詳細リスク評価書　1,3-ブタジエン　第１版
2004 年 6 月 15 日発行
詳細リスク評価書執筆責任者
中西準子，吉門 洋，東野晴行，三田和哲
有害性評価執筆責任者
吉田喜久雄

「第 IV 章　有害性の確認と用量 - 反応関係」についての改訂版

執筆者：岩田光夫

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
AIST
独立行政法人
産業技術総合研究所
化学物質リスク管理研究センター

詳細リスク評価書　1,3-ブタジエン　第１版，2004 年 6 月 15 日発行，詳細リスク評価書執筆責任者　中西準子，吉門 洋，東野晴行，三田和哲，有害性評価執筆責任者　吉田喜久雄の「第 IV 章　有害性の確認と用量 - 反応関係」についての改訂版

この第 IV 章の改訂版（CRM2007）のポイントは，第１版で問題とした同じ疫学調査（Delzell et al 1995）の結果を基にしながら，10^{-5} 発がんリスク値がカナダ EC/HC（1.7μg/m^3）と U.S.EPA（0.3μg/m^3）とでは約 6 倍の違いがあることについての詳細な説明と，わが国の生命表を用いたリスクの計算と，主に疫学調査及び事例の見直しである．

10^{-5} 発がんリスク値がカナダ EC/HC（1.7μg/m^3）と U.S.EPA（0.3μg/m^3）とでは約 6 倍の違いがあることの説明は，表Ⅳ-16 にまとめた．これは主に，白血病の評価が，カナダ（EC/HC 2000）では死亡率で，U.S.EPA（2002）では発症率の 95%信頼下限界値であり，更に U.S.EPA では動物実験の結果から性差ありとして UF に 2 を追加したことによる．

CRM2007 でのリスク値の算出法のポイントは，白血病による死亡率および発症率が，性差，年齢階級，地域によって異なることを表Ⅳ-16 の付属の表で説明したこと，日本人の白血病死率とカナダ（EC/HC 2000）の proportional hazard モデル式を用いて 70 歳での 10^{-5} 発がんリスク値が男女込みで 3.6μg/m^3 であるとしたことである．

最近の 1,3-ブタジエンの発がんリスク評価では，ウエーデンのカロリンスカ研究所（2004）が，改定された Delzell et al （2001）の用量 - 反応関係から導出した中央値データの傾きと平均相対リスクモデルを用い，白血病死のバックグラウンド値をスウエーデンの男女の平均値から 80 歳の寿命でのリスクレベルを 10^{-5} とすると 2.5μg/m^3 となるとした．中央環境審議会大気環境部会，健康リスク総合専門委員会（第 6 回）(平成 18 年 10 月 27 日)では，スウエーデンのカロリンスカ研究所の用量 - 反応関係から導出した中央値データの傾きと平均相対リスクモデルを用い，白血病死のバックグラウンド値を White et al（1982）の数値から， 70 年での許容リスクレベルを 10^{-5} とすると 2.5μg/m^3 となるとしている．しかし，わが国の生命表を用いたリスクの計算ではない．

「第 IV 章　有害性の確認と用量 - 反応関係」についての改訂版は，「詳細リスク評価書 1,3-ブタジエン　第１版」に新たな資料を追加して岩田光夫が責任執筆したものである．最近の日本での 1,3-ブタジエンの暴露の状況については，“Exposure and risk assessment of 1,3-butadiene in Japan.” Higashino H, Mita K, Yoshikado H, Iwata M, Nakanishi J. Chem Biol Interact. 166:52-62. 2007 を参考にして頂きたい．

第 IV 章　有害性の確認と用量 - 反応関係

１．はじめに

1,3-ブタジエンは，第 I 章に示したように，常温において気体であり，ヒトへの主要な暴露経路は大気の吸入と考えられている．そこで，本報告書では，吸入による暴露に限定して影響を評価した．

1,3-ブタジエンの総合的なリスク評価は，日本，米国，欧州連合，WHO 及びカナダにより実施されている（表 IV-1）．また，1,3-ブタジエンの発がん性に関する評価は，日本産業衛生学会や WHO-IARC で行われている（表 IV-2）．本章では，これらの機関で評価されている吸入暴露による実験動物とヒトの有害性情報を整理した上で，日本人のリスク評価に用いる慢性吸入の有害性の参照値決定に関する独立行政法人　産業技術総合研究所　化学物質リスク管理研究センター（以下 CRM）の見解をまとめた．

CRM の前回の評価書（Ver1.1，2002）との違いは，Delzell et al.（2001）により報告されている 1,3-ブタジエンと DMDTC との関係の検討結果を評価に取り入れたこと，U.S.EPA（2002）が疫学調査の暴露量について再考したことを考慮したこと，国際合成ゴム協会資料(1995)に基づく白血病の用量－反応関係についての疫学調査研究詳細を追加したこと，及び日本人の白血病のバックグランドデータを用いて日本人の発がんポテンシーを計算したことである．

なお，この詳細リスク評価書は，独立行政法人　製品評価技術基盤機構（以下 NITE）の策定になる「1,3-ブタジエン」有害性評価書（2004 年 6 月）と対を成している．「1,3-ブタジエン」有害性評価書には，有害性についての詳細なプロファイルが記述されており，そのため，本評価書では有害性の参照値決定に関する CRM の見解をまとめるにあたり参考となるもののみの記述にとどめた．従って，本評価書で取り上げなかったものについては「1,3-ブタジエン」有害性評価書を参照して頂きたい．

表 IV-1　1,3-ブタジエンのリスク評価の状況

機関	文書名
日本（NITE）	有害性評価書 1,3-ブタジエン　第 1 版,2004
日本（CRM）	詳細リスク評価書　1,3-ブタジエン　Ver1.1,2002
米国（U.S.EPA [1]）	Health assessment of 1,3-butadiene,2002
欧州連合（ECB[2]）	European Union Risk Assessment Report 1,3-Butadiene,2002
英国（EPAQS[3]）	Second report on 1,3-Butadiene,2002
WHO[4]	Concise International Chemical Assessment Document 30, 2001（国際簡潔評価文書　30）
WHO	Air Quality Guideline for Europe 2nd Edition WHO Regional Publications, European Series, No.91,2000
カナダ（EC/HC[5]）	Priority Substances List Assessment Report: 1,3-Butadiene,2000

[1] U.S.Environmental Protection Agency（以下 U.S.EPA）

[2] European Chemical Bureau

[3] Expert Panel on Air Quality Standards

[4] World Health Organization,

[5] Environment Canada and Health Canada（以下 EC/HC）

表 IV-2　1,3-ブタジエンの発がん性に関しての評価

機関	文書名
日本産業衛生学会	発がん物質暫定物質(2001)の提案理由, 1,3-ブタジエン
WHO-IARC[6]	IARC monographs on the valuation of carcinogenic risks to humans.Vol.71. 1,3-Butadiene,1999

[6] World Health Organization -International Agency for Research on Cancer

２．体内動態

1,3-ブタジエンの主な代謝経路を図 IV-1 に示す．これは，U.S.EPA によって報告されているものを一部改訂したものである．吸収された 1,3-ブタジエンの主要な代謝経路は，チトクロム P450 により反応性代謝物 1,2-エポキシ-3-ブテン（EB）に代謝される過程を経由するものである．EB はチトクロム P450 により別の反応性代謝物である 1,2;3,4-エポキシブテン（DEB）に変換されるか，またはエポキシヒドラーゼ（EH）により 3-ブテン-1,2-ジオール（BDdiol）に変換される．これらの EB, DEB 及び BDdiol は，グルタチオン S 転移酵素（GST）によりグルタチオンと抱合した後，尿中代謝物となる．また DEB は加水分解されると 1,2-ジハイドロオキシ-3,4-エポキシブタン（EBD）になる．一方，BDdiol も酸化されると EBD になる．EBD は加水分解されるか，グルタチオンと抱合する．これらの経路の他に，マイナーな生体内変化の経路として，1,3-ブタジエンの酸化により 3-ブテナールが産出されるものがある．3-ブテナールは速やかにクロトンアルデヒドに互変され，クロトンアルデヒドからアクロレインに生体内変換されたものが尿中代謝物となる．

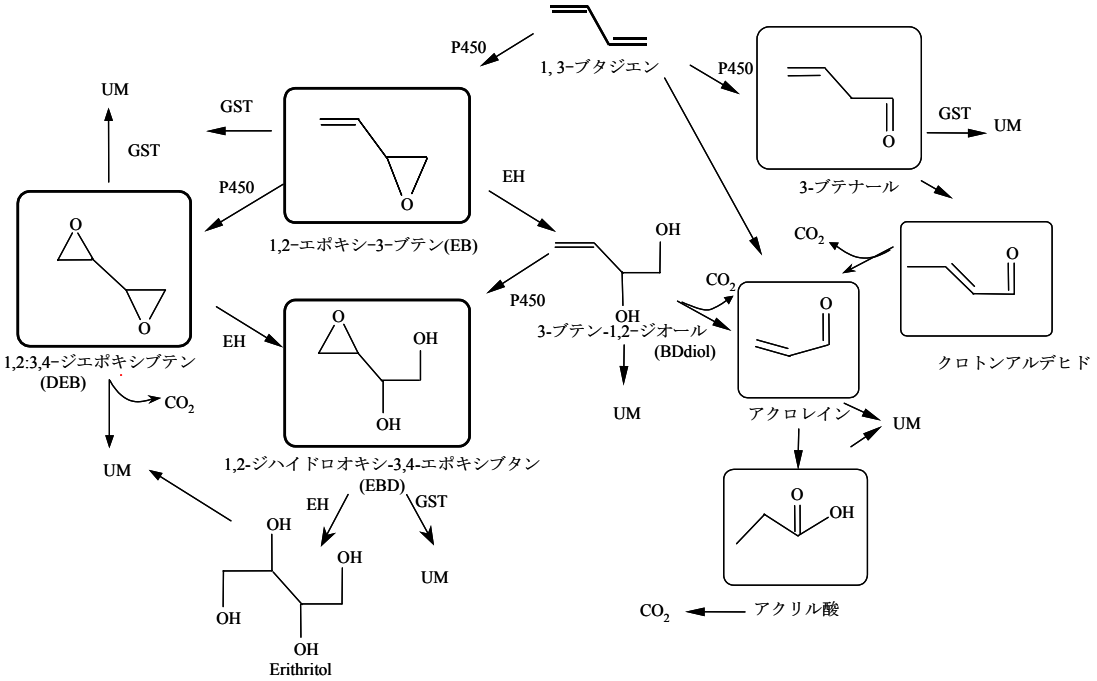


図 IV-1　1,3-ブタジエンの代謝経路（U.S. EPA 2002 を一部改訂）

P450 : チトクロム P450，EH : エポシキヒドラーゼ，GST : グルタチオン S 転移酵素，UM : 尿中代謝物となる．四角で囲んだ中:反応性代謝物,太枠は DNA 付加体が職業暴露者から検出される

これらの代謝経路の種差に関する知見は以下の通りである．クロトンアルデヒドからアクロレインに生体内変換された尿中代謝物は，1,3-ブタジエンに吸入暴露されたマウスの尿に検出されるが，ラットには検出されない．反応性代謝物である EB，DEB 及び EBD の DNA 付加体が， 1,3-ブタジエンに職業暴露されたヒトから検出される（U.S.EPA 2002）．また，反応性代謝物のヒト及びげっ歯類の培養細胞での遺伝毒性の強さは EBD<EB<DEB である (Jackson et al.2000)．マウスの肝臓中では，ラットやヒトに比べてチトクロム P450（主に 2E1 や 2A6）により，1,3-ブタジエンはより多く EB に酸化されることが，*in vitro* と *in vivo* の研究から示されている．マウスの血中及びその他の組織中 EB レベルは，同じ 1,3-ブタジエン暴露レベルのラットに比べて 2～8 倍高い．反応性代謝物の生成は，入手可能なヒトの肝臓や肺の試料を用いた *in vitro* 試験のデータによってマウスに比べて少ないことが示されている（EC/HC 2000）．1,3-ブタジエンの主な排出経路は呼気及び尿経由であり，尿中代謝物の分析からヒトとサルではグルタチオン S 転移酵素によるグルタチオンとの抱合よりも，エポシキヒドラーゼによる加水分解が支配的である（EC/HC 2000，U.S.EPA 2002）．マウスではラットやヒトに比べ，反応性に富むエポキシ代謝物が多く生成するが，マウスでは主にこれらは GSH との抱合により除去される（Kreuzer ら 1991, Sharer ら 1992, Boogaard ら 1996a, 1996b）．一方, EB と DEB の加水分解速度はヒト＞ラット＞マウスである（Csanady ら 1992, Krause ら 1997）．

また，ほ乳類に対して 1,3-ブタジエンを暴露し，体内動態について調べた主要な実験結果は, 以下の通りである．標識した 1,3-[^{14}C]ブタジエンをマウスに 0.08～1,000 ppm（0.18～2,210 mg/m^3），ラットに 0.08～7,100 ppm（0.18～15,691 mg/m^3 ）の濃度で 6 時間吸入暴露したところ，肺から吸収され，体内残留量は，マウスで 4～20%，ラットで 1.5～17%であった．また，吸収率は濃度が増加すると減少した（Bond et al.1986）．標識した 1,3-[^{14}C]ブタジエンを雄性カニクイサルに 10.1～7,760 ppm（22.1～17,150 mg/m^3 ）で 2 時間，鼻のみで吸入暴露したところ，吸収された 1,3-ブタジエンは，げっ歯類より低く，血中の 1,3-ブタジエンの総代謝物濃度は，マウスの 1/5～1/50，ラットの 1/4～1/14 であった（Dahl et al. 1991）．1,3-ブタジエン 62.5 ppm（138.13mg/m^3）をマウスとラットに吸入暴露（4 時間か 6 時間の単回，または 6 時間/日で 10 日間）した報告（Thornton -Manning et al. 1995a,1995b,1997）によれば，マウスの EB と DEB の血中濃度はだいたい同程度の約 200～300 pmol/g であり，ラット血中濃度と比べて EB は約 10 倍，DEB は 20～100 倍であった．ヒトでの EB や DEB の血中濃度分析についての報告はない．これは 1,3-ブタジエンの職業暴露濃度が 3-4ppm 以下と低く，EB や DEB の分析が非常に困難なためである(Jackson et al.2000).

以上から，1,3-ブタジエンの体内動態については定量的な種差が認められており，反応性代謝物である EB，DEB 及び EBD の体内濃度は，種によって異なる．

大気中の 1,3-ブタジエン濃度と 1,3-ブタジエンの初期の代謝物である EB 及びヘモグロビ

ン付加体との関係が van Sittert ら（2000）により調査されている．Boogaard （2002）のレビュー によると，1,3-ブタジエンはヘモグロビンと安定した付加体を作るため，ヘモグロビン付加体測定により，限られたサンプル数で信頼できる 1,3-ブタジエン暴露量の測定が可能であるとしている．Boogaard ら（2001）の報告では，1,3-ブタジエン暴露による主な DNA 付加物は EBD を源とする N7-(1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydroxypropyl)guanine（G4）であり，EBD と G4 は 1,3-ブタジエン暴露量の指標として考慮に入れられるべきであると結論している．

体内動態のまとめ

1,3-ブタジエンの体内動態については定量的な種差が認められており，反応性代謝物である EB，DEB 及び EBD の体内濃度は，種によって異なる．特にマウスでは，これらの血中濃度がラットのものよりも著しく高いことが示されている．後述するとおり，1,3-ブタジエン暴露による影響については，これらの反応性代謝物が大きく係っていると考えられており，従って，1,3-ブタジエンの毒性に対する感受性には種差が存在する．そのため，動物試験の結果を基にリスクを評価する際には，1,3-ブタジエンの暴露濃度ではなく，EB や DEB 等の体内レベルを暴露の指標として用いることが望ましい．しかしながら，現状で開発されている 1,3-ブタジエンの生理学的な薬物動態モデル（PB-PK モデル）は，いずれも適切にコンパートメント中の代謝物の分布を説明できず，ヒトで検証されたモデルもない（U.S. EPA 2002）．そのため，動物試験の結果を基にリスクを評価する場合，1,3-ブタジエンの暴露濃度を用いる以外に方法は無い．このような状況においては，動物からヒトへの外挿を行うに際して不確実性が極めて大きくなるため，リスク評価の見地からは，職業暴露のデータ，すなわち疫学研究の重要性が高くなると考えられる．

３．実験動物における毒性

3.1　急性毒性

吸入暴露によるマウスでの 2 時間 LC_{50} 値は 122,000 ppm (269,620 mg/m^3)，ラットでの 4 時間 LC_{50} 値は 129,000 ppm (285,090 mg/m^3) であり，高濃度暴露では深い麻酔状態がみられたが，急性毒性は弱かった(Shugaev, 1969).

3.2.刺激性及び感作性

実験動物に対する刺激性及び感作性に関する報告はみあたらなかった.

3.3.反復投与毒性

1,3-ブタジエンの主な反復吸入暴露毒性試験結果をまとめたものを，表 IV-＊＊に示す.

1,3-ブタジエン 0，1,250 ppm (0,2,762.5 mg/m^3) を雄の B6C3F$_1$ マウスに 1 日 6 時間，週 6 日間の頻度で 3～24 週間，また，雄の NIH Swiss マウスに 1 日 6 時間，週 5 日間の頻度で 6 週間，それぞれ吸入暴露した実験で，いずれの実験でも大球性巨赤芽球性貧血が認められた (Irons et al., 1986a,b).

NTP の第一の試験（NTP 1984）では，1 群雌雄各 50 匹の B6C3F$_1$ マウスに対して，1,3-ブタジエン 0，625，1,250 ppm (0，1381.25，2763 mg/m^3) を 1 日 6 時間，週 5 日間の頻度で 61 週間暴露したところ，625 及び 1,250 ppm (1381.25 及び 2,763 mg/m^3)群に死亡率の増加，卵巣及び精巣の萎縮が認められた．なお，この試験は，実験動物の死亡率が高かったため，予定の 103 週間よりも短い 61 週間で終了した.

NTP の第二の試験（NTP 1993）では，B6C3F$_1$ マウスに対して，1,3-ブタジエンを，6 時間/日，5 日間/週の頻度で 2 年間まで吸入暴露したところ，暴露用量に依存した生存率の減少が認められ，雌は 200 ppm (442 mg/m^3) 以上，雄は 625 ppm (1,381.25 mg/m^3) の暴露群で全例が死亡した．また，最低用量の 6.25 ppm (13.81 mg/m^3) 以上の暴露群で卵巣萎縮及び精巣萎縮，62.5 ppm (138.13 mg/m^3) 以上の暴露群で再生不良性貧血，胸腺萎縮，心筋の鉱質化，肝臓の小葉中心性壊死，625 ppm（1,381.25 mg/m^3）の暴露群で骨髄萎縮が認められた．この他に，心臓の内皮細胞，肺胞上皮，前胃の上皮，卵巣の胚上皮と顆粒膜細胞，乳腺及びハーダー腺の過形成がみられた．特に卵巣萎縮については中間評価でも観察されており（9 か月中間評価では 200 ppm (442 mg/m^3)以上，15 か月中間評価では 62.5 ppm（138.13 mg/m^3）以上の暴露群で観察された)，試験終了時の 2 年間目での評価では最低用量の 6.25 ppm (13.81 mg/m^3)群を含む全暴露群で観察された．なお，卵巣萎縮，及び精巣萎縮については，非暴

露群においても認められており，このうち卵巣萎縮の発生率は用量依存的であり最低用量である 6.25 ppm 群から非暴露群との明確な差がみられたが，精巣萎縮の発生率は最高用量の 625 ppm 群のみで非暴露群との明確な差がみられた.

雌雄 Wistar ラットに，1,3-ブタジエン 0，600，2,300，6,700 ppm（0，1,326，5,083，14,807 mg/m^3）を，1 日 7.5 時間，週 6 日間の頻度で 8 か月間吸入暴露したところ，暴露群で用量依存性の体重増加抑制を示した(Carpenter et al., 1944). 雌雄 SD ラットに, 1,3-ブタジエン 0, 1,000，8,000 ppm（0，2,210，17,680 mg/m^3）を 1 日 6 時間，週 5 日間の頻度で 2 年間吸入暴露したところ，1,000 ppm (2,210 mg/m^3) で肝臓重量の増加，8,000 ppm (17,680 mg/m^3) で生存率の低下と体重の低値が認められ，また雄に腎臓重量の増加と腎症が認められた (Owen, P.E. et al., 1987; 1990).

モルモットでは，1,3-ブタジエン 0，600，2,300，6,700 ppm (0，1,326，5,083，14,807 mg/m^3) を，1 日 7.5 時間，週 6 日間の頻度で 8 か月間吸入暴露したところ，用量に依存した体重増加抑制が認められた(Carpenter et al., 1944).

表 IV-3　1,3-ブタジエンの反復吸入暴露毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F$_1$ 6-8 週齢 雄 80 匹	3-24 週間	0，1,250 ppm (0，2,762.5 mg/m^3) 6 時間/日×5 日/週	大球性巨赤芽球性貧血	Irons et al., 1986a
マウス NIH Swiss 6-8 週齢 雄 8 匹/群	6 週間	0，1,250nppm (0，2,762.5 mg/m^3) 6 時間/日×5 日/週	大球性巨赤芽球性貧血	Irons et al., 1986b
マウス B6C3F$_1$ 8-9 週齢 雌雄 50 匹/群	60-61 週間	0，625，1,250 ppm (0，1，381.25，2,762.5 mg/m^3) 6 時間/日×5 日/週	625 ppm 以上： 雌雄：死亡率の増加 雄：精巣萎縮 雌：卵巣および子宮萎縮 1,250 ppm 雌雄：鼻粘膜の慢性炎症 雄：嗅上皮萎縮	NTP, 1984 (第一の試験)
マウス B6C3F$_1$ 6-8 週齢 雌雄 90 匹/群 (中間検査雌雄各 10) （発がん試験としても評価されている）	2 年間 (中間検査 9，15 か月)	0，6.25，20，62.5，200，625 ppm (0，13.81，44.2，138.13，442，1,381.25 mg/m^3) 6 時間/日×5 日/週	6.25 ppm 以上 雌：卵巣萎縮 雄：精巣萎縮 20 ppm 以上 雌雄：生存率減少 62.5 ppm 以上 雌雄：胸腺萎縮，心筋の鉱質化 雄：再生不良性大球性貧血 雌：肝臓小葉中心性壊死 200 ppm 以上 雌：再生不良性大球性貧血，全例死亡 625 ppm 雌雄：骨髄萎縮 雄：肝臓小葉中心性壊死，全例死亡	NTP, 1993 (第二の試験)
ラット Wistar 雌雄 68 日齢 12 匹/群	8 か月	0，600，2,300，6,700 ppm (0, 1,326, 5,083, 14,807 mg/m^3) 7.5 時間/日×6 日/週	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 CD(SD) 4-5 週齢 雌雄 110/群	2 年	0，1,000，8,000 ppm (0，2,210，17,680 mg/m^3) 6 時間/日×5 日/週	1,0000 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 et al., 1987, 1990
モルモット 雌雄 6 匹/群	8 か月	0，600，2,300，6,700 ppm (0, 1,326, 5,083, 14,807 mg/m^3) 7.5 時間/日×6 日/週	雌雄：用量依存性の体重増加抑制	Carpenter et al., 1944

反復投与毒性試験において最も低用量から影響がみられているものは，NTP 第二の試験における雌マウスの卵巣萎縮である．表 IV-4 に，NTP 第二の試験における雌マウスでの卵巣萎縮の出現状況を示す．卵巣萎縮は，9 か月の中間評価では 200 ppm (442 mg/m^3)以上の暴露群で，また，15 か月の中間評価では 62.5 ppm（138.13 mg/m^3）以上の暴露群において観察されており，最終的な 2 年間の暴露終了後では最低用量の 6.25 ppm (13.81 mg/m^3)群を含む全暴露

群において観察されている.

表 IV-4　NTP の第二の試験（1993）での 1,3-ブタジエンの反復吸入暴露による雌マウスでの卵巣萎縮の出現状況

	濃度（ppm）					
	0 ppm	6.25 ppm	20 ppm	62.5 ppm	200 ppm	625 ppm
9か月中間評価						
動物数[a]	10	-	-	10	10	8
萎縮[b]	0（0%）	-	-	0（0%）	9(90%)[c]	8(100%)[c]
15か月中間評価						
動物数	10	10	10	10	10	2
萎縮	0（0%）	0（0%）	1（10%）	9(90%)[c]	7(70%)[c]	2(100%)[d]
2年間目での評価[e]						
動物数	49	49	48	50	50	79
萎縮	4(8%)	19(39%) p<0.001	32(67%) p<0.001	42(84%) p<0.001	43(86%) p<0.001	69(87%) p<0.001

[a] 試験を行った動物数
[b] 観察数，括弧内は%
[c] p<0.01, フィッシャーの直接確率検定による対照群とのペアワイズ比較
[d] p<0.05, フィッシャーの直接確率検定による対照群とのペアワイズ比較
[e] 暴露群の各段には，各群と対応する対照群とのペアワイズ比較における p 値を示す

（出典；NTP, 1993）

3.4.生殖及び発生毒性

1,3-ブタジエンの吸入暴露における主な生殖・発生毒性試験結果をまとめたものを，表 IV-5 に示す.

雌 CD-1 マウスに 1,3-ブタジエン 0，40，200，1,000 ppm (0，88.4，442，2,210 mg/m^3)を 1 日 6 時間の頻度で妊娠 6～15 日間吸入暴露したところ, 母動物において 200 ppm（442 mg/m^3 ）以上の暴露群で体重減少が認められた．また，胎児においては，雄で 40 ppm（88.4 mg/m^3 ）以上，雌で 200 ppm（442 mg/m^3 ）以上の暴露群で体重の低値が認められたが，催奇形性はみられなかった (Hackett et al., 1987).

雌 SD ラットに 1,3-ブタジエン 0，40，200，1,000 ppm (0，88.4，442，2,210 mg/m^3) を 1 日 6 時間の頻度で妊娠 6～15 日間吸入暴露したところ，1,000 ppm（2,210 mg/m^3 ）群で体重増加抑制が認められたが，胎児に影響はなかった (Hackett et al., 1987).

雌 SD ラットに 1,3-ブタジエン 0，200，1,000，8,000 ppm (0，442，2,210，17,680 mg/m^3) を 1 日 6 時間の頻度で妊娠 6～15 日間吸入暴露したところ，全暴露群に母動物の体重増加抑制がみられ，8,000 ppm（17,680 mg/m^3 ）群では胎児体重の低値，肋骨の化骨遅延，胸骨の化骨不全などが認められたが，催奇形性はみられなかった（Irvine 1981）.

雌の B6C3F$_1$ マウス及び SD ラットに対して, EB: 0.005, 0.02, 0.09, 0.36, 1.43 mmol/kg/日（0.3, 1, 5, 20, 80 mg/kg/日），DEB: 0.002, 0.009, 0.036, 0.14, 0.29 mmol/kg/日（0.1, 0.5, 2, 8, 16 mg/kg/

日）を 30 日間腹腔内投与したところ，EB はマウスで，DEB はマウス，ラット共に卵巣毒性を示した．EB は 0.36mmol/kg/日以上の群のラットで卵胞数の減少，1.43 mmol/kg/日群のラットで卵巣・子宮相対重量の減少がみられ，また DEB は 0.14 mmol/kg/日以上の群のマウス，及び 0.29 mmol/kg/日以上の群のラットで，卵胞数の減少及び卵巣・子宮相対重量の減少が見られた．（Doerr et al. 1996）

表 IV-5　1,3-ブタジエンの吸入暴露における生殖・発生毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与期間	投与量	結果	文　献
マウス CD-1 成熟 雌 18 – 22/群	妊娠 6 – 15 日	0，40，200，1,000 ppm (0，88.4，442，2,210 mg/m^3) 6 時間/日	発生毒性 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	Hackett et al., 1987
ラット SD 7 – 8 週齢 雌 24 – 28/群	妊娠 6 – 15 日	0，40，200，1,000 ppm (0，88.4，442，2,210，mg/m^3) ６時間/日	発生毒性 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/群	妊娠 6 – 15 日	0，200，1,000，8,000 ppm, (0，442，2,210，17,680 mg/.m^3) 6 時間/日	発生毒性 200 ppm 以上 　母動物体重増加抑制 8,000 ppm 　胎児体重低値，肋骨の化骨遅延，胸骨の化骨不全	Irvine, 1981
マウス B6C3F$_1$ 28 日齢 雌 10 匹/群	30 日 （腹腔内投与）	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)	マウス 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 DEB 0.14 mmol/kg/日群以上: 卵胞数の減少，卵巣・子宮相対重量減少	Doerr et al., 1996
ラット SD 28 日齢 雌 10/群			ラット EB 変化無し DEB 0.29 mmol/kg/日群: 卵胞数の減少，卵巣・子宮相対重量減少	

3.5.発がん性

NTP の第一の試験(NTP 1984)では，マウスに対して 1,3-ブタジエンを 61 週間吸入暴露させたところ，雌雄に転移を伴う心血管肉腫，悪性リンパ腫，肺腫瘍と前胃腫瘍の多発が認

められた．心臓の血管肉腫は，使用した B6C3F$_1$ マウスでは低い自然発生率で，特異な所見であった．この試験は，前述の通り実験動物の死亡率が高かったため，予定の 103 週間よりも短い 61 週間で終了した．

NTP の第二の試験(NTP 1993)では，マウスに対して 1,3-ブタジエンを吸入暴露させたところ，全身性の悪性リンパ腫，組織球性肉腫の他，心臓，肺，前胃，肝臓，ハーダー腺，包皮腺，卵巣，乳腺の腫瘍の発生率が増加した．特に低用量から認められたものは，雌の最低用量の 6.25 ppm（13.81 mg/m^3 ）以上の暴露群で認められた肺腫瘍，雌の 20 ppm（44.2 mg/m^3）以上の群での全身性の悪性リンパ腫または組織球性肉腫，雌の 62.5 ppm（138.13 mg/m^3 ）以上の群での卵巣顆粒膜細胞腫，乳腺腫瘍等である．この試験では，前述の通り，雌は 200 ppm (442 mg/m^3) 以上，雄は 625 ppm (1,381.25 mg/m^3) の暴露群で全例が 2 年以内に死亡した．

1,3-ブタジエンの発がんの暴露濃度と暴露期間との相関性を評価する目的で，上述した NTP 第二の試験の補足的な研究が行われた(NTP, 1993)．全般的に 2 年間試験と同じ部位に腫瘍の誘発がみられた．1,3-ブタジエンによる腫瘍の誘発は，暴露濃度・暴露期間と相関性が認められた．特に悪性リンパ腫については高濃度で短期の暴露の方が低濃度で長期の暴露よりも強い発がん性を示した．

1,3-ブタジエンをラットに対して 6 時間/日，5 日間/週の頻度で 2 年間吸入暴露した試験では，8,000 ppm (17,680 mg/m^3) 群で生存率の低下がみられた．また，1,000 ppm (2,210 mg/m^3) 以上の群で，雄で膵臓の外分泌腺腫，精巣のライディッヒ細胞腫，雌で甲状腺腫瘍及び乳腺腫瘍の発生頻度が有意に増加した(Owen et al,1987; Owen & Glaister, 1990).

<u>実験動物における毒性のまとめ</u>

吸入暴露による急性毒性が調べられており，マウスの 2 時間 LC$_{50}$ 値は 122,000 ppm (269,620 mg/m^3)，ラットの 4 時間 LC$_{50}$ 値は 129,000 ppm (285,090 mg/m^3) である．

刺激性及び感作性についての報告はみあたらない．

非腫瘍性変化では，マウスで多臓器に影響が認められたものをはじめ，ラット，モルモットに対して影響が認められた結果が報告されている．この中で，もっとも明確に影響が認められたものは，雌マウスの卵巣萎縮である．卵巣萎縮は老齢化による所見である可能性もあるが，9 ヶ月及び 15 ヶ月の試験でもみられていること，発生率が用量依存的であること，及び 1,3-ブタジエンの代謝物である EB 及び DEB について，マウスに対して 30 日間腹腔内投与した試験でいずれも卵巣毒性（卵巣重量と前胞状卵胞の減少）が認められていることから，NTP の試験で観察された卵巣萎縮発症率の増加は，1,3-ブタジエンの影響であるといえる．

生殖及び発生毒性については，マウス，ラットで影響が認められた報告がある．

発がん性については，マウス，ラットで影響が認められた報告がある．特にマウスにおい

ては明確に影響がみられており，1,3-ブタジエンはマウスに対して強い発がん性物質であると言えるが，マウスの死亡率が高いため，この試験結果をヒトに対する定量的な発がん性評価に用いるのは難しいと考えられる．

４．遺伝毒性

1,3-ブタジエン及びその代謝物の遺伝子障害性については多くの報告があり, IARC（1999），カナダの評価文書（EC/HC 2000），欧州連合のリスク評価文書（ECB 2002），及び米国の評価文書（U.S.EPA 2002）などの中で，1,3-ブタジエンの遺伝毒性は，1,3-ブタジエンそのものではなく，その反応性代謝物により引き起こされると報告されている．

4.1　代謝物による遺伝毒性

体内動態の節で述べたとおり，1,3-ブタジエンが代謝されてエポキシ化されると 1,2-エポキシ-3-ブテン (EB)と 1,2:3,4-ジエポキシブタン (DEB) になる. EB の不定期 DNA 合成試験は陰性であった (Arce et al., 1990). EB および DEB の姉妹染色分体交換試験では，CHO 細胞では，代謝活性化の有無にかかわらず両方とも陽性であったが (Sasiadek et al., 1991a)，マウスとラットの脾臓細胞では DEB のみが陽性であった (Kligerman et al., 1999).

DEB 2～10 μM で Big Blue Rat 2 細胞において小核の頻度が濃度に依存して増加した (Saranko & Recio, 1998).

マウスに EB 0，60，80，100 mg/kg，DEB 0，7，14，21 mg/kg を 3 日間腹腔内投与したところ，マウス脾臓 T 細胞の *hprt* 突然変異が，EB では 100 mg/kg で，DEB では 14 mg/kg 以上で生じた (Cochrane & Skopek, 1994b).

マウスとラットに EB 0，40，80 mg/kg，DEB 0，15，20，30，40 mg/kg を単回腹腔内投与したところ，染色体異常が，EB ではマウスとラットでそれぞれ 40 mg/kg 以上と 80 mg/kg，DEB では 15 mg/kg 以上と 30 mg/kg 以上で生じた．F1 (102×C3H) 雑種マウス及び Lewis ラットに対して EB 0，40，80 mg/kg を，マウスに対して DEB 0，15，30 mg/kg，およびラットに対して DEB 0，20，30，40 mg/kg をそれぞれ 5 日間腹腔内投与したところ，マウスでは EB と DEB とも全暴露群で，ラットでは EB 80 mg/kg，DEB 30 mg/kg 以上で精母細胞に染色体異常を生じた．雄性生殖細胞に対する毒性は，EB より DEB で強く，ラットよりマウスで強かった (Xiao & Tates, 1995).

4.2　ヒト以外に対する遺伝毒性

1,3-ブタジエンは，復帰変異原性試験で代謝活性系を添加した場合，TA100 と TA1535 に対して陽性を示し，代謝活性系を添加しない場合，TA97 と TA98，大腸菌 WP2 に対して陰性を示す．また，代謝活性系を添加したチャイニーズハムスター細胞および代謝活性系を添加しないヒトのリンパ球において姉妹染色分体交換を誘発することが報告されている (IARC 1999).

雄 $B6C3F_1$ マウスに 1,3-ブタジエンを 1 日 6 時間で 2 日間吸入暴露したところ，骨髄にお

いて小核を誘発した．小核は用量に依存して増加し，100 ppm (221mg/m^3)で 6 倍，10,000 ppm (22,100 mg/m^3)で最高 38 倍の増加を示したが，SD ラットでは変化は認めらなかった (Cunningham et al., 1986).

雄 CD-1 マウスに 1,3-ブタジエン 0，1,250，6,250 ppm (0，2,762.5，13,812.5 mg/m^3) を 6 時間暴露し，5 日後交配させた単回暴露の優性致死試験において，1,250，6,250 ppm 両暴露群で着床数の僅かな減少がみられた (Anderson et al., 1993). また，1,3-ブタジエン 0，12.5，1,250 ppm（0，27.63，2,762.5 mg/m^3 ）を， 1 日 6 時間，週 5 日間の頻度で 10 週間吸入暴露した優性致死試験において，12.5 ppm (27.63 mg/m^3) 以上の暴露群で死亡胎児と外脳症や水頭症等の異常胎児の増加，1,250 ppm (2,762.5 mg/m^3)の暴露群で着床数減少が認められたことから，1,3-ブタジエンによる雄性生殖細胞に対する異常の誘発が確認された(Anderson et al., 1993, 1996).

4.3　ヒトに対する遺伝毒性

1,3-ブタジエンのヒトに対する遺伝毒性については，1,3-ブタジエン製造工場や SBR（スチレン-1,3-ブタジエンゴム）工場労働者を対象に研究が行われている．これらの結果は完全に一致しているわけではないものの，1,3-ブタジエンへの暴露により労働環境下で遺伝毒性を引き起こす証拠がいくつか示されている．

約 3ppm (約 6.63 mg/m^3)の 1,3-ブタジエンに暴露された労働者でリンパ球の Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase （hprt）座位で遺伝子突然変異頻度（hprt 突然変異）が増加した（Legator ら 1993）．1,3-ブタジエン製造工場とスチレン-1,3-ブタジエンゴム（SBR）工場の労働者（対照群，低暴露群および高暴露群に分類）に対する調査で hprt 突然変異の頻度が高暴露群において有意に増加した（Ward ら 1994）．同じ工場での二度目の調査でも高暴露群において有意に増加した（Ward ら 1996）．

一方，ゴム製造工場で 1,3-ブタジエンに暴露した労働者の hprt 突然変異の平均頻度は，非暴露労働者に比べ 33%増加したが，有意な差はなかった（Hayes ら 1996）．また，1,3-ブタジエン製造工場労働者の hprt 突然変異の頻度は，1,3-ブタジエン濃度と相関はみられないとの報告もある（Tates ら 1996）．しかし，DNA 修復障害が 1,3-ブタジエン暴露作業者に認められ，その障害の程度は喫煙で著しく増大したと報告されている(Hallberg et al., 1997).

染色体について，上述の Ward et al. (1996) の研究と同じ母集団から暴露労働者 10 人と対照者 10 人の血液を比較したところ，暴露労働者に染色体異常と染色分体切断の増加が認められた．さらに，細胞に対して G1 期においてガンマ線を照射し，中期において染色体異常を測定した結果，修復・染色分体切断・欠失・二動原体染色体の有意な増加が認められた(Au et al., 1995). しかし，1,3-ブタジエン暴露労働者の血中リンパ球検査では，染色体に異常が認められていない報告もある (Hallberg et al., 1997).

4.4　ヒトでの遺伝子多型による影響

グルタチオン S 転移酵素（GST）遺伝子の遺伝子多型である GSTM1 と GSTT1 酵素の 1,3-ブタジエンの代謝物の解毒に対する役割が，ヒト培養リンパ球の姉妹染色分体交換（SCE）誘発を測定することで評価されている．　EB で処置された GSTM1 欠失個体のリンパ球の SCE 誘発は，　GSTM1 発現個体よりも 31 ％高かった（Uuskula ら 1995）．また，DEB 処置では GSTM1 欠失個体と GSTM1 発現個体のリンパ球の SCE 誘発に差はなかったが, GSTT1 欠失個体のリンパ球の SCE 頻度は GSTT1 発現個体リンパ球よりも 60％増加した（Norppa ら 1995）．GSTT1 欠失では，1,3-ブタジエンに暴露された労働者の培養リンパ球で DEB により SCE の頻度が有意に増加した（Kelsey ら 1995）．

しかし，これらの研究に対して Kligerman ら (1999)は，全血と分離されたリンパ球では異なった反応が起こると報告している．さらに，EPA 評価文書（2002）の著者らは異なった時間の同じグループや個人内での反応の可変性は，他の酵素多型や食事の要因も複雑に関係していることを強調している．

この他に，Abdel-Rahmanら（2001）は異物代謝酵素のミクロソームエポキシドヒドラーゼ（mEH）の遺伝子多型が重要であることをhprt突然変異リンパ球アッセーで明らかにした．それによるとスチレン-1,3-ブタジエン暴露環境下の労働者で150ppb以下の1,3-ブタジエン暴露では，GSTM1，　GSTT1，mEHのどの遺伝子タイプでも影響がなかったが，150ppb 以上の暴露ではmEHの遺伝子多型により3倍以上の影響がみられた．しかし，GSTM1，GSTT1の遺伝子多型による影響はなかったが，mEHの影響を受けやすいタイプでGSTM1，GSTT1遺伝子の欠失型のヒトでは，最も強く影響が出ていた．

<u>遺伝毒性のまとめ</u>

1,3-ブタジエンは in vitro および in vivo 遺伝毒性試験とも陽性で遺伝毒性があり，体内動態で述べたように 1,3-ブタジエンの職業暴露で DNA の付加体反応性代謝物である EB, DEB および EBD が産出され，それによりヒト培養細胞では遺伝毒性を示すと考えられる．

1,3-ブタジエン吸入暴露により，マウスの骨髄において小核を誘発し，またマウスを用いた優性致死試験において影響がみられている等，実験動物において，遺伝毒性が認められている．

1,3-ブタジエンに暴露した労働者に対する研究で，1,3-ブタジエンの暴露により労働環境下で遺伝毒性を引き起こす証拠がいくつか示されている．日本産業衛生学会は，　1,3-ブタジエンの職業暴露（中央値 0.53 mg/m^3，最大値 23.0 mg/m^3）での染色体異常及び姉妹染色分体交換が認められた結果報告（Sram et al.,1998）などから，濃度が 10ppm (22.1 mg/m^3)を超えると遺伝毒性が陽性になる可能性があると評価している（産衛誌，2001）．

GST や mEH の遺伝子多型により in vitro 試験での遺伝毒性に対する影響に差があり，個

1　人差の存在が示唆されている.

2

５．疫学調査及び事例

5.1　短期暴露

2,000 ppm (4,420 mg/m^3) 以上の 1,3-ブタジエンに 6 時間以上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).

5.2　長期暴露

5.2.1　非発がん性の有害影響

平均 20ppm（44.2 mg/m^3 ）の 1,3-ブタジエン暴露を受けていた労働者において, 赤血球数, ヘモグロビン濃度，血小板数及び好中球数のわずかな低下，及び赤血球容積のわずかな上昇がみられたが，いずれも顕著な差は認められていない（Checkoway and Williams 1982）. また，石油化学製品工場で 1,3-ブタジエンに暴露された労働者における 20 年間の血液学的検査では，同じ工場での非暴露の対照労働者と比較して，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，血小板，平均赤血球容積の差はみられていない（Tsai et al.2001）.

5.2.2　発がん性影響

米国及びカナダにある 1,3-ブタジエン製造工場とスチレン-1,3-ブタジエンゴム工場において 1,3-ブタジエンに暴露された労働者についての疫学調査が行われ，リンパ組織，造血組織及び関連組織の悪性腫瘍（以下　リンパ組織及び造血組織のがん）とその他のがんについて以下のように解析されている．なお，リンパ組織及び造血組織のがん以外のがんと 1,3-ブタジエン暴露との因果関係は特にみられていない.

・National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)の 2 つのスチレン-1,3-ブタジエンゴム工場(米国・テキサス州，工場 A：1,662 人，工場 B：1,094 人) に 6 か月以上勤務した男子労働者についてのコホート研究では，全がんの標準化死亡比（SMR）は，A 工場で 78（死者数 45 人），B 工場で 53（死者数 11 人）で上昇しなかったが，リンパ肉腫及び細網細胞肉腫（SMR：181，死者数 3 人）及び白血病（SMR：203，死者数 5 人）が上昇を示した(Meinhardt et al. 1982).

・米国（ウエストバージニア州）の Union Carbide の男性労働者 29,139 人のうち，1940 年か

ら 1979 年までで 1,3-ブタジエンの生産に関与した 364 人の労働者についてのコホート研究（1990 年 12 月 31 日までで 176 人が生存し，3 人が不明で，185 人が死亡）では，リンパ肉腫及び細網細胞肉腫（ICD 分類による名称は表 IV-6 参照．ICD-8 に従っているが，番号の記載はない．ICD-8 200 に相当する）の SMR は，郡基準値比を対照として 577 （4 観察/0.69 予測，95%信頼区間(95% CI) =157-1,480，以下同様に記述）であり，統計的に有意に増加していた（表 IV-7 参照，Ward et al.1995，1996）.

表 IV-6　リンパ組織及び造血組織のがんの ICD-8 及び ICD-9 の分類

表 IV-6-1　ICD-8（1965）200-209：リンパ組織及び造血組織の腫瘍（新生物）

200	リンパ肉腫及び細網細胞肉腫	
201	ホジキン病	
202	リンパ性組織のその他の腫瘍(新生物)	
203	多発性骨髄腫	
204	リンパ性白血病	白血病
205	骨髄性白血病	
206	単球性白血病	
207	他の不特定の白血病	
208	真性多血症	
209	骨髄線維症	

表 IV-6-2　ICD-9（1975）200-208：リンパ組織及び造血組織の悪性腫瘍（新生物）

200	リンパ肉腫及び細網肉腫	
201	ホジキン病	
202	リンパ性及び組織球組織のその他の悪性腫瘍(新生物)	
203	多発性骨髄腫及び免疫増殖性の腫瘍(新生物)	
204	リンパ性白血病	白血病
205	骨髄性白血病	
206	単球性白血病	
207	その他の特定の白血病	
208	細胞型不明の白血病	

1 **表 IV-7　コホート研究での代表的な SMR（ICD-8 コード 200-209）の死因分類によるまとめ**

	Union Carbide	Texaco	Shell Oil	SBR工場
	Ward et al. 1996	Divine et al. 2001	Tsai et al.2001	Delzell et al. 1996
対照労働者数	364	2,800	614	15,649
暴露物質	1,3-ブタジエン	1,3-ブタジエン	1,3-ブタジエン	スチレン、1,3-ブタジエン混合
200-209	175（7/3.99,95%CI=70-361）	**141（50/35.4,95%CI=105-186）**	106（3/2.8, 106, 95%CI=22-311）	
200	**577（4/0.69,95%CI=157-1,480）**	非ホジキンリンパ腫（200, 202） 148（19/12.9, 95% CI=89-231）	-（1/0.2,95%CI=-）	
201	-（0/0.34,95%CI=-）	161（4/2.5,95%CI=44-411）	-（01/0.1,95%CI=-）	
203		127（7/5.5, 95% CI=51-261）		
リンパ肉腫		203（9/4.4,95%CI=93-386）		80（11/14,95% CI=40-144）
その他	リンパ性か造血性 75（1/1.33,95%CI=2-417）	他のリンパ性（202, 203, 208） 132（18/13.7, 95% CI=78-208）	他のリンパ性組織(202,203,208、209) 132（2/1.5,95%CI=16-477）	他のlymphopoietic cancers 97（42/43,95%CI=70-132）
白血病 204 205 206 207	白血病と無白血病*1 123（2/1.62、95%CI=15-444）	129（18/13.9、95%CI=77-204）	0（0/1.0）	・全体 131（48/37,95%CI=97-174）. **・時間給労働者** **143（45/32,95%CI=104-191）** **・20年以上前から10年以上雇用された時間給労働者** **224（28/13,95%CI=149-323）**

2

3 *1:無白血病とは造血組織には白血病の変化があるにもかかわらず，末梢血液には白血病細
4 胞がみられない白血病
5 -:算出できず
6 SBR 工場:スチレン-1,3-ブタジエンゴム工場
7
8 ・米国・テキサス州の Texaco での 1,3-ブタジエン製造工場についてのコホート研究報告
9 （1943 年から 1996 年までの間に 6 か月以上雇用された男性労働者 2,800 人のうち 1,422 人
10 の死亡が確認された）では，一般住民と比較した総死亡数の SMR は，89（1,422 /1,600.6,
11 95% CI =84-94）で統計的に有意に減少，総悪性腫瘍は 90（333/368.6，95% CI=81-101），
12 lymphohematopoietic cancers（ICD-8 200-209；リンパ組織及び造血組織のがん）は 141（50/35.4,

95% CI=105-186）で統計的に有意に増加，白血病(ICD-8 204-207)は 129 (18/13.9，95% CI=77-204) ，非ホジキンリンパ腫(ICD-8 200,202)は 148 (19/12.9, 95% CI=89-231)であった．以前の報告と同様に，1950 年以前に初めて採用された労働者に，リンパ組織及び造血組織のがんの有意な上昇が確認された．この集団は 1,3-ブタジエンの暴露推定値が高く，上昇率は短時間労働者で非常に大きかった（表 IV-7 参照，Divine et al.　2001）．

・米国・テキサス州の 1,3-ブタジエン製造工場における，1998 年までの 614 人についての小規模な Shell Oil のコホート研究では，周辺郡住民と比較してすべてのがん（ICD-8:140-209）による死亡率は低く（16/28.3，SMR,57; 95% CI=32-92），リンパ組織及び造血組織のがん（ICD-8:200-209）の死亡率は同程度であり（3/2.8, SMR, 106; 95% CI=22-311），白血病（ICD-8:204-207）は発病なし（0/1.0）であった（表 IV-7 参照，Tsai et al.2001）．

・米国（7 工場）とカナダ（1 工場）のスチレン-1,3-ブタジエンゴム工場の労働者及び関連製品生産に従事していた労働者の 1,3-ブタジエン混合暴露に関する後ろ向きコホート（アラバマ大学コホート）研究の追跡調査が，Delzell et al.（1995）によって報告された（国際合成ゴム協会資料，1995，図 IV-2 と IV-3 参照）．この研究は，ジョンホプキンス大学のコホート研究(Matanoski and Schwartz, 1987; Matanoski et al. 1990, 1993; Santos-Burgoa et al. 1992)が対象とする 7 つの工場と，NIOSH のコホート研究（Meinhardt et al. 1982）が対象とする 1 工場（2 つをまとめた）に対して調査されたものである．1943 - 1991 年の期間に 1 年以上勤務した男性労働者 17,964 人（白人 15,901 人，黒人 2,063 人）について，人種と指定の雇用特性（給与形式，雇用年，勤務年数，勤務時の年齢）別に調査が行われた（表 IV-8）．このコホートでの労働者の状況については，各工場の記録から 12,565 人（70%）の生存，4,665 人（26%）の死亡，734 人（4%）の不明が確認された．このうち死亡証明書が入手されたのは，4,542 人（97%）分であった．米国での死者の死亡証明書については，工場と法人事務所や州の事務所から入手したものが用いられ，カナダでの死者の死亡証明書については，Statistic Canada によりまとめられたものが用いられた．解析にあたり，死因は ICD-8 に基づき分類された．

　このコホート調査のスチレン-1,3-ブタジエンゴム工場及び関連業務の被験者（15,649 人，白人 13,586 人，黒人 2,063 人）の SMR 解析を行った 1996 年の Delzell et al.の論文では，以下の通り報告されている（分析に含めた白血病による死者数については図 IV-2 参照）．コホート全体での全死因と全てのがんによる死亡率は，米国またはカナダのオンタリオ州の一般集団の期待死亡率よりも低く（全死因，SMR=87：3,976/4,553，95%CI=85-90，全てのがん，SMR=93 : 950/1,024，95%CI=87-99），白血病に対する SMR は 131（48/37，95%CI=97-174）であった．時給労働者のサブコホートにおいてのみ，白血病の SMR が有意に増加した（SMR=143，45/32，95%CI=104-191）．白血病の SMR が増加したのは，20 年以上前から 10 年以上雇用された時給労働者（SMR=224，28/13，95%CI=149-323）についてであり，これ

らの労働者は，1,3-ブタジエンまたはスチレンのモノマーに対する暴露ポテンシャルが相対的に高い 3 つの区域（重合，保守労働，実験室）に集中していた（表 IV-7 参照）．

1996 年に，Macaluso et al.により，白血病死と，1,3-ブタジエン及び同時暴露の可能性があるスチレン及びベンゼンの累積暴露量との因果関係の解析について報告された．この報告では，上記の北米工場の中から暴露の詳細が明らかな 6 工場（米国 5 工場 11,251 人，カナダ 1 工場 5,359 人）の 16,610 人の男性労働者が対象とされ，合計 418,846 person-years で，白血病による死者数の合計は 58 人（分析に含めた白血病による死者数については図 IV-3 参照）であった．暴露推定手順は，プロセス解析，作業解析，暴露推定，個人の職歴にリンクした暴露推定の 4 つの主要な段階からなっており，人種，年齢，累積スチレン暴露（年間累積暴露量）で補正したマンテル・ヘンツェル（層別分析）率比（層別分析した暴露群の死亡率と非暴露群の死亡率との比）は，非暴露の 1 から 80 ppm-years 以上の 4.5 までの累積 1,3-ブタジエン暴露に依存した白血病の増加を示した（表 IV-9）．しかし，スチレン暴露に対しては統計学的に有意でなく，ベンゼン暴露とも関係がみられなかった．

DMDTC (sodium dimethyldithiocarbamate)は，合成ゴム重合の停止剤として使用されていた化学物質であり，免疫系の抑制作用が報告され（Pyatt et al. 1998 や Irons et al. 1998），1,3-ブタジエンモノマーの代謝に影響を与えることが疑われている（Bird et al. 2001）．この DMDTC に注目し，Delzell et al.(2001)は，再度合成ゴム産業従事労働者における 1,3-ブタジエン，スチレン及び DMDTC の暴露，白血病による死亡率及び暴露推定アプローチを評価した. 前回の 1995 年報告で対象とした 8 工場において 1943 - 1991 年の期間に 1 年以上勤務した男性労働者 17,964 人の中から，それぞれの化学物質の暴露量が推定できる労働区域と仕事内容を含む個人情報の明確な 6 工場（米国 5 工場，カナダ 1 工場）において，少なくとも 1 年以上雇用された 13,130 人の男性（重複雇用，40 歳未満，雇用開始後 10 年以下を除く）を抽出し，被験者とした．全ての白血病による死亡者数は 59 人（前回 1996 年論文の 58 人に一人追加）であった．それぞれの化学物質の非暴露労働者と暴露労働者との相対率をポアソン回帰で推定した結果，1,3-ブタジエン及びスチレンについては統計学的に有意な正の用量－反応関係がみられ, DMDTC については統計学的に有意な用量－反応関係みられなかった．

他の 2 因子（化学物質）で調整後の相対率は，1,3-ブタジエンと DMDTC について白血病との間に正の相関がみられたが，その値及び精度は減少した．他の 2 因子で調整した複数作因モデルでは，スチレンと白血病の間には正の相関はみられなかった．1,3-ブタジエンとの相関は 100ppm 以上の暴露強度による ppm-years の方が低濃度による ppm-years より強かった．

上記の解析の結果，1,3-ブタジエンと白血病との明白な関連がみられ，またスチレンと DMDTC については, 1,3-ブタジエンと白血病との潜在的な交絡因子であるとみなしている．

ただし，因子間に強い相関があることから，各因子の独自の影響を評価するのは困難であったとしている．さらに，前回 1995 年の 1,3-ブタジエンとスチレンに用いられた暴露推定アプローチについても統括的な見直しと手順の修正を行い，その結果，1,3-ブタジエンの TWA 推定暴露量が 4 ないし 6 倍に変更され，200 ppm-years（442 mg/m^3 ）以上の暴露群の RR が 3.6 から 2.0 になり，累積 1,3-ブタジエン暴露の影響がより弱くなることが示唆された．

表 IV-8　Delzell et al.による国際合成ゴム協会資料（1995）
人種と指定の雇用特性別に示した男性労働者 [a]

	白人 人数(%)	黒人 人数(%)	合計 人数(%)
合計	15,901(100)	2,063(100)	17,964(100)
給与形式			
時給制	12,993(82)	2,032(98)	15,025(84)
時給制の経験なし	2,898(18)	31(2)	2,929(16)
雇用年			
1950 年より前	4,117(26)	543(26)	4,660(26)
1950-1959 年	4,382(28)	535(26)	4,917(27)
1960-1969 年	3,397(21)	369(18)	3,766(21)
1970 年以降	4,005(25)	616(30)	4,621(26)
メジアン値	1958	1959	1958
勤務年数			
1-9 年	7,390(47)	948(46)	8,338(46)
10-19 年	3,413(21)	461(22)	3,874(22)
20-29 年	2,838(18)	412(20)	3,250(18)
30 年以上	2,260(14)	242(12)	2,502(14)
メジアン値	11	12	11
雇用時の年齢			
30 歳未満	9,776(62)	1,216(59)	10,992(61)
30-39 歳	4,051(25)	554(27)	4,605(26)
40-49 歳	1,583(10)	212(10)	1,795(10)
50 歳以上	491(3)	81(4)	542(3)
メジアン値	27	28	27

[a] 1943 - 1991 年の期間に 1 年以上勤務した男性労働者

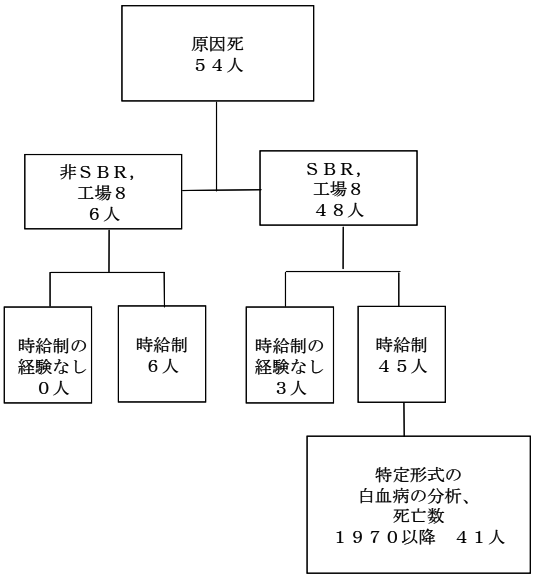


図 IV-2　Delzell et al.による国際合成ゴム協会資料(1995)主な SMR の分析に含めた白血病の死者

スチレン-1,3-ブタジエンゴム(SBR)工場での SMR の分析，8 工場(工場 1,2,3,4,5,6,7,8）総数 15,649 人，48 人白血病死，時給制では 45 人白血病死（Delzell et al.1996 年の論文としてまとめられている）

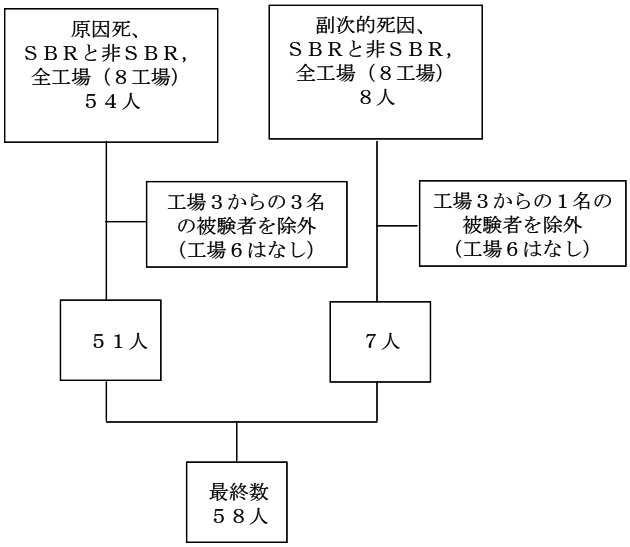


図 IV-3　Delzell et al.による国際合成ゴム協会資料(1995)合成ゴム工場での累積暴露分析に含めた白血病の死者

6 工場(工場 1,2,4,5,7,8　工場 3,6 は推定暴露の詳細不明で除外）総数 16,610 人，58 人白血病死（Macaluso et al.1996 年の論文としてまとめられている）

表 IV-9　累積 1,3-ブタジエン暴露による白血病死（Macaluso et al.1996 年）

	累積 1,3-ブタジエン暴露（ppm-years）				
	0	1 未満	1 以上 19 まで	20 以上 79 まで	80 以上
Person-years	102,900	100,992	90,807	82,885	41,261
死亡数	8	4	12	16	18
SMR	76	41	133	166	264
RR	1	2.0	2.1	2.4	4.5

（注：95%CI の記載はない）

<u>疫学研究のまとめ</u>

1,3-ブタジエンのモノマー暴露労働者の Union Carbide （Ward et al.1996）のコホート研究では，リンパ肉腫及び細網細胞肉腫（ICD-8 200 に相当）のみ有意な増加が認められた．同じく 1,3-ブタジエンのモノマー暴露労働者の Texaco（Divine et al.2001）のコホート研究ではリンパ組織及び造血組織のがん全体（ICD-8 200-209）でみると有意な増加が認められた．また，スチレン-1,3-ブタジエンゴム工場の労働者（Delzell et al. 1996）では，白血病（ICD-8 204-207 に相当する）以外のリンパ組織及び造血組織のがんの有意な増加はみられず，白血病に対しては有意な増加に加えて強い用量相関がみられているものの，スチレンや DMDTC との複合暴露の影響を受けている可能性を否定できない（ただしスチレン及び DMDTC 単体に対する暴露と白血病との因果関係は無い）．

このように，有意に増加したリンパ組織及び造血組織のがんの種類が研究によりそれぞれ異なっている．骨髄に悪影響を与える化学物質は，複数のタイプの白血病を含む様々なタイプのリンパ組織及び造血組織のがんを引き起こす可能性がある（U.S.EPA 2002）ことから，これらの結果はどれも不適当とは言えない．従って，現状で得られている疫学調査の知見からは，1,3-ブタジエン暴露による影響はリンパ組織及び造血組織のがん全体におよぶ可能性があると考えるべきであり，またそれらの間の因果関係については，可能性は十分示唆されるものの，決定的な証拠は得られていないと言える．

６．リスク評価の状況

以下に，各機関による 1,3-ブタジエンのリスク評価結果についてまとめる．本来であれば発表年が新しいものから順に紹介するべきであるが，2000 年に発表されたカナダの評価書は，発表後に多くの機関で引用されているため，それらの機関による報告を読みやすくするために，まずカナダの評価書について紹介し，その後，他の機関による評価書を新しいものから順に紹介する．

6.1　カナダ EC/HC（2000）

6.1.1　非発がん性の有害影響

1,3-ブタジエンに対する慢性暴露による卵巣萎縮の報告（表 IV-4，NTP 1993）からベンチマークを算出した．卵巣萎縮の用量－反応関係をモデルに当てはめて定量化すると，すべての暴露群に当てはめたモデルでは，曲線が急に上昇し 3 つの高暴露群で安定状態に達して不適合度が高かった． BMC_{05} の範囲内（6.25 ppm [13.81 mg/m^3]近傍）で適合させるため，二つの高暴露群を除いてモデルに当てはめたが，モデルの不適合度は下限に近かった．二つの高暴露群を除くモデルの BMC_{05} は 1.42 ppm（3.1 mg/m^3, 1 日 6 時間, 週 5 日暴露で生涯摂取量に調整した値は 0.57 mg/m^3），95%LCL（lower confidence limit: 信頼下限）は，生涯摂取量に調整すると 0.44 mg/m^3 であった．マウスの卵巣萎縮の BMC_{05} であるこの 0.57 mg/m^3 と BMC_{05} の 95%LCL である 0.44 mg/m^3 を用いて非発がん影響のポテンシーを算出し，リスクを評価した．

6.1.2　発がん性影響

1,3-ブタジエンと白血病の関連について，Delzell et al.（1995）の疫学調査が暴露－反応の定量化を可能とする暴露データを有していると判断した（米国 5 工場(11,251 人), カナダ 1 工場(5,359 人)のコホート研究，16,610 人の男性職業暴露，58 人の白血病死）．この研究は，現在までに研究された最大規模のコホートに対するものであった．それは以前に他の研究者ら（即ち，Meinhardt et al.1982, Matanoski et al.1990,993, Santos-Burgoa et al. 1992）によって報告された工場を含んでおり，従って，これらの報告における知見を含んでいると考えられた．研究対象の暴露解析は，非常に綿密で極めて質の高いものであり，しかも産業衛生モニタリングデータ（主に推定濃度との比較に対して用いている），作業履歴と工程及び局所的な排出に関する工場の記録についての研究，さらに各工場の従業員の診察結果に基づいていることから，暴露－反応関係の定量化に適していると考えられた．

すべての種類の白血病による死亡のケース，または白血病が潜在的死因であるとみられたケースを対象として，Delzell et al.(1995)の生の研究データ，すなわち，各被験者の各年度の 1,3-ブタジ

エンとスチレンへの累積職業暴露量，及び person-year が記録されたデータを用いてポテンシー推定値を計算した．

この暴露－反応解析の目的は，白血病による死亡確率の 1%増加を伴う 1,3-ブタジエン濃度で表される発がんポテンシーTC_{01}を算出することであり，以下に示す 2 段階から成っていた．

第一段階は RR の算出であり，コホート内での暴露と白血病による死亡率との関係のデータを不連続の暴露カテゴリーに層別化し，その後にそれぞれのカテゴリーの平均暴露対白血病による死亡率をモデル化した．その際，暴露による層別化に加えて，データを人種，年齢，暦年，作業年及びスチレン暴露の情報によって層別化した（表 IV-10）．暴露量は，各層ごとに person-year あたりの平均累積暴露量として算出し，Epicure　1993 年（モデルを疫学データに適合させるために用いられる対話式のプログラム）に入力して解析を行った．適合させたモデルはすべて次の形であった．

$$RR = \frac{O}{E} = g\left(D(t)\right)$$

ここで，*RR* は率比，*O* と *E* は白血病による観察死亡数と期待死亡数，*D(t)*は時間 *t* までの累積 1,3-ブタジエン暴露で，*g* は暴露 0 において 1 を通るようにした暴露－反応モデルであった．適合させた 4 つのモデル（表 IV-11，図 IV-4）の中で，$RR = (1 + dose)^{\alpha}$（実線で表示）が特に低用量領域で最も適合していた．なお，モデルフィッティングの段階では，期待死亡数はそれぞれのコホートのバックグラウンドに基づいて計算している（カナダ人バックグラウンド率からではない）．

第二段階は TC_{01} の算出であり，上で求めた暴露 - 反応関係とカナダ人のバックグラウンド死亡率に基づいて算出された（表 IV-12．推計方法の詳細については，後に記載する「暴露 - 反応関係とカナダ人人口のバックグラウンド死亡率に基づく TC_{01} の算出法」を参照されたい）．職業暴露の TC_{01} は，$RR = (1 + dose)^{\alpha}$ では 7.8mg/m^3 であった（カナダ人のバックグラウンド死亡率については性別，地域ついては記載されていなかった）．この職業暴露の TC_{01} から，1 日 8 時間，年 240 日の暴露であると仮定して一般環境暴露の値[7.8mg/m^3×(8/24)×(240/365) = 1.7 mg/m^3]に変換し，一般環境暴露の 10^{-5} の発がんリスクレベルとして，1.7 μg/m^3 を求めた．

表 IV-10　Delzell et al.(1995)の疫学データの用量－反応モデル化のための層化変数

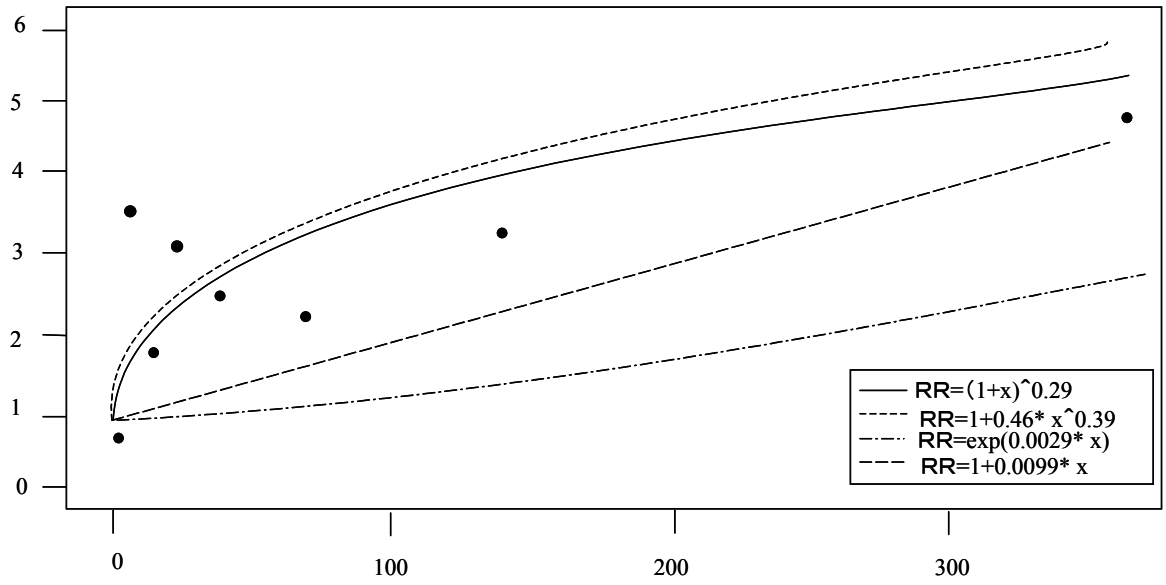
（EC/HC 2000 から引用）

変数	カテゴリー
累積 1,3-ブタジエン暴露，　ppm-year	0, >0-4, 5-9, 10-19, 20-29, 30-49, 50-99, 100-199, +200
累積スチレン暴露，　ppm-year	0, >0-3, 4-6, 7-9, 10-19, 20-39, 40-59, 60-79, +80
人種	黒人，　白人，　その他
年齢	40-44, 45-49, ・・・・・, 75-79, 80+
作業歴年	1940-44, 1945-49, ・・・・・, 1990-1995
雇用年数	0-4, 5-9, ・・・・・, 50-55

表 IV-11　Delzell et al.(1995)の研究の ppm-year（用量）あたりの平均累積暴露にあてはめた４つのモデルそれぞれに対するパラメータ推定値とモデルの逸脱度

（EC/HC 2000 から引用）

モデル	パラメータ	推定値標準誤差	モデルの逸脱度
$RR = (1 + dose)^{\alpha}$	α=0.2850	0.0976	171.5
$RR = 1 + \beta \cdot dose^{\alpha}$	α=0.3999 β=0.4558	0.2733 0.8222	172.0
$RR = e^{\beta \cdot dose}$	β=0.0029	0.0014	176.7
$RR = 1 + \beta \cdot dose$	β=0.0099	0.0065	174.7



Person-yearあたりの平均累積1,3-ブタジエン暴露（単位；ppm-years）
年齢，暦周期，人種，雇用年数及びスチレン暴露で調整

図 IV-4　観察された率比（縦軸）と Delzell et al.（1995）の研究で白血病に対して適合させた曲線（EC/HC 2000 から引用）

表 IV-12　各モデルからの TC_{01} 推定値（EC/HC 2000 から引用）

モデル	職業暴露 TC_{01}，mg/m^3	環境暴露 TC_{01}，mg/m^3
$RR = (1 + dose)^{\alpha}$	7.8	1.7
$RR = 1 + \beta \cdot dose$	6.5	1.4
$RR = e^{\beta \cdot dose}$	19.8	4.3
$RR = 1 + \beta \cdot dose$	13.8	3.0

暴露 - 反応関係とカナダ人人口のバックグラウンド死亡率に基づく TC_{01} の算出法（EC/HC 2000）

年齢 t 歳における 1,3-ブタジエン暴露濃度を $d(t)$[ppm]として，累積暴露濃度を $D(t)$ [ppm-years]を

$$D(t) = \int_0^t d(x)dx$$

とする．

累積暴露 D(t)[ppm-years]のとき，年齢 t までに白血病により死亡する確率は次式で与えられる．

$$P(D(t);t) = 1 - \exp\left[-\int_0^t h_R(D(x);x)S(x)dx \right] \qquad (1)$$

ここで，$h_R(D(t);t)$は，1,3-ブタジエンへの累積暴露 D(t)としたときの t 歳における白血病による死亡率であり， S(t)は t 歳までの生存確率である．

1,3-ブタジエンへの暴露がある場合の死亡率は，バックグラウンドの白血病による死亡率と 1,3-ブタジエンへの暴露による過剰リスクの積に等しいと仮定された．これは proportional hazard モデルとして知られ以下の式で表される．

$$h_R(D(t);t) = h(t) \cdot g(D(t)) \qquad (2)$$

ここで，h(t)はカナダ人の白血病による年齢別死亡率から計算されたカナダ人におけるバックグラウンドの白血病による死亡率であり，g(D(t))は当てはめた暴露－反応モデル，言い換えれば t 歳での過剰リスクである．

i 歳までの生存確率は次式で与えられた．

$$S(i) = \exp\left[-\sum_{j=1}^{i} (h_j^* - h(j) + h(j) \cdot g(D(j))) \right] \qquad (3)$$

ここで，h_j^*と $h(j)$は，それぞれ年齢 j 歳でのカナダ人の全死因と白血病による死亡率である．式(1)に式(2)を挿入し， $e^{-x} = 1-x$ の近似を用いると生涯の白血病による死亡確率は次式で与えられる．

$$P(D(70);70) = \sum_{i=1}^{70} h(i) \cdot g(D(i)) \cdot S(i-1)$$

ここで，1-70 歳は人の標準的な寿命である．

TC_{01} は，過剰リスクが 0.01 に等しくなる暴露濃度 D(t)を次式から決定することによって算出された．

$$\frac{P(D(t);t)-P(0;t)}{1-P(0;t)}=0.01$$

生誕から 70 歳までの個人に対して一定の量 d に暴露したとすると，$d(t)=d$ *[ppm]*であり $D(t)=d\cdot t$ *[ppm-years]*となる．この時，TC_{01} は t=70 歳でリスクの増加が 1%になる暴露レベル d [ppm]を意味する．

6.2.米国（U.S.EPA　2002）

6.2.1.非発がん性の有害影響（表 IV-13）

急性暴露と亜慢性暴露の RfC（参照濃度）は，妊娠マウスの胎児重量の減少（(Hackett et al. 1987b) の LOAEL（最小毒性量）40ppm（88.4mg/m^3，6 時間/日，5 日間/週暴露）から，連続暴露量（24 時間/日，7 日間/週）に補正して 10 ppm（22.1 mg/m^3）を算出し，ベンチマーク濃度法を用いて，妊娠マウスの胎児重量減少に対する LEC_{05} 2.9 ppm（6.4 mg/m^3 ）を算出している．不確実性係数は，種間（3：薬物速度論を考慮して），種内（10），影響レベル外挿　(4)，　不確実なデータベース（3）の合計 400 とし，RfC（参照濃度）は 7ppb（15.47μg/ m^3）とした．

1,3-ブタジエンの非発がん影響の慢性のエンドポイントは，2 年間試験での雌マウスの卵巣萎縮とした．NTP の試験結果（表 IV-4，NTP 1993）の LOAEL 6.25 ppm（13.81 mg/m^3，6 時間/日，5 日間/週暴露）を連続暴露に補正して 1.1 ppm（2.43 mg/m^3）を算出し，ベンチマーク濃度法を用いて LEC_{10} 0.88 ppm（1.94 mg/m^3 ）を算出した．不確実性係数は，種間（3：薬物速度論を考慮して），種内（10），影響レベル（LOAEL から NOAEL）の外挿　(10)，　不確実なデータベース（3）の合計 1,000 とし，RfC は 0.9 ppb（2 μg/ m^3）とした．

表 IV-13　マウスのデータに基づく 1,3-ブタジエンの参照濃度（RfCs）

（U.S.EPA 2002 から引用）

RfC の種類	重要な影響	出発点 [a]	不確実性係数 [b]	RfC
急性	胎児重量	LEC_{05} = 2.9 ppm (6.4 mg/m^3)	3 × 10 × NA × 4 × 3 (400)	7ppb 15.47μg/m^3
亜慢性	胎児重量	LEC_{05} = 2.9 ppm (6.4mg/m^3)	3 × 10 × NA × 4 × 3 (400)	7ppb 15.47μg/m^3
慢性	卵巣萎縮	LEC_{10} = 0.88 ppm (1.95 mg/m^3)	3 × 10 × 1 × 10 × 3 (1,000)	0.9 ppb 2μg/m^3

[a] 出発点（または「ベンチマーク用量」）は観察範囲の下端における影響レベル（この場合 5%または 10%の影響レベル）に相当する暴露濃度の 95%下限

[b] 種間（3：薬物速度論を考慮して）　×　種内　×　急性/亜慢性から慢性へ　×　影響レベルの外挿　×　不確実なデータベース（総計）

NA: 適用不可

6.2.2.発がん性影響

Delzell et al.の 1995 年の疫学調査が，暴露 - 反応モデルの定量化を可能とする暴露データを有するとした．RR のモデル，RR の算出方法，及び RR モデルフィッティングの期待死亡数については，カナダ評価文書の草稿 (1998)と同様な解析法を用いた．リスクの推定には，相対率の推定と

競合死因影響を説明する生命保険数理処理解析法を用いた．白血病及び生命保険数理処理解析法の全死因バックグラウンド率の特定には，全人種と性グループを合わせた米国における年齢別死亡率（National Center for Health Statistics 1993） を用い，1,3-ブタジエンの連続暴露のリスクを 85 歳まで計算した．疫学研究での職業的 1,3-ブタジエン暴露量から，年間暴露日数の差（240 日/365 日）と 1 日吸入空気量の差（10 m^3/20 m^3）で補正を行い，連続的環境暴露量を算出した（表 IV-14 に各モデルから計算された EC_{01} または LEC_{01} を示す）．

U.S.EPA は，発がんリスク評価指針（U.S.EPA 1996，1999）に基づき，1,3-ブタジエンの遺伝毒性は明らかであり，また，リスクの 1%増加が疫学データの範囲内であるということから，発がんポテンシーの算出は LEC_{01} からの線形外挿が妥当と判断した．表 IV-14 に示した 4 つのモデルの中から，従来からヒトのデータに用いられている Linear モデル（$RR = 1 + \beta \cdot X$）を採用した（LEC_{01}=0.375 ppm，0.829 mg/m^3）．また，同じ線形相対率モデルをバックグラウンド白血病発病率に適用し，白血病発病に対する LEC_{01} を 0.254ppm（0.561 mg/m^3），過剰発がんユニットリスク推定値を 0.04 /ppm とした．さらに，評価に用いた職業コホートが男性のみから構成されていることから総人口に対する過小評価を懸念し，また，動物実験における発がん性の感受性の性差に関するデータを考慮し，調整係数 2 を追加した．最終的に，過剰発がんユニットリスク（UR）推定値は，3×10^{-5} [(μg/m^3)$^{-1}$]（0.08/ppm）となった．

表 IV-14　EC_{01}*1 または LEC_{01}*2 からの直線外挿に基づく白血病死亡に対する推定発がんポテンシー（ユニットリスク），（U.S.EPA　2002 から引用）

モデル	EC_{01}，ppm（mg/m^3）	推定ポテンシー ppm^{-1} （/(mg/m^3)）［0.01/EC_{01}］	LEC_{01}，ppm（mg/m^3）	推定ポテンシー ppm^{-1} （/(mg/m^3)）［0.01/LEC_{01}］
Log-linear: $RR = e^{\beta \cdot X}$	1.6（3.54）	6.3×10^{-3}（2.9×10^{-3}）	0.87（1.92）	1.1×10^{-2}（5.3×10^{-3}）
Power: $RR = (1+\mathrm{X})^{\alpha}$ *3	0.13（0.29）	7.7×10^{-2}（3.3×10^{-2}）	0.037（0.82）	2.7×10^{-1}（1.0×10^{-1}）
Linear: $RR = 1+\beta \cdot X$	0.78（1.72）	1.3×10^{-2}（5.9×10^{-3}）	0.375（0.829）	2.7×10^{-2}（1.3×10^{-2}）
Shape: $RR = 1+\beta \cdot X^{\alpha}$	0.11（0.24）	9.1×10^{-2}（5.0×10^{-2}）	NA	NA

*1 EC_{01}（1%リスク増加を伴う暴露濃度）

*2 LEC_{01}（1%リスク増加を伴う暴露濃度の 95%信頼下限値）

*3 $RR = e^{\alpha \cdot [\ln(1+X)]}$ と等価

X：累積 1,3-ブタジエン暴露（ppm-year）

NA：計算できず

6.3　欧州連合（ECB　2002）

6.3.1　非発がん性影響

1,3-ブタジエンのげっ歯類での反復吸入毒性試験において，ラットでの毒性発現は低いが，マウスでは著しかったこと，また，他の種（モルモット，ウサギ，イヌ）においても毒性が低かったことから，マウスは1,3-ブタジエンによって誘導される卵巣毒性などの影響が特に強いとした．

6.3.2　発がん性影響

米国とカナダのスチレン-1,3-ブタジエンゴム労働者を対象とした，規模が大きく，質の高いコホート研究の結果から，白血病との関連性は明らかであり，1,3-ブタジエンはヒトに対して発がん性物質であるとみなすべきだと結論した．

職業暴露モデルについては，暴露履歴の専門家による高度な評価が行われているが，これらのモデル化されたデータは，用量－反応関係を推定し，それに基づいて発がん影響評価が行えるほど充分な信頼性は無いと判断した．この研究の暴露データを基にして発がんリスクの推定値を導出しているEC/HC（2000）やStayner et al.2000の評価をレビューし，これらの発がんリスク推定値の解析はDelzell et al.の1995年の疫学研究の暴露解析に基づいており，Delzell et al.が改訂した2001年の暴露推定値を考慮していないこと，また，他の研究は，暴露データの範囲と質は限られていることから，全体的にみて，ヒトの発がん影響に対する用量－反応関係の信頼できる推定値を算出できないとした．

6.4　英国政府の大気質基準専門家委員団（EPAQS）(2002)

EPAQSは，1994年に勧告した英国大気質基準の再検討を行った．EPAQSは，1,3-ブタジエンが恐らくヒトにおいて遺伝毒性発がん物質である，という以前の意見を変える理由はないとして，この意見を残した．また，基準に対する最も適切な根拠として，Delzell et al.（2001）による合成ゴム作業現場での労働者の大規模な研究をあげている．この研究は，職業暴露に基づく白血病またはリンパ腫の過剰リスクは1000 ppb以下の濃度では小さく，EPAQSによる以前の見解である，低濃度で暴露したヒトの研究ではリスクの検出は不可能であるということを裏付けていた．その結果，EPAQSは1994年の勧告値である通年平均1 ppb（1,3-ブタジエンの1 ppbは，20℃，1013 ヘクトパスカルで2.25 μg/m^{3}または25℃，1013 ヘクトパスカルで2.21μg/m^{3}に相当）の1,3-ブタジエン大気濃度では住民に対するリスクは小さいので，この基準値を2002年の大気質基準として再び勧告した．

6.5　WHO（2001）国際簡潔評価文書

WHO の Concise International Chemical Assessment Document 30 （CICAD 30, 2001）：国際簡潔評価文書（世界保健機関/ 国際化学物質安全性計画 International Programme on Chemical Safety: IPCS）はカナダが担当し，カナダ評価文書草案（1998）を基本とした内容であった．

1,3-ブタジエンの急性毒性は弱いが，マウスに長期間暴露すると卵巣萎縮や発がん性を示した．ラットでは腫瘍発生の比較ではマウスより感受性が低かった．これは種間で毒性をもつエポキシド代謝物に相違があるためであると考えられた．遺伝毒性は陽性であった．疫学研究から，1,3-ブタジエンはヒトに対して発がん性があり，白血病による死亡率が 1%増加する濃度は 1.7 mg/m^3 であるとした．また，マウスにおいて卵巣萎縮を示した実験結果から，非発がん性の有害影響に対する基準濃度として，BMC_{05} での 0.57 mg/m^3 と BMC_{05} の 95%LCL である 0.44 mg/m^3 が設定された．

6.6　WHO（2000）空気質ガイドライン

定量的な発がんリスク推定値は，試験に用いた種に依存して値が大きく異なり，どの種を用いてリスクを推定するかということの最終的な結論はまだ出すことができないとした．2000 年では公表されていない疫学的データが，リスク推定値と指針値設定に強い影響を与える可能性があることから，現時点では指針値を勧告することはできないとした．

6.7　その他の機関による発がん性の定性評価

6.7.1　日本産業衛生学会（2001）

マウスとラットに対して 1,3-ブタジエンは明確な発がん性を示し，工場労働者を対象とした変異原性試験で高濃度暴露者において陽性となることを示唆する所見が得られた．さらに，工場労働者を対象にした疫学調査で，リンパ肉腫，白血病等の SMR の上昇が認められたことから，第 1 群（人間に対して発がん性のある物質である）に分類することを提案した．

6.7.2　WHO-IARC（1999）

1,3-ブタジエンの発がん性について再評価し， 2A（ヒトに対しておそらく発がん性物質）と分類している．この分類の根拠は，1,3-ブタジエンの発がん性に対するヒトでの限定的な証拠，遺伝毒性と実験動物での十分な証拠，さらに 1,3-ブタジエンの代謝物である DEB に対する実験動物での十分な証拠が得られていることであった．

７．CRM の見解

7.1　非発がん性の有害影響について

非発がん性の有害影響の暴露濃度依存性のエンドポイントのうち最も重要なのはNTPの2年間吸入毒性試験でマウスの雌にみられた卵巣萎縮であった（表 IV-4）. 2 年間目の最低用量の 6.25ppm（13.81 mg/m^3 ）群に卵巣萎縮の発生が増加したが，対照群にも発生が認められること，及び毒性に関与する 1,3-ブタジエンの代謝物であるエポキシド（EB，DEB）に対してマウスの感受性が高いことから，卵巣萎縮をヒトの非発がん性の有害影響のリスクを判定する際のエンドポイントとして採用することには検討の余地がある．しかし，発生率は用量依存的で 6.25 ppm（13.81 mg/m^3 ）群 39%，対照群 8%で統計的に明確な有意差がみられ，米国，欧州連合及びカナダのリスク評価文書においてもこの卵巣萎縮は非発がん性の有害影響による健康リスクを判定する際に考慮されていることから，本リスク評価書でも，より安全側に立つという考えから，これをリスク評価のエンドポイントとして採用した．評価には NTP で行われた吸入毒性試験結果（NTP，1993）（表 IV-4，図 IV-5，6 参照）を用いた．

NTP の試験では，9 か月の時点で 200 ppm（442 mg/m^3）群以上にすでに卵巣萎縮が観察されており，15 か月の時点ではより低用量の 62.5ppm（138.13mg/m^3）群以上でも観察されている．また，2 年目における結果においても，観察された最低用量の 6.25 ppm（13.81 mg/m^3 ）では 39%と，用量の増加とともに発症率が上昇している．1,3-ブタジエンの代謝物である EB 及び DEB は，マウスに対して 30 日間腹腔内投与した試験でいずれも卵巣毒性（卵巣重量と前胞状卵胞の減少）が認められている（Doerr, J.K. et al. 1996）ことからも，NTP の試験で観察された卵巣萎縮発症率の増加は，1,3-ブタジエンの影響であるといえる．

NTP の試験で得られた 2 年目の時点での用量－影響（卵巣萎縮）の関係を図 IV-5 に示す．対照群において 8%の影響がみられ，62.5 ppm（138.13 mg/m3 ）群までは用量の増加とともに影響が増加している．また，それ以上の用量では，影響に違いがみられない．

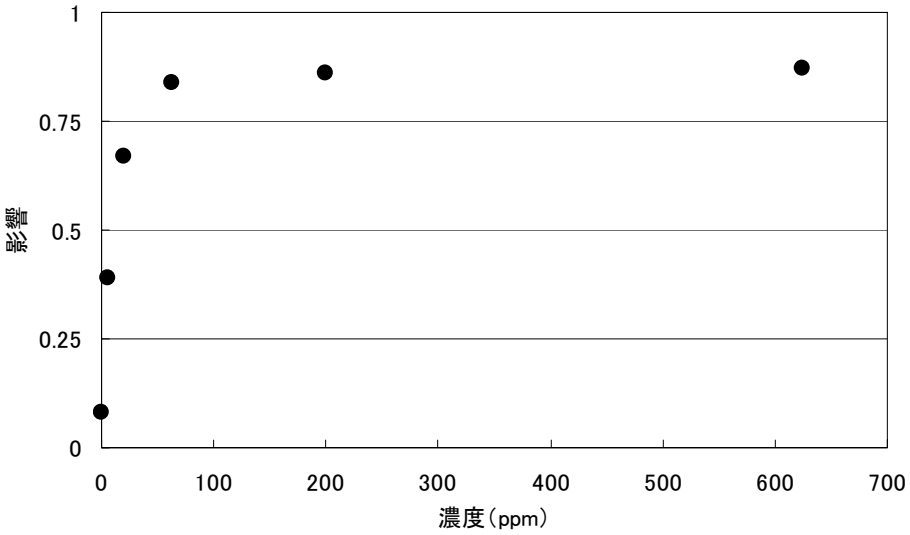


図 IV-5　B6C3F$_1$ マウスで観察された卵巣萎縮の用量―影響（NTP 1993 より引用）

NTP 試験でのマウスの生存率を図 IV-6 に示すが，この図から明らかな通り高用量 2 群は 2 年目の時点では生存していない．つまり高用量 2 群の 80%という発症率は 2 年よりも以前のものであり，用量－影響関係をみるために他の用量群の 2 年のものと単純に比較することはできなであろう．また 62.5 ppm（138.1 mg/m3 ）群も 23%しか生存していないことから，同様の理由で解析に用いるのは適切とは言えないと考えられる．しかしながら対照群以外に 2 用量群しかないのでは，用量－影響間に明らかな関係がみられているとはいえ，不確実性が大きくなり，ベンチマーク用量法を適用するのは難しい．なお，EC/HC（2000）及び U.S.EPA（2002）では，共にこの用量－影響関係をベンチマーク用量法による解析に用いているが，EC/HC（2000）では，高用量側の 2 群を除いて評価を行っており，U.S.EPA では LOAEL から NOAEL への影響レベルの外挿のための不確実係数を用いている．

以上の考察，及び 6.25ppm（13.81mg/m^3）が NOAEL に近い LOAEL と判断されることから，本評価では，2 年目での卵巣萎縮の評価には，LOAEL から NOAEL へ外挿する手法を用いる．

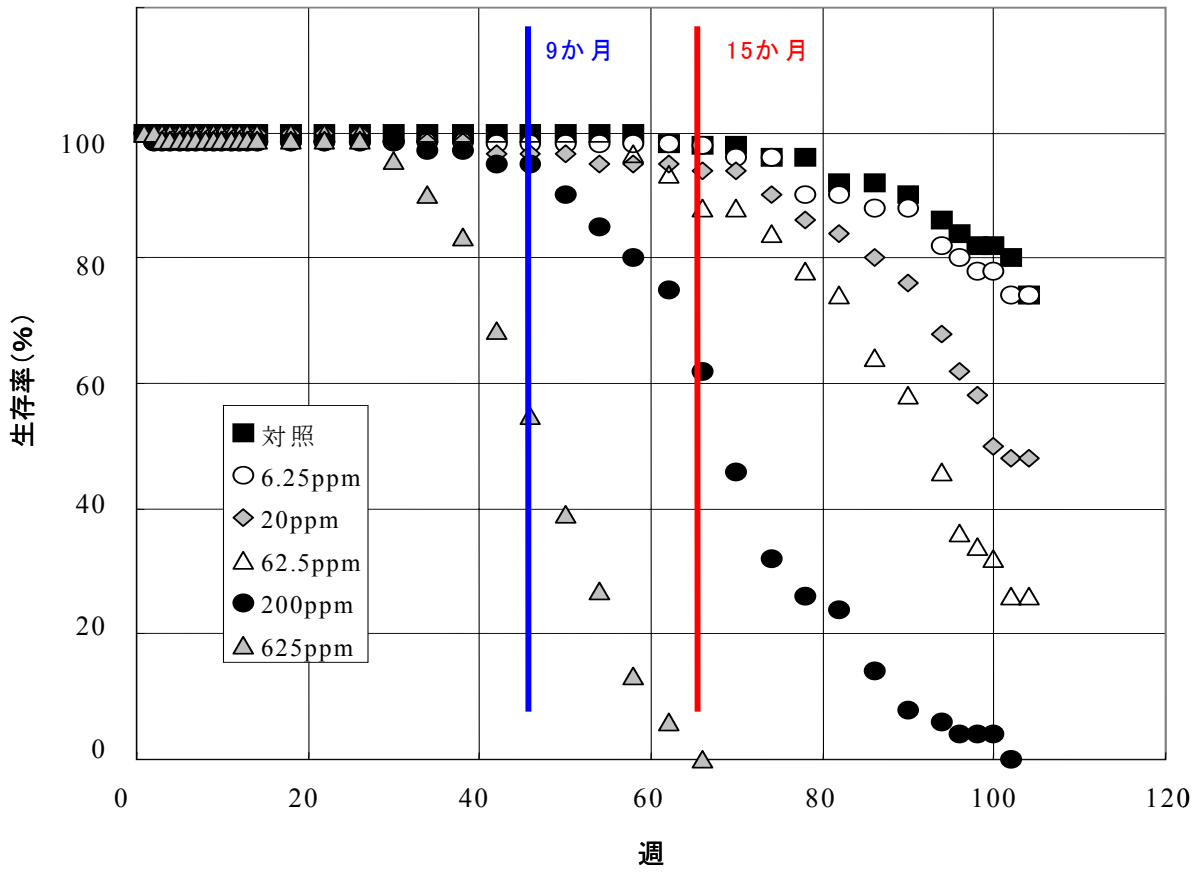


図 IV-6　NTP 試験におけるマウス（雌）の生存率（出典；NTP, 1993）

LOAEL（最小無毒性量）から NOAEL（無毒性量）への外挿の不確実係数に 10 を用い，0.625ppm（1.38 mg/m^3, 1 日 6 時間, 週 5 日暴露）を連続暴露量に補正した 0.25 mg/m^3 を暴露マージン（MOE）の算出に用いた．なお，U.S.EPA は慢性の卵巣萎縮の LEC_{10} である 0.88ppm（1.94 mg/m^3）を，カナダ EC/H C（2000）は BMC_{05} 0.57 mg/m^3 と 95%LCL である 0.44 mg/m^3 を評価の基準としている．

非がんリスクの評価では，MOE をまず求め，それが一定の不確実性係数以上であればリスクは事実上問題にする必要はないと判断する．MOE は以下の式で定義される．

$$\text{MOE} = \frac{\text{試験で得られた無影響暴露濃度（この場合はマウスの LOAEL×1/10）}}{\text{暴露濃度}}$$

不確実係数は，UFa（種差）×UFh（個体差）×UFs（短期毒性から慢性毒性）×UFd（データベース不足）×MF（追加の修正係数）よりなるが，ここでは，UFa=2.5，UFh=10，　UFs=1，UFd=1，MF=1*とし，総合的な UF=25(2.5×10×1×1×1)とした．

UFa : 10 は，薬物速度論的変動の 4 と薬物動力学的変動の 2.5 の 2 つのファクターに分けることができる（EHC 210，1999）．このうち薬物速度論的変動分については，□卵巣毒性に

は 1,3-ブタジエンのエポキシド（EB，DEB）が重要な役割を果たしており，エポキシドに対する感受性はラットに比べマウスで高く種差がみられること，□サルではラット，マウスに比べ 1,3-ブタジエンの取り込み速度が低いこと，□ヒトとマウスの卵巣毒性に対する動物種間差に関する定量的なデータはないが，ヒトの肝臓や肺の試料を用いた *in vitro* 試験のデータもマウスに比べて反応性代謝物の生成が少ないことを示しており，1,3-ブタジエン暴露によるヒトの卵巣萎縮の報告もないことから，ヒトではマウスと比較して 1,3-ブタジエンの取り込み速度が低いと考え 1 とした．薬物動力学的変動については確立されていないので UFa を 2.5 とした．

UFh：個体差に関するデータがないため，10 を用いた．

UFs：暴露期間が実際的に慢性のため，必要とされない(UFs=1).

UFd：ここで評価に用いた試験結果は適正に実施された質の高い長期試験のものであり，また 1,3-ブタジエンの毒性試験は複数の動物に対して実施されデータが蓄積されていることから，1,3-ブタジエンの毒性データは十分あると判断し，1 とした．

MF：なし (MF=1).

これらの非発がん影響のカナダ（EC/HC 2000），米国（U.S.EPA 2002）及び CRM（2007）の導出方法のまとめを表 IV-15 に示した．

以上のことから，MOE が 25 を超える場合，言い換えれば，暴露濃度では（0.25 mg/m^3）/25 より 10μg/m^3 以下ならば非発がん性影響のリスクは小さいと判定する．

表 IV-15　カナダ（EC/HC 2000），米国（U.S.EPA 2002）及び CRM（2007）の非発がん影響の導出方法のまとめ

	カナダ（EC/HC 2000）	米国（U.S.EPA 2002）	CRM（2007）
基礎のデータ	マウスの吸入毒性試験(NTP の第二の試験，1993)で雌に卵巣萎縮がみられ，2 年間目では最低用量の 6.25 ppm (13.81 mg/m^3)を含む全暴露群にみられた．	左に同じ	左に同じ
モデル	卵巣萎縮の用量－反応関係を Howe のモデルに当てはめて定量化して BMC_{05} で評価(6 つの暴露群すべてに当てはめたモデルでは，曲線が急に上昇したので二つの高暴露群を除くモデルを用いた)	・ベンチマーク濃度方法を用い卵巣萎縮の LOAEL から LEC_{10} を算出 ・RGDRr[a] を考慮 ・影響レベル(LOAEL から NOAEL)の外挿を考慮	卵巣萎縮が 9 か月で 200 ppm (442 mg/m^3)以上，15 か月で 62.5 ppm（138.13 mg/m^3)以上 2 年間目で最低用量の 6.25ppm（13.81 mg/m^3)からみられた現象であることから LOAEL(最小毒性量)から NOAEL(無毒性量)への外挿に 10 の不確実係数を用いた．
連続暴露への調整	マウスの暴露条件（6 時間/日，5 日間/週)を連続暴露（24 時間/日，7 日間/週)に補正	左に同じ	左に同じ
リスクのエンドポイント	BMC_{05}: 1.42 ppm(0.57 mg/m^3) $BMCL_{05}$[b] : 1.11 ppm(0.44 mg/m^3)	LEC_{10} = 0.88 ppm (1.95 mg/m^3)	0.25 mg/m^3
不確実性係数等	暴露ポテンシー指数を用いて環境暴露との比を算出していた．評価結果は 2.0× 10^{-4} 以上で「詳細な評価を行う候補と考えられる」であった．	種間(3：薬物速度論を考慮して)×種内(10)×影響レベル外挿(10)× 不確実なデータベース (3)(総計 1 ,000) RfC: 0.9 ppb(2μg/m^3)	種間(2.5: 薬物動力学的変動を考慮して)×種内(10)

[a] RGDRr (Regional Gas Dose Ratio)実験動物の気道部分に沈着したガスのヒトのそれにたいする割合．この割合は観察されたガス暴露レベルの種間の用量決定の差を調節するために使用される．（U.S. EPA 1994）ここでは「1」である．

[b] BMC_{05} の 95%信頼下限値

7.2　発がん性影響について

1,3-ブタジエンは, 常温で気体であり, ヒトへの主な暴露経路は大気経由吸入暴露である．1,3-ブタジエンを吸入暴露した場合，肺からすみやかに吸収され，反応性代謝物である EB に代謝される．この EB は，さらに同じく反応性代謝物である DEB，EBD に代謝される．これらの代謝物（EB，DEB，EBD）は DNA と反応することにより付加体を形成し，遺伝子突然変異または染色体異常を生じて発がんの原因となる．これらの過程は，実験動物やヒトの間では，定性的な違いは無いが，定量的な種差が確認されており，最も感受性が高い種はマウスである．

1,3-ブタジエンに暴露された労働者を対象とした疫学調査において，白血病や他のリンパ組織及び造血組織のがんと 1,3-ブタジエン暴露との関連が示唆されている．一方，1,3-ブタジエンを実験動物に対して吸入暴露させる試験において，マウスとラットに対して腫瘍の発生が認められている．腫瘍発生が報告されているのは，マウスでは全身性の悪性リンパ腫または組織球性肉腫をはじめ，心血管肉腫，肺腫瘍，卵巣顆粒膜細胞腫，乳腺腫瘍等であり，ラットでは膵臓の外分泌腺腫，精巣のライディッヒ細胞腫，甲状腺腫瘍，乳腺腫瘍である．特にマウスに対しては強い発がん性を示した．遺伝毒性試験では，実験動物に対しては陽性であり，ヒトに対しても見られたという報告もあることから，ヒトに対しても遺伝毒性をもつ可能性は否定できない．以上のことから，1,3-ブタジエンをヒトに対する遺伝毒性発がん物質として評価する．

ヒト健康リスクの推定の際には，質の高い疫学調査結果が得られているのであれば，それを用いて推定する方が，げっ歯類のデータを用いた場合よりも種間外挿の不確実性が縮小されると考えられる．体内動態の部分で述べた通り，発がんの原因となるのは 1,3-ブタジエンではなくその反応性代謝物であり，それらの体内動態には定量的な種差が認められていることから，動物試験の結果を基にリスクを評価する際には，1,3-ブタジエンの暴露濃度ではなく，EB や DEB 等の体内レベルを暴露の指標として用いることが望ましい．しかしながら, 現状で開発されている 1,3-ブタジエンの生理学的な薬物動態モデル（PB-PK モデル）は，いずれも適切にコンパートメント中の代謝物の分布を説明できず，ヒトで検証されたモデルもないため，体内動態の種差を適切に考慮することができず，動物からヒトへの外挿を行うに際して不確実性が極めて大きくなる．また，動物実験では暴露濃度が高く，実環境では起こりえないような変化が観察されているかもしれないという懸念もある．その点でも，疫学研究のヒト暴露濃度の方がより実環境の濃度に近く優れていると言える．従って以下では, 疫学調査の結果に基づき 1,3-ブタジエンのヒトに対する発がん性について評価を行う．

表 IV-7 に，コホート研究での代表的な SMR の死因分類によるまとめを示した（ICD コー

ドについては表 IV-6 参照）．1,3-ブタジエンのモノマー暴露労働者の Union Carbide （Ward et al.1996）のコホート研究ではリンパ肉腫及び細網細胞肉腫（ICD-8 200 に相当）のみ有意な増加が認められた．同じく 1,3-ブタジエンのモノマー暴露労働者の Texaco（Divine et al.2001）のコホート研究ではリンパ組織及び造血組織のがん全体（ICD-8 200-209）でみると有意な増加が認められた．また，スチレン-1,3-ブタジエンゴム工場の労働者（Delzell et al. 1996）では，白血病（ICD-8 204-207 に相当する）の有意な増加が認められ，他のリンパ組織及び造血組織のがんの有意な増加は認められなかった．このように，有意に増加したリンパ組織及び造血組織のがんの種類が研究によりそれぞれ異なっている．骨髄に悪影響を与える化学物質は，複数のタイプの白血病を含む様々なタイプのリンパ組織及び造血組織のがんを引き起こす可能性がある（U.S.EPA 2002）ことから，これらの結果はどれも不適当とは言えない．ただし，1,3-ブタジエンモノマー暴露労働者のみを対象とした疫学研究では規模が小さく結果の精度が低い（Delzell et al.2001）こと，及び規模が大きいスチレン-1,3-ブタジエンゴム工場の労働者に対する調査結果ではスチレンや DMDTC との複合暴露の影響を受けている可能性があるということに留意する必要がある．

1,3-ブタジエンのみの影響がみられるのは 1,3-ブタジエンモノマー暴露労働者に対する調査のみであるが，Union Carbide のコホート研究でみられたリンパ肉腫と細網細胞肉腫の有意な増加については，より規模の大きい Texaco のコホート研究では有意な増加ではないことから，1,3-ブタジエンのみの影響としては，白血病を含めたリンパ組織及び造血組織のがん全体でみた場合のみ有意な増加が認められていると言える．また，Texaco のコホート研究では，雇用期間を 5 年未満と 5 年以上とで分類して解析を行い，5 年未満のグループの方が，SMR が高いという結果を得ている．著者らは，この研究の制約として，コホートサイズが小さいため値の精度が高くないこと，及び 5 年未満の労働者は他の場所で働いていることが想定されるため他の物質による影響を受けている可能性があること等を挙げている．従って，1,3-ブタジエンモノマー暴露労働者に対する調査結果からは，1,3-ブタジエン暴露とリンパ組織及び造血組織のがんの間の因果関係については，決定的な証拠は現在のところ得られていないと言える．一方，より規模が大きいスチレン-1,3-ブタジエンゴム工場の労働者に対する調査結果では，白血病以外のリンパ組織及び造血組織のがんの有意な増加はみられず，白血病に対しては有意な増加に加えて強い用量相関がみられているものの，スチレンや DMDTC との複合暴露の影響を受けている可能性を否定できない（ただしスチレン及び DMDTC 単体に対する暴露と白血病との因果関係は無い）．以上から，現状で得られている疫学調査の知見からは，1,3-ブタジエン暴露による影響はリンパ組織及び造血組織のがん全体におよぶ可能性があると考えるべきであり，またそれらの間の因果関係については，可能性は十分示唆されるものの，決定的な証拠は得られていないと言える．

用量－反応性評価を行うにあたり，リンパ組織及び造血組織のがん全体に対する影響の可能性が否定できないことから，評価にはそれらの影響がみられている結果を用いるべき

である．しかしながら 1,3-ブタジエンモノマー暴露労働者のみを対象とした疫学研究では，規模が小さく定量的な用量－反応性評価に使用できるほどの精度は無い．一方，白血病のみを考えた場合には，Delzell et al.によってまとめられた疫学調査を解析に用いることが可能である．この調査は，スチレンや DMDTC との複合暴露の影響の可能性は否定できないものの，約 16,000 人の男性労働者を対象とした大規模なものであり，また合成ゴム製造時の各因子の解析も行われている．従って本評価では，用量－反応性評価の対象として，白血病のみを取り上げた．

Delzell et al.は 1995 年に疫学調査結果を報告しているが，その後，2000 年に推定暴露量の見直しを行っている．ただし，現時点ではこの改訂推定暴露量の評価が充分に検討されていないため，以下の通り，定量的評価には用いられていない．U.S.EPA （2002）では，2000 年の Delzell et al.の改訂推定暴露量を考慮して U.S.EPA の 1998 年の評価書草案から白血病リスクを推定すると，推定白血病リスクが 70%減少するという，Sielken et al.（2001）の主張を取り上げている．ただし，この見解に対して U.S.EPA は再検討を行うことを考えているが，現時点では改訂推定暴露量に基づく発がんリスクを比較解析するために必要なデータを持っていないとし，暴露量の見直しは行っていない．欧州連合（ECB，2002）は，白血病との関連性は明らかだが，用量－反応関係の信頼できる推定値を出せないとしている．WHO（2000）空気質ガイドラインは，現状では指針値を勧告できないとしている．英国政府の EPAQS（2002）は，Delzell et al.（2001）による合成ゴム作業現場での労働者の大規模な研究が基準に対する最も適切な根拠であると判断し，職業暴露に基づく白血病またはリンパ腫の過剰リスクは 1,000 ppb 以下の濃度では小さく，低濃度で暴露したヒトの研究ではリスクの検出は不可能であるとしている．本評価では，現状では，Delzell et al.による 1995 年の疫学調査は一定の評価を得ていると判断されること，2000 年の推定暴露量見直しの結果に関しては評価が充分に定まっていないと判断されることから，リスク計算の際には，2000 年の Delzell et al.の改定推定暴露量を考慮せず，1995 年の疫学調査における推定暴露量を用いた．

U.S.EPA（2002）の評価では，表 IV-16（白血病の発がんポテンシーの導出法のまとめ）に示したように，RR のモデルの選択，ポテンシーの導出方法，10 万人当りの白血病による死亡率，環境発がんポテンシーへの変換方法が EC/HC（2000）の評価と異なったが，環境発がんポテンシー（リスクの増加が 1%になる暴露レベル）は 1.7 mg/m^3 で同一であった．しかし，U.S.EPA （2002）は 1%リスク増加を伴う職業暴露の発がんポテンシーの 95%信頼下限値である LEC_{01}，白血病発症率による補正（参考資料として表 IV-16 の付属の図 4 と表 4 に 1997 年から 2001 年の米国人の 10 万人当たりの白血病発症の性別・年齢階級別診断特定率を示した），動物実験による性差での追加の補正 2 を加えて吸入 UR を 3×10^{-5} [$(\mu g/m^3)^{-1}$]（0.08/ppm），10^{-5} 発がんリスクレベルを 0.3$\mu g/m^3$ とした．このように，同一の疫学調査に基づく解析であっても，見解の相違により得られる結果は異なる．CRM の評価では，①

EC/HC（2000）では信頼限界を考慮していないため TC_{01} を用いる，②評価年齢は 70 歳とする，③白血病については疫学調査のエンドポイントが死亡であったので白血病発症率には換算せずに用いる，④動物発がんでの性差については，ヒトの 10 万人当たりの白血病死に性差があるので，それに加えて考慮することはしない，⑤疫学調査は男性に対してのみであり，従ってそこから得られた RR も男性からのものであるが，女性に対してこれに相当する知見が得られないため，この RR を女性にも適用する，という見解の基に計算を行った．しかしこれらの点については，評価機関毎に見解が異なることからも推察されるように，唯一絶対というものではなく，今後の科学的な究明が必要であると考えられる．

日本人の発がんポテンシーは以下のように算出した．まず，Delzell et al.（1995）の疫学調査が白血病死の暴露－反応の定量化を可能とすると判断した．率比の式は，EC/HC（2000）で白血病死の発がんポテンシー（TC_{01}）の計算に用いられた $RR = (1 + dose)^{\alpha}$ を採用した．次に日本人のデータを用いて TC_{01} を EC/HC（2000）の比例ハザードモデル式で算出した．日本人のデータを基に，モデルから算出した職業暴露での TC_{01} を EC/HC（2000）と同様に，1 日 8 時間，年 240 日の暴露であると仮定して一般環境暴露の値に変換した．計算した TC_{01}，Slope factor 及び 10^{-5} の発がんリスクの濃度を表 IV-17 に示した．また発がんポテンシーの導出方法を表 IV-16 にまとめた（詳細は 6.1.2 節内に記載した「暴露 - 反応関係とカナダ人人口のバックグラウンド死亡率に基づく TC_{01} の算出法」参照を参照されたい）．

日本人の死亡率等として用いたデータは，第 19 回生命表（2000）の性・年齢（各歳）別の死亡数・死亡率データ，人口動態統計（2000）の性・年齢（各歳）別の白血病による死亡数と全死因による死亡数及び平成 12 年国勢調査による確定人口（日本人人口）である．

白血病による死亡確率の 1%増加を伴う環境暴露での 1,3-ブタジエン濃度（発がんポテンシー，TC_{01}）を計算した結果を表 IV-16 に示す．なお，本評価では前述のとおり暴露期間を 70 歳までとしたが，参考のため，暴露期間を 75 歳及び 80 歳として計算した結果も合わせて示す．また，本評価の結果から導出した，70 歳の男女込みの Slope factor は，2.8×10^{-3} $[(mg/m^3)^{-1}]$で，10^{-5} の白血病発がんリスクとなる濃度は，3.6 $\mu g/m^3$ であった．

日本人のデータを用いて 70 歳で計算した TC_{01} は，男性は 2.0 mg/ m^3，女性は 7.8 mg/ m^3，男女込みでは 3.6 mg/ m^3 となり，カナダ人の TC_{01} の 1.7 mg/ m^3 に比べて大きくなった．これは表 IV-16 に示したように，日本人とカナダ人の 10 万人当りの白血病による死亡率の差による（10 万人当りの白血病による死亡率は，性別，年齢階級，地域によって異なるので，カナダ，アメリカ及び日本の各評価に用いられた近傍の年代の白血病による死亡率を表 IV-16 の付属の図 1，2，3 及び表 1，2，3 として添付した）．すなわち，疫学調査から求められる率比（RR）は，先述の通り本評価では EC/HC（2000）と同一のものを用いているが，それらは対象となる工場が所在する地域のバックグラウンド死亡率に対する暴露群の死亡

率の比であり，それを用いて発がんポテンシーを算出する際には，それぞれの国のバックグラウンド死亡率に RR を乗じるため，バックグラウンド死亡率が国毎に異なれば，同じ疫学調査から得られた RR を用いていても，算出される発がんポテンシーは異なることになる．国別の発がんポテンシーを求める際にその国のバックグラウンド死亡率を使用することは，WHO（2000）によって推奨されており，EC/HC（2000）の解析においても，同様に RR に対してカナダ人のバックグラウンド死亡率を乗じて計算を行っている．従って，日本人に対して正確な推計を行うためには，日本にある工場で労働している日本人を対象として，暴露と白血病による死亡率の関係のデータをモデル化して RR を求め，それを日本人全体のバックグラウンドに乗じて評価を行うべきであるが，日本人に対しての信頼できる疫学研究はみあたらなかったため，日本人のデータから RR を求めることはできなかった．しかし，もし仮に日本で行われた疫学研究の結果が使用できたとしても，疫学調査において RR を求める際に用いるバックグラウンド死亡率を求める対象とする母集団が小さいことから，RR の不確実性も大きく，人種差等を反映できるほどの精度は無いとも考えられることから，他国における調査で求められた RR を日本の評価に用いても，実質的にはあまり大きな違いは無いと考えられる．実際に EC/HC（2000）の解析で RR を算出する際に使用されたバックグラウンド死亡率は，対象工場の労働者のうちの非暴露集団のものであるが，これは国全体の統計等と比較すると，その地域の特性があり，母集団が小さいため白血病による死亡者数が少なく，従って不確実性が大きく，そのバックグラウンド死亡率に対する暴露集団の死亡率の比である RR の不確実性も大きい．そこで本評価では，EC/HC（2000）の RR が，用量－反応相関が得られている質の高い疫学調査結果に基づく解析結果であること，及び地域特性という因子を層別解析によりある程度調整しているという点を重視して，この RR を評価に用いることとし，同時に，バックグラウンド死亡率の不確実性の大きさから日本人に適用しても大きな違いはないものとみなし，それに対して日本人のバックグラウンド死亡率を乗じて発がんポテンシーを算出した．このように国毎に解析を行った場合，結局は同一の RR に対して国毎にそれぞれ異なるバックグラウンド死亡率を乗じることになり，算出される値は国毎に異なることになる．本評価での解析に結果得られた TC_{01} は，EC/HC（2000）の結果の 2 倍となったが，ここで得られた値はこのような不確実性を持つものであるということに留意する必要がある．

我が国において疫学調査を基にして発がんポテンシーを求めた例として，ベンゼンが挙げられる．環境基準専門委員会「ベンゼンに係る環境基準専門委員会報告」の中で，疫学調査を基にベンゼンの白血病のユニットリスクが算出されている．この中で，白血病の相対リスクを米国の工場における値を基として 3.60 とした．この点については本評価と同一の扱いである．しかし，日本人のバックグラウンド死亡率を使用せず，米国白人男性のバックグラウンド死亡率を用いて発がんポテンシーを算出しているという点では，本評価と異なる．つまり米国白人男性から算出したユニットリスクを日本にも適用していた．なお，

この報告では，ユニットリスクの提案にあたっては，他の算出例も参考にしており，最終的には 3×10^{-6}～7×10^{-6} という範囲で提案を行っている．

上に挙げたベンゼンの例では，米国白人男性から求めた RR に対して，米国白人男性のバックグラウンド死亡率を乗じ，ユニットリスクを算出し，そのユニットリスクを日本人に適用している．1,3-ブタジエンについての EC/HC（2000）の解析では，米国及びカナダの工場労働者に対する RR を求め，それにカナダ人のバックグラウンド死亡率を乗じ，カナダ人の発がんポテンシーを算出している．本評価では，米国及びカナダの工場労働者に対する RR に，日本人のバックグラウンド死亡率を乗じ，日本人の発がんポテンシーを算出している．これらの評価手法の違いは，結局，どの段階で他国のデータを自国のデータにも適用できるとみなして外挿を行うかという違いである．ベンゼンの例では，最終的に得られたユニットリスクの段階で日本人に対して外挿を行っており，本評価及び EC/HC（2000）と U.S.EPA（2002）の解析では，ポテンシーの導出の段階で自国に対して外挿を行っている．この判断は，疫学調査の精度，入手可能なデータの違い，及び評価者の考え方によるところが大きい．従って，本評価では本評価で算出した値を日本人の発がんポテンシーとして用いることが妥当であると考えるが，実際の管理に当たっては，本評価の結論として出された数字がこのような不確実性を持つものであるということに対して留意するという意味で，他の手法により導かれた結果についても十分に考慮する必要がある．

1　　**表 IV-16　カナダ（EC/HC 2000），米国（U.S.EPA 2002）及び CRM（2007）の白血病の**
2　**発がんポテンシーの導出法のまとめ**

	カナダ（EC/HC 2000）	米国（U.S.EPA 2002）	CRM（2007）
基礎の疫学データ	Delzell et al.の 1995 年の国際合成ゴム協会への報告書（米国 5 工場(11,251 人)，カナダ 1 工場(5,359 人)のコホート研究，16,610 人の男性職業暴露，58 人白血病死）	左に同じ	左に同じ
RR 算出	暴露による層別化，人種，年齢，暦年，作業年，スチレン暴露で層別化，各層ごとに person-year あたりの平均累積暴露量として算出	左に同じ	左に同じ
RR モデルフィッティングの期待死亡数	それぞれのコホートの非暴露の person-years に基づいた	左に同じ	左に同じ
RR モデルの選択	$RR = (1 + dose)^{\alpha}$	$RR = 1 + \beta \cdot X$	EC/HC(2000)のモデルを採用
RR モデルの選択理由	低用量領域で最も適合していた	従来からヒトのデータに用いられている線形モデルを採用	EC/HC(2000)のモデルの選択理由が明確であったから
ポテンシーの導出法	proportional hazard モデル式 $h_R(D(t);t) = h(t) \cdot g(D(t))$	相対率の推定と競合死因影響を説明する生命保険数理処理解析法を用いた	EC/HC(2000)の式に当てはめた
ポテンシー導出のバックグラウンド死亡率	カナダ人のバックグラウンド死亡率に基づいた	全死因バックグラウンド率の特定には全人種と性グループを合わせた米国における年齢別死亡率(1993 年)を用いた	日本人の男女のバックグラウンド死亡率に基づいた
10 万人当りの各国の白血病による死亡率（白血病による死亡率は，性別，年齢階級，地域によって異なるのでの評価に用いられた近傍の年代の死亡率を付属の表・図として添付した）	カナダ人(2000 年)[a] 総数：6.19 男性：8.07 女性：4.31	アメリカ人(1993 年)[b] 総数：7.6 男性：8.5 女性：6.7	日本人(2001 年)[c] 総数：5.5 男性：6.7 女性：4.4

3　[a] Public Health Agency of Canada, 2000
4　[b] NCHS,2002, Vital Statistics of the United States, 1993. Volume II
5　[c] 国立がんセンター，がんの統計‘03，2003
6

1　**表 IV-16　のつづき**

	カナダ（EC/HC 2000）	米国（U.S.EPA 2002）	CRM（2007）
ポテンシーの種類	TC_{01}:1%の催腫瘍性濃度	EC_{01}（1%リスク増加を伴う暴露濃度） または LEC_{01}（1%リスク増加を伴う暴露濃度の95%信頼下限値）	EC/HC (2000)と同じ
職業暴露の発がんポテンシー	TC_{01}：7.8mg/m^3 （性別記載なし）	記載なし	TC_{01}：70 歳 男性 9.2 mg/m^3 女性 35.4 mg/m^3 男女込み 16.5 mg/m^3
評価の年齢	70 歳	85 歳	70 歳，75 歳，80 歳で計算
環境発がんポテンシーへの変換式	時間 (8/24)×年間の差 (240/365)	1 日吸入空気量の差（10/20 m^3），年間の差（240/365）	EC/HC (2000)と同じ
環境発がんポテンシー（リスクの増加が 1%になる暴露レベル）	1.7 mg/m^3	EC_{01} ：0.78ppm（1.72 mg/m^3） LE C_{01}：0.375ppm（0.829 mg/m^3）	70 歳 男性 2.0 mg/m^3 女性 7.8 mg/m^3 男女込み 3.6 mg/m^3
追加の補正	なし	LEC_{01} で評価し，米国がん統計からアメリカ人(1994-1998 年) [d] 白血病発症率を適用 総数：10.4 男性：13.3 女性：8.1 (発症率の LEC_{01}：0.254ppm,0.561 mg/m^3） 性差で 2 追加	なし
リスク値	TC_{01}：1.7mg/m^3 10^{-5} 発がんリスクレベル 1.7μg/m^3	UR:3E-05 [(μg/m^3)$^{-1}$]（0.08/ppm），10^{-5} 発がんリスクレベル 0.3μg/m^3	Slope factor: 70 歳 男性:5.0E-03[(mg/m^3)$^{-1}$] 女性: 1.3E-03[(mg/m^3)$^{-1}$] 男女込:2.8E-03 [(mg/m^3)$^{-1}$] 10^{-5} 発がんリスクレベル 70 歳 男性 2.0μg/m^3 女性 7.8μg/m^3 男女込み 3.6μg/m^3

2　[d] National Cancer Institute (NCI). (2001) SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998
3

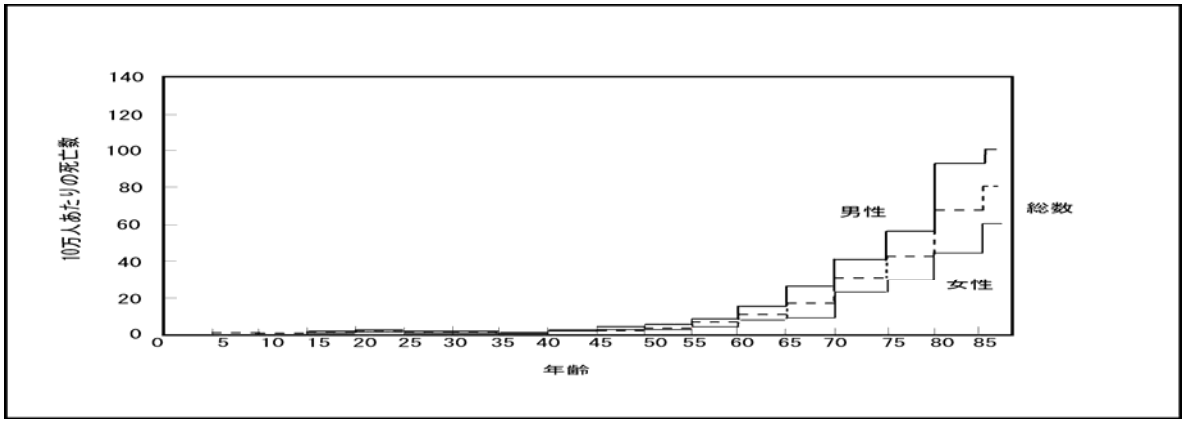


表 IV-16 の付属の図 1　2000 年のカナダ人 10 万人当たりの白血病による性別・年齢階級別死亡率（出典：Public Health Agency of Canada，ICD‐9 と 10 で分類）

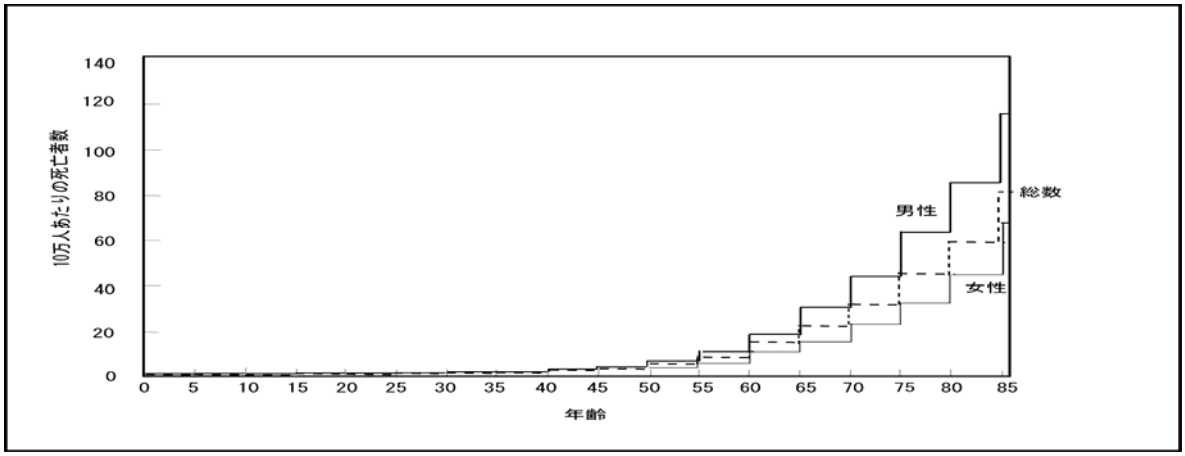


表 IV-16 の付属の図 2　1993 年の米国人の 10 万人当たりの白血病による性別・年齢階級別死亡率(出典：NCHS,2002, Vital Statistics of the United States, 1993. Volume II，ICD‐9 で分類)

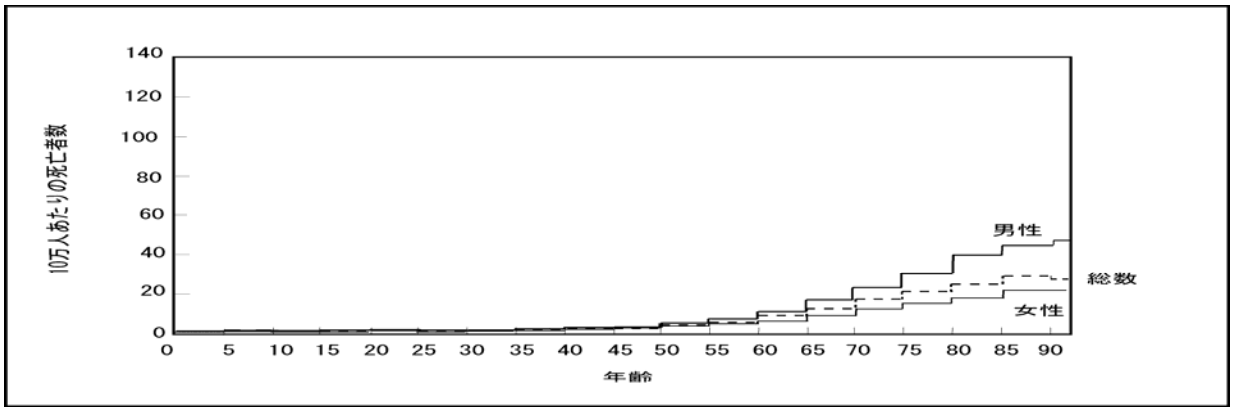


表 IV-16 の付属の図 3　2001 年の日本人 10 万人当たりの白血病による性別・年齢階級別死亡率（出典：国立がんセンター，がんの統計‘03，2003，ICD‐9 と 10 で分類）

表 IV-16 の付属の表 1　2000 年のカナダ人 10 万人当たりの白血病による性別・年齢階級別死亡率

年齢 性別	総数	1 - 4 歳	5 - 9 歳	10 - 14 歳	15 - 19 歳	20 - 24 歳	25 - 29 歳	30 - 34 歳	35 - 39 歳	40 - 44 歳
総数	6.19		0.53	0.68	1.20	1.57	1.04	1.18	1.19	1.84
男	8.07				1.32	1.97	1.31	1.30	0.96	2.38
女	4.31				1.09	1.17	0.77	1.06	1.42	1.30

年齢 性別	45 - 49 歳	50 - 54 歳	55 - 59 歳	60 - 64 歳	65 - 69 歳	70 - 74 歳	75 - 79 歳	80 - 84 歳	85 歳以上
総数	2.59	3.97	6.32	11.35	17.57	31.63	42.83	68.12	80.44
男	3.20	5.11	8.58	14.93	25.86	40.36	55.76	91.73	100.39
女	1.98	2.83	4.07	7.78	9.29	22.89	29.89	44.52	60.48

（出典：Public Health Agency of Canada，ICD‐9 と 10 で分類）

表 IV-16 の付属の表 2　1993 年の米国人の 10 万人当たりの白血病による性別・年齢階級別死亡率

年齢 性別	総数	1 歳 未満	1 - 4 歳	5 - 9 歳	10 - 14 歳	15 - 19 歳	20 - 24 歳	25 - 29 歳	30 - 34 歳	35 - 39 歳
総数	7.6	0.8	1.0	1.1	1.1	1.3	1.3	1.4	1.6	1.8
男	8.5	1.0	1.1	1.2	1.4	1.5	1.5	1.5	1.9	2.0
女	6.7	0	0.8	1.0	0.8	1.1	1.0	1.2	1.2	1.6

年齢 性別	40 - 44 歳	45 - 49 歳	50 - 54 歳	55 - 59 歳	60 - 64 歳	65 - 69 歳	70 - 74 歳	75 - 79 歳	80 - 84 歳	85 歳以上
総数	2.7	3.6	5.7	8.6	14.7	22.3	32.2	45.0	59.2	81.4
男	3.1	4.0	6.8	11.0	18.7	30.8	43.8	63.4	85.2	115.6
女	2.4	3.3	4.5	6.4	11.1	15.3	23.4	32.7	45.0	68.2

(出典：NCHS,2002, Vital Statistics of the United States, 1993. Volume II，ICD‐9 で分類)

1　**表 IV-16 の付属の表 3　2001 年年の日本人 10 万人当たりの白血病による性別・年齢階級別死亡率**

年齢 性別	総数	0 - 4 歳	5 - 9 歳	10 - 14 歳	15 - 19 歳	20 - 24 歳	25 - 29 歳	30 - 34 歳	35 - 39 歳	40 - 44 歳
総数	5.5	0.8	0.6	0.7	1.0	1.2	1.0	1.2	1.5	2.3
男	6.7	0.9	0.7	0.8	1.2	1.5	1.2	1.5	2.0	2.8
女	4.4	0.8	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	0.9	1.8

年齢 性別	45 - 49 歳	50 - 54 歳	55 - 59 歳	60 - 64 歳	65 - 69 歳	70 - 74 歳	75 - 79 歳	80 - 84 歳	85 - 89 歳	90 歳以上
総数	2.9	4.5	6.1	8.6	12.6	17.0	21.1	25.2	28.5	27.8
男	3.4	5.4	7.6	11.0	16.9	23.1	30.5	39.8	45.0	46.1
女	2.5	3.6	4.7	6.2	8.7	11.8	14.8	17.5	21.1	21.9

2　（出典：国立がんセンター，がんの統計‘03，2003，ICD‐9 と 10 で分類）

3

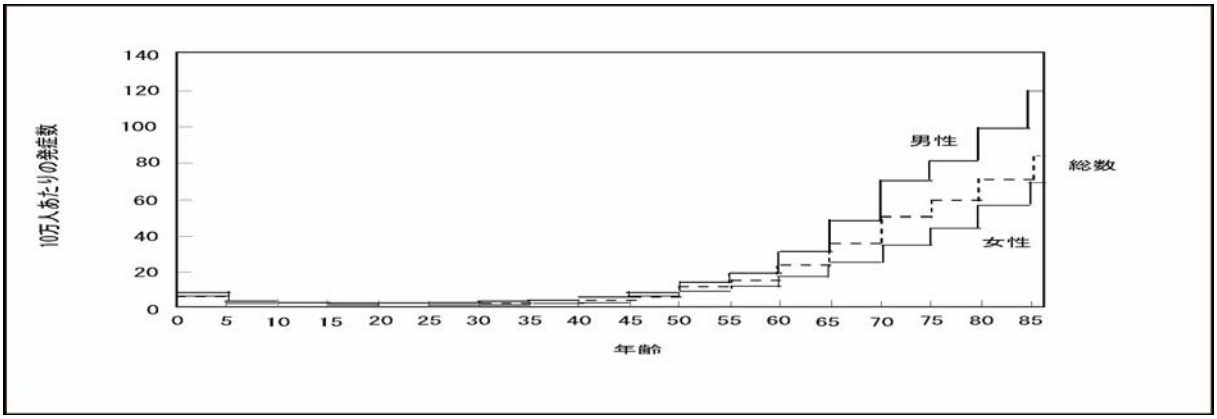


表 IV-16 の付属の図 4　1994-1998 年の米国人の 10 万人当たりの白血病発症による性別・年齢階級別診断特定率(出典：NCI. (2001) SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998，ICD‐O‐2 で分類)

表 IV-16 の付属の表 4　1994-1998 年の米国人の 10 万人当たりの白血病発症による性別・年齢階級別診断特定率

年齢 性別	総数	0- 4 歳	5 - 9 歳	10 - 14 歳	15 - 19 歳	20 - 24 歳	25 - 29 歳	30 - 34 歳	35 - 39 歳	40 - 44 歳
総数	10.4	7.3	3.5	2.6	2.3	2.5	2.3	2.9	3.5	4.6
男	13.3	8.2	3.7	2.8	2.7	2.7	2.8	3.6	4.2	5.4
女	8.1	6.4	3.3	2.3	1.9	2.2	1.9	2.2	2.8	3.8

年齢 性別	45 - 49 歳	50 - 54 歳	55 - 59 歳	60 - 64 歳	65 - 69 歳	70 - 74 歳	75 - 79 歳	80 - 84 歳	85 歳以上
総数	7.0	11.8	15.6	23.8	35.7	50.1	59.6	70.9	83.4
男	8.1	14.2	18.9	30.6	47.9	69.6	80.7	98.6	119.2
女	5.9	9.6	12.4	17.6	25.3	34.9	44.8	54.6	68.5

(出典：NCI. (2001) SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998，ICD‐O‐2 で分類)

表 IV-17　EC/HC (2000) の率比のモデルと日本人のデータを用いて計算した TC_{01}, Slope factor 及び 10^{-5} の発がんリスクの濃度

年齢(歳)	対象	暴露濃度 (ppm)	職業暴露 TC_{01} (mg/m^3)	環境暴露 TC_{01} (mg/m^3)	Slope factor [$(mg/m^3)^{-1}$]	10^{-5} の発がんリスクの濃度 ($\mu g/m^3$)
70	男	4.2	9.2	2.0	5.0E-03	2.0
	女	16.0	35.4	7.8	1.3E-03	7.8
	男女込み	7.5	16.5	3.6	2.8E-03	3.6
75	男	1.9	4.1	0.9	1.1E-02	0.9
	女	6.7	14.8	3.2	3.1E-03	3.2
	男女込み	3.2	7.1	1.6	6.4E-03	1.6
80	男	1.0	2.3	0.5	2.0E-02	0.5
	女	3.3	7.3	1.6	6.3E-03	1.6
	男女込み	1.7	3.7	0.8	1.2E-02	0.8

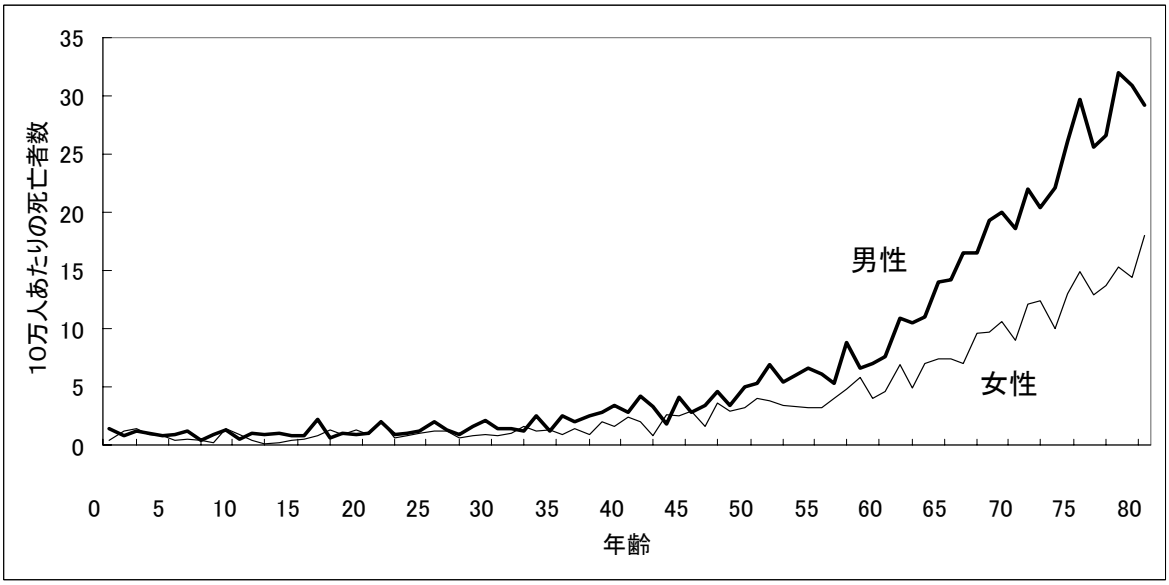


図 IV-7　10 万人あたりの推定白血病による死亡数

（1,3-ブタジエンに暴露していないとして計算）

$$\frac{\text{人口動態統計のデータから計算した白血病による死亡率}}{\text{人口動態統計のデータから計算した全死因による死亡率}} \fallingdotseq \frac{\text{生命表の白血病による死亡率}}{\text{生命表の全死因による死亡率}}$$

と近似して求めた生命表の白血病による死亡率を基に算出

８．まとめ

本報告書では，1,3-ブタジエンのヒトへの主要な暴露経路は大気経由吸入暴露であると考え，吸入による暴露に限定して影響を評価した．

各評価項目のまとめを表 IV-18 に示した．CRM の前回の評価書（Ver1.1，2002）との違いは，Delzell et al.（2001）により報告されている 1,3-ブタジエンと DMDTC との関係の検討結果を評価に取り入れたこと，U.S.EPA（2002）が疫学調査の暴露量について再考したことを考慮したこと，国際合成ゴム協会資料(1995)に基づく白血病の用量-反応関係についての疫学調査研究詳細を追加したこと，及び日本人の白血病のバックグランドデータを用いて日本人の発がんポテンシーを計算したことである．

非発がんの有害影響についてのエンドポイントは，マウスの卵巣萎縮とした．2 年間吸入投与試験で最低用量からみられたマウスの卵巣萎縮は，ラットやヒトでは確認されておらず，ヒトで卵巣萎縮を引き起こすかは不明であったが，発生率が用量依存的であったため，本リスク評価書でもこれをリスク評価のエンドポイントとして採用した．マウスの 2 年間試験の生存率や，途中検査の卵巣萎縮の出現時期と用量-影響を検討した結果，最低用量の LOAEL から NOAEL への外挿には，高用量群を除外したり，新たな不確実係数を追加したベンチマーク用量法を用いることはせず，デフォルトの 10 を用いた．MOE の算出に用いる無影響濃度は，連続暴露量の NOAEL に補正した 0.25 mg/m^3 とした．リスク判定時に MOE と比較する不確実性係数積は，マウスとヒトの種差を説明する係数については，マウスの感受性が高いこととから 2.5 で良いと判断し，ヒトの個体差の 10 の積の合計で 25 とした．以上のことから，MOE が 25 を超える場合，言い換えれば，暴露濃度では（0.25 mg/m^3）/25 より 10μg/m^3 以下ならば，非発がん性影響のリスクは小さいと判定する．

発がん影響については，1,3-ブタジエンを実験動物に対して吸入暴露させる試験において，マウス，ラットに対して腫瘍の発生が認められている．遺伝毒性については，動物に対しては陽性であり，ヒトに対しても見られたという報告があり否定できない．また，ヒトの疫学研究の結果からリンパ組織及び造血組織のがんに対する影響が示唆されることから, 1,3-ブタジエンをヒトに対する遺伝毒性発がん物質として評価した. 白血病の用量－反応関係の評価に際しては, Delzell et al. によってまとめられた北米での合成ゴム工場での累積暴露分析による白血病死の疫学調査を推計の基礎データとした．発がんポテンシー計算のための率比の算出については，カナダ評価書の職業暴露からの算出に従った．白血病の発がんポテンシーの導出には，日本人の白血病のバックグランドデータを用いた．評価年齢を他の化学物質の評価と同じ 70 歳とした男女込みの日本人の 1,3-ブタジエン暴露による白血病発がんリスクの Slope factor は 2.8×10^{-3} [(mg/m^3)$^{-1}$]で，10^{-5} の白血病発がんリスクとなる濃度は 3.6 μg/m^3 であった．本評価ではこの値を日本人の発がんポテンシーとして用いることが妥当であると考えるが，実際の管理に当たっては，本評価の結論として出された数字が疫学調査の精度等に起因する不確実性を持つものであるということに対して留意するという意味で，他の手法により導かれた結果についても十分に考慮する必要がある．また，本評価で対象としたのは白血病のみであるが, 1,3-ブタジエンモノマー暴露労働者に対する疫学調査の研究結果から他のリンパ組織及び造血組織のがんに対する影響も否定できないことも併せて考慮する必要がある．

1　表 **IV-18** 各評価項目のまとめ

評価項目	リスク評価の状況	基準値等	CRM の見解	備考
体内動態	エポキシ化代謝物(EB，DEB，EBD)に遺伝毒性あり(WHO，欧州連合，米国，英国，カナダ).	エポキシ化代謝物の遺伝毒性の強さはEBD<EB<DEB, マウスのEBとDEBの血中濃度はラット血中濃度と比べてEBは約10倍，DEBは20～100倍，DNA付加物がヒトでみられる	・エポキシ化代謝物(EB，DEB，EBD)に遺伝毒性あり. ・マウスに遺伝毒性物質が多く産出される	代謝は定性的には似ているが，定量的には違いがある
実験動物での毒性	急性毒性:胎児重量減少(米国)	RfC 7ppb(15.47μg/m^3，不確実性係数400で RfC を設定)	マウスの卵巣萎縮から連続暴露に補正した 0.25 mg/m^3 を MOE の算出に用いた(NOAEL への外挿の不確実係数に 10 を用いた). MOE のリスク評価に用いる不確実係数を種間(2.5：薬物動力学的変動を考慮して)×種内(10)で 25 とした.	卵巣萎縮が 9 か月で 200 ppm (442 mg/m^3)以上，15 か月で 62.5 ppm（138.13 mg/m^3）以上，2 年間目で最低用量の 6.25ppm（13.81 mg/m^3)からみられた.
	亜慢性:胎児重量減少(米国)	RfC 7ppb(15.47μg/m^3，不確実性係数400で RfC を設定)		
	慢性:マウスの卵巣萎縮(2 年間吸入暴露, 最低用量 13.81 mg/m^3 LOAEL)がエンドポイント(WHO, 欧州連合，米国，英国，カナダ).	・米国:RfC 0.9 ppb(2μg/m^3，不確実性係数 1,000 で RfC を設定) ・カナダ:0.57 mg/m^3(BMC_{05})，0.44 mg/m^3(BMC_{05} の 95%LCL)		
遺伝毒性	*In vitro*，*in vivo* 試験とも陽性(WHO，欧州連合，米国，英国，カナダ).	職業暴露で最高濃度が 10ppm (22.1 mg/m^3)を超えると遺伝毒性が陽性になる可能性がある（産衛誌，2001）.	*In vitro*，*in vivo* 試験とも陽性. 職業暴露ではヒトで遺伝毒性がみられる.	エポキシ化代謝物に遺伝毒性．マウスに強い陽性. ヒトでエポキシ化代謝物の DNA 付加体がみられる.
発がん性	・マウスの 2 年間吸入暴露で最低用量 13.81 mg/m^3 から雌に肺腫瘍が認められた（NTP，1993）. ・疫学調査で白血病が増加した(Delzell et al.1995)	・IARC 2A:ヒトに対しておそらく発がん性物質(WHO,1999)，産業衛生学会第一群: 人間に対して発がん性のある物質（日本，2001)，NTP ヒト発がん性物質(米国，2005) ・通年平均 1 ppb(過剰リスクは 1000 ppb 以下の濃度では小さい，英国) ・10^{-5} リスクレベル 1.7μg/m^3 (カナダ) ・UR:3E-05 [(μg/m^3)$^{-1}$]（0.08/ppm），10^{-5} リスクレベル 0.3μg/m^3 (米国)	日本人の男女のバックグラウンドデータを当てはめた 70 歳男女込み Slope factor:2.8E-03 [(mg/m^3)$^{-1}$] 10^{-5} 発がんリスクレベル 3.6μg/m^3	・質の高い疫学からの推定は不確実性が減少される ・白血病との関連性は明らかだが，用量－反応関係の信頼できる推定値を出すことはできない(欧州連合) ・現時点では指針値を勧告することはできない(WHO 空気質ガイドライン) ・Delzell et al.は 2001 年に暴露量の修正を行った

参考文献

Anderson D, Edwards AJ, and Brinkworth MH (1993). Male-mediated F_1 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 JA, Brinkworth MH, Peltonen K and Sorsa M (1996). Levels of *ras* oncoproteins in human plasma from 1,3-butadiene-exposed workers and controls. *Mutaion Research*. 349**;** 115-120.

Abdel-Rahman SZ, Ammenheuser MM, Ward JB Jr (2001). Human sensitivity to 1,3-butadiene: role of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms. Journal of Carcinogenesis 22:415-423.

Bird MG, Lewis DF, Whitman FT, Lewis RJ, Przygoda RT, Witz G (2001). Application of process chemistry and SAR modelling to the evaluation of health findings of lower olefins. Chemico-Biological Interactions 135–136 :571–584.

Bond JA, Dahl AR, Henderson RF, Dutcher JS, Mauderly Jl, Birnbalum LS(1986). Species differences in the disposition of inhaled butadiene. Toxicology and Applied Pharmacology 84(3): 617-627.

Boogaard PJ, Sumner SC-J, Turner MJ, Bond JA(1996a). Hepatic and pulmonary glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human, rat, and mouse *in vitro*. Toxicology 113: 297-299.

Boogaard PJ, Sumner SC-J, Bond JA (1996b). Glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human liver and rat and mouse liver and lung *in vitro*. Toxicology and Applied Pharmacology 136: 307-316.

Boogaard PJ, van Sittert NJ, William P, Watson WP, de Kloe KP (2001). A novel DNA adduct, originating from 1,2-epoxy-3,4-butanediol, is the major DNA adduct after exposure to [2,3-14C]-1,3-butadiene, but not after exposure to [4-14C]-1,2-epoxy-3-butene. Chemico-Biological Interactions 135-136:687-693.

Boogaard PJ (2002). Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment Journal of Chromatography B 778:309-322.

Carpenter CP, Shaffer CB, Well CS and Smyth Jr HF (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. The Journal of industrial hygiene and toxicology. 26: 69-78.

Checkoway H, Williams TM (1982). A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. American Industrial Hygiene Association journal. 43(3):164-9.

Cunningham et al. 1986

Dahl AR, Sun JD, Birnbaum LS, Bond JA, Griffith WC, Mauderly JL, Muggenburg BA, Sabourin, PJ, Hendrson RF(1991). Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice. Toxicology and Applied Pharmacology 110: 9-19.

Delzell E, Sathiakumar N, Macaluso M (1995). A follow-up study of synthetic rubber workers. Final report prepared under contract to International Institute of Synthetic Rubber Producers. Environmental Canada and Health Canada （Priority Substances List Assessment Report: 1,3-Butadiene 2000）及び U.S. EPA (Health assessment of 1,3-butadiene 2002)からの引用

Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Macaluso M, Julian J, Larson R, Cole P, Muir D (1996). A Follow-up Study of Synthetic Rubber Workers. Toxicology 113: 182-189.

Delzell E, Macaluso M, Sathiakumar N, Matthews R (2000). Lymphohematopoietic cancer and Exposure to 1,3-butadiene, styrene and Dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. Final report submitted to the International Institute of Synthetic Rubber Producers.

Delzell E, Macaluso M, Sathiakumar N, Matthews R (2001). Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. Chemico-Biological Interactions 135-136: 515-34.

Divine BJ, Hartman CM (2001).A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility. Chemico-Biological Interactions 135–136:535–553.

Doerr J.K, Hollis EA and Sipes IG. (1996). Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. Toxicology 113, 128-136.

Environment Canada (1998). Canadian Environmental Protection Act-Priority Substances List-Supporting document for the environmental assessment of 1,3-butadiene. Commercial Chemicals Evaluation Branch, Hull, Quebec.

Environment Canada and Health Canada(2000). Priority Substances List Assessment Report: 1,3-Butadiene.

European Chemical Bureau (2002). European Union Risk Assessment Report 1,3-Butadiene. EUR20420 EN.

Expert Panel on Air Quality Standards. Second Report on 1,3-Butadiene (2000)

Hackett PL, Sikov MR, Mast TJ (1987). Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of 1,3-butadiene in mice (final report). Richland, WA: Pacific Northwest Laboratory; PNL Report No. PNL-6412 UC-48; NIH Report No. NIH-401-ES-40131; 92 p. Prepared for NIEHS, NTP, under a Related Services Agreement with the U.S. Department of Energy under contract DE-AC06-76RLO-1830.

Hallberg LM, Bechtold WE, Grady J, Legator MS, and Au WW (1997).Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. Mutation, Research **383:** 213-221.

Hayes RB, Xi L, Bechtold WE, Rothman N, Yao M Henderson, R Zhang L, Smith MT, Zhang D, Wiemels J, Dosemeci M, Yin S, O'Nill JP(1996). hprt Mutation frequency among workers exposed to 1,3-butadiene in China. Toxicology 113: 100-105.

Howe RB (1995). THC:A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method. ICF Kaiser Engineers, Inc, Ruston, Louisiana.

IARC (1999). IARC monographs on the valuation of carcinogenic risks to humans.Vol.71. 1,3-Butadiene. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part one). pp.109-225.

Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH and Leiderman LJ (1986a). Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. Toxicology and applied pharmacology 83: 95-100.

Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH and Leiderman LJ (1986b). Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. Toxicology and applied pharmacology 85: 450-455.

Irons RD, Pyatt DW(1998). Dithiocarbamates as potential confounders in butadiene epidemiology. Carcinogenesis 19:539–542.

Jackson MA, Stack HF, Rice JM Waters MD(2000). A review of the genetic and related effects of 1,3-butradiene in rodents and humans. Mutation Research 463: 181-213.

Krause RJ, Sharer JE, Elfarra AA(1997). Epoxide hydrolase-dependent metabolism of butadiene monoxide to 3-butene-1,2-diol in mouse, rat, and human liver. Drug Metabolism and Disposition 25: 1013-1015.

Kreuzer PE, Kessker W, Welter HF, Baur C, Filser JG(1991). Enzymes specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat, and man. Archives of. Toxicology 65: 59-67.

Legator MS, Au WW, Ammenheuser M, Ward Jr JB(1993). Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene. IARC SCIENTIFIC PUBLICATIONS ,127.Lyon France. 253-263.

Macaluso M, Larson R, Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Julian J, Muir D, Cole P(1996). Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. Toxicology 113:190-202.

Macaluso M, Larson R, Lynch J, Lipton S, E Delzell (2001). Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers, submitted,2001.

Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Schwartz L(1990). Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacyuring industry (1943-1982) Environmental health Perspectives 86: 107-117.

Matanoski GM, Francis M, Correa-Villasenor A, Elliott E, Santos-Burgoa C, Schwartz L(1993). Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers. In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards. Scientific publications 127. Lyon France. 253-263.

Matanoski GM, 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. IARC Scientific publications. Vol. 127, Editors Sola M, Peltonen K, Vanio H, and Hemminki K, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, pp.363-374.

Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ(1982). Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 8: 250-259.

National Toxicology Program,U.S.Department of Health and Human Services (1984). Toxicology and Carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 288.

National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services (1993). Toxicology and Carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (inhalation studies). NTP TR 434.

Norppa H, Hirvonen A, Jarventaus H, Uuskula M, Tasa G, Ojajarvi Sorsa M (1995). Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. Journal of Carcinogenesis 16. 1261-1264.

Owen PE, Glaister JR, Gaunt IF and Pullingr DH (1987). Inhalation toxicity with 1,3-butadiene 3 two year toxicity / carcinogenicity study in rats. American Industrial Hygiene Association journal48: 407-413.

Owen PE, Glaister JR (1990).Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. Environmental health perspectives 86:19-25.

Pacchierotti F, Tiveron C, Ranaldi R, Bassani B, Cordelli E, Leter G, Spano M (1998). Reproductive toxicity of 1,3-butadiene in the mouse: cytogenetic analysis of chromosome aberrations in first-cleavage embryos and flow cytometric evaluation of spermatogonial cell killing. Mutation Research 396:55-66

Pyatt DW, Gruntmeir J, Stillman WS, Irons RD (1998). Dimethyldithiocarbamate inhibits in vitroactivation of primary human CD4+ T lymphocytes. Toxicology 128 :83–90.

Santos-Burgoa C, Matanoski GM, Zeger S, Schwartz L(1992). Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. American Journal of Epidemiology 136: 843-854.

Shugaev BB (1969). Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. Archives of environmental health 18: 878-82.

Sielken Jr RL, Valdez-Flores C (2001). Dose-response implications of the University of Alabama study of lymphohematopoietic cancer among workers exposed to 1,3-butadiene and styrene in the synthetic rubber industry. Chemico-Biological Interactions 135-136: 637-651.

Stayner LT, Dankovic DA, Smith RJ, Gilbert SJ, Bailer AJ (2000). Human cancer risk and exposure to

1,3-butadiene--a tale of mice and men. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 26:322-30.

Tates AD, van Dam FJ, de Zwart FA, Darroudi F, Natarajan AT, Rössne P, Peterková K, Peltonen K, Demopoulos NA, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D, Srám R.J(1996). Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. Toxicology 113: 91-99.

Tsai SP, Wendt JK, Ransdell JD.(2001). A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer.

U.S. Environmental Protection Agency (1996). Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 61(79):17960-18011.

U.S. Environmental Protection Agency (1999). Guidelines for carcinogen risk assessment. Review Draft, NCEA-F-0644, July 1999. Risk Assessment Forum. http://www.epa.gov/ncea/raf/cancer.htm.

U.S. EPA (2002). Health assessment of 1,3-butadiene. National Center for Environmental Assessment. EPA/600/P-98/001 F

Uuskula M, Jarventaus H, Hirvonen A, Sorsa M, 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. Journal of Carcinogenesis 16: 947-950.

van Sittert NJ, Megens HJ, Watson WP, Boogaard PJ (2000). Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer risk assessment. Toxicological Sciences 56:189-202.

Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE, Fessler-Felsch CA (1995). Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. Environmental Health Perspective 103: 598-603.

Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halpen WE, Fessler-Felsch CA (1996).Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a large chemical workers cohort. Environ. Toxicology, 113: 157-168.

Ward J.B.Jr, Ammenheuser MM, Bechtold WE, Whorton EB Jr, Legator MS (1994). *hprt* Mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production plant. Environmental Health Perspectives 102: 79-85.

Ward Jr JB, Ammenheuser MM, Whorton Jr, EB, Bechtold WE, Kelsey KT, Legator MS(1996). Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene. Toxicology 113: 84-90.

WHO (2000). Air Quality Guideline for Europe 2nd Edition WHO Regional Publications, European Series, No.91

WHO (2001). Concise International Chemical Assessment Document 30, 1,3-BUTADIENE: HUMAN HEALTH ASPECTS 2001

http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad30.htm
独立行政法人　産業技術総合研究所　化学物質リスク管理研究センターCRM (2002). 詳細リスク評価書　1,3-ブタジエン Ver1.1
独立行政法人　製品評価技術基盤機構 NITE (2004). 有害性評価書　1,3-ブタジエン　第 1 版
日本産業衛生学会 (2001). 発がん物質暫定物質(2001)の提案理由, 1,3-ブタジエン　産業衛生学雑誌 43: 144-148.