

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： $C_6H_5C(CH_3)=CH_2$

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)

オクタノール/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)³²⁾

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

[体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]

・ ^{14}C - 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% 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 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 (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、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 25%) であった^{28),31)}。

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⁾。

(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 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。

	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

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

健康影響

・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がみられた²⁷⁾。

イ 刺激性及び腐食性

・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^{4, 5)}。

- ・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 時間後に激しい赤斑や浮腫、水泡形成が認められ、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⁾。

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（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

・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 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 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、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 以上の雌群に認められた (GLP 試験)。

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 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) 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/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。

- ・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 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、600 および 1000 ppm 群雄では腎臓尿細管に硝子滴が蓄積した。しかし、他の臓器の病理組織学的変化は認められなかった²⁷⁾。

- ・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、

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：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⁾。

・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(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。1,000ppm群雌2匹がばく露3日後までに死亡した。600ppmと1,000ppm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150ppm以上の群の雌で有意に増加した(GLP試験)。

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)であると判断している。

・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、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⁾。

・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⁾。

経口投与

・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、1,000mg/kg体重/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

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、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、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⁾。

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/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⁾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 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/日が導出できるとしている。

[神経毒性]

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、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 群では沈静化(雄のみ)と運動失調が観察された⁹⁾ (GLP 試験)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- 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）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⁾。
- 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 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 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⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 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 日まで強制経口投与した。親動物の検査において、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

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。哺育児の検査において、1,000 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/日であると考えられる¹¹⁾。

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、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 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。

カ 遺伝毒性（変異原性）

- *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、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、雌では陽性を示した。

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	-/-
		CHO細胞 (S9-/S9+) ⁵⁾	-/-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9-/S9+) ⁴⁾	-/+
		ヒトリンパ球 (S9-/S9+) ^{5,9)}	-/-
<i>In vivo</i>	小核試験	マウス末梢血、雄および雌 ^{4,9)}	
		0-1,000 ppm 1,000 ppm	雄(-) 雌(+)

－：陰性　＋：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

ラット

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, 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%、雌は 93%)。1,000 ppm 群雄 2 匹と 300 ppm 群雄 1 匹に腎臓尿管癌がみられた。この癌は 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)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、腎臓の尿管腺腫と尿管癌を合計した腎臓の尿管腫瘍発生率は有意に増加した(雄対照群: 1/50 例、雄 100 ppm 群: 2/50 例、雄 300 ppm 群: 3/50 例、雄 1,000 ppm 群: 7/50 例)。腎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 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 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、尿管腺腫と尿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)。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 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、NTP 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本報告書を認めた⁹⁾。

マウス

NTP⁹⁾は、B6C3F1マウス雌雄各群50匹に0, 100, 300, 600 ppm(換算値: 0, 483, 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 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: 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

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 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 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)。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・ 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 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たとの報告がある⁸⁾。
- ・ ボランティアに 0.1 mg/m³ (0.021 ppm) を 15・20 分間ばく露させたところ、ニオイに敏感な 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、0.04 mg/m³ (0.0083 ppm)のばく露ではどちらにも影響はなかった⁶⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 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系の抑制を生じることがある⁵⁾。
- ・ 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、原因物質の一つとしての可能性が考えられている⁵⁾。
- ・ 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 TCL₀として 2,900 mg/m³ (600 ppm)が報告されている¹⁰⁾。

ウ 感作性

- ・ 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 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²⁸⁾。

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 NOAEL 100 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

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、ヒトへの関連は不明）として分類した。

日本産業衛生学会：設定なし¹⁸⁾

DFG MAK : 50 ppm (250 mg/m³)²²⁾

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 に下げることで十分と考えられる²³⁾。

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

OSHA : C 100 ppm (480 mg/m³)²⁵⁾

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

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 0732 (2005 年)
- 2) 化学工業日報社: 16313 の化学商品 (2013 年)
- 3) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienist (ACGIH) : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for α -Methyl Styrene. (2010)
- 5) Baxter CS and Warshawsky D. (2012) Styrene, Polyphenyls, and Related Compounds : In Bingham E and Cohrssen B Eds. Patty's Toxicology 6th ed. vol.2, Chapter 30, 221-242.
- 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スク初期評価
- 7) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 101, Cumene, IARC Press, Lyon France, 2012
- 8) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Oyen F (1956). Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Arch Ind Health 14: 387-398.
- 9) National Institute of Health: NTP Technical Report on Toxicology and Carcinogenesis Studies of α -Methylstyrene. NTP-TR 543 (2007)
- 10) OECD/UNEP (1998) (1-Methylethenyl)benzene. Screening Information Data Set (SIDS)

- (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/sidspub.html>).
- 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策室 監修、化学物質点検推進連絡協議会、東京
 - 12) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
 - 13) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
 - 14) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
 - 15) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
 - 16) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada
(http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html)
 - 17) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009”(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
 - 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
 - 19) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla>)
 - 20) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report (2011)
 - 21) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
 - 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
 - 23) DFG : 2012. 2-Phenylpropen [MAK Value Documentation in German language, 2004]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–10.
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb9883d0038/full>)
 - 24) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
 - 25) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
 - 26) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Dec. 2011)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
 - 27) Morgan, DL, Mahler JF, Kirkpatrick DT, Price HC, O’Cornor RW, Wilson RE, Moorman MP (1999). Characterization of inhaled α -methylstyrene vapor toxicity for B6C3F₁ mice

- and F344 rats. Toxicol Sci. 47: 187-194.
- 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
Ver. 1.0 No. 133 α -メチルスチレン (2008 年 11 月).
- 29) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk
Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
- 30) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2009. Benchmark dose software. Version
2.2. (05/26/2010) User's Manual. Washington DC, US.EPA.
- 31) DeCosta KS, Black SR, Thomas BF, Burgness JP, Mathews JM. Metabolism and
disposition of alpha-methylstyrene in rats. Drug Metab Dispos 2001; 29: 166 – 171.
- 32) 経済産業省：平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果

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	<u>致死性</u> <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 <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 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 16 mL/kg <u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> - 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。 <u>ヒトへの影響</u> 200 ppm で強い不快臭。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 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。 眼に対する損傷性/刺激性：あり 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。
ウ 感作性	皮膚感作性：あり 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

	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。 呼吸器感作性：判断できない 根拠：調査した範囲では報告は得られていない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	LOAEL = 75 ppm (マウス、吸入ばく露、14 週間試験) 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) 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。 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 = 100 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) 評価レベル = 0.56 ppm (2.7 mg/m³) 計算式：75 ppm $\times$ 6/8 $\times$ 5/5 $\times$ 1/100 = 0.56 ppm (2.7 mg/m³) [神経毒性] 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)。
オ 生殖毒性	生殖毒性：判断できない 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

	した。 (参考) NOAEL = 1,000 mg/kg 体重/日 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。 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。 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。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 600 mg/m³ (124 ppm) 計算式：1,000 mg /kg 体重 $\times$ 60kg/10 m³ $\times$ 1/10 = 600 mg/m³
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：判断できない 根拠：<i>In vitro</i> 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、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。

キ 発がん性	発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 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。 閾値の有無：判断できない 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。 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) 参考【閾値がない場合】 ・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）。 参考【閾値がある場合】 LOAEL = 100 ppm（マウス、吸入ばく露、雌の肝臓腫瘍） 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。 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 = 1,000 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL の変換(10)、がんの重大性 (10) 評価レベル = 0.075 ppm (0.36 mg/m³) 計算式：100 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/1,000 = 0.075 ppm (0.36 mg/m³)
コ 許容濃度の設定	ACGIH TWA：10 ppm (48 mg/m³) 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。

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

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： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$

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、刺激性フェームを生じる。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 ^{2), 3)}

生産量： 4000 トン(2011 年、推定)

輸入量： 情報なし

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、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、カルシウム塩として塩化ビニル安定剤に使用される。

製造業者：KH ネオケム、田岡化学工業、JNC、東洋合成工業

4. 健康影響

[体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)]²⁸⁾

・ 吸収、分布

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% 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 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、濃度は母動物と同程度であった²⁸⁾。

・ 代謝

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 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-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-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⁾。

・ 排泄

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

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%)、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⁾。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 2-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

健康影響

・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、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 2360mg/m³(ミスト)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 刺激性及び腐食性

・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、重度の角膜壊死が蛍光染色によって示された⁵⁾。

・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⁾。

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

・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、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、

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⁾。(原著によれば、Fischer 344 雄ラット各群 5 匹¹⁸⁾)

- Fischer 344 ラットと B6C3F1 マウスに、150、390、770、1160 mg/kg 体重/day の 2-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、ペルオキシゾーム増殖の酵素マーカーが上昇した⁵⁾。(原著によれば、Fischer 344 ラット雌雄各群 5 匹と B6C3F1 マウス雌雄各群 5 匹¹⁹⁾)

- 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 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、Wistar ラット雄各群 5 匹²⁰⁾)

- 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、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、投与に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したので、NOAEL は決定できなかった⁵⁾。

- 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が見られた。腎臓では、投与に関連した影響は見られなかった。高用量群および中用量群で、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、雄では 200 mg/kg、雌では 200 mg/kg 未満であった⁵⁾。

- 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。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 303 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 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⁾。(原著によれば Fischer 344 ラット各群 5 匹²¹⁾)

- 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、肝臓ミクロソームのエポキシ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、肝臓のエポキシイドヒドラーゼ活性の上昇、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、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⁾、C57BL/6 マウス雄 3 匹²³⁾)
- 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 は決定できなかった⁵⁾。
- 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、雄では 800mg/kg 体重/day、雌では 1600mg/kg 体重/day であった⁵⁾。
- 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。2-エチルヘキサン酸の投与量は、体重と摂取量から計算すると、0、190、950、2900 mg/kg 体重/day 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り、肝重量へ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 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%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⁾。(原著によれば、B6C3F1 マウス雌雄各群 10 匹²¹⁾)

オ 生殖毒性

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/経皮投与/その他の経路等

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

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。高用量群では、胎児の死亡と吸収胎が 30%増加した。生存胎児における奇形の発生率は、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%であった⁵⁾。(原著によれば、Wistar ラット各群 7 匹~10 匹²⁷⁾)

- 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²⁴⁾。

- 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⁾。なお、本報告に対して、ACGIH の Documentation⁵⁾では、「600mg/m³ 群の雄で精巣上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。

- 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)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 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)。

- 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、生存及び死亡胎・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、母動物では 250mg/kg 体重/day、児動物では 100mg/kg 体重/day である⁵⁾

- 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

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、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ひとつの要素であるという仮説を支持している⁵⁾。

- 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、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 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れない⁵⁾。(原著によれば、New Zealand White ウサギ各群 15 匹²⁶⁾)

光学異性体に関する情報

- 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、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減できると述べている⁵⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- 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-エチルヘキサン酸は変異原性を持っていなかった⁵⁾。
- 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 ~ 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⁾	+

— : 陰性 + : 陽性

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/m³ 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 0.17~0.37 mg/m³ 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 0.2~1.9 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。

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

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 以上であることも示された。

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⁾。

日本産業衛生学会：設定なし¹³⁾

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

引用文献

- 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)
- 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 20 年度実績) 結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) ACGIH: ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2-Ethylhexanoic acid. (2007)
- 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学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 80,111(2000)
- 7) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 8) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 9) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 10) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 11) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors : Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009"(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 12) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 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)

- 14) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 15) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 16) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 17) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2012)
- 18) Moody DE; Reddy JK: Hepatic peroxisome (micro-body) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. Toxicol Appl. Pharmacol 45(2):497-504(1978)
- 19) Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic. Keith Y, Cornu MC, Canning PM, Foster J, Lhuguenot JC, Elcombe CR. Arch Toxicol, 1992;66:321-326
- 20) Manninen A; Kroger S; Liesivuori J; Savolaninen H: 2-Ethylhexanoic acid inhibits urea synthesis and stimulates carnitine acetyltransferase activity in rat liver mitochondria. Arch. Toxicol 63(2):160-161(1989)
- 21) Juberg DR; David RM; Katz GV; et al: 2-Ethylhexanoic acid: Subchronic oral toxicity studies in the rat and mouse. Food Chem. toxicol 36(5):429-436(1998)
- 22) Lundgren B; Meijer J; Birberg W; et al: Induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases in mouse liver by peroxisome proliferators, with special emphasis on structural analogues of 2-Ethylhexanoic acid. Chem. Biol Interact 68(3-4): 219-240(1988)
- 23) Lundgren B; Meijer J; DePierre JW: characterization of the induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases by 2-Ethylhexanoic acid in mouse liver. Drug Metabol Dispos 15(1): 114-121(1987)
- 24) Pennanen S; Tuovinen K; Huuskonen H: The developmental toxicity of 2-Ethylhexanoic acid in Wistar rats. Fund appl. Toxicol 19(4): 505-511(1992)
- 25) Pennanen S; Tuovinen K; Huuskonen H; et al: Effects of 2-Ethylhexanoic acid on reproduction and postnatal development in Wistar rats. Fund Appl. Toxicol 21(2): 204-212(1993)
- 26) Hendrickx AG; Peterson PE; et al: Assessment of the developmental toxicity of 2-Ethylhexanoic acid in rats and rabbits. Found Appl. Toxicol 20(2): 199-209(1993)
- 27) Ritter EJ; Scott Jr. WJ; Randall JL; Ritter JM: Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) Phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid and valproic acid and potentiation by caffeine. Teratology 35(1):41-46(1987)
- 28) DFG : MAK, 35. Lieferung, 2002 (2-Ethylhexansäure; MAK Value Documentation in German language, 2002)

399

有害性総合評価表

400

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	<u>致死性</u> ⁴⁾ <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 <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 <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 <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 <u>健康影響</u> ・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	皮膚刺激性/腐食性：あり ・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⁾。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ・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	皮膚感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。 呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	経口投与試験の結果を吸入ばく露に換算した。 NOAEL = 61 mg/kg 体重/日 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⁾。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 51 mg/m³ 計算式： $61 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/10 = 51.2 \text{ mg/m}^3$ NOAEL = 180 mg/kg 体重/日 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⁾。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 151 mg/m³ 計算式： $180 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/10 = 151.2 \text{ mg/m}^3$
-----------------------------	---

	ヒトへの影響 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。 - 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⁾。
オ 生殖毒性	生殖毒性：あり 経口ばく露のデータを吸入ばく露に換算した。 LOAEL = 100 mg/kg 体重/日 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。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 6 mg/m³ 計算式： $100 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 1/100 = 6 \text{ mg/m}^3$
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：判断できない 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。

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	ACGIH：TLV-TWA：5 mg/m³、(吸引性エアロゾルおよび蒸気) (2002：設定年) 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 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。 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。 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⁾。 日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：設定なし IIb(現在検討中)

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

オクタノール/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ュームを生じる。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⁾

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⁾

4. 健康影響

[体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]⁸⁾

a. 吸収

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 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。

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 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。クロロメタンの呼吸及び血中濃度には個人差がみられた。

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 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。

b. 分布

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 (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 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 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性を示唆している。

c. 代謝

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。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 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、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。

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

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 (5,160 mg/m³) でばく露では 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) 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、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、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%まで回復した。

d. 排泄

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 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。

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速い方で 50 分、遅い方で 90 分であった。

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 時間ばく露した実験では、¹⁴C の約 50 %が二酸化炭素として回収された。

e. 遺伝的多型性、性、系統 (個体)、器官及び種差

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シータ遺伝子) の有無が原因の 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 (GSTT1+)、持っていない個体は抱合が不可能である (GSTT1-)。ドイツ人では、45 人のボラ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 %、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 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>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。

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 ページにクロロメタンの主な代謝経路が図示されている 8)。

(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

健康影響

- 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、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た。7 時間の LC₅₀ はおよそ 3100 ppm であった⁹⁾。
- 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 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 時間までのばく露では死亡例はなかった^{9),10)}。
- 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% にまで減少した⁹⁾。
- 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^{5),9)}。

イ 刺激性及び腐食性

- 調査した範囲での報告はない。

ウ 感作性

- 調査した範囲での報告はない。

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

- 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（原典：CIIT報告書、1981）^{6),7),8)}。

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⁾。

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225ppmであると判断した。

- ・ 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、0、50、150、400 ppm (0、103、310、826 mg/m³) を93～95 日間（6 時間/日、5 日/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)}。

- ・ 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 (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 mg/m³)であると判断した⁸⁾。

- ・ 雌C57BL/6 マウスにクロロメタン0、15、50、100、150、200 ppm (0、31、103、206、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、800、1,600、2,400 ppm (0、310、826、1,651、3,302、4,954 mg/m³) を5.5 時間/日、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、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

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
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
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
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
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
mg/m³) と推定している^{7,8)}。

- ・ 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、
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、
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
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
に比較し、より重度の変化であった⁸⁾。
- ・ 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
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
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、
および精巣の片側性萎縮がみられた¹⁰⁾。
- ・ 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
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
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
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
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
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⁾。
- ・ 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、
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
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
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
試験からLOAEL は2,000 ppm(4,128 mg/m³) とした⁸⁾。
- ・ 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、
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
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、膵臓、
副腎の重量増加が雌雄1,500 ppm 群で認められた⁸⁾。
- ・ 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（原典はCIIT報告書、1981）⁸⁾。製品評価技
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、
NOAELは50 ppmであると判断している⁸⁾。

- ・ 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/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。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、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められた⁸⁾。
- ・ 経口投与
- ・ 調査した範囲での報告はない。

[神経毒性]

吸入ばく露

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 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。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。

- ・ 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、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⁹⁾。
- ・ 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 B6C3F1 マウスの LC₅₀ は 2200 ppm であり、死の前に振戦、運動失調、前肢・後肢麻痺が出現した⁹⁾。

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、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。

- ・ 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 を軽度の平衡維持機能の低下がみられた⁹⁾。
- ・ 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、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

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)}。

- ・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)、6~61 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。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小脳顆粒層細胞、プルキンエ細胞の変性が認められた⁸⁾。
- ・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性が認められた⁸⁾。

経口投与/経皮吸収/その他の経路

- ・調査した範囲で神経毒性影響に関する報告はない。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・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⁾。
- ・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) 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 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⁾。
- ・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。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⁾。
- ・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腔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³³⁾。

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

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 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と判断した。

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、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であり、NOAELは 150 ppmであると判定した。

- ・ 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)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、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を示して死亡した⁷⁾。
- ・ 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 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、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、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、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、乳頭筋と腱索の減少、球状心、左心室壁の白斑）がみられた⁸⁾。

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

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、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とから、（児動物）NOAEL = 250 ppm と判断した。

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に考慮すべきであるとして、NOAEL値は推定しなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ 調査した範囲での報告はない。

カ 遺伝毒性（変異原性）

*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。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³¹⁾。

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	-

－：陰性 ＋：陽性 +w:弱い陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

・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⁸⁾。

- ・ 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/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⁾。
- ・ 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を証明するための証拠としては不十分である (GLP試験) ³²⁾。
- ・ 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 (GLP試験) ³²⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ 調査した範囲での報告はない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

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。所見と徴候は、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^{5,7)}。

- ・ 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に危険な濃度は検知できないと報告されている⁹⁾。
- ・ 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。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、テストを負荷したが、有意な障害は出現しなかった^{8,9)}。
- ・ 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 人が死亡した。2 人が重度のうつ状態になり、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。ばく露事故の生存者の中で、4名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⁾。

- ・ 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みられなかった⁷⁾。
- ・ 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。最も長い時間ばく露された女性では黄疸、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た⁸⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 調査した範囲での報告はない。

ウ 感作性

- ・ 調査した範囲での報告はない。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

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告もある^{8,26)}。

- ・ 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2 ヶ月間みられたが、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⁾。
- ・ 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^{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繁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。

- 急性期の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)}。

- ・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。

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、安全性を考えて、許容濃度を 50 ppm 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²⁵⁾。

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 値をまもったとしても胚、胎児への障害の恐れがある)²²⁾

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 150ml/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、500ml/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。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ク B 群とするに十分であると判断した²³⁾。

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

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)²⁷⁾

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

AIHA:情報なし²⁹⁾

引用文献

- 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS): 国際化学物質安全性カード (ICSC)日本語 ICSC 番号 0419 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社: 16313 の化学商品 (2013)
- 3) NFPA: : Fire Protection Guide to Hazardous Materials(NFPA)(2006)
- 4) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入量 (平成 23 年度)
- 5) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) purchased from Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CD 版(2010).
- 6) 環境省リスク評価第 2 巻 (74-87-3) ,pp58-60.
- 7) 環境省リスク評価第 3 巻 (74-87-3) ,pp1-19.
- 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)

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

- with the 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2012)
- 23) DFG : Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Vol 7. 173-191(1996)
- (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 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 (2012)
- 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)
- 26) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Methyl chloride. NIOSH, Cincinnati, OH USA.
- (<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0218.html>)
- 27) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S. Department of Labor. Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
- (http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992)
- 28) Health and Safety Executive (HSE), UK : EH40/2005 Workplace exposure limits. Table-1:List of Approved Workplace Exposure Limit (WEL) (as consolidated with amendments, December 2011)
- (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>) , accessed on August 20, 2012.
- 29) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : Current AIHA WEEL Guides (2011)
- (<http://www.aiha.org/1documents/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 30) John-Greene JA, Welsch F, Bus JS. Comments on heart malformation in B6C3F1 mouse fetuses induced by methyl chloride –continuing efforts to understand the etiology and interpretation of an unusual lesion. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 32: 483 – 487 [letter].
- 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 補遺版、1997、(社) 日本化学物質安全・情報センター(JETOC)
- 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 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
- (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd09.htm>)
- 33) Hamm TE, Raynor TH, Phelps MC, Auman CD, Adams WT, Proctor JE, Wolkowski-Tyl R. Reproduction in Fisher-344 rats exposed to methylchloride by inhalation fo two generations. Fundam Appl Toxicol 1985; 5: 568 – 577.
- 34) Chapin RE, White RD, Morgan KT, Bus JS. Studies of lesions in the testis and epididymis of F-344 rats by inhaled methyl chloride. Toxicol Appl Pharmacol 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

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	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：$LC_{50} = 2,540 \text{ ppm (5,300 mg/m}^3\text{)(4h)}$ 経口毒性：$LD_{50} = 1,800 \text{ mg/kg 体重}$ <u>マウス</u> 吸入毒性：$LC_{50} = 2,200 \text{ ppm(6h)(4,500 mg/m}^3\text{)}$ 経口毒性：$LD_{50} =$ 情報なし <u>ウサギ</u> 情報なし <u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> ・ 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、LC_{50} 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。 <u>ヒトへの影響</u> ・ 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/m^3) 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	皮膚刺激性/腐食性：調査した範囲で報告はない。 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。
ウ 感作性	皮膚感作性：調査した範囲での報告はない。

	呼吸器感作性：調査した範囲での報告はない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	(1) NOAEL = 50 ppm (ラット、吸入ばく露、2 年間試験) 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。 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) 評価レベル = 3.75 ppm (7.76 mg/m³) 計算式：50 ppm (103 mg/m³)× 6/8 × 5/5 × 1/10 =3.75 ppm (7.76 mg/m³) (2) LOAEL = 50 ppm (マウス、吸入ばく露、2 年間試験) 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。 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。 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 = 100

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。

	・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。
オ 生殖毒性	NOAEL = 150 ppm (310.5 mg/m³) ラット二世代繁殖影響 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腔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。 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。 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
カ 遺伝毒性 （変異原性を 含む）	遺伝毒性：あり 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。<i>In vitro</i> 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。<i>In vivo</i> 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

	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。 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。
キ 発がん性	発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない 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。 (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少なくとも 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。 (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。 (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。 閾値の有無：なし 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。

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
------------------	--

	ク B 群とするに十分であると判断した。 NIOSH : 発がん物質(Ca) 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) UK : TWA 50 ppm (105 mg/m³)、STEL 100 ppm(210 mg/m³) (クロロメタン)
--	---

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ュ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、有毒で腐食性のフュームを生成する。酸と反応して有毒で腐食性のフュームを生じる。

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

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。

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 %は糞排泄を介して除去された²⁹⁾。

a. 吸収

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。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。

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。

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、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 %のみ吸収される。少量は口腔の粘膜から直接取り込まれる²³⁾。

b. 分布

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。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。

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⁾。

c. 排泄

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、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パラメーターに依存する。

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、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、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⁾。

(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

健康影響

- ・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⁾。
- ・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れた²⁴⁾。
- ・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⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・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⁾。
- ・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⁾。

ウ 感作性

- ・情報なし。

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）

経口投与

- ・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、脱イオン水と低弗素餌を与えた対照群、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 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。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 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 匹にも腺胃の過形成がみられた。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 3 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 1 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される。

- 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 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。途中死亡は主に腎臓障害に起因した。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¹⁸⁾ (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²⁷⁾、それぞれ 2、10、20、30、60、120 mg/kg 体重/日の弗素摂取に相当すると推算される。

[神経毒性]

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、下記の 2 件が報告されている。

- 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的コリンエステラーゼは低下していた。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-ハイドロキシインドール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⁾。

- 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、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

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、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 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、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⁾。

オ 生殖毒性

経口投与

・ 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 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。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、第一世代と第二世代ともに、それぞれの 50ppm 群と比較して、70 - 80 倍低下していた。第二世代試験では、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みられた²¹⁾。

・ 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 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)、ウサギで 200 ppm (約 18 mg/kg 体重/日) であり、発生毒性の NOAEL はラットで 300 ppm 以上 (約 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 (FDA-GLP 試験)²⁸⁾。

・ 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、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、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 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

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、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⁾。

- ・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与したところ、生殖毒性は認められなかった²²⁾。
- ・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ろ、発生毒性は観察されなかった²²⁾。
- ・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、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・摂餌量の低下や体重増加量の減少が認められた²²⁾。
- ・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、母動物の体重や摂餌量の低下が認められた²²⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・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、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 *in vivo* 染色体異常試験と小核試験の結果は陽性である。

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 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 Hgpert 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

キ 発がん性

経口投与

- ・ 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/日) 結果、発がん性は認められなかった⁵⁾。
- ・ 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。顕著な低体重が認められたが、発がん性は認められなかった⁵⁾。
- ・ 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 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 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⁾。
- ・ 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

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、8.6~9.5 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 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。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)。

- 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)。

その他の試験系

- ・ 情報なし

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・ 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、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 (32~64 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 体重と報告されている²⁴⁾。
- ・ 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シウム症と細胞酵素の阻害によるものである²⁴⁾。
- ・ 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た²²⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 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。靱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

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%増加を示した⁵⁾。

- ・ 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 - 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。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%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⁾。
- ・ 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⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・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)}。

発がん性分類

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

(3) 許容濃度の設定

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

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¹²⁾。

日本産業衛生学会：情報なし⁶⁾

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⁾

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。

NIOSH(弗化ナトリウム) : 2.5 mg/m³、(弗素として) ¹⁴⁾

OSHA(弗化ナトリウム) : 2.5 mg/m³、(弗素として) ¹⁵⁾

UK(無機弗素化合物) : 2.5 mg/m³、(弗素として) ¹⁶⁾

AIHA には許容濃度に関する情報はなかった ¹⁷⁾。

引用文献

- 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS): 国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語 ICSC 番号 951 (2003)
- 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 (2013)
- 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
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))
- 5) International Agency for Research on Cancer (IARC). Inorganic Fluorides Used in Drinking Water and Dental Preparations. In: IARC Monographs on the Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 27 : 237-303(1982), Sup 7 : 208-210 (1987).
- 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)
- 7) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health: Report on Carcinogens in the twelveth edition, 2011
(<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic Risk in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA.
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 10) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)

- 11) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 12) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).2012 TLVs and BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : List of MAK and BAT values. (2012)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 14) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Sodium fluoride (as F). NIOSH, Cincinnati, OH, USA.
(<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0563.html>)
- 15) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), US. Department of Labor. Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
(http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=992)
- 16) Health and Safety Executive (HSE), UK : EH40/2005 Workplace exposure limits. Table-1:List of Approved Workplace Exposure Limit (WEL) (as consolidated with amendments, December 2011). (<http://www.hse.gov.uk/cosHH/table1.pdf>) , accessed on August 20, 2012.
- 17) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : Current AIHA WEEL Guides (2010)
(http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf)
- 18) National Toxicology Program (NTP): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Fluoride in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking water studies) (TR-393) (1990).US. Department of Health and Human Services, National Institute of Health.
(http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr393.pdf)
- 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
- 20) Dunipace, A.J. *et al.* Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: Micronucleus and sperm morphology studies. J Dent Res 68, 1525-1528 (1989).
- 21) Messer, H.H. *et al.* Influence of fluoride intake on reproduction in mice. J Nutr 103, 1319-1326 (1973).
- 22) US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: A Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine (2003).
- 23) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Fluorides: In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued 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

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	<u>致死性</u> <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 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 44 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 200 mg/kg 体重 <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。
イ 刺激性/腐食性	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。 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。
ウ 感作性	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。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	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) 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

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: $3.38 \text{ mg/kg 体重/日} \times 60 \text{ kg/10 m}^3 \times 7/5 \times 1/10 = 2.8 \text{ mg/m}^3$

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

	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、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。 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 【神経毒性】 ・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は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	生殖毒性：判断できない 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。
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：あり 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。 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。
キ 発がん性	発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない 根拠：ACGIH (2001) は A4 (fluorides)に、IARC (1987) は 3 (inorganic, used in

	drinking-water) に分類している。 閾値の有無：判断できない
コ 許容濃度の設定	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⁾。 日本産業衛生学会：情報なし 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。 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)

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

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

・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

- ・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

された²⁰⁾。

経口投与

- ・調査した範囲内では報告なし。

[神経毒性]

- ・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、麻痺等が観察された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²⁰⁾。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・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 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⁾。
- ・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、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 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、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(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、母動物毒性および生殖毒性の NOAEL は 5.0ppm(7mg/m³)としている⁹⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・調査した範囲内では報告なし。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・試験結果のコメント、評価等
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った²⁰⁾。
- ・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、骨髄、末梢血・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

た。4.5ppm 群でのみ骨髓と脾リンパ球の小核が有意に増加した。2 週間ばく露実験では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²⁰⁾。

- ・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、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、脾二核細胞および骨髓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⁾。
- ・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髓・末梢多核赤血球の小核試験を実施した。結果はすべて陰性であった²⁰⁾。
- ・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 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⁾。

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 代謝活性化ーおよび＋で実施 ²³⁾	-
<i>In vivo</i>	小核試験	Balb/c マウス 骨髓細胞、脾リンパ球 末梢血リンパ球、皮膚角質細胞 ²⁰⁾	+
		CD-1 マウス骨髓細胞 ²⁰⁾	-
		F344 ラット骨髓細胞、B6C3F ₁ 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、B6C3F ₁ 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、B6C3F ₁ マウスリンパ球 ²⁰⁾	-
	優性致死試験	B6C3F ₁ マウス	-

－：陰性　＋：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・調査した範囲内では報告なし。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・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中の残留リン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を行った。残留リン化水素濃度は 5ppb であったが、2 年間観察したが発がん、成長における影響等の変化は認めなかった²⁰⁾。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・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リン化水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)、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、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、右脚ブロック)、運動失調、痙攣、昏睡、失神、肝障害、腎不全等が観察され、遅発性肺浮腫または心不全が死因となっている²⁰⁾。
- ・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、下痢(有訴率 82%)、吐き気(73%)、心窩部痛(65%)、胸部絞約感(52%)、呼吸困難(34%)、胸痛(29%)、動悸(27%)、頭痛(83%)、めまい(35%)の症状が、リン化水素のばく露毎に訴えられたが、慢性影響はなかったと報告している。呼吸領域のリン化水素濃度は、0.1N 過マンガン酸カリウム+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作業で 3-35ppm、船倉で 3.7-9ppm であった²⁰⁾。
- ・船倉内でシリコンマンガニ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、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: 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)}。
- ・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。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。胸部 X 線、血算、生化学等の各種検査成績は 2 例と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⁾。

・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 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、軽度の呼吸困難(有訴率 59%)、咳(52%)、痰(41%)、鼻汁(17%)、嘔気(72%)、黄疸(52%)、嘔吐(45%)、下痢(21%)、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)であった。乗組員 4 例が入院し、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 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、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、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、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⁾。

・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、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、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 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、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⁾。

・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、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、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 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、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⁾。

・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。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

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、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⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・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)があり、他覚的には、急性呼吸困難、気管支炎がみられた²⁰⁾。
- ・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、鼻汁などの症状がみられたという多くの報告がある²⁰⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では報告なし。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・調査した範囲内では報告なし。

[神経毒性]

- ・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)、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⁾。
- ・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²⁰⁾。
- ・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。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²⁰⁾。
- ・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%)、咳(52%)、痰(41%)、鼻汁(17%)、嘔気(72%)、黄疸(52%)、嘔吐(45%)、下痢(21%)、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)であった。
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²⁰⁾。

生殖毒性.

・調査した範囲内では報告なし。

オ 遺伝毒性

・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
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
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
はなかった²⁰⁾。

カ 発がん性

・調査した範囲内では報告なし。

発がんの定量的リスク評価

・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)}。

発がん性分類

IARC：情報なし⁵⁾

産衛学会：情報なし⁶⁾

EU Annex VI：情報なし⁷⁾

NTP 12th：情報なし⁸⁾

ACGIH：情報なし¹⁴⁾

(3) 許容濃度の設定

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

勧告根拠：

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、TLV-TWA として 0.3ppm、STEL 1ppm を勧告している²¹⁾。

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⁾

勧告根拠：

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ばく露し(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²⁰⁾。

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²⁰⁾。

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

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

OSHA : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³)¹⁷⁾

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⁾

AIHA に情報はなかった¹⁹⁾。

引用文献

- 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)
- 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 p303 (2013)
- 3) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))
- 5) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 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)
- 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06_02_eng.pdf)
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009"(2009)

- (http://www. oehha. ca. gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency. pdf)
- 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2013)
(http://www. mrw. interscience. wiley. com/makbat/makbat_chemicals_fs. html)
- 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www. cdc. gov/niosh/npg/default. html>)
- 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www. cdc. gov/niosh/pel88/npelname. html>)
- 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December 2011)
(<http://www. hse. gov. uk/coshh/table1. pdf>)
- 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2010)
(http://www. aiha. org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010. pdf)
- 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 (1998)
- 21) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Phosphine (2001)
- 22) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : Environmental health criteria 73, Phosphine and Selected Metal Phosphides. World Health Organization, Geneva (1988)
- 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物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 92, B24 (2000)
- 24) Sudakin DL. Occupational exposure to aluminium phosphide and phosphine gas? A suspected case report and review of the literature. Hum Exp Toxicol. 2005 Jan;24(1):27-33.
- 25) Verma SK, Ahmad S, Shirazi N, Barthwal SP, Khurana D, Chugh M, Gambhir HS. Acute pancreatitis: a lesser-known complication of aluminum phosphide poisoning. Hum Exp Toxicol. 2007 Dec;26(12):979-81.
- 26) Shadnia S, Mehrpour O, Abdollahi M. Unintentional poisoning by phosphine released from aluminum phosphide. Hum Exp Toxicol. 2008 Jan;27(1):87-9.
- 27) Kligerman AD et al. Cytogenetic and germ cell effects of phosphine inhalation by rodents: II. Subacute exposures to rats and mice. Environ Mol Mutagen. 1994; 24:301-6.
- 28) US EPA : Technology Transfer Network-Air Toxics Web Site
(<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/phosphin.html>)
- 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燐化水素中毒、日本災害医学会会誌 Vol. 32, No. 7, 538-543 (1984)

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	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：$LC_{50} = 11 \text{ ppm /4h}$ 経口毒性：データなし <u>マウス</u> 吸入毒性：$LC_{50} = 26.5 \sim 33.4 \text{ ppm/4h}$ 経口毒性：データなし <u>ウサギ</u> 経口毒性：データなし <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。
イ 刺激性/腐食性	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。 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。
ウ 感作性	皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。 呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	NOAEL: 1.0ppm 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。 不確実係数 10 根拠：種差 (10) 評価レベル：0.075ppm (0.10mg/m³) 計算式：$1.0\text{ppm} \times 6/8 \times 1/10 = 0.075\text{ppm}$

	[神経毒性] ・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)	遺伝毒性：なし 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。
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。

コ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 0.3 ppm (0.42 mg/m³)、経皮吸収 なし STEL : 1.0 ppm (1.4 mg/m³) 根拠 (妥当性の評価) : 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。 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⁾ <u>勧告根拠</u> : 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。 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。 DFG MAK : 0.1 ppm (0.14 mg/m³) Pregnancy Risk C ¹⁵⁾ NIOSH : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³)、TLV-STEL 1 ppm (1 mg/m³) ¹⁶⁾ OSHA : TLV-TWA 0.3 ppm (0.4 mg/m³) ¹⁷⁾ 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⁾ AIHA に情報はなかった。
------------------	---

399

400