

CERI 有害性評価書

α -メチルstyレン

α -Methylstyrene

CAS 登録番号 : 98-83-9

<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 (http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka_risk) 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。こうした考え方の下では、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。

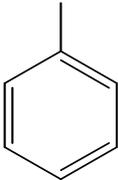
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

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. 一般情報	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 発生源情報	2
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	5
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性	5
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 藻類に対する毒性.....	6
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命	9
7.2 疫学調査及び事例.....	10
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	11
7.3.3 感作性	11
7.3.4 反復投与毒性.....	11
7.3.5 生殖・発生毒性.....	15
7.3.6 遺伝毒性.....	16
7.3.7 発がん性.....	17
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	19
文 献	21

1. 化学物質の同定情報

物質名	α-メチルスチレン 2-フェニルプロペン イソプロペニルベンゼン
化学物質排出把握管理促進法	1-335
化学物質審査規制法	3-5
CAS登録番号	98-83-9
構造式	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2$ 
分子式	C_9H_{10}
分子量	118.18

2. 一般情報

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	第三種監視化学物質
消防法	危険物第四類第二石油類
労働安全衛生法	危険物引火性の物 名称等を通知すべき危険物及び有害物
海洋汚染防止法	有害液体物質 Y 類
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外觀	無色液体	IPCS, 2004
融点	-23℃	IPCS, 2004
沸点	164℃	IPCS, 2004
引火点	54℃ 45℃ (密閉式)	IPCS, 2004 Gangolli, 1999
発火点	574℃	IPCS, 2004 ; NFPA, 2002
爆発限界	0.9~6.6 vol % (空气中) 0.8~11.0 vol % (空气中)	IPCS, 2004 NFPA, 2002
比重	0.91	IPCS, 2004
蒸気密度	4.07 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	300 Pa (20℃)	Verschueren, 2001
	1.5 kPa (30℃)	

項目	特性値	出典
分配係数	log Kow = 3.48 (測定値)、 3.44 (推定値)	SRC:KowWin, 2006
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 820 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2006
溶解性	水: 0.12 g/L (20°C)	IPCS, 2004
	アルコール: 可溶 アセトン、四塩化炭素: 混和	U.S. NLM:HSDB, 2006
ヘンリー定数	258 Pa·m ³ /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2006
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 4.92 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.203 ppm	計算値
その他	重合しやすい	IPCS, 2004

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等 (表 4-1)

2003年以降の情報は得られていない。

表 4-1 α-メチルスチレンの製造・輸入量等 (トン)

年	2000	2001	2002
製造量	35,000	37,000	34,000
輸入量	1,000	1,000	1,000
輸出量	6,000	7,000	6,000
国内供給量 ¹⁾	30,000	31,000	29,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量とした。

4.2 用途情報 (表 4-2)

α-メチルスチレンは、重合原料として使用され、主に ABS (アクリロニトリルブタジエンスチレン) 樹脂の耐熱・耐衝撃性の強化剤として、また、ポリエステル樹脂、アルキッド樹脂の改良剤としてそれぞれ使用される。

表 4-2 α-メチルスチレンの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
重合原料	ABS 樹脂の耐熱・耐衝撃性の強化剤	85
	ポリエステル樹脂、アルキッド樹脂の改良剤	15
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2006) (以下、2004 年度 PRTR データ) によると、 α -メチルスチレンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 37 トン、公共用水域へ 38 kg 排出され、廃棄物として 76 トン、下水道に 36 kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量 (表 4-3)

届出対象業種からの α -メチルスチレンの排出量のうち、ほとんどは化学工業からの大気への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 α -メチルスチレンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004 年度実績) (トン/年)

業種名	届出					排出量合計	
	排出量			移動量		排出計 ²⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
化学工業	37	<0.5	0	72	<0.5	37	100
石油製品・石炭製品製造業	<0.5	0	0	<0.5	0	<0.5	0
プラスチック製品製造業	<0.5	0	0	0	0	<0.5	0
倉庫業	0	0	0	4	0	0	0
その他 ¹⁾	<0.5	0	0	0	0	<0.5	0
合計 ²⁾	37	<0.5	0	76	<0.5	37	100

(経済産業省, 環境省, 2006)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

4.3.2 その他の排出源

2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外の α -メチルスチレンの排出源に関する情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定 (表 4-4)

α -メチルスチレンの環境媒体別排出量については、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから、届出排出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことから α -メチルスチレンは大気へ 37 トン、公共用水域へ 38 kg 排出される。また、土壌への排出はない (経済産業省, 環境省, 2006)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 α -メチルスチレンの環境媒体別排出量 (2004 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	37	0.038	0

(経済産業省, 環境省, 2006)

また、公共用水域への排出量 38 kg については、すべて海域への排出として届け出られている (経済産業省, 2006)。

4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2003 年度の α -メチルスチレンの製造段階での排出量は大気へ 3 トンであり、公共用水域及び土壌への排出はないと報告されている (日本化学工業協会, 2005)。

また、 α -メチルスチレンの使用段階での排出については、主に ABS 樹脂の耐熱・耐衝撃性の強化に使用されているという用途情報及び 2004 年度 PRTR データ等から判断して、その多くは、化学工業における重合原料としての使用に伴う大気への排出と考えられる。

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 ($\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$)	濃 度 ($\text{分子}/\text{cm}^3$)	半減期
OH ラジカル	5.20×10^{-11} (25°C、測定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	4~7 時間
オゾン	1.40×10^{-16} (25°C、推定値)	7×10^{11}	2 時間
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC:AopWin, 2006 (反応速度定数)

なお、対流圏大気中では、 α -メチルスチレンは太陽光 (波長 295 nm 以上) を吸収するので直接光分解する可能性がある (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

α -メチルスチレンには、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 (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

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

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間
出典：通商産業省, 1979

ゴム製造工場周辺の排水中などから分離されたシュードモナス属の微生物 [*Pseudomonas convexa* S107B1 (Omori et al., 1975) や *Ps. aeruginosa* DS 13 (Bestetti et al., 1989)] は、 α -メチルスチレンを炭素源として代謝する。 α -メチルスチレンは、1,2-ジヒドロキシ-3-イソプロペニル-3-シクロヘキセンなどの中間代謝物を経て、さらに *meta*-開裂などにより分解されるとの報告がある (Warhurst and Fewson, 1994)。

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。

以上のことから、 α -メチルスチレンは、好氣的条件下では生分解され難いが、特定の微生物により生分解される可能性がある。

5.3 環境水中での動態

α -メチルスチレンは、蒸気圧が 300 Pa (20°C)、水に対する溶解度が 0.12 g/L (20°C)、ヘンリー一定数が 258 Pa·m³/mol (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー一定数を基にした水中から大気中への α -メチルスチレンの揮散性に関する報告があり、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 4 時間、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。 α -メチルスチレンの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は 820 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に α -メチルスチレンが排出された場合は、水中の懸濁物質に吸着された一部は底質に移行すると推定されるが、主に揮散により水中から大気中に移行すると推定される。

5.4 生物濃縮性

α -メチルスチレンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 8 週間の濃縮性試験では、水中濃度が 0.3 mg/L 及び 0.03 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 15~140 及び 12~113 であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1979)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセテナストラムを用いた生長阻害試験について報告されており、バイオマス及び生長速度によって算出された 72 時間 EC₅₀ はそれぞれ 2.56 mg/L、6.88 mg/L、72 時間 NOEC はそれぞれ 0.172 mg/L、0.396 mg/L であった (環境庁, 1997a)。この試験では助剤として界面活性剤 (HCO-30) が使われており、揮発性を考慮して閉鎖系で試験を実施した結果、測定した被験物質濃度は暴露開始時では設定濃度に対して 79~90%であったが、終了時では 41~47%に低下したため、結果は暴露開始時の測定濃度を基に算出した。また、同じセテナストラムを用いて上記と異なる助剤を用いて実施した試験で、生長速度によって算出された 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC は、それぞれ 52.6 mg/L、40.0 mg/L であったとの報告があるが (Environment Agency of Japan, 1995)、上記結果と大きな違いがある。2つのデータの差は、前者はα-メチルスチレンの揮発性が考慮されているが、後者ではそれが考慮されていないことによるものと考えられる。

表 6-1 α-メチルスチレンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	23±2	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ³⁾	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度	2.56 7.21 6.94 6.88 0.172 2.87 2.87 0.396 (m) ⁴⁾	環境庁, 1997a
	OECD 201 止水 助剤 ⁵⁾	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害 生長速度 生長速度	52.6 40 (m)	Environment Agency of Japan, 1995

ND: データなし、(m): 測定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) メチルセロソルブ (10 mg/L) + HCO-30 (10 mg/L)、3) 文献をもとに再計算した値、4) 暴露開始時の測定濃度をもとに算出した値、5) DMSO+HCO-40 (9:1)

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対するα-メチルスチレンの影響については、オオミジンコを用いた急性毒性及び繁殖試験報告がある。これらの試験では助剤として界面活性剤 (HCO-30、HCO-40 あるいは HCO-60) が使われている。オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 2.62 mg/L (環境庁, 1997b) 及び 54 mg/L (Environment Agency of Japan, 1995) であり、得られた結果に大きな違いがある。2つのデータの差は、前者はα-メチルスチレンの揮発性が考慮され、毒性値の算出も測

定濃度により行われているが、後者ではそれが考慮されていないことによるものと考えられる。

長期毒性として、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ は 1.11 mg/L (環境庁, 1997c) 及び 4.7 mg/L (Environment Agency of Japan, 1995)、NOEC はそれぞれ 0.401 mg/L 及び 1.8mg/L であった。両データの違いは急性毒性試験と同様に、後者では揮発性が考慮されていないことによるものと考えられる。

表 6-2 α-メチルスチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、材シ ンゴ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	19.6- 20.9	65	7.7- 8.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.62 (m)	環 境 庁 , 1997b
		OECD 202 半止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	54 (n)	Environment Agency of Japan, 1995
		OECD 211 GLP 半止水 密閉 助剤 ³⁾	19.3- 20.8	65	7.0- 8.2	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	1.11 0.401 (m)	環 境 庁 , 1997c
		OECD 202 半止水 助剤 ⁴⁾	ND	ND	ND	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	4.7 1.8 (n)	Environment Agency of Japan, 1995

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) メトキシエタノール (50 mg/L) + HCO-30 (50 mg/L)、2) DMSO (80 mg/L) + HCO-40 (20 mg/L)、3) DMF (15 mg/L) + HCO-60 (15 mg/L)、4) DMSO (44.8 mg/L) + HCO-40 (11.2 mg/L)

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚の急性毒性としては、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 7.28 mg/L (環境庁, 1997d) 及び 15 mg/L (Environment Agency of Japan, 1995) であった。これらの試験では助剤とし界面活性剤 (HCO-40 あるいは HCO-30) が使用されている。2 つのデータの差は、前者は α-メチルスチレンの揮発性が考慮され、毒性値の算出も測定濃度により行われているが、後者ではそれが考慮されていないことによるものと考えられる。また、メダカの 14 日間延長毒性試験では、摂餌低下を指標とした NOEC が 1.04 mg/L であった (環境庁, 1997e)。

表 6-3 α -メチルスチレンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.81 cm 0.101 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	24±1	61	7.3- 7.8	96 時間 LC ₅₀	7.28 (m)	環境庁, 1997d
	ND	OECD 203 半止水 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	15 (n)	Environment Agency of Japan, 1995
	1.97 cm 0.135 g	OECD 204 GLP 流水 助剤 ³⁾	24±2	61	7.4- 7.9	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 摂餌低下	>6.78 1.04 (m)	環境庁, 1997e

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) メチルセロソルブ (3-48 mg/L) + HCO-30 (3-48 mg/L)、2) DMSO (80 mg/L) + HCO-40 (20 mg/L)、3) メチルセロソルブ (16 mg/L) + HCO-30 (40 mg/L)

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

α -メチルスチレンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。現時点で得られている α -メチルスチレンの毒性データは、ほとんどが助剤として界面活性剤を用いた試験によるものであるが、各試験とも公定法に従って実施され、算出された LC₅₀ や NOEC 等はいずれも水への溶解度 (0.12 g/L) 以下であり、また α -メチルスチレンの揮発性も考慮されている試験報告については、有害性評価が可能であると判断し、評価に用いた。

淡水緑藻のセレナストラムの生長阻害試験での 72 時間 EC₅₀ は 2.56 mg/L (バイオマス) 及び 6.88 mg/L (生長速度) であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、NOEC は同じ試験で 0.396 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 2.62 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.401 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性については、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ が 7.28 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。魚類の長期毒性についての試験報告は得られていない。

以上から、 α -メチルスチレンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 0.396 mg/L、甲殻類では 0.401 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセテナストラムの生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC の 0.396 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

α -メチルスチレンは、ヒトで経皮経路より吸収されるという報告がある。また、その代謝経路は明らかにされていないが、尿中代謝物から推定される α -メチルスチレンの代謝モデルによると、シトクロム P450 によって代謝され、エポキシヒドラーゼによる加水分解を経て生成された 2-フェニル-1,2-プロパンジオールが、さらにグルクロン酸抱合を受ける。排泄に関しては、 ^{14}C - α -メチルスチレンをラットに静脈内投与した試験で、72 時間以内にその大部分 (86%) の放射能が尿として排泄されており、体内残留は 0.3% であった。

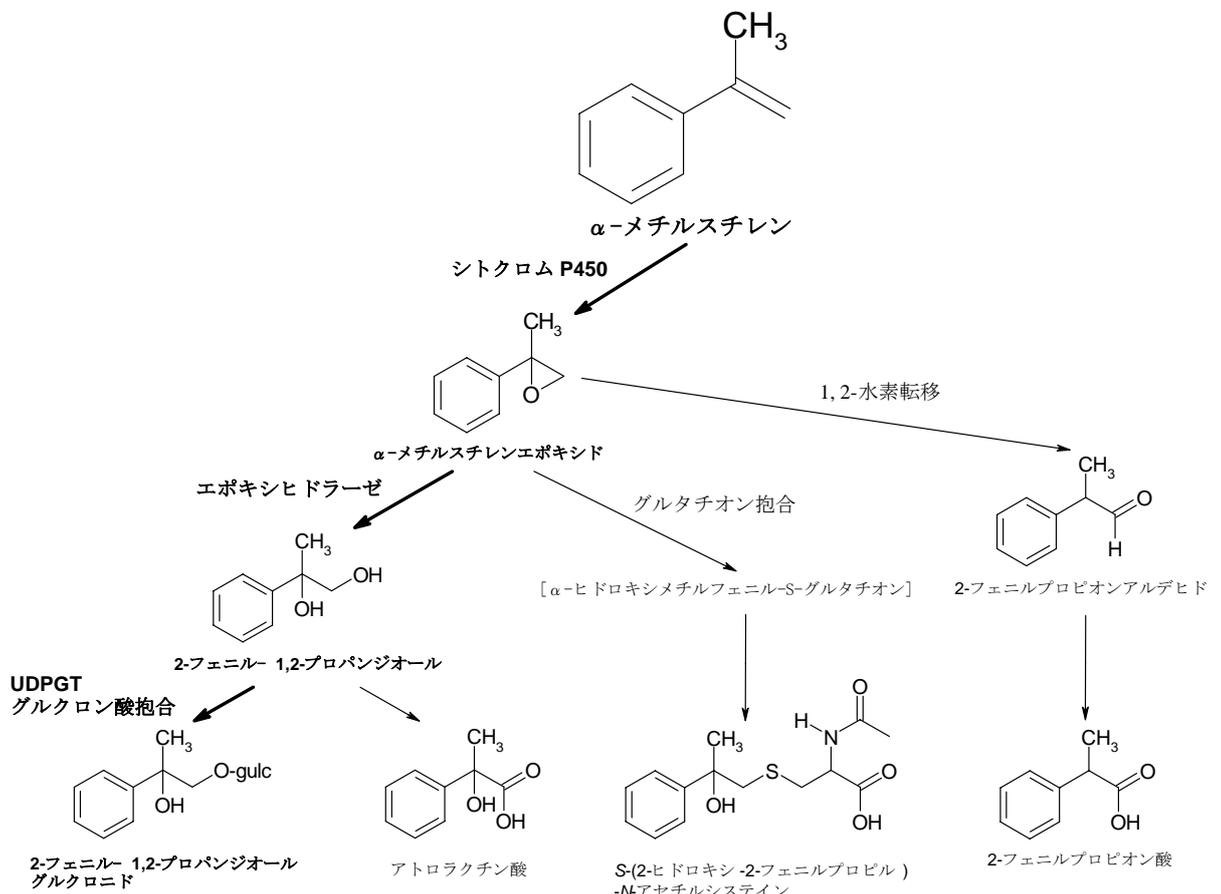


図 7-1 α -メチルスチレンの代謝経路図 (出典: De Costa et al., 2001)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

α -メチルスチレンは、ヒトにおいて、眼への刺激性を示す。また、接触性皮膚炎、湿疹、光過敏症を生じ、感作性を有するとの報告もある。さらに、職業暴露による肝機能障害、ビタミン B₁₂ の欠乏、免疫学的変化を生じるという報告もあるが、詳細は不明である。

表 7-1 α -メチルスチレンの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
ボランティア 4人	一定の α -メチルスチレン濃度に保った部屋に入ったときに受けた、臭い、眼や鼻への刺激を調べた試験	492 mg/m ³ : 不快を感じない程度の臭い 984 mg/m ³ : 眼に対して軽度の刺激、不快臭 2,952 mg/m ³ : 眼に対して強度の刺激、刺激臭	Wolf et al., 1956
ボランティア	吸入暴露試験 0.04、0.08、0.1、0.6 mg/m ³ 15~20分間	0.1 mg/m ³ 以上: 臭いに敏感な人 3人 に対して眼の光感受性の変化、脳波測定による α 波の変化	Minaev, 1966
ゴム合成プラント労働者 658人	職業暴露	33人: 皮膚炎、湿疹、光過敏症	EPA/OTS, 1988
α -メチルスチレン暴露による接触性皮膚炎患者 128人	職業暴露	123人は顔、首など、上体部の外に出ている部分が α -メチルスチレンに接触したことによると考えられたが 5人については胸部や腹部、そして大腿部にまで炎症がみられ、衣服を通して接触した可能性がみられた。 94人: 手掌及び前腕でのみ炎症	EPA/OTS, 1988
ロシア人作業員	職業暴露	肝臓機能障害、ビタミン B ₁₂ の欠乏、免疫学的変化	Sandmeyer, 1981

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

経口投与による急性毒性試験で、LD₅₀ はマウスで 4,500 mg/kg、ラットで 4,900~5,900 mg/kg であった。一方、吸入暴露での LC₅₀ は報告されていないものの、モルモットに α -メチルスチレンを 6 時間吸入暴露した試験での LCLo は 3,000 ppm (14,490 mg/m³) であった。

主な毒性症状は経口経路で自発運動低下、衰弱、肺の出血、肝臓及び脾臓の斑状模様、胃腸の膨満、腎臓のうっ血、膀胱の膨満がみられ、吸入経路では、協調運動失調、衰弱、感覚消失がみられた。また、経皮経路では、投与部位の紅斑等の刺激性影響に加え、けいれん、肝臓及び腎臓の変色、脾臓及び腎臓のうっ血、胆のうの肥大、胃腸炎がみられた (EPA/OTS, 1987, 1992)。

表 7-2 α -メチルスチレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	4,500	4,900-5,900	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND

ND: データなし

出典: EPA/OTS, 1987; Wolf et al., 1956

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

α -メチルスチレンはウサギの皮膚に対して腐食性、眼に対して刺激性を示す。

表 7-3 α -メチルスチレンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期 間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 雌雄混合 3 匹/群	皮膚 閉塞適用 ドレイズ法	24 時間	0.5 mL (原液)	1時間後: わずかな紅斑 24時間後: 激しい紅斑や 浮腫 (適用部位を越えた 範囲に及ぶ)、水疱形成 皮膚腐食性あり ドレイズの評点(適用24 時間後): 8.0/8.0	Monsanto, 1992
ウサギ 雌雄混合 3 匹/群	眼 ドレイズ法	単 回 適 用	0.1 mL (原液)	0分後: 流涙 1時間後: 軽度~中等度 の発赤、わずかな浮腫、 流涙 24時間後: わずかな発赤 48時間後にはすべて回復 軽度の刺激性あり ドレイズの評点(適用24 時間後): 8/110	Monsanto, 1992

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、 α -メチルスチレンの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 7-4)

α -メチルスチレンの反復投与毒性について、ラットを用いた経口投与試験と、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、アカゲザルを用いた吸入暴露試験が行われている。

経口投与での主な標的器官は肝臓と腎臓であり、肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞の好酸性変化と尿細管上皮の硝子滴増加がみられている。また、吸入暴露ではこれらの症状に加えて嗅上皮の萎縮や硝子変性、性周期の長期化とともに、運動失調や鎮静等の神経系への影響がみられている。主要なデータについて以下にまとめる。

雌雄のSDラットに α -メチルスチレン 0、40、200、1,000 mg/kg/日をOECDテストガイドライ

ン421に準じ、交配14日前から雄は43日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育3日目まで強制経口投与した簡易生殖毒性試験で、200 mg/kg/日以上雌雄で、肝臓、腎臓の絶対重量及び相対重量増加、肝細胞の好酸性変化、雄ではアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇、雌では胸腺の萎縮がみられた。1,000 mg/kg/日の雌雄では体重増加抑制、副腎束状帯の脂肪滴増加がみられ、雄では摂餌量減少、尿細管上皮の硝子滴の増加及び好塩基性変化、膀胱の結石形成及び粘膜上皮の過形成、尿素窒素濃度の上昇、カリウム濃度の上昇及び中性脂肪濃度の低下がみられ、1例が膀胱結石による尿閉で死亡した。雌では尿細管上皮の空胞化、リンパ球浸潤がみられ、うち2例では一般毒性に起因すると考えられる哺育機能障害がみられた (7.3.5参照)。著者らはこの試験でのNOELを40 mg/kg/日としている (厚生省, 1996a)。したがって、肝臓と腎臓の絶対重量及び相対重量増加、肝細胞の好酸性変化を指標として、本評価書ではNOAELを40 mg/kg/日と判断する。

雌雄の B6C3F₁ マウスに α -メチルスチレン 0、75、150、300、600、1,000 ppm (0、368、737、1,473、2,946、4,910 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、75 ppm 以上で雌雄の群に鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、雌の群に体重増加抑制 (150 ppm、600 ppm を除く)、150 ppm 以上で雄の群に嗅上皮の硝子変性、300 ppm 以上で雌雄の群に肝臓相対重量の増加、600 ppm 以上で雌雄の群に小葉中心性肝細胞肥大、雄に体重増加抑制、雌に肝臓絶対重量の増加、性周期の長期化、1,000 ppm 群では雌 2 匹が暴露 3 日後に死亡し、雌雄に運動失調、雄に肝臓絶対重量の増加、中等度から重度の鎮静がみられた (U.S. NTP, 2007)。この試験データは、2007 年 9 月現在、「Draft Report」として NTP から公表されているものであり、最終報告書の公表を待つ必要があるが、本評価書では最終報告書公表後の修正を前提に、暫定的にエンドポイントを設定する。最低用量の 75 ppm で鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、体重増加抑制がみられているため NOAEL は求められず、暫定的な LOAEL を 75 ppm (368 mg/m³) と判断する。

以上、経口投与による反復投与毒性の NOAEL は、ラットによる試験から 40 mg/kg/日である (厚生省, 1996a)。また、吸入暴露での反復投与毒性については、U.S. NTP の試験データが 2007 年 9 月現在、「Draft Report」として公表されているものであり (U.S. NTP, 2007)、最終報告書の公表を待つ必要があるが、本評価書ではマウスを用いた試験で、最低用量の 75 ppm で鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、体重増加抑制がみられているため、NOAEL は求められず、暫定的に LOAEL を 75 ppm (368 mg/m³) と判断する。

表 7-4 α -メチルスチレ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
ラット SD 雌雄 10 匹/群	強制経口 投与	OECD 421 簡易生殖 毒性試験 雄: 交配 14 日前か ら 43 日 間 雌: 交配 14 日前か ら 哺育 3 日目まで	0、40、200、1,000 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: 雌雄: 肝臓、腎臓の絶対重量及び相対 重量増加、肝細胞の好酸性変化 雄: ALT の上昇 雌: 胸腺の萎縮 1,000 mg/kg/日: 雌雄: 体重増加抑制、副腎束状帯の脂 肪滴の増加 雄: 摂餌量減少、尿細管上皮の硝子滴 の増加と好塩基性変化、膀胱の結石形 成、粘膜上皮の過形成、尿素窒素濃度 の上昇、カリウム濃度の上昇、中性脂 肪濃度の低下、膀胱結石による尿閉に より 1 例死亡 雌: 尿細管上皮の空胞化、リンパ球浸 潤 NOAEL: 40 mg/kg/日 (本評価書の判 断)	厚生省, 1996a
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 18-24 匹/群	吸入暴露 (全身)	12 日間 5 日/週 6 時間/日	0、600、800、1,000 ppm (0、2,946、 3,928、4,910 mg/m ³)	600 ppm: 暴露 1 日後: 雌: 死亡 (1/18 例) 暴露 12 日後: 雌雄: 肝臓相対重量増加、脾臓相対重 量減少 雄: 体重増加抑制 800 ppm: 暴露 1 日後: 雌: 死亡 (10/18 例) 暴露 12 日後: 雌雄: 肝臓相対重量増加、脾臓相対重 量減少 雄: 体重増加抑制 1,000 ppm: 暴露 1 日後: 雌: 死亡 (5/24 例) 暴露 12 日後: 雌雄: 肝臓相対重量増加、脾臓相対重 量減少 雄: 体重増加抑制	Morgan et al., 1999
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/ 群	吸入暴露 (全身)	13 週間 5 日/週 6 時間/日	0、75、150、300、 600、1,000 ppm (0、 368、737、1,473、 2,946、4,910 mg/m ³)	75 ppm 以上: 雌雄: 鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過 形成、嗅上皮の萎縮及び化生 雌: 体重増加抑制 (150 ppm、600 ppm 群を除く) 150 ppm 以上: 雄: 嗅上皮の硝子変性 300 ppm 以上: 雌雄: 肝臓相対重量増加	U.S. NTP, 2007

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>600 ppm 以上: 雌雄: 小葉中心性肝細胞肥大 雄: 体重増加抑制 雌: 肝臓絶対重量の増加、性周期の長期化</p> <p>1,000 ppm: 暴露 3 日後: 雌: 死亡 (2/10 例) 雌雄: 運動失調 雄: 肝臓絶対重量増加、中等度から重度の鎮静</p> <p>「Draft Report」であるため、 暫定 LOAEL: 75 ppm (368 mg/m³) (本評価書の判断)</p>	
ラット F344 雌雄 NBR 雄	吸入暴露 (全身)	9 日間 6 時間/日	0、125、250、500 ppm (0、614、 1,228、2,455 mg/m ³)	250 ppm 以上: 雄 F344 ラット: 尿細管上皮の硝子滴 増加	Morgan et al., 1999
ラット F344 雌雄	吸入暴露 (全身)	12 日間 5 日/週 6 時間/日	0、600、1,000 ppm (0、2,946、4,910 mg/m ³)	600 ppm 以上: 雌雄: 肝臓相対重量の増加 雄: 肺、腎臓の相対重量増加、尿細管 上皮の硝子滴増加	Morgan et al., 1999
ラット F344 雌雄 各 10 匹/ 群	吸入暴露 (全身)	13 週間 5 日/週 6 時間/日	0、75、150、300、 600、1,000 ppm (0、 368、737、1,473、 2,946、4,910 mg/m ³)	<p>150 ppm 以上: 雄: 肝臓重量増加</p> <p>600 ppm 以上: 雄: 腎臓重量増加 雌: 肝臓重量増加</p> <p>1,000 ppm: 雌: 腎臓重量増加</p> <p>対照群を含むほぼすべての雄: 腎臓皮質及び尿細管上皮の再生、硝子 滴の増加がみられた</p> <p>「Draft Report」であるため、 暫定 NOAEL: 75 ppm (368 mg/m³) (本 評価書の判断)</p>	U.S. NTP, 2007
ラット	吸入暴露 (全身)	6 か月間 5 日/週 7 時間/日	0、200、600、800、 3,000 ppm (0、982、 2,946、3,928、 14,730 mg/m ³)	<p>600 ppm 以上: 肝臓重量増加、腎臓重量増加</p> <p>800 ppm 以上: 体重増加抑制 (試験日数 38 日間)</p> <p>3,000 ppm: 暴露 4 日後大半が死亡したため中止 (剖検結果なし)</p>	Wolf et al., 1956

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット	吸入暴露 (全身)	6 か月間 5 日/週 7 時間/日	0、200、600、800、 3,000 ppm (0、982、 2,946、3,928、 14,730 mg/m ³)	600 ppm 以上: 肝臓重量増加 800 ppm 以上: 体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量増加 (試験日数 38 日間) 3,000 ppm: 暴露 4 日後大半が死亡したため中止 (剖検結果なし)	Wolf et al., 1956
ウサギ	吸入暴露 (全身)	6 か月間 5 日/週 7 時間/日	0、200、600 ppm (0、982、2,946 mg/m ³)	600 ppm: 死亡、体重増加抑制	Wolf et al., 1956
アカゲザル	吸入暴露 (全身)	6 か月間 5 日/週 7 時間/日	0、200、600 ppm (0、982、2,946 mg/m ³)	影響なし	Wolf et al., 1956

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

雌雄SDラットに α -メチルスチレン0、40、200、1,000 mg/kg/日をOECDテストガイドライン422に準じ、交配前14日から交配を経て雄は43日間、雌は妊娠期間を通じて哺育3日目まで強制経口投与したOECD/反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率に異常はみられなかった。しかし、1,000 mg/kg/日群において、新生児の軽微な低体重がみられ、2例の雌では哺育1日目ですべての新生児死亡が確認された。その死亡が原因で、結果として1,000 mg/kg/日群としての新生児の4日生存率低下が認められた。しかし、出産児数、性比、出生率、外表や生存新生児の一般状態、出生後の体重増加量及び剖検に異常はみられなかった。一方、全新生児死亡の母動物2例では、妊娠後期の著しい体重増加抑制や分娩後の体重減少、全身状態の悪化がみられ、そのうち1例では授乳量の減少、食殺がみられたことから、母体毒性による哺育機能障害が考えられた。また、親動物への一般毒性は、200 mg/kg/日以上で雌雄の肝臓及び腎臓の重量増加、胸腺の萎縮がみられ、1,000 mg/kg/日で体重増加抑制、副腎束状帯の脂肪滴増加がみられた (7.3.4参照)。著者らは新生児死亡の原因を新生児に対する α -メチルスチレンの直接的な毒性ではなく母動物毒性による二次的影響であると報告しており、生殖毒性としてのNOELを1,000 mg/kg/日、発生毒性としてのNOELを200 mg/kg/日としている (厚生省, 1996a)。

この試験より、著者らは新生児死亡の原因を母動物への一般毒性による二次的影響と報告しており、本評価書でも同様に判断する。しかし、1,000 mg/kg/日群にみられた新生児の軽微な低体重について、著者らは α -メチルスチレンによる影響と判断し、その結果をNOELに反映させているが、本評価書では新生児のその後の状態に影響を及ぼさなかったため、この所見を毒性影響と判断しない。したがって、本評価書では α -メチルスチレンによる生殖・発生毒性は最高用量でもみられていないと判断し、本評価書としての生殖・発生毒性のNOAELは、最高用量の1,000 mg/kg/日以上と判断する。

表 7-5 α -メチルスチレンの生殖・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
ラット SD 雌雄 10 匹/群	強制経口 投与	雄: 交配 14 日 前から 43 日 間 雌: 交配 14 日 前から哺育 3 日目まで	0、40、200、1,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg/日: 母動物: 全新生児死亡 2 例 (妊娠後期 の著しい体重増加抑制、分娩後の体重 減少、分娩後の全身状態の悪化、1 例で 授乳量の減少、食殺) 児動物: 軽微な低体重 NOEL: 生殖毒性: 1,000 mg/kg/日 発生毒性: 200 mg/kg/日 (著者らの判断) NOAEL: 生殖・発生毒性: 1,000 mg/kg/日以上 (本評価書の判断)	厚生省, 1996a

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

α -メチルスチレンの遺伝毒性については、*in vitro* 試験ではバクテリアを用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験などが行われており、多くの試験で陰性を示すが、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では S9 添加条件下で陽性を示す。*in vivo* 試験では、マウスを用いた小核試験で雄では陰性、雌では陽性を示す。したがって、一部の試験では陽性を示すものの、多くの試験で陰性の結果が示されているため、遺伝毒性を有さないと考えられるが、*in vivo* 試験の情報量が少ないため、現時点での遺伝毒性の有無は判断できない。

表 7-6 α -メチルスチレンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレート法	12.5 - 400 μ g/plate	-	-	厚生省, 1996b
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100、TA1535	プレート法	10 - 100 μ g/plate	-	-	Zeiger et al., 1992
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100、TA1535	プレインキ ュベーション 法	1 - 3,333 μ g/plate	-	-	U.S. NTP, 1988
		大腸菌	プレート法 ラット S9	12.5 - 400 μ g/plate	-	-	厚生省, 1996b

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
					-S9	+S9		
	染色体異常試験	CHL 細胞	処理時間 6 時間	S9-: 40、90、 170 μ g/mL S9+: 60、120、 230 μ g/mL	-	-	厚生省, 1996c	
			処理時間 24 時間	40、90、170 μ g/mL	-	ND		
			処理時間 48 時間	40、90、170 μ g/mL	-	ND		
	姉妹染色分体 交換試験	CHO 細胞	処理時間 10-12 時間 ラット S9	S9-: 37.7、 50.3、125.7、 251.3 μ g/mL	-	-	U.S. NTP, 2001	
			処理時間 10-12 時間 ラット S9	S9-: 16.7、50、 166.7 μ g/mL S9+: 50、 124.4、149.9 μ g/mL	-	+		U.S. NTP, 2001
			ヒトリンパ球	処理時間 48 時間 (S9 の存在 不明)	0.1 - 10 mM	-		
		ヒトリンパ球	処理時間 48 時間 (S9 の存在 不明)	ND	-	-	Norppa & Tursi, 1984	
		ヒトリンパ球	処理時間 48 時間 (S9 の存在 不明) 全血培養下 のサンプル を使用	ND	-	-	Norppa & Tursi, 1984	
		<i>in vivo</i>	小核試験	マウス末梢血 (雌雄)	吸入 13 週間 6 時間/日、5 日間/週	0、75、150、 300、600、 1,000 ppm	+	(雄では陰 性、雌では 陽性)

+: 陽性, -: 陰性, ND: データなし

CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

7.3.7 発がん性 (表 7-7)

α -メチルスチレンの発がん性については、2007年9月現在、U.S. NTPによる試験データのみが公表されているが、現段階では「Draft Report」として公表されているため、最終報告書の公表を待つ必要がある。現時点でNTPは雄マウスでの肝細胞腺腫およびがんの発生については「Equivocal evidence」、雌マウスでの肝細胞腺腫およびがんの発生については「Clear evidence」、雄ラットでの尿細管腺腫およびがんの発生については「Some evidence」、雌ラットでの尿細管腺腫およびがんの発生については「No evidence」と報告している。国際機関等では α -メチルス

チレンの発がん性を評価していない。

表 7-7 α -メチルスチレンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																																																																
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 50 匹/群	吸入暴露 (全身)	105 週間 5 日/週 6 時間/日	0、100、300、 600 ppm (0、 491、1,473、 2,946 mg/m ³)	<p>100 ppm 以上: 雌雄: 肝細胞腺腫及びがん発生頻度の有意な増加 (300 ppm 群の雄は除く)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (ppm)</th> <th>0</th> <th>100</th> <th>300</th> <th>600</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">105 週生存率:</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>35/50</td> <td>32/50</td> <td>40/50</td> <td>36/50</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>39/50</td> <td>38/50</td> <td>37/50</td> <td>37/50</td> </tr> <tr> <td colspan="5">好酸性変異細胞巢:</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>2/50</td> <td>5/50</td> <td>7/50</td> <td>12/50</td> </tr> <tr> <td colspan="5">肝細胞腺腫:</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>10/50</td> <td>20/50</td> <td>21/50</td> <td>23/50</td> </tr> <tr> <td colspan="5">肝細胞がん</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>3/50</td> <td>9/50</td> <td>6/50</td> <td>18/50</td> </tr> <tr> <td colspan="5">肝細胞腺腫及びがん</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>28/50</td> <td>36/50</td> <td>33/50</td> <td>37/50</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>13/50</td> <td>26/50</td> <td>24/50</td> <td>33/50</td> </tr> </tbody> </table> <p>肝細胞腺腫及びがんの発生について、雄では「Equivocal evidence」、雌では「Clear evidence」であると報告している。</p>	濃度 (ppm)	0	100	300	600	105 週生存率:					雄:	35/50	32/50	40/50	36/50	雌:	39/50	38/50	37/50	37/50	好酸性変異細胞巢:					雄:	ND	ND	ND	ND	雌:	2/50	5/50	7/50	12/50	肝細胞腺腫:					雄:	ND	ND	ND	ND	雌:	10/50	20/50	21/50	23/50	肝細胞がん					雄:	ND	ND	ND	ND	雌:	3/50	9/50	6/50	18/50	肝細胞腺腫及びがん					雄:	28/50	36/50	33/50	37/50	雌:	13/50	26/50	24/50	33/50	U.S. NTP, 2007 ¹⁾
濃度 (ppm)	0	100	300	600																																																																																	
105 週生存率:																																																																																					
雄:	35/50	32/50	40/50	36/50																																																																																	
雌:	39/50	38/50	37/50	37/50																																																																																	
好酸性変異細胞巢:																																																																																					
雄:	ND	ND	ND	ND																																																																																	
雌:	2/50	5/50	7/50	12/50																																																																																	
肝細胞腺腫:																																																																																					
雄:	ND	ND	ND	ND																																																																																	
雌:	10/50	20/50	21/50	23/50																																																																																	
肝細胞がん																																																																																					
雄:	ND	ND	ND	ND																																																																																	
雌:	3/50	9/50	6/50	18/50																																																																																	
肝細胞腺腫及びがん																																																																																					
雄:	28/50	36/50	33/50	37/50																																																																																	
雌:	13/50	26/50	24/50	33/50																																																																																	
ラット F344 雌雄 各 50 匹/群	吸入暴露 (全身)	105 週間 5 日/週 6 時間/日	0、100、300、 1,000 ppm (0、 491、1,473、 4,910 mg/m ³)	<p>1,000 ppm: 雄: 尿細管腺腫及びがん発生頻度の有意な増加、単核細胞白血病の有意な増加</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (ppm)</th> <th>0</th> <th>100</th> <th>300</th> <th>1,000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">105 週生存率:</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>27/50</td> <td>32/50</td> <td>23/50</td> <td>22/50</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>27/50</td> <td>24/50</td> <td>36/50</td> <td>26/50</td> </tr> <tr> <td colspan="5">腎臓への影響</td> </tr> <tr> <td colspan="5">尿細管腺腫:</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>1/50</td> <td>2/50</td> <td>2/50</td> <td>5/50</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td colspan="5">尿細管腺腫及びがん:</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>1/50</td> <td>2/50</td> <td>3/50</td> <td>7/50</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td colspan="5">血液系への影響</td> </tr> <tr> <td colspan="5">単核細胞白血病</td> </tr> <tr> <td>雄:</td> <td>26/50</td> <td>32/50</td> <td>29/50</td> <td>38/50</td> </tr> <tr> <td>雌:</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table>	濃度 (ppm)	0	100	300	1,000	105 週生存率:					雄:	27/50	32/50	23/50	22/50	雌:	27/50	24/50	36/50	26/50	腎臓への影響					尿細管腺腫:					雄:	1/50	2/50	2/50	5/50	雌:	ND	ND	ND	ND	尿細管腺腫及びがん:					雄:	1/50	2/50	3/50	7/50	雌:	ND	ND	ND	ND	血液系への影響					単核細胞白血病					雄:	26/50	32/50	29/50	38/50	雌:	ND	ND	ND	ND	U.S. NTP, 2007 ¹⁾					
濃度 (ppm)	0	100	300	1,000																																																																																	
105 週生存率:																																																																																					
雄:	27/50	32/50	23/50	22/50																																																																																	
雌:	27/50	24/50	36/50	26/50																																																																																	
腎臓への影響																																																																																					
尿細管腺腫:																																																																																					
雄:	1/50	2/50	2/50	5/50																																																																																	
雌:	ND	ND	ND	ND																																																																																	
尿細管腺腫及びがん:																																																																																					
雄:	1/50	2/50	3/50	7/50																																																																																	
雌:	ND	ND	ND	ND																																																																																	
血液系への影響																																																																																					
単核細胞白血病																																																																																					
雄:	26/50	32/50	29/50	38/50																																																																																	
雌:	ND	ND	ND	ND																																																																																	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				尿細管腺腫及びがんの発生について、雄では「Some evidence」、雌では「No evidence」と報告している。	

1) 現段階(2007年9月)では、「Draft Report」のみ公表されているため、暫定的に「Draft Report」の記載内容に基づいてまとめた。

ND: 「Draft Report」には記載なし

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

α -メチルスチレンは、ヒトで経皮経路より吸収されるという報告がある。また、その代謝経路は明らかにされていないが、尿中代謝物から推定される α -メチルスチレンの代謝モデルによると、シトクロム P450 によって代謝され、エポキシヒドラーゼによる加水分解を経て生成された2-フェニル-1,2-プロパンジオールが、さらにグルクロン酸抱合を受ける。排泄に関しては、 ^{14}C - α -メチルスチレンをラットに静脈内投与した試験で、72 時間以内にその大部分 (86%) の放射能が尿として排泄されており、体内残留は 0.3%であった。

α -メチルスチレンは、ヒトにおいて、眼への刺激性を示す。また、接触性皮膚炎、湿疹、光過敏症を生じ、感作性を有するとの報告もある。さらに、職業暴露による肝機能障害、ビタミン B₁₂ の欠乏、免疫学的変化を生じるという報告もあるが、詳細は不明である。

実験動物に対する急性毒性は、経口経路の LD₅₀ はマウスで 4,500 mg/kg、ラットで 4,900～5,900 mg/kg であり、吸入経路の LC₅₀ は報告されていないものの、LCLo はモルモットで 3,000 ppm (14,490 mg/m³) であるとの報告がある。また、その主な毒性症状は、経口経路で自発運動低下、衰弱、肺の出血、肝臓及び脾臓の斑状模様、胃腸の膨満、腎臓のうっ血、膀胱の膨満がみられ、吸入経路では、協調運動失調、衰弱、感覚消失がみられている。また、経皮経路では、投与部位の紅斑等の刺激性影響に加え、けいれん、肝臓及び腎臓の変色、脾臓及び腎臓のうっ血、胆のうの肥大、胃腸炎がみられている。

α -メチルスチレンはウサギの皮膚に対して腐食性、眼に対して刺激性を示す。

α -メチルスチレンの実験動物に対しての感作性に関する報告はない。

α -メチルスチレンの反復投与毒性については、経口投与では主な標的器官は肝臓と腎臓であり、肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞の好酸性変化と尿細管上皮の硝子滴増加がみられている。また、吸入暴露ではこれらの症状に加えて嗅上皮の萎縮や硝子変性、性周期の長期化、運動失調や鎮静等の神経系への影響がみられている。経口投与による反復投与毒性の NOAEL は、ラットによる試験から 40 mg/kg/日である。また、吸入暴露での反復投与毒性については、U.S. NTP の試験データが、2007年9月現在、「Draft Report」として NTP から公表されているものであり、最終報告書の公表を待つ必要があるが、本評価書ではマウスでの試験で、最低用量の 75 ppm で鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、体重増加抑制がみられているので NOAEL は求められず、暫定的に LOAEL を 75 ppm (368 mg/m³) と判断する。

生殖・発生毒性に関しては、SDラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、最高用量の1,000 mg/kgまで交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、出産率、分娩率に異常はみられていない。また、生存した新生児に関しても、出産児数、性比、出生率、外表、一般状態、出生後の体重増加及び剖検に変化はみられていない。なお、1,000 mg/kg/日の2例の雌に母動物への毒性による全新生児死亡がみられ、また、生存した新生児に軽度の低体重がみられたが、その後の体重増加に影響はみられていないことから、本物質は、試験の用量内では生殖毒性、発生毒性ともに直接的に影響を与えないと判断した。したがって、NOAELは、生殖毒性、発生毒性ともに1,000 mg/kg/日以上である。

遺伝毒性は*in vitro*試験ではネズミチフス菌と大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞、CHL細胞を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では陰性であるが、CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験ではS9添加条件下で陽性を示している。*in vivo*試験ではマウスを用いた小核試験で、雄では陰性、雌では陽性である。しかし、一部の試験で陽性を示すものの、多くの試験で陰性の結果が示されているため、遺伝毒性を有さないと考えられるが、*in vivo*試験の情報量が少ないため、現時点で遺伝毒性の有無は判断できない。

α -メチルスチレンの発がん性については、2007年9月現在、U.S. NTPによる試験データのみが公表されているが、現段階では「Draft Report」として公表されているため、最終報告書の公表を待つ必要がある。現時点でNTPは雄マウスでの肝細胞腺腫およびがんの発生については「Equivocal evidence」、雌マウスでの肝細胞腺腫およびがんの発生については「Clear evidence」、雄ラットでの尿細管腺腫およびがんの発生については「Some evidence」、雌ラットでの尿細管腺腫およびがんの発生については「No evidence」と報告している。なお、国際機関等では α -メチルスチレンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2006 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- Aizvert, L. G. (1979) Alpha-methylstyrene absorption through the skin in human beings. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **8**, 32-36.
- Bestetti, G., Galli, E., Benigni, C., Orsini, F. And Pelizzoni, F. (1989) Biotransformation of styrenes by a *Pseudomonas putida*. *Appl. Microbiol. Biotech.*, **30**, 252-256.
- De Costa, K.S., Black, S.R., Thomas, B.F., Burgness, J.P. and Mathews, J.M. (2001) Metabolism and disposition of alpha-methylstyrene in rats. *Drug. Metab. Dispos.*, **29**, 166-171.
- Environment agency of Japan (1995) (OECD/UNEP, 1998, EU, 2000 から引用)
- EPA/OTS 0515608, Range finding toxicity studied of α -methylstyrene, (1987)
- EPA/OTS 0000517-1, Toxic control act substantial risk reporting on alpha-methylstyrene : Dermal sensitization with attachments and cover letter dated 121688 (Sanitized) (1988)
- EPA/OTS 0570562, Initial Submission: Toxicological Investigation of alpha-methylstyrene with cover letter dated 081392, (1992)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Huel (発表年不明) 未発表データ (OECD/UNEP, 1998 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2006 から引用)
- Minaev, A.A., (1966) Determination of the maximum permissible concentration of α -methylstyrene vapor in the atmosphere. *Hyg. Saint.*, **31**, 157-161.
- Morgan, D.L., Mahler J.F., Kirkpatrick, D.T., Price, H.C., O'Connor, R.W., Wilson, R.E. and Moorman, M.P. (1999) Characterization of inhaled α -Methylstyrene vapor toxicity for B6C3F₁ mice and F344 rats. *Toxicol. Sci.*, **47**, 187-194.
- 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. and Tursi, F. (1984) *Basic Life Science*, **29B**, 547-559.
- Norppa, H. and Vainio, H. (1983) Induction of sister chromated exchange by styrene analogues in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **116**, 379-387.
- OECD/UNEP (1998) (1-Methylethenyl)benzene. Screening Information Data Set (SIDS), (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html> から引用)
- Omori, T., Jigami, Y. and Minoda, Y. (1975) Isolation, identification and substrate assimilation specificity of some aromatic hydrocarbon utilizing bacteria. *Agricultural and Biological Chemistry*, **38**, 409-415.
- Sandmeyer, E.E. (1981) Aromatic hydrocarbons. In: G.D. Clayton and F.E. Clayton, eds., *Patty's Industrial hygiene and Toxicology*, 3rd Rev. ed., **2B**, 3324-3325.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicological Program (1988) NTP データベースよりデータを入手: (http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=98-83-9 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicological Program (2001) NTP データベースよりデータを入手: (http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=98-83-9)

¹⁾ データベースの検索を 2006 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。

- から引用)
- U.S. NTP, National Toxicological Program (2007) Toxicology and carcinogenesis studies of α -methylstyrene (CAS No. 98-83-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (Inhalation studies). (Druft Abstract) NTP データベースよりデータを入手:
(http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=98-83-9 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Warhurst, A.M. and Fewson, C.A. (1994) Microbial metabolism and biotransformations of styrene. J. Appl. Bacteriol., **77**, 597-606.
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.C. and Oyen F. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzene and benzene. A. M. A. Arch. Ind. Health., **14**, 387-397.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1992) *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **19**, 2-141.
- 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)
- 環境庁 (1997a) ベンゼン, 1-メチルエテニルの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B678G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997b) ベンゼン, 1-メチルエテニルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B691G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997c) ベンゼン, 1-メチルエテニルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B704G, 1997年4月30日).
- 環境庁 (1997d) ベンゼン, 1-メチルエテニルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B717G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997e) ベンゼン, 1-メチルエテニルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-14日間 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B730G, 1997年3月31日).
- 経済産業省, 環境省 (2006) 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16年度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省 (2006) 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第11条に基づく開示
- 厚生省 (1996a) 1-メチルエテニルベンゼンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告, **3**, 167-178. 厚生省生活衛生局企画課生活安全対策室 監修, 化学物質点検推進連絡協議会, 東京.
- 厚生省 (1996b) 1-メチルエテニルベンゼンの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告, **3**, 179-182. 厚生省生活衛生局企画課生活安全対策室 監修, 化学物質点検推進連絡協議会, 東京.
- 厚生省 (1996c) 1-メチルエテニルベンゼンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告, **3**, 183-183. 厚生省生活衛生局企画課生活安全対策室 監修, 化学物質点検推進連絡協議会, 東京.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 平成17年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月20日), 3省共同化学物質データベース.
(<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Inid.do> から引用)
- 日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンス・ケアによる PRTR の実施について-2004年度化学物質排出量調査結果- (2003年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006年度), 産衛誌, **48**, 98-123.

CERI 有害性評価書 α -メチルスチレン

平 20 年 8 月 20 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。