

許容濃度の暫定値 (2019) の提案理由

2019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

クメン



[CAS No. 98-82-8]

許容濃度 10 ppm (50 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群B

別名 イソプロピルベンゼン, (1-メチルエチル) ベンゼン, 2-フェニルプロパン, クモール, キュメン, cumene, cumol, isopropylbenzene, isopropylbenzol, 2-phenylpropane, (1-methylethyl) benzene

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量120.2, 融点-96°C, 沸点152°C, 比重0.90, 蒸気圧 0.427 kPa (20°C), 20°Cでの飽和蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) 1.01, 水への溶解度 0.2 g/l (20°C), 引火点31°C, 発火温度420°C, 爆発限界 0.9-6.5 vol% (空气中), log Pow (オクタノール/水分配係数) 3.66, 特徴的な臭気のある無色の液体, 酸および強酸化剤と激しく反応する。火災や爆発の危険を生じる。爆発性過酸化物を生成することがある¹⁾。1 ppm = 4.92 mg/m³ (25°C・760 torr); 1 mg/m³ = 0.20 ppm (20°C・760 torr)。臭いの検知閾値は0.008から0.051 ppm, 認知閾値は0.047から1.3 ppm²⁾。石炭酸やアセトンの製造用原料, 航空ガソリンに混用, 過酸化剤, 酸化促進剤などの原料として使用される³⁾。化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) における優先評価化学物質に指定されており, 経済産業省による製造・輸入数量によると, 2012年度847,311トン, 2014年度463,554トン, 2016年度504,526トンと公表されている⁴⁾。

2. 体内動態

吸入, 経皮, 経口摂取により体内へ吸収される¹⁾。雌雄のF344ラットに¹⁴Cでラベルしたクメンを強制経口投与または吸入させたところ, いずれの経路においても迅速に吸収され, 72時間以内に80%以上が尿から排泄され, その他では呼気や糞便から排泄された。脂肪組織に最も多く分布し, 腎臓, 肝臓, 骨にも分布した⁵⁾。尿中代謝物は, 50%以上が2-フェニル-2-プロパノールのグルクロン抱合体や硫酸抱合体であり, 他は2-フェニルプロパン-1,2-ジオールの抱合体や未知の代謝物であった。また, 少量ではあるが, 2-フェニルプロパン-1,2-ジオール, 2-フェニル-2-プロパノール, 2-フェニルプロピオ

ン酸も検出された^{5,6)}。

雄のF344ラットと雌雄のB6C3F1マウスに¹⁴Cでラベルしたクメンを経口投与または静脈内投与したところ, いずれにおいても24時間以内に70%以上が尿から排泄された。投与量の37%が胆汁に排泄され, 腸肝循環を生じていると考えられた。ラットでは腎臓, 肝臓, 脂肪組織に多く分布した。7日間の反復投与では各組織への蓄積性はみられなかった。一方, マウスでは肝臓, 肺, 腎臓に多く分布した。7日間の反復投与では, これらの組織とともに, 血液, 脳, 心臓, 筋肉, 脾臓への蓄積性がみられた。マウスの呼気中からは, 主としてクメンと α -メチルスチレンがそれぞれ95%以上及び3~4%の比率で検出されたが, ラットでは α -メチルスチレンがほとんど検出されなかった。尿中や胆汁中の主要な代謝物は2-フェニル-2-プロパノールのグルクロン抱合体であり, ミクロソームの主要な代謝産物と一致していた⁷⁾。クメンの毒性発現に関与する重要な代謝物として, α -メチルスチレンとその酸化物があげられているが^{7,8)}。肺と肝臓の組織を用いたラットとマウスの*In vitro*試験でも, マウスの肺ミクロソームはラットに比べて α -メチルスチレンへの代謝効率がよく, その他, 2-フェニル-2-プロパノールへの代謝活性においても同様であり, マウスの肺でクメンの代謝産物の蓄積がみられたことと一致していた⁷⁾。

これらの結果において, マウスはラットよりもCYP2E1やCYP2F (CYP2Fサブファミリーは種に対して1種類しか発現しておらず, マウスではCYP2F2, ラットではCYP2F4, ヒトではCYP2F1)⁹⁾を含む多くのクラブ細胞を肺に有していることから, マウスとラットでは肺や呼気における代謝産物の分布状況が異なると考えられた。一方, ヒトの肺にはCYP2F1がほとんど分布していないことから, ヒトでの代謝能力は齧歯類に比べてかなり低いと考えられた^{7,10,11)}。

ウサギにクメンを強制経口投与したところ, 投与量の40%が2-フェニル-2-プロパノール, 25%が2-フェニル-1-プロパノール, 25%が2-フェニルプロピオン酸のグルクロン抱合体として24時間以内に尿中に排泄された¹²⁾。

ヒトで240, 480, 720 mg/m³ (48, 96, 144 ppm) を8時間吸入曝露した実験において, 肺内の残留率は曝露開始時で64%, 曝露終了時で45%, 平均で50%であった。尿中の2-フェニル-2-プロパノールの排泄速度からクメンの排泄率を求めたところ, 曝露開始後6~8時間で最大となり, 8時間の曝露終了後40時間でほぼゼロとなった。尿中の半減期は第1相が2時間, 第2相が10時間, 吸収量の約35%が2-フェニル-2-プロパノールとして尿中に排泄されたと推定された¹³⁾。クメンの物理化学的特性から計算すると, 飽和水溶液におけるヒトの皮膚の透過速度は0.34 mg/cm²/hrであり, 皮膚吸収性が示唆された¹⁴⁾。

3. ヒトに対する影響

現在までのところ、ヒトでの疫学研究はほとんど報告されていない。ヒトでの感作性、神経毒性、生殖毒性、遺伝毒性、発がん性等他の毒性も知られていない。

溶剤として1~2年にわたり使用していた多くの労働者において、300~400 ppm程度の濃度で眼や上気道の痛みを生じたが、一部の労働者は400 ppmをかなり上回る濃度でも容易に耐容可能であった¹⁵⁾。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

LD₅₀ (経口) は、ラットで1,400~8,620 mg/kgであった。経気道曝露によるLC₅₀はラットで8,000 ppm (4 hr), 3,520 ppm 超 (6 hr), マウスで5,000 ppm (2 hr), 2,000 ppm (7 hr)であった¹⁶⁾。雄のCFWマウス (各群8匹) に0, 2,000, 4,000, 8,000 ppmを20分間吸入曝露したところ、2,000 ppm以上の濃度で曝露に関連した中枢神経系の抑制を示す行動変化がみられ、覚醒と立ち上がりの低下、歩行の乱れ、立ち直り反射の低下、前肢の握力の低下、感覚運動反応の低下などがみられた¹⁷⁾。

雌雄のF344ラット (各群10匹) に0, 100, 500, 1,200 ppmを6時間/日単回吸入曝露したところ、500 ppm群で異常歩行、感覚運動反応の低下、直腸温の低下がみられたが、24時間後には回復した^{18, 19)}。

雌雄のF344ラット (各群5匹) に0, 2,000, 5,000 ppmを6時間/日、5日間吸入曝露したところ、5,000 ppm群の全てで呼吸困難や昏睡がみられて2日後に死亡した。2,000 ppm群では死亡はみられなかったが、呼吸困難や昏睡状態が散見された²⁰⁾。

経皮曝露のLD₅₀はウサギで3,160~10,600 mg/kgであった¹⁶⁾。50%呼吸数抑制濃度のRD₅₀は、Swiss-Websterマウスでは30分曝露で2,490 ppm²¹⁾、CF1マウスでは2分曝露で2,058 ppmであった²²⁾。

2) 刺激性・感作性

ウサギで1日1回を2~4週間、合計10~20回クメンの原液を耳や剃毛された腹部に塗布したところ、紅斑、軽度の壊死、剥離などがみられ、中程度の刺激性を示した²³⁾。ウサギの耳にクメンの原液を2回塗布したところ、赤みを伴う中程度の痂皮が21日間持続し、腹部に1回塗布すると軽度の浮腫とうっ血、中程度の痂皮が21日間持続した。また、クメンの10%水溶液を1日1回9日間、耳や腹部に塗布したところ、浮腫、うっ血、剥離などが生じたが、実験開始後21日以内にほぼ回復した²⁴⁾。ウサギの皮膚にクメンの原液0.5 mlを24時間適用したところ、軽度の脱脂と皮膚の剥離が生じた²⁵⁾。

クメンの原液をウサギの眼に2回滴下したところ、軽度な刺激が結膜でみられたが、角膜の損傷はなかった²³⁾。ウサギの眼に原液0.1 mlを24時間適用したところ、中程

度の発赤と多量の流涙をともなう刺激がみられたが、120時間以内に回復した²⁵⁾。

OECDガイドライン406によるモルモットを用いた皮膚感作性試験で感作性を示さなかった¹⁶⁾。

3) 亜慢性・慢性毒性

雌雄のSDラット (各群10匹) に、0, 100, 300, 600 ppmを6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露した実験において、100 ppm以上の群の雌雄で中枢神経系の乱れと関連するとみられる頭部回転動作や頭部傾斜の増加が濃度に依存して観察された。また、100 ppm以上の群の雄、600 ppm群の雌で腎臓重量の有意な増加がみられたが、腎臓を含む主要臓器の組織や尿、血液の検査に影響はみられなかった²⁶⁾。

Cushmanらは、第一の試験として、雌雄のF344ラット (各群21匹) に、0, 100, 500, 1,200 ppmを6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露したところ、500 ppm以上の群の雄で自発運動量の有意な抑制と歩行活動の有意な減少が観察された。また、体重では曝露に関連した影響はみられなかったが、500 ppm以上の雌雄の肝臓の絶対および相対重量、雄の副腎の絶対重量、雌の腎臓の相対重量、1,200 ppm以上の群の雄の腎臓の絶対および相対重量と副腎の相対重量、雌の腎臓の絶対重量と副腎の絶対および相対重量で有意な増加が観察され、500 ppm以上の群の雄では腎臓の近位尿細管細胞の肥大と過形成、硝子滴の蓄積、間質性腎炎、1,200 ppmの群の雄で尿細管性タンパク症の増加がみられた。また、500 ppm以上の群の雌雄で白血球と血小板、雄でリンパ球、カルシウム、リン、雌でグルコースの濃度が用量に依存して有意に増加した。続いて第二の試験として、雌雄各群15匹に、0, 50, 100, 500, 1,200 ppmを6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露し、その後4週間の回復期間を設定した実験では、自発運動を含む神経機能検査では影響がみられなかった。しかしながら、500 ppm群の雄の肝臓の相対重量、500 ppm以上の群の雄の肝臓の絶対重量、1,200 ppm群の雌の肝臓と副腎の絶対および相対重量、雄の腎臓の相対重量は、回復期間を設定しても有意に増加したままであった^{18, 19)}。

雌雄のSDまたはLEラット (各群15匹)、雌雄のモルモット (各群15匹)、雄のビーグル犬 (各群2匹)、雄のリスザル (各群3匹) に、3.7, 30 ppmを90日間連続吸入曝露した実験において、体重、組織病理学的所見、血液学的所見において、曝露に関連した影響はみられなかった。また、244 ppmを6時間/日、5日/週、6週間吸入曝露させた実験でも、同様に影響はみられなかった²⁷⁾。

雌雄のF344ラット (各群10匹) に、0, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 ppmを6時間/日、5日/週、14週間吸入曝露した実験において、雄の腎臓の相対重量では

62.5 ppm 以上の群, 絶対重量では 125 ppm 以上の群, 雌の腎臓の相対重量では 250 ppm 以上の群, 雄の肝臓の相対重量では 62.5 ppm 以上の群, 絶対重量では 250 ppm 以上の群, 雌の肝臓の相対重量では 125 ppm 以上の群, 絶対重量では 1,000 ppm の群で有意な増加がみられた. 雌雄ともにいずれの濃度でも腎臓および肝臓における病変は観察されなかった. 125 ppm 以上の群の雄の腎臓で α_2 -グロブリン濃度が有意に増加した. 250 ppm 以上の群の雄で腎髄質顆粒状円柱の発生率が有意に増加した. また, 雄では腎尿管皮質における硝子滴の蓄積と再生が用量に依存して増加した. 肝細胞障害の指標である ALT とソルビトール脱水素酵素の濃度は, 雄ではいずれも 250 ppm 以上の群, 雌では ALT で 250 ppm 以上の群, ソルビトール脱水素酵素では 500 ppm 以上の群で用量に依存して有意に減少した. 肝胆機能の指標である ALP は, 250 ppm 以上の群の雄と 500 ppm 以上の群の雌で用量に依存して有意に減少した²⁸⁾.

雌雄の B6C3F1 マウス (各群 10 匹) に, 0, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 14 週間吸入曝露した実験において, 250 ppm 以上の群の雄で体重の有意な低下がみられた. 125 ppm 以上の群の雌雄で肝臓の相対重量, 500 ppm 以上の群の雌雄で肝臓の絶対重量の有意な増加がみられた. 軽度から中程度の肝臓の壊死の発生率が 1,000 ppm の群の雄で有意に増加した. 雌マウスの肝臓における極軽度な巣状の慢性炎症が 62.5, 125, 250, 500 ppm で有意に増加したが, 発生率は 0 ppm で 1/10 匹, 62.5 ppm で 10/10 匹, 125 ppm で 10/10 匹, 250 ppm で 9/10 匹, 500 ppm で 7/10 匹, 1,000 ppm で 2/2 匹 (曝露 1 週間後に 8 匹死亡) と用量に依存した変化ではなかった. なお, 肝臓の壊死は, 0 ppm で 4/10 匹, 500 ppm で 2/10 匹であり, その他の曝露濃度ではみられなかった²⁸⁾. リンパ球や好中球の濃度でも用量に依存した有意な変化はみられなかったことから, 雌マウスの肝臓における慢性炎症は, クメンの毒性によるものとは考えにくかった.

雌雄の F344 ラット (各群 50 匹) に, 0, 250, 500, 1,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 105 週間吸入曝露した実験において, 250 ppm 以上の群の雄の腎臓で乳頭の石灰化, 雌雄で嗅上皮の過形成, 雄で鼻腔の呼吸上皮の過形成, 500 ppm 以上の群の雄の腎臓で腎盂の上皮や尿管の過形成, 1,000 ppm 群の雌で鼻腔の呼吸上皮の過形成の発生に有意な増加がみられた²⁸⁾.

雌雄の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に, 雄では 0, 250, 500, 1,000 ppm, 雌では 0, 125, 250, 500 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 105 週間吸入曝露した実験において, 250 ppm 以上の群の雄で肺胞上皮と細気管支の化生, 細気管支の過形成, 嗅上皮の萎縮や嗅腺の過形成, 125 ppm 以上の群の雌で肺胞上皮と細気管支の化生, 細気管支の

過形成, 125 ppm 群と 1,000 ppm 群で嗅上皮の萎縮, 250 ppm 以上の群で嗅上皮の過形成の発生に有意な増加がみられた²⁸⁾.

4) 生殖毒性

雄の F344 ラット (各群 21 匹) に, 0, 100, 500, 1,200 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間吸入曝露した実験では, 精巣の精子頭部数や精巣上体の精子数において曝露に関連した変化はみられなかった. また, 精子の形態や精子形成段階にも変化はみられなかった^{18, 19)}.

雌の SD ラット (各群 25 匹) に, 0, 100, 500, 1,200 ppm を妊娠 6 日から 15 日まで 6 時間/日吸入曝露した実験では, 黄体数, 吸収胚や死亡胚の数, 出産数, 性比, 胎児の体重, 先天性異常の発生率に有意な変化はみられなかった²⁹⁾.

雌の NZW ウサギ (各群 15 匹) に, 0, 500, 1,200, 2,300 ppm を妊娠 6 日から 18 日まで 6 時間/日吸入曝露させた実験では, 黄体嚢胞数, 吸収胚や死亡胚の数, 出産数, 性比, 胎児の体重, 先天性異常の発生率に有意な変化はみられなかった. 500 ppm の群でのみ頭部に斑状出血を有する胎児の数が有意に増加したが, 自然発生率の範囲内であった²⁹⁾.

雌雄の F344 ラット (各群 10 匹) および雌雄の B6C3F1 マウス (各群 10 匹) に, 0, 250, 500, 1,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 14 週間吸入曝露した実験において, 1,000 ppm の群の雄マウスで精巣上体の精子数が有意に減少した. しかしそれ以外は, 雌雄のいずれの種においても, 精巣の精子頭部数や精巣上体の精子数, 精子の形態, 発情周期の長さ, 発情期の段階において有意な変化はみられなかった²⁸⁾.

5) 遺伝毒性

in vitro 試験系では, ネズミチフス菌を用いた変異原性試験^{28, 30-32)}, チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた変異原性試験^{33, 34)} および染色体異常試験³⁵⁾, マウス胚細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験³⁶⁾, ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験³⁷⁾ において, 代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらず陰性であった.

in vivo 試験系では, 経口投与したマウスの骨髄細胞で小核の誘発はみられなかった³⁸⁾. 雄の F344 ラットに 78~2,500 mg/kg の範囲で単回腹腔内投与した小核試験を 2 回繰り返したところ, 1 回目の試験では骨髄細胞で小核出現頻度の有意な増加が用量に依存してみられたが, 2 回目の試験では用量に依存した有意な増加はみられなかった²⁸⁾. 雌雄の B6C3F1 マウスに雄で 0, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 ppm, 雌で 0, 62.5, 125, 250, 500 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 14 週間吸入曝露した実験において, 末梢血中の赤血球で小核の誘発はみられなかった²⁸⁾.

雄の F344 ラットに 0, 200, 400, 800 mg/kg, 雄の B6C3F1 マウスに 0, 312, 625, 1,250 mg/kg, 雌の B6C3F1 マウスに 0, 250, 500, 1,000 mg/kg を 4 日間経口投与した実験において, 肝臓, 腎臓, 肺の細胞, 末梢白血球を Comet 試験で調べたところ, 雄ラットの肝細胞と雌マウスとの肺細胞で用量依存的に DAN 損傷を引き起こして陽性と判断された。また, 同時に行われた骨髓小核試験では, 雄ラットおよび雌雄のマウスにおいて, 末梢血中の赤血球で小核の誘発はみられなかった³⁹⁾。

6) 発がん性

雌雄の F344 ラット (各群 50 匹) に, 0, 250, 500, 1,000 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 105 週間吸入曝露した実験において, 250 ppm 以上の群の雄で鼻腔の呼吸上皮の腺腫に有意な増加がみられ, 雌では 250 ppm 群でのみ有意に増加したが, 500 ppm 以上の群でも腺腫の発生率は過去の自然発生率 0% より高かった。また, 1,000 ppm 群の雄の精巣の間細胞で腺腫の発生率に有意な増加がみられたが, 過去の自然発生率 66~98% の範囲内であった。雄では腎尿管の腺腫, 腺腫+癌が全ての曝露群で, 腎尿管癌が 500 ppm 以上の群で過去の自然発生率を超えて増加した²⁸⁾。

雌雄の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に, 雄では 0, 250, 500, 1,000 ppm, 雌では 0, 125, 250, 500 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 105 週間吸入曝露した実験において, 250 ppm 以上の群の雄で細気管支肺胞上皮における腺腫, 癌, 腺腫+癌に有意な増加がみられた。雌では 125 ppm 以上の群で細気管支肺胞上皮における腺腫, 癌, 腺腫+癌に有意な増加がみられた。クメンに曝露したマウスの肺で K-ras と p53 の突然変異を評価したところ, 肺の腫瘍の 87% と 52% でそれぞれ K-ras と p53 の変異がみられたが, 対照群ではそれぞれ 14% と 0% であった。雌では 500 ppm の群で肝細胞腺腫, 肝細胞腺腫+肝細胞癌の発生率に有意な増加がみられた。また, 雄では 1,000 ppm の群で脾臓の血管肉腫の発生率に有意な増加がみられた。全臓器の血管肉腫と甲状腺の濾胞上皮細胞腺腫の増加はトレンド検定で有意であった²⁸⁾。

5. 許容濃度の提案

ヒトの疫学研究に基づく評価はできなかった。動物実験では, ラットの亜慢性毒性試験において, 腎臓重量, 副腎重量, 肝臓重量の増加, 自発運動量と歩行活動の減少, マウスの亜慢性毒性試験において, 肝臓重量の増加などが観察されている。また, ラットの慢性毒性試験では, 腎臓や鼻腔における上皮の過形成や腫瘍, マウスの慢性毒性試験では, 肺や気管支や鼻腔における上皮の過形成や腫瘍, 肝臓における腫瘍などが観察されている。

これらの影響のうち, 雄ラットの腎臓に関しては, α_2 -グロブリン濃度の有意な増加, 腎髄質顆粒状円柱や腎皮

質における硝子滴の蓄積が低い濃度でみられたが, これらは雄ラットに特異的な変化であり, 雄ラットの腎臓における腫瘍形成も, α_2 -グロブリンに起因する腎症との関係がメカニズムの 1 つといわれており, ヒトにはあてはまらなると考えられている^{40, 41)}。

肺については, クメンに曝露したマウスの肺において, K-ras と p53 において高い割合で変異がみられたことから, DNA 損傷とゲノム不安定性が肺の腫瘍形成に関与していると考えられた。但し, マウスと同様に実施されたラットの慢性毒性試験では肺で腫瘍が観察されておらず, クメンの肺における代謝活性はラットよりもマウスの方が高く, CYP2F 系代謝酵素はマウスの肺に特異的に分布すると報告されている。従って, この酵素による代謝がマウスの肺における腫瘍形成に大きく関わっているならば, 肺における腫瘍形成がヒトでマウスと同レベルの曝露濃度で生じる可能性は極めて低いと考えられる。

遺伝毒性試験では, 多くの *in vitro* 試験系で陰性であり, *in vivo* 試験系においても, 雄ラットの肝細胞と雌マウスの肺細胞で用量依存的に DNA 損傷を引き起こしたが, 白血球や腎臓を含む他の組織では DNA 損傷がみられおらず, 小核試験では総じて陰性であり, クメンが遺伝毒性を有する証拠は極めて限定的と考えられた。

ヒトへの推定に際して影響がみられた最も低い濃度は, ラットの 14 週間吸入曝露実験における雄の肝臓の相対重量の増加がみられた 62.5 ppm であった²⁸⁾。しかしながら, 肝臓における病変は生じておらず, 肝細胞障害や肝胆機能に關する血漿成分の有意な減少は 250 ppm 以上で生じたことから, 125 ppm を NOAEL と判断する。この実験では, 雌の腎臓の相対重量の増加が 250 ppm から生じており, 125 ppm が NOAEL であった²⁸⁾。また, ラットの 13 週間吸入曝露実験では, 雌雄の肝臓重量, 雄の副腎重量, 雌の腎臓重量の増加, 自発運動量と歩行活動の減少から 100 ppm が NOAEL であった^{18, 19)}。なお, ラットの吸入曝露実験でみられた中枢神経系への影響は可逆性であると考えられた。従って, 雌雄のラットの肝臓, 雄ラットの副腎, 雌ラットの腎臓への影響から 100 ppm を NOAEL とし^{18, 19, 28)}, 全身影響の種差として 10 を適用すると 10 ppm の許容濃度が導出される。なお, マウスの 105 週間吸入曝露実験において観察された雌マウスにおける嗅上皮の萎縮では, 125 ppm が LOAEL であった²⁸⁾。この値に LOAEL から NOAEL への不確実係数として 10, 鼻腔における軽度の局所影響であることから種差の不確実係数を適用しなければ 12.5 ppm の濃度が導出される。以上より, 許容濃度として 10 ppm を提案する。なお, 皮膚からの吸収が報告されているので¹⁴⁾, (皮) マークを付して注意を喚起する。

発がんに関する定性評価では, ラットでは雌雄で鼻腔に呼吸上皮の腺腫, マウスでは雌雄で細気管支肺胞上皮

における腺腫と癌, 雌で肝細胞腺腫と肝細胞癌, 雄で脾臓の血管肉腫がクメンの吸入曝露による影響と考えられた²⁸⁾. また, クメンの主要な代謝物の1つである α -メチルスチレンは, 雌雄のマウスを用いた吸入曝露実験で肝細胞腺腫と肝細胞癌を生じたことから⁴²⁾, 実験動物の発がん性に関する証拠は十分と判断し, 発がん性分類を第2群Bとする.

6. 他機関の提案

ACGIH: TLV-TWA 50 ppm (246 mg/m³)⁴³⁾
 DFG (ドイツ): MAK value 10 ppm (50 mg/m³); 最大曝露限界分類II (係数4); 生殖毒性分類C; 発がん性分類3B; 経皮吸収性H; 感作性の分類なし⁴⁴⁾
 EC SCOEL: TWA 10 ppm (50 mg/m³); STEL 50 ppm (250 mg/m³); 発がん性分類D (非遺伝毒性発がん物質); skin notation¹⁶⁾
 HSE (英国): TWA 25 ppm (125 mg/m³); STEL 50 ppm (250 mg/m³); Sk (皮膚吸収)⁴⁵⁾
 IARC: グループ2B⁴⁶⁾

7. 勧告の履歴

2019年度 (新設案)
 許容濃度 10 ppm (皮)
 発がん性分類 第2群B
 2015年度 (新設)
 発がん性分類 第2群B

文 献

- 1) IPCS. Cumene. International Chemical Safety Cards 0170. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization; 2014.
- 2) USEPA. Reference guide to odor thresholds for hazardous air pollutants listed in the clean air act amendments of 1990, EPA600/R-92/047. Washington D.C.: United States Environmental Protection Agency; 1992.
- 3) 化学工業日報社. キュメン. 2017年版 16817の化学商品 PDF. 東京: 化学工業日報社; 2017:393.
- 4) 経済産業省. 優先評価化学物質の製造・輸入数量実績. 平成24年度, 平成26年度, 平成28年度; 東京: 経済産業省化学物質管理課化学物質安全室; 2018.
- 5) Research Triangle Institute. Metabolism, disposition and pharmacokinetics of cumene in F344 rats following oral, i.v. administration or nose-only inhalation exposure. EPA Doc 40-8992171, NTIS/OTS0522880; 1989.
- 6) Research Triangle Institute. Letter from chemical manufacturers association submitting two studies on cataract formation in rats with cumene and one study identifying an unknown urinary metabolite of cumene. EPA Doc 86-920000974, NTIS/OTS

- 0540104; 1992.
- 7) Chen LJ, Wegerski CJ, Kramer DJ, Thomas LA, McDonald JD, Dix KJ, Sanders JM. Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos* 2011;39:498-509.
- 8) NTP. Report on Carcinogens, Monograph on cumene. NIH Publication No. 13-5983, National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda; 2013.
- 9) Forkert PG. Mechanisms of chemically-induced respiratory toxicities. In: Camus P and Rosenow EC. eds. *Drug-Induced and Iatrogenic Lung Disease*, Hodder Arnold, London; 2010:12-23.
- 10) Cruzan G, Bus J, Banton M, Gingell R, Carlson G. Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: an endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;55:205-18.
- 11) Cruzan G, Bus J, Hotchkiss J, Harkema J, Banton M, Sarang S. CYP2F2-generated metabolites, not styrene oxide, are a key event mediating the mode of action of styrene-induced mouse lung tumors. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;62:214-20.
- 12) Robinson D, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication: the metabolism of alkylbenzenes isopropylbenzene (cumene) and derivatives of hydrotopic acid. *Biochem J* 1995;59:153-9.
- 13) Senczuk W, Litewka B. Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. *Br J Ind Med* 1976;33:100-5.
- 14) 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.
- 15) Dow Chemical Co. Toxicology and Hygiene-isopropylbenzene. EPA Doc 878214870, NTIS/OTS0206685; 1948.
- 16) SCOEL. 2-Phenylpropane (Cumene). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, SCOEL/REC/029, Brussels: European Commission - Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; 2016.
- 17) Tegeris JS, Balster RL. A comparison of the acute behavioral effects of alkyl-benzenes using a functional observational battery in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:240-50.
- 18) Bushy Run Research Center. Cumene fourteen-week vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation. Project Report 52-628. EPA Doc 40-8992172, NTIS/OTS0522881; 1989.
- 19) Cushman JR, Norris JC, Dodd DE, Darmer KI, Morris CR. Subchronic inhalation toxicity and neurotoxicity assessment of cumene in Fischer 344 rats. *J Am Coll Toxicol* 1995;14:129-47.
- 20) Gulf Oil Corporation. Five-day repeated dose inhalation toxicity study in rats of cumene. EPA Doc 878214016, NTIS/OTS0206783; 1985.
- 21) Nielsen GD, Alarie Y. Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correla-

- tion with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;65:459–77.
- 22) Kristiansen U, Hansen L, Nielsen GD, Holst E. Sensory irritation and pulmonary irritation of cumene and n-propanol: mechanisms of receptor activation and desensitization. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59:60–72.
 - 23) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *Arch Ind Health* 1956;14:387–98.
 - 24) Dow Chemical Company. Results of range finding toxicological tests on Dowell A-121. EPA Doc 878214936, NTIS/OTS0206726; 1985.
 - 25) Monsanto Company. TSCA Section 8 (d) Submission. Toxicity Studies on Cumene, Y-78-213. EPA Doc 40-8592034, NTIS/OTS0512312; 1985.
 - 26) Monsanto Company. One-month study of cumene vapor administered to male and female Sprague-Dawley rats by inhalation. EPA Doc 8687000044, NTIS/OTS 0513229; 1986.
 - 27) Jenkins LJ, Jones RA, Siegel J. Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, p-xylene and cumene on experimental animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;16:818–23.
 - 28) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No. 542, US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Bethesda; 2009.
 - 29) Darmer KI, Neeper-Bradley TL, Cushman JR, Morris CR, Francis BO. Developmental toxicity of cumene vapor in CD rats and New Zealand White rabbits. *Int J Toxicol* 1997;16:119–39.
 - 30) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology* 1980;18:219–32.
 - 31) Microbiological Associates Inc. Salmonella/Mammalian-Microsome Preincubation Mutagenicity Assay (Ames test). EPA Doc 40-8792121, NTIS/OTS0522851; 1987.
 - 32) Monsanto Company. Ames/Salmonella Mutagenicity Assay of Cumene. EPA Doc 40-8592034, NTIS/OTS0512312; 1982.
 - 33) Microbiological Associates Inc. CHO/HGPRT mutation assay on Cumene. EPA Doc 40-8792124, NTIS/OTS0522853; 1987.
 - 34) Gulf Oil Corporation. CHO/HGPRT test on Cumene. EPA Doc 878216011, NTIS/OTS0206775; 1985.
 - 35) Microbiological Associates Inc. Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. EPA Doc 40-8792123, NTIS/OTS0522852; 1987.
 - 36) Microbiological Associates Inc. Morphological Transformation of BALB/3T3 Mouse Embryo Cells in the Absence of Exogenous Metabolic Activation. EPA Doc 40-8792122, NTIS/OTS0522854; 1987.
 - 37) Microbiological Associates Inc. Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes - test article: Cumene. EPA Doc 40-8792124, NTIS/OTS0522853; 1987.
 - 38) Gulf Oil Corporation. Micronucleus Test of Cumene. EPA Doc 40-8592137, NTIS/OTS0522838; 1985.
 - 39) NTP. Final report on the cumene (CASRN 98-82-8) genotoxicity studies. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Bethesda; 2012.
 - 40) USEPA. Report of the EPA Peer Review Workshop on Alpha2u-Globulin: Association with Renal Toxicity and Neoplasia in the Male Rat. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington, DC, EPA/625/3-91/021, NTIS/PB92166826; 1991.
 - 41) IARC. Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis. IARC Scientific Publication, No 147. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
 - 42) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of alpha-methylstyrene (CAS No. 98-83-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No. 543, US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Bethesda; 2007.
 - 43) ACGIH. 2018 Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2018.
 - 44) DFG. Isopropyl benzene (Cumene) [MAK Value Documentation, 2018]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH; 2018: doi.org/10.1002/3527600418.mb9882e6418.
 - 45) HSE. EH40/2005 Workplace exposure limits. Health and Safety Executive; 2011.
 - 46) IARC. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 101, pp. 325–48. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.