

## 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/m<sup>3</sup>)

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<sup>1)</sup>. 1 ppm = 2.79 mg/m<sup>3</sup> (25°C・760  
torr); 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.36 ppm (25°C・760 torr)<sup>2)</sup>. 臭気閾  
値は 0.005 ppm<sup>2)</sup> または 0.048 ppm<sup>3)</sup> 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<sup>4)</sup>.

## 2. 体内動態

## 1) 吸収, 分布, 蓄積, 排泄

雄の Fischer 344 ラットに<sup>14</sup>C 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<sup>14</sup>C 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<sup>14</sup>C 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<sup>14</sup>C 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<sup>5,6)</sup>.

雄の B6C3F1 マウスに<sup>14</sup>C 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<sup>14</sup>C 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<sup>7)</sup>.

雄の F344 ラットと B6C3F1 マウスに<sup>14</sup>C 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<sup>8)</sup>.

## 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<sup>9)</sup>. 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<sup>9)</sup>. 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<sup>10)</sup>.

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<sup>11)</sup>. 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<sup>12)</sup>.  
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<sup>13)</sup>。

### 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<sup>14)</sup>。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)<sup>15)</sup>、血中濃度は 15~70 nmol/l (平均 37 nmol/l)<sup>16)</sup>、呼気中濃度は 10~30 nmol/l<sup>17)</sup>、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<sup>18)</sup>。

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  $\mu\text{mol/kg/時間}$ <sup>19,20)</sup>、ラット、ウサギ、イヌでの血中濃度はいずれも 1 nmol/l 未満<sup>16)</sup>、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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。

## 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/m<sup>3</sup> (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<sup>22)</sup>。

1 名の女性と 2 名の男性ボランティアに 278 mg/m<sup>3</sup>~27,800 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm~10,000 ppm) を 5 分間吸入させたところ、13,900 mg/m<sup>3</sup> (5,000 ppm) で頭痛を生じ、27,800 mg/m<sup>3</sup> (10,000 ppm) では頭痛が強まった。また、27,800 mg/m<sup>3</sup> (10,000 ppm) で気管支の著しい刺激を生じた<sup>23)</sup>。

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/m<sup>3</sup> 以下) 以外にホルムアルデヒド (0.5 mg/m<sup>3</sup> 以下) とジメチルジオキサン (10 mg/m<sup>3</sup> 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<sup>24)</sup>。

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<sup>25,26)</sup>。

## 4. 動物に対する影響

### 1) 急性毒性

LD<sub>50</sub> (経口) はラットで 2,125 mg/kg, LD<sub>50</sub> (腹腔内) はラットで 1,390 mg/kg であった。経気道曝露による LC<sub>50</sub> はラットで 64,516 ppm (180,000 mg/m<sup>3</sup>) (4hr)、マウスで 53,763 ppm (150,000 mg/m<sup>3</sup>) (2hr)、雄マウスで 49,821 ppm (139,000 mg/m<sup>3</sup>) (2hr)、雌マウスで 53,047 ppm (148,000 mg/m<sup>3</sup>) (2hr)、であった。経皮曝露の LD<sub>50</sub> はラットで 681 mg/kg 以上であった<sup>23)</sup>。RD<sub>50</sub> はマウスで 57,200 ppm (159,588 mg/m<sup>3</sup>) (30 分) であった<sup>27,28)</sup>。

### 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<sup>23)</sup>。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<sup>29,30)</sup>。

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<sup>29,31)</sup>。

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<sup>32)</sup>。

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<sup>33)</sup>.

#### 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<sup>29,30)</sup>.

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<sup>34)</sup>.

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<sup>34)</sup>.

#### 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<sup>30,32,35-38)</sup>. 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<sup>39)</sup>.

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<sup>30,32)</sup>. 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<sup>30,32)</sup>. 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<sup>40)</sup>.

*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<sup>41,42)</sup>. 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<sup>43)</sup>. 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<sup>41,43)</sup>.

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<sup>44,46)</sup>.

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<sup>32)</sup>. 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<sup>41,42)</sup>. 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<sup>43)</sup>. 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<sup>32)</sup>, 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<sup>33)</sup>.

#### 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<sup>29,31)</sup>.

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<sup>33, 47)</sup>.

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<sup>32, 48)</sup>.

## 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<sup>33, 47)</sup>, *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<sup>15)</sup>, 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<sup>18)</sup>, 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<sup>29, 31)</sup>. 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<sup>33, 47)</sup>. 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<sup>33)</sup>. 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<sup>29, 31, 33, 44, 47)</sup>, 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<sup>33, 47)</sup>, 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<sup>32, 48)</sup>, 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<sup>44, 46)</sup>, 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/m<sup>3</sup>) ; 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<sup>49)</sup>

IARC グループ 2B<sup>50)</sup>

## 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/m<sup>3</sup>)

発がん性分類 第 2 群 B

1995 年

発がん性分類 第 2 群 B<sup>51)</sup>

## 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/m<sup>3</sup>) (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<sup>1)</sup>。

**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<sup>2)</sup>。ラットに<sup>14</sup>C 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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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

がおこるといふ、より現実的な仮定の下では、安静時および 50 W の身体活動量において、それぞれ 4.4~8.4% および 1.2~2.3% と推定された。

### 3. ヒトに対する影響

ボランティアの男性 2 人が 113 ppm の EGBE に 4 時間曝露したところ、鼻及び眼の刺激症状、不快な金属味、鼻汁の軽度の増加、おくびなどが出現した。2 人のうち 1 人は、曝露 4~6 時間後においても、「タバコを吸い過ぎたような」不快感を訴えた。上と同一の 2 人の男性に加えて 1 人の女性が、195 ppm の EGBE に 30 分の休憩をはさんで 4 時間ずつ 2 回曝露したところ、鼻、喉、眼の刺激症状、金属味を訴えた。また女性のみ頭痛を訴え 24 時間症状が持続した<sup>7)</sup>。また 4 人 (男女 2 人ずつ) が 98 ppm の EGBE に 8 時間曝露したところ、自覚症状は 195 ppm 曝露の場合とほぼ同程度であった。1 人の女性は曝露中及び曝露後に明らかに他の人よりも強い苦痛を訴えており、曝露後、及び翌日にも数回嘔吐した。また他の男女 1 人ずつが翌日に頭痛を訴えた。上記のいずれの濃度の吸入曝露においても赤血球の浸透圧脆弱性への影響は見られなかった。

ボランティア男性 7 人が、軽い身体活動強度の下で 20 ppm の EGBE に 2 時間吸入曝露した実験では、症状の訴えはみられなかった。また、心拍、ECG、呼吸数、呼吸機能検査などにとくに変化はみられなかった<sup>4)</sup>。

EGBE のヒトに対する感作性、生殖毒性、発がん性に関する報告は見あたらない。

### 4. 動物に対する影響

#### 1) 急性毒性

経口 LD<sub>50</sub> は、ラットが 560~3,000 mg/kg、マウスが 1,230~1,590 mg/kg、モルモットが 1,200~1,410 mg/kg である<sup>8)</sup>。吸入 LC<sub>50</sub> は、ラットで雌 450 ppm、雄 486 ppm、マウスで 700 ppm である。経皮 LD<sub>50</sub> は、ウサギで 680 mg/kg である。

#### 2) 亜急性・慢性毒性

雄ラット (CrI: COBS CD (SD) BR) に 0, 222, 443, 885 mg/kg/day の用量で 6 週間 (5 日/週) 強制経口投与したところ、用量依存性に体重増加の抑制がみられ、885 mg/kg/day で有意であった。また 222 mg/kg/day 以上の用量で赤血球数の減少及びヘモグロビン濃度の低下がみられ、いずれも有意であった<sup>9)</sup>。また、443 mg/kg/day 以上の用量で平均赤血球容積の増加、222 mg/kg/day 以上の用量で平均赤血球ヘモグロビン量の増加がみられた。

6~7 週齢の雌雄 Fisher 344 ラットを 0, 5, 25, 77 ppm の EGBE に 13 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入曝露後に、雌雄の 77 ppm 曝露群においてのみ、赤血球数の有

意な減少がみられた。また雌の 77 ppm 曝露群では 6 週曝露後にヘモグロビン濃度の低下がみられたが、13 週曝露後には低下の程度が軽くなり有意差はみられなかった。体重、各臓器の重量、血清・尿検査所見などの異常はとくに認められなかった<sup>10)</sup>。

6 週齢の雌雄 Fischer 344/N ラットを、0, 31, 62.5, 125, 250, 500 ppm (各群 10 匹) の EGBE に 14 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入曝露を行った。雌の 250 ppm 群の 1 匹と雌の 500 ppm 群の 5 匹が死亡した。125 ppm 以上の群で呼吸の異常、蒼白、鼻汁、流涙、嗜眠などがみられ、雌の 500 ppm 群では体重増加の有意な抑制がみられた。雄では 125 ppm 以上の群で、また雌では 31 ppm 以上の群で、用量依存性に、ヘマトクリット値の低下、ヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の減少、がみられた。この貧血は、平均赤血球容積の増加、平均赤血球ヘモグロビン量の増加を伴っていたが、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な変化はなく、大球性かつ正色素性で、溶血性貧血の特徴を有していた<sup>11)</sup>。

6 週齢の B6C3F<sub>1</sub> 雌雄マウスを 0, 62.5, 125, 250, 500 ppm の EGBE に 14 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入曝露を行った。雌雄ともに 500 ppm 群では、10 匹中 4 匹が死亡した。雄のみ 125 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制がみられた。500 ppm 群では、呼吸の異常、尿の赤色着色、嗜眠などがみられた。雄では 125 ppm 以上の群で、また雌では 31 ppm 以上の群で、用量依存性に、ヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の減少、がみられた。ヘマトクリット値の低下は、雄では 250 ppm 以上で、雌では 125 ppm 以上でみられた<sup>11)</sup>。

EGBE 曝露による溶血性貧血に関しては、EGBE の代謝物である BAA が原因物質であることが、*in vitro* の実験により示されている<sup>12)</sup>。また、同様の *in vitro* の系を用いて、げっ歯類の赤血球では 0.2 mM の BAA では溶血がみられず 0.5 mM 以上で溶血がみられたのに対して、ヒトの赤血球は 4 mM の BAA まで溶血がみられず 8 mM で軽度の溶血がみられたのみで BAA の溶血作用に対する感受性が低いことが示された<sup>13-15)</sup>。また *in vitro* の系において、溶血に関連する指標である赤血球変形能や浸透圧脆弱性への影響が発現するには、ヒトの赤血球はラットの赤血球にくらべて約 100 倍高い濃度を要すると報告されている<sup>16)</sup>。

#### 3) 生殖毒性

Fischer 344 雌ラットの妊娠 6~15 日に、0, 25, 50, 100, 200 ppm の EGBE に吸入曝露 (6 時間/日) をさせた。100 ppm 以上の群で、体重増加抑制がみられ、200 ppm 群で脾臓及び腎臓相対重量の増加がみられた。また 100 ppm 以上の群で、血尿 (又はヘモグロビン尿)、200 ppm 群で、蒼白、四肢の冷え、尾部先端の壊死などがみられた。生殖毒性としては、200 ppm 群で、子宮重量の

減少, 生存胎児数及び胎児生存率の減少, 吸収胚の増加がみられた。兎では 100 ppm 以上の群で, 頸椎, 胸骨, 前肢基節骨の骨化遅延の発生率の増加がみられたが, 奇形の増加はみられなかった<sup>17)</sup>。New Zealand White 雌ラビットの妊娠 6~18 日に同様の用量の EGBE に吸入曝露 (6 時間/日) をさせた実験においても, 200 ppm 群で, 死亡 (4/20), 流産 (4/20), 体重増加抑制, 子宮重量の減少がみられ, また生存胎児数の減少がみられたが, 奇形の増加はみられなかった<sup>17)</sup>。

Sprague-Dawley 雌ラットの妊娠 7~15 日に, 0, 150, 200 ppm の EGBE に吸入曝露 (7 時間/日) をさせたところ, 200 ppm 群においても, 母動物, 兎ともに上記のような影響はみられなかった<sup>18)</sup>。

CD-1 マウス雌雄に 0, 700, 1,300, 2,100 mg/kg/day を交配前 7 日間飲水投与した後, 98 日間の交配期間も投与を継続した。1,300 mg/kg/day 以上では母動物への毒性が強く, 1,300, 2,100 mg/kg/day でそれぞれ 6/20, 13/20 匹の死亡がみられたが, これらの用量で生存胎児数の減少がみられ, また 700 mg/kg/day 以上で兎体重の減少がみられた<sup>19)</sup>。

#### 4) 遺伝毒性

TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 を用いた Ames 試験において S9mix 添加の有無に関わらず陰性であった<sup>20)</sup>。TA97a を用いた Ames 試験で高濃度で陽性という報告が 1 つだけあるがその後の追試で支持されていない<sup>20)</sup>。CHO 細胞, V79 細胞, ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験においてすべて陰性であった。1 つの報告において, V79 細胞での SCE, 染色体異常, 小核誘発が陽性とされているが, いずれも高濃度処理の場合に限られている<sup>20)</sup>。In vivo の小核誘発試験においてもマウス, ラットともに陰性と報告されている<sup>20)</sup>。これらの結果より EGBE の遺伝毒性はないとされている<sup>20)</sup>。

#### 5) 発がん性

Fischer/N 雌雄ラットを 0, 31.2, 62.5, 125 ppm の EGBE に 104 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入曝露したところ, 雄においては発がん性を示す証拠は得られなかった。雌において副腎髄質の良性と悪性とを合わせた褐色細胞腫の頻度が, それぞれ 3/50, 4/50, 1/49, 8/49 (その多くは良性) となり, 125 ppm 群で頻度が高かったが, 有意差は見られず, 発がん性の証拠は明確ではないとされた<sup>11)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> 雌雄マウスを 0, 62.5, 125, 250 ppm の EGBE に 104 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入曝露したところ, 雄の肝血管肉腫の頻度は, それぞれ 0/50, 1/50, 2/49, 4/49 で, 250 ppm 群は有意な頻度の上昇がみられ, historical control の範囲 (0~4%) も超えていた。250 ppm 群の 2 匹にみられた血管肉腫は, それぞれ骨髄と心臓, 骨髄と脾臓にも血管肉腫がみられたため, 肝血管肉腫が

原発か転移かを決定することはできなかった。

雄の肝細胞癌の頻度は, 10/50, 11/50, 16/49, 21/49 と増加傾向がみられ, 250 ppm 群では有意な増加であったが historical control の範囲 (11~48%) 内であった。また肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた頻度でみると, 用量に伴う増加はみられなかった<sup>11)</sup>。

雌において前胃の扁平上皮乳頭腫と癌を合わせた頻度が, それぞれ 0/50, 1/50, 2/50, 6/50 と増加傾向があり, 250 ppm 群では有意な増加であり historical control の範囲 (0%~3%) を超えていた。また, 雌雄の 62.5 ppm 以上で前胃の過形成の発生率の上昇がみられ, 125 ppm の雄と 62.5 ppm 以上の雌で潰瘍の発生率の上昇がみられた。

以上, マウス雄では肝血管肉腫誘発について, またマウス雌では前胃の扁平上皮乳頭腫と癌 (主に乳頭腫) を合わせた誘発について, 限定的な証拠があるとされた<sup>11)</sup>。一方, マウス雄の肝細胞癌誘発については, 量反応関係が示唆されるものの historical control の範囲内であり, また肝細胞腺腫を合わせた頻度には増加がみられないことから, 発がん性の証拠が明確ではないとされた<sup>11)</sup>。

#### 5. 許容濃度の提案

ヒトの EGBE 曝露において, 113 ppm に 4 時間曝露では, 鼻及び眼の刺激症状, 不快な金属味, 鼻汁の軽度の増加, おくびなどが出現した<sup>7)</sup>。また 195 ppm 及び 98 ppm の濃度に 8 時間曝露した際に, 強い刺激症状が出現している。一方, 20 ppm, 2 時間曝露では症状はみられていない<sup>4)</sup>。またげっ歯類において, 溶血性貧血所見の見られる最低濃度は 31 ppm であり 25 ppm では影響はみられていない<sup>10)</sup>。In vitro で BAA による溶血の影響をみた研究では, げっ歯類では 0.5 mM 以上で影響がみられるのに対し, ヒトでは 8 mM ではじめて軽度の影響がみられるのみで, ヒトはげっ歯類にくらべて BAA による溶血作用の影響を受けにくいことが示されている<sup>13-16)</sup>。またヒトが 20 ppm の EGBE に 6 時間吸入曝露した際の血中 BAA 濃度は 60 µM 以下と報告されており<sup>21, 22)</sup>, 20 ppm の吸入曝露で溶血性貧血が出現する危険はないと考えられる。生殖毒性に関しては, 動物において最低濃度 100 ppm で兎動物への影響がみられており, NOAEL は 50 ppm である<sup>17)</sup>。

ヒトの吸入曝露では, 98~195 ppm の曝露により, 強い刺激症状が出現しているのに対し, 20 ppm, 2 時間曝露において刺激症状はみられていない。刺激症状等は短時間の曝露でも出現すると考えられるので刺激症状などの急性の影響がみられていない濃度である 20 ppm を最大許容濃度として提案する。この濃度以下であれば, ヒトにおいて刺激症状出現や溶血性貧血を予防することができ, また生殖毒性出現のリスクも最小限に抑えられる

と考えられる。

生殖毒性については、ヒトに関する報告は見当たらないが、動物において母動物の子宮重量の減少、生存着床数及び胎児生存率の減少、吸収胚の増加、児動物の化骨遅延の発生率の増加がみられている<sup>17)</sup>。これらの影響は母体への溶血性貧血等の毒性の影響がみられる濃度での影響であるが、胎児に非特異的な影響を与えるほど重篤な症状がある濃度とは考えられないため、生殖毒性第2群とする。

発がん性に関しては、ヒトにおけるデータはなく、マウスにおいて高濃度群で有意な影響がみられているが<sup>11)</sup>、限定的な証拠であるため、発がん性物質への分類は行わない。

皮膚からの吸収が報告されている<sup>5,6)</sup>ので、(皮)マークを付して注意を喚起する。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH (2003) は、EGBE の刺激症状の影響を最小限に抑えるための許容濃度として 20 ppm を勧告している<sup>23)</sup>。また EGBE の発がん性を A3 (実験動物での発がん性は確認されているがその所見のヒトに対する意義は明らかでない物質) に分類している。ドイツは MAK として 10 ppm (49 mg/m<sup>3</sup>) を設定し、生殖毒性分類は C とし、経皮吸収のマークを付している<sup>24)</sup>。IARC は、EGBE の発がん性を Group 3 (ヒトに対する発がん性は分類できない) と分類している<sup>25)</sup>。

## 7. 勧告の履歴

2017 年度 (新設案)

最大許容濃度 20 ppm (96.6 mg/m<sup>3</sup>) (皮)  
生殖毒性分類 第2群

## 文 献

- 1) 経済産業省 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 23 年度実績). [Online]. Available from; [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseki-matome.html)
- 2) Ghanayem BI, Burka LT, Matthews HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity: role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 222-231.
- 3) Sabourin PJ, Medinsky MA, Birnbaum LS, Griffith WC, Henderson RF. Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114: 232-238.
- 4) Johanson G, Kronborg H, Naslund PH, Byfalt Nordqvist M. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 594-602.
- 5) Johanson G, Boman A, Dynésius B. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 101-109.
- 6) Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 39: 120-130.
- 7) Carpenter CP, Pozzani UC, Weil CS, Nair JH 3rd, Keck GA, Smyth HF, Jr. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 1956; 14: 114-131.
- 8) Boatman RJ, Knaak JB. Chapter 86. Ethers of ethylene glycol and derivatives. In: Bingham E, Cochrane B, Powell CH eds. *Patty's Toxicology*, New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001; 73-270.
- 9) Krasavage WJ. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundam. Appl Toxicol* 1986; 6: 349-355.
- 10) Dodd DE, Snellings WM, Maronpot RR, Ballantyne B. Ethylene glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 68: 405-414.
- 11) U. S. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS No. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). TR-484. NTP Research Triangle Park, NC, 2000.
- 12) Ghanayem BI. Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1679-1684.
- 13) Ghanayem BI, Sullivan. CA. Assessment of the hemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Hum Exper Toxicol* 1993; 12: 305-311.
- 14) Udden MM, Patton. CS. Hemolysis and decreased deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol. I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans. *J Appl Toxicol* 1994; 14: 91-96.
- 15) Udden MM. Hemolysis and decreased deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol. II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility. *J Appl Toxicol* 1994; 14: 97-102.
- 16) Udden MM. In vitro sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. *Toxicol Sci* 2002; 69: 258-264.
- 17) Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA, Fisher LC. Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 47-68.
- 18) Nelson BK, Setzer JV, Mathinos-PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 261-271.
- 19) Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC. IV. Assessment of ethylene glycol monobutyl and mono-phenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 15: 683-696.
- 20) Elliott BM, Ashby J. Review of the genotoxicity of 2-butoxyethanol. *Mutat Res* 1997; 387: 89-96.
- 21) Johanson G, Johnsson A. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to

2-butoxyethanol. Arch Toxicol 1991; 65: 433-435.

- 22) Corley RA, Bormett GA, Ghanayem BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 129: 61-79.
- 23) ACGIH. 2-Bytoxyethanol. 2003 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 2003.
- 24) DFG. List of MAK and BAT Values 2014, Wiley-VCH, Germany: Mannheim, 2014.
- 25) IARC Monograph on the evaluation of Carcinogenesis to Humans. Volume 88 (2006) Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol, pp.329-414. Lyon: WHO Press.

酢酸イソプロピル  
 $\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$   
 [CAS No. 108-21-4]  
 許容濃度 100 ppm

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

別名は、酢酸 1-メチルエチル、イソプロピル = アセタート、2-アセトキシプロパン、酢酸 2-メチルプロピルエステル、酢酸 sec-プロピル、Isopropyl acetate, 1-Propen-2-ol acetate, Acetic acid 2-methylpropyl ester.

酢酸イソプロピルは、無色の液体で、芳香臭（甘い果実様香気）がある。炭化水素、アルコール、エーテル、ケトンに自由に溶け、水にはわずかに溶ける。分子量 102, 融点  $-73^\circ\text{C}$ , 沸点  $89^\circ\text{C}$ , 引火点  $2^\circ\text{C}$  (密閉式), 比重 約 0.87 (20/20 $^\circ\text{C}$ ), 蒸気圧 8.05 kPa (20 $^\circ\text{C}$ )<sup>1)</sup>. 用途は、塗料用溶剤, 印刷インキ用溶剤, 反应用溶剤, 医薬用抽出剤のほか, ベリー, 果実, 洋酒系等食品香料, ネイルエナメル, エナメルリムーバーにも利用されている<sup>1)</sup>.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

動物においては、酢酸イソプロピルは、経肺, 経消化管, 経皮より吸収される<sup>2)</sup>. 酢酸イソプロピルは酢酸とイソプロパノールに代謝される<sup>2)</sup>.

### 3. ヒトに対する影響

ボランティアに対する 200 ppm の曝露により、眼の刺激を観察した<sup>3)</sup>. 高濃度では、上気道の刺激も観察された<sup>3)</sup>. しかし、人数や有症率についての記載はない。

作業者の酢酸イソプロピルの曝露により、眼・上気道の刺激、胸苦しき、咳が報告されている。大気中濃度がこれらの影響と関連していることについて、公表されていない<sup>2,4)</sup>. 皮膚への繰り返し曝露により、皮膚脱脂やひび割れが観察された<sup>4)</sup>.

### 4. 動物に対する影響

#### 4.1 急性毒性

ラットの経口 LD<sub>50</sub> として 3.0 g/kg<sup>5)</sup>, ウサギの経口 LD<sub>50</sub> として 6.95 g/kg<sup>6)</sup> という報告がある。4,259 ppm でマウスの呼吸抑制 (RD<sub>50</sub>) が観察された<sup>7)</sup>.

#### 4.2 反復曝露時の毒性

##### 吸入曝露

日本バイオアッセイ研究センターで実施した F344/DuCrj ラットを用いた酢酸イソプロピル (純度 99.9%, 不純物として 2-プロパノールが 0.04% 確認されている) の 2 週間吸入試験 (6 時間/日, 5 日/週, 0, 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 ppm, 雌雄 5 匹/群) では、雌雄各群とも動物の死亡はみられなかったが、8,000 ppm 群の雌雄で自発運動量の減少, 触反射の消失, 呼吸緩徐, 横臥

または腹臥, 円背位, 流涙, 立毛, 角膜混濁, 体重増加の抑制等がみられた。

日本バイオアッセイ研究センターで実施した Crj : BDF1 マウスを用いた酢酸イソプロピル (純度 99.9%, 不純物として 2-プロパノールが 0.056% 確認されている) の 2 週間吸入試験 (6 時間/日, 5 日/週, 0, 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 ppm, 雌雄 5 匹/群) では, 8,000 ppm 群は雌雄の全動物が死亡した。4,000 ppm 以下では動物の死亡はみられなかったが, 4,000 ppm 群の雌雄に肝臓の重量増加, 雌に胸腺の重量低下がみられた。

日本バイオアッセイ研究センターで実施した F344/DuCrj ラットを用いた酢酸イソプロピル (純度 99.9%, 不純物として 2-プロパノールが 0.032% 確認されている) の 13 週間吸入試験 (6 時間/日, 5 日/週, 0, 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 ppm, 雌雄 10 匹/群) では, 雌雄各群とも動物の死亡はみられなかったが, 体重増加の抑制が 8,000 ppm 群の雌雄でみられた。臓器重量への影響として, 腎臓, 肝臓の重量増加が 4,000 ppm 以上の群の雌雄に, 心臓の重量増加が 4,000 ppm 以上の群の雌にみられた。また, 副腎の重量増加, 胸腺と脾臓の重量低下が 8,000 ppm 群の雌雄に, 卵巣の重量低下が 8,000 ppm 群の雌にみられた。病理組織変化は 8,000 ppm 群の肝臓, 胃, 精巣及び精巣上体にみられ, 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大と前胃の扁平上皮過形成が雌雄, 精巣の精原細胞壊死と精巣上体の精子数の減少が雄に認められた。以上の結果から, 本試験における酢酸イソプロピルの無毒性量 (NOAEL) は, 腎臓, 肝臓, 心臓の重量への影響をエンドポイントとして 2,000 ppm であると考察している。

日本バイオアッセイ研究センターで実施した Crj : BDF1 マウスを用いた酢酸イソプロピル (純度 99.9%, 不純物として 2-プロパノールが 0.038% 確認されている) の 13 週間吸入試験 (6 時間/日, 5 日/週, 0, 250, 500, 1,000, 2,000, 4,000 ppm, 雌雄 10 匹/群) では, 雌雄各群とも動物の死亡はなく, 一般状態及び体重値でも酢酸イソプロピルの影響はみられなかった。病理組織変化は鼻腔 (嗅上皮と呼吸上皮) に認められた。嗅上皮にみられた変化は主に萎縮と呼吸上皮化生であり, 特に萎縮は 2,000 ppm 以上の群の雌雄のほぼ全動物に認められ, 呼吸上皮化生は 4,000 ppm 群の雌雄全動物に認められた。呼吸上皮にはエオジン好性変化が 2,000 ppm 以上の群の雌だけに認められた。嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生は, 酢酸イソプロピルの曝露により嗅上皮に傷害が発生することを示唆していると考察している。また, 雌に観察された呼吸上皮のエオジン好性変化は老齢動物に自然発生することが報告されている所見であり, 酢酸イソプロピルの反復曝露は嗅上皮に加えて呼吸上皮にも影響を与え, 鼻腔の加齢性変化を促進させる作用をもつことが示

唆されたと考察している。以上の結果から, 本試験における酢酸イソプロピルの無毒性量 (NOAEL) は, 鼻腔への影響をエンドポイントとして 1,000 ppm であると考察している。

#### 4.3 生殖毒性

Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし, (0, 400, 800, 1,200 mg/kg/day) の酢酸イソプロピルを, 妊娠 6 日から 15 日まで経口投与させた結果, 投与後に 800 mg/kg/day 群では 1 匹, 1,200 mg/kg/day 群では 1 匹死亡した。また, 母体の体重が対照群と比較し, 1,200 mg/kg/day 投与群で有意な減少を認めた。奇形の発生増加はないが, 胎児の体重において, 対照群と比較し 800, 1,200 mg/kg/day 投与群で有意な減少を認めた。この結果より, NOAEL は 400 mg/kg/day と考えられた<sup>19)</sup>。

New Zealand white ウサギ雌 15 匹を 1 群とし, (0, 120, 240, 480 mg/kg/day) の酢酸イソプロピルを, 妊娠 6 日から 18 日まで経口投与させた結果, 480 mg/kg/day 群では 4 匹死亡し, 妊娠 6~18 日では有意な体重の低さ (対照群の 45.4%) を認めたが, 妊娠 30 日では有意差は認めなかった (対照群の 77.3%)。着床や吸収胚, 黄体などの数, 同腹児数, 胎児の体重や性比などに影響はなく, 奇形の発生増加もなかった。この結果より, NOAEL を母親で 240 mg/kg/day, 胎児で 480 mg/kg/day と考えられた<sup>19)</sup>。

#### 4.4 遺伝毒性 (変異原性)

日本バイオアッセイ研究センターではプレインキュベーションによる微生物を用いた変異原性試験を, ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 及び大腸菌 (WP2uvrA/pKM101) を用いて実施している。その結果, 代謝活性化の有る場合と無い場合ともに, 全 5 菌株で陰性の結果を示した<sup>20)</sup>。

#### 4.5 発がん性

F344/DuCrj ラットを用いた酢酸イソプロピル (純度 99.9%, 不純物として 2-プロパノールが 0.031~0.044% 確認されている) の 2 年間 (104 週間) 吸入試験 (6 時間/日, 5 日/週, 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm, 雌雄 50 匹/群) を日本バイオアッセイ研究センターで実施している。その結果, 動物の生存率及び一般状態に酢酸イソプロピルの影響はみられなかったが, 非腫瘍性病変としては病理組織学的検査で鼻腔に変化がみられた。すなわち, 呼吸上皮にエオジン好性変化を呈する動物数の増加が雄は 4,000 ppm 群, 雌は全ての群で認められた。また, 嗅上皮上皮にエオジン好性変化を呈する動物数の増加が雄の 2,000 ppm 以上の群で認められた。この病変は呼吸上皮や嗅上皮の細胞質内にエオジンに好染する蛋白様物質が沈着したものであり, 加齢に伴って発生が増加することが報告されており<sup>13)</sup>, 酢酸イソプロピルの曝露によりエオジン好性変化の発生が促進されたと考察している。ま

た, エオジン好性変化はタバコ, 塩素, ジメチルアミン等の刺激性のある化学物質の吸入曝露により発生することが報告されている<sup>14,17)</sup>と記載している. 腫瘍性病変としては, 雄の腹膜の中皮腫の発生が, 対照群と 1,000 ppm 群の各 2 匹, 2,000 ppm 群の 1 匹, 4,000 ppm 群の 7 匹にみられ, Peto 検定 (死亡率法, 死亡率法 + 有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した. この腫瘍は陰嚢を中心に精巣や精巣上体の漿膜にみられ, F344 ラットの雄に自然発生する中皮腫と発生部位が変わらなかったが, 4,000 ppm 群における中皮腫の発生率 14% (7/50 匹) は, ヒストリカルコントロールデータの範囲 (長期がん原性試験 45 試験における対照群の腹膜中皮腫の発生率: 最小 0%~最大 8%, 平均発生率 2.6%) を超えたと記載している. 雌では曝露に関連した腫瘍性病変の発生増加は認められなかった.

B6D2F1/Crlj (Crlj: BDF1) マウスを用いた酢酸イソプロピル (純度 99.9%, 不純物として 2-プロパノールが 0.031~0.044% 確認されている) の 2 年間 (104 週間) 吸入試験 (6 時間/日, 5 日/週, 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm, 雌雄 50 匹/群) を日本バイオアッセイ研究センターで実施している<sup>18)</sup>. その結果, 動物の生存率及び一般状態に酢酸イソプロピルの影響はみられなかったが, 病理組織学的検査で, 雌雄とも鼻腔に嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生及び粘膜下の腺組織の呼吸上皮化生の増加がみられ, 特に, 嗅上皮の萎縮は雌雄とも最低濃度群の 1,000 ppm 群までみられたが, 萎縮の程度としては軽度であった. 本試験における酢酸イソプロピルの最小毒性量 (LOAEL) は, 鼻腔への影響をエンドポイントとして 1,000 ppm であると考えられたと考察している.

##### 5. 許容濃度の提案

人の健康影響情報は不十分であるが, ボランティアに対する 200 ppm の曝露により眼の刺激が観察されている. また, 実験動物を用いた吸入試験では鼻腔粘膜への刺激と考えられる影響がみられており, マウスを用いた 2 年間の吸入試験では最低濃度の 1,000 ppm まで鼻腔の嗅上皮の軽度の萎縮が認められている. 2 年間の吸入曝露試験により雄ラットにヒストリカルコントロールデータを超える有意な腹膜中皮腫の発生増加を認めているが, 酢酸イソプロピルは遺伝毒性が認められず, また腹膜中皮腫はこの試験に使用した F344 系ラットの雄に特異的に自然発生する腫瘍のわずかな増加であり人に外挿することは妥当でないと考えられる.

ボランティアに対する 200 ppm の曝露により眼の刺激が観察されていること, また雌雄マウスの嗅上皮の軽度の萎縮が 1,000 ppm で観察されたことから, 眼粘膜と鼻腔粘膜への両者の影響を予防する目的で 100 ppm を提案する.

##### 6. 他機関の提案値

ACGIH 100 ppm (TWA), 200 ppm (STEL)<sup>21)</sup>,  
DFG 100 ppm (420 mg/m<sup>3</sup>)

##### 7. 勧告の履歴

2017 年度 (新設案)

許容濃度 100 ppm

##### 文 献

- 1) 化学工業日報社. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京: 2015: 492-493.
- 2) Browning E. Toxicology and Metabolism of Industrial Solvents, New York American Elsevier: 1965: 536.
- 3) Silverman L, Schulte HF, First MV. Further studies on sensory response to certain industrial solvents vapors. J Ind Hyg Toxicol 1946; 28: 262-266.
- 4) International Labour Office. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Geneva: ILO, 1983: 1: 782.
- 5) Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, et al. Food flavourings and compounds of related structure. 1. Acute oral toxicity. Food Cosmet Toxicol 1964; 2: 327-343.
- 6) Munch JC. Aliphatic alcohols and alkyl esters: narcotic and lethal potencies to tadpoles and to rabbits. IMS Ind Med Surg 1972; 41: 31-33.
- 7) Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. Am Ind Hyg Assoc J 1993; 54: 488-544.
- 8) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. [Online]. [cited 2005 Dec. 28]; Available from: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0551\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0551_MAIN.pdf)
- 9) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのマウスを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. [Online]. [cited 2005 Dec. 28]; Available from: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0552\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0552_MAIN.pdf)
- 10) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. [Online]. [cited 2006 Mar. 2]; Available from: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0558\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0558_MAIN.pdf)
- 11) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 [Online]. [cited 2006 Mar. 2]; Available from: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0559\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0559_MAIN.pdf)
- 12) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書 [Online]. [cited 2009 Mar. 31]; Available from: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0610\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0610_MAIN.pdf)

- 13) Nagano K, Katagiri T, Aiso S, Senoh H, Sakura Y, Takeuchi T. Spontaneous lesions of nasal cavity in aging F344 rats and BDF1 mice. *Exp Toxic Pathol* 1997; 49: 97-104.
- 14) Monticello TM, Morgan KT, Uraih L. Nonneoplastic nasal lesions in rats and mice. *Environ Health Perspect* 1990; 85: 249-255.
- 15) Renne RA, Dungworth DL, Keenan CM, Morgan KT, Hahn FF, Schwartz LW. Non-proliferative lesions of the respiratory tract in rats. In: *Guides for toxicologic pathology*. Washington, DC: STP/ARP/AFIP, 2003.
- 16) Buckley LA, Morgan KT, Swenberg JA, James RA, Hamm TE Jr, Barrow CS. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 341-352.
- 17) Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, et al. Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 24: 111-131.
- 18) 日本バイオアッセイ研究センター 酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果 厚労省 職場のあんぜんサイト 41. 酢酸イソプロピル 酢酸イソプロピルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. [Online]. [cited 2009 Mar. 31]; Available from: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0611\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0611_MAIN.pdf)
- 19) Tyl RW, Masten LW, Marr MC, et al. Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1994 Jan; 22 (1): 139-151
- 20) 厚生労働省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果 酢酸イソプロピル. [online]. Available from: <http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B108-21-4.pdf>
- 21) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2014 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM

## プロピレンイミン



[CAS No. 75-55-8]

許容濃度 0.2 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

別名 2-メチルアジリジン, Propyleneimin, 2-Methylaziridine, 2-Methylethylenimine ;

### 1. 物理化学的性質並びに用途<sup>1)</sup>

アンモニア臭を有する無色の可燃性の液体, 分子量 57.09, 比重 0.802 (25°C), 融点 -65°C, 沸点 66°C, 引火点 -3.9°C, 蒸気圧: 112 torr (14.93 kPa) (20°C), 溶解性: エタノールなど多くの有機溶剤に可溶。水と混和する。1 ppm = 2.33 mg/m<sup>3</sup>, 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.43 ppm

製造量に関する情報なし。ポリマーの原料, 包装材, 接着剤, 織物, 紙の艶出しの製造に中間体として使用される反応性アルキル化剤である。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ヒト及び動物における報告は見当たらない。

### 3. ヒトに対する影響

#### 1) 急性毒性

ACGIH<sup>1)</sup>によると, 急性毒性はエチレンイミンとほぼ同程度で, 悪心, 嘔吐, 頭痛, めまい, 及び息切れだけでなく, 皮膚, 眼及び上部気道の刺激がある。

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL) として障害レベルの閾値である AEGL-2 値とヒトの致死レベルの閾値である AEGL-3 値が設定されている<sup>2,3)</sup>。AEGL-2 値を導出するための濃度-反応データは動物試験からは得られなかったため, プロピレンイミンの吸入毒性をエチレンイミンの吸入毒性と比較する相対毒性強度近似法 (relative toxicity approach) を用いた。エチレンイミンの AEGL-2 値に相対毒性強度係数 5 を掛け, 修正係数 2 で割って各 AEGL 値が導出され, 8 時間 AEGL-2 値は 1.2 ppm となっている。AEGL-3 値はモルモットにおけるプロピレンイミンの 30 分間単回曝露試験データから, 致死に関する無影響濃度 (NOEL) 500 ppm を基準値として総不確実係数 10 (種間変動 3, 種内変動 3) を用いて導出され, 8 時間 AEGL-3 値は 2.4 ppm となっている。

#### 2) 刺激性・腐食性

急性毒性の病態から, 皮膚, 眼及び上部気道への刺激性があるとされている<sup>1)</sup>。

#### 3) 感作性

3 分子の PI と 1 分子のトリメチロールプロパントリアクリレート (TMPTA) から製造される多機能性アジリジン (PFA) はアクリル樹脂の硬化剤として使われてい

る。PFA 中には未反応のPIが0.1%含まれている<sup>4)</sup>。PFA 曝露による喘息と感作性接触皮膚炎及び接触性蕁麻疹の発症が報告されている<sup>48)</sup>。感作性接触皮膚炎患者2名における1%PI-ヒト血漿アルブミン (HAS) 及び0.1%ピ水溶液によるブリックテストでは陰性だった<sup>5)</sup>。

#### 4) 亜急性, 慢性毒性

1992年にスペインヴァレンシアのtextile air-brushing 工場において22名が重篤な閉塞性細気管支炎を発症し、そのうち5名が死亡した。専門医によると毒性のある物質の吸入により肺炎から閉塞性細気管支炎を起こしたと診断された。合成繊維への染料の定着を早くするためにPIを含有するPFA架橋剤が使われるので、これによるのではないかと著者らは報告しているが、原因物質の特定はできていない<sup>9)</sup>。

#### 5) 発がん性

ヒトにおける報告は見当たらない。

#### 6) 生殖毒性

ヒトにおける報告は見当たらない。

### 4. 動物に対する影響

#### (1) 急性毒性

LD<sub>50</sub>: ラット経口19 mg/kg,

ラットに500 ppmのプロピレンイミンを吸入曝露した時、2時間までは死亡が見られなかったが、4時間では5/6が死亡した。モルモットの曝露では1時間で1/6、2時間で3/5、4時間では6/6が死亡した<sup>10)</sup>。

エチレンイミンには腎毒性が見られていることから、プロピレンイミンにおける腎毒性が検討されている<sup>11,12)</sup>。

5M塩酸でpH7.0に調整した生食液に溶解したPIを代謝ケージに入れたSDラットに10, 20, または30 µl/kg体重の投与量で腹腔内に1回注射し、16日後まで尿を収集し、タンパクや酵素及び組織の変化を観察した<sup>11)</sup>。10 µl/kg体重群では、N-アセチル-β-グルクロニダーゼ (NAG) 活性の上昇と軽度な腎乳頭組織障害がみられたが尿量の変化はなかった。20 µl/kg体重群では、速やかに尿量が増加し、クレアチン排泄の軽度上昇とナトリウムとカリウムの顕著な増加がみられた。NAG活性は速やかに増加し3日後がピークで2日後まで保持されたが、その後ほぼ正常レベルまで下がった。β-D-ガラクトシダーゼとβ-D-グルコシダーゼ活性は9日目に上昇した。刷子緑酵素のロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、アラニンアミノペプチダーゼ (AAP)、及びアルカリホスファターゼ (ALP) の排泄には変化がなかった。また、タンパク尿は翌日から増加し、異常値のまま経過した。尿中アルブミンと低分子タンパク排泄の増加も見られた。組織学的検査では、腎乳頭の先端の凝固壊死がみられ、壊死組織と生存可能な組織とは明白に分けられていた。30 µl/kg体重群では、速やかに尿量が減少し、無尿

となって死亡した。

SDラット、F344ラット及びマウス (*Mastomys natalensis*) に20または30 µl/kg体重のPIを腹腔内注射して4日間の尿変化及び組織変化を観察した<sup>13)</sup>。SDラットとF344ラットでは高度な腎乳頭壊死がみられたが、マウスの変化は軽度だった。<sup>1</sup>H-NMRによる尿解析では、コハク酸塩とクエン酸塩の減少とクレアチニンの増加が全ての動物で見られた。乳酸脱水素酵素 (LDH) とALPの時間あたり尿中排泄量は3種において似たようなものだったが、γ-グルタミル転移酵素 (γ-GT) はマウスではラットの1/10~1/20量だった。トリメチルアミン-N-オキシドとオキソグルタル酸は最初に減少した後コントロールレベルまで上昇した。

#### (2) 亜急性および慢性毒性

CDラット各群3匹に週2回胃管にて30日間投与し、その後30日間観察した (結果の記載なし)<sup>14)</sup>。

雌雄各26匹のCDラットに週2回胃管にて10 mg/kg及び20 mg/kgを投与した実験では、投与後17週で、雄高濃度群に後肢の麻痺が現れ、その後、雌高濃度群にも現れた<sup>14)</sup>。

#### 3) 発がん性<sup>14)</sup>

雌雄各26匹のCDラットに週2回胃管にて10 mg/kg, 20 mg/kgを18ヶ月間投与し、その後6ヶ月間観察した。投与後17週で、雄高濃度群に後肢の麻痺が現れ、その後、雌高濃度群にも現れた。この弛緩性麻痺によりラットは床にうつぶせ状態になったので、高率に異物性肺炎が起こった (低濃度18匹, 高濃度36匹) と考えられた。高濃度群の投与は28週で終了させた。52週における生存ラットは、高濃度群では、雄3匹 (12%), 雌2匹 (8%) で、低濃度群では雄11匹 (42%), 雌3匹 (12%) だった。プロピレンイミンの投与濃度は明らかに毒性量であり、腫瘍発生を評価するには不適切であったにもかかわらず、雌では乳房腺がんが低濃度で21/26 (81%), 高濃度で10/26 (38%) に発生し、有意にコントロール群0/16 (0%) より高かった。発生率が逆転していたのは高濃度群では早期に死亡率が上昇していたからである。顆粒球性白血病は雄の低濃度群4/26 (15%) と高濃度群6/26 (23%) に見られ、コントロール群0/16 (0%) に比べ有意に上昇していた。大脳の悪性神経膠腫は、雄ではコントロール群1/16 (6%), 低濃度群と高濃度群はいずれも3/26 (12%), 雌ではコントロール群1/16 (6%), 低濃度群2/26 (8%), 高濃度群0/26 (0%) と有意ではないが上昇が見られたと著者らは述べている。外耳道の扁平上皮がんはコントロール群には見られなかったが、雄の低濃度群1匹, 高濃度群3匹, 及び雌の低濃度群2匹に見られた。さらに、小腸の腺癌が雄の投与群に4匹見られたが、コントロール群には見られなかった。

#### 4) 遺伝毒性

マウスを用いた宿主経由試験 (host-mediated assay, 宿主動物の腹腔内に微生物を注入した後に, 被験物質を投与し, 回収した微生物の突然変異頻度を調べることに より, 哺乳類の代謝物の変異誘発性を評価する試験) に より, PI の変異原性が試験された<sup>15)</sup>. Swiss-Webster マウスに 0.2 ml ジメチルスルフォキシドに溶解した PI 355 mg/kg を経口投与した後に, サルモネラ TA1535 及びパン酵母 D3 を腹腔内投与し 4 時間後に回収して変異頻度の増加を調べた. TA1535 は 3.1 倍 ( $p < 0.01$ ), D3 は 6.9 倍の増加で, 変異原性が示された<sup>15)</sup>.

雄のショウジョウバエにエタノールに溶解させた PI (62.5, 125, 250, 500, 1,000, および 2,000 ppm の濃度) を 25°C で 24 時間吸入曝露した. これらの濃度は 1,500, 3,000, 6,000, 12,000, 24,000, および 48,000 ppm/hr の投与量となる. PI の LD<sub>50</sub> は  $\approx 384,000$  ppm/h であった. 曝露後, ヌクレオチド除去修復能のある (NER<sup>+</sup>) 雌と交配した場合, X 連鎖劣性致死頻度が 0.2~0.9% と低く 1,500 から 48,000 ppm/h までの範囲で投与量に関係しなかったが, NER がない (NER<sup>-</sup>) 雌と交配した場合, 突然変異体頻度は用量依存的に 29 倍まで増加した<sup>16)</sup>.

#### 5) 生殖毒性

動物における報告は見当たらない.

### 5. 許容濃度の提案

PI の毒性として問題になるのは刺激性, 腎毒性及び発がん性であり, 1967 年に許容濃度として 2 ppm (4.7 mg/m<sup>3</sup>), 1991 年に発がん分類第 2 群 B を提案している. 今回は, それ以降の報告を検討した. 前回の提案では, 本邦においては本物質についての実験的研究及び現場での中毒例の報告がないので, ACGIH の提案値を用いたと記述されている.

腎毒性は 10  $\mu$ l/kg 体重 (8.0 mg/kgbw) の単回腹腔内投与により, 腎乳頭組織の軽度な障害と尿中 NAG の上昇が見られ LOAEL と見なせる<sup>11)</sup>. 体重を 50 kg, 8 時間曝露における呼吸量を 10 m<sup>3</sup> とすると, 40 mg/m<sup>3</sup> (17.6 ppm) に相当する.

反復投与による影響に関する報告では, ラットに PI を週 2 回経口投与した実験で, 20 mg/kg, 17 週で後肢麻痺が見られ, 10 mg/kg 及び 20 mg/kg では 18 ヶ月までに乳腺がん, 白血病, 悪性神経膠腫など複数種の癌が発生している<sup>14)</sup>. 後肢麻痺が見られた週 2 回 20 mg/kg の投与量は 5 日間曝露とすると 1 日当たり 8 mg/kg となり, ヒトでは 40 mg/m<sup>3</sup> の 8 時間曝露に相当する.

モルモットの経皮曝露実験から, 経皮吸収が認められた<sup>10)</sup>.

以上から, 腎毒性と神経毒性のラット LOAEL より種差 10, LOAEL から NOAEL への係数 10 の不確実係数を用いて PI の許容濃度を 0.2 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>), 経皮吸

収と発がん分類第 2 群 B は見直しの結果変更なしとして提案する.

### 6. 諸外国における規制値または勧告値

ACGIH : TLV-TWA 0.2 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) ; TLV-STEL : 0.4 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>) ; Skin : 発がん性 3A

DFG : No MAK ; H ; 発がん性 2 ; 生殖細胞変異原性 3B

IARC : Group 2B

### 7. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案)

許容濃度 0.2 ppm (0.5 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B (変更なし)

1991 年度 (2-メチルアジリジンとして新設)

発がん性分類 第 2 群 B

1967 年度 (新設)

許容濃度 2 ppm (4.7 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

### 文 献

- 1) ACGIH. Propyleneimine. In: ACGIH, ed. Documentation of TLVs and BEIs. Ohio: ACGIH, 2009.
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所. 急性曝露ガイドライン濃度 (AEG). 化学物質の安全性に関する情報ページ. 東京: 国立医薬品食品衛生研究所, 2010.
- 3) National Research Council. Propyleneimine. *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals*. Washington, DC: National Academies Press, 2010: 368-392.
- 4) Kanerva L, Keskinen H, Autio P, Estlander T, Tuppurainen M, Jolanki R. Occupational respiratory and skin sensitization caused by polyfunctional aziridine hardener. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 432-439.
- 5) Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Tarvainen K. Occupational allergic contact dermatitis and contact urticaria caused by polyfunctional aziridine hardener. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 304-309.
- 6) Torralba MC, Tashjian DN, Maibach HI. Occupational contact dermatitis caused by polyfunctional aziridine crosslinker: duct tubing for airconditioning. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 163.
- 7) Estlander T, Kanerva L, Talola P, Jolanki R, Soini M. Aziridine hardener—a new sensitizer in the dyeing of leather. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 107-109.
- 8) Ingram JR, Hughes TM, Stone NM. Occupational allergic contact dermatitis to polyfunctional aziridine crosslinker in a 'tufter'. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 172-173.
- 9) Sanz P, Prat A. Toxicity in textile air-brushing in Spain. *Lancet* 1993; 342: 240.
- 10) Carpenter C, Smyth HJ, Shaffer C. The acute toxicity of ethylene imine to small animals. *J Ind Hyg Toxicol* 1948; 30: 2-6.
- 11) Halman J, Miller J, Fowler JS, Price RG. Renal toxicity of propyleneimine: assessment by non-invasive techniques in the rat. *Toxicology* 1986; 41: 43-59.
- 12) Gartland KP, Bonner FW, Nicholson JK. Investigations into the

- biochemical effects of region-specific nephrotoxins. *Mol Pharmacol* 1989; 35: 242-250.
- 13) Holmes E, Bonner FW, Nicholson JK. 1H NMR spectroscopic and histopathological studies on propyleneimine-induced renal papillary necrosis in the rat and the multimammate desert mouse (*Mastomys natalensis*). *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997; 116: 125-134.
- 14) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 75-88.
- 15) Simmon VF, Rosenkranz HS, Zeiger E, Poirier LA. Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 911-918.
- 16) Vogel EW, Nivard MJ. The response of germ cells to ethylene oxide, propylene oxide, propylene imine and methyl methanesulfonate is a matter of cell stage-related DNA repair. *Environ Mol Mutagen* 1997; 29: 124-135.

## 発がん性分類暫定物質（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

ベンゾ [a] ピレン  
 $C_{20}H_{12}$   
[CAS No. 50-32-8]  
発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会は、1986年にベンゾ[a]ピレン(BaP)の発がん性分類について第2群Aに分類した<sup>1)</sup>。国際がん研究機関(IARC)はBaPについて1983年にGroup 2Aに分類し<sup>2)</sup>、2010年にGroup 2AからGroup 1に変更した<sup>3,4)</sup>。

許容濃度委員会・発がん分類小委員会の発がん分類手順(「我が国で使用されている産業化学物質の判定ガイドライン(第153回許容濃度委員会(2015.5)で承認)」)に従えば、BaPは産業化学物質でないとみなされ、発がん分類対象化学物質ではない。しかし、他の多環芳香族炭化水素類との混合曝露であるが、BaP曝露が高いコークス炉作業者などで発がん性が強く疑われていることから、BaPを発がん性分類対象物質として取り上げ、検討した。

### 1. IARCの発がん分類変更理由

IARCは、1983年にモノグラフ32で実験動物の発がんについて十分な証拠があるとしてBaPをGroup 2Aに分類した<sup>2)</sup>。その後、2010年のモノグラフ92で検討し、2012年のIARCのモノグラフ100Fで、BaPの単独曝露でのヒト発がんの証拠はないが、動物実験での発がんの十分な証拠があり、動物からヒトへ外挿する際の一貫性と整合性がある発がんメカニズムの証拠が認められるとして、BaPの発がん性分類をGroup 2AからGroup 1にした<sup>4)</sup>。

### 2. ヒト発がんに関する知見

BaP単独曝露によるヒト発がんの疫学データはない。しかし、他の多環芳香族炭化水素類との混合曝露であるが、職業性のBaP曝露による発がんは強く疑われ<sup>4)</sup>、BaP曝露が高い職業としては、コークス炉作業、石炭ガス化・石炭工業、コールタールの精製、アルミ製錬、舗装・屋根塗装などがあげられ、最高曝露濃度で100 µg/m<sup>3</sup>程度とされ、曝露レベルは作業工程に依存すると言われている<sup>4)</sup>。肺の過剰発がんリスクは、対照群との有意な差が認められない報告も多いが、コークス炉作業者でみられ、Costantinoらは米国の製鉄所作業者のコホートの

継続調査を行い、1951年から1982年までのコークス炉作業員5,321名の中で10年以上の勤務者で有意な肺がんリスクの上昇が認められ、炉頂作業員の過剰発がんリスクが高く、量反応関係がみられるとしている<sup>5)</sup>。また、Armstrongらはアルミニウム製錬工場に1年以上勤務する肺がん85症例(同工場の対照255名)および338症例(対照1,138名)を取り上げて、症例対照研究を行っている<sup>6)</sup>。その際、年1回のベンゼン可溶性物質濃度とBaP濃度測定結果から濃度の比率を求め、他のデータにも適用してBaP曝露濃度を推定した。他の多環芳香族炭化水素類との混合曝露ではあるが、BaP曝露と肺がんのオッズ比がJob Matrixによる推定からBaP濃度・年( $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{years}$ )ごとに1.00(基準)( $<10$ )、1.48、95%CI: 1.09~2.00(10~99)、2.23、95%CI: 1.46~3.39(100~199)、2.10、95%CI: 1.40~3.15(200~299)、1.87、95%CI: 1.05~3.33( $\geq 300$ )<sup>6)</sup>であり、200  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{years}$ 以上で上昇が認められたとしている。いずれもBaP曝露と肺がんの発症リスクの間に量反応関係が示唆され、職業性のBaP曝露による発がんが強く疑われたが、他の多環芳香族炭化水素類との混合曝露であり他の多環芳香族炭化水素の影響を否定できないので、BaPのヒト発がんについての証拠は限定的と考えられる。

### 3. 動物発がんに関する知見

IARCは2010年のモノグラフ92で、BaPは多くの動物種で一貫して腫瘍を誘発しているとし、マウス、ラットおよびハムスターでの肺腫瘍、マウスでの皮膚腫瘍、肝腫瘍、マウスおよびハムスターでの前胃腫瘍およびラットでの乳腺腫瘍などが誘発されているとした<sup>3)</sup>。

Thyssenらは、8から14週齢の雄Syrian goldenハムスターに、0、2.2、9.5、46.5  $\text{mg}/\text{m}^3$ のBaPを最初の10週間は1日4.5時間、週7日、その後死亡まで1日3時間の吸入曝露をさせたところ、9.5  $\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群で上部消化管に、また46.5  $\text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群で気道と上部消化管に乳頭腫および扁平上皮がんが認められたとした<sup>7)</sup>。

Weyandらは、6週齢の雌A/Jマウスに16、98 ppm( $\text{mg}/\text{kg}$ ) (著者らは飼料としてゲル約4gを与えており体重を20gと仮定すると、約3mg、20  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日に相当)のBaPを含む餌を260日間与えたところ、対照群と比べ有意に肺および前胃がんが観察されたとした<sup>8)</sup>。Culpらは、5週齢の雌B6C3F1マウスに、0、5、25、100 ppm(0、20.5、104、416  $\mu\text{g}/\text{日}$ と著者らは記載していることから、体重を20gと仮定すると、0、1、5、20  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日に相当)のBaPを含む餌を2年間与え、100 ppmのBaP曝露群で食道および舌に扁平上皮乳頭腫および扁平上皮がん、25、100 ppmのBaP曝露群で前胃がんの有意な増加が認められたとした<sup>9)</sup>。El-Bayoumyらは、新生仔の雌CDラットに13.21 mgを含む餌を週に1

回、8週間与え41週間観察したところ、乳腺腫瘍(線維腺腫、腺腫、腺がん)が顕著に増加したとした<sup>10)</sup>。

DiGiovanniらは、発がん性物質への感受性が高いSENCARマウスおよびCD-1マウスを用いた皮膚のイニシエーションプロモーション試験で、プロモータの12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)を塗布することでBaPが皮膚がんのイニシエーターとしての機能を持つことを示した<sup>11)</sup>。BaPはアリアル炭化水素受容体(AhR)と結合し核内に移動するとされ、ShimizuらはBaPの皮膚塗布あるいは腹腔内投与でAhRの野生型に発生する扁平上皮がんがAhR欠損マウスでは認められないとした<sup>12)</sup>。Rodriguezらは16日齢の乳仔雌雄B6C3F1(C57BL/6N  $\times$  C<sub>3</sub>H/HeN MTV<sup>-</sup>)マウスにBaPを125~375  $\mu\text{g}$ を1回腹腔内投与し、肺および肝腫瘍が発生したとした<sup>13)</sup>。Horikawaらは、11週齢の雄F344/DuCrjラットにBaPとして50、100、200  $\mu\text{g}$ を肺内への1回注入し100週間観察した結果、50  $\mu\text{g}$ 投与群から肺腫瘍が増加し、量反応関係も見られたとした<sup>14)</sup>。

その他、雄Syrian goldenハムスターの頬内への塗布による前胃の乳頭腫発生増加<sup>15)</sup>、新生仔C57BL/6J  $\times$  C3HeB/FeJのF1マウスの腹腔内投与で肝および肺での腫瘍発生増加<sup>16)</sup>、雌雄Syrian goldenハムスターの腹腔内投与で肉腫の発生<sup>17)</sup>、雌Wistarラットの気管内注入で肺腫瘍の発生<sup>18)</sup>、など多種動物での様々な経路による発がん増加の報告がなされている。

以上より、多種動物で肺、皮膚、肝臓等での腫瘍発生があり、BaPの発がん性は動物実験からの証拠が十分であると考えられた。

### 4. 発がんメカニズムについて

IARCは2012年のモノグラフ100FでBaPの代謝メカニズムについてまとめ、DNAとアダクトを形成する活性物質を生じる代謝が、BaPの遺伝毒性のメカニズムに関与しているとした<sup>4)</sup>。BaPの代謝に関与する代謝酵素による代謝メカニズムについては動物種間では同様であり、またDNAアダクトを介した発がんメカニズムはヒトにおいても同様とする多くの報告がみられる<sup>4)</sup>。

Xueらは多環および複素環芳香族炭化水素類のDNA損傷の文献をレビューし、動物実験によるBaPの代謝には、主にチトクロームP450が関与し、酸化体、ジヒドロジオール体、フェノール体、キノン体化した後、グルタチオン、硫酸あるいはグルクロン酸抱合を受け、比較的速やかに排泄される<sup>19)</sup>。主要な3つの代謝活性経路として、ベイ領域のジヒドロジオールエポキシド化、1電子酸化によるラジカルカチオン化、およびオルトキノン化が報告されている。その中でも、最初にチトクロームP450(CYP1A1およびCYP1B1)によりBaP-7,8-エポキシド、続いてエポキシドヒドロラーゼによりBaP-

7,8-ジヒドロジオール, さらにP450により9, 10-エポキシ化し anti-benzo [a] pyrene-7, 8-diol-9, 10-epoxide (BPDE) になる代謝活性経路が発がん性には重要であるとした<sup>19, 20)</sup>.

また, Shimizu らも BaP など多環芳香族炭化水素類は AhR に結合し, CYP 類の遺伝子転写の変化をもたらすとした<sup>12, 20)</sup>. 特に BaP に誘導される発がんメカニズムで重要とされているルートは, ジオールエポキシドおよびラジカルカチオンの2つの相補的な経路に基づいたものであるとしている<sup>4)</sup>.

まず, ジオールエポキシドのメカニズムとしては, BaP-7, 8-diol-9, 10-epoxide が DNA と付加体を形成することであるが, 不斉炭素があることから16種類の立体異性体が考えられ, その内, 7R, 8S-dihydroxy-9R, 10R-epoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydrobenzo [a] pyrene (anti-benzo [a] pyrene-7, 8-diol-9, 10-epoxide (BPDE)) とデオキシグアノシンとの付加体である (+)-N2-10S-(7R, 8S, 9R-trihydroxy-7, 8, 9, 10-tetrahydrobenzo [a] pyrene-yl)-2'-deoxyguanosine (BPDE-deoxyguanosine) が最も活性に富んでいる<sup>3)</sup>. Mass らはこの BPDE-deoxyguanosine が, がん原遺伝子 K-ras のコドン 12 の GGT を TGT, GTT あるいは GAT に変異させることで, 肺腫瘍が誘導されるとしている<sup>21)</sup>.

つぎにラジカルカチオンのメカニズムとしては, マウスの皮膚腫瘍でのみ研究されている. Cavalieri および Rogan は, 1電子酸化ではCYP類とペルオキシダーゼが関与しているとし<sup>22)</sup>, Melendez-Colon らは, BaP の6位の炭素の電子的な偏りが生じて構造が変化し, この BaP 代謝物のラジカルカチオンがグアニンの7位のNあるいは8位のCおよびアデニンの7位のNと結合し, DNA 付加体を形成しているとしている. それらの付加体は不安定で, BaP 塗布のマウスでは低濃度でしか検出されていない<sup>23)</sup>. Rogan らは, BaP を腹腔内投与したラットの尿および糞中のデオキシグアニンの7位のNがBaPの6位のCと結合したBaP-N7Guaを検出している<sup>24)</sup>.

また, Chakravarti らおよび Ruggeri らは, とくに代謝活性体のBPDEはDNAのグアニンに付加し, マウスおよびヒラ細胞でHa-Ras発がん遺伝子およびP53がん抑制遺伝子の変異を誘導しているとした<sup>25, 26)</sup>. Denis-senko らは, この変異はヒトの肺がんで誘導される変異と同じであるとした<sup>27, 28)</sup>.

BaP 曝露が考えられるヒトでのDNA付加体について, いくつかの報告がなされている. Rojas らは, コークス炉作業者と対照群を比較し, 白血球および単球中のヌクレオチド当たりのBPDE-DNA付加体が約8倍増加していたとした<sup>29)</sup>. Pavanello らは, 煙突掃除夫でも同様なことが生じているとした<sup>30)</sup>.

また, Rojas らは, 非喫煙者に比べ喫煙者において気

管上皮細胞にBPDE-N2dG付加体が高レベルに検出され, このBPDEに誘導される変異はヒトのがん抑制遺伝子TP53遺伝子にみられる変異と同様であるとした<sup>31)</sup>. 動物種で検出されるK-rasのコドン12の変異が<sup>22)</sup>, Demarini らはヒトの肺腫瘍内でも認められるとした<sup>32)</sup>. また, Casale らは, 喫煙者および石炭煙曝露がある女性の尿で7-(benzo [a] pyren-6-yl) guanine および7-(benzo [a] pyren-6-yl) adenine を検出したとした<sup>33)</sup>.

以上より, BaP の代謝活性体, とくにBPDEがDNA付加体を形成し細胞レベルで遺伝毒性および発がん性を示し, BaPによりDNA付加体形成を介したヒトの発がんメカニズムについては十分な証拠があると考えられた.

## 5. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では, 1986年にBaPの発がん性分類について第2群Aに分類した<sup>1)</sup>. 今回, 再度検討した結果, BaP 単独曝露によるヒト発がんの疫学データはなく, ヒト発がん性についての証拠は限定的だが, 多くの動物実験において, 肺, 皮膚, 肝臓等に腫瘍の発生を認め, 動物発がんについての発がんの証拠は十分であった. また, 動物におけるBaPの発がんメカニズムがヒトでも機能する十分な証拠が示された.

以上より, 日本産業衛生学会は, BaP の発がん性分類を第2群Aから第1群へと変更することを提案する.

## 6. 勧告の履歴

2017年度(改定案) 第1群

1986年度(新規提案) 第2群A

## 文 献

- 1) 産業衛生学会. 許容濃度等の勧告. 産業医学 1986; 28: 215-230.
- 2) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 211-224.
- 3) IARC. Monograph 92 Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Lyon: IARC, 2010: 394-423.
- 4) IARC. Monograph 100 F Chemical agents and related occupations A review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012: 111-144.
- 5) Costantino JP, Redmond CK, Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. J Occup Environ Med 1995; 37 (5): 597-604.
- 6) Armstrong BG, Tremblay C, Baris D, Thériault G. Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: A case-cohort study of aluminum production workers in Arvida, Quebec, Canada. Am J Epidemiol 1994; 139: 250-262.
- 7) Thyssen J, Althoff J, Kimmerle G, Mohr U. Inhalation studies with benzo [a] pyrene in Syrian golden hamsters. J natl Cancer Inst 1981; 66: 575-577.
- 8) Weyand EH, Chen Y-C, Wu Y, Koganti A, Dunsford HA,

- Rodriguez LV. Differences in tumorigenic activity of a pure hydrocarbon and a complex mixture following ingestion: Benzo [a] pyrene vs manufactured gas plant residue. *Chem Res Toxicol* 1995; 8: 949-954.
- 9) Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS, Beland FA. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo [a] pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 1998; 19: 117-124.
  - 10) El-Bayoumy K, Chae Y-H, Upadhyaya P. Comparative tumorigenicity of benzo [a] pyrene, 1-nitropyrene and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol [4,5-b] pyridine administration by gavage to female CD rats. *Carcinogenesis* 1995; 16: 431-434.
  - 11) DiGiovanni J, Slaga TJ, Boutwell RK. (1980) Comparison of the tumor-initiating activity of 7,12-dimethylbenz [a] anthracene and benzo [a] pyrene in female SENCAR and CD-1 mice. *Carcinogenesis* 1980; 1: 381-389.
  - 12) Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, et al. Benzo [a] pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the arylhydrocarbon receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97: 779-782.
  - 13) Rodriguez LV, Dunsford HA, Steinberg M, et al. Carcinogenicity of benzo [a] pyrene and manufactured gas plant residues in infant mice. *Carcinogenesis* 1997 Jan; 18 (1): 127-135.
  - 14) Horikawa K, Sera N, Otofujii T, et al. Pulmonary carcinogenicity of 3,9- and 3,7-dinitrofluoranthene, 3-nitrofluoranthene and benzo [a] pyrene in F344 rats. *Carcinogenesis* 1991 Jun; 12 (6): 1003-1007.
  - 15) Solt DB, Polverini PJ, Calderon L. Carcinogenic response of hamster buccal pouch epithelium to 4 polycyclic aromatic hydrocarbons. *J oral Pathol* 1987; 16: 294-302.
  - 16) Vesselinovitch SD, Kyriazis AP, Mihailovich N, Rao KVN. Factors influencing augmentation and/or acceleration of lymphoreticular tumors in mice by benzo(a)pyrene treatment. *Cancer Res* 1975; 35: 1963-1969.
  - 17) Homburger F, Hsueh S-S, Kerr CS, Russfield AB. Inherited susceptibility of inbred strains of Syrian hamsters to induction of subcutaneous sarcomas and mammary and gastrointestinal carcinomas by subcutaneous and gastric administration of polynuclear hydrocarbons. *Cancer Res* 1972; 32: 360-366.
  - 18) Steinhoff D, Mohr U, Hahnemann S. Carcinogenesis studies with iron oxides. *Exp Pathol* 1991 43, 189-194.
  - 19) Xue W, Warshawsky D. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 73-93.
  - 20) Shimada T. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21: 257-276.
  - 21) Mass MJ, Jeffers AJ, Ross JA et al. Ki-ras oncogene mutations in tumors and DNA adducts formed by benz [j] aceanthrylene and benzo [a] pyrene in the lungs of strain A/J mice. *Molecular Carcinogenesis* 1993; 8: 186-192.
  - 22) Cavalieri EL, Rogan EG. Central role of radical cations in metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Xenobiotica* 1995; 25: 677-688.
  - 23) Melendez-Colon VJ, Luch A, Seidel A, Baird WM. Cancer initiation by polycyclic aromatic hydrocarbons results from formation of stable DNA adducts rather than apurinic sites. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1885-1891.
  - 24) Rogan EG, RamaKrishna NVS, Higginbotham S et al. Identification and quantitation of 7-(benzo [a] pyren-6-yl) guanine in the urine and feces of rats treated with benzo [a] pyrene. *Chem Res Toxicol* 1990; 3: 441-444.
  - 25) Chakravarti D, Venugopal D, Mailander PC, et al. The role of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in inducing mutations in mouse skin. *Mutat Res* 2008; 649: 161-178.
  - 26) Ruggeri B, DiRado M, Zhang SY, et al. Benzo [a] pyrene-induced murine skin tumors exhibit frequent and characteristic G to T mutations in the p53 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1013-1017.
  - 27) Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo [a] pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274: 430-432.
  - 28) Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J natl Cancer Inst* 2000; 92: 803-811.
  - 29) Rojas M, Alexandrov K, Auburtin G, et al. (1995) Anti-benzo [a] pyrene dilepoxide-DNA adduct levels in peripheral mononuclear cells from coke oven workers and the enhancing effect of smoking. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1373-1376.
  - 30) Pavanello S, Favretto D, Brugnone F, Mastrangelo G, Dal Pra G, Clonfero E. HPLC/fluorescence determination of anti-BP-DE-DNA adducts in mononuclear white blood cells from PAH-exposed humans. *Carcinogenesis* 1999; 20: 431-435.
  - 31) Rojas M, Marie B, Vignaud JM, et al. High DNA damage by benzo [a] pyrene 7,8-diol-9,10-epoxide in bronchial epithelial cells from patients with lung cancer: Comparison with lung parenchyma. *Cancer Lett* 2004; 207: 157-163.
  - 32) DeMarini DM, Landi S, Tian D, et al. Lung tumor KRAS and TP53 mutations in nonsmokers reflect exposure to PAH-rich coal combustion emissions. *Cancer Res* 2001; 61: 6679-6681.
  - 33) Casale GP, Singhal M, Bhattacharya S, et al. Detection and quantification of depurinated benzo [a] pyrene-adducted DNA bases in the urine of cigarette smokers and women exposed to household coal smoke. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 192-201.

**1,3-プロパンスルトン**  
**C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S**  
**[CAS No. 1120-71-4]**  
**発がん性分類 第 2 群 A**

### 1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では、1,3-プロパンスルトンの発がん性分類を 1991 年に 2B としていた<sup>1)</sup>。IARC は 1999 年のモノグラフ vol.71<sup>2)</sup>で、動物実験の証拠が十分であるが疫学データがないことから Group 2B に分類したが、その後、1,3-プロパンスルトン製造工場の情報を含む新たな情報が得られたことから再評価した。その結果、IARC は 2016 年 (vol.110) にヒトでの証拠は不十分としたが、1,3-プロパンスルトンは強力なアルキル化剤であり DNA や蛋白と反応すること、また多くの in vivo と in vitro 試験で遺伝毒性を示すこと、動物実験の結果がこれらのメカニズム情報と一致することから、Group 2A に分類した<sup>3)</sup>。これらのことから、本学会の発がん性分類について検討した。

ヒトの発がんに関する情報としては、1950~1970 年代にかけて 1,3-プロパンスルトンを製造していたドイツの 1 つの企業の化学工場で、曝露された男性労働者 55 人について調査し、2010 年までに 20 人に計 24 の腫瘍が観察されたという報告がある<sup>4)</sup>。この報告では、観察された腫瘍の中で神経系臓器の膠芽細胞腫 2 例と悪性シュワン細胞腫 (末梢神経鞘腫瘍) 1 例、十二指腸癌 1 例はヒトに発生が稀な腫瘍であり、また動物実験で同様の腫瘍が誘発されていることから、特に曝露との関連が疑われると述べている。また、肺がん (6 例、そのうち気管支癌が 5 例) はこの調査症例内で最も発生が多い腫瘍であった。さらに、皮膚癌 2 例、造血系/リンパ系悪性腫瘍 3 例についても実験動物に発生した腫瘍と一致する傾向があるとしている。しかし、潜伏期間 (5 年から 51 年、平均 30.9 年) および曝露期間 (15 ヶ月から 17 年、不明としている症例もある) については記載されているものの、当該工場における母集団に関する記述、曝露濃度および他の物質への曝露等の交絡要因については評価されていない。

動物実験における発がん性については、3 系統 (CF1, C3H, CBah) のマウスに皮膚塗布した試験で 25% プロパンスルトン単回皮膚塗布により皮膚腫瘍 (悪性を含む)、2.5% の濃度で週 2 回×56 週間塗布により皮膚腫瘍 (悪性を含む)、リンパ網内系腫瘍、肺腫瘍、子宮又は乳腺腫瘍の発生、ICR マウスに皮下投与 (0.3 mg/匹/回、週 1 回、63 週間) した実験により投与部位に線維肉腫と上皮系腫瘍の発生、SD ラットに強制経口投与 (週 2 回、28 mg/kg 体重/回で 61 週間、又は 56 mg/kg/体重/回で 32 週間) した実験により脳の悪性膠細胞腫、乳腺腺癌、白血病、耳管の扁平上皮癌および小腸腺癌の発生が報告

されている<sup>3,5,6)</sup>。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトのリンパ球やチャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験、ヒト、マウス、ハムスターの培養細胞を用いた形質転換試験等のほぼすべての in vitro 試験において 1,3-プロパンスルトンは代謝活性系の非存在下で陽性である<sup>3)</sup>。in vivo 試験では、1,3-プロパンスルトンを単回静脈内投与したラットの脳組織を用いたアルカリ溶出試験で DNA 鎖切断が検出された結果<sup>7)</sup>や単回腹腔内投与により末梢血中の網状赤血球に小核の出現を示す報告<sup>8)</sup>がある。また、1,3-プロパンスルトンは強力なアルキル化剤であり、DNA やタンパク質と直接反応することが報告されている<sup>3,9)</sup>。

1,3-プロパンスルトンは、動物実験では複数の動物種で多臓器に発がん性を示す結果が報告されており動物実験からの証拠は十分と考えられる。また、遺伝毒性についても、in vitro でのヒト細胞を用いた試験を含む様々な試験及び in vivo 試験において陽性であり、また 1,3-プロパンスルトンは DNA やタンパク質と直接反応することが報告されている。疫学研究では、曝露濃度や交絡要因等の評価されていない点はあるものの、ヒトにおいては稀な腫瘍である神経系腫瘍など動物実験と共通の腫瘍が観察されたという報告がある。以上を総合的に検討した結果、1,3-プロパンスルトンはヒトに対しておそらく発がん性があると判断されることから、日本産業衛生学会は 1,3-プロパンスルトンの発がん性分類を第 2 群 B から第 2 群 A に変更することを提案する。

### 2. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案) 第 2 群 A

1991 年度 (新規提案) 第 2 群 B

### 文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告 (1991). 産業医学 1991; 33: 277-298.
- 2) IARC Monograph 71 1,3-Propane sultone. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1999; 1: 315.
- 3) IARC Monograph 110 1,3-Propane sultone. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2016; 110: 257-273.
- 4) Bolt HM, Golka K. 1,3-Propane sultone as an extremely potent human carcinogen: description of an exposed cohort in Germany. J Toxicol Environ Health A 2012; 75 (8-10): 544-550.
- 5) Doak SM, Simpson BJ, Hunt PF, Stevenson DE. The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. Toxicology 1976; 6: 139-154.
- 6) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 75-88.
- 7) Robbiano L, Brambilla M. DNA damage in the central nervous

system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987; 7: 175-181.

- 8) Torous DK, Dertinger SD, Hall NE, Tometsko CR. Enumeration of micronucleated reticulocytes in rat peripheral blood: a flow cytometric study. *Mutat Res* 2000; 465: 91-99.
- 9) Hemminki K. Sites of reaction of propane sultone with guanine and DNA. *Carcinogenesis* 1983; 4: 901-904.

**塩化ビニル**  
**CH<sub>2</sub>=CHCl**  
**[CAS No. 75-01-4]**

過剰発がん生涯リスクレベル	評価値
10 <sup>-3</sup>	1.5 ppm
10 <sup>-4</sup>	0.15 ppm

評価方法 平均相対リスクモデル

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

塩化ビニル単量体 (vinyl chloride monomer: 以下 VCM) は常温では無色の気体. 融点 -153.8°C<sup>1)</sup>, 沸点 -14°C<sup>1)</sup>, 対水溶解度 8.723 g/l<sup>1)</sup>, log P<sub>ow</sub>=0.6<sup>1)</sup>.

ポリ塩化ビニル (PVC), 塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体, 塩化ビニル-塩化ビニリデン共重合体の合成原料<sup>2)</sup>.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

VCM は経気道的<sup>3)</sup>にも経口的<sup>4)</sup>にも吸収される. サルの全身 (頭部を除く) 曝露実験<sup>5)</sup>の結果によれば経皮吸収はきわめて少ないと思われるが, 被毛の違いなどから結果を直ちに人に外挿はできない. 雄ラット (系統未詳, SD 系と思われる) を<sup>14</sup>C でラベルした VCM 10, 1,000 ppm に 6 時間曝露し曝露後 72 時間追跡した実験<sup>3)</sup>では呼気中に排出された VCM と尿中に排泄された (酸化しない) VCM 代謝物の割合は 10 ppm 曝露では 2% 対 68%, 1,000 ppm 曝露では 12% 対 56% であった. 雄 SD ラットに VCM を 0.05, 1, 100 mg/kg 経口投与<sup>4)</sup>した実験では 0.05~1 mg/kg 群では呼気中 対 尿中排出の比は 9~13% 対 59~68% であったが, 100 mg 群では 67% 対 10% であった. 従って高濃度曝露で得られた結果を直ちに低濃度曝露の解析に外挿することは出来ない<sup>6)</sup>. 反復曝露によって VCM 代謝は誘導されない<sup>7)</sup>.

生体内では肝臓で CYP2E1 によりエポキシ化 (クロロエチレンオキシド生成) されそのグルタチオン抱合体, 2-クロロアセトアルデヒド, 2-クロロ酢酸, そのグルタチオン抱合体, 2-クロロエタノールなどに代謝され<sup>8)</sup>, メルカプツール酸およびチオジグリコール酸として尿中に排泄される<sup>9)</sup>. エポキシ体の一部は DNA との付加体を形成する<sup>8,9)</sup>.

### 3. ヒトに対する影響

#### 3.1 過去の曝露濃度の推定

Cook et al.<sup>10)</sup>の肢端骨溶解症例関連での記述によれば障害例は重合釜清掃作業者に多発しているが, 釜内の VCM 濃度は 3,000 ppm, 通風した後に清掃作業を開始するときの濃度は 100 ppm 以下 (通常は 50 ppm 程度), 作業 (用手スケール落し) の手許では 600~1,000 ppm で 1 工程は 15~20 分程度で終了するとされている.

Jones et al.<sup>11)</sup>によればイギリスの工場における従業員 VCM 曝露濃度は重合釜作業員の場合 1940~55 年; 1956~74 年では 500~800 ppm; 150~500 ppm, 袋詰・乾燥作業員 400 ppm; 40 ppm, craftman (上級作業員?) 240~440 ppm; 50~300 ppm, その他の作業員 100 ppm; 100 ppm であったと記述されている。

Nicholson et al.<sup>12)</sup>はアメリカ合衆国および西欧の塩ビ合成工場における曝露は過去に高濃度であったことを指摘し 1970~1974 年時点での濃度 (40~60 ppm あるいは 150~300 ppm) を 1 とすると過去に遡って 1965~1969 年, 1960~1964 年, 1955~1959 年, 1950~1954 年, 1950 年以前 (1,000 ppm) の濃度を 1.5, 2, 3, 5, 5 と要約するとともに平均雇用期間を 12 年と推定した。

久保田<sup>13)</sup>は 1950 年代当時のわが国での「許容濃度」(=許容濃度) が 500 ppm であったことを記している。Sakabe<sup>14)</sup>によれば 1970 および 1975 年のわが国での許容濃度は 500 および 200 ppm であった。

### 3-1 肝血管肉腫

Creech and Johnson<sup>15)</sup>が PVC の生産に従事する作業員に肝血管肉腫が多発していることを報告して以降, ことに VCM から PVC への重合反応の後の重合釜の清掃作業 (スケールの用手除去) に従事する作業員に肝血管肉腫の多発を見ることが多くの国・地域から報告されている。

VCM 曝露に伴う悪性腫瘍の発生臓器<sup>16,17)</sup>について中枢神経系, 肺, 造血系のがんによる死亡率上昇を報告した事例があり, 副腎血管肉腫発生例の報告<sup>18)</sup>もあるが, 肝血管肉腫のみが確定的とされている<sup>19-21)</sup>。

肝血管肉腫の発生については我が国の 25 工場 4524 従業員中の確定例 2 例・推定例 2 例<sup>22,23)</sup>を含めてアメリカ<sup>24,27)</sup>, イギリス<sup>11)</sup>, イタリア<sup>28)</sup>, カナダ<sup>29)</sup>, クロアチア<sup>30,31)</sup>, スウェーデン<sup>32)</sup>, 台湾<sup>33)</sup>, ドイツ<sup>34)</sup>, ノルウェー<sup>35)</sup>, フランス<sup>36-38)</sup>など多くの国・地域から症例あるいは疫学調査結果が報告されている。例えば Nicholson et al.<sup>26)</sup>は 1 工場での死亡例 44 例のうち 5 例が肝血管肉腫, 他の 1 工場では死亡例 36 例のうち 4 例が肝血管肉腫によるもので, これら 2 工場の全死因についての SMR が 98 であったのに対して肝疾患を死因とする SMR は 2381 と異常に高値であったことを報告している。多くの論文では肝血管肉腫発生自体に重点が置かれていて曝露濃度の記述は Jones et al.<sup>11)</sup>の要約記載 (前述) 以外は欠如している。曝露濃度関連で詳細な記述があるのは下記の Simonato et al.<sup>20)</sup>の論文以外には見当たらない。

Simonato et al.<sup>20)</sup>の報告は国際がん研究機構 (IARC) が組織し, イギリス・イタリア・スウェーデン・ノルウェーに所在する 19 工場に勤務した 12706 名の男子について解析を行った調査研究である。各労働者について工場の

industrial hygienists の協力により過去を含めた曝露濃度の推定し, 勤務の記録と照合して累積曝露指標 (ppm-年) を算出した (原則 1955~1986 年)。肝がんの相対リスクは累積曝露指標 (<500 乃至 >10,000) が大きいほど上昇していた [>10,000 群では 17.1 (95% CI 3.1~27.4)]。重合釜作業経験者 肝がん 11 例) の標準化死亡比 (SMR) =896 (95% CI=447~1603) は非経験者 (肝がん 13 例) (SMR=181, 95%CI=97~130) に比して高値を示した。肝がん 24 例中 16 例は肝血管肉腫であった。

### 3-2 肢端骨溶解, Raynaud 症候群, 強皮症, 肝脾腫

これらの症状はいずれも過去の高濃度曝露が見られた頃の所見と考えられている<sup>26)</sup>。

Laplanche et al.<sup>37,38)</sup>は VCM 曝露に伴う Raynaud 症候群発生を報告した。Dinman et al.<sup>39)</sup>は全米の VCM-PVC 男子作業員 51,011 例の調査で肢端骨溶解症例 25 例, 疑似例 16 例を見出すとともに Raynaud 症候群が先行あるいは併発することを指摘した。Dodson et al.<sup>40)</sup>は Dinman et al.<sup>39)</sup>の調査で得られた 4 例中 2 例に手指に加えて骨盤領域の骨端溶解も発生した症例を見出している。また Freudiger et al.<sup>41)</sup>は肢端骨溶解と Raynaud 症候群を併発した 1 症例を報告している。これらの症例の VCM 曝露濃度は明らかでない。

我が国での知見によれば, 久保田<sup>13)</sup>は 1954 年頃に東北地方の VCM 製造工場の従業員十数名のうちの数名に Raynaud 症候群を認めたことを記している。竹内と馬淵<sup>42)</sup>は肢端骨溶解と Raynaud 症候群が併発した 1 症例を報告した。また Sakabe<sup>14)</sup>は国内の VCM 製造従業員 24 名に肢端骨溶解を認めたことを報告している。これらの事例でも曝露濃度は明らかでない。

Raynaud 症候群は職場から退職して 10~15 年を経てもなお残留することが報告されている<sup>38,43,44)</sup>。

強皮症と VCM 曝露との関連についても記載がある<sup>46,47)</sup>。Bretza and Goldman<sup>47)</sup>が記載した症例は PVC を取り扱っていた事例で, 顔面・手指・前腕に強皮症が, さらにことに左手に肢端骨溶解が認められた。

### 3-3 変異原性

VCM 曝露作業員の解析により染色体異常, 姉妹染色分体交換, 小核試験で陽性が確認されている<sup>48,49)</sup>。

### 3-4 生殖毒性

男子 VCM 曝露作業員に生殖毒性が観察されたとする報告が散見されるが因果関係についてなお確定的ではない<sup>48)</sup>。

## 4. 実験生物に対する影響

### 4-1 発がん性

Viola<sup>50)</sup>は雄 Wistar 系ラット 26 匹を 30,000 ppm の極めて高濃度の VCM に 4 時間/日, 5 日/週, 12 ヶ月反復曝露し, 皮膚がん (16 例), 肺がん (6 例) および骨軟骨

腫 (5 例) の発生を認めた。

Maltoni et al.<sup>51)</sup>は各種の曝露条件下に極めて大規模な曝露実験をおこなった。許容濃度設定に関連すると思われる低濃度長期間曝露実験については, Sprague-Dawley 系ラットを 4 時間/日, 5 日/週, 52 週反復曝露 (134 週屠殺) して 10 ppm では 1/119 (0.8%) に肝血管肉腫を認めしたが, 1 ppm では発生を認めなかった。1 ppm でも Zymbal 腺がんが発生 (1/119=0.8%) したが, Zymbal 腺がんの発生は非曝露群でも (2/120=1.7%) に観察された。また Wistar 系ラットを同様の条件で 1 ppm に曝露した場合には肝血管肉腫の発生は検出されなかったが肝血管腫 (1/99=1.0%), 肝外血管肉腫 (3/99=3.0%), 肝外血管腫 (5/99=5.0%), ヘパトーマ (1/99=1.0%) と Zymbal 腺がん (2/99=2.0%) が発生した。非曝露群では Zymbal 腺がん (3/94=3.2%) と前胃の乳頭腫と acanthoma (棘細胞腫 1/94=1.1%) が発生したと報告されている。

#### 4.2 肢端骨溶解

Viola<sup>52)</sup>は雄 Wistar 系ラットを 30,000 ppm の VCM に 4 時間/日, 5 日/週, 12 ヶ月反復曝露し, 骨にヒトの肢端骨溶解と同じ所見を観察した。

#### 4.3 生殖毒性

John et al.<sup>53)</sup>は CF-1 系マウス, Sprague-Dawley 系ラット, ニュージーランド白色ウサギを妊娠 6~15, 6~15, 6~18 日に VCM 500 ppm に 7 時間/日 連日曝露し, 18~21, 18~21, 29 日に屠殺・検索する実験を行った。マウスでは 500 ppm で死亡例が発生し母体毒性が観察されたがラット・ウサギでは母体毒性は明らかではなかった。この実験および追加して行われたマウス 50 ppm 曝露実験では胎児毒性・催奇形性はいずれの動物種でも検出されなかった。

Thornton et al.<sup>54)</sup>は Sprague-Dawley 系ラットを用いて胎児発育毒性試験と US EPA の TSCA protocol に従った 2 世代生殖毒性試験を行った。前者では妊娠 6~19 日に 0, 10, 100, 1,100 ppm の VCM に 6 時間/日の反復曝露を行った。また後者では F<sub>0</sub> および F<sub>1</sub> を所定の期間に 0, 10, 100, 1,100 ppm の VCM に 6 時間/日 反復曝露した。両試験とも生殖毒性を示す所見は得られなかった。

Quan et al.<sup>55)</sup>は妊娠 6.5 日の Kunming 系マウスに VCM 200, 400, 600 mg/kg 腹腔内注射し, 4 日後に検索したところ, 投与量に対応して胎児に神経管欠損の頻度が高まったと報告した。

#### 4.4 変異原性

Ames 試験では S<sub>9</sub>-mix 添加・非添加で何れも陽性<sup>49)</sup>。VCM の代謝物であるクロロエチレンオキシドおよび 2-クロロアセトアルデヒドは VCM 自体よりもさらに強い変異原性を示す<sup>49)</sup>。

## 5. 評価値の提案

日本産業衛生学会では 1997 年にヒト発がん性物質であるベンゼンについて過剰発がん生涯レベル 10<sup>-3</sup> 及び 10<sup>-4</sup> のリスクに相当する曝露濃度レベルを評価値として提示している。これに倣って塩化ビニルについての評価値を提示する。

WHO-Europe<sup>58)</sup>は Nicholson et al.<sup>26)</sup>の研究結果を下記のように要約している。すなわち 18 年間の VCM 平均曝露が 788.46 ppm であった塩ビ重合 2 工場で 5 年以上勤務していた労働者 491 名の肝がんの SMR は 23.81 (1 を基準) であった。

この値と前述の日本人肝がん死亡データ<sup>57)</sup>とに基づきベンゼンに倣って WHO の平均相対リスクモデルを用いて計算すると 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup> のリスクに対応する濃度としてそれぞれ 1.49 ppm, 0.149 ppm が得られた。この結果に従って過剰発がん生涯リスクを 10<sup>-3</sup> 以下に抑えるための評価値として 1.5 ppm, 10<sup>-4</sup> 以下に抑えるための評価値として 0.15 ppm を示す。これらの値はいずれも肝がん死亡に基づいていることを付記する。

因みに Simonato et al.<sup>20)</sup>の解析によれば肝がん死亡した 24 例中 累積曝露指標の計算が可能でかつ肝血管肉腫の発生が確認された症例のなかでの累積曝露指標の最小値は 288 ppm・年であった (症例 12, 10 年間勤務 45 歳)。45 年間 (18~63 歳) 曝露を受けると仮定した場合にはこの値は 6.4 ppm に対応する。288 に次ぐ累積曝露指標値は 404 ppm・年 (45 年で 9.0 ppm), 636 ppm・年 (45 年で 14.1 ppm) であった。

また Sprague-Dawley 系ラットを用いた 1 ppm 反復曝露実験では肝血管肉腫の発生を認めなかった<sup>51)</sup>。しかし, Wistar 系ラットを用いた 1 ppm 曝露実験では肝血管肉腫の発生は認められなかったが肝外血管肉腫・肝血管腫が発生した<sup>51)</sup>と報告されている。

Quan et al.<sup>55)</sup>の生殖毒性に関する研究は VCM を腹腔内に投与しており, 投与方法が非生理的であるので考察からは除外した。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH 1 ppm<sup>59)</sup>

DFG 人に対して発がん性があるため提案していない<sup>60)</sup>

IARC 第一群に分類している<sup>61)</sup>。

## 7. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案)

過剰発がん生涯リスクレベル	評価値
10 <sup>-3</sup>	1.5 ppm
10 <sup>-4</sup>	0.15 ppm

2016 年度

検討中

## 1975 年度 (新設)

許容濃度 2.5 ppm (6.5 mg/m<sup>3</sup>)暫定的に 2.5 ppm とするが, できる限り検出可能  
限界以下に保つよう努めるべきこと.

## 文 献

- 1) 製品評価技術基盤機構 CHRIP (Chemical Risk Information Platform). 東京: 2015.
- 2) 化学工業日報社. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京: 2015.
- 3) Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO, Gehring PJ. Fate of [<sup>14</sup>C] vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 37: 48-59.
- 4) Watanabe PG, McGowan GR, Gehring PJ. Fate of [<sup>14</sup>C] vinyl chloride after single oral administration in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36: 339-352.
- 5) Heffner RE Jr, Watanabe PG, Gehring PJ. Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 34: 529-532.
- 6) Watanabe PG, Gehring PJ. Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 17: 145-152.
- 7) Watanabe PG, Zempel JA, Gehring PJ. Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 44: 391-399.
- 8) Whysner J, Conaway CC, Verna L, Williams GM. Vinyl chloride mechanistic data and risk assessment: DNA reactivity and cross-species quantitative risk extrapolation. *Pharmacol Ther* 1996; 71: 7-28.
- 9) Bolt HM. Vinyl chloride—a classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol* 2005; 35: 307-323.
- 10) Cook WA, Giever PM, Dinman BD, Magnuson HJ. Occupational acroosteolysis II. An industrial hygiene study. *Arch Environ Health* 1971; 22: 74-82.
- 11) Jones R, Smith DM, Thomas PG. A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 153-160.
- 12) Nicholson WJ, Henneberger PK, Tarr D. Trends in cancer mortality among workers in synthetic polymers industry. *Prog Clin Biol Res (Ind Hazards Plastics Synthetic Elastomers)* 1984; 65-78.
- 13) 久保田重孝. 合成樹脂および合成繊維関係の職業病. *労働科学* 1957; 33: 1-22.
- 14) Sakabe H. Bone lesions among polyvinyl chloride production in workers in Japan. *Ann NY Acad Sci* 1975; 46: 78-79.
- 15) Creech IL, Johnson MN. *J Occup Health* 1974; 16: 150-151
- 16) Infante PF. Observations of site-specific carcinogenicity of vinyl chloride to humans. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 89-94.
- 17) Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 220-229.
- 18) Criscuolo M, Valerio J, Gianicolo ME, Gianicolo EAL, Portaluri M. A vinyl chloride-exposed worker with an adrenal gland angiosarcoma. *Ind Health* 2014; 52: 66-70.
- 19) Doll R. Effects of exposure to vinyl chloride. *Scan J Work Environ Health* 1988; 61-78.
- 20) Simonato, Abbé K, Andersen A, et al. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scan J Work Environ Health* 1991; 17: 159-69.
- 21) McLaughlin, Lipworth L. A critical review of the epidemiologic literature on health effects of occupational exposure to vinyl chloride. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 253-275.
- 22) Nakamura K. A mortality study of vinyl chloride workers in Japan. *J Univ Occup Environ Health* 1982; 5 Suppl: 49-57.
- 23) 稲垣孝雄. 塩化ビニルモノマーと肝血管肉腫. *日本災害医学会誌* 1977; 25: 651-657.
- 24) Cooper WC. Epidemiologic study of vinyl chloride workers: Mortality through December 31, 1972. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 101-106.
- 25) Falk H, Herbert J, Cowley S, et al. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 107-113.
- 26) Nicholson WJ, Henneberger PK, Seidman H. Occupational hazards in the VC-PVC industry. *Prog Clin Biol Res* 1984; 141: 155-175.
- 27) Wong O, Whorton MD, Foliart DE, Ragand D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med* 1991; 20: 317-333.
- 28) Belli S, Bertazzi PA, Comba P, et al. A cohort study on vinyl chloride manufacturer in Italy: Study design and preliminary results. *Cancer Lett* 1987; 35: 2530-3261.
- 29) Thériault G, Allard P. Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J Occp Med* 1981; 23: 671-676.
- 30) Hozo I, Andelinovic, Iutic D, Bojic L, Miric D, Giunio L. Two new cases of liver angiosarcoma: History and perspectives of liver angiosarcoma among pastic industry workers. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 639-647.
- 31) Hozo I, Miric D, Bojic L, et al. Liver angiosarcoma and heman-giopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 793-795
- 32) Bryén D, Engholm G, Englund A, Westerholm P. Mortality and cancer mortality in a group of Swedish VCM and PCV production workers. *Environ Health Perspect* 1976; 17: 167-170.
- 33) Hsieh H-I, Chen P-C, Wong R-H, et al. Mortality from liver cancer and leukemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 2011; 68: 120-125.
- 34) Greiser E, Reinl W, Weber H. Vinylchlorid-Exposition und Mortalitaet deutscher Chemiearbeiter im Vergleich zur Mortalitaet nicht exponierter Chemiearbeiter und PVC-Verarbeiter. *Zbl Arbeitsmed* 1982; 32: 44-62. (in German) 採否保留
- 35) Heldaas SS, Sllangård SL, Andersen A. Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br J Ind Med* 1994; 41: 25-30.
- 36) Pierre C, Tassignon JP, Oernin H, Spelkens J. Étude de la mortalité chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle. *Arch Mal Profess Med Trav Secur Soc* 1979; 40: 113-1145.
- 37) Laplanche A, Clavel F, Contassot J-C, Lanouziere C. Exposure to vinyl chloride monomer; report of a cohort study. *Br J Ind Med* 1987; 44: 711-715.
- 38) Laplanche A, Clavel-Chapelon E, Contassot J-C, Lanouzière C, and French VCM group. Exposure to vinyl chloride monomer; results of a cohort study after seven year follow up. *Br J Ind Med* 1992; 49: 134-137.
- 39) Dinman BD, Cook WA, Whitehouse WM, Magnuson HJ, Arbor

- A, Ditchek T. Occupational acroosteolysis I. An epidemiological study. *Arch Environ Health* 1971; 22: 61-73.
- 40) Dodson VN, Dinman BD, Whitehouse WM, Nasr AMN, Magnuson HJ. Occupational acroosteolysis III. A clinical study. *Arch Environ Health* 1971; 22: 83-91.
- 41) Freudiger H, Bounameaux H, Garcia J. Acroosteolysis and Raynaud's phenomenon after vinyl chloride exposure. *Vasa* 1988; 17: 216-218.
- 42) 竹内康浩, 馬淵千之. 塩化ビニル中毒による職業性四肢骨端溶解症と思われる1症例について. *産業医学* 1973; 15: 385-394.
- 43) Fontana L, Marion M-J, Catilina P. Persistent Raynaud's phenomenon after exposure to vinyl chloride monomer: Assessment of endothelial damage. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 132.
- 44) Lopez V, Chamoux, Tempier M, et al. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation; a cross-sectional study 15 years after retirement. *Br Med J* 2013; 3: e002785 doi: 10.1136/bmjopen-2013-002785.
- 45) Steen VD. Occupational scleroderma. *Current Opinion in Rheumatol* 1999; 11: 490-494.
- 46) Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis; environmental and occupational risk factors. *Current Opinion in Rheumatol* 2000; 12: 520-526.
- 47) Bretza J, Goldman JA. Scleroderma simulating vinyl chloride disease. *J Occup Med* 1979; 21: 436-438.
- 48) Uzych L. Human male exposure to vinyl chloride and possible teratogenic and mutagenic risks; a review. *Hum Toxicol* 1988; 7: 517-527.
- 49) Giri AK. Genetic toxicology of vinyl chloride—a review. *Mut Res* 1995; 339: 1-14.
- 50) Viola PL, Bigotti A, Caput A. Oncogenic response of rat skin, lungs and bones to vinyl chloride. *Cancer Res* 1971; 31: 516-519.
- 51) Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Carretti D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 3-29.
- 52) Viola PL. Pathology of vinyl chloride. *Med Lavoro* 1970; 61: 174-180.
- 53) John JA, Smith FA, Schwetz BA. Vinyl chloride; inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 171-177.
- 54) Thornton SR, Schroeder RE, Robinson RL, et al. Embryo-fetal developmental and reproductive toxicity of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sci* 2002; 68: 207-219.
- 55) Quan H, Ma T, Zhao B, Liu Y, Li H. Vinyl chloride monomer (VCM) induces high occurrence of neural tube defects in embryonic mouse brain during neurulation. *Cell Molec Neurobiol* 2014; 34: 619-630.
- 56) US EPA Vinyl chloride CASRN 75-01-4 Integrated Risk Information System (IRIS), 2000.
- 57) 厚生労働省 (編), 平成 26 年度人口動態統計, 東京: 厚生労働統計協会, 2016.
- 58) WHO Regional Office for Europe Air Quality Guidelines for Europe, Second Version. 5.16 Vinyl chloride. 2000: 118-9.
- 59) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>, Cincinnati OH, USA: ACGIH, 2015.
- 60) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Mannheim, Germany: Wiley-VCH, 2014.
- 61) International Agency for Research on Cancer IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: 2014.

## 感作性物質暫定物質 (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

アクリル酸エチル  
 $C_5H_8O_2$   
[CAS No. 140-88-5]  
皮膚感作性：第 2 群

中国製のソファやイスによる接触性皮膚炎が英国、フィンランドから報告されている。37 名の患者でパッチテストを施行したところ、強感作性物質であるジメチルフマル酸で 33 名で陽性であったほか、ジエチルマレイン酸で 21 名でアクリル酸エチル (EA) で 13 名で陽性であった<sup>1)</sup>。アクリル酸エチルは歯科治療<sup>2)</sup>や接着剤、人工爪において使用され、歯科治療従事者でパッチテスト陽性の皮膚炎が報告されている。

よく見られる感作性物質ではないが、マウスの局所リンパ節試験 (LLNA) で弱感作性物質とされている<sup>3)</sup>。

EA によるパッチテストを用いた複数の研究で、曝露歴のある皮膚炎患者や曝露作業者が陽性反応を示した。よって人間に対しておそらく感作性があると考えられる。

## 許容濃度等

日本産業衛生学会：発がん分類：第 2 群 B

ACGIH：TLV-TWA 5 ppm, STEL 15 ppm, 発がん分類：A4 (1986 年)

DFG：5 ppm, 21 mg/m<sup>3</sup> (MAK), Sh (danger of sensitization of the skin)

## 文 献

- 1) Lammintausta K, Zimerson E, Winhoven S, et al. Sensitization to dimethyl fumarate with multiple concurrent patch test reactions. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 88-96.
- 2) Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanski R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 324-330.
- 3) Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, et al. Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 242-247.

ジエタノールアミン  
HN (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>  
[CAS No. 111-42-2]  
皮膚感作性：第 2 群

金属加工液に曝露した作業員 144 名に対して行ったパッチテストの結果、ジエタノールアミン (DEA) に対しては 2% (2/100) に陽性反応が見られた<sup>1)</sup>。ドイツ皮膚科情報ネットワーク (IVDK) の調査で金属加工液 (MWF) の職業曝露による皮膚炎患者に対するパッチテストの結果、DEA に対しては 3% (6/200) の陽性反応が見られた<sup>2)</sup>。金属加工液に使用される DEA の IVDK によるパッチテストの結果、1.8% (157/8791) が陽性であった<sup>3)</sup>。水性の金属加工液としてモノエタノールアミン (MEA)、トリエタノールアミン (TEA) とともに DEA は使用されてきたが、発がん性のある N-ニトロソアミンが生じるため近年 DEA の使用量は低下している。

DEA によるパッチテストを用いた複数の研究で、曝露作業員や曝露歴のある皮膚炎患者が陽性反応を示した。よって人間に対しておそらく感作性があると考えられる。

## 許容濃度等

ACGIH：TLV-TWA 1 mg/m<sup>3</sup> Inhalable Fraction and Vapor (2008 年), Skin (the potential significant contribution to the overall exposure by the cutaneous route), A3 (Confirmed Animal Carcinogen)

DFG：1 mg/m<sup>3</sup>, Sh (danger of sensitization of the skin), H (danger of percutaneous absorption)

## 文 献

- 1) Geier J, Lessmann H, Becker D, et al. Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicenter study with a second series Contact Dermatitis 2006; 55: 322-329.
- 2) Geier J, Lessmann H, Dickel H, et al. Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 2004; 51: 118-130.
- 3) Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 243-255.

## イソホロンジイソシアネート



[4098-71-9]

皮膚感作性：第3群

モルモットを用いたBuehler 試験の試験結果が報告されている。イソホロンジイソシアネート (IPDI) の5%感作, 1%惹起の試験条件において, 感作率は80%であった<sup>1)</sup>。また局所リンパ節アッセイ (LLNA) による陽性結果も報告されている。0.2% 濃度適用時のSI値は約30であり極強度の感作性物質であることが示唆された<sup>2)</sup>。

人間の情報は無いが, 動物実験により人間に対して感作性が懸念される。

## 許容濃度等

ACGIH : TLV-TWA 0.005 ppm (1985年)

DFG : 0.005 ppm, 0.046 mg/m<sup>3</sup> (MAK), Sah (danger of sensitization of the airway and the skin)

## 文 献

- 1) Zissu D, Binet S, Limasset JC. Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1998; 39 (5): 248-251.
- 2) Plitnick LM, Loveless SE, Ladics GS, et al. Cytokine mRNA profiles for isocyanates with known and unknown potential to induce respiratory sensitization. *Toxicology* 2005; 207 (3): 487-499.

## 生殖毒性物質暫定物質 (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

## 2-エチル-1-ヘキサノール

(2-エチルヘキシアルコール)



[CAS No. 104-76-7]

許容濃度 1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>)

生殖毒性分類 第3群

1. 物理化学的性質ならびに用途<sup>1-3)</sup>

2-エチル-1-ヘキサノールは, 沸点 184.34°C, 融点 -76°C, 密度 0.8344 g/cm<sup>3</sup> (20°C), 分子量 130.22, 蒸気密度 4.5, 飽和蒸気圧 0.36 mmHg (20°C) の特徴的な臭気のある無色透明な液体である。水にはほとんど溶解しないが, 多くの有機溶媒に溶解する。臭覚閾値としては 0.075~0.137 ppm (0.4~0.73 mg/m<sup>3</sup>)<sup>4)</sup>あるいは 0.013 ppm (70 μg/m<sup>3</sup> (20°C))<sup>5)</sup>とする報告がある。濃度単位の換算 (25°C, 1,013 hPa) は 1 ppm = 5.32 mg/m<sup>3</sup>である。中間原料として種々の化学製品, すなわち, ポリ塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸ビス (2-エチルヘキシル), アジピン酸ビス (2-エチルヘキシル), トリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル), また, 接着剤や塗料等に用いられるアクリル酸エステル, その他, 溶剤, 合成潤滑剤, 界面活性剤等の製造に使用されている<sup>6)</sup>。食品添加物や化粧品類の香料としても使用されている<sup>6,8)</sup>。

## 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

2-エチル-1-ヘキサノールは, 消化管から速やかに吸収される。皮膚からも吸収され, 吸収速度には種差がある。体内に吸収された2-エチル-1-ヘキサノールは, アルコール脱水素酵素によって速やかに水酸基が酸化されて2-エチル-1-ヘキサノールになる。さらに酸化されて2-エチル-1-ヘキサン酸に代謝され, 主に尿中からグルクロン酸抱合体として排泄される。

ウサギに経口投与後, 24時間後の尿中に2-エチル-1-ヘキサン酸のグルクロン酸抱合体が確認された<sup>9,10)</sup>。ラットに経口投与された2-エチル-1-ヘキサノールは効率良く吸収され, 二酸化炭素として呼気中 (6~7%) に, 代謝物としてふん便 (8~9%) および尿 (80~82%) 中に急速に排泄される。尿中の主代謝物は2-エチル-1-ヘキサン酸であった。投与後28時間以内に96.1%が排泄された<sup>11)</sup>。ラットに500および50 mg/kg 単回経口投与及び連続投与した場合, その多くは24時間以内に尿中に排泄された。1 g/kg の6時間経皮曝露では5%しか吸収されな

かった。経口及び経皮的にラットに投与された2-エチル-1-ヘキサノールの尿中代謝物は主に2-エチルヘキサノ酸などの2-エチル-1-ヘキサノールの酸化代謝物で、尿中にグルクロン酸抱合体として急速に排泄された<sup>12)</sup>。

健康な成人54名の呼気987試料の17.6%から2-エチル-1-ヘキサノールが検出され、幾何平均は0.0008 ppm (4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であった<sup>13)</sup>。

ラット皮膚での浸透速度 (220  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時間}$ ) はヒト皮膚 (38  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時間}$ ) より5.8倍大きかった<sup>14)</sup>。

### 3. ヒトに対する影響

#### 3.1 職業的曝露

職業的曝露による重大な健康影響は観察されていない。濃度不明の急性曝露により頭痛、目まい、疲労、腸障害、軽度の血圧低下が生じると報告されている<sup>1)</sup>。

#### 3.2 一般的な建物室内環境での曝露

床が多湿でフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の分解物である2-エチル-1-ヘキサノールが0.0009~0.0037 ppm (5~20  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) の濃度で検出される建物では、検出限界値未満の建物に比べて建物使用者の鼻粘膜からのリゾチーム分泌と眼と鼻の症状の訴えが有意に多かった<sup>15)</sup>。

在室者の喘息様症状は、コンクリート床中湿度の増加と可塑剤のアルカリ加水分解を示す2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度に関連があった<sup>16)</sup>。鼻粘膜炎症が引き起こされた多湿の建物ではカビや細菌が多かったが、2-エチル-1-ヘキサノール濃度も平均0.0018 ppm (9.8  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) (最大0.0031 ppm (17  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ )) と増加していた<sup>17)</sup>。咳、喉や眼の刺激感を主訴とする、多種の化学物質にパッチテスト陽性であった化学物質過敏症患者の発生した日本の大学の室内では、測定した揮発性有機化合物の中で2-エチル-1-ヘキサノールの濃度が0.077~0.204 ppm (408~1,086  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) と突出して高く、この濃度の高低は他の有訴者の粘膜刺激症状等からなるシックビル症状の有無とも関連していた<sup>18)</sup>。ポリ塩化ビニル製床材から2-エチル-1-ヘキサノールが放散し室内濃度が平均0.0004 ppm (2  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) の多湿の建物では、追跡した4年間の喘息罹患のリスク比がフィンランドの同種の職域集団に比べ9.2倍であった<sup>19)</sup>。ポリ塩化ビニル製床材から2-エチル-1-ヘキサノールが放散し、濃度が0.292 ppm (1,556  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) に達したフィンランドの多湿の学校では、気道や眼の刺激症状が2-エチル-1-ヘキサノールを主とする室内空気汚染と関連していた<sup>20)</sup>。日本の大学の調査でも、やはりプラスチック床材とコンクリート下地との接触により2-エチル-1-ヘキサノールが発生することが示された。

また、エチル-1-ヘキサノール濃度が0.012 ppm (65.5  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) に達する講義室と0.0009 ppm (4.8  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) の講義室との間で学生の有訴率の有意な差はみられなかったが、鼻やのど、下気道の症状は濃度の高いビル講義室だ

けでみられた。測定値が0.063 ppm (336  $\mu\text{g}/\text{mg}^3$ ) 以上の会議室に出入りする教職員の有訴率が高い調査結果とあわせ、集団として症状が過剰に出現する閾値は0.012~0.063 ppm (65.5~336  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の間にあると推定した<sup>21)</sup>。スウェーデンのヘルスケア施設では、床での湿気ならびに2-エチル-1-ヘキサノールの室内への放散を確認した。湿った床材では放散量の顕著な増加があったが、室内濃度は0.00006~0.00011 ppm (0.3~0.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) と痕跡的であり低かった。ヘルスケア職員では、眼、鼻、気道症状の増加と鼻腔開存減少がみられた<sup>22)</sup>。日本の新築大学校舎では、2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度が0.0029~0.012 ppm (15.5~62.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) から0.0008~0.005 ppm (4.2~27.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) に低下するとともに、体調の悪化を訴える者および具体的な自覚症状の訴えは減少していた<sup>23)</sup>。

以上のように、一般生活環境においても室内で2-エチル-1-ヘキサノールが発生する場合があります。気道や鼻腔などの粘膜に刺激や炎症を生じうるという複数の研究グループからの報告がある。しかし、日本と北欧の多くの報告の間には報告された空气中濃度に若干の差がある。また、他の物理化学的因子の寄与の有無が同一かなど、不明な点も存在する。

#### 3.3 ヒトボランティアを対象とした実験的曝露

眼に対する刺激を評価するために、化学物質過敏症と自己申告した男性群と対照者群 (各群  $n=8\sim12$ ) に2-エチル-1-ヘキサノールを時間加重平均濃度1.5 ppm, 10 ppm, 20 ppmで4時間、濃度変動条件下 (後2者のピーク濃度各20および40 ppm) あるいは濃度一定条件下で曝露した。化学物質過敏症群と対照群との間に瞬目回数に有意差はなかったが、曝露濃度変動の有無を問わず、両群ともに濃度依存的な回数の増加が認められた。刺激への慣れは認められず、2-エチル-1-ヘキサノールの眼への刺激作用は強いことが示されるとともに、症状が問題となる濃度は短時間ピーク濃度曝露として20 ppm, 1時間曝露で10~20 ppmの間、4時間曝露で10 ppm未満であることが示唆された<sup>24)</sup>。

自覚症状と刺激感覚の尺度としての生理的マーカーとの関連を調べるために、若い男性24名に2-エチル-1-ヘキサノールの気体を4時間曝露した (平均・範囲、低濃度群: 1.53・1.39~1.58 ppm, 中濃度群: 10.63・1.23~20.2 ppm, 高濃度群: 21.88・1.76~42.07 ppm)。眼と鼻の刺激・嗅覚症状・イライラ感を4時間曝露の前後と途中で評価した結果、2-エチル-1-ヘキサノールに起因する、鼻腔流速の低下と鼻腔洗浄液中のサブスタンスP増加で示される鼻の刺激は、高濃度曝露群で有意に強かった<sup>25)</sup>。

神経行動学的作業に及ぼす影響を検討するために、2-エチル-1-ヘキサノールを1.5 ppm, 10 ppm, 20 ppmで、濃度変動条件 (24名) または濃度一定条件 (22名) で4時間気中曝露した研究では、刺激感が濃度依存的に増加

した。また、多種化学物質過敏症を自己申告した者では、一部の神経行動学的テストで濃度依存的に正確さが低下したが、全体としては確実な低下と結論するには至らなかった。10 ppm ではイライラ感と鼻刺激が時間とともに増加し、20 ppm はイライラ感が顕著となった。また、注意力低下は約 20 ppm で生じると考えられた<sup>26)</sup>。

急性影響を評価するために、男性 16 名、女性 14 名に 2-エチル-1-ヘキサノールを 0.19 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>)、2 時間気中曝露した。臭気感覚と眼の不快刺激感は曝露中に有意に増加した。鼻および咽喉の刺激、頭痛、呼吸困難、疲労、目まい、悪心、酪酐は 0 mg/m<sup>3</sup> の時と有意差がみられなかった。瞬き回数、眼の涙液層破壊時間、角膜及び結膜の生体染色、鼻腔洗浄液のバイオマーカー、一酸化炭素肺拡散能力、スパイロメーター、ライノメーターの測定結果に曝露の影響はなかった。性差とアトピー有無による症状の違いはみられなかった<sup>27)</sup>。

2-エチル-1-ヘキサノールの感作性を評価するために、ボランティア 29 名に 2-エチル-1-ヘキサノールを 4% 含むワセリンを皮膚に塗布した実験では軽微な炎症があったが、感作性はみとめられなかった<sup>28)</sup>。

#### 4. 実験動物における毒性

##### 4.1 急性毒性

経口投与による半数致死量 (以下、LD50) は、ラットでは 3.3 g/kg<sup>29)</sup>、2.049 g/kg<sup>30)</sup>、2.05 (1.52~2.77) g/kg<sup>31)</sup>、7.1 (5.5~9.1) g/kg<sup>32)</sup>、3.2 g/kg<sup>33)</sup>、3.29 (2.87~3.79) g/kg<sup>34)</sup> および 3.73 g/kg<sup>35)</sup>、マウスでは、2,500 g/kg<sup>31)</sup> であった。

経皮投与による LD50 は、ラットでは 2.38 (1.51~2.76) g/kg<sup>32)</sup>、ウサギでは 2.6 g/kg 超<sup>36)</sup>、1.970 g/kg<sup>31)</sup> であった。

腹腔内投与による LD50 は、ラットでは 0.67 g/kg、マウスでは 0.78 g/kg であった<sup>30)</sup>。

ラット、マウス、モルモットに 227 ppm (1,210 mg/m<sup>3</sup>) で単回 6 時間気中曝露した実験では、粘膜刺激症状、中枢神経抑制、努力性呼吸が観察され、これらの症状は曝露中止によって速やかに消失した。なお、剖検では肺に軽度の出血が認められた<sup>36)</sup>。

ウサギに点眼した場合の刺激性は強度であった<sup>32, 36-38)</sup>。

##### 4.2 吸入曝露による嗅覚器系への影響

マウスに 0, 20, 60, 150 ppm で 1 日 8 時間 7 日間、1 日 8 時間 週 5 日 1 ヶ月間または 3 ヶ月間吸入曝露した実験<sup>39)</sup>では、1 週間曝露後には好中球浸潤による鼻腔上皮の炎症と変性が濃度依存的に認められ、嗅覚受容体を発現している神経と球状基底細胞の減少が 20 ppm 以上で有意であった。1 ヶ月曝露後には変性した嗅上皮は再生したが、3 ヶ月曝露後にはリンパ球浸潤による炎症が濃度依存的に見られ、嗅覚受容体発現神経が 20 ppm 以

上で有意に減少していた。3 ヶ月曝露後には嗅神経が投射する嗅球糸球体の直径、嗅神経の密度、嗅神経ニューロンの抑制性シナプスの濃度依存的な減少、ミクログリアおよび新生ニューロンの増加がみとめられ、嗅神経密度の減少は 60 ppm 以上で有意であった。すなわち、2-エチル-1-ヘキサノールは嗅覚器系への毒物であり、嗅覚に影響を与えることが示唆された<sup>39)</sup>。

##### 4.3 反復投与毒性

マウスおよびラットに、0, 25, 125, 250, 500 mg/kg/day の用量で 13 週間経口投与した実験では、マウス、ラットともに 250 mg/kg/day 以上の群で影響がみられた。雄マウスで肝および胃の相対重量の有意な増加、雌雄ラットで腎、肝の相対重量の有意な増加が認められた。ラットでは 250 mg/kg/day 以上の群で血液生化学指標の変化があったが、マウスでは有意な変化はみられなかった。ペルオキシソーム増加 (パルミトイル CoA 酸化酵素の増加) はラットの 500 mg/kg/day 群のみでみられた。この実験での NOAEL は 125 mg/kg/day と評価された<sup>40)</sup>。

マウス (7 週齢) に、0, 50, 200, 750 mg/kg/day を 18 ヶ月間、週 5 回強制経口投与し、その間の死亡率、体重変化、飼料摂取量、状態変化、血液学的所見、剖検による各種臓器重量と顕微鏡所見などを検討した。体重増加抑制は雄では 200 mg/kg/day 以上の群で量依存的に、雌では 750 mg/kg/day の群にみられた。精巣の相対重量は 50 mg/kg/day 以上の群でわずかに上昇した。750 mg/kg/day 投与されたマウスでは体重減少、肝と胃の相対重量の増加、肝の脂肪蓄積の増加、肝の好塩基性細胞巣がみられ、死亡率が高かった<sup>41)</sup>。同様に、雌雄の F344 ラット (6 週齢) に 0, 50, 150, 500 mg/kg/day を 24 ヶ月間、週 5 回経口投与した実験では、50 mg/kg/day の投与では変化はなかった。150 および 500 mg/kg/day 投与されたラットでは体重減少を伴い、500 mg/kg/day 投与された雌ラットでの死亡率が高かった<sup>41)</sup>。

2-エチル-1-ヘキサノールを 2% 含む餌を雄ラットに 3 週間混餌投与した実験では、血清中のコレステロールとトリグリセリドが有意に減少した<sup>42)</sup>。

0, 15, 40, 120 ppm の 2-エチル-1-ヘキサノールを 1 日 6 時間、90 日間ラットに吸入曝露した実験では、死亡率、体重増加、臓器重量、臨床生化学的検査、血液学的検査、臓器の肉眼的・顕微鏡的検査において曝露が原因とみられる変化は認められなかった。この試験での無毒性量 (NOAEL) は 120 ppm (638 mg/m<sup>3</sup>) であった<sup>43)</sup>。

##### 4.4 発がん性

マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day で 18 ヶ月間、ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day で 24 ヶ月間、週 5 回経口投与した実験では、雌マウスの 750 mg/kg/day 投与群で肝細胞癌の有意な増加がみられたが、生物学的

変動の範囲内と解釈された。ラットでは腫瘍の発生率の増加はみられなかった<sup>40)</sup>。

#### 4.5 生殖毒性

生殖次世代影響に関して、ヒトにおける報告はない。動物実験では胎児の成長や骨格形成に影響がみられるとする報告がある。

雄ラットに 350 mg/kg, 5 日間経口投与した実験では、精巣への影響はみられなかった<sup>44)</sup>。雄ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day・24 ヶ月間, 雄マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day・18 ヶ月間経口投与した実験において、ラットでは 500 mg/kg/day 群で体重が対照群に比べ有意に低く、精巣の相対重量が増加し、前立腺萎縮発現率が増加した。マウスでは 750 mg/kg/day 群で体重が対照群に比べ有意に少なく、50, 200, 750 mg/kg/day 群で精巣の相対重量が増加した<sup>41)</sup>。雌ラットの妊娠 12 日に 1 ml/kg (830 mg/kg) 又は 2 ml/kg (1,660 mg/kg) 経口投与した実験では、胎児奇形の増加が観察され、催奇形性陽性と判断された<sup>45)</sup>が、この研究では対照群との適切な比較が行われているかははっきりしない。雌マウスの妊娠 6~15 日に 1,525 mg/kg/day 経口投与した実験では、母動物 49 匹中 17 匹が死亡し、母体重量減少、出生児数、児の生存率および重量が有意に減少した<sup>46)</sup>。雌ラットの妊娠 6~15 日に 0, 1, 5, 10 mmol/kg (0, 130, 650, 1,300 mg/kg) を強制経口投与した実験では、10 mmol/kg (1,300 mg/kg) 群で顕著な母動物に対する毒性 (10 匹中 6 匹が死亡, 生存母動物の有意な体重減少) と着床後吸収胚の増加、胎児体重の減少とともに、骨格奇形、骨格変異、骨化遅延のみられる胎児割合の有意な上昇を認めた。5 mmol/kg (650 mg/kg) 群では投与による母動物の有意な体重減少はみられなかったが、胎児体重は有意に減少し、骨格変異増加および骨化遅延の傾向がみられた。母体・胎児への NOAEL は 130 mg/kg/day であった<sup>47)</sup>。

雌ラット (妊娠 6~15 日) に 0~3.0 ml/kg/day (0~2,520 mg/kg/day) を 6 時間/日皮膚に塗布した実験では、252 mg/kg 以上で母動物に皮膚の炎症が、1,680 mg/kg 以上では母動物体重増加抑制が認められたが、胎児の奇形はなかった。母体の皮膚炎症に基づいた NOAEL は 252 mg/kg/day, 母体の全身毒性に基づいた NOAEL は 840 mg/kg/day, 胎児への催奇形性に基づいた NOAEL は 2,520 mg/kg/day であった。母体に毒性を生じない用量でのラットへの皮膚塗布では生殖毒性 (催奇形性) を生じなかった<sup>48)</sup>。

雌ラットに妊娠期間 19 日間, 160 ppm (850 mg/m<sup>3</sup>) で 7 時間/日経気道曝露した実験では、餌摂取量は減少したが、胎児数・胎児重量に変化はなく、胎児に奇形はなかった<sup>49)</sup>。

#### 4.6 遺伝毒性・変異原性

*In vitro*でのサルモネラ菌突然変異試験についてはいくつかの報告があるが、Seed JL (1982) が陽性と報告<sup>50)</sup>した以外は全て陰性であった<sup>51-56)</sup>。2-エチル-1-ヘキサノールそのものによる試験ではないが、ラットに 1,000 mg/kg/day, 15 日間経口投与し、その尿を用いて行った Ames 試験は陰性であった。また、ラット肝ミクロゾーム添加の有無、アリルスルファターゼやβ-グルクロニダーゼによる前処理の有無に関係なく変異原性を示さなかった<sup>57)</sup>。

雄ラットに 0.02, 0.07, 0.21 ml/kg/day (16.7, 58.4, 175 mg/kg/day) を 5 日間経口投与した実験では、染色体異常は生じず<sup>58)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞に対して染色体異常誘発活性を示さなかった<sup>59)</sup>。Ames 試験やマウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験においても、S-9 添加による代謝活性化の有無にかかわらず有意な変異原性を示さなかった<sup>54)</sup>。

#### 4.7 刺激性・腐食性

ウサギ下腹に 24 時間塗布した場合、中等度の炎症がみられた<sup>32)</sup>。ウサギ腹部に 0.10, 0.316, 1.00, 3.16 ml/kg を 24 時間塗布した場合、ウサギの皮膚に対する刺激性は軽度~中等度であった<sup>36)</sup>。雌ラットの妊娠 6~15 日に 0~3 ml/kg/日 (0~2,520 mg/kg/日) 反復皮膚貼付 (6 時間/日) した実験では、252 mg/kg 以上で母動物に皮膚の炎症が認められた<sup>48)</sup>。

ウサギに点眼した場合、10 段階で第 5 段階の刺激であった<sup>32,37)</sup>。ウサギに点眼した場合の刺激性は強度であった<sup>36)</sup>。1%, 3%, 10%, 30%, 100% の 2-エチル-1-ヘキサノールをウサギに点眼した実験では、全ての濃度で眼の炎症を観察した<sup>38)</sup>。

マウスでの RD50 (気道刺激のために呼吸数が 1/2 になる濃度) は 44 ppm (234 mg/m<sup>3</sup>) であった<sup>60)</sup>。

#### 4.8 神経毒性

神経毒性検索を目的とした動物実験の結果は報告がない。ラット、マウス、モルモットに 227 ppm で単回 6 時間経気道曝露した実験では、粘膜刺激症状、中枢神経抑制、努力性呼吸が観察された。これらの症状は曝露中止によって速やかに消失した<sup>36)</sup>。

### 5. 許容濃度の提案

体内に吸収された 2-エチル-1-ヘキサノールは速やかに代謝されて尿中に排泄され、生体内に蓄積する可能性はほとんどない。作業者は通常、吸入により曝露されることをふまえ、2-エチル-1-ヘキサノールの許容濃度は、眼や呼吸器など粘膜組織への刺激性や嗅覚器系への毒性影響をエンドポイントとして設定する。ヒトでは刺激症状の予防が問題となる。感作性試験結果は陰性であった<sup>28)</sup>。ボランティアに対する 4 時間の実験的気中曝露による眼への刺激の LOAEL は、ピーク濃度 20 ppm での濃度変動条件下で 10 ppm であった<sup>24)</sup>。また、4 時間曝露による

イライラ感と鼻刺激の LOAEL は 10 ppm であった<sup>26)</sup>。これらの刺激症状を予防するための濃度は、LOAEL を用いることによる不確実係数を 10 として考慮すれば 1 ppm になる。一方、動物実験では、発がん性はラットとマウスにおいて陰性<sup>41)</sup>で、マウスに吸入曝露を行ったときの鼻腔上皮の変性が毒性影響として最も低い濃度で観察される変化である。嗅覚受容体発現神経の減少の LOAEL は 20 ppm<sup>39)</sup>であるが、齧歯類とヒトでは鼻腔の構造が異なり、マウスでは嗅上皮の占める面積 (約 50%) がヒト (約 3%) に比べ広く、より鼻孔に近い部分にまで嗅上皮が分布すること、また、齧歯類は鼻呼吸のみを行うがヒトでは鼻呼吸と口呼吸を行うことをふまえ、種差の不確実係数は考慮しないこととする。すなわち、LOAEL を使用することによる不確実係数 10 のみを採用すると、2 ppm となる。

以上より、本学会は 2-エチル-1-ヘキサノールの許容濃度として 1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>) を提案する。これは、ヒトに 0.19 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>) で 2 時間経気道曝露した場合に、鼻や咽頭の刺激や頭痛などが生じなかったという報告<sup>27)</sup>と矛盾せず、また、この許容濃度のもとでは 20 ppm の気中曝露によりマウスで確認されている鼻腔上皮の変性<sup>39)</sup>も生じないと考えられる。ただし、生活環境曝露においては 1 ppm 以下の濃度においても眼、気道の症状や体調不良が生じているとする報告が複数存在するので、許容濃度以下で生じるそのような訴えには注意を払う必要がある。

生殖毒性に関しては、雌ラットで妊娠 6~15 日に 0, 1, 5, 10 mmol/kg (0, 130, 650, 1,300 mg/kg) を強制経口投与した実験<sup>47)</sup>に着目する。10 mmol/kg (1,300 mg/kg) 群では、顕著な母動物に対する毒性 (10 匹中 6 匹が死亡、生存母動物の有意な体重減少) と着床後吸収胚の増加、胎児体重の減少とともに、骨格奇形、骨格変異、骨化遅延のみられる胎児割合の有意な上昇が認められ、また、母動物に有意な体重減少がみられなかった 5 mmol/kg (650 mg/kg) 群では胎児体重は有意に減少し、骨格変異増加および骨化遅延の傾向がみられている<sup>47)</sup>。この実験で観察された児への影響は、母動物に重篤な一般毒性が発現しない用量でも生じていることから、生殖毒性を示す限定的な証拠とみなし、生殖毒性を第 3 群とする。

## 6. 他機関の提案値

ヨーロッパ委員会<sup>61)</sup>は 8 時間職業的曝露限界 (Occupational Exposure Limits) として 1 ppm を勧告している。ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) は最大許容濃度 (Maximale Arbeitsplatz Konzentration, MAK) を 10 ppm に設定し、また、妊娠中のリスクをグループ C に分類している<sup>62)</sup>。米産業

衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) では Threshold Limit Value (TLV) を設定していない。

国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization, FAO)/世界保健機関 (World Health Organization, WHO) の合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) は 1997 年に評価を行い、ヒトに対する 1 日摂取許容量 (ADI) を 0~0.5 mg/kg 体重とした<sup>63)</sup>。

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) では評価されていない。

## 7. 勧告の履歴

2017 年度 (追加)

生殖毒性分類 第 3 群

2016 年度 (新設)

許容濃度 1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>)

## 文 献

- 1) Bevan C. Monohydric alcohols-C7 to C18, aromatic, and other alcohols. In: Bingham E, Cofrancesco J, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 470-476.
- 2) National Institutes of Health (NIH). Hazardous Substance Data Bank (HSDB), 2014.
- 3) 製品評価技術基盤機構 (NITE). 化学物質総合情報提供システム (CHRIP), 2014.
- 4) Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A142-151.
- 5) におい・かおり環境協会. [Online]. Available from; <http://www.orea.or.jp/about/ThresholdsTable.html>
- 6) 16817 の化学商品. 2-エチル-1-ヘキサノール. 東京: 化学工業日報社, 2017: 449-450.
- 7) IPCS. 2-Ethyl-1-hexanol. [Online]. Available from; <http://www.inchem.org/documents/jacfa/jecmono/v32je04.htm>
- 8) McGinty D, Scognamiglio J, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on 2-ethyl-1-hexanol. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: S115-S129.
- 9) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 46. The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem J* 1953; 53: 129-136.
- 10) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 47. The formation of ester glucuronides of aliphatic acids during the metabolism of 2-ethylbutanol and 2-ethylhexanol. *Biochem J* 1953; 53: 137-140.
- 11) Albro PW. The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. *Xenobiotica* 1975; 5: 625-636.
- 12) Deisinger PJ, Boatman RJ, Guest D. Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to female Fischer 344 rat. *Xenobiotica* 1994; 24: 429-440.
- 13) Krotoszynski BK, Bruneau GM, N'Neil HJ. Measurement of chemical inhalation exposure in urban population in the pres-

- ence of endogenous effluents. *J Analyt Toxicol* 1979; 3: 225-234.
- 14) Barber ED, Teetsel NM, Kolberg K, Guest D. A comparative study of the rates of *in vitro* percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 493-497.
  - 15) Wieslander G, Norback D, Nordstrom K, Walinder P, Venge P. Nasal and ocular symptoms, tear film stability and biomarkers in nasal lavage, in relation to building-dampness and building design in hospitals. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 451-461.
  - 16) Norback D, Wieslander G, Nordstrom K, Walinder P. Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 1016-1025.
  - 17) Walinder R, Wieslander G, Norback D, Wessen B, Venge P. Nasal lavage biomarkers: effects of water damage and microbial growth in an office building. *Arch Environ Health* 2001; 56: 30-36.
  - 18) Kamijima M, Sakai K, Shibata E, et al. 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J Occup Health* 2002; 44: 186-191.
  - 19) Tuomainen A, Seuri M, Sieppi A. Indoor air quality and health problems associated with damp floor coverings. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 222-226.
  - 20) Putus T, Tuomainen A, Rautiala S. Chemical and microbial exposures in a school building: adverse health effects in children. *Arch Environ Health* 2004; 59: 194-201.
  - 21) 上島通浩, 柴田英治, 酒井 潔ほか. 2-エチル-1-ヘキサノールによる室内空気汚染: 室内濃度, 発生源, 自覚症状について. *日本公衛誌* 2005; 52: 1021-1031.
  - 22) Wieslander G, Kumlin A, Norback D. Dampness and 2-ethyl-1-hexanol in floor construction of rehabilitation center: health effects in staff. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 3-11.
  - 23) 森美穂子, 原 邦夫, 宮北隆志, 石竹達也. 新築大学校舎の室内空気質と利用者の体調との関連. *日衛誌* 2011; 66: 122-128.
  - 24) Kiesswetter E, van Thriel C, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A. Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environment Toxicol Pharmacol* 2005; 19: 531-541.
  - 25) Van Thriel C, Seeber A, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Wiesmuller GA. Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents. *Toxicol Lett* 2003; 140-141: 261-271.
  - 26) Van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, et al. From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neurotoxicol* 2007; 28: 347-355.
  - 27) Ernstgard L, Norback D, Nordquist T, Wieslander G, Walinder R, Johanson G. Acute effects of exposure to 1 mg/m<sup>3</sup> of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. *Indoor Air* 2010; 20: 168-175.
  - 28) Opdyke DLJ. 2-Ethylhexanol. *Food Cosmetic Toxicol* 1979; 17 Suppl: 775-777.
  - 29) Hodge HC. Acute toxicity for rats and mice of 2-ethyl hexanol and 2-ethyl hexyl phthalate. *Proc Soc Experiment Biol Med* 1943; 53: 20-23.
  - 30) 西村 浩, 斎藤昇二, 岸田文雄, 松尾昌季. 溶解パラメータ (δ) による化学物質の哺乳動物に対する急性毒性 (LD<sub>50</sub>) の解析 (1) ラットの急性経口毒性. *産業医学* 1994; 36: 314-323.
  - 31) 西村 浩, 斎藤昇二, 岸田文雄, 松尾昌季. 溶解パラメータ (δ) による化学物質の哺乳動物に対する急性毒性 (LD<sub>50</sub>) の解析 (2) マウスの急性経口毒性. *産業医学* 1994; 36: 421-427.
  - 32) Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969; 30: 470-476.
  - 33) Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J Ind Hyg Toxicol* 1945; 27: 130-135.
  - 34) Dave G, Lidman U. Biological and toxicological effects of solvent extraction chemicals. *Hydrometallurgy* 1978; 3: 201-216.
  - 35) Schmit P, Gohlke R, Rothe R. *Arbeitshygiene und Arbeitsschutz. Z Gesamte Hyg* 1973; 19: 485-490.
  - 36) Scala RA, Burtis EG. Acute toxicity of homologous series of branched-chain primary alcohols. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973; 340, 493-499.
  - 37) Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946; 29: 1363-1372.
  - 38) Kennah HE, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon corneal thickness. *Fund Appl Toxicol* 1989; 12: 258-268.
  - 39) Miyake M, Ito Y, Sawada M, et al. Subchronic inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol impairs the mouse olfactory bulb via injury and subsequent repair of the nasal olfactory epithelium. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1949-1958.
  - 40) Astill BD, Deckardt K, Gemhardt C et al. Prechronic toxicity studies on 2-ethylhexanol in F334 rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 29: 31-39.
  - 41) Astill BD, Gingell R, Guest D et al. Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 31: 29-41.
  - 42) Moody DE, Reddy J. Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicology Lett* 1982; 10: 379-383.
  - 43) Klimisch HJ, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand. Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 165-168.
  - 44) Sjöberg P, Bondesson U, Gray TJB, Ploen L. Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and five of its metabolite on rat testis *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 225-233.
  - 45) Ritter EJ, Scott WJ, Randall JL, Ritter JM. Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 1987; 35: 41-46.
  - 46) Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, et al. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1987; 7: 29-48.
  - 47) Hellwig J, Jackh R. Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 489-500.
  - 48) Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, et al. The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant Fischer 344 rats. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 176-185.
  - 49) Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Krieg EF, Hoberman AM. Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol,

- and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *J Am College Toxicol* 1989; 8: 405-410.
- 50) Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 111-114.
- 51) Warren JR, Lalwani ND, Reddy JK. Phthalate esters as peroxisome proliferator carcinogens. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 35-49.
- 52) Tomita I, Nakamura Y, Aoki N, Inui N. Mutagenic/carcinogenic potential of DEHP and MEHP. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 119-125.
- 53) Zeiger E, Haworth S, Speck W, Mortelmans, K. Phthalate ester testing in the national toxicology program's environmental mutagenesis test development program. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 99-101.
- 54) Kirby PE, Pizzarello RF, Lawlor TE, Haworth SR, Hodgson JR. Evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate and major metabolites in the Ames test and L5178Y mouse lymphoma mutagenicity assay. *Environ Mutagen* 1983; 5: 657-663.
- 55) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *産業医学* 1985; 27: 400-419.
- 56) Agarwal DK, Lawrence WH, Nunez LJ, Austian NJ. Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella Typhimurium* cultures. *J Toxicol Environ Health* 1985; 16: 61-69.
- 57) DiVincenzo GD, Hamilton ML, Mueller KR, Donish WH, Barber ED. Bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Toxicology* 1985; 34: 247-259.
- 58) Putman DL, Moore WA, Schechtman LM, Hodgson JR. Cytogenetic evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its major metabolites in Fischer 344 rats. *Environ Mutagen* 1983; 5: 227-231.
- 59) Phillips BJ, James TEB, Gangolli SD. Genotoxicity studies of di (2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites in CHO cells. *Mut Res* 1982; 102: 297-304.
- 60) Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 488-544.
- 61) European Commission. Employment, Social Affairs and Inclusion. Recommendation from the Scientific Committee on occupational exposure limits for 2-ethylhexanol. 2011.
- 62) DFG. List of MAK and BAT values 2016.
- 63) International Programme on Chemical Safety. 786. Ethyl-1-hexanol, 2-. (WHO Food Additive Series 32). [online]. Available from; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je04.htm>