

許容濃度の暫定値 (2017) の提案理由

平成 29 年 5 月 11 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

イソプレン



[CAS No. 78-79-5]

許容濃度 3 ppm (8.4 mg/m³)

発がん性分類 第 2 群 B

別名 ペンタジエン, 2-メチル-1,3-ブタジエン, 2-メチル
ブタジエン, β-メチルブタジエン, 2-メチルジビニ
ル, Isoprene, 2-Methyl-1,3-butadiene, β-Meth-
ylbivinyll, 2-Methylbutadiene

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 68.1, 融点 -146°C, 沸点 34°C, 比重 0.7, 蒸気
圧 53.2 kPa (20°C), 20°C での飽和蒸気/空気混合気体の
相対密度 (空気=1) 1.8, 水に不溶, 発火温度 220°C, 引
火点 -54°C, 爆発限界 1.5~8.9 vol% (空気中), log Pow
(オクタノール/水分配係数) 2.30, 特徴的な臭気のある
揮発性の高い無色の液体, 高濃度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. 流動や攪
拌などで静電気を発生することがある. 爆発性の過酸化
物を生成しやすい. 加熱や多くの物質の影響下で重合し,
火災や爆発の危険を伴う. 強酸化剤, 強還元剤, 強酸,
強塩基, 酸塩化物, アルコールと反応し, 火災や爆発の
危険をもたらす¹⁾. 1 ppm = 2.79 mg/m³ (25°C · 760
torr); 1 mg/m³ = 0.36 ppm (25°C · 760 torr)²⁾. 臭気閾
値は 0.005 ppm²⁾ または 0.048 ppm³⁾ と報告されている.
合成・天然ゴム, ポリイソブチレンの 3 原料のほかブチ
ルゴムの原料に使用されている⁴⁾.

2. 体内動態

1) 吸収, 分布, 蓄積, 排泄

雄の Fischer 344 ラットに¹⁴C でラベルした 8, 266,
1,480, 8,200 ppm のイソプレンを 6 時間鼻部曝露した実
験では, いずれの濃度においても 66 時間後に¹⁴C 放射活
性の 75% 以上が尿中に排泄され, 体内残留率はそれぞれ
19.4, 9.1, 5.8, 4.5% であった. 尿中の¹⁴C の放射活性の
半減期は平均 10.2 時間 (標準誤差 1.0 時間) であり, 曝
露濃度による差は小さかった. 1,480 ppm 群で曝露直後
の血漿中の¹⁴C 放射活性は脂肪組織で最も高く, 次いで肝
臓, 腎臓の順で高く, 嗅上皮と肺では脂肪組織に比べて
約 2 桁低かった^{5,6)}.

雄の B6C3F1 マウスに¹⁴C でラベルしたイソプレンと

ラベルを行わなかったイソプレンを 20, 200, 2,200 ppm
で 6 時間鼻部曝露した実験では, 血中濃度は曝露開始後
15~30 分後に定常状態に達し, それぞれの曝露濃度で
24.8 ng/ml, 830 ng/ml, 6,800 ng/ml であった. 64 時間
後に¹⁴C 放射活性の 52~73% が尿中に排泄され, 体内残
留率はそれぞれ 5.9%, 8.9%, 3.8% であった⁷⁾.

雄の F344 ラットと B6C3F1 マウスに¹⁴C でラベルした
イソプレン 64 mg/kg を単回腹腔内投与した実験では,
約 50% が未変化体として呼気中に排泄され, 約 32% が
代謝物として尿中に排泄された. ラットでの尿中代謝物
は, 53% が 2-ヒドロキシ-2-メチル-3-ブテン酸, 23% が 2-
メチル-3-ブテン-1,2-ジオール, 13% が 2-メチル-3-ブテン-
1,2-ジオールのグルコン酸抱合体であった. マウスの尿中
では, これらの代謝物以外に未同定の代謝物が多く検出
され, その比率はラットの 7% に対してマウスでは 25%
であった⁸⁾.

2) 代謝

イソプレンは主に肝シトクロム P450 の CYP2E1 に
よって, 3,4-エポキシ-3-メチル-1-ブテンと 3,4-エポキシ-2-
メチル-1-ブテンの 2 種類のモノエポキシ体に代謝され
る. いずれの代謝物もその一部はさらに酸化されてジエ
ポキシ体である 1,2,3,4-ジエポキシ-2-メチルブタンに代謝
される⁹⁾. 3,4-エポキシ-3-メチル-1-ブテンは 2-メチル-3-ブ
テン-1,2-ジオールに加水分解され, さらに 2-ヒドロキシ-
2-メチル-3-ブテン酸に代謝される⁹⁾. 3,4-エポキシ-2-メチ
ル-1-ブテンから 1,2,3,4-ジエポキシ-2-メチルブタンへの代
謝速度は, ラットとウサギに比べてマウスとシリアンハ
ムスターでは約 6 倍であった¹⁰⁾.

肝ミクロソームによる *in vitro* での代謝実験において,
代謝酵素であるエポキシドヒドラーゼの活性を阻害した
場合, モノエポキシ体の生成量はマウス, ラット, ヒト
ではほぼ同レベルであった. この代謝酵素の活性を阻害し
なかった場合は, マウスにおけるモノエポキシ体の生成
量はラットの 2 倍, ヒトの 15 倍であった. CYP2E1 によ
るモノエポキシ体からジエポキシ体への酸化は, マウス,
ラット, ヒトで大きな差はみられなかったため, エポキ
シドヒドラーゼの活性の違いが毒性の種差に関与してい
ると考えられた¹¹⁾. Filser らが生理学的薬物動態 (PBPK)
モデルを用いてイソプレンの代謝速度を算出したところ,
50 ppm までの吸入曝露における代謝速度は, ヒト
に比べてマウスでは 14 倍, ラットでは 8 倍であった¹²⁾.
Bogaards らは, PBPK モデルを用いてイソプレンを 6 時
間で 20~10,000 ppm 吸入曝露後のモノエポキシ体とジ
エポキシ体の生成量を算出したところ, モノエポキシ体
の生成量はヒトに比べてマウスでは 12 倍, ラットでは 8
倍, ジエポキシ体の生成量はヒトに比べてマウスでは 25
倍, ラットでは 17 倍, エポキシ体全体の生成量はヒトに
比べてマウスでは 17 倍, ラットでは 11 倍であった. 特

に 20~200 ppm の領域におけるエポキシ体全体の生成量は、ヒトに比べてマウスでは 14 倍、ラットでは 9 倍であった¹³⁾。

3) 体内生成

イソプレンは、ヒトの体内でコレステロールの前駆体であるメバロン酸から生成される¹⁴⁾。ヒトの体内における生成速度は 0.15 $\mu\text{mol/kg/時間}$ (10.2 $\mu\text{g/kg/時間}$, 50 kg のヒトでは 12.2 mg/日)¹⁵⁾、血中濃度は 15~70 nmol/l (平均 37 nmol/l)¹⁶⁾、呼気中濃度は 10~30 nmol/l¹⁷⁾、呼気での推定排出量は 2~4 mg/日であり、呼気中の炭化水素量の 30~70% がイソプレンであった¹⁸⁾。

ラットとマウスの体内における生成速度は、それぞれ 1.9 $\mu\text{mol/kg/時間}$ と 0.4 $\mu\text{mol/kg/時間}$ ^{19,20)}、ラット、ウサギ、イヌでの血中濃度はいずれも 1 nmol/l 未満¹⁶⁾、呼気での推定排出量は、それぞれ 0.1 mg/日と 0.005 mg/日であった²⁰⁾。ブタでのイソプレン濃度は静脈血で 0.2~1.3 nmol/l、動脈血で N.D.~0.8 nmol/l (N.D. = 0.05 nmol/l)、ウサギでは静脈血で 0.3~0.7 nmol/l であった²¹⁾。

3. ヒトに対する影響

現在までのところ、ヒトでの疫学調査はほとんど報告されていない。イソプレンを評価した疫学調査であっても、他の物質との混合曝露で評価されている。ヒトでの感作性、神経毒性、生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性等他の毒性もほとんど知られていない。

10 名のボランティアに 160 mg/m³ (約 57 ppm) を 1 分間吸入させたところ、鼻腔、喉頭、咽頭に軽度の粘膜刺激を生じた²²⁾。

1 名の女性と 2 名の男性ボランティアに 278 mg/m³~27,800 mg/m³ (100 ppm~10,000 ppm) を 5 分間吸入させたところ、13,900 mg/m³ (5,000 ppm) で頭痛を生じ、27,800 mg/m³ (10,000 ppm) では頭痛が強まった。また、27,800 mg/m³ (10,000 ppm) で気管支の著しい刺激を生じた²³⁾。

イソプレンゴムの製造に従事する 630 名の労働者 (男性 350 名, 女性 280 名) を 1965 年から 1968 年にかけて調査したところ、業務開始後 1 年以内に主としてカタル様の鼻炎がみられ、その後業務の継続とともに鼻炎が悪化し、嗅覚が低下した。この労働者はイソプレン (40 mg/m³ 以下) 以外にホルムアルデヒド (0.5 mg/m³ 以下) とジメチルジオキサン (10 mg/m³ 以下) にも混合曝露しており、鼻炎とイソプレン曝露との関係は不明であった²⁴⁾。

ゴムの製造に従事する労働者において、リンパ球と顆粒球におけるコハク酸脱水素酵素活性の抑制や好中球におけるアルカリおよび酸ホスファターゼ活性の増加が観察され、イソプレン曝露との関係が疑われたが、スチレン、ブタジエン、イソブチレン、クロロメタンなどにも

混合曝露しており、調査方法も曝露濃度も不明であった^{25,26)}。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

LD₅₀ (経口) はラットで 2,125 mg/kg, LD₅₀ (腹腔内) はラットで 1,390 mg/kg であった。経気道曝露による LC₅₀ はラットで 64,516 ppm (180,000 mg/m³) (4hr)、マウスで 53,763 ppm (150,000 mg/m³) (2hr)、雄マウスで 49,821 ppm (139,000 mg/m³) (2hr)、雌マウスで 53,047 ppm (148,000 mg/m³) (2hr)、であった。経皮曝露の LD₅₀ はラットで 681 mg/kg 以上であった²³⁾。RD₅₀ はマウスで 57,200 ppm (159,588 mg/m³) (30 分) であった^{27,28)}。

2) 刺激性・感作性

ウサギの耳に連続 5 日間 (2 回/日) イソプレンを塗布したところ、一過性の発赤がみられただけであった。剃毛したウサギの皮膚に 0.5 ml のイソプレンを塗布したところ、充血、浮腫、その後皮膚の落屑がみられた。マウスの尾部をイソプレンに浸して 2 時間後、皮膚の著しい充血がみられ、数日後、尾端で壊死がみられた²³⁾。皮膚吸収性および感作性に関する情報はみあたらなかった。

3) 亜慢性・慢性毒性

雌雄の F344/N ラットおよび B6C3F1 マウス (各群 10 匹) に、0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入曝露した実験では、雌雄のラットの体重、臓器重量、血液や尿のパラメーター、臓器の組織学的検査でイソプレンによる影響はみられなかった。マウスでは 700 ppm 以上の群の雌雄で大球性貧血と前胃扁平上皮の過形成、2,200 ppm 以上の群の雄で精巣重量の減少、7,000 ppm 群の雄で嗅上皮の変性、肝臓重量の増加、雌で肝臓重量の増加が有意にみられた^{29,30)}。

雄の F344/N ラットおよび B6C3F1 マウス (各群 40 匹) に、0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週、26 週間吸入曝露した実験では、ラットの 7,000 ppm 群で精巣間細胞の過形成が有意に増加したが、体重や血液パラメーターでイソプレンによる影響はみられなかった。マウスでは、220 ppm 以上の群で前肢および後肢の握力低下、700 ppm 以上の群で前胃扁平上皮の過形成、7,000 ppm の群で精巣および骨格筋の萎縮、嗅上皮および脊髄の変性が有意に増加した。7,000 ppm の群で有意に増加した嗅上皮および脊髄の変性は、その後の 26 週間の回復期間後では、それぞれ 220 ppm 以上と 70 ppm 以上の群で有意に増加した^{29,31)}。

雌雄の F344/N ラット (各群 50 匹) に、0, 220, 700, 7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入曝露した実験では、雄ラットの 700 ppm 以上の群で脾臓の線維化と尿管過形成が有意に増加した³²⁾。

雄の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に、0, 10, 70,

140, 280, 700, 2,200 ppm, 雌の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に, 0, 10, 70 ppm をそれぞれ 8 時間/日, 5 日/週, 80 週間吸入曝露した実験では, 10 ppm 以上の群の雌雄の脾臓と骨髄で造血細胞の増殖がみられたが, イソプレレンによる影響かどうかは不明であった. 雄の 140 ppm 以上の群と雌の 70 ppm の群で嗅上皮から気道上皮にかけて局所的に軽度の化生がみられたが, 詳細は不明であった³³⁾.

4) 生殖毒性

雌雄の F344/N ラットおよび B6C3F1 マウス (各群 10 匹) に, 0, 70, 700, 7,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間吸入曝露して生殖系への影響を評価した実験では, 雄マウスの 700 ppm 以上の群で精巣上体重量の減少, 精子濃度の減少, 精子運動性の低下, 精子細胞数の減少, 雌マウスの 7,000 ppm の群で性周期の延長が有意にみられた^{29,30)}.

Sprague Dawley ラット (各群 30 匹) の妊娠 6~19 日に 0, 280, 1,400, 7,000 ppm を 6 時間/日吸入曝露した発生毒性試験では, 母ラットに対する毒性はみられなかったが, 濃度の上昇とともに胎児で椎体の骨化遅延がみられた³⁴⁾.

CD1 Swiss マウス (各群 30 匹) の妊娠 6~17 日に 0, 280, 1,400, 7,000 ppm を 6 時間/日で吸入曝露した発生毒性試験では, 母マウスの 7,000 ppm の群で体重増加の抑制が有意にみられた. 胎児では雌の 280 ppm 以上, 雄の 1,400 ppm 以上の群で体重の有意な低下, 7,000 ppm の群で過剰肋骨が有意に増加したが, イソプレレン曝露に関連した先天異常はみられなかった³⁴⁾.

5) 遺伝毒性

in vitro 試験系では, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1530, TA1535, TA1537, TA1538 のネズミチフス菌を用いた変異原性試験では, 代謝活性化系 (S9) の添加の有無に関わらず陰性であった^{30,32,35-38)}. イソプレレンの肝ミクロソーム代謝物でモノエポキシ体の 3,4-エポキシ-3-メチル-1-ブテン, 3,4-エポキシ-2-メチル-1-ブテンは, いずれも S9 無添加の TA98 と TA100 に陰性であった. しかしながら, さらに代謝されたジエポキシ体の 1,2,3,4-ジエポキシ-2-メチルブタンは, S9 無添加の TA100 に陽性であった³⁹⁾.

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では, S9 添加の有無に関わらず陰性であった^{30,32)}. CHO 細胞を用いた染色体異常試験では, S9 添加の有無に関わらず染色体異常を誘発しなかった^{30,32)}. ヒトの末梢血単核細胞および白血病細胞を用いた Comet 試験では S9 添加系で DNA 損傷を引き起こした⁴⁰⁾.

in vivo 試験系では, 雄の B6C3F1 マウス (各群 15 匹) に, 0, 438, 1,750, 7,000 ppm を 6 時間/日, 12 日間吸

入曝露した実験において, 438 ppm 以上の群で骨髄細胞の SCE 発現頻度で有意な増加がみられた^{41,42)}. より低濃度での影響をみるために, 雄の B6C3F1 マウス (各群 4 匹) に, 0, 70, 220, 700 ppm を 6 時間/日, 12 日間吸入曝露した実験では, 220 ppm 以上の群で骨髄細胞の SCE 発現頻度で有意な増加がみられた⁴³⁾. しかしながら, いずれの試験でも骨髄細胞の染色体異常では有意な変化はみられなかった^{41,43)}.

雄の B6C3F1 マウス (各群 40 匹) に, 0, 2,200, 7,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 26 週間吸入曝露した実験において, 2,200 ppm 以上の群でハーダー腺の腺腫, 肺胞/細気管支の腺腫または腺がん, 7,000 ppm の群で前胃の扁平上皮乳頭腫または扁平上皮がんが生じたが, これらの腫瘍では K-ras および H-ras 遺伝子の変異が高頻度みられ, ras 遺伝子の活性化がこれらの腫瘍形成に関係していると考えられた^{44,46)}.

雌雄の F344/N ラット (各群 10 匹) に, 0, 220, 700, 7,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 4 週間吸入曝露した実験では, 肺の線維芽細胞で小核発現頻度の増加はみられなかった³²⁾. しかしながら, 雄の B6C3F1 マウス (各群 15 匹) に, 0, 438, 1,750, 7,000 ppm を 6 時間/日, 12 日間吸入曝露した実験では, 438 ppm 以上の群で末梢赤血球中の小核発現頻度で有意な増加がみられた^{41,42)}. 同様に 0, 70, 220, 700 ppm で行った実験では, 700 ppm 群で末梢赤血球中の小核発現頻度で有意な増加がみられた⁴³⁾. 同様の結果は, 雌雄の B6C3F1 マウス (各群 10 匹) の 13 週間の吸入曝露実験では雌の 220 ppm 群以上, 雄の 700 ppm 群以上³²⁾, 雄の B6C3F1 マウス (各群 10 匹) の 40 週間および 80 週間の吸入曝露実験ではそれぞれ 2,200 ppm 群および 700 ppm 以上の群でもみられた³³⁾.

6) 発がん性

雄の F344/N ラットおよび B6C3F1 マウス (各群 40 匹) に, 0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 26 週間吸入曝露した実験では, ラットの 7,000 ppm 群で精巣間細胞の過形成が有意に増加し, その後の 26 週間の回復期間後では濃度に依存した精巣間細胞腺腫の有意な増加傾向がみられた. マウスでは 700 ppm 以上の群でハーダー腺の腺腫, 肝細胞腺腫または腺がん, 2,200 ppm 以上の群で肺胞/細気管支腺腫または腺がん, 7,000 ppm の群で前胃の扁平上皮乳頭腫または扁平上皮がんが有意に増加した^{29,31)}.

雄の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に, 0, 10, 70, 140, 280, 700, 2,200 ppm を 4 または 8 時間/日, 5 日/週, 20, 40 または 80 週間, 雌の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に, 0, 10, 70 ppm を 8 時間/日, 5 日/週, 80 週間吸入曝露した実験において, 20 週間・5 日/週に 0, 280 ppm を 8 時間/日, 2,200 ppm を 4 時間/日で吸入曝露した条件では, 280 ppm 以上の群でハーダー腺の腺腫が非

曝露群に比べて有意に増加した (0 ppm : 4/47, 280 ppm : 16/49, 2,200 ppm : 19/49). 40 週間・5 日/週に 0, 70, 140, 2,200 ppm を 8 時間/日で吸入曝露した条件では, 70 ppm 以上の群でハーダー腺の腺腫が非曝露群に比べて有意に増加した (0 ppm : 4/47, 70 ppm : 13/48, 140 ppm : 12/50, 2,200 ppm : 31/49). 80 週間・5 日/週に 0, 10, 70, 280, 700, 2,200 ppm を 8 時間/日, 2,200 ppm を 4 時間/日で吸入曝露した条件では, 280 ppm 以上の群でハーダー腺の腺腫が非曝露群に比べて有意に増加した (0 ppm : 4/47, 10 ppm : 4/49, 70 ppm : 9/50, 280 ppm : 17/50, 700 ppm : 26/49, 2,200 ppm・8 時間/日 : 35/50, 2,200 ppm・4 時間/日 : 28/50). その他では 140 ppm 以上の群で肝細胞腺腫, 700 ppm 以上の群で肝細胞がん, 700 ppm 以上の群で肺胞/細気管支腺腫および腺がん, 280 ppm 以上の群でリンパ造血系の組織球肉腫が非曝露群に比べて有意に増加した. また, 雌の 70 ppm の群ではハーダー腺の腺腫 (0 ppm : 2/49, 10 ppm : 3/49, 70 ppm : 8/49) および下垂体腺腫が非曝露群に比べて有意に増加した. 但し, 下垂体腺腫は著者らの実験施設における自然発生率の平均値未満であったこと, 雄では高濃度でも下垂体腺腫がみられなかったことから, 雌における下垂体腺腫の発生とイソプレンへの曝露との関係は不明であった. 本実験では, 腫瘍の発生頻度は累積曝露量よりも曝露濃度の高さの影響が強かった. また, 全体的に腫瘍の発生率に関する量反応関係は非線形であり, 低濃度域への外挿は不適切と思われた^{33, 47)}.

雌雄の F344/N ラット (各群 50 匹) に, 0, 220, 700, 7,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 105 週間吸入曝露した実験では, 雌ラットの 220 ppm 以上の群で乳腺線維腺腫, 雄ラットの 700 ppm 以上の群で尿管腺腫, 精巣間細胞腺腫, 雄ラットの 7,000 ppm の群で乳腺線維腺腫が有意に増加した^{32, 48)}.

5. 許容濃度の提案

ヒトの疫学調査では, 定量的な評価はできなかった. 動物実験では, 高濃度で遺伝毒性と発がん性が確認されたが, マウスの長期吸入曝露実験において, 全体的な腫瘍の発生率に関する量反応関係は非線形であり, 低濃度域への直線外挿は不適切と考えられること^{33, 47)}, *In vivo* では 70 ppm 以下で変異原性が観察されなかったこと, ラット, マウス, ヒトではイソプレンが体内で生成されること¹⁵⁾, ヒトの体内で生成したイソプレンは呼気中の炭化水素量の 30~70% をしめることから¹⁸⁾, イソプレンの毒性には閾値があると考えられた. マウスの 26 週間吸入曝露実験において, 曝露後 26 週間の回復期間後に 70 ppm 以上の群で脊髄の変性が有意に増加しており, LOAEL は 70 ppm であった^{29, 31)}. マウスの 40 週間または 80 週間吸入曝露実験において, 70 ppm 以上の曝露濃度

でハーダー腺の腺腫が雌雄のマウスで有意に増加し, 10 ppm では有意ではなかった^{33, 47)}. 同じ実験において, 雌マウスの 70 ppm の群で嗅上皮から気道上皮にかけて局所的に軽度の化生がみられた³³⁾. ハルダー腺はヒトには存在しないため, マウスにおけるハーダー腺への影響はヒトにはあてはまらないものの, 脊髄の変性や, 上気道への影響も踏まえ, 10 ppm を NOAEL とした. なお, イソプレンの毒性発現に強く関与していると考えられるエポキシ体の生成量は, 20~200 ppm ではヒトに比べてマウスで 14 倍程度と推定された.

以上の結果から, ヒトへの推定に際しては, 10 ppm を NOAEL とし, ヒトはマウスよりもエポキシ体の生成量が少ないことから種差としての不確実係数を 3 として 3 ppm の許容濃度を提案する.

発がん性については, マウスの雄で肺, 肝臓, 前胃における悪性腫瘍が観察されたこと^{29, 31, 33, 44, 47)}, その他では雌雄でハーダー腺の腺腫, 雄でリンパ造血系の組織球肉腫が観察されたこと^{33, 47)}, ラットでは雌雄で乳腺線維腺腫, 雄では尿管と精巣間細胞で腺腫が観察されたこと^{32, 48)}, さらにマウスの肺と前胃の悪性腫瘍とハーダー腺の腺腫では高頻度で ras 遺伝子の変異が観察されたことから^{44, 46)}, 動物実験からの証拠は十分であるが, 疫学研究からの証拠はなかった. 従って, 発がん性分類については第 2 群 B が妥当であると判断した.

6. 他機関の提案

DFG (ドイツ) : MAK : 3 ppm (8.4 mg/m³) ; 最大曝露限界分類 II (係数 8) ; 生殖毒性分類 C ; 発がん性分類 5 ; 経皮吸収及び感作性の分類なし⁴⁹⁾

IARC グループ 2B⁵⁰⁾

7. 勧告の履歴

2017 年度 (許容濃度の新設案)

許容濃度 3 ppm (8.4 mg/m³)

発がん性分類 第 2 群 B

1995 年

発がん性分類 第 2 群 B⁵¹⁾

文 献

- 1) IPCS. Isoprene. International Chemical Safety Cards 0904. Geneva: International Programme on Chemical Safety, Geneva: World Health Organization, 1997.
- 2) NML. Isoprene. Hazardous Substances Data Bank: U.S. National Library of Medicine. [Online]. [cited 2016 Sep. 30]; Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
- 3) Nagata Y. Measurement of Odor Threshold by Triangle Odor Bag Method. Odor Measurement Review. Tokyo: Ministry of the Environment, Tokyo: 2003: 118-127.
- 4) 化学工業日報社. イソプレン. 2015年版 16615の化学商品PDF. 東京: 化学工業日報社, 2015: 340-342.

- 5) Dahl AR, Birnbaum LS, Bond JA, Gervasi PG, Henderson RF. The fate of isoprene inhaled by rats: comparison to butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 89: 237-248.
- 6) Dahl AR, Bechtold WE, Bond JA, et al. Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. *Environ Health Perspect* 1990; 86: 65-69.
- 7) Bond JA, Bechtold WE, Birnbaum LS, et al. Disposition of inhaled isoprene in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 107: 494-503.
- 8) Buckley LA, Coleman DP, Burgess JP, Thomas BF, Burka LT, Jeffcoat AR. Identification of urinary metabolites of isoprene in rats and comparison with mouse urinary metabolites. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 848-854.
- 9) Chiappe C, De Rubertis A, Tinagli V, Amato G, Gervasi PG. Stereochemical course of the biotransformation of isoprene monoepoxides and of the corresponding diols with liver microsomes from control and induced rats. *Chem Res Toxicol* 2000; 13: 831-838.
- 10) Longo V, Citti L, Gervasi PG. Hepatic microsomal metabolism of isoprene in various rodents. *Toxicol Lett* 1985; 29: 33-37.
- 11) Bogaards JJP, Venekamp JC, van Bladeren PJ. The biotransformation of isoprene and the two isoprene monoepoxides by human cytochrome P450 enzymes, compared to mouse and rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1996; 102: 69-182.
- 12) Filser JG, Csanády GA, Denk B, et al. Toxicokinetics of isoprene in rodents and humans. *Toxicology* 1996; 113: 278-287.
- 13) Bogaards JJ, Freidig AP, van Bladeren PJ. Prediction of isoprene diepoxide levels in vivo in mouse, rat and man using enzyme kinetic data in vitro and physiologically-based pharmacokinetic modelling. *Chem Biol Interact* 2001; 138: 247-265.
- 14) Deneris ES, Stein RA, Mead JF. In vitro biosynthesis of isoprene from mevalonate utilizing a rat liver cytosolic fraction. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 691-696.
- 15) Hartmann M, Kessler W. Pharmacokinetics and endogenous production of isoprene in humans. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 341 (Suppl): R13.
- 16) Cailleux A, Cogny M, Allain P. Blood isoprene concentrations in humans and in some animal species. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 47: 157-160.
- 17) Cailleux A, Allain P. Isoprene and sleep. *Life Sci* 1989; 44: 1877-1880.
- 18) Gelmont D, Stein RA, Mead JF. Isoprene—the main hydrocarbon in human breath. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 99: 1456-1460.
- 19) Peter H, Wiegand HJ, Bolt HM, et al. Pharmacokinetics of isoprene in mice and rats. *Toxicol Lett* 1987; 36: 9-14.
- 20) Peter H, Wiegand HJ, Filser JG, Bolt HM, Laib RJ. Inhalation pharmacokinetics of isoprene in rats and mice. *Environ Health Perspect* 1990; 86: 89-92.
- 21) Miekisch W, Schubert JK, Vagts DA, Geiger K. Analysis of volatile disease markers in blood. *Clin Chem* 2001; 47: 1053-1060.
- 22) Gostinskii VD. The toxicity of isoprene and the maximum permissible concentration of its vapours in the atmosphere of industrial premises. *Gig Tr Prof Zabol* 1965; 9 (1): 36-42.
- 23) BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 105, Isoprene. Heidelberg: BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), 2000.
- 24) Mitin YV. Über Veränderungen in den oberen Atemwegen von Beschäftigten bei der Herstellung von Isoprenkautschuk (Changes in the upper airways in workers producing isoprene rubber). *Zh Ushn Nos Gorl Bolezn* 1969; 29: 79-83. (cited in BG Chemie 2000)
- 25) Mamedov AM, Aliev VA. Succinate dehydrogenase activity of immunocompetent cells in workers with occupational exposure in styrene and butadiene rubber production. *Azerb Med Zh* 1985; 62: 25-29. (cited in BG Chemie 2000)
- 26) Mamedov AM, Aliev VA. Activity of acid and alkaline phosphatases of the blood neutrophils in workers engaged in the manufacture of synthetic rubber. *Gig Tr Prof Zabol* 1985; 5: 31-35. (cited in BG Chemie 2000)
- 27) Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Nielsen GD. Formation of strong airway irritants in terpene/ozone mixtures. *Indoor Air* 2000; 10: 82-91.
- 28) Wilkins CK, Clausen PA, Wolkoff P, et al. Formation of strong airway irritants in mixture of isoprene/ozone and isoprene/ozone/nitrogen dioxide. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 937-941.
- 29) Melnick RL, Sills RC, Roycroft JH, Chou BJ, Ragan HA, Miller RA. Isoprene, an endogenous hydrocarbon and industrial chemical, induces multiple organ neoplasia in rodents after 26 weeks of inhalation exposure. *Cancer Res* 1994; 54: 5333-5339.
- 30) NTP. Technical report on toxicity studies of isoprene (CAS No. 78-79-5) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Toxicity Report Series No. 31, US Department of Health and Human Services. Bethesda: National Institutes of Health, 1995.
- 31) Melnick RL, Sills RC, Roycroft JH, Chou BJ, Ragan HA, Miller RA. Inhalation toxicity and carcinogenicity of isoprene in rats and mice: comparisons with 1,3-butadiene. *Toxicology* 1996; 113: 247-252.
- 32) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of isoprene (CAS No. 78-79-5) in F344/N rats (inhalation studies). NTP Technical Report Series No. 486, US Department of Health and Human Services. Bethesda: National Institutes of Health, 1999.
- 33) Placke ME, Griffis L, Bird M, Bus J, Persing RL, Cox LA Jr. Chronic inhalation oncogenicity study of isoprene in B6C3F1 mice. *Toxicology* 1996; 110: 253-262.
- 34) Mast TJ, Evanoff JJ, Stoney KH, Westerberg RB, Rommereim RL, Weigel RJ. Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of isoprene in mice and rats: Final report. Battelle Pacific Northwest Labs., Operated for U.S. Department of Energy. NTIS/DE89008095, PNL-6829; 1989.
- 35) Kushi A, Yoshida D, Mizusaki S. Mutagenicity of gaseous nitrogen oxides and olefins on Salmonella TA102 and TA104. *Mutat Res* 1985; 147: 263-264.
- 36) de Meester C, Mercier M, Poncelet F. Mutagenic activity of butadiene, hexachlorobutadiene, and isoprene. *Industrial and Environmental Xenobiotics*. Berlin: Springer, 1981: 195-203.
- 37) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986; 8 (Suppl 7): 1-119.
- 38) NTP (National Toxicology Program). Salmonella mutagenicity test results. *NTP Techn Bull* 1983; 9: 1-12.
- 39) Gervasi PG, Citti L, Del Monte M, Longo V, Benetti D. Muta-

genicity and chemical reactivity of epoxidic intermediates of the isoprene metabolism and other structurally related compounds. *Mutat Res* 1985; 156: 77-82.

- 40) Fabiani R, Rosignoli P, De Bartolomeo A, Fuccelli R, Morozzi G. DNA-damaging ability of isoprene and isoprene mono-epoxide (EPOX I) in human cells evaluated with the comet assay. *Mutat Res* 2007; 629: 7-13.
- 41) Tice RR. The cytogenetic evaluation of in vivo genotoxic and cytotoxic activity using rodent somatic cells. *Cell Biol Toxicol* 1988; 4: 475-486.
- 42) Tice RR, Boucher R, Luke CA, Paquette DE, Melnick RL, Shelby MD. Chloroprene and isoprene: cytogenetic studies in mice. *Mutagenesis* 1988; 3: 141-146.
- 43) Shelby MD. Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene. *Environ Health Perspect* 1990; 86: 71-73.
- 44) Hong HL, Devereux TR, Melnick RL, et al. Both K-ras and H-ras protooncogene mutations are associated with Harderian gland tumorigenesis in B6C3F1 mice exposed to isoprene for 26 weeks. *Carcinogenesis* 1997; 18: 783-789.
- 45) Sills RC, Hong HL, Melnick RL, Boorman GA, Devereux TR. High frequency of codon 61 K-ras A → T transversions in lung and Harderian gland neoplasms of B6C3F1 mice exposed to chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) for 2 years, and comparisons with the structurally related chemicals isoprene and 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 1999; 20: 657-662.
- 46) Sills RC, Hong HL, Boorman GA, Devereux TR, Melnick RL. Point mutations of K-ras and H-ras genes in forestomach neoplasms from control B6C3F1 mice and following exposure to 1,3-butadiene, isoprene or chloroprene for up to 2 years. *Chem Biol Interact* 2001; 135-136: 373-386.
- 47) Cox LA Jr, Bird MG, Griffis L. Isoprene cancer risk and the time pattern of dose administration. *Toxicology* 1996; 113: 263-272.
- 48) Melnick RL, Sills RC. Comparative carcinogenicity of 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene in rats and mice. *Chem Biol Interact* 2001; 135-136: 27-42.
- 49) DFG. Isoprene (2-methyl-1,3-butadiene) [MAK Value Documentation, 2009]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH; 2015: DOI: 10.1002/3527600418.mb7879e4615.
- 50) IARC. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999; Volume 71: 1015-1023.
- 51) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度等の勧告 (1995). 産業衛生学雑誌 1995; 37: 259-282.

エチレングリコールモノブチルエーテル (2-ブトキシエタノール, ブチルセロソルブ)



[CAS No. 111-76-2]

最大許容濃度 20 ppm (96.6 mg/m³) (皮)

生殖毒性分類 第2群

1. 物理化学的性質ならびに用途

エチレングリコールモノブチルエーテル (以下, EGBE と略記) は, 分子量 118.17, 比重 0.9012 (20℃), 融点 -70℃, 沸点 171.2℃, 飽和蒸気圧 0.76 mmHg (20℃) の, おだやかな香りを持つ無色の液体である。

用途は, 塗料, 印刷インキ, 染料, 洗剤 (液体洗剤, 工業用洗剤, ドライクリーニング), プレーキ液, 農薬などの溶剤, 可塑剤, 農薬の原料, 浸透剤, 軟化剤である。平成 23 年度における製造及び輸入量は, ヒドロキシエチルブチルエーテルとして 30,000 t である¹⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

EGBE は, アルコール脱水素酵素およびアルデヒド脱水素酵素によりブトキシ酢酸 (BAA) に代謝される²⁾。ラットに¹⁴C でラベルした EGBE 4.3, 49, 438 ppm の濃度で 6 時間吸入曝露させたところ, 尿中にそれぞれ 67.3, 64.0, 75.9% 排泄された。その他, 呼吸および糞中にそれぞれ 5.9~7.6% および 1.2~2.3% が排泄されていた。EGBE を上の 3 つの濃度で吸入曝露 7~16 時間後の尿中排泄物質の割合は, BAA (59.7~77.0%), エチレングリコール (9.1~36.7%), グルクロン酸抱合体 (1.1~6.5%) であった³⁾。

ボランティアの男性 7 人に EGBE を 20 ppm の濃度で軽い身体活動強度の下で 2 時間吸入曝露したところ, 吸入量の 57% が吸収された⁴⁾。尿中への EGBE 自体の排泄量は極めて少なく, BAA として 17~55% が排泄されていた。EGBE の半減期は約 40 分であったが, 尿中への BAA の排泄は, 曝露 24 時間後まで持続していた⁴⁾。人の経皮曝露のデータでは, 尿中への BAA の排泄のピークは曝露 3 時間後にみられ, 半減期は 3.1 時間であった⁵⁾。同様に人の経皮曝露の系において, 尿中への BAA 排泄量の 67% くらいはグルタミンまたはグリシンと結合した形で排泄されていた⁶⁾。

5 人のボランティアにおいて EGBE 液に指 4 本を 2 時間経皮曝露させた実験では, 127~1,891 μmol が経皮吸収された⁵⁾。経皮吸収について最悪のシナリオを仮定して, すなわち, 25 ppm の EGBE に 8 時間, 衣服なしで安静の状態での曝露した場合に, 経皮曝露と吸入曝露とを合わせた全体の吸収量の中で経皮曝露による吸収量の占める割合は 15~27% であり, 50 W の身体活動量の下では 4.6~8.7% と推定された。皮膚の 25% の面積より経皮曝露