# 有　害　性　評　価　書

**Ver. 1.1**

**No.9**

**1,3-**ブタジエン

**1,3-Butadiene**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-268**

**CAS** 登録番号：**106-99-0**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 ..... 1
1.1 物質名 ..... 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 ..... 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 ..... 1
1.4 CAS 登録番号 ..... 1
1.5 構造式 ..... 1
1.6 分子式 ..... 1
1.7 分子量 ..... 1

2.　一般情報 ..... 1
2.1 別　名 ..... 1
2.2 純　度 ..... 1
2.3 不純物 ..... 1
2.4 添加剤又は安定剤 ..... 1
2.5 現在の我が国における法規制 ..... 1

3.　物理化学的性状 ..... 2

4.　発生源情報 ..... 2
4.1 製造・輸入量等 ..... 2
4.2 用途情報 ..... 3
4.3 排出源情報 ..... 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 ..... 3
4.3.2 その他の排出源 ..... 5
4.4 排出経路の推定 ..... 5

5.　環境中運命 ..... 5
5.1 大気中での安定性 ..... 5
5.2 水中での安定性 ..... 6
5.2.1 非生物的分解性 ..... 6
5.2.2 生分解性 ..... 6
5.2.3 下水処理による除去 ..... 6
5.3 環境水中での動態 ..... 6
5.4 生物濃縮性 ..... 6

6.　環境中の生物への影響 ..... 7

7.　ヒト健康への影響 ..... 7
7.1 生体内運命 ..... 7
7.2 疫学調査及び事例 ..... 11
7.3 実験動物に対する毒性 ..... 18
7.3.1 急性毒性 ..... 18
7.3.2 刺激性及び腐食性 ..... 18
7.3.3 感作性 ..... 18
7.3.4 反復投与毒性 ..... 18
7.3.5 生殖・発生毒性 ..... 21
7.3.6 遺伝毒性 ..... 25
7.3.7 発がん性 ..... 31
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) ..... 36

文　　献 ..... 38

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 ..... 50

有害性評価報告書外部レビュア一覧 ..... 50

## 1. 化学物質の同定情報

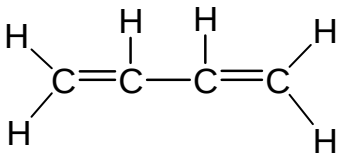
**1.1　物質名**　：1,3-ブタジエン

**1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号**　：2-17

**1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号**　：1-268

**1.4　CAS登録番号**　：106-99-0

**1.5　構造式**



**1.6　分子式**　：$C_4H_6$

**1.7　分子量**　：54.09

## 2. 一般情報

**2.1　別　名**

ブタジエン、ビニルエチレン、ジビニル

**2.2　純　度**

98％以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

**2.3　不純物**

ブテン類、ブタジエン二量体、アセチレン類 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

**2.4　添加剤又は安定剤**

*tert*-ブチルカテコール (20～60 ppm) (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

**2.5　現在の我が国における法規制**

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

労働安全衛生法：危険物可燃性のガス、名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質

大気汚染防止法：有害大気汚染物質 (優先取組み物質)

高圧ガス保安法：液化ガス、可燃性ガス

船舶安全法：高圧ガス

航空法：高圧ガス

港則法：高圧ガス

## 3. 物理化学的性状

外　　観：無色気体　(Merck, 2001)
融　　点：-108.996℃　(Merck, 2001)
沸　　点：-4.5℃　(Merck, 2001)
引　火　点：-76℃　(IPCS, 2000)
発　火　点：414℃　(IPCS, 2000)
420℃　(NFPA, 2002)
爆 発 限 界：1.1～16.3 vol% (空気中)　(IPCS, 2000)
2.0～12.0 vol% (空気中)　(NFPA, 2002)
爆 発 限 界：1.1～16.3 vol% (空気中)　(IPCS, 2000)
2.0～11.5 vol% (空気中)　(Merck, 2001)
比　　重：0.650 (-6℃/4℃)　(Merck, 2001)
蒸 気 密 度：1.86 (空気 = 1)
蒸　気　圧：245 kPa (20℃)　(IPCS, 2000)
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow =1.93 (測定値)　(通商産業省, 1990)
1.99 (測定値)、2.03 (推定値)　(SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数：解離基なし
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
m/z 39 (基準ピーク= 1.0)、54 (0.82)、27 (0.68)、53 (0.59)、52 (0.11)
(NIST, 1998)
吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 44 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2002)
溶　解　性：水：735 mg/L (20℃)　(Verschueren, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定 数: 7.46 kPa･$m^3$/mol (7.36×$10^{-2}$ atm･$m^3$/mol) (25℃、推定値)
(SRC:HenryWin, 2002)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 2.25 mg/$m^3$、1 mg/$m^3$ = 0.444 ppm
そ　の　他：熱などにより容易に重合する　(大木道則ら:化学辞典, 1994)
空気に長時間触れると自動酸化を起こし、爆発性の過酸化物を生成するので危険
貯蔵には重合防止剤及び酸化防止剤を添加する
(有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985)

## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量等

1,3-ブタジエンの 2001 年度の製造・輸入量は 1,017,478 トンと報告されている (経済産業省, 2003a)。

また、別途調査したところ、1,3-ブタジエンの 1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (製造量: 経済産業省, 2003b、輸出入量: 財務省, 2003)。

**表 4-1　1,3-ブタジエンの製造・輸入量等　(トン)**

| 年 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 |
|---|---|---|---|---|---|
| 製造量 | 976,874 | 1,035,076 | 1,043,536 | 976,086 | 992,607 |
| 輸入量 | 3,342 | 2,863 | 0 | 0 | 842 |
| 輸出量 1) | 73,185 | 93,450 | 88,951 | 111,987 | 80,554 |

(製造量: 経済産業省, 2003; 輸出入量: 財務省, 2003)
1) イソプレンを含む

## 4.2　用途情報

1,3-ブタジエンの用途及びその使用割合は表 4-2 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003)。

1,3-ブタジエンは主に合成ゴム原料として用いられており、その他は合成樹脂原料や一部化成品原料として使用されている。

**表4-2　1,3-ブタジエンの用途別使用量の割合**

| 用　途 | | 割合(%) |
|---|---|---|
| 合成ゴム原料 | スチレンブタジエンゴム（SBR）<br>ブタジエンゴム（BR）<br>合成ゴムラテックス | 81 |
| 合成樹脂原料 | スチレンブタジエンアクリロニトリル（ABS）樹脂<br>スチレンブタジエンメタクリレート（MBS）樹脂 | 15 |
| その他 | 化成品原料 | 4 |
| 合　計 | | 100 |

(製品評価技術基盤機構, 2003)

## 4.3　排出源情報

### 4.3.1　化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、1,3-ブタジエンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 617 トン、公共用水域へ 10 トン排出され、廃棄物として 183 トン、下水道に 130 kg 移動している。土壌への排出はない。また、届出外排出量としては移動体から 3,762 トンと推計されている。なお、対象業種の届出外事業者、非対象業種及び家庭からの排出量は推計されていない。

#### a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、1,3-ブタジエンの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した (経済産業省, 環境省, 2003a)。

**表4-3　1,3-ブタジエンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)**

| 業種名 | 届出 | | | | | 届出排出量合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 排出量 | | | 移動量 | | | |
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 下水道 | 廃棄物 | 排出計 2) | 割合 (%) |
| 化学工業 | 599 | 8 | 0 | 0 | 159 | 607 | 97 |
| ゴム製品製造業 | 10 | 2 | 0 | 0 | 0 | 11 | 2 |
| 食料品製造業 | 4 | 0 | 0 | ＜0.5 | 20 | 4 | 1 |
| パルプ・紙・紙加工品製造業 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| 石油製品・石炭製品製造業 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| プラスチック製品製造業 | ＜0.5 | 0 | 0 | 0 | 4 | ＜0.5 | 0 |
| その他 1) | ＜0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | ＜0.5 | 0 |
| 合計 2) | 617 | 10 | 0 | ＜0.5 | 183 | 627 | 100 |

(経済産業省, 環境省, 2003a)
1)「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。

なお、2001 年の 1,3-ブタジエンの製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) から 1,3-ブタジエンの製造段階における排出量は、大気へ 19 トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からの 1,3-ブタジエンの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

**b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量**

2001 年度 PRTR データによると、1,3-ブタジエンの移動体からの排出量は 3,762 トンと推計されており、その内訳を表 4-4 に整理した。1,3-ブタジエンは、移動体である自動車、二輪車、特殊自動車（建設、農業及び産業機械）、船舶（漁船、貨物船及び旅客船等）、鉄道、航空機の排気ガス中に含まれていることから、大気への排出と仮定した。また、非対象業種及び家庭からの排出については推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

**表4-4　1,3-ブタジエンの移動体からの環境媒体別排出量 (トン/年)**

| 移動体 1) | 大気 | 水域 | 土壌 |
|---|---|---|---|
| 自動車 | 2,603 | 0 | 0 |
| 二輪車 | 370 | 0 | 0 |
| 特殊自動車 | 426 | 0 | 0 |
| 貨物船，旅客船等 | 236 | 0 | 0 |
| 漁船 | 99 | 0 | 0 |
| 鉄道 | 21 | 0 | 0 |
| 航空機 | 7 | 0 | 0 |
| 合計 | 3,762 | 0 | 0 |

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) すべて大気への排出とした。

#### 4.3.2 その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外の 1,3-ブタジエンの排出源として、たばこの煙からの排出が報告されている (Lofroth et al., 1989) 。なお、2002 度 PRTR データでは、届出外排出量として家庭からの「たばこの煙に係わる排出量」が 113 トン/年と推計されている。また、1,3-ブタジエンは、反射型石油ストーブの点火時と消火時、特に点火時に多く排出されるという報告がある (赤松ら, 2001)。アメリカでは、野焼きや焼き畑及び森林火災から発生するとされている (U.S.EPA, 1996) が、国内におけるこれらの詳細についての情報は、調査した範囲内では入手できなかった。

### 4.4 排出経路の推定

1,3-ブタジエンの用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、移動体からの排出と考えられる。

1,3-ブタジエンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 4,379 トン、水域へ 10 トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。また、たばこの煙からの排出については、詳細な情報が得られなかったため今回は考慮しない。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,3-ブタジエンと OH ラジカルとの反応速度定数は $6.66\times10^{-11}$ $cm^3$/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC: AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を $5\times10^5$ ～$1\times10^6$ 分子/$cm^3$ とした時の半減期は 3～6 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、1,3-ブタジエンとオゾンとの反応速度定数は $8.1\times10^{-18}$ $cm^3$/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC: AopWin, 2002)。オゾン濃度を $7\times10^{11}$ 分子/$cm^3$ とした時の半減期は 30 時間と計算される。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,3-ブタジエンと硝酸ラジカルとの反応速度定数は $1.0\times10^{-13}$ $cm^3$/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC: AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を $2.4\times10^8$～$2.4\times10^9$ 分子/$cm^3$ (10～100 ppt) とした時の半減期は 0.8～8 時間と計算される。

### 5.2　水中での安定性

#### 5.2.1　非生物的分解性

1,3-ブタジエンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。また、大気中への揮散速度が大きいので一般的な水環境中での非生物的変化は無視できる。

#### 5.2.2　生分解性

揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は、被験物質濃度が 2.04 mg/L の場合は 4%で、5.11 mg/L の場合は 0%であり、1,3-ブタジエンは、難分解性と判定されている (通商産業省, 1990)。

1,3-ブタジエンについては、馴化などの条件が調った場合、微生物処理により生分解されるとの報告がある (Thom and Agg, 1975)。また、1,3-ブタジエンについては、湖水から分離したプロパンを資化する微生物 (*Brevibacteriumu* sp. CRL56) の細胞を用いた場合、微生物由来のたん白質 1 g あたり 1.6 mg/時間の速度でエポキシブテンにエポキシ化された。さらに、この細胞の細胞膜を溶解し、80,000xg の遠心力で遠心分離した可溶性の区分を用いた場合、微生物由来のたん白質 1 g あたり 143 mg/時間の速度でエポキシブテンにエポキシ化されたとの報告がある (Hou et al., 1983)。

#### 5.2.3　下水処理による除去

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

### 5.3　環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への 1,3-ブタジエンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 1 時間と見積もられている (Lyman et al., 1990)。1,3-ブタジエンは、気体であり、土壌吸着係数 Koc の値 44 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。1,3-ブタジエンについては、水への溶解度は 735 mg/L (20℃) と小さく、蒸気圧は 245 kPa (20℃) と大きく、ヘンリー定数も 7.46 kPa･$m^3$/mol (25℃) と大きい (3 章参照)。

以上及び 5.2 より、環境水中に 1,3-ブタジエンが排出された場合は、主に揮散により除去され、水中に留まって微生物の作用を受ける可能性は低い。

### 5.4　生物濃縮性

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの生物濃縮係数 (BCF) を測定したデータに関する報告は得られていない。しかし、1,3-ブタジエンのオクタノール/水分配係数 log Kow は 1.93 (3 章参照) であることから、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験では、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1990)。なお、オクタノール/水分配係数 log Kow の値 1.93 からの生物濃縮係数 (BCF)へ の計算値は 6.1 である (SRC: BcfWin, 2002)。

## 6. 環境中の生物への影響

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの環境中の生物への影響に関して利用できる試験報告は得られていない。これは 1,3-ブタジエンは蒸気圧が高く、また可燃性も強いため、生態毒性試験が困難であることに起因していると考えられる。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

1,3-ブタジエンは、室温でガス状のため、吸入暴露以外の経路についてはヒト・動物とも報告はない。

#### a. 吸収

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンのヒトに対する吸収に関する試験報告は得られていない。

マウス・ラットにおける 1,3-ブタジエンの吸入暴露による EB（1,2-エポキシ-3-ブテン）と DEB（1,2: 3,4-ジエポキシブタン）の血中濃度を表 7-1 に示す。

ウサギで 1,3-ブタジエンの血液・空気分配係数は *in vitro* と *in vivo* で 0.603 と 0.654 であり、両値はほぼ等しい。また、ウサギに 1,3-ブタジエン 250,000 ppm (562,500 mg/m$^3$) を吸入暴露後 9 分での血中濃度は大腿動脈 0.26 mg/mL、大腿静脈 0.18 mg/mL であり、1,3-ブタジエンが肺胞から単純受動拡散によって速やかに吸収されることを示している (Carpenter et al., 1944)。

1,3-ブタジエンの吸収は、マウス・ラットとも 1,000 ppm (2,250 mg/m$^3$) 以下の暴露濃度では濃度に比例した血中濃度を示し、それ以上の暴露濃度で血中濃度は飽和となる (Bolt et al., 1983, 1984; Kreiling et al., 1986a; Laib et al., 1988, 1990)。

吸収には著しい種差があり、マウスとラットに 1,3-ブタジエン 62.5 ppm (141 mg/m$^3$)を吸入暴露した試験 (Thronton-Manning et al., 1995, 1996, 1997) で (表 7-1)、1,2-エポキシ-3-ブテン (EB) と 1,2:3,4-ジエポキシブタン (DEB) の血中濃度はマウスでは約 200～300 pmol/g で、ラットと比べて EB は約 10 倍、DEB は 20～100 倍であった (Jackson et al., 2000)。また、$^{14}$C で標識した 1,3-ブタジエンをマウスに 0.08～1,000 ppm (0.18～2,250 mg/m$^3$)、ラットに 0.08～7,100 ppm (0.18～15,975 mg/m$^3$) 濃度でそれぞれ 6 時間吸入暴露した試験では、吸収された $^{14}$C 放射能は、マウスで 4～20% [1,000～7 ppm (2,250～15.8 mg/m$^3$) ]、ラットで 1.5～17% [7,100 ～0.8 ppm (15,975 ～1.8 mg/m$^3$) ] であった。吸収総放射能を体重で換算すると、マウスにおける放射能はラットにおける放射能よりも約 4～7 倍高い値を示した (Bond et al., 1986)。サルはラットよりもさらに数倍低い放射能を示した。雄カニクイザルに $^{14}$C で標識した 1,3-ブタジエン 10～7,760 ppm (22.5～17,460 mg/m$^3$) を 2 時間吸入暴露した試験で、暴露後 96 時間の血中の全 1,3-ブタジエン代謝物の放射能は、マウスの 1/5～1/50、ラットの 1/4～1/14 であった (Dahl et al., 1991; Sun et al., 1989)。

**表 7-1　マウス・ラットにおける1,3-ブタジエン 62.5 ppm吸入暴露による EB[1)]と DEB[2)]の血中濃度**

| 暴　　露 | マウス | | ラット | | 文　　献 |
|---|---|---|---|---|---|
| | EB (pmol/g) | DEB (pmol/g) | EB (pmol/g) | DEB (pmol/g) | |
| 雄 4 時間 | 295±27 | 204±15 | 36±7 | 5±1 | Thronton-Manning et al., 1996 |
| 雌 6 時間 | 239±24 | 345±33 | 44±7 | 14±2 | Thronton-Manning et al., 1997 |
| 雌 6 時間/日、10 日間 | 317±19 | 247±32 | 64±8 | 17±2 | Thronton-Manning et al., 1997 |
| 雄 6 時間 | ND | ND | 25.9±2.9 | 2.4±0.4 | Thronton-Manning et al., 1995 |
| 雌 6 時間 | ND | ND | 29.4±2 | 11.4±1.7 | Thronton-Manning et al., 1995 |

ND: データなし、
EB: 1,2-エポキシ-3-ブテン; DEB: 1,2:3,4-ジエポキシブタン

**b.　分布**

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンのヒトに対する分布に関する試験報告は得られていない。

$^{14}$C-1,3-ブタジエンを用いたマウスの組織における分布試験結果を表 7-2 に示す。

$^{14}$C で標識した 1,3-ブタジエンを B6C3F$_1$ マウスに 65 ppm (146 mg/m$^3$)、SD ラットに 670 ppm (1,508 mg/m$^3$) の濃度で 6 時間吸入暴露した試験で、両動物とも暴露終了後 1 時間以内に肺・気管・鼻甲介・小腸・肝臓・腎臓・膀胱・膵臓に高い放射能を示した。$^{14}$C はラットに比較しマウスで高濃度であった (Bond et al., 1987)。

**表 7-2　$^{14}$C-1,3-ブタジエンを6時間吸入暴露し、1時間後における主な組織の$^{14}$C濃度**

| 器官・組織 | マウス [1)] | SD ラット [2)] |
|---|---|---|
| 膀　胱 | 1,300±660 (19) (nmol/g) | 960±380 (0.6) (nmol/g) |
| 腎　臓 | 180±18 (15) | 390±25 (0.2) |
| 肝　臓 | 120±9 (10) | 330±55 (0.2) |
| 肺 | 96±7 (8) | 200±18 (0.1) |
| 鼻甲介 | 67±4 (6) | 300±35 (0.2) |
| 膵　臓 | 160±25 (13) | 320±31 (0.2) |
| 小　腸 | 300±120 (24) | 320±67(0.2) |
| 気　管 | 59±17 (5) | 260±130 (0.2) |

(Bond et al., 1987)

(　　): 平均、nmol $^{14}$C-1,3-ブタジエン等量/g 組織/μmol 吸入 1,3-ブタジエン
1) 65 ppm (146 mg/m$^3$)暴露、2) 670 ppm (1,508 mg/m$^3$)暴露

**c.　代謝**

1,3-ブタジエンの主な代謝経路を図 7-1 に示す。

吸収された 1,3-ブタジエンは、シトクロム P450 依存性のモノオキシゲナーゼ、CYP2E1 と

CYP2A6 によって最初の代謝物 EB へ代謝される (Bolt et al., 1983; Csanady et al., 1992; Duescher and Elfarra, 1994; Elfarra et al., 1996 ;Malvoisin et al., 1979; Seaton et al., 1995;)。EB はさらに CYP 酵素群によって DEB へ代謝されるか、又はエポキシドヒドラーゼによって 3-ブテン-1,2-ジオールへ代謝される。これらの代謝物は、グルタチオン S 転移酵素 (GST) またはエポキシドヒドラーゼによって解毒される (Bolt et al., 1983;Malvoisin and Roberfroid, 1982)。

また、DNA 反応化学物質で変異原性物質であるクロトンアルデヒドが 1,3-ブタジエンの酸化代謝物としてマウスのみに認められている (Sharer et al., 1992a)。クロトンアルデヒドは、EB の代謝物ではなく、1,3-ブタジエンのクロロペルオキシダーゼ酸化によって形成された 3-ブテナルの互変異性化したものである (Elfarra et al., 1991)。

EB や DEB は、1,3-ブタジエン暴露後のマウス、ラット、サルの血中で測定され、ヒトでは *in vitro* で観察されている。1,3-ブタジエンの代謝はヒトを含めて定性的に類似しているようであるが、定量的には種差があるとされている (Kreuzer et al., 1991; Henderson et al., 1996; U.S.EPA, 2002a)。肝臓細胞サイトソールにおける EB 生成率の順序はマウス＞ラット＞ヒト＞アカゲサルで、マウスとサルの EB 生成率の比率は約 7 : 1 である。肺組織では EB の生成はマウスとラットで認められ、サルとヒトでは認められていない (Schmidt and Loeser, 1985)。DEB の生成に関しては種差はさらに大きく (Himmelstein et al., 1994, 1995)、62.5 ppm (141 mg/m$^3$)の 1,3-ブタジエンを 6 時間暴露した試験で、DEB の血中濃度はマウスでラットの約 40 倍であった (Thonton-Manninig et al., 1996)。

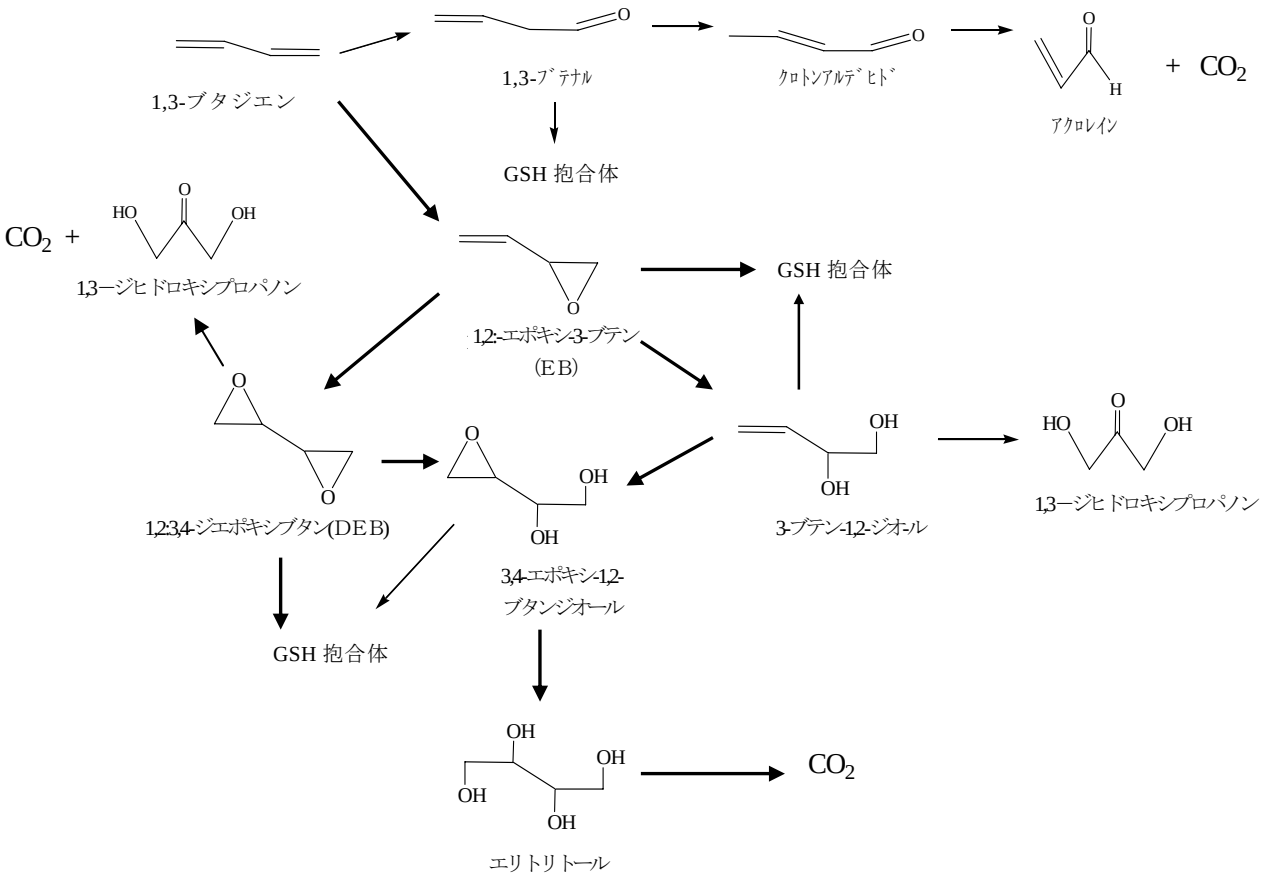



**図 7-1　1,3-ブタジエンの主な代謝経路 (Anderson, 1998b)**

マウスとラットに $^{14}C$ 標識した 1,3-ブタジエンを 6 時間暴露した試験で、マウスとラットにおける代謝物の量は暴露濃度の増加につれて増大し、マウスはラットよりも EB の濃度が 2～5 倍高かった (Bond et al., 1986)。EB を暴露した場合、その代謝による排出はマウスでは約 500 ppm (1, 125 mg/m$^3$) で飽和するが、ラットでは 5,000 ppm (11,250 mg/m$^3$) まで飽和しない (Laib et al., 1990)。ヒト以外の霊長類の研究データによると、血中代謝物の量はサルではラットやマウスよりも著しく低い (Dahl et al., 1990, 1991)。これらのデータは、マウスでは他のげっ歯類や霊長類よりも解毒能が低いため、活性代謝物が蓄積し、1,3-ブタジエンに対する感受性が特に高いことを示している。

ラットで DEB の組織貯留に性差が認められている。EB の濃度は検査した全組織で性差はなかったが、DEB の組織濃度は常に雄よりも雌で高く、血中では約 5 倍、脂肪組織で 7 倍高かった。雌の乳腺組織も比較的高濃度の DEB を含んでいた (Thronton-Manning et al., 1995)。変異原性の強い DEB 濃度が雌で高いということは、ラットの発がん試験で観察された乳腺腫瘍頻度の増加 (Owen et al., 1987) が DEB に起因することを示唆している (U.S. EPA, 1998)。

EB と DEB は、DNA や他の高分子と共有結合能があり、発がんの原因となる付加体を形成する (Leuratti and Marafante., 1992a,b; Mabon and Randerath, 1996; Tretyakova et al., 1996)。EB はマウスとラットの肝臓 (Bolt and Jelitto, 1996; Kreiling et al., 1986b; Jelitto et al., 1989)及び精巣と肺 (Koivisto et al., 1998)、ヒトリンパ球とウシ胸腺 (Leuratti and Marafante, 1992b) で DNA 付加体を形成し、DNA-Hb 付加体形成がマウス (Bond et al., 1994)、ラット (Osterman-Golkar et al., 1991)、サル (Dahl et al., 1990)、及びヒト (Osterman-Golkar et al., 1993) で認められている。さらに、1,3-ブタジエンの肝臓の核タンパク質及び DNA との共有結合能の種差が $^{14}C$-1,3-ブタジエンに暴露した B6C3F$_1$ マウスと Wistar ラットでみられている。マウスでは、1,3-ブタジエンの高い代謝率と一致して反応性タンパク結合性代謝物形成率はラットよりも約 2 倍高かった。他の試験では、B6C3F$_1$ マウスの肝臓組織にタンパク DNA-DNA 交差結合が証明されたが、Wistar ラットの肝臓組織では証明されなかった。また、マウスとラットでは非タンパク性 SH 基 (NPSH) の動態に差があり、NPSH は 1,3-ブタジエン暴露によりラットよりマウスで減少が大きく、マウスでは活性代謝物の解毒は主に GST による経路であることを示している (Kreiling et al., 1988)。げっ歯類とサルでは代謝の差はさらに大きく、1,3-ブタジエンの代謝物の血中濃度はマウス＞ラット＞サルの順であった (Dahl et al., 1991; Sun et al., 1989)。

**d. 排泄**

雄の B6C3F$_1$ マウスと SD ラットに $^{14}C$ をラベルした 1,3-ブタジエン 65 ppm (146 mg/m$^3$) と 670 ppm (1,508 mg/m$^3$) を 3.4 時間吸入暴露した試験では、血液と組織からの放射能消失は速やかで、2～10 時間の半減期で組織に分布した $^{14}C$ 放射能の 77～99%が消失した (Bond et al., 1987)。また、0.08～7,100 ppm (0.18～1,775 mg/m$^3$) を 6 時間暴露した試験では、マウス・ラットとも尿と呼気からの放射能の総排泄量は 75～85%であった (Bond et al., 1986)。雄カニクイザル (*Macaca facicularis*) に 1,3-ブタジエン 100～8,000 ppm (225～18,000 mg/m$^3$) を吸入暴露した試験で、総吸入量の約 2%が代謝物として排泄され、主代謝物は呼気中の $^{14}CO_2$ と尿中の $^{14}C$ 代謝

物であった (Sun et al., 1989)。従って、げっ歯類・霊長類とも 1,3-ブタジエン代謝物の主な排泄経路は尿と呼気であったと結論される。

雄 SD ラットに 1,3-ブタジエンの活性代謝物である EB の 14.3 と 143 μ mol/kg を腹腔内投与した試験で、EB の胆汁への排泄は 120 分後の総排泄量の少なくとも 85%であり、投与量の 7.6±4.2%が GSH 抱合体として胆汁中に排泄された (Sharer and Elfarra, 1992b)。

1,3-ブタジエン代謝物の排泄には種差がある。雄 $B6C3F_1$ マウスに 1,3-ブタジエンを初期濃度 10～5,000 ppm (22.5～11,250 mg/$m^3$) で吸入暴露し、経時的に 1,3-ブタジエンの濃度変化を追跡した試験で、1,3-ブタジエンの代謝クリアランスはマウス 7,300 mL/h、ラット 4,500 mL/h であり、マウスはラットよりも 1.6 倍高い代謝クリアランスを示した (Kreiling et al., 1986a)。

**e. まとめ**

以上のデータから、マウス及びラットに 1,3-ブタジエンを吸入暴露した場合、肺から速やかに吸収され、主に血液・骨髄・心臓・呼吸器・脂肪・腎臓・脾臓に分布する。1,000 ppm (2,250 mg/$m^3$) 以下の暴露濃度では濃度に比例して吸収されるが、それよりも高い濃度では、飽和に達する。マウスはラットよりも低い暴露濃度で飽和に達すると考えられる。

1,3-ブタジエンは、げっ歯類及びヒトを含む霊長類でシトクロム P450 (CYP2A6 と CYP2E1) が触媒となり、EB を生成する。EB は、一部はグルタチオンにより抱合され、一部はエポキシドヒドロラーゼにより 3-ブテン-1,2-ジオールへ分解され、一部はモノオキシゲナーゼによって DEB へエポキシ化される。EB や DEB は発がんの原因となる付加体を形成する。その他、クロトンアルデヒドが 1,3-ブタジエンの酸化代謝物としてマウスでのみに同定されている。

1,3-ブタジエンと代謝物の組織蓄積性はマウスで著しい。1,3-ブタジエンの代謝物の血中濃度はマウス＞ラット＞サルの順である。

最終的には代謝された 1,3-ブタジエンは、マウスとラットでは 2～10 時間の半減期で 77～99%が主に尿・呼気中に排泄される。

**7.2 疫学調査及び事例**

**a. ヒトに対する遺伝毒性**

1,3-ブタジエン及び活性代謝物のヒトに対する遺伝毒性結果を表 7-3 と表 7-4 に示す。

1,3-ブタジエン暴露者のリンパ球における *hprt* 座位での遺伝子突然変異が報告されている。1～3 ppm (6.8 mg/$m^3$) の 1,3-ブタジエンに暴露されたブタジエン製造工場作業者に *hprt* 突然変異頻度の増加が認められた (Legator et al., 1993)。また、アメリカの 1,3-ブタジエン製造工場と SBR 工場の対照群 6 人、低暴露群 5 人 [0.03±0.03 ppm (0.07±0.07 mg/$m^3$)、暴露期間 9.3 年] と高暴露群 8 人 [3.5±7.5 ppm (7.9±16.9 mg/$m^3$)、暴露期間 17.7 及び 3.3 年]、及び同工場の追跡調査における低・中・高暴露群 [0.12±0.27、 0.21±0.21、0.30±0.59 ppm (0.27±0.61、0.47±0.47、0.68±1.33 mg/$m^3$) ] の作業者で *hprt* 突然変異の頻度がいずれも高暴露群で有意に増加した (Ward et al., 1994, 1996)。

一方、中国のゴム製造工場で働いていた 1,3-ブタジエン暴露作業者 [6 時間加重平均 45 ppm (101 mg/$m^3$) ] のリンパ球の *hprt* 突然変異平均頻度は、非暴露作業者の $13.6\times10^{-6}$ に対してやや増加し、$18.0\times10^{-6}$ であったが、有意差はなかった (Hayes et al., 1996)。また、チェコ共和国の

1,3-ブタジエン製造工場作業者の血液を採取しリンパ球の *hprt* 突然変異の頻度について調べたところ、暴露濃度が平均 1.76 ppm (4.0 mg/m$^3$) の 19 人と同工場の非暴露 19 人において 1,3-ブタジエン濃度との相関はなかった (Tates et al., 1996)。しかし、DNA 修復障害が平均濃度 2.4±1.8 ppm (5.4±4.1 mg/m$^3$) の 1,3-ブタジエンに暴露された作業者に認められ、その障害の程度は喫煙で著しく増強した (Hallberg et al., 1997)。

染色体については、上述の Ward et al. (1996) の研究と同じ母集団から暴露作業者 10 人 [3.5 ppm (7.88 mg/m$^3$) ] と対照者 10 人との血液を用いて比較したところ、染色体異常と染色分体切断の増加が暴露作業者に認められた。さらに、ガンマ線を G1 期の細胞に照射し、分裂中期で染色体異常を測定した結果、染色体異常 ($P$<0.04)、染色分体切断 ($P$<0.05)、欠失 ($P$<0.07)、二動原体染色体 ($P$<0.02) の有意な増加が認められた (Au et al., 1995)。しかし、1,3-ブタジエン暴露作業者の血中リンパ球検査で、染色体に異常が認められていない報告もある (Hallberg et al., 1997; Sorsa et al., 1994, 1996)。

*in vitro* では、1,3-ブタジエンはヒトリンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で陽性であり、最小影響濃度 (LOEC) は 2,000 μ mol と報告されているが (Sasiadek et al., 1991a)、ラット・マウス・ヒトの肝臓の S9 添加で陰性の報告もある (Arce et al., 1990)。

1,3-ブタジエンの代謝物 EB と DEB による遺伝子突然変異については、*in vitro* でグルタチオン S トランスフェラーゼ（GST）遺伝子（GSTM1）とグルタチオン S トランスフェラーゼ T1（GSTT1）によるヒト培養リンパ球の SCE 誘発能を調べ、検討されている。GSTM1 欠損個体のリンパ球の SCE 誘発能は、EB 50 と 250 μ mol 処置で GSTM1 正常個体よりも 31%高かった (Uusküla et al., 1995)。また、DEB 2 と 5 μ mol 処置で GSTM1 欠損リンパ球と GSTM1 が正常なリンパ球で差はなかったが、GSTT1 欠損リンパ球の SCE 頻度は GSTT1 正常リンパ球よりも 60%増加した (Norppa et al., 1995)。1,3-ブタジエン暴露作業者のリンパ球培養では、GSTT1 欠損下で DEB によって SCE の頻度が有意に増加した (Kelsey et al., 1995)。したがって、1,3-ブタジエン代謝物エポキシド EB と DEB は培養ヒトリンパ球において SCE の誘発因子であり、GST 遺伝子が代謝物の解毒に重要な役割を有していると考えられている (U.S.EPA, 1998)。

1,3-ブタジエン、EB 及び DEB についてヒトのリンパ球における SCE 誘発は S9 mix の添加・非添加とも陽性で、1,3-ブタジエン、EB、DEB のそれぞれ最小影響濃度は 2,000、25、0.5 μ mol で、DEB が最も強い変異原性を示した (Sasiadek et al., 1991b)。また、*in vitro* でヒトのリンパ芽球 TK6 細胞による試験では、DEB は EB よりも約 100 倍の *hprt* 突然変異を誘発した (Cochrane and Skopek, 1994a)。

**表 7-3　1,3-ブタジエンのヒトに対する遺伝毒性結果**

| 試験名 | | 被験者・使用細胞種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| *in vivo* | 遺伝子突然変異試験 | BD 製造工場　1-3 ppm (6.8 mg/m$^3$) 暴露作業者<br>ヒトリンパ球、*hprt* 突然変異頻度 | ＋<br>尿代謝物と相関 | Legator et al., 1993 |
| | | BD 製造工場とスチレン・ブタジエンゴム工場の作業者<br>ヒトリンパ球 *hprtv* 突然変異頻度<br>ppm　(mg/m$^3$)　*hprt* 頻度<br>対照群(n=6)　－　－　1.03×10$^{-6}$<br>低暴露(n=5)　0.03±0.03　(0.07±0.07)　1.16×10$^{-6}$<br>高暴露(n=8)　3.5±7.5　( 7.9±16.9 )　3.84×10$^{-6}$ | ＋<br>(高暴露群)<br>尿代謝物と相関 | Ward et al., 1994 |

| 試験名 | | 被験者・使用細胞種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| | | BD 製造工場とスチレン・ブタジエンゴム工場の作業者<br>ヒトリンパ球 *hprt*v 突然変異頻度<br>ppm (mg/m$^3$) *hprt* 頻度<br>低暴露(n=7) 0.12±0.27 (0.27±0.61) 2.14×10$^{-6}$<br>中暴露(n=7) 0.21±0.21 (0.47±0.47) 2.27×10$^{-6}$<br>高暴露(n=8) 0.30±0.59 (0.68±1.33) 5.33×10$^{-6}$ | ＋<br>(高暴露群)<br>尿代謝物と相関 | Ward et al., 1996 |
| | | ゴム製造工場の作業者<br>ヒト T-リンパ球 *hprt* 突然変異頻度<br>BD 暴露作業者 45 ppm (101 mg/m$^3$) 6 時間荷重平均<br>非暴露作業者 (n=29) 13.6×10$^{-6}$<br>暴露作業者 (n=32) 18.0×10$^{-6}$ | ±<br>(有意差なし) | Hayes et al., 1996 |
| | | BD 製造工場<br>ヒト T-リンパ球 *hprt* 突然変異頻度<br>暴露濃度 1.76 (0.012-19.77)ppm [4.0 (0.027-44.48 mg/m$^3$)]<br>非暴露群 (n=19) 10.59×10$^{-6}$<br>暴露群 (n=19) 7.10×10$^{-6}$ | － | Tates et al., 1996 |
| | | BD 製造工場作業者<br>ヒトリンパ球 DNA 修復障害<br>対照群 (n=6) 0.3±0.0 ppm (0.7±0.0 mg/m$^3$)<br>暴露群 (n=9) 2.4±1.8 ppm (5.4±4.1 mg/m$^3$)<br>喫煙者は特に顕著 | ＋ | Hallberg et al., 1997 |
| | 染色体異常試験 | BD 製造工場作業者<br>暴露濃度 3 ppm (6.8 mg/m$^3$)以下<br>対照群 (n=30)<br>暴露群 (n=40)<br>染色体異常、SCE[1)]、小核 | － | Sorsa et al., 1994 |
| | | BD 製造工場作業者<br>暴露濃度 1.76 (0.012-19.77)ppm [4.0 (0.027-22.02 mg/m$^3$)] | － | Sorsa et al., 1996 |
| | | Ward et al.(1996)の研究と同じ母集団<br>対照群 (n=10) 0.03 ppm (0.07 mg/m$^3$)<br>暴露群 (n=10) 3.5 ppm (7.88 mg/m$^3$)<br>染色体異常と染色分体切断<br>G1 期細胞にγ線暴露、中期で検査<br>修復・染色分体切断・欠失・二動原体染色体の有意な増加 | ＋ | Au et al., 1995 |
| | | BD 製造工場作業者<br>対照群 (n=10) 0.3±0.0 ppm (0.7±0.0 mg/m$^3$)<br>暴露群 (n=10) 2.4±1.8 ppm (5.4±4.1 mg/m$^3$)<br>染色体異常と染色分体切断 | － | Hallberg et al., 1997 |
| *in vitro* | 遺伝子突然変異試験 | ヒトリンパ球<br>暴露濃度: $N_2$ 中で 25 - 100 %<br>マウス・ラット・ヒト S9 mix (+)<br>SCE | － | Arce et al., 1990 |
| | | ヒトリンパ球<br>S9 mix (+/-) LEC[2)] 2,000μmol<br>SCE | ＋ | Sasiadek et al., 1991a |

＋: 陽性、－: 陰性、

1) SCE: 姉妹染色分体交換、2) LEC: 最小影響濃度(lowest effective concentration)

**表 7-4 1,3-ブタジエン代謝物 (EB[1)]とDEB[2)]) のヒトに対する遺伝毒性試験結果**

| 試験名 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| *in vitro* | 遺伝子突然変異試験 | 代謝物<br>ヒトリンパ球、SCE[3)]<br>EB 0、50、250μmol<br>GSTM1[4)]欠損個体のは正常個体より 31%高 | ＋ | Uuskula et al., 1995 |

| 試験名 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| | | 代謝物<br>ヒトリンパ球、SCE<br>DEB 0、2、5 μ mol<br>GSTM1[4)]欠損と正常のリンパ球は差なし<br>GSTT1[5)]欠損は正常より 60%増加 | ＋ | Norppa et al., 1995 |
| | | 代謝物<br>ヒトリンパ球 (BD 暴露作業者)、SCE 頻度<br>GSTT1 欠損では DEB によって増加 | ＋ | Kelsey et al., 1995 |
| | | ヒトリンパ球、SCE　S9 mix (+/-)<br>EB　LEC[6)]　25 μ mol<br>DEB　LEC[6)]　0.5 μ mol | ＋ | Sasiadek et al., 1991b |
| | | 代謝物<br>ヒトリンパ芽球 TK6 細胞、*tk* と *hprt* 座位<br>EB 0 – 400 μ mol　24h<br>DEB 0 – 6 μ mol　24h<br>DEB は EB の 100 倍 | ＋ | Cochrane & Skopek, 1994a |

＋:陽性

1)　EB: 1,2-エポキシ-3-ブテン、　2)　DEB: 1,2:3,4-ジエポキシブタン、3)姉妹染色分体交換

4)　グルタチオン S 転移酵素遺伝子 M1、5)　グルタチオン S 転移酵素遺伝子 T1

6)　最小影響濃度 (lowest effective concentration)

**b.　短・長期暴露**

1,3-ブタジエンの疫学調査及び事例を表 7-5、表 7-6、表 7-7、表 7-8 及び表 7-9 に示す。

1,3-ブタジエン 2,000 ppm (4,500 mg/m$^3$) 及び 4,000 ppm (9,000 mg/m$^3$) を 6～7 時間全身暴露されたヒトで、軽度の眼粘膜刺激と視力調節障害が報告されている (Carpenter et al., 1944)。経口での事例報告はないが、経皮暴露では液化 1,3-ブタジエンの接触により皮膚に凍傷を起こした事例が報告されている (CEC, 1997)。

1,3-ブタジエンのコホート研究によると数 ppm から数百 ppm の職場環境が報告されており、ブタジエン製造工場またはスチレン・ブタジエンゴム (SBR) 製造工場での職場暴露濃度で遺伝毒性や発がん性の懸念があると報告されている (Brooke, 1996; Melnick et al., 1990c)。

1,3-ブタジエンのヒトでの疫学研究は、白血病との関連が疑われる事例の発見が発端である。それ以来、コホート研究でリンパ造血系のがんによる死亡が注目されるようになった。1,3-ブタジエンのヒトでのリスク評価は、SBR 製造工場又は 1,3-ブタジエン製造工場での職業暴露における白血病と非ホジキン性リンパ腫（表 7-5 脚注参照）をそれぞれ検討することによって行われてきた。

**b-1. スチレン・ブタジエンゴム (SBR) 製造工場**

**b-1-1. NIOSH コホート**

1976 年 1 月に、米国テキサス州の SBR 工場の従業員二人が白血病で死亡した。それに対応して、アメリカ国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) は 2 つの SBR 工場 (工場 A : 1,662 人、工場 B : 1,094 人) のコホートについて死亡率の研究を報告した(Meinhardt et al., 1982)。コホートは、工場 A1 では 1943～1945 年、工場 A2 では 1943～1976 年、工場 B では 1950～1976 年にそれぞれ 6 か月以上勤務した白人男性作業者からなる。工場 A1 で白血病が有意に増加 (SMR =2.78)

した。なお、1,3-ブタジエンの暴露濃度は、工場 A では平均 1.24 ppm であった。

**表 7-5　スチレン・ブタジエンゴム製造工場白人作業者の標準化死亡比**

| 死 亡 原 因 | 死 亡 例 数 | | | 標準化死亡比 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | A1 | A2 | B | A1 | A2 | B |
| 全悪性腫瘍 | 39 | 45 | 11 | 0.86 | 0.78 | 0.53* |
| 消化器系と腹膜 | 10 | 12 | 1 | 0.72 | 0.71 | 0.18** |
| 気管・気管支・肺 | 13 | 16 | 5 | 0.94 | 0.90 | 0.76 |
| 雄生殖器 | 3 | 3 | 2 | 0.97 | 0.83 | 2.15 |
| 泌尿器系 | 3 | 3 | 0 | 1.16 | 0.96 | 0.00 |
| リンパ造血系組織 | 9 | 9 | 2 | 2.12** | 1.55 | 0.78 |
| 非ホジキン性リンパ腫 1) | (3) | (3) | (1) | (2.24) | (1.81) | (1.32) |
| ホジキン病 | (1) | (1) | (0) | (2.13) | (1.15) | (0.00) |
| 白血病 | (5) | (5) | (1) | (2.78)** | (2.03) | (1.01) |
| その他のがん | 1 | 2 | 1 | 0.14* | 0.20* | 0.00 |

* p <0.05　　** 0.05< p <0.1　　(Meinhardt et al ., 1982)

工場 A1, 1943-1945 年; 工場 A2, 1943-1976 年; 工場 B, 1950-1976 年

1)　非ホジキン性リンパ腫 (原文ではリンパ肉腫・細網肉腫)。1994 年に International Lymphoma Group's Revised European-American Lymphoma がリンパ・造血がんの新しい分類法を提案し、International Classification of Diseases of Oncology が採択した。

**b-1-2. JHU コホート**

1943～1982 年までの 40 年間でアメリカとカナダの 8 つの SBR 工場で 1 年以上勤務した男性作業員 12,110 人を対象とした Johns Hopkins 大学 (JHU) コホート研究 (Matanoski et al., 1990, 1993) では、全死因による死亡率は総人口における死亡率よりも低い (SMR=0.81)。しかし、暴露と発がんの関連を検査するため、同コホートについてリンパ造血系のがん患者 59 人と対照の 193 人を選定し、症例対照研究を行った結果、白血病リスクが 1,3-ブタジエン暴露と相関することを示した (Santos-Burgoa et al., 1992)。また、同コホートにおいて新たに 3 つの対照セットを加え、病院の記録を再検討した研究も同様の結果を示した (Matanoski et al., 1993)。1,3-ブタジエンの暴露量は、7 つの工場のデータから平均 0.96～14.93 ppm (2.16～33.59 mg/m$^3$) であった (表 7-6)。さらに、1,3-ブタジエン暴露の幾何平均が他の工場と比べて 3～4 倍高い 3 つの工場 (表 7-6 の工場 2、5、7) において、1960 年以前に雇用された長期作業者の分析で、全リンパ造血系のがん (SMR=1.63) 及び白血病と無白血病性白血病 (SMR=1.81) とホジキン病 (SMR=2.43) の増加が示された (表 7-7) (Matanoski et al., 1993)。

**表 7-6　スチレン・ブタジエンゴム製造工場での1,3-ブタジエン暴露の範囲**

| 工　場 | サンプル数 | 平　均 | | 濃度範囲 | | 幾何平均 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (ppm) | (mg/m$^3$) | (ppm) | (mg/m$^3$) | |
| 1 | 328 | 0.96 | 2.16 | 0.00-22.0 | 0.00-49.5 | 0.58 |
| 2 | 36 | 4.47 | 10.06 | 0.07-39.0 | 0.16-87.8 | 1.25 |
| 3 | 89 | 2.30 | 5.18 | 0.05-14.7 | 0.11-33.1 | 0.46 |
| 4 | 1091 | 5.00 | 11.25 | 0.00-175.8 | 0.00-395.6 | 0.18 |
| 5 | 1435 | 14.93 | 33.59 | 0.05-672.0 | 0.11-1512.0 | 1.90 |
| 6 | 165 | 2.33 | 5.24 | 0.00-48.0 | 0.00-108.0 | 0.47 |
| 7 | 407 | 6.58 | 14.81 | 0.01-217.0 | 0.025-488.3 | 1.55 |

(Matanoski et al., 1993)

**表 7-7　1960年以前に雇用され、雇用10年後に追跡された3つのスチレン・ブタジエンゴム製造工場における作業者の原因別による標準化死亡比 (SMR)**

| 死　　因 | 死亡例 | SMR | 95%Cl |
|---|---|---|---|
| 全死亡例 | 889 | 0.86 | 0.80-0.92 |
| 循環器病 | 459 | 0.85 | 0.77-0.93 |
| 全悪性腫瘍 | 215 | 0.96 | 0.83-1.09 |
| 消化器と腹膜 | 71 | 1.17 | 0.91-1.48 |
| 呼吸器系 | 65 | 0.80 | 0.62-1.02 |
| 腎　　臓 | 6 | 1.06 | 0.39-2.30 |
| 全リンパ造血系のがん | 34 | 1.63 | 1.13-2.27 |
| 非ホジキン性リンパ腫 | 5 | 1.16 | 0.37-2.70 |
| ホジキン病 | 5 | 2.43 | 0.78-5.68 |
| 白血病と無白血病性白血病 | 15 | 1.81 | 1.01-2.99 |
| 他のリンパ組織 | 9 | 1.49 | 0.68-2.82 |

(Matanoski et al., 1993)

**b-1-3. JHU・NIOSH 追跡コホート**

北米の合成ゴム作業者のコホートにおける追跡調査が 2 つ報告された (Delzell et al., 1996; Macaluso et al., 1996)。これらの研究は、Matanoski ら (1989, 1990, 1993)、及び Santos-Burgoa ら (1992) によって研究された 7 つの工場 (JHU コホート) と Meinhardt ら (1982) によるテキサス州東部の 1 つの工場 (最初は 2 つであった) (NIOSH コホート) について調査されたもので、1943～1991 年 (最長 49 年) の調査期間で 1 年以上勤務した男性作業者 15,649 人 (Delzell et al., 1996) と 16,610 人 (Macaluso et al., 1996) について行われた。両研究とも、アメリカの総人口の母集団と比べて白血病が増加した (SMR: 143～436, U.S.EPA, 2002a)。さらに、累積的暴露による白血病は、人種・年齢・累積スチレン暴露にて補正したマンテル・ヘンツェル率比 (RR, 暴露群死亡率／非暴露群死亡率) で非暴露の 0 ppm・年の RR1 から 80 ppm・年 (180 (mg/m$^3$)・年) 以上の RR4.5 まで用量に依存した増加を示した（Macaluso et al., 1996）。

**表 7-8　1,3-ブタジエンの累積暴露による人年 1)、死亡数、SMR、RR2)**

| | 累積 1,3-ブタジエン暴露 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ppm・年 | 0 | <1 | 1-19 | 20-79 | 80+ |
| 人　年 | 102,900 | 100,992 | 90,807 | 82,885 | 41,261 |
| 死亡数 | 8 | 4 | 12 | 16 | 18 |
| SMR | 0.76 | 0.41 | 1.33 | 1.66 | 2.64 |
| RR | 1 | 2.0 | 2.1 | 2.4 | 4.5 |

(Macaluso et al., 1996)

1)　Person-years、2)　マンテル・ヘンツェル率比（暴露群死亡率／非暴露群死亡率）

以上の SBR 製造工場のコホート研究から、白血病と SBR との関連が強く示唆された。

**b-2. 1,3-ブタジエン製造工場**

**b-2-1. Texaco コホート**

米国テキサス州の 1,3-ブタジエン製造工場で 1942～1994 年までに 6 か月以上勤務した男性作業者からなるコホートについて 3 つの追跡調査 (Texaco コホート) が行われた ( Divine, 1990; Divine and Hartman, 1993; Divine et al., 1996; Downs et al., 1987)。この調査は初期では対象者は 2,586 人であったが、最後の追跡調査では 2,795 人に達した。この研究も、全死因による死亡率では SMR は 0.88 で低いが、リンパ造血系のがんによる SMR は 1.13～1.91 で高値を示し、特に非ホジキン性リンパ腫の SMR は 1.91 であった (表 7-9)。戦時中の従事者ではリンパ造血系のがんによる SMR は 1.76 であり、リンパ肉腫の SMR は 2.54～2.69 であった。

**表 7-9　1,3-ブタジエン製造工場で1942～1994年までに6か月以上就労した男性作業者の死亡率**

| | 死亡数 | 期待値 | SMR[1)] | 95%CI[2)] |
|---|---|---|---|---|
| 全ての死因 | 1222 | 1393.8 | 0.88 | 83- 93 |
| 全てのがん | 282 | 305.7 | 0.92 | 82-104 |
| リンパ造血系のがん | 41 | 28.6 | 1.47 | 106-198 |
| 非ホジキン性リンパ腫 | 9 | 4.7 | 1.91 | 87-364 |
| ホジキン病 | 4 | 2.4 | 1.66 | 45-424 |
| 白血病 | 13 | 11.5 | 1.13 | 60-193 |
| 他のリンパ系組織のがん | 15 | 9.9 | 1.52 | 85-250 |

(Divine et al., 1996)

1)　標準化死亡比、2)　95%信頼区間

**b-2-2. Union Carbide コホート**

第二次世界大戦中に強い暴露を受けたウエストバージニア州の 3 つの 1,3-ブタジエン製造工場で 1940～1979 年間に勤務した 29,139 人から製造部門に従事した全ての従業員 364 人を選別したコホート（Union Carbide コホート）でも、非ホジキン性リンパ腫のみが有意に増加 (SMR=5.77) した。1942 年から 1952 年従事した戦時中の作業者に限ると非ホジキン性リンパ腫の SMR は 5.77 であった (Ward et al., 1995, 1996)。

**b-2-3. Shell Oil コホート**

1,3-ブタジエンに暴露 [8 時間 TWA 10 ppm (22.5 mg/m$^3$) 以下、算術平均 3.5 ppm (7.8 mg/m$^3$)] した作業者について、1982～1989 年に死亡率や罹病率の検査を 438 人、血液検査を 429 人について行った研究 (Shell Oil コホート) では､有意な増加や異常は認められていない (Cowles et al., 1994)。

以上の 1,3-ブタジエン製造工場のコホート研究から、非ホジキン性リンパ腫と 1,3-ブタジエンとの関連が示唆された。Union Carbide コホートと Texaco コホートとも、非ホジキン性リンパ腫の増加が認められたが、第二次世界大戦中に雇用され、モノマー生産作業者に集中していたことから、戦時中の 1,3-ブタジエンへの高暴露が非ホジキン性リンパ腫のリスクを高めた可能性がある（U.S.EPA, 2002a）。

結論として、SBR 製造工場又は 1,3-ブタジエン製造工場での職業暴露におけるリンパ造血系のがん（白血病又は非ホジキン性リンパ腫）の過剰な発現は、1,3-ブタジエンの暴露との因果関係で一致している（U.S.EPA, 2002a）。

### 7.3　実験動物に対する毒性

#### 7.3.1　急性毒性

1,3-ブタジエンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-10 に示す (Shugaev, 1969)。

1,3-ブタジエンはガス状であるため、暴露経路はほとんどが吸入である。急性中毒症状としては、ウサギに 250,000 ppm (562,500mg/$m^3$) を吸入させた試験で、2 分間で軽度の麻酔状態、約 4 分で瞳孔反射消失と散瞳などの中枢神経系への影響を示し、25～35 分で死亡した (Carpenter et al., 1944)。

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの経口投与及びその他の経路による急性毒性に関する信頼できる試験報告は得られていない。

**表7-10　1,3-ブタジエンの急性毒性試験結果**

| | マウス | ラット |
|---|---|---|
| 経口 $LD_{50}$ | ND | ND |
| 吸入 $LC_{50}$ (ppm) | 122,000 (2 時間)<br>(270,000 mg/$m^3$) | 129,000 (4 時間)<br>(285,000 mg/$m^3$) |
| 経皮 $LD_{50}$ | ND | ND |

ND: データなし

#### 7.3.2　刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていない。

#### 7.3.3　感作性

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

#### 7.3.4　反復投与毒性

1,3-ブタジエンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-11 に示す。

**a.　マウス**

1,3-ブタジエン 0、1,250 ppm (2,810 mg/$m^3$) に雄の B6C3$F_1$ マウスを 6 時間/日、6 日/週、3～24 週間、雄の NIH Swiss マウス (6～8 週齢) に 6 時間/日、5 日/週、6 週間それぞれ吸入暴露した試験で、いずれの試験でも大球性巨赤芽球性貧血が認められた (Irons et al., 1986a,b)。さらに、B6C3$F_1$ マウス (週齢不明) を 1,250 ppm (2,810 mg/$m^3$) に 6～24 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した試験で、髄外造血亢進が観察され (Thurmond et al., 1986)、造血器が標的であることを

示した。

また、雌雄の B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、625、1,250 ppm (0、1,410、2,810 mg/m$^3$) を 60～61 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した試験で、両暴露群の雌雄に生殖腺萎縮、高暴露群に鼻粘膜の慢性炎症が認められた (U.S. NTP, 1984)。

雌雄の B6C3F$_1$ マウス (6-7 週齢) を 1,3-ブタジエン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m$^3$) に 1～2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した試験では、用量に依存した生存率の減少を示し、雌は 200 ppm 以上、雄は 625 ppm 群で全例が死亡し、最低用量の 6.25 ppm 以上で生殖腺萎縮、62.5 ppm 以上の群で大球性貧血、胸腺萎縮、心筋の鉱質化、及び肝臓の小葉中心性壊死、625 ppm 群で骨髄萎縮が認められた (U.S. NTP, 1993)。

以上、マウスでは多臓器への影響を示し、生殖腺萎縮が最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/m$^3$) で認められ、一般毒性としての無毒性量 (NOAEL) は求められなかった。LOAEL は 6.25 ppm (14.1 mg/m$^3$) である。

**b.　ラット及びモルモット**

雌雄 SD ラット (5 週齢) に 1,3-ブタジエン 0、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm (0、2,250、4,500、9,000、18,000 mg/m$^3$) を 6 時間/日、6 日/週、3 か月間吸入暴露した試験では、1,000 ppm (2,250 mg/m$^3$) 以上で一過性の流涎が認められた（Crouch et al., 1979）。

また、雌雄 Wistar ラット (68 日齢) 及びモルモットに 0、600、2,300、6,700 ppm を 7.5 時間/日、6 日/週、8 か月間吸入暴露した試験では、用量に依存した体重増加抑制 (10～220%) を示したのみで、他に影響は認められなかった (Carpenter et al., 1944)。ラット及びモルモットでは、最低用量の 600 ppm で体重増加抑制を示した。

雌雄 SD ラット (4～5 週齢) に 0、1,000、8,000 ppm (0、2,250、18,000 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入暴露した試験では、1,000 ppm (2,250 mg/m$^3$) で肝臓重量の増加、8,000 ppm (18,000 mg/m$^3$) で生存率の低下と体重の低値、雄に腎臓重量の増加と腎症が認められた (Owen and Glaister, 1990; Owen et al., 1987)。

以上から、1,3-ブタジエンの吸入暴露試験では、一般毒性所見としてマウスでは多臓器への影響を示し、卵巣萎縮が最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/m$^3$) で認められ、NOAEL は求められなかった。LOAEL は 6.25 ppm (14.1 mg/m$^3$) である。なお、この卵巣萎縮は 2 年間暴露による正常な生殖時期を過ぎたマウスの老齢化による所見である可能性もあるが、発現率の用量依存的な上昇を考慮すると 1,3-ブタジエンによる影響と推察された。

ラット及びモルモットでは最低用量の 600 ppm (1,350 mg/m$^3$) で体重増加抑制を示した。

表 7-11　1,3-ブタジエンの反復投与毒性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結　　果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス<br>B6C3F1<br>雌雄<br>5 匹/群 | 吸入 | 2 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、625、1,250、2,500、5,000、8,000 ppm<br>(0、1,410、2,810、5,625、11,250、18,000 mg/m$^3$) | 625 ppm 以上<br>雌雄：体重増加抑制<br>1,250 ppm 以上<br>雄：体重減少<br>5,000 ppm 以上<br>雌：体重減少 | U.S. NTP, 1984 |
| マウス<br>B6C3F1<br>雌雄<br>4-6 週齢<br>10 匹/群 | 吸入 | 4 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、625、1,250、2,500、5,000、8,000 ppm<br>(0、1,410、2,810、5,625、11,250、18,000 mg/m$^3$) | 1,250 ppm<br>雄：1 例死亡<br>2,500 ppm<br>雄：1 例死亡<br>5,000 ppm<br>雄：6 例死亡<br>雌：1 例死亡<br>8,000 ppm/日<br>雌雄：生存例は体重減少<br>雄：6 例死亡<br>雌：1 例死亡 | U.S. NTP, 1984 |
| マウス<br>NIH Swiss<br>雄<br>6-8 週齢<br>8 匹/群 | 吸入 | 6 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、1,250nppm<br>(0、2,810 mg/m$^3$) | 大球性巨赤芽球性貧血 | Irons et al., 1986b |
| マウス<br>ICR<br>雄<br>25-50 匹/群 | 吸入 | 10 週間<br>7.5 時間/日<br>6 日/週 | 0、12.5、1,250 ppm<br>(0、28.1、2,810 mg/m$^3$) | 1,250 ppm：3/50 例死亡 | Anderson et al., 1993 |
| マウス<br>B6C3F$_1$<br>雄<br>6-8 週齢<br>80 匹 | 吸入 | 3-24 週間<br>6 時間/日<br>6 日/週 | 0、 1,250 ppm<br>(0、2,810 mg/m$^3$) | 6 週間以上暴露：大球性巨赤芽球性貧血 | Irons et al., 1986a |
| マウス<br>B6C3F1<br>雄<br>5-6 匹/群 | 吸入 | 6、12、24 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、1,250nppm<br>(0、2,810 mg/m$^3$) | 脾臓相対重量 20％減少、脾細胞 29％減少<br>髄外造血亢進<br>脾臓における IgM 抗体プラーク形成細胞の 30％減少<br>フィトヘムアグルチニンに対する成熟 T リンパ球の有糸分裂反応：6 と 12 週間暴露で著しい抑制<br>体液性・細胞性免疫への影響なし | Thurmond et al., 1986 |
| マウス<br>B6C3F$_1$<br>雌雄<br>8-9 週齢<br>50 匹/群 | 吸入 | 60-61 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、625、1,250 ppm<br>(0、1,410、2,810 mg/m$^3$) | 625 ppm 以上：<br>雄：精巣萎縮<br>雌：子宮萎縮<br>1,250 ppm<br>雌雄：鼻粘膜の慢性炎症<br>雄：嗅上皮萎縮 | U.S. NTP, 1984 |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結　　果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス<br>B6C3F$_1$<br>6-8 週齢<br>雌雄<br>70-90 匹/群<br>(中間検査雌雄各 10) | 吸入 | 2 年<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm<br>(0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m$^3$) | 6.25 ppm 以上<br>雌：卵巣萎縮<br>20 ppm 以上<br>雌雄：生存率減少<br>62.5 ppm 以上<br>雌雄：胸腺萎縮、心筋の鉱質化<br>雄：大球性貧血<br>雌：肝臓小葉中心性壊死<br>200 ppm 以上<br>雌：大球性貧血、全例死亡<br>625 ppm<br>雌雄：骨髄萎縮<br>雄：肝臓小葉中心性壊死、精巣萎縮、全例死亡、<br><br>生存率　雄　雌<br>0 ppm　35/70　37/70<br>6.25 ppm　39/70　33/70<br>20 ppm　24/70　24/70<br>62.5 ppm　22/70　11/70<br>200 ppm　3/70　0/70<br>625 ppm　0/90　0/90<br>LOAEL: 6.25 ppm | U.S. NTP, 1993 |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>5週齢<br>10 匹/群 | 吸入 | 3か月<br>6時間/日<br>6日/週 | 0、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm<br>(0、2,250、4,500、9,000、18,000 mg/m$^3$) | 1,000 ppm以上<br>雌：約8週に被毛の汚染を伴う流涎<br>4,000 ppm以上<br>雄：約10週に被毛の汚染を伴う流涎 | Crouch et al., 1979 |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>68 日齢<br>12 匹/群 | 吸入 | 8 か月<br>7.5 時間/日<br>6 日/週 | 0、600、2,300、6,700 ppm<br>(0、1,350、5,175、15,100 mg/m$^3$) | 雌雄：用量依存性の体重増加抑制<br>600 ppm　：対照群の体重の 90.5%<br>2,300 ppm：対照群の体重の 86.3%<br>6,700 ppm：対照群の体重の 81.2% | Carpenter et al., 1944 |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>4-5 週齢<br>110 匹/群 | 吸入 | 2 年<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、1,000、8,000 ppm<br>(0、2,250、18,000 mg/m$^3$) | 1,0000 ppm<br>雌雄：肝臓重量増加<br>8,000 ppm<br>雌雄：生存率の有意な減少<br>体重軽度の低値<br>雄　：腎臓重量増加、腎症 | Owen & Glaister, 1990; Owen et al., 1987 |
| モルモット<br>雌雄<br>6 匹/群 | 吸入 | 8 か月<br>7.5 時間/日<br>6 日/週 | 0、600、2,300、6,700 ppm<br>(0、1,350、5,175、15,100 mg/m$^3$) | 雌雄：用量依存性の体重増加抑制 | Carpenter et al., 1944 |

### 7.3.5　生殖・発生毒性

1,3-ブタジエンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-12 に示す。

**a.　生殖毒性**

調査した範囲内では、1,3-ブタジエンの実験動物に対する生殖試験の試験報告は得られていないが、一般毒性試験で雌雄の生殖器への影響が報告されている。

**a-1.　雄性生殖器への影響**

雄 B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入暴露した試験で、9 か月と 15 か月の中間検査で精巣重量の用量に依存した減少が認められ、200 ppm 以上の群で有意差を示した。2 年間では 625 ppm で精巣の萎縮が観察された (U.S. NTP, 1993)。

雄 SD ラットに 1,3-ブタジエン 0、65、400、1,250 ppm (0、146、900、2,810 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、10 週間吸入暴露した試験 (Anderson et al., 1998a; BIBRA, 1996)、及びラット、モルモット、ウサギ (いずれも系統不明) に 1,3-ブタジエン 0、600、2,300、6,700 ppm (0、1,350、5,175、15,100 mg/m$^3$) を 7.5 時間/日、6 日/週、8 か月間暴露した試験 (Carpenter et al., 1944) で、いずれも生殖系に影響は認められなかった。

**a-2.　雌性生殖器への影響**

B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入暴露による試験で、卵巣萎縮が 9 か月で 200 ppm 以上、15 か月で 62.5 ppm 以上、2 年間で全暴露群に、また、子宮萎縮が 625 ppm 群に認められた。2 年間での 0～625 ppm の 6 群における卵巣萎縮の発現頻度は、それぞれ 4/49 (8%)、19/49 (39%)、32/48 (67%)、42/50 (84%)、43/50 (86%)、69/79 (87%)で、対照群と比べて最低用量の 6.25 ppm 群で明らかに発現頻度が高く、しかも 62.5 ppm 群までは用量依存的に発現頻度が高くなり、200 ppm 以上の群でプラトーに達した (U.S. NTP, 1993)。卵巣萎縮を指標とする NOAEL は求められなかった。

**b.　発生毒性**

雌 ICR マウスに 1,3-ブタジエン 0、40、200、1,000 ppm (0、90、450、2,250 mg/m$^3$)を 6 時間/日、妊娠 6-15 日間吸入暴露した試験で、母動物は 200 ppm 以上で体重減少を示したが、胎児は雄で 40 ppm 以上、雌で 200 ppm 以上で暴露量に依存した有意な体重低値を示した (Morrissey et al., 1990)。

雌 SD ラットに 1,3-ブタジエン 0、40、200、1,000 ppm (0、90、450、2,250 mg/m$^3$) を 6 時間/日、妊娠 6～15 日間吸入暴露した試験で、1,000 ppm 群は暴露の第 1 週に体重増加抑制を示したが、胎児に影響はなかった (Hackett et al., 1987; Morrissey et al., 1990)。また、同条件で 1,3-ブタジエン 0、200、1,000、8,000 ppm (0、450、2,250、18,000 mg/m$^3$)を吸入暴露した試験では、暴露期間中全暴露群に体重増加抑制がみられ、8,000 ppm 群では胎児体重の低値、肋骨の骨格異常が認められた (Irvine, 1981)。

以上、200 ppm で母動物の体重増加抑制がみられたが、1,000 ppm 以下では 1,3-ブタジエンに起因する発生毒性学的に意義のある胎児への影響はみられなかった。

以上、マウスは他の実験動物と比べて 1,3-ブタジエンの卵巣毒性に対する感受性が特に強く、最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/m$^3$) でも毒性が認められた。従って、生殖毒性の卵巣萎縮を指標とする NOAEL は求められなかった。

**c.　活性代謝物の生殖に対する影響**

1,3-ブタジエンの活性代謝物の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-13 に示す。

吸収された 1,3-ブタジエンは、シトクロム P450 によって主に活性代謝物 1,2-エポキシ-3-ブテン (EB) と 1,2:3,4-ジエポキシブタン (DEB) へ代謝される(7.1c. 代謝参照)。雌 B6C3F$_1$ マウスに EB の 1.43 mmol/kg/日 (80 mg/kg/日)、及び DEB の 0.14 mmol/kg/日 (8 mg/kg/日)をそれぞれ 30 日間腹腔内投与した試験で、いずれも卵胞数の減少が認められ、EB、DEB は共に卵巣毒性であることを示した (Doerr et al., 1995)。また、雌 B6C3F$_1$ マウスと雌 SD ラットに EB 0.005、0.02、0.09、0.36、1.43 mmol/kg/日 (0.3、1、5、20、80 mg/kg/日)、及び DEB 0.002、0.009、0.036、0.14、0.29 mmol/kg/日 (0.1、0.5、2、8、16 mg/kg/日) を 30 日間腹腔内投与した試験で、EB はマウスで卵巣毒性を示し、1.43 mmol/kg/日群で生殖器重量と卵胞数の減少が認められた。一方、DEB はマウスとラットともに卵巣毒性を示し、マウスでは卵巣重量の減少が 0.14 mmol/kg/日以上の群に、ラットでは 0.29 mmol/kg/日群のみに認められた (Doerr et al., 1996)。

以上、卵巣毒性は 1,3-ブタジエン代謝物のうちでは、EB より DEB の方が強く(Albertini and Becking, 1996; Christian, 1996)、卵巣毒性に対する感受性はラットよりマウスで強い知見が得られた (Doerr et al., 1996)。

**表 7-12　1,3-ブタジエンの生殖・発生毒性試験結果**

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結　　果 | 文　献 |
|---|---|---|---|---|---|
| **生殖毒性** | | | | | |
| マウス<br>B6C3F$_1$<br>6-8 週齢<br>雌雄各 90 匹/群(中間検査雌雄各 10) | 吸入 | 9 か月,<br>15 か月,<br>2 年間<br>6 時間/日<br>6 日/週 | 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1410 mg/m$^3$) | 雄：精巣萎縮<br>(9 か月，15 か月，2 年間) 625 ppm 以上<br>雌：卵巣萎縮<br>(9 か月) 200 ppm 以上<br>(15 か月) 62.5 ppm 以上<br>(2 年間) 6.25 ppm 以上<br><br>(2 年間) 卵巣萎縮の発現頻度<br>0 ppm 4/49 (8%)<br>6.25 ppm 19/49 (39%)<br>20 ppm 32/48 (67%)<br>62.5 ppm 42/50 (84%)<br>200 ppm 43/50 (86%)<br>625 ppm 69/79 (87%) | U.S. NTP, 1993 |
| マウス<br>B6C3F1<br>成熟雄<br>20 匹/群 | 吸入 | 5 日<br>6 時間/日 | 0、200、1,000、5,000 ppm<br>(0、450、2,250、11,250 mg/m$^3$) | 精子頭部形態検査<br>用量依存性の異常精子増加<br>1,000 ppm 以上で有意な増加 | Morrissey et al., 1990 |
| ラット　SD<br>雄<br>25 匹/群 | 吸入 | 10 週<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、65、400、1,250 ppm<br>(0、146、900、2,810 mg/m$^3$) | 生殖系への影響なし | Anderson et al., 1998a |
| ラット　SD<br>雄 8 週齢<br>無処置 50 匹/群、その他 25 匹/群 | 吸入 | 10 週<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、65、400、1,250 ppm、<br>(0、146、900、2,810 mg/m$^3$) 無処置 | 生殖系への影響なし | BIBRA, 1996 |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結　　果 | 文　献 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット<br>Wistar<br>68 日齢<br>雌雄各 12 匹/群<br>モルモット<br>不明<br>雌雄各 6 匹/群<br>ウサギ　不明<br>雌雄各 2 匹/群<br>イヌ　不明<br>雌各 1 匹/群 | 吸入 | 8 か月<br>7.5 時間/日<br>6 日/週 | 0、600、2,300、6,700 ppm<br>(0、1,350、5, 175、15,100 mg/m$^3$) | 生殖系への影響なし | Carpenter et al., 1944 |
| **発生毒性** | | | | | |
| マウス<br>ICR<br>成熟雌<br>18 – 22 匹/群 | 吸入 | 妊娠<br>6 – 15 日<br>6 時間/日 | 0、40、200、1,000 ppm<br>(0、90、450、2,250 mg/m$^3$) | 40 ppm 以上<br>雄胎児体重低値<br>200 ppm 以上<br>母動物体重減少<br>雌胎児体重低値 | Morrissey et al., 1990 |
| ラット<br>SD、成熟<br>雌 24 – 28 匹/群 | 吸入 | 妊娠<br>6 – 15 日<br>6 時間/日 | 0、40、200、1,000 ppm<br>(0、90、450、2,250 mg/m$^3$) | 1,000 ppm<br>母動物体重増加抑制 | Morrissey et al., 1990 |
| ラット<br>SD<br>7 – 8 週齢<br>雌 24–28 匹/群 | 吸入 | 妊娠<br>6 – 15 日<br>6 時間/日 | 0、40、200、1,000 ppm<br>(0、90、450、2,250 mg/m$^3$) | 1,000 ppm<br>母動物体重増加抑制 | Hackett et al., 1987 |
| ラット<br>SD<br>220 – 266g<br>雌 24 - 40 匹/群 | 吸入 | 妊娠<br>6 – 15 日<br>6 時間/日 | 0、200、1,000、8,000 ppm、<br>(0、450、2,250、18,000 mg/.m$^3$)、陽性対照 | 200 ppm 以上<br>母動物体重増加抑制<br>8,000 ppm<br>胎児体重低値、骨格異常 | Irvine, 1981 |

**表 7-13　1,3-ブタジエンの活性代謝物（EB[1)] とDEB[2)]）の腹腔内投与における生殖・発生毒性試験結果**

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 被験物質・投与量 | 結　　果 | 文　献 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス<br>B6C3F$_1$<br>28 日齢<br>雌 10 匹/群 | 腹腔内 | 30 日 | EB 1.43 mmol/kg/日<br>(80 mg/kg/日)<br>DEB 0.14 mmol/kg/日<br>(8 mg/kg/日) | 卵胞数減少 | Doerr et al., 1995 |
| マウス<br>B6C3F$_1$<br>28 日齢<br>雌 10 匹/群 | 腹腔内 | 30 日 | EB<br>0、0.005、0.02、0.09、0.36、1.43 mmol/kg/日 (0、0.3、 1、5、20、80 mg/kg/日)<br><br>DEB<br>0、0.002、0.009、0.036、0.14、0.29 mmol/kg/日 (0、0.1、0.5、2、8、16 mg/kg/日) | EB<br>0.36 mmol/kg/日群以上:<br>卵胞数の減少<br>1.43 mmol/kg/日群:<br>卵巣・子宮相対重量減少<br><br>DEB<br>0.14 mmol/kg/日群以上:<br>卵胞数の減少<br>0.14、0.29 mmol/kg/日群:<br>卵巣・子宮相対重量減少 | Doerr et al., 1996 |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 被験物質・投与量 | 結　　果 | 文　献 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット<br>SD<br>28 日齢<br>雌 10 匹/群 | | | | EB<br>変化なし<br>DEB<br>0.29 mmol/kg/日群:<br>卵巣・子宮相対重量減少<br>卵胞数の減少 | |

1)　EB: 1,2-エポキシ-3-ブテン、2)　DEB: 1,2: 3,4-ジエポキシブタン

### 7.3.6　遺伝毒性

**a.　実験動物における遺伝毒性**

1,3-ブタジエンの実験動物に対する遺伝毒性試験結果を表 7-14 に示す。

**a-1.　*in vitro***

1,3-ブタジエンは、ネズミチフス菌 TA1530 に対して代謝酵素誘発ラットの S9 mix 添加で変異原性陽性であり、TA1535 に対しては非誘発マウスの S9 mix、及び誘発又は非誘発ラットの S9 mix 添加とも変異原性陽性であった (De Meester et al., 1978, 1980)。しかし、ヒトの非誘発 S9 mix 添加では陰性であった (Arce et al., 1990)。

1,3-ブタジエンは、マウスリンフォーマ前進突然変異試験で代謝活性化系と非代謝活性化系とも陰性であった (McGregor et al., 1991)。

チャイニーズハムスター細胞 (+S9 mix) 及びヒトのリンパ球 (+/-S9 mix) において SCE を誘発することが報告されているが (Sasiadek et al., 1991 a, b)、種々の S9 分画を用いた研究では誘発は認められなかった (Arce et al., 1990)。

**a-2.　*in vivo***

**a-2-1.　体細胞における遺伝毒性**

1,3-ブタジエンはマウス肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しないが (Arce et al., 1990; Vincent et al., 1986)、骨髄で SCE と染色体異常 (Irons et al, 1987b；Tice et al., 1987)、末梢リンパ球と骨髄で小核を誘発し (Adler et al., 1994; Autio et al., 1994; Cunningham et al., 1986; Irons et al., 1986a; Jauhar et al., 1988; MacGregor et al., 1990; Tice et al., 1987; Wehr et al., 1987; Victorin et al., 1990)、マウスに対して体細胞変異原性物質であることが明らかにされている。

マウスに 1,3-ブタジエンを 6 時間/日、2 日間吸入暴露した試験で、1,3-ブタジエンは骨髄において小核と SCE を誘発した。小核は用量に依存して増加し、100 ppm (225mg/m$^3$) で 6 倍、10,000 ppm (22,500 mg/m$^3$) で最高 38 倍の増加を示した。SCE も 100 ppm で有意に増加し、10,000 ppm で 4 倍に増加した。小核と SCE を誘発しない最も高い濃度は 50 ppm (113 mg/m$^3$) であった。ラットではこれらの変化は認められなかった (Autio et al., 1994; Cunningham et al., 1986)。

遺伝子突然変異について、1,3-ブタジエンは *hprt* 突然変異 (Cochrane and Skopek, 1994b; Tates et al., 1994) と *lacI* 突然変異 (Recio et al., 1996, 1998) を誘発する。*hprt* 突然変異は、B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、625 ppm (1,410 mg/m$^3$) を 2 週間吸入暴露した試験で、マウス脾臓 T 細胞において約 5 倍増加した (Cochrane and Skopek, 1994b)。*lacI* 突然変異は、トランスジェニックマウスに 1,3-ブタジエン 0、62.5、625、1,250 ppm (0、141、1,410、2,810 mg/m$^3$) を 4 週間吸入暴露した試験で、骨髄では 2～3.5 倍増加し、脾臓細胞においては 4～5 倍増加し、A:T 塩

基対部での点突然変異を示した （Reico and Goldworthy, 1995; Recio et al., 1996, 1998）。*hprt* 座位における突然変異の約半分はフレームシフトであったが、転座及び置換も A:T 塩基対で生じ、トランスジェニックマウスでは突然変異スペクトルにおけるシフトも観察された (Recio et al., 1993, 1996)。

1,3-ブタジエンは、ショウジョウバエを用いた試験では、体細胞における遺伝子突然変異を誘発しない (Victorin et al., 1990)。

**a-2-2. 生殖細胞における遺伝毒性**

1,3-ブタジエンによる優性致死試験で、死胚数の増加が認められている。雄 ICR マウスに 1,3-ブタジエン 0、1,250、6,250 ppm (0、2,810、14,100 mg/m$^3$) を 6 時間暴露し、5 日後交配させた単回暴露試験では、両暴露群で着床数が減少したが、1,250 ppm 群のみが有意であった (Anderson et al., 1993)。また、1,3-ブタジエン 0、12.5、1,250 ppm (0、28.1、2,810 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、10 週間吸入暴露した試験では、12.5 ppm (28.1 mg/m$^3$) 以上で死亡胎児と外脳症や水頭症等の異常胎児の増加、1,250 ppm (2,810 mg/m$^3$) で着床数減少が認められ、1,3-ブタジエンの雄性生殖細胞に対する遺伝毒性が吸入暴露による胎児死亡と先天性奇形の増加を引き起こしていると考えられている (Anderson et al., 1993, 1996)。

別の優性致死試験で、1,3-ブタジエンによる雄性生殖細胞の影響を評価する目的で、雄 B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、200、1,000、5,000 ppm (0、450、2,250、11,250 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日間暴露し、精子頭部を形態的に検査した。暴露後 5 週で異常精子が用量に依存して増加し、1,000 ppm 以上で有意な増加を示した (Morrissey et al., 1990)。また、雄 ICR マウスに同条件で暴露した優性致死試験、及び雄 (102/E1×C3H/E1) F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、1,300 ppm (2,925 mg/m$^3$) (Adler and Anderson., 1994) を 6 時間/日、5 日間吸入暴露した優性致死試験では、いずれも全暴露群で死胚数が増加した(Hackett et al., 1988; Morrissey et al., 1990)。

さらに、雄 C3H/El 近交系マウスに 1,3-ブタジエン 0、1,300 ppm (2,925 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日間吸入暴露後 8～14 日に近交系 102/E1 雌と交配し、雌雄 F$_1$ 雑種児の減数分裂細胞と体細胞を細胞遺伝学的に検査した試験で、精子細胞の遺伝的転座の頻度が背景データの 54 倍に増加した (Adler et al., 1995)。また、F$_1$ (102×C3H) 雑種マウスに 1,3-ブタジエン 0、200、500、1,300 ppm (0、450、1,125、2,925 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日間吸入暴露した試験で、全暴露群の前細糸期精母細胞に染色体異常が認められている (Xiao and Tates, 1995)。ラット・モルモット・ウサギでは、優性致死突然変異の誘発は認められていない (CEC, 1997)。

**表 7-14 1,3-ブタジエンの実験動物に対する遺伝毒性試験結果**

| 試験名 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| *in vitro* | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 ラット S9mix<br>TA1530 | ＋ | De Meester et al., 1980 |
| | | ネズミチフス菌<br>S9 mix (-)<br>TA1530、TA1535 | ＋ | De Meester et al., 1978 |
| | マウスリンフォーマ試験 | マウスリンフォーマ L5178 細胞<br>ラット S9 mix (+/-) 大気 30%濃度 | － | McGregor et al., 1991 |
| | SCE 試験 | CHO 細胞 25-200 μ mol<br>S9 mix (+)<br>S9 mix (-) | ＋<br>－ | Sasiadek et al., 1991b |

| 試験名 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| | | ヒトリンパ球<br>$N_2$ 中 25- 100%濃度<br>アロクロール処置ラット S9 (+)<br>未処置ラット・マウス・ヒト S9 (+)<br>S9 (-) | <br>－<br>－<br>－ | Arce et al., 1990 |
| *in vivo* | 不定期 DNA 合成試験 | マウス・ラット肝細胞<br>0、10,000 ppm (22,500 mg/m$^3$) | － | Arce et al., 1990 |
| | | マウス・ラット肝細胞<br>0、10,000 ppm　3 又は 6 時間/日、2 日 | － | Vincent et al., 1986 |
| | 染色体異常試験 | マウス骨髄細胞<br>0、1,250 ppm (2,810 mg/m$^3$)　6 時間 | ＋ | Irons et al., 1987b |
| | | マウス骨髄細胞<br>0、6.25、62.5、625 ppm<br>(0、14.1、141、1,410 mg/m$^3$)<br>6 時間 ＋T90/日×10 日 | ＋ | Tice et al., 1987 |
| | SCE 試験 | マウス骨髄細胞<br>0、6.25、62.5、625 ppm<br>(0、14.1、141、1,410 mg/m$^3$)<br>6 時間 ＋T90/d×10d | ＋ | Tice et al., 1987 |
| | | マウス骨髄細胞<br>ラット骨髄細胞<br>0、10-10,000 ppm (22.5-22,500 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、2 日 | ＋<br>－<br>NOEL<br>50 ppm | Cunningham et al., 1986 |
| | 小核試験 | マウス骨髄細胞<br>0、6.25、62.5、625 ppm<br>(0、14.1、141、1,410 mg/m$^3$)<br>6 時間 ＋T90/日×10 日 | ＋ | Tice et al., 1987 |
| | | マウス骨髄細胞<br>0、1,250 ppm (14,100 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、6 又は 24 週 | ＋ | Irons et al., 1986a |
| | | マウス骨髄細胞<br>ラット骨髄細胞<br>0、10-10,000 ppm (22.5-22,500 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、2 日 | ＋<br>－<br>NOEL<br>50 ppm | Cunningham et al., 1986 |
| | | マウス末梢血<br>0,、6.25、62.5、625 ppm<br>(0、14.1、141、1,410 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、13 週 | ＋ | Jauhar et al., 1988 |
| | | マウス骨髄細胞・末梢血<br>0、6.25、62.5、625 ppm<br>(0、14.1、141、1,410 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、90 日 | ＋ | MacGregor et al., 1990<br>Wehr et al., 1987 |
| | | マウス骨髄細胞<br>0、10、500 ppm　(0、22.5、1,125 mg/m$^3$)<br>23 時間 | ＋ | Victorin et al., 1990 |
| | | マウス骨髄細胞・末梢血<br>0、50、200、500、1,300 ppm<br>(0、113、450、1130、2,925 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>全群で増加、骨髄で 500 ppm 以上有意差(同程度) | ＋ | Adler et al., 1994 |

| 試験名 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| | | マウス骨髄細胞・末梢血<br>0、50、200、500、1,300 ppm<br>(0、113、450、1130、2,925 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>全群有意な増加<br>ラット骨髄細胞・末梢血<br>0、50、200、500 ppm　6 時間/日、5 日 | ＋<br><br>－ | Autio et al., 1994 |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウス脾臓 T 細胞<br>0、625 ppm (1,410 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、2 週<br>*hprt* 突然変異　約 5 倍増加<br>約半数がフレームシフト<br>非暴露 1.2×10$^{-6}$<br>暴露　6.2×10$^{-6}$ | ＋ | Cochrane & Skopek, 1994b |
| | | マウス脾臓 T リンパ球<br>0、200、500、1,300 ppm<br>(0、450、1125、2,925 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>*hprt* 突然変異<br>500 ppm 以上増加、1,300 ppm 有意差 (3 倍) | ＋ | Tates et al., 1994 |
| | | トランスジェニックマウス骨髄細胞<br>0、62.5、625、1,250　ppm<br>(0、141、1,410、2,810 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、4 週<br>*lacI* 突然変異　2 – 3.5 倍増加<br>A:T 塩基対での点突然変異の増加<br>突然変異スペクトラムにおけるシフト | ＋<br>＋<br>＋ | Recio & Goldworthy, 1995; Recio et al., 1993, 1996 |
| | | トランスジェニックマウス脾臓細胞<br>0、62.5、625、1,250 ppm<br>(0、141、1,410、2,810 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、4 週<br>*lacI* 突然変異　4 – 5 倍増加<br>A:T 塩基対での点突然変異の増加 | ＋ | Recio et al., 1998 |
| | 伴性劣性致死試験 | ショウジョウバエ (スポットテスト)<br>0、10,000 ppm (22,500 mg/m$^3$)　27h | － | Victorin et al., 1990 |
| | 優性致死試験 | 雄マウス ICR、不明<br>0、1,250、6,250 ppm (0、2,810、14,100 mg/m$^3$)　6 時間<br>両暴露群 : 着床数やや減少 (有意差なし) | (+) | Anderson et al., 1993 |
| | | 雄マウス CD-1、不明<br>0、12.5、1,250 ppm (0、28.1、2,810 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日/週、10 週<br>12.5 ppm 以上:　死亡胎児と異常胎児の増加<br>1,250 ppm:　着床数減少 | ＋ | Anderson et al., 1993, 1996 |
| | | 雄マウス ICR、成熟<br>0、200、1,000、5,000 ppm<br>(0、450、2、250、11,250 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>200 ppm：第 1 週と 2 週に死胚数増加 | ＋ | Morrissey et al., 1990 |
| | | 雄マウス ICR、不明<br>0、200、1,000、5,000 ppm<br>(0、450、2、250、11,250 mg/m$^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>200 ppm:　交配第 2 週に死胚数増加<br>1,000 ppm:　交配第 1 と 2 週に死胚数増加 | ＋ | Hackett et al., 1988 |

| 試験名 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| | | 雄マウス(102/E1×C3H/E1)$F_1$<br>０、1,300 ppm (0、2,925 mg/$m^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>1,300 ppm: 交配 1～3 週で死胚数の増加 | ＋ | Adler & Anderson, 1994 |
| | | 雄マウス C3H/E1、10 – 12 週齢<br>0、1,300 ppm (2,925 mg/$m^3$) 6 時間/日、5 日<br>後期精子細胞において遺伝的転座の頻度 2.7%(背景データの 54 倍) | ＋ | Adler et al., 1995 |
| | | 雄マウス(102/E1×C3H/E1)$F_1$、8 - 12 週齢<br>0、200、500、1,300 ppm<br>(0、450、1, 125、2,925 mg/$m^3$)<br>6 時間/日、5 日<br>暴露期間終了後、2、5、11、15 日に検査<br>全群：前細糸期の精母細胞に染色体異常 | ＋ | Xiao & Tates, 1995 |

+: 陽性、 −: 陰性、(+): 弱い陽性、
1) SCE: 姉妹染色分体交換、
2) CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞

**b. 実験動物における 1,3-ブタジエン活性代謝物の遺伝毒性**

1,3-ブタジエン活性代謝物の実験動物に対する遺伝毒性試験結果を表 7-15 に示す。

**b-1 *in vitro***

1,2-エポキシ-3-ブテン (EB) は、細菌とげっ歯類による遺伝子突然変異試験 (De Meester et al., 1978; Voogd et al., 1981) 及びげっ歯類細胞による細胞遺伝学試験 (Sasiadek et al., 1991a) では陽性であったが、不定期 DNA 合成は陰性であった (Arce et al., 1990; Vincent et al., 1986)。

1,2,3,4-ジエポキシブタン (DEB) は 2～10 μ mol で Big Blue Rat 2 細胞において小核の頻度が濃度に依存して増加したが、*lacI* 突然変異は生じなかった (Saranko and Recio, 1998)。

SCE 試験では、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において S9 mix (-/+) 下で EB 及び DEB とも陽性であったが (Sasiadek et al., 1991a)、マウスとラットの脾臓細胞では DEB のみが陽性であった (Kligerman et al., 1996)。

**b-2. *in vivo***

マウスに EB 0、60、80、100 mg/kg、DEB 0、7、14、21 mg/kg を 3 日間腹腔内投与した試験で、*hprt* 突然変異が EB では 100 mg/kg に、DEB では 14 mg/kg 以上で生じた (Cochrane and Skopek, 1994b)。また、マウスとラットに EB 0、40、80 mg/kg、DEB 15～40 mg/kg を単回腹腔内投与した試験で、染色体異常が EB ではマウスとラットでそれぞれ 40 mg/kg 以上と 80 mg/kg、DEB では 15 mg/kg 以上と 30 mg/kg 以上で生じた (Xiao and Tates, 1995)。

生殖細胞については、SD ラットに DEB 0、33.4 mg/kg を腹腔内へ単回投与した試験で、雄性生殖細胞に影響は認められなかった (Sjöblom et al., 1998)。しかし、F1 (102×C3H) 雑種マウス及び Lewis ラットに EB 0、40、80 mg/kg を、マウスに DEB 0、15、30 mg/kg、及びラットに DEB 0、20、30、40 mg/kg をそれぞれ 5 日間腹腔内投与した試験で、マウスでは EB と DEB とも全暴露群で、ラットでは EB は 80 mg/kg、DEB は 30 mg/kg 以上で精母細胞に染色体異常を生じ、雄性生殖細胞に対する毒性は EB より DEB で強く、ラットよりマウスで強かった (Xiao and

Tates, 1995)。

**c.　まとめ**

1,3-ブタジエンはヒトと実験動物において 1,3-ブタジエンから代謝された EB 及び DEB は DNA と直接に反応して付加体を形成し、遺伝子突然変異又は染色体異常を生じると推察された。この体内動態は種差が著しく、その結果としてマウスはヒトや他の実験動物よりも 1,3-ブタジエンの毒性に対する感受性は著しく強いと考えられた。1,3-ブタジエンの主な代謝物の遺伝毒性作用は、DEB が最も強力であった。

**表 7-15　1,3-ブタジエン活性代謝物 (EB[1)]、DEB[2)]) の実験動物に対する遺伝毒性試験結果**

| 試験名 | | 試験材料・物質組成用量等 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| *in vitro* | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌<br>EB　0、1 – 250 μ mol<br>S9 (－)　TA1530、TA1535、TA100 | ＋ | DeMeester et al., 1978 |
| | フラクチュエーションテスト | 肺炎桿菌<br>DEB 0、 0.05 – 1 mmol/L | ＋ | Voogd et al., 1981 |
| | SCE 試験 | CHO 細胞、S9 mix(+/-)、<br>EB　0、0.1-1 μ mol<br>DEB　0、0.1-1 μ mol | ＋<br>＋ | Sasiadek et al., 1991a |
| | | マウス・ラット脾臓細胞<br>EB　0、20 – 931 μ mol<br>DEB　0、2.5 – 160 μ mol | －<br>＋ | Kligerman et al., 1996 |
| | 染色体異常試験 | マウス・ラット脾臓細胞<br>EB　0、20 – 931 μ mol<br>DEB　0、2.5 – 160 μ mol | －<br>＋ | Kligerman et al., 1996 |
| | 不定期 DNA 合成試験 | マウス・ラット肝細胞<br>EB　0、5-1,000 ppm<br>DEB　0、5-1,000 ppm | －<br>－ | Arce et al., 1990 |
| | | マウス・ラット肝細胞<br>EB　0、1-150 μ mol<br>DEB　0、1-150 μ mol | －<br>－ | Vincent et al., 1986 |
| | 小核試験 | Big Blue Rat2 細胞<br>DEB 0、2、5、10 μ mol　24 時間<br>濃度に依存した小核の増加 | ＋ | Saranko & Recio, 1998 |
| | 遺伝子突然変異試験 | Big Blue Rat2 細胞<br>DEB 0、2、5、10 μ mol　24 時間<br>*lacI* 突然変異 | － | Saranko & Recio, 1998 |
| *in vivo* | 遺伝子突然変異試験 | マウス脾臓 T 細胞<br>EB　0、60、80、100 mg/kg/日　ip 3 日間<br>DEB　0、7、14、21 mg/kg/日　ip 3 日間<br>*hprt* 突然変異<br>EB 100 mg/kg/日 ; DEB 14 mg/kg/日以上 | ＋ | Cochrane & Skopek, 1994b |
| | 染色体異常試験 | マウス・ラット脾臓細胞　ip 単回<br>EB　: マウス・ラット　0、40、80 mg/kg/日<br>DEB : マウス 0、15、30 mg/kg<br>: ラット 0、20、30、3×10、40 mg/kg/日<br>染色体異常:<br>マウス EB 40 mg/kg、DEB 15 mg/kg<br>ラット　EB　80 mg/kg、DEB　30 mg/kg | ＋ | Xiano & Tates, 1995 |

| 試験名 | | 試験材料・物質組成用量等 | 結果 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| | | 雄マウス F1 (102×C3H) 雑種、8 – 12 週齢<br>EB： 0、40、80 mg/k g /日 5 日間<br>投与期間終了後 1、3、14、15、19、20 日検査<br>40 mg/kg/日以上: 精母細胞に染色体異常<br>DEB: 0、15、30 、3×10mg/kg/日 5 日間<br>投与期間終了後 1、3、10、15、18、19、20、25 日検査<br>15 mg/kg/日以上：精母細胞に染色体異常 | ＋ | Xiao & Tates, 1995 |
| | | 雄ラット SD、2 – 3 か月齢<br>DEB: 0、33.4 mg/kg 単回<br>投与後 2、4、6、18、24、48 時間検査 | − | Sjoblom et al., 1998 |
| | | 雄ラット Lewis、10 – 12 週齢<br>EB: 0、40、80 mg/kg/日 5 日間<br>暴露期間終了後、1、3、14、15、19、20 日検査<br>80 mg/kg/日: 精母細胞に染色体異常<br>DEB: 0、20、30、40 mg/kg/日 5 日間<br>暴露期間終了後、1、3、10、15、18、19、20、25 日に検査<br>30 mg/kg/日以上精母細胞に染色体異常 | ＋ | Xiao & Tates, 1995 |

+: 陽性、−: 陰性、
1) EB: 1,2-エポキシ-3-ブテン、2) DEB: 1,2:3,4-ジエポキシブタン
3) SCE: 姉妹染色分体交換、
4) CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞

### 7.3.7 発がん性

1,3-ブタジエン及びその代謝物の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-16、表 7-17、表 7-18、表 7-19 及び表 7-20 に、1,3-ブタジエンの国際機関等での発がん性評価を表 7-21 に示す。

**a. 1,3-ブタジエンの発がん性**

**a-1. マウス**

1 群雌雄各 60 匹の B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、1,000、5,000、10,000 ppm (0、2,250、11,250、22,500 mg/m$^3$) を 2 時間単回吸入暴露した試験では、2 年後の腫瘍の発現率に影響は認められなかった (Bucher et al., 1993)。

反復暴露による米国 NTP の最初の試験 (表 7-16) で (U.S. NTP, 1984)、1 群雌雄各 50 匹の B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、625、1,250 ppm (0、1,410、2812 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、61 週間吸入暴露した。この試験は 103 週間吸入暴露の予定であったが、腫瘍による高い死亡率のため 61 週の暴露に変更された。雌雄に心臓の血管肉腫や悪性リンパ腫の他、処置群のみに腫瘍が生じた器官は雌雄で前胃と外耳道皮脂腺、雌で肝臓、乳腺と卵巣、雄で包皮腺、処置群で発生率の高い腫瘍は雌で肝臓、雌雄で肺に認められた。悪性リンパ腫が初期死亡の主原因と考えられている。心臓の血管肉腫は、B6C3F$_1$ マウスでは非常に低い自然発生率で、特異な所見である。これらの結果から、1,3-ブタジエンは B6C3F$_1$ マウスに対して多臓器発がん物質であると判断されている (U.S. NTP, 1984)。

米国 NTP の第二の試験 (表 7-17、表 7-18、表 7-19) で (U.S. NTP, 1993)、暴露濃度範囲は最初の試験の最低濃度 625 ppm からその 1/100 の 6.25 ppm を最低濃度に設定し、1 群雌雄各 70～90 匹の B6C3F$_1$ マウスに 1,3-ブタジエン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、

450、1410 mg/m$^3$) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間暴露した。最低用量である 6.25 ppm で雌に肺腫瘍の増加が認められた。これよりも高い濃度では、マウスの雌雄において用量依存性に T-細胞型リンパ腫、心臓血管肉腫、肺腫瘍、前胃･外耳道腺・肝臓･乳腺･卵巣･包皮腺の腫瘍の他、ハーダー腺・腎臓・皮下の腫瘍頻度も増加した。腫瘍の発現日も用量に依存して短縮し、T-細胞型リンパ腫が主な死因であった (Melnick and Huff, 1992; Melnick et al., 1990a,b)。

なお、Irons らは、内因性の白血病レトロウイルス活性化が B6C3F$_1$ マウスにおける 1,3-ブタジエンによるリンパ腫の誘発に関与している可能性を指摘し、T-細胞型リンパ腫の発生に関しては B6C3F$_1$ マウスの独特な感受性によるもので、ヒトにおけるハザードの同定にとっては適切な生物学的モデルではないと指摘している(Irons et al., 1986a-d, 1987a,b, 1989, 1990, 1993; Leiderman et al., 1986)。しかし、Irons らの行った 1,3-ブタジエン 1,250 ppm (2,812 mg/m$^3$) を 1 年間暴露した試験で (Irons et al., 1989)、胸腺リンパ腫の発現率は B6C3F$_1$ マウスでは 57%で著しく高く、NIH Swiss マウスでも 14%の発現率を示した。NIH Swiss マウスでは内因性白血病レトロウイルスの感染はなく、胸腺リンパ腫の背景データは非常に低いことから、1,3-ブタジエンが胸腺リンパ腫を誘発したものと判断されている (U.S. EPA, 1998)。

1,3-ブタジエンによる発がん試験で、最もよくみられる卵巣腫瘍は顆粒膜細胞腫である。卵巣の典型的な非腫瘍性の病変は卵胞壊死・萎縮・顆粒膜細胞の過形成であり、これらの変化が先行し、次いで卵巣腫瘍が生じたもので、子宮や副腎の変化は卵巣の変化に続発した二次的なものと考えられている (Maronpot, 1987)。

肝臓の腫瘍は B6C3F$_1$ マウスでは発生頻度が高く、雌雄で増加した。さらに、1,3-ブタジエン暴露マウスの肝臓腫瘍中に活性化した K-ras がん遺伝子が認められた (Goodrow et al., 1990)。この遺伝子は未処置 B6C3F$_1$ マウスの肝臓腫瘍中には検出されなかったことから（Reynolds et al., 1987）、がん遺伝子が 1,3-ブタジエンによって活性化されたものと推察された。さらに、1,3-ブタジエンに暴露した B6C3F$_1$ マウスの肺と乳腺のがん及びリンパ腫において、ヒトのがんで観察されるものと相似した腫瘍抑制遺伝子の抑制が報告された (Soderkvist et al., 1992)。

1,3-ブタジエンの発がんの暴露濃度と暴露期間との関連を評価するために「stop-exposure study」として B6C3F$_1$ マウスを用いて補足的な試験が行われた。1 群 50 匹の雄マウスに 1,3-ブタジエンを 6 時間/日、5 日/週で 200 ppm を 40 週間、312 ppm を 52 週間、625 ppm を 13 週間、625 ppm を 26 週間暴露した試験で､全暴露群に 2 年の試験と同じ部位に腫瘍の誘発が見られた。これらの結果は､1,3-ブタジエンによるマウスでの腫瘍の誘発は 1,3-ブタジエンの総暴露量と相関し、低濃度での長期暴露よりも高濃度での短期暴露の方が、発がん性が強いことも示唆した (U.S. NTP. 1993)。

**a-2.　ラット**

1 群雌雄各 100 匹の SD ラットに 1,3-ブタジエン 1,000 又は 8,000 ppm (2,250 または 18,000 mg/m$^3$) を 6 時間/日､5 日/週､2 年間吸入暴露した試験 (表 7-20) で (Owen et al., 1987; Owen and Glaister, 1990)、発生頻度が有意に増加した腫瘍は、雄で膵臓外分泌腺の腺腫と精巣のライディッヒ細胞腫、雌で甲状腺 (ろ胞細胞腺腫/がん) 及び乳腺 (腺腫/がん) の腫瘍である。その他、子宮の肉腫と外耳道皮脂腺も腫瘍頻度の増加を示したが、対照群と統計的に差はなかった。

以上の結果から、1,3-ブタジエンはラットに対しては弱い発がん性があると考えられている (Owen and Glaister, 1990)。

**b.　1,3-ブタジエン代謝物の発がん性**

Swiss マウス及び SD ラットに、1,2-エポキシ-3-ブテン (EB) 及び 1,2,3,4 ジエポキシブタン (DEB)、その他の数種の 1,3-ブタジエン代謝物の経皮投与 (塗布又は皮下投与) した発がん性試験で、皮膚や胃に発がん性（線維肉腫、腺がん）が認められている (Van Duuren et al., 1963, 1966)。

以上から、1,3-ブタジエンは、マウスでは強力な発がん物質で、試験した最低濃度の 6.25 ppm (14.10 mg/m$^3$) で雌の肺に腫瘍が生じ、20 ppm より高い濃度では、雌雄とも多臓器に腫瘍が生じた。ラットでは 1,3-ブタジエンの発がん性はマウスと比べて著しく弱く、腫瘍発現頻度は 1,000 ppm (2,250 mg/m$^3$) から統計的に有意に増加した。

なお、米国 EPA は吸入暴露による過剰発がんリスクのユニットリスク $3\times10^{-5}$($\mu$g/m$^3$)$^{-1}$ を算出している（U.S.EPA, 2002b）。これによると $10^{-6}$ の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度は 0.03$\mu$g/m$^3$ である。IARC は、1,3-ブタジエンをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

**表 7-16　1,3-ブタジエンの 61 週間吸入発がん試験 (B6C3F$_1$ マウス)における増殖･腫瘍性病変の発現頻度 (%)**

| | 0 | | 625 (1410) | | 1,250 ppm (2,812 mg/m$^3$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| リンパ造血系 | | | | | | |
| 悪性リンパ腫 | 0 | 2 | 46 | 20 | 58 | 20 |
| 心　臓 | | | | | | |
| 血管内皮過形成 | 0 | 0 | 10 | 10 | 4 | 16 |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 33 | 23 | 14 | 37 |
| 肺 | | | | | | |
| 肺胞上皮過形成 | 2 | 0 | 10 | 17 | 4 | 14 |
| 肺胞/細気管支腺腫/がん | 4 | 6 | 29 | 25 | 31 | 47 |
| 前　胃 | | | | | | |
| 上皮過形成 | 0 | 0 | 13 | 12 | 16 | 18 |
| 乳頭腫/がん | 0 | 0 | 18 | 12 | 2 | 20 |
| 外耳道皮脂腺 | | | | | | |
| がん | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| 肝　臓 | | | | | | |
| 肝細胞腺腫/がん | 16 | 0 | 12 | 4 | 4 | 10 |
| 乳　腺 | | | | | | |
| 腺房細胞がん | | 0 | | 4 | | 12 |
| 腺扁平上皮がん | | 0 | | 8 | | 0 |
| 卵　巣 | | | | | | |
| 良性・悪性顆粒膜細胞腫 | | 0 | | 13 | | 27 |
| 包皮腺 | | | | | | |
| がん | 0 | | 6 | | 4 | |

(U.S. NTP, 1984)

**表 7-17　1,3-ブタジエンの 2 年間吸入発がん試験 (B6C3F$_1$ マウス) における腫瘍性変化の発現率%**

| | 0<br>(0) | 6.25<br>(14.1) | 20<br>(45.0) | 62.5<br>(141) | 200<br>(450) | 625 ppm<br>(1,410 mg/m$^3$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 生存率 | 70 (74) | 78 (66) | 49 (50) | 46 (23) | 8 (0) | 0 (0) |
| 全身性<br>悪性リンパ腫<br>組織球性肉腫 | <br>8 (12)<br>0 (6) | <br>4 (24)<br>0 (4) | <br>8 (22)<br>8 (14) | <br>12 (14)<br>10 (8) | <br>4 (18)<br>14 (14) | <br>70 (40)<br>5 (5) |
| 心　臓<br>血管肉腫 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0) | 10 (2) | 42 (42) | 5 (29) |
| 肺<br>細気管支肺胞腺腫/がん | 42 (8) | 46 (30) | 38 (38) | 63 (48) | 70 (50) | 4 (28) |
| 前　胃<br>扁平上皮乳頭腫・扁平上皮がん | 2 (0) | 0 (0) | 0 (6) | 2 (4) | 16 (8) | 5 (28) |
| 肝　臓<br>肝細胞腺腫/がん | 42 (31) | 46 (29) | 60 (30) | 52 (38) | 69 (32) | 7 (3) |
| 卵　巣<br>顆粒膜細胞過形成<br>良性・悪性顆粒膜細胞腫 | <br>(2)<br>(2) | <br>(0)<br>(0) | <br>(4)<br>(2) | <br>(6)<br>(18) | <br>(6)<br>(16) | <br>(3)<br>(8) |
| ハーダー腺<br>腺腫/がん | 12 (16) | 14 (20) | 18 (14) | 40 (30) | 62 (40) | 8 (11) |
| 乳　腺<br>腺がん | (0) | (4) | (8) | (24) | (30) | (20) |
| 腎　臓<br>尿細管腺腫 | 0 (0) | 2 (0) | 0 (0) | 6 (0) | 2 (4) | 0 (0) |
| 皮　下<br>血管肉腫<br>神経線維肉腫/その他の肉腫 | <br>0 (0)<br>(2) | <br>2 (4)<br>(4) | <br>2 (4)<br>(6) | <br>0 (4)<br>(10) | <br>6 (4)<br>(6) | <br>0 (3)<br>(4) |

(U.S. NTP, 1993)
（　）：雌

**表 7-18　1,3-ブタジエンの 2 年間吸入発がん試験 （B6C3F$_1$ マウス） における生存率補正後腫瘍発現頻度 survival-adjusted neoplasm rate[a]**

| | | 0<br>(0) | 6.25<br>(14.1) | 20<br>(45.0) | 62.5<br>(141) | 200<br>(450) | 625 ppm<br>(1,410 mg/m$^3$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 雄 | 悪性リンパ腫 | 9.0 | 4.4 | 10.0 | 15.3 | 7.4 | 97.3$^{**}$ |
| | 組織球性肉腫 | 0 | 0. | 10.0 | 12.9$^{*}$ | 24.3$^{**}$ | 50.7$^{**}$ |
| | 心　臓<br>血管肉腫 | 0 | 0 | 2.6 | 13.5$^{**}$ | 64.1$^{**}$ | 52.9$^{**}$ |
| | 肺<br>腺腫/がん | 47.5 | 49.0 | 44.9 | 74.2$^{*}$ | 87.8$^{**}$ | 45.1 |
| | ハーダー腺<br>腺腫/がん | 13.5 | 15.2 | 22.4 | 50.8$^{*}$ | 80.6$^{**}$ | 64.2$^{**b}$ |
| | 前　胃<br>乳頭腫/がん | 2.3 | 0 | 0 | 2.7 | 28.7$^{**}$ | 53.5$^{**b}$ |
| | 肝　臓<br>腺腫/がん | 44.6 | 48.2 | 65.2$^{*b}$ | 61.6 | 85.9$^{**}$ | 61.2 |
| | 包皮腺がん | 0 | 0 | 0 | 0 | 18.9$^{**}$ | 0 |
| 雌 | 悪性リンパ腫 | 13.1 | 27.2 | 27.5 | 20.2 | 40.1$^{*}$ | 85.5$^{**}$ |
| | 組織球性肉腫 | 6.5 | 4.4 | 17.2 | 11.8 | 34.0$^{**}$ | 35.5$^{**}$ |

| | | 0<br>(0) | 6.25<br>(14.1) | 20<br>(45.0) | 62.5<br>(141) | 200<br>(450) | 625 ppm<br>(1,410 mg/m$^3$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 心　臓<br>血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 3.1 | 71.9** | 83.4** |
| | 肺<br>腺腫/がん | 8.8 | 33.0* | 46.5** | 61.1** | 81.5** | 82.4** |
| | ハーダー腺<br>腺腫/がん | 17.5 | 22.7 | 17.4 | 41.2* | 70.9** | 58.0**b |
| | 前　胃<br>乳頭腫/がん | 0 | 0 | 7.8 | 6.1 | 22.5**b | 82.6** |
| | 肝　臓<br>腺腫/がん | 33.3 | 30.3 | 36.4 | 51.4 | 64.9* | 21.7 |
| | 卵　巣<br>良性･悪性顆粒膜細胞腫 | 2.3 | 0 | 2.6 | 26.3** | 41.1** | 46.5**b |
| | 乳　腺<br>腺がん/扁平上皮がん | 0 | 4.5 | 10.2*b | 32.6** | 56.4** | 66.8** |

(U.S. NTP, 1993)
*: 有意差 (P<0.05)、**: 有意差 (P<0.01)　Poly-3 quantal response test による
a　Poly-3 quantal response method、b　logistic regression test では有意差なし

**表 7-19　1,3-ブタジエンの 2 年間吸入発がん試験 (B6C3F$_1$ マウス) における最初の腫瘍発現日 [1)]**

| | | 0<br>(0) | 6.25<br>(14.1) | 20<br>(45.0) | 62.5<br>(141) | 200<br>(450) | 625 ppm<br>(1,410 mg/m$^3$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 雄 | 悪性リンパ腫 | 511 | 733 | 456 | 200 | 171 | 161 |
| | 組織球性肉腫 | - | - | 531 | 398 | 288 | 120 |
| | 心　臓<br>血管肉腫 | - | - | 682 | 649 | 519 | 289 |
| | 肺<br>腺腫/がん | 572 | 587 | 517 | 434 | 351 | 251 |
| | ハーダー腺<br>腺腫/がん | 543 | 652 | 536 | 464 | 382 | 289 |
| | 前　胃<br>乳頭腫/がん | 652 | - | - | 733 | 530 | 302 |
| | 肝　臓<br>腺腫/がん | 379 | 484 | 397 | 434 | 351 | 310 |
| 雌 | 悪性リンパ腫 | 623 | 695 | 533 | 407 | 205* | 189 |
| | 組織球性肉腫 | 485 | 467 | 492 | 524 | 344 | 300 |
| | 心　臓<br>血管肉腫 | - | - | - | 649 | 343 | 307 |
| | 肺<br>腺腫/がん | 714 | 519 | 492 | 443 | 373 | 275 |
| | ハーダー腺<br>腺腫/がん | 658 | 722 | 541 | 532 | 370 | 307 |
| | 前　胃<br>乳頭腫/がん | - | - | 733 | 723 | 351 | 228 |
| | 肝　臓<br>腺腫/がん | 677 | 467 | 365 | 485 | 353 | 418 |
| | 卵　巣<br>良性･悪性顆粒膜細胞腫 | 733 | - | 677 | 608 | 393 | 311 |
| | 乳　腺<br>腺がん/扁平上皮がん | - | 732 | 645 | 392 | 268 | 280 |

(U.S. NTP, 1993)

*: 有意差 (P<0.05)、1) 実験開始日からの日数

**表 7-20　1,3-ブタジエンの SD ラットにおける 2 年間吸入暴露発がん試験での腫瘍発現頻度 (%)[1)]**

| | 0 | | 1,000 (2,250) | | 8,000 ppm (18,000 mg/m$^3$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 膵臓腺腫 | 3 | 2 | 1 | 0 | 10 | 0 |
| 甲状腺ろ胞細胞腫/がん | 4 | 0 | 5 | 4 | 1 | 11 |
| 乳腺腺腫/がん | 1 | 50 | 2 | 79 | 0 | 81 |
| 精巣ライディッヒ細胞腫 | 0 | | 3 | | 8 | |
| 子宮肉腫 | | 1 | | 4 | | 5 |
| 外耳道皮脂腺腺腫/がん | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 4 |

(Owen and Glaister, 1990)
1) 各群雌雄 100 匹

**表 7-21　国際機関等での 1,3-ブタジエンの発がん性評価**

| 機関/出典 | 分　類 | 分　類　基　準 |
|---|---|---|
| IARC (2001) | グループ 2A | ヒトに対して恐らく発がん性がある。 |
| ACGIH (2001) | A2 | ヒトに対して発がん性が疑われる物質。 |
| 日本産業衛生学会 (2001) | 第 1 群 | 人間に対し発がん性のある物質である。 |
| U.S. EPA (2002b) | —[1)] | ヒト発がん性物質。 |
| U.S. NTP (2001) | K | ヒトに対して発がん性があることが知られている物質。 |

1）U.S.EPA (2002b) は 1999 年の Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (U.S. EPA, 1999)に基づいて評価している。そのガイドラインに従えば分類記号はなく、評価は文章で表現される。

## 7.4　ヒト健康への影響 (まとめ)

1,3-ブタジエンの生体内の挙動に関して、1,3-ブタジエンを吸入暴露した場合、肺から速やかに吸収され、実験動物において遺伝毒性及び発がん性をもつ EB 及び DEB へ代謝され、ヒトでも同様の代謝が推測されている。これらの代謝物は DNA と直接に反応して発がんの原因となる付加体を形成し、遺伝子突然変異又は染色体異常を生じる。1,3-ブタジエンと代謝物の組織蓄積性はマウスで著しい。1,3-ブタジエンの代謝物の血中濃度はマウス＞ラット＞サルの順であった。最終的に代謝された 1,3-ブタジエンは、マウスとラットでは 2～10 時間の半減期で 77～99％が主に尿・呼気中に排泄された。

1,3-ブタジエンは、ヒトにおいて高濃度短期間暴露で眼粘膜刺激と視力調節障害、低濃度で遺伝毒性及び低濃度長期間暴露で発がん性が報告されている。

ヒトの発がん性については、ブタジエン製造工場またはスチレン・ブタジエンゴム製造工場でリンパ造血系のがんと 1,3-ブタジエンとの関連が疑われ、系統的なコホート研究が行われている。その結果、前者では非ホジキン性リンパ腫との、後者では白血病との因果関係が示唆され、いずれにしてもリンパ造血系のがんが 1,3-ブタジエンによって増加することが示された。

実験動物の急性毒性では、1,3-ブタジエンはガス状であるため、暴露経路はほとんどが吸入

であり、極めて高用量では中枢神経系への影響が認められた。

1,3-ブタジエンの刺激性、腐食性及び感作性に関する試験報告は得られていない。

反復投与毒性では、マウスでは 1,3-ブタジエンは多臓器への影響を示し、中でも生殖腺萎縮が 2 年間吸入暴露実験で用量依存性に最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/$m^3$) 群から認められた。生殖腺の萎縮は加齢性変化のみではなく、1,3-ブタジエンの影響による可能性が示唆された。従って、生殖腺萎縮を指標とする一般毒性の NOAEL は求められなかったが、LOAEL は 6.25 ppm (14.1 mg/$m^3$) であった。

ラット及びモルモットでは､最低用量の 600 ppm で体重増加抑制を示した。

生殖・発生毒性では、マウスで 1,3-ブタジエン 6.25 ppm で卵巣毒性が認められ、1,3-ブタジエンの活性代謝物である 1,2-エポキシ-3-ブテン(EB) 及び 1,2:3,4-ジエポキシブタン(DEB) の関与が示唆された。

遺伝毒性では、EB と DEB は DNA と直接に反応して付加体を形成し、遺伝子突然変異又は染色体異常を生じる。この体内動態は種差が著しく、マウスの 1,3-ブタジエンの毒性に対する感受性はヒトや他の実験動物よりも著しく強い。1,3-ブタジエンの主な代謝物の中で、DEB の遺伝毒性作用が最も強力であり、これが発がん物質である可能性を示した。

発がん性では、1,3-ブタジエンはマウスでは強力な発がん物質で、マウスにおける 2 年間の吸入暴露による試験では、最低濃度 6.25 ppm (14.1 mg/$m^3$) で雌に肺腫瘍の発現頻度の増加を示した。ラットでは 1,3-ブタジエンの発がん性はマウスと比べて著しく低かった。なお、IARC は、1,3-ブタジエンをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

## 文　　献　(文献検索時期：2001 年 4 月[1])


ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati, OH.

Adler, I.-D. and Anderson, D. (1994) Dominant lethal effects after inhalation exposure to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **09**, 295-297.

Adler, I.-D., Cao, J., Filser, J.G., Gassner, P., Kessler, W., Kliesch, U., Neuhaser-Klaus, A. and Nusse, M. (1994) Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice. Mutat. Res., **309**, 307-314.

Adler, I.-D., Filser, J.G., Gassner, P., Kessler, W., Schoneich, J. and Schriever-Schwemmer. (1995) Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **347**, 121-127.

Albertini, R.J. and Becking, G. (1996) Noncancer endpoints associated with butadiene exposure: biomarkers, genotoxicity and reproductive toxicity. Toxicology, **113**, 56-58.

Anderson, D.(1998b)　Butadiene: species comparison for metabolism and genetic toxicology. Mutat. Res., **405,** 247-258.

Anderson, D., Edwards, A.J. Brinkworth, M.H. and Hughes, J.A. (1996) Male-mediated $F_1$ effects in mice exposed to 1,3-butadiene. Toxicology, **113**, 120-127.

Anderson, D., Edwards, A.J. and Brinkworth, M.H. (1993) Male-mediated $F_1$ effects in mice exposed to 1,3-butadiene. In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards. IARC Scientific Publications, **127**, 171-181.

Anderson, D., Hughes, J.A., Edwards, A.J. and Brinkworth, M.H. (1998a) A comparison of male-mediated effects in rats and mice exposed to 1,3-butadiene. Mutat Res., **397**, 77-84.

Arce, G.H., Vincent, D.R., Cunningham, M.J., Choy, W.N. and Sarrif, A.M. (1990) *In vitro* and *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. Environ. Health Perspect., **86**, 75-78.

Au, W.W., Bechtold, W.E., Whorton Jr., E.B. and Legator, M.S. (1995) Chromosome aberrations and response to $\gamma$-ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **334**, 125-130.

Autio, K., Renzi, L., Catalan, J., Albrecht, O.E. and Sorsa, M. (1994) Induction of micronuclei in peripheral blood and bone marrow erythrocytes of rats and mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation. Mutat. Res., **309**, 315-320.

BIBRA (1996) The detection of dominant lethal mutations and foetal malformations in the offspring of male rats treated sub-chronically with 1,3-butadiene by inhalation. Project No. 1542/2, Report N0. 1542/2/1/96. CMA Reference PE28.0-BT-BIB: Chemical Manufactures Association, British Industrial Biological Research Association.

Bolt, H.M. and Jelitto, B, (1996) Biological formation of the 1,3-butadiene DNA adducts


[1] データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

7-*N*-(2-hydroy-3-buten-1-yl)guanine, 7-*N*-(1-hydoxy-3-butene-2-yl)guanine and 7-*N*-(2,3,4-trihydroxy-butyl)guanine. Toxicology, **113**, 328-330.

Bolt, H.M., Filser, J.G. and Stormer, F. (1984) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies Ⅴ. Comparative pharmacokinetics of ethylene and 1,3-butadiene in rats. Arch. Toxicol., **55**, 213-218.

Bolt, H.M., Schmiedel, G., Filser, J.G., Rolzhauser, H.P., Lieser, K., Wistuba, D. and Schurig, V. (1983) Biological activation of 1,3-butadiene to vinyl oxirane by rat liver microsomes and expiration of the reactive metabolite by exposed rats. J. Cancer Res. Clin. Oncol., **106**, 112-116.

Bond, J.A., Dahl, A.R., Henderson, R.F. and Birnbaum, L.S. (1987) Species differences in the distribution of inhaled butadiene in tissues. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **48**, 867-872.

Bond, J.A., Dahl, A.R., Henderson, R.F., Dutcher, J.S., Mauderly, J.L. and Birnbaum, L.S. (1986) Species differences in the disposition of inhaled butadiene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **84**, 617-627.

Bond, J.A., Osterman-Golkar, S., Moss, O.R. and Turner, M.J. (1994) Formation of hemoglobin adducts in rats and mice exposed to butadiene for four weeks. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., **35**, 96. Abstract.

Brooke, I.M. (1996) Risk assessment of butadiene for the existing substances regulation (ESR) in the European union. Toxicology, **113**, 226-230.

Bucher, J.R., Melnick, R.L. and Hildebrandt, P.K. (1993) Lack of carcinogenicity in mice exposed once to high concentrations of 1,3-butadiene. J. Nat. Cancer Inst. **85**, 1866-1867.

Carpenter, C.P., Shaffer, C.B., Well, C.S. and Smyth, Jr. H.F. (1944) Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. J. Ind. Hygiene Toxicol., **26**, 69-78.

CEC (1997) Occupational exposure limits. Criteria document for 1,3-Butadiene. Report EUR 17772 EN. Off. Off. Publ. EC, Commission of the European Communities, Luxembourg.

Christian, M.S. (1996) Review of reproductive and developmental toxicity of 1,3-butadiene. Toxicology, 1**13**, 137-143.

Cochrane, J.E. and Skopek, T.R. (1994a) Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: Ⅰ. Mutagenic potential of 1,2-epoxybutene, 1,2,3,4-diepoxybutane and 3,4-epoxy-1,2-butanediol in cultured human lymphoblasts. Carcinogenesis., 1**5**, 713-717.

Cowles, S.R., Tsai, S.P., Snyder, P.J. and Ross, C.E. (1994) Mortality, morbidity, and haematological results from a cohort of long term workers involved in 1,3-butadiene monomer production. Occup. Environ. Med., **51**, 323-329.

Crouch, C.N., Pullinger, D.H. and Gaunt, I.F. (1979) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadien—2. 3 month toxicity study in rats. Am. Ind. Hyg. Assoc., **40**, 796-802.

Csanady, G.A., Guengerich, F.P. and Bond, J.A. (1992) Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats and mice. Carcinogenesis, **13**, 1143-1153.

Cunningham, M. J., Choy, W.N., Arce, G. T., Rickard, L.B., Vlachos, D.A., Kinney, L.A. and Sarrif,

A.M. (1986) *In vivo* sister chromatid exchange and micronucleus induction studies with 1,3-butadiene in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. Mutagenesis, 1, 449-452.

Dahl, A.R., Sun, J.D., Bechtold, W.E., Bond, J.A., Henderson, R.F., Mauderly, J.L., Muggenburg, B.A., Sun, J.D. and Birnbaum, L.S. (1990) Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. Environ. Health Perspect., **86**, 65-69.

Dahl, A.R., Sun, J.D., Birnbaum, L.S., Bond, J.A., Griffith, W.C., Mauderly, J.L., Muggenburg, B.A., Sabourin, P.J. and Henderson, R.F. (1991) Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1**10**, 9-19.

De Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1978) Mutagenicity of butadiene monoxide. Biochem. Biophys. Res. Commun., **80**, 298-305.

De Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1980) The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. Toxicol. Letters, **6**, 125-130.

Delzell, E., Sathiakumar, N., Hovinga, M., Macaluso, M., Julian, J., Larson. R., Cole, P. and Muir, C.F. (1996) A follow-up study of synthetic rubber workers. Toxicology, 1**13**, 182-189.

Divine, B.J. and Hartman, C.M. (1993) Cancer mortality among workers at a butadiene production facility. IARC Sci. Publ., 1**27**,345-362.

Divine, B.J.(1990) An update on Mortality among workers at a 1,3-butadiene facility － preliminary results. Environ. Health Perspect., **86**, 119-128.

Divine, B.J., Wendt, J.K. and Hartman, C.M. (1996) Mortality update of butadiene production workers. Toxicology, **113**, 169-181.

Doerr, J.K., Hollis, E.A. and Sipes, I.G. (1996) Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. Toxicology, **113**, 128-136.

Doerr, J.K., Hooser, S.T., Smith, B.J. and Sipes, I.G. (1995) Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F$_1$ mice: role of diepoxides. Chem. Res., Toxicol. **8**, 963-969.

Downs, Ｔ.D, Crane, M. M. and Kim, K.W. (1987) Mortality among workers at a butadiene facility. Am. J. Ind. Med., **12**, 311-329.

Duescher, R.J. and Elfarra, A.A. (1994) Human liver microsomes are efficient catalysts of 1,3-butadiene oxidation: evidence for major roles by cytochromes P450 2A6 and 2E1. Arch. Biochem. Biophys., **311**, 342-349.

Elfarra, A.A., Duescher, R.J. and Pasch, C.M. (1991) Mechanism of 1,3-butadiene oxidations to butadiene monoxide and crotonaldehyde by mouse liver microsomes and chloroperoxidase. Arch. Biochem. Biophys., **286**, 244-251.

Elfarra, A.A., Krause, R.J. and Selzer, R.R. (1996) Biochemistry of 1,3-butadiene metabolism and its relevance to 1,3-butadiene-induced carcinogenicity. Toxicology., **113**, 23-30.

Goodrow, T., Reynolds, S., Maronpot, R. and Anderson, M. (1990) Activation of K-ras by codon 13 mutations in C57BL/6×C3F$_1$ mouse tumors induced by exposure to 1,3-butadiene. Cancer Res., **50**, 4818-4823.

Hackett, P.L., Mast, T.J., Brown, M.G., Clark, M.L., Evanoff, J.J., Rowe, S.E., McClanahan, B.J., Bushbom, R.L., Decker, J.R., Rommereim, R.L. and Westerberg, R.B. (1988) Dominant lethal

study in CD-1 mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene, final technical report NIH-Y01-ES-70153, prepared by Batelle, Pacific Northwest Lab. NIEHS, NTP, Research Triangle Park, NC.

Hackett, P.L., Sikov, M.R., Mast, T.J., Brown, M.G., Bushbom, R.L., Clark, M.L., Decker, J.K., Evanoff, J.J., Rommereim, R.L., Rowe, S.E., and Westerberg, R.B. (1987) Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene in the rat, final report NIH-401-ES-40131, prepared by Batelle, Pacific Northwest Lab. NIEHS, NTP, Research Triangle Park, NC.

Hallberg, L.M., Bechtold, W.E., Grady, J., Legator, M.S, and Au, W.W. (1997) Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **383**, 213-221.

Hayes, R.B., Xi, L., Bechtold, W.E., Rothman, N., Yao, M., Henderson, R., Zhang, L., Smith, M.T., Zhang, D., Wiemels, J., Dosemeci, M., Yin, S. and O'Neill, J.P. (1996) *hprt* Mutation frequency among workers exposed to 1,3-butadiene in China. Toxicology, **113**, 100-105.

Henderson, R.F., Thornton-Manning, J.R., Bechtold, W.E. and Dahl, A.R. (1996) Metabolism of 1,3-butadiene: species differences. Toxicology, **113**, 17-22.

Himmelstein, M.W., Asgharian, B. and Bond, J.A. (1995) High concentrations of butadiene epoxides in livers and lungs of mice compared to rats exposed to 1,3-butadiene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **132**, 281-288.

Himmelstein, M.W., Turner, M.J., Asgharian, B. and Bond, J.A. (1994) Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. Carcinogenesis, **15**, 1479-1486.

Hou, C.T., Patel, R., Laskin, A.I., Barnabe, N. and Barist, I. (1983) Epoxidation of short-chain alkens by resting-cell suspensions of propane-grown bacteria. Appl. Environ. Microbiol., 46, 171-177.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Irons, R.D (1990) Studies on the mechanism of 1,3-butadiene-induced leukemogenesis: the potential role of endogenous murine leukemia virus. Environ. Health Perspect., **86**, 49-55.

Irons, R.D., Cathro, H.P., Stillman, W.S., Steinhagen, W.H. and Shah, R.S. (1989) Susceptibility to 1,3-butadiene-induced leukemogenesis correlates with endogenous ecotropic retroviral background in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol., **101**, 170-176.

Irons, R.D., Colagiovanni, D.B. and Stillman, W.S. (1993) Toxicity of 1,3-butadiene to bone marrow mimics haematopoietic defects observed in mice bearing white spotted or steel mutations. IARC Sci. Publ., **127**, 205-215.

Irons, R.D., Oshimura, M. and Barrett, J.C. (1987a) Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following *in vivo* exposure to 1,3-butadiene. Carcinogenesis, **8**, 1711-1714.

Irons, R.D., Smith, C.N., Stillman, W.S., Shah, R.S., Steinhagen, W.H. and Leiderman, L.J. (1986a)

Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F$_1$ mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **83**, 95-100.

Irons, R.D., Smith, C.N., Stillman, W.S., Shah, R.S., Steinhagen, W.H. and Leiderman, L.J. (1986b) Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **85**, 450-455.

Irons, R.D., Smith, C.N., Stillman, W.S., Shah, R.S., Steinhagen, W.H. and Leiderman, L.J. (1986d) Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F$_1$ mice following chronic exposure to 1,3-butadiene BD. Toxicologist, **6**, No. 1144. Abstract.

Irons, R.D., Stillman, W.S. and Cloyd, M.W. (1987b) Selective activation of endogenous ecotropic retrovirus in hematopoietic tissues of B6C3F$_1$ mice during the preleukemic phase of 1,3-butadiene exposure. Virology, **161**, 457-462.

Irons, R.D., Stillman, W.S., Shah, R.S., Morris, M.S. and Higuchi, M. (1986c) Phenotypic characterization of (BD)-induced thymic lymphoma in male B6C3F1 mice. Toxicologist., **6**, No. 21. Abstract.

Irvine, L.F.H. (1981) 1,3-Butadiene: inhalation teratogenicity study in the rat, final report 2788-522/3, Hazleton Lab. Europe. The International Institute of Synthetic Rubber Producers, Houston, TX.

Jackson, M.A., Stack, H.F., Rice, J.M. and Waters, M.D. (2000) A review of the genetic and related effects of 1,3-butadiene in rodents and humans. Mutat. Res., **463**, 181-213.

Jauhar, P.P., Henika, P.R., MacGregor, J.T., Wehr, C.M., Shelby, M.D., Murphy, S.A. and Margolin, B.H. (1988) 1,3-Butadiene: induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of B6C3F$_1$ mice exposed by inhalation for 13 weeks. Mutat. Res., **209**, 171-176.

Jelitto, B., Vangala, R.R. and Laib, R.J. (1989) Species differences in DNA damage by butadiene: role of diepoxybutane. Arch. Toxicol., **13** (suppl), 246-249.

Kelsey, K.T., Wiencke, J.K., Ward, I., Bechtold, W. and Fajen, J. (1995) Sister-chromatid exchanges, glutathione *S*-transferase $\theta$ deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. Mutat. Res., **335**, 267-273.

Kligerman, A.D., Doerr, C.L., Milholland, V.S. and Tennant, A.H. (1996) Cytogenesis effects of butadiene metabolites in rat and mouse splenocytes following *in vitro* exposures. Toxicology, **113**, 336-340.

Koivisto, P., Adler, I-D., Pacchierotti, F. and Peltonen, K. (1998) DNA adducts in mouse testis and lung after inhalation exposure to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **397**, 3-10.

Kreiling, R., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1986b) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-$^{14}$C]1,3-butadiene. Toxicol. Lett., **30**, 131-136.

Kreiling, R., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1988) Depletion of hepatic non-protein sulfhydryl content during exposure of rats and mice to butadiene. Toxicol. Lett., **41**, 209-214.

Kreiling, R., Laib, R.J., Filser, J.G. and Bolt, H.M. (1986a) Species differences in butadiene metabolism between mice and rats evaluated by inhalation pharmacokinetics. Arch. Toxicol., **58**, 235-238.

Kreuzer P.E., Kessler W., Welter H.F., Baur C., Filser J.F. (1991) Enzyme specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat, and man. Arc. Toxicol.,

**65**, 59- 67.

Laib, R.J., Filser, J.G. and Kreiling, R.(1988) Species differences in butadiene metabolism between mouse and rat. Ann. NY Acad. Sci., **534**, 663-670.

Laib, R.J., Filser, J.G., Kreiling, R., Vangala, R.R. and Bolt, H.M. (1990) Inhalation pharmacokinetics of 1,3-butadiene and 1,2-epoxybutene-3 in rats and mice. Environ. Health Perspect., **86**, 57-63.

Legator, M.S., Au, W.W., Ammenheuser, M. and Ward, Jr. J.B. (1993) Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene. IARC Sci. Publ., **127**, 253-263.

Leiderman, L.J., Stillman, W.S., Shan, R.S., Steinhagen, W.H. and Irons, R.D. (1986) Altered hematopoietic stem cell development in mice $B6C3F_1$ mice following exposure to 1,3-butadiene. Exp. Mol. Pathol. **44**, 50-56.

Leuratti, C. and Marafante, E. (1992a) Reaction products of diepoxybutane with nucleotides, polynucleotides and DNA, poster abstract 193. Mutat. Res., **271**, 193.

Leuratti, C. and Marafante, E. (1992b) DNA adducts on epoxybutene, poster abstract 192. Mutat. Res., **271**, 193. Abstract.

Lofroth G, RM Burton, L Forehand, SK Hammondk, RL Seila, RB Zweidinger, J Lewtas (1989). Characterization of Environmental Tobacco Smoke. Environmental Science & Technology **23**:610-614.

Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2001 から引用)

Mabon, N. and Randerath, K. (1996) $^{32}$P-post-labeling of 1,3-butadiene and 4-vinyl-1-cyclohexene metabolite-DNA adducts: *in vitro* and *in vivo* applications. Toxicology, **113**, 341-344.

MacGregor, J.T., Wehr, C,, Henika, P.R. and Shelby, M.D. (1990) The *in vivo* erythrocyte micronucleus test: measurement at steady state increases assay efficiency and permits integration with toxicity studies. Fundam. Appl. Toxicol., **14**, 513-522.

Macaluso, M., Larson, R., Delzell, E., Sathiakumar, N., Hovinga, M., Julian, J., Muir, D. and Cole, P. (1996) Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. Toxicology, **113**, 190-202.

Malvoisin, E. and Roberfroid, M. (1982) Hepatic microsomal metabolism of 1,3-butadien. Xenobiotica, **12**, 137-144.

Malvoisin, E., Lhoest, G., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M.(1979) Identification and quantification of 1,2-epoxybutene-3 as the primary metabolite of 1,3-butadiene. J. Chromatogr., **178**, 419-425.

Maronpot, R.R. (1987) Ovarian toxicity and carcinogenicity in eight recent National Toxicology Program studies. Environ. Health Perspect., **73**, 125-130.

Matanoski, G.M., Francis, M., Correa-Villasenor, A., Elliott, E., Santos-Burgoa, C. and Schwartz, L. (1993) Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers. In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards. Scientific publications. Vol. 127, Sola, M., Peltonen, K., Vanio, H.,

and Hemminki, K. eds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, pp. 363-374.

Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C. and Schwartz, L. (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982) Environ. Health Perspect., **86**, 107-117.

Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C., Zeger, S.L. and Schwartz, L. (1989) 18. Epidemiologic data related to health effects of 1,3-butadiene. In: Mohr, U., Bates, D.V., Dungworth, D.L., Lee, P.N., McCellan, R.O. and Roe, F.J.C. (eds). Assessment of inhalation hazards, section 3, butadiene, 18. Springer, New York, pp. 201-214.

McGregor, D., Brown, A.G., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C., Shepherd, W. and Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay: v. gases and vapors. Environ. Mol. Mutagen., **17**, 122-129.

Meinhardt, T.J., Lemen, R.A., Crandall, M.S. and Young, R.J. (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies Scand. J. Work Environ. Health., **8**, 250-259.

Melnick, R.L., Huff, J., Chou, B.J. and Miller, R.A. (1990a) Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6×C3HF$_1$ mice at low exposure concentrations. Cancer Res., **50**, 6592-6599.

Melnick, R.L., Huff, J., Roycroft, J.H., Chou, B.J. and Miller, R.A. (1990b) Inhalation toxicology and carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F$_1$ mice following 65 weeks of exposure. Environ. Health Perspect., **86**, 27-36.

Melnick, R.L., Huff, J.E., Bird, M.G. and Acquavella, J.F. (1990c) Symposium overview: toxicology, carcinogenesis, and human health aspects of 1,3-butadiene. Environ. Health Perspect., **86**, 3-5

Melnick, R.L. and Huff, J. (1992) 1,3-butadiene : toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans. Rev. Environ. Contam. Toxicol., **124**, 111-144.

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Morrissey, R.E., Schwetz, B.A., Hackett, P.L., Sikov, M.R., Hardin, B.D., McClanahan, B.J., Decker, J.R. and Mast, T.J. (1990) Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. Environ. Health Perspect., **86**, 79-84.

NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Norppa, H., Hirvonen, A., Jarventaus, H., Uuskula, M., Tasa, G., Ojajarvi and Sorsa, M. (1995) Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. Carcinogenesis, **16**, 1261-1264.

OECD/UNEP/WHO/ILO (1996) 1,3-Butadiene, Screening Information Data Set (SIDS).

Osterman-Golkar, S., Kautiainen, A., Bergmark, E,, Hakansson, K. and Maki-Paakkanen, J. (1991) Hemoglobin adducts and urinary mercapturic acids in rats as biological indicators of butadiene exposure. Chem.-Biol. Interactions, **80**, 291-302.

Osterman-Golkar, S.M., Bond, J.A., Ward, J.B.Jr. and Legator, M.S. (1993) Use of haemoglobin

adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. IARC Sci. Publ., **127**, 127-134.

Owen, P.E. and Glaister, J.R. (1990) Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. Environ. Health Perspect., **86**, 19-25.

Owen, P.E., Glaister, J.R., Gaunt, I.F. and Pullinger, D.H. (1987) Inhalation toxicity with 1,3-butadiene: 3. Two year toxicity / carcinogenicity study in rats. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **48**, 407-413.

Recio, L. and Goldsworthy, T.L. (1995) The use of transgenic mice for studying mutagenicity induced by 1,3-butadiene. Toxicol. Lett., **82**, 607-612.

Recio, L., Bond, J.A., Pluta, J. and Sisk, S.C. (1993) Use of transgenic mice for assessing the mutagenicity of 1,3-butadiene *in vivo* . IARC Sci. Publ., **127**, 235-243.

Recio, L., Pluta, L.J. and Meyer, K.G. (1998) The *in vivo* mutagenicity and mutational spectrum at the *lacI* transgene recovered from the spleens of B6C3F$_1$ *lacI* transgenic mice following a 4-week inhalation exposure to 1,3-butadiene. Mut. Res., **401**, 99-110.

Recio, L., Sisk, S., Meyer, K., Pluta, L. and Bond, J.A. (1996) Mutagenicity and mutational spectra of 1,3-butadiene in the bone marrow of B6C3F1 *lacI* transgenic mice. Toxicology, **113**, 106-111.

Reynolds, S.H., Stowers, S.J., Patterson, R.M., Maronpot, R.R., Aaronson, A.A and Anderson, M.W. (1987) Activated oncogenes in B6C3F1 mouse liver tumors: implications for risk assessment. Science, **237**, 1309-1316.

Santos-Burgoa, C., Matanoski, G.M., Zeger, S. and Schwartz, L. (1992) Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. Am. J. Epidemiol., **136**, 843-854.

Saranko, C.J. and Recio, L. (1998) The butadiene metabolite, 1,2:3,4-diepoxybutane, induces micronuclei but is only weakly mutagenic at *lacI* in the Big Blue Rat2 *lacI* transgenic cell line. Environ. Mol. Mutagen., **31**, 32-40.

Sasiadek, M., Jarventaus, H. and Sorsa, M. (1991b) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. Mutat. Res., **263**, 47-50.

Sasiadek, M., Norppa, H. and Sorsa, M. (1991a) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* . Mutat. Res., **261**, 117-121.

Schmidt, U. and Loeser, E.(1985) Species differences in the formation of butadiene monoxide from 1,3-butadiene. Arch. Toxicol., **57**, 222-225.

Seaton, M.J., Follansbee, M.H. and Bond, J.A. (1995) Oxidation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2:3,4-diepoxybutane by DNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. Carcinogenesis, 1**6**, 2287-2293.

Sharer, J.A., Duescher, R.J. and Elfarra, A.A. (1992a) Species and tissue differences in the microsomal oxidation of 1,3-butadiene and the glutathione conjugation of butadiene monoxide in mice and rats. Drug Metabol. Dispos., **20**, 658-664.

Sharer, J.E. and Elfarra, A.A. (1992b) *S*-(2-hydroxy-3-butene-1-yl)glutathione and *S*-(1-hydroxyl-3-butene-2-yl)glutathione are *in vivo* metabolites of butadiene monoxide: detection and quantitation in bile. Chem. Res. Toxicol., **5**, 787-790.

Shugaev, B.B.(1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. Arch. Environ. Health, **18**, 878-882.

Sjoblom, T., West, A. and Lahdetie, J. (1998) Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane. Environ. Mol. Mutagen., **31**, 133-148.

Soderkvist, P., Goodrow, T., Cochran, C. and Wiseman, R. (1992) Characterization of p53 mutations and allelic losses on chromosome 4, 11, and 14 in butadiene-induced tumors of B6C3F$_1$ mice. J. Cell Biochem., 16B, 138. Abstract.

Sorsa, M., Autio, K., Demopoulos, N.A., Jarventaus, H., Rossner, P., Sram, R.J., Stephanou, G. and Vlachodimitropoulos. (1994) Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **309**, 321-326.

Sorsa, M., Osterman-Golkar, S., Peltonen, K., Saarikosi, S.T. and Sram, R. (1996) Assessment of exposure to butadiene in the process industry. Toxicology, **113,** 77-83.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

Sun, J.D., Dahl, A.R., Bond, J.A., Birnbaum, L.S. and Henderson, R.F. (1989) Metabolism of inhaled butadiene to monkeys: comparison to rodents. Exp. Pathol., **37**, 133-135.

Tates, A.D., van Dam, F.J., de Zwart, F.A., Darroudi, F., Natarajan, A.T., Rossner, P., Peterkova, K., Peltonen, K., Demopoulos, N.A., Stephanou, G., Vlachodimitropoulos, D. and Sram, R.J. (1996) Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. Toxicology, **113**, 91-99.

Tates, A.D., van Dam, F.J., de Zwart, F.A., van Teylingen, C.M.M. and Natarajan, A.T. (1994) Development of a cloning assay with high cloning efficiency to detect induction of 6-thioguanine-resistant lymphocytes in spleen of adult mice following *in vivo* inhalation exposure to 1,3-butadiene. Mutat. Res., **309**, 299-306.

Thom, N.S. and Agg, A.R. (1975) The breakdown of synthetic organic compounds in biological processes. Proc. R. Soc. Lond., B. **189**, 347-357.

Thornton-Manning, J.R., Dahl, A.R., Bechtold, W.E. and Henderson, R.F. (1996) Gender and species differences in the metabolism of 1,3-butadiene to butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide in rodents following low-level inhalation exposures. Toxicology, **113**, 322-325.

Thornton-Manning, J.R., Dahl, A.R., Bechtold, W.E., Griffith Jr, W.C., Pei, L. and Henderson, R.F. (1995) Gender differences in the metabolism of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats following a low level inhalation exposure. Carcinogenesis, **16**, 2875-2878.

Thornton-Manning, J.R., Dahl, A.R., Bechtold, W.E., Griffith Jr, W.C. and Henderson, R.F. (1997) Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F$_1$ mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation. Toxicology, **23**,

125-134.

Thurmond, L.M., Lauer, L.D., House, R.V., Stillman, W.S., Irons, R.D., Steinhagen, W.H. and Dean, J.H. (1986) Effects of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions. Toxicol. Appl. Pharmacol., **86**, 170-179.

Tice, R.R., Boucher, R., Luke, C.A. and Shelby, M.D. (1987) Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced in male B6C3F$_1$ mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. Environ. Mutagen., **9**, 235-250.

Tretyakova, N.Y., Lin, Y., Upton, P.B., Sangaiah, R. and Swenberg, J.A. (1996) Macromolecular adducts of butadiene. Toxicology, **113**, 70-76.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1996). Locating and Estimating Air Emissions from Sources of 1,3-butadiene. Office of Air Quality Planning and Standards, Office of Air and Radiation. EPA-454/R-96-008.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1998) Health risk assessment of 1,3-butadiene. Office of Research and Development, Washington, DC. EPA/600/P-98/001A.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1999) draft revised Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (NCEA-F-0644, July 1999).

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) Health assessment of 1,3-butadiene. Office of Research and Development, Washington, DC. EPA/600/P-98/001F.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) 1,3-butadiene. Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用)

U.S. NTP, National Toxicology Program (1984) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (Inhalation studies). Technical Report Series No. 288, U.S. Department of Health and Human Services.

U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (Inhalation studies). Technical Report Series No. 434, U.S. Department of Health and Human Services.

U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.

Uuskula, M., Jarventaus, H., Hirvonen, A., Sorsa, M. and Norppa, H. (1995) Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. Carcinogenesis, **16**, 947-950.

Van Duuren, B.L., Langseth, L., Orris, L., Teebor, G., Nelson, N. and Kuschner, M. (1966) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Ⅳ. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. J. Nat. Cancer Inst., **37**, 825-838.

Van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L., Palmes, E.D. and Schmitt, F.L. (1963) Carcinogenicity of epoxides, lactones and peroxy compounds. J. Nat. Cancer Inst., **31**, 41-55.

Verschueren, K.（2001）Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th. Ed., John Wiley and Sons, Inc.

Victorin, K., Busk, L., Cederberg, H. and Magnusson, J. (1990) Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products in Drosophila and in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat. Res., **228**, 203-209.

Vincent, D.R., Arce, G.T. and Sarrif, A.M. (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene. Assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats *in vivo* and *in vitro*.. Environ. Mutagen., **8**, 235. Abstract.

Voogd, C.E., van der Stel, J.J. and Jacobs, J.J.J.A. (1981) The mutagenic action of aliphatic epoxides. Mutat. Res., **89**, 269-282.

Ward, J.B., Jr., Ammenheuser, M.M., Bechtold, W.E., Whorton, Jr., E.B. and Legator, M.S. (1994) *hprt* Mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadien production plant. Environ. Health Perspect., **102**, 79-85.

Ward, J.B., Jr, Ammenheuser, M.M., Whorton Jr, E.B., Bechtold, W.E., Kelsey, K.T. and Legator, M.S. (1996) Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene. Toxicology, **113**, 84-90.

Ward, E.M., Fajen, J.M., Ruder, A.M., Rinsky, R.A., Halperin, W.E. and Fessler-Felsch, C.A. (1996) Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a large chemical workers cohort. Environ. Toxicol., **113**, 157-168.

Ward, E.M., Fajen, J.M., Ruder, A.M., Rinsky, R.A., Halperin, W.E. and Fessler-Felsch, C.A. (1995) Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. Environ. Health Perspect., **103**, 598-603.

Wehr, C.M., Henika, P.R. and MacGregor, J.T. (1987) Application of the peripheral blood erythrocyte micronucleus assay to detection of chromosomal damage from repeated exposures to genotoxins. Environ. Mutagen., **9** (abstract), 291.

Xiao, Y. and Tates, A.D. (1995) Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice *in vivo* . Environ. Mol. Mutagen., **26**, 97-108.

赤松哲也，菅野猛，玉川勝美，妹尾孝及び堀昌善，仙台市衛生研究所報 第 29 号 (2001)

大木道則，大沢利昭，田中元治，千原秀昭編 (1995) 化学辞典，東京化学同人，東京.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード･データ集，経済産業省化学物質管理課監修，第一法規出版，東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表)，官報第 3526 号，平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省 (2003b) 平成 14 年 化学工業統計年報.

経済産業省，環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出

外排出量の集計結果について〈排出年度：平成 13 年度〉.
経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/から引用).
製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).
製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書.
通商産業省 (1990) 通商産業公報 (1990年12月28日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.nite.go.jp から引用)
日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2002 年度化学物質排出量調査結果－ (2001 年度実績).
日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度の勧告, 産衛誌, **43**, 95-117.
有機合成化学協会 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

| | |
|---|---|
| 有害性評価責任者 | 高月　峰夫 |
| 有害性評価担当者 | |
| 1.　化学物質の同定情報 | 林　浩次 |
| 2.　一般情報 | 林　浩次 |
| 3.　物理化学的性状 | 林　浩次 |
| 4.　発生源情報 | 独立行政法人<br>製品評価技術基盤機構 |
| 5.　環境中運命 | 三浦　千明 |
| 6.　生態影響評価 | 高月　峰夫<br>野坂　俊樹 |
| 7.　ヒト健康影響評価 | 舟橋　紀男<br>山根　重孝 |

有害性評価報告書外部レビュア一覧

ヒト健康への影響 (7 章)

廣瀬　雅雄　　国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター

改訂記録

2002 年 3 月　初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2003 年 5 月　経済産業省　化学物質審議会管理部会・審査部会
第 16 回安全評価管理小委員会審議

2003 年 12 月　初期リスク評価指針 ver.1.0 注)に基づく 7 章の改訂、及びデータの更新

2004 年 6 月　Ver.1.0　経済産業省　化学物質審議会管理部会・審査部会
第 19 回安全評価管理小委員会審議了承

2005 年 8 月　Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.1.0 注)に基づく 4 章の改訂、及びデータの更新
（経済産業省 化学物質審議会管理部会･審査部会安全評価管理小委員会に報告）

2008 年 2 月　有害性部分の見直しに伴う語句の修正 (正誤表参照)

注）「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0 とした。

正誤表

修正日時：2008 年 2 月

| 頁・行 | 該当部分 | 修正後 |
|---|---|---|
| 14 頁<br>表 7-4 使用細胞種・動物種<br>最下段 | EB は DEB の 100 倍 | DEB は EB の 100 倍 |
| 22 頁<br>a-1. 雄性生殖器への影響<br>の 5 行目 | 雌雄 SD ラットに 1,3-ブタジエン 0、65、400、1,250 ppm (0、146、900、2,810 mg/$m^3$) または雄 SD ラットに・・・ | 雄 SD ラットに・・・ |
| 23 頁<br>b. 発生毒性 | マウスは他の実験動物と比べて・・・ | 以上、マウスは他の実験動物と比べて・・・ |