

## 許容濃度 (2024) の提案理由

2024年 5月22日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**アニリン**  
**C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>**  
**CAS No. 62-53-3**  
**許容濃度 1 ppm (3.8 mg/m<sup>3</sup>) (皮)**  
**発がん性分類第 2 群 B,**  
**感作性分類皮膚第 1 群,**  
**生殖毒性分類第 2 群**

### 発がん物質分類変更の提案理由

日本産業衛生学会では1988年にアニリンの提案理由書<sup>1)</sup>において許容濃度を設定した。発がん分類については、設定はされていない。その後、膀胱がんに関する疫学及び症例報告やメカニズムに関する報告が公表されており、国際がん研究機関 (IARC)<sup>2)</sup>は2020年にグループ 3 から 2A に変更していることから、発がん分類、及び、許容濃度について検討をした。

### 1. IARC の発がん分類変更の理由

IARC モノグラフの第127巻では、2019年に変更した Preamble に基づいてアニリンの発がん性分類をグループ 3 から 2A へと変更している。つまり、疫学または動物実験からの強い証拠が新たに増加したことによってではなく、4-アミノビフェニル、2-ナフチルアミン、*o*-トルイジン等のヒトに対して発がん性があるとされている芳香族アミンとアニリンの構造、DNA 反応性代謝物の生成過程、及び、DNA との反応部位、遺伝毒性、動物実験での発がんの標的臓器が類似している点 (Mechanistic evidence: strong (a) mechanistic class) から分類を変更している。

### 2. 物理化学的性質ならびに用途

アニリンは精製直後には無色で特有の臭いを持つ油状の液体であって、日光に曝されるか空気と接触することにより次第に褐色を呈する。蒸気圧は低い (20°C, 0.6 mmHg) が、液体あるいは蒸気が皮膚に接触すると健康な皮膚を通して吸収されることが知られている<sup>3)</sup>

分子量93.13, 比重1.022, 融点-6.2°C, 沸点184.4°C, Log Pow 0.94, 水にわずかに溶ける。水に対する溶解度 3.5 g/100 g (20°C)。用途は、染料、媒染料、中間物、MDI (メチレンジフェニルジイソシアネート)、ゴム薬品、医薬品、有機合成、火薬原料、農薬原料などである<sup>4)</sup>。

### 3. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

アニリンは経皮, 経口, 吸入経路で吸収された後, チトクローム P450 (CYP) を介した代謝, 及び, N-アセチル転移酵素 (NAT) を介した代謝を受けることが, ヒト<sup>5)</sup>, 動物<sup>6)</sup>で共通して確認されており, いくつかの代謝物が同定されている。尿中アニリンの半減期は3.5時間<sup>7)</sup>

メトヘモグロビン (Met-Hb) の生成は, 主にアニリン代謝産物のフェニルヒドロキシルアミンにより, 赤血球内のヘモグロビンの 2 価の鉄イオンが酸化され 3 価の鉄イオンになることで起こる。

Met-Hb 形成の過程とは別に, アニリン代謝産物であるニトロソベンゼンは, グロビンの SH 基と共有結合しヘモグロビン付加体 (Hb 付加体) の形成に関与している。ヨーロッパ人の約50%は, NAT2の活性は低く (「遅いアセチル化体」), アニリンのアミノ基の N-アセチル化という主要な解毒経路は効率が悪く, ヘモグロビン付加体の増加をもたらす<sup>8)</sup>。

### 4. ヒトに対する影響

#### 急性影響

古典的に確立されたアニリンの一般毒性としては Met-Hb 形成が最も主要な所見である<sup>9)</sup>。

Henderson and Haggard<sup>10)</sup>によれば, 高濃度曝露で酩酊, 極度のチアノーゼ, 昏睡, 呼吸不全による死亡, 低濃度の慢性曝露で慢性のチアノーゼ, 貧血, 筋力低下, 食欲低下, 膀胱の炎症が生じる。7-53 ppm 曝露が数時間継続する場合軽度の症状を呈すると推定される。

皮膚や呼吸器の保護具 (手袋や呼吸用マスク) は使用せず, アニリン製造業界の標準服を着用し, アセチル化表現型で速度の遅い型を選択した非喫煙志願者 4 名 (男性 2 名, 女性 2 名) のアニリン 2 ppm の 8 時間曝露 (4 時間を 2 回, 15分毎の休憩, 自転車エルゴメーターによる運動で換気量約 30 l/min の条件下) 研究で, 曝露開始 6 時間後に血中 Met-Hb は最大値 1.58%, 曝露開始 8 時間後に尿中アニリンは最大値 305.6 µg/l を示した。血中 Met-Hb は男性に比して, 女性がやや高値であった。同様の条件で, 非喫煙志願者 19 名 (男性 10 名, 女性 9 名, うちアセチル化速度の速い型 4 名) で, アニリン 2 ppm の 6 時間曝露 (3 時間を 2 回, 15分毎の休憩) し, 曝露開始後 48 時間まで, うち 8 名は 5 日間まで, 血中 Met-Hb, 尿中アニリンを測定した。それらの値は, 曝露時間の経過とともに増加した。最大値はともに曝露終了時の平均血中 Met-Hb 1.21 ± 0.29% (範囲 0.80-2.07%), 尿中アニリンの平均値 168.0 ± 51.8 µg/l (範囲 79.5-418.3 µg/l) で, 曝露終了後に, 血中 Met-Hb および尿中アニリンは急速に減少した。曝露終了 24 時間後, 平均血中 Met-Hb は 0.65 ± 0.18% と曝露前のレベル (0.72 ± 0.19%) に改善したが, 尿中アニリンは 17.0 ± 17.1 µg/l と軽度上昇 (曝露

前  $5.7 \pm 3.8 \mu\text{g/l}$  した。また、性差やアセチル化表現型で差はなく、血中 Met-Hb の推定生物学的半減期は約 18 時間であった<sup>11)</sup>。

#### ヒト発がんに関する知見

アニリン単体曝露の研究ではないが、日本の膀胱がん罹患が集団発生した芳香族アミンを取り扱う染料・顔料中間体製造工場の 10 例の報告では、9 例が *o*-トルイジンとアニリン等に複合曝露し、アニリンの曝露期間は 3 ~ 21 年 (平均 13.6 年)、アニリンへの初回曝露から診断までの潜伏期間は 15 ~ 27 年 (平均 21.7 年) であった。9 例中 8 例が喫煙者であり、1 例はアニリン曝露が主体であった<sup>12)</sup>。同工場での標準化罹患比 (SIR) 研究では、各原体から製品製造までの 4 つの工程 (反応、ろ過/洗浄、乾燥/袋詰、蒸留) のそれぞれの従事年数及び従事頻度に基づいて累積代理曝露指標値を推定された。*o*-トルイジン、2,4-ジメチルアニリン等の複合曝露のアニリン非曝露者を基準として、診断日からの潜伏期間 0, 10, 15 年のアニリン累積代理曝露指標値と膀胱がんの SIR との間に量反応関係はなかったが、潜伏期間 5 年ではアニリン累積代理曝露指標値: 0 (アニリン非曝露者),  $0 < - < 50$ ,  $50 < 100$ ,  $100 < 200$ ,  $200 < 300$ , 300 以上の各群の膀胱がんの SIR は, 0, 0, 111.6, 118.4, 183.7, 165.0 で量反応関係があった<sup>13)</sup>。

コホート研究で、アニリンを評価した研究は 2 つあり、*o*-トルイジン<sup>14)</sup>、ベンジジン<sup>15)</sup>等との複合曝露で、アニリン単体曝露の研究はなかった。

Case ら<sup>15)</sup>の英国の染料、アニリン製造工場のコホート研究では、2-ナフチルアミン、ベンジジン、オーラミンを除外したアニリン曝露群 (1,223 名) では一般集団と比較して膀胱がん罹患数 3 名 (期待値 0.83) と上昇を認めしたが、有意ではなかった。Sorahan ら<sup>14)</sup>の英国の化学製品工場でのコホート研究では、アニリン曝露のサブコホート群 (442 名) では、膀胱がんの死亡 8 名 (期待値 2.89)、罹患 15 名 (期待値 6.11) に関連があり、そのサブコホート群で混合曝露 (アニリン、2-メルカプトベンゾチアゾール、フェニル- $\beta$ -ナフチルアミン、*o*-トルイジン) と従事期間との間に量反応関係があったが、4 物質への累積曝露の期間で調整後、その関係は消失した。

米国のゴム化学薬品製造工場のコホート研究では *o*-トルイジン、ニトロベンゼンとアニリンの混合曝露で膀胱がんとの関連があった<sup>16)</sup>。

疫学研究においては、Case ら<sup>15)</sup>の複合曝露の影響を最小にしたアニリン群で一般集団と比して膀胱がん罹患数がやや高いこと、症例シリーズ<sup>12)</sup>でアニリン曝露主体の罹患者の報告があり、SIR 研究<sup>13)</sup>のアニリン曝露群で潜伏期間 5 年のアニリン累積代理曝露指標値とアニリン非曝露者を基準とした膀胱がんの SIR との間に量反応関係を認めたことから、ヒトにおける発がん性が示唆される。

しかし、*o*-トルイジン、ベンジジン等の確立した発がん要因の複合曝露による影響を除外できず、アニリン単体の曝露影響として膀胱がんを評価できていないこと、及び、研究数が少ないことから、ヒトにおける証拠は不十分と考えられた。

#### 5. 動物に対する影響

Oberst ら<sup>17)</sup>によれば 5 ppm のアニリン蒸気にラットを 6 か月間反復曝露 (26 週間, 6 時間/日, 5 日/週) した場合、血中メトヘモグロビン濃度の軽度-中等度の上昇、チアノーゼ以外に有意な変化を認めなかった。

##### 急性影響

イヌはアリールアミン N-アセチルトランスフェラーゼが欠如しており、Met-Hb レダクターゼ活性はヒトよりも低い。ビーグル犬は Met-Hb に対して、「ゆっくりアセチル化」するヒトよりも感受性が高く、最も感受性の高い動物種である<sup>18)</sup>。

Jürgen Pauluhn (2002)<sup>19)</sup>は、ビーグル犬 (各群雄 2 匹、雌 2 匹) にアニリン蒸気  $155, 174 \text{ mg/m}^3$  を 4 時間吸入頭部曝露した結果、臨床徴候なし (3/8)、耳鼻咽喉部粘膜に軽度から中等度の一過性チアノーゼ (4/8)、その影響は曝露期間が長くなると増大する。自然流涎 (2/8) は曝露終了時に消失した。7 匹は曝露中止直後に臨床的に問題ない状態だが、1 匹 ( $174 \text{ mg/m}^3$  群) は曝露期間を通して著しい喘鳴 (過換気)、曝露日に口腔粘膜のチアノーゼを示した。Met-Hb 改善の半減期は 100 分。個々の Met-Hb 濃度と蛋白質付加体濃度との間に明確な関係はなかった。

Jürgen Pauluhn (2005)<sup>18)</sup>は、ビーグル犬 (各群雄 4 匹) にアニリン蒸気  $15.8-493.6 \text{ mg/m}^3$  を 4 時間吸入頭部曝露した結果、Met-Hb は、 $30.3 \text{ mg/m}^3$  以上の 1 時間以上の曝露で有意な増加を認め、4 時間後に最大であった。0.8% Met-Hb の閾値濃度は、 $23.6 \text{ mg/m}^3$  4 時間および  $20.6 \text{ mg/m}^3$  8 時間曝露と推定された。

さらに、 $241 \text{ mg/m}^3$  (雄 4 匹) で全身曝露による Met-Hb を評価し、吸入曝露量に経皮取り込みが加わることを確認した。

##### 亜急性影響

Jürgen Pauluhn (2004)<sup>20)</sup>は、雄 Wistar ラット (各群 30 匹) に、アニリン 0, 10, 30, 90,  $270 \text{ mg/m}^3$  の 2 週間 (0 ~ 11 日, 6 時間/日, 週 5 日) 鼻部曝露し、曝露後 2 週間まで観察した。 $90 \text{ mg/m}^3$  以上で濃度依存性の一過性のチアノーゼ、メトヘモグロビン血症、網状赤血球数の増加、ヘモグロビン濃度/ヘマトクリット/赤血球数の減少、赤血球の形態学的変化 (ハイנטツ小体)、脾臓への影響 (脾腫、ヘモジデリン蓄積、造血細胞増殖の増加) があった。 $30 \text{ mg/m}^3$  以上で病理組織学的な脾臓の造血細胞の増殖を認めた。

### 動物発がんに関する知見

米国の National Cancer Institute の監修下に行われた F344 ラット及び B6C3F1 マウス雌雄各50匹(ラットの対照群のみ各25匹)を1群とし、アニリン塩酸塩を混入した飼料(ラット:0, 0.3, 0.6%, マウス:0, 0.6, 1.2%)を103週間投与した結果、ラットの雌雄では脾臓および体腔内器官に肉腫・線維肉腫(雄0/25, 5/50(10%), 18/48(38%); 雌0/24, 1/50(2%), 7/50(14%))の量反応関係のある増加を認め、さらに雄では血管肉腫(0/25, 19/50(38%), 21/48(44%))の増加を認めた。しかし、マウスでは腫瘍発生の有意な増加を認めなかった<sup>21)</sup>。

Goodman ら<sup>22)</sup>は、NCI-NTP 研究の脾臓および腹膜肉腫の誘発は試験施設の背景データで発生が稀な腫瘍であること、他の芳香族アミンの投与でも同じタイプの腫瘍が発生することを報告した。

CD-F ラット(130匹/各群)にアニリン塩酸塩を2年混餌投与(0, 10, 30, 100 mg/kg 体重/日になるように飼料中濃度を調整)した結果、雄ラットで脾臓の間質性肉腫が中等量群(1/128), 高用量群(21/130)に観察された。脾臓の血管肉腫が高用量群の雄6匹に観察された<sup>23)</sup>。動物実験では、1つの動物種(ラット)ではあるが、2つの独立した機関の適正な研究<sup>21, 23)</sup>で、まれな腫瘍である肉腫・線維肉腫(脾臓や体腔内器官), 血管肉腫(脾臓)の量反応関係のある発生増加を認めることから十分な証拠と判断した。

### 6. 遺伝毒性

CYP-NAT 代謝を受け生成される N-アセトキシアニリンが DNA 付加体を形成することが *in vitro* 実験<sup>24)</sup>で明らかになっているが、ヒトにおいてアニリンが DNA 付加体を形成することを示す根拠はない。動物では、放射性ラベルしたアニリンを用いた研究から、腎、肝、脾臓等の DNA と結合することが示唆されている<sup>25, 26)</sup>が、アニリン-タンパク質、または、アニリン-RNA の結合が主であり、アニリン-DNA 付加体形成は少ないとされている<sup>26)</sup>。

各種遺伝毒性試験の結果について、変異原性は、微生物を用いた遺伝子突然変異試験(Ames 試験)において、概して陰性判定であるが、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験(マウスリンフォーマ試験, HPRT アッセイ)では陽性結果が多い。ただし、アニリンの作用濃度が非常に高濃度領域である。DNA 損傷性は、培養細胞・動物を用いた試験(姉妹染色分体交換試験, 染色体異常試験, 小核試験, コメットアッセイ等)で、いずれの試験系においても、陰性・陽性判定が、おおよそ同程度に混在している<sup>2)</sup>。

活性酸素種によって生成される DNA 塩基酸化損傷

(8-OHdG: 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン)については、アニリンを作用した動物(雄ラット:経口投与、または飲水投与)の脾臓において、一貫して誘導が認められている<sup>27, 28)</sup>。また、酸化ストレス応答に関連する各種バイオマーカー:SOD 活性、脂質酸化、GHS 量変化、抗酸化関連遺伝子(NF- $\kappa$ B 等)、炎症関連遺伝子(TNF $\alpha$  等)の結果も、アニリン作用によって、動物脾臓に酸化ストレスがかかっていることに矛盾しない結果となっている<sup>2)</sup>。さらに、ラット脾臓における腫瘍形成に関連して、塩酸アニリン(0.5 mmol/kg/日, 30日間)の経口投与により、細胞増殖マーカー(PCNA, Ki67等タンパク質)の有意な増加が確認されている<sup>29)</sup>。

以上、DNA 付加体は検出されず、酸化ストレスおよび細胞増殖は認められるものの発がんメカニズムの証拠としては特異性が低いと考え、また遺伝毒性(変異原性・DNA 損傷性)においては、陽性・陰性結果が混在している状況であることから、メカニズムからの証拠は限定的と考えられた。

### 7. 発生毒性

ヒトにおける報告はなかった。

F344雌ラット22~24匹を1群とし、0, 10, 30, 100 mg/kg/day のアニリン塩酸塩水溶液を妊娠7日~20日まで、又は妊娠7日~分娩(生後0日)まで強制経口投与した。妊娠20日に解剖した母ラットでは10 mg/kg/day から相対脾重量の有意な増加、100 mg/kg/day では体重増加量の低下、Met-Hb の増加、白血球数増加、赤血球数減少、平均赤血球容積増加、網状赤血球数増加、赤血球分布幅の増加を認めたが、対照群との間に妊娠率等に差はなかった。一方、100 mg/kg/day 投与の胎児(胎齢20日)は、相対肝重量の軽微な増加と平均赤血球容積の増加、赤血球分布幅の減少を認めたが、胚・胎児の致死性や催奇形性は認めなかった。アニリン投与の母ラットの同腹児では、出生後の相対脾重量の増加はなく、出生後の毒性徴候(体重減少、相対肝重量の増加)は一過性で、出生60日後に差はなかった<sup>30)</sup>。

Wistar 雌ラット(各群12匹)に260 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を対照群、妊娠6~8日, 9~11日, 12~14日, 15~17日に1日1回皮下投与した結果、胎児の心室中隔欠損の発生頻度は対照群1.3%, 妊娠6~8日4%, 9~11日3.6%, 12~14日21.7%, 15~17日7.9%で、12~14日投与群に心血管奇形(主に心室中隔欠損)を最も高頻度に認めた。それに従い、Wistar 雌ラット(各群5~12匹)に0, 195, 260, 325, 390 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を妊娠12~14日まで、1日1回皮下投与した。投与5時間後の母体の平均 Met-Hb 濃度は、対照群0.7%, 195 mg/kg 体重/日以上で、それぞれ、25.1, 31.2, 32.2, 42.4% Met-Hb と上昇した。胎児は、対照群と比して、

195 mg/kg 体重/日以上で体重減少 (0, 195, 260, 325, 390, 260+メチレンブルー (MB) mg/kg/日; 雄児 4.54 ± 0.21, 4.15 ± 0.28, 3.57 ± 0.21, 3.70 ± 0.35, 3.27 ± 0.21, 3.75 ± 0.18 g; 雌児 4.23 ± 0.17, 3.96 ± 0.24, 3.32 ± 0.16, 3.50 ± 0.29, 2.98 ± 0.08, 3.56 ± 0.12 g), 心室中隔欠損 (0, 195, 260, 325, 390, 260+MB mg/kg/日; 1.3, 7.1, 21.7, 30.2, 42.2, 3.9%) の有意な増加を認めた. 390 mg/kg 体重/日で胎児死亡率 (0, 195, 260, 325, 390, 260+MB mg/kg/日; 10.8 ± 17.7, 3.8 ± 6.9, 13.1 ± 8.8, 19.8 ± 17.4, 77.0 ± 31.5, 10.6 ± 10.5%) が増加し, 平均生存胎児数の減少を認めた. アニリン塩酸塩 260 mg/kg 体重/日投与15分後に MB 投与で母体の Met-Hb 血症が改善し, 胎児の心室中隔欠損の発現頻度が減少したことから, 心室中隔欠損は母動物におけるメトヘモグロビン形成による低酸素症での変化と著者は考察した<sup>31)</sup>.

Wistar 雌ラット (各群 5 ~ 7 匹) に 520 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を対照群, 妊娠14日, 15日, 16日に1回皮下投与した結果, 胎児の口蓋裂の発生数は対照群 0, 妊娠14日 0, 15日 35 (53.8%), 16日 0 で, 15日投与群にのみ口蓋裂を認めた. それに従い, Wistar 雌ラット (各群 5 ~ 7 匹) に 0, 260, 390, 520, 620 mg/kg/日のアニリン塩酸塩を妊娠15日に1回皮下投与した. 投与5時間後の母体の平均 Met-Hb 濃度は, 対照群 1.0%, 260 mg/kg 以上で, それぞれ, 25.2, 33.8, 34.9, 39.2% Met-Hb と上昇した. 胎児は, 対照群と比して, 260 mg/kg/日以上で体重減少 (0, 260, 390, 520, 620 mg/kg/日; 雌児 3.01 ± 0.20, 2.80 ± 0.15, 2.57 ± 0.19, 2.28 ± 0.23, 2.25 ± 0.24 g; 雌児 2.81 ± 0.22, 2.55 ± 0.16, 2.40 ± 0.24, 2.15 ± 0.06, 2.11 ± 0.20 g) を認めた. 390 mg/kg 以上で口蓋裂 (0, 260, 390, 520, 620 mg/kg/日; 0, 0, 9 (10.5%), 37 (53.2%), 39 (57.4%)) が増加し, 軽度の下顎後退症 (mandibular retrognathia) を認めた. アニリン塩酸塩 520 mg/kg 投与15分後に MB 投与で母体の Met-Hb 血症 (投与5時間後) が 30.4 ± 2.8% から 7.7 ± 2.6% へ改善し, 胎児の口蓋裂の発現頻度が 49 (58.3%) から 20 (21.2%) へ減少したことから, 口蓋裂は母動物におけるメトヘモグロビン形成による低酸素症での変化であると著者は考察した<sup>32)</sup>.

ヒト H295R 細胞を 0.0001-1,000 μM のアニリンで処理し, ステロイド合成経路を分析した. アニリン曝露はプロゲステロン, 17-ヒドロキシプロゲステロンの濃度を上昇させ, CYP21 の活性が低下することを示唆した. また, C57BL/6JBomTac 雌マウス (各群10匹) に, 対照群, アニリン 31 mg/kg/日, 93 mg/kg/日を妊娠7日から分娩まで毎日強制経口投与した結果, 4~10週齢の雄児動物は, 対照群に比して高用量群 (93 mg/kg/日) で肛門性器間距離が短縮した. 体重あたりの精巣・精巣上体の大きさ, 精巣重量や精細管の精子形成には差がなかった<sup>33)</sup>.

C57BL/6JBomTac 雌マウス (各群10匹) に, 対照群, アニリン 31 mg/kg/日, 93 mg/kg/日を妊娠7日から分娩まで毎日強制経口投与した結果, 7週齢の雌児は, 対照群と比して有意ではないが原始生殖細胞, 卵胞の減少の傾向がみられた. 対照群に比して, 生後4週の雌児は, 93 mg/kg/日で肛門性器間距離が短縮し, 6~10週の雌児, 31 mg/kg/日以上で肛門性器間距離が短縮した<sup>34)</sup>.

## 8. 許容濃度の提案

許容濃度は, 血中 Met-Hb を影響とし, 2 ppm の8時間曝露の志願者研究<sup>11)</sup>で, 曝露開始6時間後が血中 Met-Hb の最大値 1.58% で, かつ可逆性であること, また動物実験<sup>20)</sup>の 10 mg/m<sup>3</sup> (2.6 ppm) 亜慢性曝露で病理組織学的な脾臓の造血細胞の増殖を認めないことから, 現行の 1 ppm の勧告を維持する. また, 引き続き「皮」マークを付す. 但し, 液体あるいは蒸気のアニリンは, 皮膚に接触すると吸収されることから, 気中濃度が許容濃度以下であれば血中 Met-Hb が生じないというわけではなく, 皮膚吸収に対する防御も必要である.

皮膚感作性分類については, とくに新たな知見の報告がないことから第1群を維持する.

発がん性分類は, 疫学研究において, ヒトにおける膀胱がんが示唆される<sup>13-15)</sup>が, o-トルイジン, ベンジジン等の確立した発がん要因の複合曝露による影響を除外できず<sup>13-15)</sup>, アニリン単体の曝露影響として膀胱がんを評価できていないこと<sup>13, 14)</sup>, および, 研究数が少ないこと<sup>15)</sup>から, ヒトにおける証拠は不十分と考えられた. 動物実験でみられた腫瘍<sup>21, 23)</sup>は, 疫学研究でみられた膀胱がんとは異なるが, 肉腫・線維肉腫 (脾臓や体腔内器官), 血管肉腫 (脾臓) の発生はヒトとの関連性を否定できる証拠がないため評価に利用し動物実験の証拠が十分であると考えられた. 発がんメカニズムの観点からは, アニリンがヒト, 動物, 細胞レベルでの DNA 付加体を形成することを強く主張することは難しい. また, 各種遺伝毒性試験においては, 遺伝毒性を有するとしても, その程度は弱いものと考えられた.

生殖毒性分類は, 妊娠中のアニリン塩酸塩の曝露により口蓋裂<sup>32)</sup>や心室中隔欠損<sup>31)</sup>など明確な有害影響が認められている報告があることから, アニリンは「生殖毒性第2群」とする.

以上のことから, 皮膚感作性分類は第1群, 発がん性分類はヒトの疫学からの証拠は不十分, 動物発がんの証拠は十分, 発がんメカニズムからの証拠は限定的と考え, アニリンを第2群 B に分類すること, 生殖毒性は第2群に分類することを提案する.

## 9. 他機関の提案値

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (1979), skin (1961),

A3, Animal carcinogen with unknown relevance to humans. (1996)  
 BEI p-Aminophenol with hydrolysis in urine 50 mg/l (End of shift) (2004)  
 DFG MAK (1983) 2 ppm, Absorption through the skin; H (1981), Sensitization; Sh (2006)  
 BAT value (2015) 500 µg aniline (after hydrolysis)/l urine [end of exposure or end of shift]  
 BLW (2015) 100 µg aniline (released from haemoglobin conjugate)/l erythrocyte fraction of whole blood [after exposure for at least 3 months]  
 IARC 2A (2020)

## 10. 勧告の履歴

2024年 許容濃度 1 ppm, 発がん性分類 第2群B, 感作性分類 皮膚第1群, 生殖毒性分類 第2群  
 2012年 感作性分類 皮膚第1群  
 1988年 許容濃度 1 ppm  
 1961年 許容濃度 5 ppm

## 文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の暫定値の提案理由書. 産業医学 1988;30:334-5.
- 2) IARC. Aniline and aniline hydrochloride. IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS 2021;127:109-242.
- 3) Dutkiewicz T. Aniline vapour absorption in men. Medycyna Pracy 1961;12:1-14.
- 4) 17221の化学商品2021年版. 化学工業日報社. 2021年1月28日.
- 5) Modick, Weiss, Dierkes, et al. Human metabolism and excretion kinetics of aniline after a single oral dose. Arch Toxicol 2016;90:1325-33.
- 6) Kao, Faulkner, Bridges. Metabolism of aniline in rats, pigs and sheep. Drug Metab Dispos 1978;6:549-55.
- 7) Piotrowski J, Pracov L. Aniline. 1972;24:94-97. MAK Value Documentation 2010b より引用.
- 8) Hartwig A. MAK Commission. Aniline. MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2019;4(1):1-19.
- 9) 石津澄子. E. 染料中間体中毒. 久保田重孝編. 職業病とその対策. 東京: 興生社, 1969;223-57.
- 10) Henderson Y. and Haggard H.W. Noxious Gases, 2nd ed. Reinhold, New York: 1943.
- 11) Käfferlein, Broding, Bünger, et al. Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. Arch Toxicol 2014;88:1419-26.
- 12) Nakano, Omae, Takebayashi, et al. An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. J Occup Health 2018;60:307-11.
- 13) Nakano, Shinagawa, Eitaki, et al. Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine and other aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health 2021;94:1427-39.
- 14) Sorahan. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. Occup Med 2008;58:496-501.
- 15) Case and Pearson. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med 1954;11:213-6.
- 16) Carreón, Hein, Hanley, et al. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med 2014;71:175-82.
- 17) Oberst FW, Hackley EB and Comstock CC. Chronic toxicity of aniline vapor (5ppm) by inhalation. Arch. Ind. Health 1956;13:379-84.
- 18) Pauluhn J. Concentration-dependence of aniline-induced methemoglobinemia in dogs: a derivation of an acute reference concentration. Toxicology 2005;214:140-50.
- 19) Pauluhn J. Aniline-induced methemoglobinemia in dogs: pitfalls of route-to-route extrapolations. Inhal Toxicol 2002;14:959-73.
- 20) Pauluhn J. Subacute inhalation toxicity of aniline in rats: analysis of time-dependence and concentration-dependence of hematotoxic and splenic effects. Toxicol Sci 2004;81:198-215.
- 21) National Cancer Institute. Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1978;130:1-115.
- 22) Goodman, Ward and Reichardt. Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline hydrochloride, 1-chloroaniline, azobenzene, o-toluidine hydrochloride, 4,4' sulfonyle dianiline, or D & C Red No. 9. J Natl Cancer Inst 1984;73:265-73.
- 23) United States Environmental Protection Agency. CIIT aniline hydrochloride study. 104-Week chronic toxicity study in rats: Aniline hydrochloride. Final report. Vols I and II. Prepared by Haskell Laboratory. National Technical Reports Library-National Technical Information Service (NTIS). Accession No. OTS00000721. [Online]. 1982 [cited 2023 Jul 3]; Available from: URL: <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/>
- 24) Králík A, Linhart I, Váňa L, et al. Identification of new DNA adducts of phenylnitrenium. Chem Res Toxicol 2015;28:1317-25.
- 25) Roberts JJ, Warwick GP. The covalent binding of metabolites of dimethylaminoazobenzene, beta-naphthylamine and aniline to nucleic acids in vivo. Int J Cancer 1966;1:179-96. IARC から引用.
- 26) McCarthy DJ, Waud WR, Struck RF, et al. Disposition and metabolism of aniline in Fischer 344 rats and C57BL/6 X C3H F1 mice. Cancer Res 1985;45:174-80.
- 27) Wu X, Kannan S, Ramanujam VM, et al. Iron release and oxida-

- tive DNA damage in splenic toxicity of aniline. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:657–66. (アブストラクトのみ)
- 28) Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, et al. Oxidative DNA damage and its repair in rat spleen following subchronic exposure to aniline. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:247–53.
- 29) Wang J, Wang G, Ma H, et al. Enhanced expression of cyclins and cyclin-dependent kinases in aniline-induced cell proliferation in rat spleen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;250:213–20.
- 30) Price CJ, Tyl RW, Marks TA, Paschke LL, Ledoux TA and Reel JR. Teratologic and postnatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fischer 344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1985;77:465–78.
- 31) Matsumoto K, Matsumoto S, Fukuta K, et al. Cardiovascular malformations associated with maternal hypoxia due to methemoglobinemia in aniline hydrochloride-treated rats. *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41:118–23.
- 32) Matsumoto K, Seki N, Fukuta K, et al. Induction of cleft palate in aniline hydrochloride-treated rats: possible effect of maternal methemoglobinemic hypoxia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41:112–7.
- 33) Holm JB, Chalmey C, Modick H, et al. Aniline Is Rapidly Converted Into Paracetamol Impairing Male Reproductive Development. *Toxicol Sci* 2015;148:288–98.
- 34) Holm JB, Mazaud-Guittot S, Danneskiold-Samsøe NB, et al. Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility. *Toxicol Sci* 2016;150:178–89.

**クロチアニジン**  
 $C_6H_8ClN_5O_2S$   
**[CAS No. 210880-92-5]**  
**許容濃度 0.4 mg/m<sup>3</sup>**  
**生殖毒性分類第3群**

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

クロチアニジンはネオニコチノイド系殺虫剤である。分子量：249.7，無色粉末，無臭，融点：176.8℃，蒸気圧： $1.3 \times 10^{-10}$  Pa (25℃)，水溶解性：327 mg/l (20℃)，オクタノール／水分配係数：0.7 (25℃)，加水分解性半減期：1.5年 (25℃，緩衝液pH9)<sup>1)</sup>。

2001年12月に非食用として，2002年4月に食用作物について農薬登録。特にチョウ目，カメムシ目，ハエ目，アザミウマ目などの害虫に効果があり，イネや大豆等の野菜栽培，芝に使用されるが，松くい虫防除や室内でのシロアリ駆除にも使用されている<sup>1)</sup>。製品は粉剤，粒剤，水溶剤などが市販されており，広く散布に用いられる他，育苗箱処理，植穴処理，種子処理など，多様な処理方法が可能である。蒸気圧が低いため揮発性は低く，労働現場においてはビニールハウス等で散布を行う際の吸入が主な曝露であると考えられる。原体の国内生産量と輸入量は，それぞれ455.2 t，20.0 t (2018年)，162.9 t，48.5 t (2019年)，91.3 t，57.3 t (2020年)<sup>2)</sup>。

### 2. 吸収，分布，代謝，排泄および曝露状況

重水素標識したネオニコチノイド (アセタミプリド，クロチアニジン，ジノテフラン，イミダクロプリド) それぞれ5 μgの混合物を9人の健康成人に単回経口投与し，投与後連続4日間，24時間蓄尿試料を採取した。その後，12人の健康な成人を対象とした非重水素標識ネオニコチノイド2 μg投与試験を行い，実験モデルの検証を行った。24時間蓄尿は投与前日からのものと，投与後1日のものを実施した。また，スポット尿の採取を摂取から24時間毎に168時間後まで実施した。5 μg投与試験にて，クロチアニジンの排泄は1日目が最大で，その後排泄量は直線的に減少し，投与後96時間以内に摂取したうちの63.7%が未変化体で尿中に回収された。半減期は0.58日であった。2 μg投与試験にて，クロチアニジンの排泄量は1日目で最大となった<sup>3)</sup>。

8週齢の雄雌Wistarラットに，[ニトロイミノ-<sup>14</sup>C]-または[チアゾリル-2-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを5 mg/kg (低用量) または250 mg/kg (高用量) で単回経口投与し，クロチアニジンの吸収，分布，排泄および代謝を調べた。経口投与した<sup>14</sup>Cは，投与後2時間以内に腎臓及び肝臓を中心に全組織・臓器に迅速かつ広範囲に分布したが，蓄積は認められず全組織・臓器から迅速かつほぼ完全に排泄された。経口投与された<sup>14</sup>Cは，投与後2日以内

にほぼ完全に尿および糞便中に排泄され、投与量の約90%が尿を介して排泄された。排泄物中の主要化合物はクロチアニジンで、投与量の60%以上を占めた。ラットにおけるクロチアニジンの主な代謝反応は、N-(2-chlorothiazol-5-ylmethyl)-N'-nitroguanidine を生成する酸化脱メチル化と、チアゾリルメチル部位とニトログアニジン部位間の炭素-窒素結合の切断であることが確認された。ニトログアニジン部位は、主に N-methyl-N'-nitroguanidine に変換され、チアゾール部分は、さらに 2-(methylthio)thiazole-5-carboxylic acid に変換された。高用量で<sup>14</sup>C の排泄が一過性に遅延した以外は、クロチアニジンの生体内動態、排泄、分布および代謝速度は、投与量および性により大きな違いはなかった<sup>4)</sup>。

体重 25-30 g の雄 albino Swiss-Webster マウスにチアメトキサム (TMX)、クロチアニジン (CLO)、TMX と CLO それぞれの脱メチル体 (TMX-dm, CLO-dm) を 20 mg/kg、Me<sub>2</sub>SO 溶液として麻酔下で腹腔内投与し、代謝物の特性評価および脳、肝臓、血漿および尿の薬物動態分析を行った。脳、肝臓、血漿は投与後 15, 30, 60, 120, 240 分に採取した。また別の実験では、組織、尿および糞を投与後 24 時間に採取した。組織は新鮮なうちに、排泄物は -80°C で保存後 2 日以内に分析した。TMX, TMX-dm, CLO および CLO-dm の 37 種の代謝物を同定し、分子量およびその構造を推定した。軽微な反応には、TMX → TMX-dm や CLO → CLO-dm が含まれた。CLO-dm は、脳内で一部が CLO に再メチル化された。これら 4 化合物はいくつかの代謝物を共通に有し、組織中には親化合物のニトロソグアニジン、アミノグアニジン、尿素誘導体が、尿中ではメチルニトログアニジン、メチルグアニジン、ニトログアニジンが検出された<sup>5)</sup>。

8-12 週齢の妊娠した雌 ICR マウスに 65 mg/kg クロチアニジンを単回強制経口投与し、1, 3, 6 時間後に採血してクロチアニジンとその代謝物 (デスマチルクロチアニジン, デスマチルデスニトロクロチアニジン, デスニトロクロチアニジン, 1-メチル-3-ニトログアニジン, グアニジンウレア) の母体-胎児間の移行と残留性を分析した。母親と胎児の血中クロチアニジン及びその 5 つの代謝物は、ほぼ同程度の濃度を示した。母親では、クロチアニジンが投与 1 時間後にピーク値を示し、3 時間と 6 時間後には急速に低下し、胎児も同様の結果を示した。クロチアニジンが胎盤を速やかに通過することが明らかとなった<sup>6)</sup>。

ヒトの曝露状況は日本の妊婦の日常生活におけるネオニコチノイド曝露量および曝露源についての報告がある。2014 年から 2016 年の間に熊本市の産婦人科医院で出産した妊婦 109 名から、妊娠第 1 期、第 2 期、第 3 期のスポット尿サンプルを採取した。第 2 期の 4 名、第 3 期の 9 名からは尿サンプルを採取することができなかったため、

のべ 314 検体で分析した。年齢、身長、体重は医療記録から収集、食物摂取については、Food frequency questionnaire (FFQ) を用いて調査した。チアメトキサムとクロチアニジンの検出率は高く、それぞれ 83.4% と 80.9% であった。クロチアニジン濃度の中央値は 15.3 μg/g creatinine であり、過去の研究と比較してかなり高い値であった。アセタミプリド、イミダクロプリド、ジノテフラン、アセタミプリド-N-デスマチルの検出率は低く、それぞれ 0.6%, 0.6%, 10.9%, 5.8% であった。チアクロプリドは検出されなかった。クロチアニジンの濃度が検出限界以下であったサンプルについては、検出限界 (μg/l) の半分の値を代入し、中央値で二分割 (中央値以上と中央値未満) した。尿中クロチアニジン濃度をアウトカムとした多重ロジスティック回帰分析の結果、豆類の摂取が中央値より多い群で有意にオッズ比が上昇していた。日本の妊婦は日常生活でネオニコチノイドに曝露されていると思われる、クロチアニジン等の使用量が多い豆類の摂取が主な曝露源である可能性が示唆された<sup>7)</sup>。

土壌処理作業におけるクロチアニジンの実験的曝露について中国の報告がある。平均気温 9°C、相対湿度 65%、平均風速 0.2 m/s の屋外で、16 名の作業者が、22 kg の土壌と 1,000 ml の 20% クロチアニジンをバケツ内で混和して、乾燥後 0.16 エーカーに撒く作業を実施した。皮膚への曝露は、下着もしくは皮膚に貼り付けたガーゼに付着したクロチアニジンの量を測定した。吸入量は、XAD-2 resin を呼吸領域に設置した空気サンプリング法 (2l/min) を用いて評価した。主な曝露経路は経皮沈着 (実際は被服、帽子、手袋等と露出していた顔面及び首への沈着) であった。保護衣服を着用しないときのクロチアニジンの総皮膚曝露量は、51.7 mg/kg (SD = 20.59) と推測され、手が 36% を占めた。顔面、首、手の付着量から換算して、長袖シャツ、長袖ズボンを装着すると、経皮曝露量は、約 80% 低減されるとした。吸入曝露量は 0.04 mg/kg (SD = 0.02) であった<sup>8)</sup>。

### 3. ヒトに対する影響

タイ北部のチェンマイ県ファーン地区で 18~40 歳の男性農業従事者 143 名の有機リン系並びにネオニコチノイド系殺虫剤への曝露の実態が報告された。尿中ジアルキルリン酸 (有機リン系)、尿中ネオニコチノイドとそれらの代謝物、血清ステロイドホルモンを測定して関連性を分析した。ネオニコチノイド系代謝物の中では、イミダクロプリドが最も尿中濃度が高かったが (幾何平均濃度 17.4 ng/ml)、クロチアニジンも幾何平均濃度 7.4 ng/ml 検出された。尿中クロチアニジンは、血清アンドロステンジオンレベルと正の相関を示したが、血清コルチゾンレベルと負の相関を示し、潜在的なステロイド産生系への影響が示唆された<sup>9)</sup>。

同じ対象者で、有機リン系並びにネオニコチノイド系殺虫剤への混合曝露と血液学的パラメーターとの関連を調べた報告がある。Bayesian kernel machine regression モデルを用いて全ての化合物とその代謝物の尿中濃度と各パラメーター（ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、赤血球分布幅（RDW）、RBC、WBC、リンパ球、好中球、好酸球、単球、血小板）の関連を分析したところ、MCHCにおいて濃度が50パーセントの群と比較して、濃度が60パーセント及びそれ以上の群で有意に低下しており、負の相関が認められた。更に、それぞれの化合物の尿中濃度を対数変換してMCHCとの関連を調べたところ、クロチアニジンのみが負の関連を示しており、クロチアニジンがMCHCを減少させる可能性が最も高い化合物であることが確認された<sup>10)</sup>。

ヒトにおける皮膚症状、生殖毒性、発がん性については、報告はみられなかった。

#### 4. 実験動物等における毒性

##### 急性毒性

ラット経口におけるLD50は雌雄とも > 5,000 mg/kg、マウス経口におけるLD50は雄 389 mg/kg、雌 465 mg/kg、ラット経皮におけるLD50は雌雄とも > 2,000 mg/kg、ラット経気道におけるLC50は雌雄とも > 6.141 mg/lとの報告がある<sup>1)</sup>。

##### 亜急性毒性

6週齢の雌Wistarラット（4匹/群）を、クロチアニジン100, 163, 225, 288または350 mg/kg/dayを0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解して28日間強制経口投与した。対照群にはこの水溶液のみ強制経口投与した。投与1週間後、対照群と比較して288, 350 mg/kg/day投与群で有意な体重減少が認められたが、3週間後には差は認められなかった。投与終了後、肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、胸腺、心臓及び脳を摘出して影響を調べたところ標的臓器は肝臓であった。体重あたりの肝重量割合が163, 225, 288 mg/kg/day投与群でコントロールと比較して有意に高かった。病理組織学的検査では、225, 288, 350 mg/kg/day投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が（288, 350 mg/kg/day投与群でコントロールと比較して有意）、すべての投与群で細胞質の変性が（100, 225, 288 mg/kg/day投与群でコントロールと比較して有意）認められた。肝トリグリセリドの蓄積は観察されなかった<sup>11)</sup>。

6週齢のSprague-Dawley雄ラット（6匹/群）に、それぞれクロチアニジン0.5% carboxymethylcelluloseに溶解し、0, 30, または300 mg/kg/dayの量（7.5 ml/kgに調整）で28日間強制経口投与し、免疫系への影響につい

て検討した。餌と水は自由に摂取させた。300 mg/kg/day群では、緩便、体重増加抑制、臓器重量の有意な変化（胸腺：減少、肝臓：増加）、腸内細菌叢の変化がみられた。免疫系臓器に明らかな病理組織学的変化は認められなかった。耳介の肉芽腫が30と300 mg/kg体重/day群の各1匹に見られたが、耳介の厚みや免疫組織化学的に明らかな影響を認めなかった<sup>12)</sup>。

9週齢の雄C57BL/6NCrSlcマウス（5匹/群）に、それぞれクロチアニジンをゲルに溶かし、0, 10, 50または250 mg/kg/dayの量で28日間経口摂取させ、それぞれの濃度においてストレスあり群となし群をつくり、免疫組織化学および行動解析を行った。餌と水は自由に摂取させたが、クロチアニジンを溶解したゲルは、水の代用としても用いた。ゲルに溶解するクロチアニジンの量は、クロチアニジン純度（95%）、1日あたりのゲル摂取量（5 g/日/マウス）、総ゲル重量（60 g）、および平均マウス体重（実験開始時24 g）から計算した。すべてのゲルを毎日秤量して、クロチアニジン曝露量を推定した。ストレスは、以下の6つのストレスラーを使用した：室温で5分間の強制水泳、24時間の餌と水の剥奪、一晩の連続照明、30分間の水平ケージ振とう（80 rpm）、24時間のケージメイトの入れ替え（他のマウスを入れ替える）と24時間の濡れた寝床。マウスは4週間、さまざまな時間に1日あたり2つの軽度のストレスラーにランダムにさらされた。すべてのクロチアニジン投与群で1日あたりのゲル摂取量が有意に減少した。クロチアニジン投与群ではストレス群で非ストレス群に比べゲル摂取量が有意に減少した。250 mg/kg/day群の体重は、他の3つの群の体重よりも有意に低かった。クロチアニジン+ストレス群の精巣では、精上皮の空胞化と抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ4の免疫反応性の低下が観察された。オープンフィールド試験では、自発運動には影響がなかったが、クロチアニジンとストレスの両方によってマウスの不安様行動が増加した<sup>13)</sup>。

##### 亜慢性毒性

生後7日の雄Wistar albinoラット（6匹/群）に、クロチアニジンを0, 2, 8または32 mg/kg/dayの用量（製品を蒸留水に溶解・投与量は1 ml/kg bw）で、90日間強制経口投与した。対照群には蒸留水のみ投与した。餌と水は自由に摂取させた。32 mg/kg/day群では、右精巣上部尾部、精囊の絶対重量および体重の有意な減少が認められた。32 mg/kg/day群では精巣上部精子濃度が有意に減少し、8 mg/kg/day群および32 mg/kg/day群では対照群に比べ異常精子率が増加した。テストステロン値は対照群に比べ32 mg/kg/day群で有意に減少した。全投与群において、グルタチオンの有意な減少が認められた。32 mg/kg/day群の精巣の生殖上皮において、TUNEL陽性細胞数が有意に増加した。8 mg/kg/dayおよび32



mg/kg/day 群では、ドコサペンタエン酸、アラキドン酸、パルミチン酸およびパルミトレイン酸のみがコントロールと比較して有意に上昇した。精子のDNA断片化は、32 mg/kg/day 群で観察されたが、2 mg/kg/day および 8 mg/kg/day では観察されなかった<sup>14)</sup>。8 mg/kg/day 群で異常精子率が増加したことより、LOAEL が 8 mg/kg/day、全投与群でグルタチオンの有意な減少が認められており、この変化自体は有害影響と判断できないことから LOEL を 2 mg/kg/day と判断した。

8-9週齢の雄 Wistar albino ラット（6匹/群）クロチアニジンを、0, 2, 8 または 24 mg/kg/day の用量（製品を蒸留水に溶解して調整・投与量は 1 ml/kg bw）で、90日間強制経口投与し、生殖系への影響を検討した。餌と水は自由に摂取させた。クロチアニジン投与により、血清テストステロン値および精子パラメータ（濃度、運動率、形態など）に有意な変化は認められなかったが、精巣上体は 8 mg/kg および 24 mg/kg、右精巣上体尾部は 8 mg/kg、精嚢は 2 mg/kg で絶対重量の有意な減少、精巣上体は 2 mg/kg、8 mg/kg および 24 mg/kg、右精巣上体尾部 8 mg/kg、精嚢は 2 mg/kg および 8 mg/kg で相対重量（absolute weight: mg/bw）の有意な減少を認めた。すべての投与群で精子 DNA の断片化は起こらず、精細管におけるアポトーシス指数、 $\alpha$ -トコフェロールおよびグルタチオンレベルにも変化はなかったが、チオバルビツール酸反応物質レベルおよびコレステロールレベルはすべてのクロチアニジン投与群で有意に増加した。すべてのクロチアニジン投与群において、精巣のパルミチン酸、リノール酸およびアラキドン酸が有意に上昇した。また、すべてのクロチアニジン投与群において、対照群と比較し 20:4/18:2（アラキドン酸/リノール酸）比の低下と 18:1n-9/18:0（オレイン酸/ステアリン酸）比の上昇が認められた<sup>15)</sup>。

#### 生殖毒性

4 週齢の雄と雌の Crlj: CD1 マウスにクロチアニジンを、F0 世代の 5 週齢から F1 世代の 11 週齢まで、0.003%（平均値 3.84-4.97 mg/kg/day 程度）、0.006%（平均値 8.40-9.97 mg/kg/day 程度）または 0.012%（平均値 17.31-21.99 mg/kg/day 程度）の食餌レベルで雌雄各濃度 10 匹、計 60 匹のマウスに混餌投与した。対照群（雌雄各 10 匹）には、対応する期間、通常飼料のみを与えた F0 世代で 8 週齢時に実施した 10 分間の行動測定（300×202×205 mm のアクリル樹脂製直方体ケージ内での探索行動）では、雄の平均移動時間、立ち上がり回数、および立ち上がり時間で、用量依存的増加傾向がみられた。出生時の同腹児数、同腹児体重および性比に関するクロチアニジンの悪影響はなかった。F1 世代雌雄の平均体重は、授乳初期に有意な増加も見られた。F1 世代の行動発達パラメーターに関しては、雄雌の生後 7 日での遊泳頭角度な

ど、有意な変化を示したものが認められた。F1 世代での 10 分間の行動測定（300×202×205 mm のアクリル樹脂製直方体ケージ内での探索行動）では、3 週齢の雌の立ち上がり回数に用量依存的増加傾向がみられ、また 8 週齢雄の移動時間でも用量依存的増加傾向がみられた。F1 世代において、クロチアニジンは複数の行動指標に影響を与えることが示唆された<sup>16)</sup>。

クロチアニジンの発達期の曝露は、精巣により深刻な影響を与えると考えられることから、出生前および出生後早期曝露の雄生殖毒性について検討された。妊娠中の C57BL/6 マウスに、クロチアニジン 0, 10 または 50 mg/kg/day となるように配合したゲルを胎生 0.5 日から生後 14 日の間に摂取させた。その後、精巣の発育に必要なセルトリ細胞の増殖は生後 14 日前後で一定となることから、14 日目の雄の子の精巣を調べた。クロチアニジン 50 mg/kg 体重/day 投与群では、精巣重量および精細管あたりの生殖細胞数が減少し、生殖細胞を含まない異常な精細管が観察された。しかし、アポトーシス細胞数および増殖活性は、対照群とクロチアニジン曝露群との間に有意な差はなかった。また、アンドロゲン関連パラメーターである精巣あたりのライディッヒ細胞体積、セルトリ細胞数、尿細管径にも有意な差は認められなかった。クロチアニジンの胎内および授乳期曝露が生殖細胞数を減少させることを示したが、出生前および出生後早期のライディッヒ細胞におけるステロイド生成に影響を与えなかった<sup>17)</sup>。

なお、クロチアニジンが雄性生殖器に与える影響については、亜慢性毒性の欄で記載したように成熟動物及び幼若ラットに 90 日間の投与を行った実験で、精子や雄性生殖器に影響が認められている<sup>14, 15)</sup>。また、発がん性欄に記載した 2 年間投与試験では卵巣への影響が認められている。以上を総合すると、繁殖能の低下を明確に示した報告はないものの、次世代の行動影響や生殖器への影響等、生殖毒性を示唆する限定的な証拠があるものと判断される<sup>18, 19)</sup>。

#### 発がん性

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0, 150, 500, 1,500 及び 3,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。1,500 ppm 以上投与群雌で甲状腺 C 細胞腺腫の所見数増加が認められた。しかし、用量相関性が認められず、また前癌病変である C 細胞過形成の所見数に有意な増加が認められなかったため、検体投与に起因したものと考えられなかった。なお、非腫瘍性病変として、雌では 500 ppm 以上の投与群で卵巣の間質腺過形成の有意な増加が報告されている<sup>18, 19)</sup>。ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（0, 100, 350, 1,250 及び 2,000/1,800 ppm）投与による 18 か月間発がん性試験において、発がん性は認め

られなかった<sup>18,20)</sup>.

#### 変異原性・遺伝毒性

ヒト培養リンパ球を25, 50, または 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のクロチアニジンで処理し, human metabolic activation system (S9 mix) の存在下または非存在下で, 対照溶媒リンパ球と比較したところ, S9 mix 非存在下で有糸分裂指数および核分割指数の有意な低下, 染色体異常, 異常細胞および小核形成の有意な増加を示したが, S9 mix 存在下では示さなかった. 以上の結果から, クロチアニジンはヒト末梢血リンパ球培養液に対して細胞毒性, 細胞増殖能および遺伝毒性を有するが, その代謝物は有しないことが示唆された<sup>21)</sup>.

ヒト気道上皮細胞 (BEAS-2B) に, 0.0068, 0.034, 0.068, 0.17, 0.34, 0.68, 1.70, 3.40 mmol の濃度でクロチアニジンを作用 (24 h ~ 120 h) したところ, 濃度依存的に細胞生存率が低下した (IC50はいずれの時間帯においても約 0.6 mM). 他方, クロチアニジン (0.15, 0.3, 0.6 mM) を 24 ~ 120 h 作用した BEAS-2B 細胞では, コメットアッセイにおいて作用濃度依存的に DNA 鎖切断を誘導することが示されている. なお, DNA 鎖切断は細胞死のプロセスにおいても誘導されるが, 同作用条件での gH2AX, 及び, 53BP1 の多重蛍光免疫染色において, 細胞死影響とは区別できる, DNA 二本鎖切断の生成を示す特徴的な染色像 (colocalized distinct foci) が認められている. また, 還元型グルタチオンの減少, 及び過酸化脂質の増加が併せて示されており, クロチアニジンは, 酸化ストレスを介した毒性作用を示すことが示唆されている<sup>22)</sup>.

#### 感作性

文献なし

#### 5. 許容濃度の提案

ラットを用いた生殖器への影響に注目した90日間の経口投与による動物実験の結果より LOAEL が 8 mg/kg/day, と考えられる<sup>14)</sup>ことから, 以下の計算式から労働時間 8 時間の成人の呼吸量 10 m<sup>3</sup>, ヒト体重 50 kg としてこの曝露量に相当する気中濃度を算出した. その上で, 種差で 10, LOAEL から NOAEL への外挿の際の 10 といった不確実係数を採用し,

$$\text{計算式} \quad \frac{\text{LOAEL} \left( \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \times \text{体重} (\text{kg})}{8 \text{ 時間呼吸量} (\text{m}^3) \times \text{不確実係数}}$$

から許容濃度 0.4 mg/m<sup>3</sup> を提案する.

ヒトにおいて生殖毒性を示す報告はないが, 動物実験では限定的に生殖毒性を示唆する報告があり, 生殖毒性第 3 群とする. 発がん性は, 証拠不十分と判断した. 感作性は, 適当な文献が見当たらず, 評価できない.

#### 6. 諸機関における情報

米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: ACGIH): TLV-TWA 0.1 mg/m<sup>3</sup>, A4 (Not Classifiable as a Human Carcinogen)<sup>23)</sup>

ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft: DFG) の Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK): 情報なし

米国労働安全衛生局 (Occupational Safety and Health Administration: OSHA) の permissible exposure limits (PELs): 情報なし

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC): 発がん性を評価していない.

#### 7. 勧告の履歴

なし

#### 文献

- 1) クロチアニジン. 一般社団法人日本植物防疫協会編. 農業ハンドブック. 東京: 一般社団法人日本植物防疫協会, 2021:118-21.
- 2) 農業原体生産数量表. 一般社団法人日本植物防疫協会編. 農業要覧. 東京: 一般社団法人日本植物防疫協会, 2022:97.
- 3) Harada KH, Tanaka K, Sakamoto H, et al. Biological monitoring of human exposure to neonicotinoids using urine samples, and neonicotinoid excretion kinetics. *PLoS One* 2016;11:e0146335.
- 4) Yokota T, Mikata K, Nagasaki H, et al. Absorption, tissue distribution, excretion, and metabolism of clothianidin in rats. *J Agric Food Chem* 2003;51:7066-72.
- 5) Ford KA, Casida JE. Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chem Res Toxicol* 2006;19:1549-56.
- 6) Ohno S, Ikenaka Y, Onaru K, et al. Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice. *Toxicol Lett* 2020;322:32-8.
- 7) Anai A, Hisada A, Yunohara T, et al. Urinary neonicotinoids level among pregnant women in Japan. *Int J Hyg Environ Health* 2021;236:113797.
- 8) Ren JX, Tao CJ, Zhang LY, et al. Potential exposure to clothianidin and risk assessment of manual users of treated soil. *Pest Manag Sci* 2017;73:1798-803.
- 9) Suwannarin N, Prapamontol T, Isobe T, et al. Exposure to organophosphate and neonicotinoid insecticides and its association with steroid hormones among male reproductive-age farmworkers in northern Thailand. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5599.
- 10) Suwannarin N, Prapamontol T, Isobe T, et al. Association between haematological parameters and exposure to a mixture of organophosphate and neonicotinoid insecticides among male farmworkers in northern Thailand. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:10849.

- 11) Alarcan J, Waizenegger J, Solano MLM, et al. Hepatotoxicity of the pesticides imazalil, thiacloprid and clothianidin - Individual and mixture effects in a 28-day study in female Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2020;140:111306.
- 12) Onaru K, Ohno S, Kubo S, et al. Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats. *J Vet Med Sci* 2020;82:360-72.
- 13) Hirano T, Yanai S, Omotehara T, et al. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *J Vet Med Sci* 2015;77:1207-15.
- 14) Bal R, Türk G, Yılmaz Ö, et al. Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats. *Cell Biol Toxicol* 2012;28:187-200.
- 15) Bal R, Türk G, Tuzcu M, et al. Effects of the neonicotinoid insecticide, clothianidin, on the reproductive organ system in adult male rats. *Drug Chem Toxicol* 2013;36:421-9.
- 16) Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012;95:151-9.
- 17) Yanai S, Hirano T, Omotehara T, et al. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *J Vet Med Sci* 2017;79:1196-203.
- 18) 食品安全委員会農薬専門調査会. 農薬評価書 クロチアニジン (第6版). 2014:36-7.
- 19) Covance Laboratories, Madison (米国). クロチアニジンのラットを用いた24ヶ月間混餌投与による慢性毒性・発がん性試験 (GLP 対応). 2000. 食品安全委員会 (2014) より引用
- 20) Covance Laboratories, Madison (米国). クロチアニジンのマウスを用いた18か月間混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応). 2000. 食品安全委員会 (2014) より引用
- 21) Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V, Uçgun E. Cytotoxicity and genotoxicity of clothianidin in human lymphocytes with or without metabolic activation system. *Drug Chem Toxicol* 2019;42:364-70.
- 22) Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V, Aydın B, et al. Clothianidin induces DNA damage and oxidative stress in bronchial epithelial cells. *Environ Mol Mutagen* 2020;61:647-55.
- 23) ACGIH. Clothianidin: in 2022 TLV's® and BEIs®, Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and physical Agents & Biological Exposure Indices.

***N,N*-ジメチルアセトアミド**  
**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCOCH<sub>3</sub>**  
**[CAS No. 127-19-5]**  
**許容濃度 5 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>) (皮)**  
**発がん性分類第 2 群 B,**  
**生殖毒性分類第 2 群**

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

*N,N*-ジメチルアセトアミド (以下, DMAC) は, 分子量 87.12, 比重 0.9366 (20/4°C), 沸点 165.5°C (100.8 kPa), 融点 -20°C, 蒸気圧 0.33 kPa (20°C), 引火点 63°C, 発火温度 490°C, 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) -0.77 の常温で無色の液体で, アンモニア臭を有する. 強力な溶解力を有する極性溶剤であり, 水, エーテル, ケトン, 芳香族化合物に易溶, 不飽和脂肪族炭化水素に可溶, 飽和炭化水素に難溶である. 沸点, 引火点が高いことから繊維, 樹脂の溶剤として, 熱的および化学的に安定なことから医薬品などの各種反応溶剤として, 使用されている<sup>1,2)</sup>. 2021年度の製造・輸入数量は 10,000 t である<sup>3)</sup>.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

DMAC は, 主に気道, 皮膚から吸収される. DMAC の経皮吸収は, ヒトのボランティア研究において, Maxfield (1975) らは経皮吸収の寄与 30% (経気道吸収 70%)<sup>4)</sup>, Nomiyama (2000) らは経皮吸収の寄与 40.4% (経気道吸収 59.6%) とされる<sup>5)</sup>. 吸収された DMAC は, *N*-ヒドロキシメチル-*N*-メチルアセトアミド, *N*-メチルアセトアミド (NMAC), *N*-ヒドロキシメチルアセトアミド, に代謝され, さらに *S*-アセトアミドメチルメルカプツール酸とアセトアミドに代謝される<sup>6-9)</sup>. 尿中 NMAC の半減期は, Nomiyama (2000) らヒトのボランティア研究において, 経皮吸収で 9.0 ± 1.4 時間, 経気道吸収で 5.6 ± 1.3 時間<sup>5)</sup>, Borm (1987) らの労働者を対象とした疫学研究において, 16 ± 2 時間<sup>10)</sup>, Princivalle (2010) らの疫学研究において 8.7 ± 1.9 時間とされる<sup>11)</sup>. 動物実験は, ヒトと同じ代謝物質が確認されている. ラットに DMAC 皮下注射した結果, NMAC, アセトアミドの排泄が確認された<sup>6)</sup>. ラットに<sup>14</sup>C でラベルした DMAC を経口投与したところ, NMAC 60~70%, *N*-ヒドロキシメチルアセトアミド 7~10%, アセトアミド 7~10% が尿中に 72 時間以内に排泄された<sup>9)</sup>. 吸入曝露実験から, 血清中の DMAC の半減期はマウスで 0.3~0.5 時間, ラットで 0.6~1.5 時間, 尿中 NMAC の半減期は, マウスで 0.6~1.3 時間, ラットで 2.2~3.0 時間だった<sup>12)</sup>. DMAC を 200 mg/体重 1 kg と与えた結果, 尿中 *N*-メチルアセトアミドと *S*-(アセトアミドメチル)メルカプツール酸の半減期はそれぞれ 2.5 時間, 6.5 時間だった<sup>11)</sup>. 曝露評価のバイオマーカーとしては尿

中 NMAC が国際的に用いられている。尿中 NMAC は、ガスクロマトグラフ法によって測定された NMAC は、出入口の温度によって N-メチル-N-ヒドロキシメチルアセトアミドが熱分解して、NMAC を発生させることから測定精度が課題<sup>13)</sup>となっており、測定物質<sup>13)</sup>、測定方法<sup>8)</sup>の検討がなされている。尿中 NMAC と作業環境中 DMAC の関連については、合成繊維の生産工程にて DMAC を取扱う作業員 5 人 (男性 1 人, 女性 4 人) を対象に調査した結果、気中 DMAC 濃度の平均値は 0.81~1.96 ppm (個人曝露濃度は 0.23~3.45 ppm)、シフト後の尿中 NMAC 濃度の平均値は 8~21 mg/l より、NMAC (mg/l in urine) = 10.8 × DMAC (ppm in air) の関連がみられた<sup>14)</sup>。アクリル繊維製造工場の DMAC 取扱い作業員に従事する呼吸用保護具未着用かつ保護衣着用男性労働者 127 人を対象とした調査では、作業環境中の DMAC 濃度 (幾何平均値 ± 幾何標準偏差; 1 日目, 2 日目の濃度は各々 1.3 ± 2.4, 1.1 ± 2.2 ppm) と作業後の尿中 NMAC 濃度 (幾何平均値 ± 幾何標準偏差; 1 日目作業前, 1 日目作業後, 2 日目作業前, 2 日目作業後の濃度は各々 1.7, 15.4, 8.9, 18.9 mg/g creatinine) に相関がみられた ( $p < .0001$ ,  $r^2 = 0.54$ )<sup>7)</sup>。一方で、DMAC の作業環境中濃度の平均値 14.74 ± 1.19 ppm (11.81~17.24 ppm) 下で尿中 NMAC 濃度 25.2 ± 14.3 mg/l から、相関がみられなかったとする報告もあり<sup>10)</sup>、経皮吸収の寄与が関連していると考えられる。

### 3. ヒトに対する影響

#### 1) 症例報告

Marino (1994) ら<sup>15)</sup>は、アメリカの化学製造工場で 32 歳の男性労働者が DMAC を含有する液体 (DMAC 65%, ポリウレタン 34.5%, 1,2-エチレンジアミン 0.5%) の中に誤って転落し、救出されるまで約 90 分間にわたって曝露し続けた症例を報告した。救出直後、緊急用シャワーで除染、意識不鮮明な状態で、皮膚火傷が確認された。入院中、せん妄、幻覚、皮膚火傷、蜂巣炎、両眼の結膜炎、肝臓の炎症、二次的凝固障害、横紋筋融解症、食道炎がみられた。肝障害は、入院 6 日目 (曝露後 144 時間以上経過) に AST 2,065 IU/l, ALT 3,661 IU/l, T-Bil 5.0 mg/dl, プロトロンビン時間 22.3 秒をピークに徐々に改善した。飲酒習慣は週に 1 回だった。肝炎ウイルスの抗体価は陰性であった。尿中 NMAC 濃度は 6 日後に 61 ppm (4.8 mol/liter) であった (検査時尿中クレアチニン値 0.23 g/liter)。男性労働者は入院 13 日目に退院、30 日後に職場へ復帰した。

Baum (1997) ら<sup>16)</sup>は、DMAC 曝露による中毒性肝炎 2 人の症例報告を行っている。アメリカのアクリル繊維の製造工程に従事する 25 歳女性労働者は、DMAC 取扱い作業において、呼吸用保護具、保護手袋を適切に着用せずに作業に従事していた。倦怠感、嘔吐の自覚症状、肝臓

触知、黄疸がみられ、ALT 677 U/l, AST 489 U/l, T-Bil 16.9 mg/dl, D-Bil 8.0 mg/dl, 尿中モノメチルアセトアミドは 13.8 mg/l だった。飲酒習慣に関する情報はなく、ウイルス性肝炎は否定された。同工場の 39 歳の女性労働者は前記女性と同様のアクリル繊維製造工程に呼吸用保護具や保護手袋を着用して作業に従事していた。保護手袋を着用していたが飛散した DMAC の液体が手から腕に滴り落ち皮膚に付着することがあった。倦怠感、吐気、関節痛の自覚症状、黄疸、がみられ、ALT 4,000 U/l, AST 2,440 U/l, T-Bil 16.6 mg/dl, D-Bil 3.5 mg/dl だった。飲酒習慣はビール 6 杯/週、肝炎ウイルス抗体価は陰性で、アルコール性、ウイルス性の肝炎は否定された。

Su (2000) ら<sup>17)</sup>は、DMAC 曝露による急性の精神症状悪化と肺浮腫の症例を報告している。27 歳の男性労働者は、台湾の合成繊維工場のタンク内に残存した弾性ポリマー (DMAC 98% の他にエチレンジアミン、ジフェニルメタンジイソシアネート、ポリテトラメチレングリコールを 2% 含有) を取り除く清掃作業に 3 日間、4~6 時間/日従事した。作業 4 日目早朝 (入院 1 日目) に幻覚と妄想がみられ、血液検査で肝障害が認められ入院となった。入院 2 日目、両肺野に浸潤影、3 日目に肺浮腫が認められ、低酸素血症を伴う全身性強直間代発作がみられた。脳波は、脳波皮質機能障害と徐波がみられた。尿中 NMAC 濃度は入院時の 4,609 mg/g creatinine から入院 5 日目には 3,265 mg/g creatinine まで減少した。血液灌流治療を行ったところ、尿中 NMAC は入院 12 日目に 4 mg/g creatinine まで減少した。飲酒習慣、肝炎検査の情報の記載はなかった。

Gong (2016) ら<sup>18)</sup>は、DMAC 曝露による中毒性肝炎の症例報告を行っている。ポリイミドフィルム工場の労働者 42 歳男性は、工程のシフトリーダーかつオペレーターとして従事、約 6 か月間の DMAC 取扱い作業に従事した後に、腹痛、黄疸のため病院を受診した。過去に化学物質取扱い作業への従事歴はなく、健診結果も問題がなかった。血液データは、ALT 474 IU/l, AST 415 IU/l,  $\gamma$ -GTP 173 IU/l だった。アルコール性、ウイルス性肝炎は否定された。DMAC 曝露による肝炎であることを確認するため、当該職場の気中の DMAC 濃度を測定した。作業員は、フィルム移行工程に 2 時間、溶媒抽出工程に 15 分、化学反応工程に 1.5 時間、の 3 つの作業工程に従事する。3 工程の作業環境中の濃度を 15 分間測定した結果、フィルム移行工程は 45.02, 42.97, 41.92 mg/m<sup>3</sup>、溶媒抽出工程は 3 回いずれも 6.6 mg/m<sup>3</sup> 未満、化学反応工程は 8.19, 10.88, 10.90 mg/m<sup>3</sup> だった。これらのサンプリング結果を基にして 8 時間加重平均値を求めると 12.8 mg/m<sup>3</sup> だった。局所排気装置は常に稼働させてなく、作業現場では強い溶剤臭が感じられ、保護具は長袖作業服とガーゼマスクが支給されていた。同職場の 6 人の労働

者を対象に健康診断を行ったところ、DMAC 取扱い作業従事歴 6 か月、3 か月の 2 人の女性労働者において、それぞれ ALT 350.4 IU/l、115.6 IU/l と肝障害が認められた。2 人は化学物質の取扱いは初めてだった。医師の指示の下、取扱い作業を禁じたところ、1 か月後には肝機能は回復した。

## 2) ヒト疫学研究

落合 (1980) ら<sup>19)</sup>は、耐熱性合成エナメル銅線製造作業の DMAC と N-Methyl pyrrolidone の混合曝露をする労働者について、当該作業従事年数が長くなると、ある時期に GOT、GPT が有意に上昇したと報告している。

安井 (1986) ら<sup>20)</sup>は、ポリウレタン系弾力繊維であるスパンデックスの製造工場の DMAC 取扱い労働者における急性肝炎の発生例を報告している。急性肝炎 7 人の発生は、DMAC 取扱い量が著しく増加した時期に一致した。多くは他職場から転入して数週から 4 か月の間に発症した。患者のほとんどは急性肝炎で入院治療を受けた。7 人のうち 1 人が HBs 抗原陽性だった。DMAC 取扱い職場の肝炎発生率は、非取扱い職場と比べて約 4 倍高かった ( $p < .01$ )。

Lee (2006) ら<sup>21)</sup>は、韓国のポリウレタン繊維製造工場において、2002年 1 月から 2004年 7 月の間に調査を行った。対象は、新規採用の DMAC 取扱い労働者 440 人とし、そのうち 28 人が DMAC による肝障害を認めた。肝障害 28 人と正常 412 人の飲酒習慣を比較したところ、飲酒習慣有りは、それぞれ 32.1% (9/28 人)、55.3% (228/412 人) で有意な差がみられた ( $p < .05$ )。尿中 NMAC 濃度について、肝障害の発症部署と未発症部署で比較したところ、28 人に肝障害が生じた 8 部署 503 検体は 19.6 mg/g creatinine (range 2.2–196.5)、肝障害が生じなかった 11 部署 464 検体は 5.2 mg/g creatinine (range 0.1–79.2) だった。肝障害と尿中 NMAC の関連は、交絡因子 (性、曝露レベル、従事歴) で調整後、尿中 NMAC 濃度 20 mg/g creatinine 未満群、30 mg/g creatinine 未満群に比し、それぞれそれぞれ以上の群でオッズ比 3.70 (95% CI 1.33–10.26)、オッズ比 4.67 (95% CI 1.66–13.15) と有意に関連していた。

Jung (2007) ら<sup>22)</sup>は、韓国のポリウレタン繊維製造 2 工場において、DMAC 取扱い作業者を対象に調査を行った。2001年 1 月から 2004年 7 月までの間に就業した作業員 1,045 人を対象とし、DMAC による肝障害は 38 人 (男性 22 人、女性 16 人) みられた。肝障害 38 人の ALT は曝露前の中央値 19.5 IU/l (6 ~ 54 IU/l) であったが、発症ピーク時には 261.5 IU/l (147–945 IU/l) に上昇していた。曝露を中止すると 8.5 日 (中央値) で 50%、12.5 日で 90% 低下した。肝障害 38 人中 21 人の尿中 NMAC は中央値 25.1 mg/g creatinine (4.6–196.5 mg/g creatinine) だった (残り 17 人についてのデータは記載なし)。一方、肝障害のない労働者の尿中 NMAC は 11.8 mg/g creatinine (0.1–

133.9 mg/g creatinine) だった。

Spies (1995) ら<sup>23)</sup>は、アメリカのアクリル繊維製造工場の DMAC 取扱い作業員に従事する男性労働者 127 人を対象に、シフト中の 12 時間にわたる作業環境中の DMAC 濃度、バイオロジカルモニタリングとしての尿中 DMAC 濃度、尿中 NMAC 濃度、尿中アセトアミド濃度、を 1 年間にわたり、前半 10 か月、後半 2 か月の時期に調査した。DMAC による肝障害の評価のため、血清生化学検査 (T-bil, AST, ALT, ALP,  $\gamma$ -GTP) を実施、127 名の対象者から 490 検体を得た。尿中 NMAC 濃度 60 mg/g creatinine、尿中 DMAC 濃度 136 mg/g creatinine の 2 つの基準を設定した。2 基準のうち 1 基準でも上回った者を高曝露群、2 基準とも超えなかった者を低曝露群、DMAC 曝露がない者を対照群とした。高曝露群と低曝露群の 12 時間加重平均濃度としての作業環境中 DMAC 濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差) はそれぞれ 1.9/2.6 ppm、1.3/2.1 ppm、尿中 NMAC 濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差) は、それぞれ 26.7/2.7 mg/g creatinine、13.5/2.3 mg/g creatinine だった。対照群と比べ、高曝露群、低曝露群について、DMAC による肝障害を示唆する血清生化学検査値の有意な上昇は見られなかった。また、血清生化学検査結果 (T-bil, AST, ALT, ALP,  $\gamma$ -GTP) を従属変数に、尿中代謝物濃度を独立変数とし、飲酒量、年齢を交絡因子として調整し重回帰分析を行った結果、 $\gamma$ -GTP は対照群 19.1/1.64 IU/l (幾何平均値/幾何標準偏差) に比し、高曝露群 16.1/1.55 IU/l ( $p < .05$ )、低曝露群 16.8/1.62 IU/l ( $p < .05$ ) をはじめ、生化学検査結果と尿中代謝物濃度に関連はみられなかった。Spies らは、本調査における高曝露群の 12 時間加重幾何平均濃度 1.9 ppm は、算術平均では 12 時間加重平均濃度 3.0 ppm と算出した。

Antoniou (2021) ら<sup>24)</sup>は、ヨーロッパのアクリル繊維などを生産する 4 企業を対象に、DMAC 曝露濃度と肝障害の関連について後ろ向き研究を行った。1,844 人の解析対象者のうち、肝障害 (ALT の上昇) は、29 人 (1.5%) が基準値の 2 倍、4 人 (0.2%) が基準値の 3 倍、1 人 (0.05%) が基準値の 5 倍、だった。DMAC の曝露濃度は、繊維生産ラインに設置された連続測定システム、または、作業中のサンプリングにより測定され、分析は認定機関で承認された方法によって行われた。本調査の曝露濃度は、以上の方法で測定した 8 時間加重平均濃度の曝露分布から 90 パーセンタイルに相当する値を高濃度の代表値として使用した。その結果、9 ppm 以上は 95 人、9 ppm 未満は 1,749 人だった。対象集団の肝障害の有所見率は、化学物質曝露がない一般集団と比べて低値であった。肝障害を従属変数、曝露濃度を独立変数とし、曝露濃度の 8 時間加重平均濃度の 0.00–1.00 ppm を参照カテゴリーとして各濃度群のオッズ比を求めるためロジスティック回帰分析を行った。肝障害と曝露濃度に有意な

関連はみられなかった。線形回帰分析の結果、DMAC濃度が1 ppm上昇するにつき、ALTが0.57 IU/l減少することがみられた(95%信頼区間 $-0.92 \sim -0.21$ ,  $p = 0.002$ )。DMAC曝露と肝障害の関連はみられなかった。本調査は飲酒に関する情報を得てなく、解析において交絡因子として調整していない。

#### 4. 動物に対する影響

##### 1) 急性毒性<sup>25)</sup>

急性毒性情報は、ラットの1時間吸入曝露でLC<sub>50</sub>は2,475 ppm (8,811 mg/m<sup>3</sup>)、マウスの経口投与でLD<sub>50</sub>は4,620 mg/kg、ラットの経口投与でLD<sub>50</sub>は4,800 mg/kgと報告されている。

##### 2) 反復投与毒性

###### 2)-1 吸入曝露

Valentine (1997) ら<sup>26)</sup>は、死亡と精巣への影響を調査することを主目的に、雄Crj:CD-1マウス(35日齢)に30, 100, 310, 490, 700 ppm(各群10匹)のDMACを6時間/日、5日/週、10日間の吸入試験を行った。490 ppm群で2匹、700 ppm群で8匹が死亡、490 ppm以上の群では、眼球突出、努力呼吸、昏睡、行動不能などの重度の所見がみられた。490 ppm以上の群では、対照群に比し血色素量、ヘマトクリット値の有意な低下、肝重量の有意な増加血液学的変化、肝重量の増加、精巣の重量減少がみられた。病理所見では小葉中心性の肝細胞壊死と肥大、リンパ器官の萎縮がみられた。14日間の回復期の後には、これらの所見は消失した。さらに、若い成熟雄マウス(62日齢)と雄ラット(47日齢)に0, 52, 150, 300, 480 ppmのDMACを同じ期間で吸入試験を行った。若い成熟マウスでは死亡例はなく、精巣重量の有意な減少が480 ppm群でみられた。ラットではいずれの曝露濃度においても、体重変化、臨床所見、精巣重量、病理所見に有害な影響はみられなかった。より若い成熟マウスは、成熟したマウスやラットに比べてDMACに対しより高い感受性がみられた。

Kinney (1993) ら<sup>27)</sup>は、雄のCrI:CDラット(生後8週)を用いて吸入試験を実施した。投与濃度は、0(対照群)、10, 30, 100, 300 ppm、DMACの投与時間等は、3, 6, 12時間/日、5日/週、2週間とし、合計10回行った。各群15匹、合計75匹、投与濃度は、3, 6, 12時間のため合計225匹を用いた。血清コレステロール値の上昇は、100 ppm群と300 ppm群の3, 6, 12時間/日の曝露、30 ppm群の12時間/日の曝露でみられた。肝臓の組織病理学上の所見(肝細胞の脂肪様の空胞形成)は、300 ppm群の12時間/日においてのみみられた。この所見は、14日後に回復がみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター(2010)<sup>28)</sup>は、B6D2F1/Crljマウスを用いたDMACの吸入試験を13週間、

DMAC投与群5群と対照群1群の計6群で、各群雌雄ともに10匹、合計120匹を用いた。DMACの投与は、6時間/日、5日/週、13週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに0(対照群)、30, 100, 300, 450及び600 ppmとした。雌雄ともに死亡、一般状態に変化はみられなかった。体重の増加抑制は、雄の各群で投与期間後半にみられたが、最終体重は対照群に比し有意な差はみられなかった。雌では体重の増加抑制はみられなかった。臓器重量は、肝臓の実重量の高値が雄の300 ppm以上群と雌の600 ppm群、体重比の高値が雄の全投与群と雌の100 ppm以上群でみられた。病理組織学的検査では、小葉中心性の肝細胞肥大と壊死がみられた。小葉中心性の肝細胞肥大は、雄の100 ppm以上群、雌の300 ppm以上群でみられた。肝臓の壊死は、雄の300 ppm以上群、雌の全投与群でみられた。血液生化学的検査でALTの高値が雌雄とも100 ppm以上群でみられた。

日本バイオアッセイ研究センター(2010)<sup>29)</sup>は、F344/DuCrI:CrIjラットを用いた吸入試験を13週間実施した。DMAC投与群5群と対照群1群の計6群で、各群雌雄ともに10匹、合計120匹を用いた。DMACの投与は、6時間/日、5日/週、13週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに0(対照群)、10, 30, 100, 300及び450 ppmとした。雌雄ともに死亡、一般状態に変化はみられなかった。体重の増加抑制は、雄では影響がみられなかった。雌の体重抑制は、450 ppm群で投与期間の後半に軽度の増加抑制がみられ、最終体重は対照群に比し93%と有意に低値だった。臓器重量は、肝臓の実重量及び体重比の高値が雄の300 ppm以上群、雌の100 ppm以上群でみられた。病理組織学的な変化は雌雄ともにみられなかった。血液生化学的検査で雄のALP低値が300 ppm以上群、雌の300 ppm群でみられた。雌ではAST、ALTの低値が300 ppm以上の群でみられた。

Horn (1961) ら<sup>30)</sup>は、雄イヌにDMACを6か月間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させた。DMACの投与濃度は、40.0, 64.4, 103, 195 ppm、各群は雄イヌ2匹とした。103 ppmおよび195 ppmで、ブロムスルファレイン(BSP)の排泄遅延と血清アルカリフォスファターゼの上昇がみられた。病理組織学的には、103 ppm群では肝細胞の脂肪変性、195 ppm群では巣状壊死がみられた。40.0 ppm群および64.4 ppm群でも軽微な肝細胞質の変化がみられたが、対照群との差はみられなかった。

Horn (1961) ら<sup>30)</sup>は、ラットにDMACを6か月間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させた。DMACの投与濃度は、40.0, 64.4, 103, 195 ppm、各群20匹とした。195 ppm群のみにけだるい様子が見られ、病理組織学的には肝の巣状壊死がみられた。これ以外の曝露群では、中毒の徴候を示すラットはみられなかった。103 ppm群では肝の脂肪変性を認める例がみられた。64.4 ppm群では5

匹中 1 匹に肝細胞の軽微な変化がみられた。

Malley (1995) ら<sup>31)</sup>は, DMAC の慢性毒性を調査する目的で CrI:CD-1 マウスを用いた吸入試験を 18 か月実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 78 匹, 合計 624 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日/週, 18 か月, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 25, 100 及び 350 ppm とした。雄は, 小葉中心性肝細胞肥大 (0, 0, 0, 16), 肝細胞クッパー細胞色素沈着 (6, 10, 17, 30) が傾向検定で有意な増加を示した。雌は, 肝細胞壊死 (1, 2, 2, 15) が傾向検定で有意な増加を示した。

Malley (1995) ら<sup>31)</sup>は, DMAC の慢性毒性を調査する目的で CrI:CD ラットを用いた吸入試験を 2 年間実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 87 匹, 合計 696 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日/週, 18 か月, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 25, 100 及び 350 ppm とした。雄は, 肝臓の嚢胞性変化 (17, 24, 28, 31), 胆管過形成 (37, 46, 42, 49), クッパー細胞にリポフスチンとヘモジデリンの集積 (1, 4, 5, 21) は傾向検定で有意な増加を示した。このうち, 嚢胞性変化は Fisher 検定で 100 ppm, 350 ppm 群に有意な増加がみられた。雌は肝臓の嚢胞性変化, 胆管過形成の増加はみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)<sup>32)</sup>は, B6D2F1/Crlj マウスを用いた DMAC の吸入試験を 2 年間 (104 週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 50 匹, 合計 400 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 12, 60 及び 300 ppm とした。生存率は, 雌雄ともに影響はみられなかった。最終体重は, 雄は対照群に比し 300 ppm 群で 91% で体重抑制がみられたが, 雌は 300 ppm 群で 98% だった。剖検では, 300 ppm 群で雌雄に肝臓の結節がみられた。臓器重量は, 肝臓の実重量と体重比の高値が雌雄とも 300 ppm 群で有意に高値だった。血中の総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビンが雄の 300 ppm 群において有意に低値だった。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)<sup>33)</sup>は, F344/DuCrI:Crlj ラットを用いた吸入試験を 2 年間 (104 週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 50 匹, 合計 400 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 18, 90 及び 450 ppm とした。生存率は, 雌雄ともに影響はみられなかった。最終体重は, 雌雄とも 450 ppm 群で投与期間を通じて増加抑制がみられ, 対照群に比しそれぞれ雄 84%, 雌 91% だった。剖検では, 雄の 450 ppm 群で肝臓の結節がみられた。臓器重量では, 肝臓の実重量と体重比の高

値が雌雄とも 90 ppm 以上の群にみられた。病理組織学的検査では, 雄の 90 ppm 以上の群, 雌の 450 ppm 群において, 肝臓に巣状脂肪変性の発生匹数の有意な増加がみられた。

## 2)-2 経皮曝露

Horn (1961) ら<sup>30)</sup>は, イヌに 0.100, 0.316, 1.00, 4.00 ml/kg/日の DMAC を 6 か月間皮膚に塗布した実験では, 4.00 ml/kg/日群は塗布開始 15 日で, 1.00 ml/kg/日群は 6 週間で, 衰弱がひどく実験の継続が不可能となった。これらの動物は肝に異常がみられた。0.100, 0.316 ml/kg/日両群は, 6 か月の投与に耐えたが, 投与部位に潰瘍ができ, 40.0 ppm 曝露群と同様, 肝細胞の細胞質に軽微な変化がみられた。

## 5. 発がん性

疫学研究は, Mastrangelo (1993) ら<sup>34)</sup>の発がんについて調査した疫学研究は, イタリアのアクリル繊維製造工場の男性労働者の死亡率について後ろ向きコホート研究がおこなわれている。対象は 671 人の男性労働者は, DMAC とアクリロニトリルを取扱う作業工程に 1 年以上従事した男性労働者 671 人とした。事務職, 過去に塩化ビニル, ベンジジンを取扱っている者は除外した。対象 671 人のうち, 100 人はアクリロニトリルのみの曝露, 571 人はアクリロニトリルと DMAC の混合曝露だった。調査期間は, 1959 年の創業以降から 1990 年までとした。死亡の記録は, 対象労働者の居住地の人口台帳から把握し, 地域保健局から入手した死亡証明書から死因を同定した。追跡調査が途絶えた対象者はいなかった。対象労働者は, 喫煙歴, 曝露年数, 最初の曝露からの年数でグループ分けした。死亡人数の期待値は, 当該地域の人口台帳を基に計算した。標準化死亡比 (SMR) の有意差の検定は, 当該地域の期待値と実測値を基に計算した。全死亡数は 32 人 (期待値 31.2), そのうち癌の死亡数は 12 人 (期待値 8.73) だった。癌 12 人の内訳は, 小腸と結腸 4 人, 胃 2 人, 肺 2 人, 直腸 1 人, 精巣 1 人, 脳腫瘍 1 人, 白血病 1 人, だった。SMR は小腸と結腸の癌についてのみ 10.5 (期待値 0.38, 実測値 4) と有意だった。小腸と結腸の癌 4 名について, 曝露年数 (1~4 年, 5~9 年, 10~14 年, 15~19 年, 20 年以上) でグループ分けした各群の死亡数の期待値/実測値は, それぞれ 0.09/2, 0.10/1, 0.05/0, 0.07/0, 0.07/1 で, 1~4 年の群 (期待値 0.09, 実測値 2) のみ有意だった ( $p < .05$ )。さらに, 最初に曝露が認められた時からの期間 (1~9 年, 10~19 年, 20 年以上) でグループ分けした各群の死亡数の期待値/実測値は, それぞれ 0.10/2, 0.15/1, 0.13/1 で, 1~9 年の群 (期待値 0.10, 実測値 2) のみ有意だった ( $p < .05$ )。

動物実験は, Malley (1995) ら<sup>31)</sup>は, DMAC のがん原性を調査する目的で CrI:CD-1 マウスを用いた吸入試験を

18か月実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに78匹、合計624匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日/週、18か月、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、25、100 及び 350 ppm とした。雄は肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝血管肉腫の増加はみられなかった。雌は肝細胞腺腫、肝血管肉腫の増加はみられなかった(肝細胞癌は未検証)。

Malley (1995) ら<sup>31)</sup>は、DMAC のがん原性を調査する目的で CrI:CD ラットを用いた吸入試験を 2 年間実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに87匹、合計696匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日/週、18か月、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、25、100 及び 350 ppm とした。雌雄ともに肝細胞腺腫、肝細胞癌、の増加はみられなかった。雌は肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝臓の嚢胞性変化、胆管過形成の増加はみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)<sup>32)</sup>は、B6D2F1/Crlj マウスを用いた DMAC の吸入試験を 2 年間 (104週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに50匹、合計400匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日間/週、104週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、12、60 及び 300 ppm とした。雌雄とも 300 ppm 群で肝臓の実重量の高値、剖検で肝臓の結節が多くみられた。雄は肝細胞由来の良性腫瘍である肝細胞腺腫の発生 (10, 8, 7, 28) が傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生 (16, 12, 9, 29) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生が増加も雄の 300 ppm 群でみられた。雌は肝細胞腺腫の発生 (2, 2, 4, 35) が傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞癌の発生 (0, 1, 0, 8) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生 (2, 3, 4, 37) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生増加も雌の 300 ppm 群でみられた。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)<sup>33)</sup>は、DMAC のがん原性を調査する目的で F344/DuCrI:Crlj ラットを用いた吸入試験を 2 年間 (104週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに50匹、合計400匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日間/週、104週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、18、90 及び 450 ppm とした。雄は肝細胞由来の良性腫瘍である肝細胞腺腫の発生 (1, 1, 1,

9) が傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 450 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生 (1, 1, 1, 12) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 450 ppm 群に有意な増加がみられた。肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生増加も雄の 450 ppm 群でみられた。雌では、腫瘍性病変の増加は見られなかったが、肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる明細胞性変異肝細胞巢の発生増加が 450 ppm 群でみられた。

Smith (2016) らは、発がん物質のメカニズム評価に関する重要な10の特徴を挙げている<sup>35)</sup>。DMAC の発がんメカニズムについては、DMAC 曝露者を対象にしたメカニズム研究はない。発がん物質のメカニズム評価に関する重要な10の特徴のうち遺伝毒性については、ヒト 2 倍体線維芽細胞を用いた実験、ラットやショウジョウバエへの曝露実験の結果は、下記の通りいずれも陰性だった。ヒト 2 倍体線維芽細胞を使った不定期 DNA 合成、DMAC 9,366 µg/ml を投与した *in vitro* 試験の結果、陰性だった。雌雄の CD ラットへ DMAC 700 ppm を 1 日 7 時間、5 日間吸入曝露させた染色体異常試験の結果、陰性だった。雄の CD ラットへ DMAC 700 ppm を 1 日 7 時間、5 日間吸入曝露させた優性致死試験の結果、陰性だった。雌雄の CD ラットへ DMAC 700 ppm を 1 日 7 時間、5 日間吸入曝露させた DNA 損傷試験の結果、陰性だった。ショウジョウバエに DMAC 200 ppm を 95 分間吸入曝露させた伴性劣性致死試験を行った結果、陰性だった<sup>36)</sup>。発がん物質のメカニズム評価に関する重要な10の特徴のうち遺伝毒性については、DMAC の代謝物であるアセトアミドについて、キロショウジョウバエに混餌投与した試験がある。下記の通り、試験結果は一貫していない。4,500 ppm のアセトアミドを混餌投与した体細胞突然変異および組換え試験 (somatic mutation and recombination; SMART) に結果、陰性だった<sup>37)</sup>。50,000 ppm のアセトアミドを混餌投与した伴性劣性致死試験の結果、陰性だった<sup>38)</sup>。0, 10, 20, 30 mM 混餌投与した SMART の結果、10 mM で陽性だった<sup>39)</sup>。0, 20, 30, 50 mM を混餌投与した SMART の結果、50 mM で陽性だった<sup>40)</sup>。0.5, 1, 1.5, 2, 4 % のアセトアミドを混餌投与した染色体損傷試験の結果、陽性だった<sup>41)</sup>。発がん物質のメカニズム評価に関する重要な10の特徴のうち遺伝子の修復については、マウスの赤白血病細胞 745A 細胞株に DMAC 30 mM を投与したアルカリシヨ糖密度勾配法による *in vitro* による DNA 損傷試験では、DNA 損傷修復が阻害された<sup>42)</sup>。10 の特徴のうち細胞増殖については、赤白血病細胞を用いた *in vitro* 実験で、DMAC、アセトアミド投与による DNA の立体構造やタンパク複合体の変化によって、赤白血病細胞の分化を変化させることが観察された<sup>43)</sup>。フレンド白血球細胞を用いた *in vitro* 実験で、DMAC 投与により



赤血球分化を促進し、リンパ球の有糸分裂を阻害することが確認された<sup>44)</sup>。

## 6. 生殖毒性

日本産業衛生学会は、2014年、動物実験における発生毒性の結果より生殖毒性第2群を勧告している<sup>45)</sup>。2014年の提案内容を下記に簡潔に記す。

Solomon (1991) ら<sup>46)</sup>は、雌ラットに32, 100, 282 ppmのDMACを6時間/日で妊娠6-15日に吸入曝露した試験で、282 ppmでは胎児奇形は観察されず、母動物と胎児の体重減少、本試験の予備試験ではDMAC 625 ppm曝露で全胎児の吸収が認められたことから母動物の妊娠維持能力に有害影響を及ぼしたと報告している。

Okuda (2006) ら<sup>47)</sup>は、雌ラットに100, 300, 450, 600 ppmのDMACを6時間/日で妊娠6-19日に吸入曝露した試験で、母動物の体重増加抑制が450 ppm以上でみられ、児動物には300 ppmで体重の減少、450 ppmで心血管奇形と骨格奇形、600 ppmで生存胎児数の減少および胎児死亡の増加がみられたとしている。Johannsen (1987) ら<sup>48)</sup>は、雌ラットに65, 160, 400 mg/kgのDMACを妊娠6-19日に経口投与した試験で、400 mg/kgの投与量で心血管奇形が誘発されたとしている。また、この投与量で着床後の胚死亡数の増加、母動物と胎児の体重の減少がみられたとしている。DMACの吸入曝露により発現した胎児の発生毒性は、経口投与試験で認められた結果とよく一致しており、体内に摂取されたDMACが胎児の発生に影響をおよぼしたと結論される。軽度な母体毒性がみられる濃度での発現ではあるが、心血管奇形は児動物の出生後の生存に影響を及ぼす重篤なものであり、DMACに特異的な奇形と考えられる。

2014年以降の文献を調べたが、ヒトの症例報告、疫学研究では生殖毒性を示した研究はなかった。動物実験については、Nupur Khera (2020) ら<sup>49)</sup>のDMAC曝露による雄SDラットの精子形成への影響を調べた報告がある。DMAC投与群と対照群の各群8匹が用いられた。DMAC投与群は、腹腔内に862 mg/kgを週に1回(LD<sub>50</sub>の3分の1の量に相当)、8週間投与された。投与群では対照群に比し、精巣重量、精巣管径、精巣管内のアポトーシス細胞数、総精子細胞数、伸長精子細胞数、精巣上体重量、精子数、精子運動性に有意な差がみられ、DMAC曝露による精子減少症を示唆する影響と考えられた。追加の観察では、DMAC曝露後に無処置の雌ラットと交配を行い、妊孕性の低下(児動物数の減少)も報告されている。

## 7. 許容濃度の提案

### 1) 許容濃度の提案

ヒト疫学研究、動物実験より、標的臓器は肝臓、肝障害をエンドポイントとする。ボランティア研究<sup>4,5)</sup>から、

経皮吸収の寄与は30~40%であり、皮マークを付す。肝障害がみられた症例報告<sup>18)</sup>の作業者は、平均気中濃度(労働時間)が43 mg/m<sup>3</sup>(2時間)、10 mg/m<sup>3</sup>(1.5時間)、6.6 mg/m<sup>3</sup>(15分)、の3工程に従事していた。これら3工程の気中濃度から求めた8時間加重平均値は12.8 mg/m<sup>3</sup>である。局所排気装置は常に稼働させてなく、適切な呼吸用保護具が支給されていなかった。このことから、3工程の気中濃度から求めた8時間加重平均値12.8 mg/m<sup>3</sup>(3.6 ppm相当)以上の曝露があり、肝障害を発症したと判断する。アクリル繊維製造工場のDMAC取扱作業<sup>23)</sup>の結果は、幾何平均で12時間加重平均濃度1.9 ppm、すなわち8時間加重平均濃度2.85 ppmにおいて肝障害はみられていない。アクリル繊維生産企業の労働者を対象とした後ろ向き研究<sup>24)</sup>では、肝障害を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、8時間加重平均濃度の0.00~1.00 ppmの参照カテゴリーに比し、9 ppm以上の群で肝障害との有意な関連はみられていない。以上のヒトの症例報告、疫学調査の結果より、DMACの許容濃度として5 ppmを提案する。

### 2) 発がん性分類

発がん性を調査したヒト疫学研究はMastrangelo (1993) らの調査<sup>34)</sup>のみであるが、DMAC曝露と発がんについては、小腸と結腸の癌に対するSMRは10.5と高かったものの量反応関係はみられなかった。以上より、ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であると判断する。動物実験に関する発がん性は、マウス、ラットにおける吸入曝露実験において腫瘍発生がみられた。以上より、DMACの発がん性について動物実験からの証拠は十分であると判断する。メカニズム研究については、遺伝毒性に関するラットへの吸入実験結果は陰性だった。DMACの代謝産物であるアセトアミドのショウジョウバエへの曝露実験は一貫した結果は得られていない。一方、遺伝子損傷、酸化ストレス、細胞増殖を示す試験結果はみられた。発がんメカニズムについてヒトに外挿できる知見はなく、メカニズム研究に関する証拠は限定的と判断する。以上から、DMACの発がん性分類は第2群Bで据え置くことを提案する。

### 3) 生殖毒性分類

前回提案の2014年以降の文献を調べた。生殖毒性に関するヒト疫学研究はこれまで同様にみられなかった。動物実験については、心血管奇形、骨格奇形の催奇形性、胎児の発生毒性が示されている。2014年以降の文献では、DMAC曝露による雄SDラットの精子形成への影響を調べた報告<sup>50)</sup>があったが、腹腔内投与という手法、高投与量(LD<sub>50</sub>の3分の1相当)であること、単一用量の実験であることから、本知見の解釈には注意が必要である。以上から、DMACの生殖毒性分類は第2群で据え置くことを提案する。

## 8. 他機関の提案値

ACGIH 2018<sup>50)</sup>: TLV-TWA 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) (skin)  
 Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans – A3  
 2011: BEI N-methylacetamide (NMAC) in urine  
 30 mg/g creatinine  
 End of shift at end of workweek  
 MAK value 2017<sup>51)</sup>: 5 ml/m<sup>3</sup> (ppm) = 18 mg/m<sup>3</sup> (H) 2017年  
 Prenatal toxicity (1990) Pregnancy risk group C  
 BAT value (2019) 25 mg N-methylacetamide/g creatinine  
 IARC<sup>9)</sup> 発がん性分類グループ2B (2020)

## 9. 報告の履歴

2024年度 (改訂案)  
 許容濃度 5 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>) (皮)  
 2019年度 (新設)  
 発がん性分類: 第2群B  
 2014年度 (新設)  
 生殖毒性: 第2群  
 1990年度 (新設)  
 許容濃度: 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

## 文 献

- 1) 化学工業日報社. 17322の化学商品 (2022年版). 545–6.
- 2) International Labor Organization ICSC データベース国際化学物質安全性カード. 2006.
- 3) 経済産業省製造産業局. 一般化学物質の製造輸入数量実績 (2023年3月24日).
- 4) Maxfield ME, Barnes JR, Azar A, et al. Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC. *J Occup Med* 1975;17(8):506–11.
- 5) Nomiyama T, Omae K, Ishizuka C, et al. Dermal absorption of *N,N*-dimethylacetamide in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:121–6.
- 6) Barnes JR, Ranta KE. The metabolism of dimethylformamide and dimethylacetamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;23(2):271–6.
- 7) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring. *J Occup Environ Med* 1995; 37(9):1093–101.
- 8) Yamamoto S, Matsumoto A, Yui Y, et al. M.Concentration determination of urinary metabolites of *N,N*-dimethylacetamide by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Occup Health* 2018;60(2):140–7.
- 9) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 2020;Volume 123.
- 10) Borm PJ, de Jong L, Vliegen A. Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide. *J Occup Med* 1987;29(11):898–903.
- 11) Princivalle A, Pasini F, Perbellini L. S- (acetamidomethyl) mercapturic acid (AMMA): a new biomarker for occupational exposure to *N,N*-dimethylacetamide. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(27):2515–9.
- 12) Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, et al. Dimethylacetamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Toxicol Lett* 1994;73(3):213–25.
- 13) Perbellini L, Princivalle A, Caivano M, et al. Biological monitoring of occupational exposure to *N,N*-dimethylacetamide with identification of a new metabolite. *Occup Environ Med* 2003;60(10):746–51.
- 14) Kennedy GL Jr, Pruett JW. Biologic Monitoring for Dimethylacetamide: Measurement for 4 consecutive weeks in a workplace. *J Occup Med* 1989;31(1):47–50.
- 15) Marino G, Anastopoulos H, Woolf AD. Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. *J Occup Med* 1994;36:637–41.
- 16) Baum SL, Suruda AJ. Toxic Hepatitis from Dimethylacetamide. *Int J Occup Environ Health* 1997;3(1):1–4.
- 17) Su TC, Lin PH, Chiu MJ, et al. Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:429–33.
- 18) Gong W, Liu X, Zhu B. Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report. *J Thorac Dis* 2016;8(6):E408–11.
- 19) 落合昭吾. 耐熱性合成エナメル銅線製造作業者の労働衛生学的研究とくに *N*-Dimethylacetamide および *N*-Methylpyrrolidone の混合毒性について. *横浜医学* 1980;31(5):327–38
- 20) 安井一清, 須永匡彦, 原一郎. ジメチルアセトアミド作業場における急性肝炎. *産業医学* 1986;28:309
- 21) Lee CY, Jung SJ, Kim SA, et al. Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. *Occup Environ Med* 2006;63:688–93.
- 22) Jung SJ, Lee CY, Kim SA, et al. Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. *Clin Toxicol* 2007;45:435–9.
- 23) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers. *J Occup Environ Med* 1995; 37(9):1102–7.
- 24) Antoniou EE, Gelbke HP, Ballach J, et al. The association between dimethylacetamide exposure and liver toxicity: A large retrospective analysis in workers from four European factories. *J Occup Environ Med* 2021;63(12):e893–8.
- 25) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); Dimethylacetamide, IMMEDIATELY DANGEROUS TO LIFE OR HEALTH CONCENTRATIONS (IDLH) May 1994.
- 26) Valentine R, Hurtt ME, Frame SR, Kennedy GL. Inhalation toxicology of dimethylacetamide (DMAC) in mice and rats:

- agerelated effects on lethality and testicular injury. *Inhal Toxicol* 1997;9(2):141–56.
- 27) Kinney LA, Burgess BA, Stula EF, Kennedy GL Jr. Inhalation studies in rats exposed to dimethylacetamide (DMAc) from 3 to 12 hours per day. *Drug Chem Toxicol* 1993;16(2):175–94.
- 28) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのマウスを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 試験番号: 0718 2010年3月26日.
- 29) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 試験番号: 0717 2010年3月26日.
- 30) Horn HJ. Toxicology of dimethylacetamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1961;3(1):12–24.
- 31) Malley LA, Slone TW Jr, Makovec GT, Elliott GS, Kennedy GL Jr. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28: 80–93.
- 32) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号: 0754 2013年3月28日.
- 33) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号: 0753 2013年3月28日.
- 34) Mastrangelo G, Serena R, Marzia V. Mortality from tumours in workers in an acrylic fibre factory. *Occup Med (Lond)* 1993;43(3):155–8.
- 35) Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 2016;124(6):713–21.
- 36) McGregor DF. Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds, individual compound report, *N,N*-dimethylacetamide. Cincinnati: National Institute of Occupational Safety and Health, 1980;Report No. 27.
- 37) Mitchell ID, Gilbert PJ, Brice AJ, White DJ. Somatic eye mutation in *Drosophila melanogaster* as a short term test for mutagens and carcinogens. *Carcinogenesis* 1981;2(8):783–6.
- 38) Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985;7(3):325–48.
- 39) Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, et al. Genotoxicity studies with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten carcinogenic compounds. *Environ Mol Mutagen* 1991;18(2):120–5.
- 40) Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, et al. Genotoxic evaluation of ten carcinogens in the *Drosophila melanogaster* wing spot test. *Experientia* 1995;51(1):73–6.
- 41) Muñoz ER, Barnett BM. Chromosome malsegregation induced by the rodent carcinogens acetamide, pyridine and diethanolamine in *Drosophila melanogaster* females. *Mutat Res* 2003;539(1–2):137–44.
- 42) Terada M, Nudel U, Fibach E, et al. Changes in DNA associated with induction of erythroid differentiation by dimethyl sulfoxide in murine erythroleukemia cells. *Cancer Res* 1978;38(3):835–40.
- 43) Tanaka M, Levy J, Terada M, et al. Induction of erythroid differentiation in murine virus infected erythroleukemia cells by highly polar compounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(3):1003–6.
- 44) Novogrodsky A, Rubin AL, Stenzel KH. A new class of inhibitors of lymphocyte mitogenesis: agents that induce erythroid differentiation in Friend leukemia cells. *J Immunol* 1980;124(4):1892–7.
- 45) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由. *N,N*-ジメチルアセトアミド. 産業衛生学雑誌 2014;56:215.
- 46) Solomon HM, Ferenz RL, Kennedy GL Jr, Staples RE. Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:414–22.
- 47) Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, et al. Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to *N,N*-dimethylacetamide. *J Occup Health* 2006;48:154–60.
- 48) Johannsen FR, Levinskas GJ, Schardein JL. Teratogenic response of dimethylacetamide in rats. *Fundam. Appl Toxicol* 1987;9:550–6.
- 49) Khera N, Ghayor C, Lindholm AK, et al. *N,N*-Dimethylacetamide, an FDA approved excipient, acts post-meiotically to impair spermatogenesis and cause infertility in rats. *Chemosphere* 2020;256.
- 50) TLV and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Valued for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH. 2018.
- 51) *N,N*-Dimethylacetamide [MAK Value Documentation, 2018]. 2003–2026.

**メチルイソブチルケトン**  
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$   
 [CAS No. 108-10-1]  
**許容濃度 20 ppm (82 mg/m<sup>3</sup>) (皮)**  
**発がん性分類第 2 群 B**

別名：ヘキソン, 4-メチルペンタノン, イソプロピルアセトン, hexone, 4-methyl-2-pentanone, isopropylacetone, MIBK

### 1. 物理化学的性質ならびに用途<sup>1)</sup>

常温常圧では芳香の無色の液体, 嗅覚閾値は0.3~0.7 ppm. 分子量: 100.16, 比重: 0.8017 (20°C), 沸点: 115.8°C, 融点: -84.7°C, 蒸気圧: 2.1 kPa (20°C), logPow: 1.38, 水に 1.91 g/dl 可溶, 多くの有機溶剤と混和可能, 1 ppm = 4.09 mg/m<sup>3</sup>, 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.245 ppm (25°C) 用途: セルロースやポリウレタン塗料の溶剤, 抽出溶媒, メチルアミルアルコールの原料成分, エチルアルコールの変性剤

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

8名の男性ボランティアに, 10, 100, 200 mg/m<sup>3</sup> (2.45, 24.5, 49 ppm) のメチルイソブチルケトン (MIBK) を50Wの運動負荷の下2時間吸入曝露した時, 肺内滞留率はいずれの濃度も約60%だった. 血中MIBK濃度は曝露開始とともに上昇し, プラトーには達せず, 全ての曝露濃度で血液クリアランスは1.6 l/h/kgだった. 血中半減期は, 2相性で100 mg/m<sup>3</sup>曝露で11と59分, 200 mg/m<sup>3</sup>の曝露では13と74分であった. 総摂取量の0.04%が曝露後3時間以内に尿中未変化体として排泄され, 4-メチル-2-ペンタノール (4-MPOL) と4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンタノン (HMP) 濃度は検出限界値の5 mmol/l未満だった<sup>2)</sup>.

雄SDラットに200, 400, 600 ppmのMIBKを3日間1日4時間吸入曝露した直後または150, 300, 600 mg/kgを経口投与した1時間後では, 肝, 肺及び血漿中のMIBKと代謝物のHMPは投与方法に関係なく投与量に関連して増加したが, 代謝物の4-MPOL濃度は投与方法に影響され, 経口投与では検出されなかった<sup>3)</sup>.

雄SDラットに500 mg/kgのMIBKを経口投与して12時間後までMIBKと代謝物のHMPの血漿中濃度を測定した結果, 79%がHMPでピークは9時間後, 20%がMIBKでピークは0.25時間後だった<sup>4)</sup>.

CD-1マウスにMIBK 500 mg/kgを腹腔内投与した時, 血中と脳中の主要代謝物は4-MPOLとHMPだった. 4-MPOLを投与した時, MIBKまたはHMPが見られたが, HMPの投与ではMIBKまたは4-MPOLは見られなかった<sup>5)</sup>.

8匹のモルモットの剃毛した背部皮膚3.14 cm<sup>2</sup>に1 mlのMIBK原液を塗布し密閉した. 血中濃度 (26.7 μmol/l) および経皮吸収速度 (1.1 μmol/cm<sup>2</sup>·min) の平均値は, 曝露開始から10~45分後に最大値に達した. ボランティアに100 mg/m<sup>3</sup>のMIBKを2時間吸入曝露した時, 肺への取り込み速度は14 μmol/min (1.69 mmol/120 min) だった<sup>2)</sup>. ヒトの経皮吸収率をモルモットの値の10分の1程度 (0.11 μmol/cm<sup>2</sup>·min) と仮定すると, 約125 cm<sup>2</sup>の皮膚面積に相当する. 片手の皮膚面積は約370 cm<sup>2</sup>なので, 液体MIBKに片手を浸した場合, 約300 mg/m<sup>3</sup>の吸入曝露に相当すると推定した<sup>6)</sup>.

物理化学的特性より, その飽和MIBK水溶液の皮膚浸透速度は, ヒトで1時間あたり0.95 mg/cm<sup>2</sup>と推定された<sup>7)</sup>.

### 3. ヒトにおける影響

8名の男性ボランティアは2時間10, 100, 200 mg/m<sup>3</sup> (2.45, 24.5, 49 ppm) のMIBK曝露と50wの運動負荷を受けた時, 眼 (1/8, 1/8, 0/8), 鼻 (1/8, 3/8, 3/8), 喉の刺激 (1/8, 3/8, 3/8) や吐き気 (0/8, 0/8, 1/8), 眩暈 (1/8, 2/8, 2/8) の自覚症状を訴え, 総合した症状の程度は濃度依存的に増加したが, 単純反応課題や暗算試験の成績には曝露による有意な影響は見られなかった<sup>2)</sup>.

19歳から47歳の男女ボランティア各6名に, 10, 200 mg/m<sup>3</sup>のMIBKを2時間曝露した時, 単純反応課題, 暗算試験, 心拍数に影響は見られなかったが, 200 mg/m<sup>3</sup>では疲労感や気道刺激の訴えが有意に増加した<sup>8)</sup>.

18~32歳の男子学生13名と女子学生12名に100 ppmのMIBKを4時間曝露して経時的に血中濃度と呼気中濃度を測定し, 神経行動学的効果を測定するために, 5つの精神運動テスト (選択反応時間 [CRT], 単純反応時間 [SRT], 視覚ヴィジランス, 二重課題, 記憶検索課題), 1つの感覚運動テスト (姿勢動揺), および神経生理学的テスト (瞬き反射) を曝露中に実施し, 曝露前後に気分プロフィール (POMS) を実施した. その結果, 平均血中濃度は曝露前の<0.3 μg/mlから曝露中は0.6±0.5 μg/ml, 曝露後90分で0.1±0.3 μg/ml, 20時間後では<0.3 μg/mlだった. 女子における視覚ヴィジランスの正答率はMIBKの血中濃度と有意な正の直線関係が得られた. また, 被験者は頭痛 (24%), 吐き気 (20%), 喉の痛み (30%) を訴えた. しかし, コントロールも頭痛 (12%), 吐き気 (6%), 喉の痛み (34%) を訴えた<sup>9)</sup>.

ボランティア男女各2名の4名 (40.5±13.3歳) に1日7時間, 3日間, 20と40 ppmのMIBKを曝露し, 曝露前に1回, 曝露後に3回嗅覚閾値 (OPT) を測定した結果, 全ての日の曝露直後OPT濃度は曝露前の9倍に上昇しており, 95分後でも曝露前のレベルに戻らなかった. 曝露中の1時間ごとのアンケート調査では, 感知される

臭気の強さは入室時に強く、時間と共に減少し2時間後には安定した。1名が鼻、眼、喉の刺激症状および頭痛を一貫して訴え、他の被験者では眼と喉の刺激がそれぞれ1回ずつ報告され、頭痛は2人目から頻雑に報告されたが、吐き気を報告した人はいなかった<sup>10)</sup>。

作業中 MIBK 濃度 328 mg/m<sup>3</sup> (80 ppm)、1日20~30分間最高濃度 2,050 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) に曝露された19名の作業者の半数以上が、脱力感、食欲不振、頭痛、眼の刺激、胃痛、吐き気、嘔吐、喉の痛みを訴えた。不眠症、傾眠、胸やけ、腹痛、ふらつきを経験した作業者も数人いた。4人の作業者にわずかに肝臓肥大がみられ、6人に非特異的な大腸炎がみられた。臨床化学検査では、どの作業者にも異常はみられなかった。5年後、作業方法は大幅に改善され、最高濃度は 410~430 mg/m<sup>3</sup> (100~105 ppm)、平均濃度は 205 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) であった。数人の作業者が依然として目や上気道の炎症、胃腸や中枢神経系への影響を訴え、2人の作業者には軽度の肝臓肥大が残っていたがその他の症状は消失していた<sup>11)</sup>。

#### 4. 実験動物に対する影響

##### 急性毒性<sup>12)</sup>

急性毒性は低いことが知られており、ラット4時間吸入曝露による LC<sub>50</sub> は 8,200~16,400 mg/m<sup>3</sup> (2,000~4,000 ppm)、マウス2時間吸入曝露による LC<sub>50</sub> は 20,500 mg/m<sup>3</sup> (5,000 ppm) と報告されている。Swiss-OF1雄マウスの5分間吸入曝露による呼吸数50%減少 (RD<sub>50</sub>) は 3,195 ppm と報告されている。

##### 反復毒性

Phillips ら<sup>13)</sup> は雌雄各6匹の F344ラットと B6C3F1マウスに 0, 100, 500, 2,000 ppm の MIBK を1日6時間、5日間、2日間休んだのち4日間曝露した。2,000 ppm 群の雄ラットと雌マウスの肝および腎重量はコントロール群に比べ有意に増加していた。肝の相対重量は雄ラットの 2,000 ppm と 500 ppm 群、雌ラットと雌マウスの 2,000 ppm 群で有意に増加していた。雄マウスの腎の相対重量は有意に低下していた。MIBK 曝露に起因する剖検所見は見られなかったが、顕微鏡下では、雄ラットの 2,000 ppm 群では近位尿細管細胞に硝子滴発生と上皮細胞の再生が見られ、500 ppm 群では硝子滴の発生のみ見られたが、雌ラットには異常はなかったことから  $\alpha$ 2-u-グロブリンとの関連が考えられた。

さらに、雌雄各14匹のラットとマウスに 0, 50, 250, 1,000 ppm の MIBK を1日6時間、週5日、14週間曝露した。体重はコントロールと差が見られなかった。雄ラットと雄マウスの 1,000 ppm 群では、肝臓重量と相対重量が有意に増加していたが、雌ではそれらは見られなかった。マウスでは、血液学的指標に変化はなかったが、1,000 ppm 群雄ラットでは血小板数が増加し、雌ラット

1,000 ppm 群では好酸球が減少していた。雄ラットの 1,000 ppm と 250 ppm 群では血清コレステロールが有意に増加していた。尿糖排泄は雄ラットの 1,000 ppm と 250 ppm 群及び雌ラット 1,000 ppm 群が増加していた。ラット及びマウスとも剖検所見には異常が見られず、1,000 ppm と 250 ppm 群雄ラットの腎近位尿細管細胞内の硝子滴発生率と程度が増加していた。

David ら<sup>14)</sup> は、SDラットのスケジュール制御オペラント行動 (SCOB) を指標に、MIBK の反復曝露の影響を調べた。行動試験に用いたラットは食餌制限下 (1日14g) で SCOB 訓練が週4日実施され、最終的に multiple 4FR 20:2FI 120 sec スケジュール下での SCOB がベースラインとされた。13週間反復曝露の開始を基準として、その1週間前、4週間後、8週間後、14週間後の行動変化から曝露影響が調べられた。行動指標としては、FR での連続反応時の反応率 (FR run Rate)、FR での強化後反応休止時間 (FR Pause Duration)、FI での平均反応率 (FI rate)、FI での累積反応記録の曲線の型の指標 (Index of Curvature) が求められ、曝露の影響が調べられた。曝露は、日々の SCOB 測定後、1日6時間、週5日、0, 750, 1,500 ppm の濃度で実施された。SCOB 実施のための食事制限の影響をみるため、自由摂食条件で (SDOB を実施しない) 群を設け、曝露が体重に及ぼす影響など、食餌強化による SCOB に影響しそうな要因に影響するかについても観察を実施した。曝露による SCOB への影響は、どの行動指標にも認められなかったが、体重及び肝重量の増加が認められた。食餌制限を実施しない群では曝露により腎・肝の重量の増加が観察された (体重は有意ではない若干の増加のみ)。

NTP<sup>15)</sup> は雌雄各50匹の F344ラット及び B6C3F1マウスに 0, 450, 900, 1,800 ppm の MIBK を1日6時間、週5日、104週間曝露した。1,800 ppm 群の雄ラットの生存率は19/50とコントロール群32/50に比べ有意に低かった。97週目の 900 ppm 及び89週目の 1,800 ppm 群の雄ラットの平均体重はコントロール群に比べ有意に低かった。慢性腎症の発生率は雄ラットではコントロール群と差が見られなかった (42/50, 45/50, 47/50, 50/50) が、雌ラットでは曝露濃度に依存して増加 (19/50, 35/50, 38/50, 44/50) していた。雄の腎盂の移行上皮過形成は雄で 1/50, 5/50, 6/50, 19/50 と 900/1,800 ppm で有意に増加した。腎乳頭の鈣質沈着は雄で 1/50, 6/50, 22/50, 29/50 とすべての曝露群で有意に増加した。腎尿細管過形成の発生率は雄で 1/50, 14/50, 7/50, 21/50 とすべての曝露群で有意に増加した。雄で見られたこれらの変化は  $\alpha$ 2-u-グロブリン腎症との関連が示唆される。

曝露雌雄マウスの生存率はコントロール群と差がなかった。1,800 ppm 群の雌マウスの平均体重は17週以降コントロール群に比べ有意に低かった。450および 1,800

ppm の雌では、肝臓の好酸性増殖巣の発生頻度が有意に増加した。

#### 生殖毒性

Tyl<sup>16)</sup>はF344ラットおよびCD-1マウスに妊娠6-15日に1日6時間、0, 300, 1,000, 3,000 ppmのMIBKを吸入曝露し、ラットは妊娠21日、マウスは妊娠18日にCO<sub>2</sub>で窒息または頸椎脱臼により安楽死させ、生存胎児は外見、内臓、骨格の変化を観察した。3,000 ppm群のラットでは母体毒性として協調性喪失と後肢の部分的麻痺や流涙、体重低下、腎相対重量増加、摂食量の減少が見られ、胎児毒性としては胎児体重の低下と椎骨、胸骨および遠位四肢の骨格変異が見られた。3,000 ppm群のマウスでは、母体毒性として曝露による死亡増加(3/25, 12%)、後肢の部分的麻痺や不規則歩行、運動失調、流涙、毛並みの乱れ、肝の絶対および相対重量増加が見られ、胎児毒性としては死亡胎児の増加、胎児体重の低下と椎骨、胸骨、四肢および頭蓋板の骨化度の低下が見られた。いずれの動物種においても3,000 ppm群にのみ母体毒性と胎児毒性が見られた。

Nemec<sup>17)</sup>は1群各30匹の雌雄SDラット(F0)を交配してF1世代を作り、さらに兄弟交配を避けてF2世代を作った。F0とF1の雄ラットには0, 500, 1,000, 2,000 ppmのMIBKを1日6時間、週7日、交配前10週間と交配中から安楽死1日前まで曝露した。F0とF1の雌ラットには交配前10週間、交配中、妊娠中、授乳中、安楽死1日前まで曝露した。母動物とその子供は生後21日まで同居させた。F0ラットでは曝露中間時点での単音刺激に対する反応低下や無反応が1,000と2,000 ppm群で見られたが、曝露後1時間では正常で、それ以外の臨床所見はなかった。雌雄ラットにおいて、発情周期、授精能や精子形成など生殖に関する異常は見られなかった。雌雄2,000 ppm群において絶対および相対肝重量の増加が見られ、小葉中心性の肝細胞肥大の濃度依存的増加が見られた。雄における絶対および相対腎重量増加は全ての曝露群に見られ、1,000および2,000 ppm群では、様々な炎症と尿細管基底膜の肥厚を伴う好塩基性尿細管を特徴とする腎症の発生の増加と相関していた。しかしながら、雌では影響が見られなかった。F1の出生数、大きさ、性比、体重などに曝露の影響は見られなかった。F1成熟動物の雄1,000 ppmと雌雄2,000 ppmに曝露中間時点での単音刺激に対する反応低下や無反応が見られた。雌雄ラットにおいて、発情周期、授精能や精子形成など生殖に関する異常は見られなかった。剖検では異常所見は見られなかったが、雌雄2,000 ppm群において絶対および相対腎重量増加がみられ、F0と同様小葉中心性の肝細胞肥大の濃度依存的増加が見られた。雄では腎症及び腎皮質尿細管上皮に均質で発達した好酸性で球状の介在物/液滴が観察され、絶対および相対腎重量増加がみられた。

しかしながら、雌ではこれらは見られなかった。F2の出生数、大きさ、性比、体重などに曝露の影響は見られなかった。

#### 遺伝毒性

O'Donoghue<sup>18)</sup>によると、エームス試験(Ames)、マウスリンフォーマ試験(ML)、BALB/3T3形質転換試験(CT)、不定期DNA合成試験(UDS)、小核試験(MN)を実施した結果、Ames、UDS、およびMN試験では曝露に関連した統計的に有意な差は見られず、明らかに陰性の結果だった。MLでは、テストした最高濃度の細胞毒性が現れる濃度でのみ陽性で、ラット肝S9活性化では陰性だった事から、陰性と考えられた。CTでは再現性がなかった。また、ラット肝S9活性化でのMLとCT試験でも同様であった。

#### 発がん性

雌雄各50匹のF344/Nラットに0, 450, 900, 1,800 ppmのMIBKを6時間/日、5日/週、104週吸入曝露した。雄では腎尿細管癌の発生率は0/50, 1/50, 0/50, 2/50と1,800 ppm群で増加し、腎尿細管腺腫は2/50, 3/50, 3/50, 10/50とすべての群で見られた。癌腫と腺腫を合わせた発生率は2/50, 4/50, 3/50, 11/50だった。雌1,800 ppm群の2匹に腎間葉系腫瘍が見られた。雄の単核細胞白血病の発生率には正の傾向(25/50, 26/50, 32/50, 35/50)があり、1,800 ppm群では発生率が有意に増加した<sup>15)</sup>。

雌雄各50匹のB6C3F1マウスに0, 450, 900, 1,800 ppmのMIBKを6時間/日、5日/週、105週吸入曝露した。雌雄1,800 ppm群では肝細胞腺腫(雄17/50, 25/50, 23/50, 34/50:雌13/50, 15/50, 20/50, 23/50)および肝細胞癌との複合(雄27/50, 34/50, 28/50, 37/50:雌17/50, 17/50, 22/50, 27/50)の発生率が有意に増加した<sup>15)</sup>。

#### 5. 許容濃度の提案

1984年に許容濃度として50 ppm(200 mg/m<sup>3</sup>)が提案されている。今回は、それ以降の報告を主として検討した。

ボランティア曝露では、刺激性と中枢神経症状が見られている。ボランティア曝露においては、20 ppm 7時間3日間、24.5 ppm 2時間、49 ppm 2時間曝露で刺激の訴えが見られているが、単純反応課題、暗算試験、心拍数などに影響は見られていないので、20 ppmがLOELと考えられる。職業性曝露においては、50 ppmがLOAELと考えられる。

動物実験では、ラットにおける14週間曝露で雄に血清コレステロールの増加と尿糖排泄の増加が250 ppmで見られているが、剖検所見に異常がなかったため、LOAELとは考えられない。2年間曝露で腎尿細管過形成が見ら

れた 450 ppm が LOAEL と考えられる。ラットとマウスの試験で発がん性がみられたこと、みられた腫瘍がヒトへの外挿を否定する明確な証拠がないことから、発がん性分類は 2B にする。

モルモットの実験などから、経皮吸収性が考えられた。以上より、許容濃度として 20 ppm, 発癌分類 2B, 「皮」を提案する。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m<sup>3</sup>) ; TLV-STEL 75 ppm (307 mg/m<sup>3</sup>) ; 発がん性 A3 (2010年)

DFG: MAK 20 ppm (83 mg/m<sup>3</sup>) ; H : 生殖毒性 C (2000年)

IARC: Group 2B

## 7. 勧告の履歴

2023年度 (改定案)

許容濃度 : 20 ppm (82 mg/m<sup>3</sup>)

発がん性分類 : 2B

「皮」

1984年度 (新設)

許容濃度 : 50 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>)

## 文 献

- ACGIH, ed. Methyl isobutyl ketone. Cincinnati: ACGIH, 2010.
- Hjelm E, Hagberg M, Iregren A, et al. Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int Arch Environ Health* 1990;62:19-26.
- Duguay A, GJ P. Tissue concentrations of methyl isobutyl ketone, methyl-n-butyl ketone and their metabolites after oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 1995;75:51-8.
- Gingell R, Regnier J, Wilson D, et al. Comparative metabolism of methyl isobutyl carbinol and methyl isobutyl ketone in male rats. *Toxicol Lett* 2003;136:199-204.
- Granvil C, Sharkawi M, Plaa G. Metabolic fate of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and their metabolites in mice. *Toxicol Lett* 1994;70:262-7.
- Hjelm EW, Boman A, Fernström P, Hagberg M, Johanson, G. Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig. *Toxicol Lett* 1991;56:79-86.
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-35.
- Iregren A, Tesarz M, Hjelm E. Human experimental MIBK exposure: Effects on heart rate, performance, and symptoms. *Environ Res* 1993;63:101-8.
- Dick R, Krieg EJ, Setzer J, et al. Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:453-73.
- Gagnon P, Mergler D, Lapare S. Olfactory adaptation, threshold shift and recovery at low levels of exposure to methyl isobutyl ketone (MIBK). *Neurotoxicology* 1994;15:637-42.
- Armeli G, Linari F, Martorano G. Clinical and hematological examinations in workers exposed to the action of ketone (MIBK) repeated after five years. *Lav Um* 1968;20:418-424 (Ita) (DFG. Hexone. MAK Value Documentation 1999. In: Henschler G & Greim H, eds. Occupational Toxicants: Critical Data Evaluation of MAK Values and Classification of Carcinogen. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1999;13:169-180より引用)
- DFG. Hexone MAK Value Documentation 1999. In: Henschler G & Greim H, eds. Occupational Toxicants: Critical Data Evaluation of MAK Values and Classification of Carcinogen. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1999;13:169-18.
- Phillips R, Moran E, Dodd D, et al. A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:380-8.
- David R, Bernard L, Banton M, et al. The effect of repeated methyl iso-butyl ketone vapor exposure on schedule-controlled operant behavior in rats. *Neurotoxicol* 1999;20:583-93.
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC: National Institute of Health, 2007 Contract No.: NTP TR 538.
- Tyl R, France K, Fisher L, et al. Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987;8:310-27.
- Nemec M, Pitt J, Topping D, et al. Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. *Int J Toxicol* 2004;23:127-43.
- O'Donoghue J, Haworth S, RD C, et al. Mutagenicity studies on ketone solvents: methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat Res* 1988;206:149-61.

**メチルエチルケトン**  
**CH<sub>3</sub>COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>**  
**[CAS No. 78-93-3]**  
**許容濃度 75 ppm (221 mg/m<sup>3</sup>) (皮)**  
**生殖毒性分類第 3 群**

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

メチルエチルケトン (MEK) は常温常圧ではアセトン臭を有し、揮発性が大きくきわめて引火しやすい無色の液体で、インキ、表面加工剤、接着剤などの溶剤・シンナーの成分、各種合成樹脂の溶剤として使用される。2020年の生産量は232,455トンであった。アルコール、エーテル、ベンゼンに混和しやすい<sup>1)</sup>。分子量72.1, 融点-80.48℃, 沸点70.36℃, 引火点-9℃, 水溶性 76,100 mg/水 1 l, 比重0.802, 蒸気圧 98.5 mmHg (25℃), Log Kow : 0.29である<sup>2)</sup>。

### 2. 吸収, 分布, 蓄積, 代謝, 排泄

MEK は経気道および経皮的に吸収される。男性ボランティア被験者 9 名に対し、200 ppm の MEK に 4 時間曝露させた実験では、肺からの体内取り込み量が吸入量の 53% であった。1 回 10 分間の強度 100 W のエルゴメーター運動を 4 時間の曝露中に 3 回行った場合、取り込み量は安静時の 1.26 倍になった<sup>3)</sup>。経皮吸収については、ボランティア 12 名の被験者の前腕表面皮膚 91.5 cm<sup>2</sup> に液体 MEK を接触させた吸収実験で、MEK は皮膚曝露後に早い人で 3 分後に呼気中に検出された。ある 1 名では通常の皮膚で、呼気中の定常濃度が 2.7 mg/m<sup>3</sup> (180 分後) であったのに対し、曝露 2 時間前から吸収綿パッドに染みこませた水を皮膚接触させて角質層を湿潤化した条件下 (12 名中 3 名で実施) では、40 秒後に呼気中濃度 13.5 mg/m<sup>3</sup> で MEK が検出され、最大濃度は 37.0 mg/m<sup>3</sup> (約 15 分後) に達し、その後の定常濃度は 7.6 mg/m<sup>3</sup> (180 分後) になった。別の 1 名では、呼気中最大濃度 81.0 mg/m<sup>3</sup>, 定常濃度 14.8 mg/m<sup>3</sup> であり、もう 1 名でも MEK の経皮吸収量が大幅に増加した<sup>4)</sup>。健康な女性から形成外科手術時に切除した胸部皮膚組織の表皮サンプル 0.64 cm<sup>2</sup> において、2 室型拡散セルを用いて測定した MEK の透過速度は 5.3 ± 2.9 mg/cm<sup>2</sup>/h であった<sup>5)</sup>。曝露チャンバー内で清浄空気を流したエアラインマスク着用の有無別で 4 時間、200 ppm の MEK に全身曝露した T シャツ、短パン着用のボランティア被験者 4 名では、血中濃度の 3.1 ~ 5.1%, 呼気中濃度の 1.2 ~ 9.6%, 尿中濃度の 1.2 ~ 6.3% が経皮吸収の寄与分であった<sup>6)</sup>。

MEK に曝露される職域における研究では、血中 MEK 濃度は気中濃度と有意な正の相関があり、肺から血中への移行が速い<sup>7)</sup>。MEK は水溶性で電荷を持たない非極性物質であるため、吸収後、様々な軟部組織にほぼ均一に

分布し、特定の組織に蓄積しないと推定されている。職域で心臓発作により突然死した若い男性 2 名において、吸入曝露後の MEK の臓器別溶解度を調べたところ、腎臓、肝臓、筋肉、肺、心臓、脂肪、脳それぞれにおける分配係数 (組織中濃度 / 気中濃度) は、147 (肺) から 254 (心臓) の範囲であり、これらすべての組織で類似した値を示した<sup>7)</sup>。

600 ppm の MEK を 6 時間 1 回、または 1 日 6-10 時間、8 日間曝露したラットの曝露終了後の血中濃度は、1 回の曝露で 1,041 ± 66 μmol/l, 繰り返し曝露で 1,138 ± 131 μmol/l であった。腎周囲脂肪の MEK 濃度は、単回曝露で 0.71 μmol/g, 反復曝露で 0.70 μmol/g であり、MEK は体内に蓄積しないことが明らかになった<sup>8)</sup>。ヒト血漿中の MEK 濃度の半減期は 49-96 分<sup>9,10)</sup> で、見かけのクリアランスは 0.6 l/分である<sup>11)</sup>。

体内吸収された MEK の大半は酸化されて 3-ヒドロキシ-2-ブタンオン (アセトイン) となり、その後還元されて 2,3-ブタンジオールとなる。また吸収された一部は還元されて 2-ブタノールになり、急速に酸化されて MEK に戻る<sup>12)</sup>。ヒトボランティアへの 200 ppm, 4 時間曝露により、血清中に代謝物 2-ブタノールと 2,3-ブタンジオールが検出され、尿中代謝物として 3-ヒドロキシ-2-ブタンオンと 2,3-ブタンジオールが同定された。曝露終了後の血中 MEK の排出相は 2 相性を示し、α 相の半減期は 30 分、β 相は 81 分であった。呼気からの親物質の排泄は取り込み量の 2-3% で、2% 超が 2,3-ブタンジオールとして尿中に排泄される<sup>9)</sup>。親物質としての MEK の尿中排泄は全摂取量の約 1% である。男性曝露作業員 65 名の気中曝露濃度と尿中 MEK 濃度を測定したところ、気中濃度約 300 ppm (約 900 mg/m<sup>3</sup>) までは両者の関係は線形 (回帰式  $Y \text{ mg/L} = 0.0032 \times X \text{ mg/m}^3 + 0.32$ ,  $r = 0.91$ ) であった<sup>13)</sup>。日本の印刷ローラー工場及び印刷工場で働く各 31 人の男性作業員における気中および尿中の MEK 濃度の関係の回帰式は、 $Y \text{ μg/L} = 26.3 \times X \text{ ppm} + 53.0$  であった<sup>14)</sup>。

MEK の肝ミクロソームでの酸化的代謝は、エタノールの経口摂取によって阻害される。学生ボランティアに対して 200 ppm, 4 時間の MEK 吸入曝露開始前または曝露終了前にエタノール 0.8 g/kg を飲用させると、飲用させない場合と比較して、エタノール飲用後は MEK および 2-ブタノールの血中濃度が増加した。すなわち、エタノールは MEK の 2,3-ブタンジオールへの代謝を抑えることが示された<sup>11)</sup>。

MEK はチトクロム P450 (CYP) 2B および 2E アイソザイムを誘導する<sup>15)</sup>。また、他の有機溶剤の代謝に影響を与える。ヒトボランティア 8 名に 200 ppm の MEK と 100 ppm の *m*-キシレンを 4 時間混合曝露した実験では、血中キシレン濃度が 2 倍近くになり、曝露中の尿中メチル



馬尿酸濃度が有意に減少した<sup>16)</sup>。Wistar ラットに 0, 200 ppm または 2,000 ppm の MEK と 2,000 ppm の n-ヘキサンを 12 時間/日, 6 日/週, 20 週間混合曝露させた実験では, MEK 2,000 ppm との混合曝露群において, n-ヘキサンの代謝物である 2,5-ヘキサジオンの 24 時間尿中排泄量が, n-ヘキサン単独曝露群に比べ曝露初日は有意に少なかったが, 4-16 週では有意に多かった<sup>17)</sup>。雄 Brown Norway ラットを用いてトルエンと MEK への混合曝露時の代謝について検討した研究では, 両物質の代謝は相互に阻害され, MEK 20 ppm 及びトルエン 5 ppm の混合曝露で血中トルエン濃度は 1.4 倍に, MEK 200 ppm 及びトルエン 5 ppm で血中トルエン濃度は 2.2 倍に, MEK 200 ppm 及びトルエン 50 ppm で血中トルエン濃度は 1.6 倍になった<sup>18)</sup>。

### 3. ヒトに対する影響

#### 3.1. 急性毒性

##### 3.1.1. 職業的曝露

樹脂材料の製造工場において, 1 名の作業者が布に MEK を含ませて製造設備内部にこびりつく原材料を拭き取っていたところ, 作業開始後, 約 1 時間を経過した頃から直結式小型防毒マスクの中の空気に有機溶剤のにおいがしてきた。その後も約 1 時間作業を続行した後に, 休憩室に入って一休みしたとき, めまいが生じて床に座り込んでしまった。病院で有機溶剤中毒と診断され, そのまま 1 週間の入院となった。後日, 被災者が清掃していた加熱・混合装置のホッパー付近で作業を再現したところ, MEK の濃度は 2,000 ppm 近くあった<sup>19)</sup>。

##### 3.1.2. ヒトボランティアを対象とした実験的曝露

曝露チャンバー内で 200 ppm の MEK を 4 時間, 男性 12 名, 女性 13 名のボランティアに対して吸入曝露を行った。行動検査 (選択反応時間, 視覚的ヴィジランス, 二重課題, 記憶検索課題, 重心動揺, 気分プロフィール (POMS) には, 対照群と比較して優位に変化した項目はなかった<sup>20)</sup>。男性ボランティア 19 名に曝露チャンバーで 200 ppm の MEK を 4 時間曝露し, 粘膜刺激, 呼吸困難, 前麻酔症状に関する 17 要素 6 段階のスケールからなる質問票による急性症状の評価と, 曝露後の鼻粘膜繊毛輸送時間および鼻汁中のサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) 濃度を測定した。曝露開始時と開始後 2 時間および 4 時間の自覚症状スケールの差を, クロスオーバーデザインによる MEK 曝露の有無の群間で比較した結果は, 差の中央値は悪臭の感覚が 2 であった他はすべて 0 であった。分布が歪んでいるために採用した片側の符号検定の結果は, 頭痛は有意ではなかった (2 時間後で  $p = .05$ , 4 時間後で  $p = .06$ ) ものの悪臭は 2 時間後および 4 時間後で, 悪臭の感覚は曝露開始時を含む 3 時点全てで, 不快な味覚は曝露開始時で, 喉への刺激は曝露開始時お

よび 4 時間後で有意差がみとめられた。曝露中の鼻への刺激症状はみられなかった。曝露後の鼻汁中サイトカイン濃度に変化はなかったが, 鼻粘膜繊毛輸送時間は有意に 10% 延長した<sup>21)</sup>。

#### 3.2. 慢性毒性

Seaton ら (1992) は, 31 歳から 12 年間 1 日 2 ~ 3 時間, MEK を開放容器から雑巾に染みこませて分解した軍事部品を清掃していた男性保守整備作業員の症例を報告している。この患者には, 指の痛み及び温度感覚の消失, 不明瞭発語, 小脳性失調, 前腕と左側顔面の感覚脱失, 頭部 CT 画像および核磁気共鳴画像における小脳及び脳幹の萎縮がみられた。退職後 3 年を経て, 感覚症状は消失した。職場調査の結果, MEK の最高濃度は 1,695 ppm (5,000 mg/m<sup>3</sup>) を超え, 10 分間の濃度は約 305 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>) であった。この男性はほぼ毎日, 退勤時に頭痛を感じていた<sup>22)</sup>。MEK のみを含むラッカーを準備するケーブル工場の曝露作業員 41 名 (平均曝露期間 14 ± 7.5 年, 曝露濃度 50-116 ppm (149-342 mg/m<sup>3</sup>)) と作業強度, 交代勤務, 社会経済的要因でマッチした対照者 63 名 (両群の平均年齢 36 歳) の横断研究では, 曝露群において気分障害, 記憶困難, 睡眠障害, 頭痛, 手足の感覚鈍磨, 目及び上気道への刺激症状が有意に多かった (検定は提案理由書執筆者が実施)。正中神経, 尺骨神経, 腓骨神経の運動神経伝導速度検査では, 全ての神経で近位部の, 正中神経および尺骨神経で遠位部の潜時が延長し, また全ての神経で伝導速度が低下していた<sup>23)</sup>。ただし, この研究では MEK のみならず, ヒトにおける末梢神経毒性が明らかでないアセトンやシクロヘキサノン単剤として使用している群 (それぞれ 71 名, 75 名) でも, アセトン (日本産業衛生学会の許容濃度 200 ppm) の 8 時間加重平均濃度 416-890 ppm (988-2,114 mg/m<sup>3</sup>), シクロヘキサノン (同許容濃度 25 ppm) の同平均濃度 41-92 ppm (162-368 mg/m<sup>3</sup>) での曝露で対照群に比べて有意な遠位潜時の延長や神経伝導速度の低下が認められている。個人曝露濃度測定法の記述がないことに加え, 電気生理学的検査の実施方法について詳細な記載がないため, 調査方法の妥当性について疑問が残る。Altenkirch らは, 1975 年秋に西ベルリンのシンナー嗜癖者において集団発生した, 手袋靴下型の感覚鈍磨を伴い上下肢遠位部から上行性に進行する運動神経麻痺を特徴とする多発神経炎患者について, シンナー成分を調べた。そして, 患者発生前後で n-ヘキサンを含むシンナー成分が変わっており, MEK が追加されてから患者が発生するようになったことを報告した<sup>24)</sup>。

### 4. 動物に対する影響

#### 4.1. 急性毒性

低分子量の他の脂肪族または芳香族化学物質と同様に,

高濃度の MEK に急性曝露すると、可逆的な中枢神経系の抑制が生じる<sup>25)</sup>。

#### 4.2. 亜慢性・慢性毒性

Fischer 344 ラット (雌雄別に 1 群 15 匹) に 0, 1,250, 2,500, 5,000 ppm の MEK を 6 時間/日, 5 日/週, 90 日間全身吸入曝露した実験で, 5,000 ppm 群の雄では対照群に比較して肝の絶対重量, 肝及び腎の体重に対する相対重量, 肝の脳に対する相対重量の有意な増加が見られた。5,000 ppm 群の雌では脳と脾臓の絶対重量の有意な減少とともに, 肝の絶対重量および体重に対する相対重量, 肝及び腎の脳に対する相対重量の有意な増加が見られた。また, 雌において血中 ALP, 血糖の有意な上昇がみられた。肝については病理変化は見られず, 適応性変化であろうと著者らは考察している。各群の動物のうち 5 匹を用いて作成した坐骨神経解きほぐし標本では病理的变化はみられなかった<sup>26)</sup>。Saida ら (1976) は, 12 匹の Sprague-Dawley ラットを 1,125 ppm (3,318 mg/m<sup>3</sup>) の MEK に 16~55 日間連続曝露したが, 麻痺症状で示される末梢神経障害の証拠が見られなかった<sup>27)</sup>。Takeuchi ら (1983) は, 雄の Wistar ラット (1 群 8 匹) を 200 ppm (590 mg/m<sup>3</sup>) の MEK に毎日 12 時間, 24 週間曝露したが, 運動または混合神経伝導速度, 運動神経遠位潜時, 尾神経の病理学的病変は見られなかった<sup>28)</sup>。Couri ら (1974) は, 猫 4 匹, ラット 4 匹, マウス 5 匹, および不明数のニワトリを 1,500 ppm (4,425 mg/m<sup>3</sup>) の MEK に 24 時間/日, 7 日/週, 7~9 週間曝露したが, 神経系への明らかな悪影響は認められず, 麻痺も病理組織学的変化も生じなかったと報告している<sup>29)</sup>。Wistar ラットに 0, 200 ppm または 2,000 ppm の MEK と 2,000 ppm の n-ヘキサンを 12 時間/日, 6 日/週, 20 週間混合曝露させた実験 (1 群 8 匹) では, 尾神経の電気刺激に対する活動電位の遠位潜時が MEK 200 ppm 以上において n-ヘキサン単独曝露群に比べ有意に延長し, MEK 2,000 ppm との混合曝露群において運動神経伝導速度が有意に低下した<sup>17)</sup>。

#### 4.3. 発がん性

実験動物を用いた MEK の経口または吸入経路による発がん性を評価した研究は存在しない。

#### 4.4. 遺伝毒性

OECD ガイドラインに基づいて実施した, MEK 200 ppm に対応する血中濃度を想定とした Ames 試験結果は陰性である<sup>30)</sup>。MEK を 411 mg/kg の用量で 10~15 週齢の雌雄両性のチャイニーズハムスターに腹腔内投与した *in vivo* 小核試験の結果は陰性である<sup>31)</sup>。

#### 4.5. 感作性

マウス耳介腫脹試験, モルモットマキシミゼーション試験, ビューラー試験の結果は陰性であった<sup>32)</sup>。

#### 4.6. 生殖毒性

1 群 24~25 匹で交配した Sprague-Dawley ラットに 0,

1,000, 2,000, 4,000, 6,000 ppm の濃度の MEK を 6 時間/日, 妊娠 6~20 日に吸入曝露した胎児毒性試験<sup>33)</sup>において, 母体毒性の見られなかった 2,000 ppm および摂餌量と母体重量の増加抑制の見られた 4,000 ppm 以上で胎児体重 (g) が統計学的に有意に減少した (0, 1,000, 2,000, 4,000, 6,000 ppm の順に, それぞれ雄では 6.03 ± 0.32, 5.86 ± 0.32, 5.79 ± 0.29\*, 5.11 ± 0.31\*\*, 4.87 ± 0.31\*\*, 雌では 5.68 ± 0.25, 5.52 ± 0.32, 5.44 ± 0.33\*, 4.82 ± 0.29\*\*, 4.53 ± 0.34\*\*。平均 ± SD, \**p* < .05, \*\**p* < .01)。また 4,000 ppm 以上で胸骨の骨化遅延の有意な増加が見られたが, それ以外に肋骨, 椎骨の変異の増加は生じなかった。0, 1,000, 3,000 ppm の濃度設定で 1 群 18~19 匹で交配して上記と同様に行った 2 回目の実験では, 児動物に外表, 骨格, 内臓の形態異常や変異の増加は認められなかった<sup>33)</sup>。Sprague-Dawley ラットを用いた胎児毒性試験において, 0, 400, 1,000, 3,000 ppm の濃度で 7 時間/日, 妊娠 6~15 日に吸入曝露したところ, 母体の体重増加抑制 (詳細の記載なし) と飲水量増加が見られた 3,000 ppm では頭頂骨間の骨化遅延の有意な減少 (対照群では 26 腹中 14 腹, 胎児 329 匹中 26 匹に対し, 3,000 ppm では 18 腹中 4 腹, 胎児 231 匹中 6 匹), 過剰肋骨と頸椎の骨化遅延の有意な増加 (前者は対照群では 26 腹中 2 腹, 胎児 329 匹中 2 匹に対し, 3,000 ppm では 18 腹中 6 腹, 胎児 231 匹中 7 匹。後者は対照群では 26 腹中 22 腹, 胎児 329 匹中 83 匹に対し, 3,000 ppm では 18 腹中 18 腹, 胎児 231 匹中 114 匹) が見られた。児動物の体重及び頭殿長には変化はなかった<sup>34)</sup>。Swiss (CD-1) マウスに 0, 400, 1,000, 3,000 ppm の濃度の MEK を 7 時間/日, 妊娠 6~15 日に吸入曝露した胎児毒性試験において, いずれの群にも明らかな母体毒性は見られなかったが 3,000 ppm 群において雄の胎児で有意な体重 (g) 減少がみられた (0, 400, 1,000, 3,000 ppm の順に, それぞれ雄では 1.38 ± 0.07, 1.38 ± 0.06, 1.34 ± 0.10, 1.31 ± 0.08\*, 雌では 1.32 ± 0.08, 1.33 ± 0.08, 1.31 ± 0.06, 1.27 ± 0.08。平均 ± SD, \**p* < .05)。一方, 外表および骨格の形態異常や変異の増加は認められなかった<sup>35)</sup>。

## 5. 許容濃度の提案

1964 年度の許容濃度提案理由書では, 2,000 ppm での 4 時間の曝露でラットが死亡すること, 1,000 ppm で急性毒性がみられること, 300~600 ppm では軽度の中毒および皮膚炎が生じることより, 200 ppm が 8 時間曝露での安全な最高濃度とされ, これが許容濃度 200 ppm の根拠とされている<sup>36)</sup>。一方, MEK は 200 ppm での曝露で他の有機溶剤 (n-ヘキサン, トルエン, キシレン) との混合曝露時に他方の代謝を修飾し, 当該物質の有害影響を強めうる<sup>16-18, 24)</sup>。ヒトボランティアを対象とした研究では, 200 ppm 4 時間曝露では神経行動学的変化は見られな

い<sup>20)</sup>が、不快な自覚症状および鼻粘膜繊毛輸送時間の延長がみられる<sup>21)</sup>。これらの実験的曝露における8時間に換算した平均濃度は100 ppmである。ラットでは母体毒性の見られなかった6時間/日2,000 ppmの曝露で胎児体重が減少し、最大無毒性量 (NOAEL) は1,000 ppm<sup>33)</sup>、8時間平均濃度に換算すると750 ppmである。これを種差の不確実係数10で除すると75 ppmになる。

以上より、メチルエチルケトン (MEK) の許容濃度として75 ppmを提案する。ラットやマウスでは母体毒性の見られない濃度で胎児体重が減少し<sup>33, 35)</sup>、ラットでは母体重の増加抑制がある濃度で兎動物の骨格変異が増加する<sup>33, 34)</sup>ことから、生殖毒性分類第3群とする。また、呼気中MEK濃度への経皮吸収の寄与が最大約1割<sup>6)</sup>であり、皮膚が湿潤化すると呼気中最大濃度が定常濃度の約5倍に達すること<sup>4)</sup>から、経皮吸収ありと分類する。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH TLV-TWA 75 ppm, TLV-STEL 150 ppm, Skin, BEI MEK in end-of-shift urine 2 mg/l

DFG MAK 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>), Excursion factor 1 as average value for 15 min 4 times per shift, H (skin), Pregnancy risk Group C (There is no reason to fear damage to the embryo or fetus when MAK and BAT values are observed), BAT MEK in end-of-exposure or end-of-shift urine 2 mg/l

## 7. 勧告の履歴

2024年度 (改定案) 許容濃度 75 ppm (221 mg/m<sup>3</sup>) (皮), 生殖毒性分類第3群

2006年度 (OEL-B 新設 200 ppm に相当する値として尿中MEK 5 mg/L (作業終了時または高濃度曝露後数時間以内))

1964年度 (新設) 許容濃度 200 ppm (590 mg/m<sup>3</sup>)

## 文 献

- 2022年版 17322の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 2022:645-6.
- Api AM, Belmonte F, Belsito D, et al. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-butanone, CAS Registry Number 78-93-3. *Food Chem Toxicol* 2019;134:111025.
- Liira J, Riihimäki V, Pfäffli P. Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:195-200.
- Wurster DE, Munies R. Factors influencing percutaneous absorption. II. Absorption of methyl ethyl ketone. *J Pharm Sci* 1965;54:554-6.
- Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen JJ, Ebbelhoej J. Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:651-60.
- Brooke I, Cocker J, Delic JJ, et al. Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998;42:531-40.
- Perbellini L, Brugnone F, Mozzo P, Cocheo V, Caretta D. Methyl ethyl ketone exposure in industrial workers - uptake and kinetics -. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:73-81.
- Liira J, Elovaara E, Raunio H, Riihimäki V, Engström K. Metabolic interaction and disposition of methyl ethyl ketone and m-xylene in rats at single and repeated inhalation exposures. *Xenobiotica* 1991;21:53-63.
- Liira J, Riihimäki V, Pfäffli P. Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:195-200.
- Lowry L. The biological exposure index: its use in assessing chemical exposures in the workplace. *Toxicology* 1987;47:55-69.
- Liira J, Johanson G, Riihimäki V. Dose-dependent kinetics of inhaled methylethylketone in man. *Toxicol Lett* 1990;50:195-201.
- DiVincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;36:511-22.
- Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:786-90.
- Miyasaka M, Kumai M, Koizumi A, et al. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone by means of urinalysis for methyl ethyl ketone itself. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;50:131-7.
- Raunio H, Liira J, Elovaara E, Riihimäki V, Pelkonen O. Cytochrome P450 isozyme induction by methyl ethyl ketone and m-xylene in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:175-9.
- Liira J, Riihimäki V, Engström K, Pfäffli P. Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone. Kinetics and metabolism. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:322-7.
- Ichihara G, Saito I, Kamijima M, et al. Urinary 2,5-hexanedione increases with potentiation of neurotoxicity in chronic coexposure to n-hexane and methyl ethyl ketone. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:100-4.
- Cosnier F, Nunge H, Bonfanti É, et al. Toluene and methylethylketone: effect of combined exposure on their metabolism in rat. *Xenobiotica* 2018;48:684-94.
- 後藤博俊. 防毒マスクの吸収缶の破過による中毒. *安全と健康* 2013;14:985-7.
- Dick RB, Brown WD, Setzer JV, Taylor BJ, Shukla R. Effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Toxicol Lett* 1988;43:31-49.
- Muttray A, Jung D, Klimek L, Kreiner C. Effects of an external exposure to 200 ppm methyl ethyl ketone on nasal mucosa in healthy volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:197-200.

- 22) Seaton A, Jellinek EH, Kennedy P. Major neurological disease and occupational exposure to organic solvents. *Q J Med* 1992;84:707-12.
- 23) Mitran E, Callender T, Orha B, Dragnea P, Botezatu G. Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone, and cyclohexanone. *Environ Res* 1997;73:181-8.
- 24) Altenkirch H, Mager J, Stoltenburg G, Helmbrecht J. Toxic polyneuropathies after sniffing a glue thinner. *J Neurol* 1977;214:137-52.
- 25) U.S. Environmental Protection Agency. Methyl ethyl ketone (MEK) (CASRN 78-93-3). Integrated Risk Information System (IRIS). [online]. 2003 [cited 2024 Jan 26]; Available from: URL: [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0071\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0071_summary.pdf)
- 26) Cavender FL, Casey HW, Salem H, Swenberg JA, Gralla EJ. A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 1983;3:264-70.
- 27) Saida K, Mendell JR, Weiss HS. Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J Neuropathol Exp Neurol* 1976;35:207-25.
- 28) Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N, et al. An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. *Br J Ind Med* 1983;40:199-203.
- 29) U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological review of methyl ethyl ketone (CAS No. 78-93-3). 2003.
- 30) O'Donoghue JL, Haworth SR, Curren RD, et al. Mutagenicity studies on ketone solvents: methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat Res* 1988;206:149-61.
- 31) Basler A. Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test. *Mutat Res* 1986;174:11-3.
- 32) Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD. Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;84:93-114.
- 33) Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, et al. Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1287-98.
- 34) Deacon MM, Pilny MD, John JA, et al. Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:620-2.
- 35) Schwetz BA, Mast TJ, Weigel RJ, Dill JA, Morrissey RE. Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:742-8.
- 36) 許容濃度等委員会. 許容濃度等の解説 (提案理由). *産業医学* 1972;14:53.

**ろう石・葉ろう石**  
**(結晶質シリカを含まず)**  
 $\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$   
**(主成分の葉ろう石)**  
**[CAS No. 12284-46-7 (ろう石) /**  
**12269-78-2 (葉ろう石)]**  
**第1種粉じん**

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

ろう石 (アガマトライト) は, ロウソクのような質感・光沢をもった軟質岩であるが, いくつかの鉱物の集合体の名称であり, 葉ろう石のほか, カオリンやセリサイト (絹雲母) などの硬度の低い粘土鉱物, 結晶質シリカなどから構成されているが, 採掘される地域により, ろう石の粘土鉱物の割合は異なっている<sup>1-3)</sup>. ろう石の主成分のひとつである葉ろう石 (パイロフィライト) ( $\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ ) は, アルミノケイ酸塩鉱物の一種であり, ろう石鉱床に存在するが, 単一の葉ろう石の状態では自然界に存在することはほとんどないとされている<sup>4)</sup>.

ろう石の主成分である葉ろう石の分子量は360.31, 固体 (20°C, 1気圧) だが<sup>5)</sup>, 非常に柔らかく (モース硬度スケール1~2), 水に不溶である. 沸点・融点データはないが, 1,200°C以上では, ケイ酸アルミニウム的一种であるムライト ( $\text{Al}_{4+2x}\text{Si}_{2-2x}\text{O}_{10-x}$ ) や結晶質シリカの結晶多形のひとつであるクリストバライトに変性する<sup>6)</sup>. 密度2.65~2.90 g/cm<sup>3</sup>, 外観は, 酸化鉄などの不純物の含有量に応じて, 葉ろう石の色は白から茶緑色まで変化する<sup>6)</sup>.

ろう石は日本では広島県や岡山県東備地区などの限られた地域でしか採掘されておらず, 現在は, 輸入が大半を占めており, 耐火煉瓦の原料や衛生陶器用粘土として使用されている. ろう石鉱山およびろう石粉体加工工場では, 以下の3つの工程で構成される<sup>3,7)</sup>.

- ① ろう石を採掘し, 数 cm の大きさに破碎する.
- ② 水槽内でろう石を1~数十 $\mu\text{m}$ の微粒子に破碎し, 漂白して, 珪灰石を除いて取り出す.
- ③ 水槽から取り出したろう石粘土を乾燥し, 梱包する.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ろう石の主成分である葉ろう石に関して, 急性毒性, 代謝や体内分布, 蓄積, 排泄のデータは調べた限りでは見当たらない.

### 3. ヒトに対する影響

ろう石, 葉ろう石を取り扱う労働者のじん肺症例の報告はいくつか見られる<sup>3,8-10)</sup>. ろう石肺症例に対して各種肺機能検査を実施し, 胸部X線分類別, 工程別に検討した報告はあるが<sup>8,9)</sup>, ばく露濃度についての詳細な記載は

ない。

ばく露濃度まで記された報告は、ろう石の主成分の葉ろう石を取り扱う労働者の2報告であった<sup>11,12)</sup>。Zhangらは、中国の浙江省青田県の葉ろう石の採掘作業（PM）（男性322人）と葉ろう石の加工作業者（PCM）（男性320人、女性137人）について1954年から1986年までの調査し、最大許容濃度について報告している<sup>11)</sup>。計781名の調査登録者のうち、5名の採掘作業者と12名の加工作業者はフォローアップから除外され、登録率は98%であった。じん肺レントゲンの読影は3名で行われ、1963年の中国のじん肺診断基準で実施された。葉ろう石の採掘作業、加工作業における粉じんの鉱物組成解析では、11.38%から37.86%までの結晶質シリカが含まれていた。採掘作業では、総粉塵濃度が5.72–9.20 mg/m<sup>3</sup>で調査期間中の有病率は、43.46%である一方、加工作業では、総粉塵濃度が3.26–10.62 mg/m<sup>3</sup>で有病率は、1954年～1975年で23.44%、1976年～1986年の間で12.4%であった。男性の喫煙率は、採掘作業で、63.6%（201/322）、加工作業者で65.7%（209/318）で、8名（採掘6名、加工2名）は喫煙歴が不明であった。生命表解析法を用いて、作業から35年後の作業者の5%でレントゲン所見が発症・増悪する、葉ろう石のばく露濃度を推定し、採掘作業で2.48 mg/m<sup>3</sup>、加工作業者では5.01 mg/m<sup>3</sup>、作業を区別しない葉ろう石の粉じんばく露濃度としては、3.46 mg/m<sup>3</sup>と推定している。

Songらは、2つの葉ろう石鉱床の労働者のじん肺の疫学調査（1986年12月の横断調査）を行い、葉ろう石を取り扱う作業に1年以上従事した労働者を対象とし、葉ろう石鉱床（甲）では、283名、葉ろう石鉱床（乙）では、38名を対象とされた<sup>12)</sup>。調査時に実施された粉じん濃度測定では、葉ろう石鉱床（甲）では、平均ばく露濃度が2.9 mg/m<sup>3</sup>（88.9～96.5%以上が5 μm未満の粉じん、遊離ケイ酸含有率40.1%）、葉ろう石鉱床（乙）では、平均ばく露濃度が1.6 mg/m<sup>3</sup>（90.2～99.4%以上が5 μm未満の粉じん、遊離ケイ酸含有率27.3%）であり、過去の記録（1982–1986年の5年間）からの年平均ばく露濃度は、それぞれ5.8 mg/m<sup>3</sup>、2.4 mg/m<sup>3</sup>であった。葉ろう石鉱床（甲）では、じん肺有病率が43.46%（123/283名：ばく露期間を調査された作業者のうち、1年以上が94名、10年以上が78名、20年以上が68名）であったが、葉ろう石鉱床（乙）では、じん肺発症者は認められなかった（ばく露期間を調査された作業者のうち、1年以上が17名、10年以上が13名、20年以上が8名）と報告されている。これらは、じん肺の診断基準等は明記されておらず、詳細不明である。

#### 4. 動物に対する影響

許容濃度設定の根拠となる動物実験の報告はみられない。

い。Songらは、2つの葉ろう石鉱床（甲、乙）から採取した粉じんをWistarラット（体重200 g前後）に、ラットあたり50 mgをそれぞれ気管内注入し、各群5–7匹とし、6か月後に解剖を実施し、肺病理所見の観察を実施している<sup>12)</sup>。葉ろう石鉱床（甲）、葉ろう石鉱床（乙）のばく露群で肺重量の増加、肺病理所見では、2種類の粉塵による肺病変に差は認められず、さまざまなサイズの境界明瞭な結節性病変が多数認められた。これらの結節内では粉塵の沈着とマクロファージの食食像がみられ、さらに粉塵沈着の周囲ではマクロファージ、リンパ球、線維芽細胞の集簇が観察された。

#### 5. 許容濃度の提案

現行のろう石の総粉塵の許容濃度は、第1種粉じんとして2 mg/m<sup>3</sup>と設定している。ろう石は、葉ろう石を含む複数の鉱石群であり、主なヒトや動物試験の報告は、葉ろう石による報告であることから、提案はろう石・葉ろう石とする。Songらの報告では、葉ろう石鉱床で従事する労働者では、じん肺の発症を認めることや認めないことが報告されており<sup>12)</sup>、見解の一致をみていないかつ、詳細が不明である。以上より、ヒトのばく露の影響の報告はあるが、許容濃度を変更できる新しい報告は認められないことから、現行の第1種粉じんの分類で変更しないことを提案する。なお、ろう石・葉ろう石はいくつかの鉱物の集合体であり、特に結晶質シリカも含有していることから、許容濃度の算出には、含有する結晶質シリカ（クリストバライト等も含む）の濃度を加味し、結晶質シリカとの混合物質として対応することとする。

#### 6. 他機関の提案値

ACGIH：TLV-TWA 設定なし  
 DFG：MAK Value 設定なし  
 NIOSH：REL TWA 設定なし  
 OSHA：PEL TWA 設定なし

#### 7. 勧告の履歴

2023年度（改定案）	ろう石 第1種粉じん（変更なし）
1981年度（新設）	ろう石 第1種粉じん

#### 文献

- 1) 湊 秀雄. 粘土, 沸石資源とその利用. 粘土科学 1967;6:20–8.
- 2) 須藤定久. 篆刻用印材（ろう石・滑石など）の話. 地質ニュース 2008;646:39–48.
- 3) Kishimoto T, Yamamoto H, Morinaga K, et al. Clinical, autopsy pathological and mineralogical features in two cases of workers exposed to agalmatolite dust, Ind Health 1999;37:432–9
- 4) Hida T, Kitagawa R. Pyrophyllite. Industrial Minerals & Rocks:

- Commodities, Markets, and Uses. In: Kogel JE, Trivedi NC, Barker JM, Krukowski ST. eds. Industrial Minerals & Rocks: Commodities, Markets, and Uses. Colorado, USA. SME, 2006;44:755–67
- 5) Pyrophyllite Mineral Data. [Online] [cited 2023 Nov 22]; Available from: URL: <http://www.webmineral.com/data/Pyrophyllite.shtml>
  - 6) Ali MA, Ahmed HAM, Ahmed HM, Hefni M. Pyrophyllite: An economic mineral for different industrial applications, Appl Sci 2021;11:11357
  - 7) 有田健一, 西本幸男, 西田修実, 蠟石肺の肺機能成績. 呼吸 1988;7:70–5
  - 8) Yoshimi S. An autopsy case of pyrophyllitosis, Pathol Int, 1956;6:613–23.
  - 9) 粟井和夫, 山根浩介, 西岡康二, ほか. ろう石肺の高分解能CTによる解析. 日本医学放射線学会雑誌 1991;51:656–62
  - 10) Arita K, Nishida O, Kobayakawa T, et al. Chest x-ray findings on pyrophyllitosis. Hiroshima J Med Sci 1981;30:203–13.
  - 11) Zhang WC, Zhang QF, Song ZF. Studies on the hazardous effects and the maximum allowable concentration of pyrophyllite dust, Biomed Environ Sci 1997;10:377–86
  - 12) Song ZF. [Comparative study of harmful effect of pyrophyllite dust in two mines]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 1991;25:225–7. [in Chinese]

## 生物学的許容値 (2024) の提案理由

2024年 5月22日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**鉛および鉛化合物  
(アルキル鉛化合物を除く)  
Pb  
[CAS No. 7439-92-1]  
尿中デルタアミノレブリン酸  
2 mg/g·Cr  
試料採取時期：特定せず**

日本産業衛生学会の許容濃度は、2016年に  $0.03 \text{ mg/m}^3$  に改定され<sup>1)</sup>、生物学的許容値 (血液) は、2013年に  $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  が提案されている<sup>2)</sup>。しかし生物学的許容値の尿中デルタアミノレブリン酸 (ALA-U) は1994年以降見直されておらず<sup>3)</sup>、近年、測定法も改良され、測定精度も高まっていることから見直しを検討した。

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

鉛は、原子番号82, 原子量207.2, 融点 $327.5^\circ\text{C}$ , 沸点 $1,749^\circ\text{C}$ , 比重11.34 ( $20^\circ\text{C}$ ) を示す青灰色または銀灰色を呈する柔らかい金属である。4種の安定な自然同位元素 (質量数204, 206, 207, 208) があり、主に硫化物である方鉛鉱として産出する。鉛の化合物には2価と4価があり、2価の化合物 (第一鉛化合物) の方が安定で、第一鉛化合物が酸化されると4価の第二鉛化合物が得られる。無機の鉛塩、硫化鉛及び酸化物は水に対する溶解度が低い。硝酸塩と塩酸鉛塩は例外的に易溶性である。鉛の有機酸塩のうち酢酸鉛は易溶性であるが、シュウ酸鉛は不溶性である<sup>4,5)</sup>。

鉛は低融点で柔らかく加工しやすいこと、また高比重で水中でも腐食されにくく、採鉱・精錬も簡単であることから、古代より陶磁器の釉薬、料理器具、塗料、化粧品、水道管などに幅広く用いられてきた。国内でも昭和の後半まで水道配管やガソリンのオクタン価改質剤として使用されてきたが、徐々に無鉛化が進められ、現代では鉛蓄電池の電極、合金、光学レンズやクリスタルガラスの鉛ガラス、車錆止顔料 (鉛丹, 亜鉛化鉛, クロム酸鉛), 銃弾, 防音・制振シート, 放射線遮断材, 美術工芸品などに用いられている。現在の年間の鉛消費量は28.5万t (2020年, 非鉄金属等需給動態統計) で、蓄電池用がそのほとんどである。

特殊健康診断受診者数は、47,726名 (2022年) であり、近年減少傾向にある。血中鉛 (Pb-B) 検査結果の濃度分布は、分布 1 ( $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以下) が95.9%、分布 2

(20~40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下) が3.5%, 分布3 (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  超過) が0.6%であり, ALA-U 検査結果の濃度分布は, 分布1 (5  $\text{mg}/\text{l}$  以下) が99.7%, 分布2 (5~10  $\text{mg}/\text{l}$  以下) が0.2%, 分布3 (10  $\text{mg}/\text{l}$  超過) が0.1%であった<sup>6)</sup>. 作業環境測定結果 (2013年) は, 管理濃度が0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$  に対し, 第1管理区分が77.4%, 第2管理区分が11.8%, 第3管理区分が10.8%であった<sup>7)</sup>.

## 2. 吸収・分布・蓄積・排泄

職業性ばく露の際には, 無機鉛は経気道および経口・消化管より吸収されるが, 特に呼吸器からの吸入が重視される. 気中鉛の濃度が低い場合は, 消化管からの吸収は無視できない<sup>8)</sup>. 気中鉛の成人肺内沈着率は30~50%であり<sup>4)</sup>, 肺胞に達した鉛粒子の40~50%が吸収される<sup>9)</sup>. 吸収されなかった鉛は気道粘膜細胞の線毛運動あるいはマクロファージの捕捉等により肺外に排出される. 経口的に摂取された鉛は約10%が吸収される. 吸収された鉛は, 血液および肝・腎臓等の軟部組織へ速やかに取り込まれた後, 骨組織に緩慢に再分布される. 骨はヒトの生涯の大部分を通じて鉛を蓄積し, 鉛の内生的なばく露源となる. 鉛は主に腎と消化管から排泄される. 血中鉛の半減期は約28~36日であり, ヒトの骨中鉛の生物学的半減期は約7年といわれる<sup>10)</sup>.

## 3. ばく露と生物学的指標, 健康影響との関係

生物学的指標である ALA は, ポルフィリン代謝におけるデルタアミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) 活性阻害の結果の蓄積物であり, 鉛による貧血に関連する健康影響指標である. 成人でヘモグロビン濃度が低下する血中鉛濃度の閾値は 50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  といわれる<sup>4)</sup>. よって, ALA はこれよりも早期の影響を示す指標となる. 労働者における Pb-B と ALA-U の関係は1950年代から検討されており, ALA-U の増加を誘発する Pb-B レベルも1970年代半ばから検討されている<sup>4)</sup>. このころの測定には比色法が使用されていた. 両者の回帰分析の結果では, ALA-U は Pb-B が 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上で有意に増加することを示す結果が多い<sup>11-13)</sup>. ALA-U は Pb-B が 30~45  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  未満では変化しないといわれていた<sup>14)</sup>. Pb-B 20  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  未満のばく露では, ALA-U が減少したという報告もある<sup>15)</sup>.

1990年以降は, 岡山ら<sup>16)</sup>によって開発された蛍光 HPLC 法による結果が報告されている. すると, これまでの比色法の測定精度には問題があることがわかってきた<sup>17)</sup>. 間もなく蛍光 HPLC 法を使用し, 血中 (ALA-B), 血清 (ALA-S), 血漿 (ALA-P) の分析も試みられ, Pb-B, ALA-U との関係が検討されている. ALA-U の再評価のためには, 蛍光 HPLC 法による許容濃度付近の低濃度ばく露者や非ばく露対照者の ALA-U 濃度を参照すること

とした.

低濃度ばく露者の ALA-U に関しては以下の報告がある. Tabuchi らは, 199名の男性作業場で Pb-B と ALA-U の関係を見た. Pb-B で 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  ごとに 8 群に分け ALA-U を比較したところ, Pb-B が 1 から 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (平均5.8) のばく露群では, ALA-U が  $0.83 \pm 0.14\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  に対し, 11~20  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (平均16.2) のばく露群では,  $1.00 \pm 0.36\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  で, 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下群と比べ ALA-U の有意な増加を示した. 同時に行った比色法では, ALA-U は Pb-B が 20  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上のばく露群から有意な増加を示した<sup>18)</sup>.

Takebayashi らは, ALA-U, B を216名の男性作業員 (平均 Pb-B 37  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) で測定し, ALA-B は ALA-U よりも鋭敏なばく露指標であると述べているが, 測定の対象者には低濃度ばく露者は少なく, Pb-B 14  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下群は 5 名で, ALA-U は  $0.8 \pm 0.2\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  であった<sup>19)</sup>.

Sakai らは, 作業員191名を Pb-B 濃度で11群に分け比較したところ, ALA-U は, 最低ばく露群 (平均 Pb-B 3.8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) で  $0.66 \pm 0.27\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  であり, 平均 Pb-B 17.4  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  群の  $0.87\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  と比べ, 有意な差を示した. ALA-P は, より低いばく露群で最低ばく露群と有意な差を示した<sup>20)</sup>.

Murata らは, 186名の作業員 (平均 Pb-B 17.1 (2.1-62.9)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) においてベンチマーク法により, ALA-U の増加閾値を求めた. その結果, ALA-U のカットオフ値は 1.43  $\text{mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  で, Pb-B は 20.9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  となった. また作業員のうち Pb-B 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下の作業員群に絞ると, カットオフ値は 1.1  $\text{mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$ , Pb-B は 8.8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  になることを示している<sup>21)</sup>.

Fukui らは, 2,500名ほどの作業員 (Pb-B 幾何平均 7.2  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , 幾何標準偏差1.959) の結果から, Pb-B と ALA-U の関係では, Pb-B が 5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  から 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の増加で, ALA-U の増加は 0.5  $\text{mg}/\text{l}$  であった. Pb-B と ALA-U の 3次回帰式では, Pb-B が 26  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  から ALA-U が増加することを示している. この式から, Pb-B 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  における ALA-U 推定値は, 1.49  $\text{mg}/\text{l}$  であった. また, ALA-U を比重補正した値では, 3次回帰式で 16.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  が増加点であり, Pb-B 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  における ALA-U 推定値は, 1.05  $\text{mg}/\text{l}$  であった<sup>22)</sup>.

非ばく露者に関しては, Endo らは, 岡山らの方法の反応液の組成を改良し回収率を改善し, 40名の非ばく露者の ALA-U を,  $1.1 \pm 0.4\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  (0.1-2.3) と報告している<sup>23)</sup>.

Oishi らは, 418名の作業員 (男253, 女165) と227名の対照者 (男138, 女89) で, ALA-U, P を測定し, 対照者群の ALA-U は  $0.9 \pm 0.3\text{ mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  (0.3-2.85) としている<sup>24)</sup>.

近年の結果では, Ono ら<sup>25)</sup>は, 最近の低濃度ばく露作

業者における Pb-B と ALA-U の関係を再評価した。日本の鉛蓄電池・製錬工場の男性作業員704名の延べ10,015データ (Pb-B 幾何平均16.7 (1.0–108)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) と鉛作業に従事する前の男性169名の延べ169データ (Pb-B 幾何平均2.2 (0.5–9.0)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) を対照者とした。対照者群の ALA-U は幾何平均 0.90 mg/l (0.3–3.06) で、非喫煙者では 0.88 mg/l、喫煙者では 0.95 mg/l であった。測定値は、尿比重1.020で補正されている。対象者の平均値 + 2SD は 1.842 mg/l となり、これを基準値とした場合に、基準値を超える労働者の割合を、作業員群を Pb-B 5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  ごとに分けた群で比較した。その結果、Pb-B 25–30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  群で13.6%と有意な増加を示した。ALA-U と Pb-B の回帰式は、3次回帰式が最もあてはまり、この式から ALA-U の増加は Pb-B 16.2  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  からとなる。

Hasegawa らは、低濃度ばく露作業員155名の Pb-B と ALA-U の量反応関係を検討した。Pb-B レベルで6群 (5未満, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25以上  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) に分類し、ALA-U を Pb-B 5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  未満群と各濃度群とを比較した。各群の ALA-U の推定周辺平均 (95% 信頼区間) は、Pb-B 5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  未満群の1.4 (1.3–1.6) mg/l と比べ、20–24  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  群は1.8 (1.5–2.1) mg/l、25  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上群で2.6 (1.9–3.6) mg/l と有意に高かった。Pb-B 5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  未満群の ALA-U の推定周辺平均の95%予測区間の上限は、4.6 mg/l となる<sup>26)</sup>。

#### 4. 測定上の注意

測定には従来は比色法<sup>27)</sup>が使用されていたが、岡山らはアセチルアセトンとホルムアルデヒドを用いて ALA を蛍光誘導体化し、HPLC で分離定量する方法を開発した<sup>16, 28)</sup>。現在は蛍光 HPLC 法が主流である。この方法により比色法では取り込まれていた尿中物質の影響を排除することができ、ALA-U が 5 mg/l 以上の場合、両測定法による ALA-U の値はほぼ一致したが、ALA-U が 5 mg/l 以下の場合、蛍光法による測定値は比色法による測定値の2/3から1/2であった<sup>23, 29, 30)</sup>。他にも、Pb-B が低い場合、HPLC による ALA-U の測定値は比色法による測定値の1/3であったとの報告<sup>18)</sup>や蛍光 HPLC 法と比色法の差は1.4 mg/l という報告がある<sup>22)</sup>。比色法ではアミノアセトンなどのピロール類が生成し、尿中物質の測定を高めるといった欠点がある<sup>17)</sup>。したがって、比色分析による先行研究の低 Pb-B 領域における ALA-U は、見直す必要がある。

蛍光誘導体生成の過程では、反応時間は10分以上必要であり、蛍光誘導体は遮光低温 (4℃) で8時間程度安定だが、昼光下室温では3時間で半減したという報告がある<sup>30, 31)</sup>。遮光15℃では、24時間安定であった<sup>23)</sup>。

ALA-U は難病のポルフィリン症でも増加する。また、

ALA の塩酸塩は光線力学診断用剤として、リン酸塩は健康食品としても使用されている<sup>32)</sup>。

#### 5. 生物学的許容値の提案

ALA は鉛ばく露によるポルフィリン代謝への影響指標である。従来の研究結果からは鉛ばく露が Pb-B で 30–40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上で増加するといわれていたが、ALA の測定方法が改良され選択性や感度が改善したことによる値の低下や作業現場のばく露レベルが低下してきていることから、改めて見直す必要がある。Pb-B がばく露指標であることに比べ、そのばく露の影響を早期に客観的に表す指標として ALA の意味がある。

測定対象物質は従来からの尿に加え全血、血漿、血清も測定されているが、侵襲の少ない尿の測定に利点がある。そのため、近年の日本人を対象とした ALA-U の結果から検討する。非ばく露者の上限値や Pb-B の生物学的許容値が 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であることから、15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  程度での ALA-U 値も考慮すべきと考えた。非ばく露者または Pb-B 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下の作業員の値は、0.83 ± 0.14 mg/g-Cr, 0.8 ± 0.2 mg/g-Cr, 0.66 ± 0.27 mg/g-Cr, 1.1 ± 0.4 mg/g-Cr, 0.9 ± 0.3 mg/g-Cr の報告がある。それぞれ、平均 + 2SD は、1.1, 1.5, 1.9, 1.2, 1.5 mg/g-Cr となる。最近の研究からは、非ばく露対照者の95%上限値は 1.8 mg/l で、3次回帰式から Pb-B が 16  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上で増加が始まることから、1.84 mg/l が影響の閾値と考えている。また、低ばく露群の上限値は 4.6 mg/l との報告もある。この両者の、尿中 Cr 濃度を 1.2 g/l とすれば、それぞれ、1.5, 3.8 mg/g-Cr となる。

以上から ALA-U の生物学的許容値を 2 mg/g-Cr とする。評価にあたっては、Pb-B と合わせて検討することが望ましい。

#### 6. 他機関の提案値

ALA についてはない

#### 7. 勧告の履歴

2013年 血液中鉛濃度 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

1994年 血液中鉛濃度 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  血液採取時期特定の必要なし

血液中プロトポルフィリン 200  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  赤血球または 80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  血液採取時期特定の必要なし (継続曝露 1 か月以降)

尿中デルタアミノレブリン酸 5 mg/l 尿採取時期特定の必要なし (継続曝露 1 か月以降)

#### 文献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会。許容濃度 (2016) の提案理由。鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除



- く). 産業衛生学雑誌 2016;58:222-8.
- 2) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 生物学的許容値 (2013) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く). 産業衛生学雑誌 2013;55:214-21.
  - 3) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度暫定値 (1994) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く). 尿中デルタアミノレブリン酸. 産業医学 1994;36:278-82.
  - 4) Environmental health criteria 165: Inorganic lead. Geneva: IPCS, World Health Organization, 1995.
  - 5) Summary of data reported and evaluation: Inorganic and organic lead compounds, IARC 2006;87:370-8.
  - 6) 令和4年 労働安全衛生法による健康診断結果について. 労働衛生管理 2023;34:25-31.
  - 7) 労働衛生のしおり 平成27年度, 2015.
  - 8) Karita K, Shinozaki T, Tomita K, Yano E. Possible oral lead intake via contaminated facial skin. *Sci Total Environ* 1997;199:125-31.
  - 9) Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stott AN. Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. *Br J Radiol* 1969;42:457-66.
  - 10) Christofferson JO, Ahlgren L, Schütz A, Skerfving S, Mattsson S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 1986;41:312-8.
  - 11) Selander S, Cramer K. Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. *Br J Ind Med* 1970;27:28-39.
  - 12) Haeger-Aronsen B. An assessment of the laboratory tests used to monitor the exposure of lead workers. *Br J Ind Med* 1971;28:52-8.
  - 13) Tola S, Hemberg S, Asp S, Nikkanen J. Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: prospective study. *Br J Ind Med* 1973;30:134-41.
  - 14) Roels HA, Lauwerys R, Buchet JP, Vreelust MTH. Response of free erythrocyte porphyrin and urinary delta-aminolevulinic acid men and women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 1975;34:97-108.
  - 15) Makino S, Tsuruta H, Takata T. Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Ind Health* 2000;38:95-8.
  - 16) 岡山 明, 林 克膜, 後藤 稔. 医学のあゆみ 1986;139:845-6.
  - 17) Witting U, Binding N, Muller G. Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;59:375-83.
  - 18) Tabuchi T, Okayama A, Ogawa Y, et al. A new HPLC fluorometric method to monitor urinary delta-aminolevulinic acid (ALA-U) levels in workers exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:297-302.
  - 19) Takebayashi T, Omae K, Hosoda K, Satoh T, Hamaguchi T, Sakurai H. Evaluation of  $\delta$ -aminolevulinic acid in blood of workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 1993;50:49-54.
  - 20) Sakai T, Morita T.  $\delta$ -Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:126-32.
  - 21) Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. Critical dose of lead affecting  $\delta$ -aminolevulinic acid levels. *J Occup Health* 2003;45:209-14.
  - 22) Fukui Y, Miki M, Ukai H, Okamoto S, Takada S, Ikeda M. Comparison of colorimetric and HPLC methods for determination of  $\delta$ -aminolevulinic acid in urine with reference to dose-response relationship in occupational exposure to lead. *Ind Health* 2005;43:691-8.
  - 23) Endo Y, Okayama A, Endo G, Ueda T, Nakazono N, Horiguchi S. Improvement of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid determination by HPLC and fluorescence detection using condensing reaction with acetylacetone and formaldehyde. *Jpn J Ind Health* 1994;36:49-56.
  - 24) Oishi H, Nomiya H, Nomiya K, Tomokuni K. Fluorometric HPLC determination of delta-aminolevulinic acid (ALA) in the plasma and urine of lead workers: biological indicators of lead exposure. *J Anal Toxicol* 1996;20:106-10.
  - 25) Ono A, Horiguchi H. Reassessment of the threshold of the blood lead level to increase urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid based on their relationship in recent lead workers in Japan. *J Occup Health* 2021;63:e12202.
  - 26) Hasegawa K, Toubou H, Mizuki M, Tsukahara T, Nomiya T. Association between relatively low blood lead levels and urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid concentrations among male workers at a Japanese battery factory. *J Occup Health* 2024; (in press).
  - 27) Tomokuni K, Ogata M. Simple method for determination of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid as an index of lead exposure. *Clin Chem* 1972;18:1534-8.
  - 28) Okayama A, Fujii S, Miura R. Optimized fluorometric determination of urinary delta-aminolevulinic acid by using pre-column derivatization and identification of the derivative. *Clin Chem* 1990;36:1494-7.
  - 29) Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y, Sugimoto K, Yoshida T, Hirata M. Comparison between the fluorometric HPLC method and the conventional method for determining urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid and coproporphyrin as indices of lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;61:153-6.
  - 30) Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y. Measurement of  $\delta$ -aminolevulinic acid (ALA) by fluorometric HPLC and colorimetric methods. *Ind Health* 1992;30:119-28.
  - 31) Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y, Hasegawa T. Optimized liquid-chromatographic method for fluorometric determination of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid in workers exposed to lead. *Clin Chem* 1987;33:1665-7.
  - 32) 5-ALA とは. SBI ファーマ株式会社. [Online] [cited 2024 May]; Available from: URL: <https://www.sbipharma.co.jp/about-5-ala/>

## 発がん性分類 (2024) の提案理由

2024年 5月22日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 三酸化アンチモン (三酸化ニアンチモン) $Sb_2O_3$ [CAS No. 1309-64-4] 発がん分類第 2 群 A

日本産業衛生学会では、1991年に、アンチモンおよびアンチモン化合物 (スチビン:  $SbH_3$  を除く) として許容濃度が設定され、発がん分類は、アンチモン化合物に含まれる  $Sb_2O_3$  を第 2 群 B とした (2013年に再検討されたが変更なし)。この度、新たな疫学知見が利用できるようになったこと、発がんメカニズムからの強い証拠がでてきたことで、国際がん研究機関 (IARC) においても2023年に  $Sb_2O_3$  を含め三価アンチモン (Trivalent antimony) として Group 2A に変更していることから<sup>1)</sup>、発がん性分類を再々検討した。

ヒトにおける発がん性評価では肺がんに関する知見の蓄積がなされており、1989年以降の重要な職域疫学研究は以下の3つである。

Jones (1994) らによる英国のアンチモン製錬工場における調査<sup>4)</sup>では、労働者をアンチモン製造部、保守作業部、粉砕作業部、事務部の4部門に分け、工場のある地域の男性人口から各種がんの標準化死亡比 (SMR) を求めると、アンチモン製造部及び保守作業部の労働者において、肺がんの SMR がそれぞれ、1.5 (95% CI: 1.1–2.1), 1.9 (95% CI: 1.1–3.0) であり、統計的に有意な上昇が認められた。なお、本工場では金属アンチモンの製造もなされており、労働者は  $Sb_2O_3$ 、金属アンチモンに加え、金属ヒ素、三酸化ヒ素、二酸化硫黄、多環芳香族炭化水素にもばく露されていたと考えられている。ばく露評価は職種分類に依存しており、 $Sb_2O_3$  のばく露量推定はなされておらず、喫煙の調整もなされていない。

Schnorr ら (1995) による米国のアンチモン製錬工場における調査<sup>5)</sup>では、男性労働者 (白人91人、ヒスパニック系923人) を対象とした死因調査において、テキサス州の男性人口から求めた肺がんの SMR が全体で1.39 [90% CI: 0.94–1.96] (白人で1.27 [90% CI: 0.32–3.46]、ヒスパニック系で1.40 [90% CI: 0.93–2.04]) であり、雇用期間が <5年、5–10年、>10年と長くなるにつれ、SMR は、それぞれ、0.83 [90% CI: 0.43–1.44]、2.24 [90% CI: 1.04–4.26]、2.73 [90% CI: 1.33–5.01] と統計学的に有意に上昇することが示されている ( $p < 0.005$ )。なお、1975–1976年に実施されたアンチモンの作業場濃度測定と

個人ばく露濃度測定 of 幾何平均値は、それぞれ  $551 \mu\text{g}/\text{m}^3$  および  $747 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、OSHA のばく露限界値 ( $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を上回っていた。また、同時に測定されたヒ素のレベルはそれぞれ  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  および  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  で、これらは当時の OSHA 基準 ( $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) よりもはるかに低かったとされる。喫煙の調整はなされていない。

Jones ら (2007) による英国錫製錬工場における調査<sup>6)</sup>では、1967年から1995年まで少なくとも12か月間雇用された男性労働者1,462人を対象に、作業環境測定、及び、個人ばく露測定値を利用した職業ばく露マトリックスを適用し、アンチモンの累積ばく露量を3つのシナリオで推定した上で、肺がんの SMR を検証したところ、アンチモンへの加重累積ばく露量の増加につれ、肺がんの超過死亡リスクが増加することが示されている。なお、この工場では、錫鉱石から、高純度スズの製造を主に、アンチモン、鉛、銅、銀、カドミウムを副次的に生産している。以上、ヒトへの  $Sb_2O_3$  ばく露が、肺がん発症に関連するであろうことが示されているが、ヒ素を含め他の既知の肺がん原因物質による交絡を完全には排除できておらず、その証拠は限定的であると考えられた。

動物発がんについては、1989年の IARC 発がん性評価では、以下、Watt (1983)<sup>5)</sup>、及び、Groth ら (1986)<sup>6)</sup> のラット発がん実験において肺腫瘍が発生したという報告が考慮されているが、その後、GLP 準拠で実施された National Toxicology Program (NTP 2017) によるマウス・ラット長期発がん実験が公開された<sup>7)</sup>。B6C3F1/N マウス (雌雄)、及び、Wistar Hannover [CrI:WI (Han)] ラット (雌雄) に、 $Sb_2O_3$  (空気動学的中央粒子径:  $0.9\text{--}1.5 \mu\text{m}$ ) を 0, 3, 10, 30  $\text{mg}/\text{m}^3$  (各群50匹) で6時間/日、5日間/週、105週間吸入ばく露した試験において、マウスでは、細気管支肺胞上皮がん (雄: 4, 18, 20, 27匹、雌: 2, 14, 11, 11匹)、細気管支肺胞上皮腺腫 (雌: 1, 10, 19, 8匹) の発生が傾向検定で有意な増加を示した。また、雄で皮膚線維腫 (0, 1, 1, 4匹)、雌で悪性リンパ腫 (7, 17, 20, 27匹) の発生が傾向検定で有意な増加を示した。ラットでは、雌で細気管支肺胞上皮がんの発生 (0, 2, 6, 5匹)、肺嚢胞性角化上皮腫または肺扁平上皮がん (0, 0, 0, 3匹) の発生が傾向検定で有意な増加を示した。また、副腎褐色細胞腫 (良性) (雄: 1, 0, 2, 7匹、雌: 0, 2, 2, 6匹) が傾向検定で有意な増加を示した。なお、雌では良性または悪性副腎褐色細胞腫の発生 (0, 2, 2, 7匹) が傾向検定で有意な増加を示していた。以上、動物発がん実験では、肺がんを引き起こすことの証拠が十分であると考えられた。

$Sb_2O_3$  の発がん作用機序に関連する主要な知見は次の通り。

ヒトに対する遺伝毒性について、 $Sb_2O_3$  の取り扱いがある合成繊維工場で働く男性労働者 (25名) の末梢血リン

バ球における DNA 損傷量が、尿中アンチモン濃度と強く相関があることが示されている（年齢、喫煙、共ばく露因子等調整<sup>8)</sup>。また、免疫影響について調べた研究では、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>にばく露している労働者で、非ばく露者に比べて、血清中 IgG、IgE、IFN- $\gamma$  等のレベルが有意に低いことが示されている<sup>9, 10)</sup>。

動物に対する遺伝毒性について、GLP 準拠で実施された Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の吸入ばく露試験において<sup>7)</sup>、雌雄マウスで、ばく露開始12か月後に、赤血球小核の出現が傾向検定で有意に増加していること、最高濃度をばく露された雌の肺で、DNA 損傷が誘導されていることが確認されている。

酸化ストレス・炎症反応については、雌雄のマウス、ラット共に、すべてのばく露濃度で肺に慢性炎症を示す証拠が確認されている。免疫影響については、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>をばく露した雌雄マウスで胸腺退縮の頻度が高いこと、質質転換については、マウス・ラット共に、肺胞、気管支上皮、気管支リンパ節、骨髄等の過形成、気管支肺胞上皮等の扁平上皮化を生じることを含む確実な証拠が揃っている。

In vitro 遺伝毒性試験では、ヒト末梢血リンパ球やげっ歯類の肺培養細胞株に Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が、染色体異常、及び、姉妹染色分体交換を誘導することが示されている<sup>11-13)</sup>。また、ヒト各種血球細胞株、腎由来細胞株、マウス ES 細胞等において、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の作用が細胞内活性酸素種量を増加させることが示されている<sup>14-18)</sup>。

以上のことから、ヒト発がん性については、肺がん発症に関連するであろうことが示されているが、ヒ素を含め既知肺がん原因物質による交絡を完全には排除できず、その証拠は限定的であると考えられる。動物発がん性については、GLP 準拠の長期発がん実験が追加され、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が肺がんを引き起こすことの証拠がさらに強固になったと考えられる。発がん作用機序面については、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が、遺伝毒性や酸化ストレス・炎症誘導性等、発がん物質としての重要な性質を示す十分な証拠があると考えられる。これらのことを総合的に勘案し、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について、発がん性分類第 2 群 A を提案する。

#### 勧告の履歴

2024年 発がん分類第 2 群 A

2013年 変更なし

1991年 アンチモンおよびアンチモン化合物 許容濃度：0.1 mg/m<sup>3</sup>発がん性分類第 2 群 B

#### 文 献

- 1) Cobalt, Antimony Compounds, and Weapons-grade Tungsten Alloy. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 131.
- 2) Jones RD. Survey of antimony workers: mortality 1961–1992. *Occup Environ Med* 1994;51(11):772–6.
- 3) Schnorr TM, Steenland K, Thun MJ, Rinsky RA. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med* 1995;27(5):759–70.
- 4) Jones SR, Atkin P, Holroyd C, et al. Lung cancer mortality at a UK tin smelter. *Occup Med (Lond)* 2007;57(4):238–45.
- 5) Watt WD. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: validation of the threshold limit value [thesis]. Detroit: Wayne State University, 1983.
- 6) Groth DH, Stettler LE, Burg JR, Busey WM, Grant GC, Wong L. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J Toxicol Environ Health*. 1986;18(4):607–26.
- 7) NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of antimony trioxide (CASRN 1309-64-4) in Wistar Han [CrI:WI (Han)] rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). Technical Report 590. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 2017.
- 8) El Shanawany S, Foda N, Hashad DI, Salama N, Sobh Z. The potential DNA toxic changes among workers exposed to antimony trioxide. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017;24(13):12455–61.
- 9) Kim HA, Heo Y, Oh SY, Lee KJ, Lawrence DA. Altered serum cytokine and immunoglobulin levels in the workers exposed to antimony. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(10):607–13.
- 10) Wu CC, Chen YC. Assessment of industrial antimony exposure and immunologic function for workers in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(7):689.
- 11) Gebel T, Christensen S, Dunkelberg H. Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res* 1997;17(4A):2603–7.
- 12) Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J. An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide. *Mutat Res* 1998;415(1–2):109–17.
- 13) Kuroda K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS, Horiguchi S. Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat Res* 1991;264(4):163–70.
- 14) Viana AR, Davidson CB, Salles B, et al. Activity of free and liposomal antimony trioxide in the acute promyelocytic leukemia cell line NB4. *Anticancer Res* 2021;41(12):6061–5.
- 15) Jiang X, An Z, Lu C, et al. The protective role of Nrf2-Gadd45b against antimony-induced oxidative stress and apoptosis in HEK293 cells. *Toxicol Lett* 2016;256:11–8.
- 16) Mann KK, Davison K, Colombo M, et al. Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling. *Toxicol Lett* 2006;160(2):158–70.
- 17) Lösler S, Schlieff S, Kneifel C, Thiel E, Schrezenmeier H, Rojewski MT. Antimony-trioxide- and arsenic-trioxide-induced apoptosis in myelogenic and lymphatic cell lines, recruitment of caspases, and loss of mitochondrial membrane potential are enhanced by modulators of the cellular glutathione redox system. *Ann Hematol* 2009;88(11):1047–58.
- 18) Boreiko CJ, Hendriks G, Derr R, Huppert M, Rossman TG. Mode of action assessment of the genotoxic properties of antimony and its compounds evaluated in the ToxTracker assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2021;865:503333.

**2-プロモプロパン**  
**(イソプロピルブロマイド)**  
**C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br**  
**[CAS No. 75-26-3]**  
**発がん分類第2群 A**

2-プロモプロパン (2-BP) は薬品, 染料, 接着剤, その他の有機化合物製造における中間体として用いられる溶剤である<sup>1)</sup>. 職業曝露は2-BPの製造, 洗浄剤としての使用, 1-プロモプロパン (1-BP) を含む接着剤の製造と使用中に経気道的, 経皮的に発生する. 2-BPはオゾン破壊溶剤やその他の溶剤の代替物質として用いられている1-BPの不純物であることから, 1-BPへの曝露によっても2-BPへの曝露は起きる.

日本産業衛生学会では, 2021年に2-BPの許容濃度を改訂し, 発がん分類についても第2群B<sup>1)</sup>とした. 国際がん研究機関 (IARC) では, 2023年発行の速報値において, メカニズムからの強い証拠があるとして Group 2A に変更していること<sup>2)</sup>から, 発がん分類について検討した.

ヒトにおける発がんを示すデータはない<sup>2)</sup>.

動物発がんについては, 2-BPへの長期吸入曝露によるラットでの多数の臓器における多種類の腫瘍の発生増加を示す結果と遺伝子改変マウスにおける腫瘍の発生増加を示した結果が報告されている.

ラットの長期がん原性試験は, F344/DuCrjラット (雌雄各50匹/群) に0, 67, 200及び600 ppmの濃度で104週間全身吸入曝露した. その結果, 雄では, 悪性外耳道腺腫瘍 (0, 5, 6, 23匹), 皮膚の基底細胞癌 (0, 0, 0, 12匹) と皮脂腺腺腫 (0, 1, 2, 10匹), 小腸 (0, 0, 2, 7匹) と大腸 (0, 1, 6, 8匹) の腺癌, および悪性リンパ腫 (1, 0, 3, 7匹), 雌では, 乳腺の腺癌 (0, 2, 5, 48匹) の発生に対照群と比較して統計学的に有意な増加がみられた. また, 生存期間を考慮した傾向検定 (Peto 検定) では, 雌雄の膵臓腫瘍と単核球性白血病, 雄の包皮腺, 肺, 胃, 甲状腺, 皮下および脳の腫瘍, 雌の耳道腺, 陰核腺, 皮膚, 皮下, 大腸, 膣および子宮の腫瘍の発生にも有意な増加傾向が認められた. なお, 雄の皮下組織の線維腫, 甲状腺の濾胞細胞線腫, 雌の乳腺の線維腺腫と腺腫, 膣の扁平上皮乳頭腫および単核球性白血病の発生は200 ppmで発生率が高く, 600 ppmではむしろ下がる傾向を示したが, この現象は600 ppmで悪性腫瘍により動物が早期に死亡したためであり, これらの腫瘍も曝露の影響で発生増加したとしている<sup>3)</sup>.

rasH2マウス (雌雄各25匹/群) に0, 67, 200および600 ppmの濃度で26週間全身吸入曝露した中期がん原性試験では, 雄の細気管支-肺胞上皮癌 (0, 1, 2, 3匹) 及び雌雄の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺

胞上皮癌を合わせた発生 (雄: 3, 4, 5, 8匹, 雌: 4, 3, 7, 8匹) が傾向検定で有意な増加傾向を示した. また, 雌のリンパ節 (0, 0, 0, 2匹) 及び全部位 (1, 0, 0, 4匹) の悪性リンパ腫の発生も傾向検定で有意な増加傾向を示した<sup>4)</sup>.

遺伝毒性について, 2-BPは, 健常者 (2-BP曝露歴なし, 非喫煙) から単離した末梢血リンパ球に, *in vitro* でDNA鎖切断を誘導すること<sup>5)</sup>, げっ歯類の胚<sup>6)</sup>, 肝細胞<sup>7)</sup>において小核を形成すること, 微生物を用いた変異原性試験において, 遺伝子突然変異<sup>8)</sup>を誘導することが示されている. また, 2-BPは, ヒトES細胞由来精子形成細胞<sup>9)</sup>, マウス精巣・精巣上体<sup>10)</sup>, マウス初期胚 (胚盤胞)<sup>11)</sup>, ラット初代精巣ライディッヒの間細胞<sup>12)</sup>において, 活性酸素種の生成, 脂質酸化や抗酸化酵素の活性等, いくつかの酸化ストレスマーカーを変化させることが示されている. 加えて, げっ歯類を用いた複数の研究において, 2-BPが汎血球減少症, 胸腺重量, 末梢白血球, 末梢血小板, ささまざまな胸腺細胞, 脾臓の総リンパ球とT細胞の減少を引き起こすことが示されている<sup>13-16)</sup>.

2-BPに曝露されたヒトにおける免疫抑制と性腺刺激ホルモンレベルの変化から示唆される受容体を介する影響の修飾作用は2-BPの発がん性を作用機序から示唆する証拠となっている<sup>2)</sup>. すなわち, 高濃度の2-BPに曝露された労働者において汎血球減少症, 造血毒性, 骨髄低形成, 卵巣障害を伴う卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンの増加が観察されている<sup>17)</sup>.

以上, 複数の動物種の両性における発がん性, 実験系における作用機序面からの発がん性の強い証拠, 曝露されたヒトにおける作用機序面からの示唆的な証拠を総合的に勘案し, 発がん性分類第2群Aを提案する.

#### 勧告の履歴

2024年 発がん分類第2群 A

2022年 発がん分類第2群 B (新設)

#### 文献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度の暫定値 (2021) の提案理由. 2-プロモプロパン. 産業衛生学雑誌 2021;63:233-242.
- 2) Cattley RC, Kromhout H, Sun M, et al. Carcinogenicity of anthracene, 2-bromopropane, butyl methacrylate, and dimethyl hydrogen phosphite. *Lancet Oncol* 2023;24(5):431-2.
- 3) Senoh H, Kasai T, Hirai S, et al. Multi-organ carcinogenicity by inhalation exposure to 2-Bromopropane in rats. *J Occup Health* 2023;65(1):e12388.
- 4) Goto Y, Saito A, Takanobu K, et al. Carcinogenicity and testicular toxicity of 2-bromopropane in a 26-week inhalation study using the rasH2 mouse model. *Sci Rep* 2023;13(1):1782.
- 5) Toraason M, Lynch DW, DeBord DG, et al. DNA damage in

- leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutation research* 2006;603(1):1–14.
- 6) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T. Induction of micronuclei formation in preimplantation mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reproductive toxicology* 2001;15(1):81–5.
  - 7) Maeng SH, Lee J-Y, Yu IJ. A study on carcinogenicity of non-mutagenic chemicals – the induction of micronucleus in hepatocytes of rats by 2-bromopropane. Republic of Korea: Department of Industrial Toxicology, Industrial Health Research Institute, KISCO. [Online]. 1996 [cited 2024 Apr 3]; Available from: <https://www.kosha.or.kr>
  - 8) Maeng SH, Yu IJ. Mutagenicity of 2-bromopropane. *Industrial health* 1997;35(1):87–95.
  - 9) Easley CA, Bradner JM, Moser A, et al. Assessing reproductive toxicity of two environmental toxicants with a novel in vitro human spermatogenic model. *Stem cell research* 2015;14(3):347–55.
  - 10) Huang F, Ning H, Xin QQ, et al. Melatonin pretreatment attenuates 2-bromopropane-induced testicular toxicity in rats. *Toxicology* 2009;256(1–2):75–82.
  - 11) Chan WH. Resveratrol protects against 2-bromopropane-induced apoptosis and disruption of embryonic development in blastocysts *Int J Mol Sci* 2011;12(8):4991–5010.
  - 12) Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. *Reprod Toxicol* 2002;16(4):379–84.
  - 13) Jeong TC, Lee ES, Chae W, et al. Immunotoxic effects of 2-bromopropane in male Sprague-Dawley rats: a 28-day exposure study. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(5–6):383–94.
  - 14) Lee HS, Kang BH, Son HY, et al. A 4-week oral toxicity study of 2-bromopropane in Sprague-Dawley male rats. *J Toxicol Pub Health* 1998;14(2):129–41.
  - 15) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane-induced hypoplasia of bone marrow in male rats. *J Occup Health* 1997;39(3):228–33.
  - 16) Ichihara G, Abdallah N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1997;39(1):5–63.
  - 17) Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 1996;22(5):387–91.

## 感作性物質 (2024) の提案理由

2024年 5 月22日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 5-クロロ-2-メチル-4- イソチアゾリン-3-オン/ 2-メチル-4-イソチアゾリン -3-オンの混合物 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>ClNOS/C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NOS [CAS No. 55965-84-9] 感作性分類皮膚第 1 群

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) の混合物 (MCI/MI) は、他のイソチアゾリン系化合物と同様に、幅広く防腐剤・防カビ剤などとして使用されている。化粧品、塗料、接着剤、切削油、革製品等に広く含有されている<sup>1)</sup>。

塗料や接着剤の結合剤を製造する事業場において職業性皮膚疾患に関する疫学調査が行われた<sup>2)</sup>。結合剤の成分のうち、酢酸ビニルやアクリル酸化合物などは遠隔操作でパイプラインを通して反応タンクに送られる。一方、開始剤、安定剤、pH調整剤、一部の防腐剤は手作業で扱われる。85人の労働者のうち76人が調査に参加した。76人の内訳は、製造現場（化学物質を扱い曝露する）の労働者51人、実験室勤務又は清掃作業（化学物質に曝露する可能性がある）の労働者17人、事務系（化学物質曝露がない）の労働者8人であった。作業によるアレルギー性接触皮膚炎（ACD）は、製造現場の12人と、実験室勤務又は清掃作業の1人にみられた。事務系の労働者の中にはみられなかった。多数の可能性のある化学物質についてパッチテストを実施した結果、製造現場の12人のうち9人がMCI/MIに陽性を示した。それ以外の3人のうち2人はメタクリル酸化合物及びN-isobutoxymethylacrylamideに陽性を示し、もう1人はホルムアミドに陽性を示した。実験室勤務又は清掃作業の1人は、以前製造現場で働いており、メタクリル酸化合物とN-isobutoxymethylacrylamideに陽性を示した。以上より、MCI/MI陽性のACDは、製造現場では51人中9人にみられ、実験室勤務又は清掃作業と事務系を合わせた25人中0人であった。（両群の割合には統計学的有意差（ $p = 0.021$ ）がみられる。）なお、製造現場でのMCI/MI陽性のACD発症者9人のうち4人は、過去に高濃度のMCI/MIに誤って曝露して化学熱傷を発症していた。

ペットボトル製造の事業場において、従事していた15人の労働者のうち8人がアレルギー性接触皮膚炎（ACD）

を発症した。8人のうち4人がパッチテストを含む調査に参加し、4人全員がMCI/MIに陽性を示した<sup>3)</sup>。1人はホルムアルデヒドにも陽性を示し、もう1人はDisperse dye mix およびプロピレングリコールにも陽性を示したが、これらの物質は作業によるACD発症との関連性はないと判断された。

この事業場は、ペットボトル製造のセクションと、ペットボトルに飲料を充填するセクションとに分かれている。ACDを発症した人は全員後者のセクションに所属していた。ペットボトルの製造工程では、射出成型機を用いるが、加熱したプラスチックレジジンから溶融した中空のチューブが作られ、冷却されてペットボトルが出来上がる。冷却には、密閉冷却水ループシステム(CWS)を用いる。8人のACD発症の4か月前に、会社は、冷却水のバイオサイド(殺生物剤)の供給元を変更する決定をした。バイオサイドはどちらも類似した組成であり、ともにMCI/MIを含んでいた。新しい供給元は、細菌レベルをゼロに抑えることに重点を置き、バイオサイドの濃度の確認は行っていなかった。労働者がACDを発症した後、バイオサイドの成分のMCI/MI濃度を測定したところ、365 ppmであった(推奨される濃度は35 ppm以下)。発症した労働者の話では、衣服や皮膚が冷却水に触れる機会があったという。また、発症した労働者のうち2人は、フォークリフト作業者であったが、冷却水に直接触れる機会はなかったということであり、気中MCI/MIへの曝露により発症した可能性も考えられる(1人はアトピー性皮膚炎の既往が関与している可能性も考えられている)。すべての発症した労働者が、作業中止により症状が改善した。

皮膚炎の発症原因がMCI/MIであることが判明してから1週間のうちにMCI/MIはこの工程から完全に取り除かれた。発症した労働者が治療によりACDが軽快して職場に戻った後も、元の同じ作業に復帰することができ、適切な防護服を着用するようになりACDを再発することはなくなった<sup>3)</sup>。

21歳の女性が、ハンバーガーショップで働いていて、顔面の湿疹を発症した。彼女の仕事には、掃除用のエアロゾルスプレーを用いた清掃業務が含まれていた。パッチテストの結果、ニッケル、コバルト、tixocortol-21-pivalate、ホルムアルデヒド、MCI/MI、MIに陽性を示した<sup>4)</sup>。エアロゾルスプレーのSDSを調べた結果、MCI/MIを含有していることが判明した。ニッケルは、過去の曝露によるものであり、コバルトなど他の陽性であった物質はスプレーの成分には含まれておらず、今回の皮膚症状との関連は不明であった。以上より、今回の皮膚症状は、エアロゾルスプレーに含まれるMCI/MIへの曝露によるものと結論づけられた。彼女は2か月後に皮膚科外来を受診した時には、すでにハンバーガーショップを辞

めており、湿疹は特に治療することなく軽快していた。

53歳の男性が、イソチアゾリノン製造の化学工場の労働者として働き始めて5か月後に気管支喘息を発症した<sup>5)</sup>。この男性は、MCI/MIを含む様々なイソチアゾリノン製剤の水溶液を容器に充填する作業に従事していた。この作業は、換気装置を備えた密閉されたブースの中で行われていたが、彼は、容器の交換のために頻繁にブースのドアを開けていたため、気中の低濃度のイソチアゾリノンに曝露していた可能性がある。MCI/MIなど特定の化学物質に対する抗原特異的誘発試験は行われていないが、18日間職場を離れた後、職場環境に曝露して喘息が誘発されるかどうかをみる職場環境誘発試験では陽性の結果であったと報告されている。

以上のように、MCI/MI曝露とMCI/MIによると考えられる接触皮膚炎発症との有意な関連が疫学研究において示され、他の施設からもMCI/MI陽性を示す症例が報告されていることより、本物質を感作性分類皮膚第1群として提案する。MCI/MIの気道感作性に関しては、MCI/MIを含有するイソチアゾリノンへの曝露による感作の報告が1つあるだけであり、特定の原因物質の調査がなされていないため、現時点では分類はできない。

参考：他の機関の感作性物質分類  
DFG 皮膚感作(Sh)

## 文献

- 1) Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:267-276. doi: 10.1111/jdv.15267.
- 2) Gruvberger B, Bruze M, Almgren G. Occupational dermatoses in a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis*. 1998;38:71-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05656.x.
- 3) Hollins LC, Hallock K, Disse M, et al. Occupationally induced allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone among water bottle plant workers. *Dermatitis* 2020;31:265-267. doi: 10.1097/DER.0000000000000527
- 4) Todberg T, Opstrup MS, Johansen JD, Hald M. Occupational facial contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in a stainless steel aerosol spray. *Contact Dermatitis*. 2017;77:173-174. doi: 10.1111/cod.12773.
- 5) Bourke SJ, Convery RP, Stenton SC, Malcolm RM, Hendrick DJ. Occupational asthma in an isothiazolinone manufacturing plant. *Thorax* 1997;52:746-8. doi: 10.1136/thx.52.8.746.