

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°C , 沸点 89°C , 引火点 2°C (密閉式), 比重 約 0.87 (20/20 $^\circ\text{C}$), 蒸気圧 8.05 kPa (20 $^\circ\text{C}$)¹⁾. 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¹⁾.

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²⁾. 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²⁾.

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³⁾. 高濃度では、上気道の刺激も観察された³⁾. 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、胸苦しさ、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^{2,4)}. 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⁴⁾.

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

ラットの経口 LD₅₀ として 3.0 g/kg⁵⁾, ウサギの経口 LD₅₀ として 6.95 g/kg⁶⁾ という報告がある。4,259 ppm でマウスの呼吸抑制 (RD₅₀) が観察された⁷⁾.

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¹⁹⁾。

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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。

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¹³⁾, 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^{14,17)}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¹⁸⁾。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)²¹⁾,
DFG 100 ppm (420 mg/m³)

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
- 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
- 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
- 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
- 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

- 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
- 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/m³) (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¹⁾

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/m³, 1 mg/m³ = 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

ACGIH¹⁾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^{2,3)}。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¹⁾。

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