上気道の痛みを訴えた。クメン
 367 は、トルエンやベンゼンと同様に皮膚に影響するが、接触性皮膚炎の可能性は高くない。
 368 嗅覚閾値は 1.3 ppm、鼻刺激閾値は 1,780 ppm、眼刺激閾値は 2,400 ppm との報告があ
 369 る³⁵⁾。

370

371 ウ 感作性

372 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

373

374 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）

375 ・クメンを溶剤として 1~2 年にわたって使用していた労働者で、毎日のばく露が原因とな

376 る障害の発生はなかった。また、大多数の労働者で 300～400 ppm の濃度は眼や上気道
 377 の痛みを生じたが、一部の労働者では 400 ppm をかなり上回る濃度でもすぐに耐容性を
 378 示した^{7,12)}。

379

380 [神経毒性]

381 クメンのヒトにおける神経毒性としては、吸入や経口摂取により、眩暈、運動失調、嗜眠、
 382 頭痛、意識喪失を生じることが報告されている。ヒトの TCL₀として 200 ppm(984 mg/m³。
 383 傾眠や活動抑制、易刺激性)とした報告がある¹²⁾。

384

385 オ 生殖毒性

386 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

387

388 カ 遺伝毒性

389 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

390

391 キ 発がん性

392 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

393

394 発がんの定量的リスク評価

395 ・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
 396 た。(2013/12/11 確認)^{9,14,15,16,18)}

397

398 発がん性分類

399 IARC : 2B¹⁹⁾

400 産衛学会 : 設定なし²⁰⁾

401 EU CLP : 設定なし²¹⁾

402 NTP 12th: 設定なし³²⁾

403 ACGIH : 設定なし⁵⁾

404 DFG: 3B²²⁾

405

406 (3) 許容濃度の設定

407 ACGIH TLV-TWA : 50 ppm (246 mg/m³)、(1967 : 設定年)⁵⁾

408 勧告根拠 :

409 眼、皮膚および呼吸器官の刺激性および中枢神経抑制による障害を最小限に維持するために、
 410 クメンの TLV-TWA 値として 50 ppm を勧告する。この勧告値は、ヒトへのかすかな刺激性を
 411 引き起こす濃度 (75 ppm) よりも低く、急性の神経系変化を引き起こす濃度よりもかなり低
 412 い値である。Skin と Sen (感作性) の表示、発がん性、TLV-STEL の表示を付すには、現在
 413 のところ、十分なデータは得られていない⁵⁾。

414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451

日本産業衛生学会：設定なし²⁰⁾

DFG MAK：10 ppm (50mg/m³) H(経皮吸収の危険性)、C (MAK、BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)^{8, 22)}

勧告根拠：

ヒトに対する閾値評価に関連する報告がない。雄ラットの14週間吸入試験における肝の相対重量の増加を基にBMDLが35ppmであること、雌ラットの2年間吸入試験における鼻の腺腫を基にBMDL₀₅が42 ppmであることから、MAK 値を10 ppm とした³⁵⁾。

妊娠ラットやウサギを用いた試験で、1,200 および 2,300 ppm ばく露による胎児毒性や催奇形性はみられなかったため、妊娠リスクはグループ C と分類した³⁵⁾。

クメンがヒトの皮膚を介して組織へと浸透するという情報はないが、同族体であるトルエンやエチルベンゼンと同様にクメンがおそらく経皮吸収されるため、経皮吸収の危険性のある H と分類された³⁵⁾。

NIOSH：TWA 50 ppm (245 mg/m³) [skin]²³⁾

OSHA：TWA 50 ppm (245 mg/m³) [skin]²³⁾

AIHA には情報なし³⁴⁾

引用文献

- 1) IPCS：国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0170 (2000年)
- 2) 化学工業日報社：16313の化学商品 (2013年)
- 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23年度実績)結果報告
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)：Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版(2010))
- 5) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)：Cumene. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Cumene. (2001)
- 6) International Programme on Chemical Safety (IPCS)：Cumene. Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs); 18, 1999.
- 7) European Chemicals Bureau：EU Risk Assessment Report (EURAR), Cumene (2001)
- 8) DFG：Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 13. 117-128 (1999)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 9) EPA：Integrated Risk Information System (IRIS) Cancer Unit Risk Values, US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 10) US. Environmental Protection Agency (US.EPA)：Toxicological Review of Cumene in Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). July 1997, US. EPA, Washington DC, USA.

- 452 11) National Toxicology Program (NTP): NTP technical report on the toxicology and
 453 carcinogenesis studies of cumene in F344/N rats and B6C3F₁ mice (Inhalation studies)
 454 U.S. Department of Health and Human Services, (2009)
 455 12) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価(第 5, 6 巻)」
 456 (<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
 457 13) Cushman, JR, Norris JC, Dodd DE, Darmer KI, Morris CR. Subchronic inhalation toxicity
 458 and neurotoxicity assessment of cumene in Fisher 344 rats. J. Am. Coll. Toxicol. 14,
 459 129-147, 1995
 460 14) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
 461 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
 462 15) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
 463 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
 464 16) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
 465 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
 466 17) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada
 467 (http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html)
 468 18) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines
 469 Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for
 470 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage
 471 exposures. May 2009”(2009)
 472 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
 473 19) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the
 474 evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 101. IARC Press, Lyon, France (2012)
 475 20) (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
 476 21) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex
 477 VI to Regulation (EC) No 1272/2008
 478 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
 479 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2012)
 480 23) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
 481 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
 482 24) Chen L-J, Wegerski CJ, Kramer DJ, Thomas LA, McDonald JD, Dix KJ, Sanders M.
 483 Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F₁ mice. Drug Metabolism
 484 and Disposition 2011, 39: 498 – 509.
 485 25) Darmer Jr KI, Neeper-Bradley TL, Cushman JR, Morris CR, Francis BO. Developmental
 486 toxicity of cumene vapor in CD rats and New Zealand White rabbits. Int J Toxicol 1997;
 487 16: 119 – 139.
 488 26) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of
 489 certain alkylated benzene and benzene. AMA Arch Ind Health 1956; 14: 387 – 398.

- 490 27) US. Environmental Protection Agency (1991) Alpha₂-globulin. Association with
 491 chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat (EPA/625/3-91/091F) EPA,
 492 Washington DC, USA.
- 493 28) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk
 494 Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
- 495 29) US. Environmental Protection Agency (US.EPA) 2009. Benchmark dose software. Version
 496 2.2. (05/26/2010) User' s Manual. Washington DC, US. EPA.
- 497 30) Jenkins Jr LJ, Jones RA, Siegel J. Long-term inhalation screening studies of benzene,
 498 toluene, o-xylene and cumene on experimental animals. Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16:
 499 818 – 823.
- 500 31) Tegeris JS, Balster RL. A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes
 501 using a functional observational battery in mice. Fund Appl Toxicol 1994; 22: 240 – 250.
- 502 32) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report (2011)
 503 (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 504 33) EPA:Chemicals Acute Exposure Guideline Levels (AEGs)
 505 (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>)
- 506 34) AIHA : Workplace Environmental Exposure Levels, 2011 WEEL Values (2013)
 507 (<http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>)
- 509 35) DFG : 2013. iso-Propylbenzol (Cumol; 2-Phenylpropan) [MAK Value Documentation in
 510 German language, 2013]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–35.
 511

512
513
514

有害性総合評価表

物質名：クメン

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 = 8,000 ppm (39,360 mg/m³) 経口毒性：LD₅₀ = 1,400 ~5,000 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2,000 ppm (9,840 mg/m³) 経口毒性：LC₅₀ = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 10,600 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> ・ラットの経口ばく露試験では、毒性症状として衰弱、眼漏、虚脱および死亡がみられ、死亡した動物の病理学的所見は肺の出血斑、肝の変色、消化管のびらんであった。量-反応性は明確ではない。</p> <p><u>ヒトへの影響</u> ・300~400 ppm の濃度で眼や上気道の痛みを生じる。 ・吸入や経口摂取により、眩暈、運動失調、嗜眠、頭痛、意識喪失を生じることが報告されている</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：軽度の刺激性</p> <p>根拠：標準化されたガイドラインに従って、New Zealand White ウサギの皮膚に塗布されたクメン原液 (0.5 mL) は、一次皮膚刺激性に関連するものとして分類されていないが皮膚剥離を伴う軽度の脱脂作用をもたらした。別の研究においても同様に軽度の刺激性が報告された。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激性</p> <p>根拠：クメンは眼を刺激する。クメン原液をウサギの眼に点滴注入すると、直後の不快状態に続き、紅斑（結膜の発赤）と多量の流涙がある眼刺激作用が観察されたが、これらの影響は 120 時間以内に回復した。クメンがウサギの眼に適用された場合、眼刺激は軽度あるいは無害であると判断した報告がある。一方、催涙および眼周囲腫脹・瞼痙攣の観察結果も報告されている。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲で皮膚感作性を認めるとする報告はない。</p> <p>根拠：経済協力開発機構（OECD）ガイドライン 406 に従って行ったマキシマイゼ</p>

	<p>ーション法による感作性試験では、クメンで処置された 20 匹の雌のモルモットに対する皮膚感作は認められなかった。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲で呼吸器感作性を認めるとする報告はない。</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 = 100 ppm (ラット、吸入ばく露、13 週間試験)</p> <p>根拠：Fischer 344 ラット雌雄各群 21 匹にクメン 0、100 ppm、500 ppm、1,200 ppm (0、490、2,430、5,890 mg/m³)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した(第 1 回亜慢性毒性試験)。サテライト群として同じ濃度のクメンを雌雄各群 10 匹に単回 6 時間吸入ばく露した。第 2 回亜慢性毒性試験として、0、50 ppm、100 ppm、500 ppm、1,200 ppm クメンを雌雄各群 15 匹に 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露し、その後に 4 週間の回復期を設定した。単回ばく露の後では、500 と 1,200 ppm 群に機能観察検査(FOB：行動、歩行、反射機能等)で変化がみられたが、亜慢性試験では FOB、聴覚性脳幹反応、脳の大きさや重量測定及び神経系の病理組織学的検査の結果にばく露に関連した変化は認められなかった。第 1 回亜慢性毒性試験で 500 と 1,200 ppm にばく露された雄ラットのみに運動量の減少がみられたが、第 2 回目亜慢性毒性試験では再現性はなかった。500 ppm と 1,200 ppm 群は体重増加の抑制、摂餌量の低下、飲水量の増加及び若干の血液や臨床化学指標値に変化を示した。眼科所見と精子形成能にばく露関連の影響はなかった。肝臓、腎臓、副腎の重量が 500 ppm と 1,200 ppm 群で増加した。腎臓の近位尿細管細胞の肥大と過形成、硝子滴の蓄積が 500 ppm と 1,200 ppm 群の雄ラットで観察された。結論として、クメン蒸気ばく露は 1,200 ppm で軽度の毒性を示し、最少の影響は 500 ppm でみられ、50 ppm と 100 ppm では観察し得る影響はなかった。本研究ではクメン蒸気ばく露による神経毒性も聴覚毒性もみられなかった。</p> <p>本有害性評価表では、13 週間吸入ばく露による亜慢性試験を 2 回繰り返し、かつ、FOB 検査で行動も観察しており、クメンばく露によって有意な変化がみられた諸指標(体重増加の抑制、肝臓と腎臓の重量、腎臓の病理組織所見)が 50 ppm と 100 ppm で認められなかったことは他の文献の結果とも整合性があり、従って、NOAEL 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 = 10</p> <p>根拠：種差 (10)、13 週間試験から慢性影響への外挿(1)</p> <p>評価レベル = 7.5 ppm (37 mg/m³)</p> <p>計算式：100 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 7.5 ppm (37 mg/m³)</p> <p>2) NOAEL = 62.5 ppm (ラット、吸入ばく露、14 週間試験)</p>

	<p>根拠：雌雄 F344/N ラット (5~6 週齢) 各 10 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、62.5、125、250、500、1,000 ppm (0、308、615、1,230、2,460、4,920 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、14 週間吸入ばく露した。さらに、病理学的検討のために雌雄各 10 匹ずつを上記と同じ濃度で 23 日間ばく露した。ばく露期間中に死亡した例は認められなかった。体重増加に関してはクメンのばく露による影響はなかったが、250ppm 以上の濃度でばく露した雄群の腎臓および肝臓重量と 1,000 ppm 以上でばく露した雌に肝臓重量の増加がみられた。また、クメンばく露により雌の性周期のうち、発情期が占める時間の相対値が長くなった。125 ppm 以上の濃度のクメンをばく露した雄では腎臓における α 2u-globulin (α-2 マイクログロブリン) 量が有意に増加した。125 ppm 以上の濃度でばく露した雄では、腎髄質に顆粒円柱がみられるラットが有意に増加した。雄では、腎皮質における硝子滴の蓄積が、ばく露濃度の上昇に従って増加した。(GLP 試験)</p> <p>本有害性評価表では、125 ppm 以上の濃度にばく露された雄ラットに α 2u-globulin (α-2 マイクログロブリン) 量の有意な増加、腎臓の顆粒状円柱及び腎皮質における硝子滴の蓄積が認められることから、NOAEL は 62.5 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 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10)、14 週間試験から慢性影響への外挿(1) 評価レベル = 4.7 ppm (23.0 mg/m³) 計算式：62.5 ppm \times 6/8 \times 5/5 \times 1/10 = 4.7 ppm (23.0 mg/m³)</p> <p>[神経毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> CFW 雄マウスにクメン 2,000、4,000、8,000 ppm (10、20、40 g/m³) を 20 分間吸入ばく露し、機能観察試験(FOB)をマウスに適用した。2,000 ppm 以上のばく露群で覚醒レベルの減少、歩行障害、運動障害、正向反射抑制、神経運動障害、前肢握力の低下、その他神経行動障害がみられた。 クメンのヒトにおける神経毒性としては、吸入や経口摂取により眩暈、運動失調、嗜眠、頭痛、意識喪失を生じることが報告されている。
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：母体毒性の認められた報告はあるが、生殖毒性については、判断できないとした。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 1,200 ppm (5,934 mg/m³)</p> <p>根拠：Sprague-Dawley ラット各群 25 匹に妊娠 6 日から 15 日にクメン 0、100、500、1,200 ppm (0、492、2,460、5,904 mg/m³) を 6 時間/日全身ばく露した試験で、500</p>

	<p>ppm 以上の群で摂餌量の有意な減少、1,200 ppm 群で口腔周囲の湿潤と痂皮、摂餌量低下に伴う体重増加率の有意な低下、肝臓相対重量の有意な増加が母動物でみられたが、胎児毒性や発生毒性はみられなかった。著者らは、発生毒性に対する NOAEL は 1,200 ppm であると判断している。(GLP 試験)</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 90 ppm (442.8 mg/m³) 計算式：1,200 ppm × 6/8 × 1/10 = 90 ppm</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> では、復帰突然変異試験のうちネズミチフス菌で陽性結果があるが、詳細は不明で他は全て陰性である。不定期 DNA 合成試験の陽性結果は再現性なし。細胞形質転換試験では 3 件中 1 件のみが陽性である。一方、<i>in vivo</i> では、小核試験のみの報告であり、ラット雄に腹腔内投与で骨髓細胞での試験は、2 件で陽性、Fischer 344 ラットを用いた試験では陽性を示す用量もあったが用量作用反応が見られなかった。</p> <p>本有害性評価表では、<i>in vivo</i> ラット腹腔内投与でのみ陽性結果が得られ、マウスでは吸入及び経口投与の全てで陰性であることは、ラットの代謝が特異なためなのか、投与したクメンが完全に吸収されたことによるのか不明であること、高い蒸気圧の物質の変異原性を有効に評価できるガスばく露法による <i>in vitro</i> 変異原性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ことを考慮し、遺伝毒性について判断できないとした。</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 の分類を与えているが、EU、産衛学会、ACGIH 等の機関では発がん性の分類はしていない。NTP は、クメンには動物に対する発がん性の明らかな証拠があると結論している。</p> <p>閾値の有無：判断できない。</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>マウス発がん性の根拠：NTP は、雌雄 B6C3F1 マウス (5~6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、125(雌のみ)、250、500、1,000(雄のみ) ppm を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試験を実施した。雄では、ばく露量に依存した生存率の低下が認められ、1,000 ppm 群では対照群に比較して有意であった。細気管支/肺胞上皮腺腫と癌及び腺腫と癌を合計した発生率が有意な傾向検定を示し、全雌雄ばく露群で対照群に比べて有意に増加した (雄対照群 (合計)：19/50 例、雄 250 ppm 群：38/50 例、雄 500 ppm 群：42/50 例、雄 1,000 ppm 群：43/50 例及び雌対照群 (合</p>

	<p>計) : 4/50 例、雌 125 ppm 群 : 31/50 例、雌 250 ppm 群 : 42/50 例、雌 500 ppm 群 : 46/50 例)。P53 と K-ras 変異原性がばく露マウスの肺腫瘍の 52 % と 87 % にみられた。雌マウスでは肝細胞腺腫および腺腫と癌を合わせた発生率が傾向検定で有意となり、500 ppm 群で有意な増加を示した。NTP は、2 年間クメン吸入ばく露試験で雌雄マウスの細気管支/肺胞上皮腫瘍の発生率の増加および雌マウスの肝腫瘍が増加した結果にもとづいて、クメンには動物に対する発がん性の明らかな証拠があると結論した。(GLP 試験)</p> <p>本有害性評価表では、クメンの変異原性は、陰性であると断定できないし、クメンの主要代謝物は α-メチルスチレンであり、本有害性評価表では α-メチルスチレンの遺伝毒性は陽性の場合もあり得るとして、「閾値なし」と「閾値あり」の両方の場合で評価レベルを計算する。</p> <p>参考【閾値がない場合】</p> <p>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。</p> <p>参考【閾値がある場合】</p> <p>LOAEL : 125 ppm (マウス、吸入ばく露、雌雄の細気管支/肺胞上皮腫瘍)</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 125 ppm から雌雄の細気管支/肺胞上皮腫瘍の発生率に有意な増加が認められたので、LOAEL は 125 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、労働生涯補正 75/45</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000</p> <p>根拠 : 種差(10)、LOAEL→NOAEL(10)、がんの重大性(10)、</p> <p>評価レベル = 0.156 ppm (0.77 mg/m³)</p> <p>計算式 = 125 ppm × 6/8 × 5/5 × 75/45 × 1/1,000 = 0.156 ppm (0.77 mg/m³)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA : 50 ppm (246 mg/m³)、(1999 : 設定年)</p> <p>根拠 : 眼、皮膚および呼吸器の刺激性および中枢神経抑制による障害を最小限に維持するために、クメンの TLV-TWA 値として 50 ppm を設定する。この勧告値は、ヒトへのかすかな刺激性を引き起こす濃度 (75 ppm) よりも低く、急性の神経系変化を引き起こす濃度よりもかなり低い値である。Skin と Sen (感作性) の表示、発がん性、TLV-STEL の表示を付すには、現在のところ、十分なデータは得られていない。</p> <p>日本産業衛生学会 : 設定なし</p>

	<p>DFG MAK : TWA : 10 ppm (50 mg/m³)</p> <p>H(経皮吸収の危険性)、C (MAK, BAT 値を守れば、胚、胎児への障害を恐れる理由はない)</p> <p>根拠：ヒトに対する閾値評価に関連する報告がない。雄ラットの 14 週間吸入試験における肝の相対重量の増加を基に BMDL 35 ppm であること、雌ラットの 2 年間吸入試験における鼻の腺腫を基に BMDL05 が 42 ppm であることから、MAK 値を 10 ppm とした。</p> <p>妊娠ラットやウサギを用いた試験で、1,200 および 2,300 ppm (5,904 および 11,316 mg/m³)ばく露による胎児毒性や催奇形性はみられなかったため、妊娠リスクはグループ C と分類した。</p> <p>クメンがヒトの皮膚を介して組織へと浸透するという情報はないが、クメンがおそらく経皮吸収されるため、経皮吸収の危険性のある H と分類された。</p>
--	--