

# 有害性総合評価表

## 有害性評価書

(参考資料)

|                                          | 頁   |
|------------------------------------------|-----|
| 1 2-アミノエタノール                             | 1   |
| 2 アルファーメチルスチレン                           | 15  |
| 3 クメン                                    | 27  |
| 4 一酸化二窒素                                 | 46  |
| 5 クロロメタン(別名塩化メチル)                        | 59  |
| 6 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(別名 DEHP)             | 79  |
| 7 N,N-ジメチルアセトアミド                         | 100 |
| 8 2-エチルヘキサン酸                             | 130 |
| 9 メチレンビス(4,1-フェニレン)=ジイソシアネート<br>(別名 MDI) | 145 |
| 10 アンチモン及びその化合物                          | 158 |
| 11 キシリジン                                 | 181 |

## 有害性総合評価表

物質名：2-アミノエタノール

| 有害性の種類                         | 評価結果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性                         | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u><br/>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1720-3320 ppm mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u><br/>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 968 ppm mg/m<sup>3</sup><br/>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 700-1475 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u><br/>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットに致死量の本物質を単回経口投与した実験(投与量不明)で、死亡例に運動抑制、呼吸困難、麻痺、痙攣がみられ、剖検では消化管の肉眼的変化が報告されている。</li> <li>モルモット(20 匹/群)を本物質蒸気/エアロゾル混合物 951 mg/m<sup>3</sup> に 30 分間吸入暴露した実験で、運動失調、痙攣がみられ、暴露 1 時間以内に 9 例の死亡が報告されている。</li> <li>ラットの背部皮膚に本物質 4 mg/kg を塗布した実験で、7 日後の解剖で肝細胞の脂肪変性が観察されている。</li> </ul> |
| イ 刺激性/腐食性                      | <p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>動物実験、人の事例で皮膚刺激性・腐食性が示されている。</li> </ul> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：非常に強い刺激性あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>時との事例で非常に強い眼刺激性が示されている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ウ 感作性                          | <p>皮膚感作性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>人の事例で皮膚感作性が示されている。</li> </ul> <p>呼吸器感作性：あり？</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>人の事例、試験で喘息、鼻炎等が示されている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く) | <p>LOAEL = 5 ppm</p> <p>根拠：ラット、モルモット、イヌを本物質蒸気 5-25 ppm に 40-90 日間吸入暴露した実験で、自発運動の抑制、脱毛、表皮の菲薄化が観察されている。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 0.05 ppm</p> <p>計算式：5 ppm × 1/100 = 0.05 ppm</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| オ 生殖・発生毒性                      | <p>参考：経口投与から換算した。</p> <p>LOAEL = 50 mg/kg 体重/日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>根拠：Long-Evans ラット雌(10 匹/群)に本物質 0、50、300、500 mg/kg/day を妊娠 6-15 日目まで強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の母動物では投与後 1 時間以内に興奮、過活動がみられ、その後、嗜眠を示したが 8 時間後には正常に戻った。胎児では 50 mg/kg/day 以上の群で低体重、吸収胚又は胎児死亡、奇形の発生率等が用量依存的に増加した。なお、有意な変化は、50 mg/kg/day 以上の群では低体重、胸骨の変異、300 mg/kg/day 以上の群では肋骨の変異、500 mg/kg/day 群では吸収胚又は胎児死亡、50、300 mg/kg/day 群では水腎症/水尿管症の発生率にみられたと報告されている<sup>34)</sup>。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL(10)</p> <p>評価レベル = 3 mg/m<sup>3</sup> (1.2 ppm)</p> <p>計算式 = 50 mg/kg 体重/日 × 60kg/10m<sup>3</sup> × 1/100 = 3 mg/m<sup>3</sup> (1.2ppm)</p>                                                                                                                                                                  |
| カ 遺伝毒性<br>(変異原性を<br>含む) | <p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：染色体異常試験の人リンパ球による試験は陽性であるが、マウス小核試験も含め他の試験が全て陰性であった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| キ 発がん性                  | <p>発がん性：調査した範囲内で報告がなく評価できない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| コ<br>許容濃度の設<br>定        | <p>ACGIH：3 ppm ( 8 mg/m<sup>3</sup>)、(TWA) (1965：設定年)<br/>6 ppm ( 15 mg/m<sup>3</sup>)、(STEL) (1976：設定年)</p> <p>根拠： 5～6ppm で 24 時間 60 日間イヌに曝露したところ、5 ppm が凡その閾値と考えられる。しかしラットにおいて急速な排泄が認められていることから、上記の値が推奨された。</p> <p>日本産業衛生学会：3 ppm (7.5 mg/m<sup>3</sup>) (1965：提案年)</p> <p>根拠：上述の実験データならびに 12 人の被験者の 50%が感知しえた濃度は 2.6 ppm (95%信頼限界 2～3.3 ppm)。</p> <p>DFG MAK：2 ppm ( 5.1 mg/m<sup>3</sup>) Sh (皮膚感作性の危険)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)</p> <p>根拠：根拠となる主な実験データは上記と同じ。しかし、5～6 ppm は LOEL に近い可能性が高く、2 ppm に下げることとする。</p> <p>NIOSH：TWA 3 ppm ( 8 mg/m<sup>3</sup>)、ST 6 ppm ( 15 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>OSHA：TWA 3 ppm ( 6 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>UK：TWA 1 ppm ( 2.5 mg/m<sup>3</sup>)、STEL 3 ppm ( 7.5 mg/m<sup>3</sup>)</p> |

## 有害性評価書

物質名：2-アミノエタノール

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：2-アミノエタノール

別 名：モノエタノールアミン、2-ヒドロキシエチルアミン

化 学 式： $C_2H_7NO$ 

分 子 量：61.1

CAS 番号：141-43-5

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21号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、無色、粘稠性の吸湿性液体。 引火点 (C.C.)：85℃

比重 (水=1)：1.02

発火点：410℃

沸 点：171℃

爆発限界 (空気中)：5.5 ~ 17 vol%、

蒸気圧：53 Pa (20℃)

溶解性 (水)：非常によく溶ける

蒸気密度 (空気=1)：2.1

オクタノール/水分配係数  $\log Pow$ ：-1.31  
(概算値)

融 点：10℃

換算係数：

1ppm = 2.5 mg/m<sup>3</sup> (25℃)1mg/m<sup>3</sup> = 0.4 ppm (25℃)(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

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

イ 爆発危険性：85℃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：加熱や燃焼により分解し、有毒で腐食性の気体(窒素酸化物など)を生じる。中程度の強さの塩基である。硝酸セルロースと反応し、火災や爆発の危険をもたらす。強酸、強酸化剤と激しく反応する。銅、アルミニウムおよびこれらの合金、ゴムを侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2)</sup>

生産量：約 4,300 トン (2008 年、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンとの合計)

輸入量：3,245,365 kg (2008 年、塩を含む)

用 途：合成洗剤(中和剤としてまた起泡安定剤原料として)、乳化剤、化粧品(クリーム類)、

靴墨、つや出し、ワックス、農薬など、有機合成(医薬品、農薬、ゴム薬、界面活性剤など)、切削油、潤滑油などの添加剤、防虫添加剤、繊維の柔軟剤原料、ガス精製(アンモニア、メタノールなどの合成原料ガスより炭酸ガス硫化水素の除去)、有機溶剤、pH 調節剤、中和剤  
製造業者：日本触媒、三井化学、ジャパンケムテック

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

###### ア 急性毒性

###### 致死性

実験動物に対する 2-アミノエタノールの急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>22,23,24,25)</sup>。

|          | マウス                  | ラット                   | ウサギ                   |
|----------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 吸入、LC50  | 968 ppm (2h)         | データなし                 | データなし                 |
| 経口、LD50  | 700-1475<br>mg/kg 体重 | 1720-3320<br>mg/kg 体重 | 1000 mg/kg 体重         |
| 経皮、LD50  | データなし                | データなし                 | 1000-2499<br>mg/kg 体重 |
| 腹腔内 LD50 | 1800 mg/kg 体重        | 981 mg/kg 体重          | データなし                 |

###### 健康影響

- ・ ラットに致死量の本物質を単回経口投与した実験(投与量不明)で、死亡例に運動抑制、呼吸困難、麻痺、痙攣がみられ、剖検では消化管の肉眼的変化が報告されている<sup>25)</sup>。
- ・ モルモット(20 匹/群)を本物質蒸気/エアロゾル混合物 951 mg/m<sup>3</sup> に 30 分間吸入暴露した実験で、運動失調、痙攣がみられ、暴露 1 時間以内に 9 例の死亡が報告されている<sup>26)</sup>。
- ・ ラットの背部皮膚に本物質 4 mg/kg を塗布した実験で、7 日後の解剖で肝細胞の脂肪変性が観察されている<sup>25)</sup>。

###### イ 刺激性及び腐食性

- ・ ウサギの眼に本物質原液及び 5%水溶液を適用した実験で、いずれの実験でも角膜混濁、虹彩・結膜浮腫等の非常に強い刺激性がみられている<sup>23)</sup>。
- ・ マウス、ラット、ウサギを本物質の蒸気 104-108 ppm(260-270 mg/m<sup>3</sup>)に暴露させた実験で、眼への軽度の刺激性が報告されている<sup>27)</sup>。
- ・ ラットの無傷皮膚に 30、85、100%の本物質溶液を 4 時間、半閉塞適用した実験で、腐食性を示している<sup>23)</sup>。
- ・ ウサギの背部皮膚に、本物質原液を経皮適用し、1、5、15 分間の適用直後に洗浄した群と、20 時間適用した群とを観察した実験で、24 時間後の観察では、1、5 分間適用群に出血、紅斑、組織壊死(8 日後に鱗屑形成)が、15 分間適用群には、組織壊死とその辺縁部の紅斑、20 時間適用群ではさらに浮腫形成が認められている<sup>23)</sup>。
- ・ ウサギの耳に 1-100%の本物質水溶液を開放適用した実験で、1%で刺激性、10%未満で重度の刺激性、10%以上で腐食性を示している<sup>28)</sup>。また、ウサギの耳介に本物質を適用

した別の実験では、壊死組織のミイラ化が認められている<sup>23)</sup>。

#### ウ 感作性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

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

##### 吸入ばく露

- ・ ラット、モルモット、イヌを本物質蒸気 5-25 ppm に 40-90 日間吸入暴露した実験で、自発運動の抑制、脱毛、表皮の菲薄化が観察されている<sup>27)</sup>。
- ・ ラットを本物質蒸気 120、160 ppm(300、400 mg/m<sup>3</sup>)に 5 時間/日×26 週間吸入暴露した実験で、120 ppm 投与群に体重の減少、120 ppm 群以上で蛋白尿、160 ppm 群で呼吸抑制、肝臓機能の異常の報告がある<sup>22)</sup>。
- ・ ラット、イヌをそれぞれ本物質蒸気 66 ppm、102 ppm に 30 日間、モルモットを 75 ppm に 24 日間吸入暴露した実験で、自発運動の抑制、嗜眠、皮膚への刺激、不整呼吸、死亡（イヌ：33%、ラット：83%、モルモット：75%）が観察され、さらに、死亡例に精子形成の阻害、消化管への影響（小腸壁の菲薄化、乾燥糞による閉塞）が報告されている<sup>27)</sup>。また、げっ歯類では、肝臓に肝細胞の脂肪変性、肺の間質におけるリンパ様組織の増加、イヌの生存例で、肝臓にうっ血、肝細胞の空胞化と混濁腫脹、クッパー細胞中の褐色色素の増加、脾臓で白脾髄におけるリンパ球の減少、赤脾髄における褐色色素貪食マクロファージの増加と赤血球の減少、腎臓で尿細管上皮に硝子顆粒の増加、曲尿細管上皮細胞の混濁腫脹、肺にうっ血と小出血巣、イヌの死亡例で、気管支肺炎、脾臓でリンパ球と赤血球の減少がみられている<sup>27)</sup>。さらに、イヌで実施された血液生化学検査では A/G 比の減少、白血球数の増加がみられている<sup>27)</sup>。

##### 経口投与

- ・ 雄ラット（系統不明）10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で 32 日間混餌投与した結果、0.01、0.1%群で肝臓重量の有意な増加がみられたが、1%群の肝臓重量は対照群と同程度であった。0.01%以上の群で投与に関連した臓器組織の変化はなく、1%群で実施した血液成分の検査でも異常はなかった。この結果から、ラットは 1%濃度の混餌投与（約 770 mg/kg/day）では問題なく耐えられると報告されている<sup>29)</sup>。
- ・ ラット(10 匹/群)に本物質 160-2,670 mg/kg/day 相当を 90 日間混餌投与した実験で、640 mg/kg/day 相当以上の投与群に肝臓・腎臓重量の増加、1,280 mg/kg/day 相当以上の投与群に死亡率の増加、肝臓・腎臓・脾臓の組織学的変化が認められている（詳細不明）<sup>30)</sup>。
- ・ ビーグル犬雌雄各 6 匹を 1 群とし、本物質を 22.42%含む毛染剤 0、19.5、97.5 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、19.5 mg/kg/day 以上の群の尿が毛染剤を尿中に添加した時の色と同様のものではなかった以外には、一般状態や体重、血液、尿、臓器の重量及び組織の各検査で投与に関連した影響はなかった<sup>31)</sup>。

## オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ Hartley モルモット雄 22 匹を 1 群とし、0、184 mg/m<sup>3</sup> を連続 24 日間（24 時間/日）吸入させた結果、184 mg/m<sup>3</sup> 群で精子形成阻害を認めたが、37 mg/m<sup>3</sup> を連続 90 日間（24 時間/日）吸入させた実験ではみられなかった<sup>27)</sup>。
- ・ ビーグル犬雄 3 匹を 1 群とし、0、250 mg/m<sup>3</sup> を連続 30 日間（24 時間/日）吸入させた結果、250 mg/m<sup>3</sup> 群で精子形成阻害を認めたが、64 mg/m<sup>3</sup> を連続 90 日間（24 時間/日）吸入させた実験ではみられなかった<sup>27)</sup>。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ ICR マウス(31 匹/群)に本物質 850 mg/kg/day(LD10 相当)を妊娠 6-15 日目までの 10 日間に強制経口投与し、分娩させた実験で、母動物に自発運動の抑制、円背姿勢、喘ぎ呼吸あるいは頻呼吸、体重増加の抑制、5 例(16%)の死亡が観察され、母動物毒性の 2 次的要因により発育可能な生存児数の減少が報告されている<sup>32)</sup>。
- ・ Wistar ラット(40 匹/群)に本物質(純度 99.6%)40、120、450 mg/kg/day を妊娠 6-15 日目までの 10 日間に強制経口投与し、各群 25 例は妊娠 20 日目に帝王切開し、残りの 15 例は分娩させた実験で、450 mg/kg/day の母動物に妊娠中の体重、摂餌量の減少が認められたが、胎児、新生児に異常はなかったと報告されている<sup>33)</sup>。
- ・ Long-Evans ラット雌(10 匹/群)に本物質 0、50、300、500 mg/kg/day を妊娠 6-15 日まで強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の母動物では投与後 1 時間以内に興奮、過活動がみられ、その後、嗜眠を示したが 8 時間後には正常に戻った。胎児では 50 mg/kg/day 以上の群で低体重、吸収胚又は胎児死亡、奇形の発生率等が用量依存的に増加した。なお、有意な変化は、50 mg/kg/day 以上の群では低体重、胸骨の変異、300 mg/kg/day 以上の群では肋骨の変異、500 mg/kg/day 群では吸収胚又は胎仔死亡、50、300 mg/kg/day 群では水腎症/水尿管症の発生率にみられたと報告されている<sup>34)</sup>。
- ・ SD ラット(30 匹/群)の背部皮膚に、本物質(純度 100%)10、25、75、255 mg/kg/day(1-22.5%水溶液)を 6 時間/日で妊娠 6-15 日目までの 10 日間に閉塞経皮適用し、妊娠 21 日目に帝王切開した実験で、225 mg/kg/day の母動物に投与部位の皮膚損傷、投与期間中の体重増加の抑制が認められたが、胚または胎児への影響は認められていない<sup>35)</sup>。
- ・ New Zealand White ウサギ(15 匹/群)の背部皮膚に本物質(純度 100%)10、25、75mg/kg/day(0.5-3.75%水溶液 2 mL/kg)を 6 時間/日で妊娠 6-18 日目までの 13 日間、閉塞経皮適用し、妊娠 29 日目に帝王切開した実験で、75 mg/kg/day 投与群の母動物に投与期間中の体重の減少が認められたが、胎児への影響は認められていない<sup>35)</sup>。

## カ 遺伝毒性 (変異原性)

| 試験方法     |            | 使用細胞種・動物種                                                                                     | 結果 |
|----------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| In vitro | 復帰突然変異試験   | ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537<br>10-3, 333 $\mu$ g/plate ラット肝臓、ハムスター肝臓 S9(-/+) <sup>36)</sup>    | -  |
|          |            | ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537<br>10-3, 333 $\mu$ g/plate ラット肝臓、ハムスター肝臓 S9(-/+) <sup>36)</sup>    | -  |
|          |            | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538<br>125-4, 000 $\mu$ g/plate S9(-/+) <sup>37)</sup> | -  |
|          |            | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538<br>0.2-2, 000 $\mu$ g/plate S9(-/+) <sup>38)</sup> | -  |
|          |            | ネズミチフス菌 TA1534、TA1535<br>1, 016-10, 150 $\mu$ g/plate S9(-/+) <sup>23)</sup>                  | -  |
|          |            | ネズミチフス菌<br>TA98、TA100、TA1535、TA1537<br>2, 025 $\mu$ g/plate S9(-/+) <sup>23)</sup>            | -  |
|          |            | 大腸菌 (WP2、WP2uvrA)、<br>0.2-2, 000 $\mu$ g/plate S9(-/+) <sup>37, 38)</sup>                     | -  |
|          | 染色体異常試験    | ラット肝細胞 (RL4)<br>100-400 $\mu$ g/plate S9(-) <sup>37, 38)</sup>                                | -  |
|          |            | ヒトリンパ球<br>0.61-61.08 $\mu$ g/plate S9(-) <sup>23)</sup>                                       | +  |
|          | 姉妹染色分体交換試験 | ヒトリンパ球<br>0.61-61.08 $\mu$ g/plate S9(-) <sup>23)</sup>                                       | -  |
|          | 遺伝子変換試験    | 酵母 (JD1) 10-5, 000 $\mu$ g/plate<br>S9(-/+) <sup>37, 38)</sup>                                | -  |
|          | 形質転換試験     | チャイニーズハムスター胎児細胞、<br>25-500 mg/L <sup>39)</sup>                                                | -  |
| In vivo  | 小核試験       | NMRI マウス、単回経口投与 375、750、<br>1, 500<br>mg/kg OECD ガイドライン474 <sup>23)</sup>                     | -  |

- : 陰性 + : 陽性

## キ 発がん性

吸入ばく露

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### 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。

参考：発がんプロモーターとしての作用であるため参考として記載する。

- ・ S 系統の雄マウス 20 匹を 1 群とし、9,10-ジメチル-1,2-ベンゾアントラセン (DMBA) 0.15%アセトン溶液 0、0.2mL をマウスの背部全体に 1 回塗布した 3 週間後から、本物質のオレイン酸塩 1.6%水溶液 0.1 mL を背部 4 ヶ所（肩甲骨及び臀部の左右）のうちの 1 ヶ所に毎週 1 回、24 週間皮内投与（各所で計 6 回投与）し、その後 18 週間観察した結果、すべてのマウスで真皮内に硬化した結節が生じ、表皮では一過性の潰瘍と過形成もみられた。DMBA 処置群では 33 週目に生存していた 18 匹中 6 匹で投与部位やその近くに腫瘍がみられ、扁平上皮腫が 30 週目の 1 匹の投与部位に、多巣性基底細胞腫が 42～46 週目の 1 匹の投与部位と頸部にそれぞれ発生した。本物質のみの投与群でも最終投与の 1 週間後に 1 匹の投与部位に腫瘍が現れた。また、同系統のマウス 60 匹の背部に 0.15%の DMBA アセトン溶液 0.3 mL を 1 回塗布した以前の実験では、40 週間後も塗布部位に腫瘍の発生はなかった。これらのことから、本物質の投与は有意な発がん作用を示さなかったが、腫瘍発生における中程度のプロモーター作用を有すると結論された<sup>40)</sup>。なお、皮下投与による発がん試験では、繰り返し注射針を刺したことによる刺激も発がんプロモーター作用として無視できないと指摘されている<sup>41)</sup>。

### (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

#### ア 急性毒性

- ・ ヒトでは誤飲などによる致死量は 50 g と見積もられている<sup>25)</sup>。
- ・ 職場で高濃度の本物質蒸気に偶発的に暴露された 2 人の労働者に、頭痛、吐き気、脱力、めまい、指先のしびれ、胸の痛みの報告がある<sup>42)</sup>。
- ・ 高濃度の本物質を 1 日間取り扱って、吸入暴露及び本物質が手袋を透過したことによる皮膚暴露を受けた労働者に、翌日まで継続する眼及び指の焼けるような痛み、翌日の作業で頭痛、継続的嘔吐、鼻出血がみられている<sup>25)</sup>。臨床的には、肝臓の腫大、血清中の ALT レベル及びアルカリ性ホスファターゼの活性の増加、6 か月後には慢性肝炎が認められている<sup>25)</sup>。
- ・ ボランティア 12 人を対象とした臭気試験では、被検者の半数が臭いを感知する濃度は 2.6 ppm (95%信頼区間 2～3.3 ppm) で、アンモニア様、カビ臭あるいは異臭と表現する者もあったが、臭いの特徴を示すことのできない者もあった。また、被検者は嗅覚よりもむしろそれ以外の感覚によって本物質の蒸気に気付く傾向にあり、誰もが言葉で表現できる臭いは約 25 ppm であった<sup>43)</sup>。
- ・ チェコの換気設備のない地下倉庫で、手動ポンプによる本物質 (100 L) の汲み出し作業中に手袋を濡らした男性労働者では、夕方に眼と指に焼けるような痛みを覚え、翌朝には酒を飲み過ぎた時のような二日酔い状態となった。翌日は倉庫内でアスファルト塗料を容器に塗る作業に 6 時間従事したところ、夜になって気分が悪化して頭痛、眼の痛みが現れ、激しく嘔吐して鼻血もみられた。その日の内に入院したところ、急性肝障害と診断され、その後、慢性肝炎を発症した。なお、一緒に塗装作業に従事していた女性労働者 1 人

も夜に嘔吐などがみられて受診したが、翌日には回復したと報告されている<sup>44)</sup>。

- ・ 米国の小規模な工場で 2 ヶ月の間に本物質の漏洩事故が 2 回発生し、1 回目の事故時に 21 人、2 回目には 15 人の労働者が救急治療を受けたが、いずれの事故時も診察結果に異常はなかった。主な訴えは頭痛、吐き気、脱力感、眩暈、上腕のしびれ、胸の痛みであったが、1 回目の事故時に比べて 2 回目には頭痛、吐き気が半減し、眩暈、痺れが倍増しており、過換気を示唆する所見もあったことを考慮すると集団ヒステリーの要素があったと考えられ、本物質は軽度の急性ばく露でも非特異的症状を引き起こすと結論された。なお、事故時の気中濃度はともに未検出であったが、2 回目の事故の 2 ヶ月後にも 2 人が咽頭痛、頭痛を訴えていた<sup>45)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ 本物質の 1%溶液の接触(詳細不明)で眼の刺激性が報告されている<sup>43)</sup>。なお、塩酸で pH5.5 に調整した本物質の 30%水溶液 1 滴をボランティアに点眼した実験で、一時的な痛みと充血が観察されている<sup>23)</sup>。
- ・ ボランティアの皮膚に、本物質原液を 1.5 時間半閉塞適用した試験で、紅斑、浮腫が報告されている<sup>23)</sup>。
- ・ 本物質を合成ガスの洗浄に用いていた化学工場で、本物質の回収装置からの飛沫が右眼に入った作業員では、2~3 分後に眼を洗浄し、約 15 分後に社内診療所で治療を受けたが、眼痛、流涙、異物感著明で、右眼瞼は中等度に発赤、腫脹、開瞼困難、瞼結膜の充血も著しく、球結膜の腫脹、角膜混濁もみられた。眼痛、充血などは 2~3 日で消え、角膜混濁は約 1 ヶ月後に消失し、視力も回復した<sup>46)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・ トリエタノールアミン及び本物質の反応物を含む切削油を 6 週間扱って、前腕及び両手に皮膚炎を生じた男性労働者にパッチテストを行った結果、本物質の 2%水溶液に対し、陽性の反応がみられている。この結果から、トリエタノールアミンとの交差感作性、あるいは、不純物として切削油に含まれていた本物質が感作性を示したものと考えられている<sup>47)</sup>。なお、切削油の使用による同様の報告がある<sup>48,49)</sup>。
- ・ 本物質を含む腐食抑制剤(corrosion inhibitor)(濃度不明)を 1-3 年間使用していたロシアの労働者 104 人のうち、14 人は職業性皮膚炎と診断され、そのうち 2 人がパッチテストで本物質に対し陽性反応を示すことから、著者は本物質に弱い皮膚感作性があると結論している<sup>25,42)</sup>。
- ・ 本物質(濃度不明)を含むヘアケア製品(職業/消費者暴露)によって、喘息の発作を起こした 14 人のうち、13 人は皮内反応で陽性を示し、極めて低い濃度の本物質を含むエアロゾル吸入誘発試験では、14 人全員が陽性応答(咳、鼻水、鼻詰まり、喘息様呼吸)を示している<sup>23)</sup>。
- ・ 金属腐食防止剤としての本物質に 1 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度でばく露されたロシアの労働者で、上気道の炎症、慢性気管支炎及び慢性肝炎がみられ、労働者の 6~12%で皮膚炎やアレルギー皮膚炎もあったとした報告<sup>50)</sup> があるが、詳細は報告されていない。

- ・ 本物質を含む整髪料を個人的に、あるいは職業的に使用して喘息発作の現れた 14 人では、2 人に鼻炎、1 人に結膜炎も現れたが、全員に接触皮膚炎や花粉症、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の既往症があった。本物質を 1/10～1/100,000 に希釈して噴霧した吸入テストで 14 人全員に陽性反応がみられ、1/100 溶液を用いて 13 人に実施した皮内テストでも全員に陽性反応がみられた。しかし、同時に実施した整髪料に含まれるエチレンジアミン、アンモニアチオグリコレートの試験でも多くが陽性の結果であった。なお、化学物質との接触でアレルギー反応の発現がない喘息患者 10 人、喘息もアトピー性疾患もない 8 人ではいずれの試験も陰性であった<sup>51)</sup>。
- ・ 旋盤などを取り扱う金属加工に従事する労働者で、皮膚炎の発症や悪化、休日や職場を替わった後の症状改善が報告されており、パッチテストの結果等から、切削油に含まれる本物質による感作、あるいは切削油に含まれるトリエタノールアミン等の他の物質との交差感作が原因として考えられている<sup>47, 48, 49)</sup>。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

上記の感作性に関する報告以外に調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性.

調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

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。(10/07/08 確認) 4), 5), 6), 7), 8)

### 発がん性分類

- IARC : 設定なし<sup>9)</sup>
- 産衛学会 : 設定なし<sup>10)</sup>
- EU Annex VI : 設定なし<sup>11)</sup>
- NTP 11<sup>th</sup> : 設定なし<sup>12)</sup>
- ACGIH : 設定なし<sup>13)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

- ACGIH TLV : 3 ppm ( 8 mg/m<sup>3</sup> )、(TWA) (1965 : 設定年)  
: 6 ppm ( 15 mg/m<sup>3</sup> )、(STEL) (1976 : 設定年)<sup>13)</sup>

#### 勧告根拠 : <sup>19)</sup>

根拠となる主な実験データは下記の日本産業衛生学会の勧告根拠 1)と同じ。  
間欠暴露では 5 ppm が凡その閾値と考えられる。しかしラットにおいて急速な排泄が認められていることから、TLV TWA 3 ppm 、TLV STEL 6 ppm を推奨する。

日本産業衛生学会 : 3 ppm ( 7.5 mg/m<sup>3</sup> ) (1965 : 提案年)<sup>10)</sup>

#### 勧告根拠 :

- 1) 5~6 ppm で 60 日間(24 時間/日)曝露したイヌ、ならびに 40 日間曝露したネズミにおいて 3 週目にやや活発さが低下し、毛の変色や脱毛が認められた。イヌでは床と接する胸、陰のうに散在性の傷痕が生じた。  
12 ppm で 90 日間曝露したイヌは被毛の汚れや皮膚刺激症状が認められ、やや嗜眠性で 3 週後回復した。ネズミ、モルモットでは約 10 日目より嗜眠性となり、間欠的に脱毛が所見され、体重が 10%減少、飲水量は 40%増加した。  
26 ppm で 90 日間曝露したイヌは、曝露直後から落ち着きを失い、鼻口部をなめ呼吸促進、被刺激性が高まり、数日後から嗜眠性を示し、後肢の震顫、脱毛、床と接する皮膚面に小潰瘍形成。  
102 ppm で 30 日間曝露したイヌは、不安や首を激しく振り、脱出を企てる。2~3 時間で流涎、嘔吐、闘争、24 時間後抑鬱から無関心、嗜眠と進行。食欲不振、軟便、下痢、3 日目から脚筋肉の震顫。2 週目に肺の湿性ラ音と微熱。皮膚に小潰瘍が多発し、壊疽も発生。病理組織検査では、肝細胞空胞変性、脾腫と白脾髄の委縮、腎臓尿細管上皮の硝子滴変性、出血性肺炎、精巣精細管変性。
- 2) 12 人の被験者の 50%が感知しえた濃度は 2.6 ppm (95%信頼限界 2~3.3 ppm)。25 ppm で明らかに臭いを感じる。

DFG MAK : 2 ppm ( 5.1 mg/m<sup>3</sup> ) Sh (皮膚感作性の危険)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、

胎児への障害を恐れる理由はない)<sup>14)</sup>

勧告根拠：<sup>15)</sup>

根拠となる主な実験データは上記の日本産業衛生学会の勧告根拠 1)と同じ。しかし、5～6 ppm は LOEL に近い可能性が高く、2 ppm に下げることとする。

NIOSH : TWA 3 ppm (8 mg/m<sup>3</sup>) ST 6 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>)<sup>16)</sup>

OSHA : TWA 3 ppm (6 mg/m<sup>3</sup>)<sup>17)</sup>

UK : TWA 1 ppm (2.5 mg/m<sup>3</sup>) STEL 3 ppm (7.5 mg/m<sup>3</sup>)<sup>18)</sup>

#### 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 0152 (2002 年)
- 2) 化学工業日報社: 17510 の化学商品 (2010 年)
- 3) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 4) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 5) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 6) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 7) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 8) 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](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 9) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 10) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)
- 11) 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/>)
- 12) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> )
- 13) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 15) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and

- Classification of Carcinogens” Vol. 12 .15-35 (1999)
- 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 Oct. '07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
  - 19) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for ethanolamine. (2001)
  - 20) 化学物質評価研究機構: 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート: 2-アミノエタノール (2001)
  - 21) (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 p68, 127(1996)
  - 22) US NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS)(2001).
  - 23) BUA Report, 202(1996).
  - 24) 後藤稠ら編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
  - 25) Binks, S. P. et al., Occupational Exposure Limits Criteria Document for Ethanolamine(1992).
  - 26) Price N.H. et al., Toxicity Evaluation for Establishing IDLH Valuses(Final report)TR 1518-005. Prepared for NIOSH, Cincinnati, OH,USA(1979).
  - 27) Weeks, M.H. et al., The effects of continuous exposure of animals to ethanolamine vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 21: 374-381(1960).
  - 28) Gillner M. and Lopeper I., Health Effect of Selected Chemicals, 2,49-73(1993).
  - 29) Terhaar, C.J., et al., Ethanolamine, diethanolamine and methylaminoethanol, a dietary feeding study. NTIS/OTS0516742 (1967).
  - 30) Smyth Jr H.F. et al., Range-Finding Toxicity Data : List IV. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 4, 119-122(1951).
  - 31) Wernick, T., B.et al., Chronic toxicity, teratologic, and reproduction studies with hair dyes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32: 450-460 (1974).
  - 32) EHRT, Environmental Health Research & Testing Inc. Final Report : Creening of Priority Chemicals for reproductive Hazards., Monoethylamine(CAS No. 141-43-5) EHRT's Project No.; ETOX-85-1002., NTIS/PB 89-139067.,US Department of Commerce, Spring Field, VA(1987).
  - 33) Hellwig J. and Liberacki A.B., Evaluation of the Pre-, Peri-, Postnatal Toxicity of Monoethanolamine in Rats Following repeated Oral Administration During Organogenesis., Fundam. Appl. Toxicol., 40, 158-162(1997).
  - 34) Mankes R.F., Teratogenesis Carcinog. Mutagen., 6, 403-417(1986).
  - 35) Liberacki A.B. et al., Evalution of the Developmental Toxicity of Dermally applied Monoethanolamine in Rats and Rabbits., Fundam. Appl. Toxicol., 31, 117-123(1996).
  - 36) Mortelmans K. et al., Salmonella Mutagenicity tests : II , Results from the Testing of 270

- Chemicals., Environ. Mutagen.8, 1-3, 9,35,91(1986).
- 37) Dean B.J. et al., TGenetic toxicology Testing of 41 Industrial Chemical., Mutat. Res., 153, 57-77(1985).
- 38) Brooks T.M. and Dean B.J., Mutagenic Activity of 42 coded Compounds in the Salmonella/Microsome Assay with Preincubation.,In : F.J. De Serres and J. Ashby(Eds.) Evaluation of Short-Term Testes for Carcinogens. Report of the International Collaborative Study. Progress in Mutation Research Vol. 1, Elsevier Publ., Amsterdam, 261-270(1981).
- 39) Inoue K. et al., Mutagenicity Tests and in vitro Transformation Assays on Triethanolamine., Mutat. Res., 101, 305-313 (1982).
- 40) Salaman, M.H. and O.M. Gledennig, Tumour promotion in mouse skin by sclerosing agents. Br. J. Cancer. 11: 434-444 (1957).
- 41) Gangolli, S.D. et al., Protein binding by food colourings in relation to the production of subcutaneous sarcoma. Food Cosmet. Toxicol. 10: 449-462 (1972).
- 42) BIBRA, Toxicity Profile Ethanolamine(1993).
- 43) 化学工業日報社 : 13197 の化学商品 (1997) ～ : 14705の化学商品 (2005).
- 44) Jindrichová, J. and Urban R., Acute monoethanolamine poisoning. Prac. Lek. 23: 314-317.(in Czech) (1971).
- 45) Wason, S., E. et al., Acute exposure to ethanolamine – Lack of serious toxicity. Vet. Hum. Toxicol. 33: 371 (1991).
- 46) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版) , 医歯薬出版.
- 47) Blum, A. and Lischka G., Allergic contact dermatitis from mono-, di- and triethanolamine. Contact Dermatitis. 36: 166 (1997).
- 48) Koch, P., Occupational allergic contact dermatitis from oleyl alcohol and monoethanolamine in a metalworking fluid. Contact Dermatitis. 33: 273 (1995).
- 49) Bhushan, M., et al., Contact allergy to 2-aminoethanol (monoethanolamine) in a soluble oil. Contact Dermatitis. 39: 321 (1998).
- 50) Paustovskaya, V.V., et al., Industrial hygiene and the health status of workers using a monoethanolamine inhibitor in machine construction. Chem. Abstr. 85: 129777t. (1976)
- 51) Gelfand, H.H. (1963): Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. J. Allergy. 34: 374-381.

## 有害性総合評価表

物質名： アルファーマチルスチレン

| 有害性の種類    | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性    | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u><br/> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし<br/> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 4,900-5,900 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u><br/> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし<br/> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 4,500 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u><br/> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>健康影響</u><br/> ・経口経路で自発運動低下、衰弱、肺の出血、肝臓及び脾臓の斑状模様、胃腸の膨満、腎臓のうっ血、膀胱の膨満、吸入経路で協調運動失調、衰弱、感覚消失、経皮経路で投与部位の紅班等の刺激性影響に加え、肝臓及び腎臓の変色、脾臓及び腎臓のうっ血、胆嚢の肥大、胃腸炎が認められた。</p> |
| イ 刺激性/腐食性 | <p>皮膚刺激性/腐食性：<br/> ウサギの皮膚に原液を開放適用した結果、明らかな毛細血管の充血が見られた。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、角化更新が認められた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：<br/> ウサギの眼に本物質の原液 0.1 mL を単回適用した実験で、0 分後に流涙、1 時間後に軽度から中等度の発赤、浮腫、流涙が見られ、48 時間後には全て回復した。</p>                                                                                                                                                       |
| ウ 感作性     | <p>皮膚感作性：あり<br/> 根拠：ゴム合成プラントの労働者 658 人のうち 5.1%で接触皮膚炎、皮膚の光過敏症がみられたとの報告があり、接触皮膚炎患者 128 人のうち 73.4%では炎症は手掌及び前腕のみであったが、3.9%では体幹部及び大腿部まで炎症がみられており、Drop and compression テストで大部分の患者が感作されていることが示されている調査した範囲では報告は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：不明<br/> 根拠：調査した範囲では報告は得られていない。</p>                                                                                                                                                                       |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p> <p>(信頼できる評価レベルが複数(標的臓器、無毒性量等)求まる場合は複数記載する)</p> | <p>LOAEL 75 ppm</p> <p>根拠：雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0、75、150、300、600、1,000 ppm (0、368、737、1,473、2,946、4,910 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入ばく露した試験で、75 ppm 以上で雌雄の群に鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、雌の群に体重増加抑制 (150 ppm、600 ppm は除く)、150 ppm 以上で雄の群に嗅上皮の硝子変性、300 ppm 以上で雌雄の群に肝臓相対重量の増加、600 ppm 以上で雌雄の群に小葉中心性肝細胞肥大、雄に体重増加抑制、雌に肝臓絶対重量の増加、性周期の長期化、1,000 ppm 群では雌 2 匹がばく露 3 日後に死亡し、雌雄に運動失調、雄に肝臓絶対重量の増加、中等度から重度の鎮静が見られた。最低用量の 75 ppm で鼻部粘液分泌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、暫定的な LOAEL を 75 ppm (368 mg/m<sup>3</sup>) としている。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)、</p> <p>評価レベル = 0.56 ppm</p> <p>計算式：75 × 6/8 × 1/100 = 0.56</p>                                                                                                                                                 |
| <p>オ 生殖・発生毒性</p>                                                                     | <p>参考</p> <p>NOAEL = 1,000mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：雌雄 SD ラット 10 匹に 1 群とし、0、40、200、1,000 mg/kg/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試験で、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。しかし、1,000 mg/kg/日群において、(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 日目ですべての新生児死亡が確認された。その死亡が原因で、結果として 1,000 mg/kg/日群としての新生児の 4 日生存率低下がみられた。しかし、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に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機能障害が考えられた。また、親動物への一般毒性は 200 mg/kg/日以上で雌雄の肝臓及び腎臓の重量増加、胸腺の萎縮がみられ、1,000 mg/kg/日で体重増加抑制、副腎束状帯の脂肪滴増加がみられた。これらの結果より、生殖毒性としての NOEL を 1,000 mg/kg/日、発生毒性としての NOEL を 200 mg/kg/日としている。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 600 mg/m<sup>3</sup> (130 ppm)</p> <p>計算式：1,000 × 60kg/10 m<sup>3</sup> × 1/10 = 600 mg/m<sup>3</sup></p> |
| <p>カ 遺伝毒性</p>                                                                        | <p>遺伝毒性：判断できない</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (変異原性を<br>含む) | <p>根拠：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 S9 添加条件下で陽性を示す。In vivo 試験では、マウスを用いた小核試験で雄で陰性、雌では陽性を示す。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| キ 発がん性        | <p>発がん性：判断できない</p> <p>根拠：・雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスを 0、100、300、600 ppm (0、491、1,473、2,496 mg/m<sup>3</sup>) に 6 時間/日、5 日/週、105 週間ばく露した実験では、雌で肝細胞腺腫の発生率（対照群 10/50、100 ppm 20/50、300 ppm 21/50、600 ppm 23/50）ならびに肝細胞腺腫及びがんを併せた発生率（対照群 13/50、100 ppm 26/50、300 ppm 24/50、600 ppm 33/50）が何れの群においても有意な高値を示し、雌マウス肝臓に明らかな発がん性を示した。一方、雄においては、肝細胞腺腫及びがんを併せた発生率（対照群 28/50、100 ppm 36/50、300 ppm 33/50、600 ppm 37/50）は 100 ならびに 600 ppm 群で有意な値となったが、その増加はわずかであり、明らかな発がん性との判断はされていない<sup>13)</sup>。</p> <p>・同じ条件で実施された F344 ラットの実験では、雄で腎尿細管腺腫及びがんを併せた発生率（対照群 1/50、100 ppm 2/50、300 ppm 3/50、600 ppm 7/50）ならびに単核球性白血病の発生率（対照群 26/50、100 ppm 32/50、300 ppm 29/50、600 ppm 38/50）が 600 ppm 群で有意に高い値を示したが、雌ラットでは有意の高い発生率を示した腫瘍性病変はみられなかった。雄で認められた腎尿細管腫瘍は<math>\alpha 2 \mu</math>-グロブリンの関与が強く示唆された。また、単核球性白血病は最高用量の発生率が 76% で背景データ（32-66%）と比較し微増であり、F344 系ラットの自然発生腫瘍として一般的であることから、この発癌性に関しては明らかな結論は出ていない<sup>13)</sup>。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする</p> <p><u>参考：閾値ありの場合</u></p> <p>LOAEL 100 ppm</p> <p>根拠：雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスを 0、100、300、600 ppm (0、491、1,473、2,496 mg/m<sup>3</sup>) に 6 時間/日、5 日/週、105 週間ばく露した実験では、雌で肝細胞腺腫の発生率（対照群 10/50、100 ppm 20/50、300 ppm 21/50、600 ppm 23/50）ならびに肝細胞腺腫及びがんを併せた発生率（対照群 13/50、100 ppm 26/50、300 ppm 24/50、600 ppm 33/50）が何れの群においても有意な高値を示し、雌マウス肝臓に明らかな発がん性を示した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性 (10)</p> |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p>評価レベル = <math>7.5 \times 10^{-2}</math> ppm (0.37 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：必要に応じて労働日数補正を行う。</p> <p><math>100 (491) \times 6/8 \times 1/1,000 = 0.075 (0.368)</math></p> <p>参考：閾値なしの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> </ul>                                                                                                                                                                              |
| コ<br>許容濃度の設<br>定 | <p>ACGIH</p> <p>TWA : 10 ppm (48 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：ラットを用いた慢性吸入毒性試験で雌ラット腎乳頭部への石灰沈着を基にした<br/>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<br/>気道への刺激性、腎毒性、生殖発生毒性を最小限にする濃度として勧告した</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK : 50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>NIOSH : TWA 50 ppm (240 mg/m<sup>3</sup>) ST 100 ppm (485mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>OSHA : C 100 ppm (480 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>UK : TWA 50 ppm (246 mg/m<sup>3</sup>) STEL 100 ppm (491 mg/m<sup>3</sup>) (2-Phenylpropene)</p> |

## 有害性評価書

物質名：アルファーマチルスチレン

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：アルファーマチルスチレン

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： $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 

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. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.)：54 °C

比重 (水=1)：0.91

発火点：574 °C

沸 点：164 °C

爆発限界 (空気中)：0.9 ~ 6.6 vol%

蒸気圧：300 Pa (20°C)

溶解性 (水)：0.012 g/100 ml (20°C)

(非常に溶けにくい)

蒸気密度 (空気=1)：4.08

オクタノール/水分配係数 log Pow : 3.38

融 点：-23 °C

換算係数：

1ppm = 4.83 mg/m<sup>3</sup> (25°C)1mg/m<sup>3</sup> = 0.21 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

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<sup>2)</sup>

生産量：38,000 トン(2008 年推定)

輸入量：情報なし

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

## (1) 実験動物に対する毒性

## ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するアルファ-メチルスチレンの急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>21, 23)</sup>。

|          | マウス                   | ラット                         | ウサギ      |
|----------|-----------------------|-----------------------------|----------|
| 吸入、LC50  | データなし                 | データなし                       | データなし    |
| 経口、LD50  | <u>4,500</u> mg/kg 体重 | <u>4,900-5,900</u> mg/kg 体重 | データなし    |
| 経皮、LD50  | データなし                 | データなし                       | 16 ml/kg |
| 腹腔内 LD50 | データなし                 | データなし                       | データなし    |

ラットの LCLo は 3,000 ppm<sup>14)</sup>、モルモットの LCLo は 3,000 ppm (14,490 mg/m<sup>3</sup>)<sup>21)</sup>

健康影響

- ・ 経口経路で自発運動低下、衰弱、肺の出血、肝臓及び脾臓の斑状模様、胃腸の膨満、腎臓のうっ血、膀胱の膨満、吸入経路で協調運動失調、衰弱、感覚消失、経皮経路で投与部位の紅斑等の刺激性影響に加え、肝臓及び腎臓の変色、脾臓及び腎臓のうっ血、胆嚢の肥大、胃腸炎が認められた<sup>21, 23)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

- (ア)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<sup>21, 23)</sup>。
- (イ)ウサギの皮膚に原液を開放適用した結果、明らかな毛細血管の充血が見られた<sup>21)</sup>。原液 0.5 mL を閉塞適用した結果、1 時間後にわずかな紅斑、24 時間後に激しい紅斑や浮腫、水泡形成が認められた<sup>23)</sup>。30%濃度で 20 日間適用した結果、炎症、充血、浮腫、落屑、角化更新が認められた<sup>21)</sup>。

## ウ 感作性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

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

吸入ばく露

- (ア)雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスにα-メチルスチレン 0、75、150、300、600、1,000 ppm (0、368、737、1,473、2,946、4,910 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入ばく露した試験で、75 ppm 以上で雌雄の群に鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、雌の群に体重増加抑制（150 ppm、600 ppm は除く）、150 ppm 以上で雄の群に嗅上皮の硝子変性、300 ppm 以上で雌雄の群に肝臓相対重量の増加、600 ppm 以上で雌雄の群に小葉中心性肝細胞肥大、雄に体重増加抑制、雌に肝臓絶対重量の増加、性周期の長期化、1,000 ppm 群では雌 2 匹がばく露 3 日後に死亡し、雌雄に運動失調、雄に肝臓絶対重量の増加、中等度から重度の鎮静が見られた。最低用量の 75 ppm で鼻部粘液分泌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、暫定的

な LOAEL を 75 ppm (368 mg/m<sup>3</sup>)としている<sup>23)</sup>。

- (イ)雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスを本物質蒸気 600、800、1,000 ppm に 6 時間/日 x 5 日間/週で 123 日間吸入ばく露した実験で、ばく露 1 日後に 600 ppm の雌で 6% (1/18 例)、800 ppm で 56% (10/18 例)、1,000 ppm で 21% (5/24 例)が死亡し、ばく露 12 日後に 600 ppm 以上の雌雄で肝臓の相対重量減少、雄で体重増加抑制が見られている<sup>21)</sup>。B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 18~24 匹を 1 群とし、0、135、248、495、605、811、1,071 ppm (0、640、1,180、2,360、2,880、3,860、5,100 mg/m<sup>3</sup>) を 12 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、605ppm 以上の群の雄で体重増加抑制、雌雄で脾臓相対重量の減少、雌で肝臓重量の増加、811ppm 群の雄で肝臓相対重量の増加に有意差を認めたが、血液及び主要臓器組織の検査で異常はなかった。この結果から、マウスで NOAEL は 495 ppm であった<sup>24)</sup>。
- 雌雄 F344 ラットを本物質蒸気 3,000 ppm に 3-4 日間吸入ばく露 (ばく露条件不明) した実験で死亡が見られている<sup>21)</sup>。雌雄 F344 ラット及び雄 NBR ラットを本物質蒸気 125、250、500 ppm に 6 時間/日、5 日間/週で 9 日間吸入ばく露した実験で、250 ppm 以上の雄 F344 ラットでは腎臓の硝子滴増加がみられている<sup>21)</sup>。また、雌雄 F344 ラットを本物質蒸気 600、1,000 ppm に 6 時間/日、5 日間/週で 12 日間吸入ばく露した実験で、600 ppm 以上の雌雄で肝臓の相対重量増加、雄で腎臓の硝子滴増加がみられている<sup>21)</sup>。F344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、605、1071 ppm (0、2,880、5,100 mg/m<sup>3</sup>) を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、605 ppm 以上の群の雌雄で肝臓相対重量、5,100 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で肺相対重量の有意な増加を認め、腎臓の硝子滴は対照群を含む全群の雄すべてで認められたが、605 ppm 以上の群での発生状況は顕著であった。体重、血液及び主要臓器組織の検査で異常はなかった。この結果から、ラットで LOAEL は 605 ppm であった<sup>24)</sup>。
- (ウ)F344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、76、305、609、1,014 ppm (0、360、720、1,450、2,900、4,830) mg/m<sup>3</sup> を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、雄では 305 ppm 以上の群で肝臓及び腎臓相対重量の増加、AST の上昇、609 ppm 以上の群で肝臓絶対重量の増加、1,014 ppm 群で腎臓絶対重量の増加などに、雌では 609 ppm 以上の群で肝臓及び腎臓相対重量、肝臓絶対重量の増加、AST の上昇、1,014 ppm 群で腎臓絶対重量の増加などに有意差を認めた。また、雄ラットでは対照群を含むすべての群のほぼ全数で腎皮質及び尿細管上皮の再生、硝子滴を認め、それらは 2,900 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で顕著であった。この結果から、NOAEL 76 ppm であった<sup>24)</sup>。
- ラット、モルモットを本物質蒸気 800 ppm に 7 時間/日、5 日間/週で 27 日間吸入ばく露した実験で、肝臓及び腎臓重量の軽度の変化、軽度の体重増加抑制が見られている<sup>21)</sup>。マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルを本物質蒸気 200 ppm に 7 時間/日、5 日間/週で 5-6 ヶ月間吸入ばく露した実験で、影響はみられていない<sup>21)</sup>。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 0、204、609、810、3,045 ppm (0、970、2,900、3,860、14,500 mg/m<sup>3</sup>)、ウサギ及びサルに 0、204、609 ppm (0、970、2,900 mg/m<sup>3</sup>) を最高 7 ヶ月間 (7~8 時間/日、5 日/週) まで吸入させた結果、ラット及びモルモットでは 3,045 ppm、ウサギでは 609 ppm で死亡を認め、軽度な体重増加の抑制や肝臓及び腎臓重量の変化が 609~810 ppm でみられたが、サルでは 609 ppm でも影響はなかった。これらの結果から、サルで NOAEL は 609 ppm、そ

の他の種で NOAEL は 204ppm であった<sup>24)</sup>。

#### 経口投与

- SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、40、200、1,000 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は計 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た結果、200 mg/kg/日以上 の群の雄及び 1,000 mg/kg/day 群の雌で軽度から中等度の流涎がみられ、1,000 mg/kg/日群の雄で体重増加の有意な抑制、雌で妊娠後期に体重増加の抑制傾向を認めた。また、200 mg/kg/day 以上の雌で肝臓及び腎臓重量、ALT、総コレステロール、1000 mg/kg/日群の雄で肝臓及び腎臓重量、雌で胸腺重量の有意な増加を認め、200 mg/kg/day 以上の群の雄で肝臓の暗赤色化、好酸性変化、雌で腎臓の退色、尿細管上皮の空胞化、1,000 mg/kg/日群の雌雄の副腎で脂肪滴、雄で尿細管上皮の好塩基性変化、硝子滴、膀胱で粘膜上皮の過形成、雌で肝細胞の好酸性変化、胸腺の萎縮などの発生率に増加が見られた。この結果から、NOEL は 40 mg/kg/日であった<sup>23,24)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

##### 吸入ばく露

- (ア)F344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、360、720、1,450、2,900、4,830 mg/m<sup>3</sup>を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、すべての群で精巣重量への影響を認めなかった。この結果から、NOAEL は 4,830 mg/m<sup>3</sup>であった<sup>24)</sup>。

##### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- (イ)雌雄 SD ラット 10 匹を 1 群とし、0、40、200、1,000 mg/kg/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試験で、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。しかし、1,000 mg/kg/日群において、（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 日目ですべての新生児死亡が確認された。しかし、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に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機能障害が考えられた。また、親動物への一般毒性は 200 mg/kg/日以上で雌雄の肝臓及び腎臓の重量増加、胸腺の萎縮がみられ、1000 mg/kg/日で体重増加抑制、副腎束状帯の脂肪滴増加がみられた。これらの結果より、生殖毒性としての NOEL を 1,000 mg/kg/日、発生毒性としての NOEL を 200 mg/kg/日としている<sup>23,24)</sup>。
- (ウ)雌 SD ラットに 250 mg/kg/日を妊娠 1-15 日目に腹腔内投与した実験で、胚吸収の有意な増加及び性比の異常（雌の減少）がみられている<sup>21)</sup>。

#### 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 S9 添加条件下で陽性を示す。In vivo 試験では、マウスを用いた小核試験で雄で陰性、雌では陽性を示す。

| 試験方法     |            | 使用細胞種・動物種                                                | 結果    |
|----------|------------|----------------------------------------------------------|-------|
| In vitro | 復帰突然変異試験   | ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537、TA97 <sup>23)</sup> | -     |
|          |            | 大腸菌 <sup>23)</sup>                                       | -     |
|          | 染色体異常試験    | CHL細胞 6、24、48時間 <sup>23)</sup>                           | -、-、- |
|          |            | CHO細胞 S9+、S9- <sup>23)</sup>                             | -、-   |
|          | 姉妹染色分体交換試験 | CHO細胞 S9+、S9- <sup>23)</sup>                             | +、-   |
|          |            | ヒトリンパ球 <sup>23)</sup>                                    | -     |
| In vivo  | 小核試験       | マウス末梢血、雄、雌 <sup>23)</sup>                                | -、+   |

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

#### 吸入ばく露

- 雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスを 0、100、300、600 ppm (0、491、1,473、2,496 mg/m<sup>3</sup>) に 6 時間/日、5 日/週、105 週間ばく露した実験では、雌で肝細胞腺腫の発生率 (対照群 10/50、100 ppm 20/50、300 ppm 21/50、600 ppm 23/50) ならびに肝細胞腺腫及びがんを併せた発生率 (対照群 13/50、100 ppm 26/50、300 ppm 24/50、600 ppm 33/50) が何れの群においても有意な高値を示し、雌マウス肝臓に明らかな発がん性を示した。一方、雄においては、肝細胞腺腫及びがんを併せた発生率 (対照群 28/50、100 ppm 36/50、300 ppm 33/50、600 ppm 37/50) は 100 ならびに 600 ppm 群で有意な値となったが、その増加はわずかであり、明らかな発がん性との判断はされていない<sup>13)</sup>。
- 同じ条件で実施された F344 ラットの試験では、雄で腎尿細管腺腫及びがんを併せた発生率 (対照群 1/50、100 ppm 2/50、300 ppm 3/50、600 ppm 7/50) ならびに単核球性白血病の発生率 (対照群 26/50、100 ppm 32/50、300 ppm 29/50、600 ppm 38/50) が 600 ppm 群で有意に高い値を示したが、雌ラットでは有意の高い発生率を示した腫瘍性病変はみられなかった。雄で認められた腎尿細管腫瘍は  $\alpha 2 \mu$ -グロブリンの関与が強く示唆された。また、単核球性白血病は最高用量の発生率が 76% で背景データ (32-66%) と比較し微増であり、F344 系ラットの自然発生腫瘍として一般的であることから、この発癌性に関しては明らかな結論は出ていない<sup>13)</sup>。

#### 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)

### ク 急性毒性

- ボランティアへの試験では、48 mg/m<sup>3</sup> 未満で臭いを感じず、240 mg/m<sup>3</sup> では臭いを感じるが刺激はみられず、480 mg/m<sup>3</sup> で過度の不快を感じない程度の臭いを感じ、970 mg/m<sup>3</sup> で

強い不快臭を感じ、 $2,900 \text{ mg/m}^3$ 以上で非常に強い臭いを感じ、目や鼻を強く刺激したとの報告がある<sup>24)</sup>。ボランティアに  $0.1 \text{ mg/m}^3$  を 15-20 分間ばく露させたところ臭いに敏感な 3 人で光感受性の変化が観察され、このばく露条件では $\alpha$ 波の変化もあったが、 $0.04 \text{ mg/m}^3$  のばく露ではどちらにも影響はなかった<sup>24)</sup>。

#### ケ 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や中枢神経系の機能低下を生じることがある<sup>24)</sup>。ジビニル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<sup>24)</sup>。眼、皮膚、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  $\text{TCL}_0$  として  $2,900 \text{ mg/m}^3$  が報告されている<sup>24)</sup>。4 人のボランティアに 200、600 ppm ばく露した実験で、200 ppm で弱い眼刺激性、600 ppm で強い眼刺激性を示した<sup>21)</sup>。

#### コ 感作性

- ゴム合成プラントの労働者 658 人のうち 5.1%で接触皮膚炎、皮膚の光過敏症がみられたとの報告があり、接触皮膚炎患者 128 人のうち 73.4%では炎症は手掌及び前腕のみであったが、3.9%では体幹部及び大腿部まで炎症がみられており、Drop and compression テストで大部分の患者が感作されていることが示されている<sup>21)</sup>。

#### サ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- 皮膚への長期間の接触で皮膚炎を起こし、長期吸入ばく露で中枢神経系の抑制を引き起こすとの報告がある<sup>21)</sup>。

#### シ 生殖・発生毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### ス 遺伝毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### セ 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。（'10/07/08 確認）<sup>4), 5), 6), 7), 8), 9)</sup>

### 発がん性分類

IARC：設定なし<sup>10)</sup>

産衛学会：設定なし<sup>11)</sup>

EU Annex VI : 設定なし <sup>12)</sup>

NTP 11<sup>th</sup>: 設定なし <sup>13)</sup>

ACGIH : A3 <sup>14)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 10 ppm ( 48 mg/m<sup>3</sup> )、(TWA) (2010 : 設定年)

勧告根拠 : 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 <sup>20)</sup>

日本産業衛生学会 : 設定なし <sup>11)</sup>

DFG MAK : 50 ppm (250mg/m<sup>3</sup>) <sup>15)</sup>

勧告根拠 : (50ppm 設定の根拠に関する情報は入手できないので MAK value が 100 ppm を設定したときの根拠を参考に記載する) ボランティアが 200 ppm では不快に感じ、100 ppm では不快を感じなかった。また、アカゲザルを含む多くの種で長期毒性の NOAEL は 200 ppm であることを根拠にしている <sup>16)</sup>

NIOSH : TWA 50 ppm (240 mg/m<sup>3</sup>) ST 100 ppm (485mg/m<sup>3</sup>) <sup>17)</sup>

OSHA : C 100 ppm (480 mg/m<sup>3</sup>) <sup>18)</sup>

UK : TWA 50 ppm (246 mg/m<sup>3</sup>) STEL 100 ppm (491 mg/m<sup>3</sup>) (2-Phenylpropene) <sup>19)</sup>

### 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: 17510 の化学商品 (2010 年)
- 3) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 4) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 5) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 6) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 7) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 8) "First Priority Substances List Assessment Report" Health Canada  
([http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html))
- 9) 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](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 10) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
  - 11) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)
  - 12) 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/>)
  - 13) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
 (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> )
  - 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
  - 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
  - 16) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 15 .137-140 (2001)  
 ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
  - 17) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
  - 18) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
  - 19) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)  
 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
  - 20) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for  $\alpha$ -Methyl Styrene. (2010)
  - 21) 化学物質評価研究機構: 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート:  $\alpha$ -メチルスチレン (2001)
  - 22) National Institute of Health: NTP Technical Report on Toxicology and Carcinogenesis Studies of  $\alpha$ -Methylstyrene. NTP-TR 543 (2007)
  - 23) CERl 有害性評価書 (2008)
  - 24) 環境省リスク評価第 4 巻

## 有害性総合評価表

物質名：クメン

| 有害性の種類    | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性    | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = <u>8,000</u> ppm、39,000 mg/m<sup>3</sup></p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = <u>1,400</u> mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = <u>2,000</u> ppm、1,840 mg/m<sup>3</sup></p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = <u>12,750</u> mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p><u>経皮毒性</u>：LD<sub>50</sub> = <u>10,600</u> mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・ラットの経口ばく露試験では、毒性臨床症状として衰弱、眼漏、虚脱および死亡がみられ、死亡した動物の病理学的所見は肺の出血斑、肝の変色、消化管の糜爛であった。用量反応特性は明確ではない。</p> |
| イ 刺激性/腐食性 | <p>皮膚刺激性/腐食性：軽度の刺激性</p> <p>根拠：標準化されたガイドラインに従って、New Zealand White ウサギの皮膚に塗布されたクメン原液（0.5 ml）は、一次皮膚刺激性に関連するものとして分類はされていないが皮膚剥離を伴う軽度の脱脂作用をもたらした。別の研究においても同様に軽度の刺激性が報告された。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激性</p> <p>根拠：クメンは眼を刺激する。クメン原液をウサギの眼に点滴注入すると、直後の不快状態に続き、紅斑（結膜の発赤）と多量の流涙がある眼刺激作用が観察されたが、これらの影響は 120 時間以内に回復した。クメンがウサギの眼に適用された場合、眼刺激は軽度あるいは無害であると判断した報告がある。一方、催涙および眼周囲腫脹・瞼痙攣の観察結果も報告されている。</p>                                                                                                                     |
| ウ 感作性     | <p>皮膚感作性：調査した範囲で皮膚感作性を認めるとする報告はない。</p> <p>根拠：経済協力開発機構（OECD）ガイドライン 406 に従って行ったマキシマイゼーション法による感作性試験では、クメンで処置された 20 匹の雌のモルモットに対する皮膚感作は認められなかった。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲で呼吸器感作性を認めるとする報告はない。</p> <p>根拠：呼吸器感作に関しての報告はされていない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| エ 反復投与毒   | 反復投与毒性：                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く) | <p>NOAEL = <u>100</u> ppm (492 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：雌雄 Fischer-344 ラット各群 21 匹にクメン 0、100、500、1,200 ppm (0、492、2,438、5,909 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日、5 日間/週、13 週間蒸気を全身ばく露した試験で、500 ppm (2,438 mg/m<sup>3</sup>)以上の群で自発運動量の有意な減少を認めた。</p> <p>不確実性係数 UF = <u>10</u></p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = <u>7.5</u> ppm (36.9 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：100 ppm × 6/8 × 1/10 = 7.5 ppm</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| オ 生殖・発生毒性               | <p>生殖発生毒性：</p> <p>NOAEL = 1,200 ppm (5,934 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：Sprague-Dawley ラット各群 25 匹に妊娠 6 日目から 15 日目にクメン 0、100、500、1,200 ppm (0、487、2,401、5,958 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日全身ばく露した試験で、500 ppm 以上の群で摂餌量の有意な減少、1,200 ppm 群で口腔周囲の湿潤と痂皮、食餌量低下に伴う体重増加率の有意な低下、肝臓相対重量の有意な増加が母ラットで見られたが、胎児毒性や発達毒性は見られなかった。この試験では 1,200 ppm を NOAEL とした。</p> <p>不確実性係数 UF = <u>10</u></p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = <u>90</u> ppm (442.8 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：1,200 ppm × 6/8 × 1/10 = 90 ppm</p> <p>NOAEL = 1,200 ppm (5,934 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：New Zealand White ウサギ各群 15 匹に妊娠 6 日目から 18 日目にクメン 0、100、500、1,200、2,300 ppm (0、492、2,421、5,934、11,300 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日吸入ばく露した試験で母動物は 2,300 ppm 群で口腔と鼻腔周囲の濡れや眼瞼痙攣の増加が見られた。剖検により、2,300 ppm 群の脾臓に変色が見られ、相対肝臓重量が有意に増加した。非生存着床胚と早期吸収胚の増加、母体毒性と並行した生存胎児の割合低下が認められたため、統計学的有意差はなかったが 1,200 ppm を NOAEL とした。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10) 評価レベル = 90 ppm (442.8 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：1,200 ppm × 6/8 × 1/10 = 90 ppm</p> |
| カ 遺伝毒性<br>(変異原性を<br>含む) | <p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：in vitro では、復帰突然変異試験のうちネズミチフス菌で陽性が一件あるが、詳細が無く他は全て陰性である。不定期 DNA 合成試験の陽性結果は再現性なし。細胞形質転換試験では 3 件中一件のみ陽性である。</p> <p>一方、in vivo では、小核のみの報告であり、ラット雄に腹腔内投与で骨髓細胞を見た</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>試験は、2 件陽性、Fische 344 ラットを用いた試験では用量－反応が見られないで陽性の報告がある。以上から、クメンは変異原性は陰性と判断する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| キ 発がん性       | <p>発がん性：疑われる</p> <p>根拠：IARC、EU、産衛学会、ACGIH 等の機関では発がん性の分類はしていない</p> <p>NTP の TR-542 発がん性を示唆する情報の報告がある。</p> <p>閾値の有無：閾値あり</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>LOAEL = 250 ppm (1,230 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：雌雄 F344/N ラット (5～6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試験で、鼻腔内呼吸上皮における腺腫発生の有意な増加は、250 ppm 以上の雌雄ラットでみられた。また、尿細管腺腫と癌の発生の合計は、250 ppm 群以上で増加しており、500 ppm 群で対照群と比べて有意に増加していた。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル = 0.2 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：250 ppm × 6/8 × 1/1000 = 0.2 ppm</p> <p><u>参考：閾値なしの場合</u></p> <p>US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった。</p> |
| コ<br>許容濃度の設定 | <p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA：50 ppm (246 mg/m<sup>3</sup>)、(1999：設定年)</p> <p>根拠(妥当性の評価)：マウスにおいて呼吸抑制が見られた実験によると、ヒトにわずかに刺激性を与えると予測される 369 mg/m<sup>3</sup> (75 ppm) より低く、急性の神経系変化をもたらす濃度より低いと考えられている。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：TWA：50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>H(経皮吸収の危険性)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)</p> <p>根拠(妥当性の評価)：ヒトに対する閾値評価に関連する報告がない。短期および中期にわたってクメンにばく露されたラットの NOEL は 100 ppm (492 mg/m<sup>3</sup>) であり、さらに高濃度で中枢神経系や肝臓と腎臓への影響がみとめられている。動物実験によるクメンの全身性の毒性評価から MAK 値を 50 ppm とした。</p> <p>妊娠ラットやウサギを用いた試験で、1,200 および 2,300 ppm (5,904 および 11,316 mg/m<sup>3</sup>) ばく露による胎児毒性や催奇形性はみられなかったため、妊娠リスクはグレー</p>                                                                                                                   |

|  |                                                                                                        |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>プ C と分類した。</p> <p>クメンがヒトの皮膚を介して組織へと浸透するという情報はないが、理論的に考えるとクメンがおそらく経皮吸収されるため経皮吸収の危険性のある H と分類された。</p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 有害性評価書

物質名：クメン

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：クメン (Cumene)

別 名：イソプロピルベンゼン、(1-メチルエチル)ベンゼン、クモール

化 学 式： $C_6H_5CH(CH_3)_2$ 

分 子 量：120.2

CAS 番号：98-82-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 138 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある無色の液体

引火点 (C.C.)：31℃

比重 (水=1)：0.90

発火点：420℃

沸 点：152℃

爆発限界 (空気中)：0.9 ~ 6.5 vol%

蒸気圧：427 Pa (20℃)

溶解性 (水)：溶けない

蒸気密度 (空気=1)：4.2 (計算値)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 3.66

融 点：-96℃

換算係数：

1ppm = 4.92 mg/m<sup>3</sup> (25℃)1mg/m<sup>3</sup> = 0.20 ppm (25℃)(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性 : 引火性。

イ 爆発危険性 : 31℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性 : 流動、攪拌などにより、静電気が発生することがある。

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

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2), 3)</sup>

生産量：情報なし

輸入量：情報なし(輸出量：183,122,945 kg(2008 年))

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

製造業者：三菱化学、三井化学、東ソー

## 4. 健康影響

## (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メンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

|          | マウス                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ラット                                                                                                                                                                                                                                       | ウサギ                                                                                                                                       |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 吸入、LC50  | 24,600 mg/m <sup>3</sup> /2H <sup>10)</sup><br>15,300 mg/m <sup>3</sup> /2H <sup>4)</sup><br>11,316 mg/m <sup>3</sup> /7H <sup>7)</sup><br>10,002 mg/m <sup>3</sup> /7H <sup>8)</sup><br>9,840 mg/m <sup>3</sup> /7H <sup>4, 5, 6, 7)</sup><br>2,000 ml/m <sup>3</sup> /4H <sup>9)</sup> | 39,000 mg/m <sup>3</sup> /4H <sup>4, 5, 6)</sup>                                                                                                                                                                                          | データなし                                                                                                                                     |
| 経口、LD50  | 12,750 mg/kg 体重 <sup>4, 8)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         | 8,620 mg/kg 体重 <sup>5)</sup><br>4,000 mg/kg 体重 <sup>7, 9)</sup><br>3,980 mg/kg 体重 <sup>7)</sup><br>2,900 mg/kg 体重 <sup>5, 6, 7, 9, 10)</sup><br>2,700 mg/kg 体重 <sup>5, 6, 7, 10)</sup><br>1,400 mg/kg 体重 <sup>4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)</sup> | データなし                                                                                                                                     |
| 経皮、LD50  | データなし                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10.6 g/kg <sup>5)</sup>                                                                                                                                                                                                                   | 12,300 uL/kg <sup>4)</sup><br>10,600 mg/kg <sup>9, 8, 7, 10)</sup><br>>10,000 mg/kg <sup>6)</sup><br>>3,160 mg/kg <sup>5, 6, 7, 10)</sup> |
| 腹腔内 LD50 | 2,000 mg/kg 体重 <sup>6, 9)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          | データなし                                                                                                                                                                                                                                     | データなし                                                                                                                                     |

健康影響吸入ばく露ラット

- ・ラットにクメン 8,000 ppm (39,360 mg/m<sup>3</sup>、8,000 ml/m<sup>3</sup>)を 1 時間吸入ばく露した試験で死亡した動物はいなかったが、4 時間のばく露では 6 匹中 4 匹が死亡した<sup>7, 9)</sup>。また、同程度のばく露期間で 4,000 ppm (19,680 mg/m<sup>3</sup>)の濃度では死亡する動物は見られなかった<sup>7)</sup>。1,323 ppm (6,509 mg/m<sup>3</sup>、1,323 ml/m<sup>3</sup>)の濃度で 6～16 時間ばく露した試験でも動物の死亡が確認され、2,300 ppm (11,316 mg/m<sup>3</sup>、2,300 ml/m<sup>3</sup>)の濃度で 4 時間ばく露した試験で意識障害が確認された<sup>9)</sup>。
- ・ラットにクメン 814 及び 1,323 ppm (4,005、6,509 mg/m<sup>3</sup>)を吸入ばく露した試験で 16 時間以内にラットが死亡した。ラットには運動性の障害、協調運動障害および傾眠が見られた<sup>7)</sup>。
- ・Sprague-Dawley 雄ラット 6 匹に 3,520 ppm (17,318 mg/m<sup>3</sup>、17.6 mg/l)より高濃度のクメンを 6 時間吸入ばく露した試験では動物の死亡は確認できず、毒性影響も見られなかった<sup>7)</sup>。

- ・雌雄 10 匹のラットにクメン 0、100、500、1,200 ppm (0、490、2,450、5,880 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間吸入ばく露した試験で、500 ppm 群と 1200 ppm 群で直腸温度の低下と活動性の増加が見られた。これらの影響はばく露から 1 時間後にみられたが、6 あるいは 24 時間後にはみられなかった。100 ppm ではクメンばく露による影響は見られなかった<sup>7)</sup>。
- ・ラットにクメン 0、580、1,480 ppm (0、2,854、7,262 mg/m<sup>3</sup>) を蒸気ばく露した結果、ばく露開始から 3 時間後に 1,480 ppm 雄ラットで、5 時間後に雌ラットで呼吸数の有意な低下が見られた。運動障害と昏睡は 1,480 ppm 群の雌雄ラットでばく露終了から 6 時間後に見られた。580 ppm 群では呼吸数の低下は見られなかった<sup>7)</sup>。

### マウス

- ・Albino マウスにクメン 2,000 ppm (2,000 ml/m<sup>3</sup>) を 7 時間吸入ばく露した際の毒性症状として、昏睡状態、運動失調、反射神経消失および呼吸障害が見られ、肉眼的剖検では肝臓と腎臓の脂肪変性と脾臓の細胞変化が見られた<sup>59)</sup>。
- ・CFW マウスにクメン 2,000、4,000、8,000 ppm (9,840、19,680、39,360 mg/m<sup>3</sup>) を 20 分間吸入ばく露した試験で、覚醒の減少、歩行障害、運動障害、正向反射抑制、精神運動障害、その他神経行動傷害がみられた<sup>5, 6, 7, 9, 10, 12, 13)</sup>。
- ・マウスにクメン 4,000 ppm (19,680 mg/m<sup>3</sup>) を 2 時間吸入ばく露した試験で催眠作用がみられた。5,000 ppm (24,600 mg/m<sup>3</sup>) では反射の消失が見られた<sup>7)</sup>。
- ・80 匹のマウス (平均体重 27 g) にクメン 1,974~5,128 ppm (9,712~25,230 mg/m<sup>3</sup>) を 7 時間ばく露した試験では、2~3 匹がばく露から 6~8 時間後あるいは 1~3 日後で死亡したが、死亡したほとんどの動物は 7 時間ばく露の終了から 8~24 時間後にみられた。毒性症状は、運動障害、反射消失、意識喪失、死に繋がる呼吸困難であった。組織学的には、肝臓の小葉中心性脂肪滴、鬱血、門脈周囲のリンパ球およびヘモジデリン貪食細胞増加、肝細胞のびまん性肥大、核溶解および核崩壊、小葉中間帯の単細胞壊死、腎臓の遠位尿細管および集合管の尿円柱、尿細管および集合管の脂肪変性、脾臓の濾胞細胞による核断片の貪食、濾胞周囲のヘモジデリン貪食細胞増加が見られた<sup>7, 8)</sup>。
- ・マウスにクメン 2,058 ppm (10,117 mg/m<sup>3</sup>) を 2 分間蒸気ばく露した結果、上気道への影響によりマウスの呼吸数が 50 %低下し、肺に弱い刺激性が見られた<sup>7)</sup>。他の試験では、クメン蒸気ばく露によってもたらされる上気道の刺激性による呼吸数の 50 %低下の濃度は 2,900 ppm (14,268 mg/m<sup>3</sup>) と報告された<sup>7)</sup>。

### 経口投与

#### ラット

- ・ラットの経口投与試験では、毒性臨床症状として衰弱、眼漏、虚脱および死亡がみられ、死亡した動物の病理学的所見は出血性の肺、肺炎、肺浮腫、肝の変色、急性胃腸管炎症であった。用量反応特性は明確ではない<sup>5, 6)</sup>。
- ・ラットにクメン 5,000 mg/kgbw を経口投与した試験で、10 匹中 6 匹が死亡し、毒性症状として消化管の糜爛、肺炎、肺の出血斑が認められた。また、より最近のレビューに

よると、2,000 mg/kg を経口投与した試験で 24 時間以内に全動物が死亡した<sup>9)</sup>。1,350 mg/kg で運動障害、昏睡状態、白血球数の減少がみられ、338 mg/kg では影響はみられなかった<sup>9)</sup>。

- ・絶食したラットに、クメンと同量の水を混合した溶液を 2.5 ml 経口投与した試験で、10 匹中 6 匹が死亡し、生存しているラットの行動と活動性の異常が投与から 3 週間見られた。剖検の結果、肺炎、肺浮腫および肺出血が死亡の原因と考えられた<sup>7)</sup>。
- ・Sprague-Dawley ラット 5 匹にクメン 2,000、2,510、3,160、3,980 mg/kg を経口投与した試験で、体重減少、衰弱、眼漏、虚脱および死亡が見られた。剖検では肺出血、肝臓変色、急性胃腸炎が見られた<sup>7)</sup>。
- ・ラットにクメン 2,000、3,980 mg/kg を経口投与した結果、3,980 mg/kg 群で投与後すぐに呼吸困難がおり 2.5 時間後に死亡した。2,000 mg/kg 群で死亡は確認されなかったが、剖検の結果、両投与濃度でわずかに肝臓と腎臓の病変が見られた<sup>7)</sup>。

### 経皮投与

#### ラット

- ・ラットにクメンを経皮投与した際の肉眼的剖検で、肺出血、肝臓、腎臓および脾臓の変色、胃腸炎が見られた<sup>7)</sup>。

#### ウサギ

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

### 腹腔内投与

#### マウス

- ・マウスにクメン 5, 10, 20, 30, 40 mg/kg を腹腔内投与した試験で、覚醒の減少、歩行障害、運動障害、正向反射抑制、精神運動障害、その他神経行動障害がみられた<sup>7)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

### 吸入ばく露

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

### 経皮投与

#### ウサギ

- ・標準化されたガイドラインに従って、New Zealand White ウサギの皮膚に塗布されたクメン原液 (0.5 ml) は、一次皮膚刺激性に関連するものとして分類はされていないが皮膚剥離を伴う軽度の脱脂作用をもたらした。別の研究においても同様に軽度の刺激性が報告された<sup>5, 6, 7)</sup>。
- ・剪毛したアルビノウサギの耳と腹部にクメン (濃度は不明) を 1 日 1 回、2~4 週間塗布すると、紅斑、軽度の壊死、剥離などの刺激性が見られた<sup>5, 7, 9)</sup>。

- ・原液のクメンをウサギの耳に 2 回塗布すると、赤みを伴う痂皮が 21 日間持続し、腹部に 1 回塗布すると浮腫と鬱血が長期間認められた<sup>9)</sup>。
- ・ウサギに 10%クメン溶液を 9 日間毎日耳と腹部に塗布した試験で、軽度の鱗屑、浮腫、鬱血がみられ、21 日以内にこれらの症状は消失した<sup>9)</sup>。
- ・ウサギの皮膚にクメン 100 mg を 24 時間閉塞適用したドレーズ法では中程度の刺激性を示し、10 mg を 24 時間開放適用した試験では軽度の刺激性を示した<sup>8)</sup>。

### 仔ウシ

- ・仔ウシの剪毛した背面に 10 ml のクメンを 1 回塗布した試験で、極度の皮膚の荒れと痂皮の形成が 4、8、15 日後に見られた<sup>9,10)</sup>。

## 眼

### ウサギ

- ・原液のクメンをウサギの眼に点眼すると、直後の不快状態に続き、紅斑（結膜の発赤）と多量の流涙がある眼刺激作用が観察されたが、これらの影響は 120 時間以内に回復した<sup>6, 7, 9)</sup>。別の報告では、クメンがウサギの眼に適用された場合、眼刺激は軽度あるいは無害であると判断した報告がある<sup>6)</sup>。また、催涙および眼周囲腫脹・瞼痙攣の観察結果も報告されている<sup>6)</sup>。クメンばく露後に水で眼を洗浄すると、損傷は減少し、1 週間以内に回復する<sup>9)</sup>。
- ・ドレーズ法により眼に対する軽度な刺激性が確認されている。2 滴のクメンをウサギに点眼した結果、わずかに結膜で刺激性が見られたが、角膜損傷は見られなかった<sup>5, 8, 9, 10)</sup>。

## ウ 感作性

- ・経済協力開発機構（OECD）ガイドライン 406 に従って行ったマキシマイゼーション法による感作性試験では、クメンで処置された 20 匹の雌のモルモットに対する皮膚感作は見られなかった<sup>5, 6, 10)</sup>。また、呼吸器感作に関する報告はされていない<sup>6)</sup>。

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

### 吸入ばく露

#### ラット

- ・雌雄 F344/N ラット（5～6 週齢）各 5 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920、9,840、19,680 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日、5 日/週、16 日間吸入ばく露した試験で、4,000 ppm 群は 1 日目に全てのラットが死亡し、2,000 ppm 群では 2 匹の雄と 3 匹の雌が 4 日目までに死亡した。2,000 ppm 群のラットは対照群と比べて平均体重が統計学的に有意に少なく、実験初期に死亡したラットは、クメンばく露後に昏睡状態に陥った。全ばく露群で、肝臓と腎臓重量が増加し、250ppm 群から 2,000 ppm 群の雄で、軽度あるいは中程度の腎皮質における硝子滴の蓄積がみとめられた<sup>11)</sup>。
- ・雌雄 F344/N ラット（5～6 週齢）各 10 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、62.5、125、250、

500、1,000 ppm (0、307.5、615、1,230、2,460、4,920 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日/週、14週間吸入ばく露した。さらに、病理学的検討として雌雄各10匹ずつ上記と同じ濃度で23日間ばく露した。体重増加に関してはクメンばく露による影響はなかったが、250ppm群以上の濃度でばく露した雄の腎臓および肝臓重量と1,000 ppm群以上の濃度でばく露した雌の肝臓重量の増加がみられた。また、クメンばく露により雌の性周期のうち、発情期が占める時間の相対値が長くなった。125 ppm群以上の濃度でクメンをばく露した雄では右の腎臓における $\alpha$ 2u-グロブリン量が増加した。125 ppm群以上の濃度でばく露した雄では、腎髄質顆粒円柱がみられるラット数が増加した。雄では、腎皮質における硝子滴の蓄積が、ばく露濃度の上昇に従って増加した<sup>11)</sup>。

- ・雌雄 F344/N ラット (5～6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、1000 ppm (0、1,230、2,460、4,920 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日/週、105週間吸入ばく露した試験で、ばく露群と対照群の間に生存率の差はなかった。1,000 ppm 群の雌では試験開始から2年間は対照群と比べて体重が少なかったが、試験終了時には対照群との同程度となった<sup>11)</sup>。

- ・雌雄 Sprague-Dawley ラット各群 10 匹にクメン 0、105、300、599 ppm (0、516、1,476、2,947 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日間/週、4週間（最短ばく露期間は20日間）蒸気を全身ばく露した試験で、全ばく露群の雌雄で、濃度依存的に頭部の左右の動きの増加と斜頸様症状、599 ppm 群の雌の1匹に円背位姿勢がみとめられた。599 ppm 群の雄で左右腎臓の平均絶対重量が、105ppm および 300 ppm 群の雄と 599 ppm 群の雌では左側の平均絶対腎臓重量が対照群と比較して増加していた。この試験では LOAEL を 105 ppm とした<sup>6, 7, 8, 10, 12, 13, 14)</sup>。

- ・雌雄 Fischer-344 ラット各群 21 匹にクメン 0、100、500、1,200 ppm (0、492、2,438、5,909 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日間/週、13週間蒸気を全身ばく露した結果、1,200 ppm 群で自発運動の抑制、眼瞼痙攣、驚愕反射の遅延や欠如が認められ、500ppm 群でもばく露時には自発運動の抑制があり、500ppm 以上のばく露群で眼周囲の膨張もみられた。神経機能検査では 500ppm 以上の群で自発運動量の有意な減少を認めたが、機能観察試験結果や神経系組織に異常はなかった。500ppm 以上のばく露群で肝臓、1,200 ppm 群で腎臓、副腎の重量に有意な増加を認めたが、これらの臓器で組織の病変は雄ラットに特有な腎症によると思われるもの（尿細管上皮の肥厚や過形成、間質性腎炎、硝子滴の形成）が 500ppm 以上のばく露群で有意に見られただけであった。なお、500ppm 以上のばく露群で赤血球数やヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少、雌雄で白血球及び血小板、雄でリンパ球の濃度に依存した増加をみとめたが、正常範囲内に収まる変化であった。

また、雌雄各15匹を1群とし、50 ppm (246 mg/m<sup>3</sup>) 群を追加して同様にクメンにばく露させ、4週間の回復期間を設けた実験では、自発運動や驚愕反射、神経機能検査などに影響はみられなかったが、1,200 ppm 群の雌で肝臓、副腎の絶対及び相対重量、雄で肝臓の絶対重量、腎臓の相対重量は有意に増加したままであった。これらの結果から、NOAELは100 ppm、LOAELは500ppm とした<sup>5, 6, 7, 10, 12, 13, 14)</sup>。

- ・Fisher-344 ラットにクメン 0、251、1,047、1,290 ppm (0、1,230、2,680、5,130、6,321

mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日間/週、2週間全身ばく露した。最初に2,000 ppm (9,800 mg/m<sup>3</sup>)で1～2日間ばく露すると、神経および呼吸に対する影響が生じたため、ばく露濃度を上記濃度に設定した。251、1,047、1,290 ppm 群で眼漏、自発運動低下または自発運動亢進、運動失調が散発的にみられた。1,047、1,290 ppm 群の雌で相対腎重量、相対および絶対副腎重量が有意に増加した<sup>6, 8, 13</sup>)。

- ・Fischer-344 ラットにクメン 2,000、5,000 ppm (9,800、24,500 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日間全身ばく露した試験で、2日後に24,500 mg/m<sup>3</sup> 群のラットが全て死亡し、2,000 ppm 群では体温降下と歩行失調がみられた<sup>6, 7, 10, 13</sup>)。
- ・雌雄 Sprague-Dawley ラットあるいは Long-Evans ラットに8時間/日、5日間/週、6週間 (30回) クメン 243 ppm (1,195 mg/m<sup>3</sup>)を吸入ばく露した試験や、127日間クメン 0、3.7、30 ppm (0、18、146 mg/m<sup>3</sup>) 吸入ばく露した試験で、組織学的検査、血液検査、体重にクメンの影響は見られなかった<sup>10</sup>)。
- ・ラットに8時間/日、6日間/週、150日間クメン 500 ppm (2,460 mg/m<sup>3</sup>)を吸入ばく露した試験で、肺、肝臓、腎臓、骨髄にクメンの影響は見られなかったと言う報告<sup>15</sup>)と、同条件でクメンをばく露した試験で肝臓、腎臓、肺の鬱血、嗜眠、運動障害、平衡失調が見られた<sup>8</sup>)と言う報告があった。
- ・Sprague-Dawley ラットまたは Long-Evans ラット 15匹、にクメン 0、18、147 mg/m<sup>3</sup> (0、4、30 ppm)を90日間全身ばく露した。初期および最終体重、血液学・臨床化学パラメーター、病理組織学的データが集められ、4および30 ppm (18、147 mg/m<sup>3</sup> 群で軽い白血球の増加が見られた。<sup>6, 7, 9, 12, 13, 14</sup>)。
- ・ラットに90日間、最高濃度 1,200 ppm (5,904 mg/m<sup>3</sup>)でクメンを吸入ばく露した試験で、聴覚機能および神経システムに影響は見られなかった<sup>10</sup>)。
- ・雌雄 F344/N ラット (5～6週齢) 各50匹を1群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920 g/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日/週、105週間吸入ばく露した試験で、鼻腔内呼吸上皮の過形成の発生は250ppm 群以上の雄と1,000 ppm 群の雌で有意に増加した。500 ppm 群と1,000 ppm 群の雄の尿細管と腎盂の移行上皮の過形成の発生と、250 ppm 群以上で腎乳頭の石灰化の増加がみとめられた。この結果から LOAEL は250 ppm としている<sup>14</sup>)。

## マウス

- ・雌雄 B6C3F1 マウス (5～6週齢) 各5匹を1群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920、9,840、19,680 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日/週、17日間吸入ばく露した試験で、4,000 ppm 群は1日目で、2,000 ppm 群では2日目に全マウスが死亡し、500 ppm 群では4日目までに雌マウス4匹が死亡した。平均体重はクメンばく露による影響は見られなかった。2,000 ppm 群のマウスは一日目のばく露後に昏睡状態に陥った。1,000 ppm 群で死亡したマウスは、実験初期に昏睡状態と運動失調が見られた。肝臓重量はクメン全ばく露群の雄と、250 ppm および500 ppm 群の雌で増加が見られた<sup>11</sup>)。
- ・雌雄 B6C3F1 マウス (5～6週齢) 各10匹を1群とし、クメン蒸気 0、62.5、125、250、

- 500、1,000 ppm (0、307.5、615、1,230、2,460、4,920 mg/m<sup>3</sup>)を6時間/日、5日/週、14週間吸入ばく露した試験で1,000ppm (4,920 mg/m<sup>3</sup>) 群の雌のうち8匹が急性毒性として昏睡状態と運動失調を示し、1週間以内に死亡した。500ppm (2,460 mg/m<sup>3</sup>) 群と1,000ppm (4,920 mg/m<sup>3</sup>) 群の雄の平均体重は対照群よりも少なかった。500ppm (2,460 mg/m<sup>3</sup>) 群と1,000ppm (4,920 mg/m<sup>3</sup>) 群では肝臓重量が増加した。また、1,000ppm (4,920 mg/m<sup>3</sup>) 群では精巣上体尾部の重量と精子細胞数が減少した<sup>11)</sup>。
- ・雌雄 B6C3F1 マウス (5～6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、125、250、500、1,000 ppm (0、615、1,230、2,460、4,920 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試験で、雄マウスではばく露濃度が上がるにつれて生存率が低下し、1,000 ppm 群では対照群と比較して生存率が有意に低下した。8 週目以降、4,920 mg/m<sup>3</sup> 群では体重が対照群より低下し、500 ppm 群の雌では 28 週から 76 週まで低下していた<sup>14)</sup>。

### ウサギ

- ・ウサギに 8 時間/日、6 日間/週、150 日間クメン 500 ppm (2,460 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験で、肺、肝臓、腎臓、骨髄にクメンの影響は見られなかったと言う報告<sup>10)</sup>と、500、2,000 ppm (2,460、9,840 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験で、1,000 ppm 群で肝臓、腎臓、肺の鬱血、2,000 ppm 群で嗜眠、運動障害、平衡失調が見られたという報告<sup>8)</sup>があった。

### イヌ

- ・イヌ (ビーグル) に 8 時間/日、5 日間/週、6 週間クメン 239 ppm (1,195 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験および 127 日間クメン 0、3.7、30 ppm (0、18、146 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験で、組織学的検査によりクメンの影響は見られなかった<sup>10)</sup>。

### モルモット

- ・モルモットに 8 時間/日、5 日間/週、6 週間クメン 239 ppm (1,195 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験で、体重増加が抑制されたが、組織学的検査や血液学的検査で影響は見られなかった<sup>10)</sup>。
- ・モルモットに 127 日間クメン 0、3.6、29.2 ppm (0、18、146 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験で、組織学的検査でクメンの影響は見られなかった<sup>10)</sup>。
- ・クメン 244 ppm (1,200 mg/m<sup>3</sup>) を 8 時間/日、5 日間/週、6 週間にわたって吸入ばく露した試験では、モルモットで体重が減少したが、それ以外の動物では有害な影響は見られなかった<sup>5, 7, 10, 14)</sup>。

### サル

- ・サルに 8 時間/日、5 日間/週、6 週間、クメン 239 ppm (1,195 mg/m<sup>3</sup>) を吸入ばく露した試験で、組織学的検査でクメンの影響は見られなかった<sup>10)</sup>。

### 経口投与

## ラット

- ・Wistar 雌ラット各群 10 匹にクメン 154、462、769 mg/kg（オリーブオイルに溶解）を 5 日/週、27 週間（194 日間に 139 回投与）経口投与した試験で、462 mg/kg 群で軽度、769 mg/kg 群では中程度の腎臓重量増加がみられた。154 mg/kg 群では外見、発育、定期的な血球数測定、血中尿素窒素定量、平均最終体重と器官重量、骨髓細胞数測定によって確定される有害な影響はみられなかった。腎臓重量増加に対する NOAEL は 154 mg/kg、LOAEL は 462 mg/kg としている<sup>5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14</sup>。
- ・雌雄 Fischer ラットに 8 日間毎日クメン 33 mg/kg を経口投与した試験で、毒性影響は見られなかった<sup>10</sup>。

## オ 生殖・発生毒性

生殖毒性に関する試験で有害な影響が明らかになった報告はない<sup>5, 9</sup>。

吸入および経口ばく露の両方において、クメンに対する多世代生殖試験は見当たらないが、器官形成期における投与により影響がみられている<sup>11</sup>。

## 吸入ばく露

### ラット

- ・Sprague-Dawley ラット各群 25 匹に妊娠 6 日目から 15 日目にクメン 0、100、500、1200 ppm (0、487、2,401、5,958 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日全身ばく露した試験で、500 ppm 以上の群で摂餌量の有意な減少、1,200 ppm 群で口腔周囲の湿潤と痂皮、食餌量低下に伴う体重増加率の有意な低下、肝臓相対重量の有意な増加が母ラットで見られたが、胎児毒性や発達毒性は見られなかった。この試験では 5,958 mg/m<sup>3</sup> が発生の NOAEL、2,401 mg/m<sup>3</sup> が母体の NOAEL としている<sup>5, 7, 9, 10, 12, 13, 14</sup>。

### ウサギ

- ・New Zealand White ウサギ各群 15 匹に妊娠 6 日目から 18 日目にクメン 0、100、500、1,200、2,300 ppm (0、492、2,421、5,934、11,300 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日吸入ばく露した試験で胎児毒性や発達毒性はみられなかった。2,300 ppm 群では 2 匹のウサギが死亡し、1 匹は流産し、ばく露期間中に体重増加率と摂餌量の有意な低下が見られた。摂餌量の低下は 500 ppm 群と 1,200 ppm 群のウサギでも見られたが、体重増加率の低下は見られなかった。症状としては、2,300 ppm 群で口腔と鼻腔周囲の濡れや眼瞼痙攣の増加が見られた。剖検により、2,300 ppm 群の脾臓に変色が見られ、肝臓相対重量が有意に増加した。妊娠黄体数、生存・死亡胎児数、性比、着床前・着床後胚損失率および胎児体重に変化が認められたが、いずれも統計学的な有意差は見られなかった。500 ppm 群では、外表の変異として頭部に出血斑がみとめられたが、より高濃度で出血斑はみられず、奇形もみられなかった。この試験では 2,300 ppm を LOAEL、1,200 ppm を NOAEL としている<sup>5, 7, 9, 10, 12, 14</sup>。

## イ 遺伝毒性（変異原性）

- ・遺伝毒性試験では、*in vitro*試験および*in vivo*試験ともにほとんどの試験で陰性結果が得られている。*In vitro*試験のうち、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、細胞形質転換試験の一部で陽性結果が見られたが、詳しい情報や再現性がないものであった。*In vivo*試験では小核試験で陽性結果がみられたが、この試験は技術的に難しいものであったためラット肝細胞での不定期 DNA 合成試験が行われた。その結果 24 ug/ml までは陰性であり、それ以上の濃度では毒性が強く、再現性がないと判断された<sup>6)</sup>。

| 試験方法            |            | 使用細胞種・動物種                                                                                              | 結果 |
|-----------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>In vitro</i> | 復帰突然変異試験   | ネズミチフス菌 TA97, TA98, TA100, TA1535, 1-333 ug/plate (±S9) <sup>11)</sup>                                 | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, 2,000ug/plate (±S9) <sup>6, 12, 13)</sup>                                                     | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537, 3,606 ug/plate <sup>6, 10, 12, 13)</sup>                         | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (±S9) <sup>9)</sup>                                       | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA100 <sup>9, 10)</sup> (詳しい情報なし)                                                             | +  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537, 33, 67, 100, 333, 667, 1,000, 2,000 ug/plate (±S9) <sup>7)</sup> | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537, 3 umol/plate (±S9) <sup>7)</sup>                                 | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, 0.03, 0.3, 3, 30 umol/plate (±S9) <sup>7)</sup>                                  | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 5000 ug/plate (±S9) <sup>10)</sup>                        | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537 0.2 ul/plate (±S9) <sup>10)</sup>                                 | -  |
|                 |            | ネズミチフス菌, TA98, TA100, TA1535, TA1537, 33-2000 ug/plate (±S9) <sup>9)</sup>                             | -  |
|                 | 不定期DNA合成試験 | ラット肝細胞、1-24 ug/ml <sup>6, 7, 9, 10, 12, 13)</sup>                                                      | -  |
|                 |            | ラット肝細胞、16, 32 ug/ml <sup>12, 13)</sup> (再現性なし)                                                         | +  |
|                 | 細胞形質転換試験   | BALB/3T3マウス胎児細胞、50-500 ug/ml、(-S9) <sup>6, 7, 10, 13)</sup>                                            | -  |
|                 |            | BALB/3T3細胞、60 ug/ml、(-S9) <sup>6, 12, 13)</sup>                                                        | +  |

|                |         |                                                                                     |   |
|----------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                |         | BALB/3T3細胞、50, 100, 150, 200 ug/ml、(-S9) <sup>9)</sup>                              | - |
|                | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣細胞、19, 31, 49, 78, 125, 200 g/ml <sup>7, 10)</sup>                     | - |
|                |         | チャイニーズハムスター卵巣細胞、24, 38, 61, 98, 156, 225 g/ml <sup>7, 10, 12)</sup>                 | - |
|                | HGRTP試験 | チャイニーズハムスター卵巣細胞、100-125 ug/ml <sup>7, 12)</sup> , 8-225 ug/ml <sup>7, 10, 13)</sup> | - |
| <i>In vivo</i> | 小核試験    | ラット (雄) 骨髓、腹腔、1250 mg/kg、3回投与 <sup>11)</sup>                                        | + |
|                |         | ラット (雄) 骨髓、腹腔、312, 625, 1250, 2500 mg/kg、3回投与 <sup>11, 12)</sup>                    | + |
|                |         | マウス (雄) 末梢血、吸入、62.5-1000 ppm、3カ月 <sup>11)</sup>                                     | - |
|                |         | マウス (雌) 末梢血、吸入、62.5-500 ppm、3カ月 <sup>6, 13)</sup>                                   | - |
|                |         | Fischer 344ラット、腹腔内投与、用量-反応は見られず、最高用量 2.5 g/kg体重で10匹中5匹死亡 <sup>6, 13)</sup>          | + |
|                |         | マウス、経口投与、1 g/kg 体重 <sup>6, 12, 13)</sup>                                            | - |
|                |         | Swissマウス、経口投与、250、500、1,000 mg/kg体重、2日間 <sup>7, 9, 10)</sup>                        | - |

- : 陰性    + : 陽性

## ウ 発がん性

### 吸入ばく露

#### ラット

- 雌雄 F344/N ラット (5~6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、250、500、1,000 ppm (0、1,230、2,460、4,920 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試験で、鼻腔内呼吸上皮における腺腫発生の有意な増加は、250 ppm 以上の雌雄ラットでみられた。また、尿細管腺腫と癌の発生の合計は、250 ppm 群以上で増加しており、500 ppm 群で対照群と比べて有意に増加していた <sup>14)</sup>。

#### マウス

- 雌雄 B6C3F1 マウス (5~6 週齢) 各 50 匹を 1 群とし、クメン蒸気 0、125(雌のみ)、250、500、1,000(雄のみ) ppm (0、615(雌のみ)、1,230、2,460、4,920(雄のみ) mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入ばく露した試験で、クメンをばく露したマウスの肺腫瘍から *p53* と *K-ras* 遺伝子変異が対照群と比較して多くみられた。雌では、肝細

胞腺腫と肝細胞腺腫あるいは癌の複合型の発生率増加がばく露濃度に依存して見られ、500 ppm 群では対照群に比べて有意に増加した。雄マウスでは、肝臓で好酸性細胞巢の発生が有意に増加した。1,000 ppm 群の雄で、脾臓の血管肉腫と甲状腺の濾胞上皮細胞腺腫の発生が有意に増加した<sup>14)</sup>。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

- ・クメンに 7～10 年間ばく露された労働者に肝臓障害が多くみられた<sup>8)</sup>。
- ・液状のクメン混合物（アルキルベンゼンが高濃度で含まれており、クメンは 1 mol %）を誤飲した事例では、中枢神経系に可逆性の影響が見られた。ばく露から 3 時間後、血中アルキル芳香族（C7、C8、C9）合計の濃度は  $178 \mu\text{mol/l}$  であった。24 時間後にはほとんど血中から検出されなくなり、中毒症状も治まった。全ての臨床検査値は 1 週間で元に戻った。混合物のばく露であり、用量が不明であるため、これらの結果は閾値評価には使われなかった<sup>9)</sup>。
- ・クメンを溶剤として 1～2 年にわたって使用していた労働者で、毎日のばく露が原因となる障害の発生はなかった。また、大多数の労働者で 300～400 ppm の濃度は眼や上気道の痛みを生じたが、一部の労働者では 400 ppm をかなり上回る濃度でもすぐに耐容性を示した<sup>7, 14)</sup>。

ソ 急性毒性

- ・クメンを摂取した場合、口、胃の焼けつくような感覚、嘔吐、流涎がみられた。肺に入った場合は重度の出血性肺炎が観察された。眼、皮膚を刺激し、液体を飲みこむと肺に吸い込んで化学性肺炎を起すことがある。眼に付くと発赤や痛み、皮膚では乾燥を生じ、吸入や経口摂取により眩暈、運動失調、嗜眠、頭痛、意識喪失を生じる。長期や反復の皮膚接触により皮膚炎をおこすことがある<sup>8, 14)</sup>。

タ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

チ 感作性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

ツ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

テ 生殖・発生毒性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない<sup>7)</sup>。

ト 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

## ナ 発がん性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない 6, 7, 12, 14)。

### 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。(10/07/08 確認) 12, 15, 16, 17, 18, 19)

### 発がん性分類

- IARC：設定なし 20)
- 産衛学会：設定なし 21)
- EU Annex VI：設定なし 22)
- NTP 11<sup>th</sup>：設定なし 11)
- ACGIH：設定なし 5)

## (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：50 ppm (246 mg/m<sup>3</sup>)、(1999：設定年) 5)

勧告根拠： 5)

マウスにおいて呼吸抑制が見られた実験によると、勧告値はヒトにわずかに刺激性を与える  
と予測される 75 ppm (369 mg/m<sup>3</sup>)より低く、急性の神経系変化をもたらす濃度より低いと考  
えられている。

日本産業衛生学会：設定なし 21)

DFG MAK：50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>) H(経皮吸収の危険性)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、  
胎児への障害を恐れる理由はない) 23)

勧告根拠： 9)

ヒトに対する閾値評価に関連する報告がない。短期および中期にわたってクメンにばく露  
されたラットの NOEL は 100 ppm (492 mg/m<sup>3</sup>)であり、さらに高濃度で中枢神経系や肝臓と  
腎臓への影響がみとめられている。動物実験によるクメンの全身性の毒性評価から MAK 値を  
50 ppm とした。

妊娠ラットやウサギを用いた試験で、5,904 および 1,200 および 2,300 ppm (11,316 mg/m<sup>3</sup>)  
ばく露による胎児毒性や催奇形性はみられなかったため、妊娠リスクはグループ C と分類し  
た。

クメンがヒトの皮膚を介して組織へと浸透するという情報はないが、理論的に考えるとク  
メンがおそらく経皮吸収されるため経皮吸収の危険性のある H と分類された。

NIOSH：TWA 50 ppm (245 mg/m) [skin] 24)

OSHA：TWA 50 ppm (245 mg/m) [skin] 24)

## 引用文献

- 1) IPCS : 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0170 (2000 年)
- 2) 化学工業日報社 : 17510 の化学商品 (2010 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 19 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 Cumene. (2001)
- 6) IPCS : Concise International Chemical Assessment Documents(CICADs)
- 7) European Chemicals Bureau : EU Risk Assessment Report, Cumene (2001)
- 8) 化学物質評価研究機構: 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート: クメン (2000)
- 9) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 13. 117-128 (1999)  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 10) European Chemicals Bureau : International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) (2000)
- 11) National Institute of Health: NTP Technical Report on Toxicity and Carcinogenesis Studies of Cumene. TR-542 (2006)
- 12) EPA : Integrated Risk Information System (IRIS) Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 13) EPA : Integrated Risk Information System Toxicological Reviews、US EPA (1997)
- 14) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価(第 5, 6 巻)」  
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 15) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 16) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 17) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 18) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada  
([http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html))
- 19) 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](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )

- 20) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)  
(<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)
- 21) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)
- 22) 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/>)
- 23) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 24) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)

## 有害性総合評価表

物質名：一酸化二窒素

| 有害性の種類                         | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性                         | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>ヒトへの影響</u></p> <p>臨床用量で腹痛、吐き気、嘔吐、またビタミン B12 の不活性化により造血機能障害（顆粒球、血小板の減少等）、末梢神経障害などの副作用を起こすことがある<sup>5), 6)</sup>。</p> |
| イ 刺激性/腐食性                      | <p>皮膚刺激性/腐食性：</p> <p>調査した範囲内で報告はない。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：</p> <p>調査した範囲で報告はない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ウ 感作性                          | <p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>調査した範囲で報告はない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> <p>調査した範囲で報告はない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く) | <p>調査した範囲内で NOAEL を求めるべき情報が無い。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| オ 生殖・発生毒性                      | <p>NOAEL = 500 ppm</p> <p>根拠：Wistar ラットに一酸化二窒素を 0、0.025、0.05 および 0.1% の濃度で妊娠 1-19 日（24 時間/日）に吸入ばく露した試験で、0.1% 群では胎児数の有意な減少、吸収胚および骨格奇形の有意な増加が認められたが、0.025 および 0.05% 群では有害影響はみられなかった<sup>10)</sup>。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p>                                                                                                                                                                               |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>根拠：種差 (10)、影響の重篤性 (10)</p> <p>評価レベル= 5 ppm</p> <p>計算式：<math>500 \times 1/10 \times 1/10 = 5 \text{ ppm}</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| カ 遺伝毒性<br>(変異原性を<br>含む) | <p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：ヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験や染色体異常試験において陰性であった。以上より、一酸化二窒素は遺伝毒性を有しないと判断した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| キ 発がん性                  | <p>発がん性の有無：判断できない</p> <p>根拠：ACGIH は当該物質の発がん性を「ヒトに対して発がん性が分類できない物質」とされる A4 に分類している。</p> <p>職業的に麻酔薬ばく露した女性において、発がん頻度が増加したことが3つの疫学的研究で報告されているが、腫瘍の種類や発生部位はその3つの研究では一貫性がない。また、その3つの研究うち、亜酸化窒素のばく露とがん罹患率が関連する調査が一つだけであった。その調査では、高ばく露群の（過去10年間ばく露の累積時間3,000時間以上）女性歯科助手でのがん罹患率は1.06%であり、それと比較して非ばく露群の女性は0.72%であった。また、高ばく露群の女性における子宮頸がんが2.4倍有意に高いと示した。しかし、これらの影響と一酸化二窒素のばく露量との関係は不明である。）なお、男性歯科医師では一酸化二窒素による影響は認められなかった。</p> <p>ラットおよびマウスを用いた一酸化二窒素の吸入ばく露による発がん性試験で発がん性は認められなかった。</p>                                                                                                                                                                                        |
| コ<br>許容濃度の設<br>定        | <p>ACGIH TLV-TWA：50 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>) (1996：設定年)</p> <p>根拠：ヒト生殖、造血および神経系は一酸化二窒素の毒性の影響を最も受けやすいと考えられる。多くのヒト研究において、ばく露濃度が明らかではなく、用量反応関係は簡単に同定できない。しかしながら、疫学的研究と動物研究の間の影響は類似しており、ヒトばく露安全レベルを推測することは可能である。入手できるデータに基づいて、TLV-TWA を50 ppm と勧告する。このレベルの規制はヒトにおける胎児毒性（自然流産の危険性の増加をきたす）とばく露された職員における精神運動や認識機能の低下、またはその他の健康に対する有害影響の可能性を最小限にできるはずである。</p> <p>日本産業衛生学会 設定なし</p> <p>DFG MAK：100 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>) C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)</p> <p>根拠：50 ppm の一酸化二窒素に4.25時間ばく露したボランティアでは視聴覚刺激に対する反応時間が延長したとの報告があったが、確認のために50および500 ppm の濃度で行った試験では確認できなかった。</p> <p>一酸化二窒素に職業ばく露したヒトの調査において6カ月間、150 ppm のばく露は血清のメチオニンおよび葉酸濃度等の生化学パラメータに影響を及ぼさなかった。</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>しかし、50-75 ppm の濃度では変化のなかったミクロソーム酵素の活性が 200 ppm の濃度で増加した。</p> <p>75～900 ppm の一酸化二窒素に職業ばく露したヒトにおいて末梢血リンパでの姉妹染色分体交換の発生頻度の増加は見られなかった。</p> <p>女性の歯科助手を対象とした研究では、排気システムが設置されていない歯科医院で週 5 時間以上の一酸化二窒素にばく露された女性歯科助手（推測ばく露濃度：1000 ppm 以上）は非ばく露者と比較して、避妊中止から妊娠するまでの時間が有意に長かった。一方、勤務時間が週に 5 時間以下および排気システムの設置されている医院で働いた被験者（推測ばく露濃度：100 ppm）では一酸化二窒素の影響はみられなかった。</p> <p>NIOSH、TWA 25 ppm (46 mg/m<sup>3</sup>) [麻酔ガスの排気に対して]<br/>UK：100 ppm (183 mg/m<sup>3</sup>) (TWA)</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 一酸化二窒素有害性評価書

## 物質名：一酸化二窒素

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：一酸化二窒素

別 名：亜酸化窒素、笑気

化 学 式： $\text{N}_2\text{O}$ 

分 子 量：44.0

CAS 番号：10024-97-2

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 53 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>外観：特徴的な臭気のある、無色のガス。融 点： $-90.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 溶解性 (水)：0.15 g/100 ml ( $15^{\circ}\text{C}$ )比重 (水=1)：1.23 ( $-89\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.35

沸 点： $-88.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 

換算係数：

蒸気圧：5150 kPa ( $20^{\circ}\text{C}$ )1ppm = 1.8 mg/ $\text{m}^3$  ( $25^{\circ}\text{C}$ )1mg/ $\text{m}^3$  = 0.56 ppm ( $25^{\circ}\text{C}$ )

蒸気密度 (空気=1)：1.53

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性：不燃性だが、他の物質の燃焼を助長する。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：火災や爆発の危険性(化学的危険性を参照)

ウ 物理的危険性：この気体は空気より重く、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：二酸化硫黄、非晶質ホウ素、ホスフィン、エーテル、アルミニウム、ヒドラジン、フェニルリチウム、炭化タングステンと激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。この気体は  $300^{\circ}\text{C}$  以上で強力な酸化剤であり、アンモニア、一酸化炭素、硫化水素、油、グリース、燃料と爆発性混合物を生成することがある。3. 生産・輸入量／使用量／用途<sup>2), 3)</sup>生産量：1,000～10,000 トン未満(化学物質別製造(出荷)および輸入量計)<sup>3)</sup>

輸入量：上記参照

用 途：酸素および揮発性麻酔剤と混合して手術時の全身麻酔に用いられる。また酸素と混合して歯科、産婦人科患者の鎮痛剤としても用いられる。工業用途として、原子吸光分光分析、半導体の酸化膜形成等に用いられる。

製造業者：昭和電工、住友精化、ジャパン・エア・ガシズ、日産化学工業、小池メディカル

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

##### ア 急性毒性

##### 致死性

調査した範囲内では、報告は得られていない<sup>4), 5), 6)</sup>。

|          | マウス   | ラット   | ウサギ   |
|----------|-------|-------|-------|
| 吸入、LC50  | データなし | データなし | データなし |
| 経口、LD50  | データなし | データなし | データなし |
| 経皮、LD50  | データなし | データなし | データなし |
| 腹腔内 LD50 | データなし | データなし | データなし |

##### 健康影響

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

##### イ 刺激性および腐食性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

##### ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

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

##### 吸入ばく露

- ・雄 Sprague-Dawley ラット（4-9 週齢）に一酸化二窒素を 500-50,000 ppm の濃度で 1-24 日間（24 時間/日）吸入ばく露した試験で、肝臓におけるメチオニン合成酵素活性は対照群と比較して 500 ppm 群（ばく露時間：1, 2, 4, および 8 日間）で差はみられなかった。一方、2,500 ppm の 2 日間以上のばく露、5,000 ppm 以上の濃度では 1 日のばく露でメチオニン合成酵素活性が有意に低下した。用量-反応解析で、24 時間および 48 時間以上のばく露における NOAEL はそれぞれ 860、450 ppm であると算出した<sup>7)</sup>。
- ・雌雄の Swiss-Webster マウス（週齢は不明）に一酸化二窒素を 0、0.5、5 および 50% の濃度で 14 週間（4 時間/日、5 日/週）吸入ばく露した試験では、いずれの投与群においても投与に関連した病理組織学的な変化は認められなかった<sup>5)</sup>。
- ・80%一酸化二窒素と20%酸素混合気体をラット（雌雄、週齢は不明）に2、4 および6日間（24 時間/日）吸入ばく露した試験では（開始時各群の動物数は不明）、6 日間ばく露群で5日目に生存していた動物（8匹）の半数が6日目に死亡し、また、ばく露群では“酩酊状態”（intoxicated）を呈し、対照群（空気群）に比べて睡眠時間が長く、摂餌量および摂水量も少なく、出血を伴わない下痢症状が投与5日以降に全ての動物で観察された。白血球

数は、投与4および6日後に有意に低下し、骨髄形成不全が認められた<sup>8)</sup>。

### 経口投与

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

## オ 生殖・発生毒性

### 吸入ばく露

- ・妊娠9日のSprague-Dawleyラットに一酸化二窒素を0.75、7.5、25 および75%の濃度で24時間ばく露した試験で、75%群では生存胎児数の有意な減少、吸収胚数の有意な増加、催奇形性（口蓋裂、四肢奇形、眼球形成不全など）が認められたが、25%以下の群では有害影響はみられなかった<sup>9)</sup>。
- ・Wistarラットに一酸化二窒素を0、0.025、0.05、0.1 および0.5%の濃度で妊娠期間中3週間（6時間/日、5日/週）吸入ばく露した試験で、0.5%群では平均胎児数が減少したが、吸収胚や骨格奇形の増加は認められなかった<sup>10)</sup>。
- ・Wistar ラットに一酸化二窒素を0、0.025、0.05 および0.1 %の濃度で妊娠1-19日（24時間/日）に吸入ばく露した試験で、0.1%群では胎児数の有意な減少、吸収胚および骨格奇形の有意な増加が認められたが、0.025 および0.05%群では有害影響はみられなかった<sup>11)</sup>。
- ・ラット（系統は不明）に一酸化二窒素を妊娠8-13日に1.5%、または妊娠12-19日に0.1%の濃度で24時間/日吸入ばく露した試験で、対照群と比較して両ばく露群では着床数の有意な減少および胎児死亡率の有意な増加が認められた。また、妊娠10-13日および14-19日に0.1%で6時から14時までの8時間/日ばく露した群で胎児死亡率の有意な増加が認められた。一方、妊娠10-19日に0.1%で14時から22時までの8時間/日ばく露した群では有害影響はみられなかった<sup>12)</sup>。
- ・Sprague-Dawley ラットに一酸化二窒素1、10 および50%の濃度を妊娠期間中（8時間/日）に吸入ばく露した試験で、一酸化二窒素の影響はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ・Sprague-Dawley ラット（妊娠1-19日）およびウサギ（妊娠1-21日）に0.1%一酸化二窒素（8時間/日）を吸入ばく露した試験で、一酸化二窒素の影響はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ・雄LEW/f Mai ラットに20%一酸化二窒素を8時間/日、35日間吸入ばく露した試験では、精細管の精子形成細胞の傷害、精子数および精巣重量の有意な減少がみられた<sup>5)</sup>。
- ・Swiss-Webster マウスに一酸化二窒素を0.5、5 および50%の濃度で雌の妊娠6-15日（4時間/日）に吸入ばく露した試験、および雄に交配前9週間ばく露した試験では、いずれの試験においても一酸化二窒素の影響はみられなかった<sup>13)</sup>。

### 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。

## カ 遺伝毒性（変異原性）

- ・*in vitro*では、復帰突然変異試験、前進突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験でいずれも陰性であった。*in vivo*では伴性劣性致死試験で陰性であった<sup>5), 6)</sup>。

| 試験方法     |                          | 使用細胞種・動物種                                                  | 結果 |
|----------|--------------------------|------------------------------------------------------------|----|
| In vitro | 復帰突然変異試験                 | ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535<br>( $\pm$ S9) <sup>5), 6)</sup> | -  |
|          | 前進突然変異試験<br>(HPRT assay) | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞<br>(V79) <sup>5)</sup>                   | -  |
|          | 染色体異常試験                  | ヒトリンパ球 <sup>6)</sup>                                       | -  |
|          | 姉妹染色分体交換試験               | チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO) <sup>5)</sup>                         | -  |
| In vivo  | 伴性劣性致死試験                 | ショウジョウバエ <sup>5)</sup>                                     | -  |

－：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

## キ 発がん性

### 吸入ばく露

- ・雌雄 5 週齢の Swiss-Webster マウスに一酸化二窒素を 0、10 および 40% の濃度で 78 週間（4 時間/日、5 日/週）吸入ばく露した試験では、投与による腫瘍発生の増加は認められなかった <sup>5)</sup>（原著によれば 5 週齢の Swiss-Webster マウス <sup>33)</sup>）。
- ・雌雄 30 日齢の F344 ラットに空気、0.05% 一酸化二窒素および 1 ppm ハロタンの混合気体、または 0.5% 一酸化二窒素および 10 ppm ハロタンの混合気体を 104 週間（7 時間/日、5 日/週）吸入ばく露した試験では、腫瘍の発生頻度および発生時期で各群間に有意な差を認めなかった <sup>5)</sup>。
- ・Swiss-ICR マウスに妊娠後半期（詳細不明）に 19 または 75% 一酸化二窒素と酸素の混合気体を 2 時間/回、1 回/2 日計 4 回吸入ばく露した。児動物に出産後 5 日から 2-3 日の間隔で計 24 回吸入ばく露し、9 か月齢および 15 か月齢まで観察した。児動物の腫瘍発生頻度には空気対照群および酸素単独群と比較して有意な差が認められなかった <sup>5)</sup>。

### 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（疫学調査および事例）

### ニ 急性毒性

- ・一酸化二窒素は吸入麻酔薬として広く使用されている。臨床用量で腹痛、吐き気、嘔吐、またビタミン B12 の不活性化により造血機能障害（顆粒球、血小板の減少等）、末梢神経障害などの副作用を起こすことがある <sup>5), 6)</sup>。しかしながら、調査した範囲内では副作用の発現頻度が明確となる報告は得られていない。
- ・一酸化二窒素（50－70%、2－24 時間）麻酔後の患者に巨赤芽球性貧血、過分葉好中球の増加、あるいは白血球数の減少がみられた（詳細不明） <sup>6)</sup>。
- ・一酸化二窒素（濃度不明）を 1.5-2 時間吸入したビタミン B12 欠乏症と診断された女性に重篤な末梢神経障害と大赤血球症がみられた <sup>6)</sup>。

(ア) 歯科領域における鎮痛薬として 30～35%の一酸化二窒素を吸入した約 300 万例についての調査が実施され、特記すべき副作用はみられなかったと報告されている<sup>14)</sup>。

(イ) Bruce ら<sup>5)</sup>は、50 ppm の一酸化二窒素に 4.25 時間ばく露した男性ボランティア (20–30 歳) において、視聴覚刺激に対する反応時間が延長した一方、25 ppm ではこれらの変化は認められなかったと報告した。Venable ら<sup>5)</sup>は上述の Bruce らによる報告を再現するために試験を行った。男性ボランティア (平均年齢 25.2 歳) に一酸化二窒素を 50 および 500 ppm の濃度で 4 時間ばく露したところ、一酸化二窒素による視聴覚能力の低下は認められなかった。

#### ヌ 刺激性および腐食性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### ネ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### ノ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

##### 1. 臓器および神経毒性

- ・Cohen らは男性歯科医師 (29,514 人) と女性歯科助手 (30,272 人) を対象とした郵送調査を行った。回答が得られた歯科医師が 21,634 人、歯科助手が 21,202 人であった。一酸化二窒素のばく露レベルは過去 10 年間のばく露の累積時間により決定された。ばく露群は、低ばく露群 (2,999 時間以下) と高ばく露群 (3,000 時間以上) の 2 群に分けられた。高ばく露群の男性歯科医師では、非ばく露群と比較して肝疾患は 1.7 倍、腎疾患は 1.2 倍に有意に増加した。高ばく露群の女性歯科助手では肝疾患は 1.6 倍、腎疾患は 1.7 倍に有意に増加した。低ばく露群では男女ともに肝および腎疾患の有意な増加はみられなかった。また、神経疾患は非ばく露群と比較して高ばく露群の男性歯科医師では 1.9 倍、低ばく露群の女性歯科助手では 1.4 倍、そして高ばく露群の女性歯科助手では 2.8 倍に有意に増加した<sup>15)</sup>。

- ・過去 3 ヶ月に 40,000 リットルの 50%一酸化二窒素を吸入した患者に Neuromyelopathy を認め、その症状は 6 ヶ月にわたり持続した<sup>6)</sup>。

##### 2. 血液毒性

- ・50% 一酸化二窒素を 23 日間に合計 90 時間吸入した 10 歳男性破傷風患者に可逆性の骨髄抑制 (再生不良性貧血、顆粒球減少症、血小板減少症等) がみられた<sup>6)</sup>。
- ・50% 一酸化二窒素 (15–20 分/回×3 回/日×24 日、その後に 20 分/回×2 回/日×14 日) を吸入した 33 歳男性ポルフィリン症患者に巨赤芽球性貧血が認められた<sup>6)</sup>。
- ・一酸化窒素にばく露した 21 人の歯科医師 (0.5–27 時間/週、159–4,600 ppm、ばく露年数不明) において、葉酸およびビタミン B12 レベルは正常値であった。それらの歯科医のうち 3 人 (1,900 ppm、6 時間/週 ; 1,800 ppm、27 時間/週 ; 2,500 ppm、10 時間/週) において過分葉好中球が増加していた。さらに、そのうち 2 人の骨髄において、巨大後骨

髓球および軽度巨赤芽球症が認められた。しかし、これらの変化はばく露の時間およびばく露濃度と相関を示さなかった<sup>6)</sup>。

- ・一酸化二窒素（150-400 ppm、ばく露年数不明）にばく露した 10 人の手術室職員の血清メチオニン濃度は非ばく露群（対象群、10 人）との間に有意な差はなく、調査 80 時間内でのばく露時間（13-30 時間）との相関はみられなかった。なお、血清 AST およびγ-GTP 値は正常範囲内であった<sup>16)</sup>。

#### ハ 生殖・発生毒性

- ・歯科医師と歯科助手を対象とした郵送調査では、一酸化二窒素にばく露された女性歯科助手は、非ばく露者と比較して、子供の先天性異常は 50%増加し、自然流産は 100%増加した。また、歯科医師の妻においても自然流産において 50%の増加がみられた。一酸化二窒素の生殖毒性はばく露期間に相関することが明らかとなったが、一酸化二窒素のばく露量との関係は不明である<sup>15)</sup>。
- ・女性の歯科助手を対象とした研究では、被験者を一酸化二窒素非ばく露群（203 人）、排気システムが設置されている歯科医院で週に 5 時間以下（85 人）、週に 5 時間以上（36 人）ばく露された群、排気システムが設置されていない歯科医院で週に 5 時間以下（41 人）、週に 5 時間以上にばく露された群（19 人）の 5 群に分けた。排気システムが設置されていない歯科医院で週 5 時間以上の一酸化二窒素にばく露された女性歯科助手（推測ばく露濃度：1000 ppm 以上）は非ばく露者と比較して、避妊中止から妊娠するまでの時間が有意に長かった。一方、勤務時間が週に 5 時間以下、および排気システムの設置されている医院で働いた被験者（推測ばく露濃度：100 ppm）では一酸化二窒素の影響はみられなかった<sup>6)</sup>。

#### ヒ 遺伝毒性

- ・手術室職員の末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験および染色体異常試験を行った。一酸化二窒素ばく露群は麻酔医（15 人）、手術補助看護師（10 人）および巡回看護師（8 人）の 3 群に分けた。一方、非ばく露群は 12 人であった。一酸化二窒素およびハロタンの時間加重平均ばく露濃度はそれぞれ 25-400 ppm、2.5-4.3 ppm であった。姉妹染色分体交換試験および染色体異常試験の結果は、すべてのばく露群で陰性であった<sup>17)</sup>。
- ・75~900 ppm の一酸化二窒素に職業ばく露されたヒトにおいて末梢血リンパでの姉妹染色分体交換の発生頻度の増加は見られなかった（詳細不明）<sup>6)</sup>。

#### キ 発がん性

- ・Cohenらは男性歯科医師（29,514 人）と女性歯科助手（30,272 人）を対象とした郵送調査を行った。回答が得られた男性歯科医師が 21,634 人、女性歯科助手が 21,202 人であった。一酸化二窒素のばく露レベルは過去 10 年間のばく露の累積時間により決定された。ばく露群は、低ばく露群（2,999 時間以下）と高ばく露群（3,000 時間以上）の 2 群に分けられた。高ばく露群における女性歯科助手（過去 10 年間のばく露の累積時間 3000 時間以上）でのがん罹患率は 1.06%であり、ばく露されていない女性では 0.72%であった（ $p=0.06$ ）。また、高ばく露群の女性における子宮頸がんが 2.4 倍有意に高いと示した。

男性の歯科医師では一酸化二窒素による影響は認められなかった。しかし、これらの影響と一酸化二窒素のばく露量との関係は不明である<sup>15)</sup>。

- ・Corbett ら<sup>18)</sup>はミシガン州における 525 人の女性麻酔専門看護師にアンケート調査した結果、麻酔訓練の開始後 1 から 31 年間に 31 人で 33 個の悪性腫瘍が診断された。1971 年にのみ皮膚がん (3 例) を除いた悪性腫瘍の頻度 (乳がん 1 例、肝がん 1 例、膵がん 1 例、子宮頸がん 1 例、子宮内膜がん 1 例、甲状腺がん 2 例、合計 7 例) は、コネティカット州の腫瘍登録所からの年齢調整統計値と比較して 3 倍となる有意な増加が認められた。なお、皮膚がんに関しては、コネティカット州の腫瘍登録所では登録されていないため、比較されていない。
- ・米国麻酔専門医学会による 489,585 人の手術室職員についての後ろ向き調査では、対照者と比較して、女性のがん罹患率は 30~100%高かった。さらに、白血病と悪性リンパ腫の発生率が有意に高かった。しかし、一酸化二窒素のばく露量は不明である。他の悪性腫瘍の種類と発生部位については有意な差はみられなかった。男性対象者間では、がん罹患率の増加は認められなかった<sup>5)</sup>。

### 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。  
( ' 10/07/08 確認 )<sup>19), 20), 21), 22), 23), 24)</sup>

### 発がん性分類

- IARC : 設定なし<sup>25)</sup>
- 産衛学会 : 設定なし<sup>26)</sup>
- EU Annex VI : 設定なし<sup>27)</sup>
- NTP 11<sup>th</sup> : 設定なし<sup>28)</sup>
- ACGIH : A4<sup>29)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 50 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>)、(TWA) (1996 : 設定年)<sup>29)</sup>

勧告根拠 : (訳)<sup>5)</sup>

ヒト生殖、造血および神経系は一酸化二窒素の毒性の影響を最も受けやすいと考えられる。多くのヒト研究において、ばく露濃度が明らかではなく、用量反応関係は簡単に同定できない。しかしながら、疫学的研究と動物研究の間の影響は類似しており、ヒトばく露安全レベルを推測することは可能である。入手できるデータに基づいて、TLV-TWA を 50 ppm と勧告する。このレベルの規制はヒトにおける胚胎児毒性 (自然流産の危険性の増加をきたす) とばく露された職員における精神運動や認識機能の低下、またはその他の健康に対する有害影響の可能性を最小限にできるはずである。8 時間 TLV-TWA が以内であれば、荷重平均許容限界 (TWA) を短時間逸脱しても、一酸化二窒素のばく露による健康被害が増加したという毒性学的または労働衛生学的証拠はない。したがって、短時間ばく露許容限界 (TLV-STEL) は提案

されない。

一酸化二窒素にばく露されたラットとマウスに関する 3 つの発がん性試験において、投与に関連した腫瘍は増加しなかったという報告がある。したがって、「ヒトに対して発がん性が分類できない物質」とされる A4 に分類される。「Skin」および「SEN」表記を勧告するための十分なデータはない。読者は、8 時間 TWA が推奨限度以内の時でさえ、最新版の TLV-TWA のガイダンスと逸脱の管理に関する「Documentation of the TLVs and BELs」の“Introduction to the Chemical Substance TLVs”の Excursion Limit の項に精通することが推奨される。

日本産業衛生学会：設定なし<sup>26)</sup>

DFG MAK : 100 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>)<sup>30)</sup> C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)

勧告根拠<sup>6)</sup> : 50 ppm の一酸化二窒素に 4.25 時間ばく露したボランティアでは、視聴覚刺激に対する反応時間が延長したと報告されたが、確認のために 50 および 500 ppm の濃度で行った試験では確認できなかった。

一酸化二窒素に職業ばく露したヒトの調査において 6 カ月間、150 ppm のばく露は血清のメチオニンおよび葉酸濃度等の生化学パラメータに影響を及ぼさなかった。しかし、50-75 ppm の濃度では変化のなかったミクロソーム酵素の活性が 200 ppm の濃度で増加した。また、75 ~ 900 ppm の一酸化二窒素に職業ばく露したヒトにおいて末梢血リンパでの姉妹染色分体交換の発生頻度の増加は見られなかった。

女性の歯科助手を対象とした研究では、排気システムが設置されていない歯科医院で週 5 時間以上の一酸化二窒素にばく露された女性歯科助手（推測ばく露濃度：1000 ppm 以上）は非ばく露者と比較して、避妊中止から妊娠するまでの時間が有意に長かった。一方、勤務時間が週に 5 時間以下および排気システムの設置されている医院で働いた被験者（推測ばく露濃度：100 ppm）では一酸化二窒素の影響はみられなかった。

NIOSH、TWA 25 ppm (46 mg/m<sup>3</sup>) [麻酔ガスの排気に対して]<sup>31)</sup>

UK : 100 ppm (183 mg/m<sup>3</sup>) (TWA)<sup>32)</sup>

## 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 0067 (2003 年)
- 2) 化学工業日報社: 17510 の化学商品 (2010 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 19 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 Nitrous oxide. (2001)
- 6) DFG: Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 9. 115-150. (1998)

- ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 7) Sharer NM, Numm JF, Royston JP, Chanarin I. Effects of chronic exposure to nitrous oxide on methionine synthetase activity. *Br J Anaesth* 1983;55:693-701.
  - 8) Green CD, Eastwood DW. Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis in rats. *Anesthesiology* 1963;24:341-5.
  - 9) Mazze RI, Wilson AI, Rice SA, Baden JM. Reproduction and fetal development in rats exposed to nitrous oxide. *Teratology* 1984;30:259-65.
  - 10) Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D. Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *Br J Anaesth* 1983;55:67-9.
  - 11) Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, Moyes DG, Shaw R. Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth Analg* 1980;59:175-7.
  - 12) Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Millard RI. Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. *Anesthesiology* 1973;39:299-301.
  - 13) Mazze RI, Wilson AI, Rice SA, Baden JM. Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to nitrous oxide. *Teratology* 1982;26:11-6.
  - 14) Ruben H. Nitrous oxide analgesia in dentistry. Its use during 15 years in Denmark. *Br Dent J* 1972;132:195-6.
  - 15) Cohen EN, Gift HC, Brown BW, Greenfield W, Wu ML, Jones TW, Whitcher CE, Driscoll EJ, Brodsky JB. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 1980;101:21-31.
  - 16) Nunn JF, Sharer N, Royston D, Watts RWE, Purkiss P, Worth HG. Aerum methionine and hepatic enzyme activity in anaesthetists exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1982;54:593-7.
  - 17) Husum B, Niebuhr E, Wulf HC, Norgaard I. Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personnel. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:262-5.
  - 18) Corbett TH, Cornell RG, Lieding K, Endres JL. Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 1973;38:260-3.
  - 19) IRIS Cancer Unit Risk Values, US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
  - 20) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
  - 21) WHO "Air Quality Guidelines - global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
  - 22) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
  - 23) "First Priority Substances List Assessment Report" Health Canada  
([http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html))
  - 24) 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](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )

25) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

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

26) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)

27) 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/>)

28) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report

(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> )

29) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)

30) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)

31) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards

(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)

32) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)

(<http://www.hse.gov.uk/cosHH/table1.pdf>)

## 有害性総合評価表

物質名： クロロメタン

| 有害性の種類                         | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性                         | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：<math>LC_{50} = 2,540 \text{ ppm } (5,300 \text{ mg/m}^3) (4h)^{4,30)}</math></p> <p>経口毒性：<math>LD_{50} = 1,800\text{mg/kg 体重}^{4,30)}</math></p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：<math>LC_{50} = 2,200\text{ppm}(6h) (4,500\text{mg/m}^3)^{30)}</math></p> <p>経口毒性：<math>LD_{50} = \text{NA}</math></p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>吸入毒性：<math>LC_{50} = \text{NA}</math></p> <p>経口毒性：<math>LD_{50} = \text{NA}</math></p> <p><u>健康影響</u></p> <p>ばく露経路は吸入が主で、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痙攣、運動失調を起こして死亡することもある<sup>31)</sup>。</p>                      |
| イ 刺激性/腐食性                      | <p>皮膚刺激性/腐食性：調査した範囲で報告はない。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：調査した範囲で報告はない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ウ 感作性                          | <p>皮膚感作性：調査した範囲での報告はない。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲での報告はない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く) | <p>NOAEL = 220 ppm (465 mg/m<sup>3</sup>) ラット</p> <p>根拠：Fischer 344 ラット各 117～120 匹を 1 群とし、0、50、220、990 ppm (0、103、465、2,065 mg/m<sup>3</sup>) を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) に 2 年間吸入させた結果、990 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で精細管のびまん性変性及び萎縮の発生率に有意な増加を認めた。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 17 ppm (35 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：<math>220 \text{ ppm } (465 \text{ mg/m}^3) \times 6/8 \times 5/5 \times 1/10 = 16.9 \text{ ppm } (34.9 \text{ mg/m}^3)</math></p> <p><u>参考：影響の用量依存性が無い</u></p> <p>LOAEL=50 ppm (103 mg/m<sup>3</sup>) マウス</p> <p>根拠：B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 117～120 匹を 1 群とし、0、50、220、990 ppm (0、</p> |

103、465、2,065 mg/m<sup>3</sup>)を2年間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、990 ppm 群の雌で死亡率の有意な増加を認め、雌雄で中枢神経系への影響を示唆する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、雄では尿細管上皮の過形成及び巨大核と肝細胞の病変(空胞化、巨大核、巨大細胞、多核、変性)の進行、精細管の萎縮及び変性の発生率に有意な増加、リンパ球の減少、脾臓の萎縮を認めた。また、18ヵ月後に50 ppm以上の群(990 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)の発生率が、用量依存性はなかったものの、有意に増加した。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差(10) LOAEL(10)

評価レベル = 0.38 ppm (0.77 mg/m<sup>3</sup>)

計算式：50 ppm (103 mg/m<sup>3</sup>) × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.38 ppm (0.77 mg/m<sup>3</sup>)

### ヒトの情報による評価

NOAEL = 150 ppm (310mg/m<sup>3</sup>) (一日7.5時間、週5日ばく露、6カ月間)

LOAEL = 300 ppm (約620 mg/m<sup>3</sup>) (1日当り8～16時間ばく露、2、3週間)

根拠：

- ・ 男性8人、女性9人のボランティアに0、20、100、150(男性のみ) ppm (0、41、206、310(男性のみ) mg/m<sup>3</sup>)を6週間(1、3、7.5時間/日、5日/週)吸入させ、行動、神経、筋電図、臨床等の広範な検査を行った結果、何ら異常は見出せなかったが、本物質の呼気や血中濃度などには数倍の個人差がみられた。
- ・ 男性39人、女性17人のボランティアを8または12人の群に分け、100、270 ppm(206、413 mg/m<sup>3</sup>)を3時間吸入させて3種類の作業検査を実施したところ、270 ppm 群で4%の成績低下がみられ、わずかな有意差が認められた。
- ・ 合成ゴム製造工場で、本物質の漏洩事故により推定500 ppm以上のばく露を受けた労働者15人では、視力障害、目まい、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。
- ・ 2～3週間にわたって300 ppm (約620 mg/m<sup>3</sup>)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人では譫妄状態、失見当識及び攻撃的性格のため入院したが、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。

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>以上から、ヒトの反復毒性に対する NOAEL = 150 ppm (310mg/m<sup>3</sup>、一日 7.5 時間、週 5 日ばく露、6 カ月間) と判断した。</p> <p>NOAEL=150 ppm (310 mg/m<sup>3</sup>)<br/> 不確実性係数 UF = 1<br/> 根拠：種差 (なし)<br/> 評価レベル = 140ppm (290 mg/m<sup>3</sup>)<br/> 計算式：150 ppm (310 mg/m<sup>3</sup>) × 7.5/8 × 5/5 × 1/1 = 140ppm (290 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>LOAEL=300 ppm (620mg/m<sup>3</sup>)<br/> 不確実性係数 UF = 10<br/> 根拠：種差 (なし)、LOAEL (10)<br/> 評価レベル = 30 ppm (62 mg/m<sup>3</sup>)<br/> 計算式：300 ppm (620 mg/m<sup>3</sup>) × 8/8 × 5/5 × 1/10 = 30 ppm (62 mg/m<sup>3</sup>)</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| オ 生殖・発生<br>毒性           | <p>NOAEL = 250 ppm (516 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：C57BL/6 マウス雌 75 匹を 1 群とし、(0、516、1,032、1,548 mg/m<sup>3</sup>) を B6C3F<sub>1</sub> マウスと交尾させた後に妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入 (6 時間/日) させた結果、1,032 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の胎仔で心臓欠陥 (房室弁、腱索、乳頭筋などへの影響) の発生率に用量に依存した増加を認めた。また、1,548 mg/m<sup>3</sup> 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、痙攣、接触や音に対する過敏反応などを示して死亡した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 19 ppm (39 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：250 ppm × 6/8 × 1/10 = 18.75 ppm</p> |
| カ 遺伝毒性<br>(変異原性を<br>含む) | <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：クロロメタンはガス状物質であるため試験方法が適切であるかが問題である。In vitro 試験においてネズミチフス菌で 0.1%の低濃度で陽性である。その他、大腸菌やヒトリンパ球でも陽性を示している。In vivo 試験にて、ラットの吸入曝露による不定期 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。</p> <p>本物質は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果、変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>                                                                                                                                                            |
| キ 発がん性                  | <p>発がん性：判断できない。</p> <p>根拠：調査した範囲内でヒトについて発がん性を示す報告は無いが。雄マウスでの腎腫瘍 cystadenoma などの良性腫瘍をどのように捉えるか判断できない。</p> <p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：「カ 遺伝毒性」欄で遺伝毒性があると判定された根拠を参照。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| コ<br>許容濃度の設<br>定        | <p>ACGIH TWA : 50 ppm (103 mg/m<sup>3</sup>)、<br/>STEL : 100 ppm (207 ppm) (1996 : 設定年)</p> <p>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。1000ppm 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。<sup>22)</sup></p> <p>日本産業衛生学会等 50 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) (1984 : 設定年)</p>                                                                                                                               |

根拠：（１）MacDonald は、塩化メチルばく露による 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 100ppm 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 Co. 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 30ppm 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 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 100ppm (210mg/m<sup>3</sup>) を設定して今日に至っている。<sup>26)</sup>

DFG MAK : 50 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) 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)

根拠：クロロメタンの MAK 値は 1984 年に一事業場の調査 (Dow 1986) 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 (Working and Bus 1986a)。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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 以上の濃度でのみ観察される。従って、従来の MAK 値である 50ml/m<sup>3</sup> は未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 150ml/m<sup>3</sup>、マウスで 250ml/m<sup>3</sup> 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 500ml/m<sup>3</sup> 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 分の 1 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<sup>17)</sup>。

NIOSH : 発がん物質 (Ca)

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

UK : TWA 50 ppm (105 mg/m<sup>3</sup>)、STEL 100 ppm (210 mg/m<sup>3</sup>) (Chloromethane)

## 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<sup>1)</sup>

名 称：クロロメタン (Chloromethane)

別 名：塩化メチル、メチルクロリド、クロロメチル

化 学 式： $\text{CH}_3\text{Cl}$

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. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外 観：無色のガス

引火点： $-50^{\circ}\text{C}$  <sup>27), 28)</sup>

比重 (水=1)：0.92

発火点： $632^{\circ}\text{C}$

沸 点： $-24.2^{\circ}\text{C}$

爆発限界 (空気中)：8.1 ~ 17.4 vol%

蒸気圧：506 kPa ( $21^{\circ}\text{C}$ )

溶解性 (水)：0.5 g/100 ml ( $25^{\circ}\text{C}$ )

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： $-97.6^{\circ}\text{C}$

換算係数：

1ppm = 2.07 mg/m<sup>3</sup> ( $25^{\circ}\text{C}$ )

1mg/m<sup>3</sup> = 0.48 ppm ( $25^{\circ}\text{C}$ )

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

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

イ 爆発危険性 : 気体/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性: この気体は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある ; 遠距離引火の可能性があり、天井が低い場所では滞留して酸素欠乏を引き起こすことがある。エ 化学的危険性: 燃焼すると分解し、塩化水素、ホスゲンを含む有毒で腐食性のフェームを生じる。粉末アルミニウム、粉末亜鉛、三塩化アルミニウム、エチレンと激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。湿気の下で多くの金属を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2), 3), 23)</sup>

生産量：167,222 トン (2008 年)

輸入量：情報なし

用 途：合成原料 (医薬品、農薬、不燃性フィルム、ブチルゴム、シリコーン樹脂、メチルセルロース、クロロメタン類、界面活性剤、香料等)、その他有機合成用各種メチル化剤、発泡剤、抽出剤または低温用溶剤

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

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

##### ア 急性毒性

##### 致死性

実験動物に対するクロロメタンの急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>4)</sup>。

|          | マウス                                                                | ラット                                             | ウサギ |
|----------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|
| 吸入、LC50  | 2, 200ppm (6h)<br>[4, 500mg/m <sup>3</sup> ] <sup>4, 30, 31)</sup> | 5, 300 mg/m <sup>3</sup> (4h) <sup>4, 30)</sup> | NA  |
| 経口、LD50  | NA                                                                 | NA                                              | NA  |
| 経皮、LD50  | NA                                                                 | NA                                              | NA  |
| 腹腔内 LD50 | NA                                                                 | NA                                              | NA  |

NA: 入手不可

##### 健康影響

- ・ 14, 661ppm に曝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、この濃度ではやや催眠作用があると考えられる。マウスの 7 時間曝露実験では、曝露直後から活動性を増し、2 時間後には静止した。間代痙攣が死の直前に見られた。7 時間の LC<sub>50</sub> はおよそ 3100ppm であった<sup>36)</sup>。
- ・ Sprague-Dawley ラットにおいて、0, 200, 500, 1000, or 2000 ppm で 48 時間あるいは 72 時間曝露された結果、1000ppm72 時間の曝露では雄で 6/10 匹、雌で 8/10 匹が曝露後 12 日までに死に、腎不全によるものが得られた。死亡 200, 500ppm72 時間までの曝露では死亡例はなかった。は曝露後 12 日では雄は死なず、雌も 10 匹中 1 匹のみ死んだ<sup>36)</sup>。
- ・ マウスでは 2500ppm に 0.5 時間曝露後、肝グルタチオンが 9% の減少をした。5 匹の B6C3F1 マウスで 6 時間 500ppm ごとに増加させて曝露後 18 時間後に解剖し、LC<sub>50</sub> は 2200ppm であった。振戦、運動失調、前脚・後脚麻痺が死の前に出現した<sup>36)</sup>。

##### 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・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

##### 吸入ばく露

- ・ C57BL/6 マウス雌 12 匹を 1 群とし、0、15、50、100、150、200、400 ppm (0、31、103、206、309、412、824 mg/m<sup>3</sup>) を 11 日間 (22 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、

150 ppm 以上の群で用量に依存した運動協調性の低下及び飢餓性衰弱に伴う瀕死状態を認め、200 ppm以上の群では4～5 日目に致死的な状況となった。また、100 ppm群の12 匹すべてで小脳顆粒細胞に軽度の変性、体重減少、150 ppm以上の群のすべてで小脳顆粒細胞に中～重度の変性、有意な体重減少を認めたが、50 ppm 以下の群ではばく露に関連した死亡や体重減少、小脳の病変はみられなかった。この他、400 ppm 群で門脈周囲の肝細胞に限局性の変性及び壊死を認めたが、全群で腎臓組織の病変はみられなかった。この結果から、NOAEL は50 ppmであった<sup>30, 31, 32)</sup>。

- B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各117～120 匹を1 群とし、0、50、220、990 ppm (0、103、465、2,065 mg/m<sup>3</sup>)を2 年間 (6時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、990 ppm 群の雌で死亡率の有意な増加を認め、雌雄で中枢神経系への影響を示唆する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、雄では尿細管上皮の過形成及び巨大核と肝細胞の病変 (空胞化、巨大核、巨大細胞、多核、変性) の進行、精細管の萎縮及び変性の発生率に有意な増加、リンパ球の減少、脾臓の萎縮を認めた。また、18 ヶ月後に50 ppm 以上の群 (990 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) の発生率が、用量依存性はなかったものの、有意に増加し、22 ヶ月後には990 ppm<sup>3</sup> 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) が高い発生率でみられた。また、18～22 ヶ月までに死亡したマウスで同様の所見が高い発生率でみられた<sup>20)</sup>。同様にしてFischer 344 ラットに2 年間吸入させた結果、990 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で精細管のびまん性変性及び萎縮の発生率に有意な増加を認めた。これらの結果から、マウスでLOAEL は50 ppm、ラットでNOAEL は220 ppmであった<sup>30, 31, 32)</sup>。
- 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/m<sup>3</sup>) を93～95 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、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。このため、ラット、マウス、イヌでNOAELは400 ppmであった<sup>31)</sup>。
- 7 週齢の雌雄C3H、C57BL/6、B6C3F<sub>1</sub> 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/m<sup>3</sup>) を6 時間/日、12 日間吸入ばく露した。その結果、血尿、肝細胞変性、腎尿細管変性・壊死・好酸性化、小脳顆粒層の変性がみられた。この試験からLOAEL は500 ppm (1,032 mg/m<sup>3</sup>) と推定している<sup>32)</sup>。
- 雌雄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/m<sup>3</sup>) を22.5 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/m<sup>3</sup>) を5.5 時間/日、11 日間ばく露した間歇的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、間歇的投与群では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、間歇的投与群では1,600、2,400 ppm 群でみられ、間歇投与2,400ppm群 の腎臓で

エオジン恒性染色の尿円柱、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、秘蔵の鬱血及び図以外造血、血管内容血に伴う血色素尿、講師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期投与で出現していない。小脳顆粒細胞核濃縮と核崩壊（軽度）の発生率の要領に依存した増加は連続投与で100 ppm 以上の、間歇的投与群では400ppm 以上の群で観察された。NOAEL は連続投与で50 ppm (103 mg/m<sup>3</sup>)、間歇的投与で150 ppm (310 mg/m<sup>3</sup>) と推定している<sup>31) 32)</sup>。

- 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/m<sup>3</sup>) 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、750 ppm 群での変化は雄に比較し雌で進行していた<sup>32)</sup>。
- 雌雄のB6C3F1 マウスにクロロメタン0、50、225、1,000 ppm (0、105、473、2,100 mg/m<sup>3</sup>) を6 時間/日、5 日/週、6、12、18、24 か月間吸入ばく露した試験では、1,000 ppm 群で18 か月間投与以降の雄に死亡、精巣の精上皮変性、巨細胞形成、萎縮がみられた。体重増加抑制が雌50、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動が認められた。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。生化学的検査ではALT の上昇が雄1,000 ppm 群で認められた。病理組織学的検査では肝臓では肝細胞の肥大、空胞化、巨大核、変性が雌雄1,000 ppm 群で、腎臓では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 か月以降に出現していた。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 か月以降に雌雄50 ppm 以上の群で、小脳の顆粒層の変性、萎縮が18 か月以降に雌雄1,000 ppm 群で、頸髄、胸髄、腰髄の神経細胞の腫大、変性が24 か月の雌1,000 ppm 群で出現していた<sup>32)</sup>。
- 雄のSD ラットに500 ppm を2 日間吸入ばく露した試験では、投与直後に精巣上体の巣状化膿性炎症、間質性浮腫、タンパク質凝集、細胞凝集、投与12 日後に精巣の肉芽腫、精子数減少、間質性浮腫、タンパク質凝集、炎症、片側性萎縮がみられた。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/m<sup>3</sup>) 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、精巣での多核性巨細胞、上皮の空胞化、精巣上体尾部の肉芽腫がみられた<sup>32)</sup>。
- 雄F344 ラットにクロロメタン0、5,000 ppm (0、10,320 mg/m<sup>3</sup>) 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、腎臓の遠位尿細管の壊死、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<sup>32)</sup>。
- F344 ラットにクロロメタン0、3,500 ppm (7,224 mg/m<sup>3</sup>) 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 日目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<sup>32)</sup>。
- 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/m<sup>3</sup>) 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、痙攣、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/m<sup>3</sup>) としている<sup>32)</sup>。

- 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/m<sup>3</sup>) 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<sup>32)</sup>。
- 雄のF344ラットに3, 500ppmのクロロメタンに一日6時間5-9日ばく露させたところ、中枢神経毒性血清テストステロンが減少し、精管上皮と精巣上体の肉芽腫がばく露に関連して観察された<sup>22)</sup>。
- ラットにクロロメタン20、120 ppm (41.3、248 mg/m<sup>3</sup>) を6 か月間（4 時間/日）ばく露した。20、120 ppm ばく露群で赤血球数の減少、脾臓、リンパ節でのリンパ球の減少、細網組織における組織球の増殖がみられた。また、120 ppm ばく露群で肝臓の分泌機能障害がみられた<sup>32)</sup>。
- 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/m<sup>3</sup>) 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 か月で各群10匹を、その後18 か月で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, 000ppm 群、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変性、萎縮が1, 000 ppm 群で6 か月以降に観察された<sup>32)</sup>。
- 19 匹のモルモットにクロロメタン20, 000 ppm (41, 280 mg/m<sup>3</sup>) 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<sup>32)</sup>。
- ウサギにクロロメタン20、120 ppm (41.3、248 mg/m<sup>3</sup>) を4 時間/日、6 か月間ばく露した。20、120 ppm ばく露群で視神経乳頭の退色がみられ、網膜、視神経の病理組織学的変化（所見名不明）がみられた。また、120 ppm ばく露群で肝臓の分泌機能障害がみられた<sup>32)</sup>。
- Fischer 344 ラット雄80 匹を1 群とし、0、990、3, 000 ppm (0、2, 064、6, 192 mg/m<sup>3</sup>) 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、6, 192 mg/m<sup>3</sup> 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<sup>24)</sup>。この結果から、NOAELは990 ppmであった<sup>31)</sup>。

### 経口投与

- ・調査した範囲での報告はない。

## オ 生殖・発生毒性

### 吸入ばく露

- ・ Fischer 344 ラット雄40匹、雌80匹を1群とし、F<sub>0</sub>世代では0、150、470、1500 ppm (0、310、981、3,098 mg/m<sup>3</sup>) を交尾前10週間 (6時間/日、5日/週) と交尾期間 (2週間、6時間/日、7日/週) 吸入させ、F<sub>1</sub>世代では0、150、470 ppmを同様に吸入させて実施した二世世代試験の結果、F<sub>0</sub>世代の3,098 mg/m<sup>3</sup>群で体重増加の抑制を認め、981 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄でも軽度の体重増加の抑制がみられた。また、3,098 mg/m<sup>3</sup>群のすべての雄で軽度～重度の精細管の萎縮及び変性、一部で精巣上体に精子肉芽腫を認め、これらのラットでは精巣重量は対照群や150 ppm群の半分程度であった。1,500 ppm群の雌、1,500 ppm群の雄と交尾した未ばく露の雌では出産はみられず、470 ppm群でも雄の生殖能力の有意な低下を認めたが、児の数や性比、生存率等への影響は認めなかった。F<sub>1</sub>世代の雄でも有意ではないものの生殖能力低下の傾向はみられ、470 ppm群では雄の仔の割合が有意に低かった。この結果から、NOAELは150 ppmであった<sup>30, 31)</sup>。
- ・ 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/m<sup>3</sup>) をC3H雄マウスと交尾させた後に妊娠6日目から18日目まで吸入 (6時間/日) させた結果、500 ppm以上の群のB6C3F1胎児で心臓欠陥 (房室弁、腱索、乳頭筋などへの影響) の発生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、痙攣、接触や音に対する過敏反応などを示して死亡した<sup>31)</sup>。
- ・ 雌のC57BL/6 マウスを雄C3H マウスと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/m<sup>3</sup>) を妊娠6～17日目までの12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、膣からの出血、小脳の顆粒層ニューロン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<sup>34)</sup>。また、同様の雌と雄を交配させた後 0、250、500、750 ppm (0、516、1,032、1,548 mg/m<sup>3</sup>) を同様の期間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、痙攣、死亡がみられ、胎児では500 ppm以上の群で心奇形 (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<sup>32)</sup>。
- ・ Fischer 344 ラット及びC57BL/6 マウスに0、100、500、1,500 ppm (0、206、1,032、3,098 mg/m<sup>3</sup>) を妊娠6日目から18日目まで吸入させた結果、3,090 mg/m<sup>3</sup>群の母マウスで泌尿器からの出血や猫円背姿勢、震え振戦、運動失調等の過度な病的状態がみられ、小脳顆粒層の神経細胞の壊死を認めた。また、500 ppm以上の群のマウス胎児で

心臓奇形の発生率の有意な増加を認めた。ラットでは胎児に奇形を認めなかったが、1,500 ppm群の胎児で骨化の遅延を認めた。さらに、C57BL/6マウスに0、250、500、750 ppm(0、516、1,032、1,548 mg/m<sup>3</sup>)を妊娠6日目から18日目まで吸入させた結果、750 ppm群の母マウスで運動失調、振戦、痙攣、接触と音に対する過敏な反応、死亡、有意な体重増加の抑制及び胎児数の増加を認め、500 ppm以上の胎児で奇形の発生(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)を認めた。これらの結果から、NOAELは250 ppmであった<sup>35)</sup>。

- 雌雄のF344 ラットにクロロメタン0、150、475、1,500 ppm (0、310、981、3,098 mg/m<sup>3</sup>)を交配前10週間、2週間(交配期間)と雌では更に妊娠18日間と分娩4日から24日目に吸入ばく露した二世世代繁殖試験では、F0親動物では475 ppm群で体重増加抑制、産児数減少、1,500 ppm群で体重増加抑制、全動物の不妊、精巣の精細管萎縮、精巣上体の肉芽腫がみられ、F1出生児では475 ppm群で出生後の体重増加抑制がみられた<sup>32)</sup>。

#### 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)

クロロメタンはガス状物質である。In vitro試験においてネズミチフス菌で0.1%の低濃度で陽性である。その他、大腸菌やヒトリンパ球でも陽性を示している。In vivo試験にて、ラットの吸入曝露による不定期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<sup>32)</sup>。

遺伝毒性試験結果を以下の表にまとめる。<sup>32)</sup>

| 試験方法     |                        | 使用細胞種・動物種                                                                | 結果     |
|----------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------|
| In vitro | 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)                                                  | +/+    |
|          | 不定期DNA合成試験             | ラット肝細胞及び精母細胞                                                             | +      |
|          | 染色体異常試験                | データなし                                                                    |        |
|          | 前進突然変異(8-アザグアニン耐性)     | ネズミチフス菌TM677                                                             | +      |
|          | DNA 傷害(ada 遺伝子による適応誘導) | 大腸菌B F26                                                                 | +      |
|          | 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                                                            | +      |
| In vivo  | 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3,000-3,500ppm/3時間救急ばく露15,000ppm) | (-/+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、1,500ppm                         | —                                                        |
|  |                  | ラットF344、雌雄、5 匹/群4時間吸入ばく露1,000 ppm                                            | —                                                        |
|  |                  | マウスB6C3F <sub>1</sub> 、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B6C3F <sub>1</sub> 、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),<br>—(雌腎)                                          |
|  |                  | マウスB6C3F <sub>1</sub> 、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B6C3F <sub>1</sub> 、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

- ・B6C3F<sub>1</sub> マウスに0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m<sup>3</sup>) を6 時間/日、5 日/週、24 か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 群では腎尿管腺腫の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<sup>32)</sup>。
- ・F344 ラットに0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m<sup>3</sup>) を6 時間/日、5 日/週、24か月間 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<sup>32)</sup>。

#### 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)

##### フ 急性毒性

- ・本物質は主に吸入により吸収されるが、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、筋肉痙攣、

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<sup>3</sup>) という報告がある<sup>31, 33)</sup>。

- ・男性39人、女性17人のボランティアを8または12人の群に分け、100、200 ppm (206、413 mg/m<sup>3</sup>) を3時間吸入させて3種類の作業検査を実施したところ、200 ppm 群で4%の成績低下がみられ、わずかな有意差が認められた<sup>31, 33)</sup>。
- ・本物質を冷凍庫の冷媒として使用していたアイスランドのトロール漁船で本物質が漏洩し、4日後に発見・修理されるまで船員はばく露を受けており、このうち15人に中毒症状がみられ、うち1名は24時間以内に死亡した。また、2人が重度のうつ病を発症して18ヶ月後までに自殺し、1人が11ヵ月後に漁船から転落して行方不明になった。この際の生存者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、対照群：リスク比2.3、95%信頼区間0.9~5.5)を認めた。なお、発がんによる過剰死亡はみられなかった<sup>31)</sup>。
- ・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<sup>32)</sup>。

#### ヘ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲での報告はない。

#### ホ 感作性

- ・調査した範囲での報告はない。

#### マ 反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、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<sup>17, 32)</sup>。また、10年間冷蔵庫の修理作業者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<sup>32)</sup>。
- ・ポリマー工場で起こった8つの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 か月間残存した。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 か月間みられたが、3 か月後には回復した。また、脳波のベータ波に相当する長波長がばく露後1～3 か月間みられた<sup>32)</sup>。

- ・ ボランティア男性8 人、女性9 人をばく露チャンバー内で0、20、100、男性のみ150 ppm に1、3、7.5 時間/日、5 日/週、6 週間ばく露した実験で、行動学的、神経学的、臨床的及び筋電図の検査で異常はみられなかった。また、ボランティアを100、200 ppm (それぞれ5615人、84 人) に3 時間ばく露した実験で、200 ppm ばく露群において、時間弁別課題、視覚ヴィジランス課題、二重課題において軽度の影響がみられた。100 ppm では上記実験は行われなかった<sup>32)</sup>。
- ・ 疫学調査においては、クロロメタンを用いるゴム工場で少なくとも1 か月間従事した男性852人の追跡調査で死亡率の増加はみられなかった<sup>32)</sup>。
- ・ 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、ばく露から20 か月後及び13 年後に生存者の病状を調べた結果、20 か月後には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<sup>32)</sup>。
- ・ ポリマー工場で起こった8 つの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 か月間残存した。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 か月間みられたが、3 か月後には回復した。また、脳波のベータ波に相当する長波長がばく露後1～3 か月間みられた<sup>32)</sup>。
- ・ 神経系以外では、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<sup>32)</sup>。
- ・ ボランティア男性8 人、女性9 人をばく露チャンバー内で0、20、100、男性のみ150 ppm に1、3、7.5 時間/日、5 日/週、6 週間ばく露した実験で、行動学的、神経学的、臨床的及び筋電図の検査で異常はみられなかった。また、ボランティアを100、200 ppm (それぞれ5615人、84 人) に3 時間ばく露した実験で、200 ppm ばく露群において、時間弁別課題、視覚ヴィジランス課題、二重課題において軽度の影響がみられた。100 ppm では上記実験は行われなかった<sup>32)</sup>。
- ・ 疫学調査においては、クロロメタンを用いるゴム工場で少なくとも1 か月間従事した男性852人の追跡調査で死亡率の増加はみられなかった<sup>32)</sup>。
- ・ 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 か月及び18 か月後に自殺した。ばく露から20 か月後及び13 年後に生存者の病状を調べた結果、20 か月後には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<sup>32)</sup>。

- ・ 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、目まい、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。
- ・ ある企業内で9つの工場で連続モニター装置を用いた検討で、時間加重平均ばく露濃度がある企業内で9つの工場で4カ月間の連続モニター装置を用いた検討で、TWAは30ppm、ピーク値は440ppmと決められた。この調査の対象となった作業場の労働者は定期的な健診を受けたが、クロロメタン中毒症状を示さなかった。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曝露のある工場では2-1500ppmの曝露を受けた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、2-500ppmの曝露を受けた141人は症状を訴えなかった<sup>17, 22)</sup>。
- ・ 2～3 週間にわたって300 ppm（約620 mg/m<sup>3</sup>）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 人では譫妄状態、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。
- ・ 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。

#### ミ 生殖・発生毒性

- ・ 調査した範囲での報告はない。

#### ム 遺伝毒性

- ・ 調査した範囲での報告はない。

#### メ 発がん性

- ・ 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、悪性腫瘍のいずれでも標準化死亡率の有意な増加を認めなかった<sup>31)</sup>。

### 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。  
( ' 10/07/08 確認 )<sup>5), 6), 7), 8), 9), 10)</sup>

### 発がん性分類

IARC : Group 3<sup>11)</sup>  
 産衛学会 : 設定なし<sup>12)</sup>  
 EU Annex VI : Carc. Cat. 3<sup>13)</sup>  
 NTP 11<sup>th</sup> : 設定なし<sup>14)</sup>  
 ACGIH : A4<sup>15)</sup>  
 DFG : 3B<sup>16)</sup>

#### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 50 ppm (103 mg/m<sup>3</sup>) TWA、100 ppm (207 ppm) STEL (1996 : 設定年)<sup>15)</sup>

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。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。Scharnweber らの報告は TLV-STEL100ppm を支持しているため、TLV-TWA 50ppm、TLV-STEL 100ppm が勧告された。<sup>22)</sup>

日本産業衛生学会 : 50 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) (1984 : 設定年)<sup>12)</sup>

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 100ppm 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 Co. 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 30ppm 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 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 100ppm (210mg/m<sup>3</sup>) を設定して今日に至っている。<sup>26)</sup>

DFG MAK : 50 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) 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)<sup>16)</sup>

勧告根拠 : クロロメタンの MAK 値は 1984 年に一事業場の調査 (Dow 1986) 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 (Working and Bus 1986a)。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  $150\text{ml}/\text{m}^3$  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、 $500\text{ml}/\text{m}^3$  以上の濃度でのみ観察される。従って、従来の MAK 値である  $50\text{ml}/\text{m}^3$  は未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  $150\text{ml}/\text{m}^3$ 、マウスで  $250\text{ml}/\text{m}^3$  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  $500\text{ml}/\text{m}^3$  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<sup>17)</sup>。

NIOSH：発がん物質(Ca) [potential occupational carcinogen]<sup>18)</sup>

OSHA：TWA 100 ppm、Ceiling 200 ppm(15 分間)、300 ppm（いずれか 3 時間のうちの 5 分間において）<sup>19)</sup>

UK：TWA 50 ppm ( $105\text{ mg}/\text{m}^3$ )、STEL100 ppm( $210\text{ mg}/\text{m}^3$ ) (Chloromethane)<sup>20)</sup>

## 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 0419 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社：17510 の化学商品 (2010)
- 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 19 年度実績）結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) WHO “Air Quality Guidelines - global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 9) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada  
([http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psll-lspl/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psll-lspl/index_e.html))
- 10) 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](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )

- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 12) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)
- 13) 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/>)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> )
- 15) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 17) 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](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 18) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 20) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 21) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2007)  
(<http://www.aiha.org/documents/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 22) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Methyl chloride. (2001)
- 23) 化学物質評価研究機構：既存化学物質安全性（ハザード）評価シート：クロロメタン（1997）
- 24) IARC: IARC Monograph Vol. 41. (1986), Suppl 7(1987), Vol. 71. (1999)
- 25) (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 1 版 78, 185 (1997)
- 26) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告値の提案理由書 塩化メチル、産業医学 26 巻 4 号 (1984)
- 27) Chapman : Chapman and Hall Chemical Database(Howard) (2009)
- 28) NFPA: : Fire Protection Guide to Hazardous Materials(NFPA) (2006)
- 29) Torkelson, T.R.; Rowe, V.K.: Halogenated Aliphatic Hydrocarbons. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, pp. 3436-3442. G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New York (1981).
- 30) 環境省リスク評価第 2 巻 (74-87-3) , pp58-60.
- 31) 環境省リスク評価第 3 巻 (74-87-3) , pp1-19.
- 32) 化学物質評価研究機構：CERI 有害性評価書 (74-87-3) (2004)
- 33) Canadian Centre for Occupational Health and Safety: Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (RTECS), (2010).

- 34) [Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure.](#) R. Wolkowski-Tyl, M. Phelps and J. K. Davis. Teratology Volume 27, Issue 2, Pages: 181-195, April 1983.
- 35) Evaluation of heart malformations in B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mouse fetuses induced by in utero exposure to methyl chloride. R. Wolkowski-Tyl, A. D. Lawton, M. Phelps, E. Hamm Jr. Teratology Volume 27, Issue 2, pages 197–206, April 1983.
- 36) EPA. Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for Methyl Chloride.

## 有害性総合評価表

物質名： フタル酸ビス（２－エチルヘキシル）

| 有害性の種類    | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性    | <p>致死性 他にもいくつかの値で報告されているが、よく 2 次資料に引用されている代表的な値を下記に示した。</p> <p><u>ラット</u><br/> 吸入毒性：<math>LC_{50} = 1,457 \text{ ppm (1h)}</math>, <math>&gt;37 \text{ ppm (6h)}</math>, <math>&gt;10.62 \text{ mg/L/4h}</math><br/> 経口毒性：<math>LD_{50} = 30,600 \text{ mg/kg 体重}</math></p> <p><u>マウス</u><br/> 吸入毒性：<math>LC_{50} = \text{データなし}</math><br/> 経口毒性：<math>LD_{50} = &gt;20,000 \text{ mg/kg 体重}</math></p> <p><u>ウサギ</u><br/> 経口毒性：<math>LD_{50} = 33,900 \text{ mg/kg 体重}</math></p> <p><u>健康影響</u><br/> ・ラットに経口及び腹腔内投与した試験における主な症状として、下痢がみられている。また、ラットで<math>500 \text{ mg/kg}</math>を腹腔内投与により自発運動の減少及び行動異常がみとめられた。<br/> ・ヘキソバルビタール麻酔時間への影響をみたマウスの実験では、DEHPの中枢神経興奮作用が認められた。</p> |
| イ 刺激性/腐食性 | <p>皮膚刺激性/腐食性：<br/> わずかな刺激性あり。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：<br/> わずかな刺激性あり。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ウ 感作性     | <p>皮膚感作性：<br/> 動物では皮膚感作性はない。</p> <p>呼吸器感作性：不明<br/> 調査した範囲では、明確な報告はない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p> | <p>参考：吸入毒性情報では評価できる定量的な情報が無い。</p> <p>NOAEL=500 ppm food (雄：37.6 mg/kg/日、雌：42.2 mg/kg/日)</p> <p>根拠：雌雄の SD ラットに DEHP 0, 5, 50, 500, 5,000 ppm を 13 週間混餌投与した試験で、5,000 ppm 投与群で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシゾームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化が見られている。(生殖器への影響は 500 ppm food でみられる。)</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、試験の期間 (10)</p> <p>評価レベル = 7 ppm food or 3.2 mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：500 ppm food×7/5×1/100 = 7 ppm food 又は</p> $37.6 \text{ mg/kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 7/5 \times 1/100 = 3.2 \text{ mg/m}^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>オ 生殖・発生毒性</p>                      | <p>参考：吸入毒性情報では評価できる定量的な情報が無い。</p> <p>NOAEL=14 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：雌雄の ICR マウスにフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) 0, 0.01, 0.1, 0.3% (0, 14, 141, 425 mg/kg/日相当)を 106 日間 (同居前 7 日間及び 98 日間の同居中)混餌投与した実験では、0.1%投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、0.3%投与群では妊娠が成立しなかった。また組換え交配試験では、最高用量の雄と対照群の雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、対照群の雄と最高用量群の雌の交配で 1 匹も妊娠が成立しなかった (Lamb et al., 1987)。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 11.8 mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：14 mg/kg bw×60 kg bw/10 m<sup>3</sup>×7/5×1/10=11.8 mg/m<sup>3</sup></p> <p>参考：吸入による下記情報が EU Risk Assessment Report から得られたが、原著が入手不可能なことから参考とした。</p> <p>NOAEL=300 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：雌の Wistar ラット (25 匹/群)に DEHP のエアロゾル 0, 0.01, 0.05, 0.3 mg/L (0, 10, 50, 300 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日、妊娠 6 日から 15 日までばく露し、妊娠雌 20 匹は妊娠 20 日に解剖し、5 匹は妊娠を継続し児動物への影響を調べた試験では、妊娠黄体数、子宮重量、着床数、吸収胚数、死亡胎児数及び新生児に投与の影響はみられなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>評価レベル = <math>22.5 \text{ mg/m}^3</math></p> <p>計算式: <math>300 \text{ mg/m}^3 \times 6/8 \times 1/10 = 22.5 \text{ mg/m}^3</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| カ 遺伝毒性<br>(変異原性を<br>含む) | <p>遺伝毒性: なし</p> <p>根拠: <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| キ 発がん性                  | <p>発がん性: 評価できない。</p> <p>根拠: ヒトに対する情報が十分に無いため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| コ<br>許容濃度の設<br>定        | <p>ACGIH TWA: <math>5 \text{ mg/m}^3</math> (1999: 設定年)</p> <p>根拠: 動物実験や職域でのコホートでは、中枢性、末梢性神経障害が生じると科学的に断言できる情報はない。したがって、ACGIH は、DEHP の職域での TLV-TWA 勧告値でのばく露により、現在の職場ばく露環境では神経毒性ハザードは生じえないと結論した。TLV はラットでの吸入反復ばく露の NOAEL の 1/10 である。</p> <p>日本産業衛生学会: <math>5 \text{ mg/m}^3</math> (1995: 設定年)</p> <p>根拠: ヒトについての資料は乏しいが、<math>0.7 \text{ mg/m}^3</math> 以下のばく露での健康障害は認められておらず、動物実験の結果では、DEHP は低毒性の部類に属すると考えられるので、その許容濃度として、<math>5 \text{ mg/m}^3</math> を提案する。</p> <p>DFG MAK: <math>10 \text{ mg/m}^3</math> ピークばく露限度カテゴリー: II(8)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)</p> <p>根拠: Sprague-Dawley ラットに 13 週間 <math>500 \text{ mg/kg diet}</math> (<math>38 \text{ mg/kg}</math> 体重/日)以上の DEHP をばく露した際にセルトリ細胞の空胞化の増加が観察された。NOAEL は <math>50 \text{ mg/kg diet}</math> (<math>3.7 \text{ mg/kg}</math> 体重/日) (Poon et al., 1997) であった。F344 ラットを用いた発がん実験では、<math>100 \text{ mg/kg diet}</math> (約 <math>6 \text{ mg/kg}</math> 体重/日)で週齢依存的な腎乳頭の石灰化の発生増加が観察された。アブストラクトのみしか見ることができなかった 3 世代試験では、<math>300 \text{ mg/kg diet}</math> (<math>24 \text{ mg/kg}</math> 体重/日)の DEHP ばく露に依存的な変化は見られなかった。B6C3F<sub>1</sub> マウスについては発がん実験や多世代試験の NOAEL が <math>100 \text{ mg/kg diet}</math> (<math>20 \text{ mg/kg}</math> 体重/日)であった。<math>50 \text{ mg/kg diet}</math> は <math>3.7 \text{ mg/kg}</math> 体重/日に相当する為、これを MAK 値評価の出発点とした。体重 <math>70 \text{ kg}</math> の人の場合 8 時間に吸う空気の量が <math>10 \text{ m}^3</math> であり、<math>25.9 \text{ mg/m}^3</math> に相当する。したがって、MAK 値は <math>10 \text{ mg/m}^3</math> に維持した。全身への影響は最も重要で、DEHP はピークばく露限度カテゴリーをカテゴリー II にした。12 時間という長い半減期から、excursion factor を 8 と設定した。DEHP は胚毒性、催奇形性をラットやマウスで有している。Wistar ラットでは DEHP を妊娠期にばく露したところ、<math>1000 \text{ mg/kg}</math> 体重/日以上で胎児の奇形が増大した。NOAEL は <math>200 \text{ mg/kg}</math> 体重/日であった (Hellwig et al., 1997)。CD-1 マウスにおいて、90, <math>190 \text{ mg/kg}</math> 体重/日以上で奇形が見られた。NOAEL は <math>44 \text{ mg/kg}</math> 体重/日 (Try et al., 1988)、<math>48 \text{ mg/kg}</math> 体重/日 (NTP,</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>1988)、75 mg/kg 体重/日 (Shiota &amp; Nishimura, 1982)であった。MAK 値は 10 mg/m<sup>3</sup> (職場でのばく露としては約 1.4 mg/kg 体重/日に相当)と実験の結果とは十分な差が見られる為、妊娠リスクグループはCのままとした。</p> <p>NIOSH : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> ST 10 mg/m<sup>3</sup></p> <p>OSHA : TWA 5 mg/m<sup>3</sup></p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 有害性評価書

物質名： フタル酸ビス（２－エチルヘキシル）

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：フタル酸ビス（２－エチルヘキシル）(Di-(2-ethylhexyl)phthalate)

別 名：フタル酸ジオクチル、DEHP、DOP

化 学 式： $C_6H_4(COOC_8H_{17})_2$ 

分 子 量：390.6

CAS 番号：117-81-7

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 481 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>外 観：特徴的な臭気のある、無色～淡色の  
粘稠液体

引火点 (O.C.)：215 °C

発火点：350 °C

比重 (水=1)：0.986

溶解性 (水)：溶けない

沸 点：385 °C

オクタノール/水分配係数 log Pow：5.03

蒸気圧：0.001 kPa (20°C)

換算係数：

蒸気密度 (空気=1)：13.45

1ppm = 16.0 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

融 点：-50 °C

1mg/m<sup>3</sup> = 0.063 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

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

イ 爆発危険性： 情報なし

ウ 物理的危険性： 情報なし

エ 化学的危険性： 加熱すると分解し、刺激性のフェームを生じる。強力な酸化剤、酸、アルカリ、ニトレートと反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途<sup>2), 3)</sup>

生産量：166,311 トン(2008 年)

輸入量：27,000 トン(2008 年)

フタル酸ジアルキル (C=6~20) として 10 万~100 万トン未満(平成 20 年化学物質別製造(出荷)及び輸入量)

用 途：機能性樹脂の可塑剤、硬質ウレタンフォーム、断熱材として使用、塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸、塩化ゴムに良好な相溶性があり、特に塩化ビニル製品との相溶性が良いため塩化ビニル製シート、レザー、電線被覆材、農用フィルム、ペーストに適する。

製造業者：花王、黒金化成、ジェイ・プラス、シージーエスター、昭和エーテル、新日本理化、  
田岡化学工業、DIC

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

##### ア 急性毒性

##### 致死性

実験動物に対するフタル酸ビス（２－エチルヘキシル）（以下 DEHP）の急性毒性試験結果を  
以下にまとめる<sup>4), 22), 26), 27), 28), 29), 30), 31), 32)</sup>。

|          | マウス                                                                                                | ラット                                                                                                                                               | ウサギ                                                                                                            |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 吸入、LC50  | データなし                                                                                              | >1,457 ppm (1h) <sup>26)</sup> , >37 ppm (6h) <sup>26)</sup> ,<br>>10.62 mg/L/4h <sup>38)</sup>                                                   | データなし                                                                                                          |
| 経口、LD50  | >20,000 mg/kg 体重 <sup>27)</sup><br>1,500 mg/kg 体重 <sup>4)</sup><br>>10,000 mg/kg 体重 <sup>38)</sup> | 30,600mg/kg 体重 <sup>27)</sup><br>≥6,860 mg/kg 体重 <sup>32)</sup><br>>20,000 mg/kg 体重 <sup>38)</sup><br>(報告は多数あり、<br>30,000 mg/kg 体重程度と<br>するものが多い) | 33,900mg/kg 体重 <sup>27), 30)</sup><br>(24,750 <sup>29)</sup> –33,900mg/kg<br>体重) <sup>27), 28), 29), 31)</sup> |
| 経皮、LD50  | データなし                                                                                              | データなし                                                                                                                                             | 25,000 mg/kg 体重 <sup>27)</sup><br>24,750 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>                                               |
| 腹腔内 LD50 | 14,000–75,000 mg/kg 体重 <sup>27)</sup><br>≥4,200 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>                            | 30,700 mg/kg 体重 <sup>27), 30)</sup><br>>4,900 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>                                                                             | データなし<br>24,500 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>                                                                        |

##### 健康影響

- GLP基準に従って実施された1つの研究において、雌雄ラット各5匹からなる各群を、清浄空気（対照群）またはDEHP（純度は特定されず）3.39, 6.82, 10.62 mg/L（3,390, 6,280, 10,620 mg/m<sup>3</sup>）いずれかの濃度で4時間単回吸入曝露した。最高用量は、試験物質のアエロゾル生成の技術的限界濃度と考えられた。対照群と最低用量群とは同じ日に曝露した。中等度用量群と最高用量群は別の日に曝露した。曝露は経鼻のみで行った。ラットの臨床徴候を曝露中及び曝露後最初の4時間観察した。その後の14日間の観察期間に、毎日2回ラットの状態を確認した。体重を曝露前および観察期間中定期的に測定した。観察期間終了時点に行う解剖時に、すべての動物の詳細な肉眼的検査を実施した。曝露中または曝露後に死亡した動物はいなかった。曝露群のすべての動物は曝露後1–2日の間やや毛並みが乱れた外観を呈し、最高用量群の動物は毛が黄色に染まっていた。この群ではまた、曝露後2日目に体重増加抑制が見られたが、その後正常パターンにもどった。すべての群で解剖後の検査で肺に暗紅色の斑点及び変色部が認められた。これらの所見は曝露群の動物でより高頻度に見られた。結論として、この研究でのDEHPの吸入半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、10.620 mg/L/4時間を超える<sup>38)</sup>。
- ラットについての急性中毒実験で、1,457 ppmのDEHPへの1時間ばく露では死亡は生じてい

ない。ラットでの他の実験で、37 ppmの6時間ばく露でも死亡は生じていない。ヘキソバルビタール麻酔時間への影響をみたマウスの実験では、DEHPの中枢神経興奮作用が認められた<sup>26)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- DEHP の皮膚刺激性は、良好に報告されている3つの動物実験で試験され、これらの実験はGLPのガイドラインと原則に準拠して実施されている。DEHPは皮膚にわずかに刺激性のあることが認められた。この刺激性は、EU基準による皮膚刺激性ありと分類するのに十分なほど強いものではなかった<sup>38)</sup>。
- 眼刺激性データについては、良好に報告されている3つの動物実験で示されている。これらの実験は既存のガイドラインに従って行われ、GLPに準拠していた。研究結果は、DEHPが目になんらかの刺激性のあることを示している。この刺激は一過性であり、EU基準による眼刺激性ありと分類するのに十分なほど強いものではなかった<sup>38)</sup>。
- 気道への刺激性は評価できていない。吸入による急性毒性について情報が得られるようデザインされた1つの研究の結果によれば、DEHPは肺障害を引き起こすことが示唆される。しかし、障害の内容は顕微鏡的には調べられていないし、量反応関係は調べられていない<sup>38)</sup>。

#### ウ 感作性

- DEHPはBuehler試験及びMagnusson-Kligmanモルモットマキシミゼーション試験により感作性が調べられ、動物では皮膚感作性がない結果が得られている。限られたin vitro試験ではMEHP産生により気道過敏性を誘発するかもしれないことが示されている<sup>38)</sup>。

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

##### 吸入ばく露

- 本物質のエアロゾルの呼吸器系に対する影響として、ラットを1,000 mg/m<sup>3</sup>に6時間/日×5日/週×4週間ばく露で肺の重量増加、泡沫細胞の増加、肺胞中隔の肥厚がみられている。肝臓に対する影響として、ラットを1,000 mg/m<sup>3</sup>に6時間/日×5日/週×4週間ばく露で相対重量増加がみられている<sup>29)</sup>。
- 雌雄のWistar/Chbb:Thomラットに10, 50, 1,000 mg/m<sup>3</sup>のDEHP（空気力学的質量中央径1.2 µm以下）を6時間/日、5日/週、4週間吸入ばく露した結果、肺と肝臓の重量の増加が最高濃度でばく露した雌でのみ観察された。これらの変化はばく露中止後8週間以内に消失した。これらの動物では精巣毒性も肝臓のペルオキシゾーム（酸素分子から過酸化水素を産生し、カタラーゼ、ペルオキシダーゼ、オキシダーゼを含む細胞小器官）の増殖の証拠も見られなかった。1,000 mg/m<sup>3</sup>を吸入した雄ラットでは、びまん性の泡沫細胞の増殖をとまなう肺胞中隔の肥厚が進行した<sup>22)</sup>。
- Wistarラット（主用量群(main dose group)では1群10匹の雌雄；付随群(satellite group)Iでは1群2匹の雌雄；付随群IIでは1群15匹の雄と2-5匹の雌；各群で同じ数の対照ラット；ばく露開始時に9週齢）に吸入可能な粒子径（空気力学的質量中央径

1.2±2.9 から 9.5 μ 未満) の DEHP (純度 99.7%) エアロゾルまたは空気 (対照群) を頭鼻部吸入ばく露装置でばく露した。ばく露期間は 6 h/日、5 日/週、4 週間で濃度は 0, 0.01, 0.05, 1.0 mg/L (0, 10, 50, 1000 mg/m<sup>3</sup>) であった。主用量群の動物はばく露期間終了時に解剖した。解剖前に、付随群 II の雄ラットはばく露終了後 2 または 6 週間の回復期間をおいた。付随群 I 及び II の動物の肝臓は光学及び電子顕微鏡で観察した。実験期間中に死亡した動物はいなかった。臨床症状と血液生化学的パラメーターについては、ばく露に関連した影響は認められなかった。ばく露ラットと対照群の体重は同様であった。最高濃度群では、雄ラットで肺の相対重量の有意な増加が観察された。これは泡沫細胞の増殖と肺胞中隔の肥厚を伴っていた。肝臓の絶対重量 (雌) と相対重量 (雌雄) はわずかではあるが有意に増加し、しかしこれに一致する組織学的所見は見られなかった。これらすべての影響は、ばく露終了後の観察期間内で可逆的であった。組織学的な精巣毒性は検出されなかった。ばく露終了時及びばく露終了後観察期間後における、3 段階の濃度群すべて及び対照群より得た肝臓サンプルの電子顕微鏡的検査では、ばく露またはペルオキシゾーム増殖に起因すると考えることのできる肝細胞の明らかな超微細構造的変化は見られなかった。この研究での NOAEL は 50 mg/m<sup>3</sup> である。この研究の結論は、記載された数値に常に基づいているわけではないことに留意しなければならない。例えば、肝臓と肺の影響の可逆性を支持する証拠は示されていない。また、精巣の組織学的結果と絶対及び相対重量についての情報は欠けている。さらに、この研究の信頼性には疑問があり、その理由は、以前に実施された BASF (作成委員注: 会社名) による類似の研究とは対照的にペルオキシゾーム増殖への影響が観察されなかったことによる。その報告では、‘ばく露に関連した’ペルオキシゾーム増殖が 200~1000 mg/m<sup>3</sup> のばく露濃度で母獣に観察されたばく露濃度決定実験について言及している。したがって、この研究はリスク判定上信頼できるとは見なされない<sup>38)</sup>。

### 経口投与—マウス

- マウスを DEHP 2.5% 添加飼料で 90 日間飼育した場合、初期体重減少を伴う成長抑制、両側腎腫大とびまん性嚢胞様結節形成および肝萎縮が認められた。さらに、肝細胞の混濁変性、壊死、腎の尿細管上皮の混濁変性、精巣での精子形成消失などの報告もある<sup>26)</sup>。
- 雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (6 週齢) に DEHP 0, 1,000, 5,000, 10,000, 25,000 ppm (雄: 0, 245, 1,209, 2,579, 6,992 mg/kg/日相当、雌: 0, 270, 1,427, 2,897, 7,899 mg/kg/日相当) を 4 週間混餌投与した試験では、5,000 ppm 以上の投与群で雌雄に肝細胞の壊死を伴う肝臓重量増加、雄に炎症を伴う腎臓重量の減少と貧血が、25,000 ppm 投与群で雌雄に胸腺の萎縮、雄に精巣重量の減少及び精巣の萎縮が、雌に卵胞の消失がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 245 mg/kg/日、雌 270 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- 雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (5-6 週齢) に DEHP 0, 800, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500 ppm (雄: 0, 144, 289, 578, 1,156, 2,311 mg/kg/日相当、雌: 0, 157, 314, 629, 1,258, 2,516 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与した試験では、3,100 ppm 以上の投与群で雄に体重増加抑制がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 289 mg/kg/日、雌 314 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。

- ・ B6C3F<sub>1</sub> マウスに 3, 6 g/kg の DEHP を混餌投与した実験では、~~も行っている。~~雌マウスでばく露濃度依存的な体重減少が観察された。雄マウスの精巣の精細管の変性以外非腫瘍性病変の増加は観察されなかった<sup>33)</sup>。
- ・ 肝臓に対する影響として、マウスでは 2,000 mg/kg/日の 7 日間投与で肝臓重量の増加や P450 を含む MF0 (Mixed Function Oxidase) 酵素活性の増加、390 mg/kg/日の 166 日間混餌投与で肝臓重量の増加がみられた<sup>29)</sup>。

### 経口投与—ラット

- ・ 雌雄の F344 ラット(週齢記載なし)に DEHP 0, 0.01, 0.1, 0.6, 1.2, 2.5% (雄 : 0, 11, 101, 667, 1,224, 2,101 mg/kg/日相当、雌 : 0, 12, 109, 643, 1,197, 1,892 mg/kg/日相当) を 21 日間混餌投与した試験で、2.5%投与群で雄に精巣重量の減少と精巣の萎縮、0.6%以上の投与群で雌雄に組織学的変化を伴う肝臓重量の増加がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 101 mg/kg/日、雌 109 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- ・ 雌雄の F344 ラット(8 週齢)に DEHP 0, 1,000, 4,000, 12,500, 25,000 ppm (雄 : 0, 63, 261, 850, 1,724 mg/kg/日相当、雌 : 0, 73, 302, 918, 1,858 mg/kg/日相当)を 13 週間混餌投与した試験で、1,000 ppm 投与群で雄に肝臓重量の増加、4,000 ppm 投与群で雌雄に肝臓重量の増加、雄に腎臓重量の増加と赤血球の減少、12,500 ppm 以上の投与群で雌雄に肝臓および腎臓重量の増加、組織学的には肝細胞の腫大、腎近位尿細管細胞の色素沈着、25,000 ppm 投与群で雌に子宮重量の減少、雄に精巣重量の減少、無精子症を伴う精巣の萎縮、雄に下垂体及び副腎の組織学的変化がみられており、著者らは本試験の LOAEL を 63 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- ・ 雌雄の SD ラット(5-6 週齢)に DEHP 0, 5, 50, 500, 5,000 ppm (雄 : 0, 0.4, 3.7, 37.6, 375 mg/kg/日相当、雌 : 0, 0.4, 4.2, 42.2, 419 mg/kg/日相当)を 13 週間混餌投与した試験で、500 ppm 以上の投与群の雄で精巣にセルトリ細胞の空胞化がみられ、5,000 ppm の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシソームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化、5,000 ppm 投与群の雄に貧血、精巣の相対重量の減少、精細管の萎縮、精子数の減少ないし精子の完全消失がみられており、著者らは本試験の NOAEL を 50 ppm (3.7 mg/kg/日)としている<sup>27)</sup>。
- ・ 雌雄の F344 ラット (5-6 週齢)に DEHP 0, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500, 25,000 ppm (雄 : 0, 160, 320, 641, 1,282, 2,563 mg/kg/日相当、雌 : 0, 182, 364, 727, 1,454, 2,908 mg/kg/日相当)を 13 週間混餌投与した試験で、12,500 ppm 以上の投与群で雄に精巣の萎縮、25,000 ppm の投与群で雌雄に体重増加抑制がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 641 mg/kg/日、雌 727 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- ・ ラットに DEHP 0.04, 0.13, 0.4%を含む試料で 2 年間飼育した結果によると、0.04, 0.13% 群では有害作用は認められなかったが、0.4%群では体重増加の抑制と肝・腎の重量増大が認められている。しかし、組織学的変化はみられていない<sup>26)</sup>。
- ・ 各群 5 匹の雄アルビノラットに 90 日間 0, 0.375, 0.75, 1.5, 3% (0, 200, 400, 900, 1,900 mg/kg/日) DEHP を混餌投与した。被験物質投与により死亡したラットはいなかった。0.75, 1.5, 3%群では体重増加の抑制がみられた。血球数、ヘモグロビン、白血球分画は正常の

ままであった。1.5, 3%投与群で精細管の萎縮・変性がみられたが、他の群ではみられなかった。心臓・肝臓・脾臓では病理学的変化はみられなかった<sup>32)</sup>。

- ・ 各 10 匹雌雄の F344 ラットに 13 週間 0, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500, 25,000 ppm (約 0, 80, 160, 320, 630, 1,250 mg/kg/日)投与した。6,300 ppm の雄ラットが 1 匹死亡した。25,000 ppm 群の体重増加は雄で 29%、雌で 53%減少した。25,000 ppm ばく露群の雄の 10 匹全てで精巢の萎縮がみられたが、生命を脅かすものではなかった。また、12,500 ppm の雄でも同様の变化はみられたが、それほど顕著ではなかった。他に病理学的変化はみられなかった。
- ・ ラットに 0.4 g/kg 体重/日以上 DEHP の経口投与で体重増加の減少が 2, 3 日以内に観察された。ラットに 2, 10, 20 g/kg 体重/日の DEHP を 17 週間混餌投与した結果体重の減少が見られた。12.5 又は 25 g/kg 体重/日の 13 週間投与ラットにおいても体重減少は観察されている。1.6-6.3 g/kg では体重の僅かな上昇が見られるか、変化が見られなかった<sup>33)</sup>。
- ・ 6.4 g/kg 体重/日の MEHP をラットに混餌投与した結果、体重増加の減少が見られた。0.625 g/kg 体重/日を 3 か月投与した結果、体重は変化が見られなかったが、血糖の有意な減少が見られた<sup>33)</sup>。
- ・ ラットで 50 mg/kg/日の 9 ヶ月間混餌投与で体重の減少がみられた<sup>29)</sup>。
- ・ 10, 20 g/kg 体重/日を 17 週間混餌投与したラットでヘモグロビン、血中血球容積、赤血球数の減少が見られたが、2 g/kg 体重/日ではそのような変化は見られなかった<sup>33)</sup>。
- ・ 12 ヶ月ばく露実験では、雌雄各 20 匹の Wistar ラットが 0 (対照群) または 3.5 g/kg の DEHP を混餌投与された。解剖時にばく露群にみられた唯一の肉眼的、顕微病理学的変化は肝肥大だけであった。しかしながら、実験中に 30%が小腸の閉塞や胃腸の粘膜の消失で死亡し、それらの個体には化膿性肺炎や子宮内膜炎が合併していた<sup>33)</sup>。
- ・ 肝臓に対する影響として、ラットでは 10 mg/kg/日の 5 日間投与で palmitoyl CoA oxidase 及び carnitine acetyl transferase 活性が増加し、50 mg/kg/日の 21 日間混餌投与では肝臓重量の増加及びペルオキシゾーム増生がみられた。50 mg/kg/日の 9 ヶ月間混餌投与では、肝臓で重量の増加、肝細胞の腫大、門脈周囲の脂肪沈着、リソゾームでの脂質の充満、グリコーゲンの枯渇がみられ、胆管構造の変化、ペルオキシゾーム酵素及びチトクローム P-450 の誘導などもみられた<sup>29)</sup>。
- ・ 幼若雄ラットに 2.14 mg/kg 体重の DEHP を週 3 回 12 ヶ月になるまで強制経口投与し腎臓への影響について記述した。クレアチニンクリアランスの 50%減少と腎のう胞形成の重症化が観察された。この病変は加齢ラットでよく観察される自然発生の腎症と一致しており、ばく露により若いラットで発症するのかもしれない。さらに、NTP の報告では 6, 12 g/kg DEHP を雌雄 F344 ラットに 2 年間混餌投与した場合には腎障害は見られなかった<sup>33)</sup>。

#### 経口投与—その他の動物

- ・ モルモット雌雄各 23-24 匹を 1 群とし、0, 19, 64 mg/kg/日を 12 ヶ月混餌投与した結果、19 mg/kg/日群で肝臓重量の増加を認めたが、組織所見（肝臓、腎臓、肺、脾臓、精巣に明瞭な変化を認めなかった<sup>34)</sup>。この結果から、19 mg/kg/日が LOAEL となる<sup>30)</sup>。
- ・ モルモットで 2,000 mg/kg/日の 15 日間混餌投与で体重の減少がみられた<sup>29)</sup>。

- ウサギでは2,000 mg/kg/日の7日間投与で50%、15日間投与で100%、モルモットでは2,000 mg/kg/日の15日間投与で40%の死亡率がみられた<sup>29)</sup>。
- 肝臓に対する影響として、モルモットでは2000 mg/kg/日の15日間投与で肝臓重量の増加や酵素活性の減少がみられた<sup>29)</sup>。  
雌雄のモルモットに0, 0.4, 1.3 g/kgのDEHPを12か月ばく露した実験で、低濃度ばく露群の体重は対象群に比べ有意に上昇し、雌のばく露群では相対肝重量が僅かに上昇した。それ以外にはばく露依存的な変化は見られなかった<sup>33)</sup>。
- ラットで90日から2年、モルモットで1年、イヌで1年の経口投与で、経口による無作用量は約60 mg/kg/日とされている。大量投与によっては、成長抑制と肝・腎の重量増加を起こすが、組織変化はなく、腫瘍の発生増加もみられなかった。4匹のイヌへの飼育実験でもDEHPの慢性毒性が小さいことが確認された<sup>22), 26)</sup>。
- 25-500 mg/kg 体重/日を2-4週間ビーグル犬に経口投与した結果、外観がショック肺のような肺の出血と炎症反応が観察された<sup>33)</sup>。
- いくつかの研究でDEHP 5-20 g/kgの混餌投与により血漿中のトリグリセライドとコレステロールの減少が報告されている。DEHPはコレステロールの生合成を抑制する。この影響はリン脂質症とともに生じ、同じ影響がMEHPによってもみられる<sup>33)</sup>。
- 雄のフェレットに0, 10 g/kgのDEHPを14か月混餌投与した結果、体重の減少と肝臓の相対重量の増加が観察されたが、明らかなペルオキシゾームの増殖は見られなかった<sup>33)</sup>。サルでは、2,000 mg/kgの14日間投与で精巣重量に異常は認められていない<sup>29)</sup>。

### 強制経口投与

- ラットに1, 4および10 ml/kgのDEHPを胃ゾンデで3週間連続投与した場合、10 ml/kg群では雌雄ともに高死亡率、体重減少、肝重量増加を、雄ではさらに腎・脾重量の減少を認めた。4 ml/kg群では成長抑制と肝肥大が認められた<sup>26)</sup>。
- 3.4 g/kg 体重/日をオリーブ油に混ぜて90日間ラットに強制経口投与した結果、20匹中15匹が死亡した。しかしながら、3%のDEHP (1.9 g/kg 体重/日)を90日間混餌投与した場合や、US National Toxicology Programでラットに14日間50 g/kg 体重/日を混餌投与した場合 死亡は観察されなかった<sup>33)</sup>。
- 雌雄のマウセットにDEHP 0, 100, 500, 2,500 mg/kg/日を13週間強制経口投与した実験では、100 mg/kg/日以上投与群の雄、500 mg/kg/日以上投与群の雌雄でシトクロムP450の増加傾向が、2500 mg/kg/日投与群の雄で体重減少がみられた。また100 mg/kg/日投与群の雄で僅かな平均ペルオキシゾーム体積 (volume)の増加がみられているが、器官重量及び病理組織学的検査において肝臓の大きさの増加、肝細胞の肥大はみられず、ペルオキシゾーム系酵素活性、ペルオキシゾームの数、体積密度 (volume density)、形態に对照群との差がみられていないことからペルオキシゾームの増生は生じないと考えられている<sup>27)</sup>。
- カンクイザルにDEHP 0, 100, 500 mg/kg/日を25日間強制経口投与した実験ではペルオキシゾームの増生は認められていない<sup>27)</sup>。

## オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 雄の Wistar ラット (10 匹/群) に DEHP のエアロゾル 0, 0.01, 0.05, 1mg/L (0, 10, 50, 1000 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間ばく露した試験では、ばく露終了 2 週間後及び 6 週間後にむ処置雌と交配した結果、雄の生殖能に影響は見られなかった。また、精巣毒性も認められなかった<sup>38)</sup>。
- ・ 雌の Wistar ラット (25 匹/群) に DEHP のエアロゾル 0, 0.01, 0.05, 0.3 mg/L (0, 10, 50, 300 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、妊娠 6 日から 15 日までばく露し、妊娠雌 20 匹は妊娠 20 日に解剖し、5 匹は妊娠を継続し児動物への影響を調べた試験では、妊娠黄体数、子宮重量、着床数、吸収胚数、死亡胎児数及び新生児に投与の影響はみられなかった<sup>38)</sup>。

経口投与-マウス

- ・ 雌の ICR (CD-1) マウス (24-30 匹/群) に DEHP 0, 0.025, 0.05, 0.1, 0.15% (0, 44, 91, 191, 292.5 mg/kg/日相当) を妊娠 0 日から 17 日まで混餌投与した試験では、親動物への毒性として 0.05% 投与群以上で嗜眠状態、0.1% 以上の投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加が見られた。胎児への毒性として、0.05% 投与群で奇形胎児の増加見られ、奇形の種類は眼瞼開裂、眼球突出、外脳症、短尾・絞扼尾あるいは無尾、心血管系の奇形、肋骨の癒合あるいは分岐、胸椎椎体の癒合あるいは不整列であった。0.1% 以上の投与群で吸収胚、死亡胎児の増加、生存胎児数、生存胎児の体重減少がみられ、NOAEL を 0.025% (44 mg/kg/日相当) とした<sup>27)</sup>。
- ・ 雌雄の ICR (CD-1) マウス (雌雄各 20 匹/投与群、40 匹/対照群) に DEHP 0, 0.01, 0.1, 0.3% (0, 14, 141, 425 mg/kg/日相当) を同居前 7 日間及び 98 日間 (同居期間、交配後から分娩までの 21 日間及びその後 21 日間) 混餌投与した試験では、0.1% 投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、0.3% 投与群では妊娠が成立しなかった。さらに、雌雄で肝臓重量の増加や生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、卵管、子宮) 重量の減少、雄で精細管の萎縮がみられ、精子運動性と精子数の減少、形態異常精子の増加がみられた。交配試験では、0.3% 投与雌雄の交配では妊娠が成立しなかった。0.3% 投与雄と対照雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、対照雄と 0.3% 投与雌の交配では出産児が得られなかった。よって NOAEL を 0.01% (14 mg/kg/日相当) とした<sup>22), 27), 30), 36, 38)</sup>。
- ・ 雌の ICR (CD-1) マウス (15 匹/投与群、30 匹/対照群) に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与し試験では、親動物への毒性として 1,000 mg/kg/日投与群で体重減少、肝臓相対重量の増加が見られた。胎児への毒性として 200 mg/kg/日投与群でわずかな外表異常、内臓異常の増加や胎児数の減少がみられた。1000 mg/kg/日投与群で吸収胚数の増加、胎児の生存率の低下、胎児体重の減少、骨格奇形 (肋骨の癒合や胸椎椎体・椎弓の癒合)、内臓奇形 (心血管系異常、肺の分葉異常、肝臓の発育不全、腎臓の異常) の増加がみられた。親動物に対する NOAEL は 200 mg/kg/日、胎児に対する NOAEL は 40 mg/kg/日としている<sup>27), 38)</sup>。
- ・ 雌の ICR-JCL マウスに DEHP 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0% (0, 70, 190, 400, 830, 2,200 mg/kg/日相当) を妊娠 0-18 日に混餌投与した試験で、親動物への影響として 0.2% 以上の

投与群で体重減少(妊娠 18 日)が、胎児への毒性として 0.1%以上の投与群で胎児の死亡率の増加、0.2%投与群で胎児体重の減少、奇形胎児(神経管の異常として外脳症と脊椎裂、尾の奇形、胃壁破裂、内反足)の増加、0.4%以上の投与群で 100%の胎児の死亡がみられた。親動物と胎児に対する NOAEL は 0.05%とした<sup>27), 38)</sup>。

- 雌の ICR (CD-1) マウス(30-31 匹/群)に DEHP 0, 0.01, 0.025, 0.05% (0, 19, 48, 95 mg/kg/日相当)を混餌投与した二世世代試験で、F2 胎児への毒性として 0.05%投与群で胎児の死亡率と新生児の死亡率の増加がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響はなかった。<sup>27)</sup>。

### 経口投与-ラット

雌の Wistar ラット(9-10 匹/群)に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験では、母動物への影響として 1,000 mg/kg/日の投与群で摂餌量及び子宮重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられた。胎児への毒性として 1,000 mg/kg/日の投与群で吸収胚の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低下、外表・骨格・内臓奇形(尾、脳、尿管、生殖腺、脊柱、胸骨)の増加がみられた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 200 mg/kg/日とした<sup>27), 38)</sup>。

- 雌の F344/Cr1Br ラット(22-25 匹/群)に DEHP 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0% (0, 357, 666, 856, 1055 mg/kg/日相当)を妊娠 0-20 日に混餌投与した試験では、母動物への影響として 0.5%以上の投与群で摂餌量の低下、1.0%投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加がみられた。胎児への毒性として 0.5%以上の投与群で体重の低下、2.0%投与群で吸収胚の増加、死亡胎児の増加がみた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 0.5% (357 mg/kg/日)とした<sup>38)</sup>
- 雌の F344 ラットに DEHP 0, 0.25, 0.5, 1.0% (0, 164, 313, 573 mg/kg/日相当)を妊娠 0-20 日に混餌投与し、児動物を生後 128 日まで観察した試験で、親動物への影響として 0.5%以上の投与群で摂餌量の低下、1.0%投与群で体重増加の抑制が、児動物への毒性として 0.5%投与群で新生児の体重増加の抑制、1.0%投与群で新生児の体重、成長の低下、生存率の減少がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響は見られなかった<sup>27)</sup>。
- 雌の Wistar ラット(9-10 匹/群)に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験で、親動物への影響として 1,000 mg/kg/日の投与群で摂餌量の減少、子宮重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が見られた。胎児への毒性として 1,000 mg/kg/日の投与群で生存胎児数の減少、体重低下、外表、内臓、骨格奇形主として尾、脳、尿管、生殖腺、脊柱、胸骨)の増加がみられた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 200 mg/kg/日とした<sup>27), 38)</sup>。
- 雌雄の Wistar ラット(F0: 10 匹/性/群)に DEHP 0, 1,000, 3,000, 9,000 ppm (0, 110, 339, 1060 mg/kg/日相当)を混餌投与した二世世代試験の濃度決定試験(F1 の飼育と交配、F2 の生後 2 日まで)では、親動物への影響として、1,000 ppm 以上の群の F0 雌、3,000 ppm 以上の群の F0 雄に肝臓重量の増加がみられた。9,000 ppm 群では F0 雌と F1 雌雄に摂餌量と体重の減少がみられ、F1 雌雄では加えて死亡も認められた。F1 雄では精巣と精巣上体に病変が特異的にみられた。児動物への影響として、F1 児動物の 9,000 ppm 群で着床後の胚損失の増加、出産児数の減少、生後 0-4 日の生存率の減少、離乳までの体重の減少、雄の乳

輪/乳首の発現、性成熟の遅延(陰開口、包皮分離)、精母細胞の消失がみられた。F2 児動物では 3,000 ppm 以上の群で出生児数の減少、9,000 ppm 群で出産児数と肛門生殖器間距離 (AGD) の減少がみられた<sup>38)</sup>

#### カ 遺伝毒性 (変異原性)

- DEHP は多くの *in vitro* 試験で、遺伝毒性、変異原性は、陰性であり、DEHP 投与ラットの尿にも変異原性代謝産物は見いだされていない。しかし、*in vitro* で染色体の異数性を観察したいくつかの試験では陽性結果が得られていることから、*in vitro* では細胞の遺伝子に影響があるとみなせる<sup>26)</sup>。
- わずかな例外を除いて、バクテリアや真核細胞の変異原性試験は陰性、DNA 損傷試験では全て陰性であった。DEHP やその代謝物は DNA と共有結合はできないという DNA 結合試験の結果と一致していた。染色体異常試験や姉妹染色体分体交換試験も大部分が陰性であった。いくつかの *in vivo* 試験では小核、不定期 DNA 合成、DNA 鎖切断の誘導試験もまた陰性で、DEHP 投与ラットの尿からはサルモネラ試験で遺伝毒性を有する代謝物は検出されなかった。

| 試験方法     |            | 使用細胞種・動物種                                                               | 結果               |
|----------|------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|
| In vitro | 復帰突然変異試験   | ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (+/-S9) <sup>25), 27)</sup> | —                |
|          |            | 大腸菌WP2uvrA (+/-S9) <sup>25), 27)</sup>                                  | —                |
|          | 不定期DNA合成試験 | ラット初代培養肝細胞 <sup>27)</sup>                                               | —                |
|          | 染色体異常試験    | ラット肝株細胞 <sup>27)</sup>                                                  | —                |
|          |            | チャイニーズハムスターCHO細胞 <sup>27)</sup>                                         | —                |
|          | 姉妹染色分体交換試験 | ラット肝株細胞 <sup>27)</sup>                                                  | —                |
|          |            | チャイニーズハムスターCHO細胞 (+/-S9) <sup>27)</sup>                                 | —                |
|          | 遺伝子突然変異試験  | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (-S9) 7.5-20 µg/mL で陽性 <sup>27)</sup>                | +                |
|          |            | チャイニーズハムスターの肝細胞 25-50µg/mL <sup>27)</sup>                               | +                |
| In vivo  | 不定期DNA合成試験 |                                                                         | — <sup>22)</sup> |
|          | DNA との共有結合 |                                                                         | — <sup>22)</sup> |
|          | 優性致死試験     | ICRCD雄マウス、12.5-25 g/kgの単回経口投与 <sup>27)</sup>                            | —                |
|          | 伴性劣性致死試験   | ショウジョウバエ <sup>27)</sup>                                                 | —                |
|          | 小核試験       | マウス (末梢血) <sup>27)</sup>                                                | —                |

— : 陰性    + : 陽性

#### キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ ハムスターに生涯を通じて 23 時間/日、 $15 \pm 5 \text{ mg/m}^3$  を吸入ばく露した結果、腫瘍の発生率は増加しなかった<sup>22)</sup>。

#### 経口投与-マウス

- ・ 各群 50 匹の雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (6 週齢) に DEHP 0, 3, 000, 6, 000 ppm (雄 : 0, 672, 1, 325 mg/kg/日相当、雌 : 0, 799, 1, 821 mg/kg/日相当) を 103 週間混餌投与し、105 週で解剖し病理学的精査を行った。雄の 1, 325 mg/kg/日及び雌の 799 mg/kg/日以上投与群で肝細胞癌の発生率が対照群に比較し有意に増加した。この発症率の増加はばく露濃度依存的であった。生存数には影響を与えなかった<sup>10), 27), 29)</sup>。
- ・ 雌雄の B6C3 F<sub>1</sub> マウスに DEHP 0, 100, 500, 1, 500, 6, 000 ppm (雄 : 0, 19, 99, 292, 1, 266 mg/kg/日、雌 : 0, 24, 117, 354, 1, 458 mg/kg/日相当) を 104 週間混餌投与した試験が実施された。その結果雌雄のラットの 2, 500 ppm 群以上で肝腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、マウスでは 100 ppm (19 mg/kg/日相当) 以下の用量では肝腫瘍の発生の有意な増加はみられなかった<sup>27)</sup>。

#### 経口投与-ラット

- ・ 雌雄の F344 ラットに DEHP 0, 100, 500, 2, 500, 13, 500 ppm (雄 : 0, 5.8, 29, 147, 789 mg/kg/日、雌 : 0, 7.3, 36, 182, 939 mg/kg/日相当) を 104 週間混餌投与した試験が実施された。その結果、雌雄のラットの 2, 500 ppm 群以上で肝腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、ラットでは 500 ppm (29 mg/kg/日相当) 以下の用量では肝腫瘍の発生の有意な増加はみられなかった<sup>27)</sup>。
- ・ 各群 50 匹の雌雄の F344 ラット (5-6 週齢) に DEHP 0, 6, 000, 12, 000 ppm (雄 : 0, 322, 674 mg/kg/日、雌 : 0, 394, 774 mg/kg/日相当) を 103 週間混餌投与し、105 週で解剖し病理学的精査を行った。雌雄とも高濃度ばく露群で肝細胞がん又は肝臓の腫瘍性結節の発生率が上昇していた<sup>10)</sup>。全投与群で肝臓の肝細胞腺腫(肝細胞癌または腫瘍性結節)の発生率が増加し、雌の 774 mg/kg/日投与群で肝細胞がんの発生率が有意に増加した<sup>10), 22), 27), 29)</sup>。
- ・ DEHP の発がん性については、反復投与毒性試験で肝ペルオキシソームの増生がみられることから、その関連性の試験が多く行われており、肝ペルオキシソームの増生に伴い、肝細胞の増殖が促進されてラットの肝がんをプロモートするとの報告もある。また、DEHP の肝臓におけるペルオキシソームの増生作用に関しては、動物種によって著しく異なることが知られている。フタル酸モノ (2-エチルヘキシル) 及び代謝物のフタル酸 2-エチル 5-オキソヘキシルはラット培養肝細胞では非常に高いペルオキシソーム増生作用を示すが、ヒトやカニクイザル、マーモセット、モルモットの肝細胞ではほとんどペルオキシソーム増生作用を示さない<sup>27)</sup>。
- ・ F344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0, 6, 12 g/kg、マウスに 0, 3, 6 g/kg を食餌に添加して 103 週間投与した結果、雌雄のラットと雌のマウスでは肝細胞がんの発生率の増加を認め、マウスでは肺への転移も認められた。DEHP の肝腫瘍は動物ではペルオキシソームの増殖と関連していた。げっ歯類の肝臓のペルオキシソームの増殖は DEHP の代謝物(フタル酸モノ (2-エチルヘキシル)、モノ (2-エチル-5-オキ

ソヘキシル)、モノ (2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル) ) の作用によって引き起こされ、その後の肝がんにつながっているが、霊長類ではペルオキシゾームの増殖は起こらない。

<sup>22)</sup> しかし、作用機構の検討により、本物質によるがんは霊長類では発生しない事が示唆され、げっ歯類特有の発がんと考えられている <sup>30)</sup>。

- ・ 2 ヶ月齢の Sherman ラット (32 匹/性別/群) に 0, 400, 1, 300, 4, 000 ppm の DEHP を 2 年になるまで混餌投与した。動物は最大 8 匹/性別/群をサブグループとし、2 年間まで投与し、その他は 1 年間で解剖した。120 日以上ばく露を受けた高濃度群の雌の F<sub>1</sub> 世代のラット 80 匹は 4, 000 ppm の DEHP に 1 年間混餌投与させた。1 年後生存ラットを解剖した。悪性腫瘍はばく露群では観察されなかった。4, 000 ppm ばく露群の 3 匹、1, 300 ppm の 4 匹、400 ppm の 2 匹、対照群の 5 匹で良性腫瘍が観察された。ばく露した F<sub>1</sub> 世代のラットのうち (vs. 対照群のうち 1 匹) 2 匹が良性腫瘍を有していた。2 年経過時の死亡率は対照群で 70. 3%、ばく露群では 60-70% の間であった。生存率が低いため、発がん影響評価から除外した <sup>10)</sup>。
- ・ 交雑系のモルモット (~23 匹/性別/群) にも 0, 1, 300, 4, 000 ppm の DEHP を 1 年間混餌投与し解剖した。ばく露群の生存率は低下していた。発がん影響は観察されなかった <sup>10)</sup>。
- ・ 4 匹の犬にも 0. 03 ml/kg 体重の DEHP をゼラチンカプセルに入れたものを週 5 日、19 回、0. 06 ml/kg 体重を 240 回投与した。対照群 4 匹も用意した。どちらの群でも腫瘍は観察されなかった <sup>10)</sup>。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### モ 急性毒性

- ・ ボランティア (成人 2 人) への DEHP の経口投与で、5, 000 mg では何ら症状は認められなかったが、10, 000 mg で軽い胃腸障害と下痢がみられている <sup>26)</sup>、<sup>27)</sup>、<sup>29)</sup>。

### ヤ 刺激性及び腐食性

- ・ 目・皮膚・気道を刺激する <sup>28)</sup>。
- ・ ヒトにおいて皮膚刺激性は中程度である <sup>26)</sup>、<sup>29)</sup>。

### ユ 感作性

- ・ ポリ塩化ビニル加工作業者に、ばく露濃度不明の DEHP による職業性喘息の 1 名が報告されている <sup>22)</sup>、<sup>26)</sup>。
- ・ ヒトにおいて弱い感作性を認めている <sup>26)</sup>、<sup>29)</sup>。
- ・ 希釈しない DEHP を 23 名の背部皮膚に 7 日間パッチテストした結果、陰性であった <sup>22)</sup>、<sup>26)</sup>、<sup>29)</sup>。

### ヨ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ・ ポリ塩化ビニル加工の男性作業員 54 名が調査対象であるが、DEHP の単独ばく露でなく、diisodecylphthalate および butylbenzylphthalate のばく露も受けている。平均フタレートばく露濃度 0. 1, 0. 2, 0. 7 mg/m<sup>3</sup> によって、3 群に等分して、末梢神経系の症状を中心に調べた結果、どの検査項目にもばく露に関連した増加はなく、また作業関連の閉塞性肺

疾患も見られなかった。通常の肺機能検査においてもばく露との関連は認められなかった<sup>22), 26)</sup>。

- ・ ロシアの研究者が、数種のフタレート可塑剤が使われている人工皮革産業の作業者について研究している。Dibutylphthalate と高次の alkylphthalate が最も多く使われ、DEHP と benzyl butyl phthalate が定期的に使われ、幾つかの配合では少量の sebacates 及び adipates が使われている。tri-*o*-cresylphosphate (TOCP) が、この作業部署の 10-20% で造られる不燃性物質の一成分である。主要なばく露物質はフタレート可塑剤である。気中可塑剤量（混合エステル）濃度は  $1.7\text{--}66\text{ mg/m}^3$  の間に分布している。147 名の作業者（女性 87 名、男性 60 名、75% が 40 歳以下、雇用期間 0.5-19 年）において、最も多い訴えは、上・下肢の痛み、麻痺、痙攣で、これらの症状は 6 年目から 7 年目に始まっており、痛みや無感覚は主に夜の休憩時に気付いている<sup>22)</sup>。神経学的研究により、多発神経障害 47 名（32%）と前庭機能の障害（78%）（文献<sup>22)</sup>では 32% が多発性神経炎、49.6% が基本的に健康であるとしている。）が認められている。本報告では、気中混合エステル  $1.7\text{--}66\text{ mg/m}^3$  のばく露によって、多発性神経障害と前庭部機能障害が生じているが、動物実験では、DEHP による神経系障害は認められておらず、これらの神経障害は、末梢神経毒性をもつ TOCP ばく露のためと考えるべきであろう。また、ばく露を受けている主要フタレートは dibutylphthalate と高次の alkylphthalate であり、その他のフタレートも、動物における亜急性・慢性毒性は、すべて DEHP より強いものである。従って、この報告は DEHP の許容濃度の検討の参考とはなし得ないと考えられる<sup>22), 26)</sup>。

#### ラ 生殖・発生毒性

- ・ プエルトリコ在住の女兒の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女兒（6 ヶ月～8 才）の血清サンプル 41 件中 28 件から DEHP 及びフタル酸ジブチルを主としたフタル酸エステルが検出された。28 サンプル中 DEHP は 25 件（ $187\text{--}2,098\text{ }\mu\text{g/L}$ ）、フタル酸ジブチルは 13 件（ $15\text{--}276\text{ }\mu\text{g/L}$ ）に検出されている。血清中の DEHP 及びフタル酸ジブチルの濃度は、同年齢の健常女兒の血清サンプル 35 件に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生に主として DEHP を含むフタル酸エステル類が影響を及ぼした可能性が考えられるものの、著者は本症の発生がフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による影響と結論するには、さらにヒトでの疫学研究、動物実験での実証が必要であると報告している<sup>27)</sup>。
- ・ 吸入、経口、皮膚ばく露のいずれにおいても精巣毒性をしめすヒトのデータはない<sup>22)</sup>。

#### リ 遺伝毒性

- ・ ドイツで DEHP 製造に 10-30 年間従事した労働者 10 人における染色体異常に関する研究では、ばく露濃度  $0.0006\text{--}0.01\text{ ppm}$  ( $0.09\text{--}0.16\text{ mg/m}^3$ ) の範囲では染色体異常の出現頻度の増加は報告されていない<sup>26), 27), 29)</sup>。

#### ル 発がん性

- ・ DEHP を製造している工場の労働者 221 人の死亡率が 1940 年から 1966 年まで追跡された。大部分の対象者（135 人/221 人）は 1965 年より後に雇用され、製造工程は 1966 年に完全

に閉鎖系に移された。ばく露レベルに関する情報は提供されていない。外国人労働者（人数は記載されていない）の生死に関する情報は対象者の 55%についてしか得られなかったが、その残りのコホートについては完全であるようだった。参照死亡率は地元の集団（ラインヘッセン-ファルツ地方、ルードビヒシャーフェン市）と国民の死亡率から得た。追跡期間中に全部あわせて 8 人の死亡が発生し、それに対して地元の死亡率から算出した期待死亡数は 15.9 人（標準化死亡比 0.50; 95%信頼区間 0.22-0.99）で国民の死亡率から算出した期待死亡数は 17.0 人であった。ばく露期間の長い（20 年以上）労働者のうち 1 人は膵臓がん（期待値 0.13）で、1 人は膀胱乳頭腫（期待値 0.01）により死亡した。このコホートのさらに長期間の追跡結果の報告を IARC ワーキンググループは入手できなかった。

[ワーキンググループは、コホート参加者の大多数はばく露レベルが相当低下した後に雇用されたこと、また、この研究の方法は不十分にしか記載されていないことを注記した。]<sup>11)</sup>

### 発がんの定量的リスク評価

- ・ US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot に経口試験結果に基づくユニットリスクに関する情報は得られたが、吸入試験結果に基づく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）<sup>5), 6), 7), 8), 9), 10)</sup>。

### 発がん性分類

IARC : Group 3<sup>11)</sup>

分類変更の根拠：IARC はラットやマウスでは反復投与毒性試験でペルオキシソームの増生がみられるが、霊長類では必ずしも生じない事、また、ヒト肝臓から単離した培養肝細胞を用いた数多くの in vitro 実験で、ラット肝細胞では生じるペルオキシソーム増生に関連した反応がヒトの細胞では生じないことを理由に、IARC は 2000 年 2 月に DEHP をグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）からグループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に変更している<sup>24)</sup>。（なお、今理由で Group 3 としたことに対する異論もあるので、今後の IARC の議論を見守る必要がある。）

産衛学会：2B<sup>12)</sup>

EU Annex VI：設定なし<sup>13)</sup>

NTP 11<sup>th</sup>：R<sup>14)</sup>

ACGIH：A3<sup>15)</sup>

DFG：4<sup>16)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：5 mg/m<sup>3</sup>（1999：設定年）<sup>15)</sup> 5 mg/m<sup>3</sup><sup>22), 26), 25), 28)</sup>

ACGIH STEL：10 mg/m<sup>3</sup><sup>22), 26)</sup>

勧告根拠：すべてのばく露経路で低毒性であり、ばく露による刺激を最小限とすることを考慮し、TLV-TWA を 5 mg/m<sup>3</sup> と勧告する。動物実験や職域でのコホートでは、中枢性、末梢性神経障害が生じると科学的に断言できる情報は無い。したがって、ACGIH は、DEHP の職

域での TLV-TWA 勧告値でのばく露により、現在の職場ばく露環境では神経毒性ハザードは生じえないと結論した。TLV はラットでの繰り返し連日吸入ばく露の NOAEL の 1/10 である<sup>22)</sup>。

日本産業衛生学会：5 mg/m<sup>3</sup>（1995：設定年）<sup>12)</sup>

勧告根拠：ヒトについての資料は乏しいが、0.7 mg/m<sup>3</sup> 以下のばく露での健康障害は認められておらず、動物実験の結果では、DEHP は低毒性の部類に属すると考えられるので、その許容濃度として、5 mg/m<sup>3</sup>を提案する<sup>26)</sup>。

DFG MAK：10 mg/m<sup>3</sup> ピークばく露限度カテゴリー：II(8)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)<sup>16)</sup>

勧告根拠：ペルオキシゾーム増殖やアポトーシス阻害などの影響についての研究は主に比較的高い濃度の DEHP を用いている。しかしながら、精巣、腎臓、肝臓の病理学的変化はずっと低い濃度で観察されている為、これらを MAK 値の設定に用いた。Sprague-Dawley ラットに 13 週間 500 mg/kg diet (38 mg/kg 体重/日)以上の DEHP をばく露した際にセルトリ細胞の空胞化の増加が観察された。NOAEL は 50 mg/kg diet (3.7 mg/kg 体重/日) (Poon et al., 1997)であった。F344 ラットを用いた発がん実験では、100 mg/kg diet (約 6 mg/kg 体重/日)で週齢依存的な腎乳頭の石灰化の発生増加が観察された。アブストラクトのみしか見ることができなかった 3 世代試験では、300 mg/kg diet (24 mg/kg 体重/日)の DEHP ばく露に依存的な変化は見られなかった。B6C3F<sub>1</sub> マウスについては発がん実験や多世代試験の NOAEL が 100 mg/kg diet (20 mg/kg 体重/日)であった。50 mg/kg diet は 3.7 mg/kg 体重/日に相当する為、これを MAK 値評価の出発点とした。体重 70 kg の人の場合 8 時間に吸う空気の量が 10 m<sup>3</sup>であり、25.9 mg/m<sup>3</sup>に相当する。したがって、MAK 値は 10 mg/m<sup>3</sup>に維持した。全身への影響は最も重要で、DEHP はピークばく露限度カテゴリーをカテゴリー II にした。12 時間という長い半減期から、excursion factor を 8 と設定した。DEHP は胚毒性、催奇形性をラットやマウスで有している。Wistar ラットでは DEHP を妊娠期にばく露したところ、1000 mg/kg 体重/日以上で胎児の奇形が増大した。NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった (Hellwig et al., 1997)。CD-1 マウスにおいて、90, 190 mg/kg 体重/日以上で奇形が見られた。NOAEL は 44 mg/kg 体重/日 (Try et al., 1988)、48 mg/kg 体重/日 (NTP, 1988)、75 mg/kg 体重/日 (Shiota & Nishimura, 1982)であった。MAK 値は 10 mg/m<sup>3</sup> (職場でのばく露としては約 1.4 mg/kg 体重/日に相当)と実験の結果とは十分な差が見られる為、妊娠リスクグループは C のままとした<sup>17)</sup>。

NIOSH：TWA 5 mg/m<sup>3</sup> ST 10 mg/m<sup>3</sup> Ca(発がん物質)<sup>18), 26)</sup>

OSHA：TWA 5 mg/m<sup>3</sup><sup>19), 26), 25)</sup> 15 分 STEL：10 mg/m<sup>3</sup><sup>26), 25)</sup>

## 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 0271 (2001 年)

- 2) 化学工業日報社：17510 の化学商品（2010 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 年実績）結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) WHO “Air Quality Guidelines - global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 9) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada  
([http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psll-lspl/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psll-lspl/index_e.html))
- 10) 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](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 12) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号（2009）
- 13) 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/>)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> )
- 15) ACGIH: TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 17) DFG : The MAK-Value Documentations” Vol. 25. 77-164 (2009)  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 18) NIOSH: NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 20) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 21) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2007)  
(<http://www.aiha.org/documents/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 22) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure

- Indices for Di (2-Ethylhexyl phthalate. (2001)
- 23) National Institute of Health: NTP Carcinogenesis Bioassay of Di (2- Ethylhexyl phthalate (Feed studies). TR-217. (1982)
- 24) IARC: IARC Monograph Vol. 77. (2000)
- 25) (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 64, 89 (1996)
- 26) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告値の提案理由書 フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、産業衛生学雑誌 37 巻 292 (1995)
- 27) 化学物質評価研究機構 CERI 有害性評価書 ver1.1 No. 7 (2004)
- 28) 化学工業日報社 15710 の化学商品 (2009)
- 29) 化学物質評価研究機構：既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート：フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (2002)
- 30) 環境省 化学物質の環境リスク評価 第1巻：361-374 (2002)
- 31) Toxicological Reviews of Selected Chemicals 190  
<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/117-81.html>
- 32) IUCLID Dataset, [http://www.cbims.net/doc/pdf/1-1%20rev\\_Dossier.pdf](http://www.cbims.net/doc/pdf/1-1%20rev_Dossier.pdf)
- 33) UN WHO The international Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 131 (1992)
- 34) Carpenter, C.P. *et al.* Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 8:219-226 (1953)
- 35) Tyl, R.W. *et al.* Fund. Appl. Toxicol., 10 : 395-412 (1988)
- 36) Lamp, J. C. *et al.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 88:255-269
- 37) Poon, R. *et al.* Food Chem. Toxicol., 35:225-239 (1997)
- 38) European Commission Joint research Centre : European Union Risk Assessment Report : bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7 EINECS No:204-211-0