化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.70

ε-カプロラクタム

ε-Caprolactam

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-61

CAS 登録番号：105-60-2

2007 年 11 月

独立行政法人　製品評価技術基盤機構

財団法人　化学物質評価研究機構

委託元　独立行政法人　新エネルギー・産業技術総合開発機構

序　文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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) の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

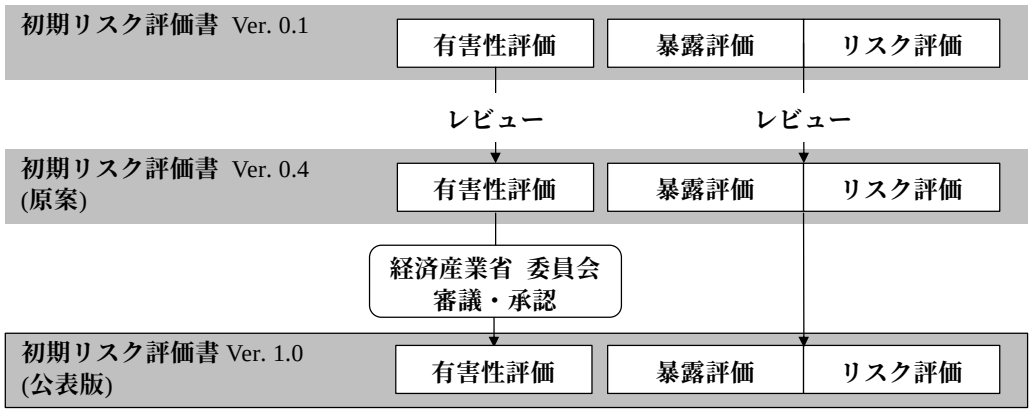
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価 (環境中の生物への影響及びヒト健康への影響) については外部の有識者によるレビューを受け、その後、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の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (http://www.nite.go.jp/) にて公開されている。

要　　約

ε-カプロラクタムには合成樹脂用原料、合成繊維原料 (主にナイロン 6) の用途がある。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」によると、届出事業者からは１年間に全国で、大気に 10 トン、公共用水域に 200 トン排出され、廃棄物に 377 トン移動した。また、届出外排出量として 6 トンが排出されたと推計されている。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: ε-カプロラクタムは環境庁の水質調査結果 (1991 年度) によると、河川調査 30 地点のすべてで検出限界 (0.2 μg/L) 以下であった。また、PRTR 簡易評価システムを用いて推定した河川水中濃度の最大値は 65 μg/L であった。ここでは、測定年度が古いことから、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、推定値の 65 μg/L を採用した。環境中の水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの LC_{50} の 820 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 13,000 は本評価における不確実係数積 1,000 より大きく、現時点では ε-カプロラクタムが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 (0.13 μg/m^3 (推定値))、飲料水 (河川水: 65 μg/L (推定値))、食物 (魚類: 20 μg/kg (推定値)) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を吸入、経口それぞれの経路で 0.052、2.6 μg/kg/日と推定した。ε-カプロラクタムのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データとして、吸入経路では、ラットの 13 週間吸入暴露試験における喉頭粘膜上皮の角質化や過形成を指標とした NOAEL 70 mg/m^3 (換算値 9.3 mg/kg/日相当) を、経口経路では、ラットの 90 日間経口投与 (混餌) 試験における近位尿細管の硝子滴変性を指標とした NOAEL 25 mg/kg/日を用いた。

吸入経路、経口経路及び全経路の MOE はそれぞれ 180,000、9,600、3,400 で、これらの値はいずれもヒト健康に対する無毒性量を外挿するための不確実係数積 500 より大きく、現時点では ε-カプロラクタムがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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 1

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
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 4
4.4 排出経路の推定 4

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 5
5.2.1 非生物的分解性 5
5.2.2 生分解性 5
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.　暴露評価 6

6.1 環境中分布予測 6
6.2 環境中濃度 7
6.2.1 環境中濃度の測定結果 7
6.2.2 環境中濃度の推定 8
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度 10
6.4 ヒトへの暴露シナリオ 10
6.4.1 環境経由の暴露 10
6.4.2 消費者製品経由の暴露 11
6.5 推定摂取量 11

7. 環境中の生物への影響 11
7.1 水生生物に対する影響 11
7.1.1 微生物に対する毒性 11
7.1.2 藻類に対する毒性 12
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 13
7.1.4 魚類に対する毒性 13
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 14
7.2 陸生生物に対する影響 14
7.2.1 微生物に対する毒性 14
7.2.2 植物に対する毒性 14
7.2.3 動物に対する毒性 15
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 15

8. ヒト健康への影響 16
8.1 生体内運命 16
8.2 疫学調査及び事例 16
8.3 実験動物に対する毒性 18
8.3.1 急性毒性 18
8.3.2 刺激性及び腐食性 18
8.3.3 感作性 19
8.3.4 反復投与毒性 19
8.3.5 生殖・発生毒性 23
8.3.6 遺伝毒性 25
8.3.7 発がん性 31
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 32

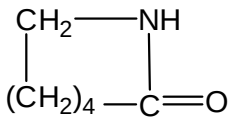
9. リスク評価 33
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 33
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 33

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 33
9.1.3 暴露マージンの算出 33
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 34
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 34
9.2.1 ヒトの推定摂取量 34
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 34
9.2.3 暴露マージンの算出 35
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 36

文　献 37

1. 化学物質の同定情報

1.1 物質名 : ε-カプロラクタム
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-1097
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-61
1.4 CAS登録番号 : 105-60-2
1.5 構造式



1.6 分子式 : $C_6H_{11}NO$
1.7 分子量 : 113.16

2. 一般情報

2.1 別　名

カプロラクタム、6-ヘキサンラクタム、ヘキサヒドロ-2*H*-アゼピン-2-オン、2-オキソヘキサメチレンイミン

2.2 純　度

99.9%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

オクタヒドロフェナジン (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

無添加 (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
労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物
海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類
食品衛生法：ポリアミド製容器または容器包装の溶出試験規格基準 15 ppm
(カプロラクタムとして)

3. 物理化学的性状

外　　観：白色固体 (U.S. NLM:HSDB, 2002)
融　　点：70℃ (Merck, 2001)
沸　　点：267℃ (IPCS, 1999)
引 火 点：125℃ (開放式) (IPCS, 1999; Merck, 2001)

発　火　点：375℃　(IPCS, 1999)
爆 発 限 界：1.4～8 vol% (空気中)　(IPCS, 1999)
比　　重：1.02 (75℃/4℃)　(Merck, 2001)
蒸 気 密 度：3.90 (空気＝1、計算値)
蒸　気　圧：0.26 Pa (25℃)　(IPCS, 1999)
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow＝0.66 (推定値)　(SRC:KowWin, 2003)
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 55 (基準ピーク＝1.0)、113 (0.87)、30 (0.81)、84 (0.60)、42 (0.51)
(NIST, 1998)
吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc＝57 (推定値)　(SRC:PcKoCWin, 2003)
溶　解　性：水：混和　(Merck, 2001)
メタノール、エタノール、エーテル、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒：混和　(Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定 数：2.56×10^{-3} Pa･m^3/mol (2.53×10^{-8} atm･m^3/mol) (25℃、推定値)
(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm＝4.71 mg/m^3、1 mg/m^3＝0.212 ppm (計算値)
そ　の　他：水中ではアルカリ金属の存在下開環重合してポリアミドを生じる
(化学物質評価研究機構, 2003)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ε-カプロラクタムの 1997 年から 2001 年までの 5 年間の製造量、輸入量等を表 4-1 に示す (経済産業省, 2002; 財務省, 2003)。

表 4-1　ε-カプロラクタムの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	555,870	518,577	580,846	598,797	531,239
輸入量	151	119	98	1,871	16
輸出量	212,286	211,080	261,911	246,929	236,289
国内供給量 1)	343,735	307,616	319,033	353,739	294,966

(製造量: 経済産業省, 2002、輸出入量: 財務省, 2003)
1) 国内供給量＝製造量＋輸入量－輸出量とした。

4.2 用途情報

ε-カプロラクタムの用途及びその使用割合は表 4-2 に示すとおり、合成樹脂原料に 59%、合成繊維原料に 41%がそれぞれ使用されている (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 4-2　ε-カプロラクタムの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)	具体的用途
合成樹脂原料 (主にナイロン 6)	59	自動車用部品 (吸気管、エンジン廻り等) 電気電子部品 (各種コネクタ、スイッチ等) 一般機械部品 (ギヤ、ベアリング等) 建材部品 (サッシ部品等) 押出品 (フィルム、チューブ等)
合成繊維原料 (主にナイロン 6)	41	衣料用 (パンティーストッキング、靴下等) 家庭用 (カバン地、布団地等) インテリア (カーペット等) 産業用 (タイヤコード、エアバック等)
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」という。) によると、ε-カプロラクタムは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 10 トン、公共用水域へ 200 トン排出され、廃棄物として 377 トン移動している。土壌への排出はなく、下水道への移動量は 3 kg であった。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 6 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体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、ε-カプロラクタムの対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に示す。その際、届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推計した。届出データがない業種については、平成 12、13 年度 PRTR パイロット事業の結果を参考に推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3　ε-カプロラクタム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					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計)[1]				
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計[3]	割合 (%)
化学工業	3	189	0	＜0.5	344	＜0.5	4	0	195	90
繊維工業	0	11	0	0	4	0	1	0	12	5
電気機械器具製造業	7	0	0	0	＜0.5	＜0.5	0	0	7	3
プラスチック製品製造業	＜0.5	0	0	0	0	＜0.5	1	0	1	1
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	＜0.5	＜0.5	＜0.5	＜0.5	＜0.5
一般機械器具製造業	－	－	－	－	－	＜0.5	＜0.5	0	＜0.5	＜0.5
その他[2]	－	－	－	－	－	＜0.5	＜0.5	0	＜0.5	＜0.5
合計[3]	10	200	0	＜0.5	377	＜0.5	6	0	216	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2)「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。
3) 四捨五入のため、表記上の合計があっていない場合がある。
－：届出なしまたは推計されていない。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2001 年度におけるε-カプロラクタムを製造する段階でのε-カプロラクタム排出量を、大気へ 2 トン、公共用水域へ 183 トンと公表している (日本化学工業協会, 2002a)。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排出量のほとんどは、ε-カプロラクタムの製造段階での排出と考えられる (製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.3.2　その他の排出源

ナイロン 6 の製造プロセスでは、10%前後のモノマー及び 2～3%のオリゴマー (2 量体、3 量体) が重合後に残る。このため、温水抽出等による脱モノマー工程が設けられている (佐伯 他, 1994) が、この工程で除去されなかった未反応モノマーとしてε-カプロラクタムが樹脂及び繊維製品中に 0.1～0.2%、その他オリゴマーが 0.01%のオーダーで含有されていると考えられる。これら製品中から環境中に排出されるε-カプロラクタムについての情報は得られなかった (製品評価技術基盤機構, 2003)。そのため、ε-カプロラクタムの消費者製品は排出源として考慮しない。

4.4　排出経路の推定

ε-カプロラクタムは、合成樹脂原料及び合成繊維原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、ε-カプロラクタム製造段階からの排出と考えられる。

ε-カプロラクタムの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 10 トン、公共用水域へ

206 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。

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、ε-カプロラクタムと OH ラジカルとの反応速度定数が 1.8×10^{-11} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を 5×10^5〜1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 0.5〜1 日と計算値される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムのオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

ε-カプロラクタムは 290 nm 以上の光を吸収しないので、対流圏大気中では直接光分解されない (U.S.NLM:HSDB, 2003)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ε-カプロラクタムの純水中での加水分解半減期は 1 年以上と推定されている (SRC:HydroWin, 2003)。しかし、殺菌した湖水や河川水を用いた分解性試験報告があり、50 mg/L のε-カプロラクタムは 3 週間で 35〜50%が加水分解し、6-アミノヘキサン酸を生じたが、二酸化炭素までの完全な分解は起こらなかったとされている (Fortmann and Rosenberg, 1984; Loewengart, 1984)。したがって、実際の水環境中では、ゆっくりではあるがε-カプロラクタムは加水分解されると推定される。

5.2.2 生分解性

ε-カプロラクタムは、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 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 82%であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 96%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 100%であった (通商産業省, 1983)。

湖水由来の微生物を用いた 20℃での好気的生分解性に関する報告があり、100 mg/L のε-カプロラクタムは 1 週間の培養で完全に分解し、1,000 mg/L 及び 2,000 mg/L では 3 週間の培養で

それぞれ 80%及び 60%が分解した (Loewengart, 1984)。その他に、活性汚泥を用いた生分解性試験では、TOC 測定での分解率は 2 日間で 90%であった (Pagga and Guenthner, 1982) との報告や、化学的酸素要求量 (COD) 測定での分解率は 200 mg/L では 5 日間で 94.3%であった (Pitter, 1976) との報告がある。ε-カプロラクタムの生分解機構としては、6-アミノヘキサン酸、アジピン酸セミアルデヒドを経て、アジピン酸になり、さらに生分解する経路が推定されている (Shama and Wase, 1981)。

以上のことから、ε-カプロラクタムは好気的条件下では生分解されやすいと推定される。

なお、調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの嫌気的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ε-カプロラクタム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

ε-カプロラクタムの蒸気圧は 0.26 Pa (25℃)、水には混和し、ヘンリー定数は 2.56×10^{-3} Pa・m^3/mol (25℃) と小さいので (3 章参照)、水中から大気への揮散は小さいと推定される。

土壌吸着係数 Koc の値は 57 (3 章参照) であり、懸濁物質及び底質に吸着し難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にエチレンジアミンが排出された場合は、好気的条件下では容易に生分解され、揮散による除去は小さいと推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、ε-カプロラクタムの BCF はオクタノール/水分配係数 log Kow の値 0.66 (3 章参照) から 3.2 と計算され (SRC: BcfWin, 2003)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

ε-カプロラクタムが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて、定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km×100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積比率 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを考慮した (化学物質評価研究機構, 2001)。

ε-カプロラクタムは、大気中に放出されたものがそのまま大気中に存在する割合は低い。水域に排出された場合にはそのまま水域に留まるが、5.2.2 で述べたように自然環境では容易に生分解される可能性が高い。土壌に放出された場合、一部水域へ移動する。

表 6-1　ε-カプロラクタムのフガシティモデル・レベルIIIによる環境分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%放出)	0.0	37.4	62.4	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100%放出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100%放出)	0.0	28.9	71.0	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2　環境中濃度

6.2.1　環境中濃度の測定結果

a.　大気中の濃度

ε-カプロラクタムの大気中濃度について 1991 年度に環境庁が測定している (表 6-2)。その 95 パーセンタイルは 0.25 μg/m^3 であった (環境庁, 1992)。

表 6-2　ε-カプロラクタムの大気中濃度

年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	測定範囲 (μg/m^3)	算術平均 (μg/m^3)	幾何平均 (μg/m^3)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
1991	6/18	12/54	nd-0.33	0.060	0.038	0.25	0.002-0.160

(環境庁, 1992)
nd: 不検出
不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

b.　公共用水域中の濃度

環境庁ではε-カプロラクタムの公共用水域 (河川、湖沼、海域) 中の濃度について 1977 年度及び 1991 年度に測定しているが、いずれも不検出であった (表 6-3) (環境庁, 1992)。

表 6-3　ε-カプロラクタムの公共用水域中の濃度

年度	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)
1977	0/6	nd	1-5
1991	0/30	nd	0.2

(環境庁, 1992)
nd: 不検出

また、底質の調査を 1977 年度および 1991 年度に実施しており、1991 年度は検出されていない (表 6-4) (環境庁, 1992)。

表 6-4　ε-カプロラクタムの底質中の濃度

年度	検出数/検体数	検出範囲 (μg/g)	検出限界 (μg/g)
1977	1/6	nd-1.6	0.5-1
1991	0/30	nd	0.027

(環境庁, 1992)
nd: 不検出

c.　水道水中の濃度

調査した範囲において、ε-カプロラクタムの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d.　食物中の濃度

環境庁では 1991 年度に魚類中のε-カプロラクタムの濃度を測定している。95 パーセンタイルは 0.0071 μg/g であった (表 6-5) (環境庁, 1992)。

表 6-5　ε-カプロラクタムの魚類中の濃度

年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/g)	算術平均 (μg/g)	幾何平均 (μg/g)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/g)	検出限界 (μg/g)
1991	1/10	3/30	nd-0.014	0.0040	0.0036	0.0071	0.0047-0.01

(環境庁, 1992)
nd: 不検出
不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

6.2.2　環境中濃度の推定

a.　メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った (製品評価技術基盤機構, 2004)。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者 (裾切り) からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

ε-カプロラクタムの全国における環境媒体別排出量を表 6-6に整理した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-6　ε-カプロラクタムの全国における環境媒体別排出量　(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	10	200	0
対象業種届出外 1)	＜0.5	6	0
合計	10	206	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b.　大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃度とする。

ε-カプロラクタムの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表6-7に示す。ε-カプロラクタムは、東海地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東海地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、0.13 μg/m^{3}であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表6-7　ε-カプロラクタムの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 (トン/km^2/年)	排出密度順位
北海道	0.00204	83,500	2.44E-08	11
東北	0.0145	64,000	0.000000227	10
北陸	0.0156	17,900	0.000000872	7
関東	0.321	32,100	0.00001	4
中部	0.0219	31,200	0.000000702	8
東海	**9.07**	**18,200**	**0.000498**	**1**
近畿	0.0578	27,200	0.00000213	6
中国	0.308	31,800	0.00000969	5
四国	0.232	18,800	0.0000123	2
九州	0.429	39,900	0.0000108	3
沖縄	0.0012	2,270	0.000000529	9
全国	10.5	378,000 1)	0.0000278	

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c.　河川水中濃度の推定

ε-カプロラクタムの2001年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における公共用水域への排出量206トン/年のうち、河川への排出量は17トン/年と推定される。

PRTR対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002b) を用いて、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定した。

河川への排出量分布の推定

計算条件

数理モデル : PRTR 対象物質簡易評価システム
計算対象地域 : 福井県笙の川水系呉竹地区 (経済産業省, 2003a)
排出源から下流方向1 km
年間排出量 : 11,000 kg (経済産業省, 2003a)
計算期間 : 1年
年間平均河川流量 : 5.1 (m^3/s) (福井県, 2005)
パラメータ : オクタノール/水分配係数 log Kow＝0.66 (3.参照)
蒸気圧 0.26 kPa (25℃) (3.参照)
水溶解度 混和 (3.参照)のデフォルト値 1,000g/L
生物分解速度定数[1] 5.3×10^{-7} (1/s)

推定結果

推定の結果、ε-カプロラクタムの河川水中濃度は、65μg/Lであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

ε-カプロラクタムの公共用水域中の濃度としては、環境庁では公共用水域 (河川、湖沼、海域) 中の濃度について 1991 年度に測定しているがいずれも不検出 (検出限界 0.2μg/L) であった (6.2.1 参照)。

また、ε-カプロラクタムの河川水中濃度のモデル推定値は 65μg/L であった (6.2.2 参照)。

そこで、本評価書では、調査年度が古いデータとモデル推定値を比較し、モデル推定値のほうが現状に近いと考え、モデル推定値の最大値 65μg/L を EEC として採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

ε-カプロラクタムの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。魚類以外の食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

---

[1] (生物分解速度定数)＝$\log_e 2$÷半減期 360 時間 (良分解性物質のデフォルト値)＝5.3×10^{-7}(1/s)

6.4.2　消費者製品経由の暴露

消費者が直接接するような製品にε-カプロラクタムがどの程度含まれているのか不明であるので、本評価書においては消費者製品経由の暴露は考慮しない (4.3.2 参照)。

6.5　推定摂取量

本評価書においては、成人の媒体毎の摂取量を大気 20 m^3/人/日、飲料水 2 L/人/日、魚 0.12 kg/人/日と仮定した。他の食物については考慮しない。以下に推定摂取量を求めた。

大気濃度としては環境庁の 1991 年に実施した調査から、その 95 パーセンタイルが 0.25 μ/m^3 であった。また、AIST- ADMER モデルを用いた大気推定濃度の最大値が 0.13 μg/m^3 であった。測定値は調査年度が 1991 年と古いため、モデルによる推定値 0.13 μg/m^3 を用いる。

飲料水については水道水 (浄水) 中濃度の測定結果を入手できなかった。また、河川水中の測定値は測定年度が 1991 年度と古いため、飲料水濃度として河川モデルの最大値である 65 μg/L を用いる。

魚体内濃度は測定値が 1991 年と古いため、海域 (内湾) に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。海域の測定値は入手できなかったため、河川での濃度が 1/10 に希釈されると仮定する。河川濃度としては、モデル推定値 65 μg/L を用いる。生物濃縮係数 (BCF) として 3.1 (5.4 参照) を用いる。

これらの仮定をもとに推定したヒトでの摂取量は以下のとおりである。

大気　：0.13 (μg/m^3)×20 (m^3/人/日)＝2.6 (μg/人/日)
飲料水　：65 (μg/L)×2 (L/人/日)＝130 (μg/人/日)
食物 (魚類)　：65 (μg/L)×1/10 ×3.1 (L/kg)×0.12 (g/人/日)＝2.4 (μg/人/日)

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量　：2.6 (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝0.052 (μg/kg/日)
経口摂取量　：(130＋2.4) (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝2.6 (μg/kg/日)
合計摂取量　：0.052 (μg/kg/日)＋2.6 (μg/kg/日)＝2.7 (μg/kg/日)

7. 環境中の生物への影響

7.1　水生生物に対する影響

7.1.1　微生物に対する毒性

ε-カプロラクタムの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

水生微生物に対するε-カプロラクタムの毒性は、シュードモナスの 17 時間 EC_{50} が 4,200 mg/L であった (BASF, 未公表)。

表 7-1　ε-カプロラクタムの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Pseudomonas putida* ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ	ND	17 時間 EC_{50}	ND	4,200	BASF, 未公表

ND: データなし

7.1.2　藻類に対する毒性

ε-カプロラクタムの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験結果が報告されている。

OECD テストガイドラインに準拠したセレナストラムを用いた試験でのバイオマス及び生長速度により算出された 72 時間 EC_{50} は 1,000 mg/L 超、72 時間 NOEC は 1,000 mg/L 以上であった (環境省, 2002a)。同じセレナストラムを用いた 72 時間 EC_{50} 及び NOEC がそれぞれ 4,550 mg/L、1,250 mg/L であったという報告もある (Murin et al., 1997)。セネデスムスに対する 72 時間 EC_{50} が 130 mg/L であったという報告もある (BASF, 未公表) が、未公表データのため試験の詳細は不明である。

また、セネデスムスの増殖阻害を指標とした 7 日間 EC_3 が、2,930 mg/L との報告もある (Trenel and Kuhn, 1982)。

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 7-2　ε-カプロラクタムの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
***Selenastrum capricornutum*[1)]** **(緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)**	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC_{50} 24-48 時間 EC_{50} 24-72 時間 EC_{50} 0-72 時間 EC_{50}[2)] 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC[2)]	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度	> 1,000 > 1,000 > 1,000 > 1,000 ≧1,000 ≧1,000 ≧1,000 ≧1,000 (a, n)	環境省, 2002a
	止水	**ND**	72 時間 EC_{50} **72 時間 NOEC**	**生長阻害**	4,550 **1,250** (n)	**Murin et al., 1997**
Scenedesmus subspicatus (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水	ND	72 時間 EC_{50}	ND	130	BASF, 未公表
	止水	ND	96 時間 EC_{50}	ND	160	
	止水	ND	7 日間 EC_3	増殖阻害	2,930 (n)	Trenel & Kuhn, 1982

ND: データなし、(n): 設定濃度、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3　無脊椎動物に対する毒性

ε-カプロラクタムの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

急性毒性としては、甲殻類のオオミジンコに対する 24 時間及び 48 時間の LC_{50} (EC_{50}) が、820～7,000 mg/L の範囲で報告されており、最小の LC_{50} は 820 mg/L であった (Loewengart, 1984)。

長期毒性では、OECD テストガイドライン 211 に準拠した試験でオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 100 mg/L 以上であった (環境省, 2002c)。

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 7-3　ε-カプロラクタムの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna **(甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)**	生後 24 時間以内	OECD 202 GLP 止水 密閉	19.8-20.1	ND	7.9-8.2	48 時間 EC_{50} 48 時間 NOEC 遊泳阻害	> 1000 ≧1000 (a, n)	環境省, 2002b
		OECD 211 GLP 半止水 密閉	19.6-20.4	23-255	7.4-8.3	21 日間 EC_{50} 21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	> 100 ≧100 ≧100 (a, n)	環境省, 2002c
	ND	DIN[1)] 止水	ND	ND	ND	24 時間 LC_{50}	7,000 (n)	Knie et al., 1983
		止水	ND	ND	ND	24 時間 EC_{50} 遊泳阻害	4,380 (n)	Trenel & Kuhn, 1982
		ND	ND	ND	ND	48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	2,430	Murin et al., 1997
		止水	**ND**	**ND**	**ND**	**48 時間 LC_{50}**	**820** (n)	**Loewengart, 1984**

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、
(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4　魚類に対する毒性

ε-カプロラクタムの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚の急性毒性としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル等を用いた 96～120 時間 LC_{50} が 100～1,450 mg/L の範囲で報告されており、その中で確定した値としての最小の LC_{50} は、流水式で試験を実施したブルーギルに対する 880 mg/L であった (Loewengart, 1984)。また、OECD テストガイドライン 203 に準拠した試験で、ニジマスの 96 時間 LC_0 が 500 mg/L であったという報告もある (BASF, 1987)。

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 7-4　ε-カプロラクタムの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1,400 (n)	Loewengart, 1984
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	1.93 cm 0.093 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.0-23.5	63	7.0-7.3	96 時間 LC_{50}	> 100 (a, n)	環境省, 2002d
***Lepomis macrochirus* (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)**	**ND**	止水	**ND**	**ND**	ND	96 時間 LC_{50}	930 (n)	**Loewengart, 1984**
		流水				**120 時間 LC_{50}**	**880** (a, n)	
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	ND	OECD 203 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_0	500 (n)	BASF, 1987
Leuciscus idus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	DIN[1] 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1,450 (n)	Knie et al., 1983
Ictalurus punctatus (ｱﾒﾘｶﾅﾏｽﾞ)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1,000 (n)	Loewengart, 1984

ND: データなし、(n): 設定濃度、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut fur Normung) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムのその他水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2　陸生生物に対する影響

7.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2　植物に対する毒性

カプロラクタムの植物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

双子葉植物のキュウリ、トマト、単子葉植物のトウモロコシ、カラスムギの発芽に対するε-カプロラクタムの影響を調べた。本報告では、発芽に関して単子葉植物のほうがε-カプロラクタムの影響を受けやすかったとされている (Boyce Thompson, 1979)。

表 7-5　ε-カプロラクタムの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	温度(℃)	エンドポイント		濃度 (%)	文献
Cucumis sativus (双子葉植物、ｷｭｳﾘ)	24 時間処理後 10 日間観察	25	5 日間 EC_{50} 10 日間 EC_{50}	発芽率減少	> 10 > 10	Boyce Thompson, 1979
Lycopersicum esculentum (双子葉植物、ﾄﾏﾄ)			5 日間 EC_{50} 10 日間 EC_{50}	発芽率減少	7 > 10	
Zea mays (単子葉植物、ﾄｳﾓﾛｺｼ)			5 日間 EC_{50} 10 日間 EC_{50}	発芽率減少	1.5 1.5	
Aveba sativa (単子葉植物、ｶﾗｽﾑｷﾞ)			5 日間 EC_{50} 10 日間 EC_{50}	発芽率減少	< 0.1 0.1	

7.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

ε-カプロラクタムの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、ε-カプロラクタムの海産種に関する試験報告は得られなかった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラムを用いた 72 時間 EC_{50} が 4,550 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。同じ試験での 72 時間 NOEC は 1,250 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、オオミジンコを用いた試験が行われており、48 時間 LC_{50} 又は EC_{50} の最小値は、820 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、オオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 100 mg/L 以上であった。

魚類に対する急性毒性は、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル等を用いた報告があり、96～120 時間 LC_{50} の範囲は 100～1,450 mg/L であった。その中で確定した値としての最小値は、流水式で試験を実施したブルーギルに対する 120 時間 LC_{50} の 880 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

また、陸生植物の発芽に影響を及ぼしたとする報告がある。

以上から、ε-カプロラクタムの水生生物に対する急性毒性は、現在までに得られている毒性データはいずれの水生生物に対しても 100 mg/L を超えており、GHS 急性毒性有害性区分には該当せず、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても有害性を示す可能性は小さい。長期毒性についての NOEC は、藻類では 1,250 mg/L、甲殻類では 100 mg/L 以上である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小の確定値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 48 時間 LC_{50} の 820 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

雌の Swiss-Webstar マウスに 6.5～6.7 mg/kg の ^{14}C-ε-カプロラクタムを強制経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより ^{14}C の分布を調べた実験で、速やかに胃から吸収され、投与 20 分後には肝臓及び腎臓で放射能活性が認められた。投与 3 時間後には、脳、鼻粘膜及び骨で放射能活性が認められたが、腎臓と肝臓では効率的な排泄が行われていた。胆汁中排泄はなかった (Waddell et al., 1984)。

妊娠 14.5 日目の Swiss-Webstar マウスに 6.5～6.7 mg/kg の ^{14}C-ε-カプロラクタムを強制経口投与した実験で、投与 1 時間後に胎児中の放射能活性が最大になったが、時間とともに放射能活性は減少し、投与 24 時間後には母動物及び胎児の体内からほぼ完全に消失した (Waddell et al., 1984)。

ラットに 100～140 mg のε-カプロラクタムを腹腔内投与した実験で、投与 2～5 日後の尿中に未変化のε-カプロラクタムが 17～65%検出された。一部がε-アミノ酸に代謝された個体もあったが、ε-アミノ酸が全く検出されなかったものもあった (Goldblatt et al., 1954)。

SD ラットに 3%のε-カプロラクタムを添加した餌を 2～3 週間与えて 24 時間ごとに採尿した実験で、ε-カプロラクタム摂取量 (平均 385 mg/日) の約 19%が 4 種類のニンヒドリン陽性代謝物 (アミノ基を有する化合物) として検出された。陽性代謝物のうち、87%が 6-アミノ-4-ヒドロキシヘキサン酸とこの酸の分子内縮合によって生じた環状エステルであるラクトンで、6-アミノヘキサン酸が 8.8%、もう 1 物質 (未同定) は 3.7%であった。なお、6-アミノ-4-ヒドロキシヘキサン酸とラクトンは酸性条件下で平衡状態を保っていた (Kirk et al., 1987)。

3 匹のウサギにε-カプロラクタム 400 mg/kg を腹腔内投与した実験で、投与 4 日後までに尿及び糞中で投与量の 9～22%が未変化のε-カプロラクタムとして検出された。尿中からε-カプロラクタム由来と考えられるアミノ酸は検出されなかった (Goldblatt et al., 1954)。

8.2 疫学調査及び事例

ε-カプロラクタムの疫学調査及び事例を表 8-1 に示す。

ポリマー製造工場でε-カプロラクタムに暴露された作業従事者のうち、短期間で 100 ppm 以上の蒸気に暴露した作業者が鼻、喉、眼に灼けるような強い不快感を訴えた。眼の症状については、25 ppm 以下、鼻と喉については、7 ppm 以下では刺激性は認められなかった。皮膚刺激性を示すダストやミストの暴露とは異なり、蒸気による反応はすべて一過性で、暴露中止後は直ちに症状が消失した (Ferguson and Wheeler, 1973)。

作業環境で 5～10 ppm (1.1～2.1 mg/m^3) のε-カプロラクタム蒸気に最長 17 年間暴露された 143 人の作業従事者 (性別等詳細不明) の健康に影響はみられなかった (Ferguson, 1972)。

61 mg/m^3 のε-カプロラクタムに暴露された紡績作業従事者に、苦味感、緊張感、平衡感覚の喪失、錯乱状態、鼻出血、上気道刺激症状、呼吸器粘膜の乾燥、亀裂がみられ、鼓腸、胸やけ、胃部圧迫感を訴えるものもいた (Hohensee, 1951)。

3.7 ppm (17.5 mg/m^3) 未満のε-カプロラクタムに暴露された作業者に、頭痛、倦怠感、乾燥肌、指先の感覚の消失、爪の変形等がみられたとの報告 (ILO, 1971) があるが、暴露期間等の

詳細は不明である。

10 mg/m^3 未満のε-カプロラクタムが検出された環境で 1 年以上作業を行っていた女性作業従事者に、有意に高い比率で月経異常が生じた。また、妊娠時の高血圧症の比率も有意に高かった (Liu et al., 1988)。本報告は、詳細な暴露期間、濃度等の情報が不明であり、また、騒音等ε-カプロラクタム以外の影響を受けている可能性も示唆されており、詳細は不明である。

ε-カプロラクタムに暴露された女性作業従事者の妊娠中の合併症発症頻度が増加したとの報告 (Martynova et al., 1972)、ナイロン 6 の製造に従事した期間にε-カプロラクタムに暴露された女性作業者に、神経系、泌尿生殖器、心血管系の疾患が認められたとの報告 (Petrov, 1975) があるが、いずれも詳細は不明である。

表 8-1　ε-カプロラクタムの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
ε-カプロラクタムに 18 年間暴露された作業従事者	ND	ND	短期間で 100 ppm 以上の蒸気暴露: 鼻、喉、眼に灼けるような強い不快感 眼は 25 ppm 以下、鼻と喉は 7 ppm 以下では刺激性なし	Ferguson & Wheeler, 1973
作業環境で 5-10 ppm (1.1-2.1 mg/m^3) のε-カプロラクタム蒸気に最長 17 年間暴露された 143 人の作業従事者	ND	ND	健康に影響なし	Ferguson, 1972
ε-カプロラクタムに暴露された紡績作業従事者	ND	61 mg/m^3	苦味感、緊張感、平衡感覚の喪失、錯乱状態、鼻出血、上気道刺激症状、呼吸器粘膜の乾燥、亀裂、鼓腸、胸やけ、胃部圧迫感	Hohensee, 1951
ε-カプロラクタムに暴露された作業者	ND	3.7 ppm (17.5 mg/m^3) 未満	頭痛、倦怠感、乾燥肌、指先の感覚の消失、爪の変形	ILO, 1971
ε-カプロラクタムが検出された環境で1年以上作業していた女性作業従事者552人、直接暴露を受けていない女性作業従事者 (対照群) 516人	ND	10 mg/m^3 未満	月経異常が有意に増加 ε-カプロラクタム暴露群: 34.5% 対照群: 25.0% 妊娠中の高血圧症が有意に増加 ε-カプロラクタム暴露群: 10.6% 対照群: 5.1%	Liu et al., 1988
ε-カプロラクタムに暴露された女性作業従事者	ND	ND	妊娠中の合併症発症頻度が増加	Martynova et al., 1972
ナイロン 6 の製造に従事した女性作業者	ND	ND	神経系、泌尿生殖器、心血管系の疾患	Petrov, 1975

ND: データなし

8.3　実験動物に対する毒性

8.3.1　急性毒性

ε-カプロラクタムの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2 に示す (Hohensee, 1951; Izmerov ed., 1983; Lewis, 1996; Lomonova, 1966; U.S. NTP, 1982)。

ε-カプロラクタムの経口投与による急性毒性の LD_{50} はマウスで 930～2,500 mg/kg、ラットで 1,200～1,600 mg/kg、吸入暴露による LC_{50} はマウスで 450 mg/m^3 (2 時間)、ラットで 300 mg/m^3 (2 時間) であった。

SD ラットに 425 mg/kg のε-カプロラクタムを強制経口投与した実験で、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性が増加した (Kitchin and Brown, 1989)。

ウサギ 3 匹に 1,000 mg/kg のε-カプロラクタムを強制経口投与した実験で、死亡例 3 匹に筋攣縮、反弓緊張、激しい筋けいれんがみられた (BASF, 1965)。

ネコに 1,000 mg/kg のε-カプロラクタムを強制経口投与した実験で、興奮、唾液分泌、反復性の重度筋攣縮が生じ、2 時間後に死亡した (BASF, 1965)。

白色ラットに 350～600 mg/kg のε-カプロラクタムを腹腔内投与した実験で、振戦、体温低下、さらには時として紅涙が認められたが、いずれも回復した。また、白色ラットに 800～1,000 mg/kg のε-カプロラクタムを腹腔内投与した実験では、800 mg/kg で致死率が 66 %となり、1,000 mg/kg では数分で死亡した。高用量の投与ではけいれんが生じ、けいれんが小康状態の合間に、体温低下、呼吸器系の麻痺が生じ、その後死亡した (Goldblatt et al., 1954)。

ウサギに 100～300 mg/kg のε-カプロラクタムを皮下投与した実験で、振戦、唾液分泌、呼吸数の増加、散瞳、強直性けいれんが認められたが、死亡はみられなかった (Goldblatt et al., 1954)。

表 8-2　ε-カプロラクタムの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD_{50} (mg/kg)	930-2,500	1,200-1,600	ND
吸入LC_{50} (mg/m^3)	450 (2時間)	300 (2時間)	ND
経皮LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	1,410
腹腔内LD_{50} (mg/kg)	570-650	ND	ND
皮下LD_{50} (mg/kg)	750	ND	ND
静脈内LD_{50} (mg/kg)	450	ND	ND

ND: データなし

8.3.2　刺激性及び腐食性

ε-カプロラクタムの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-3 に示す。

ウサギの皮膚にε-カプロラクタム 500 mg を 24 時間適用した試験で、軽度の刺激性がみられた (Marhold, 1986)。

ウサギの眼にε-カプロラクタム 20 mg を単回適用した試験で、中等度の刺激性がみられた (Marhold, 1986)。

表 8-3　ε-カプロラクタムの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ウサギ NZW	皮膚	24時間	500 mg	軽度の刺激性	Marhold, 1986
ウサギ	眼	単回	20 mg	中等度の刺激性	Marhold, 1986

8.3.3　感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 法及びビューラー (Buehler) 変法で、陰性であった (Industrial Health Foundation, 1991)。

8.3.4　反復投与毒性

ε-カプロラクタムの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4 に示す。

a. 経口投与

雌雄の B6C3F$_1$ マウスにε-カプロラクタムを 0、5,000、10,000、15,000、20,000、30,000 ppm 含む飼料を 13 週間与えた試験では、雌の投与群で体重増加抑制に用量依存性がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった (U.S. NTP, 1982)。

雌雄の Wistar ラットにε-カプロラクタムを 0、1,000、3,000、10,000、20,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の全群に尿細管腎症、3,000 ppm 以上の雄に肝臓の相対重量増加、腎臓の硝子滴変性、10,000 ppm 以上の雌雄に体重増加抑制、雄では腎臓の相対重量増加、雌では肝臓の相対重量増加及び血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加、20,000 ppm の雌雄に甲状腺及び脳の相対重量増加、雄に白血球中の好中球割合の減少がみられた。著者らは NOEL を 1,000 ppm 未満としている (Central Institute Research, 1970)。

雌雄の B6C3F$_1$ マウスにε-カプロラクタムを 0、7,500、15,000 ppm (雄: 0、1,050、2,460 mg/kg/日、雌: 0、1,460、3,240 mg/kg/日相当) 含む飼料を 103 週間与えた試験では、投与群に体重低値がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった (U.S. NTP, 1982)。

雌雄の SD ラットにε-カプロラクタムを 0、500、1,000、2,500、5,000、10,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の 1,000 ppm 以上の群で腎臓の近位尿細管の硝子滴変性、10,000 ppm 群で腎臓及び精巣の相対重量増加、腎臓の変色、雌の 10,000 ppm 群で体重増加抑制、雌雄の 10,000 ppm 群で肝臓の相対重量増加がみられ、著者らは NOEL を 500 ppm (25 mg/kg/日相当) としている (Central Institute Research, 1971)。腎臓の近位尿細管の硝子滴変性は雄のラットに特有の症状ではあるが、1,000 ppm 以上の群に有意にみられていることから、本評価書では、NOAEL を 500 ppm (25 mg/kg/日) と判断した。

SD ラットに 0、5、50、100、250、500、1,000 mg/kg/日相当のε-カプロラクタムを摂取するように調製された飼料を 90 日間与えた試験では、1,000 mg/kg 群で肝細胞核の軽微な異常が観察された (Bayer, 1962)。

雌雄の SD ラットにε-カプロラクタムを 0、100、500、1,000、5,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の 1,000 ppm 以上の群で腎臓の相対重量の増加、5,000 ppm 群で体重増加抑制がみられた (Allied Chemical, 1983)。

雌雄の F344 ラットにε-カプロラクタムを 0、100、500、1,000、5,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雌の 5,000 ppm 群で体重増加抑制がみられ、雌雄の 500 ppm 以上の群で尿量の増加がみられた (Allied Chemical, 1983)。

雌雄の Wistar ラットにε-カプロラクタムを 0、100、500、1,000、5,000 ppm 含む飼料を 90 日間与えた試験では、雄の 5,000 ppm 群で腎臓の絶対・相対重量の増加がみられた (Allied Chemical, 1983)。

雌雄の F344 ラットにε-カプロラクタムを 0、625、1,250、2,500、5,000、7,500 ppm 含む飼料を 13 週間与えた試験では、7,500 ppm 群に摂餌量の減少がみられた以外に症状及び病理学的変化は認められなかった (U.S. NTP, 1982)。

雌雄の F344 ラットにε-カプロラクタムを 0、3,750、7,500 ppm (雄: 0、290、550 mg/kg/日、雌: 0、290、530 mg/kg/日相当) 含む飼料を 103 週間与えた試験では、有意差はないが、用量に依存した体重増加抑制がみられた。病理組織学的変化は認められなかった (U.S. NTP, 1982)。

雌雄の SD ラットに 0、100、500、1,000 mg/kg/日相当のε-カプロラクタムを摂取するように調製された飼料を 2 年間与えた試験では、雌雄の 500 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、雌雄の 500 mg/kg 群で心臓、及び腎臓に若干の相対重量増加、雌の 500 mg/kg 群の肺、及び肝臓に若干の相対重量の増加、雌雄の 1,000 mg/kg 群で心臓、肺、肝臓、腎臓に明らかな相対重量増加、貧血、肝臓の限局性の壊死及び核変化がみられた。著者らは 100 mg/kg/日を NOAEL とした (Bayer, 1962)。

雌雄のイヌ (ビーグル) にε-カプロラクタムを 0、1,000、5,000、10,000 ppm 含む飼料を 13 週間与えた試験では、雌の 10,000 ppm 群に体重増加抑制がみられた以外に、病理組織学的変化、血液学的変化等は認められなかった (Bayer, 1980; Hazleton Laboratories, 1980)。

雌雄のイヌ (雑種) に 0、100、250、500、750、1,000 mg/kg/日相当のε-カプロラクタムを摂取するように調製された飼料を 122 週間与えた試験では、500 mg/kg 群で体重増加抑制、750 mg/kg 以上の群で 96 週以降の体重減少、肝臓、腎臓、脾臓及び肺の相対重量増加、ヘモグロビン量の減少、1,000 mg/kg 群で血清中タンパクの減少及び尿素濃度の増加がみられた。また、剖検では、750 mg/kg 群に肝臓の限局性の変性及び腎臓の混濁腫脹、1,000 mg/kg 群の雌雄に肝細胞の変性及び肝細胞索の乱れ、腎臓の糸球体及び尿細管の変性、雌にはさらに膵臓のランゲルハンス島周囲の混濁腫脹が認められた (Bayer, 1962)。

b. 吸入暴露

ラットの雄にε-カプロラクタムのダスト 0、11、125 mg/m^3 を 4 時間/日、2.5 か月間暴露した試験では、125 mg/m^3 群で自発運動の亢進、呼吸数の減少、尿中塩素濃度の減少、精子形成への影響 (changes in spermatogenesis) がみられ、NOAEL は 11 mg/m^3 であった (Gabrielyan et al., 1975)。しかし、本報告は詳細が不明であり、評価できない。

雌雄の SD ラットにε-カプロラクタムのミスト (水溶媒) 0、24、70、243 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験では、243 mg/m^3 群に喉頭粘膜上皮の角質化や過形成が

認められたが、これらの症状は、暴露期間終了後に回復した。NOAEL は 70 mg/ m^3 であった (Reinhold et al., 1998)。

c. 皮下投与

モルモットに 5 mg を 40 日間、10 mg を 30 日間、25 mg を 30 日間、50 mg を 60 日間の 160 日間で計 4.25 g の ε -カプロラクタムを皮下投与した試験で、死亡はなく、血液に対する影響として貧血、白血球増多症、好酸球増多症、カルシウム濃度の低下、尿素の増加、骨髄の好酸球及び正染性赤芽球の増加がみられ、剖検で全器官のうっ血、肝臓及び腎臓の損傷、脾臓の肥大が認められた (Lefaux, 1968)。

以上より、経口投与では体重増加抑制や肝臓、腎臓等の相対重量増加、腎臓の近位尿細管の硝子滴変性がみられ、ラットやイヌにおける 750 mg/kg/日以上の高投与量群では肝臓の限局性の壊死や腎臓の混濁腫脹等の病理組織学的変化、貧血も認められた。経口投与試験における最小の NOAEL はラットを用いた 90 日間経口投与試験における腎臓の近位尿細管の硝子滴変性を指標とした 25 mg/kg/日であった。吸入暴露では、喉頭粘膜上皮の角質化等がみられており、ラットを用いた 13 週間吸入暴露試験の局所影響に対する NOAEL を 70 mg/m^3 と判断した。なお、吸入暴露での全身影響に対する NOAEL は得られなかった。

表 8-4　ε -カプロラクタム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 B6C3F$_1$ 雌雄各 5 匹/群	経口投与 (混餌)	14 日間	0、5,000、10,000、15,000、20,000、30,000 ppm	症状及び病理組織学的変化なし	U.S. NTP, 1982
マウス B6C3F$_1$ 雌雄各 12 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、5,000、10,000、15,000、20,000、30,000 ppm	雄: わずかな体重増加抑制 雌: 用量依存的な体重増加抑制	U.S. NTP, 1982
マウス B6C3F$_1$ 雌雄各 50 匹/群	経口投与 (混餌)	103 週間	0、7,500、15,000 ppm (雄: 0、1,050、2,460 mg/kg/日、雌: 0、1,460、3,240 mg/kg/日相当)	雌雄投与群: 体重低値 その他の病理組織学的変化なし	U.S. NTP, 1982
ラット F344 雌雄各 5 匹/群	経口投与 (混餌)	14 日間	0、5,000、10,000、15,000、20,000、30,000 ppm	雄: すべての投与群で腎臓に褪色 その他の病理組織学的変化なし	U.S. NTP, 1982
ラット Wistar 雌雄各 10 匹/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0、1,000、3,000、10,000、20,000 ppm	雄全群: 尿細管腎炎 雄 3,000 ppm 以上: 肝臓の相対重量増加、腎臓の硝子滴変性 雌雄 10,000 ppm 以上: 体重増加抑制 雄 10,000 ppm 以上: 腎臓の相対重量増加 雌 10,000 ppm 以上: 肝臓の相対重量増加、	Central Institute Research, 1970

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 雌雄 20,000 ppm: 甲状腺及び脳の相対重量増加 雄 20,000 ppm: 白血球中の好中球割合減少 NOEL : 1,000 ppm 未満	
ラット SD 雌雄各 10 匹/群	**経口投与 (混餌)**	**90 日間**	**0、500、1,000、2,500、5,000、10,000 ppm**	**雄 1,000 ppm 以上: 腎臓の近位尿細管の硝子滴変性** **雄 10,000 ppm: 腎臓及び精巣の相対重量増加、腎臓の変色** **雌 10,000 ppm: 体重増加抑制** **雌雄 10,000 ppm: 肝臓の相対重量増加** **NOEL: 500 ppm (25 mg/kg/日)** **NOAEL: 500 ppm (25 mg/kg/日) (本評価書の判断)**	**Central Institute Research, 1971**
ラット SD	経口投与 (混餌)	90 日間	0、5、50、100、250、500、1,000 mg/kg/日	1,000mg/kg: 肝細胞核の軽微な異常	Bayer, 1962
ラット SD 雌雄各 6 匹/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0、100、500、1,000、5,000 ppm	雄 1,000 ppm 以上: 腎臓の相対重量増加 雄: 5,000 ppm: 体重増加抑制	Allied Chemical., 1983
ラット F344 雌雄各 6 匹/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0、100、500、1,000、5,000 ppm	雌雄 500 ppm 以上: 尿量の増加 雌 5,000 ppm: 体重増加抑制	Allied Chemical., 1983
ラット Wistar 雌雄各 6 匹/群	経口投与 (混餌)	90 日間	0、100、500、1,000、5,000 ppm	雄 5,000 ppm: 腎臓の絶対・相対重量増加	Allied Chemical., 1983
ラット F344 雌雄各 12 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、625、1,250、2,500、5,000、7,500 ppm	雌雄 7,500 ppm 群: 摂餌量の減少 症状及び病理組織学的変化なし	U.S. NTP, 1982
ラット F344 雌雄各 50 匹/群	経口投与 (混餌)	103 週間	0、3,750、7,500 ppm (雄: 0、290、550 mg/kg/日、雌: 0、290、530 mg/kg/日相当)	用量依存的な体重増加抑制 (有意差なし) その他の病理組織学的変化なし	U.S. NTP, 1982
ラット SD 雌雄各 10 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、100、500、1,000 mg/kg/日	雌雄 500 mg/kg: 心臓、及び腎臓に若干の相対重量増加 雌 500 mg/kg 群の肺、及び肝臓に若干の相対重量の増加 雌雄 500 mg/kg 以上: 体重増加抑制 雌雄 1,000 mg/kg: 心臓、肺、肝臓、腎臓に明らかな相対重量増加、貧血、肝臓の限局性の壊死及び核変化	Bayer, 1962

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				NOAEL: 100 mg/kg/日	
イヌ ビーグル 雌雄各 4 匹/群	経口 投与 (混餌)	13 週間	0、1,000、5,000、10,000 ppm (雄: 0、32、168、290 mg/kg/日、雌: 0、33、157、397 mg/kg/日相当)	雌 10,000 ppm 群: 体重増加抑制 病理組織学的変化、血液学的変化等なし	Bayer, 1980; Hazleton Laboratories, 1980
イヌ 雑種 雌雄各 1 匹 /0 、100、500、1,000 mg 群、雄 1 匹 /250 mg 群、雌 1 匹 /750 mg 群	経口 投与 (混餌)	122 週間	0、100、250、500、750、1,000 mg/kg/日	500 mg/kg: 体重増加抑制 750 mg/kg 以上: 体重減少 (96 週以降)、肝臓、腎臓、脾臓及び肺の相対重量増加、低ヘモグロビン、肝臓の限局性の変性及び腎臓の混濁腫脹 1,000 mg/kg: 血清中タンパクの減少及び尿素濃度の増加、肝細胞の変性及び肝細胞索の乱れ、腎臓の糸球体及び尿細管の変性、雌のみに膵臓のランゲルハンス島周辺の混濁腫脹	Bayer, 1962
ラット 雄	吸入	2.5 か月、4 時間/日	0、11、125 mg/m^3	125 mg/m^3: 自発運動亢進、精子形成への影響、呼吸数の減少、尿中塩素濃度の減少 NOAEL: 11 mg/m^3	Gabrielyan et a., 1975
ラット SD 6 週齢 雌雄各 20 匹/群	**吸入 (全身) (1:1 水溶液のミスト)**	**13 週間、6 時間/日、5 日/週 (10 匹/群は暴露後観察期間が 4 週間)**	**0、24、70、243 mg/m^3**	**243 mg/ m^3: 喉頭上皮の角質化、過形成** **NOAEL: 70 mg/m^3** **体重、器官重量、摂餌量、一般症状、血液学的検査、血液生化学的検査実施。組織病理学的検査は一部のみ実施。**	**Reinhold et al., 1998**
モルモット 8 匹	皮下	5 mg×40 日間、10 mg×30 日間、25 mg×30 日間、50 mg×60 日間の 160 日間で計 4.25 g		貧血、白血球増多症、好酸球増多症、カルシウム濃度の低下、尿素の増加、骨髄の好酸球及び正染性赤芽球の増加、全器官のうっ血、肝臓及び腎臓の損傷、脾臓の肥大	Lefaux, 1968

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5　生殖・発生毒性

ε-カプロラクタムの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-5 に示す。

雌雄の SD ラットにε-カプロラクタム 0、100 mg/kg/日相当含む飼料を F_0 世代の交配 90 日前から F_{3c} 世代の離乳まで与えた試験 (各世代 3 回出産、各世代の 1 産目を交配に割り当て) では、いずれの世代にも生殖能に影響は認められなかった (Bayer, 1962)。

雌雄の F344 ラットにε-カプロラクタムを 0、1,000、5,000、10,000 ppm 含む餌を、P_1 (F_0) 世代の交配 10 週前から F_{3b} 世代の離乳まで投与した試験 (各世代の 2 産目を交配に割り当て) で、5,000 ppm 以上の雄の P_2 に摂餌量の減少、生後 21 日目までの雌雄の F_1、雄の F_2 及び F_3 に体重増加抑制がみられた。10,000 ppm 群では、雌の P_1 及び P_2、雌雄の P_3、雌の F_2 及び F_3 に摂餌量の減少、雌雄の P_2 及び P_3 に体重増加抑制がみられ、雄の P_1 に腎臓の組織学的変化、雌雄の F_3

で腎臓重量の低値が認められた (Serota et al., 1988)。

F344 ラットの妊娠 6～15 日目にε-カプロラクタムを 0、100、500、1,000 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験では、1,000 mg/kg 群で母動物の体重増加抑制、死亡率の増加がみられ、吸収胚が増加したが、奇形はみられなかった (Gad et al., 1987)。

ウサギの妊娠 6～28 日目にε-カプロラクタムを 0、50、150、250 mg/kg/日強制経口投与し、妊娠 29 日目に帝王切開した試験では、150 mg/kg 以上の群で母動物に一時的な体重増加抑制がみられた。胎児には、150 mg/kg 以上の群で体重低値、250 mg/kg 群で過剰肋骨の出現頻度が増加したが、奇形はみられなかった (Gad et al., 1987)。

ラットの妊娠 1～24 日目にε-カプロラクタムの蒸気を 1 日 4 時間、0、120～150、500 mg/m^3 暴露した試験では、120 mg/m^3 以上の群で胚死亡率の増加、500 mg/m^3 群では、妊娠期間の延長、同腹児数の減少、死産の増加がみられ、生存胎児の体重低値が認められた (Khadzhieva, 1969)。

以上から、3 世代にわたる経口投与 (混餌) 試験では、生殖・発生に関する影響はみられなかった。発生毒性試験では、経口投与の場合、高用量群で母動物の体重増加抑制や死亡率の増加、吸収胚の増加、胎児の体重低値、胎児の過剰肋骨出現頻度増加がみられたが、奇形はみられなかった。吸入暴露では、反復投与毒性で求められた NOAEL70 mg/m^3 よりも高濃度暴露群で、胚死亡率の増加、妊娠期間の延長、死産の増加、胎児の体重低値がみられた。

表 8-5　ε-カプロラクタムの生殖・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
ラット SD 雌雄各20匹/群	経口投与 (混餌)	交配90日前から3世代	0、100 mg/kg/日	生殖機能に影響なし	Bayer, 1962
ラット F344 雄10匹/群、雌20匹/群	経口投与 (混餌)	P_1の交配10週前からF_{3b}の離乳まで	0、1,000、5,000、10,000 ppm (餌あたり)	5,000 ppm以上: 雄P_2: 摂餌量減少 生後21日目までの雌雄F_1、雄F_2及びF_3: 体重増加抑制 10,000 ppm: 雌P_1及びP_2、雌雄P_3: 摂餌量減少 雌雄P_2及びP_3: 体重増加抑制 雌のF_2及びF_3: 摂餌量の減少 雄P_1: 腎臓の組織学的変化 雌雄F_3: 腎臓重量の低値	Serota et al., 1988
ラット F344 雌20匹/群	経口投与 (強制)	妊娠6-15日目の10日間投与 妊娠20日目に帝王切開	0、100、500、1,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg: 母動物の体重増加抑制、死亡率増加、胎児の死亡率増加、吸収胚増加 奇形なし	Gad et al., 1987
ウサギ	経口投与 (強制)	妊娠6-28日目の23日間 妊娠29日目に帝王切開	0、50、150、250 mg/kg/日	150 mg/kg以上: 母動物の体重増加抑制 胎児の体重低値 250 mg/kg: 過剰肋骨の出現頻度増加 奇形なし	Gad et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット 雌 21 匹 / 対照群、40匹 /120 mg/m^3 群 、 46 匹 /500 mg/m^3 群	吸入暴露 (蒸気)	1日4時間、妊娠 1-24日目まで	0、120-150、500 mg/m^{3}相当)	120 mg/m^{3}以上:胚死亡率の増加 500 mg/m^3: 妊娠期間の延長、同腹児数の減少、死産の増加、胎児の体重低値	Khadzhieva, 1969

8.3.6　遺伝毒性

ε-カプロラクタムの遺伝毒性試験結果を表 8-6、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-7 に示す。

in vitro では、細菌を用いた復帰突然変異試験の多くが陰性であった (Baker and Bonin, 1985; Greene et al., 1979; Liber, 1985; Matsushima et al., 1985; Rexroat and Probst, 1985; Zeiger and Haworth, 1985)。酵母を用いた突然変異試験の XV185-14C 系で陽性の結果が得られたと報告されているが (Mehta and von Borstel, 1985)、明確な用量依存性は認められていない。ほ乳動物の培養細胞を用いた系では、遺伝子突然変異及び DNA 損傷性を調べた試験で陰性であった (Amacher and Turner, 1985; Bradley, 1985; Douglas et al., 1985; Fox and Delow, 1985; Garner and Campbell, 1985; Greene et al., 1979; Knaap and Langebroek, 1985; Kuroda et al., 1985; Kuroki and Munakata, 1985; Lakhanisky and Hendrickx, 1985; Myhr et al., 1985; Oberly et al., 1985; Slamenova et al., 1986; Styles et al., 1985; Zdzienicka and Simons, 1985)。染色体異常試験では陽性の結果が報告されているものがあるが (Ishidate and Sofuni, 1985)、高用量群での陽性で用量依存性は認められなかった。その他、形質転換試験で、弱い陽性が報告されている (Barret and Lamb, 1985; Lawrence and McGregor, 1985; Matthews et al., 1985)。ヒト末梢血リンパ球を用いた系では、遺伝子突然変異及び DNA 損傷性を調べた試験でいずれも陰性であったが (Crespi et al., 1985; Obe et al., 1985)、染色体異常試験では高用量群での陽性結果が得られている (Howard et al., 1985; Norppa and Jarventaus, 1989; Sheldon, 1989a)。陽性と報告された上述の *in vitro* 試験やヒト末梢血リンパ球を用いる *in vivo-in vitro* 試験においては、ガイドラインで規定された通常の試験方法と比べ非常に高い用量での陽性結果や用量依存性の不明瞭な結果が多い。

in vivo では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験やラット肝細胞を用いた DNA 一本鎖切断試験など多くの報告例で陰性であった (Adler and Ingwersen, 1989; Bermudez et al., 1989; Foureman et al., 1994; Ishidate and Odagiri, 1989; McFee and Lowe, 1989; Sheldon, 1989b)。ショウジョウバエを用いた突然変異試験で弱い陽性または非常に高用量群のみでの陽性結果であった (Fujikawa et al., 1985; Vogel, 1989; Wurgler et al., 1985)。ほ乳動物の培養細胞を用いたアルカリ溶出試験で陽性の結果が報告されているが、1 用量のみのデータで用量依存性は得られておらず、同用量で行われた蛍光測定 DNA 巻き戻し法 fluometric unwinding 法) 及び粘性測定 DNA 巻き戻し法 (viscometric unwinding 法) では陰性であった (Parodi et al., 1989)。

以上、大多数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験系で陰性であること、陽性結果は非常に高い用量で

得られており、ほとんど用量依存性が認められていないことなどから、ε-カプロラクタムは遺伝毒性を示さないものと判断する。

表 8-6　ε-カプロラクタムの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	物質組 成用量	結果 － S9	＋S9	文献
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	ND	ND	－	－	Greene et al., 1979; Rexroat & Probst, 1985
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102	ND	ND	－	－	Baker & Bonin, 1985; Matsushima et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535	ND	ND	－	－	Zeiger & Haworth, 1985
		Saccharomyces cerevisiae D6、D61-M、D7、PV2、PV3、RM52	ND	ND	－	－	Arni, 1985; Inge-Vechtomov et al., 1985; Mehta & von Borstel, 1985; Parry & Eckardt, 1985a,b
		Saccharomyces cerevisiae XV185-14C	合成完全培地	100-800μg/mL pH 4.1	＋	－	Mehta & von Borstel, 1985
			YEPD 培地	100-800μg/mL pH 6.3	＋	±	
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TM677	ND	ND	－	－	Liber, 1985
		Saccharomyces cerevisiae D5	ND	ND	－	ND	Ferguson, 1985
		Saccharomyces cerevisiae PV-1	ND	ND	－	－	Inge-Vechtomov et al., 1985
		Schizosaccharomyces pombe	ND	ND	－	－	Loprieno et al., 1985
		Aspergillus nidulans	ND	ND	－	ND	Carere et al., 1985
	遺伝子変換試験	*Saccharomyces cerevisiae* D7、JD1、PV-2、PV-3	ND	ND	－	－	Arni, 1985; Brooks et al., 1985; Inge-Vechtomov et al., 1985; Parry & Eckardt, 1985a,b

	試験名	試験材料	処理条件	物質組 成用量	結果 － S9 ＋S9	文献
		Saccharomyces cerevisiae D7-144	合成完全培地 YEPD 培地	ND	－　－ ＋[b)]　＋[b)]	Mehta & von Borstel, 1985
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 [a)]	ND	ND	－　－	Greene et al., 1979; Zdzienicka & Simons, 1985
		チャイニーズハムスターV79 細胞 *hprt* 座	ND	ND	－　－	Fox & Delow, 1985; Kuroda et al., 1985; Slamenova et al., 1986
		チャイニーズハムスターV79 細胞　ウアバイン耐性	ND	ND	ND　－	Kuroki & Munakata, 1985
		マウス BALB/c-3T3 細胞　ウアバイン耐性	ND	0-15,000 μg/mL	ND　±	Matthews et al., 1985
		ヒトリンパ芽球細胞株 TK6 AHH-1	TK6 S9-: 20 時間処理 TK6 S9＋: 3 時間処理 AHH-1: 28 時間処理	TK6: 1,600-8,000 μg/mL AHH-1: 1,000-4,000 μg/mL	－　－ －　ND	Crespi et al., 1985
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 *tk* 座	ND	ND	－　－	Amacher & Turner, 1985; Knaap & Langebroek, 1985; Myhr et al., 1985; Oberly et al., 1985
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 *tk* 座	ND	ND	－　ND	Styles et al., 1985
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞　ウアバイン耐性	ND	ND	－　－	Garner & Campbell, 1985
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞　*hprt* 座	ND	ND	－　－	Garner & Campbell, 1985; Knaap & Langebroek, 1985
	ホモ接合性試験	*Saccharomyces cerevisiae* D6、D61-M、D7、PV4a、PV4b	ND	ND	－　－	Arni, 1985; Inge-Vechtomov et al., 1985; Parry & Eckardt, 1985a,b; Zimmermann et al., 1985

	試験名	試験材料	処理条件	物質組成用量	結果 －S9	結果 ＋S9	文献
	異数性試験	*Saccharomyces cerevisiae* D6、D61-M	ND	ND	－	－	Parry & Eckardt, 1985a, b
		Saccharomyces cerevisiae D61-M	ND	5,000-15,000 μg/mL	(＋)[b]	ND	Zimmermann et al., 1985
		Aspergillus nidulans	ND	ND	－	ND	Carere et al., 1985
	小核試験	CHO 細胞	ND	ND	－	－	Douglas et al., 1985
	染色体異常試験	CHO 細胞	ND	16-5,000 μg/mL	－	－	Gulati et al., 1985; Natarajan et al., 1985; Palitti et al., 1985
		CHL 細胞 [a]	ND	ND	－	ND	Danford, 1985
			6 時間処理	6,000-12,000 μg/mL	－	(＋)[c]	Ishidate & Sofuni, 1985
			異数性 6 時間処理		＋[c]	＋[c]	
		Wistar ラット肝細胞 (RL_4)	ND	ND	－	ND	Priston & Dean, 1985
		ヒト末梢血リンパ球 (男性のみ)	S9-: 24 時間処理 S9＋: 1 時間処理	0-45,000 μg/mL	＋[c]	＋[c]	Norppa & Jarventaus, 1989
		ヒト末梢血リンパ球 (男性のみ)	異数性 S9-: 24 時間処理 S9＋: 1 時間処理	S9-: 0-11,000 μg/mL S9＋: 0-45,000 μg/mL	＋[c]	＋[c]	Norppa & Jarventaus, 1989
		ヒト末梢血リンパ球 (男女)	ND	0-2,750 μg/mL	＋[d]	＋[b]	Howard et al., 1985
			24 時間処理	2,500-7,500 μg/mL	－	ND	Kristiansen & Scott, 1989
			3 時間処理	550-5,500 μg/mL	＋[b]	＋[b]	Sheldon, 1989a
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	16-5,000 μg/mL	－	－	Douglas et al., 1985; Gulati et al., 1985; Lane et al., 1985; Natarajan et al., 1985; Norppa & Jarventaus, 1989; van Went, 1985

	試験名	試験材料	処理条件	物質組成用量	結果 －S9	結果 ＋S9	文献
		Wistar ラット肝細胞 (RL_4)	ND	ND	－	ND	Priston & Dean, 1985
		ヒト末梢血リンパ球	24 時間処理	10-1,000 μg/mL	－	－	Obe et al., 1985
	DNA 一本鎖切断試験	F344 ラット肝細胞	ND	ND	－	ND	Bradley, 1985
		CHO 細胞	ND	ND	－	－	Douglas et al., 1985; Lakhanisky & Hendrickx, 1985
	不定期 DNA 合成試験	F344 雄ラット初代肝細胞	ND	ND	－	ND	Probst & Hill, 1985; Williams et al., 1985
	DNA 合成阻害試験	ヒト線維芽細胞	ND	30-120 μg/mL	－	－	Slamenova et al., 1986
	細胞間連絡阻害試験	チャイニーズハムスター V79/4K-1、V79-M13 細胞	ND	ND	－	ND	Scott et al., 1985
		チャイニーズハムスターV79 細胞	ND	ND	－	ND	Umeda et al., 1985
	形質転換試験	マウス BALB/c-3T3 細胞	S9-: 72 時間処理 S9＋: 48 時間処理	250-7,500 μg/mL	－	＋[c]	Matthews et al., 1985
		マウス C3H $10T_{1/2}$ 細胞	ND	-S9: 4,570 μg/mL ＋S9: 3,750 μg/mL	(＋)[b]	±	Lawrence & McGregor, 1985
					－	ND	Nesnow et al., 1985
		シリアンハムスター胚細胞	7 日間処理	0.01-100 μg/mL	＋[b]	ND	Barret & Lamb, 1985
			ND	1-1,000 μg/mL pH 6.70	－	ND	Greene et al., 1979 :LeBoeuf et al., 1989
				60-300 μg/mL	±	ND	Sanner & Rivedal, 1985
		シリアンハムスター胚細胞 SA7	ND	ND	－	ND	Greene et al., 1979; Hatch & Anderson, 1985
		Fischer ラット RLV 細胞	ND	ND	－	ND	Suk & Humphreys, 1985
in vivo	体細胞突然変異試験	ショウジョウバエ	ND	22,000-91,000 μg/mL	＋		Fujikawa et al., 1985
			6 時間処理	50,000-200,000 μg/mL	＋[e]		Wurgler et al., 1985

	試験名	試験材料	処理条件	物質組成用量	結果 －S9 ＋S9	文献
			72 時間処理	1,000-5,000 μg/mL	(＋)[e]	
			SLRL test	284-2,270 μg/mL	(＋)[f]	Vogel, 1989
			SMART test		(＋)[f]	
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	ND	ND	－	Foureman et al., 1994
	マウススポットテスト	(C57BL×T)F_1 マウス	妊娠 9 日目腹腔内投与	400、500 mg/kg	±	Fahrig, 1989
		(T×HT)F_1 マウス雌	妊娠 9 日目腹腔内投与	500、700 mg/kg	±[g]	Neuhause-Klaus & Lehmacher, 1989
	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	ND	ND	－	Ishidate & Odagiri, 1989
		C57BL マウス骨髄細胞	ND	ND	－	Sheldon, 1989b
	DNA 一本鎖切断試験	Fischer344 ラット肝細胞	ND	ND	－	Bermudez et al., 1989
	DNA 一本鎖切断/アルカリ溶出試験	SD ラット肝細胞	ND	ND	－	Kitchin & Brown, 1989
		ICR マウス肝細胞 SD ラット肝細胞	腹腔内投与	580 mg/kg	＋ ＋	Parodi et al., 1989
	DNA 一本鎖切断	SD ラット肝細胞	腹腔内投与 viscometric unwinding method	580 mg/kg	－	
			fluometric unwinding method		－	
	不定期 DNA 合成試験	Fischer ラット雄肝細胞	ND	ND	－	Bermudez et al., 1989
		F344 ラット精母細胞	ND	ND	－	Working, 1989
	姉妹染色分体交換試験	B6C3F_1 マウス骨髄細胞	ND	ND	－	McFee & Lowe, 1989
	染色体異常試験	B6C3F_1 マウス骨髄細胞	ND	ND	－	Adler & Ingwersen, 1989; McFee & Lowe, 1989
	遺伝子交叉/組換え試験	ショウジョウバエ	ND	ND	－	Vogel, 1985; Wurgler et al., 1985
	精子形態異常試験	B6C3F_1 マウス細胞	ND	ND	－	Salamone, 1989

＋: 陽性　－: 陰性　(＋) : 弱い陽性　±: inconclusive　ND: データなし

a) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞、CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

b) : 著者は＋または (＋) と評価しているが、本評価書では用量依存性が認められないと判断

c) : 著者は＋または (＋) と評価しているが、本評価書では非常に高用量群での陽性で用量依存性が認められないと判断
d) : ただし誘発頻度は低い
e) : 高用量群での用量依存性あり
f) : 雌では弱い陽性、雄では陰性
g) : 500 mg/kg 群の 5 回中 4 回で陽性

表 8-7　ε-カプロラクタムの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	ND	－	ND	ND
カビ／酵母／植物	ND	＋、－	－	－ (遺伝子変換)
昆虫	ND	(＋)、－ (*in vivo*)	ND	ND
ほ乳類培養細胞	－	－	(＋)、－	(＋)、－ (形質転換) － (細胞間連絡阻害)
ヒト培養細胞 (*in vitro*)	－	－	＋、－	ND
ほ乳動物 (*in vivo*)	＋、－	ND	－	± (マウススポット) － (精子形態異常)

＋: 陽性; －: 陰性; (＋): 弱い陽性; ±: inconclusive; ND: データなし

8.3.7　発がん性

雌雄の B6C3F$_1$ マウスにε-カプロラクタムを 0、7,500、15,000 ppm (雄: 0、1,050、2,460 mg/kg/日、雌: 0、1,460、3,240 mg/kg/日相当) 含む飼料を 103 週間与えた試験では、投与の影響による腫瘍の発生はみられなかった (U.S. NTP, 1982)。

雌雄の F344 ラットにε-カプロラクタムを 0、3,750、7,500 ppm (雄: 0、290、550 mg/kg/日、雌: 0、290、530 mg/kg/日相当) 含む飼料を 103 週間与えた試験では、投与の影響による腫瘍の発生はみられなかった (U.S. NTP, 1982)。

ε-カプロラクタムの国際機関等での発がん性評価を表 8-8 に示す。

IARC は、ε-カプロラクタムをグループ 4 (ヒトに対しておそらく発がん性がない物質) に分類している。なお、ACGIH でも 2003 年に従来の A4 から A5 (ヒトに対して発がん性物質として疑えない物質) に分類を変更している。

表 8-8　ε-カプロラクタムの国際機関等での発がん性評価

機関 /出典	分類	分類基準
IARC (2003)	グループ 4	ヒトに対しておそらく発がん性を示さない物質。
ACGIH (2003) [1)]	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2003)	―	評価されていない。
U.S. EPA (2003)	―	評価されていない。
U.S. NTP (2002)	―	評価されていない。

1) 2003 年に A4 から A5 (ヒトに対して発がん性物質として疑えない物質) に変更された

8.4　ヒト健康への影響 (まとめ)

ε-カプロラクタムは実験動物に経口投与された場合、速やかに胃から吸収され、全身に移行し、代謝、排泄される。マウスの経口投与では胆汁排泄はみられておらず、ラット及びウサギの腹腔内投与では、尿及び糞中に未変化体、また、尿中に数種類の代謝物が検出されている。

比較的高濃度のε-カプロラクタムに暴露された作業従事者では、鼻、喉、眼等の暴露部位に刺激性を示している。

ε-カプロラクタムの急性毒性で、ラットの経口投与による LD_{50} は 1,200～1,600 mg/kg、吸入経路の LC_{50} は 300 mg/m^3 (2 時間) である。実験動物に対する高用量投与ではけいれん等、神経系への影響がみられている。皮膚に対して軽度、眼に対して中等度の刺激性が認められているが、モルモットを用いた感作性試験では、陰性である。

反復投与試験において、経口投与では体重増加抑制や肝臓、腎臓等の相対重量増加、腎臓の近位尿細管の硝子滴変性がみられ、ラットやイヌにおける 750 mg/kg/日以上の高投与量群では肝臓の限局性の壊死や腎臓の混濁腫脹等の病理組織学的変化、貧血も認められている。経口投与試験における最小の NOAEL はラットを用いた 90 日間経口投与試験における雄に対する腎臓の近位尿細管の硝子滴変性を指標とした 25 mg/kg/日である。吸入暴露では、喉頭粘膜上皮の角質化等がみられており、ラットを用いた 13 週間吸入暴露試験の局所影響に対する NOAEL が 66 mg/m^3 である。なお、全身影響に対する NOAEL は得られていない。

3 世代にわたる経口投与 (混餌) 試験では、生殖・発生に関する影響はみられていない。発生毒性試験では、経口投与の場合、高用量群で母動物の体重増加抑制や死亡率の増加、吸収胚の増加、胎児の体重低値、胎児の過剰肋骨出現頻度増加がみられたが、奇形はみられていない。吸入暴露では、反復投与毒性で求められた NOAEL よりも高濃度暴露群で、胚死亡率の増加、妊娠期間の延長、死産の増加、胎児の体重低値がみられている。

遺伝毒性については、復帰突然変異試験、DNA 損傷性を調べた試験、遺伝子突然変異試験等、大多数の *in vitro* 試験及び *in vivo* 系の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験、DNA 一本鎖切断試験、伴性劣性致死試験等、多くの報告例で陰性であり、一部非常に高用量でみられた陽性結果はほとんど用量依存性が認められていないことから、ε-カプロラクタムは遺伝毒性を示さないと考えられる。

発がん性に関しては、マウス、ラットともに投与の影響による腫瘍の発生はみられていない。IARC は、ε-カプロラクタムをグループ 4 (ヒトに対しておそらく発がん性がない物質)、ACGIH

でも A5 (ヒトに対して発がん性物質として疑えない物質) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

環境庁では公共用水域 (河川、湖沼、海域) 中の濃度について 1991 年度に測定しているが、いずれも不検出 (検出限界 0.2μg/L) であり、測定年度も古いことから、本評価書ではモデル推定値のほうが現状に近いと考え、ε-カプロラクタムの EEC として河川水中濃度のモデル推定値の 65μg/L を用いる (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるε-カプロラクタムの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1に示す。3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類については長期毒性試験のデータ (Murin et al., 19997) が報告されており、甲殻類及び魚類については急性毒性のデータ (Loewengart, 1984) が報告されている (7.参照)。[1)]

これらの結果から、ε-カプロラクタムの環境中の生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコの 48 時間 LC_{50} の 820 mg/L (Loewengart, 1984) を採用する。

表9-1 ε-カプロラクタムの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	*Selenastrum capricornutum*[1)] (ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	72 時間 NOEC 生長阻害	1,250	Murin et al., 1997
甲殻類	***Daphnia magna*** **(ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)**	**48 時間 LC_{50}**	**820**	**Loewengart, 1984**
魚類	*Lepomis macrochirus* (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	120 時間 LC_{50}	880	Loewengart, 1984

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

ε-カプロラクタムの環境中の生物に対する MOE を、オオミジンコの 48 時間 LC_{50} の 820 mg/L を用いて、以下のように算出した。

---

1) 甲殻類については長期毒性データがあるが、確定値が得られていないので急性毒性データを採用する。

MOE＝LC_{50} / EEC

＝820,000 (μg/L) / 65 (μg/L)

＝13,000

不確実係数：室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数 (100)

不確実係数積：1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 13,000 であり、不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではε-カプロラクタムが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。ε-カプロラクタムのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には長期の動物試験データを用いることとする。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量 (NOAEL) をヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量で除した値である暴露マージン (MOE) と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

ε-カプロラクタムは、大気、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されることが推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2に示す (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 0.052、2.6、2.7 をヒト健康に対するリスク評価に用いることとした。

表 9-2 ε-カプロラクタムの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 (μg/人/日)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)
吸入	大気 (呼吸)	2.6	0.052
経口	飲料水	130	2.6
	食物 (魚類)	2.4	
	小計	132	
全経路	合計	135	2.7

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ε-カプロラクタムの反復投与毒性に関しては、吸入及び経口のいずれの投与経路でも臓器への影響が認められている。

吸入経路では、ラットの 13 週間全身暴露試験における喉頭粘膜上皮の角質化や過形成を指標とした NOAEL である 70 mg/m^3 を採用する (Reinhold et al., 1998)。この値は 6 時間/日、5 日/週の頻度の吸入暴露試験で得られた値であるので、吸入による体重 1kg あたり 1 日推定摂取量に

換算すると、9.3 (mg/kg/日)[1] となる。

経口経路では、ラットの 90 日間経口投与 (混餌) 試験の結果から腎臓の近位尿細管の硝子滴変性を指標とした NOAEL である 25 mg/kg/日を採用する (Central Institute Research, 1971)。

生殖・発生毒性について、3 世代にわたる経口投与 (混餌) 試験では、生殖・発生に関する影響はみられなかった。吸入暴露では、反復投与毒性で求められた NOAEL70 mg/m^3 よりも高濃度暴露群で、胚死亡率の増加、妊娠期間の延長、死産の増加、胎児の体重低値がみられた。

遺伝毒性については、復帰突然変異試験、DNA 損傷性を調べた試験、遺伝子突然変異試験等、大多数の *in vitro* 試験及び *in vivo* 系の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験、DNA 一本鎖切断試験、伴性劣性致死試験等、多くの報告例で陰性であり、一部非常に高用量でみられた陽性結果はほとんど用量依存性が認められていないことから、ε-カプロラクタムは遺伝毒性を示さないと考えられる。

発がん性に関しては、マウス、ラットともに投与の影響による腫瘍の発生はみられていない。また、IARC は、ε-カプロラクタムをグループ 4 (ヒトに対しておそらく発がん性がない物質) に分類している。

なお、U.S. EPA は 1988 年に評価しており、3 世代にわたる経口投与 (混餌) 試験 (Serota et al., 1988) より 1,000 ppm を NOAEL とし、吸入暴露については評価していない (U.S. EPA, 2003)。我が国の環境省でも経口経路については同報告 (Serota et al., 1988) から 1,000 ppm を NOAEL とし、吸入暴露については雄ラットの 2.5 か月間吸入暴露試験 (Gabrielyan et al., 1975) より 11 mg/m^3 を NOAEL としている (環境省, 2003)。

2003 年現在、IPCS、EU、カナダ環境省・保健省、及びオーストラリア保健・高齢者担当省はε-カプロラクタムについてのリスク評価を行なっていない。

9.2.3 暴露マージンの算出

吸入経路、経口経路及び 1 日合計推定摂取量に対する暴露マージン (MOE) を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットの 13 週間の吸入暴露試験から得られた NOAEL 70 mg/m^3 (換算値: 9.3 mg/kg/日相当) を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL の換算値 / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量

＝9,300 (μg/kg/日) / 0.052 (μg/kg/日)

＝180,000

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積：500

---

[1] NOAEL の換算値 ＝70 (mg/m^3)×0.26 (m^3/日呼吸量)×6 (時間) / 24 (時間)×5 (日) / 7 (日)×1.0 (吸収率)/ 0.35 (kg 体重)
＝9.3 (mg/kg/日)

b.　経口経路での暴露マージン

ラットの 90 日間経口投与 (混餌) 試験から得られた NOAEL 25 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量

＝25,000 (μg/kg/日) / 2.6 (μg/kg/日)

＝9,600

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積：500

c.　1 日合計推定摂取量に対する暴露マージン

経口及び吸入経路の無毒性量のうち、より低値である吸入経路の 9.3 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL の換算値 / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量

＝9,300 (μg/kg/日) / 2.7 (μg/kg/日)

＝3,400

この場合、不確実係数積は吸入経路での 500 とした。

表9-3　ε-カプロラクタムの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)	NOAEL の換算値 (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.052	9.3	180,000	500 [1)]
経口	2.6	25	9,600	500 [1)]
全経路 (合計)	2.7	9.3 [2)]	3,400	500 [1)]

1) 種差 (10)×個人差 (10)×試験期間の修正係数 (5)

2) 経口ならびに吸入経路の各毒性量から、より低値である 9.3 mg/kg/日を採用した。

9.2.4　ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示したように、いずれの場合も、ε-カプロラクタムの MOE は不確実係数積よりも大きく、一般毒性については、現時点ではε-カプロラクタムがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文　　献 (文献検索時期：2002 年 4 月[1])

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

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.

Adler, I.-D. and Ingwersen, I. (1989) Evaluation of chromosomal aberrations in bone marrow of 1C3F1 mice. Mutat. Res., 224, 343–345. (IARC, 1999 から引用)

Allied Chemical (1983) Effects of Subchronic Dietary Caprolactam Treatment on Specific Renal Functional Parameters in Adult Rats (Vol 1 of 3), EPA Doc. No. 86-870000741, Fiche No. OTS0514848

Amacher, D.E. and Turner, G.N. (1985) Tests for gene mutational activity in the L5178Y/TK assay system. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 487–496. (IARC, 1999 から引用)

Arni, P. (1985) Induction of various genetic effects in the yeast Saccharomyces cerevisiae strain D7. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 217–224. (IARC, 1999 から引用)

Baker, R.S.U. and Bonin, A.M. (1985) Tests with the Salmonella plate-incorporation assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 177–180. (IARC, 1999 から引用)

Barrett, J.C. and Lamb, P.W. (1985) Tests with the Syrian hamster embryo cell transformation assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 623–628.

BASF (1965) Toxicity report of laurinlactum/caprolactam in rabbits and cats. EPA Doc. I.D. 86-870000920, OTS0515358.

BASF (1987) Unpublished data. (EU: IUCLID, 2000 から引用)

BASF (未公表) Unpublished data. (EU: IUCLID, 2000 から引用)

Bayer (1962) Sub-acute, chronic, reproduction and metabolic studies on e-caprolactam. EPA Doc. I.D. 86-950000192, OTS0557704.

Bayer (1980) Ninety-day toxicity study of caprolactam in dogs. Hazleton Laboratories, EPA Doc. I.D. 86-950000198, OTS0557710.

Bermudez, E., Smith-Oliver, T. and Delehanty, L.L. (1989) The induction of DNA-strand breaks and unscheduled DNA synthesis in F-344 rat hepatocytes following in vivo administration of caprolactam or benzoin. Mutat. Res., 224, 361–364. (IARC, 1999 から引用)

Boyce Thompson (1979) Phytotoxicity test with caprolactam report number two. EPA Doc. I.D. 86-870000734, OTS0514841.

Bradley, M.O. (1985) Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5,

1) データベースの検索を 2002 年 4 月、2003 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。

353–357. (IARC, 1999 から引用)

Brooks, T.M., Gonzalez, L.P., Calvert, R. and Parry, J.M. (1985) The induction of mitotic gene conversion in the yeast Saccharomyces cerevisiae strain JD1. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 225–228. (IARC, 1999 から引用)

Carere, A., Conti, G., Conti, L. and Crebelli, R. (1985) Assays in Aspergillus nidulans for the induction of forward-mutation in haploid strain 35 and for mitotic nondisjunction, haploidization and crossing-over in diploid strain P1. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 307–312. (IARC, 1999 から引用)

Central Institute Research (1970) Subchronic (90-day) toxicity study with caprolactam in Albino rats. EPA Doc. I.D. 86-870000716, OTS0514823.

Central Institute Research (1971) Subchronic (90-day) toxicity study with caprolactam in Sprague-Dawley Albino rats. EPA Doc. I.D. 86-870000715, OTS0514822.

Crespi, C.L., Ryan, C.G., Seixas, G.M., Turner, T.R. and Penman, B.W. (1985) Tests for mutagenic activity using mutation assays at two loci in the human lymphoblast cell lines TK6 and AHH-1. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 497–516.

Danford, N. (1985) Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 397–411. (IARC, 1999 から引用)

Douglas, G.R., Blakey, D.H., Liu-lee, V.W., Bell, R.D.L. and Bayley, J.M. (1985) Alkaline sucrose sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 359–366. (IARC, 1999 から引用)

EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.

Fahrig, R. (1989) Possible recombinogenic effect of caprolactam in the mammalian spot test. Mutat. Res., 224, 373–375.

Ferguson, L.R. (1985) Petite mutagenesis in Saccharomyces cerevisiae strain D5. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 229–234. (IARC, 1999 から引用)

Ferguson, W.S. (1972) Data supplied to TLV committee from Allied Chemical Corp., Morristown, N.J. (ACGIH, 2001 から引用)

Ferguson, W.S. and Wheeler, D.D. (1973) Caprolactam vapor exposures. Am. ind. Hyg. Assoc. J., 34, 384-389.

Fortmann, L. and Rosenberg, A. (1984) Chemosphere, 13, 53-65. (U.S.NLM:HSDB, 2002 から引用)

Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1994) Chemical mutagenesis testing in Drosophila. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mol. Mutag., 23, 51–63. (IARC, 1999 から引用)

Fox, M. and Delow, G.F. (1985) Tests for mutagenic activity at the HGPRT locus in Chinese hamster

V79 cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 517–523. (IARC, 1999 から引用)

Fujikawa, K., Ryo, H. and Kondo, S. (1985) The Drosophila reversion assay using the unstable zeste-white somatic eye color system. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 319–324.

Gabrielyan, N.I., Kuchukhidze, G.E. and Chirkova, E.M. (1975) Characterization of the general and gonadotropic action of caprolactam (Russ.). Gig. Tr. prof. Zabol., 10, 40-42. (IARC, 1986 から引用)

Gad, S.C., Robinson, K., Serota, D.G. and Colpean, B.R. (1987) Developmental toxicity studies of caprolactam in the rat and rabbit. J. appl. Toxicol., 7, 317–326.

Garner, R.C. and Campbell, J. (1985) Tests for the induction of mutations to ouabain or 6-thioguanine resistance in mouse lymphoma L5178Y cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 525–529. (IARC, 1999 から引用)

Goldblatt, M.W., Farguharson, M.E., Bennett, G. and Askew, B.M. (1954) e-Caprolactam. Br. J. ind. Med., 11, 1-10.

Greene, E.J., Friedman, M.A. and Sherrod, J.A. (1979) In vitro mutagenicity and cell transformation screening of caprolactam. Environ. Mutag., 1, 399–407. (IARC, 1999 から引用)

Gulati, D.K., Sabharwal, P.S. and Shelby, M.D. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 413–426.

Hatch, G.G. and Anderson, T.M. (1985) Assays for enhanced DNA viral transformation of primary Syrian hamster embryo (SHE) cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 629–638. (IARC, 1999 から引用)

Hazleton Laboratories (1980) Ninety day toxicity study in dogs with caprolactum (Final report). EPA Doc. I.D. 86-870000738, OTS0514845.

Hohensee, F. (1951) [Pharmacologic and physiological action of e-caprolactam.] Faserforsch. Textiltech., 8, 299–303 (in German). (IARC, 1979 から引用)

Howard, C.A., Sheldon, T. and Richardson, C.R. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations in human peripheral lymphocytes in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 457–467.
(http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (1979) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 19, 115-130.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 39, 247-276.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 71, 383-400.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of

Carcinogenic Risks to Humans. (http://www.iarc.fr から引用).

ILO, International Labour Office (1971) Encyclopedia of Occupational Health and Safety. Volumes I and II. New York, McGraw-Hill Book Co., 1093.

Industrial Health Foundation (1991) Dermal sensitization studies in guinea pigs with caprolactam (final report). Springborn Laboratories, EPA Doc. I.D. 86-910000795, OTS0529427.

Inge-Vechtomov, S.G., Pavlov, Y.I., Noskov, V.N., Repnevskaya, M.V., Karpova, T.S., Khromov-Borisov, N.N., Chekuolene, J. and Chitavichus, D. (1985) Tests for genetic activity in the yeast Saccharomyces cerevisiae: study of forward and reverse mutation, mitotic recombination and illegitimate mating induction. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 243–255. (IARC, 1999 から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)Ishidate, M., Jr and Odagiri, Y. (1989) Negative micronucleus tests on caprolactam and benzoin in ICR/JCL male mice. Mutat. Res., 224, 357–359. (IARC, 1999 から引用)

Ishidate, M., Jr and Sofuni, T. (1985) The in vitro chromosomal aberration test using Chinesehamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 427–432. (IARC, 1999 から引用)

Izmerov, N.F., ed. (1983) Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicity and Hazards of Chemicals, Caprolactum (No. 35), Moscow, International Register of Potentially Toxic Chemicals, Centre of International Projects. (IARC, 1986 から引用)

Khadzhieva, E.D. (1969) Effect of caprolactam on the reproductive functions of albino rats. Hyg. Sanit., 34, 28-32.

Kirk, L.K., Lewis, B.A., Ross, D.A. and Morrison, M.A. (1987) Identification of ninhydrin-positive caprolactam metabolites in the rat. Food chem. Toxicol., 25, 233–239.

Kitchin, K.T. and Brown, J.L. (1989) Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver. Teratog. Carcinog. Mutag., 9, 273–285. (IARC, 1999 から引用)

Knaap, A.G.A.C. and Langebroek, P.B. (1985) Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase locus and the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 531–536. (IARC, 1999 から引用)

Knie, J., Halke, A., Juhnke, I. and Schiller, W. (1983) Results of Studies on Chemical Substances with Four Biotests. (Ergebnisse Der Untersuch-Ungen Von Chemischen Stoffen Mit Vier Biotests). Dtsch.Gewaesserkd.Mitt., 27, 77-79. (GER) (ENG ABS) (OECDG Data File) (U.S. EPA, 2002a から引用)

Kristiansen, E. and Scott, D. (1989) Chromosomal analyses of human lymphocytes exposed in vitro to caprolactam. Mutat. Res., 224, 329–332. (IARC, 1999 から引用)

Kuroda, Y., Yokoiyama, A. and Kada, T. (1985) Assays for the induction of mutations to 6-thioguanine resistance in Chinese hamster V79 cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D.

eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 537– 542. (IARC, 1999 から引用)

Kuroki, T. and Munakata, K. (1985) Assays for the induction of mutations to ouabain resistance in V79 Chinese hamster cells in culture with cell- or microsome-mediated metabolic activation. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 543–545. (IARC, 1999 から引用)

Lakhanisky, T. and Hendrickx, B. (1985) Induction of DNA single-strand breaks in CHO cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 367–370. (IARC, 1999 から引用)

Lane, A.M., Phillips, B.J. and Anderson, D. (1985) Tests for the induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 451–455. (IARC, 1999 から引用)

Lawrence, N. and McGregor, D.B. (1985) Assays for the induction of morphological transformation in C3H/10T-1/2 cells in culture with and without S9-mediated metabolic activation. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 651–658. (IARC, 1999 から引用)

LeBoeuf, R.A., Kerckaert, G.A., Poiley, J.A. and Raineri, R. (1989) An interlaboratory comparison of enhanced morphological transformation of Syrian hamster embryo cells cultured under conditions of reduced bicarbonate concentration and pH. Mutat. Res., 222, 205–218.

Lefaux, R. (1968) Practical Toxicology of Plastics. Cleveland: CRC Press Inc.

Lewis, R.J. (1996) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, 647.

Liber, H.L. (1985) Mutation tests with Salmonella using 8-azaguanine resistance as the genetic marker. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 213–216. (IARC, 1999 から引用)

Liu, F., Bao, Y. and Zheng, C.L. (1988) The investigation on the effect of caprolactam on the sexual functions of a female worker. J. China Work Health Occupat. Dis., 6, 201-203.

Loewengart, G. (1984) Risk Assessment, Caprolactam. Proc. Symp. Ind. Approach Chem., 36-52.

Lomonova, G.V. (1966) [Toxicity of caprolactam.] Gig. Tr. prof. Zabol., 10, 54–57. (in Russian) (IARC, 1986 から引用)

Loprieno, N., Boncristiani, G., Forster, R. and Goldstein, B. (1985) Assays for forward mutation in Schizosaccharomyces pombe strain P1. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 297–306. (IARC, 1999 から引用)

Mackay, D., Paterson, D. and Shiu, W.Y. (1992) Generic Models for evaluating the regional fate of chemicals. Chmosphere, **24**,695-717.

Marhold, J.P. (1986) Prehled prumyslove toxikologie; Organicke Latky. Czechoslovakia, Avicenum. (U.S. NIOSH, 2002 から引用)

Martynova, A.P., Lotis, V.M., Khadzhieva, E.D. and Gaidova, E.S. (1972) Occupational hygiene of women engaged in the production of capron (6-handecanone) fibre (Russ.). Gig. Tr. prof. Zabol., 11, 9-13. (IARC, 1986 から引用)

Matsushima, T., Muramatsu, M. and Haresaku, M. (1985) Mutation tests on Salmonella typhimurium by the preincubation method. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 181–186. (IARC, 1999 から引用)

Matthews, E.J., DelBalzo, T. and Rundell, J.O. (1985) Assays for morphological transformation and mutation to ouabain resistance of BALB/c-3T3 cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 639–650.

McFee, A.F. and Lowe, K.W. (1989) Caprolactam and benzoin: tests for induction of chromosome aberrations and SCEs in mouse bone marrow. Mutat. Res., 224, 347–350. (IARC, 1999 から引用)

Mehta, R.D. and von Borstel, R.C. (1985) Tests for genetic activity in the yeast Saccharomyces cerevisiae using strains D7-144, XV185-14c and RM52. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 271–284.

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

Murin, M., Gavora, J., Drastichova, I., Duksova, E., Madsen, T., Torslov, J., Damborg, A., Tyle, H. and Pedersen, F. (1997) Aquatic Hazard and Risk Assessment of Two Selected Substances Produced in High Volumes in the Slovak Republic. Chemosphere, 34, 179-190. (U.S. EPA, 2002a から引用)

Myhr, B., Bowers, L. and Caspary, W.J. (1985) Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 555–568. (IARC, 1999 から引用)

Natarajan, A.T., Bussmann, C.J.M., van Kesteren-van Leeuwen, A.C., Meijers, M. and van Rijn, J.L.S. (1985) Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 433–437. (IARC, 1999 から引用)

Nesnow, S., Curtis, G. and Garland, H. (1985) Tests with the C3H/10T-1/2 clone 8 morphological transformation bioassay. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 659–664. (IARC, 1999 から引用)

Neuhauser-Klaus, A. and Lehmacher, W. (1989) The mutagenic effect of caprolactam in the spot test with (T X HT)F1 mouse embryos. Mutat. Res., 224, 369–371.

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

Norppa, H. and Jarventaus, H. (1989) Induction of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges by caprolactam in vitro. Mutat. Res., 224, 333–337. (IARC, 1999 から引用)

Obe, G., Hille, A., Jonas, R., Schmidt, S. and Thenhaus, U. (1985) Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 439–442.

Oberly, T.J., Bewsey, B.J. and Probst, G.S. (1985) Tests for the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 569–582.

Pagga, U. and Guenthner, W. (1982) pp 498-504 in Communities Eur. 7549 Environ. Qual. Life. (U.S. NLM, 2002 から引用)

Palitti, F., Fiore, M., De Salvia, R., Tanzarella, C., Ricordy, R., Forster, R., Mosesso, P., Astolfi, S. and Loprieno, N. (1985) Tests for the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 443–450. (IARC, 1999 から引用)

Parodi, S., Abelmoschi, M.L., Balbi, C., De Angeli, M.T., Pala, M., Russo, P., Taningher, M. and Santi, L. (1989) Qualitative and quantitative procedures for health risk assessment. Mutat. Res., 224, 379-384.

Parry, J.M. and Eckardt, F. (1985a) The detection of mitotic gene conversion, point mutation and mitotic segregation using the yeast Saccharomyces cerevisiae strain D7. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 261–269. (IARC, 1999 から引用)

Parry, J.M. and Eckardt, F. (1985b) The induction of mitotic aneuploidy, point mutation and mitotic crossing-over in the yeast Saccharomyces cerevisiae strains D61-M and D6. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 285–295. (IARC, 1999 から引用)

Petrov, N.V. (1975) [Health status of women working in the chemical fiber industry according to data of medical examinations .] Vrach. Delo, 10, 145–148 (in Russian). (IARC, 1979 から引用)

Pitter, P. (1976) Water Res. 10, 231-5. (U.S. NLM, 2002 から引用)

Polushkin B.V. (1964) K toksikologii i farmakologii kaprolaktama. Farmakol. Toksikol. Moskva 2, 234. (Abstr. In Food Cosmet. Toxicol. 2, 754.)

Priston, R.A.J. and Dean, B.J. (1985) Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister-chromatic exchanges in rat liver (RL4) cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 387–395. (IARC, 1999 から引用)

Probst, G.S. and Hill, L.E. (1985) Tests for the induction of DNA-repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 381–386. (IARC, 1999 から引用)

Reinhold, R.W., Hoffman, G.M., Bolte, H.F., Rinehart, W.E., Rusch, G.M., Parod, R.J. and Kayser, M. (1998) Subchronic inhalation toxicity study of caprolactam (with a 4-week recovery) in the rat via whole-body exposures. Toxicol. Sci., 44, 197-205.

Rexroat, M.A. and Probst, G.S. (1985) Mutation tests with Salmonella using the plateincorporation assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 201–212. (IARC, 1999 から引用)

Salamone, M.F. (1989) Abnormal sperm assay tests on benzoin and caprolactam. Mutat. Res., 224, 385–389. (IARC, 1999 から引用)

Sanner, T. and Rivedal, E. (1985) Tests with the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 665–671.

Scott, J.K., Davidson, H. and Nelmes, A.J. (1985) Assays for inhibition of metabolic cooperation between mammalian cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 613–618. (IARC, 1999 から引用)

Serota, D.G., Hoberman, A.M., Friedman, M.A. and Gad, S.C. (1988) Three-generation reproduction study with caprolactam in rats. J. Appl. Toxicol., 8, 285–293.

Shama, G. and Wase, D.A.J. (1981) Biodegradation of epsilon–caprolactam and some related compounds: A review. Int. Biodeterior. Bull. 17, 1-9. (U.S. NLM, 2002 から引用)

Sheldon, T. (1989a) Chromosomal damage induced by caprolactam in human lymphocytes. Mutat. Res., 224, 325–327. (IARC, 1999 から引用)

Sheldon, T. (1989b) An evaluation of caprolactam and benzoin in the mouse micronucleus test. Mutat. Res., 224, 351–355. (IARC, 1999 から引用)

Slamenova, D., Budayova, E., Gabelova, A. and Dusinska, M. (1986) Pre-screening of carcinogens by studying of DNA synthesis inhibition and gene mutations in mammalian cells. Neoplasma, 33, 699-706.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC , Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm から引用)

Styles, J.A., Clay, P. and Cross, M.F. (1985) Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase and the Na＋/K＋ ATPase loci in two different mouse lymphoma cell lines in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 587–596. (IARC, 1999 から引用)

Suk, W.A. and Humphreys, J.E. (1985) Assay for the carcinogenicity of chemical agents using enhancement of anchorage-independent survival of retrovirus-infected Fischer rat embryo cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 673–683. (IARC, 1999 から引用)

Trenel, J. and Kuhn, R. (1982) Bewertung Wassergefahrdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport. Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern (OECDG Data File). (U.S. EPA, 2002a から引用)

Umeda, M., Noda, K. and Tanaka, K. (1985) Assays for inhibition of metabolic cooperation by a microassay method. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 619–622. (IARC, 1999 から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (http://www.epa.gov/ecotox/から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS から引用).

U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.

U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank.(http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP, National Toxicology Program (1982) Carcinogenesis bioassay of caprolatum in F344 rats and B6C3F$_1$ mouse (feed study).

U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

van Went, G.F. (1985) The test for sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 469–477. (IARC, 1999 から引用)

Vogel, E.W. (1985) The Drosophila somatic recombination and mutation assay (SRM) using the white-coral somatic eye color system. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 313–317. (IARC, 1999 から引用)

Vogel, E.W. (1989) Caprolactam induces genetic alterations in early germ cell stages and in somatic tissue of D. melanogaster. Mutat. Res., 224, 339–342.

Waddell, W.J., Marlowe, C. and Friedman, M.A. (1984) The distribution of [14C]caprolactam in male, female and pregnant mice. Food Chem. Toxicol., 22, 293-303.

Williams, G.M., Tong, C. and Ved Brat, S. (1985) Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 341–345. (IARC, 1999 から引用)

Working, P.K. (1989) Assessment of unscheduled DNA synthesis in Fischer 344 pachytene spermatocytes exposed to caprolactam or benzoin in vivo. Mutat. Res., 224, 365–368. (IARC, 1999 から引用)

Wurgler, F.E., Graf, U. and Frei, H. (1985) Somatic mutation and recombination test in wings of Drosophila melanogaster. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 325–340.

Zdzienicka, M.Z. and Simons, J.W.I.M. (1985) Assays for the induction of mutations to 6-thioguanine and ouabain resistance in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 583–586.

Zeiger, E. and Haworth, S. (1985) Tests with a preincubation modification of the Salmonella/microsome assay. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D. eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 187–199. (IARC, 1999 から引用)

Zimmermann, F.K., Heinisch, J. and Scheel, I. (1985) Tests for the induction of mitotic aneuploidy in the yeast Saccharomyces cerevisiae strain D61-M. In: Ashby, J., de Serres, F.J. and Shelby, M.D.

eds., Progress in Mutation Research, Vol. 5, 235–242. (IARC, 1999 から引用)

化学工業日報社 (2002) 2002 年版化学工業年鑑.

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度経済産業省委託研究.

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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home,
http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html に記載あり)

化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).

環境省 (2002a) ε-カプロラクタムの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010460-1, 2002 年 3 月 29 日).

環境省 (2002b) ε-カプロラクタムのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010460-3, 2002 年 4 月 30 日).

環境省 (2002c) ε-カプロラクタムのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010460-2, 2002 年 4 月 30 日).

環境省 (2002d) ε-カプロラクタムのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010460-4, 2002 年 3 月 29 日).

環境省 (環境省環境保健部環境リスク評価室) (2003) 化学物質の環境リスク評価　第２巻, 化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価.

環境庁 (1992) 平成 4 年版化学物質と環境.

経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.

経済産業省 (2002) 平成 13 年度化学工業統計年報.

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〉.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm に記載あり)

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).

佐伯康治, 尾見信三編著 (1994) 新ポリマー製造プロセス, 工業調査会, 東京.

財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/から引用).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (http://unit.aist.go.jp/crm/admer/).

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　委託研究).

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(新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託研究).

通商産業省 (1983) 通商産業公報 (1983 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)
通商産業省 (1998) 平成9年度化学工業統計年報.
通商産業省 (1999) 平成10年度化学工業統計年報.
通商産業省 (2000) 平成11年度化学工業統計年報.
東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義尭 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発, 大気環境学会誌, **38**, 100-115.
日本化学工業協会 (2002a) (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).
日本化学工業協会 (2002b) PRTR対象物質簡易評価システムVersion2.0.
日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **45**, 147-171.
福井県 (2005) 第9回福井県嶺南地域流域検討会「笙の川水系の現状」 (http://www.info.oref.fukui.jp/kasen/reinan-9/shinginaiyou/reinan-9%20siryou3.pdf)

化学物質の初期リスク評価書

No.70　ε-カプロラクタム

作成経緯

2004 年 3 月	原案作成
2006 年 3 月	有害性評価部分：経済産業省・化学物質審議会管理部会・審査部会 第 25 回安全評価管理小委員会 審議 了承
2007 年 11 月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー　中西準子

有害性評価外部レビュア

環境中の生物への影響 (7 章)

神戸女学院大学人間科学部　山本義和

ヒト健康への影響 (8 章)

奈良県立医科大学腫瘍病理学教室　堤雅弘

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人　化学物質評価研究機構　金井勝彦
高久正昭
奈良志ほり
林浩次

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　小谷憲雄

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F
tel. 03-5804-6136　fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課
〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10
tel. 03-3468-4096　fax. 03-3481-1959