

令和7年度  
皮膚等障害化学物質の選定のための検討会  
報告書

令和8年1月 28 日

独立行政法人労働者健康安全機構  
労働安全衛生総合研究所

## 目次

<b>第1 検討会の趣旨・目的等</b> .....	2
1 趣旨・目的.....	2
2 検討会の開催日時及び主要な議題.....	3
3 検討会委員構成 .....	3
<b>第2 皮膚吸収性有害物質の判断基準</b> .....	4
1 皮膚等障害化学物質の判断基準及び選定プロセス(令和4年度) .....	4
<b>第3 検討内容</b> .....	6
1 判断基準等について .....	6
2 検討対象物質について .....	6
3 個別物質の検討について .....	6
<b>第4 その他</b> .....	7
1 皮膚過形成の扱いについて .....	7
別表1 皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した物質(18 物質) .....	8
別表2 皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した物質のレビュー結果.....	9

## 第1 検討会の趣旨・目的等

### 1 趣旨・目的

労働安全衛生規則等の一部を改正する省令（令和4年厚生労働省令第91号）により規定された労働安全衛生規則第594条の2において、事業者は、化学物質又は化学物質を含有する製剤（皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかなものに限る。以下「皮膚等障害化学物質等」という。）を製造し、又は取り扱う業務（法及びこれに基づく命令の規定により労働者に保護具を使用させなければならない業務及びこれらの物を密閉して製造し、又は取り扱う業務を除く。）に労働者を従事させるときは、不浸透性の保護衣、保護手袋、履物又は保護眼鏡等適切な保護具を使用させなければならないこととされた。これを受け、令和4年度に弊所にて「皮膚等障害化学物質の選定のための検討会」を開催し、皮膚等障害化学物質のうち、皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかな物質（以下「皮膚吸収性有害物質」という。）に該当するものの決定方法の検討及び、皮膚吸収性有害物質の選定を行い行政へ提言を行った。

本検討会では、令和4年度の検討以降、新たにGHS分類が行われた物質や職業ばく露限界値が設定された物質等について皮膚吸収性有害物質に該当するかを検討する。

<労働安全衛生規則(昭和47年労働省令第32号)>

#### 第594条の2

事業者は、化学物質又は化学物質を含有する製剤（皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収される、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかな物として厚生労働大臣が定めるものに限る。以下「皮膚等障害化学物質等」という。）を製造し、又は取り扱う業務（法及びこれに基づく命令の規定により労働者に保護具を使用させなければならない業務及び皮膚障害化学物質等を密閉して製造し、又は取り扱う業務を除く。）に労働者を従事させるときは、不浸透性の保護衣、保護手袋、履物又は保護眼鏡等適切な保護具を使用させなければならない。

(下線部は令和8年1月1日改正部分)

#### 第594条の3

事業者は、化学物質又は化学物質を含有する製剤（皮膚等障害化学物質等及び皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがないことが明らかなものを除く。）を製造し、又は取り扱う業務（法及びこれに基づく命令の規定により労働者に保護具を使用させなければならない業務及びこれらの物を密閉して製造し、又は取り扱う業務を除く。）に労働者を従事させるときは、当該労働者に保護衣、保護手袋、履物又は保護眼鏡等適切な保護具を使用させるよう努めなければならない。

## 2 検討会の開催日時及び主要な議題

- 第1回  
開催日時 : 2025年9月3日(火) 14:30～16:30  
開催場所 : Microsoft Teamsによるweb会議  
主議題 : 令和7年度検討物質について
- 第2回  
開催日時 : 2025年11月17日(月) 14:00～17:00  
開催場所 : Microsoft Teamsによるweb会議  
主議題 : 皮膚吸収性有害物質に該当する物質の審議
- 第3回  
開催日時 : 2025年12月10日(水) 14:00～17:00  
開催場所 : Microsoft Teamsによるweb会議  
主議題 : 皮膚吸収性有害物質に該当する物質の審議
- 第4回  
開催日時 : 2026年1月8日(木) 14:00～17:00  
開催場所 : Microsoft Teamsによるweb会議  
主議題 : 皮膚吸収性有害物質に該当する物質の審議、報告書について

## 3 検討会委員構成

- |         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 所属・肩書  |
| 岩澤 聰子   | 防衛医科大学校 医学教育部医学科 衛生学公衆衛生学 准教授                              |
| 王 瑞生    | 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所<br>化学物質情報管理センター 有害性評価研究部      |
| 豊岡 達士   | 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所<br>有害性試験研究領域 開発グループ 部長代理      |
| 中原 浩彦   | 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所<br>化学物質情報管理センター 化学物質情報管理部     |
| 宮内 博幸   | 産業医科大学 作業環境計測制御学講座 教授                                      |
| ○ 宮川 宗之 | (元) 帝京大学 医療技術学部 教授   |
| 柳場 由絵   | 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所<br>化学物質情報管理センター 有害性評価研究部 部長代理 |
| 山野 荘太郎  | 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所<br>有害性試験研究領域 病理グループ 上席試験研究員   |

(50音順)  
※○：座長

## 第2 皮膚吸収性有害物質の判断基準

### 1 皮膚等障害化学物質の判断基準及び選定プロセス(令和4年度)

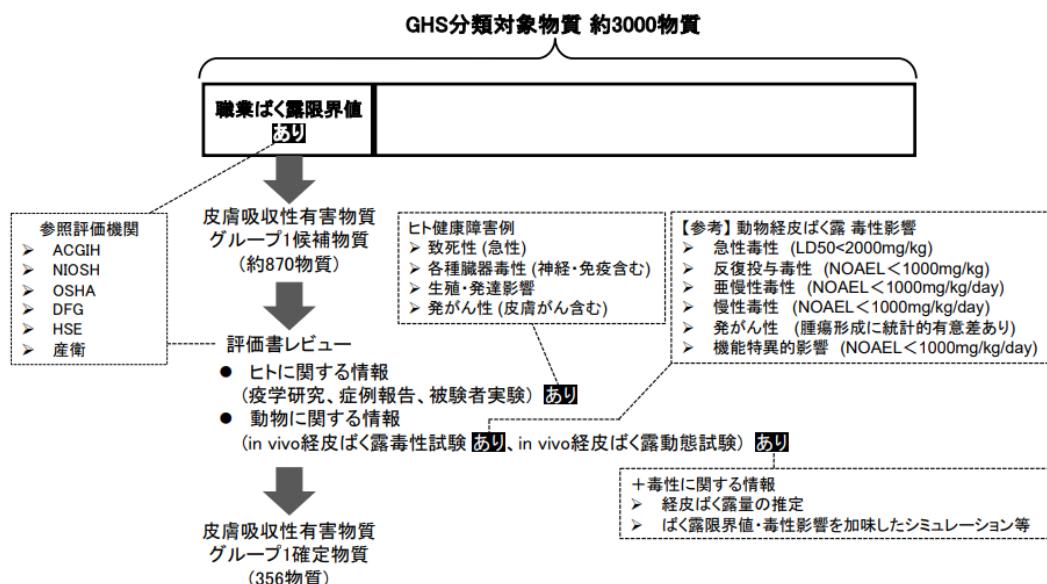
前回（令和4年度）の検討会において決定した皮膚等障害化学物質の条件及び選定プロセス（図1）を以下の通り示す。

#### 皮膚吸収性有害物質 Group1 に該当する条件

- ・ヒトにおいて、経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報（疫学研究、症例報告、被験者実験等）があること
- ・動物において、経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること
- ・動物において、経皮ばく露による体内動態情報があり、併せて職業ばく露限界値を用いたモデル計算等により経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること

ここで、ヒトに対する経皮ばく露による健康障害とは、致死性（急性）、各種臓器毒性（神經・免疫毒性含む）、生殖・発達影響、発がん性等を想定し、動物において経皮ばく露による毒性影響を示すとは、急性毒性 ( $LD_{50} < 2,000 \text{ mg/kg}$  体重)、反復投与毒性 (NOAEL  $< 1,000 \text{ mg/kg}$  体重)、亜慢性毒性 (NOAEL  $< 1,000 \text{ mg/kg}$  体重/day)、慢性毒性 (NOAEL  $< 1,000 \text{ mg/kg}$  体重/day)、発がん性（腫瘍形成に統計的有意差あり）、機能特異的影響 (NOAEL  $< 1,000 \text{ mg/kg}$  体重/day) を参考にすることが妥当であると考えられた。また、発がんに関して、皮膚がんは皮膚に限定した影響であるが、本検討会では皮膚を一つの臓器と見なし、経皮ばく露によりヒトまたは動物に皮膚発がんを示す物質は、皮膚吸収性有害物質に含まれるとした。

図1 皮膚吸収性有害物質に該当する物質の選定プロセス概略



(令和4年度報告書 p.11,12 より抜粋)

また、令和7年11月18日付基発1118第2号では皮膚吸収性有害物質に該当する物質について、以下のように示されている。

1 皮膚吸収性有害物質に該当するもの

皮膚等障害告示第1項第2号に規定する、「皮膚から吸収され、又は皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかな化学物質であって、厚生労働省労働基準局長が定めるもの」は、次の（1）から（3）までのいずれかに該当する化学物質として、別添で定める物であること。

- （1） 日本産業規格Z7252（GHSに基づく化学品の分類方法）の附属書Bに定める方法により国が行う化学物質の有害性の分類の結果（以下「国が行うGHS分類の結果」という。）、危険性又は有害性があるものと区分された化学物質のうち、濃度基準値（則第577条の2第2項の厚生労働大臣が定める濃度の基準をいう。）又は米国産業衛生専門家会議（ACGIH）等が公表する職業ばく露限界値（以下「濃度基準値等」という。）が設定されているものであって、次のアからウまでのいずれかに該当するもの
- ア ヒトにおいて、経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報（疫学研究、症例報告、被験者実験等）があること
  - イ 動物において、経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること
  - ウ 動物において、経皮ばく露による体内動態情報があり、併せて職業ばく露限界値を用いたモデル計算等により経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること
- （2） 国が行うGHS分類の結果、経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性（特に皮膚発がん）を示すことが知られている物質
- （3） 国が行うGHS分類の結果がある化学物質のうち、濃度基準値等が設定されていないものであって、経皮ばく露による動物急性毒性試験により急性毒性（経皮）が区分1に分類されている物質

（令和7年11月18日付け基発1118第2号より引用）

### 第3 検討内容

#### 1 判断基準等について

皮膚吸収性有害物質の判断基準等について、第2で示した基準と同じ考え方でよいか、議論を行った。具体的には以下の通り。

- 第2で示した基準に基づき、検討を行うこととした。
- (1) 「濃度基準値（則第577条の2 第2項の厚生労働大臣が定める濃度の基準をいう。）又は米国産業衛生専門家会議（ACGIH）等が公表する職業ばく露限界値（以下「濃度基準値等」という。）が設定されているもの」の「米国産業衛生専門家会議（ACGIH）等」について  
令和4年度（前回）検討時はACGIH、NIOSH、OSHA、DFG、HSE、日本産業衛生学会を参照機関としたが、AIHA（アメリカ産業衛生協会）では、ACGIH等では評価されていない物質を評価しており、新たに参照機関とすることが検討された。しかし、AIHAの評価に関する詳細情報等が入手困難であったことから、従来の6機関のみを参照機関とした。

#### 2 検討対象物質について

以下(1)～(3)等に基づき、検討対象物質を選定した。

- (1) 令和4年度（前回）の検討以降、新たにGHS分類が行われた化学物質であって、国内外の代表的な化学物質評価機関（6機関）において職業ばく露限界値（「OEL」とする）、Skin Notation（「SK」とする）が付与されている物質
- (2) GHS分類対象物質であって、各化学物質評価機関において、前回の検討以降、新たに評価され、OEL・SKが付与された物質、または、既に評価されているが、前回の検討以降に見直しがあり、OELが設定、SKが付与された物質
- (3) 経皮ばく露による発がんに関する知見がある物質（\*皮膚がん含む）

#### 3 個別物質の検討について

2の物質について各化学物質評価機関の評価書に記載の引用論文をレビューし、皮膚吸収性有害物質に該当するか議論を行った。本検討会にて皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した物質を別表1に示す。なお、その判断理由及び根拠となる情報については別表2に示す。

## 第4 その他

### 1 皮膚過形成の扱いについて

皮膚がんについては皮膚の局所影響であるため、皮膚がんを誘発する物質であってもそれを理由にSKを付記しないというのが諸化学物質評価機関の考え方であるが、本検討会では皮膚を一つの臓器とした際、皮膚に吸收され発がん性を示すおそれがある物質は、皮膚吸收性有害物質に該当する、と判断している。他方、経皮ばく露により腫瘍は発生しないが皮膚過形成を誘発する物質があり、OECD TG410 (21/28日反復経皮毒性試験)、TG411 (90日亜慢性経皮毒性試験)においては、皮膚の変化も観察対象とされる旨の記載があり、皮膚の過形成、肥厚、角化亢進などの組織学的変化は基本的に有害影響として扱われている。

以上を踏まえ、皮膚がんと同様に、皮膚を一つの臓器とみたときに過形成（適応応答の過形成は除く）を有害影響とし、皮膚過形成を誘発する物質を皮膚吸收性有害物質に含まれると判断するか否かについて議論した。主に従来の判断基準自体の変更ではなく、従来の判断基準((3)を除く。)において、皮膚過形成等を誘発することのみを理由に皮膚吸收性有害物質と判断できるか議論した。

#### (1) 判断基準(1)について

濃度基準値等が設定されていることを前提とするが、皮膚過形成等が「ヒトにおいて、経皮ばく露が関与する健康障害」又は「動物において、経皮ばく露による毒性影響」と判断される場合、皮膚吸收性有害物質に該当すると判断される可能性がある。皮膚過形成等が毒性又は健康障害であることは否定できないため、今後諸条件がそろった物質については個別に判断する必要がある。

#### (2) 判断基準(2)について

皮膚過形成等の誘発情報のみでは、本条件には該当しない、と判断した。

#### (3) その他意見

- 適応応答の過形成についての判断が難しい。
- 皮膚過形成等を誘発させることのみを有害情報として皮膚吸收性有害物質と判断するのであれば、皮膚だけでなく、他の臓器の前がん病変等有害性についても議論の必要がある。

(再掲)

- (1) 日本産業規格Z7252 (GHSに基づく化学品の分類方法) の附属書Bに定める方法により国が行う化学物質の有害性の分類の結果（以下「国が行うGHS分類の結果」という。）、危険性又は有害性があるものと区分された化学物質のうち、濃度基準値（則第577条の2 第2項の厚生労働大臣が定める濃度の基準をいう。）又は米国産業衛生専門家会議（ACGIH）等が公表する職業ばく露限界値（以下「濃度基準値等」という。）が設定されているものであって、次のアからウまでのいずれかに該当するもの
  - ア ヒトにおいて、経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報（疫学研究、症例報告、被験者実験等）があること
  - イ 動物において、経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること
  - ウ 動物において、経皮ばく露による体内動態情報があり、併せて職業ばく露限界値を用いたモデル計算等により経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること
- (2) 国が行うGHS分類の結果、経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性（特に皮膚がん）を示すことが知られている物質
- (3) 国が行うGHS分類の結果がある化学物質のうち、濃度基準値等が設定されていないものであって、経皮ばく露による動物急性毒性試験により急性毒性（経皮）が区分1に分類されている物質

（令和7年11月18日付け基発1118第2号より引用）

別表1 皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した物質(18物質)

No.	CAS RN	化学物質名称	推奨用途等(※1)	判断基準
1	3691-35-8	2-(フェニルパラクロルフェニルアセチル)-1,3-インダンジオン(別名:クロロファシノン)	農薬(殺そ剤)	(3)
2	107-12-0	プロパンニトリル	石油精製における溶剤	(1)イ
3	50-78-2	アセチルサリチル酸	医薬(鎮痛剤、解熱剤、抗リウマチ剤)	(1)ア
4	60-12-8	ベータ-フェニルエチルアルコール(別名:フェネチルアルコール)	医薬的補助剤(抗微生物)、風味剤、香料(特にバラ香料)	(1)イ
5	532-32-1	安息香酸ナトリウム	試薬、防錆剤等	(1)ウ(※2)
6	3033-62-3	ビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテル	ウレタン発泡触媒	(1)イ
7	111-77-3	2-2(メトキシエトキシ)エタノール(別名:ジエチレングリコールモノメチルエーテル)	染料・塗料の添加剤・溶剤、油圧液の成分、ジェット燃料の凍結防止剤	(1)イ
8	121-45-9	亜りん酸トリメチル	農薬中間体、安定剤、酸化防止剤	(1)イ
9	78-87-5	1,2-ジクロロプロパン	樹脂の溶剤、有機合成薬品原料	(1)ア
10	106-50-3	p-フェニレンジアミン	アゾ染料、白毛染料、ゴム加硫促進剤、写真現像薬原料	(1)ア
11	102-71-6	トリエタノールアミン	界面活性剤原料、セメント添加剤	(1)イ
12	64-67-5	硫酸ジエチル	エチル化剤、緩和性脱水剤	(1)イ
13	8007-45-2	コールタール	各種タール製品、塗料、防腐剤、カーボンブラック原料、舗装用材料	(2)
14	65996-93-2	高温コールタールピッチ	電極・炭素製品成形用原料、絶縁充てん物、煉炭用粘結剤	(1)ア
15	70-25-7	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン	試薬等	(2)
16	684-93-5	N-メチル-N-ニトロソ尿素	合成中間体、実験用発がん物質	(2)
17	759-73-9	N-エチル-N-ニトロソ尿素	合成中間体、試薬、変異原性試験用薬	(2)
18	96-13-9	2,3-ジブロモ-1-プロパンオール	有機合成原料(医薬・農薬・電材・工業用等)、難燃剤中間体	(2)

(※1) モデル SDS 等から引用

(※2) 参考にした安息香酸(CAS RN:65-85-0)の判断基準を記載、詳細は別表2を参照。

別表2 皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した物質のレビュー結果

1	2-(フェニルパラクロルフェニルアセチル)-1,3-インダンジオン(別名:クロロファシノン) CAS RN: 3691-35-8	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
ばく露限界値:設定機関なし・Skin notation:設定機関なし							
<ul style="list-style-type: none"> <li>ウサギ:急性経皮毒性試験  <math>LD_{50}: 0.329 \text{ mg/kg 体重}^1)</math>            2-(フェニルパラクロルフェニルアセチル)-1,3-インダンジオン原液をアセトンに溶解、2.0×2.0 cm のパッドに塗布。各パッドは塗布前に乾燥させ、ウサギ(雄:各群 10 匹)に貼付した。投与量は 0.25、0.5、0.75 mg/kg 体重で、24 時間の閉塞性経皮投与とし、投与後の観察期間は 21 日間。<u>死亡はばく露 5~19 日の間に発生(4/10、6/10、9/10)した。</u>いざれも皮膚刺激の兆候は認められなかつた。            よってウサギ雄における 2-(フェニルパラクロルフェニルアセチル)-1,3-インダンジオンの<u>経皮 <math>LD_{50}</math> は 0.329 mg/kg (95%信頼区間:0.21~0.52 mg/kg) 体重</u>と算出された。雌は試験されていない<sup>1)</sup>。         </li> </ul>							
<b>皮膚吸収性有害物質の判断</b> 2-(フェニルパラクロルフェニルアセチル)-1,3-インダンジオンの経皮急性毒性試験の結果は、 $LD_{50}: 0.329 \text{ mg/kg 体重}$ (雄ウサギ)であった <sup>1)</sup> 。この情報より、GHS 分類における急性毒性(経皮)は区分 1 に分類されている。このため、2-(フェニルパラクロルフェニルアセチル)-1,3-インダンジオンは皮膚吸収性有害物質の条件(3)「国が行う GHS 分類の結果がある化学物質のうち、濃度基準値等が設定されていないものであって、経皮ばく露による動物急性毒性試験により急性毒性(経皮)が区分 1 に分類されている物質」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。							
<b>文献</b> 1) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). (1998). Rodenticide Cluster: Reregistration Eligibility Decision (RED) document - HED Chapter (EPA-738-R-98-007). Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC.							
2	プロパンニトリル CAS RN: 107-12-0	ヒト	●	動物	●	In vitro・計算	/
ばく露限界値:ACGIH、NIOSH で設定あり・Skin notation:ACGIH で設定あり							
<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト:症例            防護服なしでパイプ修理中の 55 歳男性がプロピオニトリルにばく露し、昏睡後に病院搬送。除染と炭酸水素ナトリウム、ヒドロキソコバラミン、チオ硫酸ナトリウムを投与。血中シアノ化物濃度は 5.71 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math> から急速に低下し、チオシアノ酸塩が上昇した<sup>1)</sup>。</li> <li>ウサギ:急性経皮毒性試験  <math>LD_{50}: 163.8 \text{ mg/kg 体重}^2)</math> </li> </ul>							
<b>皮膚吸収性有害物質の判断</b> 急性経皮毒性試験の結果は $LD_{50}: 163.8 \text{ mg/kg 体重}$ (ウサギ)であった <sup>2)</sup> 。このため、プロパンニトリルは、皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「経皮ばく露による急性経皮毒性( $LD_{50} < 2,000 \text{ mg/kg 体重}$ )を示す情報がある」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。							
<b>文献</b>							

- 1) Bismuth C, Baud FJ, Djeghout H, Astier A, Aubriot D. Cyanide poisoning from propionitrile exposure. J Emerg Med. 1987; 5(3): 191-195.
- 2) Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data-IV. Arch Ind Hyg Occup Med. 1951; 4: 119-122.

3	アセチルサリチル酸 CAS RN: 50-78-2	ヒト	●	動物	●	In vitro・計算	/
---	---------------------------	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:ACGIH、NIOSH で設定あり ・ Skin notation:ACGIH で設定あり ・ 皮膚刺激性有害物質

・ ヒト:症例

アセチルサリチル酸は経皮吸収率が経口の約 4~8%だが、750 mg を 10 日間塗布(エタノール/プロピレングリコール溶液として前腕～上腕に擦り込む)すると血清トロンボキサンが 85%、胃・十二指腸プロスタグランジンが 49~71%減少し、血中濃度 2 μmol でも胃粘膜障害が少なくとも 5 日以上持続した<sup>1)</sup>。

・ ヒト:症例

サリチル酸塩(アセチルサリチル酸含有クリーム)の高用量経皮または経口投与で、血中濃度が 19.6~67 mg/dL 以上になると耳鳴や聴力低下が報告されており、多くは可逆的だが一部は不可逆である<sup>2)</sup>。

・ ウサギ:急性経皮毒性試験

LD<sub>50</sub>:>2 g/kg 体重(溶媒:8%プロピレングリコールブチルエーテル+エタノール)<sup>3)</sup>

・ ウサギ:亜慢性経皮毒性

ウサギ(雌雄:各群 3 匹)にサリチル酸 0、0.5、1、2、6% 溶液(溶媒:8%プロピレングリコールブチルエーテル+エタノール)を 2 g/kg 体重(サリチル酸として 0、10、20、40、120 mg/kg 体重に相当)で 1 日 7 時間、91 日間塗布した試験では、塗布部位における紅斑や落屑などの皮膚刺激を認めたが、その他、試験物質に関連した毒性学的所見は認められなかった<sup>4)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

アセチルサリチル酸をヒトに、1 日 750 mg を 10 日間塗布(エタノール/プロピレングリコール溶液として前腕～上腕に擦り込む)すると、胃粘膜損傷を引き起こすことが示されている<sup>1)</sup>。このため、アセチルサリチル酸は、皮膚吸収性有害物質の条件(1)ア「ヒトに対する健康障害を示す情報がある」に合致しており、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- Cryer B et al. Effects of cutaneous aspirin on the human stomach and duodenum. Proc Assoc Am Physicians. 1999; 111(5): 448-456.
- Brien JA. Ototoxicity associated with salicylates: A brief review. Drug Saf. 1993; 9(2): 143-138.
- Procter & Gamble (1976) Acute percutaneous toxicity in rabbits, ECM BTS 206. \*Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers concerning salicylic acid. 2002. Report No.: SCCNFP/0522/01. で引用。
- Procter & Gamble (1990) 91-day subchronic percutaneous toxicity, IBSE0002. \*Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers concerning salicylic acid. 2002. Report No.: SCCNFP/0522/01. で引用。

4	ベータ-フェニルエチルアルコール(別名:フェネ	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
---	-------------------------	----	---	----	---	-------------	---

	<p>チルアルコール) CAS RN: 60-12-8</p> <p>ばく露限界値:ACGIH で設定あり・Skin notation:ACGIH、DFG で設定あり</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ウサギ:急性経皮毒性試験 <u>LD<sub>50</sub>:0.79 mL(約 806 mg)/kg 体重<sup>1)</sup></u></li> <li>• ラット:亜慢性経皮毒性試験 ラット(雌雄:対照群:30 匹、各群 15 匹)にベータ-フェニルエチルアルコールを 0.25、0.5、1.0、2.0 mL(255、510、1,020、2,040 mg)/kg 体重/日で 90 日間経皮投与した結果、1.0 mL(1,020 mg)/kg/日以上で雌雄ともに有意な体重增加抑制がみられた(摂餌量変化なし・死亡例なし)。2.0 mL(2,040 mg)/kg 体重/日群では、雄でヘモグロビン濃度と白血球数の有意な低下、雌雄で脳・腎臓・生殖腺の相対重量の増加が認められた。肝臓では、雄 1,020 mg/kg 体重/日投与群で絶対・相対重量の低下、雌では全投与群で相対重量の増加がみられた。いずれの臓器においても組織病理学的変化は認められなかった<sup>2)</sup>。 *ACGIH では、本試験結果から NOAEL:0.50 mL/kg 体重/日と評価している。</li> <li>• ラット:発生毒性試験 妊娠ラット(各群:25~35 匹)にベータ-フェニルエチルアルコールを 0、0.14、0.43、1.40 mL(0、143、439、1,430 mg)/kg 体重/日で経皮投与(妊娠 6~15 日間、背部 7 cm×5 cm に閉塞塗布を繰り返す)し、妊娠 20 日目に母体をと殺して母動物及び胎児への影響が評価された。 母動物について、1,430 mg/kg/体重日投与群では、35 匹中 3 匹が妊娠 11、13 日目死亡し、摂取量の減少、顕著な体重增加抑制、興奮性、猫背姿勢、つま先歩行、立毛、眼周囲の着色及び投与部位の軽度浮腫が観察された。多くの症状は投与終了後に回復傾向を示したが、体重は投与終了後 5 日目でも対照群より有意に低いままであった。 胎児について、1,430 mg/kg 体重/日投与群では、30 腹中 5 腹で吸收胚が発生し、1 腹あたり胎児数は対照群と比較して有意に減少(対照群:約 11 胎児/腹、1,430 mg/kg 体重/日群:7~9 胎児/腹)し、胎児体重も顕著に低かった(対照群:平均 3.26 g、1,430 mg/kg 体重/日群:平均 2.08 g)。胎児の形態について、1,430 mg/kg 体重/日投与群では、胎児 161 匹中 160 匹に何らかの形態異常が確認され、代表的な異常には、無眼症/小眼症、心室中隔欠損、胸椎・腰椎・仙尾椎の欠損や不整があった。<u>439 mg/kg 体重/日投与群</u>では、1,430 mg/kg 体重/日投与群と同タイプの変化が散発的に認められ、<u>頸肋、胸椎の不整、軽度の骨化遅延などが対照群より増加していた<sup>3)</sup></u>。 *ACGIH では、母動物の NOAEL:439 mg/kg 体重/日、<u>発生毒性の NOAEL:143 mg/kg 体重/日</u>と評価している。</li> <li>• ラット:発生毒性試験 2 妊娠ラット(各群:10 匹)にベータ-フェニルエチルアルコールを 0、0.07、0.14、0.28、0.43、0.7 mL(0、72、143、286、439、715 mg)/kg 体重/日で経皮投与(妊娠 6~15 日間、背部 7 cm×5 cm に閉塞塗布を繰り返す)し妊娠 20 日目に母体をと殺して母動物及び胎児への影響が評価された。 母動物について、全投与群で、塗布部位に軽度の紅斑や落屑が用量依存的にみられたがそれ以外に投与に関連する影響は認められなかった。 胎児について、143 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群に比べて用量依存的に有意な低体重が認められた。715 mg/kg 体重/日投与群での頸肋は対照群に比べて有意に増加(32%増)していた。また、72 mg/kg 体重/日以上の投与群で骨化遅延の増加がみられたが、これらはヒストリカルコレントロールの範囲内であった。＊著者らはばく露濃度 72~715 mg/kg 体重/日の範囲で観察された胎児体重低下や骨化遅延は母体の局所皮膚刺激ストレスに起因する二次的な影響であると解釈している<sup>4)</sup>。</li> <li>• ラット:発生毒性試験 3</li> </ul>	

妊娠ラット(各群:40匹)にベータ-フェニルエチルアルコールを0、0.14、0.43、1.40 mL(0、143、439、1,430 mg)/kg 体重/日で経皮投与(妊娠7~20日)し、半数を妊娠21日に帝王切開、残りを自然分娩させて出生後21日まで観察した。439 mg/kg 体重/日以上の投与群では胎児体重の減少、骨化遅延、頸肋の増加が認められたが、出生後21日に観察した児動物ではこれらの変化は消失していた<sup>5)</sup>。

#### 皮膚吸収性有害物質の判断

ベータ-フェニルエチルアルコールの妊娠ラットの経皮投与発生毒性試験において、439 mg/kg 体重/日以上の投与群で胎児体重の減少、骨化遅延、頸肋の増加の変化が認められており、ベータ-フェニルエチルアルコールの経皮投与によるNOAELは143 mg/kg 体重/日と考えることができる<sup>3)</sup>。また、経皮急性毒性試験の結果はLD<sub>50</sub>:0.79 mL(約806 mg)/kg 体重(ウサギ)であった<sup>1)</sup>。これらのことから、ベータ-フェニルエチルアルコールは皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「動物において経皮ばく露による毒性影響を示す情報がある:機能特異的影響(NOAEL<1,000 mg/kg 体重/day)、急性毒性(LD<sub>50</sub><2,000 mg/kg 体重)を示す情報がある」に合致しており、皮膚吸収性有害物質に該当する。

#### 文献

- 1) Carpenter CP, Weil CS, Smyth HF Jr. Range-finding toxicity data: list 8. Toxicol Appl Pharmacol. 1974; 28(2): 313-319.
- 2) Owston E, Lough R, Opdyke DL. A 90-day toxicity study of phenylethyl alcohol in the rat. Food Cosmet Toxicol. 1981; 19(6): 713-715.
- 3) Palmer AK, Bottomley AM, Ratcliffe HE, Clark R, John DM. 1986. Effect of phenethyl alcohol (PEA) on pregnancy of the rat. Huntingdon Research Center. Unpublished report to RIFM. \*Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of phenylethyl alcohol. J Am Coll Toxicol. 1990; 9(2): 165-183.で引用
- 4) Politano VT, Diener RM, Christian MS, Hoberman AM, Palmer A, Ritacco G, et al. Oral and dermal developmental toxicity studies of phenylethyl alcohol in rats. Int J Toxicol. 2013; 32(1): 32-38.
- 5) RIFM Expert Panel; Belsito D, Bickers D, Bruze M, Calow P, Dagli ML, Fryer AD, Greim H, Miyachi Y, Saurat JH, Sipes IG. A toxicological and dermatological assessment of aryl alkyl alcohols when used as fragrance ingredients. Food Chem Toxicol. 2012; 50 Suppl 2: S52-99.

5	安息香酸ナトリウム CAS RN: 532-32-1	ヒト	/	動物	/	In vitro・計算	/
ばく露限界値:ACGIH、DFGで設定あり • Skin notation:ACGIH、DFGで設定あり							

#### 皮膚吸収性有害物質の判断

安息香酸ナトリウムについては、経皮投与に関する情報は見当たらない。他方、安息香酸(CAS RN: 65-85-0)については、令和4年度皮膚等障害化学物質の選定のための検討会において、皮膚吸収性有害物質の条件(1)ウ「動物において、経皮ばく露による体内動態情報があり、併せて職業ばく露限界値を用いたモデル計算等により経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること」に合致しているため、皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した。また、同検討会では、安息香酸(CAS RN: 65-85-0)の経皮ばく露による健康障害のおそれは安息香酸イオンによるものと考えることができるため、安息香酸イオンを放出する安息香酸カリウム(CAS RN: 532-25-2)についても、皮膚吸収性有害物質に該当すると判断した<sup>1)</sup>。安息香酸ナトリウムについても、安息香酸イオンを放出するため、同様の考え方により、皮膚吸収性有害物質に該当する。

## 文献

- 1) 令和4年度皮膚等障害化学物質の選定のための検討会 報告書

(備考) 令和4年度皮膚等障害化学物質の選定のための検討会 報告書 p.12 抜粋

皮膚吸収性有害物質 Group 1 には、安息香酸 (CAS: 65-85-0)が含まれているところであるが、別途、GHS 区分が環境影響のみである物質リストを確認すると、安息香酸カリウム(CAS: 532-25-2)が含まれていた。両物質は水溶液の状態では、解離し、いずれも安息香酸イオン ( $C_6H_5COO^-$ )の形で存在する。安息香酸の経皮ばく露による健康障害のおそれは安息香酸イオンによるものと解することが科学的に自然であるため、検討会では、安息香酸カリウムについても、Group 1 に含めることにした。

6	ビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテル CAS RN: 3033-62-3	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
---	---	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:ACGIH で設定あり ・ Skin notation:ACGIH で設定あり ・ 皮膚刺激性有害物質

・ ウサギ:急性経皮毒性試験

LD<sub>50</sub>:238～530 mg/kg 体重(100%溶液及び 20%水溶液)<sup>1-3)</sup>

・ ウサギ:亜急性経皮毒性試験)

ウサギ(雌雄:各群5匹)に1mLのビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテル水溶液(2.5%、5%、10%)を6時間(閉塞)/回で週5回、2週間、経皮投与した結果、5%及び10%投与群では、摂餌量が有意に減少した。体重は雌雄とも用量依存的に減少し、雄では5%以上投与群、雌では10%投与群で対照群と比較して統計学的に有意に低値を示した。10%投与群において、対照群と比較して統計学的に有意な体重減少が認められた。10%投与群の雌雄及び5%投与群の雌の腎臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。肉眼的には、これら投与群の腎臓が蒼白であった。組織学的には、全ての投与群で、腎尿細管上皮細胞の細胞質腫脹が認められ、皮質及び髓質には尿細管の拡張が見られ、一部には腔内の細胞性残渣があった。腎臓以外の臓器には変化は認められなかった<sup>4)</sup>。

## 皮膚吸収性有害物質の判断

ビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテル(100%溶液及び 20%水溶液)の急性経皮毒性試験の結果は LD<sub>50</sub>:238～530 mg/kg 体重(ウサギ)であった<sup>1-3)</sup>。これらのことから、ビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテルは皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「動物において経皮ばく露による毒性影響を示す情報がある:急性毒性(LD<sub>50</sub><2,000 mg/kg 体重)」に合致しているため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

## 文献

- 1) Ballantyne B et al. Acute Toxicity of Bis(2-(dimethylamino)ethyl)ether (DMAEE). Vet Hum Toxicol. 1988; 30:371.
- 2) Smyth et al. Range-Finding Toxicity Data. List VII. Am Ind Hyg Assoc J.1969; 30: 470-476.
- 3) Union Carbide Corporation (1963): Unpublished Report 26-3.Mellon Institute, Pittsburgh, PA.  
\*ACGIH (2000) bis(2-dimethylaminoethyl) ether (CAS 3033-62-3). In Documentation of the TLVs and BEIs.で引用
- 4) Ballantyne B et al. Dermatotoxicity of Bis(2-(dimethylamino)ethyl)ether. J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol. 1986; 5(1): 3-33.

7	2-2(メキシエトキシ)エタノール(別名:ジエチレン グリコールモノメチルエーテル) CAS RN: 111-77-3	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	●
---	---	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:DFG、HSE で設定あり ・ Skin notation:DFG、HSE で設定あり

- ・ **ウサギ:急性経皮毒性試験**  
LD<sub>50</sub> :9,133-9,404 mg/kg 体重<sup>1,2)</sup>
- ・ **モルモット:亜慢性経皮毒性試験**  
雄モルモット(各群:6匹)に2-2(メキシエトキシ)エタノールを1日6時間、週5日、13週間連続で0、40、200、または1,000 mg/kg 体重/日で閉鎖塗布した。最高用量において、わずかな体重減少がみられたが、統計的には有意ではなかった。200 mg/kg 体重/日以上投与群では、対照群と比べて、脾の絶対及び総体重量の統計的に有意な減少が認められた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群では、血清乳酸脱水素酵素(LDH)活性が統計的に有意に増加し、また平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)が低下した。全投与群において、肝臓の門脈域の肝細胞に用量依存的な軽度の脂肪沈着がみられた(0/7、2/6、6/6、6/6)。肝巢状凝固壊死がみられたが、用量依存性はなかった(2/7、1/6、4/6、2/6)<sup>3)</sup>。
- ・ **ウサギ:発生毒性試験**  
妊娠ウサギ(各群25匹)に2-2(メキシエトキシ)エタノールを0、50、250、750 mg/kg 体重/日で妊娠6~18日に閉鎖塗布し、妊娠29日目に帝王切開して、母動物及び胎児への影響を評価した。母動物では、750 mg/kg/日投与群において、対照群と比較して、有意な体重増加抑制(妊娠9~11日:対照群+34 g、750 mg/kg 体重/日投与群-21 g、妊娠6~18日:対照群+76 g、750 mg/kg 体重/日投与群-88 g)、及び赤血球数・ヘマトクリット値の生理的低下が認められた。なお、肝重量については、絶対重量・相対重量ともに有意な増加はみられていない。また、試験期間中に50 mg/kg 体重/日投与群で1匹、750 mg/kg 体重/日投与群で2匹死亡したが、これについては、ばく露が関連するものとは考えられていない。他方、繁殖指標について、着床数はいずれのばく露群においても対照群と比べた有意な変化は認められていない。また、対照群の吸收胚の割合が15%(29/190)であったのに対し、750 mg/kg 体重/日投与群では37%(69/189)と増加していたが、統計的有意差なしとされている(ヒストリカルコントロールに比べてやや高い吸収率と評価されている)。胎児について、250 及び 750 mg/kg 体重/日投与群では、発生遅延等が増加した。250 mg/kg 体重/日投与群では、舌骨の骨化遅延が対照群の 2/161(約 1%)に対し 19/175(約 11%)へ増加。また、頸椎の骨突起も対照群の 0 に対し 7/175(約 4%)に増加、胎児発育のわずかな遅れを示した。なお、重度前肢屈曲が2例、肋骨の異常が数例認められたが、いずれも一貫したパターンではなく、ヒストリカルデータの範囲内と判断されている。750 mg/kg 体重/日投与群では、250 mg/kg 体重/日投与群でみられた骨格発生遅延の頻度や種類がさらに広がっていた。具体的には、軽度の前肢屈曲、腎孟の軽中等度拡張、後大静脈尿管、頸椎棘様突起、頭蓋および胸骨の骨化遅延が、対照群と比べて有意に高頻度で観察された<sup>4)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

2-2(メキシエトキシ)エタノールは、亜慢性経皮毒性試験(モルモット)において、200 mg/kg 体重/日以上の投与群で絶対脾重量及び相対脾重量の有意な減少、また、1,000 mg/kg 体重/日投与群での、血清乳酸脱水素酵素(LDH)活性の有意な増加、MCHC(平均赤血球ヘモグロビン濃度)値の低下が示されている<sup>3)</sup>。妊娠ウサギに対する経皮ばく露による発生毒性試験では、750 mg/kg 体重/日投与群で母動物における体重増加抑制と血液変化が認められている。また、胎児影響として、250 及び 750 mg/kg 体重/日投与群での発生遅延等增加、舌骨の骨化遅延、頸椎の骨突起の増加等が認められている<sup>4)</sup>。これらのことから 2-2(メキシエトキシ)エタノールは、皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「動物において経皮ばく露による毒性影響を示す情報がある:亜慢性毒性(NOAEL<1,000mg/kg 体重/day)、機能特異的影響(NOAEL<1,000mg/kg 体重/day)」に合致しているため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

## 文献

- 1) Eastman Kodak (Eastman Kodak Company). (1992). Initial submission: Letter from Eastman Kodak Co to USEPA regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 092892 [TSCA Submission]. (TSCATS/450243. OTS0570960. Section 8E. 88920008915. 8EHQ-0992-10626).
- 2) Cook F (1984). Acute toxicity and primary irritancy studies on methyl carbitol: lab project number: 47-101. Unpublished study. Bushy Run Research Center. \* US EPA (2015). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Diethylene Glycol Monomethyl Ether (CASRN 111-77-3)で引用
- 3) Hobson et al. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. Fundam Appl Toxicol. 1986; 6(2): 339-348.
- 4) Scorticini et al. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. Fundam Appl Toxicol. 1986; 1: 68-75.

8	亜りん酸トリメチル CAS RN: 121-45-9	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
---	----------------------------	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:ACGIH、NIOSH、HSE 設定あり ・ Skin notation:DFG で設定あり

### ・ ウサギ:急性経皮毒性試験

LD<sub>50</sub>:2,200～7,500 mg/kg 体重<sup>1-3)</sup>

### ・ ウサギ:亜急性経皮毒性試験

ウサギ(雌雄:各群 6 匹)に亜りん酸トリメチルを 1 日 6 時間、0.3、0.6、1.2 g/kg 体重の用量で 21 日間皮膚に塗布した結果、全投与群で塗布直後に疼痛反応と運動低下が見られ、中・高用量投与群では正向反射の消失も確認された。低用量群では 1 匹、中用量群では 2 匹、高用量群では 12 匹中 11 匹(3～16 日目)が死亡した。肉眼的観察では肺に淡色斑が高頻度で出現し、その発生頻度は用量依存的に増加した(対照群 1/12 匹、低用量投与群 5/12 匹、中用量投与群 7/12 匹、高用量投与群 10/12 匹)。病理組織学的には、全ての投与群で中程度の肺水腫が認められた。また、低用量群では軽度の肝変性が、中用量群では重度の肝変性が観察された(高用量群については記載がない)<sup>1)</sup>。

## 皮膚吸収性有害物質の判断

亜りん酸トリメチルの亜急性経皮毒性試験(ウサギ)において、全投与群で塗布直後に疼痛反応と運動低下が見られ、中・高用量投与群では正向反射の消失も確認された。死亡は低用量群 1 匹、中用量群 2 匹、高用量群 11 匹であった。肺の淡色斑が用量依存的に増加し、病理組織学的には、全ての投与群で中程度の肺水腫が認められた。また、低用量群では軽度の肝変性が、中用量群では重度の肝変性が観察された。これらのことから、亜りん酸トリメチルは皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「動物において経皮ばく露による毒性影響を示す情報がある:反復投与毒性(NOAEL<1,000mg/kg)」に合致しているため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

## 文献

- 1) Mobil Oil Corporation: The Toxicologic Profile of Trimethyl Phosphite, Princeton, New Jersey 08540, USA, 1979. DFG (1984) Trimethylphosphite: MAK Value Documentation で引用
- 2) Levin L and Gabriel KL. The vapor toxicity of trimethyl phosphite. Amer industr Hyg Ass J.1973; 34: 286-291.
- 3) Deichmann, WB, Gerarde HW. Toxicology of Drugs and Chemicals, Academic Press, New York, London, 1969. DFG (1984) Trimethylphosphite: MAK Value Documentation で引用

9	<b>1,2-ジクロロプロパン CAS RN: 78-87-5</b>	ヒト	●	動物	●	In vitro・計算	/
ばく露限界値:ACGIH、OSHA、産衛で設定あり・Skin notation:DFGで設定あり・皮膚刺激性有害物質							
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ヒト:症例報告</b> 屋外で1,2-ジクロロプロパン(35~40%)及びトルエン(33~38%)を含む塗料定着剤を取り扱っていた男性作業者(46歳)は、<u>作業時(作業時間:6時間)に衣服を汚染したが、作業後5時間にわたり衣服を脱がず洗浄もしなかった。</u>その後、4日以内に腎不全、横紋筋融解、播種性血管内凝固、肝細胞壊死を呈し、<u>重度の腎・肝障害を伴う急性中毒として入院治療を要した。</u>男性は、呼吸器症状を訴えなかった<sup>1)</sup>。＊著者らは本症例の中毒が主として経皮吸収によるものであると結論づけている。</li> </ul>							
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ウサギ:急性経皮毒性試験</b> LD<sub>50</sub>:10,115 mg/kg 体重<sup>2)</sup></li> <li><b>ラット:急性経皮毒性試験</b> LD<sub>50</sub>:2,340 mg/kg 体重<sup>3)</sup></li> </ul>							
<p><b>皮膚吸収性有害物質の判断</b></p> <p>ヒト症例報告<sup>1)</sup>から、汚染した衣服を介した1,2-ジクロロプロパンの経皮吸収が重度の腎・肝障害を引き起こしたことが否定できない。このことから、1,2-ジクロロプロパンは皮膚吸収性有害物質の条件(1)ア「ヒトにおいて経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報がある」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。</p>							
<p><b>文献</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Fiaccadori E et al. Acute renal and hepatic failure due to accidental percutaneous absorption of 1,2-dichloropropane contained in a commercial paint fixative. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(1): 219-220.</li> <li>Smyth HF et al. Range-finding toxicity data: List VII. Amer Ind Hyg Ass J. 1969; 30: 470.</li> <li>Shell Research Limited: The acute oral and percutaneous toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of 1,2-dichloropropane. Shell internal report. Shell Research Ltd., Sittingbourne, UK (1982). ACGIH (2014)で引用。</li> </ol>							
10	<b>p-フェニレンジアミン CAS RN: 106-50-3</b>	ヒト	●	動物	●	In vitro・計算	/
ばく露限界値:ACGIH、NIOSH、OSHA、DFG、HSE、産衛で設定あり・Skin notation:NIOSH、OSHA、DFG、HSEで設定あり・皮膚刺激性有害物質							
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ヒト:症例報告</b> パラフェニレンジアミンを含む染毛剤を扱っていた美容院に勤務する女性(21歳)は作業中ゴム手袋を使用していたが、髪を洗う際は素手で行い、手についた染料を過酸化水素で除去していた(ばく露期間:5年間)。<u>関節痛、下唇の腫瘍、黄疸、足の腫脹が観察され、肝萎縮症と診断された。</u>死亡前4週間に<u>は嘔吐、首の腫瘍、胆汁血症を呈し、入院6週間で死亡</u>した。剖検の結果、全臓器が黄染、腎臓と脾臓の腫大、うつ血(肺:部分的、大腸粘膜:強い)、肺の浮腫性、胃粘膜の出血、腹腔内に約0.5Lの液体貯留が認められた<sup>1)</sup>。</li> <li><b>ヒト:症例報告</b> パラフェニレンジアミンを含む染毛剤を1年半にわたり使用していた女性(51歳)は<u>全身衰弱と中枢神経障害を伴う全身中毒が発生し死亡</u>した<sup>2)</sup>。</li> <li><b>ヒト:症例報告</b> パラフェニレンジアミンを含む染毛剤を使用していた女性(51歳:使用期間不明)は<u>慢性腎障害・尿</u></li> </ul>							

毒症が認められ、腎機能不全で死亡した<sup>3)</sup>。

・ ヒト:症例報告

パラフェニレンジアミンを含む染毛剤を 2 年間使用していた女性(62 歳)では腎不全、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、尿毒症、下肢浮腫、血管炎、乏尿が認められ、入院後 3 週間で死亡した。剖検所見では右冠動脈閉塞、肺のうっ血、腎臓は腫大し蒼白、糸球体腎炎が認められた<sup>3)</sup>。

・ ウサギ:経皮急性毒性試験

LD<sub>50</sub>:5,000 mg/kg 体重<sup>4)</sup>、>7,940 mg/kg 体重<sup>5)</sup>

・ モルモット:亜急性経皮毒性試験

雄モルモット(対照群 12 匹、ばく露群:各 8 匹)に、パラフェニレンジアミンを 1% 含む溶液(25% エタノール中)を剃毛した 2×2 cm<sup>2</sup> の皮膚に非閉鎖的に 1 日 1 回、1・3・5・7 日間塗布した結果、肝臓では 5 日後に小葉および類洞のうっ血が、7 日後にはラングハンス型巨細胞を伴う限局性肉芽腫反応が認められた。皮膚では、ばく露時間に応じて損傷が進行し、7 日後には顕著な過角化、真皮の浮腫、細胞浸潤、充血が確認された。血清中では、β-グルクロニダーゼ及び γ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性が 5 日および 7 日目に有意に上昇し、とくに 7 日目には顕著な増加が認められた。また、アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミトランスフェラーゼ(ALT)は 7 日目に有意な高値を示した<sup>6)</sup>。

\*肝臓でうっ血が生じた動物の匹数は記載なし。著者らはパラフェニレンジアミンまたはその代謝物が有効濃度まで蓄積した結果として肝障害が生じ、その反映として血清酵素(AST, ALT)が上昇したと考察している。

・ モルモット:亜急性経皮毒性試験

モルモット(雄 30 匹)にパラフェニレンジアミンを含む染毛剤 1 mL を週 1 回、左右交互の体側に非閉鎖的に塗布し、洗い流さずに 4 か月間投与を継続した結果、2 週後には 3 匹で皮膚炎および脱毛が観察されたが、4 か月後にはヘモグロビン濃度および血小板数に変化はなく、心臓、大血管、肺、脾臓、肝臓、副腎などの臓器にも投与に関連した異常は認められなかった<sup>7)</sup>。

・ マウス:経皮発がん性試験

パラフェニレンジアミン二塩酸塩をマウス(雌雄:各群 50 匹)及びウサギ(雌雄:各群 50 匹)に 2 年間局所塗布した試験において腫瘍性病変は認められなかった。また、局所皮膚炎や全身影響も認められていない<sup>8)</sup>。

・ マウス:経皮発がん性試験

マウス(雌 30 匹)の剃毛した背部皮膚にパラフェニレンジアミンを 5% 含有するアセトン溶液 1 滴を週 2 回、20 週間塗布した。生存した 19 匹のマウスには、乳頭腫や上皮性がんは認められなかつた<sup>9)</sup>。

・ ラット:経皮発がん性試験

染毛剤に類似した混合物中の 5% パラフェニレンジアミンを局所に投与したラットでは、乳腺、子宮および軟部組織に腫瘍が誘発された。経皮投与試験(ラット)では、5% パラフェニレンジアミンの酸化混合液(溶媒:2% NH<sub>4</sub>OH + 6% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)で調製し、背部皮膚に週 1 回 0.5 mL を 18 か月間塗布後、21 か月観察した結果、雌ラットで乳腺腫瘍が 50% (5/10) 発生したが、雄での腫瘍の発生は散発的であった<sup>10)</sup>。\*本研究は酸化させたパラフェニレンジアミンが使用されている

・ マウス:慢性経皮毒性試験、経皮発がん性試験

マウス(雌雄:各 28 匹)の剃毛した頸部皮膚に 1.5% のパラフェニレンジアミンおよび過酸化水素を含む市販染毛剤 2 種類週 1 回、2 年間塗布した結果、毒性および発がん性はいずれも認められなかつた<sup>11)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

ヒト症例報告から、パラフェニレンジアミンや関連芳香族アミン系染毛剤の長期経皮ばく露が、肝障害、腎障害、中枢神経障害などの全身性毒性を引き起こす可能性が示されている<sup>1-3)</sup>。ヒト症例報告では、混合物の影響を否定できないが、すべての症例においてパラフェニレンジアミンへのばく露が共通しており、パラフェニレンジアミンが主原因物質と考えられる。これらのことから、パラフェニレンジアミンは皮膚吸収性有害物質の条件(1)ア「ヒトにおいて経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報がある」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) Israels MCG, Susman W. Systemic poisoning by phenylenediamine: Report of a fatal case, with pathological report. Lancet. 1934; 1: 508-510. DFG (1993) p-Phenylenediamine: MAK Value Documentation で引用
- 2) Davison C. Effect of Paraphenylenediamine on the Central Nervous System. Arch Neurol Psychiat. (Chic.) 1943; 49: 254-265.
- 3) Brown et al. Fatal paraphenylenediamine poisoning from hair dye. Brit med J. 1987; 294: 155.
- 4) Burnett et al. Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. J Toxicol Environ Health. 1977; 2(3): 657-662.
- 5) Younger Laboratories [1978]. Toxicity studies on para-phenylenediamine. St. Louis: Younger Laboratories. Project #Y-78-192 for Monsanto Company.
- 6) Mathur AK, BN Gupta, S Narang, S Singh, N Mathur, A Singh, LJ Shukla, R Shanker. Biochemical and histopathological changes following dermal exposure to paraphenylenediamine in guinea pigs. J appl Toxicol. 1990; 10: 383. DFG (1993) p-Phenylenediamine: MAK Value Documentation で引用
- 7) Reiss RJ. Soc. Cosmet. Chem. 1961; 12: 284. DFG (1993) p-Phenylenediamine: MAK Value Documentation で引用
- 8) Stenbäck et al. Non-carcinogenicity of hair dyes: lifetime percutaneous applications in mice and rabbits. Food and Cosmetics Toxicology. 1977; 15(6): 601-606.
- 9) Boutwell RK, Bosch DK. The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. Cancer Res. 1959; 4: 413-424.
- 10) Rojanapo W et al. Carcinogenicity of an oxidation product of p-phenylenediamine. Carcinogenesis. 1986; 7(12): 1997-2002.
- 11) Giles AL, Chung CW. Dermal carcinogenicity study by mouse-skin painting with 2,4-toluenediamine alone or in representative hair dye formulations. J Toxicol Environ Health. 1976; 1: 433-440.

11	トリエタノールアミン CAS RN: 102-71-6	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
ばく露限界値:ACGIH、DFG で設定あり • Skin Notation:設定機関なし・ 皮膚刺激性有害物質							
<ul style="list-style-type: none"><li>ラット:亜慢性経皮毒性試験 ラット(雌雄:各群 10 匹)にアセトンで希釀したトリエタノールアミンを 0、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日及びトリエタノールアミン原液 2,000 mg/kg 体重/日で週 5 日、13 週間経皮投与した。全例生存した。全投与群で皮膚に刺激、鱗屑、痂皮が認められ、雄では潰瘍も発生した。<u>腎重量は 500 mg/kg 体重/日以上の投与群で増加し、雌では腎症(500 mg/kg 体重/日以上の投与群、Fisher 有意)</u>、雌雄では下垂体肥大(2,000 mg/kg 体重/日投与群、Fisher 有意)が認められた。<u>塗布部位では肥厚(雄 250 mg/kg 体重/日以上の投与群、雌 500 mg/kg 体重/日以上の投与群)及び炎症(雄 1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群、雌 500 mg/kg 体重/日以上の投与群)が有意(Fisher exact test)であり、重症度は用量依存的に増加した。体重減少は高用量群で有意</u></li></ul>							

(Dunnett's test)であった<sup>1)</sup>。

・ **マウス:亜慢性経皮毒性試験**

マウス(雌雄:各群 10 匹)にアセトンで希釈したトリエタノールアミンを 0、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日及びトリエタノールアミン原液 4,000 mg/kg 体重/日で週 5 日、13 週間経皮投与した。全例生存した。臨床所見として、4,000 mg/kg 体重/日投与群で塗布部位に鱗屑、刺激性変化、変色が認められ、雄 1 匹で皮膚びらんが発生した。腎臓および肝臓の絶対重量は 4,000 mg/kg 体重/日投与群で増加し、腎相対重量は雄で 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群、雌では全投与群で増加した。病理組織学的には、塗布部位に表皮肥厚(250 mg/kg 体重/日以上の投与群で Fisher 有意)及び炎症(4,000 mg/kg 体重/日投与群で Fisher 有意)が認められ、肥厚の重症度は用量依存的に上昇した。炎症は 4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹で観察された<sup>1)</sup>。

・ **ラット:経皮発がん性試験**

ラット(雌雄:各 60 匹)にアセトンで希釈したトリエタノールアミンを雄 0、32、63、125 mg/kg 体重/日、雌 0、63、125、250 mg/kg 体重/日で週 5 日、103 週間経皮投与した。全投与群で皮膚刺激が認められ、雌では痴皮形成が用量依存的に増加した。雌 250 mg/kg 体重/日投与群では生存率がわずかに低下し、73~93 週で体重が対照群より 9~12% 低下した。中間と殺では雌 250 mg/kg 体重/日投与群で腎重量が有意に増加した。試験終了時、雄で腎尿細管腺腫がわずかに増加(総発生率:対照 1/50、32 mg/kg 体重/日投与群 2/50、63 mg/kg 体重/日投与群 6/49、125 mg/kg 体重/日投与群 4/50、統計学的有意差なし)し、32 mg/kg 体重/日投与群でオントコサイド性腺腫も認められた。皮膚腫瘍は認められなかつたが、非腫瘍性変化として雌雄 125 mg/kg 体重/日投与群で表皮肥厚・炎症・潰瘍の発生率が増加した<sup>1)</sup>。

・ **マウス:経皮発がん性試験**

マウス(雌雄:各 50 匹)にトリエタノールアミンを雄 0、200、630、2,000 mg/kg 体重/日、雌 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日で週 5 日、約 2 年間経皮投与した。生存率は全投与群で対照群と同等であった。雄 2,000 mg/kg 体重/日投与群で体重低下がみられ、塗布部位の皮膚刺激は用量依存的に増加し、雄で顕著であった。雌では全投与群で肝細胞腺腫(9/50、18/50、20/50、33/50)および腺腫+癌(12/50、23/50、24/50、34/50)が Poly-3 test で有意に増加した。雄では 630 mg/kg 体重/日投与群で肝血管肉腫がわずかに増加(1/50、0/50、6/50、1/50)したが用量依存性はなかつた。肝好酸性巣は雌雄とも全投与群で増加した。雌雄ともに皮膚腫瘍は認められなかつたが、塗布部位では痴皮、表皮過形成(雌雄とも高頻度)、化膿性炎症、潰瘍、慢性炎症が用量依存的に増加した<sup>2)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

トリエタノールアミンは、経皮ばく露によるラット及びマウス亜急性毒性試験において、臓器重量の増加や臓器の病理組織学的变化が認められた<sup>1)</sup>。また、マウス 2 年間発がん試験において、雌の肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した<sup>2)</sup>。このことからトリエタノールアミンは、皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「動物において経皮ばく露による毒性影響を示す情報がある:発がん性(腫瘍形成に統計的有意差あり)」に合致し、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) National Toxicology Program (NTP). (1999). Toxicology and carcinogenesis studies of triethanolamine (CAS No. 102-71-6) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (Dermal Studies) (Technical Report Series No. 449; NIH Publication No. 00-3365). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and

Human Services, National Institutes of Health.						
2) National Toxicology Program (NTP). (2004). Toxicology and carcinogenesis studies of triethanolamine (CAS No. 102-71-6) in B6C3F1 mice (dermal study) (NTP Technical Report No. 518; NIH Publication No. 04-4452). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.						
12	硫酸ジエチル CAS RN: 64-67-5	ヒト	/	動物	● In vitro・計算	/
ばく露限界値:HSE が設定 ・ Skin Notation:DFG, HSE が設定 ・ 皮膚刺激性有害物質						
<ul style="list-style-type: none"> <li>ウサギ:経皮急性毒性試験 <u>LD<sub>50</sub>:706 mg/kg 体重<sup>1)</sup>、600 mg/kg 体重<sup>2)</sup></u></li> <li>マウス:発がん性試験 雄マウス(各群:40 匹)の背部剃毛皮膚に無希釈の硫酸ジエチルを 1 匹あたり 1 回 7.4 mg(247 mg/kg 体重/日相当)で、週 3 回、経皮投与した発がん性試験が行われた。溶媒対照群として、アセトンを 1 匹あたり 12.6 mg、週 3 回、生涯(最長 27 か月)投与する群が設けられた。硫酸ジエチル投与群では、全ての動物が 23 か月までに死亡した。投与開始<u>22 か月時に生存していた 27 匹中 21 匹で悪性皮膚腫瘍が認められた。腫瘍の一部を顕微鏡で検査した結果、扁平上皮癌又は線維肉腫であることが示された<sup>3)</sup></u>。</li> </ul>						
<b>皮膚吸収性有害物質の判断</b>						
硫酸ジエチルは、経皮急性毒性試験結果が 600~706 mg/kg 体重(ウサギ)であり <sup>1,2)</sup> 、経皮ばく露により皮膚に悪性腫瘍(扁平上皮癌、線維肉腫)を高頻度で誘発することが確認されている <sup>3)</sup> 。このことから、硫酸ジエチルは、皮膚吸収性有害物質の条件(1)イ「動物において経皮ばく露による毒性影響を示す情報がある:急性毒性(LD <sub>50</sub> <2,000 mg/kg 体重)、発がん性(腫瘍形成に統計的有意差あり)」に合致し、皮膚吸収性有害物質に該当する。						
<b>文献</b>						
1) Union Carbide 1951. Unpublished study. Project Report 14-50, 1951. Union Carbide Corp, Mellon Institute Research. カナダ CEPA スクリーニング評価書(2009, CAS 64-67-5)で引用						
2) Union Carbide Data Sheet. 12/30/1971 (EPA Document No.88-8400608 (1978) DFG (1980) Diethyl sulfate: MAK Value Documentation 等で引用						
3) Union Carbide 1979. Evaluation of the Dermal Carcinogenic Potential of Diethyl Sulfate. Chemical Hygiene Fellowship. Carnegie-Mellon Institute of Research, Carnegie-Mellon University. Project report 42-49. National Technical Information Service OTS 0509703 カナダ CEPA スクリーニング評価書(2009)等で引用						
13	コールタール CAS RN: 8007-45-2	ヒト	●	動物	● In vitro・計算	/
ばく露限界値:設定機関なし ・ Skin Notation: 設定機関なし						
<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト:症例報告 1903 年以降、ロンドン病院ではコールタール関連作業者の皮膚がん症例 18 例を収集し、1920 年までに 16 例の詳細が報告された。<u>症例報告はいずれも男性で、コールタールやピッチに 20~40 年間職業的にばく露していた。発症部位は顔面(7 例)、前腕(2 例)、顔面と前腕(2 例)、陰嚢(5 例)</u>で、顔面では額、眼瞼周囲、頬、口唇近傍など露出部に病変がみられた。病変は肉芽性潰瘍で、基部が硬く肥厚し、縁が盛り上がり内側へ巻き込む特徴を示し、表面には厚い痂皮や黒色かさぶたが付着していた。潰瘍面は暗赤色で、裂溝や湿潤性肉芽を伴うことが多かった<sup>1,4)</sup>。</li> <li>ヒト:症例報告</li> </ul>						

コールタールやピッチの製造、輸送、加熱加工、炉関連業務に従事した 16 名の作業者に、計 23 の皮膚病変が報告されている。いずれもコールタール、タール蒸気、ピッチ、または付着物への長期的な皮膚ばく露が背景にあり、発症部位は腕・手 4 例、頭部・顔面 15 例、陰嚢 4 例で、頭部・顔面の病変が大半を占めていた<sup>4)</sup>。

・ ヒト:症例報告

乾癬治療のためコールタールクリームを 9 年間外用したところ、塗布部位に扁平上皮癌が発生した<sup>4)</sup>。

・ ヒト:疫学

英国のタール蒸留工場で 241 名の労働者を診察し、長期的なコールタールばく露による皮膚への影響を調査した。前腕、手、顔、頸部、陰嚢などタールが付着しやすい部位に角化性や疣状病変などの慢性障害が多数認められ、皮膚がん症例も確認された。腫瘍はタール汚染が繰り返される部位に集中しており、反復ばく露が発がんの主因と考えられた<sup>4)</sup>。

・ ウサギ:発がん実験

ウサギ(101 匹)の耳介内側にコールタールを週 2~3 回反復塗布し、70~450 日にわたり観察した。塗布部位では発赤、脱毛、上皮肥厚、角化・過角化、乳頭状増殖が生じ、浸潤性硬結や潰瘍を伴う病変へ進展した。病理学的には、多くが角化や癌真珠を伴う扁平上皮癌であり、31 匹で腫瘍が確認された(死亡匹数の情報なし)<sup>24)</sup>。

・ マウス:発がん実験

マウス 259 匹の背部皮膚にコールタールを 1~2 日間隔で繰り返し塗布し、100 日以上観察した。塗布部位を舐めることによる中毒死が多数発生したが、観察期間が十分だった 67 匹中 35 匹に腫瘍が発生した。腫瘍形成は主に 100 日以降だが、70~80 日で発生した例もあり、多くは角化や癌真珠を伴う典型的な扁平上皮癌であった<sup>4)</sup>。

・ マウス:発がん実験

マウス(雌雄:各群 25 匹)の剃毛頸背部に加熱処理されたコールタールを週 2 回、最長 2 年間塗布した結果、4 匹に皮膚乳頭腫、22 匹に皮膚癌(多くは扁平上皮癌とみなされる)が認められた<sup>34)</sup>。

・ マウス:発がん実験

マウス 50 匹の肩甲骨間皮膚に、中和残余タールとベンゼンを混合した希釀タール溶液を週 3 回、10 か月間塗布した結果、3 か月で 3 匹、5 か月で半数、6 か月で全個体に皮膚腫瘍が発生した。40 匹の組織検査では、27 匹に扁平上皮癌、5 例で転移が確認され、乳頭腫 10 例、肉腫 1 例も認められた。対照群(ベンゼンのみ)では腫瘍は発生しなかった<sup>45)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

コールタール(CAS RN: 8007-45-2)は石炭乾留の副産物であり、多環芳香族炭化水素(PAHs)を含む複雑な混合物である。ヒト症例報告および疫学調査で長期職業ばく露により皮膚扁平上皮癌が多数確認され<sup>14)</sup>、さらに動物実験でも皮膚腫瘍(扁平上皮癌)が高頻度で発生した<sup>25)</sup>。これらのことから皮膚吸収性有害物質の条件(2)「経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性を示すことが知られている物質」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) O'Donovan WJ. Epitheliomatous ulceration among tar workers. Br. J Dermatol Syphilis. 1920; 32: 215-228.
- 2) Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. Journal of Cancer

Research 1918. 1977 再掲:CA: A Cancer Journal for Clinicians

- 3) Hueper WC, Payne WW. Carcinogenic studies on petroleum asphalt, cooling oil, and coal tar. Arch Pathol. 1960; 70: 372-384.
- 4) International Agency for Research on Cancer (IARC). (1985). Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4: Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 35). Lyon: IARC.
- 5) International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012). Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F. Lyon, France: IARC.

14	高温コールタールピッチ CAS RN: 65996-93-2	ヒト	●	動物	●	In vitro・計算	/
----	--------------------------------	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:ACGIH、NIOSH、OSHA で設定あり・ Skin Notation: 設定機関なし

- **ヒト:症例報告**  
屋根工やタール蒸留工場労働者において、長期的なコールタールおよびコールタールピッチばく露により皮膚がんや肺がんのリスク増加が報告されている。英国の報告では、前腕、手、顔、陰嚢などタール付着部位に角化性病変や疣状病変が多発し、扁平上皮癌症例が確認された。米国の屋根工コホートでは、ばく露 20 年以上で肺がん死亡率が有意に上昇し、口腔・咽頭・食道がん、皮膚がん、膀胱がん、白血病の増加も示唆された<sup>1,2)</sup>。
- **ヒト:症例報告**  
コールタールやピッチの製造、輸送、加熱加工、炉関連業務に従事した 16 名の作業者に、計 23 の皮膚病変が報告されている。いずれもコールタール、タール蒸気、ピッチ、または付着物への長期的な皮膚ばく露が背景にあり、発症部位は腕・手 4 例、頭部・顔面 15 例、陰嚢 4 例で、頭部・顔面の病変が大半を占めていた<sup>1)</sup>。
- **ヒト:疫学**  
屋根工組合員およびアスファルト舗装作業者を対象に、コールタールピッチ揮発物へのばく露と死亡率の関連を解析した結果、ばく露期間が長い群で肺がん死亡率が有意に増加し、口腔・咽頭・食道がん、皮膚がん、膀胱がん、白血病の増加も示唆された<sup>2)</sup>。
- **マウス:発がん実験**  
雄マウス(各群:50 匹、屋根撤去粉じん群のみ材料量の制約により 20 匹)に石炭タール系屋根材をトルエンで 1:1 に溶解した溶液を 50 mg/回で週 2 回、背部皮膚に塗布し、最大 80 週間観察した。屋根除去粉じん群では平均 16.5 週で腫瘍が出現し、発生率は 86% であった。従来型石炭タールピッチ群では平均 18 週で腫瘍が現れ、発生率は 98%、石炭タールビチューメン群では平均 20.5~21.5 週で発生し、発生率は 93~98% であった。陽性対照のベンゾ(a)ピレン 0.1% 溶液では 31.8 週で腫瘍が出現し、発生率は 79% であった。石油系アスファルト及びトルエンのみの対照群では腫瘍は認められなかった。腫瘍は主に扁平上皮癌であり、角化や癌真珠を伴う典型的な像を示した<sup>3)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

高温コールタールピッチ(CAS RN:65996-93-2)は、ヒト症例報告及び疫学調査で長期職業ばく露により皮膚扁平上皮癌が多数確認された<sup>1,2)</sup>。これらのことから皮膚吸収性有害物質の条件(I)ア「ヒトにおいて経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報がある」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

1)	International Agency for Research on Cancer (IARC). (1985). Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4: Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 35). Lyon: IARC.						
2)	International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012). Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F. Lyon, France: IARC.						
3)	Emmett EA, Bingham EM, Barkley W. A carcinogenic bioassay of certain roofing materials. Am J Ind Med. 1981; 2(1): 59-64.						
15	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン CAS RN: 70-25-7	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/

ばく露限界値:設定機関なし・Skin Notation: 設定機関なし・皮膚刺激性有害物質

・ マウス:経皮発がん性試験

8週齢雄マウスの背部肩甲骨間皮膚に、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンをアセトン溶液で0.15%、0.3%、0.5%の濃度に調製し、0.05 mL/回を週3回、5か月間塗布した。群構成は溶媒対照15匹、0.15%群10匹、0.3%群10匹、0.5%群20匹で、最長12か月観察した。結果、皮膚腫瘍は全投与群で認められ、溶媒対照群では認められなかった。0.15%群では扁平上皮癌が4匹、線維肉腫が4匹、衝突腫瘍(扁平上皮癌と線維肉腫の衝突性腫瘍)が1匹に認められ、悪性腫瘍の発生率は90%(9/10匹)であった。0.3%群では線維肉腫が6匹、衝突腫瘍が2匹、乳頭腫が2匹に認められ、扁平上皮癌は認められず、悪性腫瘍の発生率は80%(8/10匹)であった。0.5%群では扁平上皮癌が3匹、線維肉腫が7匹、衝突腫瘍が5匹、乳頭腫が3匹に認められ、悪性腫瘍の発生率は約83%(15/18匹)、線維肉腫の初発は投与96日、扁平上皮癌の初発は投与122日であった<sup>1)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンは、動物(マウス)経皮ばく露発がん試験において、皮膚がんを形成することが示されている<sup>1)</sup>。このことから、皮膚吸収性有害物質の条件(2)「経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性を示すことが知られている物質」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) Takayama S, Kuwabara N, Azama Y, Sugimura T. Skin tumors in mice painted with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. J Natl Cancer Inst. 1971; 46(5): 973-980. Cited in IARC Monograph Vol.4 (1974)

16	N-メチル-N-ニトロソ尿素 CAS RN: 684-93-5	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
----	---------------------------------	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:設定機関なし・Skin Notation:設定機関なし・皮膚刺激性有害物質

・ ラット及びハムスター:発がん性試験

ハムスター、ラットの背部皮膚に0.5%のN-メチル-N-ニトロソ尿素溶液(アセトン溶媒)を週3回、3~4か月間(ハムスター)又は7~8か月間(ラット)塗布し、皮膚発がん性を評価した(N-メチル-N-ニトロソ尿素の総塗布量はハムスターで約180 mg/kg 体重/日、ラットで約520 mg/kg 体重/日と推定)。ハムスターでは投与13週までに18匹全てで皮膚腫瘍が発生し、塗布部における悪性腫瘍の総数は約140個に達した。腫瘍の最短形成は投与8週であった。ラットでは投与30週までに9匹全てで皮膚腫瘍が発生し、塗布部における悪性腫瘍の総数は16個、腫瘍の最短形成は投与20週であった。いずれの動物種でも、多発性かつ多細胞性に誘発された上皮腫瘍が形成され、

その多くは表皮または毛包に由来する固形上皮性芽から発生し、一部の例では乳頭腫の中間段階を経て増大した。腫瘍には、主として角化性および非角化性の癌腫、基底細胞腫、および真皮由来の単発の肉腫が含まれていた。また、ラットでは皮脂腺由来の腺腫も観察された<sup>1)</sup>。

\*本研究の論文<sup>2)</sup>では、マウスにおいて N-メチル-N-ニトロソ尿素の皮膚発がん性を同様に評価した先行研究の結果として「マウスでは投与 18 週までに 43 匹中 30 匹で皮膚腫瘍が発生し、塗布部における悪性腫瘍数は 31 個、腫瘍の最短形成は投与 14 週であった」と示されている。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

N-メチル-N-ニトロソ尿素は、動物(ハムスター・ラット・マウス)経皮ばく露発がん試験において、皮膚がんを形成することが示されている<sup>1,2)</sup>。これらのことから、皮膚吸収性有害物質の条件(2)「経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性を示すことが知られている物質」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 17: Some N-Nitroso Compounds. Lyon: IARC, 1978:142-143.
- 2) Graffi A, Hoffmann F, Schütt M. Nmethyl-N-nitrosourea as a strong topical carcinogen when painted on skin of rodents. Nature. 1967; 214(5088): 611.

17	N-エチル-N-ニトロソ尿素 CAS RN: 759-73-9	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
----	---------------------------------	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:設定機関なし・Skin Notation:設定機関なし

#### ・マウス:経皮発がん性試験

マウス(雌雄)背部剃毛皮膚に N-エチル-N-ニトロソ尿素をアセトン 0.2 mL に溶解した溶液を週 1 回、0.5、1、10、20、40 μmol/マウスの用量で背部皮膚に滴下し、皮膚腫瘍の形成を 50 週まで評価した。皮膚腫瘍の発生は 1 μmol 以上投与群において、投与 15~25 週から認められ、40 μmol 投与群及び 20 μmol 投与群では雌雄共に投与 30 週、40 週までに、10 μmol 投与群雌では投与 50 週までに腫瘍の発生率がいずれも 100%に達した。投与 50 週における腫瘍の発生率は、10 μmol 投与群雄で約 50%、1μmol 投与群雄で約 10%、雌で約 20%であった。また病理解析からは、N-エチル-N-ニトロソ尿素は、乳頭腫より扁平上皮がんを強く誘導することが示された。

なお、本研究論文<sup>1)</sup>及び同グループの別の論文<sup>2)</sup>において、経皮ばく露による二段階発がん試験が併せて実施されており、N-エチル-N-ニトロソ尿素は皮膚発がんについてイニシエーション活性及びプロモーション活性を有することが示されている。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

N-エチル-N-ニトロソ尿素は、動物(雌雄マウス)経皮ばく露発がん試験において、皮膚がんを形成することが示されてる。このことから、皮膚吸収性有害物質の条件(2)「経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性を示すことが知られている物質」に合致するため、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) O'Connell JF, Nesnow S, Slaga TJ. Initiation, promotion and complete carcinogenesis by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine or ethylnitrosourea in the Sencar mouse skin tumorigenesis model. Cancer Lett. 1987; 37(3): 301-310.
- 2) O'Connell JF, Klein-Szanto AJ, DiGiovanni DM, Fries JW, Slaga TJ. Malignant progression of mouse skin papillomas treated with ethylnitrosourea, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, or 12-O-

tetradecanoylphorbol-13-acetate. Cancer Lett. 1986; 269-274.

18	2,3-ジブロモ-1-プロパノール CAS RN: 96-13-9	ヒト	/	動物	●	In vitro・計算	/
----	-----------------------------------	----	---	----	---	-------------	---

ばく露限界値:設定機関なし・Skin Notation:設定機関なし

・ ラット:経皮発がん性試験

ラット(雌雄:各群 50 匹)に 2,3-ジブロモ-1-プロパノール(エタノール溶解液)を 0、188、375 mg/kg 体重/日で週 5 日、雄は 48~51 週間、雌は 52~55 週間経皮投与した結果、雄では低・高投与群いずれも皮膚、鼻腔、口腔粘膜、食道、大腸など複数臓器に腫瘍が有意(Fisher's exact test)に増加し、雌でも低・高投与群いずれも鼻腔、口腔粘膜、食道、大腸、肝臓などで有意(Fisher's exact test)な増加が認められた。高用量群では雌雄いずれも皮膚腫瘍の発生率が顕著で、前胃や肝臓、乳腺などの腫瘍が有意(Fisher's exact test)に増加した。さらに腎腫瘍や胸膜中皮腫なども用量相関で増加傾向を示した。非腫瘍性病変として皮膚や消化管の過角化、潰瘍、鼻腔の異形成、肝・腎の反応性変化が観察された<sup>1)</sup>。

\* 本試験は高容量群の生存率の低下および同室のマウスからリンパ球性脈絡膜炎ウイルス抗体が検出されたため、当初の予定より早期に終了した。

・ マウス:経皮発がん性試験

マウス(雌雄:各群 50 匹)に 2,3-ジブロモ-1-プロパノール(エタノール溶解液)を 0、88、177 mg/kg 体重/日で週 5 日、雄は 36~39 週間、雌は 39~42 週間経皮投与した結果、雄では皮膚、前胃、肝臓、肺、雌では皮膚及び胃で腫瘍発生率が有意(統計検定は Cochran-Armitage test, Fisher's exact test)に増加した。非腫瘍性変化として雌雄とも皮膚過形成、前胃上皮異形成が顕著に増加し、肺では細気管支上皮多形性が全投与群で顕著に認められ、局所的な上皮過形成も増加した。雄では肝細胞の好酸性細胞質変化が高用量群で観察され、軽度の毒性変化を示唆する所見とされた<sup>1)</sup>。

\* 本試験は高容量群の生存率の低下および同室のマウスからリンパ球性脈絡膜炎ウイルス抗体が検出されたため、当初の予定より早期に終了した。

・ ラット:亜慢性経皮毒性試験

ラット(雌雄:各群 10 匹)に 2,3-ジブロモ-1-プロパノール(エタノールに溶解)を 0、44、88、177、375、750 mg/kg 体重/日で、週 5 日、13 週間経皮投与した(塗布溶液は自然乾燥させ閉塞しない)試験の結果、750 mg/kg 体重投与群では、体重増加量が対照群に比べて雄で 11%、雌で 13% 減少した。また、375 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、肝絶対及び相対重量の増加がみられた。投与に関連した病変として、750 mg/kg 体重/日投与群の雄では腎症(皮質尿細管の基底膜肥厚、尿細管上皮の好塩基性変化、間質の線維化と炎症細胞浸潤)の平均重症度がやや増加した。750 mg/kg 体重/日投与群の雌では、肝臓の細胞壊死が全例で認められた<sup>1)</sup>。

・ マウス:亜慢性経皮毒性試験

マウス(雌雄:各群 10 匹)に 2,3-ジブロモ-1-プロパノール(エタノールに溶解)を 0、44、88、177、375、750 mg/kg 体重/日で、週 5 日、13 週間経皮投与した試験の結果、750 mg/kg 体重/日投与群の雄は 10 匹中 8 匹が試験期間中に死亡したが、雌マウスは全例生存した。375 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 750 mg/kg 体重/日投与群の雌で、肝絶対及び相対重量が増加した。投与に関連した病変として、750 mg/kg 体重/日投与群の死亡した雄では、肝臓に小葉中心性肝細胞壊死が全例で認められた。雌では、177 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の細胞壊死が認められた。肺では、細気管支上皮の多形性が雌雄ともに用量依存的に増加し、750 mg/kg 体重/日投与群の雄では、細気管支上皮の壊死が認められた<sup>1)</sup>。

### 皮膚吸収性有害物質の判断

2,3-ジブロモ-1-プロパノールは、2年間発がん試験において、ラット及びマウスに、多種の臓器に腫瘍を形成することが示されている<sup>1)</sup>。その他経皮ばく露によるラット及びマウス亜慢性毒性試験において、肝重量の増加及び病理学的变化(肝及び腎:ラット、肝及び肺:マウス)が認められた<sup>1)</sup>。これらのことから2,3-ジブロモ-1-プロパノールは、皮膚吸収性有害物質の条件(2)「経皮ばく露によりヒトまたは動物に発がん性を示すことが知られている物質」に合致し、皮膚吸収性有害物質に該当する。

### 文献

- 1) National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of 2,3-dibromo-1-propanol (CAS NO. 96-13-9) in F344/N rats and B6C3Fl mice (Dermal Studies). Technical Report Series No. 400 U.S Department of health and human services Public health Service National Institutes of Health