

有害性評価書（6物質）

1. 酢酸ビニル
2. 1, 2-ジブロモエタン
3. アルファ、アルファ-ジクロロトルエン
4. ウレタン
5. ジアゾメタン
6. ジメチルカルバモイル=クロリド

有害性総合評価表

物質名：酢酸ビニル

有害性区分	評価結果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC ₅₀ = 1,243-3,680ppm(4 h) (ラット)、= 1,460-5,150ppm(4 h) (マウス)、 = 2,500-8,800 ppm(4 h) (ウサギ)、= 5,210-21,800ppm(4 h) (モルモット) 試験内容： 経口毒性：LD ₅₀ = 2,920 mg/kg (ラット)、= 1,613 mg/kg (マウス) 試験内容： 経皮毒性：LD ₅₀ = 2,335-7,474 mg/kg (ウサギ) 試験内容：
イ 皮膚腐食性 ／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり 根拠：(ヒト) 皮膚刺激性を有し、皮膚に水疱形成を引き起こす。 ¹⁾
ウ 眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり 根拠：眼刺激性については低いと報告されている。 ¹⁾ (ヒト) 酢酸ビニルの眼及び鼻に対する刺激性の閾値は、10-22 ppm(35-77 mg/m ³)と報告されておいる。 ¹⁾
エ 皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	皮膚感作性：可能性がある 根拠：(ヒト) 酢酸ビニル樹脂加工されたガーターベルトや時計バンドによって感作されたという報告がある ¹⁾ が詳細は不明であり、区分するに足りる根拠とはいえない。 呼吸器感作性：報告なし
オ 生殖細胞変 異原性	生殖細胞変異原性：やや疑われる 根拠：in vivo somatic cell mutagenicity test であるマウス小核試験で陽性である。 ¹⁾ ⑥ また in vivo somatic cell genotoxicity test であるマウス SCE 試験で陽性である。 ⑥ 培養細胞やヒトリンパ球を用いる in vitro mutagenicity tests で陽性である。 ¹⁾ ⑥ 試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) = 得られない
カ 発がん性	発がん性：あり (経口ばく露) 根拠：IARC:2B、ACGIH:A3、日本産業衛生学会：第2群B(2009年7月31日確認) 閾値の有無：有り 根拠：CHO細胞を用いたSCEで陽性、ヒトリンパ球で染色体異常、SCE、小核で陽性がみとめられたと報告されているが、労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち、微生物を用いる変異原性試験で「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。 閾値がある場合 実験で得られたNOAEL=50ppm 根拠：(吸入ばく露) 雌雄のSDラットに50,200,600ppm6時間週5日104週ばく露したところ、雌雄の600ppm群で鼻腔の扁平上皮癌、雄の200ppm以上で鼻腔の乳頭腫、雄の600ppm群で鼻腔の上皮内癌が発生している。雄の600ppm群で鼻腔の

	<p>総腫瘍発生率が有意に増加している。 ¹⁾ 不確実係数 UF=100 根拠：種差 (10)、発がん (10) 評価レベル=50ppm×6/8×1/100=0.38ppm 労働年数補正後 = 0.38 ppm / (45/75) = 0.63 ppm</p> <p>[参考] 閾値がない場合 ユニットリスクについての情報なし。</p> <p>[参考] なお、酢酸ビニルは体内で速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドに遺伝毒性があると報告されているので、代謝物であるアセトアルデヒドとしての評価を参考として下記に示した。</p> <p>閾値の有無: 閾値なし 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た。</p> <p>閾値がない場合 UR = 2.2 × 10⁻⁶ per ug/m³ RL(10⁻⁴)=5×10 ug/m³ =0.027 ppm 根拠：IRIS¹⁴⁾ 吸入発がん性試験で rat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんについて Linearized multistage-variable exposure input form で算出されている。</p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10/20m³/日、ばく露日数 240日/年、労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。</p> <p>労働補正 RL(10⁻⁴)= 2.5×10² μg/m³ = 0.14 ppm 計算式 労働補正 RL(10⁻⁴)=RL(10⁻⁴)/(10/20×240/365×45/75)=2.5×10² μg/m³ =0.14ppm</p>
<p>キ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり（軽微）</p> <p>試験で得られた LOAEL = 1000 ppm (3580 mg/m³) 根拠：ラットの妊娠 6-15 日（6 時間/日）に 1000 ppm を吸入ばく露したところ、母体重増加抑制、胎児の骨格変異等がみられた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差、LOAEL 評価レベル = 3580 mg/m³ x 6/8 x 1/100 = 26.9 mg/m³ (7.6 ppm)</p>

<p>ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)</p>	<p>試験で得られた (NOAEL) = 36 ppm 根拠：ボランティアに 19.7・71 ppm の酢酸ビニルを 0.5・4h ばく露したところ、気管支に刺激が見られたとの報告があるが、NOAEL、LOAEL に関する情報はない⁶⁾。 ウサギを用いた 40 分間吸入ばく露実験において中枢神経への影響を観察した報告では、興奮性の低下がみられ、36 ppm が NOAEL、71 ppm が LOAEL であった^{6、7)}。これは麻酔作用なので、区分 3 に該当する。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 評価レベル = 3.6 ppm</p>																						
<p>ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)</p>	<p>試験で得られた LOAEL = 10 ppm (36 mg/m³) 根拠：ラットを 5 時間×5 日/週×10 ヶ月間ばく露した実験で、10 ppm では気管支上皮の扁平上皮化生、100 ppm では肝細胞の脂肪変性、滑面小胞体の増加、毛細胆管の変化がみられている⁹⁾。 不確実性係数 UF = 100 根拠：13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた LOAEL を使用する。 すなわち、UF として、種差 (10)、LOAEL→NOAEL への変換 (10)、期間 (1) の積を用いるとともに、(5 時間/8 時間×5 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。 評価レベル = 36 mg/m³ × (5/8×5/5) / 100 = 0.23 mg/m³ (0.063 ppm)</p>																						
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>許容濃度等(2009年7月31日確認) ACGIH TLV-TW: 10 ppm (36 mg/m³) (1971)、TLV-STEL : 15ppm(53mg/m³) (1993) 要旨 ㊦ 酢酸ビニルによる職業ばく露によって引き起こされる中枢神経系 (CNS) 影響、眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 10 ppm (36 mg/m³) の TLV-TWA、15ppm(53mg/m³) の TLV-STEL が推奨される。 酢酸ビニルはすみやかにアセトアルデヒドに代謝されることが刺激性影響の原因と考えられる。(現行のアセトアルデヒドに対する TLV ドキュメンテーションを参照)。げっ歯類での慢性バイオアッセイで酢酸ビニルの発がん性が陽性であることが示されていること証拠として、酢酸ビニルに対して動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A 3 注記が付記された。 眼刺激性に対する安全措置として TLV-STEL が推奨されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。</p>																						
<p>水環境有害性</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">分類</th> <th>毒性値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">急性毒性</td> <td>魚類</td> <td>LC₅₀ = 2.4 mg/L (96-h)</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>EC₅₀ = 9.2 mg/L (48-h):遊泳阻害*</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>ErC₅₀ = 8.9 mg/L (48-h) 生長阻害 (速度法)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>EC₅₀ =</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">慢性毒性</td> <td>魚類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>NOEC = 0.32 (21-d) 繁殖阻害</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>NOEC =</td> </tr> </tbody> </table>	分類		毒性値	急性毒性	魚類	LC ₅₀ = 2.4 mg/L (96-h)	甲殻類	EC ₅₀ = 9.2 mg/L (48-h):遊泳阻害*	藻類	ErC ₅₀ = 8.9 mg/L (48-h) 生長阻害 (速度法)	その他	EC ₅₀ =	慢性毒性	魚類	NOEC =	甲殻類	NOEC = 0.32 (21-d) 繁殖阻害	藻類	NOEC =	その他	NOEC =	<p>環境残留性：生分解性 = 82~98% (BOD、2 週間) 生物濃縮性：BCF = 、log P o/w = 0.73</p>
分類		毒性値																					
急性毒性	魚類	LC ₅₀ = 2.4 mg/L (96-h)																					
	甲殻類	EC ₅₀ = 9.2 mg/L (48-h):遊泳阻害*																					
	藻類	ErC ₅₀ = 8.9 mg/L (48-h) 生長阻害 (速度法)																					
	その他	EC ₅₀ =																					
慢性毒性	魚類	NOEC =																					
	甲殻類	NOEC = 0.32 (21-d) 繁殖阻害																					
	藻類	NOEC =																					
	その他	NOEC =																					

健康影響評価TF結論

発がん性

閾値の有無：有り

根拠：CHO細胞を用いたSCEで陽性、ヒトリンパ球で染色体異常、SCE,小核で陽性がみとめられたと報告されているが、労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち、微生物を用いる変異原性試験で「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。酢酸ビニルは体内で速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドに遺伝毒性があると報告されている。アセトアルデヒドはアルコールの代謝物でもある。

閾値がある場合

実験で得られたNOAEL=50ppm

根拠：(吸入ばく露)雌雄のSDラットに50,200,600ppm6時間週5日104週ばく露したところ、雌雄の600ppm群で鼻腔の扁平上皮癌、雄の200ppm以上で鼻腔の乳頭腫、雄の600ppm群で鼻腔の上皮内癌が発生している。雄の600ppm群で鼻腔の総腫瘍発生率が有意に増加している。¹⁾

不確実係数 UF=100

根拠：種差(10)、発がん(10)

評価レベル=50ppm×6/8×1/100=0.38ppm

労働年数補正後 = 0.38 ppm / (45/75) = 0.63 ppm

[参考]

なお、酢酸ビニルは体内で速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドに遺伝毒性があると報告されているので、代謝物であるアセトアルデヒドとしての評価を参考として下記に示した。

閾値の有無：閾値なし

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た。

閾値がない場合

UR = 2.2×10^{-6} per ug/m³

RL(10⁻⁴)=5×10 ug/m³ =0.027 ppm

根拠：IRIS¹⁴⁾ 吸入発がん性試験でrat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんについてLinearized multistage-variable exposure input formで算出されている。

なお、当リスク評価事業における前提条件(呼吸量 10/20m³/日、ばく露日数 240日/年、労働生涯 45/75)に基づいて換算すれば以下となる。

労働補正RL(10⁻⁴)= 2.5×10^2 μg/m³ = 0.14 ppm

計算式

労働補正RL(10⁻⁴)=RL(10⁻⁴)/(10/20×240/365×45/75)= 2.5×10^2 μg/m³=0.14ppm

許容濃度(2009年7月31日確認)

ACGIH TLV-TWA: 10 ppm (36 mg/m³) (1971)、TLV-STEL : 15ppm(53mg/m³)

(1993)

要旨

酢酸ビニルによる職業ばく露によって引き起こされる中枢神経系 (CNS) 影響、眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 10 ppm (36 mg/m³) の TLV-TWA、15ppm(53mg/m³)の TLV-STEL が推奨される。

酢酸ビニルはすみやかにアセトアルデヒドに代謝されることが刺激性影響の原因と考えられる。(現行のアセトアルデヒドに対する TLV ドキュメンテーションを参照)。げっ歯類での慢性バイオアッセイで酢酸ビニルの発がん性が陽性であることが示されていること証拠として、酢酸ビニルに対して動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A3 注記が付記された。眼刺激性に対する安全措置として TLV-STEL が推奨されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。

有害性評価書

物質名：酢酸ビニル

1. 化学物質の同定情報

名称：酢酸ビニル (Vinyl acetate)

別名：ビニルアセテート、酢酸ビニルモノマー

Vinyl acetate monomer、VAC、VAM

Acetic acid ethenyl ester、1-Acetoxyethylene、Acetic acid vinyl ester

化学式：C₄H₆O₂

分子量：86.1

CAS 番号：108-05-4

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第180号

2. 物理的・化学的性状 ²⁾

外観：特徴的な臭気のある無色流動性液体	凝固点：℃
比重(水=1)：0.9	引火点(C.C.)：-8℃
沸点：72℃	発火点：402℃
初留点：℃	爆発限界(容量%) 下限：2.6 上限：13.4
蒸留範囲：℃ ~ ℃	溶解性(水)：2.5g/100ml(20℃)
蒸気圧：11.7kPa(20℃)	オクターブ/水分分配係数 log Pow:0.73
蒸気密度(空気=1)：3.0	換算係数： 1ppm=3.58mg/m ³ @20℃ 3.52@25℃ 1mg/m ³ =0.279ppm@20℃ 0.284@25℃
融点：-93℃	

3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：110,483 トン/2003年³⁾

輸入量：9,355 トン/2003年³⁾

用途：酢酸ビニル樹脂用モノマー、エチレン・スチレン・アクリレート・メタクリレート等との共重合用モノマー、ポリビニルアルコール、接着剤、エチレン・酢ビコポリマー、合成繊維、ガムベース³⁾、中間物⁴⁾

製造業者：日本合成化学工業、クラレ、昭和電工、日本酢ビ・ポパール、電気化学工業³⁾

4. 有害性データ

(1) 健康影響

ア 急性毒性(致死性) ¹⁾

	ラット	マウス	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	2,920 mg/kg	1,613 mg/kg	—	—
吸入 LC ₅₀	1,243-3,680ppm(4 h)	1,460-5,150ppm(4 h)	2,500-8,800 ppm(4 h)	5,210-21,800ppm(4 h)
経皮 LD ₅₀	—	—	2,335-7,474 mg/kg	—

急性毒性の死亡例ではいずれの動物種においても努力呼吸、継続の痙攣がみられ、肺の障害が

報告されている。

イ 皮膚腐食性／刺激性 ¹⁾

ヒトへの影響

皮膚刺激性を有し、皮膚に水疱形成を引き起こす。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性 ¹⁾

眼刺激性については低いと報告されている。

ヒトへの影響

酢酸ビニルの眼及び鼻に対する刺激性の閾値は、10-22 ppm(35-77 mg/m³)と報告されている。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性 ¹⁾

ヒトへの影響

酢酸ビニル樹脂加工されたガータベルトや時計バンドによって感作されたという報告がある。

¹⁾

オ 生殖細胞変異原性

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

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うち「微生物を用いる変異原性試験」で「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。¹⁰⁾

*In vitro*試験では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示しているが、その他の試験系では全て陽性である。CHO細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、シリアンハムスター胚細胞を用いるトランスフォーメーション試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験でいずれも陽性の結果が報告されている。また、大腸菌及びヒトリンパ球のDNAとクロスリンクを生じるという報告がある。¹⁾

生体内マウス骨髄細胞において、酢酸ビニルは投与量と相関のあるSCEの発生頻度増加を示した。

⁶⁾

*In vivo*試験ではC57BL/6マウスに1,000-2,000 mg/kgを腹腔内投与した実験で骨髄細胞の小核を有意に誘発させる。ラット及びマウスを1,000 ppm以下に6時間/日×5日/週×4週及び6時間/日×5日/週×3カ月で吸入ばく露を行った実験でいずれも小核の誘発は認められていない。また、ラット及びマウスに4週間の飲水投与を行った実験でも骨髄で小核の誘発は認められていない。¹⁾

カ 発がん性 ¹⁾

(1) 吸入ばく露

雌雄のSwissマウスを50、200、600 ppmに6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験では、ばく露に関連した腫瘍の発生はみられていない。

同様に雌雄のSDラットを50、200、600 ppmに6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験では、雌雄の600 ppm群で鼻腔の扁平上皮癌、雄の200 ppm以上の群で鼻腔の乳頭腫、雄の600 ppm群で鼻腔の上皮内癌が発生している。雄の600 ppm群では鼻腔の総腫瘍発生率が有意に増加している。

(2) 経口投与

日本バイオアッセイ研究センターで実施された雌雄のBDF1マウスに400、2,000及び10,000 ppmを104週間飲水投与した実験では、雌雄の10,000 ppm群で口腔及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、食道及び喉頭の扁平上皮癌、雌の2,000 ppm群で食道の扁平上皮乳頭腫及び喉頭の扁平上皮癌の発生が認められている。

同様に日本バイオアッセイ研究センターで実施された雌雄のF344ラットに400、2,000及び10,000 ppmを104週間飲水投与した実験では、雄の10,000 ppm群で口腔の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌の400 ppm以上の群で口腔の扁平上皮癌、雌の10,000 ppm群で食道の扁平上皮癌の発生が認められている。

ヒトへの影響

発がん性評価 (2009年7月31日確認)

IARC 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある⁹⁾

ACGIH A3: 動物発がん性であるが、ヒトとの関連は不明⁵⁾

日本産業衛生学会 第2群B: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質⁸⁾

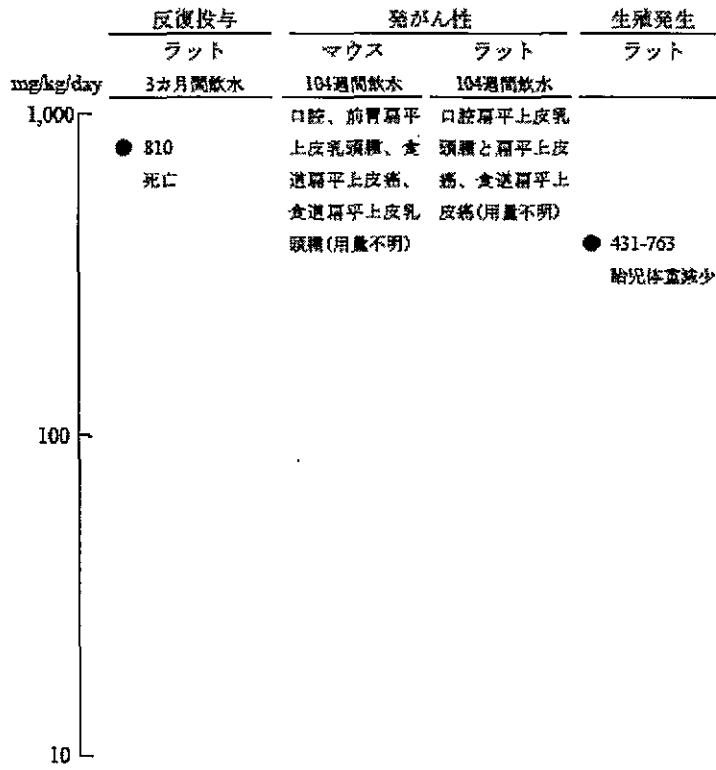
ほ乳動物毒性図(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果 (腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)								文献	
			雄				雌					
			(ppm)									
			0	400	2,000	10,000	0	400	2,000	10,000		
マウス (BDF1)	経口 (飲水)	用量: 400, 2,000, 10,000 ppm 投与期間: 104週間	口腔									1)
			扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	4/50	0/50	0/50	0/50	3/49	
			扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	13/50	0/50	0/50	0/50	15/49	
			食道									
			扁平上皮乳頭腫	—	—	—	—	0/50	0/50	1/50	0/49	
			扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	7/50	0/50	0/50	0/50	1/49	
			前胃									
			扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	0/50	1/49	
			扁平上皮癌	1/50	0/50	0/50	7/50	0/50	0/50	0/50	3/49	
			喉頭									
扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50	1/49				
ラット (F344)	経口 (飲水)	用量: 400, 2,000, 10,000 ppm 投与期間: 104週間	口腔								1)	
			扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	2/50	—	—	—		—
			扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	5/50	0/50	1/50	1/50		3/50
			食道									
			扁平上皮癌	—	—	—	—	0/50	0/50	0/50		1/50
ラット (SD)	吸入	用量: 50, 200, 600 ppm 投与期間: 6時間/日×5日/週 ×104週間	鼻腔								2) 3)	
			扁平上皮癌	0/59		2/59	0/60	0/60	0/60	4/59		
			乳頭腫	0/59	1/59	4/59						
			潜在癌	0/59		1/59						

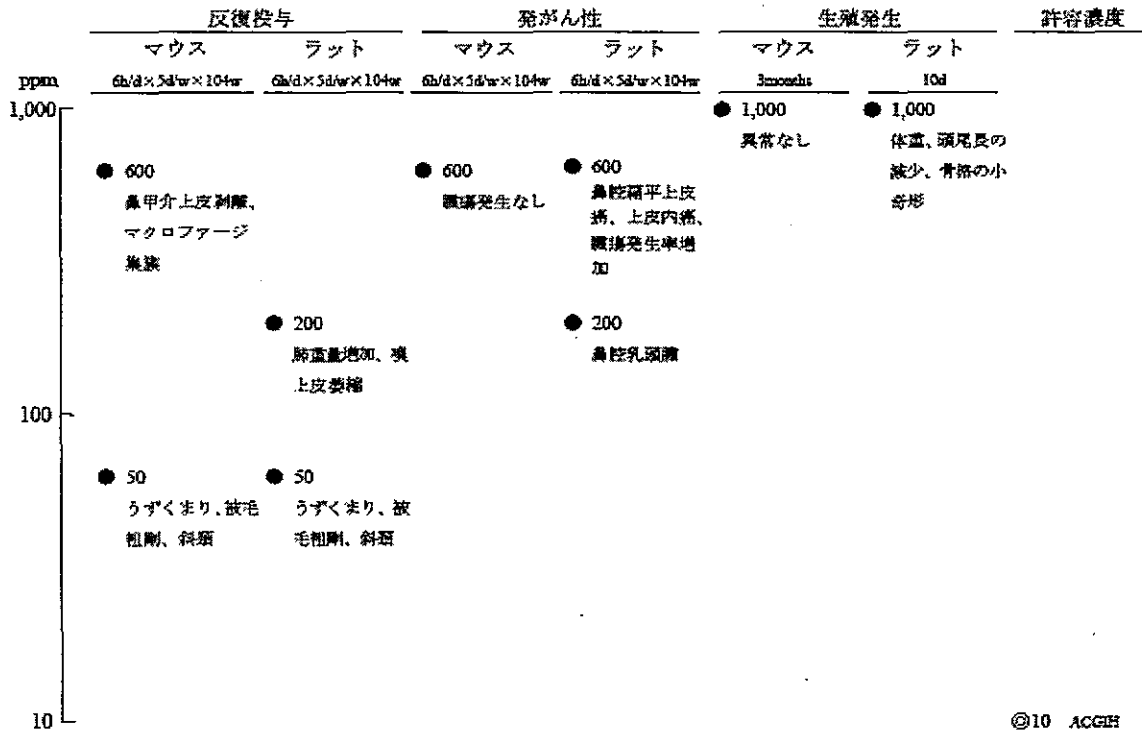
引用文献

- 1) 労働省基研第851号の2, 酢酸ビニル等4物質に係わるがん原性試験の結果について (1996).
- 2) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 63 (1995).
- 3) ATSDR, Draft Toxicological Profile for Vinyl Acetate (1991).

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



キ 生殖毒性¹⁾

(1) 吸入ばく露

マウスを1,000 ppmに3ヵ月間ばく露した実験では雌雄とも生殖器官に異常はみられていない。ラットを1,000 ppmに6時間/日で妊娠6-15日の10日間ばく露した実験で、母動物で毒性がみられ、胎児では骨化遅延を含む成長遅延がみられている。

ラットを1,000 ppmに妊娠6-15日の10日間ばく露した実験で、胎児の体重及び頭尾長が減少し、骨格の小奇形及び変異がみられたが、奇形は出現しなかった。母動物では体重増加の抑制及び肺のうっ血がみられている。

(2) 経口投与

ラットに5,000 ppmを飲水投与した2世代生殖試験では、F0及びF1世代において雄に起因する受精率の低下がみられている。また、1,000 ppmを妊娠6-15日の10日間飲水投与した実験では、母動物で体重増加の抑制と肺のうっ血がみられ、腹児数が減少し、胎児の体重及び頭尾長が減少し、骨の軽微な奇形及び変異が増加している。

ラットに5,000 ppm(477 mg/kg/day相当)を妊娠6-15日の10日間飲水投与した実験で、母動物で体重増加の抑制がみられ摂餌量及び飲水量が減少したが、胎児に毒性及び奇形はみられていない。

ラットに5,000 ppm(431-763 mg/kg/day相当)を飲水投与した2世代生殖試験では、F0母動物で体重増加の抑制及び摂水量の減少がみられ、F1世代の体重が減少したが、奇形はみられていない。また、ラットに950 mg/kg/dayを3ヵ月間または235 mg/kg/dayを104週間飲水投与した実験では雌雄の生殖器官に異常は認められていない。

ク 特定臓器毒性/全身毒性(単回ばく露)

ボランティアに19.7-71 ppmの酢酸ビニルを0.5-4hばく露したところ、気管支に刺激が見られたとの報告がある⁶⁾。

酢酸ビニルの鼻に対する刺激性の閾値は、10-22 ppm(35-77 mg/m³)と報告されており、喉に対する刺激は200 ppm(704 mg/m³)からみられている。¹⁾

ウサギを用いた40分間吸入ばく露実験において中枢神経への影響を観察した報告では、興奮性の低下がみられ、36 ppmがNOAEL、71 ppmがLOAELであった^{6、7)}。

ケ 特定臓器毒性/全身毒性(反復ばく露)¹⁾

(1) 経口投与

ラットおよびマウスに810 mg/kg/dayを3ヵ月間飲水投与した実験で死亡がみられていない。

(2) 吸入ばく露

マウスを6時間/日×5日/週×4週間ばく露した実験で、500 ppmでは呼吸困難、1,000 ppmでは体重増加の抑制がみられている。同じ条件でラットでも500 ppmで呼吸困難がみられている。

マウスを6時間×5日/週×3ヵ月間ばく露した実験で、200 ppmでは鼻甲介上皮の炎症、軽度の多巣性気管支炎、1,000 ppmでは上部気道の上皮の過形成及び化生がみられている。

マウスを6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験で、50 ppmではうずくまり、被毛粗剛、斜頸、600 ppmでは鼻甲介上皮の剥離、マクロファージの集簇がみられている。同じ条件でラ

ットでは50 ppmではうずくまり、被毛粗剛、斜頸、200 ppmでは肺の相対重量の増加、嗅上皮の萎縮がみられている。

マウスまたはラットを600 ppmに104週間ばく露した実験で血糖値の減少、嗅上皮の萎縮と再生、肺の重量増加、気管支上皮の剥離とマクロファージの集簇などがみられている。

ラットを5時間×5日/週×10ヵ月間ばく露した実験で、10 ppmでは気管支上皮の扁平上皮化生、100 ppmでは肝細胞の脂肪変性、滑面小胞体の増加、毛細胆管の変化がみられている。

ラットを6時間/日×15日間ばく露した実験で、2,000 ppmでは鼻刺激、肺でのマクロファージの集簇、雄の体重増加の抑制、250 ppmでは雌の体重増加の抑制がみられている。

コ 許容濃度の設定 (2009年7月31日確認)

ACGIH TLV TWA : 10 ppm (36mg/m³) (1971) ; TLV STEL : 15 ppm (53mg/m³) (1993)⁶⁾
 日本産業衛生学会 設定なし⁸⁾

ACGIH Documentation (2001) 要旨⁷⁾

酢酸ビニルによる職業ばく露によって引き起こされる中枢神経系 (CNS) 影響、眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 10ppm (36 mg/m³) の TLV TWA、15ppm (53mg/m³) の TLV STEL が推奨される。

酢酸ビニルはすみやかにアセトアルデヒドに代謝されることが刺激性影響の原因と考えられる。(現行のアセトアルデヒドに対する TLV ドキュメンテーションを参照)。げっ歯類での慢性バイオアッセイで酢酸ビニルの発がん性が陽性であることが示されていること証拠として、酢酸ビニルに対して動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A 3 注記が付記された。眼刺激性に対する安全措置として TLV-STEEL が推奨されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。

(2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ¹⁾

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C ₅₀ (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間):影響指標
藻類	<i>Scenedesmus quadricauda</i> (セネデスマス) <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> ¹²⁾	370(7-d):増殖阻害 (EC ₀) ErC ₅₀ 8.9 (48-h) 生長阻害 (速度法)	7.4 (48-h)生長阻害 (速度法)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	52(48-h):遊泳阻害	
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー) <i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル) <i>Orizias latipes</i> ¹²⁾	9.2 (48-h):遊泳阻害 ¹²⁾ 19(96-h) 18.0(96-h) 2.4 (96-h)	0.32 (21-d) 繁殖阻害

イ 環境運命

分解性：

好氣的 良分解性（化審法既存物質点検）

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100mg/l	30mg/l
BOD から算出した分解度		
82～98%		

嫌氣的

3日間の誘導期間の後、100%分解されたとの報告がある。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数=26.32×10⁻¹² cm³/分子・sec(25°C)で11)、OHラジカル濃度=5.0×10⁵～1×10⁶分子/cm³とした時の半減期は7.3～14.6時間と計算される。

スモッグチャンバー試験では、光酸化反応による半減期は4.1～6.5時間と報告されている。

濃縮性 1)

報告なし。

生物蓄積性 (BCF 又は log Pow)：

log Pow=0.73 2)

ウ 環境分布・モニタリングデータ 1)

平成 7 年度 4/18 (検出数/検体数) 55～5,000ng/m³ (検出範囲)

平成 12 年度 8/42 (検出数/検体数) 5/14 (検出地点/調査地点) 21～5,500ng/m³ (検出範囲)

5. 物理的・化学的危険性 2)

ア 火災危険性：引火性が高い。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重く、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る。

エ 化学的危険性：加温や光、過酸化物の影響により容易に重合して、火災または爆発の危険を伴う。強酸化剤と激しく反応する。

備考

この有害性評価書は、主として「既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（2002）」（化学物質評価研究機構（CERI））を原文のまま引用したものである。

この有害性評価書は平成 17 年度（平成 18 年 3 月）作成したものであるが、許容濃度や発がん分類又は US EPA IRIS 等適宜改訂される情報は平成 21 年 7 月の時点で更新した。

引用文献

- 1) 既存化学物質安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0347（1995）
- 3) 化学工業日報社「14705 の化学商品」（2005）
- 4) 経済産業省 化学物質の製造・輸入に関する実態調査（平成 13 年度実績）の確報値
- 5) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1996）和訳、ACGIH
- 7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2001）ACGIH
- 8) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 47 巻（2005）、日本産業衛生学会
- 9) IARC Monograph Vol.63（1995）、IARC
- 10) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性データ集 補遺 3 版(2005) JETOC
- 11) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版）平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>
- 12) 化学物質の環境リスク評価 第 2 巻、環境省（2003）

有害性評価書

No. 38 (有害性)

1, 2-ジブロモエタン (別名EDB) (1,2-Dibromoethane)

目次

本文	1
参考1 有害性総合評価表	3
参考2 有害性評価書	6

2009年6月

厚生労働省

化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会

1 物理的性状等

(1) 化学物質の基本情報

名 称：1,2-ジブロモエタン

別 名：二臭化エチレン、エチレンジブロミド、EDB

化 学 式：C₂H₄Br₂

分 子 量：187.9

CAS 番号：106-93-4

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第279号

(2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体
溶解性(水)：0.34 g/100 ml (20°C)

比重(水=1)：2.2

オクタン/水分配係数 log Pow:1.93

沸 点：131°C

換算係数：

1mg/m³ = 0.13 ppm (25°C)

蒸気圧：1.5 kPa (20°C)

1ppm = 7.69 mg/m³ (25°C)

蒸気密度(空気=1)：6.5

融 点：10°C

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入量：10³~10⁴ トン (2004年)²⁾

(官報公示整理番号2-59、 α 、 ω -ジブロモアルカン(C=2~4)として)

用 途：ガソリンのアンチノック剤、土壌および農作物の殺菌剤

2 有害性評価(詳細を参考1、参考2に添付)

(1) 発がん性

○発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある

根拠：IARC 2A (参考：EU 2)

○閾値の有無の判断：閾値なし

根拠：ほとんどの in vitro 遺伝毒性試験及び、多種の in vivo 遺伝毒性試験において変異原性が確認されている。

○ユニットリスクを用いたリスクレベルの算出

RL(10⁻⁴) = 2×10⁻¹ µg/m³

UR=6×10⁻⁴ (µg/m³)⁻¹

根拠：EPA IRISでは、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスクを UR=6×10⁻⁴ (µg/m³)⁻¹ としている。(データの算出根拠：US-NTPの吸入試験、ラット雌による)

なお、ユニットリスクは、呼吸量を20m³/日、ばく露日数を360日/年としており、呼吸量10m³/日、ばく露日数240日/年/日、就業年

数/生涯変数 45/75 に基づいて労働補正すれば以下となる。
労働補正後のRL(10^{-4})に対応する濃度

$$\begin{aligned} \text{RL}(10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) &= (2 \times 10^{-1}) / 0.2 = 1 \times 10^{-1} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \\ &= 1 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3 \quad (1.3 \times 10^{-5} \text{ppm}) \end{aligned}$$

(2) 発がん性以外の有害性

- 急性毒性：あり
- 皮膚腐食性／刺激性：あり
- 眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり
- 皮膚感作性：あり
- 生殖・発生毒性：あり
- 反復投与毒性（生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く）：あり

(3) 許容濃度等

- ACGIH：設定なし、経皮吸収性
- 日本産業衛生学会：設定なし
- ODFG MAK：設定なし、経皮吸収性
- UK WEL：0.5ppm(3.85mg/m³)

(4) 評価値

- 一次評価値： $1.3 \times 10^{-5} \text{ppm}$
- 二次評価値：(検討中)

	告) ¹⁰⁾
ウ 感作性 (評価レベルが 求めれば記載 し算出根拠を 記す)	皮膚感作性：あり 根拠：自己実験の例として1,2-ジプロモエタンを数回の投与の後、感作を起こした(EHC によるPflesserらの1938年の報告) ⁸⁾ 。 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒 性(生殖・発生 毒性/遺伝毒性 /発がん性は除 く)	<u>評価レベル-1</u> 無毒性量等 (NOEL) = 23.1 mg/m ³ (3 ppm) 吸入 根拠：Reznikら(EHC 1996による) ⁹⁾ はF344 ラットおよびB6C3F1 マウス各群雌雄 10 匹に、23.1、115.5、577.5 mg/m ³ (3, 15 and 75 ppm) の1,2-ジプロモエタンを1日6 時間、週6日、13週間吸入ばく露した。低濃度群の雄マウス4匹が投与期間終了前に 死亡した。ラット、マウスとも13週には高濃度群は鼻腔の嗅上皮に重度の壊死と萎縮 がみられた。中低濃度群では扁平上皮化生、過形成、鼻腔の呼吸上皮の巨大細胞がみ られた。扁平上皮化生、過形成、上皮の巨大細胞も喉頭、気管、細気管支にみられた。 鼻腔の変化に基づきNOELは23.1 mg/m ³ (3 ppm)であった。 UF=10 (種差)、 評価レベル = 1.7 mg/m ³ (2.2×10 ⁻¹ ppm) 計算式：23.1 mg/m ³ ×6/8×(1/10) = 1.73 mg/m ³ 1日あたりばく露時間8時間/6時間の補正を行った。 <u>評価レベル-2</u> 無毒性量等 (NOAEL) = 40 mg/kg bw ラット2週間経口投与 根拠：Ghanayemら(IRIS2004による) ⁹⁾ は雄のF344 ラット各群8匹に40、80mg/kgの 1,2-ジプロモエタンを週5日2週間コーン油に溶解して経口投与した。高用量群の50% は前胃の細胞増殖がみられたが、低用量群ではみられず、対照群でも2匹にみられた だけであった。角化亢進も高用量群で有意な増加を示した。 不確実性係数 UF = 100 根拠：(種差 10、試験の期間：2週間と短いため10) 評価レベル = 2.4 mg/m ³ (3.1×10 ⁻¹ ppm) 計算式：40 mg/kg bw×60kg/10(m ³ /日)×1/(100) = 2.4mg/ m ³
オ 生殖・発生 毒性	無毒性量等 (LOAEL) = 0.46 mg/m ³ 根拠：Schraderら(1988)(EHC 1996による)は1,2-ジプロモエタンの男性への生殖 能影響についてコロラドの10人の森林作業者と6人の非ばく露者について短期縦断的 研究を行っている。気中1,2-ジプロモエタンの6週間の時間加重平均濃度は0.46 mg/m ³ (最高濃度16 mg/m ³)であり、経皮吸収が顕著であった。ばく露群では精子運動率、精 液量が有意に減少した。 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAELからの変換 評価レベル = 4.6×10 ⁻² mg/m ³ (6.0×10 ⁻³ ppm) 計算式：0.46/10=0.046
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：あり

<p>(変異原性を 含む)</p>	<p>根拠： <i>In vitro</i> ではほとんどの試験で陽性の結果を示す。ネズミチフス菌（サルモネラ菌）、大腸菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化法の有無に関わらず陽性を示し、その他細菌を用いる突然変異試験や DNA 損傷試験でも陽性である。げっ歯類細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、また、ヒトリンパ球細胞を用いる染色体異常試験で陽性を示すことも報告されている。</p> <p><i>In vivo</i> では、一部に陰性の結果を示す報告があるものの、多くの試験で陽性の結果を示す。マウスの小核試験、ショウジョウバエの劣性伴性致死試験も陽性と報告されている。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある 根拠： IARC 2A</p> <p>閾値の有無： 閾値なし 根拠： ほとんどの <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験及び、多種の <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験において変異原性が確認されている。</p> <p>閾値がない場合 $RL(10^{-4}) = 2 \times 10^{-1} \mu\text{g}/\text{m}^3$ EPA IRISでは、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスクを $UR = 6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている⁹⁾。 (データの算出根拠： US-NTP の吸入試験、ラット雌による) また相対リスクは、 $RL(10^{-4}) = 2 \times 10^{-1} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ としている。</p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10m³/日、ばく露日数 240日/年）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 $RL(10^{-4}) = 1 \times 10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3$ (1.3 × 10⁻⁵ ppm) 計算式： $RL(10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) = (2 \times 10^{-1}) / 0.2 = 1 \times 10^{-1} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$</p> <p>(参考) 閾値がある場合 動物を用いた発がん性試験で低用量群より高頻度に腫瘍の発生がみられるため、NOAEL は求められない。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TWA： 数値は割り当てない、経皮吸収性 根拠： 強度の粘膜、眼、皮膚の刺激性があり、生殖毒性も報告されている。複数の投与経路による動物実験で発がん性が報告されており発がん性記号 A3 を付した数値なしの TLV を勧告する。皮膚からの吸収により全身毒性を起こすことがあるため、経皮吸収注意記号を勧告する。</p> <p>日本産業衛生学会 未設定</p> <p>DFG MAK 未設定 “H” 経皮吸収に注意</p>

(参考2)

有害性評価書

物質名： 1,2-ジブロモエタン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称： 1,2-ジブロモエタン

別 名： 二臭化エチレン、エチレンジブロミド、EDB

化学式： $C_2H_4Br_2$

分子 量： 187.9

CAS 番号： 106-93-4

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第279号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外 観： 特徴的な臭気のある、無色の液体 溶解性 (水)： 0.34 g/100 ml (20°C)

比 重 (水=1)： 2.2

オクターブ水分配係数 $\log Pow$: 1.93

沸 点： 131°C

換算係数：

$1 \text{ mg/m}^3 = 0.13 \text{ ppm (25°C)}$

蒸気圧： 1.5 kPa (20°C)

$1 \text{ ppm} = 7.69 \text{ mg/m}^3 (25°C)$

蒸気密度 (空気=1)： 6.5

融 点： 10°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

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

イ 爆発危険性： 金属粉末と接触すると火災と爆発の危険性(「化学的危険性」参照)。

ウ 物理的危険性： 情報なし

エ 化学的危険性： 高温面や炎に触れると分解し、有毒で腐食性のフェーム(臭化水素、臭素)を生成する。光、水分の影響下で徐々に分解して、腐食性の臭化水素を生じる。粉末状のアルミニウムやマグネシウム、金属類(ナトリウム、カリウム、カルシウムなど)、強塩基、強力な酸化剤と激しく反応して、火災と爆発の危険をもたらす。脂肪、ゴム、ある種のプラスチック、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量： $10^3 \sim 10^4$ トン (2004年)²⁾

官報公示整理番号2-59、 α 、 ω -ジブロモアルカン(C=2~4)として

用 途： ガソリンのアンチノック剤、土壌および農作物の殺菌剤²⁾

製造業者： 情報なし

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(1,2-ジプロモエタン)の急性毒性試験結果(致死性)を以下にまとめる。

1,2-ジプロモエタンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	データなし	2304 mg/ m ³ /4h ⁸⁾	データなし
経口、LD ₅₀	420 mg/kg ¹⁰⁾	117 mg/kg ¹³⁾	55 mg/kg ¹³⁾
経皮、LD ₅₀	データなし	300 mg/kg ¹³⁾	300 mg/kg ¹³⁾
腹腔内、LD ₅₀	220 mg/kg ¹³⁾	データなし	データなし

イ 刺激性及び腐食性

1%の1,2-ジプロモエタンの酢酸ジエチレングリコールモノブチルエーテル溶液を14日間に10回ウサギの耳と剃毛した腹部(包帯で保護)に塗布した。耳では紅斑、皮膚剥脱など軽度の刺激が見られ、腹部では紅斑、浮腫を伴い、壊死と表皮の離脱を伴う強い刺激性を示した。投与終了後7日目には癒痕を残さず回復した。1,2-ジプロモエタンの原液、1%および10%プロピレングリコール溶液をウサギの両眼に点眼し片方は30秒後に水で洗眼した。結膜刺激が両眼とも見られ、軽度の角膜表面の壊死もみられた。投与12日後には完全に回復し虹彩、レンズにも傷はみられなかった。原液と1%溶液に反応差はみられなかった。(EHCによるRoweらの報告)¹⁰⁾

ウ 感作性

動物実験の報告は無い。¹⁰⁾

エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

Reznikら(EHC 1996による)⁹⁾はF344ラットおよびB6C3F1マウス各群雌雄10匹に、23.1、115.5、577.5 mg/m³(3, 15, 75 ppm)の1,2-ジプロモエタンを1日6時間、週6日、13週間吸入ばく露した。低濃度群の雄マウス4匹が投与期間終了前に死亡した。ラット、マウスとも13週には高濃度群は鼻腔の嗅上皮に重度の壊死と萎縮がみられた。中低濃度群では扁平上皮化生、過形成、鼻腔の呼吸上皮の巨大細胞がみられた。扁平上皮化生、過形成、上皮の巨大細胞も喉頭、気管、細気管支にみられた。鼻腔の変化に基づくNOELは23.1 mg/m³(3 ppm)であった。

Roweら(EHC 1996による)⁹⁾は雌ラット(系統不明)10匹に768 mg/m³(100 ppm)の1,2-ジプロモエタンを1日7時間9日間に7回ばく露した。体重減少及びばく露1、5、7回後にそれぞれ死亡がみられた。生存動物も瘦削し、汚染状態がみられた。解剖の結果胃は血液に染った餌で満たされていた。肺、肝臓、腎臓重量は有意な増加を示した。組織学検査の結果、肺胞壁は軽度の白血球浸潤を伴う肥厚、肝臓の広範な混濁腫脹(脂肪変性はみられない)、脾臓の軽度な鬱血とヘモジデリン沈着がみられた。

Nitschkeら(EHC 1996による)⁹⁾は雌雄のF344ラットに0, 23, 77, 307 mg/m³(0, 3, 10, 40 ppm)の1,2-ジプロモエタンを1日6時間、週6日、13週間吸入ばく露した。307 mg/m³群では体重増加の抑制、肝臓、腎臓重量の高値、鼻甲介呼吸上皮の過形成と化生がみられた。77 mg/m³群では鼻甲介呼吸上皮の軽度の過形成がみられた。88日間の回復期間では1匹を除き病変は退

縮した。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

Ghanayemら(IRIS2004による)⁹⁾は雄のF344ラット各群8匹に40、80mg/kgの1,2-ジブプロモエタンを週5日2週間コーン油に溶解して経口投与した。高用量群の50%は前胃の細胞増殖がみられたが、低用量群ではみられず、対照群でも2匹にみられただけであった。角化亢進も高用量群で有意な増加を示した。原著の著者は前胃の細胞増殖は発がんの前段階の可能性を示唆している。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

Shortら(1979)(EHC 1996による)⁹⁾は雄のSDラット各群3~4匹に1,2-ジブプロモエタンを146, 300及び684 mg/m³(19, 39, 89 ppm)1日7時間週5日10週間吸入ばく露した。300及び684 mg/m³群は体重増加の抑制がみられ、684 mg/m³群では死亡がみられた。これらの群では、精巣重量減少、テストステロンの低下、精巣、精囊、前立腺、精巣上体の萎縮が見られた。146, 300 mg/m³群の雄と無処置雌の交配では90%で妊娠が認められ、着床率、胚生存率、吸収率は正常であったが、684 mg/m³群との交配では妊娠が認められなかった。雌のSDラットに1,2-ジブプロモエタンを154, 300及び614 mg/m³(20, 39, 80 ppm)1日7時間週7日3週間吸入ばく露した。614 mg/m³群では体重増加の抑制、死亡がみられた。3週間のばく露後、雌ラットは無処置雄と交配した。614 mg/m³群の雌はばく露後3、4日後まで発情が認められず、正常な性周期もみられず、10日間の交配期間で他の群と比較して低交配率を示した。154, 300 mg/m³群の陰スミアは正常であった。これら3群とも1腹あたりの着床率、胚生存率、吸収率に差は認められなかった。病理組織学的検査でも卵巣、子宮に異常所見は認められなかった。生殖能力でのNOELは300 mg/m³と結論づけられた。

Shortら(1978)(EHC 1996による)⁹⁾は妊娠したSDラットとCD-1マウスに146, 292および614 mg/m³(20, 38, 80 ppm)の1,2-ジブプロモエタンを妊娠6日から15日まで1日23時間吸入ばく露した。母獣への影響はラットマウスとも体重増加、摂餌量が全投与群でみられた。死亡率の顕著な増加がラットの614 mg/m³群とマウスの292, 614 mg/m³群に認められた。血腫、外脳症、骨変異がラットマウスとも母体毒性が認められた高用量群の胎児にのみ認められた。

SmithとGoldman(1983)(EHC 1996による)⁹⁾は妊娠したLong-Evansラット各群16匹に3.3, 51.2および512 mg/m³の1,2-ジブプロモエタンを妊娠3日から20日まで1日4時間、週3日吸入ばく露した。高用量群の児は回転棒(試験でのパフォーマンス)と、T迷路による明暗弁別課題の習得過程で対照群と比較して好成績を示した。同様の変化は51.2 mg/m³群にも軽度に見られたが、3.3 mg/m³群では効果は認められなかった。DRL-20(低頻度差別強化20秒)、直線走路の走行速度、受動回避試験はいずれも影響は受けなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

Shivanandappaら(1987) (EHC 1996 による)⁸⁾は離乳直後の雄アルビノラット各群 10 匹に 100 または 500 mg/kg (10 または 50 mg/kg/日相当)の 1,2-ジプロモエタンを 90 日間混餌投与した。毒性兆候は見られず、血清中酵素活性にも変化はみられなかった。各群 5 匹は無処置の雌と交配した。生殖能に変化は見られなかった。2 週間の交配期間後、雄を解剖したが、精巣に組織学的に正常であった。妊娠雌を出産させたが、平均胎児数、出生時体重、児の性比に無処置雄による対照群との差は見られなかった。雄ラットの生殖能力に対するNOELは 50 mg/kg/日であった。

Williamsら(1991) (EHC 1996 による)⁸⁾は精子に問題のない成熟した 12 ヶ月令の雄ニュージールランド白色種ウサギ、各群 8 から 10 匹にコーン油に溶解した 15, 30 および 45 mg/kg/体重の 1,2-ジプロモエタンを 5 日間皮下投与した。溶媒対照群も設けた。雄の授精能力は投与前と投与後 4、12 週に各動物 3 匹の雌に人工授精して検査した。妊娠率、産児数、児の体重、児の発育を検査した。45 mg/kg群では 30%が死亡し、生存した 43%に、血清酵素活性の上昇による重篤な肝臓障害が認められた。雌妊娠率、産児数は溶媒対照群の雄の精子による群と差はなく、授精能力、妊娠成績に影響は認められなかった。またこの試験において、投与前 6 週間、投与中、投与後 12 週に精子検査を行い精子濃度、精子数、形態異常、運動能力(速度、直線性、鞭毛の運動周期、ALH(amplitude of lateral head displacement) 等)、精液のpH、浸透圧、量、果糖、クエン酸、クレアチニン蛋白質、酸性ホスファターゼレベルを測定した。45 mg/kg群では 1,2-ジプロモエタンにより精子の量、運動、生存率、ALHの有意な低下がみられた。精液のpH、総精液量 (15、30mg/kg群のみ)が用量に関連して減少し、酸性ホスファターゼも 45mg/kg群で投与 2 週間後に 116% 上昇した。その他の精液パラメータは影響を受けなかった。ウサギの生殖能力の 1,2-ジプロモエタンに対する感受性はLD₅₀近辺の高濃度でのみ生殖パラメータに影響があり、精子の数、生存率、形態への影響はみられないことからヒトより低く、この研究からNOELは求められなかったとしている。

Faniniら (1984) (EHC 1996 による)⁸⁾は雄F344 ラットに、0、1.25、2.5、及び 10mg/kgの 1,2-ジプロモエタンを 5 日間腹腔内に投与した。投与した雄は無処置雌と投与後 4、9 週後に交配し、合計 19 腹から雄 84 匹、雌 88 匹が生まれた。F1 の行動検査を出生後 21 日までに実施した。離乳前の検査では反射機能、協調運動 (水泳、オープンフィールド) 運動量測定を行った。すべての投与群のF1 雄で運動機能発達と運動量の有意な差が認められた。この研究からNOELは求められなかった。

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 TA100, TA1535 (S9+, -) ^{6, 8, 10)}	+
		ネズミチフス菌TA98 (S9+, -) ^{6, 8, 10)}	+, -
		ネズミチフス菌 TA1537, TA1538 (S9+, -) ^{6, 8, 10)}	-
		大腸菌 (S9+, -) ^{6, 8, 10)}	+
	DNA修復試験	大腸菌 (S9-) ¹⁰⁾	+
		ラット肝細胞 ¹⁰⁾	+
		CHO細胞 (S9+, -) ^{6, 10)}	+
		CHL細胞 (S9+) ^{6, 7, 10)}	+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球 (S9-) ^{6, 8, 10)}	+
		CHO細胞 (S9+, -) ^{6, 8, 10)}	+
		CHL細胞 (S9+) ^{6, 8, 10)}	+
	小核試験 (in vitro)	ヒトリンパ球 (S9-) ⁶⁾	+
	In vivo	小核試験	マウス ^{6, 10)}
DNA鎖切断試験		ラット肝細胞・精巣生殖細胞 ^{6, 8, 10)}	+
DNA鎖切断試験		マウス肝細胞 ^{6, 10)}	+
不定期DNA合成試験		ラット精母細胞 ⁶⁾	-
		ラット肝細胞 ^{6, 8)}	+
体細胞突然変異試験		ショウジョウバエ ^{6, 8, 10)}	+
伴性劣性致死試験		ショウジョウバエ ^{6, 8, 10)}	+

- : 陰性 + : 陽性

本物質は国による変異原性試験の結果、強い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。⁷⁾

キ 発がん性

吸入ばく露

United States National Toxicology Program (1982)¹²⁾はF344ラット各群雌雄50匹を5週齢より0(対照群)、10、40ppmの1,2-ジプロモエタン(純度99.3-99.4%)に1日6時間週5日103週間全身ばく露した。雄の40ppm群は88週、雌の40ppm群は92週でばく露を中止し解剖した。鼻腔の癌(雄:対照群 0/50, 低用量群 0/50, 高用量群 21/50、雌:対照群 0/50, 低用量群 0/50, 高用量群 25/50 (以下発生数記載順同様))、腺癌(雄:0/50, 20/50, 28/50、雌:0/50, 20/50, 29/50)、腺腫(雄:0/50, 11/50, 0/50、雌:0/50, 11/50, 3/50)、循環器の血管肉腫(雄:0/50, 1/50, 15/50、雌:0/50, 0/50, 5/50)が雌雄の投与群で有意に増加した。雄で、鞘膜の中皮腫(0/50, 7/50, 25/50)、鼻腔の腺ポリプ(0/50, 18/50, 5/50)、雌で乳腺の繊維腺腫(4/50, 29/50, 24/50)、細気管支-肺胞上皮の腺腫と癌(0/50, 0/50, 5/50)も投与群で有意に増加した。

Wongら(1982)ら¹⁴⁾はSDラット各群雌雄48匹を0(対照群)、20ppmの1,2-ジプロモエタン(純度99%)に1日7時間週5日18ヶ月間全身ばく露した。20ppm群の死亡率は雌雄とも有意に高値を示した。雌雄で脾臓の血管肉腫(雄:対照群0/48,投与群10/48、雌:対照群0/48,投与群6/48)及び副腎腫瘍(雄:対照群2/48,投与群11/48、雌:対照群1/48,投与群6/48)、雌で良性、悪性を合わせた乳腺腫瘍(対照群2/48,投与群25/48)、雄で皮下の間葉性腫瘍(対照群3/48,投与群11/48)が有意に増加した。

United States National Toxicology Program (1982)¹²⁾はB6C3F1マウス各群雌雄50匹を5週齢より0(対照群)、10、40ppmの1,2-ジプロモエタン(純度99.3-99.4%)に1日6時間週5日103週間全身ばく露した。雄は尿路の感染症により生存率が低下し78週でばく露を中止し解剖した。雌の40ppm群は90週でばく露を中止し解剖した。細気管支-肺胞上皮腺腫と癌(雄:対照群 0/50,低用量群 3/50,高用量群23/50(以下発生数記載順同様)、雌:4/50,11/50,41/50)が雌雄の投与群で有意に増加した。雌で循環器系(主に脾臓)の血管肉腫(0/50,11/50,23/50)、皮下の繊維肉腫(0/50,5/50,11/50)、鼻腔の癌(0/50,0/50,6/50)、乳腺の腺癌(2/50,14/50,8/50)が投与群で有意に増加した。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

United States National Cancer Institute(1978)¹¹⁾ではOsborne-Mendelラット各群雌雄50匹に8週齢よりテクニカルグレードの1,2-ジプロモエタン(純度99.1%)を高用量群は80mg/kgで16週、休薬期間を13週、その後40mg/kgで雄20週、雌30週(うち休薬期間を雄2週、雌4週含む)、(期間加重平均用量は雄41mg/kg、雌39mg/kg)で、低用量群は40mg/kgで41週、雄はその後40mg/kgで8週(うち2週の休薬期間を含む)、雌はその後40mg/kgで20週(うち4週の休薬期間を含む)、(期間加重平均用量は雄38mg/kg、雌37mg/kg)で、コーン油に混ぜ週5日強制経口投与した。対照群は雌雄各20匹コーン油のみを雄49週間、雌61週間投与した。前胃の扁平上皮癌(雄:対照群 0/20,低用量群 45/50,高用量群 33/50(以下発生数記載順同様)、雌:0/20,40/50,29/50)が雌雄の各投与群で有意に増加し、雌で肝細胞癌(0/20,1/49,5/48)が、雄で脾臓の血管肉腫(0/20,10/50,3/49)が低用量群で有意に増加し、高用量群でも発生した。

United States National Cancer Institute(1978)¹¹⁾ではB6C3F1マウス各群雌雄50匹を5~8週齢より、テクニカルグレードの1,2-ジプロモエタン(純度99.1%)を高用量群は120mg/kgで10週、200mg/kgで2週、120mg/kgで27週、60mg/kgで14週、その後観察期間を雄24週、雌25週、(期間加重平均用量は雌雄107mg/kg)、低用量群は60mg/kgで10週、100mg/kgで2週、60mg/kgで41週、(期間加重平均用量は雌雄62mg/kg)で、コーン油に混ぜ週5日強制経口投与した。対照群は雌雄各20匹コーン油のみを雄59週間、雌60週間投与した。前胃の扁平上皮癌(雄:対照群 0/20,低用量群 45/50,高用量群 33/50(以下発生数記載順同様)、雌:0/20,40/50,29/50)が雌雄の各投与群で有意に増加し、細気管支-肺胞上皮腺腫も増加した。

Van Duurenら(IARC 1985による)⁶⁾はB6C3F1マウス各群雌雄30匹に、4 mmol/Lの1,2-ジプロモエタン(純度99%以上)を蒸留水に混合し450日間投与した。摂取量は雄が116 mg/kg 体重、雌が103 mg/kg体重に相当した。雌雄の前胃に扁平上皮癌が有意に増加(雄 20/28,雌 27/29)し、雌の食道に扁平上皮乳頭腫が発生(3/30)した。これらの腫瘍は対照群の雄45匹、雌50匹に発生はみられなかった。

Van Duurenら(1979)¹⁵⁾は6~8週齢のHa:ICR Swissマウス各群雌30匹に、1,2-ジプロモエ

タン(純度99%以上)を25または50mg、0.2 mlのアセトンに溶解し、週2回剃毛した背部皮膚に塗布した(投与期間は440~594日の間で詳細は不明)。皮膚の乳頭腫が50mg群では有意に増加し、その初発は25mg群が434日、50mg群が395日であった。肺の腫瘍が有意に増加(低用量群 24/30, 高用量群 26/30)し、胃にも腫瘍が発生した。

(2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

職業ばく露による影響は頭痛、重篤な嘔吐、下痢、気道刺激、そして致死が報告されている。1,2-ジブロモエタン 384 mg/m³ (50 ppm)以上の気中濃度で鼻と咽頭刺激を起こす。1,2-ジブロモエタンの残った貯蔵タンク清掃において平均気中濃度 215 mg/m³ (28 ppm)の吸入で30分及び45分後の死亡が報告されている。⁸⁾

1,2-ジブロモエタンを故意に服用した6例では、吐き気、悪心、のど焼けを起こし、2例が死亡した。特徴的病理学変化は肝臓、肺、腎臓にみられた。広範な肝臓壊死による強度の黄疸がみられた。⁹⁾

ヒトの致死量は体重約60kgの女性が12gの1,2-ジブロモエタンで死亡したことから、200 mg/kg bwと推測される。⁹⁾

1~0.3%の1,2-ジブロモエタン溶液タンク内での経皮吸収の報告がある。1人目の作業者はタンク内で倒れ、12時間後に代謝性アシドーシス、中枢神経系機能低下、肝機能障害で死亡した。監督者が救出を試みたが、タンク内で同様に倒れ、64時間後に難治性の代謝性アシドーシス、肝臓と腎臓の障害、骨格筋等の壊死で死亡した。咳、嘔吐、下痢、目、皮膚、呼吸器への刺激、昏睡、代謝性アシドーシス、幻覚、意識混濁、悪心、尿の減少、腎障害、頻脈、収縮不全が記録されている。検視の結果、肺水腫、肝障害、強度の腎臓自己融解が明らかになった(EHC, IUCLIDによる(Letzらの1984年の報告)⁹⁾¹⁰⁾。

イ 刺激性及び腐食性

0.5~1 mlの1,2-ジブロモエタンを9人に投与し皮膚に熱傷、紅斑、浮腫、壊死を生じた(EHCによるPflesslerらの1938年の報告)⁸⁾。この他にヒトの症例の報告は無い⁸⁾。

ウ 感作性

自己実験の例として1,2-ジブロモエタンを数回の投与の後、感作を起こした(EHCによるPflesslerらの1938年の報告)⁸⁾。この他にヒトの症例の報告は無い。¹⁰⁾

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)

1,2-ジブロモエタンの反復ばく露による障害の報告は生殖・発生毒性、発がん性に集約される。

オ 生殖・発生毒性

Ter Haar (1980)(EHC 1996による)⁸⁾は1,2-ジブロモエタンばく露による不妊、精子濃度、児への影響はみられないとしている。

Ratcliffeら(1987)とSchraderら(1987)(EHC 1996による)⁸⁾はハワイのパパイヤ消毒工場における46人の作業者の精液について5年間の横断的研究を行っている。呼吸位置での気中1,2-

ジブロモエタンの幾何平均濃度は 0.68 mg/m^3 (88 ppb) (8 時間、時間加重平均)であった。対照群は近隣の砂糖精製工場の 43 人の非ばく露者とした。対象者の喫煙率、カフェイン、アルコール摂取率、年齢、泌尿器病歴、他検査に影響を与える項目についてばく露群、対象群を考慮し解析した。1 回あたりの精子数、精子生存率、運動率の減少、形態異常率の有意な増加がみられた。この結果 1,2-ジブロモエタンはこの濃度にばく露された男性への生殖影響を起こすことが示された。

Schrader ら(1988) (EHC 1996 による)⁹⁾ は 1,2-ジブロモエタンの男性への生殖能影響についてコロラドの 10 人の森林作業者と 6 人の非ばく露者について短期縦断的研究を行っている。気中 1,2-ジブロモエタンの 6 週間の時間加重平均濃度は 0.46 mg/m^3 (最高濃度 16 mg/m^3)であり、経皮吸収が顕著であった。ばく露群では精子運動率、精液量が有意に減少した。

以上 2 つの研究より 1,2-ジブロモエタンは男性生殖器と精巣に多方面の作用を生じることが示唆された。

Wong ら(1985) (EHC 1996 による)⁹⁾ による英国の 4 つの工場で 1,2-ジブロモエタンにばく露された男性作業者の後向き調査から、統計的にかろうじて有意な受胎率(妻の出産数)の減少が示された。平均ばく露濃度は 38.5 mg/m^3 (5 ppm)以下であるが正確な濃度は測定されていない。

カ 遺伝毒性

ヒトリンパ球 *in vitro* 姉妹染色分体交換試験、小核試験では陽性の報告がある^{9) 10)}。

1,2-ジブロモエタンばく露労働者の末梢リンパ球への遺伝毒性研究が IARC(1999)⁶⁾に 2 つ収録されている。Steenland ら(1985)による、松倒木消毒作業 14 人の数ヶ月にわたる作業の前後の血液による報告がある。同時に採取された非ばく露者 6 人を対象としている。ばく露濃度は 8 時間時間加重平均濃度 60 ppb(5-281 ppbの範囲)、4 から 15 分間の呼吸位置におけるピーク値平均が 463 ppb(8-2165 ppbの範囲)であった。Steenland ら(1986)による 6 工場、60 人のパパイヤ包装労働者では、呼吸位置での幾何平均が 16 から 165 ppbで、同じエリアの 42 人の製糖労働者を対照としている。この調査では性、年齢、喫煙、飲酒、薬剤の使用、調査時の疾病の有無の調整がされている。いずれの研究でも姉妹染色分体交換、染色体異常とも増加は見られなかった。

キ 発がん性

吸入ばく露

1,2-ジブロモエタンのヒトへの発がん性に関する報告はいくつかあるがその統計学的検出力の低さや、ばく露情報が不十分であることから、IARC(1999)⁶⁾はヒトに関する不確実な証拠としている。

Ott ら(1980)¹⁰⁾による、2 つの 1,2-ジブロモエタン製造工場(ユニット 1, ユニット 2)での 161 人の労働者についての疫学調査がある。ユニット 1 は 1942 年から 1969 まで、有機臭素化合物では 1,2-ジブロモエタンを主に取り扱っていたが、定量的なばく露濃度など環境調査は行われていない。ユニット 2 は 1920 年代半ばから 1976 年まで 1,2-ジブロモエタン及び各種臭素化合物を取り扱っていた。ユニット 2 における 1949 年の呼吸位置での濃度は 1 から 10.6 ppm の範囲、1952 年にはエリアサンプルで 19 ppm から気温の高い日で 31 ppm、ドラム缶充填で 13.4 ppm であった。1971 から 1972 年には時間加重平均で 2.9 から 4 ppm であった。ユニット 1 では悪性腫瘍発生の期待値が 3.6 であるのに対し 2 例しか報告されなかった。ユニット 2 では悪性腫瘍発生の期待値が 2.2 であるのに対し 5 例報告されたが、1,2-ジブロモエタン以外による腫瘍発生と区別できないため、

1,2-ジブロモエタンがヒトへの発がん物質であるかは結論できないとしている。

Alavanjaら(1990)¹⁷⁾は 22,938 人の白人男性の穀物製粉労働者について 1955 年から 1985 年までのコホート調査を報告している。この集団の死亡率は、同年齢の米国白人男性より有意に低値であった。非ホジキンリンパ腫(NHL)、白血病及びすい臓がん発生の過剰リスクは、より多く農薬を使用する小麦製粉労働者に限られていた。またコホート内症例対照研究でもこれらの労働者に過剰リスクがみられたが、その相対リスクはNHL(オッズ比 4.2)ですい臓がん(オッズ比 2.2)、白血病(オッズ比 1.8)の 2 倍程度であった。しかし、小麦製粉 57 工場では 1,2-ジブロモエタン以外にすべての工場で四塩化炭素、マラチオン、臭化メチル、ホスフィン、ピレスラムも使用されており、1,2-ジブロモエタンばく露によるものか不明である。

Sweeneyら(1986, IARC 1999 による)¹⁸⁾は化学工場における 2510 人の男性労働者について 1952 年から 1977 年までの多発性骨髄腫と脳腫瘍による死亡についての研究を報告している。ばく露された可能性のある物質は燃料添加物の四エチル鉛、1,2-ジブロモエタン、二塩化エチレン、無機鉛、塩化ビニルモノマーであった。総死亡発生の期待値が 211.14 であるのに対し 156 例の報告であったが、総死亡数の少なさ、腫瘍発生検出力の低さ、労働環境ばく露データの不足が指摘されている。

発がんの定量的リスク評価

EPA IRIS¹⁹⁾では、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスクを $UR=6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている。(http://cfpub.epa.gov/ncea/iris 2/10/09 確認)

(データの算出根拠：US-NTP の吸入試験、ラット雌の鼻腔の腺腫、腺癌、乳頭腫、扁平上皮癌、および血管肉腫と中皮腫の発生増加による)

また相対リスクは、 $RL(10^{-4})=2 \times 10^{-1}(\mu\text{g}/\text{m}^3)$

としている。

発がん性分類

IARC : 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

NTP 11¹⁴⁾ : R(ヒトに対しておそらく発がん性がある)

ACGIH : A3 (ヒトに対して発がん性が疑われる)

産業衛生学会 : 第 2A 群 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 数値は割り当てない (1996)

報告要旨：強度の粘膜、眼、皮膚の刺激性があり、生殖毒性も報告されている。複数の投与経路による動物実験で発がん性が報告されており発がん性記号 A3 を付した数値なしの TLV を勧告する。皮膚からの吸収により全身毒性を起こすことがあるため、経皮吸収注意記号を勧告する。

日本産業衛生学会 許容濃度：未設定

DFG MAK : 未設定 “H” 経皮吸収に注意

引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 No.45 (1993)
- 2) 経済産業省、化学物質の製造・輸入に関する実態調査(平成16年度実績)の確報値
- 3) ACGIH、Documentation of the TLVs and BEIs (2007 CD版)
- 4) 「許容濃度の勧告(2007年度)」産業衛生雑誌 49巻 p149-174
- 5) ドイツ学術振興会(DFG)、List of MAK and BAT Values 2007
- 6) IARC、Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans Vol. 71、p641-669 (1999)
- 7) 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 (1996) p59,478-479
- 8) IPCS、環境保健クライテリア (EHC : Environmental Health Criteria) 177 (1996)
- 9) US EPA、Integrated Risk Information System (IRIS,361)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>)
- 10) European Commission, ECB-IUCLID Database (2000)
(<http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=dat>)
- 11) National Cancer Institute、Bioassay of 1,2-Dibromoethane for Possible Carcinogenicity NCI Technical Report Series No.86 (1978)
- 12) Natinal TOxicology Program、Carcinogenesis Bioassay of 1,2-Dibromoethane in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Study) NTP TR-210 (1982)
- 13) NIOSH : RTECS (CD版 : 最新版)
- 14) Wong, L.C.K., Winston, J.M., Hong, C.B., Plotnick, H. (1982) Carcinogenicity and toxicity of 1,2-dibromoethane in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 63:155-165.
- 15) Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Loewengart, G., Smith, A.C., Melchionne, S., Seidman, I.& Rock, D. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl Cancer Inst., 63: 1433-1439
- 16) Ott, M.G., Scharnweber, H.C., Langner, R.R. (1980) Mortality Experience of 161 Employees Exposed to Ethylene Dibromide in Two Production Units. Br. J. Ind. Med. 37:163-168.
- 17) Alavanja, M.C., Blair, A. & Masters, M.N. (1990) Cancer mortality in the US flour industry. J.natl Cancer Inst., 82, 840-848.

有害性総合評価表原案

物質名：アルファ、アルファ-ジクロロトルエン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 400 mg/m³ 2h (60 ppm 2h) 経口毒性：LD₅₀ = 1400・3249 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 210 mg/m³ 2h (31.5 ppm 2h) 経口毒性：LD₅₀ = 1400・2462 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> マウス及びラットを 100 mg/m³ (15 ppm) に 2 時間吸入ばく露した実験で中枢神経系の興奮、四肢、耳介及び尾部の充血、眼及び鼻粘膜に対する刺激、呼吸数の減少がみられている。 ラットを 100 mg/m³ (15 ppm) に 2 時間吸入ばく露した実験で、ばく露後 30 分以内に神経筋の興奮性の低下がみられ、その後、一転して亢進することが示されている。また、出血性の鼻汁がばく露後 1 週間にみられ、一過性の体重減少も認められている。 マウス及びラットを 1000 mg/m³ (152 ppm) に 2 時間吸入ばく露した実験で、マウスで自動運動、ラットでは末梢筋肉の攣縮がみられ、病理組織学的にすべての器官での循環障害、感染を伴った気道の炎症、肝臓、腎臓、心筋及び脳の変性が認められている。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激あり</p> <p>根拠：</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</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>LOAEL NOAEL = 判定できない</p> <p>評価できる試験はなかった。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>報告なし</p>
カ 遺伝毒性(変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：原核生物を用いた実験系の結果では陽性であったが報告数が少なく、真核生物の細胞あるいは動物を用いた実験の報告はない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対して恐らく発がん性がある。</p>

	<p>根拠： IARC、日本産業衛生学会の発がん性分類が 2A である。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：真核生物の細胞や動物を用いた遺伝毒性実験が報告されていない。</p>
コ 許容濃度の設 定	<p>ACGIH</p> <p>TWA：設定されていない</p> <p>日本産業衛生学会：設定されていない</p> <p>ドイツ MAK：皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー：2</p>

有害性評価書原案

物質名：アルファ、アルファ-ジクロロトルエン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称： α, α -ジクロロトルエン

別名：塩化ベンザル、塩化ベンジリデン、ジクロロメチルベンゼン、ベンジリデンジクロリド

化学式： $C_7H_6Cl_2$

分子量：161.03

CAS 番号：98-87-3

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35号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：刺激臭のある無色の液体	発火点：525 °C
比重（水=1）：1.26	爆発限界（空气中）：1.1–11 vol%、
沸点：205 °C	溶解性（水）：溶けない
蒸気圧：0.13 kPa（35.4°C）	オクタノール/水分配係数（log Pow）：3.22
融点：-17 °C	換算係数：1ppm = 6.59 mg/m ³ （25°C）
引火点（C.C.）：93 °C	1mg/m ³ = 0.15 ppm（25°C）

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

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：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：燃焼、酸や水への接触により分解し、有毒なフェーム（塩化水素など）を生じる。強力な酸化剤と反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用途：工業用中間体

製造業者：報告なし

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 α, α -ジクロロトルエンの急性毒性試験結果を以下にまとめる²⁾。

	マウス	ラット
吸入、LC50	210 mg/m ³ 2h	400 mg/m ³ 2h
経口、LD50	1400 - 2462 mg/kg 体重	1400 - 3249 mg/kg 体重

健康影響

- マウス及びラットを 15.2 ppm に 2 時間吸入ばく露した実験で中枢神経系の興奮、四肢、耳介及び尾部の充血、眼及び鼻粘膜に対する刺激、呼吸数の減少がみられている¹³⁾。
- ラットを 15.2 ppm に 2 時間吸入ばく露した実験で、ばく露後 30 分以内に神経-筋の興奮性の低下がみられ、その後、一転して亢進することが示されている。また、出血性の鼻汁がばく露後 1 週間にみられ、一過性の体重減少も認められている¹³⁾。
- マウス及びラットを 152 ppm に 2 時間吸入ばく露した実験で、マウスで自動運動、ラットでは末梢筋肉の攣縮がみられ、病理組織学的にすべての器官での循環障害、感染を伴った気道の炎症、肝臓、腎臓、心筋及び脳の変性が認められている¹³⁾。
- ラットを飽和蒸気に 1 あるいは 7 時間吸入ばく露した実験で、1 時間ばく露では眼及び鼻粘膜に対して一過性で軽度な刺激がみられ、7 時間ばく露では眼及び鼻粘膜に対する中等度の刺激、呼吸困難、行動異常が認められている¹³⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ウサギの眼に 100 μ L を滴下した実験で、結膜に一過性の発赤及び腫脹を生じ、軽度の刺激性を示す¹³⁾。
- ウサギの耳に 0.5 mL を 24 時間閉塞貼付した実験で、重度の刺激を示す¹⁵⁾。

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

- ラットを 15.2 ppm に 1 カ月間吸入ばく露した実験で、体重増加抑制が認められている¹³⁾。

経口投与

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経皮投与

- マウスに 2.3、10 μ L を 41 - 50 週間皮膚塗布(開放適用)した実験で、塗布部位に紅斑、

腫脹、脱毛、被毛粗剛及び角化亢進、表皮の潰瘍形成及び壊死がみられているが、全身影響については報告されていない¹³⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 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)

- 原核生物を用いた実験系の結果では陽性であったが、真核生物の細胞あるいは動物を用いた実験の報告はない。

	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、大腸菌WP2 <i>hcr</i> 、 0.6、1.2 μ mol/plate、S9(+/-) ¹³⁾ (S9(+))で陽性)	+
	DNA修復試験	枯草菌H17(Rec+)、M45(Rec-)、 31、62 μ mol/disk、S9(+/-) (S9(+))で陽性) ¹³⁾	+

－：陰性　＋：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

経皮ばく露

- 3週齢の雌 ICR マウスに 12.6 mg(10 μ L、315 - 840 mg/kg に相当)を、最初の 4 週間は週 3 回、その後週 2 回の頻度で、43 週時に屠殺するまで皮膚塗布(投与総量、約 1,109 mg/匹)した実験で、皮膚の乳頭腫が 2/10 例、肺の腺腫の発生が 3/10 例認められている(なお、本実験について IARC のワーキンググループでは実験期間が短期であることを指摘している)^{13,16)}。
- 7週齢の雌 ICR マウスにベンゼンに溶解したベンジリデンジクロリド 9.2%(v/v)溶液を 25 μ L の用量(2.9 mg/塗布、約 75 - 150 mg/kg)で週 2 回、50 週間皮膚塗布(投与総量、約 289 mg/匹)し、82 週時まで観察を行った実験で、ベンゼンを塗布した対照群では皮膚腫瘍はみられなかったが、ベンジリデンジクロリド塗布群では皮膚の扁平上

皮膚が 9/19 例、皮膚の線維肉腫 2/19 例、リンパ腫 1/19 例の発生が認められている。
また、肺の腺腫が溶媒対照群で 2/20 例、塗布群で 5/19 例認められている^{13,16)}。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

- ヒトでのばく露について報告はないが、本物質の蒸気が上気道に対して刺激を生じることが示唆されている¹³⁾。

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。

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

- 国内のある工場でベンジリジントリクロリド、ベンゾイルクロリド等の合成に従事していた労働者を調査した結果、10-16年間従事していた41名の労働者で、肺癌3例(喫煙者2例、非喫煙者1例)、悪性の上顎洞リンパ腫1例の発生の報告がある¹³⁾。また、国内の別の工場では、肺癌の発生が2例(喫煙者1例、非喫煙者1例)報告されている。報告されたこれらの2つの工場では多くの塩素化トルエンにばく露されているが、本物質との関連は明らかではない¹³⁾。
- イギリスのトルエン塩素化工場の労働者953名での疫学調査では、労働者は本物質、ベンジリジントリクロリド、ベンジルクロリド、ベンゾイルクロリドにばく露されており、そのうち高濃度ばく露を受けた163人とそれ以外の790人で死亡率を比較したところ、全ての要因による死亡、全ての癌による死亡、消化器系の癌による死亡、呼吸器系の癌による死亡について、高濃度ばく露群での死亡率の高値がみられている。同じ集団で観察期間を延長した追跡調査では、高濃度ばく露群では肺癌の死亡率がさらに上昇し、対照群では死亡率の上昇はみられていない¹³⁾。
- 米国テネシーのトルエン塩素化工場の697人の男性労働者での疫学調査で、1943 - 1982年の死亡率が調べられている。集団のほとんどは各種の塩素化トルエン及びベンゾイルク

ロリドにばく露されている。この集団全体の死亡率に有意差はみられなかったが、メンテナンス従事者では呼吸器系の癌による死亡率が高くみられ、実験従事者では肺癌による死亡率が高くみられている。呼吸器系の癌は15年以上働いていた男性労働者に限られている。動物実験のデータや他の疫学調査からトルエンの塩素化過程と呼吸器系の癌のリスクは関連があることが示唆されている¹³⁾。

- これらの疫学調査で塩素化トルエン合成過程での発がん性は認められるが、その発がん性が本物質に起因するか否かは確認できていない。しかし、動物実験では本物質の発がん性が確認されており、変異原性も実験例は少ないが、陽性の結果が得られていること、ばく露の不可分性を考慮して、日本産業衛生学会は本物質についてヒトに対して恐らく発がん性があると評価している¹³⁾。

発がんの定量的リスク評価

α, α -ジクロロトルエンについてのユニットリスクに関する報告はない。^{3), 4), 5), 6)}
(6/26/09 参照資料により確認した)

発がん性分類

IARC : 2A (α -Chlorinated toluenes (benzal chloride [98-87-3], benzotrichloride [98-07-7], benzyl chloride [100-44-7]) and benzoyl chloride [98-88-4] combined exposures)⁷⁾

産衛学会 : 2A (塩化ベンザル)⁸⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 3 (Benzylidene chloride, Benzal chloride)⁹⁾

NTP 11th: 報告なし¹⁰⁾

ACGIH : 報告なし¹¹⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 設定なし¹¹⁾

日本産業衛生学会 : 設定なし⁸⁾

DFG MAK : 設定なし¹²⁾

引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 塩化ベンザル ICSC 番号 0101 (2000 更新)
- 2) NIOSH、RTECS (CD 版(2009))
- 3) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA (6/26/09 確認)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 4) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000) (6/26/09 確認)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 5) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005 (6/26/09 確認)
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)

- 6) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (6/26/09 確認)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 7) IARC、Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009)
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 8) (社) 日本産業衛生学会、許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 9) (社) 日本化学物質安全・情報センター、EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 10) National Institute of Health、Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report (6/26/09 確認)
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 11) ACGIH : TLVs and BELs Booklet (2009) (6/26/09 確認)
- 12) Deutsche Forschungsgemeinschaft、List of MAK and BAT values. (2008)
- 13) 化学物質評価研究機構、化学物質安全性(ハザード)評価シート_ベンジリデンクロリド(2002)
- 14) IARC、Monograph Vol. 29(1982), Vol. 71 (1999)
- 15) IUCLID Dataset(2000)
- 16) Fkuda, K., Matsushita, H., Sakabe, H. and Takemoto, K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. Gann, 72, 655-664 (1981)

有害性総合評価表原案

物質名：ウレタン

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> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 2500 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 1809 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p><u>健康影響</u> ・報告なし</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：眼に入ると発赤、痛み、吸入すると意識喪失、経口摂取では吐き気、嘔吐、意識喪失を生じる。中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある。長期または反復ばく露では、骨髄、脳、腎臓、眼に影響を与えることがある。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <p>呼吸器感作性：判断できない</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 = 1 mg/kg 体重/日 根拠：マウス 2 年間飲水投与試験結果より、最低用量 (0.001%、1 mg/kg 日) においても毒性影響が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 0.06 mg/m³ 計算式：1 mg/kg 日 × 60kg/10 m³ × 1/100 = 0.06 mg/m³</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>LOAEL = 1.28 mg/L 根拠：妊娠 9 日のマウスにウレタンガス 1.28 mg/L を 12~48 時間ばく露し、妊娠 18 日に帝王切開した。ばく露 24 時間以上の群で胎児に口蓋裂、多指症、脊椎、尾の異常が有意に増加した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 (10)、試験期間 (10) LOAEL から NOAEL への変換 (10) ばく露 24 時間と通常の生殖発生毒性試験と比べて短いため 10 とした。</p>

	<p>評価レベル =7.7 mg/m³ 計算式：1280 mg/m³×60kg/10 m³×1/1000= 7.7 mg/m³</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり 根拠：種々の <i>in vitro</i> 試験に加え、<i>in vivo</i> 試験では体細胞変異原性試験、生殖細胞変異原性試験が陽性であり、遺伝毒性を有すると考えられる。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対しておそらく発がん性がある。 根拠：IARC は当該物質の発がん性を「2A」に分類している。</p> <p>閾値の有無：なし 根拠：種々の試験において変異原性が確認されている。</p> <p><u>閾値なしの場合</u> California EPA (OEHHA) : Cancer Potency Information⁶⁾ に基く、 UR = 2.90 x 10⁻⁴ (μg/m³)⁻¹ (ただし、このデータの根拠となる文献は不明) Slope Factor = 1.00E+01 (mg/kg-day)⁻¹ より、 RL(10⁻⁴) = 10⁻⁴/(2.90 x 10⁻⁴) = 0.34 = 3.4 × 10⁻¹ μg/m³ となる。 この値は、1日24時間の生涯ばく露を前提としているので、リスク評価事業が前提とする労働条件で労働補正すると、 労働補正 RL(10⁻⁴) = RL(10⁻⁴)/(10/20×240/365×45/75) = (3.4×10⁻¹)/0.2 = 1.7 μg/m³</p>
コ 許容濃度の設 定	<p>ACGIH 設定なし 日本産業衛生学会 設定なし</p>

評価書原案

物質名：20-25. ウレタン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：ウレタン

別名：カルバミン酸エチル、エチルカーバメイト、エチルウレタン

化学式： $C_3H_7NO_2 / NH_2COOC_2H_5$

分子量：89.09

CAS 番号：51-79-6

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 60 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：ほとんど無臭、無色の結晶またはペレット、あるいは白色顆粒状粉末	蒸気密度 (空気=1)：3.07
	引火点 (C.C.)：92 °C
比重 (水=1)：1.1	溶解性 (水)：0.2 g/100 ml
沸点：182~184 °C	オクタノール/水分配係数 (log Pow)：-0.15
融点：48~50 °C ¹	換算係数：1ppm = 3.64 mg/m ³ (25°C)
蒸気圧：48 Pa (25°C)	1mg/m ³ = 0.27 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

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

イ 爆発危険性：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：加熱や燃焼により分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物)を生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用途：生化学用

製造業者：報告なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するウレタ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	データなし	データなし	データなし
経口、LD50	2500 mg/kg bw ³⁾	1809 mg/kg bw ³⁾	データなし
経皮、LD50	1750 mg/kg bw ³⁾	1800 mg/kg ³⁾	データなし
腹腔内 LD50	1539 mg/kg bw ³⁾	1500 mg/kg bw ³⁾	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 刺激性及び腐食性

- ・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

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与

- ・ F344/Nラット雌雄各群10匹に0、0.011、0.033、0.11、0.33、1%の濃度で13週間飲水投与（雄で0、8、23、78、287、622 mg/kg/day、雌で0、11、33、114、332、525 mg/kg/day）した結果、0.33%群の雌1/10匹、1%群の雄7/10匹、雌4/10匹が死亡し、0.011%以上の群の雌及び0.033%以上の群の雄で白血球及びリンパ球の減少がみられ、0.11%以上の群で体重増加の抑制、肺、腎臓、肝臓の相対重量の増加、脾臓、リンパ節のリンパ球の枯渇、雄では精巣上体の精子の運動性、濃度の有意な減少を認め、0.33%以上の群で肝細胞の空胞化、1%群で骨髄細胞数の減少に有意差を認めた。0.11%以上の群の雌では用量に依存した腎症の発生率増加や症状の悪化もみられ、発生率増加に有意差を認め、雌では1%群で発情周期の長期化がみられた^{13, 14)}。
- ・ B6C3F1マウス雌雄各群10匹に0、0.011、0.033、0.11、0.33、1%の濃度で13週間飲水投与した結果、0.33%以上の群の全数が死亡し、0.11%群で体重増加の抑制、肺、腎臓、肝臓の相対重量の増加、肺の炎症、肝細胞の空胞化等の変性、雄で精巣上体の精子の運動性、濃度の減少、雌で卵巣の萎縮の増加、0.33%以上の群で心臓の出血と石灰化、脾臓、リンパ節、胸腺のリンパ球の枯渇を認め、雌で卵胞の変性の増加に有意差を認めた。また、0.11%以上の群では骨髄細胞数の減少がみられ、1%群で有意差を認めた。雄1%群で精細管の変性の増加も有意差がみられた^{13, 14)}。
- ・ B6C3F1マウス雌雄各群48匹に0、0.001、0.003、0.009%の濃度で2年間飲水投与（雄で0、1.2、3.3、10 mg/kg/day、雌で0、1、3、8.8 mg/kg/day）した結果、0.001%以

上の群で試験期間を通して体重増加の抑制がみられ、0.001%以上の群の雌及び0.009%群の雄で生存率の低下、0.001%以上の群の肝臓で好酸性細胞巣と血管拡張、雌で子宮の血管拡張、血栓の発現頻度に増加傾向を認め、0.003%以上の群で有意差を認めた。雌雄の0.003%以上の群で心臓内皮の過形成の増加、0.009%群で肺重量増加を認め、また心臓の血管拡張、肝臓の血栓の増加がみられた^{13, 15)}。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 妊娠9日のICRマウス各群8-24匹に昇華させたウレタン1.28 mg/L(0.486 ppm)を12, 24, 36, 48時間ばく露し、妊娠18日に帝王切開した。ばく露24および36時間の群で胎児に口蓋裂、多指症、脊椎の異常(尾の異常を含む)が有意に増加し、48時間ばく露群ではほとんどの胎児(99%)が死亡した¹⁶⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ ICRマウスに0, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5 mg/kgのウレタンを、妊娠3日-19日に単回で皮下投与した結果、1.5 mg/kgの用量で全胚吸収、早期死胚および後期死胚の有意な増加がみられた。外表異常(尾、口蓋裂、合指症、多指症)、内臓異常(肺、肝臓)等の有意な増加がみられた。また、1.0 mg/kgの用量で外表異常(口蓋裂、合指症)の有意な増加がみられた。¹⁷⁾

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・ 種々の *in vitro* 試験に加え、*in vivo* 試験では体細胞変異原性試験、生殖細胞変異原性試験が陽性である。

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 ³⁾	+
		ネズミチフス菌 TA1535 (+S9) ¹⁵⁾	+
		大腸菌 ³⁾	+
		出芽酵母 ³⁾	+
	DNA損傷	枯草菌 ³⁾	+
		ヒト線維芽細胞 ³⁾	+
		HeLa細胞 ³⁾	+
	不定期DNA合成試験	ヒト線維芽細胞 ³⁾	+
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) ¹⁵⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	ヒト線維芽細胞 ³⁾	+
ヒトリンパ球 ³⁾		+	
<i>in vivo</i>	不定期DNA合成試験	ラット ³⁾	+
		マウス ³⁾	+

DNA損傷	ラット ³⁾	+
	マウス ³⁾	+
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ^{3) 15)}	+
小核試験	B6C3F1マウス 飲水投与 ^{3) 15)}	+
	ラット ³⁾	+
	ハムスター ³⁾	+
特定座位試験	マウス ³⁾	+
精子形態異常試験	マウス ³⁾	+
姉妹染色分体交換試験	ハムスター ³⁾	+
	ラット ³⁾	+
	マウス ³⁾	+

－：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ マウスにエチルカーバメイトを吸入暴露したところ、肺の腺がん、白血病、子宮の血管腫の発生率が上昇した⁴⁾。
- ・ 3系統のマウス（BLH、NMRI、C57BL）にウレタンを含有した2つのタイプのエアロゾルスプレー（圧力タイプと超音波タイプ）によりばく露した。試験開始週齢はBLH系とC57BL系が4～8週齢、NMRI系は6ヶ月齢以内であった。各群のマウスにウレタン濃度5、10、15、20%のエアロゾルを20～60分/日吸入ばく露した。20%濃度の最長投与期間はBLH系マウスの14.5週からC57BL系マウスの3.5週と幅があった。圧力タイプのスプレーによるばく露では投与開始後10～22週目で初めて肺腫瘍が観察され、超音波タイプでは7～15週目であった。生存期間が長くなるにつれ、腫瘍の未分化の程度が進み、腫瘍の大きさ、1個体あたりの腫瘍の発生数を増加させた。BLH系とNMRI系マウスの肺には腺腫のみ認められたが、C57BL系マウスでは5%、22週間投与の群の多くで、扁平上皮タイプの固形癌が認められた⁴⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ 雌雄10週齢のSwiss albinoマウス、各群100匹に0.4%ウレタンを飲水に混じて10日間の投与を2回行い、42週後に剖検した。その結果、肺の腺腫が対照群では雄9例、雌23例だったのに対し、投与群では雌雄ほぼ全例に認められた。リンパ腫（主にリンパ肉種）は対照群の雄4例、雌16例に対し、投与群では雄15例、雌28例に認められた⁴⁾。
- ・ 雌雄5令週齢のCTMマウス、各群約100匹に0.4%ウレタンを飲水に混じて、10日間を1あるいは2回、5日間を1、2あるいは3回、10日間間隔で投与して、60～80週後に剖検した。その結果、2回の10日間投与群で肺の腺腫が対照群の2～7%に対して80～84%認められた。また、リンパ肉腫が対照群の雄4.5%、雌5.0%に対して、雄33%、雌27%で観察された⁴⁾。また、1あるいは2回の10日間投与行った雌のうち、15週令

以降の生存動物において、それぞれ 34/83、21/70 で乳腺腫瘍が認められた。対照群では 15/119 であった⁴⁾。

- 雌 5 週齢の C3H マウス、各群 36 匹に 0.1%ウレタンを飲水にて 13 週間投与して、76 週まで観察したところ、肺腺腫が対照群 2/36 に対して、投与群で 15/32 認められた。また、雌雄、5 週齢の DBA マウス、各群 54~62 匹に 0.1%ウレタンを飲水にて 31 週間投与して、45 週間観察したところ、対照群の雌雄で認められなかった肺腺腫が投与群の雄 10/54、雌 11/52 観察された、同様に扁平上皮腫瘍も雄 10 例、雌 11 例認められた。白血病の発現頻度は投与群の雌において上昇し、対照群では観察されなかったが、投与群で 8/36 認めら、また、乳腺癌が対照群 13/57 に対して、投与群 34/54 認められた⁴⁾。
- 雄 7 から 8 日齢の C57BL/6 x AJ F1 マウスに DSS に溶解した 10%ウレタン液、0.05 mL を週 3 回、5 週間、強制経口投与し、生涯観察した。投与群の 76%にリンパ性白血病が認められ、平均寿命は 146 日であった。また、肺腺腫は全例に、肝細胞癌は 10%、胃の乳頭腫が 2%認められた。肺腺腫は無処置対照群で 4/39、溶媒対照群で 10/38 観察されたが、その他の腫瘍は認められず、平均寿命はそれぞれ 441 ならびに 444 日であった。雄 41 匹、雌 40 匹に 5%ウレタン溶液を同様に投与した実験では、白血病がそれぞれ 46%、40%認められ、肝細胞癌は雄 57%、雌 13%、肺腺腫は雌雄含めて 98%認められた⁴⁾。
- 各群、雄 20~25 匹、雌 20~26 匹の 1、7、14、21 ならびに 28 日齢 C57BL/6 x AJ F1 マウスに DSS に溶解したウレタンを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、70 週齢まで観察した結果、肺腺腫が対照群では 24~36%に対して、全ての投与群で 84~100%の頻度で認められた。一方、肝細胞癌の発生頻度は 7 日齢投与群で最も高く、雄で 91%、雌で 77%であった。28 日齢投与群では、雄で 17%、雌で 5%、対照群では、雄で 4%、雌で 0%であった⁴⁾。
- 雌雄の Swiss albino マウスに 5%ウレタン溶液を 1、4、16 あるいは 64 mg/kg の用量で単回経口投与し、その後、クロトン油を週 2 回、26 週間、皮膚に塗布したところ、用量相関性に皮膚乳頭腫ならびに肺腺腫が認められた⁴⁾。
- 雌の SD ラット 50 匹に 0.1%ウレタンを飲水に混じて一生涯投与した。その結果、40 匹中 33 匹に腫瘍が生じ、腫瘍の内訳は悪性リンパ腫 7 例、肝臓、脾臓ならびに子宮の血管腫あるいは血管肉腫 11 例、肝細胞癌 7 例、副腎皮質腫瘍 10 例、腸間膜あるいは子宮の線維肉腫 4 例であった⁴⁾。
- 雄 31 匹、雌 30 匹のシリアンゴールデンハムスターに 0.2%ウレタンを飲水に混じて 20 週間投与した。その後、濃度を 0.4%に上げて、さらに 20 週間投与し、下痢のため 8 週間、投与を中止した後、さらに 2 週間投与を続けた。投与終了後、80 週まで飼育した。腫瘍は対照群の雄で 9/54、雌で 3/47 に対して、投与群の雄で 22/27、雌で 21/25 であった。腫瘍の内訳は、皮膚の黒色腫 (23 匹)、前胃の乳頭腫あるいは扁平上皮癌 (40 匹)、悪性リンパ腫 (5 匹)、乳腺腫瘍 (3 匹)、肝細胞癌 (雄の 3 匹)、血管腫 (6 匹)、血管肉腫 (2 匹)、肺腺腫 (8 例)、盲腸の腺様腺腫 (6 例) であった⁴⁾。
- マウス皮膚に週 2 回、120 mg のウレタンを塗布し、3 週間の休薬後、アセトン溶媒中に 0.5%濃度に溶解したクロトン油 0.3 mL を週 1 回、18 週間塗布したところ、22 匹のマウスに 115 個の乳頭腫が認められた。また、60 mg ウレタンを塗布した後、0.5%クロトン

油を3~4日間隔で18週間塗布したところ、17匹のマウスに138個の乳頭腫が認められた。ウレタンのみを120 mgで週1回、2週間あるいは60 mgで週1回、18週間塗布したところ、それぞれ19あるいは17匹のマウスに腫瘍は観察されなかった⁴⁾。

- B6C3F1、DBA、C3Hの3系統のマウスにアセトンに溶解したウレタンを12 mg/マウスで週2回、60~78週間、背部皮膚に塗布したところ、各マウス、25~30匹当たり、30~52%の頻度で肺の良性腫瘍が観察された。また、乳腺癌の発現率の上昇が全ての系統で認められた⁴⁾。
- 雌雄のHR/Deマウスの背部皮膚にエチレングリコールに溶解した40%ウレタンを塗布したところ、対照群に比して有意な高頻度で肺腺腫が認められた。また、有毛マウスの頻度(43/51)は無毛マウス(30/40)に比べて高かった⁴⁾。
- アセトンに溶解した50%ウレタンを雌雄、各40匹のハムスターの皮膚に週2~3回塗布し、総塗布回数は50から105回となった。動物を試験開始8から18ヵ月後に解剖したところ、乳腺腫瘍が雌の4/40に認められた。また、雌雄の投与群で多数の黒色腫が認められ、その内の2例に肺転移も観察された。対照群には腫瘍は観察されなかった⁴⁾。
- 生後24時間以内にSwiss albinoマウス皮下にゼラチンに懸濁した1 mgウレタンを投与したところ、悪性リンパ腫が3/14(21.4%)発生した。肺腺腫も10/14認められた。また、蒸留水に溶解した4%ウレタン0.05 mLを新生児Swissマウスに皮下投与したところ13/60に悪性リンパ腫が認められた⁴⁾。
- 生後24時間以内のC57BLマウスにウレタン1 mg/kg体重を週1回、8週間皮下投与したところ、生後12週~27週間に生存動物12匹全てに胸腺リンパ腫が発症した。ウレタンを1.5ならびに40日齢のSwissあるいはAKRマウスに皮下投与したところ、Swissマウスでは、白血病の発症率は1日齢(13/60)、5日齢(7/39)であったが、40日齢では2/63であった。一方、白血病高感受性のAKRマウスでは白血病発症時期が早まり、対照群では23週以内で1/60であったのに対し、19週以内に14/37が発症した。肝臓への影響は、60週齢までに雄のSwissマウスの生後1日齢投与群で13/15(87%)、5日齢投与群で9/13(70%)に肝腫瘍が発生した。一方、20日齢ならびに40日齢投与群ではそれぞれ8%ならびに0%であった。雌においては、20ならびに40日齢投与群では肝腫瘍の発生は認められなかったが、1日齢投与群で9%、5日齢投与群で18%の発生を見た⁴⁾。
- 生後24時間以内のBALB/c、DBA/f、C3H/f/Lwマウスに2 mg/マウスのウレタンを皮下投与したところ、肝細胞癌がC3Hマウスでは雄の15匹、雌の14匹全てに認められ、DBAマウスでは雄の15匹中86%に認められたが、BALBマウスには発生しなかった。肺腺腫は雌雄に関わらず、BALBマウス35匹中76%、DBAマウス31匹中34%、C3Hマウス29匹中17%に認められた。白血病ほどの系統のマウスにも認められなかった。しかし、2 mgウレタンをBALB/c/Cb/Seマウスに投与したところリンパ系腫瘍の発生を認めた報告もある⁴⁾。
- 蒸留水に溶解したウレタン5 mg/マウスを8日齢のddマウスに皮下投与し、その後、週1回、10 mgを3回投与したところ、21週以内に胸腺リンパ腫が雄で22/59(37%)、雌で27/43(62%)認められた⁴⁾。

- 7日齢の dd/I マウスの皮下に 1 mg/g 体重のウレタンを週 1 回、4 週間投与したところ、以下のような種々の腫瘍が観察された：胸腺リンパ腫 (33/47、70%、11 週齢)、肺腺腫 (45/47、96%、11 週齢)、ハーダー腺腫瘍 (44%、26 週齢)。さらに、肝腫瘍が 6 例認められた⁴⁾。
- 7日齢のシリアンゴールデンハムスターの皮下に 1 mg/g 体重のウレタンを週 1 回、6 週間投与して、生涯観察したところ、52 週時点で副腎皮質腫瘍が雌で 3 例 (30%)、雄で 2 例 (25%) 認められた。また、112 週で死亡した雄の 1 例に膵臓のβ細胞腫瘍が認められた⁴⁾。
- 1日齢および 8 週齢のシリアンゴールデンハムスターの皮下に 1 mg/g 体重のウレタンを 1 回投与したところ、前胃乳頭腫の発現率は 8 週齢時投与群 (33/78) で 1 日齢時投与群 (15/51) よりも高かった。また、5 例の扁平上皮癌が両投与群に認められた。皮膚黒色腫は 8 週齢時投与群で 7/78、1 日齢時投与群で 13/51 認められた。同様に週 1 回、10 週間投与したところ、腸管腫瘍の発現率は 1 日齢時投与群で高かった。皮膚黒色腫、甲状腺腫瘍、肺腺腫も認められたが、群間に差はなかった。前胃腫瘍は単回投与と同様の結果であった⁴⁾。
- 雌の C3H マウスに 1 mg/g 体重のウレタンを週 1 回、14 週間、腹腔内投与し、実験開始より 7.5 ヶ月後に動物を解剖した。その結果、対照群では 5% 以下の発現率であった肺腺腫が投与群では 70% (7/10) であった⁴⁾。
- BALB/c 系 29 匹、Zb 系 28 匹、Db 系 25 匹のマウスに 1 mg/g 体重のウレタンを 4 日おきに 11 回、腹腔内投与したところ、肺腺腫がそれぞれ 100%、71%、44% 認められた。対照群ではそれぞれ 5%、2%、1% であった⁴⁾。
- 雄の 2 日齢、C3H/HeA マウス、36 匹に蒸留水に溶解したウレタン 25 mg を単回腹腔内投与して 13 ヶ月後に剖検したところ、肺腺腫が 83% の頻度で観察された。肝細胞癌は 11/36 認められた⁴⁾。
- 生後 24 時間内 73 匹と 7 日齢 118 匹の B6C3F1 マウスに 2.1、3.0、4.2 mg/g 体重のウレタンを 3 日間隔で 6 回、腹腔内投与したところ、白血病の発生率はそれぞれ 7%、32%、74% と 0%、7%、38% であった⁴⁾。
- 生後 1、4、7 日目の B6C3F1 マウス、雌雄 26 から 53 匹に 0.5 mg/g 体重のウレタンを 3 日間隔で 6 回、腹腔内投与したところ、悪性リンパ腫、肺腺腫、肝細胞癌、ハーダー腺腫瘍、卵巣の間質性、上皮性腫瘍の発現率の増加が認められた。その中で、肺腺腫の発現率のみが投与時期による影響を受けた⁴⁾。
- 7日齢の B6C3F1 マウスに 0.8 mg/g 体重のウレタン 3 日間隔で 6 回、腹腔内投与し、6 週齢時点で、一部の動物は性腺摘出を行った。その結果、肝細胞癌が摘出をしなかった雄で 96%、雌で 20%、摘出した雄で 62%、雌で 67% で観察された⁴⁾。
- 雌雄 SD ラット、各群 15 匹に、0.5 mg/g 体重のウレタンを 1 あるいは 2 週齢時より、週 3 回、3.3 週間、同用量のウレタンを 2 週齢時より、週 3 回、6.6 週間、あるいは 100 mg/rat のウレタンを 32 週齢時より、週 2 回、14 週間、腹腔内投与した。1 週齢時投与の雌では、乳腺腫瘍が対照群の 87% に対して 100%、腫瘍の出現時期は対照群の 85 週目からに対して 49 週目より認められた。1 あるいは 2 週齢時投与群の雌雄では、ジンバル腺腫瘍の発

現率が対照群 7%に対して、27%であり、出現時期も明らかに早まった。種々の器官において血管腫、肉腫が認められ、また悪性リンパ腫、腎腫瘍、皮膚腫瘍が投与群で認められた⁴⁾。

- ・ 生後 24 時間以内の雌雄 MRC (Wistar) ラットに 0.5 mg/g 体重のウレタンを 3 日間隔で 6 から 10 回、総量として 3 あるいは 5 mg/g 体重のウレタンを腹腔内投与したところ、110 週齢時において、3 mg 投与群では肝腫瘍が 77 匹中の 22%に認められ、5 mg 投与群では 83 匹中の 53%に認められた。また、神経系腫瘍、腎芽腫、ハーダー腺腫瘍、心臓のアニチコフ細胞肉腫が投与群に認められた⁴⁾。
- ・ 生後 1、28 ならびに 46 日の MRC (Wistar) ラットにウレタンを 3 日間隔で 6 回腹腔内投与し、146 週間、観察した結果、1 日齢時投与の 150 匹中、18%に肝腫瘍、2%に心臓のアニチコフ細胞肉腫、15.3%に神経系腫瘍、6%に腎芽腫が認められた。118 匹の対照群にはこの種の腫瘍はほとんど観察されなかった。成熟ラットは感受性が低かったが、甲状腺腫瘍が対照群 0.8%に対して、6.8%認められた⁴⁾。
- ・ 生後 1 日目の雌雄シリアンゴールデンハムスターに 0.8 mg/g のウレタンを 3 日間隔で腹腔内投与して、総投与量が 2.5 mg/g 体重になるまで投与を続けた。120 週後に生存動物全てを解剖した。投与群雄 24 匹中、雌 30 匹中、それぞれ 46%および 27%がリンパ節、肝臓、腎臓、肺転移を伴った黒色腫で死亡した。平均寿命は対照群 93 週に対して、担癌動物では 80 週であった⁴⁾。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・ 吸入すると意識喪失、経口摂取では吐き気、嘔吐、意識喪失を生じる。中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある¹³⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 眼に入ると発赤、痛み、を与えることがある¹³⁾。

ウ 感作性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ・ 長期または反復ばく露では、骨髄、脳、腎臓、眼に影響を与えることがある¹³⁾。
- ・ 本物質にばく露すると、NK 細胞活性の抑制、重度の骨髄毒性が生じる⁹⁾。

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

- ・ 1950年から1975年にかけて、大量に患者に使用されていたが、ヒトへの発がん性を予測するための疫学データはない⁴⁾。
- ・ 多発性骨髄腫患者に治療のためにアルキル化剤と共に投与されたウレタンの尿中代謝物はラット、ウサギとほぼ同種のもので検出された⁴⁾。
- ・ ヒトとげっ歯類におけるウレタンの代謝活性化機構が非常に類似していること、また、この活性化によるDNA親和性を有する近接発がん物質であるビニルカーバメイトやビニルカーバメイトエポキシサイドがウレタンのげっ歯類での発がん機序に重要な役割を演じていることから、エチルカーバメイト（ウレタン）はヒトに対してもおそらく発がん性を有している（Group 2A）と考えられる⁴⁾。

発がんの定量的リスク評価

California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values には当該物質（ウレタン）について以下を報告している。（7/3/09 確認）⁵⁾

$$\text{Unit Risk} = 2.90 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$\text{Slope Factor} = 1.00 (\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day})^{-1}$$

算出根拠⁶⁾（要約）：腫瘍悪性進展に対して最も感受性の高い部位は肺で、マウス経口投与試験を基に、 q_{human} と q_{bar} はそれぞれ 0.8 と $1.9 (\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day})^{-1}$ と考えられた。これにマウスを用いたウレタン発がん用量相関性試験の結果から得られる q_{human} を加味すると、Inhalation Slope factor は 0.6 から 3.0 の範囲内に下がる。従って、適切な Inhalation Slope factor としては $1.0 (\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day})^{-1}$ が適用される。Unit Risk はヒトの呼吸率を $20 \text{ m}^3/\text{day}$ 、体重 70 kg、ウレタン暴露吸収率を 100% とすると、Unit Risk は $2.9 \times 10^{-4} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ となる。

発がん性分類

IARC : 2A(Ethyl Carbamate)⁷⁾

産衛学会 : 2B⁸⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2⁹⁾

NTP 11th: RAC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen)¹⁰⁾

ACGIH : 報告なし¹¹⁾

DFG MAK : Cat.2¹²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV : 設定なし¹¹⁾

日本産業衛生学会 : 設定なし⁸⁾

引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 カルバミン酸エチル ICSC 番号 0314 (1997 更新) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15509 の化学商品 (2009)
- 3) NIOSH、RTECS (CD 版、2007)

- 4) IARC、Monograph Vol.7(1974)、Suppl.7(1987)、Vol.96(2007)
- 5) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 6) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program EA G/Ls Part II Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors(2002) p537(URETHANE)
(http://www.oehha.org/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf)
- 7) IARC、Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 8) (社) 日本産業衛生学会、許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 9) (社) 日本化学物質安全・情報センター、EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 10) National Institute of Health、Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AFOA>)
- 11) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 12) Deutsche Forschungsgemeinschaft、List of MAK and BAT values. (2008)
- 13) 環境省 化学物質の環境リスク評価 第 6 巻(2008)
- 14) National Toxicology Program. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Urethane in Drinking Water and Urethane in 5% Ethanol Administered to F344/N Rats and B6C3F1 Mice.Toxicity Report Series No. 52.(1996)
- 15) National Toxicology Program :NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis Studies of Urethane, Ethanol and Urethane/Ethanol (Urethane, CAS No. 51-79-6; Ethanol, CAS No. 64-17-5) in B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies), TR-510 (2004)
- 16) Nomura T et al; Mutat Res. 369: 59-64 (1996)
- 17) Nomura T : Cancer Res. 34,2217-2231(1974)

有害性総合評価表原案

物質名：ジアゾメタン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u> 報告なし</p> <p><u>健康影響</u> ・ネコに対して 300 mg/m³ (2%エーテル溶液として約 175 ml/m³)に 10 分間吸入曝露したところ、3 日以内に死亡した。肺の出血、気腫、水腫が認められた。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：報告なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：判断できない 研究所でこぼれた本物質を拭いた男性医師が、直後に脱力感、重度の頭痛、中等度の胸部の痛みがあったが、約 48 時間で回復した。その後、微量の本物質にばく露したところ、咳、ぜん鳴、倦怠感を生じたとの報告があるが 1 例だけである。</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>報告なし</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>報告なし</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：報告なし</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対して恐らく発がん性がある。 根拠：ACGIH がマウスの試験での肺の腺腫の発生、ラットの試験で呼吸器の腺腫及び扁平上皮がんが発生したことから限定的ではあるが、矛盾のない証拠であるとして A2 に評価している。IARC は 1987 年に Group3 と評価しているが、ACGIH が 1995 年に A2 に評価しているため後者を採用した。</p>
ク 許容濃度の設定	<p>ACGIH TWA : 0.2 ppm 根拠：ジアゾメタンの毒性はホスゲンと同等とみられ、0.2 ppm にて下部気道への刺激性およびそれに関連する毒性作用を予防する上で推奨される。</p> <p>日本産業衛生学会等 設定なし</p>

有害性評価書原案

物質名：ジアゾメタン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：ジアゾメタン

別名：アジメチレン、ジアジリン

化学式：CH₂N₂

分子量：42.04

CAS 番号：334-88-3

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 203 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：黄色の気体	引火点 (C.C.)：引火性ガス
比重 (水=1)：1.45	発火点：100 °C
沸点：-23 °C	溶解性 (水)：反応する
蒸気密度 (空気=1)：1.4	換算係数：1ppm = 1.72 mg/m ³ (25°C)
融点：-145 °C	1mg/m ³ = 0.58 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性がきわめて高い。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。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：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はある。

エ 化学的危険性：衝撃、摩擦、または振動を加えると、爆発的に分解することがある。100°Cに加熱、粗面との接触、希釈していない液体または濃溶液中に不純物や固体が存在する場合、あるいは高強度の光の下で爆発することがある。アルカリ金属、硫酸カルシウムと接触すると爆発を引き起こす。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用途：実験室でのメチル化剤¹⁵⁾

製造業者：報告なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

ジアゾメタンの急性毒性試験については、毒性試験ガイドラインに準拠し実験動物を用いて評価されたものが報告されていない。

健康影響

・ネコに対して 300 mg/m³ (2%エーテル溶液として約 175 ml/m³)に 10 分間吸入ばく露したところ、3 日以内に死亡した。肺の出血、気腫、水腫が認められた。

イ 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。

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

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

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

・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。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

吸入ばく露

・雄ラットに 0、0.1~3.3 mg/mL を含むエーテル溶液 1 mL から 2~3 mL の蒸気を 2~3 分間/回で 6 ヶ月間 (2 回/週) もしくは、1.5 分間/回で 4.5 ヶ月間 (2 回/週) 吸入させた結果、ばく露群のうち、10 ヶ月以上生存したラットで肺腫瘍の発生がみられたとの報告があるが、非発がん影響についての記載はない。¹⁷⁾

- ・雄マウスに0、0.1～3.3 mg/mLを含むエーテル溶液 1 mLの蒸気を3分間/回（ばく露10日目以降は1～2分間/回）で6ヵ月間（2回/週）吸入させ、その後経過観察した結果、ばく露群では10日目までに2/12匹が死亡し、生き残ったマウスは10ヵ月までに死亡した。対照群（2/8匹）及びばく露群（7/10匹）で多発性肺腺腫が発生したと報告されているが、非発がん影響についての記載はない。また、雄マウスに上記と同様のばく露を1.5分間/回で5ヵ月間行った試験では、2/8匹が10日目までに死亡、残り6匹は8ヵ月までに死亡し、対照群及びばく露群で腫瘍の発生はみられなかったと報告されているが、非発がん影響についての記載はない。¹⁷⁾

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・眼、皮膚、気道に対して強い腐食性を示す。眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付くと発赤、痛み、灼熱感、重度の凍傷、吸入すると咽頭痛、頭痛、息苦しさ、息切れ、嘔吐、倦怠感を生じる。蒸気を吸入すると、肺水腫、喘息様反応を起こすことがある。液体は凍傷を起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。¹⁷⁾
- ・実験室で本物質のエーテル溶液を扱っていた男性（27才）で、作業中に息苦しさ、呼吸困難、激しい乾性咳が起こり、これらの発作を繰り返した。6日後にチアノーゼ、起座呼吸、微弱な脈拍のみられる重篤な状態で入院し、呼吸音に肺水腫を示唆する雑音、水泡音が聴診されたが、容態は徐々に回復し、ばく露後2週間までに呼吸困難や咳の発作は消失した。¹⁷⁾
- ・本物質及び刺激性のあることが知られている五塩化リン、塩化水素、塩化アセチルにばく露した男性化学者（28才）では、作業中に咳が出始め、ばく露後2日目に肺で水泡音が聴診され、その後、呼吸困難や咳で苦しい症状となり、ばく露後3日目には速い喘ぎ呼吸、肺炎の症状、チアノーゼを発症し死亡した。臨床経過は気管支喘息や劇症型肺炎に似ており、剖検で肺に広範囲の急性うっ血、細気管支で強い炎症反応を認めた。¹⁷⁾

イ 刺激性及び腐食性

- ・上記に含む。

ウ 感作性

- ・研究所でこぼれた本物質を拭いた男性医師（40才）では、直後に脱力感、重度の頭痛、中等度の胸部の痛みがあり、心電図でT波逆転、心室性期外収縮がみられたが、胸部X線撮影で異常はなく、約48時間で回復した。その後、微量の本物質にばく露したところ、咳、ぜん鳴、倦怠感を生じた¹⁷⁾。

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）

・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

ジアゾメタンについてのユニットリスクに関する報告はない。3)、4)、5)、6)
(7/24/09 参照資料により確認した)

発がん性分類

IARC : 3 ⁷⁾

産衛学会 : 報告なし ⁸⁾

EU Annex I : Carc. Cat.2 ⁹⁾

NTP 11th : 報告なし ¹⁰⁾

ACGIH : A2 ¹¹⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV ¹¹⁾

TWA : 0.2 ppm (0.34 mg/m³)、(1965)

勧告根拠 ¹²⁾ (要約) :

ジアゾメタンの毒性はホスゲンと同等とみられ、0.2 ppmにて下部気道への刺激性およびそれに関連する毒性作用を予防する上で推奨される。

日本産業衛生学会 : 設定なし ⁸⁾

DFG MAK : 設定なし ¹³⁾

NIOSH REL ¹⁴⁾

TWA : 0.2 ppm (0.4 mg/m³)

OSHA PEL ¹⁴⁾

TWA : 0.2 ppm (0.4 mg/m³)

引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ジアゾメタン ICSC 番号 1256 (1995 更新)

- 2) NIOSH、RTECS (CD 版(2009))
- 3) US EPA IRIS, Cancer Unit Risk Values (7/24/09 確認)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 4) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>) (7/24/09 確認)
- 5) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005 (7/24/09 確認)
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 6) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (7/24/09 確認)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 7) IARC、Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009) (7/24/09 確認)
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>) }
- 8) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 9) (社) 日本化学物質安全・情報センター : EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 10) National Institute of Health、Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report (7/24/09 確認)
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AFOA>)
- 11) ACGIH、TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 12) ACGIH、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Diazomethane. (2001)
- 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft、List of MAK and BAT values. (2008)
- 14) NIOSH、NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 15) IARC、Monograph Vol.7(1974)、Suppl.7.(1987)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft、Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Vol.13 p141-148. (1999)
- 17) 環境省 化学物質の環境リスク評価 第 6 巻(2008)

有害性総合評価表原案

物質名：ジメチルカルバモイル=クロリド

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p>致死性</p> <p>ラット 吸入毒性：LC₅₀ = 180 ppm (6h) 経口毒性：LD₅₀ = 1000 mg/kg</p> <p>マウス 腹腔内投与：LD₅₀ = 300 mg/kg</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠： ウサギの目と皮膚に中等度の刺激性を示す。ヒトへの影響については報告がない。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：モルモットに対して感作性なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</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>反復投与の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>報告なし</p>
カ 遺伝毒性(変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：<i>in vivo</i> 変異原性試験である小核試験で陽性である。さらに、<i>in vitro</i> 変異原性試験(復帰突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、突然変異試験)においてもほとんど陽性であることから遺伝毒性ありと判断した。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対しておそらく発がん性がある。</p> <p>根拠：IARC：2A ACHIH A2</p> <p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：<i>in vivo</i> および <i>in vivo</i> 変異原性試験の結果で、変異原性が認められた。</p> <p>閾値なしの場合 ユニットリスクに関する情報はない</p> <p>(参考)閾値ありの場合 試験で得られた LOAEL= 0.3 ppm</p>

	<p>根拠： 雄ラット（100匹）に0.3 ppmのDMCCを6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露した試験では、喉頭扁平上皮がんと気管支扁平上皮がんが各1例ずつ認められた。ラットでは、自然発生の喉頭および気管支の扁平上皮がんは非常にまれである。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 3.8×10^{-4} ppm 計算式：$0.3 \times 1/1000 \times 6/8 \times 1/(45/75) = 3.8 \times 10^{-4}$ ppm (1.7×10^{-3} mg/m³) (労働年数(45/75)、労働時間 8 時間への補正を行った。)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TWA : 0.005 ppm (0.022 mg/m³)、経皮吸収 STEL : 設定なし</p> <p>根拠： 標的臓器と作用強度を評価する詳細なばく露毒性試験は行われていないが、ラットを用いた 0.5 ppm の用量で行った 6 週間、および 0.3 ppm の用量で行った 1 年間の吸入ばく露試験では、気道においてわずかながら腫瘍の発生が認められた（発生頻度 5% 未満）。勧告される TLV-TWA 0.005 ppm は、げっ歯類に影響が認められたばく露量より十分に低く、DMCC による有害性に対する保護としては十分な余地をもつことを意図している。</p> <p>DMCCは、吸入および経皮投与によりげっ歯類に鼻腔および皮膚の扁平上皮がんを誘発することと、変異原性試験で陽性の結果が得られていることから、「動物に対して発がん性であるが、ヒトに対する発がん性が疑われる物質」とされるA2に分類・記載される。マウスにおけるDMCCの反復経皮投与により腫瘍の発生が認められたことから「Skin」の表示を勧告している。一方、感作性の表示およびTLV-STELを勧告するまでの十分なデータは得られていない。</p> <p>日本産業衛生学会等 設定なし</p>

有害性評価書原案

物質名：ジメチルカルバモイル=クロリド

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：ジメチルカルバモイル=クロリド

別名：ジメチルカルバミン酸クロリド、DMCC

化学式： C_2H_6ClNO

分子量：107.54

CAS番号：79-44-7

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290号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：無色/淡黄色で不快な刺激臭の液体	発火点：410 °C
比重(水=1)：1.1678 (20°C/4°C)	爆発限界(空気中)：4.8 ~ 19.2 vol%、
沸点：167-168 °C	溶解性(水)：激しく反応する
蒸気圧：259 Pa (20°C)	オクタノール/水分配係数 log Pow : -0.72
蒸気密度(空気=1)：3.73	換算係数：1ppm= 4.40 mg/m ³ (25°C)
融点：-33 °C	1mg/m ³ = 0.23 ppm (25°C)
引火点(C.C.)：82°C	

(2) 物理的・化学的危険¹⁾

ア 火災危険性：可燃性

イ 爆発危険性：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：水と激しく反応して、ジメチルアミン、二酸化炭素、塩化水素を生じる。
分解が起こるまで加熱される場合、有毒なフェーム(塩化水素と窒素酸化物)を生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用途：医薬、殺虫剤、顔料を製造する中間体、写真層の硬化にも使用できる¹⁾

製造業者：報告なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するジメチルカルバモイルクロリド（以下 DMCC と略す）の急性毒性試験結果を以下にまとめる²⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	180 ppm 6h	データなし
経口、LD50	データなし	1000 mg/kg 体重	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	300 mg/kg	データなし	データなし

健康影響

イ 刺激性及び腐食性

ウサギの目と皮膚に中等度の刺激性を示す³⁾。

ウ 感作性

モルモットの試験で感作性は認められなかった³⁾。その他に感作性に関する情報は調査した範囲では得られなかった。

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

ハムスターに 1 ppm DMCC を 6 時間/日、5 日/週、30 日間吸入ばく露した試験では、体重と生存率に影響はなかった³⁾。

ラットの吸入試験で、鼻粘膜、喉、肺の損傷がみられた（詳細な記載なし）³⁾。

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

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関する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、生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性（変異原性）

DMCC の遺伝毒性試験結果を以下の表に示す⁴⁾。

DMCC は、*in vitro* では、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を

用いた姉妹染色分体交換試験、ラット細胞を用いた不定期DNA合成試験、マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験など多くの試験で陽性を示す。また、マウスを用いた *in vivo* 試験では、姉妹染色分体交換試験では陰性を示すが、小核試験3件のうち2件で陽性を示す。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 (S9-)	+
		ネズミチフス菌 TA100 (S9+)	+
		ネズミチフス菌 TA1535 (S9-)	+
		ネズミチフス菌 TA1535 (S9+)	+
		大腸菌 (S9-)	+
		大腸菌 (S9+)	+
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	+
	遺伝子変換試験	酵母	+
	DNA鎖切断試験	大腸菌	+
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 (S9-)	-
染色体異常試験	酵母 (S9+)	+	
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞	+	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICRマウス	+
		B6C3F1マウス	+
		CD-1マウス	-
	姉妹染色分体交換試験	CBA/Jマウス	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	+
	相互転座試験	ショウジョウバエ	-

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

DMCCの吸入ばく露発がん性試験がハムスター及びラットを用いて行われた^{3),4)}。

雄ゴールデンハムスターに1 ppm 濃度のDMCCを6時間/日、5日/週、生涯吸入ばく露した試験では、鼻腔扁平上皮がんの発生頻度は投与群 (50/99) で対照群 (0/50) と比較して有意に増加した⁴⁾。

雄ラットに0.5, 1.0, 2 ppm のDMCCを6時間/日、5日/週、6週間吸入ばく露し、2年間観察したところ、鼻腔前部あるいは鼻咽頭部の腫瘍 (主に扁平上皮がん) の発生率が、0.5 ppm 群で4%、1.0 ppm群で39%、2 ppm群で89%であった (動物数不明)³⁾。

雄ラット100匹に0.3 ppm のDMCCを6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露した試験では、喉

頭扁平上皮がん と 気管支扁平上皮がん が各1例ずつ認められた (詳細な記載なし) ³⁾。

雄ラットに 1 ppmのDMCCを50週間吸入ばく露した試験では、28週時点で死亡例が認められなかったが、52週に全例死亡した。鼻腔扁平上皮がんが 高い頻度で認められ、98匹の動物に94個のがんが認められた (IARCは詳細な記載がないとしている) ^{3), 4)}。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

経皮投与

DMCC の経皮および腹腔内投与発がん性試験が雌 ICR/Ha Swiss マウスを用いて行われた ⁴⁾。

雌 ICR/Ha Swiss マウスに DMCC を 2 mg (溶媒 : 0.1 ml acetone)、3 回/週、615 日間塗布投与した試験で、皮膚腫瘍の発生頻度は DMCC 群で 32/50 であり、その内訳は乳頭腫 1 例、扁平上皮がん 27 例、角化性棘細胞腫 4 例であった。溶媒群では皮膚腫瘍は認められなかった ⁴⁾。

雌 ICR/Ha Swiss マウスに DMCC を 5 mg (溶媒 : 0.1 ml acetone)、1 回塗布投与し、2 週間後から 5 µg phorbol myristyl acetate (PMA) を 3 回/週投与した。実験開始後 55 週に皮膚腫瘍の発生頻度は DMCC 単独群で 0/30、5 µg PMA 単独群で 3/30 (乳頭腫 2 例、肉腫 1 例)、DMCC→PMA 群で 10/50 (乳頭腫 2 例、扁平上皮がん 7 例、角化性棘細胞腫 1 例) であった ⁴⁾。

雌 ICR/Ha Swiss マウスに DMCC を 0.43, 4.3 mg (溶媒 : 0.1 ml Tricaprylin)、1 回/週、365 日間皮下投与し、一生涯観察した試験で、注射部位での腫瘍の発生率は、溶媒群で 1/30 (血管腫)、0.43 および 4.3mg DMCC 群でそれぞれ 9/30、22/30 であった (組織型不明) ⁴⁾。

腹腔内投与

雌 ICR/Ha Swiss マウスに 1mg DMCC (溶媒 : 0.05ml Tricaprylin) を 1 回/週投与し、450 日間観察した試験では、肺良性腫瘍の発生頻度が DMCC 群で 14/30、溶媒群で 10/30、無処置群で 29/100 であった。 ⁴⁾

経口投与

調査した範囲内では、報告は得られていない。

以上、ハムスターおよびラットにおける吸入ばく露試験で鼻腔扁平上皮がんの発生が増加し、マウスにおける塗布試験においても、皮膚扁平上皮がんの発生が増加した。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

調査した範囲内では、急性毒性を評価できるデータは得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、刺激性及び腐食性を評価できるデータは得られていない。

ウ 感作性

調査した範囲内では、感作性に関する報告は得られていない。

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）

調査した範囲内では、反復ばく露毒性に関する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、生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

DMCC にばく露した労働者 10 名（ばく露期間：4-17 年）と対照群 10 名の末梢リンパ球の染色体異数化を比較した結果、有意差はみられなかった⁴⁾。

キ 発がん性

DMCC にばく露した労働者 107 名（ばく露歴：6 が月～12 年）を対象とした研究で、死亡者の 6 名にがんを認めなかった。胸部 X 線検査において、肺がんは認められなかった³⁾。

DMCC にばく露した労働者 100 名（ばく露歴：1 か月～15 年）を対象とした研究で、研究期間内でがんの発生はみられなかった³⁾。

発がんの定量的リスク評価

ジメチルカルバモイル=クロリド) についてのユニットリスクに関する報告はない。^{5), 6), 7), 8)}
(7/13/09 確認した。)

発がん性分類

IARC : 2A ⁹⁾

産衛学会 : 2A (塩化ジメチルカルバモイル) ¹⁰⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2 ¹¹⁾

NTP 11th : RAC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen) ¹²⁾

ACGIH : A2 ¹³⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm, Skin (2006) ¹³⁾

勧告根拠 ³⁾ (要約) :

DMCC の TLV-TWA として 0.005 ppm を勧告する。この値は、DMCC による有害性に対する保護としては十分な余地をもつ。これまでに、標的臓器と作用強度を評価する詳細な短期ばく露毒性試験は行われていないが、ラットを用いた 0.5 ppm の用量で行った 6 週間、および 0.3 ppm の用量で行った 1 年間の吸入ばく露試験では、気道においてわずかながら腫瘍の発生が認められた (発生頻度 5%未満)。これらの試験より得られた NOEL は、0.1~0.2 ppm であろうと推定された。勧告されている TLV-TWA は、げっ歯類に影響が認められたばく露量より十分に低く、DMCC による有害性の可能性を最小限とすることを意図している。

DMCC は、吸入および経皮投与によりげっ歯類にがんを誘発し、点突然変異や染色体異常など多くの変異原性試験で陽性を示す。疫学調査では DMCC は腫瘍を誘発したとの報告はないが、ヒトにおける発がん性の情報は極めて少ない。以上のように、DMCC は複数の動物種に対して、複数の投与経路により腫瘍を誘発したことから、「動物に対して発がん性であるが、ヒトに対して発がん性が疑われる物質」とされる A2 に分類・記載される。

マウスにおける DMCC の反復経皮投与により腫瘍の発生が認められたことから「Skin」の表示を勧告している。一方、感作性の表示および TLV-STEL を勧告するまでの十分なデータは得られていない。

日本産業衛生学会 : 設定なし ¹⁰⁾

DFG MAK : 設定なし ¹⁴⁾

引用文献

- 1) 中災防 製品安全データシート (ジメチルカルバモイル=クロリド)
(<http://www.jaish.gr.jp/anzen/gmsds/0798.html>)
- 2) NIOSH: RTECS (CD版(2009))
- 3) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Dimethylcarbamoylchloride. (2007)

- 4) IARC : IARC Monograph Vol.12. (1976).、 Vol.71. (1999)
- 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, 2nd edition (2000)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 7) WHO "Air Quality Guidelines - global update 2005
(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
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 9) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009) (<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 50 巻 5 号 (2008)
- 11) (社) 日本化学物質安全・情報センター : EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 12) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AFOA>)
- 13) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2008)