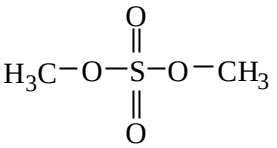
既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	98－27	官報公示整理番号	2－1673	CAS 番号	77－78－1
名　　称	硫酸ジメチル 別名：ジメチル硫酸		構 造 式		
分 子 式	$C_2H_6O_4S$		分 子 量	126.13	

市場で流通している商品(代表例)[1)]
純　度　　：99%
不純物　　：硫酸
添加剤又は安定剤：無添加

1. 物理・化学的性状データ

外　　観：無色液体[2, 3)]
融　　点：-27℃[3, 4)]、-31.4℃[2)]
沸　　点：188℃(一部分解)[3, 4)]
引 火 点：83.3℃(c.c.)[5)]、115.6(o.c.)[5)]
発 火 点：470℃[6)]
爆発限界：3.6～23.3%[6)]
比　　重：d_4^{20} 1.3322[3, 4)]
蒸気密度：4.35(空気 = 1)
蒸 気 圧：65 Pa(0.49 mmHg)(20℃)
分配係数：log Pow；0.03(計算値)[7)]
加水分解性：容易に加水分解して硫酸とメタノールを生成する。
　　加水分解半減期 = 1.2 時間(pH7)[8)]
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　15(基準ピーク, 1.0)、31(0.66)、95(0.66)、45(0.40)[9)]
吸脱着性：土壌吸着係数 Koc = 15.6[8)]
粒度分布：該当せず
溶 解 性：硫酸ジメチル／水；2.8 w/w%(18℃)(加水分解する)[3,4)]
　　アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に可溶。
換算係数：1 ppm = 5.24 mg/m^3
(気体, 20℃)　1 mg/m^3 = 0.191 ppm

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度　3,302 t(製造　3,050 t　　輸入　252 t)[10)]

放出・暴露量：文献なし

用　　途：メチル化剤、医薬品(ピリン剤、カフェイン、ビタミン等)原料、染料原料、農薬原料[1)]

3. 環境運命

1) 分解性

好気的

未馴化活性汚泥を種種源とした OECD 302B(本質的分解度試験：修正 Zahn-Wellens 試験)により 15 日間で 80%分解されたと報告されている[11)]。

嫌気的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 0.115 $\times 10^{-12}$ cm^3/分子・sec(計算値)で[11)]、OH ラジカル濃度を 5.0×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 69.8～139 日と計算される。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC_{50}(mg/ℓ) (暴露時間)	EC_{50}(mg/ℓ) (暴露時間) ：影響指標	OECD 分類基準(案)[12]
藻類	*Scenedesmus subspicatus*[11, 13] (セネデスムス)		46.9(72-h) ：増殖阻害	harmful
甲殻類	*Daphnia magna*[11,13] (オオミジンコ)		17(48-h) ：遊泳阻害	harmful
魚類	*Lepomis Macrochirus*[11,13] (ブルーギル)	7.5(96-h)		toxic
	Leuciscus idus[11, 13] (ウグイ)	14(96-h)		分類基準なし
	Menidia Berylliina[11,13] (タイドウォターシルバーサイド)	15(96-h)		分類基準なし

分類基準なし：試験生物種が OECD 分類基準の推奨生物種以外

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性[5, 8, 14, 15, 16, 17, 18)]

	マウス	ラット	モルモット
経口 LD_{50}	140 mg/kg	440-1,450 mg/kg	—
吸入 LC_{50}	75 ppm(17 min) 98 ppm(1h) 53 ppm(4h)	75 ppm(26 min) 64 ppm(1h) 9 ppm(4h)	75 ppm(24 min) 32 ppm(1h)
経皮 LD_{50}	—	—	—
皮下 LD_{50}	—	100 mg/kg	—
腹腔内 LD_{50}	61 mg/kg	—	—
静脈内 LD_{50}	—	40-90 mg/kg	—

実験動物に対する影響として眼や呼吸器への刺激性、粘膜の炎症がみられる他、高濃度暴露では興奮から嗜眠、昏睡に陥る。また、経皮投与では局所炎症の他、死に至る全身症状の悪化がみられる[5,8,18)]。吸入暴露では、ラットを 30 ppm に 4 時間暴露、ネコを 20 ppm に 11 分間暴露、サル及びモルモットを 26 ppm に 40 分間暴露した実験で死亡がみられている[5)]。

マウス、ラット、モルモットを 75 ppm に 17-26 分間吸入暴露した実験で、腎臓、脾臓、肝臓、肺のうっ血がみられ、組織検査では肺水腫及び気腫、気管支周囲炎、肝臓の脂肪変性及び巣状壊死がみられている[8, 16)]。

ラットを 9 ppm に 4 時間吸入暴露した実験で鼻汁、チアノーゼを伴った呼吸困難、肺充血、出血がみられ、肺の組織検査で肺胞の出血がみられている[8, 16)]。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に 10 mg を開放適用した実験で重度の刺激性を示し[14)]、13 mg(0.01 ml)を適用した実験では壊死を示す[17)]。

ウサギの眼に 0.05 ml を投与した実験[14)]、及び 15%溶液を 0.005 ml 適用した実験[17)]で重度の刺激性を示す。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 吸入暴露

マウスとラットを 1.66 ppm に 6 時間/回×1 回/2 週×15 ヵ月間暴露した実験で、生存率の低下がみられている[16)]。

ラットを 3、10 ppm に 5 日/週×19 週間暴露した実験で、3 ppm 以上で死亡、鼻腔の炎症、10 ppm で肺炎がみられている[15, 16, 19)]。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98 S9(-) 12.6-37.8 μg/ml[20]	＋
		ネズミチフス菌 TA1535 S9(-) 12.6-1,260 μg/plate[21]	＋
		ネズミチフス菌 TA1537、TA1538 S9(-) 12.6-1,260 μg/plate[21]	－
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TM35、TM677 S9(-) 12.6-37.8 μg/ml[20]	＋
	DNA 修復試験	大腸菌 PolA^{+}/PolA S9(-) 6,500 μg/ml[16, 18]	＋
	遺伝子組み換え試験	ネズミチフス菌 TS1121、TS1157[22]	＋
	染色体異常試験	マウス胎児細胞、ヒト線維芽細胞[23]	＋
	姉妹染色分体交換試験	CHL 細胞 S9(-) 1.3 μg/ml[16]	＋
		ヒト線維芽細胞 S9(-) 1.5 μg/ml[16, 18]	＋
	遺伝子突然変異 （HGPRT） 試験	CHO 細胞 1.26-2.52 μg/ml S9(-)[16, 18, 24]	＋
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞 S9(-) 8 μg/ml[16]	＋
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞 S9(-) 12.6 μg/ml[16,23]	＋
		ヒト線維芽細胞 S9(-) 200 μg/ml[16, 18]	＋
in vivo	染色体異常試験	ラット骨髄細胞 0.35 mg/kg[16]	＋
		マウス骨髄細胞 吸入暴露 0.04-3.85 ppm[16]	＋
		マウス及びラットのリンパ球 吸入暴露 0.06-3.85 ppm [16]	＋
	スポットテスト	マウス 吸入暴露 0.26-5 ppm[16]	＋
	優性致死試験	マウス[16,18]	－
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 48 mg/kg[18]	＋
	精巣 DNA 合成阻害	マウス[18]	＋
	宿主経由試験	ネズミチフス菌 TA1535、NMRI マウス 腹腔内投与、315 mg/kg[21]	＋

*－：陰性 ＋：陽性

6) 発がん性

(1) 吸入暴露

雌の CBA×C57BL/6 マウスを 0.08、0.20、3.85 ppm(0.4、1、20 mg/m^3)に 4 時間/日×5 日/週(期間不明)暴露した実験では、3.85 ppm で肺の腺腫発生率が有意に増加している[8, 16)]。

雌雄の NMRI マウスを 0.59 ppm(3 mg/m^3)に 6 時間/日×2 回/週×15 ヵ月間、1.66 ppm (8.7 mg/m^3)に 6 時間/日×1 回/2 週×15 ヵ月間暴露した実験では、全暴露群で肺癌、低用量群で胸腔の肉腫がみられている[8, 16)]。

BD ラットを 3、10 ppm(17、55 mg/m^3)に 1 時間/日×5 日/週×130 日間暴露した実験では、3 ppm 以上の群で鼻腔の扁平上皮癌、10 ppm 群で小脳の神経膠腫、胸腔のリンパ肉腫がみられているほか、3 ppm 群で嗅神経の悪性神経鞘腫、鼻腔神経上皮腫が発生している[8,16,19, 25)]。

雌雄の Wistar ラットを 0.59 ppm(3 mg/m^3)に 6 時間/日×2 回/週×15 ヵ月間、1.66 ppm (8.7 mg/m^3)に 6 時間/日×1 回/2 週×15 ヵ月間暴露した実験では、全暴露群で鼻腔の癌、0.50 ppm 群で胸腔の肉腫がみられている[8, 16)]。

雌雄の Golden ハムスターを 0.59 ppm(3 mg/m^3)に 6 時間/日×2 回/週×15 ヵ月間、1.66 ppm(8.7 mg/m^3)に 6 時間/日×1 回/2 週×15 ヵ月間暴露した実験では、1.66 ppm 群で肺癌がみられている[8, 16)]。

(2) 皮下投与

BD ラットに 16 mg/kg/week を投与した実験では、236-414 日間で投与部位の肉腫がみられている。同様に 8 mg/kg/week を 394 日間投与した実験では、投与部位の肉腫及び肝細胞癌がみられている[8, 16, 18, 19, 25)]。

BD ラットに 50 mg/kg を単回投与した実験では、投与部位の肉腫がみられている[16, 18, 25)]。

(3) 経胎盤投与

妊娠 15 日目の BD ラットに 20 mg/kg を単回静脈内投与した実験では、出生児に脳腫瘍が 3/59 でみられている[8,16, 19, 25)]。

7) 生殖・発生毒性

(1) 吸入暴露

ラットを 0.06、0.6 ppm(0.3、3 mg/m^3)に 1.5-4 ヵ月間暴露した実験で、生殖細胞及び胚上皮に異常はみられていない[16)]。

マウスとラットを 0.01-3.8 ppm(0.5-20 mg/m^3)に全妊娠期間暴露した実験で、着床前吸収胚と心血管奇形等の胎仔毒性がみられている[16)]。

マウスを 0.09-8 ppm(0.29-26 mg/m^3)に妊娠 1 日目から 13 日目までの 13 日間暴露した実験で、子宮内死亡または出生後死亡により生存児は得られていない[16)]。

ラットを 0.1、0.7、1.5 ppm に 6 時間/日で妊娠 7 日目から 16 日目までの 10 日間暴露した実験で、0.7、1.5 ppm では母動物の摂餌量と体重増加量が抑制されたが、胎仔毒性、奇形はみられていない[26)]。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

硫酸ジメチルの毒性は非常に強く、96 ppm(500 mg/m^3)に 10 分間の暴露で死に至る[16)]。本物質は眼、皮膚、粘膜に対し強い刺激や腐食作用を有し、眼、皮膚、粘膜に付着した場合、局所に激しい炎症が起り、発赤、水疱、浮腫を生じる[5,8,15,16,19)]。

低濃度に暴露されると、痂皮、羞明、眼瞼腫脹を伴う結膜炎や鼻及び咽頭の炎症が起る。中濃度の暴露の場合は、眼、鼻、咽頭、声帯に激しい炎症が起る。重症の場合は、肺障害により呼吸困難、肺炎症状を呈し、黄疸を伴う溶血、腎障害を併発して死亡する[5)]。

事故例では、本物質を舐めた後すぐ軟口蓋の刺激、のどの狭窄、流涎がみられ、24 時間後に突然声門の浮腫が生じ死亡している。剖検で上部消化管の腐食及び肺気腫が認められている[16)]。

本物質は粘膜からの吸収のほか皮膚からも吸収され、中枢神経症状を主とする全身中毒がみられる。主な症状は痙攣、昏睡、麻痺、さらに溶血、黄疸、腎障害、内臓出血などである。死亡しない場合でも、後遺症として歩行失調、頭痛、めまい、思考障害、衰弱、疲労などの症状が残る[5)]。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性[27, 28, 29)]

機　関	分　類	基　準
EPA(1996 年)	グループ B2	ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で発がん性の十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質。
EU(1996 年)	カテゴリー2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質。
NTP(1994 年)		合理的に発がん性があることが懸念される物質。
IARC(1996 年)	グループ 2A	ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質。
ACGIH(1997 年)	A3	動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(1998 年)	第 2 群 A	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠がより十分な物質。

0.04-3.85 ppm(0.2-20 mg/m^3)に暴露された労働者のリンパ球細胞に染色体異常の誘発がみられている[8)]。また、15 年間暴露された労働者に肺の嚥麦細胞癌が発生したとの報告もあるが、本物質による癌の発生を否定する疫学研究報告もある[15)]。

4) 許容濃度[28, 29)]

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997 年)	0.1 ppm(0.52 mg/m^3)	あり
日本産業衛生学会(1998 年)	0.1 ppm(0.52 mg/m^3)	あり

7. 生体内運命

本物質は呼吸器や消化管、皮膚から吸収された後に体内で硫酸とメタノールに分解され、さらにメタノールはホルムアルデヒドまで分解される[5)]。本物質 75 mg/kg をラットに静脈内投与した実験では血中から速やかに消失し、5 分後には検出できなかった[16)]。

本物質はアルキル化剤であり、核酸やタンパク質などをメチル化する。本物質の全身障害や中枢神経障害の原因の 1 つとして関連酵素のメチル化が考えられており、また分解生成した硫酸は粘膜や皮膚障害の一因と考えられている[5)]。一方、核酸のメチル化に関しては、マウスを吸入暴露した実験で、尿中から 7-メチルグアニンと少量の 1-メチルグアニン及び 3-メチルグアニンが検出されたとの報告がある[8)]。

8. 分　類(OECD 分類基準・案[12)])

1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウスで 3、ラットで 4、吸入暴露ではマウス及びラットで 1 に分類される。
2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対しては harmful、魚類に対しては一部の魚種で toxic に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は粘膜及び皮膚から吸収される。急性影響としては眼、皮膚に強い刺激性、腐食性を示すほか、呼吸器、肝臓、腎臓及び中枢神経障害などを起こす。暴露されたときの主な症状としては、眼、鼻、咽頭、気管支などに炎症がみられる。また、中枢神経症状として痙攣、昏睡及び麻痺などがみられる。後遺症として精神神経症状が残ることがある。肺障害により呼吸困難、肺炎症状を呈し、黄疸、溶血及び腎障害を併発して死亡することがある。慢性影響としてはヒトでの報告はないが、実験動物で鼻腔の炎症や肺炎が報告されている。

変異原性は *in vitro* 及び *in vivo* とも陽性の報告があり、実験動物においては、吸入暴露により鼻腔の癌、肺癌、胸腔の肉腫、小脳の神経膠腫などが発生していることから、ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられるが、疫学的な確証は得られていない。また、皮下投与で投与部位の肉腫及び肝細胞癌が、経胎盤投与で出生児に脳腫瘍がみられている。発生・生殖毒性については、実験動物において催奇形性が認められている。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では主として加水分解により速やかに分解され、硫酸及びメタノールを生成する。大気圏ではOHラジカルとの反応が関与しており、半減期はほぼ2〜3か月と計算される。水圏環境生物に対する急性毒性は強い。

2) 指摘事項

(1) 皮膚及び粘膜から吸収される。

(2) 眼、皮膚、気道に強い刺激性、腐食性を有する。

(3) 呼吸器、肝臓、腎臓及び中枢神経障害を起こし、後遺症として精神神経症状が残ることがある。

(4) 実験動物に鼻腔の癌、肺癌、胸腔の肉腫、小脳の神経膠腫などを誘発している。また、経胎盤投与で出生児に脳腫瘍が発生している。

(5) 実験動物で催奇形性が認められている。

(6) IARC、NTP、EPA、EU及び日本産業衛生学会のいずれの機関においても、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質、あるいは発がん性が懸念される物質として分類されている。

平成11年6月作成

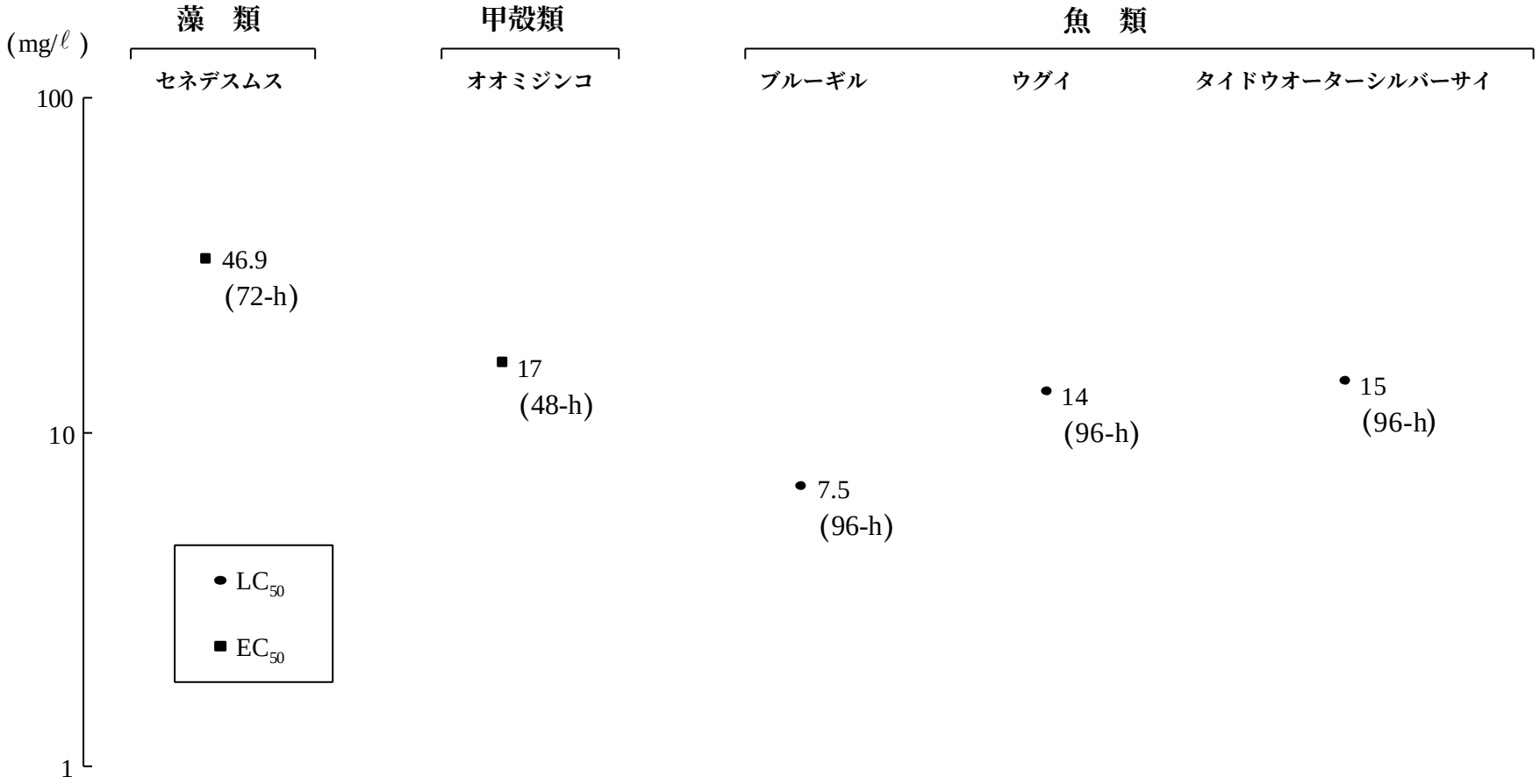
参考資料

1) (社)日本化学工業協会調査資料(1999).
2) 化学辞典，東京化学同人(1994).
3) 有機合成化学協会編，有機化学物辞典，講談社(1985).
4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
5) 後藤稠，池田正之，原一郎編，産業中毒便覧・増補版，医歯薬出版(1991).
6) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
7) 分配係数計算用プログラム“C Log P”，アダムネット(株).
8) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library Medicine(1997).
9) NIST Library of 54K Compounds.
10) 平成 8 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査，通商産業省.
11) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
12) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
13) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
14) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), US NIOSH (1996).
15) 日本産業衛生学会編，許容濃度提案理由書集，中央労働災害防止協会(1994).
16) IPCS, Environmental Health Criteria, **48**(1985).
17) The Canadian Center for Occupational Health and Safety CCOHS CHEMINFO(1996).
18) George R. Hoffmann, Mutation Research, **75**, 63-129(1980).
19) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
20) Thomas R. Skopek, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA.,**75**(9), 4465-4469(1978).
21) Rolf Braun et al., Chem. Biol. Interactions, **19**, 241-252(1977).
22) George R. Hoffmann, Environmental and Molecular Mutagenesis, **11**, 545-551(1988).
23) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl.**7**, 200-201(1987).
24) Eng-Lay Tan, Journal of Toxicology and Environmental Health, **11**, 373-380(1983).
25) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **4**, 271-276(1974).
26) L. Alvarez, Drug and Chemical Toxicology, **20**(1&2), 99-114(1997).
27) JETOC，発がん性物質の分類とその基準，発がん性評価物質一覧表，第 3 版(1997).
28) ACGIH, ACGIH Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996).
29) 許容濃度等の勧告，産業衛生学雑誌, **39**, 129-149(1997).

別添資料

1) **生態毒性図**
2) **ほ乳動物毒性シート**
3) **ほ乳動物毒性図**

生態毒性図



引用文献

1) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
2) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).

発がん性

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）	文献
マウス (NMRI)	吸入	用量：0.59、1.66 ppm 投与期間： 低用量群 6時間/日×2日/週 ×15ヵ月間 高用量群 6時間/日×1日/2週 ×15ヵ月間	(ppm) 0 0.59 1.66 肺 癌 0/19 1/32 3/25 胸腔 肉腫 1/32	1)，5)
ラット (BD)	吸入	用量：3、10 ppm 投与期間： 1時間/日×5日/週×130日間	(ppm) 3 10 鼻腔 扁平上皮癌 1/20 3/15 小脳 神経膠腫 1/15 胸腔 リンパ肉腫 1/15 嗅神経 悪性神経鞘腫 1/20 鼻腔神経上皮腫 1/20	1)-5)
ラット (Wistar)	吸入	用量：0.59、1.66 ppm 投与期間： 低用量群 6時間/日×2日/週 ×15ヵ月間 高用量群 6時間/日×1日/2週 ×15ヵ月間	(ppm) 0 0.59 1.66 鼻腔 癌 0/36 3/37 6/27 胸腔 肉腫 1/37	1)，5)

引用文献：
1) IPCS, Environmental Health Criteria, **48**（1985）.
2) IARC Monographs on the Evaruation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. **7**, 200-201（1987）.
3) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1991）.
4) George R. Hoffmann, Mutation Research, **75**, 63-129（1980）.
5) Hazardous Substances Data Bank（HSDB）, U.S. National Library of Medicine（1996）.

発がん性（続）

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）	文献
ハムスター (Golden)	吸入	用量：0.59、1.66 ppm 投与期間： 低用量群 6時間/日×2日/週 ×15ヵ月間 高用量群 6時間/日×1日/2週 ×15ヵ月間	(ppm) 0 0.59 1.66 肺 癌 0/15 0/28 1/22	1)，5)
ラット (BD)	皮下	用量：8、16 mg/kg/week 投与期間： 低用量群 394日間 高用量群 49週間	低用量群 高用量群 投与部位 肉腫 7/11 4/6 肝臓 肝細胞癌 1/11	1)-5)
ラット (BD)	経胎盤	用量：20 mg/kg (妊娠15日目に単回投与)	出生児 脳腫瘍 3/59	1)-3)，5)

引用文献：
1) IPCS, Environmental Health Criteria, **48**（1985）.
2) IARC Monographs on the Evaruation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. **7**, 200-201（1987）.
3) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1991）.
4) George R. Hoffmann, Mutation Research, **75**, 63-129（1980）.
5) Hazardous Substances Data Bank（HSDB）, U.S. National Library of Medicine（1996）.

ほ乳動物毒性図（吸入暴露）

ppm	急性 ラット	反復投与 ラット 5d/w×19w	発がん マウス 6h/d×2t/w×15m	発がん ラット 6h/d×2t/w×15m	発がん ハムスター 6h/d×2t/w×15m	発がん ラット 1h/d×5d/w×130d	許容濃度
	● 75（17-26min） 肺水腫、肝臓脂肪変性、巣状壊死						
	● 30（4h） 死亡						
10	● 9（4h） 鼻汁、チアノーゼ、呼吸困難、肺充血、肺胞の出血	● 10 肺炎				● 10 小脳の神経膠腫、胸腔のリンパ肉腫	
		● 3 死亡、鼻腔の炎症	●1.66 肺癌	●1.66 鼻腔癌	●1.66 肺癌	● 3 嗅覚神経の悪性神経鞘腫、鼻腔神経上皮腫が発生、鼻腔の扁平上皮癌	
1			●0.59 胸腔肉腫	●0.59 胸腔肉腫			◎ 0.1 ACGIH 日本産業衛生学会