

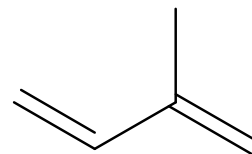
初期評価プロファイル (SIAP)

2-メチル-1,3-ブタジエン (イソプレン)

物質名 : 2-Methyl-1,3-Butadiene (Isoprene)

構造式 : C₅H₈

CAS No. : 78-79-5



SIAR 結論の要旨

ヒトの健康

2-メチル-1,3-ブタジエン (イソプレン) は体内で形成されその速度は、ラット及びマウスで1.9 $\mu\text{mol/kg/}$ 時間、ヒトで 0.15 $\mu\text{mol/kg/}$ 時間 である。イソプレンはミクロソームシトクローム P-450 モノオキシゲナーゼによって代謝され、2 つのモノエポキシド代謝物、すなわち、3,4-エポキシ-3メチル-1-ブテン (EPOX-1) 及び 3,4-エポキシ-2-メチル-1-ブテン (EPOX-2) になる。これらの代謝物はその後、加水分解され、グルタチオンと抱合するか、または更にイソプレンジエポキシド、すなわち、2-メチル-1,2 : 3,4-ジエポキシブタンに酸化される。エポキシド加水分解酵素が阻害される時、ヒト、ラット、並びにマウスの肝臓ミクロソームにおけるモノエポキシド形成の本質的な速度は大体類似している、一方、培養の最後のモノエポキシド総量はラット及びヒトの肝臓ミクロソームよりもマウスの肝臓ミクロソームの方が 2 倍から 15 倍高い可能性がある。吸入ばく露したイソプレンについて、公表されている、または推定動力学的パラメーターを用い、生理学的なトキシコキネティックモデルがマウス、ラット、並びにヒトについて開発された。このモデルに基づくと、ヒトのばく露条件(50 ppm [140 mg/m³] まで)で、代謝速度はヒトよりもマウスで約 14 倍、ラットで約 8 倍速い。エポキシド代謝物はイソプレンの毒性影響に原因があるように考えられることから、これは、マウスがラットよりもイソプレンの毒性により感受性がある理由を説明するだろう。

イソプレンの急性毒性は低い。ラット及びマウスにおいて、イソプレンの経口 LD₅₀は 2,043 から 2,210 mg/kg の範囲である。ラット LC₅₀(4時間)は 64,620 ppm (180,037 mg/m³) で、マウスLC₅₀(2時間)は 56,363 ppm (157,033 mg/m³) である。ヒトにおいて、イソプレン蒸気は眼、鼻、並びに喉に刺激性がある。液体のイソプレンは眼及び皮膚に刺激性がある。マウス及びラットにおいて実施された 13 週の反復投与試験のデータから、雄のマウスにおいて最高濃度、7,000 ppm (19,503 mg/m³) だけで、嗅覚上皮の変性が見られたが、低い濃度では見られなかった。IARC はイソプレンゴム製造労働者において、上気道における準栄養的及び萎縮過程、カタル性炎症、並びに嗅索の変性が観察されると報告している。罹患率及び程度は勤務の長さの増加と相関性があった。

反復投与試験はイソプレンの感受性について、ラットとマウス間に明白な種差があることを示唆している。2 週間の反復投与吸入試験で、ラットの NOAEL は試験された最高用量の7,000 ppm (19,503 mg/m³) であった。しかし、この同じ試験において、マウスのイソプレンばく露は 438 ppm(1,220 mg/m³)のような低いレベルで血液学的パラメーター (ヘマトクリット値、ヘモグロビン数、赤血球数の減少)、体重及び臓器

重量（肝臓重量の増加、胸腺、脾臓、並びに睾丸の重量の減少）に変化が生じ、特定の組織（睾丸、胸腺、肝臓、鼻腔、前胃）における顕微鏡的病変も生じた。従って、マウスの LOAEL は 438 ppm であった。同様に、13 週の反復投与吸入試験で、ラットの NOAEL は 7,000 ppm (19,503 mg/m³) であった。しかしながら、マウスにおいて、無反応な大球性貧血及び組織病理学的変化（前胃、嗅覚上皮、肝臓）を示す血液学的影響が 700 ppm(1,950 mg/m³)以上のばく露で観察された。マウスの 13 週反復投与試験における NOAEL は 220 ppm (613 mg/m³) であった。イソプレンは一連の *in vivo* 及び *in vitro* 変異原性試験が行なわれた。イソプレンは実施されたどんな *in vitro* 試験においても遺伝毒性はなかった。

しかしながら、吸入ばく露すると、イソプレンは *in vivo* でマウス骨髄細胞に明白な遺伝毒性があった。

2 年間のイソプレン吸入ばく露発がん性試験が B6C3F1 マウス及び F344 ラットで実施された。

マウスにおけるイソプレンの発がん性の明白な証拠がある。イソプレンは血管肉腫及び組織球肉腫の数の増加と同様に、マウスの肝臓、肺、ハーダー腺、並びに前胃において悪性腫瘍の発生率がばく露に相関して増加した。ラットにおいて、悪性腫瘍の発生率の有意な増加はなかった。ラットにおけるイソプレンばく露は睾丸及び腎臓（雄）、並びに乳腺（雄雌）における良性腫瘍発生率増加と相関があった。雌ラットでいくつかのまれな脳腫瘍の発症が夫々単回観察され、それらが、いくつかの異なる細胞型であるという事実はそれらが本当にばく露に関係しているかどうかの決定を困難にしている。マウス及びラットで実施された発がん性試験に基づいて、NTP はイソプレンを「ヒト発がん性物質であると合理的に予想される」としてリストし、IARC は 2B : 「ヒトに発がん性がある可能性がある」として分類した。

イソプレンは 7000 ppm のような高濃度にばく露したラットにおいて母性毒性及び発生毒性は生じなかった。しかしながら、母性毒性及び発生毒性の両方がマウスで明白であった。マウスにおいて、母親の体重増加及び子宮重量の両方が最高用量（7000 ppm）で有意に減少した。胎仔の体重の重要な減少が雌の胎仔について 280 ppm 用量レベルで観察され、雄の胎仔について 1400 ppm レベルで観察された。従って、本試験において、母性毒性の NOAEL は 1400 ppm であった。発生毒性の NOAEL は影響が試験された最低ばく露濃度 280 ppm で観察されたので、決定できなかった。

イソプレンはラットにおける生殖毒性指標に重要な影響を生じなかった。しかしながら、生殖毒性指標に対する影響が 700 ppm (1,950 mg/m³) 以上の濃度でばく露した雄マウスで観察された。

これらの影響には副睾丸重量、精子の頭数、精子の濃度、ならびに精子の運動の減少と睾丸萎縮を含んでいた。7,000 ppm (19,503 mg/m³) にばく露した雌マウスにおいて、平均の発情サイクルの長さは対照群のそれよりも有意に長かった。以上のように、本試験において、雄マウスにおける生殖影響の NOAEL は 70 ppm (195 mg/m³) であり、雌マウスの NOAEL は 700 ppm (1,950 mg/m³) である。

環境

イソプレンは液体(25℃)であり、融点は-145.9℃で、沸点は 34.0℃で、蒸気圧は 733.3hPa (25 °C) である。イソプレンは水溶解度が 642 mg/L (25 °C)、logK_{ow} が 2.42、密度が 0.681g/cm³ (25 °C) である。

大気中で、イソプレンはヒドロキシラジカルにより間接的な光分解過程を通して迅速に分解する可能性が

あり、予測分解半減期はヒドロキシラジカル濃度に依拠するが、1.2 時間である。水中光分解及び加水分解に対して反応性が低いかまたは反応しないので、水生環境におけるイソプレンの分解の原因にはならないだろう。

定常状態で Mackay レベル I の分配モデルの結果はイソプレンが大気区分 (99.9%) へ主に分配され、水 (0.06%) 及び土壌 (0.02%) にほんのわずか分配されるだろうことを示している。レベル III のモデルは放出の主要区分に最も多く分配 (99.96%) されると予想し、均等な放出を推定すると、予想される分配は水 (88%)、土壌 (9.0%)、大気 (3.1%) ならびに底質 (0.21%) であった。

イソプレンは OECD 301F 試験において 28 日で 61% まで生分解されるが、繰り返しデータ (53-75%) は許容範囲を超えていたので、易生分解ではなかった。OECD 301D 試験において、イソプレンは 28 日 2 つのサンプルにおいて 2 及び 58% の範囲で生分解され、追加試験において阻害影響は示さなかった。初期試験からの馴化した微生物を用いた追加試験は 7 日に 64% の生分解を示した。これらのデータは微生物が一度、馴化されるとイソプレンは広範囲に生分解することを示して。生物濃縮が低いことに基づき、イソプレンの生物蓄積性は起こりそうにない。測定された BCF は 5 から約 20 として報告されている。算出された BCF は 15 である。

急性水生毒性値は魚 7.4(96 時間 LC₅₀)及び無脊椎動物 5.8(48 時間 EC₅₀) mg/L である。藻類の 72 時間及び 96 時間の E_bC₅₀は 15 mg/L で、E_rC₅₀は >35 mg/L である。藻類の NOEC(72時間、96時間) は NOE_bC が 1.7 mg/L 及び NOE_rC が 6.0 mg/L である。

ばく露

イソプレンは石油化学物質であり、主として閉鎖系で製造されるポリマー製造のための化学中間体として用いられる。95%以上の高純度イソプレンはポリイソプレン、スチレン熱可塑性エラストマーブロック共重合体(スチレン-イソプレン-スチレン [SIS])、並びにブチルゴムのようなエラストマーを製造するためのモノマーとして用いられる。イソプレンの残りの量はビタミン類、製薬、人工香料と香水、並びにエポキシ硬化剤の生産に用いられる特殊化学物質、中間体、並びに誘導体を製造するのに用いられる。欧州連合はイソプレンを食品接触材のフレームワークで評価している (CS/PM/3351/21640)。

世界のイソプレン全消費量は 2004 年に 700,000 メートルトン以上と報告された。ほとんどのイソプレン製品は製造国で消費される。イソプレンの 2000 年の世界消費量は 579,000 メートルトンであり、約 96%は製造国で消費された。米国において、1995 年のイソプレン生産量は約 6 億 1,900 万ポンド(281,000 メートルトン)であった。

吸入及び皮膚接触を通じてのイソプレンの職業ばく露はイソプレンまたは合成ゴムが製造または使用される作業場で発生する。2 ppm の WEEL(作業場環境ばく露限界値)が 2004 年に AIHA により確立された。WEEL は 2004 年改訂の前は 50 ppm であった。1993 年から 1998 年に米国における 3 つの主要なイソプレンまたはイソプレンポリマーの製造企業で検査された 426 作業場の大气サンプル(4 時間またはそれ以上)でのイソプレン濃度は 81%が 0.5 ppm、91%が 1 ppm 以下、99%が 10 ppm 以下であった。

直接消費者への販売はない。しかしながら、イソプレンは塗料樹脂、タイヤ、履物、モジュール商品、接着剤、並びに潤滑油増粘剤で用いられるポリマーの製造に用いられる。イソプレンモノマー残留濃度は 1998 年の 6 月より前に実施された作業場における、分析感度 0.1 ppm の検査ではイソプレン由来ポリマーのサンプル中には検出されなかった。続いて分析感度を 0.02 ppm に増強して、ポリイソプレンを評価した 1998 年後半の作業は、19 サンプル中 2 サンプルが 0.04 と 0.02 ppm を含んでいたが、17 サンプルではイソプレンモノマーは検出されなかった。結果的に、消費者ばく露の潜在性は無視できるだろう。

イソプレンの環境中ばく露の最も大きな可能性は蒸気圧が高いので、大気区分である。水生及び陸生区分からの大気中への分配はイソプレンの物理・化学的特性のために迅速に発生するだろう。このように、イソプレンは大気よりもほかの環境区分中へのばく露の可能性は全体的に低い。しかしながら、大気中のイソプレンは分解による結果として短命であり、それはイソプレンの環境ばく露が限定的であることを示唆している。

勧告と勧告の理論的根拠と勧告された追加研究の特徴

本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度が低い。本化学物質はヒトの健康（刺激性、遺伝毒性、生殖毒性、発生毒性、発がん性）、並びに環境（魚、無脊椎動物、藻類）に対する有害性を示唆する特性を持っている。担当国によって提出されたデータに基づき、世界生産量の約40%の割合を占める 1 国の製造に関する情報と、イソプレン製造と重合イソプレン製造についての通常の製造、調剤、産業及び消費者用途についての 1 国の使用パターンに関する情報から、本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。諸国は担当国によって提出されていないばく露シナリオを調査するように要望するかもしれない。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。