

CERI 有害性評価書

1,3-ブタジエン

1,3-Butadiene

CAS 登録番号 : 106-99-0

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

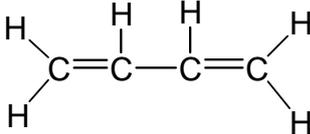
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
7. ヒト健康への影響.....	4
7.1 生体内運命.....	4
7.2 疫学調査及び事例.....	6
7.3 実験動物に対する毒性.....	3
7.3.1 急性毒性.....	3
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	3
7.3.3 感作性.....	4
7.3.4 反復投与毒性.....	4
7.3.5 生殖・発生毒性.....	6
7.3.6 遺伝毒性.....	8
7.3.7 発がん性.....	12
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	16
文 献.....	18

1. 化学物質の同定情報

物質名	1,3-ブタジエン ブタジエン、ビニルエチレン、ジビニル
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-268
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-17
CAS登録番号	106-99-0
構造式	
分子式	C ₄ H ₆
分子量	54.09

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
労働安全衛生法	危険物可燃性のガス 名称等を通知すべき有害物 変異原性が認められた既存化学物質
高压ガス保安法	液化ガス、可燃性ガス
船舶安全法	高压ガス
航空法	高压ガス
港則法	高压ガス

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色気体	Merck, 2001
融点	-108.996°C	Merck, 2001
沸点	-4.5°C	Merck, 2001
引火点	-76°C	IPCS, 2000
発火点	414°C 420°C	IPCS, 2000 NFPA, 2002
爆発限界	1.1~16.3 vol% (空気中) 2.0~12.0 vol% (空気中) 2.0~11.5 vol% (空気中)	IPCS, 2000 NFPA, 2002 Merck, 2001
比重	0.650 (-6°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	1.86 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	245 kPa (20°C)	IPCS, 2000

分配係数	log Kow = 1.93 (測定値) 1.99 (測定値)、2.03 (推定値)	通商産業省, 1990 SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 44 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 735 mg/L (20°C)	Verschueren, 2001
	有機溶媒 : データなし	
ヘンリー定数	7.46 kPa・m ³ /mol (25°C、推定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 2.25 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.444 ppm	計算値
その他	熱などにより容易に重合する	大木ら:化学辞典, 1994
	空気に長時間触れると自動酸化を 起こし、爆発性の過酸化物を生成す るので危険	有機合成化学協会:有機化合物辞典, 1985
	貯蔵には重合防止剤及び酸化防止剤 を添加する	

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

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

出典：経済産業省 (2003)、財務省 (2003)

注：イソプレンを含む

表 4-2 用途別使用量の割合

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

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	6.66 × 10 ⁻¹¹ (25°C、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	3 ~ 6 時間
オゾン	8.1 × 10 ⁻¹⁸ (25°C、測定値)	7 × 10 ¹¹	30 時間
硝酸ラジカル	1.0 × 10 ⁻¹³ (25°C、測定値)	2.4 × 10 ⁸ ~ 2.4 × 10 ⁹	0.8 ~ 8 時間

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

被験物質濃度	活性汚泥濃度	試 験 期 間	生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定による分解率	判定
2.04 mg/L	1 滴/L	4 週間	4%	難分解性
5.11 mg/L			0%	

注：揮発性物質用改良型培養瓶を用いて試験を実施。

出典：通商産業省 (1990) 通商産業公報 (1990 年 12 月 28 日)

その他に、馴化などの条件が調った場合、微生物処理により生分解されるとの報告がある (Thom and Agg, 1975)。また、湖水から分離したプロパンを資化する微生物 (*Brevibacterium* sp. CRL56) の細胞を用いた場合、さらに、この細胞の細胞膜を溶解し、遠心分離した可溶性の区分を用いた場合、エポキシブテンへのエポキシ化速度は、それぞれ微生物由来のたん白質 1 g あたり 1.6 mg/時間及び 143 mg/時間であったとの報告がある (Hou et al., 1983)。

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/

秒のモデル河川での半減期は1時間と見積もられている (Lyman et al., 1990)。気体であり、土壌吸着係数 K_{oc} の値 44 から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。水への溶解度は 735 mg/L (20°C)、蒸気圧は 245 kPa (20°C) であり、ヘンリー定数は $7.46 \text{ kPa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きい。

以上のことなどから、環境水中に 1,3-ブタジエンが排出された場合は、主に揮散により除去され、水中に留まって微生物の作用を受ける可能性は低いと推定される。

5.4 生物濃縮性

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

6. 環境中の生物への影響

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

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図7-1)

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

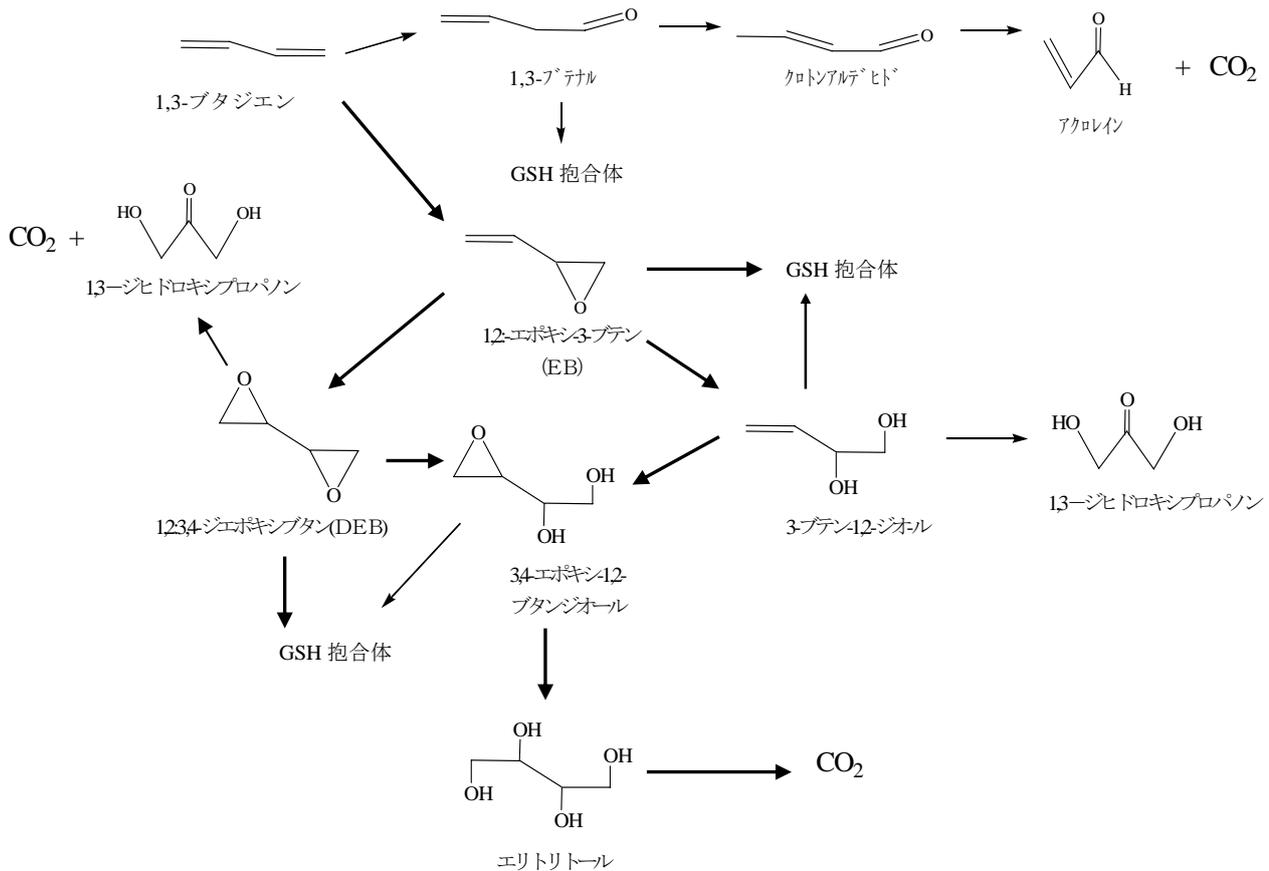


図 7-1 1,3-ブタジエンの主な代謝経路 (Anderson, 1998b)

マウス及びラットに 1,3-ブタジエンを吸入暴露後、肺から速やかに吸収され、主に血液・骨髄・心臓・呼吸器・脂肪・腎臓・脾臓に分布する。1,000 ppm (2,250 mg/m³) 以下の暴露濃度では濃度に比例して吸収されるが、それよりも高い濃度では、飽和に達する。マウスはラットよりも低い暴露濃度で飽和に達すると考えられる。

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

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

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

7.2 疫学調査及び事例

a. ヒトに対する遺伝毒性 (表 7-1、表 7-2)

1,3-ブタジエン暴露者のリンパ球における *hprt* 座位での遺伝子突然変異が報告されている (Legator et al., 1993; Ward et al., 1994, 1996)。染色体についても、血中リンパ球で染色体異常と染色分体切断の増加が暴露作業者に認められた (Au et al., 1995)。しかし、1,3-ブタジエン暴露作業者の血中リンパ球検査で、染色体に異常が認められていない報告もある (Hallberg et al., 1997; Sorsa et al., 1994, 1996)。

また、1,3-ブタジエンはヒトリンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で陽性と報告されているが (Sasiadek et al., 1991a)、ラット・マウス・ヒトの肝臓の S9 添加で陰性との報告もある (Arce et al., 1990)。

in vitro でグルタチオン S 転スフェラーゼ (GST) 遺伝子 (GSTM1) とグルタチオン S 転スフェラーゼ T1 (GSTT1) によるヒト培養リンパ球の SCE 誘発能の検討から、GSTM1 1,3-ブタジエン代謝物エポキシド EB と DEB は培養ヒトリンパ球において SCE の誘発因子であり、GST 遺伝子が代謝物の解毒に重要な役割を有していると考えられている (U.S.EPA, 1998)。

表 7-1 1,3-ブタジエンのヒトに対する遺伝毒性結果

試験名		被験者・使用細胞種	結果	文献
<i>in vivo</i>	遺伝子突然変異試験	BD 製造工場 1-3 ppm (6.8 mg/m ³) 暴露作業者 ヒトリンパ球、 <i>hprt</i> 突然変異頻度	+	Legator et al., 1993
		BD 製造工場とスチレン・ブタジエンゴム工場の作業者 ヒトリンパ球 <i>hprt</i> 突然変異頻度	+	Ward et al., 1994
		ppm (mg/m ³) <i>hprt</i> 頻度	(高暴露群)	
		対照群 (n=6) — — 1.03 × 10 ⁻⁶	尿代謝物と相関	
		低暴露 (n=5) 0.03 ± 0.03 (0.07 ± 0.07) 1.16 × 10 ⁻⁶		
		高暴露 (n=8) 3.5 ± 7.5 (7.9 ± 16.9) 3.84 × 10 ⁻⁶		
		BD 製造工場とスチレン・ブタジエンゴム工場の作業者 ヒトリンパ球 <i>hprt</i> 突然変異頻度	+	Ward et al., 1996
ppm (mg/m ³) <i>hprt</i> 頻度	(高暴露群)			
低暴露 (n=7) 0.12 ± 0.27 (0.27 ± 0.61) 2.14 × 10 ⁻⁶	尿代謝物と相関			
中暴露 (n=7) 0.21 ± 0.21 (0.47 ± 0.47) 2.27 × 10 ⁻⁶				
高暴露 (n=8) 0.30 ± 0.59 (0.68 ± 1.33) 5.33 × 10 ⁻⁶				
ゴム製造工場の作業者 ヒト T-リンパ球 <i>hprt</i> 突然変異頻度	±	Hayes et al., 1996		
BD 暴露作業者 45 ppm (101 mg/m ³) 6 時間荷重平均	(有意差なし)			
非暴露作業者 (n=29) 13.6 × 10 ⁻⁶				
暴露作業者 (n=32) 18.0 × 10 ⁻⁶				
BD 製造工場 ヒト T-リンパ球 <i>hprt</i> 突然変異頻度	—	Tates et al., 1996		
暴露濃度 1.76 (0.012-19.77) ppm [4.0 (0.027-44.48 mg/m ³)]				
非暴露群 (n=19) 10.59 × 10 ⁻⁶				
暴露群 (n=19) 7.10 × 10 ⁻⁶				
BD 製造工場作業者 ヒトリンパ球 DNA 修復障害	+	Hallberg et al., 1997		
対照群 (n=6) 0.3 ± 0.0 ppm (0.7 ± 0.0 mg/m ³)				
暴露群 (n=9) 2.4 ± 1.8 ppm (5.4 ± 4.1 mg/m ³)				
喫煙者は特に顕著				

試験名	被験者・使用細胞種	結果	文献
染色体異常試験	BD 製造工場作業者 暴露濃度 3 ppm (6.8 mg/m ³)以下 対照群 (n=30) 暴露群 (n=40) 染色体異常、SCE ¹⁾ 、小核	—	Sorsa et al., 1994
	BD 製造工場作業者 暴露濃度 1.76 (0.012-19.77)ppm [4.0 (0.027-22.02 mg/m ³)]	—	Sorsa et al., 1996
	Ward et al.(1996)の研究と同じ母集団 対照群 (n=10) 0.03 ppm (0.07 mg/m ³) 暴露群 (n=10) 3.5 ppm (7.88 mg/m ³) 染色体異常と染色分体切断 G1 期細胞に γ 線暴露、中期で検査 修復・染色分体切断・欠失・二動原体染色体の有意な増加	+	Au et al., 1995
	BD 製造工場作業者 対照群 (n=10) 0.3±0.0 ppm (0.7±0.0 mg/m ³) 暴露群 (n=10) 2.4±1.8 ppm (5.4±4.1 mg/m ³) 染色体異常と染色分体切断	—	Hallberg et al., 1997
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験 ヒトリンパ球 暴露濃度: N ₂ 中で 25 - 100 % マウス・ラット・ヒト S9 mix (+) SCE	—	Arce et al., 1990
	ヒトリンパ球 S9 mix (+/-) LEC ²⁾ 2,000 μ mol SCE	+	Sasiadek et al., 1991a

+: 陽性、-: 陰性、

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

表 7-2 1,3-ブタジエン代謝物 (EB¹⁾とDEB²⁾) のヒトに対する遺伝毒性試験結果

試験名	使用細胞種・動物種	結果	文献
<i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験	代謝物 ヒトリンパ球、SCE ³⁾ EB 0、50、250 μ mol GSTM1 ⁴⁾ 欠損個体のは正常個体より 31%高	+	Uusküla et al., 1995
	代謝物 ヒトリンパ球、SCE DEB 0、2、5 μ mol GSTM1 ⁴⁾ 欠損と正常のリンパ球は差なし GSTT1 ⁵⁾ 欠損は正常より 60%増加	+	Norppa et al., 1995
	代謝物 ヒトリンパ球 (BD 暴露作業着)、SCE 頻度 GSTT1 欠損では DEB によって増加	+	Kelsey et al., 1995
	ヒトリンパ球、SCE S9 mix (+/-) EB LEC ⁶⁾ 25 μ mol DEB LEC ⁶⁾ 0.5 μ mol	+	Sasiadek et al., 1991b
	代謝物 ヒトリンパ芽球 TK6 細胞、 <i>tk</i> と <i>hprt</i> 座位 EB 0-400 μ mol 24h DEB 0-6 μ mol 24h EB は DEB の 100 倍	+	Cochrane & Skopek, 1994a

+:陽性

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

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

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

b. 短・長期暴露 (表 7-3~表 7-7)

短期暴露では、1,3-ブタジエンを全身暴露されたヒトで、軽度の眼粘膜刺激と視力調節障害が報告されている (Carpenter et al., 1944)。経口での事例報告はないが、経皮暴露では液化 1,3-ブタジエンの接触により皮膚に凍傷を起こした事例が報告されている (CEC, 1997)。

1,3-ブタジエンのコホート研究によると数 ppm から数百 ppm の職場環境が報告されており、ブタジエン製造工場またはスチレン・ブタジエンゴム (SBR) 製造工場での職場暴露濃度で遺伝毒性や発がん性の懸念があると報告されており (Brooke, 1996; Melnick et al., 1990c)、リンパ造血系のがん (白血病または非ホジキン性リンパ腫) の過剰な発現は、1,3-ブタジエンの暴露との因果関係で一致している (U.S.EPA, 2002a)。

表 7-3 スチレン・ブタジエンゴム製造工場白人作業者の標準化死亡比

死亡原因	死亡例数			標準化死亡比		
	A1	A2	B	A1	A2	B
全悪性腫瘍	39	45	11	0.86	0.78	0.53*
消化器系と腹膜	10	12	1	0.72	0.71	0.18**
気管・気管支・肺	13	16	5	0.94	0.90	0.76
雄生殖器	3	3	2	0.97	0.83	2.15
泌尿器系	3	3	0	1.16	0.96	0.00

死亡原因	死亡例数			標準化死亡比		
	A1	A2	B	A1	A2	B
リンパ造血系組織	9	9	2	2.12**	1.55	0.78
非ホジキン性リンパ腫 ¹⁾	(3)	(3)	(1)	(2.24)	(1.81)	(1.32)
ホジキン病	(1)	(1)	(0)	(2.13)	(1.15)	(0.00)
白血病	(5)	(5)	(1)	(2.78)**	(2.03)	(1.01)
その他のがん	1	2	1	0.14*	0.20*	0.00

出典：Meinhardt et al., 1982

* p < 0.05 ** 0.05 < p < 0.1

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

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

表 7-4 スチレン・ブタジエンゴム製造工場での1,3-ブタジエン暴露の範囲

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

出典：Matanoski et al., 1993

表 7-5 1960年以前に雇用され、雇用10年後に追跡された3つのスチレン・ブタジエンゴム製造工場における作業者の原因別による標準化死亡比 (SMR)

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

出典：Matanoski et al., 1993

表 7-6 1,3-ブタジエンの累積暴露による人年¹⁾、死亡数、SMR、RR²⁾

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

出典：Macaluso et al., 1996

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

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

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

出典：Divine et al., 1996

1) 標準化死亡比、2) 95%信頼区間

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-8)

急性中毒症状としては、ウサギに 250,000 ppm (562,500mg/m³) を吸入させた試験で、2 分間で軽度の麻酔状態、約 4 分で瞳孔反射消失と散瞳などの中枢神経系への影響を示し、25～35 分で死亡した (Carpenter et al., 1944)。

表7-8 1,3-ブタジエンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	122,000 (2 時間) (270,000 mg/m ³)	129,000 (4 時間) (285,000 mg/m ³)
経皮 LD ₅₀	ND	ND

ND: データなし

出典：Shugaev, 1969

7.3.2 刺激性及び腐食性

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

7.3.3 感作性

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

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-9)

1,3-ブタジエンの吸入暴露試験では、一般毒性所見としてマウスでは多臓器への影響を示す。以下に重要な試験報告を記載する。

雌雄の B6C3F₁ マウス (6~7 週齢) を 1,3-ブタジエン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m³) に 1~2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した試験では、用量に依存した生存率の減少を示し、雌は 200 ppm 以上、雄は 625 ppm 群で全例が死亡し、最低用量の 6.25 ppm 以上で生殖腺萎縮、62.5 ppm 以上の群で大球性貧血、胸腺萎縮、心筋の鈣質化、及び肝臓の小葉中心性壊死、625 ppm 群で骨髄萎縮が認められた (U.S. NTP, 1993)。

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

従って、生殖腺萎縮を指標とする一般毒性の NOAEL は求められなかったが、マウスでは生殖腺萎縮が 2 年間吸入暴露実験で用量依存性に最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/m³) 群から認められたことから、LOAEL は 6.25 ppm (14.1 mg/m³) である。また、ラット及びモルモットでは最低用量の 600 ppm (1,350 mg/m³) で体重増加抑制を示した。

表 7-9 1,3-ブタジエンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F1 雌雄 5 匹/群	吸入	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0、625、1,250、2,500、 5,000、8,000 ppm (0、1,410、2,810、 5,625、11,250、 18,000 mg/m ³)	625 ppm 以上 雌雄：体重増加抑制 1,250 ppm 以上 雄：体重減少 5,000 ppm 以上 雌：体重減少	U.S. NTP, 1984
マウス B6C3F1 雌雄 4-6 週齢 10 匹/群	吸入	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、625、1,250、2,500、 5,000、8,000 ppm (0、1,410、2,810、 5,625、11,250、 18,000 mg/m ³)	1,250 ppm 雄：1 例死亡 2,500 ppm 雄：1 例死亡 5,000 ppm 雄：6 例死亡 雌：1 例死亡 8,000 ppm/日 雌雄：生存例は体重減少 雄：6 例死亡 雌：1 例死亡	U.S. NTP, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス NIH Swiss 雄 6-8 週齢 8 匹/群	吸入	6 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1,250ppm (0、2,810 mg/m ³)	大球性巨赤芽球性貧血	Irons et al., 1986b
マウス ICR 雄 25-50 匹/群	吸入	10 週間 7.5 時間/日 6 日/週	0、12.5、1,250 ppm (0、28.1、2,810 mg/m ³)	1,250 ppm : 3/50 例死亡	Anderson et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雄 6-8 週齢 80 匹	吸入	3-24 週間 6 時間/日 6 日/週	0、1,250 ppm (0、2,810 mg/m ³)	6 週間以上暴露 : 大球性巨赤芽球性貧 血	Irons et al., 1986a
マウス B6C3F ₁ 雄 5-6 匹/群	吸入	6、12、24 週 間 6 時間/日 5 日/週	0、1,250ppm (0、2,810 mg/m ³)	脾臓相対重量 20%減少、脾細胞 29% 減少 髄外造血亢進 脾臓における IgM 抗体ブランク形成 細胞の 30%減少 フィトヘムアグルチニンに対する成 熟 T リンパ球の有糸分裂反応 : 6 と 12 週間暴露で著しい抑制 体液性・細胞性免疫への影響なし	Thurmond et al., 1986
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8-9 週齢 50 匹/群	吸入	60-61 週間 6 時間/日 5 日/週	0、625、1,250 ppm (0、1,410、2,810 mg/m ³)	625 ppm 以上 : 雄 : 精巣萎縮 雌 : 子宮萎縮 1,250 ppm 雌雄 : 鼻粘膜の慢性炎症 雄 : 嗅上皮萎縮	U.S. NTP, 1984
マウス B6C3F ₁ 6-8 週齢 雌雄 70-90 匹/群 (中間検査雌 雄各 10 匹)	吸入	2 年 6 時間/日 5 日/週	0、6.25、20、62.5、 200、625 ppm (0、14.1、45、141、 450、1,410 mg/m ³)	6.25 ppm 以上 雌 : 卵巣萎縮 20 ppm 以上 雌雄 : 生存率減少 62.5 ppm 以上 雌雄 : 胸腺萎縮、心筋の鈣質化 雄 : 大球性貧血 雌 : 肝臓小葉中心性壊死 200 ppm 以上 雌 : 大球性貧血、全例死亡 625 ppm 雌雄 : 骨髄萎縮 雄 : 肝臓小葉中心性壊死、精巣萎縮、 全例死亡、 生存率 雄 雌 0 ppm 35/70 37/70 6.25 ppm 39/70 33/70 20 ppm 24/70 24/70 62.5 ppm 22/70 11/70 200 ppm 3/70 0/70 625 ppm 0/90 0/90 LOAEL: 6.25 ppm	U.S. NTP, 1993

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 5週齢 10匹/群	吸入	3か月 6時間/日 6日/週	0、1,000、2,000、 4,000、8,000 ppm (0、2,250、4,500、 9,000、18,000 mg/m ³)	1,000 ppm以上 雌：約8週に被毛の汚染を伴う流涎 4,000 ppm以上 雄：約10週に被毛の汚染を伴う流涎	Crouch et al., 1979
ラット Wistar 雌雄 68日齢 12匹/群	吸入	8か月 7.5時間/日 6日/週	0、600、2,300、6,700 ppm (0、1,350、5,175、 15,100 mg/m ³)	雌雄：用量依存性の体重増加抑制 600 ppm：対照群の体重の90.5% 2,300 ppm：対照群の体重の86.3% 6,700 ppm：対照群の体重の81.2%	Carpenter et al., 1944
ラット SD 雌雄 4-5週齢 110匹/群	吸入	2年 6時間/日 5日/週	0、1,000、8,000 ppm (0、2,250、18,000 mg/m ³)	1,000 ppm 雌雄：肝臓重量増加 8,000 ppm 雌雄：生存率の有意な減少 体重軽度の低値 雄：腎臓重量増加、腎症	Owen & Glaister, 1990; Owen et al., 1987
モルモット 雌雄 6匹/群	吸入	8か月 7.5時間/日 6日/週	0、600、2,300、6,700 ppm (0、1,350、5,175、 15,100 mg/m ³)	雌雄：用量依存性の体重増加抑制	Carpenter et al., 1944

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-10、表7-11)

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

マウスは他の実験動物と比べて 1,3-ブタジエンの卵巣毒性に対する感受性が特に強く、最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/m³) でも毒性が認められた。従って、生殖毒性の卵巣萎縮を指標とする NOAEL は求められなかった。

この生殖・発生毒性では、1,3-ブタジエンの活性代謝物である 1,2-エポキシ-3-ブテン(EB) 及び 1,2:3,4-ジエポキシブタン(DEB) の関与が示唆された。

表 7-10 1,3-ブタジエンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
生殖毒性					
マウス B6C3F ₁ 6-8 週齢 雌雄各 90 匹/ 群(中間検査雌 雄各 10 匹)	吸入	9 か月, 15 か月, 2 年間 6 時間/日 6 日/週	0、6.25、20、62.5、 200、625 ppm (0、 14.1、45、141、450、 1410 mg/m ³)	雄：精巣萎縮 (9 か月, 15 か月, 2 年間) 625 ppm 以上 雌：卵巣萎縮 (9 か月) 200 ppm 以上 (15 か月) 62.5 ppm 以上 (2 年間) 6.25 ppm 以上 (2 年間) 卵巣萎縮の発現頻度 0 ppm 4/49 (8%) 6.25 ppm 19/49 (39%) 20 ppm 32/48 (67%) 62.5 ppm 42/50 (84%) 200 ppm 43/50 (86%) 625 ppm 69/79 (87%)	U.S. NTP, 1993
マウス B6C3F ₁ 成熟雄 20 匹/群	吸入	5 日 6 時間/日	0、200、1,000、5,000 ppm (0、450、2,250、11,250 mg/m ³)	精子頭部形態検査 用量依存性の異常精子増加 1,000 ppm 以上で有意な増加	Morrissey et al., 1990
ラット SD 雄 25 匹/群	吸入	10 週 6 時間/日 5 日/週	0、65、400、1,250 ppm (0、146、900、2,810 mg/m ³)	生殖系への影響なし	Anderson et al., 1998a
ラット SD 雄 8 週齢 無処置 50 匹/ 群、その他 25 匹/群	吸入	10 週 6 時間/日 5 日/週	0、65、400、1,250 ppm、 (0、146、900、2,810 mg/m ³) 無処置	生殖系への影響なし	BIBRA, 1996
ラット Wistar 68 日齢 雌雄各 12 匹/ 群 モルモット 不明 雌雄各 6 匹/群 ウサギ 不明 雌雄各 2 匹/群 イヌ 不明 雌各 1 匹/群	吸入	8 か月 7.5 時間/ 日 6 日/週	0、600、2,300、6,700 ppm (0、1,350、5、175、 15,100 mg/m ³)	生殖系への影響なし	Carpenter et al., 1944
発生毒性					
マウス ICR 成熟雌 18 - 22 匹/群	吸入	妊娠 6 - 15 日 6 時間/日	0、40、200、1,000 ppm (0、90、450、2,250 mg/m ³)	40 ppm 以上 雄胎児体重低値 200 ppm 以上 母動物体重減少 雌胎児体重低値	Morrissey et al., 1990
ラット SD、成熟 雌 24 - 28 匹/ 群	吸入	妊娠 6 - 15 日 6 時間/日	0、40、200、1,000 ppm (0、90、450、2,250 mg/m ³)	1,000 ppm 母動物体重増加抑制	Morrissey et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 7-8 週齡 雌 24-28 匹/群	吸入	妊娠 6-15 日 6 時間/日	0、40、200、1,000 ppm (0、90、450、2,250 mg/m ³)	1,000 ppm 母動物体重増加抑制	Hackett et al., 1987
ラット SD 220-266g 雌 24-40 匹/群	吸入	妊娠 6-15 日 6 時間/日	0、200、1,000、8,000 ppm、 (0、450、2,250、18,000 mg/m ³)、陽性対照	200 ppm 以上 母動物体重増加抑制 8,000 ppm 胎児体重低値、骨格異常	Irvine, 1981

表 7-11 1,3-ブタジエンの活性代謝物 (EB¹⁾ と DEB²⁾ の腹腔内投与における
生殖・発生毒性試験結果

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

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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-12、表7-13)

1,3-ブタジエンはヒトと実験動物において1,3-ブタジエンから代謝された1,2-エポキシ-3-ブテン (EB) 及び 1,2: 3,4-ジエポキシブタン (DEB) は DNA と直接に反応して付加体を形成し、遺伝子突然変異又は染色体異常を生じると推察された。この体内動態は種差が著しく、その結果としてマウスはヒトや他の実験動物よりも 1,3-ブタジエンの毒性に対する感受性は著しく強いと考えられた。1,3-ブタジエンの主な代謝物の遺伝毒性作用は、DEB が最も強力であった。

表 7-12 1,3-ブタジエンの実験動物に対する遺伝毒性試験結果

試験名	使用細胞種・動物種	結果	文献	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 ラット S9mix TA1530	+	De Meester et al., 1980
		ネズミチフス菌 S9 mix (-) TA1530、TA1535	+	De Meester et al., 1978
	マウスリンフ オーマ試験	マウスリンフオーマ L5178 細胞 ラット S9 mix (+/-) 大気 30%濃度	-	McGregor et al., 1991
	SCE 試験	CHO 細胞 25-200 μ mol S9 mix (+) S9 mix (-)	+	Sasiadek et al., 1991b
		ヒトリンパ球 N ₂ 中 25- 100%濃度 アロクロール処置ラット S9 (+) 未処置ラット・マウス・ヒト S9 (+) S9 (-)	- - -	Arce et al., 1990
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合 成試験	マウス・ラット肝細胞 0、10,000 ppm (22,500 mg/m ³)	-	Arce et al., 1990
		マウス・ラット肝細胞 0、10,000 ppm 3 又は 6 時間/日、2 日	-	Vincent et al., 1986
	染色体異常 試験	マウス骨髄細胞 0、1,250 ppm (2,810 mg/m ³) 6 時間	+	Irons et al., 1987b
		マウス骨髄細胞 0、6.25、62.5、625 ppm (0、14.1、141、1,410 mg/m ³) 6 時間 + T90/日×10 日	+	Tice et al., 1987
	SCE 試験	マウス骨髄細胞 0、6.25、62.5、625 ppm (0、14.1、141、1,410 mg/m ³) 6 時間 + T90/d×10d	+	Tice et al., 1987
		マウス骨髄細胞 ラット骨髄細胞 0、10-10,000 ppm (22.5-22,500 mg/m ³) 6 時間/日、2 日	+ - NOEL 50 ppm	Cunningham et al., 1986
	小核試験	マウス骨髄細胞 0、6.25、62.5、625 ppm (0、14.1、141、1,410 mg/m ³) 6 時間 + T90/日×10 日	+	Tice et al., 1987
		マウス骨髄細胞 0、1,250 ppm (14,100 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、6 又は 24 週	+	Irons et al., 1986a
		マウス骨髄細胞 ラット骨髄細胞 0、10-10,000 ppm (22.5-22,500 mg/m ³) 6 時間/日、2 日	+ - NOEL 50 ppm	Cunningham et al., 1986
		マウス末梢血 0、6.25、62.5、625 ppm (0、14.1、141、1,410 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、13 週	+	Jauhar et al., 1988
		マウス骨髄細胞・末梢血 0、6.25、62.5、625 ppm (0、14.1、141、1,410 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、90 日	+	MacGregor et al., 1990 Wehr et al., 1987

試験名	使用細胞種・動物種	結果	文献
遺伝子突然変異試験	マウス骨髄細胞 0、10、500 ppm (0、22.5、1,125 mg/m ³) 23 時間	+	Victorin et al., 1990
	マウス骨髄細胞・末梢血 0、50、200、500、1,300 ppm (0、113、450、1130、2,925 mg/m ³) 6 時間/日、5 日 全群で増加、骨髄で 500 ppm 以上有意差 (同程度)	+	Adler et al., 1994
	マウス骨髄細胞・末梢血 0、50、200、500、1,300 ppm (0、113、450、1130、2,925 mg/m ³) 6 時間/日、5 日 全群有意な増加 ラット骨髄細胞・末梢血 0、50、200、500 ppm 6 時間/日、5 日	+	Autio et al., 1994
		-	
	マウス脾臓 T 細胞 0、625 ppm (1,410 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、2 週 <i>hprt</i> 突然変異 約 5 倍増加 約半数がフレームシフト 非暴露 1.2×10 ⁻⁶ 暴露 6.2×10 ⁻⁶	+	Cochrane & Skopek, 1994b
	マウス脾臓 T リンパ球 0、200、500、1,300 ppm (0、450、1125、2,925 mg/m ³) 6 時間/日、5 日 <i>hprt</i> 突然変異 500 ppm 以上増加、1,300 ppm 有意差 (3 倍)	+	Tates et al., 1994
	トランスジェニックマウス骨髄細胞 0、62.5、625、1,250 ppm (0、141、1,410、2,810 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、4 週 <i>lacI</i> 突然変異 2-3.5 倍増加 A:T 塩基対での点突然変異の増加 突然変異スペクトラムにおけるシフト	+	Recio & Goldworthy, 1995; Recio et al., 1993, 1996
		+	
		+	
	トランスジェニックマウス脾臓細胞 0、62.5、625、1,250 ppm (0、141、1,410、2,810 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、4 週 <i>lacI</i> 突然変異 4-5 倍増加 A:T 塩基対での点突然変異の増加	+	Recio et al., 1998
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ (スポットテスト) 0、10,000 ppm (22,500 mg/m ³) 27h	-	Victorin et al., 1990
優性致死試験	雄マウス ICR、不明 0、1,250、6,250 ppm (0、2,810、14,100 mg/m ³) 6 時間 両暴露群：着床数やや減少 (有意差なし)	(+)	Anderson et al., 1993
	雄マウス CD-1、不明 0、12.5、1,250 ppm (0、28.1、2,810 mg/m ³) 6 時間/日、5 日/週、10 週 12.5 ppm 以上：死亡胎児と異常胎児の増加 1,250 ppm：着床数減少	+	Anderson et al., 1993, 1996

試験名	使用細胞種・動物種	結果	文献
	雄マウス ICR、成熟 0、200、1,000、5,000 ppm (0、450、2、250、11,250 mg/m ³) 6時間/日、5日 200 ppm: 第1週と2週に死胚数増加	+	Morrissey et al., 1990
	雄マウス ICR、不明 0、200、1,000、5,000 ppm (0、450、2、250、11,250 mg/m ³) 6時間/日、5日 200 ppm: 交配第2週に死胚数増加 1,000 ppm: 交配第1と2週に死胚数増加	+	Hackett et al., 1988
	雄マウス(102/E1×C3H/E1)F ₁ 0、1,300 ppm (0、2,925 mg/m ³) 6時間/日、5日 1,300 ppm: 交配1~3週で死胚数の増加	+	Adler & Anderson, 1994
	雄マウス C3H/E1、10-12週齢 0、1,300 ppm (2,925 mg/m ³) 6時間/日、5日 後期精子細胞において遺伝的転座の頻度2.7%(背景データの54倍)	+	Adler et al., 1995
	雄マウス(102/E1×C3H/E1)F ₁ 、8-12週齢 0、200、500、1,300 ppm (0、450、1、125、2,925 mg/m ³) 6時間/日、5日 暴露期間終了後、2、5、11、15日に検査 全群: 前細糸期の精母細胞に染色体異常	+	Xiao & Tates, 1995

+: 陽性、 -: 陰性、(+): 弱い陽性、

1) SCE: 姉妹染色分体交換、

2) CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-13 1,3-ブタジエン活性代謝物 (EB¹⁾、DEB²⁾) の実験動物に対する遺伝毒性試験結果

試験名	試験材料・物質組成用量等	結果	文献	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 EB 0、1-250 μmol S9(-) TA1530、TA1535、TA100	+	DeMeester et al., 1978	
	フラクチュエーションテスト 肺炎桿菌 DEB 0、0.05-1 mmol/L	+	Voogd et al., 1981	
	SCE試験	CHO細胞、S9 mix(+/-)、 EB 0、0.1-1 μmol DEB 0、0.1-1 μmol	+	Sasiadek et al., 1991a
		マウス・ラット脾臓細胞 EB 0、20-931 μmol DEB 0、2.5-160 μmol	- +	
	染色体異常試験	マウス・ラット脾臓細胞 EB 0、20-931 μmol DEB 0、2.5-160 μmol	- +	Kligerman et al., 1996
	不定期DNA合成試験	マウス・ラット肝細胞 EB 0、5-1,000 ppm DEB 0、5-1,000 ppm	- -	Arce et al., 1990

試験名	試験材料・物質組成用量等	結果	文献
	マウス・ラット肝細胞 EB 0、1-150 μ mol DEB 0、1-150 μ mol	- -	Vincent et al., 1986
小核試験	Big Blue Rat2 細胞 DEB 0、2、5、10 μ mol 24 時間 濃度に依存した小核の増加	+	Saranko & Recio, 1998
遺伝子突然変異試験	Big Blue Rat2 細胞 DEB 0、2、5、10 μ mol 24 時間 <i>lacI</i> 突然変異	-	Saranko & Recio, 1998
<i>in vivo</i>	遺伝子突然変異試験 マウス脾臓 T 細胞 EB 0、60、80、100 mg/kg/日 ip 3 日間 DEB 0、7、14、21 mg/kg/日 ip 3 日間 <i>hprt</i> 突然変異 EB 100 mg/kg/日 ; DEB 14 mg/kg/日以上	+	Cochrane & Skopek, 1994b
染色体異常試験	マウス・ラット脾臓細胞 ip 単回 EB : マウス・ラット 0、40、80 mg/kg/日 DEB : マウス 0、15、30 mg/kg : ラット 0、20、30、3×10、 40 mg/kg/日 染色体異常: マウス EB 40 mg/kg、DEB 15 mg/kg ラット EB 80 mg/kg、DEB 30 mg/kg	+	Xiano & Tates, 1995
	雄マウス F1 (102×C3H) 雑種、8 - 12 週齢 EB : 0、40、80 mg/kg/日 5 日間 投与期間終了後 1、3、14、15、19、20 日検査 40 mg/kg/日以上: 精母細胞に染色体異常 DEB: 0、15、30、3×10mg/kg/日 5 日間 投与期間終了後 1、3、10、15、18、19、20、25 日検査 15 mg/kg/日以上: 精母細胞に染色体異常	+	Xiao & Tates, 1995
	雄ラット SD、2 - 3 か月齢 DEB: 0、33.4 mg/kg 単回 投与後 2、4、6、18、24、48 時間検査	-	Sjöblom et al., 1998
	雄ラット Lewis、10 - 12 週齢 EB: 0、40、80 mg/kg/日 5 日間 暴露期間終了後、1、3、14、15、19、20 日検査 80 mg/kg/日: 精母細胞に染色体異常 DEB: 0、20、30、40 mg/kg/日 5 日間 暴露期間終了後、1、3、10、15、18、19、20、25 日に検査 30 mg/kg/日以上精母細胞に染色体異常	+	Xiao & Tates, 1995

+: 陽性、-: 陰性、

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

3) SCE: 姉妹染色分体交換、

4) CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-14~表7-19)

IARC は、1,3-ブタジエンをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

表 7-14 国際機関等での 1,3-ブタジエンの発がん性評価

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

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

1,3-ブタジエンは、マウスでは強力な発がん物質で、試験した最低濃度の 6.25 ppm (14.10 mg/m³) で雌の肺に腫瘍が生じ、20 ppm より高い濃度では、雌雄とも多臓器に腫瘍が生じた。ラットでは 1,3-ブタジエンの発がん性はマウスと比べて著しく弱く、腫瘍発現頻度は 1,000 ppm (2,250 mg/m³) から統計的に有意に増加した。一方、ラットに対しては弱い発がん性がみられた。

表 7-15 1,3-ブタジエンの 61 週間吸入発がん試験 (B6C3F₁ マウス)における増殖・腫瘍性病変の発現頻度 (%)

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

出典：U.S. NTP, 1984

表 7-16 1,3-ブタジエンの2年間吸入発がん試験 (B6C3F₁マウス) における
腫瘍性変化の発現率%

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

出典：U.S. NTP, 1993

()：雌

表 7-17 1,3-ブタジエンの2年間吸入発がん試験 (B6C3F₁ マウス) における
生存率補正後腫瘍発現頻度 survival-adjusted neoplasm rate^a

		0 (0)	6.25 (14.1)	20 (45.0)	62.5 (141)	200 (450)	625 ppm (1,410 mg/m ³)
雄	悪性リンパ腫	9.0	4.4	10.0	15.3	7.4	97.3**
	組織球性肉腫	0	0.	10.0	12.9*	24.3**	50.7**
	心臓 血管肉腫	0	0	2.6	13.5**	64.1**	52.9**
	肺 腺腫/がん	47.5	49.0	44.9	74.2*	87.8**	45.1
	ハーダー腺 腺腫/がん	13.5	15.2	22.4	50.8*	80.6**	64.2** ^b
	前胃 乳頭腫/がん	2.3	0	0	2.7	28.7**	53.5** ^b
	肝臓 腺腫/がん	44.6	48.2	65.2 ^b	61.6	85.9**	61.2
	包皮腺がん	0	0	0	0	18.9**	0
雌	悪性リンパ腫	13.1	27.2	27.5	20.2	40.1*	85.5**
	組織球性肉腫	6.5	4.4	17.2	11.8	34.0**	35.5**
	心臓 血管肉腫	0	0	0	3.1	71.9**	83.4**
	肺 腺腫/がん	8.8	33.0*	46.5**	61.1**	81.5**	82.4**
	ハーダー腺 腺腫/がん	17.5	22.7	17.4	41.2*	70.9**	58.0** ^b
	前胃 乳頭腫/がん	0	0	7.8	6.1	22.5** ^b	82.6**
	肝臓 腺腫/がん	33.3	30.3	36.4	51.4	64.9*	21.7
	卵巣 良性・悪性顆粒膜細胞腫	2.3	0	2.6	26.3**	41.1**	46.5** ^b
	乳腺 腺がん/扁平上皮がん	0	4.5	10.2 ^b	32.6**	56.4**	66.8**

出典：U.S. NTP, 1993

*: 有意差 (P<0.05), **: 有意差 (P<0.01) Poly-3 quantal response test による

a Poly-3 quantal response method、b logistic regression test では有意差なし

表 7-18 1,3-ブタジエンの2年間吸入発がん試験 (B6C3F₁ マウス) における
最初の腫瘍発現日¹⁾

		0 (0)	6.25 (14.1)	20 (45.0)	62.5 (141)	200 (450)	625 ppm (1,410 mg/m ³)
雄	悪性リンパ腫	511	733	456	200	171	161
	組織球性肉腫	-	-	531	398	288	120
	心臓 血管肉腫	-	-	682	649	519	289
	肺 腺腫/がん	572	587	517	434	351	251
	ハーダー腺 腺腫/がん	543	652	536	464	382	289
	前胃 乳頭腫/がん	652	-	-	733	530	302
	肝臓 腺腫/がん	379	484	397	434	351	310

		0 (0)	6.25 (14.1)	20 (45.0)	62.5 (141)	200 (450)	625 ppm (1,410 mg/m ³)
雌	悪性リンパ腫	623	695	533	407	205*	189
	組織球性肉腫	485	467	492	524	344	300
	心臓 血管肉腫	-	-	-	649	343	307
	肺 腺腫/がん	714	519	492	443	373	275
	ハーダー腺 腺腫/がん	658	722	541	532	370	307
	前胃 乳頭腫/がん	-	-	733	723	351	228
	肝臓 腺腫/がん	677	467	365	485	353	418
	卵巣 良性・悪性顆粒膜 細胞腫	733	-	677	608	393	311
	乳腺 腺がん/扁平上皮がん	-	732	645	392	268	280

出典：U.S. NTP, 1993

*: 有意差 (P<0.05)、1) 実験開始日からの日数

表 7-19 1,3-ブタジエンのSDラットにおける2年間吸入暴露発がん試験での腫瘍発現頻度 (%)¹⁾

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

出典：Owen and Glaister, 1990

1) 各群雌雄 100 匹

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

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

ヒトの発がん性については、ブタジエン製造工場またはスチレン・ブタジエンゴム製造工場

リンパ造血系のがんと 1,3-ブタジエンとの関連が疑われ、系統的なコホート研究が行われている。その結果、前者では非ホジキン性リンパ腫との、後者では白血病との因果関係が示唆され、いずれにしてもリンパ造血系のがんが 1,3-ブタジエンによって増加することが示された。

実験動物の急性毒性では、1,3-ブタジエンはガス状であるため、暴露経路はほとんどが吸入であり、極めて高用量では中枢神経系への影響が認められた。

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

反復投与毒性では、マウスでは 1,3-ブタジエンは多臓器への影響を示し、中でも生殖腺萎縮が 2 年間吸入暴露実験で用量依存性に最低用量の 6.25 ppm (14.1 mg/m³) 群から認められた。生殖腺の萎縮は加齢性変化のみではなく、1,3-ブタジエンの影響による可能性が示唆された。従って、生殖腺萎縮を指標とする一般毒性の NOAEL は求められなかったが、LOAEL は 6.25 ppm (14.1 mg/m³) であった。

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

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

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

発がん性では、1,3-ブタジエンはマウスでは強力な発がん物質で、マウスにおける 2 年間の吸入暴露による試験では、最低濃度 6.25 ppm (14.1 mg/m³) で雌に肺腫瘍の発現頻度の増加を示した。ラットでは 1,3-ブタジエンの発がん性はマウスと比べて著しく低かった。なお、IARC は、1,3-ブタジエンをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2001年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati, OH.
- Adler, I.-D. and Anderson, D. (1994) Dominant lethal effects after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **09**, 295-297.
- Adler, I.-D., Cao, J., Filser, J.G., Gassner, P., Kessler, W., Kliesch, U., Neuhäuser-Klaus, A. and Nüsse, M. (1994) Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice. *Mutat. Res.*, **309**, 307-314.
- Adler, I.-D., Filser, J.G., Gassner, P., Kessler, W., Schöneich, J. and Schriever-Schwemmer. (1995) Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **347**, 121-127.
- Albertini, R.J. and Becking, G. (1996) Noncancer endpoints associated with butadiene exposure: biomarkers, genotoxicity and reproductive toxicity. *Toxicology*, **113**, 56-58.
- Anderson, D. (1998b) Butadiene: species comparison for metabolism and genetic toxicology. *Mutat. Res.*, **405**, 247-258.
- Anderson, D., Edwards, A.J. Brinkworth, M.H. and Hughes, J.A. (1996) Male-mediated F₁ effects in mice exposed to 1,3-butadiene. *Toxicology*, **113**, 120-127.
- Anderson, D., Edwards, A.J. and Brinkworth, M.H. (1993) Male-mediated F₁ effects in mice exposed to 1,3-butadiene. In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards. IARC Scientific Publications, **127**, 171-181.
- Anderson, D., Hughes, J.A., Edwards, A.J. and Brinkworth, M.H. (1998a) A comparison of male-mediated effects in rats and mice exposed to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **397**, 77-84.
- Arce, G.H., Vincent, D.R., Cunningham, M.J., Choy, W.N. and Sarrif, A.M. (1990) *In vitro* and *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 75-78.
- Au, W.W., Bechtold, W.E., Whorton Jr, E.B. and Legator, M.S. (1995) Chromosome aberrations and response to γ -ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **334**, 125-130.
- Autio, K., Renzi, L., Catalan, J., Albrecht, O.E. and Sorsa, M. (1994) Induction of micronuclei in peripheral blood and bone marrow erythrocytes of rats and mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Mutat. Res.*, **309**, 315-320.
- BIBRA (1996) The detection of dominant lethal mutations and foetal malformations in the offspring of male rats treated sub-chronically with 1,3-butadiene by inhalation. Project No. 1542/2, Report NO. 1542/2/1/96. CMA Reference PE28.0-BT-BIB: Chemical Manufacturers Association, British Industrial Biological Research Association.
- Bolt, H.M. and Jelitto, B. (1996) Biological formation of the 1,3-butadiene DNA adducts 7-N-(2-hydroxy-3-buten-1-yl)guanine, 7-N-(1-hydroxy-3-butene-2-yl)guanine and 7-N-(2,3,4-trihydroxy-butyl)guanine. *Toxicology*, **113**, 328-330.
- Bolt, H.M., Filser, J.G. and Störmer, F. (1984) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies V. Comparative pharmacokinetics of ethylene and 1,3-butadiene in rats. *Arch. Toxicol.*, **55**, 213-218.
- Bolt, H.M., Schmiedel, G., Filser, J.G., Rolzhauser, H.P., Lieser, K., Wistuba, D. and Schurig, V. (1983) Biological activation of 1,3-butadiene to vinyl oxirane by rat liver microsomes and expiration of the reactive metabolite by exposed rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **106**, 112-116.
- Bond, J.A., Dahl, A.R., Henderson, R.F. and Birnbaum, L.S. (1987) Species differences in the distribution of inhaled butadiene in tissues. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **48**, 867-872.
- Bond, J.A., Dahl, A.R., Henderson, R.F., Dutcher, J.S., Mauderly, J.L. and Birnbaum, L.S. (1986) Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **84**, 617-627.
- Bond, J.A., Osterman-Golkar, S., Moss, O.R. and Turner, M.J. (1994) Formation of hemoglobin adducts in rats and mice exposed to butadiene for four weeks. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **35**, 96. Abstract.
- Brooke, I.M. (1996) Risk assessment of butadiene for the existing substances regulation (ESR) in the European union. *Toxicology*, **113**, 226-230.
- Bucher, J.R., Melnick, R.L. and Hildebrandt, P.K. (1993) Lack of carcinogenicity in mice exposed once to high concentrations of 1,3-butadiene. *J. Nat. Cancer Inst.* **85**, 1866-1867.
- Carpenter, C.P., Shaffer, C.B., Well, C.S. and Smyth, Jr. H.F. (1944) Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J. Ind. Hygiene Toxicol.*, **26**, 69-78.
- CEC (1997) Occupational exposure limits. Criteria document for 1,3-Butadiene. Report EUR 17772 EN. Off. Publ. EC, Commission of the European Communities, Luxembourg.

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

- Christian, M.S. (1996) Review of reproductive and developmental toxicity of 1,3-butadiene. *Toxicology*, **113**, 137-143.
- Cochrane, J.E. and Skopek, T.R. (1994a) Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: I. Mutagenic potential of 1,2-epoxybutene, 1,2,3,4-diepoxybutane and 3,4-epoxy-1,2-butanediol in cultured human lymphoblasts. *Carcinogenesis*, **15**, 713-717.
- Cowles, S.R., Tsai, S.P., Snyder, P.J. and Ross, C.E. (1994) Mortality, morbidity, and haematological results from a cohort of long term workers involved in 1,3-butadiene monomer production. *Occup. Environ. Med.*, **51**, 323-329.
- Crouch, C.N., Pullinger, D.H. and Gaunt, I.F. (1979) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene—2. 3 month toxicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, **40**, 796-802.
- Csanady, G.A., Guengerich, F.P. and Bond, J.A. (1992) Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats and mice. *Carcinogenesis*, **13**, 1143-1153.
- Cunningham, M. J., Choy, W.N., Arce, G. T., Rickard, L.B., Vlachos, D.A., Kinney, L.A. and Sarraf, A.M. (1986) *In vivo* sister chromatid exchange and micronucleus induction studies with 1,3-butadiene in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Mutagenesis*, **1**, 449-452.
- Dahl, A.R., Sun, J.D., Bechtold, W.E., Bond, J.A., Hendrson, R.F., Mauderly, J.L., Muggenburg, B.A., Sun, J.D. and Birnbaum, L.S. (1990) Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 65-69.
- Dahl, A.R., Sun, J.D., Birnbaum, L.S., Bond, J.A., Griffith, W.C., Mauderly, J.L., Muggenburg, B.A., Sabourin, P.J. and Hendrson, R.F. (1991) Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **110**, 9-19.
- De Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1978) Mutagenicity of butadiene monoxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **80**, 298-305.
- De Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1980) The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Letters*, **6**, 125-130.
- Delzell, E., Sathiakumar, N., Hovinga, M., Macaluso, M., Julian, J., Larson, R., Cole, P. and Muir, C.F. (1996) A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*, **113**, 182-189.
- Divine, B.J. and Hartman, C.M. (1993) Cancer mortality among workers at a butadiene production facility. *IARC Sci. Publ.*, **127**, 345-362.
- Divine, B.J. (1990) An update on Mortality among workers at a 1,3-butadiene facility — preliminary results. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 119-128.
- Divine, B.J., Wendt, J.K. and Hartman, C.M. (1996) Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology*, **113**, 169-181.
- Doerr, J.K., Hollis, E.A. and Sipes, I.G. (1996) Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, **113**, 128-136.
- Doerr, J.K., Hooser, S.T., Smith, B.J. and Sipes, I.G. (1995) Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F1 mice: role of diepoxides. *Chem. Res., Toxicol.* **8**, 963-969.
- Downs, T.D., Crane, M. M. and Kim, K.W. (1987) Mortality among workers at a butadiene facility. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 311-329.
- Duescher, R.J. and Elfarra, A.A. (1994) Human liver microsomes are efficient catalysts of 1,3-butadiene oxidation: evidence for major roles by cytochromes P450 2A6 and 2E1. *Arch. Biochem. Biophys.*, **311**, 342-349.
- Elfarra, A.A., Duescher, R.J. and Pasch, C.M. (1991) Mechanism of 1,3-butadiene oxidations to butadiene monoxide and crotonaldehyde by mouse liver microsomes and chloroperoxidase. *Arch. Biochem. Biophys.*, **286**, 244-251.
- Elfarra, A.A., Krause, R.J. and Selzer, R.R. (1996) Biochemistry of 1,3-butadiene metabolism and its relevance to 1,3-butadiene-induced carcinogenicity. *Toxicology*, **113**, 23-30.
- Goodrow, T., Reynold, S., Maronpot, R. and Anderson, M. (1990) Activation of K-ras by codon 13 mutations in C57BL/6 × C3F1 mouse tumors induced by exposure to 1,3-butadiene. *Cancer Res.*, **50**, 4818-4823.
- Hackett, P.L., Mast, T.J., Brown, M.G., Clark, M.L., Evanoff, J.J., Rowe, S.E., McClanahan, B.J., Bushbom, R.L., Decker, J.R., Rommereim, R.L. and Westerberg, R.B. (1988) Dominant lethal study in CD-1 mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene, final technical report NIH-Y01-ES-70153, prepared by Batelle, Pacific Northwest Lab. NIEHS, NTP, Research Triangle Park, NC.
- Hackett, P.L., Sikov, M.R., Mast, T.J., Brown, M.G., Bushbom, R.L., Clark, M.L., Decker, J.K., Evanoff, J.J., Rommereim, R.L., Rowe, S.E., and Westerberg, R.B. (1987) Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene in the rat, final report NIH-401-ES-40131, prepared by Batelle, Pacific Northwest Lab. NIEHS, NTP, Research Triangle Park, NC.
- Hallberg, L.M., Bechtold, W.E., Grady, J., Legator, M.S., and Au, W.W. (1997) Abnormal DNA repair activities in

- lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **383**, 213-221.
- Hayes, R.B., Xi, L., Bechtold, W.E., Rothman, N., Yao, M., Henderson, R., Zhang, L., Smith, M.T., Zhang, D., Wiemels, J., Dosemeci, M., Yin, S. and O'Neill, J.P. (1996) *hprt* Mutation frequency among workers exposed to 1,3-butadiene in China. *Toxicology*, **113**, 100-105.
- Henderson, R.F., Thornton-Manning, J.R., Bechtold, W.E. and Dahl, A.R. (1996) Metabolism of 1,3-butadiene: species differences. *Toxicology*, **113**, 17-22.
- Himmelstein, M.W., Asgharian, B. and Bond, J.A. (1995) High concentrations of butadiene epoxides in livers and lungs of mice compared to rats exposed to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **132**, 281-288.
- Himmelstein, M.W., Turner, M.J., Asgharian, B. and Bond, J.A. (1994) Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis*, **15**, 1479-1486.
- Hou, C.T., Patel, R., Laskin, A.I., Barnabe, N. and Barist, I. (1983) Epoxidation of short-chain alkenes by resting-cell suspensions of propane-growth bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, **46**, 171-177.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Irons, R.D. (1990) Studies on the mechanism of 1,3-butadiene-induced leukemogenesis: the potential role of endogenous murine leukemia virus. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 49-55.
- Irons, R.D., Cathro, H.P., Stillman, W.S., Steinhagen, W.H. and Shah, R.S. (1989) Susceptibility to 1,3-butadiene-induced leukemogenesis correlates with endogenous ecotropic retroviral background in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **101**, 170-176.
- Irons, R.D., Colagiovanni, D.B. and Stillman, W.S. (1993) Toxicity of 1,3-butadiene to bonemarrow mimics haematopoietic defects observed in mice bearing white spotted or steel mutations. *IARC Sci. Publ.*, **127**, 205-215.
- Irons, R.D., Oshimura, M. and Barret, J.C. (1987a) Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following *in vivo* exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*, **8**, 1711-1714.
- Irons, R.D., Smith, C.N., Stillman, W.S., Shah, R.S., Steinhagen, W.H. and Leiderman, L.J. (1986a) Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **83**, 95-100.
- Irons, R.D., Smith, C.N., Stillman, W.S., Shah, R.S., Steinhagen, W.H. and Leiderman, L.J. (1986b) Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **85**, 450-455.
- Irons, R.D., Smith, C.N., Stillman, W.S., Shah, R.S., Steinhagen, W.H. and Leiderman, L.J. (1986d) Macrocytic megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following chronic exposure to 1,3-butadiene BD. *Toxicologist*, **6**, No. 1144. Abstract.
- Irons, R.D., Stillman, W.S. and Cloyd, M.W. (1987b) Selective activation of endogenous ecotropic retrovirus in hematopoietic tissues of B6C3F1 mice during the preleukemic phase of 1,3-butadiene exposure. *Virology*, **161**, 457-462.
- Irons, R.D., Stillman, W.S., Shah, R.S., Morris, M.S. and Higuchi, M. (1986c) Phenotypic characterization of (BD)-induced thymic lymphoma in male B6C3F1 mice. *Toxicologist.*, **6**, No. 21. Abstract.
- Irvine, L.F.H. (1981) 1,3-Butadiene: inhalation teratogenicity study in the rat, final report 2788-522/3, Hazleton Lab. Europe. The International Institute of Synthetic Rubber Producers, Houston, TX.
- Jackson, M.A., Stack, H.F., Rice, J.M. and Waters, M.D. (2000) A review of the genetic and related effects of 1,3-butadiene in rodents and humans. *Mutat. Res.*, **463**, 181-213.
- Jauhar, P.P., Henika, P.R., MacGregor, J.T., Wehr, C.M., Shelby, M.D., Murphy, S.A. and Margolin, B.H. (1988) 1,3-Butadiene: induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of B6C3F₁ mice exposed by inhalation for 13 weeks. *Mutat. Res.*, **209**, 171-176.
- Jelitto, B., Vangala, R.R. and Laib, R.J. (1989) Species differences in DNA damage by butadiene: role of diepoxybutane. *Arch. Toxicol.*, **13**(suppl), 246-249.
- Kelsey, K.T., Wiencke, J.K., Ward, I., Bechtold, W. and Fajen, J. (1995) Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase θ deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat. Res.*, **335**, 267-273.
- Kligerman, A.D., Doerr, C.L., Milholland, V.S. and Tennant, A.H. (1996) Cytogenesis effects of butadiene metabolites in rat and mouse splenocytes following *in vitro* exposures. *Toxicology*, **113**, 336-340.
- Koivisto, P., Adler, I-D., Pacchierotti, F. and Peltonen, K. (1998) DNA adducts in mouse testis and lung after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **397**, 3-10.

- Kreiling, R., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1986b) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-¹⁴C]1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.*, **30**, 131-136.
- Kreiling, R., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1988) Depletion of hepatic non-protein sulfhydryl content during exposure of rats and mice to butadiene. *Toxicol. Lett.*, **41**, 209-214.
- Kreiling, R., Laib, R.J., Filser, J.G. and Bolt, H.M. (1986a) Species differences in butadiene metabolism between mice and rats evaluated by inhalation pharmacokinetics. *Arch. Toxicol.*, **58**, 235-238.
- Kreuzer P.E., Kessler W., Welter H.F., Baur C., Filser J.F. (1991) Enzyme specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat, and man. *Arc. Toxicol.*, **65**, 59- 67.
- Laib, R.J., Filser, J.G. and Kreiling, R.(1988) Species differences in butadiene metabolism between mouse and rat. *Ann. NY Acad. Sci.*, **534**, 663-670.
- Laib, R.J., Filser, J.G., Kreiling, R., Vangala, R.R. and Bolt, H.M. (1990) Inhalation pharmacokinetics of 1,3-butadiene and 1,2-epoxybutene-3 in rats and mice. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 57-63.
- Legator, M.S., Au, W.W., Ammenheuser, M. and Ward, Jr. J.B. (1993) Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene. *IARC Sci. Publ.*, **127**, 253-263.
- Leiderman, L.J., Stillman, W.S., Shan, R.S., Steinhagen, W.H. and Irons, R.D. (1986) Altered hematopoietic stem cell development in mice B6C3F₁ mice following exposure to 1,3-butadiene. *Exp. Mol. Pathol.* **44**, 50-56.
- Lauratti, C. and Marafante, E. (1992a) Reaction products of diepoxybutane with nucleotides, polynucleotides and DNA, poster abstract 193. *Mutat. Res.*, **271**, 193.
- Lauratti, C. and Marafante, E. (1992b) DNA adducts on epoxybutene, poster abstract 192. *Mutat. Res.*, **271**, 193. Abstract.
- Lofroth G, RM Burton, L Forehand, SK Hammondk, RL Seila, RB Zweidinger, J Lewtas (1989).Characterization of Environmental Tobacco Smoke. *Environmental Science & Technology* **23**:610-614.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2001 から引用)
- Mabon, N. and Randerath, K. (1996) ³²P-post-labeling of 1,3-butadiene and 4-vinyl-1-cyclohexene metabolite-DNA adducts: *in vitro* and *in vivo* applications. *Toxicology*, **113**, 341-344.
- MacGregor, J.T., Wehr, C., Henika, P.R. and Shelby, M.D. (1990) The *in vivo* erythrocyte micronucleus test: measurement at steady state increases assay efficiency and permits integration with toxicity studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**, 513-522.
- Macaluso, M., Larson, R., Delzell, E., Sathiakumar, N., Hovinga, M., Julian, J., Muir, D. and Cole, P. (1996) Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology*, **113**, 190-202.
- Malvoisin, E. and Robertfroid, M. (1982) Hepatic microsomal metabolism of 1,3-butadiene. *Xenobiotica*, **12**, 137-144.
- Malvoisin, E., Lhoest, G., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M.(1979) Identification and quantification of 1,2-epoxybutene-3 as the primary metabolite of 1,3-butadiene. *J. Chromatogr.*, **178**, 419-425.
- Maronpot, R.R. (1987) Ovarian toxicity and carcinogenicity in eight recent National Toxicology Program studies. *Environ. Health Perspect.*, **73**, 125-130.
- Matanoski, G.M., Francis, M., Correa-Villasenor, A., Elliott, E., Santos-Burgoa, C. and Schwartz, L. (1993) Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers. In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards. Scientific publications. Vol. 127, Sola, M., Peltonen, K., Vanio, H., and Hemminki, K. eds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, pp. 363-374.
- Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C. and Schwartz, L. (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982) *Environ. Health Perspect.*, **86**, 107-117.
- Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C., Zeger, S.L. and Schwartz, L. (1989) 18. Epidemiologic data related to health effects of 1,3-butadiene. In: Mohr, U., Bates, D.V., Dungworth, D.L., Lee, P.N., McCellan, R.O. and Roe, F.J.C. (eds). Assessment of inhalation hazards, section 3, butadiene, 18. Springer, New York, pp. 201-214.
- McGregor, D., Brown, A.G., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C., Shepherd, W. and Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay: v. gases and vapors. *Environ. Mol. Mutagen.*, **17**, 122-129.
- Meinhardt, T.J., Lemen, R.A., Crandall, M.S. and Young, R.J. (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies *Scand. J. Work Environ. Health.*, **8**, 250-259.
- Melnick, R.L., Huff, J., Chou, B.J. and Miller, R.A. (1990a) Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6×C3HF₁ mice at low exposure concentrations. *Cancer Res.*, **50**, 6592-6599.
- Melnick, R.L., Huff, J., Roycroft, J.H., Chou, B.J. and Miller, R.A. (1990b) Inhalation toxicology and cardinogenicity of

- 1,3-butadiene in B6C3F₁ mice following 65 weeks of exposure. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 27-36.
- Melnick, R.L., Huff, J.E., Bird, M.G. and Acquavella, J.F. (1990c) Symposium overview: toxicology, carcinogenesis, and human health aspects of 1,3-butadiene. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 3-5
- Melnick, R.L. and Huff, J. (1992) 1,3-butadiene : toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **124**, 111-144.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Morrissey, R.E., Schwetz, B.A., Hackett, P.L., Sikov, M.R., Hardin, B.D., McClanahan, B.J., Decker, J.R. and Mast, T.J. (1990) Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 79-84.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Norppa, H., Hirvonen, A., Jarventaus, H., Uusküla, M., Tasa, G., Ojajarvi and Sorsa, M. (1995) Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*, **16**, 1261-1264.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (1996) 1,3-Butadiene, Screening Information Data Set (SIDS).
- Osterman-Golkar, S., Kautiainen, A., Bergmark, E., Hakansson, K. and Maki-Paakkanen, J. (1991) Hemoglobin adducts and urinary mercapturic acids in rats as biological indicators of butadiene exposure. *Chem.-Biol. Interactions*, **80**, 291-302.
- Osterman-Golkar, S.M., Bond, J.A., Ward, J.B.Jr. and Legator, M.S. (1993) Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. *IARC Sci. Publ.*, **127**, 127-134.
- Owen, P.E. and Glaister, J.R. (1990) Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 19-25.
- Owen, P.E., Glaister, J.R., Gaunt, I.F. and Pullinger, D.H. (1987) Inhalation toxicity with 1,3-butadiene: 3. Two year toxicity / carcinogenicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **48**, 407-413.
- Recio, L. and Goldsworthy, T.L. (1995) The use of transgenic mice for studying mutagenicity induced by 1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.*, **82**, 607-612.
- Recio, L., Bond, J.A., Pluta, J. and Sisk, S.C. (1993) Use of transgenic mice for assessing the mutagenicity of 1,3-butadiene *in vivo*. *IARC Sci. Publ.*, **127**, 235-243.
- Recio, L., Pluta, L.J. and Meyer, K.G. (1998) The *in vivo* mutagenicity and mutational spectrum at the *lacI* transgene recovered from the spleens of B6C3F₁ *lacI* transgenic mice following a 4-week inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mut. Res.*, **401**, 99-110.
- Recio, L., Sisk, S., Meyer, K., Pluta, L. and Bond, J.A. (1996) Mutagenicity and mutational spectra of 1,3-butadiene in the bone marrow of B6C3F₁ *lacI* transgenic mice. *Toxicology*, **113**, 106-111.
- Reynold, S.H., Stowers, S.J., Patterson, R.M., Maronpot, R.R., Aaronson, A.A. and Anderson, M.W. (1987) Activated oncogenes in B6C3F₁ mouse liver tumors: implications for risk assessment. *Science*, **237**, 1309-1316.
- Santos-Burgoa, C., Matanoski, G.M., Zeger, S. and Schwartz, L. (1992) Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *Am. J. Epidemiol.*, **136**, 843-854.
- Saranko, C.J. and Recio, L. (1998) The butadiene metabolite, 1,2:3,4-diepoxybutane, induces micronuclei but is only weakly mutagenic at *lacI* in the Big Blue Rat2 *lacI* transgenic cell line. *Environ. Mol. Mutagen.*, **31**, 32-40.
- Sasiadek, M., Jarventaus, H. and Sorsa, M. (1991b) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. *Mutat. Res.*, **263**, 47-50.
- Sasiadek, M., Norppa, H. and Sorsa, M. (1991a) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro*. *Mutat. Res.*, **261**, 117-121.
- Schmidt, U. and Loeser, E. (1985) Species differences in the formation of butadiene monoxide from 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.*, **57**, 222-225.
- Seaton, M.J., Follansbee, M.H. and Bond, J.A. (1995) Oxidation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2:3,4-diepoxybutane by DNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis*, **16**, 2287-2293.
- Sharer, J.E. and Elfarra, A.A. (1992b) S-(2-hydroxy-3-butene-1-yl)glutathione and S-(1-hydroxyl-3-butene-2-yl)glutathione are *in vivo* metabolites of butadiene monoxide: detection and quantitation in bile. *Chem. Res. Toxicol.*, **5**, 787-790.
- Sharer, J.A., Duescher, R.J. and Elfarra, A.A. (1992a) Species and tissue differences in the microsomal oxidation of 1,3-butadiene and the glutathione conjugation of butadiene monoxide in mice and rats. *Drug Metabol. Dispos.*, **20**, 658-664.
- Shugaev, B.B. (1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch. Environ. Health*, **18**, 878-882.

- Sjöblom, T., West, A. and Lähdetie, J. (1998) Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **31**, 133-148.
- Soderkvist, P., Goodrow, T., Cochran, C. and Wiseman, R. (1992) Characterization of p53 mutations and allelic losses on chromosome 4, 11, and 14 in butadiene-induced tumors of B6C3F₁ mice. *J. Cell Biochem.*, **16B**, 138. Abstract.
- Sorsa, M., Autio, K., Demopoulos, N.A., Jarventaus, H., Rossner, P., Sram, R.J., Stephanou, G. and Vlachodimitropoulos. (1994) Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **309**, 321-326.
- Sorsa, M., Osterman-Golkar, S., Peltonen, K., Saarikosi, S.T. and Sram, R. (1996) Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology*, **113**, 77-83.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Sun, J.D., Dahl, A.R., Bond, J.A., Birnbaum, L.S. and Henderson, R.F. (1989) Metabolism of inhaled butadiene to monkeys: comparison to rodents. *Exp. Pathol.*, **37**, 133-135.
- Tates, A.D., van Dam, F.J., de Zwart, F.A., Darroudi, F., Natarajan, A.T., Rossner, P., Peterková, K., Peltonen, K., Demopoulos, N.A., Stephanou, G., Vlachodimitropoulos, D. and Sram, R.J. (1996) Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. *Toxicology*, **113**, 91-99.
- Tates, A.D., van Dam, F.J., de Zwart, F.A., van Teylingen, C.M.M. and Natarajan, A.T. (1994) Development of a cloning assay with high cloning efficiency to detect induction of 6-thioguanine-resistant lymphocytes in spleen of adult mice following *in vivo* inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, **309**, 299-306.
- Thom, N.S. and Agg, A.R. (1975) The breakdown of synthetic organic compounds in biological processes. *Proc. R. Soc. Lond.*, **B. 189**, 347-357.
- Thornton-Manning, J.R., Dahl, A.R., Bechtold, W.E. and Henderson, R.F. (1996) Gender and species differences in the metabolism of 1,3-butadiene to butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide in rodents following low-level inhalation exposures. *Toxicology*, **113**, 322-325.
- Thornton-Manning, J.R., Dahl, A.R., Bechtold, W.E., Griffith Jr, W.C., Pei, L. and Henderson, R.F. (1995) Differences in the metabolism of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats following a low level inhalation exposure. *Carcinogenesis*, **16**, 2875-2878.
- Thornton-Manning, J.R., Dahl, A.R., Bechtold, W.E., Griffith Jr, W.C. and Henderson, R.F. (1997) Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F₁ mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation. *Toxicology*, **23**, 125-134.
- Thurmond, L.M., Lauer, L.D., Hous, R.V., Stillman, W.S., Irons, R.D., Steinhagen, W.H. and Dean, J.H. (1986) Effects of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 170-179.
- Tice, R.R., Boucher, R., Luke, C.A. and Shelby, M.D. (1987) Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced in male B6C3F₁ mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagen.*, **9**, 235-250.
- Tretyakova, N.Y., Lin, Y., Upton, P.B., Sangaiah, R. and Swenberg, J.A. (1996) Macromolecular adducts of butadiene. *Toxicology*, **113**, 70-76.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1996). Locating and Estimating Air Emissions from Sources of 1,3-butadiene. Office of Air Quality Planning and Standards, Office of Air and Radiation. EPA-454/R-96-008.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1998) Health risk assessment of 1,3-butadiene. Office of Research and Development, Washington, DC. EPA/600/P-98/001A.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1999) draft revised Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (NCEA-F-0644, July 1999).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) Health assessment of 1,3-butadiene. Office of Research and Development, Washington, DC. EPA/600/P-98/001F.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) 1,3-butadiene. Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1984) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F₁ mice (Inhalation studies). Technical Report Series No. 288, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F₁ mice (Inhalation studies). Technical Report Series No. 434, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.

- Uusküla, M., Jarventaus, H., Hirvonen, A., Sorsa, M. and Norppa, H. (1995) Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*, **16**, 947-950.
- Van Duuren, B.L., Langseth, L., Orris, L., Teebor, G., Nelson, N. and Kuschner, M. (1966) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and paroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *J. Nat. Cancer Inst.*, **37**, 825-838.
- Van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L., Palmes, E.D. and Schmitt, F.L. (1963) Carcinogenicity of epoxides, lactones and paroxy compounds. *J. Nat. Cancer Inst.*, **31**, 41-55.
- Verschuere, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th. Ed., John Wiley and Sons, Inc.
- Victorin, K., Busk, L., Cederberg, H. and Magnusson, J. (1990) Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.*, **228**, 203-209.
- Vincent, D.R., Arce, G.T. and Sarraf, A.M. (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene. Assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats *in vivo* and *in vitro*. *Environ. Mutagen.*, **8**, 235. Abstract.
- Voogd, C.E., van der Stel, J.J. and Jacobs, J.J.A. (1981) The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat. Res.*, **89**, 269-282.
- Ward, J.B., Jr., Ammenheuser, M.M., Bechtold, W.E., Whorton, Jr., E.B. and Legator, M.S. (1994) hprt Mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production plant. *Environ. Health Perspect.*, **102**, 79-85.
- Ward, J.B., Jr., Ammenheuser, M.M., Whorton Jr, E.B., Bechtold, W.E., Kelsey, K.T. and Legator, M.S. (1996) Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene. *Toxicology*, **113**, 84-90.
- Ward, E.M., Fajen, J.M., Ruder, A.M., Rinsky, R.A., Halpern, W.E. and Fessler-Felsch, C.A. (1996) Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a large chemical workers cohort. *Environ. Toxicol.*, **113**, 157-168.
- Ward, E.M., Fajen, J.M., Ruder, A.M., Rinsky, R.A., Halperin, W.E. and Fessler-Felsch, C.A. (1995) Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environ. Health Perspect.*, **103**, 598-603.
- Wehr, C.M., Henika, P.R. and MacGregor, J.T. (1987) Application of the peripheral blood erythrocyte micronucleus assay to detection of chromosomal damage from repeated exposures to genotoxins. *Environ. Mutagen.*, **9** (abstract), 291.
- Xiao, Y. and Tates, A.D. (1995) Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice *in vivo*. *Environ. Mol. Mutagen.*, **26**, 97-108.
- 赤松哲也, 菅野猛, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (2001) 仙台市衛生研究所報 第 29 号.
- 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編 (1995) 化学辞典, 東京化学同人, 東京.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報第 3526 号, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)
- 経済産業省 (2003b) 平成 14 年 化学工業統計年報.
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)
- 財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.
- 通商産業省 (1990) 通商産業公報 (1990 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度の勧告, 産衛誌, **43**, 95-117.

有機合成化学協会 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

CERI 有害性評価書 1,3-ブタジエン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。