

許容濃度の暫定値 (2015) の提案理由

平成 27 年 5 月 14 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

アトラジン
 $C_8H_{14}ClN_5$
[CAS No. 1912-24-9]
許容濃度 2 mg/m³
生殖毒性分類 第 3 群

別名

2-クロロ-4-エチルアミノ-6-イソプロピルアミノ-s-トリアジン [2-chloro-4-(ethylamino)-6-(isopropylamino)-s-triazine], 6-クロロ-N-エチル-N'-1-メチルエチル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイルジアミン [6-chloro-N-ethyl-N'-(1-methylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine]

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 215.68, 融点 171-174°C の結晶性の固体で無色の粉末状である。水への溶解度は 25°C において 70 ppm と低いが, エーテルには 12,000 ppm, クロロホルムに 52,000 ppm, メタノールに 18,000 ppm と有機溶媒に対する溶解度は高い¹⁾。揮発性は 20°C において 0.04 mPa である²⁾。

EU を除く世界各国でさまざまな化合物として除草剤として使用され, アメリカ合衆国での使用が多い。とうもろこし, アスパラガス, トマト, ジャガイモなどの雑草に対して用いられる。日本での使用状況は, 2011 (平成 23 年) の出荷実績で, アトラジン水和剤 77.7 トン, アトラジン・メトラクロール水和剤 128.5 トン, アトラジン・S-メトラクロール水和剤 0.6 トンであった³⁾。

2. 吸収, 代謝, 排泄

アトラジンの体内動態についてはわかっていないことが多いが, 経口から吸収され, また経気道, 経皮いずれでも吸収されうるとされる。しかしながら経皮については, 動物実験で中毒症状が起こったとする報告はない⁴⁾。

ヒトとげっ歯類における研究から, アトラジンは体内で主にグルタチオン抱合または酸化系による代謝が行われ, アトラジンメルカプツル酸代謝物か, 脱アルキル化代謝物となるとされる⁵⁾。酸化系による代謝物では, DIA (2-chloro-4-ethylamino-6-amino-1,3,5-triazine) や DEA (2-chloro-amino-6-isopropylamino-1,3,5-triazine) を経て, dideallylated atrazine となる。これには diethylchloroatrazine, diisopropylchlorotriazine があ

る^{6,7)}。アトラジンが含まれる s-triazine 化合物は体内には長く残留しないとされ, アイソトープでラベルしたアトラジンを用いたラットにおける研究では, 72 時間後に 65.5% が尿に, 20.3% が糞中に検出された⁸⁾。ヒトについての研究では, アトラジンの使用者の尿を使用後 8 時間で検討したところ, 30.8% のサンプルにジエチルとリアジン, 74.2% のサンプルにアトラジンメルカプツル酸塩を検出した⁹⁾。同様にアトラジンを使用した男性の農業生産従事者 11 名については, 作業開始時 (11 名), 作業終了時 (10 名), 作業終了 12 時間後 (6 名) の尿サンプルを得て検討した研究があり, アトラジンメルカプツル酸塩が, 作業開始時 3 割 (3/10, クレアチン低値のため一例は除外) に検出が認められたが, 作業終了時には全例 (10/10), 作業終了 12 時間後の時点でも全例 (6/6) に, 検出されたという報告もある¹⁰⁾。

3. ヒトに対する影響

現在までのところ, ヒトでの中毒事例の報告は知られていない。ヒトへの吸入毒性は低いとされ, 皮膚刺激性や他の毒性も知られていない。ヒトへの影響として妊娠・胎児への影響が検討されている。疫学的調査は, 環境汚染によるものである。

Munger ら¹¹⁾ は米国アイオワ州におけるトリアジン系除草剤による水道水汚染が胎児に与える影響を多変量解析で検討した結果, 早産との関連は認められなかったが, 子宮内発育遅延との関連はアトラジンが最も強くかった ($r=0.31$, $p=0.001$) と報告している。しかしながら, 他の除草剤とも有意な相関があり, アトラジン単独のリスクとは言えなかった。

Rinsky ら¹²⁾ は, 米国ケンタッキー州の 2004 ~ 2006 年における単胎出生児 151,784 児の出生証明書データを用いて, 飲料水中アトラジンレベルと早産について, 母親の年齢, 人種, 教育, 喫煙, 周産期ケアを補正してロジスティック回帰分析した。アトラジンの定量限界値は測定機関によって大きな差があったので, 群を 3 つに分けて解析したところ, 低濃度群 (0.0015 $\mu\text{g/l}$ 以下) に対する高濃度群 (0.0804 $\mu\text{g/l}$ 以上) のオッズ比は 1.20 (95%CI: 1.14-1.12) ~ 1.26 (95%CI: 1.19-1.32) となり, いずれの方法でも有意な上昇であった。しかし, 中濃度群のオッズ比は 0.90 (95%CI: 0.85-0.95) ~ 1.02 (95%CI: 0.96-1.09) となり, 有意な低下もしくは上昇しなかった。これは, アトラジン曝露評価の信頼性が低いことにあると著者らは述べている。

Villanueva ら¹³⁾ は, 仏国ブルターニュ地方の 1997 年 10 月 ~ 1998 年 9 月における出生児 3,510 例について, 水道水中アトラジン濃度と早産, 低体重児, および発育遅延との関連を検討したが, いずれもアトラジンによる有意なリスク上昇はみられなかった。

Chevrier ら¹⁴⁾ は、仏国ブルターニュ地方の 3,399 名の妊婦を対象に、妊娠第 19 週の尿におけるアトラジンまたはアトラジン代謝物の有無と胎児毒性を検討した。アトラジンまたはアトラジン代謝産物が検出された妊婦から奇形児出産のリスク増加はなかったが、胎児の成長の抑制に対するオッズ比は 1.5 (95%CI: 1.0-2.2) であり、頭囲の小ささに対するオッズ比は 1.7 (95%CI: 1.0-2.7) で、共に有意であった。

職業曝露のリスクについては、労働者直接ではなく配偶者に対する研究がある。Savitz ら¹⁵⁾ は、カナダの農業人口調査を用いて、質問表調査により 1991-1992 年における男性農業労働者の活動と化学物質の使用および流産、早産、低体重児および性比との関連を検討した結果、いずれも化学物質全体の曝露との関連はみられなかった。個々の物質についての解析は、曝露量の情報がなく分類が重なるので不正確であるが、仕事場におけるアトラジンの使用が早産のオッズ比を 4.9 (95% CI: 1.6-15.0) と有意に上昇させていた。

Petrelli ら¹⁶⁾ によると、南イタリアにおける 184 名の温室の労働者について、初妊時にアトラジン、ベノミル、カルベンダジム、カルバリル、DDT など 10 種の農薬を使用していた 48 名を曝露群、それ以外の 136 名をコントロール群として、自然流産を起こすリスクをロジスティック回帰分析をした結果、コントロール群に比べ曝露群の配偶者は、オッズ比が 11.8 (95%CI: 2.3-59.6) と増大していたが、アトラジン曝露のあった 2 名の配偶者に流産はなかった。

ヒトの発がん性については様々な疫学研究がある。IARC の評価²⁾ によれば、ヒトに対する発がん性は不十分 (inadequate) な証拠にとどまる。症例対照研究においては、多くの研究で対照との差はない。例えば、Rusieki ら¹⁷⁾ では、アトラジン曝露についてコホート研究を行い、曝露は人生における曝露日数を 4 分位にして検討したが、全がん、及び 14 のがんについて有意差は見られなかった。但し非ホジキンリンパ腫について IARC²⁾ では、4 つの研究を紹介しているが、Zahm ら¹⁸⁾ のみアトラジン曝露群に有意な結果が報告されている。Zahm ら¹⁹⁾ は米国の中西部の州で行われた 3 つの症例対照研究をまとめ、全体として 933 人の白人の非ホジキンリンパ腫患者と 2,913 人の対照白人男性の症例対象研究として解析した。非ホジキンリンパ腫患者では、農場で働いたことのない 357 人、アトラジン使用経験あり 130 人に対して、対照群では農場で働いたことのない 1,017 人、アトラジン使用経験あり 249 人となり、アトラジンがオッズ比 1.4 (95%CI: 1.1-1.8) と有意であった。ただし、dichlorophenoxyacetic acid (2,4D) や有機リン農薬の使用で補正すると、アトラジンの曝露のオッズ比は 1.2 (95%CI: 0.9-1.7) となり、有意差

は認められなかった。また、アトラジンなどの除草剤製造工場において、1985 年～1997 年の間に 2,045 人の労働者 (757 人の正社員、1,288 人の契約社員) に 11 例の前立腺がんが発生し、標準化罹患比は 114 (95%CI: 83-152) であったが、実際に生産している工場の正社員では標準化罹患比が 394 (95%CI: 128-960) であったとする報告²⁰⁾ があるが、Prostate Specific Antigen (PSA) 検査の頻度の相違があるなどがあり、著者らは明確に因果関係を示すものではないとしている。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

LD₅₀ (経口) は、マウスについて 1,750 mg/kg、ラットについては 3,080 mg/kg である²¹⁾。他にラットについて 1,869 mg/kg 以上⁴⁾、2,000 mg/kg やメス 670 mg/kg、オス 740 mg/kg (Sherman ラット) の報告がある²⁾。経皮曝露の LD₅₀ はラットでは 2,500 mg/kg 以上と報告され²²⁾、経気道曝露による LC₅₀ はラットでは 5.8 mg/l 以上⁴⁾、710 mg/m³ 以上 (0.7 mg/l 以上)、5,000 mg/m³ 以上 (5.0 mg/l 以上)²³⁾ の報告がある。

2) 亜急性毒性、亜慢性毒性

Santa Maria ら²⁴⁾ は、Wistar ラットに 0, 100, 200, 400, 600 mg/kg を 7 日間または 14 日間強制経口投与した実験で、肝毒性と腎毒性がみられたとしている。肝毒性では投与量に対応して血糖値の低下、血清脂質の上昇がみられ、600 mg/kg 投与群では血清 ALT および ALP の上昇が対照群に比べて有意であった。電顕像では高濃度群の肝臓で滑面小胞体の変性や脂肪の蓄積、ミトコンドリアの膨潤などが肝細胞にみられた。100 mg/kg 投与群では肝臓に対する毒性は認められなかった。腎毒性では尿蛋白の増加、クレアチニンクリアランスの低下、尿中電解質の増加が投与量に対応して認められたと報告している。

US EPA の報告⁴⁾ では、SD ラットに 0, 10, 50, 500 ppm (雄 0, 0.6, 3.3, 34 mg/kg/day, 雌 0, 0.659, 3.35, 35.3 mg/kg/day 相当) を 92 日間混餌投与した実験で、500 ppm 投与群で体重減少と脾臓にヘモジデリン沈着が観察されたとし、NOAEL は 3.3 mg/kg/day と評価している。

3) 慢性毒性、発がん性

発がん性に関して、アトラジンの経口投与による実験に基づいて IARC²⁾ は、実験動物においては十分な証拠があるとしている。Stevens ら^{25,26)} 及び US EPA⁴⁾ の慢性毒性 / 発がん性併合試験の報告では、SD ラットに 0, 10, 70, 500, 1,000 ppm (0, 0.5, 3.5, 25, 50 mg/kg/day 相当) を 2 年間混餌投与した結果、500 及び 1,000 ppm 投与群では、雌雄ともに体重の増加抑制や摂餌量の減少が観察された。500 ppm 投与群では、雄に病理

組織学的な変化はみられなかったが、雌では骨髄の過形成や脾臓の髄外造血がみられた。1,000 ppm 投与群では、雌のみに血液、生化学検査の変化として、モグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血糖値の低下がみられた。病理組織学検査では、雌に筋肉変性、腎臓と膀胱の移行上皮細胞の過形成がみられ、雄に前立腺上皮細胞の過形成、腎臓結石、乳腺の腺房過形成がみられたとしている。さらに、乳腺腫瘍について腺癌と線維腺腫を合わせて評価した場合、2年間の累積発生率は、1,000 ppm 投与群で対照群に比べて有意に増加、500 ppm 投与群では観察期間途中で増加は見られるものの、最終的な累積発生率には有意な増加はなかった。70 ppm 投与群でも腺癌の発生は見られるが、累積発生率の有意な増加には至らなかったとしている。

また、Stevens ら^{25,26)}及びUS EPA⁴⁾は、卵巣摘出及び無処置の雌SDラットに0, 25, 50, 70, 400 ppm (卵巣摘出0, 1.5, 3.1, 4.2, 24.4 mg/kg/day, 無処置0, 1.2, 2.5, 3.5, 20.9 mg/kg/day 相当)を2年間混餌投与した結果、卵巣摘出した動物では乳腺腫瘍の増加は認められなかったが、無処置雌では腺癌と線維腺腫を合わせて評価した場合、400 ppm 投与群で104週間の観察期間内に累積発生率が増加することが示された。一方、70 ppm 投与群では累積発生率に対照群と差がなく、この投与量をNOAELと判断している。Stevens ら^{25,26)}は、卵巣摘出した動物で乳腺腫瘍が認められなかったことは、アトラジンの作用機構には直接的な遺伝毒性が無いことだけでなく、乳腺に対してエストロゲン作用がなかった証拠を示している。むしろ、卵巣に関与する間接的なホルモン調整への影響を意味している。また、SDラットにおける乳腺腫瘍の発生増加は、内因性のエストロゲンやプロラクチンへの曝露が増加した系統や性に特異的に関連しており、この反応は、ヒトへの生物学的関連が無いように思われるとしている。

Wetzel ら²⁷⁾及びUS EPA⁴⁾は、F344ラットに0, 10, 70, 200, 400 ppm (雄0, 0.49, 3.43, 9.87, 20.17 mg/kg/day, 雌0, 0.61, 4.35, 12.71, 26.18 mg/kg/day 相当)を2年間混餌投与した結果、200及び400 ppm 投与群で体重減少や体重の増加抑制のみがみられたのみで、腫瘍発生率の増加は雌雄ともになかったとしている。また、Thakur ら²⁸⁾及びStevens ら²⁶⁾は、CD-1マウスに0, 10, 300, 1,500, 3,000 ppm (雄0, 1.4, 38.4, 194.0, 385.7, 雌0, 1.6, 47.9, 246.9, 482.7 mg/kg/day 相当)を91週間混餌投与した結果、対照群と比較して腫瘍発生率の増加はなかったと報告している。

4) 生殖毒性

アトラジンによる雌における生殖毒性に関連する研究で、Eldrige ら²⁹⁾は、雌SDラット(1群90匹)に0, 2.5, 5, 40, 200 mg/kg を6週間強制経口投与、または0,

25, 50, 400 ppm を6か月間混餌投与した実験で、強制経口投与の200 mg/kg 群及び混餌投与の400 ppm (26 mg/kg 相当) 群ともに性周期の延長がみられたとしている。これらアトラジンの経口投与による性周期延長の特徴として、高濃度の初期影響では発情休止期の延長、長期投与では連続発情の誘発であったと述べており、この試験でのNOAELは50 ppm (3.3 mg/kg 相当)であると報告している。Wetzel ら³⁰⁾もまた、雌SDラット及び雌F344ラットに、400 ppm (26.2 mg/kg 相当)を混餌投与した実験で、SDラットでは性周期の延長及び発情期の日数増加が観察されたが、F344ラットではわずかな性周期の延長がみられるのみであったと報告している。さらに、Cooper ら³¹⁾は、Long-Evans (LE)ラット及びSDラットを使用し、定期的に4日性周期を示した雌に75, 150, 300 mg/kg を21日間強制経口投与した結果、両系統ともに75 mg/kg 群から不規則な性周期がみられ、150 mg/kg 以上の群では偽妊娠の兆候(発情休止期が12日以上継続)が認められたとし、300 mg/kg 群の雌LEラットでは卵子の退行がみられ、性周期は無発情を示したと報告している。

Shibayama ら³²⁾は、卵巣毒性の評価の共同研究の一環として、アトラジンの反復投与毒性試験及び受胎能試験を行った。反復投与毒性試験では、雌SDラット(1群10匹)に、0, 3, 30, 300 mg/kg を2週間または4週間強制経口投与した結果、300 mg/kg 群において、2週間及び4週間投与ともに体重増加の抑制、性周期(発情休止期)の延長及び不規則性周期を示した動物数の増加が観察されたとしている。この群の卵巣では重量の減少がみられ、黄体数の減少、肥大胞状卵胞の増加、黄体細胞の腫大が観察された。さら300 mg/kg 群の4週間投与では子宮重量の減少、30 mg/kg 群の4週間投与でも性周期の延長がみられたと報告している。一方、受胎能試験において、雌SDラット(1群10匹)に、0, 3, 30, 100 mg/kg を交配前2週間強制経口投与した後、無処置の雄と交配させ、妊娠7日まで投与を継続し、妊娠14日に剖検した試験の結果、交尾率、妊娠率、黄体数、着床痕数、胚の生死数等にアトラジン投与による影響は認められなかったとしている。

Foradori ら³³⁾は、卵巣摘出雌Wistarラット(1群5-8匹)に0, 50, 100, 200 mg/kg を4日間強制経口投与し、排卵に関与する血漿中黄体形成ホルモン(LH)と卵胞刺激ホルモン(FSH)、及び生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)活性を検査した実験で、LHは50 mg/kg 以上の投与群、FSHは200 mg/kg 投与群で有意な減少がみられ、これにGnRHの減少も一致していたとしている。この結果から、アトラジンによる性周期の変化と視床下部-下垂体-性腺系からのホルモンの分泌抑制は、中枢性調節機構への干渉によるものと推察

している。

雄における生殖毒性に関連する研究で、Stoker ら³⁴⁾ は、雄ラットに 0, 12.5, 25, 50, 100, 150, 200 mg/kg を生後 23 日から 53 日まで強制経口投与した実験で、全投与群で包皮分離の遅延が認められ、50 mg/kg 以上の投与群で腹側前立腺重量の低下、200 mg/kg 群では生後 45 日に精巣中のテストステロン濃度の低下が認められたとし、これらの影響は、アトラジンによる雄ラットの性成熟の遅延作用を示唆したものと報告している。

催奇形性作用に関して、Cumming ら³⁵⁾ は、4 系統 (Holtzman, SD, LE, F344) の雌ラットの妊娠 1~8 日に 0, 50, 100, 200 mg/kg を強制経口投与した結果、F344 ラットの 100 及び 200 mg/kg 群に着床前胚死亡がみられ、Holtzman ラットの 200 mg/kg 群では着床後胚死亡と血清中黄体ホルモンの増加がみられた報告している。Rayner ら³⁶⁾ は、雌 LE ラットの妊娠 15~19 日に 0, 100 mg/kg を強制経口投与し、生後 1 日に 0 及び 100 mg/kg 群の母動物が哺育している半数の児動物を交換した実験で、アトラジンを投与した母動物が出生し、哺育した雄児に包皮分離の遅延と生後 120 日での前立腺重量の減少がみられたと報告している。

以上のことから、アトラジンの投与による生殖毒性は、主としてホルモンの分泌に関連した影響であることが示唆されたが、妊孕性への影響や催奇形性作用は明確ではなかった。

5) 遺伝毒性

遺伝毒性に関しては一般的には原核細胞、真核細胞ともに突然変異原性はないとされてきた⁸⁾。例えば Shirasu ら³⁷⁾ は枯草菌 *Bacillus subtilis* 株を用いた DNA 修復試験 rec アッセイとサルモネラ菌株及び大腸菌株を用いた Ames 試験で、農薬類の突然変異原性をスクリーニングしたが、アトラジンは陰性であった。また de Bertoldi ら³⁸⁾ は、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いた突然変異原性試験を行い、アトラジンは陰性であった。またマウスの肝臓のミクロゾーム系酵素を用いてアトラジンを代謝活性化した後にも、*Saccharomyces cerevisiae* を用いた突然変異原性試験では陰性であった。なおこの研究では、アスペルギルス属 *Aspergillus nidulance* を用いた変異原性でも gene conversion は陰性であった。比較的近年の研究では、Ribas ら³⁹⁾ がヒト末梢血リンパ球を培養し、アトラジン曝露による姉妹染色分体交換 (S9 代謝活性化系あり、なし共に)、染色体異常、小核試験 (S9 代謝活性化系あり、なし共に) で、遺伝毒性を示さなかった。しかしながら、遺伝毒性に関しては、結論がついていないとする評価²⁾ もあり、また近年のトランスジェニック植物を用いた遺伝毒性解析システム⁴⁰⁾ では、相同組み換えの頻度が $2 \mu\text{g}/\text{l}$ 以上で上昇するという報告もある。

6) 刺激性・腐食性

眼に入った場合の刺激性 (発赤、痛み) は国際化学物質安全カードにあり、ウサギでの軽度な刺激性の報告²³⁾ がある。皮膚刺激性や腐食性は知られていない。皮膚の感作性もモルモットでは報告がある²³⁾ が、ヒトではない。

5. 許容濃度の提案

ヒトの集団において、アトラジンの職業性曝露による明らかな健康影響が起こったという報告がなく、職場における濃度を測定した上での、健康影響を検討した結果もない。生殖毒性についても、現時点では、予防すべき影響とするほどの十分な科学的知見は、疫学的、毒性学的に明らかでない。発がん性に関しても、IARC は、動物実験で観察される腫瘍は系統特異的であってヒトには直ちに適用できるものはないとの判断に基づき Group3 (ヒト発がん物質として分類できない) と分類している。

以上より、動物実験において最も低い濃度で影響が起こっている造血系への影響に基づいて許容濃度を検討するのが妥当と考える。ラットを用いた 2 年間の混餌投与実験で雌ラットの NOAEL は 70 ppm (3.5 mg/kg に相当) と報告されている。これに、ラットとヒトの種差に関する不確実係数を 10 と仮定すると、ヒトの一日許容摂取量は 0.35 mg/kg となる。吸入毒性への変換について、体重 50 kg、呼吸量 10 m^3 として気中濃度に換算すると、 $1.75 \text{ mg}/\text{m}^3$ となる。アトラジンの体内動態が必ずしも明確でないものの、肺からの吸収が 100% とは考えられない点を考慮に入れ、 $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ を許容濃度として提案する。また生殖毒性について、動物実験において限定的な証拠があることから、生殖毒性物質の第 3 群に分類する。

6. 他機関の提案値

職業性曝露の基準として ACGIH の TLV (Threshold limited value) は TLV-TWA (time-weighted average) として $5 \text{ mg}/\text{m}^3$ であったが⁸⁾、これは OSHA の Permissible exposure limit, NIOSH の recommended exposure limit でも同じ数字であった。しかし ACGIH は 7th edition より TLV を $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ とした²⁰⁾。他の国の職業性曝露の基準で $5 \text{ mg}/\text{m}^3$ を採用しているのが、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、オランダ (いずれも TWA) である²⁾。現在、ACGIH が新たに設定した $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (TWA) を採用しているのが、オーストリア、デンマーク、スイスであり、ロシアは $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Short-term exposure limit, STEL) を採用、ドイツは maximum workplace concentration (MAK) としてエアロゾルの吸入可能な分画として $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ を採用している。英国は $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ (TWA) を採用、フィ

ンランドは 10 mg/m^3 (TWA) 及び 20 mg/m^3 (STEL) を採用している。

7. 勧告の履歴

2015 年度（新設）許容濃度 2 mg/m^3 生殖毒性分類第 3 群

文 献

- 1) Merck Index Atrazine. In: Merck Index 14th edition, Rahway (NJ): Merk & Co; 2006. p. 145.
- 2) IARC. Atrazine. In: IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 73, Lyon, IARC; 1999. p. 59-113.
- 3) 日本植物防疫協会. I 農薬の生産, 出荷 2 農薬種類別生産出荷数量・金額表 In: 日本植物防疫協会編, 農薬要覧 2012 年度版, 東京: 城北印刷; 2012. p.4-85.
- 4) US Environmental Protection Agency (US EPA) Atrazine, Toxicology Disciplinary Chapter for the Re registration Eligibility Document, PC Code: 080803 Revised, 2003.
- 5) Abel EL, Opp SM, Verlinde CLMJ, Bammer TK, Eaton DL. Characterization of atrazine biotransformation by human and murine glutathione S-transferase. *Toxicol Sci* 2004; 80: 230-8.
- 6) Koskinen WC, Clay SA. Factors affecting atrazine fate in north central U.S. soils. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997; 151: 117-65.
- 7) Short P, Colborn T. Pesticide use in the U.S. and policy implication: a focus on herbicides. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 240-75.
- 8) ACGIH. Atrazine (and related symmetrical triazines) . In: ACGIH. Documentation of the Threshold Limited Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs) , sixth edition, Cincinnati (OH) : ACGIH; 1991. p. 97-9.
- 9) Perry MJ, Christiani DC, Mathew J, Degenhardt D, Tortorelli J, Strauss J, Sonzogni WC. Urinalysis of atrazine exposure in farm pesticide applicators. *Toxicol Ind Health* 2000; 16: 285-90.
- 10) Mendas G, Vultec M, Galic N, Drenvenkar V. Urinary metabolites as biomarkers of human exposure to atrazine: atrazine mercapturate in agricultural workers. *Toxicol Lett* 2012; 210: 174-81.
- 11) Munger R, Isacson P, Hu S, et al. Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environ Health Persp* 1997; 105: 308-14.
- 12) Rinsky JL, Hopenhayn C, Golla V, et al. Atrazine exposure in public drinking water and preterm birth. *Public Health Rep* 2012; 127: 72-80.
- 13) Villanueva CM, Durand G, Coutte MB, et al. Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small-for-gestational-age status. *Occup Environ Med* 2005; 62: 400-5.
- 14) Chevrier C, Limon G, Monfort C, et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELSGIE birth cohort. *Environ Health Persp* 2011; 119: 1034-41.
- 15) Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, et al. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 1025-36.
- 16) Petrelli G, Figa-Talamanca I, Lauria L, et al. Spontaneous abortion in spouses of greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Health Prev Med* 2003; 8: 77-81.
- 17) Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1375-82.
- 18) Zahm SH, Weisenburger DD, Cantor KP, et al. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Scandinavian J Work Environ Health* 1993; 19: 108-14.
- 19) MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, et al. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 1048-58.
- 20) ACGIH. Atrazine: TLV Chemical Substances 7th Edition Documentation. In: ACGIH. Documentation of the Threshold Limited Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs), seventh edition, Cincinnati (OH): ACGIH; 2014, Atrazine-1-5.
- 21) Dalgaard-Mikkelsen S, Poulsen E. Toxicology of herbicides. *Pharmacol Rev* 1962; 14: 225-49.
- 22) Gaines TB, Linder RE. Acute toxicity of pesticides in adult and weaning rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 7: 299-308.
- 23) National Registration Authority (NRA) for Agricultural and Veterinary Chemicals, Australia. The NRA Reviews of Australia, Section 5 Occupational Health and Safety Assessment. 1997.
- 24) Santa Maria C, Moreno J, Lopez-Campos JL. Hepatotoxicity induced by the herbicide atrazine in the rat. *J Appl Toxicol* 1987; 7: 373-8.
- 25) Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel L, et al. Hypothesis for mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley rats exposed to certain herbicides. *J Toxicol Environ Health A* 1994; 43: 139-54.
- 26) Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel L. A risk characterization for atrazine: oncogenecity profile. *J Toxicol Environ Health A* 1999; 56: 69-109.
- 27) Wetzel LT, Luempert LG III, Breckenridge CB, et al. Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 169-82.
- 28) Thakur AJ, Wetzel LT, Voelker RE, et al. Results of a two-year oncogenecity study in Fischer 344 rats with atrazine. In: Triazine herbicides: Risk Assessment. 1998, pp 384-398. LG Ballantine, JE McFarland, DS Hackett (Eds.). Washigton, DC: American Chemical Society.
- 29) Eldridge JC, Wetzel LT, Tyrey L. Estrous cycle

patterns of Sprague-Dawley rats during acute and chronic atrazine administration. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 491-9.

- 30) Wetzel LT, Luempert LG III, Breckenridge CB, et al. Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 169-82.
- 31) Cooper RL, Stoker TE, Goldman JM, et al. Effect of atrazine on ovarian function in the rat. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 257-64.
- 32) Shibayama H, Kotera T, Shinoda Y, et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity 14) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of atrazine in female rats. *J Toxicol Sci* 2009; Special Issue 1: SP147-55.
- 33) Foradori CD, Hinds LR, Hanneman WH, et al. Effects of atrazine and its withdrawal on gonadotropin-releasing hormone neuroendocrine function in the adult female wistar rat. *Biol Reprod* 2009; 81: 1099-105.
- 34) Stoker TE, Laws SC, Guidici DL, et al. The effect of atrazine on puberty in male Wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci* 2000; 58: 50-9.
- 35) Cumming AM, Rhodes BE, Cooper RL. Effect of atrazine on implantation and early pregnancy in 4 strains of rats. *Toxicol Sci* 2000; 58: 135-43.
- 36) Rayner JL, Enoch RR, Wolf DC, et al. Atrazine-induced reproductive tract alterations after transplacental and/or lactational exposure in male Long-Evans rats. *Tox Applied Pharm* 2007; 218: 238-48.
- 37) Shirasu Y, Moriya M, Kato K, et al. Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutat Res* 1976; 40: 19-30.
- 38) De Bertoldi M, Griselli M, Giovannetti M, et al. Mutagenicity of pesticides evaluated by means of gene-conversion in *Saccharomyces cerevisiae* and in *Aspergillus nidulans*. *Environ Mutagen* 1989; 1980: 2, 359-70.
- 39) Ribas J, Surralles J, Carbonell E, et al. Lack of genotoxicity of the herbicide atrazine in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1998; 416: 93-9.
- 40) Besplug J, Filkowski J, Burke P, et al. Atrazine induces homologous recombination but not point mutation in the transgenic plant-based biomonitoring assay. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004; 46: 296-300.

1,4- ジオキサン
 $C_4H_8O_2$
[CAS No. 123-91-1]

許容濃度 **1 ppm (3.6 mg/m³) (皮)**

発がん性分類 **第 2 群 B**

別名 1,4-ジエチレンジオキシド, ジオキサン, パラ-ジオキサン

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 88.1, 融点 12°C, 沸点 101°C, 比重 (20/4°C) 1.03, 蒸気圧 37 mmHg (25°C), 常温常圧では無色の液体。水, 有機溶剤に溶ける¹⁾。

きわめて引火しやすい〔爆発限界 2.0 ~ 22.0% (空気中)〕。蒸気は比重が空気よりも重いので低い所に滞留し, また空気中で過酸化物を生成して, 爆発性の混合ガスを作りやすい。洗浄剤, 合成皮革, 反応用の溶剤, 塩素系溶剤, 医薬品, 農薬に用いられる¹⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

Young ら (1976) によると, 労働者へ 1.6 ppm で 7.5 時間曝露すると, 99% の 1,4-ジオキサンが, 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) として尿中に排泄される²⁾。Young ら (1977) によると, 成人男性ボランティア 4 人への 50 ppm, 6 時間の曝露による半減期は, 血漿で 59 ± 7 分, 尿中で 48 ± 17 分であり, 尿中への排泄は 99.3% が HEAA, 0.7% が 1,4-ジオキサンで, 曝露終了から 6 時間以内に, 尿中の 1,4-ジオキサンの 90%, HEAA の 47% が排泄され, 18 時間以降では HEAA は検出されなかった³⁾。ヒトでの経口投与による排泄データはない。

3. ヒトに対する影響

マスクなし, 閉鎖され換気のない屋内での 1,4-ジオキサンの 1 週間曝露作業により死亡した症例がある。初めは消化器症状, 次いで筋緊張亢進と神経症状が出現した。入院 1 週間後に腎機能不全で死亡した。剖検では, 間質内出血を伴う腎皮質の壊死, 尿細管腔の赤血球像, 肝細胞壊死, 脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場での曝露濃度は, 208 から 650 ppm であった⁴⁾。

1954 年以降に低濃度 1,4-ジオキサン曝露を受けていた 165 名の作業員の前向き死亡率調査では, 1975 年時点で 12 人が死亡した。そのうち 3 名ががんによる死亡であった。観察された死亡数は, 期待数と比較し統計学的有意差を認めなかった⁵⁾。