

DFG MAK 5 ml/m<sup>3</sup> (ppm) (22 mg/m<sup>3</sup>), Pregnancy Risk Group C, (H) (2016)

## 7. 勧告の履歴

2019年度 (新設案)

最大許容濃度 25 mg/m<sup>3</sup>

感作性分類 皮膚 第2群

## 文 献

- 1) 17019の化学商品. ベンジルアルコール. 東京: 化学工業日報社, 2019:1534-1535.
- 2) 化学辞典 (第2版). ベンジルアルコール. 東京: 森北出版株式会社, 2009:1312.
- 3) Kimura ET, Darby TD, Krause RA, Brondyk HD. Parenteral toxicity studies with benzyl alcohol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;18:60-68.
- 4) Teuchy H, Quatacker J, Wolf G, Van Sumere CF. Quantitative investigation of the hippuric acid formation in the rat after administration of some possible aromatic and hydroaromatic precursors. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie* 1971;79:573-587.
- 5) Gershanik J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Eng J Med* 1982;307:1384-1388.
- 6) Reynolds RD, Smith RM. Nebulized bacteriostatic saline as a cause of bronchitis. *J Fam Pract* 1995;40:35-40.
- 7) Broeckx W, Blondeer A, Dooms-Goossens A, Achten G. Cosmetic intolerance. *Contact Dermatitis* 1987;16:189-194.
- 8) Emmons WW, Marks JG. Immediate and delayed reactions to cosmetic ingredients. *Contact Dermatitis* 1985;13:258-265.
- 9) Scognamiglio J, Jones L, Vitale D. Fragrance material review on benzyl alcohol. *Food Chem Toxicol* 2012;50:S140-S160.
- 10) Carpenter CP, Smyth HF, Pozzani UC. The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 1949;31:343-346.
- 11) 産業中毒便覧 (増補版). ベンジルアルコール. 東京: 医師薬出版 1986:752-753.
- 12) Dieter MP. Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol in F344/n rats and B6C3F1 mice. *National Toxicology Program Technical Report Series No. 343* 1989;PB90-110206.
- 13) Hahn AF, Feasby TE, Gilbert JJ. Paraparesis following intrathecal chemotherapy. *Neurology* 1983;33:1032-1038.
- 14) 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.

## メチルアミン CH<sub>3</sub>N [CAS No. 74-89-5] 許容濃度 5 ppm (6.5 mg/m<sup>3</sup>)

別名 アミノメタン, メタンアミン, モノメチルアミン, Methylamine, Aminomethane, Methanamine, Monomethylamine

### 1. 物理化学的性質ならびに用途<sup>1,2)</sup>

アンモニア臭を有する無色の気体, 分子量31.06, 比重0.67 (液, 20°C/4°C), 融点-93.5°C, 沸点-6.33°C, 蒸気圧 353.3 kPa (25°C), 水, エタノール, アセトンに可溶, 蒸気密度1.07, log Pow (オクタノール/水分分配係数) -0.71, 引火点-10°C, 自然発火温度430°C, 爆発範囲 4.9-20.7 vol% (空気中), 1 ppm = 1.27 mg/m<sup>3</sup> (25°C気体); 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.789 ppm (25°C・760 torr). この気体は空気とよく混合し, 爆発性混合物を生成しやすい. 燃焼すると分解し, 有毒なヒューム (窒素酸化物など) を生じる. 水溶液は強塩基性で, 酸と激しく反応し, アルミニウム, 亜鉛及び銅に腐食性を示す. 水銀と反応して衝撃に敏感な化合物を生成. 強酸化剤と激しく反応する.

日本における製造・輸入量は 5,835 t (2016年)<sup>3)</sup>で, 医薬品・農薬, 染料, 爆薬, ゴム加硫促進剤などの原料として使用されている<sup>4)</sup>.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ヒト, イヌ及びウサギにおいて呼吸器や接触部位から速やかに吸収されると報告されている<sup>2,5)</sup>. 吸収されたメチルアミンは, メチルアミン酸化酵素によりホルムアルデヒドになり, さらにホルムアルデヒド脱水素酵素によりギ酸と二酸化炭素になる<sup>5)</sup>.

メチルアミンは生体内で産生されるアミンで, 健康なヒトの尿中には 11.00 ± 8.17 mg/day (1.68-62.3 mg/24 hr, n=203) が排泄されているが, 魚, 果物, 野菜摂取およびクレアチニン投与などによりその排泄が増加する<sup>6)</sup>.

### 3. ヒトに対する影響

ヒトの臭気閾値は 0.025 ppm<sup>7)</sup>, 3.2 ppm<sup>8)</sup>, または 0.008-11 ppm<sup>5)</sup>と報告されている.

作業環境中のメチルアミン濃度を60分ごとに1日測定した結果, ほぼ 2 mg/m<sup>3</sup> 以下で一回 37 mg/m<sup>3</sup> になったが, 作業員の尿中メチルアミン濃度はほぼ 2 mg/l と一定だったことから, 両者の濃度は相関しないとされた<sup>5)</sup>.

現在までのところ, メチルアミンの職業性曝露に関する疫学調査は見当たらなかった. 尿毒症では *p*-クレゾール硫酸塩, インドキシ硫酸塩, メチルアミン, およびジメチルアミンなど複数の溶質濃度が上昇しているので,

521名の血液透析患者におけるそれらの濃度と死亡率との関係を調査した結果, 血清中メチルアミン濃度は高齢に従い上昇していたが, 全死亡率または心血管死亡率とに相関がなかったことが報告されている<sup>9)</sup>.

刺激性は20~100 ppmの短時間曝露で眼, 鼻及び喉の刺激が起こることが報告されているが10 ppm未満の長期曝露では刺激性は見られていない<sup>5)</sup>.

感作性に関しては, ACGIHによると未発表の報告では25 ppmで刺激を訴えた作業員1名が2~60 ppmの曝露環境下でアレルギー性気管支炎を起こしたと記述されている<sup>2)</sup>.

神経毒性, 生殖毒性, 発がん性に関する報告は見当たらなかった.

#### 4. 動物に対する影響

##### 1) 急性毒性

急性毒性は粘膜に対する腐食性に起因する. 経気道曝露によるLC<sub>50</sub>はラットで4,400 ppm (5,676 mg/m<sup>3</sup>) (4hr), 6,400~9,100 ppm (8,256~11,739 mg/m<sup>3</sup>) (4 hr)<sup>5)</sup>, マウスで2,400 mg/m<sup>3</sup> (1,894 ppm) (2 hr)<sup>2)</sup>だった. LD<sub>50</sub> (経口)は, ラットで698 mg/kg (40%溶液), 100~200 mg/kg (10%溶液)だった<sup>5)</sup>. ラットに4,400 ppmを4 hr吸入曝露した時, 1時間以内に吸気性呼吸困難が見られ, 出血, 著しい流涎, 鼻漏, 紅斑, 流涙と眼の痙攣閉鎖など重篤な粘膜への刺激が見られた<sup>5)</sup>.

19 μmol/l (458 ppm)のメチルアミンを30分間曝露されたラット (n=4)は48時間後には呼吸困難の様子は見られなかったが, 病理組織学的検査では間質性肺炎を起こしており, 胸腔内は血餅と血紅色の血漿で満たされていたが気管支上皮に損傷はなく, 肺胞内浮腫も見られなかった<sup>10)</sup>. その1週間後においては, 肺は半透明で蒼白であり, 4週間後まで胸腔内には凝血塊を含んだ出血性液体の蓄積が持続されていた<sup>11)</sup>.

##### 2) 刺激性・腐食性

メチルアミンは眼と皮膚への刺激性が報告されている.

40%メチルアミン水溶液をウサギの眼に滴下した直後に重篤な刺激が見られ, 5%水溶液では結膜出血, 表在性角膜混濁がみられた<sup>2)</sup>.

40%メチルアミン水溶液を0.1 mlモルモットの皮膚に塗った時壊死が見られ<sup>2)</sup>, 雌ハートレーモルモット (n=5)の剃毛された背部皮膚に液化メチルアミン液を2, 3滴塗った時, メチルアミンはすぐに蒸発したが, 局所皮膚は腫れて暗紫色になった. 48時間後には局所皮膚は灰色になり, 組織学的には表皮に壊死, 真皮に膠原線維の崩壊, 出血および円形細胞や好中球の浸潤がみられ, 12日後には肉芽組織になっていた. なおコントロールとして冷アセトン塗られたモルモットは, 数分局所皮膚がわずかに赤くなったが, その後は正常だった<sup>12)</sup>.

##### 3) 感作性

感作性に関する報告は見当たらなかった.

##### 4) 亜急性・慢性毒性

雄CrI:CD (SD) BRラット (10匹)に, メチルアミンガス (99.9%メチルアミン, 0.08%ジメチルアミン, 0.01%トリメチルアミン, 0.01%水) 0, 75±15, 250±43, 750±76 ppmを6時間/日, 5日/週, 2週間鼻部曝露し, 終了直後 (5匹)または14日間の回復期間後 (5匹)に解剖した. 75 ppmでは, コントロール群と同じ程度の鼻甲介の軽度な刺激が見られただけであったが, 250 ppmでは鼻甲介の呼吸粘膜に限定して損傷 (びらん, 潰瘍)が見られ, 750 ppmでは重度の体重減少, 努力性呼吸や下痢, 肝障害を示唆する臨床病理変化 (限局性肝壊死), 鼻腔の退行性変化, および造血組織の変化 (骨髄の細胞密度の低下, リンパ球の枯渇による脾臓と胸腺の矮小化)がみられた. これらの病変は回復期間に全てが回復したわけではない<sup>13)</sup>.

雌雄F344ラット (各5匹)に0, 28, 83, 250, 500及び750 ppmのメチルアミン (99.98%)を6時間/日, 5日/週, 2週間全身曝露した結果, 雄の83 ppm以上, 雌の250 ppm以上の群で投与濃度に対応した体重減少又は増加抑制が見られ, 雄の500 ppm以上で各群2匹, 雌の500 ppm以上で各群1匹の死亡が見られた. 雄の500 ppm以上, 雌の250 ppm以上の群で貧血又は貧血を示唆する変化が見られ, 鼻腔の扁平上皮の炎症および呼吸上皮の炎症と扁平上皮化生は最低濃度群の28 ppmまで見られた<sup>14)</sup>.

雌雄B6D2F1マウス (各5匹)に0, 28, 83, 250, 500及び750 ppmのメチルアミン (99.98%)を6時間/日, 5日/週, 2週間全身曝露した結果, 250 ppm以上の群の雌雄に異常呼吸音, 不整呼吸, 腹部膨隆が見られ750 ppm群の雄4匹, 雌5匹, 500 ppm群の雄5匹, 雌3匹, 250 ppm群の雌2匹が死亡した. 鼻腔の呼吸上皮の変化 (炎症, 壊死, 潰瘍, 扁平上皮化生)は最低濃度の28 ppm群まで見られた<sup>15)</sup>.

雌雄F344ラット (各10匹)に0, 10, 20, 40, 80及び160 ppmのメチルアミン (99.98%)を6時間/日, 5日/週, 13週間全身曝露した結果, 死亡は見られず, 体重増加抑制が雌雄160 ppm群に見られた. 雄の80 ppm以上, 雌の160 ppmの群で鼻腔の扁平上皮と呼吸上皮に炎症と潰瘍が見られ, 嗅上皮には萎縮が見られた<sup>16)</sup>.

雌雄B6D2F1マウス (各10匹)に0, 10, 20, 40, 80及び160 ppmのメチルアミン (99.98%)を6時間/日, 5日/週, 13週間全身曝露した結果, 80 ppm以上の群の雌雄で投与濃度に対応した体重増加抑制がみられたが, 死亡は見られなかった. 雄では20 ppm以上の群で, 呼吸上皮の炎症, 潰瘍, エオジン好性変化がみられ, 80 ppm以上の群で嗅上皮の萎縮が見られた. 雌では, 10

ppm以上の群で、呼吸上皮の炎症、エオジン好性変化がみられ、80 ppm以上の群で呼吸上皮の潰瘍、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生が見られた<sup>17)</sup>。

雌雄の Fischer 344ラット（各群50匹）に0, 5, 20及び80 ppmのメチルアミン（99.98%）を6時間/日, 5日/週, 2年間吸入曝露した実験では、鼻腔に呼吸上皮領域の軽度な炎症と扁平上皮化生の増加が雌雄ラットの80 ppm群で認められた。NOAELは鼻腔へのエンドポイントとして20 ppmと報告されている<sup>18)</sup>。

雌雄の B6C3F1マウス（各群50匹）に, 0, 5, 15および45 ppmのメチルアミン（99.98%）を6時間/日, 5日/週, 2年間吸入曝露した実験では、鼻腔に呼吸上皮の移行上皮領域における軽度な炎症と上皮過形成の増加が雄の45 ppm群, 雌の15 ppm以上の群で認められ、雌の45 ppm群では移行上皮領域に軽度な扁平上皮化生の増加が見られた。NOAELは鼻腔へのエンドポイントとして5 ppmと報告されている<sup>19)</sup>。

ウサギに100 mg/kgを6ヶ月間経口投与した実験では、循環する内皮細胞数、一酸化窒素濃度、セミカルバジド感受性アミン酸化酵素およびホルムアルデヒド濃度が増加していた。心血管内皮の傷害は核内封入、核濃縮と核崩壊により示された<sup>2)</sup>。

##### 5) 生殖毒性

ゼブラフィッシュによるアミン類の毒性実験が報告されている。市販の成熟ゼブラフィッシュ (*Brachydanio rerio*) を雌雄に分けて飼育後、4匹の雌と8匹の雄を一晩一緒にし、夜明けに産卵させた。精子をかけて受精させた後、個々の受精卵をマイクロプレートで培養した。各群12卵の8-細胞期に2~500 mmol/lのメチルアミンを加え孵化するまで96時間観察した。NOELは3 mmol/l, LC<sub>50</sub>は22.9 (95% CI:21.4-24.5) mmol/l, LC<sub>100</sub>は100 mmol/lで奇形は見られず、孵化した魚は正常だった<sup>20)</sup>。

##### 6) 遺伝毒性

*in vitro* 試験が報告されている。ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535およびTA1537株を用いた塩酸メチルアミンの Ames 試験では33-10,000 µg/plateにおいて, S9 mixtureの有無にかかわらず陰性であり<sup>21)</sup>, ガス化メチルアミンを0.005-50%濃度でネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537及び大腸菌 WP2uvrA 株に曝露した試験でも同様に陰性であった<sup>22)</sup>。L5178Yマウスリンパ腫細胞を用いた40%メチルアミン水溶液の遺伝子突然変異試験では代謝活性化なしで3-4 mM濃度において陽性であった<sup>23)</sup>。

##### 7) 発がん性

雌雄の Fischer 344ラット（各群50匹）に0, 5, 20及び80 ppmのメチルアミンを6時間/日, 5日/週, 2年間吸入曝露した実験では、曝露に関連した腫瘍の発生率の増加は見られなかった。雄では下垂体の腺腫の発生

が、曝露濃度の増加に伴い8 (16%), 11 (22%), 17 (34%) および17 (34%) と増加傾向が見られたが、ヒストリカルコントロールの範囲内（平均31.0%, 10-66%）であり、下垂体の腺腫と腺癌を合わせた発生も8 (16%), 12 (24%), 17 (34%), 18 (36%) と増加傾向が示されたが、ヒストリカルコントロールの範囲内（平均32.3%, 10-66%）であったことから、これらの発生増加はメチルアミンの曝露による影響ではないと判断された。また、脾臓の単核球性白血病の発生が6 (12%), 6 (12%), 4 (8%) および10 (20%) と増加傾向を示したが、ヒストリカルコントロールの範囲内（平均11.5%, 2-22%）であったことから、この発生増加はメチルアミンの曝露による影響ではないと判断された。雌では乳腺の線維腺腫の発生が、5 (10%), 3 (6%), 5 (10%), 10 (20%) と増加傾向を示したが、ヒストリカルコントロールの範囲内（平均11.2%, 0-20%）であった。また、線維腺腫、腺腫および腺癌を合わせた発生が、6 (12%), 3 (6%), 6 (12%), 12 (24%) と増加傾向を示したが、ヒストリカルコントロールの範囲内（平均14.3%, 0-26%）であったことから、これらの発生増加はメチルアミンの曝露による影響ではないと判断された<sup>18)</sup>。

雌雄の B6C3F1マウス（各群50匹）に, 0, 5, 15および45 ppmのメチルアミンを6時間/日, 5日/週, 2年間吸入曝露した実験では、曝露に関連した腫瘍の発生率の増加は見られなかった。雌では、骨の骨肉腫の発生が、コントロール群で1匹 (2%), 45 ppm群で3匹 (6%) と増加傾向が示され、45 ppm群の発生数はヒストリカルコントロールの範囲（平均0.4%, 0-2%）を超えていたが、3匹と少ないことおよび対照群にも発生が見られたことからメチルアミンの曝露による影響ではないと判断された。また、下垂体の腺腫の発生が4 (8%), 9 (18%), 8 (16%) および13 (27%) と増加傾向が見られたが、ヒストリカルコントロールの範囲内（平均14.8%, 2-34%）であったことから、この発生増加はメチルアミンの曝露による影響ではないと判断された<sup>19)</sup>。

## 5. 許容濃度の提案

メチルアミンの許容濃度としては、1979年に10 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>) を提案している。今回はそれ以降の報告を検討した。

職業性曝露に関するヒトの疫学調査はなかった。動物実験では、ラットとマウスの2年間の吸入曝露実験において、腫瘍の発生増加は認められず、がん原性はないと判断されている<sup>22)</sup>。非腫瘍性変化としては、鼻腔への影響がラットとマウスの吸入曝露実験において共通して見られ、最も低いNOAELはマウスの2年間の吸入曝露実



験の 5 ppm であった<sup>19)</sup>。この NOAEL を基に、メチルアミンの吸入曝露による影響が限局性の鼻腔への影響であること、ヒトにおける情報では長期曝露でも 10 ppm 未満で呼吸器への刺激性が見られていないことから、NOAEL の不確実係数を 1 とし、5 ppm を許容濃度として提案する。経皮吸収性、感作性及び生殖毒性に関する情報は不十分で分類できなかった。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA 5 ppm (6.4 mg/m<sup>3</sup>); TLV-STEL 15 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)<sup>24)</sup>

NIOSH: REL-TWA 10 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)<sup>25)</sup>

OSHA: PEL-TWA 10 ppm (12 mg/m<sup>3</sup>)<sup>25)</sup>

DFG (ドイツ): MAK: 10 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>); Ceiling: 10 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>); (最大曝露限界分類 I, 係数 1) 生殖毒性分類 D (データ不十分で分類できない)<sup>26)</sup>

IARC: 発がん性について評価対象としていない

## 7. 勧告の履歴

1979年度 (新設)

許容濃度 10 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>)

2019年度 (改定)

許容濃度 5 ppm (6.5 mg/m<sup>3</sup>)

## 文 献

- 厚生労働省. 安全データシート メチルアミン. 職場の安全サイト: 厚生労働省; 2010.
- ACGIH. Methylamine. Cincinnati, OH, USA: ACGIH; 2013.
- 経済産業省. 優先評価化学物質の製造・輸入量実績 (平成 28年度). In: 経済産業省, ed. 東京: 経済産業省; 2018.
- 化学工業日報社. 16615の化学商品. 東京: 化学工業日報社; 2015.
- DFG. Methylamine. In: DFG, ed. *Occupational Toxicants*. Weinheim, Germany: WILEY-VCH; 1996:145–153.
- Mitchell SC, Zhang AQ. Methylamine in human urine. *Clin Chim Acta* 2001;312:107–114.
- 大迫正浩, 西田耕之助. 臭気物質の嗅覚閾値と飽和蒸気圧の相関性. *日衛誌* 1991;46:913–921.
- Amoore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272–290.
- Melamed ML, Plantinga L, Shafi T, et al. Retained organic solutes, patient characteristics and all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis: results from the retained organic solutes and clinical outcomes (ROSCO) investigators. *BMC Nephrol*. 2013;14:134.
- Jeevaratnam K, Sriramachari S. Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. I. Pulmonary histopathology in the acute phase. *Arch Toxicol* 1994;69:39–44.
- Sriramachari S, Jeevaratnam K. Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. II. Pulmonary histopathology in the subacute and chronic phases. *Arch Toxicol* 1994;69:45–51.
- Goffman T, Maguire HC, Jr. Cutaneous toxicity of liquified methylamine gas. *Contact Dermatitis* 1980;6:140–141.
- Kinney LA, Valentine R, Chen HC, Everett RM, GL. K. Inhalation Toxicology of Methylamine. *Inhalation Toxicol* 1990;2:29–39.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2007.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンのマウスを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2007.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2009.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンのマウスを用いた 13 週間毒性試験報告書. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2009.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2012.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2012.
- Groth G, Schreeb K, Herdt V, Freundt KJ. Toxicity studies in fertilized zebrafish eggs treated with N-methylamine, N,N-dimethylamine, 2-aminoethanol, isopropylamine, aniline, N-methylaniline, N,N-dimethylaniline, quinone, chloroacetaldehyde, or cyclohexanol. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993;50:878–882.
- Meshram GP, Malini RP, Rao KM. Mutagenicity of N,N'-dimethylurea and methylamine hydrochloride in the Ames Salmonella/microsome test: absence of mutagenic response. *Mutat Res* 1992;279:275–280.
- 日本バイオアッセイ研究センター. メチルアミンの吸入曝露によるがん原性試験結果. 神奈川県秦野市: 中央労働災害防止協会; 2012.
- Caspary WJ, Myhr B. Mutagenicity of methylisocyanate and its reaction products to cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1986;174:285–293.
- ACGIH. 2018 TLVs and BEIs. Cincinnati, OH, USA: ACGIH; 2018.
- ACGIH. 2018 Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, OH, USA: ACGIH; 2018.
- DFG. List of MAK and BAT Values 2017. Weinheim: WILEY-VCH; 2017.