

許容濃度の暫定値 (2018) の提案理由

平成 30 年 5 月 17 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチリデンノルボルネン



[CAS No. 16219-75-3]

許容濃度 2 ppm (10 mg/m³)

生殖毒性分類 第 3 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

別名：5-エチリデン-2-ノルボルネン，ENB。特徴的な臭気のある，白色～無色の液体。比重は（水=1）：0.9，融点-80℃，沸点148℃，蒸気圧560 Pa（20℃），蒸気密度（空気=1）：4.1，引火点（O.C.）38℃，溶解性（水）：80 mg/l（20℃），オクタノール/水分配係数 log Pow3.82，換算係数 1 ppm=4.91 mg/m³（25℃），1 mg/m³=0.204 ppm（25℃）である。主に自動車部品に使用される合成ゴム EPDM（エチレン・プロピレン・ジエン・メチレンリンケージ）の製造に使用される成分である¹⁾。

2. 吸収，代謝，分布，蓄積，排泄

エチリデンノルボルネン（ENB）の毒物動態および代謝に関する情報はない。

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

ボランティアへの30分曝露では，男性3名と女性1名への5.6 ppm群で女性を含む3名が一時的な眼の刺激を生じた。しかし，本研究では対照群を置いていない²⁾。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

4時間吸入曝露によるLC₅₀は雄マウスで732 ppm，雄ウサギで3104 ppmである²⁾。経皮曝露によるLD₅₀はウサギで5.66 ml/kgである²⁾。経口曝露によるLD₅₀は，SDラットで雌5.66 ml/kg，雄で2.56 ml/kgである³⁾。ウサギを用いた皮膚および眼刺激性試験で軽度な刺激性がみられている³⁾。

2) 反復投与毒性

吸入曝露

Fischer344ラット各群雌雄10匹に，0，50，150，350 ppmで6時間/日，9日間吸入曝露（5日間曝露，2日休んだ後，4日間曝露）した。血液学的検査で，350 ppm群の雄に赤血球数減少（3.8%），ヘマトクリット減少（4.9%），雌にヘマトクリット減少（2.9%），白血球増加

がいずれも統計学的有意差を認めた。病理学的検査では，甲状腺に重量の増加が雄の150 ppm以上の群で認められ，組織学的検査で濾胞のコロイドの減少が雄の0 ppm群で0/10，50 ppm群で7/10，150 ppm群で6/10，350 ppm群で10/10，雌の0 ppm群で0/10，50 ppm群で4/10，150 ppm群で7/10，350 ppm群で10/10にみられ，対照群と比較して雄では50ppm以上，雌では150 ppm以上の群で統計学的有意差を認めた。雄について光学顕微鏡により濾胞腔のコロイドの面積を測定した結果，対照群と比較したコロイド面積の減少率は50 ppmで29%，150 ppmで31%，350 ppmで35%であった。また，コロイド減少とともに濾胞上皮細胞の肥大と過形成がみられた。肝臓には，重量増加が雌雄の350 ppm群で認められ，組織学的検査で小葉中心性肝細胞肥大などの変化が雌雄の150 ppm以上の群にみられた。これらの影響はいずれも4週間後に回復を認めた⁴⁾。

Fischer 344ラット各群雌雄15匹に，0，5，25，150 ppmで6時間/日，週5日，14週間吸入曝露した。症状観察で目の周囲の腫脹や痂皮形成が，雄の150 ppm群と雌の5 ppm以上の群にみられた。甲状腺には濾胞のコロイドの減少が雄の0 ppm群で0/10，5 ppm群で2/10，25 ppm群で6/10，150 ppm群で8/10，雌の0 ppm群で0/10，5 ppm群で0/10，25 ppm群で4/10，150 ppm群で10/10にみられ，対照群と比較して雄では25 ppm以上の群，雌では150 ppm群で統計学的有意差を認めた。対照群と比較した雄の甲状腺濾胞のコロイド面積の減少率は5 ppmで9%，25 ppmで26%，150 ppmで43%であった。また，雌雄とも25 ppm以上の群で濾胞上皮細胞の肥大と過形成がみられた。これらの影響はいずれも4週間後に回復を認めた。肝臓には150 ppmの雄に相対重量の増加がみられただけであった。著者らは，甲状腺への影響からNOAELは5 ppmとしている⁴⁾。

Harlan-Wistarラット各群雌雄12匹に，0，61，90，237 ppmで7時間/日，週5日，全88日間吸入曝露した。237 ppm群では，雄12匹中11匹が43日目以降88日目までの間に死亡，雌は12匹中10匹が51日目以降に死亡した。体重は，対照群と比較し，雄では61 ppm群以上で有意な減少を認めた。雌では認めなかった。237 ppm群の雄では，精巣萎縮が10/12であったが，その他の投与群ではなかった。237 ppm群では，肝臓の腫大，及び小葉中心性肝細胞変性を認めた。237 ppm群と90 ppm群では，尿管拡張，尿管変性，間質性腎炎を認めた²⁾。

ビーグル犬 各群3匹に，0，22，61，93 ppmで7時間/日，週5日，全89日間吸入曝露した。93 ppm群では，精巣萎縮が3匹中2匹で認めた。胆管増生，門脈域の線維化を61 ppm群以上で認めた²⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

Crj：CD（SD）ラット雌雄各群5匹に，4，20及び100

mg/kg 体重/日を, 28 日間強制経口反復投与し, その毒性及び投与終了後 14 日間の回復性について検討した試験では次の知見が得られている. 最低用量の 4 mg/kg 群から, 雄に甲状腺及び腎臓の病理組織学的変化 (甲状腺濾胞細胞の肥大, コロイドの減少, 濾胞の不整形化: 腎臓尿細管上皮の硝子滴) が認められた. 100 mg/kg 群の雌雄で腎臓の相対重量が増加した. 100 mg/kg 群では雌にも甲状腺濾胞上皮の過形成とコロイドの減少が認められ, 尿蛋白陽性例の増加傾向, α_1 -グロブリンの低値傾向も認めた. 報告書内では, 雄は 4 mg/kg/日が LOAEL, 雌は 20 mg/kg/日が NOAEL であると記載されている⁵⁾.

3) 生殖毒性

吸入曝露

妊娠 6~15 日に吸入による催奇形性試験が 0, 25, 100, 354 ppm の ENB (0, 123, 492, 1,740 mg/m³) に曝露した SD ラットで実施された. 母動物の死亡は無かった. 母動物の体重, 体重増加, 摂餌量が 100 および 354 ppm 群で曝露期間中減少したが, 曝露後には部分的にまたは完全に回復した. 100 および 354 ppm 群では肝臓の相対重量が増加していた. 奇形または外表および内臓変異の頻度の上昇は無かった. 354 ppm で 3 種類の骨格変異 (第 12 胸椎の二葉化, 第 12 胸椎の分裂, 第 2 胸骨分節の骨形成不良) が増加し, 100 ppm で 1 種類 (第 12 胸椎の二葉化) が増加した. したがって, 胎児毒性 (骨格変異体) が母体毒性の存在する 100 および 354 ppm 群の同腹児に見られた. 著者らは, 母体毒性と発生毒性の両方で, 25 ppm (123 mg/m³) が NOAEL であると記載している⁶⁾.

経口投与/経皮投与/その他の経路等

SD ラットに 0, 4, 20, 100 mg/kg 体重/日 雌雄各群 12 匹の ENB を経口投与した OECD TG 421 試験では, 100 mg/kg 群で対照と比較して妊娠期間の延長が認められたが, その研究所の通常のバックグラウンド範囲内であった. 100 mg/kg 群の着床率と分娩率が対照と比較して有意に低値であった. 交尾率, 受胎率, 出産率, 黄体数, 分娩状態, 哺乳行動を含むパラメータのなかで本物質に帰せられるその他の変化は認められなかった. 児動物では, 総出産児数, 出産児数と哺乳 4 日の生児数が 100 mg/kg 群で減少していた. 性比, 生産指数, 4 日の生存指数, 剖検所見, 外表検査を含むパラメータに, 本物質に帰せられるその他の変化は認められなかった. 以上の知見に基づき, 報告書内では, 経口生殖/発生毒性の NOAEL は 20 mg/kg/日であると記載されている⁷⁾.

4) 遺伝毒性

ENB は, 細菌を用いた復帰突然変異試験 (ネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537) で S9 mix 添加, 非添加, 濃度 0.001~0.1 mg/plate の条件において陰性であった⁸⁾.

ENB は, 細菌を用いた復帰突然変異試験 (ネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537 及び大腸菌 WP2 uvrA) で S9mix 添加, 非添加, 濃度 0.00781~0.25 mg/plate の条件において陰性であった⁹⁾.

ENB は, CHL/IU 細胞 (チャイニーズ・ハムスター, 肺由来線維芽細胞) を用いた染色体異常試験で S9 mix 添加, 非添加の条件とも染色体異常を誘発しなかった¹⁰⁾.

ENB は, CD ラットへの 254 ppm 6 時間/日 5 日間曝露において, 優性致死試験陰性であった¹¹⁾.

5) 発がん性

ENB の発がん性に関する情報はない.

5. 許容濃度の提案

ヒトの健康影響情報は不十分である. 細菌 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いた復帰突然変異試験および CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験の結果はいずれも陰性であり, 遺伝毒性は認められていない^{8,10)}. ヒト, 動物を含め, 発がん性に関しては, 調査した範囲では報告されていない.

動物に対する反復投与による主な影響として, 症状観察で目の周囲の腫脹や痂皮形成がラットへの吸入曝露で, 甲状腺への影響 (コロイド減少, 濾胞上皮細胞の肥大と過形成など) がラットへの吸入曝露と経口投与で, 肝臓への影響 (小葉中心性肝細胞肥大など) がラットとイヌへの吸入曝露で, 腎臓への影響 (尿細管上皮の硝子滴など) がラットへの吸入曝露と経口投与で, 精巣への影響 (萎縮) ラットとイヌへの吸入曝露で報告されている⁴⁾.

ラット 14 週間吸入曝露における眼症状に基づく LOAEL 5 ppm に, 局所影響なので種差を考慮せず, LOAEL から NOAEL への変換に不確実係数 2.5 を考慮すると, 許容濃度は 2 ppm と導かれる. 同様に, ラット 14 週間吸入曝露における甲状腺への影響に基づく NOAEL 5 ppm より, 種差の不確実係数についてダイナミクスを 1, カイネティクスを 2.5 とし, 許容濃度を導くと 2 ppm となる. これら両者を勘案して, 許容濃度を 2 ppm と提案する.

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, 動物において着床率及び出生率の減少, 児動物の 3 種類の骨格変異 (第 12 胸椎の二葉化, 第 12 胸椎の分裂, 第 2 胸骨分節の骨形成不良) の発生率の増加がみられている⁶⁾. これらの影響は母体への肝臓の相対重量の増加がみられる濃度での影響であり, 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 3 群とする.

6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA, 2 ppm (10 mg/m³), TLV-

STEL, 4 ppm (20 mg/m³)
 DFG MAK : 設定なし (MAK 2016)
 NIOSH REL : C 5 ppm (25 mg/m³) (NIOSH 2017)
 OSHA : 設定なし (OSHA) (2017/6/19 検索)

7. 勧告の履歴

2018 年度 (新設案)

許容濃度 2 ppm (10 mg/m³)
 生殖毒性分類 第 3 群

文 献

- 1) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品 (2015)
- 2) Kinkead ER, Pozzani UC, Geary DL, Carpenter CP. The mammalian toxicity of ethylenenorbornene (5-ethylidenebicyclo (2,2,1) hept-2-ene). *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 20 (2): 250-259.
- 3) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14. 5-Ethylidene-2-norbornene (2002) (<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/16219753.pdf>)
- 4) Ballantyne B, Norris JC, Dodd DE, et al. Short-term and sub-chronic repeated exposure studies with 5-ethylidene-2-norbornene vapor in the rat. *J Appl Toxicol* 1997; 17 (4): 197-210.
- 5) 厚生労働省 エチリデンノルボルネンのラットにおける 28 日間反復投与経口毒性試験最終報告書, 2001
- 6) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B. Absence of dominant lethal effects in male CD rats exposed to 5-ethylidene-2-norbornene vapor. *Toxic Substance Mechanisms* 1996; 15 (4): 389-404.
- 7) 厚生労働省 試験報告書5-エチリデン-2-ノルボルネンのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験, 1999
- 8) Ballantyne B. In vitro genetic toxicology investigations with 5-ethylidene-2-norbornene. *Toxic Substance Mechanisms* 1998; 17 (2): 133-151.
- 9) 厚生労働省 5-エチリデン-2-ノルボルネンの細菌を用いる復帰突然変異試験, 1998
- 10) 厚生労働省 5-エチリデン-2-ノルボルネンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験, 1998
- 11) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B, Losco PE, Pritts LM, Neptun DA. Investigation of the developmental toxicity potential of 5-ethylidene-2-norbornene vapor in the CD rat. *International Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 1995; 4: 371-381.

エチレンイミン



[CAS No. 151-56-4]

許容濃度 : 0.05 ppm (0.09 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

生殖毒性分類 第 3 群

別名 : アジリジン, Ethyleneimine, Dimethyleneimine, Aziridine, Aminoethylenene

1. 物理化学的性質並びに用途¹⁻³⁾

アンモニア臭を有する無色透明の腐食性の液体, 分子量 43.08, 比重 0.8321 (24℃), 融点 -77.9℃, 沸点 56℃, 引火点 -11℃, 蒸気圧 : 160 torr (21.33 kPa) (20℃), 爆発限界 : 3.6% ~ 46%, 臭気閾値 : 1.5-2 ppm, 半数感知濃度 (OD₅₀) : 0.698 ppm, 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 = 1.77 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.57 ppm.

1995 年における全世界の生産量は 1.2 万トン以上であり, ドイツと日本で生産されていた³⁾. 日本では 2009 年には 162 トン生産されていたが, 現在における製造量に関する情報はない⁴⁾. 医薬中間体, ポリエチレンイミン, アミノエチル化アクリルポリマー, アジリジン系架橋剤の製造原料として使われている. これらポリマーの用途は紙, 繊維の固着剤, 液体浄化剤, 分散剤, 抗菌・殺菌ポリマー, 電子・導電材料, 水性塗料, 石油精製用化学品などである.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄⁵⁾

雄ウイスターラット 5 匹に¹⁴C-エチレンイミン 2.7 μC 80 μg を腹腔内投与した後, 代謝ケージにて, 糞, 尿及び呼吸を分離収集し, 分析した. 3 匹の 24 時間後における¹⁴C の平均尿中及び糞中排泄量は 47.8% 及び 1.0%, 96 時間後 (2 匹) では 53.5% 及び 3.9% だった. 尿中に排泄された¹⁴C の 75% は陰イオンカラムに保持され, 3 ピークが得られたが同定はできていない. 陰イオンカラムに保持されなかった揮発性で放射活性のある物質はエチレンイミンと考えられた. 呼気中の平均¹⁴C-エチレンイミン及び二酸化炭素の排泄量は 24 時間後で 1.6% 及び 4.3%, 96 時間後 (2 匹) では 2.1% 及び 3.7%, 半減期は 2 及び 6 時間だった. 24 時間後における臓器への¹⁴C 分布は, 肝臓 2.54%, 小腸 0.92%, 盲腸 0.49%, 腎臓 0.29%, 大腸 0.29% だった. 全身からの¹⁴C の半減期は, 第 1 相が 16 時間, 第 2 相が 56 日だった.

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

換気の悪い部屋 (10×14 feet) に立てこもった 5 名の