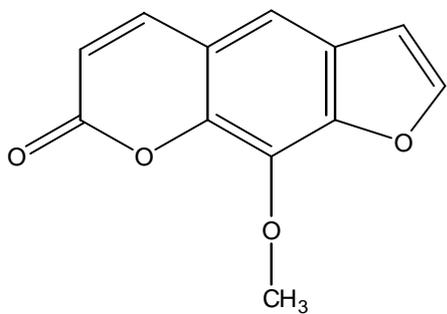


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 36	官報公示 整理番号	9 - 2281(化審法) 1 - 343(化学物質管理促進法)	CAS 番号	298 - 81 - 7
名 称	9-メトキシ-7H-フロ[3,2-g][1] ベンゾピラン-7-オン 別名：メトキサレン 8-MOP 8-メトキシプソラン		構 造 式		
分子式	C ₁₂ H ₈ O ₄		分子量	216.19	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99.9%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤 : 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 白色固体 ²⁾ 融 点 : 148 ³⁾ 沸 点 : 文献なし 引 火 点 : 文献なし 発 火 点 : 文献なし 爆発限界 : 文献なし 比 重 : 文献なし 蒸気密度 : 該当せず 蒸 気 圧 : 文献なし 分配係数 : log Pow ; 1.93(実測値) 、 2.30(計算値) ⁴⁾ 加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合あり(エーテル結合) 解離定数 : 文献なし スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 216(基準ピーク, 1.0)、173(0.52)、89(0.26) ⁵⁾ 吸脱着性 : 文献なし 粒度分布 : 文献なし 溶解性 : 本物質/水 ; 47.6 mg/L(30) ⁶⁾ アセトン、ベンゼン、エタノールなどの有機溶媒に可溶 ³⁾ 換算係数 : 該当せず					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 133 t (製造 0 t 輸入 133 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：医薬品(外皮用薬 - 効能：尋常性白斑)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

報告なし。

嫌氣的

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 = 1.06×10^{-10} cm³/分子・sec(計算値)で⁸⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 2 ~ 4 時間と計算される。

オゾンとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 2.1×10^{-17} cm³/分子・sec(計算値)で⁸⁾、オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³ とした時の半減期は 13 時間と計算される。

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

報告なし。

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{3, 9, 10)}

・本物質のみを適用した報告

	マウス	ラット	モルモット
経口 LD ₅₀	423-790 mg/kg	420-791 mg/kg	505 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
腹腔内 LD ₅₀	250-470 mg/kg	158-189 mg/kg	-
皮下 LD ₅₀	860 mg/kg	-	-

・本物質のみを適用した報告

ラット及びマウスに経口または腹腔内投与した実験で(投与量不明)、自発運動低下、運動失調がみられ、高濃度を投与した場合、自発運動低下、筋肉の攣縮、痙攣がみられている¹¹⁾。

・本物質と紫外線照射併用による報告

マウスに 40-100 mg を腹腔内投与し、UV-A(長波長紫外線、320-400 nm)を照射した実験で散瞳、角膜混濁、虹彩の傷害がみられている²⁾。

モルモットに 40 mg を腹腔内投与し、UV-A を 24 時間照射した実験で眼瞼の潰瘍、角膜の浮腫、虹彩の充血、散瞳、水晶体に多数不明瞭な斑点がみられている²⁾。

2) 刺激性・腐食性

・本物質のみを適用した報告

報告なし。

・本物質と紫外線照射併用による報告

モルモットの皮膚に適用し、30 分後に紫外線を照射した実験で、強い光刺激性がみられている¹²⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

・本物質のみを適用した報告

ラットに 50、100、200、400、800 mg/kg/day を 16 日間強制経口投与した実験で、200 mg/kg/day 以上で死亡、体重増加抑制、自発運動低下がみられている¹³⁾。

ラットに 25、50、100、200、400 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与した実験で、25 mg/kg/day 以上で肝臓重量の増加、100 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、200 mg/kg/day 以上で肝細胞の脂肪変性、精巢、前立腺、精囊の萎縮、400 mg/kg/day 以上で死亡、自発運動低下、副腎の脂肪変性がみられている¹³⁾。

ラットに 37.5、75 mg/kg/day を 103 週間強制経口投与した実験で、37.5 mg/kg/day 以上

で生存率の低下、体重増加抑制、腎臓の尿細管上皮の過形成、慢性腎症、これに伴う二次的な上皮小体の過形成及び骨の線維性骨異栄養症、前胃の粘膜上皮の炎症、潰瘍、過形成、甲状腺の濾胞上皮の過形成、75 mg/kg/day 以上で包皮腺の嚢胞がみられている¹³⁾。

カニクイザルに 2、6、18 mg/kg/day を 3 回/週 × 26 週間強制経口投与した実験では、2 mg/kg/day 以上で嘔吐、肝臓のクッパー細胞の増生がみられている¹⁴⁾。

(2) 腹腔内投与

・本物質のみを適用した報告

ラットに 46 mg/kg/day を 15 日間投与した実験では、下痢、粘液便、血便、痙攣、肝臓の混濁腫脹、肝細胞の巣状壊死、脂肪変性、腎臓の尿細管の脂肪変性、肺の出血などがみられている¹⁵⁾。

ラットに 12 mg/kg/day を 1 年間投与した実験では、異常はみられていない¹⁵⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

・本物質のみを適用した報告

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537、S9(-)、50 µg/plate ¹⁶⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、S9(-)、30 µg/plate ¹⁷⁾	+
		大腸菌 K12、S9(-)、20 µg/plate ^{17, 18)}	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535、S9(+/-)、0.3-3,333 µg/plate ¹³⁾	+
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞、S9(-)、75 µg/mL ¹⁷⁾	+
		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、S9(-)、10 µg/mL ¹⁷⁾	+
	染色体異常試験	ヒトリンパ球、S9(-)、25 µg/mL ¹⁷⁾	+
		CHO 細胞、S9(-)、100-503 µg/mL ¹³⁾ (S9(+))は陰性)	+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球、S9(-)、25 µg/mL ¹⁷⁾	+
		CHO 細胞、S9(+/-)、3.3-333.3 µg/mL ¹³⁾	+
不定期 DNA 合成試験	初代培養ラット肝細胞、S9(-)、21.7 µg/mL ¹⁷⁾	+	

・本物質と UV-A 照射併用による報告

(*in vivo* 試験では投与後、動物に UV-A 照射)

試験方法	試験条件	結果*	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、S9(-)、1 µg/plate ¹⁷⁾	+
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> 、S9(-)、5 µg/plate ¹⁷⁾	+
	突然変異試験	酵母 N123、S9(-)、5 µM ^{17, 19)}	+
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞、S9(-)、0.5 µg/mL ¹⁷⁾ (S9(+))は陰性)	+
		チャイニーズハムスターV79 細胞、S9(-)、10 µg/mL ^{17, 20)}	+
		ヒト皮膚線維芽細胞、S9(-)、0.25 µl/mL ^{17, 21)}	+
		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、S9(-)、10 µg/mL ^{17, 20)}	+

試験方法	試験条件	結果*	
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	シリアンハムスター細胞、S9(-)、0.02 µg/mL ¹⁷⁾	+
		マウス細胞、S9(-)、10.8 µg/mL ¹⁷⁾	+
		ヒトリンパ球、S9(-)、0.1 µg/mL ¹⁷⁾	+
		ヒトリンパ球、S9(-)、0.25 µg/mL ¹⁷⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	シリアンハムスター細胞、S9(-)、0.02 µg/mL ¹⁷⁾	+
		ヒトリンパ球、S9(-)、0.25 µg/mL ¹⁷⁾	-
		ヒトリンパ球、S9(-)、0.004 µg/mL ¹⁷⁾	+
	形質転換試験	C3H10T1/2 細胞、S9(-)、1.0 µg/mL ¹⁷⁾	+
	不定期 DNA 合成試験	ヒト線維芽細胞、S9(-)、0.5 µg/mL ¹⁷⁾	-
		ヒト線維芽細胞、S9(-)、10 µg/mL ¹⁷⁾	+
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター頬嚢細胞、5 mg/kg 腹腔内投与 ^{13, 17)}	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

・本物質のみを適用した報告

雌雄 F344 ラットに 37.5、75 mg/kg/day を 5 日/週 × 103 週間強制経口投与した NTP における実験で、腎臓の腎細胞腺腫/癌、ジンバル腺の癌腫、皮下組織の線維腫が両投与群で

発生率の有意な増加がみられている。また、肺において、有意ではないが、両投与群で細気管支・肺胞腺腫の増加がみられており、37.5 mg/kg の 1/50 例では細気管支・肺胞腺腫もみられている。これらの変化は雄のみに発生し、雌ではみられていない¹³⁾。

・本物質と紫外線照射併用による報告

雌 Swiss マウスに 0.05%濃度で 100 日間混餌投与し、暴露時間を変動させて紫外線照射した実験で、10 分/日×6 週間、30 分/日×3 か月間、2 時間/日×3 か月間の暴露ではそれぞれ 20、25、35%の動物に皮膚腫瘍がみられている。紫外線のみ暴露された動物には腫瘍はみられていない⁹⁾。

(2) 経皮投与

・本物質のみを適用した報告

報告なし。

・本物質と紫外線照射併用による報告

雌 ICR Swiss マウスに 0.1%エタノール溶液の耳介への塗布に加え、全身への紫外線 (280-360 nm) 暴露を 5 日/週×25 週間行った実験で、耳介の乳頭腫または扁平上皮癌の発生が 52%の動物にみられている (紫外線暴露のみの群では 20%)⁹⁾。

SKH : hairless マウスに 0.01%メタノール溶液 40 μ l/day を皮膚に塗布し、その後全身への紫外線 (300-400 nm) 暴露を 10 分間、5 日/週×14 又は 30 週間行った実験で、14 及び 30 週間の塗布でいずれにおいてもメタノールのみを塗布した群と比較して投与部位の皮膚腫瘍の発生率の有意な増加がみられている。ほとんどの腫瘍は扁平上皮癌で、この他、線維肉腫、皮脂腺腫などもみられている⁹⁾。

XVIIInc/Z マウスに 15 μ g アセトン溶液/cm²/回を耳介に塗布し、紫外線 (365 nm、16,800 J/m²) に 115 回暴露した実験で、耳介の皮膚腫瘍の発生がみられている⁹⁾。

Swiss マウスに 5 μ g エタノール溶液 0.05 mL/回を皮膚に塗布し、紫外線 (300-400 nm) への暴露を 15、30、45、60 分/回、2 回/週×60 週間行った実験で、乳腺の腺癌、皮膚付属器の癌等の発生率の有意な増加がみられている⁹⁾。

(3) 腹腔内投与

・本物質のみを適用した報告

報告なし。

・本物質と紫外線照射併用による報告

雌 Swiss マウスに 0.4 mg/匹/day を腹腔内投与し、1 時間後に紫外線 (>320 nm) 暴露を 10 分間、6 日/週×6 週間行った実験で、紫外線暴露のみの対照群では腫瘍の発生がみられなかったのに対し、本物質の投与群では全例に皮膚腫瘍の誘発がみられている⁹⁾。

雌 Swiss マウスに 0.1 mg/匹/day を腹腔内投与し、1 時間後に紫外線暴露を 15 分間、6 日/週×6 週間行った実験では、110 日目において、耳介の腫瘍の発生が 89%にみられている。また、0.4 mg/匹/day を腹腔内投与し、20-22 時間後に紫外線暴露を 110 日間行った実験では、110 日目において、耳介の腫瘍の発生が 66%にみられている。紫外線暴露のみの対照群では耳介の腫瘍の発生が 62%にみられている。耳介に発生のみられた腫瘍は線維肉腫又は扁平上皮癌である⁹⁾。

雌 Swiss マウスに 0.4 mg/匹/day を腹腔内投与し、紫外線(<320 nm)暴露を 15 分間、90 日間行い、100 日、210 日に腫瘍の有無の検査を行った実験で、それぞれの検査日において、耳介の腫瘍が、紫外線暴露のみの対照群では 100 日目に 12%、210 日目に 68%、本物質投与群では 100 日目に 60%、210 日目に 97%にみられている⁹⁾。

雌 Swiss マウスに 0.4 mg/匹/day を腹腔内投与し、1 時間後に紫外線(250 nm)暴露を 20-60 分間、6 日/週×10 か月間行った実験では、20%の動物に皮膚腫瘍の発生がみられている。本物質を投与し、紫外線暴露を行わなかった群では腫瘍の発生はみられていない⁹⁾。

7) 生殖・発生毒性
報告なし。

6. ヒトへの影響

本物質はメトキサレン、8-メトキシプソラレン(製品名オクソラレン、メラジニン A 等)として用いられる医薬品(要指示医薬品)であり、白斑の症状に対して色素沈着・再生を目的として、また乾癬の治療薬として UV-A 照射と組み合わせ用いられる(psoralen UV-A 療法、PUVA 療法)^{13, 22)}。適用量は、白斑には 20 mg を経口服用した 2-4 時間後に UV-A 照射する。また、乾癬には 10 mg(体重 30 kg 未満)から 40 mg(体重 66 kg 以上)を経口服用した 2 時間後に UV-A 照射する。1 日の服用量は 1 mg/kg まで、または約 37 mg/m² 体表面積である。通常 2-3 回/週行い、UV-A は皮膚の状態によって 0.5-3.0 J/cm²(5-30 分)を照射する¹³⁾。

PUVA 療法は DNA のクロスリンクを形成する。この療法は、皮膚でメラニン細胞の増生を、また、表皮の基底細胞層の細胞増殖阻害を引き起こす¹³⁾。

1) 急性影響

・本物質のみを適用した報告

本物質のみによる毒性は報告されていない¹³⁾。

健康なボランティア 20 人のうち 3 人が 1%の本物質を含む軟膏を 3 回/週適用し、UV を照射して光刺激性がみられている⁹⁾。

・本物質と紫外線照射併用による報告

PUVA 療法による副作用として紅斑、火傷 10%、かゆみ 14%、吐気 3%がみられ、他に頭痛、めまいの報告もある⁹⁾。

本物質と日光により爪床の傷害が誘発された例が 2 例報告されている⁹⁾。

2) 慢性影響

・本物質のみを適用した報告

本物質のみによる毒性は報告されていない¹³⁾。

・本物質と紫外線照射併用による報告

PUVA 療法で、潰瘍の既往歴がある患者に消化性潰瘍がみられているほか⁹⁾、免疫機能

の障害が報告されている¹³⁾。また、本物質に類する医薬品で PUVA 療法を行っている患者で T-細胞の数と機能の顕著な低下が報告されている⁹⁾。

20 歳の男性患者が局所的に本物質を適用し、PUVA 療法を受けて本物質に対する接触性アレルギーをおこしている²³⁾。PUVA 療法をうけた患者 52 人の調査では、1-2 年間の治療を受けた 12 人で局所的なアミロイド沈着がみられている²⁴⁾。

3) 発がん性^{25, 26, 27)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(2000 年)		発がん性があることが知られている物質。
IARC(1999 年)	グループ 1*	ヒトに対して発がん性を示す物質。
ACGIH	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。

*: UV 照射との併用

・本物質のみを適用した報告

本物質のみによる毒性は報告されていない¹³⁾。

・本物質と紫外線照射併用による報告

PUVA 療法の副作用として、皮膚の扁平上皮癌の発生が用量に相関してみられている¹³⁾。

PUVA 療法を受けていた乾癬患者で皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌が報告されている³⁰⁾。

また、この治療を受けていた乾癬患者で皮膚の悪性黒色腫が 3 例報告されている³⁰⁾。

73 歳の男性の乾癬患者で PUVA 療法を受けた 1 年後に不応性貧血、軽度の血小板減少症、過剰の骨髓芽球を伴う骨髓細胞の増生などの前白血病状態を示している。また、骨髓細胞において 12 番染色体の短腕に欠失がみられるなどの染色体異常がみられている²⁸⁾。

乾癬患者で PUVA 療法を受けた 2 年後に急性骨髄性白血病をおこした例がある²⁹⁾。

本物質を服用した患者の血液に UV-A を照射した *in vitro* の実験では、末梢血リンパ球の染色体異常と姉妹染色分体交換の頻度が顕著に増加している^{3, 30, 31)}。

4) 許容濃度^{26, 27)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2000 年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質の吸収はヒト、実験動物ともに速やかであることが示されている。白斑患者では 0.6 mg/kg を経口服用した場合、2 時間後に血中濃度は 3,000 ng/mL で最高を示している。

また、0.32 mg/kg を乾癬に局所適用した場合で、4 時間後に血中濃度は 69 ng/mL で最高を示している¹³⁾。ラットでは放射標識した本物質を 1 mg/kg 経口投与した実験で、10 分後に血清中濃度が 686 ng/mL で最高を示し、また、皮膚と肝臓では投与 30 分から 3 時間後に最高濃度を示している¹³⁾。イヌでは¹⁴C で標識した本物質を 0.5 mg/kg 経口投与した実験で、30 分後に血漿中濃度が最高に達している⁹⁾。

アルビノラットと有色ラットでの本物質の分布を調べた実験では、放射標識した本物質の経口投与と静脈内投与でいずれの系統も肝臓、腎臓、副腎皮質で血中の約 6 倍の放射活性がみられ、皮膚では血中濃度と同程度みられている。また、UV を照射すると皮下の放射活性が増加している⁹⁾。一方、両系統に経口投与した場合の網膜の色素上皮層、毛様体、虹彩においては有色ラットのみ放射標識体が非常に高い濃度でみられている⁹⁾。

本物質の尿中代謝物を調べた実験では、ヒトで¹⁴C で標識した本物質を経口服用した場合に、フラン環の 2'、3'位で変化が生じた代謝物が主としてみられている¹³⁾。ラットでは¹⁴C で標識した本物質を静脈内投与した実験で、9 位のメトキシ基の脱メチル化体及びメトキシ基の *p*-位(4 位)の水酸化体あるいは 4, 9-ジヒドロキシ体、4, 9-ジオキソ体、フラン環が開裂した代謝物がみられている¹³⁾。イヌでは¹⁴C で標識した本物質を静脈内投与した実験で、フラン環が開裂した代謝物が 3 種、ピロン環が開裂した代謝物が 1 種みられている^{9, 32)}。

本物質の排泄は尿中と糞中にみられており、ヒトで¹⁴C で標識した本物質を 40 mg 服用した場合は、8 時間後までに尿中に 60% が排泄され、96 時間後までに尿中に 74%、糞中に 14% が排泄されている¹³⁾。ラットでは¹⁴C で標識した本物質 10 mg/kg を静脈内投与した実験では、投与 72 時間後までに尿中に 71%、糞中に 26% 排泄されている¹³⁾。イヌでは¹⁴C で標識した本物質 5 mg/kg を静脈内に単回投与した実験では、投与 72 時間後までに尿に投与量の 45%、胆汁に 40% がみられている¹³⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類 ^{*33)}
急性毒性	カテゴリー4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	データがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトにおける影響として、ボランティアによる本物質の皮膚適用とその後の UV 照射によって光アレルギーの誘発がみられている。また、PUVA 療法によって皮膚の紅斑、火傷、吐気、免疫系の異常、皮膚のアミロイド沈着などがみられている。また、本物質は、IARC において、UV 照射との併用の場合にヒトに対して発がん性を示す物質としてグループ 1 に分類されている。PUVA 療法によって、皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌がみられている。また、少数例ではあるが、皮膚の悪性黒色腫の発生が報告されている。この他、骨髄細胞の増生、染色体異常などの前白血病状態、急性骨髄性白血病などとの因果関係も疑われている。

ヒトにおける本物質のみによる毒性は、急性、慢性影響とも報告されていない。

実験動物では、急性影響として、自発運動低下、運動失調などがみられている。刺激性として、マウス、モルモットにおいて、本物質を腹腔内投与後 UV-A 暴露によって角膜の浮腫、虹彩、水晶体の異常がみられている。反復投与毒性では、ラットでは肝臓、腎臓、前胃などに障害が、カニクイザルでは肝臓のクッパー細胞の増生がみられている。変異原性試験において、*in vitro* では、紫外線照射の有無にかかわらず、ほとんどが陽性であると報告されている。一方、紫外線照射を加えた *in vivo* の実験では、陰性、陽性両方の報告がある。紫外線照射を加えた経口、経皮、腹腔内投与ともに、皮膚、皮膚付属器または皮下腫瘍などの発生がみられている。NTP は紫外線暴露を伴わない本物質のみの経口投与によっても腎臓、ジンバル腺、肺の腫瘍の発生がみられることを報告している。生殖・発生毒性の報告はない。

本物質が環境中に放出された場合の挙動については報告されていない。環境省のモニタリングデータはない。水圏環境生物に対する急性毒性についてはデータがない。

2) 指摘事項

- (1) 本物質は紫外線照射とともに乾癬または白斑の治療薬として用いられている (PUVA 療法) が、本治療法によって扁平上皮癌などの皮膚腫瘍の発生が報告されていることから IARC において、ヒトに対して発がん性を示す物質 (グループ 1) に分類されている。
- (2) ヒトでは本物質のみによる毒性は報告されていないが、実験動物では本物質のみの投与によって腎臓の腫瘍などの発生がみられている。
- (3) 化学物質管理促進法の特定第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

平成 13 年 3 月作成

平成 14 年 3 月改訂

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 4) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) Phys Prop Database, Syracuse Research Corporation.
- 7) 平成10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(1999).
- 8) Syracuse Research Corporation, AOP WIN v1.90.
- 9) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **24**(1980).
- 10) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 11) A. Apostolou, Drug and Chemical Toxicology, **2**(3), 309-313(1979).
- 12) Lovell W. W., Food Chem Toxicol, **30**(2), 155-60(1992).
- 13) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **359**(1989).
- 14) T. Rozman, Drug and Chemical Toxicology, **12**(1), 21-37(1989).
- 15) Raouf E. Hakim, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **131**, 344-9(1961).
- 16) Ileana Quinto, Mutation Research, **136**, 49-54(1984).
- 17) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement **6**, (1987).
- 18) Bryn A. Bridges, Mutation Research, **44**, 305-312(1977).
- 19) D. Averbeck, Mutation Research, **148**, 47-57(1985).
- 20) C. F. Arlett, Clinical and Experimental Dermatology, **5**, 147-158(1980).
- 21) P. M. Burger, Mutation Research, **63**, 371-380(1979).
- 22) 日本医薬品集, 837(1982).
- 23) I. Weissmann, British Journal of Dermatology, **102**, 113-115(1980).
- 24) Ira Greene, Arch Dermatol, **115**(10), 1200-2(1979).
- 25) 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4版(1999).
- 26) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 27) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).
- 28) J. Wagner, Scand J Haematol, **21**, 299-304(1978).
- 29) Niels Ebbe Hansen, Scand J Haematol, **22**, 57-60(1979).
- 30) B. Lambert, Acta Dermatovener(Stockholm), **58**, 13-16(1978).
- 31) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement **7**,(1987).
- 32) Stanley J. Kolis, Drug Metabolism and Disposition, **7**(4), 220-225(1979).
- 33) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).

別添資料

1) ほ乳動物毒性図

ほ乳動物毒性図(経口投与)

