

有害性評価書

物質名：イプシロン-カプロラクタム

1. 化学物質の同定情報(ICSC 2009)

名 称：イプシロン-カプロラクタム

別 名：カプロラクタム、6-ヘキサンラクタム、アゼパン-2-オン

化 学 式： $C_6H_{11}NO$

分 子 量：113.2

CAS 番号：105-60-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 55 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状(ICSC 2009) (SIDS 2001)

外観：白色、吸湿性の薄片または結晶

引火点 (O.C.)：125 °C

比重：1.02

発火点：375 °C

沸 点：267 °C

爆発限界 (空気中)：1.4~8 vol%

蒸気圧：0.26 Pa (25°C)

溶解性 (水)：4,560 g/L (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：3.91

オクタノール/水分配係数 $\log Pow$ ：-0.19

融 点：70 °C

換算係数：

1ppm = 4.83 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.22 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性(ICSC 2009)

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、窒素酸化物やアンモニアを含む有毒なフュームを生じる。強酸化剤と激しく反応し、有毒なフュームを生じる。

3. 生産・輸入量／使用量／用途(化工日 2014)

生産量：397,202 トン(2011 年)

輸入量：1.6 トン(2009 年)

用 途：合成繊維、樹脂用原料(ナイロン-6)

製造業者：宇部興産、住友化学、東レ

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

6.4–6.9 mg/kg 体重の ^{14}C -イプシロン-カプロラクタムを経口投与された雌雄のマウスにおいて、3 時間後の体内分布が全身オートラジオグラフィーで検討された。放射活性は速やかに胃から吸収され、全身に分布し、腎臓と肝臓から効率的に排泄された。イプシロン-カプロラクタムは、肝臓で胆汁に分泌され、小腸のイプシロン-カプロラクタムは、腸肝循環によって再吸収されなかった(IARC 1986)。

6.5–6.7 mg/kg 体重の ^{14}C -イプシロン-カプロラクタムを経口投与された妊娠 Swiss-Webster マウスにおいて、放射活性の速やかな胎盤通過が全身オートラジオグラフィーで示され、24 時間後には胎児及び母体からほぼ完全に排泄された(IARC 1986)。

イプシロン-カプロラクタムは、ラットに腹腔内投与後、一部は未変化体で、一部はイプシロン-アミノカプロン酸として排泄される。400 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを腹腔内投与された 3 匹のウサギにおいて、尿と糞に投与用量の 9、10 及び 22% が未変化体として排泄され、アミノ酸付加体は尿に検出されなかった(IARC 1986)。

3%のイプシロン-カプロラクタムを含む飼料を 2～3 週間与えられた雄の SD ラットにおいて、イプシロン-カプロラクタムの主要な尿中代謝物が検討された。飼育の最後の週に 24 時間尿が採取され、代謝物がイオン交換クロマトグラフィーで分離され、赤外分光法と核磁気共鳴分光法で同定された。主要代謝物(用量の 16%)は、4-ヒドロキシカプロラクタムあるいはその遊離酸で、これは酸で 6-アミノ- α -カプロラクトンと 6-アミノ-4-ヒドロキシヘキサン酸の等量混合物に変わる。少量の 6-アミノヘキサン酸も排泄された(IARC 1999)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

- ・ 実験動物に対するイプシロン-カプロラクタムの急性毒性試験結果を以下にまとめる(NIOSH 2011) (NITE 2007) (SIDS 2001)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	450 mg/m ³ /2H	300 mg/m ³ /2H 8,160 mg/m ³ /4H	情報なし
経口、LD ₅₀	930 - 2,500 mg/kg 体重	1,210 - 1,600 mg/kg 体重 1,475mg/kg 体重(雌) 1,876mg/kg 体重(雄)	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	2 g/kg 体重以上	1,410 μL /kg 体

			重
腹腔内 LD ₅₀	570 - 650 mg/kg 体重	800 mg/kg 体重	情報なし

健康影響

- ・雌 SD ラットに 425 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを解剖の 4 及び 21 時間前に強制経口投与(計 2 回)した試験で、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性が増加した(IARC 1999)。
- ・ウサギ 3 匹に 1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを強制経口投与した試験で、筋攣縮、反弓緊張、激しい筋痙攣がみられ、3 匹とも死亡した(NITE 2007)。
- ・ネコに 1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを強制経口投与した試験で、興奮、唾液分泌増加、反復性の重度筋攣縮が生じ、2 時間後に死亡した(NITE 2007)。
- ・白色ラットに 350～600 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを腹腔内投与した試験で、振戦、体温低下、さらには時として紅涙が認められたが、いずれも回復した。また、白色ラットに 800～1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを腹腔内投与した試験では、800 mg/kg 体重で致死率が 66%となり、1,000 mg/kg 体重では数分で死亡した。高用量の投与では痙攣が生じ、痙攣が小康状態の合間に、体温低下、呼吸器系の麻痺が生じ、その後死亡した(Goldblatt et al, 1954)。
- ・ウサギに 100-300 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを静脈内投与した試験で、振戦、唾液分泌増加、呼吸数の増加、散瞳、強直性痙攣が認められたが、死亡はみられなかった(Goldblatt et al, 1954)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚にイプシロン-カプロラクタム 500 mg を 24 時間適用した試験で、軽度の刺激性がみられた(NIOSH 2011)。
- ・ウサギの眼にイプシロン-カプロラクタム 20 mg を単回適用した試験で、中等度の刺激性がみられた(NIOSH 2011)。

ウ 感作性

- ・モルモットを用いたマキシマイゼーション(Maximization)法及びビューラー(Buehler)変法で、陰性であった(SIDS 2001)。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

91 吸入ばく露

- 92 • SDラット(1群雌雄各20匹)に、イプシロン-カプロラクタムを0、24、70、243
93 mg/m³(各々0、5、14、49 mg/kg体重に相当、平均粒径は2.9 μm)、6時間/日、
94 5日/週、13週間全身ばく露した。ばく露期間終了後に、1群雌雄10匹の4週間の
95 回復期間を設けた。投与及び回復期間中に死亡はみられなかった。一般状態、
96 眼科的検査、体重測定、摂餌量、神経行動学的検査(自発運動量測定及び機能観
97 察)、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び肉眼的所見にお
98 いてイプシロン-カプロラクタムのばく露による影響と考えられる変化はみられ
99 なかった。対照群より高度の病理組織所見として、鼻甲介組織の呼吸粘膜の杯
100 細胞の肥大/過形成が、ばく露終了時に0 mg/m³群: 0/20 (雌雄合計での発現数/
101 個体数)、24 mg/m³群: 4/20、70 mg/m³群: 9/20、243 mg/m³群: 12/20 (以下同
102 様)、嗅粘膜上皮細胞内の好酸性物質が0/20、2/20、8/20、17/20みられ、咽頭粘
103 膜組織の扁平上皮/扁平上皮様化生/過形成が0/20、5/20、12/20、20/20みられた。
104 4週間の回復期間後では、鼻甲介組織の呼吸粘膜の杯細胞の肥大/過形成が0/20、
105 0/20、6/20、5/20、嗅粘膜上皮細胞内の好酸性物質が0/20、0/20、4/20、15/20
106 となり、咽頭粘膜組織の扁平上皮/扁平上皮様化生/過形成が0/20、0/20、1/20、
107 3/20となった。著者は、これらの変化はイプシロン-カプロラクタムの刺激に対
108 する適応反応と考えられるとしている。咽頭部の角化を示す化生上皮が、ばく
109 露終了時に0/20、0/20、0/20、5/20みられたが、4週間の回復期間後には消失し
110 た。著者はこれを有害影響と考え、上気道に対する影響からNOAELは70 mg/m³
111 とし、全身毒性、神経毒性と下気道のNOELは243 mg/m³とした(Reinhold et al,
112 1998) (SIDS 2001)。

113 経口投与

- 114 • 雌雄の B6C3F₁ マウス(各群 10 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、5,000、
115 10,000、15,000、20,000 及び 30,000 ppm 含む飼料を 13 週間与えた試験では、
116 雌の 30,000 ppm 群で 2 匹の死亡が認められ、雌雄とも全投与群で体重増加抑制
117 (雌では用量依存性あり)がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった
118 (NTP 1982)。
- 119 • 雌雄の B6C3F₁ マウス(各群 50 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、7,500、
120 15,000 ppm(雄 : 0、1,050、2,460 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1,460、3,240 mg/kg
121 体重/日に相当)含む飼料を 103 週間与えた試験では、全投与群に体重低値がみら
122 れたが、病理組織学的変化は認められなかった(NTP 1982)。
- 123 • 雌雄の Wistar ラット(各群 10 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、1,000、3,000、
124 10,000 及び 20,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の全群に尿細管
125 腎症、3,000 ppm 以上の雄に肝臓の相対重量増加、腎臓の硝子滴変性、10,000 ppm
126

127 以上の雌雄に体重増加抑制、雄では腎臓の相対重量増加、雌では肝臓の相対重量
128 増加、20,000 ppm の雄に甲状腺及び脳の相対重量増加がみられた。この報告
129 (Central Institute for Nutrition and Food Research)の著者らは NOEL を 1,000
130 ppm 未満としている(SIDS 2001)。

- 131 ・ 雌雄の SD ラット(各群 10 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、500、1,000、
132 2,500、5,000 及び 10,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の 1,000
133 ppm 以上の群で腎臓の近位尿細管の硝子滴変性、10,000 ppm 群で腎臓及び精巣
134 の相対重量増加、腎臓の変色、雌雄の 10,000 ppm 群で体重増加抑制及び肝臓の
135 相対重量増加がみられ、この報告(Central Institute for Nutrition and Food
136 Research)の著者らは NOEL を 500 ppm(25 mg/kg 体重/日相当)としている
137 (SIDS 2001)。

- 138 ・ SD ラットに 0、5、50、100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日相当のイプシロ
139 ン-カプロラクタムを摂取するように調製された飼料を 90 日間与えた試験では、
140 1,000 mg/kg 体重群で肝細胞核の軽微な異常が観察された(NITE 2007)。

- 141 ・ 雌雄の SD ラット(各群 6 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、100、500、1,000
142 及び 5,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の 1,000 ppm 以上の群で
143 腎臓の相対重量の増加、雄の 1,000 ppm 群以上、雌の 100、500 及び 5,000 ppm
144 で体重増加抑制がみられた(Allied Chemical Corp. 1983)。

- 145 ・ 雌雄の F344 ラット(各群 6 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、100、500、1,000
146 及び 5,000 ppm を含む飼料を 90 日間与えた試験では、雌の 5,000 ppm 群で体重
147 増加抑制がみられ、雌雄の 500 ppm 以上の群で尿量の増加がみられた(Allied
148 Chemical Corp. 1983)。

- 149 ・ 雌雄の Wistar ラット(各群 6 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、100、500、
150 1,000、5,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の 500 及び 5,000 ppm、
151 雌の 5,000 ppm で体重増加抑制がみられ、雄の 5,000 ppm 群で腎臓の相対重量
152 の増加がみられた(Allied Chemical Corp. 1983)。

- 153 ・ 雌雄の F344 ラット(各群 12 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、625、1,250、
154 2,500、5,000 及び 7,500 ppm 含む飼料を 13 週間与えた試験では、7,500 ppm 群
155 に摂餌量の減少(雄: 23%, 雌:19%、対照群比)がみられた以外に症状及び病理学的
156 変化は認められなかった(NTP 1982)。

- 157 ・ 雌雄の F344 ラット(各群 50 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、3,750、7,500
158 ppm(雄 : 0、290、550 mg/kg 体重/日、雌 : 0、290、530 mg/kg 体重/日に相当)
159 含む飼料を 103 週間与えた試験では、雌雄の全投与群で、有意差はないが、用量
160 に依存した体重増加抑制がみられた。病理組織学的変化は認められなかった
161 (NTP 1982)。

- 162 ・ 雌雄の SD ラット(各群 10 匹)に 0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日相当のイプ

シロン-カプロラクタムを摂取するように調製された飼料を 2 年間で与えた試験では、雌雄の 500 mg/kg 体重以上の群で体重増加抑制、雌雄の 500 mg/kg 体重群で心臓及び腎臓に若干の相対重量増加、雌の 500 mg/kg 体重群の肺及び肝臓に若干の相対重量増加、雌雄の 1,000 mg/kg 体重群で心臓、肺、肝臓、腎臓に明らかな相対重量増加、貧血、肝臓の限局性の壊死及び核変化がみられた。この報告(Bayer)の著者らは 100 mg/kg 体重/日を NOAEL とした(NITE 2007)。

- ・雌雄のイヌ(ビーグル)(各群 4 匹)にイブシロン-カプロラクタムを 0、1,000、5,000、10,000 ppm(25、125、250 mg/kg 体重に相当)含む飼料を 13 週間で与えた試験では、雌の 10,000 ppm 群に体重増加抑制がみられた以外に、病理組織学的変化、血液学的変化等は認められなかった(SIDS 2001)。
- ・雌雄のイヌ(雑種)(各群 1 匹)に 0、100、250(雄のみ)、500、750(雌のみ)及び 1,000 mg/kg 体重/日相当のイブシロン-カプロラクタムを摂取するように調製された飼料を 122 週間で与えた試験では、500 mg/kg 体重群で体重増加抑制、750 mg/kg 体重以上の群で 96 週以降の体重減少、肝臓、腎臓、脾臓及び肺の相対重量増加、ヘモグロビン量の減少、1,000 mg/kg 体重群で血清中蛋白の減少及び尿素濃度の増加がみられた。また、剖検では、750 mg/kg 体重群に肝臓の限局性の変性及び腎臓の混濁腫脹、1,000 mg/kg 体重群の雌雄に肝細胞の変性及び肝細胞索の乱れ、腎臓の糸球体及び尿細管の変性、雌にはさらに脾臓のランゲルハンス島周囲の混濁腫脹が認められた(NITE 2007)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・ラットにイブシロン-カプロラクタムの蒸気を 1 日 4 時間、0 (21 匹)、120～150 (40 匹)、500 (46 匹) mg/m³ ばく露した試験(ばく露日は不明瞭で、何匹かは着床前、器官形成期さらに胎児発達期)で、両ばく露群で受胎率、妊娠期間、出生時体重、胎児生存率(黄体数に基づく)にばく露による影響がみられた(IRIS 1994)。
- ・雌のラットに 140、475 mg/m³、のカプロラクタムのダストをばく露した試験(ばく露期間不明)で、性周期の乱れと妊娠率の低下がみられた。また雌ラットの妊娠 1～5 日、6～12 日あるいは 13 日に同じ濃度で 4 時間/日ばく露した試験では、140、475 mg/m³ (30、100 ppm)で着床前及び着床後死胚の増加がみられ、胎児の体重減少がみられた(IARC 1986)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雌 F344 ラット(各群 20 匹)の妊娠 6～15 日にイブシロン-カプロラクタムを 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した試験では、全投与群の母動物で赤色尿、被毛粗剛、膺から赤色粘液物、眼、口

及び鼻の血痂等の臨床所見がみられた。1,000 mg/kg 体重群で母動物の死亡率の増加及び体重増加抑制がみられ、吸収胚が増加したが、奇形はみられなかった。SIDS では、NOAEL を母動物：設定されず、催奇形性：1,000 mg/kg、胎児毒性：500 mg/kg としている(Gad et al. 1987) (SIDS 2001)。

- ・雌雄の SD ラット(各群 20 匹)にイプシロン-カプロラクタム 0、100 mg/kg 体重/日相当含む飼料を F₀ 世代の交配 90 日前から F_{3c} 世代の離乳まで与えた試験(各世代 3 回出産、各世代の 1 産目を交配に割り当て)では、いずれの世代にも生殖能に影響は認められなかった(NITE 2007)。

- ・雌雄の F344 ラット(雄各群 10 匹、雌各群 20 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、1,000、5,000、10,000 ppm (83 mg/kg、417 mg/kg、833 mg/kg 体重に相当)含む飼料を、P₁(F₀)世代の交配 10 週前から F_{3b} 世代の離乳まで投与した試験(各世代の 2 産目を交配に割り当て)において、親動物に死亡はみられず、一般状態にも変化がなかった。また、生殖能及び肉眼所見にも影響はみられなかった。5,000 及び 10,000 ppm の雌雄の P₂ 及び P₃ に体重増加抑制がみられた。5,000 及び 10,000 ppm の雄の P₂ 及び P₃ と、10,000 ppm の雌の P₂ 及び P₃ に摂餌量の減少がみられた。これらの変化は 10,000 ppm では有意であった。病理組織学的変化として、10,000 ppm の雄の P₁ に自然発生性と考えられる腎症の所見(顆粒状円柱)の程度の僅かな増加が認められた。児動物の肉眼所見、肉眼的剖検所見、生存率、児の数、雄の児の比率あるいは腎臓重量への影響はみられなかった。10,000 ppm の生後 21 日までの雌雄の F₁、F₂ 及び F₃ に有意な体重増加抑制がみられ、5,000 ppm の生後 21 日までの雌雄の F₁、F₂ 及び F₃ においても対照群に比較し体重増加抑制がみられた。5000 ppm (417 mg/kg)以上の親世代に体重増加抑制および摂餌量の減少がみられているが SIDS では、NOAEL を親動物：417 mg/kg、F₁、F₂ 及び F₃ 世代：83 mg/kg、生殖：833 mg/kg としている。IRIS 及び DFG では親世代の NOAEL を 1,000ppm としている(Serota et al, 1988)(SIDS 2001) (IRIS 1994) (MAK 1992)。

- ・NZB ウサギ(各群 25 匹)の妊娠 6～28 日にイプシロン-カプロラクタムを 0、50、150、250 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した試験が行われた。150 mg/kg 体重以上の群で母動物に体重増加抑制がみられた。250 mg/kg 体重群の母ウサギでは投与直後に痙攣により 4 匹死亡がみられた。胎児では、150 mg/kg 体重以上の群で体重の低値、250 mg/kg 体重群で過剰肋骨の出現頻度が増加したが、奇形はみられなかった。SIDS では、NOAEL を母動物毒性：50 mg/kg 体重、催奇形性：250 mg/kg 体重、胎児毒性：50 mg/kg 体重としている(Gad et al. 1987) (SIDS 2001)。

カ 遺伝毒性

- *In vitro* では、細菌を用いた復帰突然変異試験の多くが陰性であった。酵母を用いた復帰突然変異試験の XV185-14C 系で陽性の結果が得られたと報告されているが、明確な用量依存性は認められていない。ほ乳動物の培養細胞を用いた系では、遺伝子突然変異及び DNA 損傷性を調べた試験で陰性であった。染色体異常試験では陽性の結果が報告されているものもあるが、高用量群での陽性で用量依存性は認められなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた系では、遺伝子突然変異及び DNA 損傷性を調べた試験でいずれも陰性であったが、染色体異常試験では高用量群での陽性結果が得られている。陽性と報告された上述の *in vitro* 試験やヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 試験においては、ガイドラインで規定された通常の試験方法と比べ非常に高い用量での陽性結果や用量依存性の不明瞭な結果が多い(NITE 2007)。

• *In vivo* では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験やラット肝細胞を用いた DNA 一本鎖切断試験など多くの報告例で陰性であった。ショウジョウバエを用いた突然変異試験で弱い陽性または非常に高用量群のみでの陽性結果であった。ほ乳動物の培養細胞を用いたアルカリ溶出試験で陽性の結果が報告されているが、1 用量のみのデータで用量依存性は得られておらず、同用量で行われた蛍光測定 DNA 巻き戻し法(fluometric unwinding 法)及び粘性測定 DNA 巻き戻し法(viscometric unwinding 法)では陰性であった(NITE 2007)。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果	
			-S9	+S9
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 (NITE 2007)	—	—
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102 (NITE 2007)	—	—
		出芽酵母、XV185-14C (NITE 2007)	合成完全培地	
			+	—
			YEPD培地	
			+	?
	体細胞組み換え試験	出芽酵母、D61-M、D7、PV2、PV3、RM52 (NITE 2007)	—	—
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> 座 (NITE 2007)	—	—

		マウスリンパ腫L5178Y細胞 <i>Tk</i> 座 (NITE 2007)	—	—
		ヒトリンパ芽球細胞株TK6、AHH-1 (NITE 2007)	—	—
	DNA一本鎖切断試験	CHO細胞 (NITE 2007)	—	—
	不定期DNA合成試験	F344雄ラット初代肝細胞 (NITE 2007)	—	データなし
	染色体異常試験	CHO細胞 (NITE 2007)	—	—
		CHL細胞 (NITE 2007)	—	?
		Wistarラット肝細胞(RL ₄) (NITE 2007)	—	データなし
		ヒト末梢血リンパ球 (男性のみ) (NITE 2007)	?	?
		ヒト末梢血リンパ球 (男女) (NITE 2007)	?	?
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (NITE 2007)	—	—
		Wistarラット肝細胞(RL ₄) (NITE 2007)	—	データなし
		ヒト末梢血リンパ球 (NITE 2007)	—	—
<i>In vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ (NITE 2007)	—	
	体細胞突然変異試験	ショウジョウバエ (NITE 2007)	+	
			(+)	
	染色体異常試験	B6C3F ₁ マウス 骨髓細胞 (NITE 2007)	—	
	小核試験	ICRマウス 骨髓細胞 (NITE 2007)	—	
		C57BLマウス 骨髓細胞 (NITE 2007)	—	
	姉妹染色分体交換試験	B6C3F ₁ マウス 骨髓細胞 (NITE 2007)	—	
	DNA一本鎖切断試験	F344ラット 肝細胞 (NITE 2007)	—	
		SDラット 肝細胞 (アルカリ溶出) (NITE 2007)	—	
		ICRマウス 肝細胞 (アルカリ溶出) (NITE 2007)	+	
		SDラット 肝細胞 (アルカリ溶出) (NITE 2007)	+	

		SDラット 肝細胞 (fluometric unwinding法) (NITE 2007)	—
		SDラット 肝細胞 (viscometric unwinding法) (NITE 2007)	—
	不定期DNA合成試験	Fischerラット雄 肝細胞 (NITE 2007)	—
		F344ラット 精母細胞 (NITE 2007)	—
	マウススポットテスト	(C57BLxT)F ₁ マウス (NITE 2007)'	?

—：陰性　＋：陽性　(+)：弱陽性　?：どちらとも言えない。

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

- ・雌雄の B6C3F₁ マウス(各群 50 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、7,500、15,000 ppm (雄：0、1,050、2,460 mg/kg 体重/日、雌：0、1,460、3,240 mg/kg 体重/日相当含む)飼料を 103 週間与え 2 週間観察した試験では、体重増加の抑制はみられたが投与の影響による腫瘍の発生はみられなかった(NTP 1982)。
- ・雌雄の F344 ラット(各群 50 匹)にイプシロン-カプロラクタムを 0、3,750、7,500 ppm (雄：0、290、550 mg/kg 体重日、雌：0、290、530 mg/kg 体重/日相当含む)飼料を 103 週間与え 2 週間観察した試験では、体重増加の抑制はみられたが投与の影響による腫瘍の発生はみられなかった(NTP 1982)。
- ・6 週齢の雄 F344/DuCrj ラット 15 匹に *N*-ニトロソジエチルアミン(NDEA) 100 mg/kg 体重を 1 回腹腔内注射し、その後第 1、2 週目には *N*-メチル-*N*-ニトロソウレア 20 mg/kg 体重を週 2 回計 4 回腹腔内注射、第 3、4 週目には飲水中に *N*-ビス (2-ヒドロキシプロピル) ニトロサミン 0.1% を入れて投与した。ラットにはそれから、10,000 mg/kg (ppm) のカプロラクタム (純度は特定されていない)を含む飼料を 16 週間与えた。30 匹のラットには最初のステップの処置後、対照群として基礎食を与えた。加えて、5 匹のラットには最初のステップの処置期間に発がん物質を含まない溶媒(vehicles)を与え、それから 10,000 mg/kg (ppm)混在のカプロラクタム(純度は特定されていない)を 16 週間与えた。動物は 20 週目に解剖し、ほとんどの臓器及び肉眼的病変すべての組織学的検索と、肝の胎盤型グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST-P)陽性細胞巢の定量を行った。カプロラクタムはどの臓器においても発がん修飾効果を呈さなかった(IARC 1999)。

- 283 • 14 匹及び 15 匹の 2 群の 6 週齢 Fischer 344 雄ラットに、9%(w/v)食塩水に溶解
284 した NDEA を 200 mg/kg 体重の用量で 1 回腹腔内注射した。2 週間の回復期間
285 後、ラットに 10,000 mg/kg (ppm)のカプロラクタム（純度は特定されていない）
286 を含む飼料または基礎食を 6 週間与えた。3 週目にすべてのラットで部分的(2/3)
287 肝切除を実施し、8 週目に解剖した。肝の GST-P 陽性細胞巢の定量を行った。
288 カプロラクタム処置群と対照群との間に、GST-P 陽性細胞巢の数または面積に有
289 意差はみられなかった(IARC 1999)。

290 291 ク 神経毒性

- 292 • ウサギ 3 匹に 1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを強制経口投与し
293 た試験で、死亡例 3 匹に筋攣縮、反弓緊張、激しい筋痙攣がみられた(NITE 2007)。
294 • ウサギに 100-300 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを静脈内投与した試
295 験で、振戦、散瞳、強直性痙攣が認められた(Goldblatt et al, 1954)。
296 • 白色ラットに 800-1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを腹腔内投与し
297 た試験では、高用量の投与では痙攣が生じた(Goldblatt et al, 1954)。

298 299 ケ その他の試験

- 300 • マウス C3H 10T_{1/2} 細胞を用いた形質転換試験で、代謝活性化なしで弱陽性を示
301 し、代謝活性化ありではどちらとも言えない結果であった(NITE 2007)。

302 303 (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

304 ア 急性毒性

- 305 • 吸入ばく露による最小毒性量は 100 ppm との報告があるが詳細は不明である
306 (NIOSH 2011)。

307 308 イ 刺激性及び腐食性

- 309 • ポリマー製造工場でイプシロン-カプロラクタムにばく露された作業従事者のう
310 ち、短期間で 100 ppm 以上の蒸気にはく露した作業者が、鼻、喉、眼に灼ける
311 ような強い不快感を訴えた。眼の症状については、25 ppm 以下、鼻と喉につい
312 ては、7 ppm(32 mg/m³)以下では刺激性は認められなかった。皮膚刺激性を示す
313 ダストやミストのばく露とは異なり、蒸気による反応はすべて一過性で、ばく露
314 中止後は直ちに症状が消失した(ACGIH 2013)。
315 • 5 あるいは 6 人のボランティアに、水、オリーブ油、アルコールに溶かした 5%
316 のイプシロン-カプロラクタムを塗布した結果、接触による皮膚炎は認められな
317 かった(Goldblatt et al, 1954) 。

319 ウ 感作性

- 320 • 調査した範囲内では報告は得られていない。

321

322 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

- 323 • カプロラクタムによる健康影響が、2つの製造工場の155人の労働者(17年以上
324 工場に働いていた者を含む)の医療記録を用いて、研究以前の17年間に亘ってレ
325 トロスペクティブに検討され、直接ばく露に関連した3ケースの皮膚刺激のみ見
326 出だされた。エリアのサンプルを基に、工場の様々の場所における労働者のTWA
327 ばく露は、4.8 ppm (23 mg/m³)までの範囲であった(IRIS 1994)。

- 328 • 61 mg/m³ (12 ppm)のイプシロン-カプロラクタムにばく露された紡績作業従事
329 者において、1日の仕事の終了時に、苦味、神経過敏、鼻出血、上気道カタル、
330 鼻と唇の乾燥・亀裂がみられ、鼓腸、胸焼け、胃部圧迫感を訴えるものもいた
331 (ACGIH 2003)。

- 332 • 3.7 ppm(17.5 mg/m³)未満のイプシロン-カプロラクタムにばく露された作業
333 者に、頭痛、倦怠感、乾燥肌、指先の感覚の消失、爪の変形等がみられたとの報告
334 があるが、ばく露期間等の詳細は不明である(NITE 2007)。

335

336 オ 生殖毒性

- 337 • 10 mg/m³ 未満のイプシロン-カプロラクタムにばく露(期間不明)された女性作業
338 従事者(304人)で、月経異常が対照の女性作業従事者に比較し有意に高かった
339 (34.3% vs. 25%; p < 0.005)(IRIS 1994)。

- 340 • イプシロン-カプロラクタムにばく露(濃度不明)された女性作業従事者(300人)の
341 48.2%で月経機能障害(hypomenstrual syndrome が最も多い)がみられ、発生率
342 は対照の2.5倍であった。また、ばく露群(137人)において、妊娠/出産中の合併
343 症が、対照群(150人)に比較し高率に発生し、出血は、ばく露群 33.8%、対照群
344 18.1%であった(IRIS 1994)。

- 345 • ナイロン6の製造に従事した期間に10 mg/m³ 未満のイプシロン-カプロラクタム
346 とビフェニルにばく露された女性作業従事者(492人)で、子宮とその付属器の炎
347 症性疾患 が対照群に比較し頻繁にみられた(各々8.9%、1.08%) (IRIS 1994)。ま
348 た、神経系及び心血管系の疾患が認められた (IARC 1979)。

349

350 カ 遺伝毒性

- 351 • 調査した範囲内では報告は得られていない。

352

353 キ 発がん性

- 354 • IARC ワーキンググループでは報告は得られなかったとしている(IARC 1999)。

発がんの定量的リスク評価

- ・ (IRIS 1994) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)に、ユニットリスクに関する情報なし。(2014/07/01 検索)

発がん性分類

- IARC : 4 (IARC 1999)
- 産衛学会 : 情報なし (産衛 2013)
- EU CLP : 情報なし (EU CLP)
- NTP 12th:情報なし (NTP 2011)
- ACGIH : A5 (ACGIH 2013)

ク 神経毒性

- ・ 61 mg/m³のイプシロン-カプロラクタムにばく露された紡績作業従事者において、1 日の仕事の終了時に、苦味、神経過敏、鼻出血、上気道カタル、鼻と唇の乾燥・亀裂がみられ、鼓腸、胸焼け、胃部圧迫感を訴えるものもいた (ACGIH 2013)。

(3) 許容濃度の設定

- ACGIH TLV-TWA : 5 mg/m³ (1.08 ppm)、(吸入性エアロゾル及び蒸気) (2003 : 設定年) (ACGIH 2013)

勧告根拠 :

7 ppm(32 mg/m³)未満の濃度ではいかなる刺激作用もみられないという Ferguson と Wheeler の報告にもとづき、吸入性エアロゾル及び蒸気のイプシロン-カプロラクタムについて、粘膜、気道及び皮膚への刺激を他の不快徴候・症状及び倦怠感とともに減らすよう、5 mg/m³ (1.08 ppm)を TLV-TWA として勧告する。この数値は、56 mg/m³ がイプシロン-カプロラクタム蒸気の刺激性の閾値であり 33 mg/m³ の蒸気は刺激性がない、しかしイプシロン-カプロラクタム粉じんは 84 mg/m³ で皮膚刺激性があり 61 mg/m³ では粘膜刺激性がある、と決めた MAK 委員会の所見と同じである。さらに低い濃度域での影響についてはまだ報告がない。イプシロン-カプロラクタムばく露を定量するためには、粉じんと蒸気相両方を捕集する分析手技が必要である。グラスファイバーフィルターに XAD 吸着管を連結させるのが効果的である。飽和蒸気濃度見積もり値は TLV-TWA 濃度でのばく露にかなり関係すると考えられ、また、サンプリング中に捕集した粒子が蒸発により失われることが起こりうるため、粒子及び蒸気相の両方の濃度を考慮し合計して全気中濃度を決めなければならない。イプシロン-カプロラクタムはモルモットマキシミゼーションテストで陰性であり、

アレルギー性接触性皮膚炎の1例報告のみが存在する状況では、感作性(SEN)表示を付するのには不十分である。「皮膚吸収に注意(Skin)」表示を付したり TLV-STEL を勧告するだけの十分なデータは得られなかった。

動物実験及び遺伝毒性データが陰性であることにもとづき、イプシロン-カプロラクタムはおそらくヒトに対する発がんリスクを有さない。イプシロン-カプロラクタムについての疫学調査はこれまでに行われておらず、入手できるデータにもとづく結論ではあるが、ACGIH は A5、すなわち「ヒトへの発がん性が疑われない」の表記を勧告する。これは、IARC によるイプシロン-カプロラクタムの評価とも一致する (ACGIH 2013)。

日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2013)

DFG MAK : 5 mg/m³ (蒸気及び粉じん)、Pregnancy Risk C (MAK 2013)

勧告根拠：

イプシロン-カプロラクタムの MAK 値は 1975 年に主にヒトへの既知の影響を根拠として 25 mg/m³ と決められた。10 mL/m³ (50 mg/m³) と 25 mL (125 mg/m³) の間の濃度で粘膜刺激を引き起こし、61 mg/m³ 以上で胃腸症状を生じる。女性労働者の「数十 mg/m³」の濃度での長期ばく露後に、婦人科的症状の記載がみられ、妊娠異常の発生増加が報告されている。一方、40-60 mg/m³ の職場濃度では健康に何ら悪影響を生じないといわれている。7 mL/m³ (35 mg/m³) までの濃度では粘膜刺激を生じず、2.5-12 mg/m³ では一般集団で粘膜刺激症状もそれに関係ある疾病発生の増加も認められなかった。イプシロン-カプロラクタム粉じんが、5 mg/m³ という低濃度で感受性の高い個人に皮膚刺激を生じうるという主張は、記載が適切でなく、したがって評価に含めることはできない。0.18 または 0.11 mg/m³ で脳電位活動変化を引き起こすという報告も、現時点では知る限りこれらの変化が健康上重要でないため、含めることはできない。

イプシロン-カプロラクタム蒸気と粉じんの区別は、ヒトや動物での影響を調べる研究においてなされてこなかった。イプシロン-カプロラクタムの蒸気圧より、30℃でさえ飽和蒸気濃度はわずか約 5 mL/m³ (25 mg/m³) であると計算される。より高い濃度では、少なくともイプシロン-カプロラクタムの一部分は、粉じんまたはエアロゾルとして存在するだろうに違いない。したがって、観察された影響が、イプシロン-カプロラクタム蒸気あるいは、イプシロン-カプロラクタムの粉じんとエアロゾルのいずれによって生じたかを決めるのは不可能である。後者については最も重要であろう。

イプシロン-カプロラクタムの MAK 値はしたがって、蒸気と粉じん両方に対して適用されうるのであり、mg/m³ の値でのみ示される。これは実用上適切であり、その理由はイプシロン-カプロラクタムを扱う工場では特に、気体、固体というふたつの状態が共存するからである。

1975 年には、MAK 値の設定に適切な動物実験結果はほんのわずかしかなかった。これらの研究は、イプシロン-カプロラクタムによる粘膜刺激または性周期の障害を示していた。しかし、これらの影響を引き起こすのに必要とされる濃度は非常に高かった。1975 年にイプシロン-カプロラクタムの MAK 値が設定された以後に報告された動物実験は、この物質の全身毒性に関する有意に新しい情報を提供していない。イプシロン-カプロラクタムを 3 か月間混餌投与した亜慢性試験では、ラットでの無影響量を 500 ppm (50 mg/kg 体重相当)、イヌでの無影響量を 5,000 ppm (125 mg/kg 体重相当) という結果を得た。慢性毒性試験では、最大耐容用量である 1 日約 375mg/kg 体重の 2 年間の投与により、体重増加のわずかな減少を除き病理学的変化は惹起されず、また腫瘍も生じなかった。

多数の研究によりイプシロン-カプロラクタムは、ショウジョウバエとマウスの体細胞組換えの誘導を除いて遺伝子毒性影響を示さないことが明らかになっている。

イプシロン-カプロラクタムの MAK 値は、ヒトにおける同物質による皮膚と粘膜の刺激作用により定められる。この作用はイプシロン-カプロラクタム蒸気について比較的よく記載されている。すなわち、66 mg/m³ では刺激影響があり、56 mg/m³ は刺激閾値で、33 mg/m³ では刺激性がない。イプシロン-カプロラクタム粉じんは、皮膚において 84 mg/m³ で、粘膜では 61 mg/m³ で刺激影響がある。より低濃度での影響は文献上記載されていない。したがって、局所における刺激を避けるために、1990 年まで有効であったイプシロン-カプロラクタム粉じん及び蒸気の MAK 値 25 mg/m³ は、1991 年に 5 mg/m³ に下げられた。この物質は、pregnancy group C に分類される(MAK 1992)。

NIOSH : Dust: TWA 1 mg/m³、ST 3 mg/m³

Vapor: TWA 0.22ppm (1 mg/m³)、ST 0.66 ppm (3 mg/m³) (NIOSH)

UK : Dust only: TWA 1 mg/m³、Short-term 3 mg/m³

Dust and Vapor: TWA 10 mg/m³、Short-term 20 mg/m³ (UK/HSE 2011)

OSHA : 設定なし (OSHA 1988)

引用文献

- (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2013 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (Allied Chemical Corp. 1983) Allied Chemical Corp. Effects of subchronic dietary caprolactam treatment on specific renal functional parameters in adult rats (vol 1 of 3). EPA Doc. No. 86-870000741, Fiche No. OTS0514848 (1983).
- (CalEPA 2011) Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011) (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)

- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : Lists of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union. Regulation (EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- (Gad et al. 1987) Gad SC, Robinson K, Serota DG, Colpean BR. Developmental toxicity studies of caprolactam in the rat and rabbit. J Appl Toxicol 7: 317–326 (1987).
- (Goldblatt et al, 1954) Goldblatt MW, Farquharson ME, Bennett G, Askew BM. e-CAPROLACTAM. Br J Ind Med 11: 1-10 (1954).
- (IARC 1986) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 39 (1986).
- (IARC 1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol.71 (1999).
- (ICSC 2009) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 118 (2009)
- (IRIS 1994) Integrated Risk Information System(IRIS) : IRIS Summary of Caprolactam, US EPA (1994)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- (MAK 1992) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 4. 65-78 (1992)
- (MAK 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2013)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health(NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
- (NIOSH) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Caprolactam, last reviewed April 4, 2011.
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- (NITE 2007) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構 : 初期リスク評価書 : イプシロン-カプロラクタム (2007)
- (NTP 1982) National Toxicology Program : Carcinogenesis Study on Caprolactam in F344 Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Study). NTP Technical Report No. 214 (1982)

- (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) : 12th Report on Carcinogens (2011)
- (OSHA 1988) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- (Reinhold et al, 1998) Reinhold RW, Hoffman GM, Bolte HF, Rinehart WE, Rusch GM, Parod RJ, Kayser M. Subchronic inhalation toxicity study of caprolactam (with a 4-week recovery) in the rat via whole-body exposures. Toxicol Sci 44: 197-205 (1998).
- (SIDS 2001) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : OECD SIDS CAPROLACTUM (2001)
- (Serota et al, 1988) Serota DG, Hoberman AM, Friedman MA, Gad SC. Three-generation reproduction study with caprolactam in rats. J Appl Toxicol 8: 285-93 (1988).
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- (化工日 2014) 化学工業日報社 : 16514 の化学商品 (2014)
- (環境省 2002) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価(第 2, 3 巻)」
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- (経産省 2014) 経済産業省 : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (H24 年度実績)
- (産衛 2013) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 (2013)

455

456

有害性総合評価表

物質名：イプシロン-カプロラクタム

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 300 mg/m³/2H、8,160 mg/m³/4H 経口毒性：LD₅₀ = 1,210 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 450 mg/m³/2H 経口毒性：LD₅₀ = 930 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし <u>健康影響</u> ・白色ラットに 350～600 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを腹腔内投与した試験で、振戦、体温低下、さらには時として紅涙が認められたが、いずれも回復した。また、白色ラットに 800～1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを腹腔内投与した試験では、800 mg/kg 体重の用量で致死率が 66%となり、1,000 mg/kg 体重では数分で死亡した。高用量の投与では痙攣が生じ、痙攣が小康状態の合間に、体温低下、呼吸器系の麻痺が生じ、その後死亡した。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ・ウサギの皮膚にイプシロン-カプロラクタム 500 mg を 24 時間適用した試験で、軽度の刺激性がみられた。 ・ヒトに、水、オリーブ油、アルコールに溶かした 5%の本物質を塗布した結果、接触による皮膚炎は認められなかった。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ・ポリマー製造工場でイプシロン-カプロラクタムにばく露された作業従事者のうち、短期間で 100 ppm 以上の蒸気にはばく露した作業従事者が鼻、喉、眼に灼けるような強い不快感を訴えた。眼の症状については、25 ppm 以下、鼻と喉については、7 ppm 以下では刺激性は認められなかった。皮膚刺激性を示すダストやミストのばく露とは異なり、蒸気による反応はすべて一過性で、ばく露中止後は直ちに症状が消失した。
ウ 感作性	皮膚感作性：なし モルモットを用いたマキシマイゼーション(Maximization) 法及びビューラー

	(Buehler)変法で、陰性であった。 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性、神経毒性は別途記載)	LOAEL = 61 mg/m³ 根拠：61 mg/m³ のイプシロン-カプロラクタムにばく露された紡績作業従事者において、1 日の仕事の終了時に、苦味、神経過敏、鼻出血、上気道カタル、鼻と唇の乾燥・亀裂がみられ、鼓腸、胸焼け、胃部圧迫感を訴えるものもいた。 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 6.1 mg/m³ 計算式：61 mg/m³ (LOAEL)×1/10 (LOAEL から NOAEL) = 6.1 mg/m³ LOAEL=24 mg/m³ 根拠:SD ラット(1 群雌雄 20 匹)に、イプシロン-カプロラクタムを 0、24、70、243 mg/m³ (各々0、5、14、49 mg/kg 体重に相当、平均粒径は 2.9 μm)、6 時間/日、5 日/週、13 週間全身ばく露した。ばく露期間終了後に、1 群雌雄 10 匹の 4 週間の回復期間を設けた。投与及び回復期間中に死亡はみられなかった。一般状態、眼科的検査、体重測定、摂餌量、神経行動学的検査(自発運動量測定及び機能観察)、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び肉眼的所見においてイプシロン-カプロラクタムのばく露による影響と考えられる変化はみられなかった。対照群より高度の病理組織所見として、鼻甲介組織の呼吸粘膜の杯細胞の肥大/過形成が、ばく露終了時に 0 mg/m³ 群: 0/20 (雌雄合計での発現数/個体数)、24 mg/m³ 群: 4/20、70 mg/m³ 群: 9/20、243 mg/m³ 群: 12/20 (以下同様)、嗅粘膜上皮細胞内の好酸性物質が 0/20、2/20、8/20、17/20 みられ、咽頭粘膜組織の扁平上皮/扁平上皮様化生/過形成が 0/20、5/20、12/20、20/20 みられた。4 週間の回復期間後では、鼻甲介組織の呼吸粘膜の杯細胞の肥大/過形成が 0/20、0/20、6/20、5/20、嗅粘膜上皮細胞内の好酸性物質が 0/20、0/20、4/20、15/20 となり、咽頭粘膜組織の扁平上皮/扁平上皮様化生/過形成が 0/20、0/20、0/20、5/20 となった。著者は、これらの変化はイプシロン-カプロラクタムの刺激に対する適応反応と考えられるとしている。咽頭部の角化を示す化生上皮が、ばく露終了時に 0/20、0/20、0/20、5/20 みられたが、4 週間の回復期間後には消失した。著者はこれを有害影響と考え、上気道に対する影響から NOAEL は 70 mg/m³ とし、全身毒性、神経毒性と下気道の NOEL は 243 mg/m³ とした(Reinhold et al, 1998) (SIDS 2001)。 本評価表では、呼吸器管に対する影響が全てのばく露群でみられたことから、LOAEL を 24 mg/m³ と判断した。

	不確実性係数 UF = 100 根拠：LOAEL から NOAEL への変換(10)、種差 (10) 評価レベル = 0.18 mg/m³ (0.04 ppm) 計算式：24 mg/m³×6/8(時間補正)×1/10(LOAEL から NOAEL)×1/10(種差)=0.18 mg/m³
オ 生殖毒性	生殖毒性：判断できない 動物実験の吸入経路では、2つの報告があるが詳細は不明であり、経口経路では親動物に死亡が認められる濃度での影響がみられているのみである。ヒトに関する報告でも詳細が不明であるとされている。 (参考) NOAEL =50 mg/kg 体重 NZW ウサギ(各群 25 匹)の妊娠 6～28 日にイプシロン-カプロラクタムを 0、50、150、250 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した試験が行われた。150 mg/kg 以上の群で母動物に体重増加抑制がみられた。250 mg/kg 群の母ウサギでは投与直後に痙攣により 4 匹死亡がみられた。胎児では、150 mg/kg 以上の群で体重の低値、250 mg/kg 群で過剰肋骨の出現頻度が増加したが、奇形はみられなかった。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 30mg/m³ 計算式：50 mg/kg 体重/日×60 kg/10m³×1/10(種差) =30 mg/m³
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし 根拠：イプシロン-カプロラクタムは、大多数の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験系で陰性を示し、陽性結果が得られている場合も非常に高い用量でほとんど用量依存性が認められていないことから、遺伝毒性はなしと判断する。
キ 発がん性	発がん性：なし 根拠：IARC は「グループ 4」としている。NTP の混餌試験でラット、マウスの雌雄とも腫瘍の発生増加はみられていない。 閾値の有無：あり 根拠：本物質の遺伝毒性は無い。
ク 神経毒性	神経毒性：あり ・ウサギ 3 匹に 1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを強制経口投与した試験で、筋攣縮、反弓緊張、激しい筋痙攣がみられ、3 匹とも死亡した。ウサギに 100-300 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラクタムを静脈内投与した試験で、振戦、散瞳、強直性痙攣が認められた。白色ラットに 800-1,000 mg/kg 体重のイプシロン-カプロラ

	クタムを腹腔内投与した試験では、高用量の投与では痙攣が生じた。 ・ 61 mg/m³ のイプシロン-カプロラクタムにばく露された紡績作業従事者において、1日の仕事の終了時に、苦味、神経過敏、鼻出血、上気道カタル、鼻と唇の乾燥・亀裂がみられ、鼓腸、胸焼け、胃部圧迫感を訴えるものもいた。
ケ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 5 mg/m³ (1.08 ppm) (吸入性エアロゾル及び蒸気) 根拠： 高用量ではイプシロン-カプロラクタムは気道刺激物であり中等度の循環系抑制剤である。7 ppm (32 mg/m³) 以上の蒸気濃度で鼻、喉、眼への刺激が知られている。この刺激は用量依存性があり、濃度が下がれば減少する。したがって、吸入性エアロゾル及び蒸気として TLV-TWA 5 mg/m³ (1.08 ppm) で粘膜、気道及び皮膚の刺激から保護するのに十分のはずである。TLV-STEL を設定する根拠となる特異的なデータは存在しない。イプシロン-カプロラクタムはモルモットマキシミゼーションテストで陰性であり、アレルギー性接触性皮膚炎の1例報告のみでは感作性(SEN)表示を付するよう勧告するには不十分である。「皮膚吸収に注意(Skin)」表示を付するよう勧告するだけの十分なデータは得られなかった。動物実験及び遺伝毒性データが陰性であることにもとづき、イプシロン-カプロラクタムはヒトに対する発がんリスクを有さない。したがって、イプシロン-カプロラクタムには A5、すなわち「ヒトへの発がん性が疑われない」の表記を付する。 日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK : 5 mg/m³ (蒸気及び粉じん)、Pregnancy Risk C 根拠：イプシロン-カプロラクタムの MAK 値は、ヒトにおける同物質による皮膚と粘膜の刺激作用により定められる。この作用はイプシロン-カプロラクタム蒸気について比較的良好に記載されている。すなわち、66 mg/m³ では刺激影響があり、56 mg/m³ は刺激閾値で、33 mg/m³ では刺激性がない。イプシロン-カプロラクタム粉じんは、皮膚において 84 mg/m³ で、粘膜では 61 mg/m³ で刺激影響がある。より低濃度での影響は文献上記載されていない。したがって、局所における刺激を避けるために、1990 年まで有効であったイプシロン-カプロラクタム粉じん及び蒸気の MAK 値 25 mg/m³ は、1991 年に 5 mg/m³ に下げられた。この物質は、pregnancy group C に分類される。 NIOSH : Dust: TWA 1 mg/m³、ST 3 mg/m³ Vapor: TWA 0.22 ppm (1 mg/m³)、ST 0.66 ppm (3 mg/m³) UK : Dust only: TWA 1 mg/m³、Short-term 3 mg/m³

	Dust and Vapor: TWA 10 mg/m ³ 、Short-term 20 mg/m ³ OSHA : 設定なし
--	--

460