

- Toxicol 1939; 21: 173-201.
- 7) DeNavasquez S. Experimental tubular necrosis of the kidneys accompanied by liver change due to dioxane poisoning J Hyg 1935; 35: 540-8.
  - 8) Kasai T, Saito M, Senoh H, et al. Thirteen-week inhalation toxicity of 1,4-dioxane in rats. Inhal Toxicol 2008; 20: 961-71.
  - 9) Kasai T, Kano H, Umeda Y, et al. Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal Toxicol 2009; 21: 889-97.
  - 10) Kano H, Umeda Y, Saito M, et al. Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice. J Toxicol Sci 2008; 33: 141-53.
  - 11) Kano H, Umeda Y, Kasai T, et al. Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking-water to rats and mice for 2 years. Food Chem Toxicol. 2009; 47: 2776-84.
  - 12) Fairley A, Linton E.C., Ford-Moore A.H. The toxicity to animals of 1,4-Dioxane. J. Hyg 1934; 34: 486-501.
  - 13) Stott WT, Quast JF, Watanabe PG. Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 60: 287-300.
  - 14) Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat Res 1985; 149: 339-51.
  - 15) Goldsworthy TL, Monticello TM, Morgan KT, et al. Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. Arch Toxicol 1991; 65: 1-9.
  - 16) Mirkova ET. Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat Res 1994; 322: 142-4.
  - 17) Tinwell H, Ashby J. Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. Mutat Res 1994; 322: 148-50.
  - 18) Argus MF, Arcos JC, Hoch-Ligeti C. Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: hepatocarcinogenicity of dioxane. J Nat Cancer Inst 1965; 35: 949-58.
  - 19) Kociba RJ, McCollister SB, Park C, Torkelsen TR, Gehring PJ. 1,4-Dioxane. I: results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1974; 30: 275-86.
  - 20) National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series NO. 80, BIOASSAY OF 1,4-DIOXANE FOR POSSIBLE CARCINOGENICITY CAS No. 123-91-1 [Online]. 1978 [cited 2015 Jan 26]; Available from: URL: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr080.pdf#search=dioxane](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr080.pdf#search=dioxane)
  - 21) Giavini E, Vismara C, Broccia ML. Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol Lett 1985; 26: 85-8.
  - 22) Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1982; 63: 409-21.
  - 23) Dernehl CU, Peele RE. Unpublished (NIOSH Criteria for a Recommended Standard, Occupational Exposure to Dioxane. NIOSH. 43, 1977.
  - 24) 日本産業衛生学会 許容濃度の暫定値の提案理由 1,4-ジオキサン 産業医学 1984; 26: 354-56.
  - 25) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2015 TLVs and BELs with 'th Edition Documentation
  - 26) Mauderly JL, Tesarek JE, Sifford LJ, Sifford LJ. Respiratory measurements of unsedated small laboratory mammals using nonrebreathing valves. Lab Anim Sci 1979; 29: 323-9.

**1,4-ジクロロ-2-ブテン**  
**C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>Cl**  
**[CAS No. 764-41-0]**  
**許容濃度 0.002 ppm**  
**発がん性分類 第2群B**

別名 1,4-ジクロロブテン-2

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

1,4-ジクロロ-2-ブテン (1,4-DCB) は、無色ないし褐色の液体。分子量 124.99, 比重 1.185, 融点 3.5℃, 沸点 155.5℃, 蒸気圧不明。濃度換算は  $5.11 \times \text{ppm} = \text{mg}/\text{m}^3$ 。シス体, トランス体が存在する。

ナイロンの原料であるヘキサメチレンジアミンの中間体である。加水分解して塩化水素になることから、組織刺激性が予測される。厚労省による曝露リスク評価が行われ、平成 20 年の曝露作業報告では、対象は 1 事業場、従事者数は 66 名で、取扱量は 3,200 t の報告がある。厚労省の初期リスク評価では、個人曝露測定 of 8 時間曝露の測定結果は、平均 0.0035 ppm, 最大は 0.0177 ppm であった<sup>1)</sup>。平成 23 年 4 月から、特化則に収載された。

### 2. ヒトに対する影響

ヒトに対する影響の報告は見当たらない。525 名の男性曝露作業者のレトロスペクティブコホート研究では、発がんの有意な増加は得られていない。デュポン社の内部資料のようであり、詳細は不明である<sup>2)</sup>。

### 3. 動物に対する影響

#### 1) 急性毒性試験

ラットへの経口投与で、LD<sub>50</sub> は 89 mg/kg, ラットへの皮膚投与で、LD<sub>50</sub> は 0.62 ml/kg の報告がある。眼刺激性があり、永続的な角膜損傷を起こした。ラットへの 4 時間吸入曝露では、LC<sub>50</sub> は 86 ppm であり、肺、肝、脾の出血を確認した<sup>3)</sup>。

ラットにおける 15 分間の、15.8, 29.2, 62.9, 148, 182, 296 ppm の吸入曝露では、29.2 ppm 以上の曝露群

で呼吸数の低下がみられ, 179 ppm で半数の動物に呼吸機能の低下を見た<sup>4)</sup>.

#### 2) 亜急性毒性試験

ハムスター, ラットに, 0.1 および 10 ppm を, 2 週間にわたり 6 時間/日, 5 日/週の吸入曝露を行った. 0.1 ppm 曝露群では, 両動物種ともに影響はなかった. 10 ppm 曝露群では, ハムスターには影響はなかったが, ラットで気道炎症がみられた. 濃度を 0.5, 2, 8, 12 ppm に変えたラットへの 4 週間の吸入曝露では, 0.5, 2 ppm 群では, 影響はなかったが, 8, 12 ppm 曝露群で気道損傷が見られ, その程度は濃度依存的であった. よって NOAEL は, 2 ppm となる<sup>3)</sup>.

#### 3) 慢性毒性試験, 発がん性試験

SD ラットの雄, 雌各 140 匹/群に, 0, 0.5 ppm で, 6 時間/日, 5 日/週, 2 年間の吸入曝露を行った. また, 5 ppm で, 6 時間/日, 5 日/週, 7 か月間の吸入後, 濃度を 2.5 ppm に下げ 5 か月間の, 計 1 年間の吸入曝露を行い, その後, 12 か月曝露なしで経過を見た. 0.5 ppm 群では, 良性鼻腔腺腫が, 雄で 25% ( $p < 0.05$ ), 雌で 18% ( $p < 0.05$ ) に見られ, 鼻腔の悪性腫瘍が, 雄で 8.5% ( $p < 0.05$ ), 雌で 1.6% に見られた. 5 ppm 群では, 雄, 雌とも 88% ( $p < 0.05$ ) に, 鼻腔の悪性腫瘍が見られた. 鼻腔の悪性腫瘍の種類は, 腺癌, 扁平上皮癌, 癌肉腫, 横紋筋肉腫であり, 多くは頸部リンパ節や肺に転移していた<sup>5)</sup>.

雄 SD ラットに, 0 (160 匹), 0.1 (150 匹), 0.3 (150 匹), 1 ppm (128 匹) で, 6 時間/日, 5 日/週, 19 か月間, 吸入曝露した. その後, 5 か月曝露なしで経過を見た. 動物を経時的に解剖し気道, リンパ節, 脳の病理所見を観察した. 粘膜萎縮, 基底細胞過形成などの鼻腔の非腫瘍性病変は, 1 ppm 群で 3 か月後, 0.1, 0.3 ppm 群で 12 か月後に見られた. 良性鼻腔腺腫は, 1 ppm 群で 10 か月後に, 0.3 ppm 群で 12 か月後に, 0.1 ppm 群で 19 か月後に見られた. それらの発生率 (死亡率で補正した生涯腫瘍発生率) は, 1 ppm 群で 82.2% ( $p < 0.05$ ), 0.3 ppm 群で 30.1% ( $p < 0.05$ ), 0.1 ppm 群で 7.6% ( $p < 0.05$ ) であった. 鼻腔の悪性腫瘍 (主に腺癌) は, 12 か月後に 1 ppm 曝露群で, 19 か月後に 0.3 ppm 曝露群で, 17 か月後に 0.1 ppm 曝露群で発生したが, 有意な増加は 1 ppm 群 (88.8%) のみであり, 0.3 ppm 群は 6%, 0.1 ppm は 1.2% の発生率であった. 良性の鼻腔腺腫は鼻腔の呼吸部, 悪性腫瘍は鼻腔の嗅部に発生していた. 肺腫瘍の発生が少数に見られたが, 有意な増加はなかった. よって LOAEL は, 鼻腔に非腫瘍性病変と良性鼻腔腺腫の発生がみられた 0.1 ppm と推定される<sup>6)</sup>.

#### 4) 変異原性試験

*Salmonella typhimurium* の復帰突然変異試験は, 陽性であり, S9mix の添加で変異原性は増強した. しかし,

中間代謝物と考えられた 1,4 ジクロロ 2,3 エポキシブタンの変異原性は, 強くなかった<sup>7)</sup>. 黄色ショウジョウバエの劣性致死試験で陽性を示した<sup>8)</sup>.

#### 5) 生殖毒性

ラットの妊娠 6 日から 15 日に, 0, 0.5, 5 ppm, 6 時間/日, 吸入曝露させたところ, 5 ppm 曝露群における母体の体重減少以外に, 胎児毒性, 催奇形性はみられなかった<sup>9)</sup>.

### 4. 許容濃度の提案

慢性曝露の NOAEL は確認できないが, 最も低い LOAEL 報告値は, 雄ラットでの吸入実験から, 鼻腔粘膜病変や良性鼻腔腺腫を起こした 0.1 ppm であった. ラットはマウスよりも鼻腔腫瘍が発生しやすいとされ, かつ高濃度曝露実験から雄が発症しやすい結果も示されている<sup>6)</sup> ことから, 0.1 ppm より低い LOAEL は考えにくい. ヒトへの推定に際し, LOAEL から NOAEL の不確実性係数を 5, 種差の不確実性係数を鼻腔病変であることから dynamics を考慮して 2.5, さらに動物実験での発がん性を考慮した不確実係数 5 を加味すると 0.0016 ppm となることから, 許容濃度として 0.002 ppm を提案する. 微生物変異原性とともマウス, ラットで発がん性が認められたが, ヒトにおける発がん性は確認できていないことから, 発がん性分類は第 2 群 B とする.

### 5. 諸外国の勧告

USEPA は, ラットの発がん結果から, 0.005 ppm 曝露の労働者の生涯発がんリスクを  $8 \times 10^{-3}$  としている. この結果から, ACGIH は 0.005 ppm (skin) を採用し, また発がん分類は A2 としている<sup>2)</sup>. IARC は, 人における発がんの証拠はないとしてグループ 3 に分類している<sup>10)</sup>. DFG<sup>11)</sup> の MAK は許容濃度の報告はないが, 経皮吸収有, 発がん性分類を 2 としている.

### 6. 勧告の履歴

2015 年度 (新規提案)	許容濃度 0.002 ppm
	発がん性分類 第 2 群 B

### 文 献

- 1) 初期リスク評価書 No.26 (初期) 1, 4-ジクロロ-2-ブテン  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0630-7ay.pdf>
- 2) American Conference on Governmental Industrial Hygienist (ACGIH). In: Documentation of the threshold limit values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs) [CD-ROM 2011]
- 3) Clary JJ. Toxicity of chloroprene, 1,3-dichlorobutene-2, and 1,4-dichlorobutene-2. Environ Health Perspect 1977; 21: 269-74.
- 4) Gardner RJ, Burgess BA, Kennedy GL Jr. Sensory

- irritation potential of selected nasal tumorigens in the rat. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 87-92.
- 5) Mullin LS, Chiu T, Kennedy GL Jr. Initial study in rats evaluating the effects of 1,4-dichlorobutene-2 (DCB) on the respiratory tract. *Drug Chem Toxicol* 2002; 25: 227-30.
  - 6) Mullin LS, Kennedy GL Jr, Wood CK. Nasal tumors in rats following long-term inhalation exposure to 1,4-dichlorobutene-2 (DCB). *Drug Chem Toxicol* 2000; 23: 403-17.
  - 7) Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G. Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal monooxygenases. *Arch Toxicol* 1979; 23; 41: 249-77.
  - 8) Vogel E. Mutagenicity of chloroprene, 1-chloro-1,3-trans-butadiene, 1,4-dichlorobutene-2 and 1,4-dichloro-2,3-epoxybutane in *Drosophila melanogaster*. *Mutate Res* 1979; 67: 377-81.
  - 9) Kennedy GL Jr, Culik R, Trochimowicz HJ. Teratogenic evaluation of 1,4-dichlorobutene-2 in the rat following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 64: 125-30.
  - 10) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 71 (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide trans-1,4-Dichlorobutene 1389-91.
  - 11) List of MAK and BAT Values 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527682027.ch2/pdf>

## テトラヒドロフラン



[CAS No. 109-99-9]

許容濃度 50 ppm (148 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

別名 ジエチレンオキシド, テトラメチレンオキシド, オキソラン, tetrahydrofuran, THF

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 72.10, 融点 -108.5°C, 沸点 66°C, 飽和蒸気圧 21.6 kPa (25°C), 比重 0.8892, 引火点 -14.5°C<sup>1)</sup>. 常温常圧では無色透明の液体. 水に溶け, またアルコール・エステル・芳香族炭化水素・塩化脂肪族炭化水素など多種の有機溶剤に容易に溶けるエーテル様の臭いがあり<sup>2)</sup>, においの感知下限は 2 ppm<sup>3)</sup> あるいは 2.5 ppm<sup>4)</sup> と報告されている. 分子量 72.10.

市販品には酸化防止剤 (内容不明) 0.025% を加えるか, 不活性ガスを封入して安定化したものがある<sup>2)</sup>.

塩化ビニル系樹脂その他の各種樹脂の溶剤, 印刷用インキの溶剤, 保護コーティング用溶剤, 抽出溶剤, ペイント・リムーバー, 各種有機合成反応の反応相などに用

いられる<sup>2)</sup>.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

日本人男子計 61 名, 女子計 9 名の志願者を 100 ~ 400 ppm の間の 6 濃度の THF に 6 分間曝露して THF の呼気中濃度/曝露濃度比を求めた実験によれば, 比は男子で 35%, 女子で 27% であった. また男子各 5 名を 50, 200 ppm × 3 時間 × 2 回曝露した場合の比は 40% であった<sup>5)</sup>.

志願者 (男子 10 名) を 50, 200 ppm の THF に 3 時間曝露し, 呼気中の THF 濃度と曝露 THF 濃度と比較した実験では曝露開始 30 分後 (第一回測定) から実験終了に到る間, 呼気中濃度/曝露濃度の比は著変を示さず, 50 ppm では 41.7%, 200 ppm では 38.3% と曝露濃度とはほぼ無関係に 40% 前後の値を示した<sup>6)</sup>.

剃毛したラットの体表面の 10% に THF を塗布すると死亡例が認められ<sup>7)</sup>, 液体の経皮吸収性は大きいと推定された. しかし志願者 4 名 (性別不明) に 150 ppm の THF 蒸気への 4 時間全身曝露 (従って呼吸器からの曝露と皮膚からの曝露の和) および皮膚のみの曝露を受けさせて総曝露量に対する経皮曝露の割合を推定した研究の場合, 血中濃度, 呼気中濃度, 尿中濃度に基づく推定ではそれぞれ 3.3 ~ 5.9%, 0.4 ~ 2.6%, 0.5 ~ 4.0% であり, 蒸気曝露に伴う経皮吸収は無視できる<sup>8)</sup>.

試験管内実験によれば THF はミクロソーム局在性酵素によって環の酸素の隣接する炭素の酸化 (水酸基の生成) を受け, ついで可溶性分画の存在下にその炭素と酸素の間で環開裂を受けて  $\gamma$ -ヒドロキシ酪酸となる<sup>9)</sup>. この反応の *in vivo* での意義は未詳であるが大量の THF を経口摂取した患者の尿からは THF を上廻る濃度の  $\gamma$ -ヒドロキシ酪酸が検出されている<sup>10)</sup>.

試験管内実験によれば THF はデオキシアデノシン, デオキシグアニンおよびデオキシシトシンと付加体を形成する<sup>11)</sup>.

THF 4,167 ppm × 6 時間/日 × 5 日間反復曝露により肝ミクロソームの P450 増加, 脱アルキル酵素活性の上昇がもたらされるが, P450 による代謝をアミノベンゾトリアゾールで抑制すると, これらの変化は増強される. この所見から肝細胞の変化は THF の代謝物でなく, THF 自体による結果と推定された<sup>12)</sup>.

ラットを 0, 200, 1,000, 2,000 ppm の THF に 6 時間/日 × 5 日/週 × 2 ~ 18 週反復曝露すると, 長期間曝露とともに脳および腎周囲脂肪中の THF 濃度は相対的に低くなる. 同時に第 2 週以降では肝および腎の 7-エトキシマリン-O-脱メチル酵素活性が上昇しており, THF 濃度の相対的低下は代謝酵素の誘導によると推定された<sup>13)</sup>.

THF は *in vitro* で添加すると 0.01 ~ 8.4 mM (0.72