

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

(案)

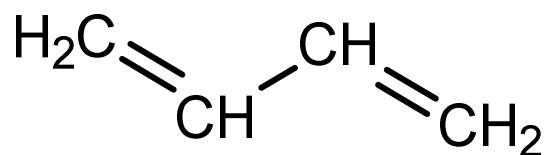
優先評価化学物質のリスク評価(一次)

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

1, 3-ブタジエン

優先評価化学物質通し番号 4



平成 28 年 1 月

厚生労働省

目 次

1		
2	1 有害性評価（人健康影響）	1
3	1-1 一般毒性	1
4	1-1-1 人への影響	1
5	（1）経口暴露	1
6	（2）吸入暴露	1
7	1-1-2 動物への影響	1
8	（1）経口暴露	1
9	（2）吸入暴露	1
10	1-1-3 有害性評価値の導出	3
11	1-2 生殖・発生毒性	4
12	1-2-1 人への影響	4
13	（1）経口暴露	4
14	（2）吸入暴露	4
15	1-2-2 動物への影響	4
16	（1）経口暴露	4
17	（2）吸入暴露	4
18	1-2-3 活性代謝物の生殖・発生毒性	7
19	1-2-4 有害性評価値の導出	7
20	1-3 変異原性（遺伝毒性）	7
21	1-3-1 人への影響	7
22	1-3-2 変異原性に関する試験	10
23	（1） <i>In vitro</i> 試験	10
24	（2） <i>In vivo</i> 試験	11
25	1-3-3 活性代謝物の変異原性試験	13
26	（1） <i>In vitro</i> 試験	13
27	（2） <i>In vivo</i> 試験	13
28	1-3-4 変異原性の評価	14
29	1-4 発がん性	14
30	1-4-1 人への影響	14
31	（1）経口暴露	14
32	（2）吸入暴露	14
33	1-4-2 動物への影響	20
34	（1）経口暴露	20
35	（2）吸入暴露	20
36	1-4-3 活性代謝物の発がん性	22
37	1-4-4 発がん性のメカニズム	22
38	1-4-5 有害性評価値の導出	24
39	1-5 有害性に関するその他の情報	24
40	1-5-1 生体内運命（体内動態）	24
41	（1）人に関する情報	24
42	（2）動物に関する影響	25
43	（3） <i>In vitro</i> 試験	26

1	(4) (生理学的) 薬物動態モデル.....	26
2	(5) まとめ.....	26
3	1-5-2 急性毒性.....	26
4	(1) 人への影響.....	26
5	(2) 動物への影響.....	27
6	1-5-3 刺激性及び腐食性.....	27
7	1-5-4 感作性.....	27
8	1-6 有害性評価値に関する国内外の評価.....	27
9	1-7 有害性評価値のまとめ.....	30
10	1-8 文献.....	31
11		
12		

1 有害性評価（人健康影響）

スクリーニング評価及び有害性評価Ⅰでは、有害性クラスについて、一般毒性は「3」、変異原性は「2」、発がん性は「1」と評価されている。さらに、暴露評価、国内外の機関における評価等を考慮し、有害性評価Ⅱとしてより詳細な人健康影響に関する有害性評価を行った。

有害性評価Ⅱでは、有害性評価Ⅰの情報に加え、既存の評価書等を調査して有害性情報を精査し、キースタディを選定し、有害性評価値を導出するための検討を行った。

1-1 一般毒性

1-1-1 人への影響

(1) 経口暴露

常温でガスであり、経口経路における情報は得られなかった。

(2) 吸入暴露

スチレン-ブタジエンゴム工場で平均 20 ppm (44.2 mg/m³) 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)。

平均 3.5 ppm (大部分は 1 ppm 以下で 8 時間加重平均 (8 時間 TWA) が 10 ppm を超える場合は極めて少ない) の 1,3-ブタジエンに暴露されていた製造労働者における 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群と比較して、白血球数、赤血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、平均赤血球容積に差はみられなかった (Tsai *et al.*, 2001)。

1-1-2 動物への影響

(1) 経口暴露

常温でガスであり、経口経路における情報は得られなかった。

(2) 吸入暴露

実験動物に対する一般毒性試験結果 (吸入) を表 1-1 に示す。

雄の B6C3F1 マウス (8 匹/群) に 1,3-ブタジエン 0、1,250 ppm (2,810 mg/m³) を 6 時間/day、6 日/週で 3~24 週間、又は雄の NIH Swiss マウス (8 匹/群) に 0、1,250 ppm (2,810 mg/m³) を 6 時間/day、5 日/週で 6 週間、それぞれ吸入暴露した試験で、いずれの試験でも暴露群で、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少及び MCV 増加を示し、大球性巨赤芽球性貧血が認められた (Irons *et al.*, 1986a; 1986b)。

雄の B6C3F1 マウス (5-6 匹/群) に 1,3-ブタジエン 0、1,250 ppm (2,810 mg/m³) を 6 時間/day、5 日/週で 6~24 週間吸入暴露した結果、脾臓相対重量減少、脾細胞減少、髄外造血亢進、脾臓における IgM 抗体プラーク形成細胞の減少、PHA に対する成熟リンパ球の有糸分裂反応抑制が認められたが、液性及び細胞性免疫への影響はなかった (Thurmond *et al.*, 1986)。

雌雄の B6C3F1 マウス (50 匹/性/群) に 1,3-ブタジエン 0、625、1,250 ppm (0、1,410、2,810 mg/m³) を 6 時間/day、5 日/週で 60~61 週間、吸入暴露した試験で、625 ppm 以上の暴露群で雌に卵巣及び子宮の萎縮、雄に精巣萎縮が、1,250 ppm 暴露群で鼻粘膜の慢性炎症(雌雄)、鼻上皮の萎縮(雄)が認められた (U.S. NTP, 1984)。

雌雄の B6C3F1 マウス (70-90 匹/性/群) に 1,3-ブタジエン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm (0、14.1、45、141、450、1,410 mg/m³) を 6 時間/day、5 日/週で 9 か月、15 か月、2 年吸入暴露した試験では、2 年間投与で、用量に依存した生存率の減少を示し、雌は 200 ppm 以上、雄は 625 ppm 群で全例が死亡した。また、最低用量の 6.25 ppm 以上で卵巣萎縮、62.5 ppm 以上の群で大球性貧血、胸腺萎縮、心筋の鈣質化、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死、及び精巣萎縮、625 ppm 群で骨髄萎縮が認められた。9 か月及び 15 か月投与でも生存率が減少した (U.S. NTP, 1993)。

albino ラット (12 匹/性/群)、モルモット (6 匹/性/群)、ウサギ (2 匹/性/群)、イヌ (雌 1 匹/群) に 1,3-ブタジエン 0、600、2,300、6,700 ppm (0、1,350、5,175、15,100 mg/m³) を 7.5 時間/day、6 日/週で 8 か月間吸入暴露した試験では、雌雄のラットで 600 ppm 以上で用量に依存して体重が 10-20% 程度減少し、雄モルモットでも同様の傾向が認められた。ラットの肝臓及び腎臓の重量に影響は認められなかった (臓器重量は肝臓、腎臓のみ計測。またモルモット、ウサギ、イヌでは臓器重量は測定していない)。全ての種について尿検査、血液検査、組織学に影響は認められなかった (Carpenter *et al.*, 1944)。

雌雄の SD ラット (110 匹/性/群) に 1,3-ブタジエン 0、1,000、8,000 ppm (0、2,250、18,000 mg/m³) を 6 時間/day、5 日/週で 1 年又は 2 年間吸入暴露した試験では、2 年間暴露で 1,000 ppm (2,250 mg/m³) 以上で肝臓重量の増加、8,000 ppm (18,000 mg/m³) で生存率低下及び体重の低値、さらに雄では腎臓重量増加及び腎症が認められた (Owen *et al.*, 1987; Owen and Glaister, 1990)。

表 1-1 1,3-ブタジエンの一般毒性試験結果(吸入)

動物種等	投与期間	投与量	結 果	LOAEC	NOAEC	文献
マウス B6C3F1 雄	3-24 週間、 6 時間/day、 6 日/週	0、1,250 ppm	1,250 ppm: 大球性巨赤芽球性貧血	1,250 ppm (2,810 mg/m ³)	ND	Irons <i>et al.</i> , 1986a
マウス NIH Swiss 雄	6 週間、 6 時間/day、 5 日/週	0、1,250 ppm	1,250 ppm: 大球性巨赤芽球性貧血	1,250 ppm (2,810 mg/m ³)	ND	Irons <i>et al.</i> , 1986b
マウス B6C3F1 雄	6、12、24 週間、 6 時間/day、 5 日/週	0、1,250 ppm	1,250 ppm: 脾臓相対重量減少、脾細胞減少、髄外造血亢進、脾臓における IgM 抗体プラーク形成細胞の減少、PHA に対する成熟リンパ球の有糸分裂反応抑制	1,250 ppm (2,810 mg/m ³)	ND	Thurmond <i>et al.</i> , 1986

動物種等	投与期間	投与量	結 果	LOAEC	NOAEC	文献
マウス B6C3F1 雌雄	60-61 週間、 5 時間/day 5 日/週	0、625、1,250 ppm	625 ppm 以上: 死亡率の増 加 (雌雄)、精巣萎縮、卵 巣及び子宮萎縮	625 ppm (1,410 mg/m ³)	ND	U.S. NTP, 1984
マウス B6C3F1 雌雄	2 年間、 6 時間/day、 5 日/週	0、6.25、20、 62.5、200、625 ppm	6.25 ppm 以上: 卵巣萎縮	6.25 ppm (14.1 mg/m³)	ND	U.S. NTP, 1993
ラ ッ ト albino モルモッ ト ウサギ イヌ	8 か月間、 7.5 時間/day、 6 日/週	0、600、2,300、 6,700 ppm	ラット 600 ppm 以上: 用 量依存性の体重増加抑制	600 ppm (1,350 mg/m ³)	ND	Carpenter <i>et al.</i> , 1944
ラット SD 雌雄	2 年間、 6 時間/day、 5 日/週	0、1,000、 8,000 ppm	1,000 ppm 以上: 肝臓重量 増加 (雌雄)	1,000 ppm (2,250 mg/m ³)	ND	Owen et al., 1987; Owen and Glaister, 1990

キースタディは太字で示した。ND : not determined

1-1-3 有害性評価値の導出

1,3-ブタジエンは常温でガスであり、経口暴露による毒性データが得られなかったため、吸入暴露のデータに基づいて一般毒性の評価を行った。

人では 1,3-ブタジエン暴露による一般毒性に関する情報が少なく、定量的評価を行うことはできなかった。

実験動物では、1,3-ブタジエンの吸入暴露試験がげっ歯類及びイヌで実施されていた。このうち最も低い一般毒性の LOAEC が得られたのはマウス 2 年間吸入暴露試験 (U.S. NTP, 1993) で、卵巣萎縮の発生頻度増加に基づく LOAEC が 6.25 ppm (14.1 mg/m³) であり、NOAEC は得られなかった。この卵巣萎縮は繁殖時期を過ぎたマウスの加齢による所見である可能性もあるが、発生頻度の増加が用量依存的であること、1,3-ブタジエンの代謝物エポキシブテン (1,2-epoxy-3-butene : EB) 及びジエポキシブタン (1,2: 3,4-diepoxybutane : DEB) の反復投与により、雌マウスに卵胞数の減少、卵巣及び子宮重量の減少が生じたことから、1,3-ブタジエンによる影響と考えられた。

本試験をキースタディとし、一般毒性に関する有害性評価値の算出に用いた。1 日 6 時間、週 5 日の吸入暴露試験における LOAEC 14.1 mg/m³ (6.25 ppm) を、1 日 24 時間、週 7 日の暴露に補正すると 2.52 mg/m³ となる。これをマウスの 1 日呼吸量を 0.05 m³、体重 0.03 kg、吸収率 1.0 と仮定して体重 1 kg 当たりの 1 日経口暴露量に換算すると、LOAEL は 4.2 mg/kg/day となり⁽¹⁾、不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、試験期間 1、LOAEC 採用 10、

⁽¹⁾ 有害性評価値導出における毒性値の補正及び換算方法は「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」(平成 23 年 9 月 15 日付)に基づいて行った。生殖・発生毒性及び発がん性の有害性評価値導出においても同様である。この資料によると、吸入試験で得られた毒性値の暴露補正後の経口換算毒性値は次式で表される。

$$\text{経口換算毒性値} = \text{毒性値}[\text{mg}/\text{m}^3] \times \text{試験動物の一日呼吸量}[\text{m}^3/\text{day}] / \text{試験動物の体重}[\text{kg}] \\ \times \text{暴露時間}[\text{hour}] / 24[\text{hour}] \times \text{暴露日数}[\text{day}] / 7[\text{day}] \times \text{吸収率} (1.0)$$

1 重大性 1) ⁽¹⁾を適用することで、有害性評価値を $4.2 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ と導出した。人の吸入
2 暴露に対する有害性評価値は、人の体重を 50kg、1 日呼吸量を 20 m^3 、吸収率を 1.0 と仮定
3 することにより、 $1.0 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ ⁽²⁾と算出した。

5 1-2 生殖・発生毒性

6 1-2-1 人への影響

7 (1) 経口暴露

8 常温でガスであり、人への影響（経口経路）についての情報は得られなかった。

10 (2) 吸入暴露

11 人への影響（吸入経路）における情報は得られなかった。

13 1-2-2 動物への影響

14 (1) 経口暴露

15 常温でガスであり、実験動物への影響（経口経路）における情報は得られなかった。

17 (2) 吸入暴露

18 実験動物に関する生殖・発生毒性試験結果（吸入）の概要を表 1-2 に示す。

20 雌雄のalbinoラット（12匹/性/群）、モルモット（6匹/性/群）、ウサギ（2匹/性/群）に1,3-
21 ブタジエン0、600、2,300、6,700 ppm（0、1,350、5,175、15,100 mg/m^3 ）を8か月間吸入暴露
22 した試験の中で交配を行った結果（交配時期、交配に用いた匹数については記載なし）、
23 ラットの投与群で同腹児数に減少は見られたものの一腹当たりの出生児数に影響は認めら
24 れず、生殖能に影響はないと判断された。モルモット及びウサギについても、生殖能に影
25 響はなかった。また、精巣及び卵巣の組織学的影響も認められなかった。この試験では生殖
26 器の臓器重量は測定しておらず、児の剖検についての記載もない（Carpenter *et al.*, 1944）。

28 妊娠雌CD-1マウス（18-21匹/群：交配は31-33匹/群）に1,3-ブタジエン0、40、200、1,000
29 ppm（0、90、450、2,250 mg/m^3 ）を6時間/dayで妊娠6～15日に吸入暴露した発生毒性試験に
30 おいて、母動物では200 ppm以上で体重減少がみられ、胎児では40 ppm以上の雄及び200 ppm
31 以上の雌の群において、胎児体重の低値がみられた。また、胎盤重量は、雄の胎児の200 ppm
32 以上と雌の胎児1,000 ppmで減少した。骨格に変異は認められたものの催奇形性は認められ
33 なかった（Hackett *et al.*, 1987a; Morrissey *et al.*, 1990）。

35 妊娠雌SDラット（24-28匹/群:交配は30匹/群）に1,3-ブタジエン0、40、200、1,000 ppm（0、

この式に従って換算すると、暴露補正後の LOAEC は $14.1 \text{ [mg/m}^3] \times 6[\text{hour}] / 24[\text{hour}] \times 5[\text{day}] / 7[\text{day}]$
 $= 2.5 \text{ [mg/m}^3]$ となる。また、上記資料に基づき、マウスの一日呼吸量を $0.05[\text{m}^3/\text{day}]$ 、体重を $0.03[\text{kg}]$
と仮定すると、経口換算値（LOAEL）は $2.5[\text{mg/m}^3] \times 0.05[\text{m}^3/\text{day}] \times 1.0(\text{吸収率}) / 0.03[\text{kg}] \doteq 4.17[\text{mg/kg/day}]$
となる。

⁽¹⁾ 不確実係数は「優先評価化学物質のリスク評価手法について」に従った。

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/riskassess.pdf

⁽²⁾ 吸入暴露の有害性評価値 $= 4.17 \times 10^{-3}[\text{mg/kg/day}] \times 50[\text{kg}] \times 1.0(\text{吸収率}) / 20[\text{m}^3/\text{day}] \doteq 1.0 \times 10^{-2}[\text{mg/m}^3]$

1 90、450、2,250 mg/m³) を6時間/dayで妊娠6～15日に吸入暴露した発生毒性試験において、
2 母動物では1,000 ppm群で体重増加抑制がみられたが、胎児には1,000 ppmまでの暴露で影響
3 はみられなかった (Hackett *et al.*, 1987b; Morrissey *et al.*, 1990)。

4
5 妊娠雌SDラット (24～40匹/群) に1,3-ブタジエン0、200、1,000、8,000 ppm (0、450、
6 2,250、18,000 mg/m³) を6時間/dayで妊娠6～15日に吸入暴露した発生毒性試験において、母
7 動物では200 ppm以上で体重増加抑制がみられた。胎児では8,000 ppm群で体重及び頭殿長の
8 低値、骨格変異 (波状肋骨、過剰肋骨) 及び骨化遅延がみられた (Irvine, 1981 (unpublished) ;
9 EU-RAR, 2002より2次引用)。

10
11 B6C3F1 マウス (20 匹/群) に1,3-ブタジエン0、200、1,000、5,000 ppm (0、450、2,250、
12 11,250 mg/m³) を6時間/day、5日間吸入暴露し、5週間後に精子頭部の形態異常頻度を調べ
13 た結果、対照群(1.6%)に対する増加率は200 ppmで21%(有意差なし)、1,000 ppmで73%、
14 5000 ppmで129%であった (Morrissey *et al.*, 1990)。

15
16 雄 CD-1 マウス (25-50 匹/群) に1,3-ブタジエン0、1,250、6,250 ppm (0、2,762.5、13,812.5
17 mg/m³) を6時間暴露し、5日後に非暴露の雌と交配させた単回暴露による優性致死試験に
18 において、1,250及び6,250 ppmの両暴露群ともに着床数のわずかな減少を示した。1,3-ブタジ
19 エン0、12.5、1,250 ppm (0、27.63、2,762.5 mg/m³) を6時間/day、5日/週で雄 CD-1 マウ
20 ス (25 匹/群) に10週間吸入暴露した優性致死試験においては、12.5 ppm (27.63 mg/m³)
21 以上の暴露群で胚・胎児死亡及び異常胎児 (外脳症、水頭症、矮小児等) の発生頻度増加、
22 1,250 ppm (2,762.5 mg/m³) 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
23 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)。しかし、
24 12.5 ppmで認められた異常胎児の発生頻度増加に母動物による偏りがあり、雄の暴露による
25 影響であると評価する根拠に乏しい。さらに、後述するように、U.S.EPAによる3つの優
26 性致死試験の解析結果から12.5ppmにおける影響は統計学的に有意であると判断していな
27 いことより、NOAECは12.5 ppmと考えられる。

28
29 雄 CD-1 マウス (25 匹/群) に1,3-ブタジエン0、12.5、65、130 ppm (0、28、146、292 mg/m³)
30 を4週間 (6時間/day、5日/週) 暴露し非暴露の雌 (各2匹) と交配させた優性致死試験に
31 において、65 ppm以上で着床後胚死亡 (早期吸収) が増加した。一方、雄 SD ラットに1,3-
32 ブタジエンを0、65、400、1,250 ppm (0、146、900、2,810 mg/m³) の濃度まで10週間吸
33 入暴露 (6時間/day、5日/週) した試験では胎児に影響はみられなかった (Anderson *et al.*,
34 1998)。

35
36 0、12.5、125 ppm (0、27.63、276.3 mg/m³) を6時間/day、5日/週で雄 CD-1 マウス (25
37 匹/群) に10週間吸入暴露した優性致死試験においては、12.5 ppm以上の暴露群で、着床後
38 胚死亡 (早期吸収) の発生頻度が増加し、125 ppmの暴露群で有意差があった。また、両投
39 与群で胎児の成長遅延傾向が認められた (Brinkworth *et al.*, 1998)。

40
41 雄 (102/E1×C3H/E1) F1 マウスに0、1,300 ppm (2,925 mg/m³) を6時間/day、5日間吸
42 入暴露した優性致死試験では、投与後8-14日の交配において、胚致死の有意な増加がみら
43 れ、投与後8-14日及び15-21日の交配では、優性致死率の有意な増加が認められた (Adler and
44 Anderson., 1994)。

1

表 1-2 1,3-ブタジエンの生殖・発生毒性試験結果（吸入）

動物種等	投与期間	投与量	結 果	生殖・発生 LOAEC	生殖・発生 NOAEC	文献
ラット albino モルモット ウサギ 雌雄	8 か月間、 7.5 時間 /day、6 日/ 週	0、600、 2,300、6,700 ppm	交配を行ったが繁殖能に影響 なし（交配時期不明）	ND	6,700 ppm (15,100 mg/m ³)	Carpenter <i>et al.</i> , 1944
マウス CD-1 雌	妊娠 6-15 日 6 時間/day	0、40、200、 1,000 ppm	母動物 200 ppm 以上: 体重増加 抑制 胎児: 40 ppm 以上: 体重低値 (雄)、200 ppm 以上: 体重低値 (雌)	40 ppm (90 mg/m ³)	ND	Hackett <i>et al.</i> , 1987a ; Morrissey <i>et al.</i> , 1990
ラット SD 雌	妊娠 6-15 日 6 時間/day	0、40、200、 1,000 ppm	母動物 1,000 ppm: 体重増加抑 制 胎児: 影響なし	1,000 ppm (2,250 mg/m ³)	200 ppm (450 mg/m ³)	Hackett <i>et al.</i> , 1987b; Morrissey <i>et al.</i> , 1990
ラット SD 雌	妊娠 6-15 日 6 時間/day	0、200、 1,000、8,000 ppm	母動物 200 ppm 以上: 体重増加 抑制 胎児 8,000 ppm: 体重・頭殿長低 値、骨格変異（波状肋骨、過剰 肋骨）及び骨化遅延	8,000 ppm (18,000 mg/m ³)	1,000 ppm (2,250 mg/m ³)	Irvine, 1981 (EU-RAR, 2002 引用)
マウス B6C3F1 雄	5 日間、6 時 間/day	0、200、 1,000、5,000 ppm	1,000 ppm 以上: 精子頭部形態 異常頻度の有意な増加	1,000 ppm (2,250 mg/m ³)	200 ppm (450 mg/m ³)	Morrissey <i>et al.</i> , 1990
マウス CD-1 雄	6 時間（単 回）	1,250、6,250 ppm	優性致死試験 1,250 ppm 以上 着床数のわずかな減少	1,250 ppm (2,763 mg/m ³)	ND	Anderson <i>et al.</i> , 1993;1996
マウス CD-1 雄	10 週間、6 時間/day、5 日/週、	12.5、1,250 ppm	優性致死試験 1,250 ppm 胚・胎児死亡、異常胎児（水頭 症、矮小児）の増加	1,250 ppm (2,763 mg/m ³)	12.5 ppm (28 mg/m ³)	
マウス CD-1 雄	4 週間、6 時 間/day、5 日 /週	0、12.5、65、 130 ppm	優性致死試験 65 ppm 以上 着床後胚死亡（早期吸収）の増 加	65 ppm (146 mg/m ³)	12.5 ppm (28 mg/m ³)	Anderson <i>et al.</i> , 1998
ラット SD 雄	10 週間、6 時間/day、5 日/週	0、65、400、 1,250 ppm	優性致死試験 全投与群 胎児に異常なし	ND	1,250 ppm (2,810 mg/m ³)	
マウス CD-1 雄	10 週間、6 時間/day、5 日/週	0、12.5、125 ppm	優性致死試験 125 ppm 以上 着床後胚死亡（早期吸収）の増 加	125 ppm (276 mg/m ³)	12.5 ppm (28 mg/m ³)	Brinkworth <i>et al.</i> , 1998
マウス 102/E1×C 3H/E1 雄	6 時間/day、 5 日	1,300 ppm	優性致死試験 1,300 ppm 優性致死率、胚性致死の増加	1,300 ppm (2,925 mg/m ³)	ND	Adler and Anderson, 1994

2

キースタディは太字で示した。ND : not determined

1-2-3 活性代謝物の生殖・発生毒性

1,3-ブタジエンの活性代謝物である EB 及び DEB を雌の B6C3F1 マウス又は SD ラットに 30 日間腹腔内投与し、雌の生殖器官への反復暴露による影響を調べた結果、マウスがより顕著であったが、両種ともにいずれの代謝物でも卵胞数の減少、卵巣及び子宮の相対重量の減少がみられ、1,3-ブタジエンのマウス 2 年間吸入暴露試験での卵巣萎縮と関連する変化と考えられた (Doerr *et al.*, 1995; 1996)。

1-2-4 有害性評価値の導出

1,3-ブタジエンは常温でガスであり、経口暴露による毒性データが得られなかったため、吸入暴露のデータに基づいて生殖・発生毒性の評価を行った。

人では、1,3-ブタジエン暴露による生殖・発生毒性に関する情報が得られなかった。

実験動物では、1,3-ブタジエンの吸入暴露による発生毒性試験が、マウス及びラットで 3 試験実施されていた。このうち最も低い発生毒性の LOAEC が得られたのはマウスの発生毒性試験 (Hackett *et al.*, 1987a; Morressey *et al.*, 1990) で、雄胎児の体重低値に基づく LOAEC が 40 ppm (90 mg/m³) であり、NOAEC は得られなかった。ただし、40 ppm 投与群の雄胎児の体重は対照群と比べて 5% の減少にすぎず、雌雄を合わせた平均胎児体重には有意差がないことから、この用量における胎児への影響は軽微と考えられた。また、マウス及びラットのいずれの発生毒性試験においても、母動物に明らかな毒性 (体重増加抑制) が発現する用量を超えても胎児に奇形はみられておらず、催奇形性は認められなかった。

本試験をキースタディとし、生殖・発生毒性に関する有害性評価値の算出に用いた。1 日 6 時間、週 5 日の吸入暴露試験における LOAEC 90 mg/m³ (40 ppm) を、1 日 24 時間、週 7 日の暴露に補正すると 16.1 mg/m³⁽¹⁾ となり、これをマウスの 1 日呼吸量を 0.05 m³、体重 0.03 kg、吸収率 1.0 として体重 1 kg 当たりの 1 日内部暴露量に換算すると、LOAEL は 26.8 mg/kg/day⁽²⁾ となる。この値に不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、試験期間 1、LOAEL 使用 10、重大性 1) を適用し、有害性評価値を 2.7×10^{-2} mg/kg/day と算出した。吸入暴露に対する有害性評価値は、人の体重を 50 kg、1 日呼吸量を 20 m³、吸収率を 1.0 と仮定することにより、 6.7×10^{-2} mg/m³⁽³⁾ と換算できる。

1-3 変異原性 (遺伝毒性)

1-3-1 人への影響

変異原性に関する疫学調査結果を表 1-3 に示す。

米国の 1,3-ブタジエン製造工場男性労働者 (5-10 人/群) で、高暴露群 [3.5±7.5 ppm (7.9±16.9 mg/m³)] のリンパ球の Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT) 座位では、年齢、性別、喫煙状況等でマッチングした工場外部の対照群、工場内の低暴露対照群に対して遺伝子突然変異頻度 (hprt 突然変異) の増加がみられた。変異は、尿中代謝物の量と相関関係が得られた (Legator *et al.*, 1993 ; Ward *et al.*, 1994)。さらに、8 か月後の追跡調査 (暴露群の人数が増えたため低暴露対照群、中暴露群、高暴露群に分類) でも高暴露群 [0.30±0.59 ppm (0.68±1.33 mg/m³)] で同様の結果が得られたが、尿中代謝物との相関関係は得られなかった (Ward *et al.*, 1996a)。また、スチレン-1,3-ブタジエンゴム (SBR) 工場の

⁽¹⁾ 暴露補正值 [mg/m³] = 90 [mg/m³] × 6 [hour] / 24 [hour] × 5 [day] / 7 [day] ≒ 16.1 [mg/m³]

⁽²⁾ 経口換算値 (LOAEL) = 16.1 [mg/m³] × 0.05 [m³/day] × 1.0 (吸収率) / 0.03 [kg] ≒ 26.8 [mg/kg/day]

⁽³⁾ 吸入経路の有害性評価値 = 2.68 × 10⁻² [mg/kg/day] × 50 [kg] / 20 [m³/day] × 1.0 (吸収率) ≒ 6.7 × 10⁻² [mg/m³]

1 労働者の低暴露群及び高暴露群（24-25 人/群；年齢、性別、喫煙状況等でマッチング）での
2 調査でも高暴露群（1.48 ppm）の非喫煙群の比較において有意に *hprt* 突然変異が増加し、
3 尿中代謝物との相関が得られた（Ward *et al.*, 1996a; Ammenheuser *et al.*, 2001）。

4
5 一方、中国のゴム製造工場で 1,3-ブタジエンに暴露された労働者 32 人（暴露量は平均 1-45
6 ppm:作業領域により異なる）の *hprt* 突然変異の平均頻度は、年齢、性別、喫煙状況等でマ
7 ッチングした非暴露労働者 29 人に比べ 32%増加したが、統計的に有意ではなかった（Hayes
8 *et al.*, 1996）。同一工場を対象に後に行った解析（暴露群 39 人、対照群 38 人）でも 2 ppm
9 暴露では、*hprt* 突然変異に増加は見られなかった。また遺伝子型と変異の間に関係性は認め
10 られなかった（Zhang *et al.*, 2004）。また、チェコ共和国の 1,3-ブタジエン製造工場労働者 19
11 人[平均暴露量 1.76 ppm（検出限界 0.012–19.77 ppm）；4.0 mg/m³（0.027–44.48 mg/m³）]と年
12 齢、性別、喫煙状況等でマッチングした非暴露対照群 19 人を比較した *hprt* 突然変異の頻度
13 でも、1,3-ブタジエン濃度と相関はみられなかった（Tates *et al.*, 1996）。

14
15 染色体異常については、上述の Ward ら（1994）の研究と同じ母集団から暴露労働者 10
16 人[フィルムバジ暴露量 2.4±1.8 ppm（5.4±4.1 mg/m³）]と低暴露対照者 10 人の血液を比較
17 した結果、暴露作業者に染色体異常及び染色分体切断頻度の増加傾向が認められたが有意
18 差はなかった（Au *et al.*, 1995）。同一工場を対象に、暴露労働者（24 人）と低暴露対照者（19
19 人）で行った後の調査でも、染色体異常は増加傾向にはあったが有意差はなかった。しか
20 し、喫煙者に限った解析では、DNA 修復機能の低下が暴露群で有意に認められた（Hallberg
21 *et al.*, 1997）。

22
23 また、2つのブタジエン製造工場の 1 群 40-50 人程度の年齢、喫煙状況でマッチングした
24 サンプルで調査した染色体異常、小核、SCE の調査についても陰性であったが、暴露群の
25 うち、*GSTT1* 遺伝子欠失の作業者と保有者を比較したところ、*GSTT1* 遺伝子欠失では染色
26 体異常が有意に増加していた（Sorsa *et al.*, 1994; 1996）。*GSTT1* 遺伝子欠失とブタジエンの
27 関係については、Kelsey ら（1995）の 1,3-ブタジエンの製造に携わる作業者（40 人）に対
28 する SCE 試験でも示されており、*GSTT1* 遺伝子保有群に対し、*GSTT1* 遺伝子欠失で有意に
29 SCE が増加した。また、この試験では喫煙者でも同様の結果が得られたが、暴露期間の長
30 さは関連がなかった。

31
32 一方、ブタジエン製造工場の 1 群 19 人の血液で調査した染色体異常、小核及び SCE の調
33 査では、染色体異常と SCE のみ陽性の結果が得られ、遺伝子型での解析では、暴露者のう
34 ち *GSTMI* 遺伝子保有群で染色体異常が有意に増加した（Sram *et al.*, 1998）。上述の Tates ら
35 （1996）の小核でも有意差はなかったが、染色体異常では、暴露群で有意な染色体異常増
36 加が認められた。これらは喫煙との関連は認められなかった。Tates ら（1996）のコメント
37 （DNA 損傷）の調査では喫煙者に限った場合、暴露群が非暴露群に対して陽性の結果を示
38 した。一方、Sram ら（1998）のコメントでは、喫煙と非喫煙の関係が明確ではなかった。

39
40 上述の Au ら（1995）及び Hallberg ら（1997）は、Challenge アッセイ又は CAT-HCR アッ
41 セイで 1,3-ブタジエンの DNA 修復障害作用を調べているが、暴露群には DNA 修復障害が
42 認められ、その障害の程度は喫煙で著しく増大しており、尿中のブタジエン代謝物の量に
43 も相関関係が得られた。

表 1-3 1,3-ブタジエンの変異原性に関する疫学調査結果

試験名	条件	用量 (空气中濃度)	結果	文献
遺伝子突然変異 (<i>HPRT</i> 突然変異)	ブタジエン製造工場 対照群 (工場外部)、低暴露 対照群、高暴露群	高暴露群 : 3.5±7.5 ppm	+	Legator <i>et al.</i> , 1993; Ward <i>et al.</i> , 1994
	ブタジエン製造工場 低暴露対照群、中暴露群、高 暴露群	高暴露群 : 0.30±0.59 ppm	+	Ward <i>et al.</i> , 1996a
	SBR 工場 低暴露対照群、高暴露群	高暴露群 : 1.48 ppm	+	Ward <i>et al.</i> , 1996a ; Ammenheuser <i>et al.</i> , 2001
	ゴム製造工場 非暴露群、暴露群	暴露群 : 1-45 ppm	±	Hayes <i>et al.</i> , 1996
		暴露群 : 2 ppm	-	Zhang <i>et al.</i> , 2004
ブタジエン製造工場 非暴露群、暴露群	暴露群 : 1.76 ppm (0.012 -19.77 ppm)	-	Tates <i>et al.</i> , 1996	
染色体異常	ブタジエン製造工場 低暴露対照群、暴露群	暴露群 : 3.5 ppm	-	Au <i>et al.</i> , 1995
	ブタジエン製造工場 低暴露対照群、暴露群	暴露群 : 2.4 ± 1.8 ppm (フィルムバッジ)	-	Hallberg <i>et al.</i> , 1997
	ブタジエン製造工場 非暴露群、暴露群	暴露群 : 1.76 ppm (0.012-19.77 ppm)	+	Tates <i>et al.</i> , 1996
	ブタジエン製造工場 (2 工場) 対照群、暴露群	暴露群 : 3 ppm 以下	-	Sorsa <i>et al.</i> , 1994
	製造工場作業員 (2 工場、3 箇所) 対照群、暴露群	暴露群 : <0.2 ->10.0 ppm	-	Sorsa <i>et al.</i> , 1996
			+	
製造工場作業員 非暴露群、暴露群	暴露群 : 0.53 mg/m ³	+	Sram <i>et al.</i> , 1998	
小核	ブタジエン製造工場 (2 工場) 対照群、暴露群	暴露群 : 3 ppm 以下	-	Sorsa <i>et al.</i> , 1994
	ブタジエン製造工場 非暴露群、暴露群	暴露群 : 1.76 ppm (0.012 -19.77 ppm)	-	Tates <i>et al.</i> , 1996
	製造工場作業員 非暴露群、暴露群	暴露群 : 0.53 mg/m ³	-	Sram <i>et al.</i> , 1998
姉妹染色分体交 換 (SCE)	ブタジエン製造工場 (2 工場) 対照群、暴露群	暴露群 : 3 ppm 以下	-	Sorsa <i>et al.</i> , 1994

試験名	条件	用量（空气中濃度）	結果	文献
	ブタジエン製造工場 暴露群（ <i>GSTT1</i> 遺伝子保有群、欠失群、喫煙群）	暴露群：0.22 ppm (<0.02-1.76 ppm)	欠失・喫煙 +	Kelsey <i>et al.</i> , 1995
	製造工場作業 対照群、暴露群	暴露群：0.53 mg/m ³	+	Sram <i>et al.</i> , 1998
コメットアッセイ（DNA 損傷）	ブタジエン製造工場 非暴露群、暴露群（喫煙・非喫煙）	暴露群：1.76 ppm (0.012 -19.77 ppm)	喫煙者 +	Tates <i>et al.</i> , 1996
	製造工場作業 非暴露群、暴露群	暴露群：0.53 mg/m ³	-	Sram <i>et al.</i> , 1998

1 +: 陽性、-: 陰性。

3 1-3-2 変異原性に関する試験

4 変異原性に関する試験結果を表 1-4、表 1-5、表 1-6 に示す。

6 (1) *In vitro* 試験

7 ネズミチフス菌 TA1530 及び TA1535 に対して、S9 mix 添加系で突然変異の増加傾向を示
8 し、S9 mix 無添加で陽性であった (De Meester *et al.*, 1978)。しかし、後の試験により、S9 mix
9 無添加で認められたこの陽性反応については、S9 mix 添加系から気化した 1,3-ブタジエンの
10 代謝物のコンタミネーションによる陽性反応であった可能性が示唆された (De Meester *et al.*,
11 1980)。また、追加試験では、ネズミチフス菌 TA1530 は S9 mix 添加で陽性を示し、その反
12 応は S9 mix の構成や誘導の仕方によって影響を受けた (De Meester *et al.*, 1980)。さらに、
13 TA1535 に対しては非誘導マウスの S9 mix 及び誘導又は非誘導ラットの S9 mix 添加系とも
14 に変異原性陽性であったが、人の非誘導 S9 mix 添加系では陰性であった (Arce *et al.*, 1990)。
15 同様に TA1535 及び TA100 は S9 mix 添加系で陽性であったが、大腸菌では陰性の結果が得
16 られている (Araki *et al.*, 1994)。

17
18 マウスリンフォーマ突然変異試験で代謝活性化系の存在及び非存在下のいずれも陰性で
19 あった (McGregor *et al.*, 1991)。

20
21 チャイニーズハムスター卵巣細胞 (+S9 mix) 及びヒトリンパ球 (+/- S9 mix) におい
22 て、SCE を誘発したが (Sasiadek *et al.*, 1991a; 1991b)、ヒトリンパ球で種々 (ラット、マウ
23 ス及び人) の S9 分画を用いた試験で陰性の報告もある (Arce *et al.*, 1990)。

24
25 **表 1-4 1,3-ブタジエンの変異原性に関する *in vitro* 試験結果**

試験名	試験材料	結果 - S9 / +S9	文献
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1530、TA1535、 TA1537、TA1538、TA98	+/-	De Meester <i>et al.</i> , 1978
	ネズミチフス菌 TA1530	-/+	De Meester <i>et al.</i> , 1980
	ネズミチフス菌 TA1535、TA97、TA98、 TA100	-/+	Arce <i>et al.</i> , 1990
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	-/+	Araki <i>et al.</i> , 1994

試験名	試験材料	結果 - S9 / +S9	文献
マウスリンフォーマ試験	L5178 細胞	-/-	McGregor <i>et al.</i> , 1991
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	ヒトリンパ球及び血液	+/+	Sasiadek <i>et al.</i> , 1991a
	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞	-/+	Sasiadek <i>et al.</i> , 1991b
	ヒトリンパ球	-/-	Arce <i>et al.</i> , 1990

1 +: 陽性、-: 陰性。

2 3 (2) *In vivo* 試験

4 B6C3F1 マウスに 1,3-ブタジエン 0, 625 ppm (1,410 mg/m³) を 2 週間吸入暴露した試験で、
5 マウス脾臓 T 細胞において、*hprt* 突然変異が対照群に対して 5 倍増加した (Cochrane and
6 Skopek, 1994a)。また、(102/E1×C3H/E1) F1 マウスでも同様に 1,300 ppm (2,925 mg/m³)
7 の 5 日間暴露で *hprt* 突然変異が確認されている (Tates *et al.*, 1994)。

8 CD2F1 *lacZ* トランスジェニックマウス (MutaTM Mouse) で骨髄、肺、肝臓の変異原性を
9 調べた試験では、肺で突然変異が増加した (Recio *et al.*, 1993)。また、B6C3F1 *lacI* トラン
10 スジェニックマウス (Big BlueTM) に 0, 62.5, 625, 1,250 ppm (0, 141, 1,410, 2,810 mg/m³)
11 を 4 週間吸入暴露した試験で、骨髄及び脾臓細胞でそれぞれ 2~3.5 倍及び 4~5 倍に突然
12 変異が増加し、骨髄では A:T 塩基対部での点突然変異 (フレームシフト、塩基置換) を示
13 した (Recio and Goldworthy, 1995; Recio *et al.*, 1993, 1996)。一方、脾臓では G:C 塩基対点で
14 の変異が増加し、G:C→A:T トランジションが増加した (Recio *et al.*, 1998)。

15
16 マウススポット試験では、経胎盤的に 1,3-ブタジエンを暴露したマウスの児に毛色スポ
17 ットが認められた (Adler *et al.*, 1994)。

18
19 1,3-ブタジエンはラット及びマウス肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しないが (Arce *et al.*,
20 1990; Vincent *et al.*, 1986)、マウスの骨髄で SCE の頻度増加及び染色体異常を増加させ (Irons
21 *et al.*, 1987a; Tice *et al.*, 1987; Cunningham *et al.*, 1986)、末梢血と骨髄で小核を誘発した (Adler
22 *et al.*, 1994; Autio *et al.*, 1994; Cunningham *et al.*, 1986; Jauhar *et al.*, 1988; MacGregor *et al.*, 1990;
23 Wehr *et al.*, 1987; Tice *et al.*, 1987; Victorin *et al.*, 1990)。一方、ラットでは SCE や小核の変化
24 は認められなかった (Autio *et al.*, 1994; Cunningham *et al.*, 1986)。

25
26 **表 1-5 1,3-ブタジエンの変異原性に関する *in vivo* 試験結果**

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果	文献
遺伝子突然変異試験	B6C3F1 マウス：脾臓 T 細胞 (<i>Hprt</i>)	6 時間/day、5 日/週、2 週間	625 ppm (1,410 mg/m ³)	+	Cochrane and Skopek, 1994a
	(102/E1×C3H/E1) F1 マウス：脾臓 T リンパ球 (<i>Hprt</i>)	6 時間/day、5 日	200, 500, 1,300 ppm (450, 1,125, 2,925 mg/m ³)	+	Tates <i>et al.</i> , 1994
	CD2F1 <i>lacZ</i> マウス：骨髄/肺/肝臓	6 時間/day、5 日	625 ppm (1,410 mg/m ³)	肺+	Recio <i>et al.</i> , 1993

	B6C3F1 <i>lacI</i> マウス：骨髄	6 時間/day、5 日/週、4 週間	62.5, 625, 1,250 ppm (0, 141, 1,410, 2,810 mg/m ³)	+	Recio <i>et al.</i> , 1993, 1996 ; Recio and Goldworthy, 1995
	B6C3F1 <i>lacI</i> マウス：脾臓	6 時間/day、5 日/週、4 週	62.5, 625, 1,250 ppm (0, 141, 1,410, 2,810 mg/m ³)	+	Recio <i>et al.</i> , 1998
スポット試験	T-stock マウス雌・HT-stock マウス雄	妊娠 8-12 日	500 ppm (1,130 mg/m ³)	+	Adler <i>et al.</i> , 1994
染色体異常試験	NIH マウス/B6C3F1 マウス：骨髄細胞	6 時間	1,250 ppm (2,810 mg/m ³)	+	Irons <i>et al.</i> , 1987a
	B6C3F1 マウス：骨髄細胞	6 時間 + T90/day × 10 日	6.25, 62.5, 625 ppm (14.1, 141, 1,410 mg/m ³)	+	Tice <i>et al.</i> , 1987
小核試験	B6C3F1 マウス：骨髄細胞	6 時間 + T90/day × 10 日	6.25, 62.5, 625 ppm (14.1, 141, 1,410 mg/m ³)	+	Tice <i>et al.</i> , 1987
	B6C3F1 マウス、SD ラット：骨髄細胞	6 時間/day、2 日	10-10,000 ppm (22.5-22,500 mg/m ³)	マウス+ラット-	Cunningham <i>et al.</i> , 1986
	CB6F1 マウス、Wistar ラット：骨髄細胞/末梢血	6 時間/day、5 日	50、200、500 ppm (113, 450, 1,130 mg/m ³)	マウス+ラット-	Autio <i>et al.</i> , 1994
	B6C3F1 マウス：末梢血	6 時間/day、5 日/週、14 日、13 週間	6.25, 62.5, 625 ppm (14.1, 141, 1,410 mg/m ³)	+	Jauhar <i>et al.</i> , 1988; MacGregor <i>et al.</i> , 1990; Wehr <i>et al.</i> , 1987
	NMRI マウス：骨髄細胞	23 時間	10, 500 ppm (22.5, 1,125 mg/m ³)	+	Victorin <i>et al.</i> , 1990
	(102/E1 × C3H/E1) F1 マウス：骨髄細胞/末梢血	6 時間/day、5 日	50, 200, 500, 1,300 ppm (113, 450, 1,130, 2,925 mg/m ³)	+	Adler <i>et al.</i> , 1994
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	B6C3F1 マウス：骨髄細胞	6 時間 + T90/day × 10 日	6.25, 62.5, 625 ppm (14.1, 141, 1,410 mg/m ³)	+	Tice <i>et al.</i> , 1987
	B6C3F1 マウス、SD ラット：骨髄細胞	6 時間/day、2 日	10-10,000 ppm (22.5-22,500 mg/m ³)	マウス+ラット-	Cunningham <i>et al.</i> , 1986
不定期 DNA 合成試験	B6C3F1 マウス・SD ラット：肝細胞	3 又は 6 時間/day、2 日	10,000 ppm (22,500 mg/m ³)	マウス-ラット-	Arce <i>et al.</i> , 1990; Vincent <i>et al.</i> , 1986

1 +: 陽性、-: 陰性。

2

3 生殖細胞遺伝毒性試験としては、前述の通り、優性致死試験において、1,3-ブタジエンの
4 生殖細胞の変異原性が示唆されている (Anderson *et al.*, 1993;1996;1998、Brinkworth *et al.*,

1998, Adler and Anderson, 1994)。さらに、雄 C3H/E1 近交系マウスに 1,3-ブタジエン 0、1,300 ppm (2,925 mg/m³) を 6 時間/day、5 日間吸入暴露後 8~14 日に非暴露の雌 102/E1 近交系と交配した転座試験で、児の精子細胞に遺伝的転座が増加した (Adler *et al.*, 1995)。F1 (102×C3H) 交雑種マウスに 1,3-ブタジエン 0、200、500、1,300 ppm (0、450、1,125、2,925 mg/m³) を 6 時間/day、5 日間吸入暴露した試験では、精子細胞に小核が認められている (Xiao and Tate, 1995)。一方、1,3-ブタジエンは、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では、遺伝子突然変異を誘発しなかった (Victorin *et al.*, 1990)。

表 1-6 1,3-ブタジエンの生殖細胞変異原性試験結果

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果	文献
転座試験	雄 C3H/E1 近交系 雌 102/E1 近交系 マウス	6 時間/day、5 日間 (雄)	1,300 ppm	+	Adler <i>et al.</i> , 1995
小核試験	F1 (102×C3H) マウス：精子細胞	6 時間/day、5 日間	200、500、1,300 ppm	+	Xiao and Tate, 1995
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	5-27 時間	10,000 ppm	-	Victorin <i>et al.</i> , 1990

+：陽性、-：陰性。

1-3-3 活性代謝物の変異原性試験

(1) *In vitro* 試験

細菌を用いる復帰突然変異試験において、EB はネズミチフス菌で陽性 (De Meester *et al.*, 1978)、DEB は肺炎桿菌で陽性であった (Voogd *et al.*, 1981)。

ヒトリンパ細胞 TK6 を用いた遺伝子突然変異試験で、EB、エポキシブタンジオール (3,4-epoxy-1,2-butanediol: EBD)、DEB は、*hprt* 及び *tk* で陽性であった (Cochrane and Skopek, 1994b)。また、DEB は、Big Blue[®] Rat2 細胞において小核の頻度が濃度依存的に有意に増加したが、*lacI* 突然変異は増加傾向を示したものの有意差は認められなかった (Saranko and Recio, 1998)。

血液又はリンパ球を用いた SCE 試験において、EB 及び DEB は S9 の有無に関わらず陽性であり (Sasiadek *et al.*, 1991a)、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた試験でも同様に陽性の結果が得られており、代謝物は 1,3-ブタジエンより強い陽性反応を示した (Sasiadek *et al.*, 1991b)。マウスとラットの脾臓細胞を用いた SCE 及び染色体異常試験では EB は陰性で、DEB のみが陽性を示したが、種差は認められなかった (Kligerman *et al.*, 1996)。

一方、EB 及び DEB は、SCG アッセイ (Kligerman *et al.*, 1996)、不定期 DNA 合成試験 (Arce *et al.*, 1990; Vincent *et al.*, 1986) で陰性であった。

(2) *In vivo* 試験

マウスに EB (60、80、100 mg/kg)、DEB (7、14、21 mg/kg) を 2~3 回腹腔内投与した試験で、*hprt* 突然変異が生じた (Cochrane and Skopek, 1994a)。生殖細胞については、SD ラットに DEB 33.4 mg/kg を単回腹腔内投与した試験で、雄性生殖細胞に影響は認められな

1 った (Sjöblom *et al.*, 1998)。しかし、F1 (102×C3H) 交雑種雄マウス及び Lewis 雄ラット
2 に EB (40、80 mg/kg) を、マウスに DEB (15、30 mg/kg)、及びラットに DEB (0、20、
3 30、3×10、40 mg/kg) を腹腔内投与した試験で、精母細胞に染色体異常を生じ、雄性生殖
4 細胞に対する毒性は EB より DEB で強く、マウスよりラットで強かった (Xiao and Tates,
5 1995)。

6
7 Kirman らはレビューの中で、1,3-ブタジエンの代謝物である EB、EBD 及び DEB が変異
8 原性及び発がん性の原因物質であり、これらの変異原性の相対的な強さは、DEB>>EB>EBD
9 の順であると報告している (Kirman *et al.*, 2010)。

11 1-3-4 変異原性の評価

12 人において遺伝毒性の誘発が示唆されており、*in vitro* 及び *in vivo* の変異原性試験におい
13 て、多くの試験で明確な陽性を示していることから、1,3-ブタジエンは変異原性を有する物
14 質と評価した。

16 1-4 発がん性

17 1-4-1 人への影響

18 (1) 経口暴露

19 常温でガスであり、人への影響 (経口経路) における情報は得られなかった。

21 (2) 吸入暴露

22 1,3-ブタジエンの吸入による発がん性影響について、人に対する疫学調査の結果を **表**
23 **1-7** に示す。1,3-ブタジエンの疫学調査は、1,3-ブタジエン製造工場 (3 コホート)、SBR 工
24 場 (4 コホート)、SBR 工場に隣接する高校に対する調査 (1 コホート)、及び空気中の 1,3-
25 ブタジエン濃度と小児がんの関係を調べた研究がある。

27 ①Texaco コホート

28 米国テキサス州の 1,3-ブタジエン製造工場で勤務した男性作業員 2,586 人のコホートにお
29 ける死亡率が Downs ら (1987) によって報告されて以来、繰り返しの追跡研究が行われ
30 (Divine, 1990、Divine *et al.*, 1993、Divine and Hartman 1996)、最終的に 1943~1996 年の間
31 に半年以上勤務した男性作業員 2,800 名のコホートに対して調査された。1,3-ブタジエン以
32 外の化学物質への暴露の情報は不明である。1999 年までに計 1,422 人の死亡例があった。
33 全がんによる死亡例は 333 例で、このうちリンパ系及び造血系腫瘍が 50 例あり、標準化死
34 亡比 (SMR: standardized mortality ratio) は 1.41 (95%CI: 1.05-1.86) と有意であった (Divine
35 and Hartman, 2001)。

37 ②Union Carbide コホート

38 米国ウェストバージニア州の 3 箇所の工場内で 1940 年から 1979 年に 1,3-ブタジエン製造
39 部署に勤務していた男性を対象としたコホート研究が行われた。1,3-ブタジエンのみを製造
40 する部署で、ベンゼン及びエチレンオキシドの製造には従事しない部署の作業員を対象と
41 した。364 人の作業員のうち、277 人は第二次世界大戦中にゴム保存工場に勤務していた。
42 1990 年調査時において、185 例の死亡が確認され、がんによる死亡 48 例で全がんの SMR
43 は増加していなかったが、リンパ肉腫及び細網肉腫の SMR が 5.77 (95%CI: 1.57~14.8) で
44 有意な増加を示した (Ward *et al.*, 1995; 1996b)。

1
2 ③Shell oil コホート

3 米国の1,3-ブタジエン製造工場において1948年から1989年までの間に1,3-ブタジエンの
4 暴露を受けたと考えられる男性作業員614名を対象にコホート調査が行われた。暴露期間
5 は1年未満から20年(平均7.6年)であった。24例の死亡のうち、がんによる死亡は4名
6 で2例が肺がんであったが、リンパ造血系のがんは1例もなかった(Cowles *et al.*,1994)。
7 同じコホートに対する追跡研究において、死亡は61例になり、がんによる死亡が16例生
8 じ、リンパ系及び造血系腫瘍による死亡が3例みられたが、SMRは有意でなかった(Tsai *et*
9 *al.*, 2001)。

10
11 ④タイヤ工場コホート

12 米国オハイオ州のタイヤ工場でSBR製造に2年以上従事した男性作業員6678名のコホー
13 トにおいて、1964年～1972年の9年間の死亡を調査した結果、胃がん、前立腺がん、リン
14 パ系及び造血系腫瘍などのSMRの増加が確認された。特に、40～64歳の活動的な年齢層に
15 限った解析で白血病のSMRが3.15と高値を示した(McMichael *et al.*, 1974)。1964～1973
16 年の10年間の死亡例を作業エリアに分けて追跡調査では、リンパ系及び造血系腫瘍による
17 全死亡が51例、リンパ性白血病による全死亡は14例あり、これらの死亡については合成
18 作業に従事していた作業員の相関関係が最も強かった(McMichael *et al.*, 1976)。

19
20 ⑤NIOSH コホート

21 米国の2つのSBR製造工場で6か月間以上従事した白人男性の死亡率調査がNIOSHによ
22 って行われた。1943～1976年の間にA工場に勤務した作業員1,662名及び1950～1976年の
23 間にB工場に勤務した作業員1,094名を1976年3月末まで調査した結果、A工場では252
24 例の死亡中リンパ系及び造血系腫瘍による死亡9例[SMR 1.55]がみられ、白血病5例[SMR
25 2.03]が最も高いSMRを示した。また、1943年1月から1945年12月までに新規雇用された
26 作業員(戦時中のSBR製造に携わった高暴露群)に限定したSMRは、いずれも高値を示
27 し、白血病のSMRは2.78であった。一方、B工場では80名が死亡し、リンパ系及び造血
28 系腫瘍による死亡例は2例[SMR, 0.78]であった(Meinhardt *et al.*, 1982)。同様のコホートを
29 1981年12月末(B工場)または1982年12月末(A工場)まで追跡調査した結果、A工場
30 の死亡は390例に、B工場の死亡は148例になったが、追加調査での新知見は、A・B工場
31 で気管支・肺の悪性腫瘍によるSMRに増加が認められた点と、A工場でのリンパ系肉腫及
32 び細網肉腫3例が5例(高暴露群2例による死亡)になりSMRの増加が見られた点のみで
33 あった(Lemen *et al.*, 1990)。

34
35 ⑥JHU コホート

36 米国及びカナダの8つのSBR製造工場において、1943年から1979年までに最低1年製
37 造に関わった男性従業員13,920名を対象としたジョンホプキンス大学(JHU)の死亡率調
38 査では、黒人男性の動脈硬化性心臓疾患のSMRが1.28だったのを除き、全体としては死亡
39 率の増加はみられなかった(Matanoski and Schwartz, 1987)。しかし、同一コホートを対象と
40 した追跡調査では、最も1,3-ブタジエンへの暴露量が多いと推測される製造作業員の集団に
41 において、「その他のリンパ性腫瘍」による死亡が9例で、SMRが2.60(95%CI: 1.19～4.94)
42 と有意な増加を示した[SMR, 2.60]。製造作業員を人種別に分類調査すると、白血病の有意
43 な過剰死亡率が黒人に認められた[3例; SMR, 6.56](Matanoski *et al.*, 1990)。同一コホート
44 を対象としたコホート内症例対照研究が、Matanoskiら(1989)、Santos-Burgoaら(1992)、
45 Matanoskiら(1993)、及びMatanoskiら(1997)によって報告されている。

1 ⑦UAB コホート

2 米国及びカナダの 8 か所の SBR 製造工場に 1943～1991 年に 1 年以上勤務した作業者
3 17,964 人を対象として University of Alabama (UAB) が行った調査がある (Delzell *et al.*, 1995 ;
4 unpublished data, U.S. EPA 2002 より 2 次引用)。この研究は JHU コホートが対象とした 8 工
5 場中 7 工場 (1970 年に開始した 1 工場を除く) と NIOSH コホートが対象とした 2 工場を 1
6 つにまとめた計 8 か所を対象としているため、前述 2 研究とコホート対象者が重複してい
7 る。この同一コホートを対象とした研究は Delzell ら (1996) として最初に掲載されており、
8 同工場に半年以上従事した作業者 15,649 名 (白人 87%、黒人 13% ; 75% が 1,3-ブタジエン
9 暴露、83% がスチレン暴露) を対象に、がんによる死亡率調査を行った。がんによる死亡
10 950 例中、白血病については過剰死亡がみられ、特に、研究開発部門作業者の死亡 10 例の
11 SMR が 4.3 と高い値を示した。同作業者に対する再解析は、Sathiakumar ら (1998) によっ
12 て報告されている。更に、1998 年まで 17,924 名の男性作業者を追跡調査し、1992 年までに
13 1 年以上従事した作業者に対し再解析が Sathiakumar ら (2005) 及び Delzell ら (2006) によ
14 り報告されている。白血病による死亡例は 71 例 [SMR, 1.16; 95%CI, 0.91～14.7] で、対照群別
15 でみた場合に雇用後年数が 20～29 年で、かつ 10 年以上作業に従事した群で SMR は最大値
16 であった [19 例; SMR, 2.58]。また作業エリア別の調査では研究開発業務での SMR が最高値
17 であった [14 例; SMR, 3.26; 95% CI, 1.48～5.46]。慢性リンパ性白血病は凝固作業で高値の
18 SMR を示した [5 例; SMR, 6.07]。一方、骨髄性白血病による過剰死亡率は保守管理作業 [急
19 性型 5 例; SMR, 2.95] 及び研究開発業務 [慢性型 3 例; SMR, 5.22] で高かった。死亡率と時給労
20 働者か否か、雇用後年数又は作業年数の要素との関連性はなかった。また、同上コホート
21 では、8 か所の工場の女性作業者におけるがんの死亡率調査も行われており、肺及び膀胱の
22 がんについて、SMR の有意な増加がみられたが、職業暴露以外の要素が関連している可能
23 性が示唆された (Sathikumar and Delzell, 2007; 2009)。更に、同一のコホートのうち、1,3-ブ
24 タジエンや他の化学物質 (スチレン、ジメチルジチオカーバメイトなど) の推定暴露量が
25 分かる 6 か所の工場の従業者について、より正確な累積暴露量を考慮した発がんの率比を
26 調査した結果、1,3-ブタジエン暴露によるリスクの増加傾向が確認され、特に白血病との関
27 係が顕著であることが分かった (Macaluso *et al.*, 1996, Delzell *et al.*, 2001, Macaluso *et al.*, 2004,
28 Graff *et al.*, 2005、Cheng *et al.*, 2007)。

29
30 ⑧テキサス州 Port Neches-Groves 高校コホート

31 米国テキサス州の SBR 工場に隣接する Port Neches-Groves 高校に 1963-1993 年に通ってい
32 た生徒 15,403 人 (男性 : 7,882 人、女性 : 7,521 人) を対象にした死亡調査では、女性では
33 死亡率に影響が認められなかったものの、男性ではリンパ造血系がんの SMR が 1.64、白血
34 病の SMR が 1.82 であったが有意でなかった (Loughlin *et al.*, 1999)。

35
36 ⑨テキサス州小児がん

37 米国テキサス州で、1,3-ブタジエン及びベンゼンの空気中濃度と子供の血液がん発生率と
38 の関連性を調べるため、997 人のリンパ造血系がんの子供 (1995 年-2004 年診断) と、空気
39 中の濃度を調査した結果、1,3-ブタジエン暴露と白血病発症率の増加に相関がみられた [率比
40 (RR) , 1.40; 95% CI: 1.07～1.81]。1,3-ブタジエン暴露と急性骨髄性白血病及び急性リンパ
41 性白血病の発生率の RR はそれぞれ、1.68 [95% CI: 0.84～3.35] 及び 1.32 [95% CI: 0.98～1.77]
42 であった。1,3-ブタジエン暴露濃度とリンパ腫の発生率との間には相関はみられなかった。
43 なお、白血病の過剰発生率はベンゼン暴露レベルとの間でもみられた (Whitworth *et al.*,
44 2008)。

45
46 IARC は疫学知見について以下のように総括している。SBR 及び 1,3-ブタジエン製造工

1 場での疫学研究結果は明らかに血液リンパ系の悪性腫瘍のリスク増加を示しており、SBR
2 工場の研究結果は白血病の過剰リスクを示し、1,3-ブタジエンへの累積暴露と用量-反応相
3 関を示している。一方、1,3-ブタジエン工場での研究結果は白血病及び悪性リンパ腫の両
4 方による血液リンパ系の悪性腫瘍の過剰発生を示している。1,3-ブタジエン暴露と血液リ
5 ンパ系器官のがんとの相関性の証拠は環境中 1,3-ブタジエン濃度と子供の白血病のリスク
6 増加との相関性に関する知見によっても支持される。血液リンパ系の悪性腫瘍の病型との
7 相関性については、主として症例数が少ないことによりリスク推定値の精度が不十分であ
8 り、疫学的な証拠としては弱い。しかし、悪性リンパ腫と白血病を区別した場合に、白血
9 病に対する証拠は十分である (IARC, 2012)。

表 1-7 主な疫学研究の死因分類による男性の標準化死亡比(SMR)のまとめ

SMR[死亡者数] (95%CI)		①Texaco	②Union Carbide	③Shell oil	④タイヤ工場	⑤NIOSH		⑥JHU		⑦UAB	⑧テキサス高校	
		1,3-ブタジエン製造工場			スチレン-1,3-ブタジエンゴム (SBR) 製造工場							SBR工場隣接
引用文献		Divine and Hartman, 2001	Ward <i>et al.</i> , 1995 ; 1996b	Tsai <i>et al.</i> , 2001	McMichael <i>et al.</i> , 1974	Meinhardt <i>et al.</i> , 1982		Matanoski <i>et al.</i> , 1990		Sathiakumar <i>et al.</i> , 2005; Delzell <i>et al.</i> , 2006	Loughlin <i>et al.</i> , 1999	
コホート対象者数		2800	364	614	6,678	2,756		12,110 (白人 10915 ; 黒人 1,195)		17,924	15,403 (男性 7,882)	
死因	ICD7,8,9 の分類 ²	全群	全群	全群	全群 40-84 歳 /40-64 歳	A工場 全群/高暴露 ^{*1}	B工場	全群/黒人	製造部門全労働者/黒人	全群/研究開発部門労働者	男性全群	
全がん		0.90 [333] (0.81-10.1)	1.05 [48] (0.78-1.40)	0.55 [61] (0.42-0.70)	1.04/1.09 [351]	0.78/0.86 [45/39]	0.53 [11]	0.85/0.92 [518/64] (0.78-0.93 /0.71-1.18)	0.92/1.15 [124/19] (0.75-1.09 /0.69-1.79)	0.92 [1608] (0.88-0.97)	1.22 [31] (0.83-1.73)	
リンパ造血系がん	7:200-205 8:200-209 9:200-208	1.41 [50] (1.05-1.86)	1.75 [7] (0.70-3.61)	1.06 [3] (0.22-3.11)	ND	1.55/2.12 [9/9]	0.78 [2]	0.97/1.46 [55/7] (0.73-1.26 /0.59-3.01)	1.46/5.07 [19/6] (0.88-2.27 /1.87-11.07)	1.06 [162] (0.90-12.3)	1.64 [12] (0.85-2.87)	
リンパ肉腫及び細網肉腫	200	2.03 [9] (0.93-3.86)	5.77 [4] (1.57-14.8)	- [1]	2.26/2.51 [14/6]	1.81/2.24 [3/3]	1.32 [1]	0.61/1.32 [7/1] (0.25-1.26/-)	0.38/5.32 [1/1]	ND	ND	
ホジキン病	201	1.61 [4] (0.44-4.11)	- [0]	- [0]	ND	1.15/2.13 [1/1]	- [0]	1.20/- [8/0] (0.52-2.37/-)	1.20/- [2/0] (0.15-4.35/-)	1.11 [12] (0.58-19.5)	1.46 [2] (0.18-5.28)	
多発性骨髄腫	203	1.27 [7] (0.51-2.61)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.95 [26] (0.62-1.40)	ND	
ホジキン病以外リンパ腫	200, 202	1.48 [19] (0.89-2.31)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.00/1.17 [53/5] (0.75-1.30 /0.38-2.74)	ND	
白血病	7:204 8:204-207 9:204-208	1.29 [18] (0.77-2.04)	1.23 [2] (0.15-4.44)	- [0]	1.28/3.15 [16/11]	2.03/2.78 [5/5]	1.01 [1]	0.96/2.18 [22/4] (0.60-1.46 /0.59-5.60)	1.34/6.56 [7/3] (0.53-2.76 /1.35-19.06)	1.16/3.26 [71/14] (0.91-14.7 /1.48-5.46)	1.82 [6] (0.67-3.96)	
他のリンパ造血器系腫瘍	脚注	1.32 [18] ^a (0.78-2.08)	0.75 [1] ^b (0.02-4.17)	1.32 [2] ^b (0.16-4.77)	ND	- [0] ^c	- [0] ^c	1.11/1.16 [17/2] ^d (0.64-1.77 /0.14-4.20)	2.60/4.82 [9/2] ^d (1.19-4.94 /0.59-17.62)	ND	2.05 [4] ^d (0.56-5.26)	
胃がん	151	0.47 [7] (0.19-0.97)	2.41 [5] (0.79-5.63)	ND	1.87/2.19 [39/12]	ND	ND	1.05/1.45 [34/9] (0.73-1.46 /0.66-2.76)	0.57/0.70 [4/1] (0.15-1.45/-)	0.85 [64] (0.65-1.08)	ND	

前立腺がん	185	0.96 [34] (0.67-13.4)	ND	ND	1.42/1.47 [49/6]	ND	ND	0.88/1.18 [37/9] (0.62-1.22 /0.54-2.24)	ND	1.04/0.84 [154/6] (0.88-1.21 /0.31-1.84)	ND
-------	-----	---------------------------------	----	----	----------------------------	----	----	--	----	---	----

*¹:1943-1945年に新規雇用された労働者(戦時中のSBR製造に携わった高暴露群);*²: ICD:International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (疾病及び関連保健問題の国際統計分類)」、分類について記載のないものについては、病名により分類した。

^a: ICD8[202,203,208]; ^b: ICD8[202,203,208,209]; ^c:ICD7[202,203,205] ; ^d:ホジキン病・白血病以外のリンパ造血器系腫瘍 (ICD 不明)

SMR: standardized mortality ratio (標準化死亡比) , ND: no data

1 1-4-2 動物への影響

2 (1) 経口暴露

3 常温でガスであり、実験動物への影響（経口経路）における情報は得られなかった。

5 (2) 吸入暴露

6 実験動物に関する発がん性（吸入）の結果を表 1-8 に示す。

7
8 雌雄の B6C3F1 マウス（60 匹/性/群）に 1,3-ブタジエン 0、1,000、5,000、10,000 ppm（0、
9 2,250、11,250、22,500 mg/m³）を 2 時間単回吸入暴露し 2 年間観察した試験では、体重及び
10 生存率に影響は認められず、組織学的検査の結果、非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生に影響は
11 認められなかった（Bucher *et al.*, 1993）。

12
13 U.S.NTP の初回試験では、雌雄の 8-9 週齢 B6C3F1 マウス（50 匹/性/群）に 1,3-ブタジエン
14 0、625、1,250 ppm（0、1,380、2,760 mg/m³）を 6 時間/day、5 日/週、61 週間吸入暴露した。
15 雌雄に自然発生率の低い心臓の血管肉腫がみられ、雄の 625 ppm 群及び雌の 625 ppm 群以上
16 で有意であった。また、悪性リンパ腫、肺の肺泡及び細気管支の腺腫/がんが 625 ppm 群以上
17 に認められた。その他、雌では有意に増加した腫瘍として、前胃の乳頭腫又はがん、肝細胞
18 の腺腫/がん、乳腺の腺がん、卵巣の顆粒膜細胞腫がみられた（Huff *et al.*, 1985; U.S. NTP, 1984）。

19
20 1,3-ブタジエンの発がんの暴露濃度と暴露期間との関連を評価するために、U.S.NTP は
21 B6C3F1 マウスを用いて補足的な試験を行った。雄マウス（50 匹/群）に 1,3-ブタジエン 6 時
22 間/day、5 日/週で 200 ppm（440 mg/m³）を 40 週間、312 ppm（690 mg/m³）を 52 週間、625 ppm
23 （1,380 mg/m³）を 13 週間または 26 週間暴露し、第 104 週まで非暴露で維持した。その結果、
24 暴露期間より暴露濃度の高さが発がんに影響することが示唆された。いずれの投与群でも、
25 リンパ腫、心臓血管肉腫、肺の腺腫/がん、前胃の乳頭腫/がん、ハーダー腺の腺腫/がん、又
26 は肝細胞の腺腫/がんなど後述する 2 年間試験と同様の腫瘍が確認された（Melnick *et al.*,
27 1990）。

28
29 U.S.NTP の追加試験では、雌雄の 6.5 週齢 B6C3F1 マウス（70~90 匹/性/群）に 1,3-ブタジ
30 エン 0、6.25、20、62.5、200、625 ppm（0、14、44、138、440、1,380 mg/m³）を 6 時間/day、
31 5 日/週、2 年間暴露した。2 年間暴露では、最低用量である 6.25 ppm で雌に肺（肺泡及び細
32 気管支）腫瘍の増加が認められた。これよりも高濃度暴露群の雌雄において、リンパ腫、心
33 臓血管肉腫、肺泡及び細気管支の腺腫/がん、前胃の乳頭腫/がん、ハーダー腺の腺腫/がん、
34 肝細胞の腺腫/がんが認められた。また、雌では乳腺の腺がん、良性及び悪性の卵巣顆粒膜細
35 胞腫の発生率が有意に増加した。雌雄の 625 ppm 暴露群における 23 週以降の主要死亡原因
36 は悪性リンパ腫であった（U.S. NTP, 1993）。

37
38 雄 B6C3F1 マウス（5 匹/群）及び内因性の白血病レトロウイルスのない雄 NIH Swiss マウ
39 ス（5 匹/群）に、1,3-ブタジエンの 0 及び 1,250 ppm（0、2,760 mg/m³）を 6 時間/day、5 日/
40 週で最長 1 年まで全身吸入暴露した結果、胸腺のリンパ腫の発生頻度は B6C3F1 マウスで 57%
41 （34/60）、NIH Swiss マウスで 14%（8/57）であった。このことから、内因性の白血病レトロ
42 ウイルスがない場合、1,3-ブタジエンのリンパ腫誘発に対して抵抗性を示す可能性が示唆さ
43 れている（Irons *et al.*, 1987b; 1990）。一方、IARC のワーキンググループは Swiss マウスでは
44 心臓の血管肉腫及びリンパ腫の誘発の感受性が低く、これらの腫瘍の発生には遺伝的要因が
45 関与している可能性を指摘している（IARC, 2008）。

46
47 4-5 週齢 SD ラット（110 匹/性/群）に 1,3-ブタジエン 0、1,000、8,000 ppm（0、2,250、18,000

1 mg/m³) を6時間/day、5日/週、1年又は2年間吸入暴露した試験で、2年暴露で発生頻度が
 2 有意に増加した腫瘍は、雄の高用量群で膵臓外分泌腺の腺腫と精巣のライディッヒ細胞腫、
 3 雌で甲状腺濾胞上皮細胞腺腫/がん(高用量群)及び乳腺腺腫/がん(両群)であった。その
 4 他、子宮の肉腫(両群)及びジンバル腺(高用量群)も腫瘍頻度の増加を示した(Owen and
 5 Glaister, 1990; Owen *et al.*, 1987)。
 6
 7
 8

表 1-8 1,3-ブタジエンの発がん性試験結果(吸入)

動物種等	投与期間	投与量	結 果	発がん LOAEC	発がん NOAEC	文 献
マウス B6C3F 1 雌雄	2 時間(単 回)	0、1,000、5,000、 10,000 ppm	影響なし	ND	10,000 ppm	Bucher <i>et al.</i> , 1993
マウス B6C3F 1 雌雄	61 週間、 6 時間/day、 5 日/週	0、625、1,250 ppm	625 ppm 以上 雄：悪性リンパ腫、肺泡/細気管 支の腺腫又はがん 雌：心臓の血管肉腫(転移巣含 む)、悪性リンパ腫、肺泡/細気 管支の腺腫又はがん、前胃の乳 頭腫又はがん	625 ppm (1,380 mg/m ³)	ND	Huff <i>et al.</i> , 1985; U.S. NTP, 1984
マウス B6C3F 1 雄	13・26 週間 6 時間/day、 5 日/週	625 ppm	リンパ腫、心臓血管肉腫、肺の 腺腫/がん、前胃の乳頭腫/がん、 ハーダー腺の腺腫/がん、肝細胞 の腺腫/がん	625 ppm (1,380 mg/m ³)	ND	Melnick et al., 1990; U.S. NTP, 1993
	40 週間 6 時間/day、 5 日/週	200 ppm	リンパ腫、心臓血管肉腫、肺の 腺腫/がん、ハーダー腺の腺腫/ がん、肝細胞の腺腫/がん	200 ppm (440 mg/m ³)	ND	
	52 週間 6 時間/day、 5 日/週	312 ppm	リンパ腫、心臓血管肉腫、肺の 腺腫/がん、前胃の乳頭腫/がん、 ハーダー腺の腺腫/がん、肝細胞 の腺腫/がん	312 ppm (690 mg/m ³)	ND	
マウス B6C3F 1 雌雄	2 年間、 6 時間/day、 5 日/週	0、6.25、20、 62.5、200、 625 ppm	6.25 ppm 以上：肺泡/細気管支に おける腺腫/がんが有意に増加	6.25 ppm (14 mg/m ³)	ND	U.S. NTP, 1993
マウス B6C3F 1 雄	1 年間 6 時間/day、 5 日/週	1250 ppm	胸腺リンパ腫 (34/60: 57%)	1250 ppm	ND	Irons <i>et al.</i> , 1989; Irons <i>et al.</i> , 1990
マウス NIH Swiss 雄	1 年間 6 時間/day、 5 日/週	1250 ppm	胸腺リンパ腫 (8/57: 14%)	1250 ppm	ND	

動物種等	投与期間	投与量	結 果	発がん LOAEC	発がん NOAEC	文 献
ラット SD 雌雄	2年間、 6時間/day、 5日/週	0、1,000、 8,000 ppm	1000 ppm 以上：乳腺腺腫/がん、 子宮の肉腫（両群）	1,000 ppm (2,200 mg/m ³)	ND	Owen <i>et al.</i> , 1987; Owen and Glaister, 1990

1 ND : not determined

2 1-4-3 活性代謝物の発がん性

3 B6C3F1 マウス（56 匹/性/群）又は SD ラット（56 匹/性/群）に DEB を 0、2.5 又は 5.0 ppm
4 で 6 時間/day、5 日/週で 6 週間吸入暴露し、試験開始後 18 か月後に腫瘍発生を調べた試験に
5 おいて、マウスでは雌にハーダー腺の腫瘍頻度の増加（0/40、2/42、5/36*）がみられた。同
6 様に、ラットでは雌に鼻の扁平上皮がんの頻度増加（0/47、11/48*、21/48*）がみられた
7 （Henderson *et al.*, 1999; 2000）。

8
9 雄 Swiss マウス 30 匹（Van Duuren *et al.*, 1963）及び雌 Swiss マウス 30 匹（Van Duuren *et al.*,
10 1965）に DEB を週 3 回（100 mg/回）経皮投与（塗布）し生涯観察した発がん性試験で、皮
11 膚適用局所に腫瘍発生が認められている。

12
13 雌雄の A/J マウス（15 匹/性/群）に DEB（34.8-2232 µM/kg）を週 1 回 12 週間腹腔内投与し、
14 39 週間後に肺を観察した試験で、いずれの投与群においても腫瘍頻度の増加（40-50%）が
15 みられた（Shimkin *et al.*, 1966）。

17 1-4-4 発がん性のメカニズム

18 以下に示す情報は、IARC の評価（IARC, 2012）の内容をまとめたものである。

19
20 ラットの肝臓、肺、腎臓中の以下に示す DNA 付加体は、グアニンの N7 位で形成される（N7-
21 (2-hydroxy-3-butenyl) guanine (G1)、N7- (1- (hydroxymethyl) -2-propenyl) guanine (G2)、
22 N7- (1- (hydroxymethyl) -2,3-dihydroxypropyl) guanine (G3)、N7- (2,3,4-trihydroxybut-1-yl)
23 guanine (G4))。また、EB による G4 付加体の量は G1 及び G2 付加体より多い（Koc *et al.*,
24 1999）。G4 付加体は 62 ppm（137 mg/m³）の 1,3-ブタジエン暴露でプラトーに達するのに対
25 し、G1 及び G2 付加体は、625 ppm（1381 mg/m³）暴露までは、ほぼ直線的に増加する。Powley
26 ら（2005）は、EBD を暴露したマウス及びラットのヘモグロビン-THbVal 付加体の形成、
27 DNA-G4 付加体の形成、及び脾臓 T-セル *Hprt* 変異の用量相関の関係が類似していることか
28 ら、EBD の変異原性や発がん性への関与が示唆されると報告している。N7-グアニン付加体
29 は偶発的な脱プリン反応を起こし、DNA の脱プリン部位をそのままの状態にする。エポキシ
30 化した代謝物は、シトシンの N3 位、アデニンの N1 と N6 位及びグアニンの N1 と N2 位の
31 付加体形成と塩基対合に関与する部位とも反応し得る（Selzer & Elfarra, 1996a, b, 1997; Zhao
32 *et al.*, 1998; Zhang & Elfarra, 2004）。1,3-ブタジエンを暴露した労働者のリンパ球には
33 N1-trihydroxybutyladenine 付加体の増加が認められた（Zhao *et al.*, 2000）。EB による N1-アデ
34 ニンのアルキル化、そしてデオキシイノシン形成下の脱アミノ化は重篤な変異原作用である
35 （Rodriguez *et al.*, 2001）。したがって、DNA 複製時にデオキシイノシンがシトシンと塩基対
36 形成し、A→G 変異を起こしていると考えられる。DEB は DNA-DNA 架橋を形成させる二官
37 能性アルキル化剤である。DEB は最初に DNA の N7 位のグアニンをアルキル化し、N7-
38 (2'-hydroxy- 3',4'-epoxybut-1'-yl) -guanine モノ付加体を形成する（Tretyakova *et al.*, 1997）。

1 エポキシ化した代謝物の付加体は、加水分解により N7- (2',3',4'-trihydroxybut-1'-yl) -guanine
2 を形成するか、別のグアニンの N7 位やアデニンの N1 位と反応することも稀に存在することが
3 が報告されている。後者の反応は、1,4-bis- (guan-7-yl) -2,3-butanediol 及び 1- (guan-7-yl) -4-
4 (aden-1-yl) -2,3-butanediol の架橋を形成する (Goggin *et al.*, 2009)。これらの DEB 特有の 2
5 つの DNA-DNA 架橋は、625 ppm の 1,3-ブタジエンを暴露したラット及びマウスで観察され
6 たが、マウスではより多くの架橋が形成された (Goggin *et al.*, 2009)。これらの DNA 鎖間
7 又は DNA 鎖内の脱プリン化は、突然変異や欠失変異を引き起こす。DEB がアデニン N6 位
8 で DAN をアルキル化する時は、環外アデニン付加体の方が DNA-DNA 架橋体より優先的に
9 形成される (Antsyovich *et al.*, 2007)。DEB は DNA-DNA 架橋を形成することによって遺伝
10 毒性や変異原性を示す最も強い代謝物であると考えられる。

11 1,3-ブタジエンとそのエポキシ化代謝物は、マウス及びラットの様々な組織や様々な試験系
12 で遺伝毒性を発現する。1,3-ブタジエンとその代謝物 (EB と DEB) の変異原性を *lac-I* マウス
13 及び人並びにげっ歯類の細胞を用いて調べた結果、親物質及び代謝物について AT→TA トラ
14 ンスバージョンが増加した (Recio *et al.*, 2001)。また、EBD 及び DEB をチャイニーズハムスタ
15 ー CHO-K1 細胞の *Hprt* 座における変異を調べた結果、EBD は DEB の約 100 倍の変異原性を示
16 し、EBD は欠失、GC→AT トランジション及び AT→GC トランジションを、DEB は、欠失、
17 GC→AT トランジション及び AT→TA トランスバージョンを起こし、グアニン、アデニンへの
18 作用は、DNA 付加体形成のプロファイルと一致した (Lee *et al.*, 2002)。Fernandes 及び Lloyd
19 (2007) は、2'-deoxyuridine 付加体という特定の 1,3-ブタジエン由来付加体を含む DNA の修復
20 では、GC→AT トランジションを起こすと報告している。また、*in vitro* では、これらの部位は、
21 DNA 損傷乗越修復が妨げられていた。*mEH* 遺伝子の機能の不足しているマウスは、野生型マ
22 ウスより 1,3-ブタジエンや DEB に対する変異原性の感受性が高いことから、感受性に関する
23 マーカーを特定し得ることが示唆されている (Wickliffe *et al.*, 2003)。

24 エポキシド加水分解酵素 (EH) の活性は、人で個体差が認められている。1,3-ブタジエンを
25 暴露している労働者でも、EH の活性が低いマイナーな遺伝子型を持つ人が 1,3-ブタジエンの遺
26 伝毒性に対して感受性が高かった (Abdel-Rahman *et al.*, 2001, 2003)。一方、*HPRT* 突然変異試
27 験又は SCE 試験の結果に、*GSTM1* 又は *GSTT1* 遺伝子多型による影響は認められなかった
28 (Abdel-Rahman *et al.*, 2001)。職業暴露者における *HPRT* 突然変異や染色体異常は、Zhang ら
29 (2004)、Albertini ら (2001, 2007)、Lovreglio ら (2006) 及び Wickliffe ら (2009) の報告で
30 は認められておらず、また特定の遺伝子型との関係は示唆されていないが、様々な外因要素に
31 より結果は異なる可能性がある。*GSTT1* 遺伝子陽性は *GSTT1* 欠失と比較して、DEB のヒトリ
32 ンパ球における SCE 発生を有意に増加し (Wiencke *et al.*, 1995)、GST 経路が血中の DEB の解
33 毒化に重要である可能性を示唆している。EB は、人の末梢リンパ球で SCE や染色体異常を引
34 き起こす。G0 期のリンパ球でこのような影響が見られないのは、DNA 損傷部位の除去修復作
35 用によるものである (Kligerman *et al.*, 1999)。

36 エポキシ化代謝物の DNA 修復への影響は、他の試験の成績からも示されている。例えば、
37 ヌクレオチド除去修復作用が欠損しているマウスは、野生型マウスに対して 1,3-ブタジエンや
38 エポキシ代謝物に対する遺伝毒性の感受性が高い (Wickliffe *et al.*, 2007)。動物と人の発がん
39 性に関するメカニズムの関係性については、1,3-ブタジエンが引き起こす腫瘍の変異が人の腫
40 瘍でも関与していると報告されていることから、マウスの腫瘍に認められる *K-Ras*、*H-Ras*、
41 *p53*、*p16/p15*、 β -カテニン変異は、DNA への反応性と活性代謝物による遺伝毒性の結果と考え
42 られている。*K-Ras* 変異 (コドン 13 の G→C トランスバージョン) は、1,3-ブタジエンが引き
43 起こす心臓の血管肉腫や、肺、前胃、リンパ球のがんで一貫して認められている (Hong *et al.*,
44 2000; Sills *et al.*, 2001; Ton *et al.*, 2007)。マウスの脳の腫瘍は、概ね *p53* の G→A トランジ
45 ヲンである (Kim *et al.*, 2005)。がん抑制遺伝子の *p16* 及び *p15* も 1,3-ブタジエン由来のリンパ球

1 のがん重要な役割を担っている可能性がある (Zhuang *et al.*, 2000)。マウスの乳腺がんにつ
2 いては、*p53*、*H-Ras* 及び β -カテニンに変異が認められる (Zhuang *et al.*, 2002)。これらの結果
3 は、1,3-ブタジエンの発がん性に遺伝毒性的なメカニズムが根底にあることを示しているもの
4 と考えられる。遺伝毒性試験の結果は、DEB がエポキシ化代謝物の中で、最も強い遺伝毒性を
5 示しているが、中間代謝物に変異原性や発がん性にどのように影響を及ぼすかは不明である。
6

7 1-4-5 有害性評価値の導出

8 1,3-ブタジエンは常温でガスであり、経口暴露による毒性データが得られなかったため、
9 吸入暴露のデータに基づいて発がん性の評価を行った。

10 1,3-ブタジエンの吸入暴露による変異原性及び発がん性を評価した動物実験及び人の疫学
11 データによると、1,3-ブタジエンは変異原性を有する閾値のない発がん性物質である。また、
12 職業暴露者を対象とした複数のコホート研究においてリンパ造血系腫瘍の増加が認められて
13 おり、近年、これらの疫学データに基づくリスク推定が行われている。よって、本評価にお
14 ける発がん性の有害性評価値は、人の疫学データに基づき、リスクレベル 10^{-5} の実質安全量
15 (VSD) を算出することとした。

16 有害性評価値の算出に用いるユニットリスク (UR) としては、疫学研究で量-反応関係を示す知見がいくつか存在する。その中でも、最も規模が大きく、詳細な暴露評価や共存物質
17 等に対する適切な補正がなされている Delzell らの UAB コホート (SBR 合成工場) に関する
18 研究を基礎として、新しい暴露推定量を用いて量-反応関係を推定したスウェーデンのカロ
19 リンスカ研究所 (2004) に係る定量的データ (白血病 SMR の傾き $0.0038/\text{ppm}\cdot\text{year}$) が、相
20 当の確度を有する疫学研究に基づいて算出された数値と判断できる。環境省中央環境審議会
21 (2006a, b) は環境中有害大気汚染物質の指針値 (リスクレベル 10^{-5} の大気中濃度 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
22 を設定する際、この傾きを用いて白血病死亡に対する UR を $4.0 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出した。
23 本評価においても、この UR に基づき、吸入暴露の有害性評価値 (リスクレベル 10^{-5}) を **2.5**
24 **$\times 10^{-3} \text{ mg}/\text{m}^3$** ⁽¹⁾とする。経口暴露の有害性評価値は、人の体重を 50kg、1 日呼吸量を 20 m^3 、
25 吸収率 1.0 と仮定することにより、 **$1.0 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$** ⁽²⁾と換算できる。
26
27

28 1-5 有害性に関するその他の情報

29 1-5-1 生体内運命 (体内動態)

30 図 1-1 に、1,3-ブタジエンの代謝経路を示す。なお、以下に示す情報は、EU のリスク評
31 価 (EU-RAR, 2002) の内容をまとめたものである。
32

33 (1) 人に関する情報

34 人に関する体内動態の情報は限定的であり、吸入暴露による報告のみである。3-4 ppm の 1,3-
35 ブタジエンを吸入暴露した労働者の尿サンプルを調べた結果、1,3-ブタジエンはエポキシブテ
36 ン (1,2-epoxy-3-butene : EB) に代謝された後、加水分解されブテンジオールが形成されると考
37 えられた。また、労働者の血液中には EB のヘモグロビン付加体の存在が確認されている。尿
38 中代謝物として EB のメルカプトール酸抱合体は検出されなかったが、ブテンジオールのメル
39 カプトール酸 (グルタチオン) 抱合体が検出されたことから、EB の解毒には、加水分解によ
40 るブテンジオールへの代謝が役割を担っていることが示唆された。1,3-ブタジエンが経口及び

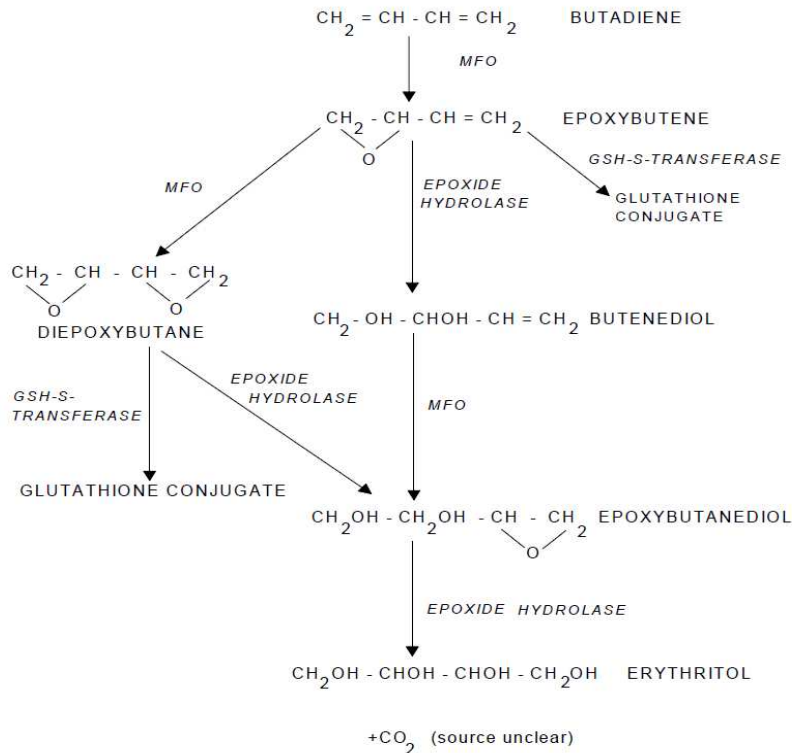
(1) 吸入経路の発がん性の有害性評価値 (リスクレベル 10^{-5}) = $10^{-5} / 4.0 \times 10^{-6} [(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}] = 2.5 [\mu\text{g}/\text{m}^3]$

(2) 経口経路の発がん性の有害性評価値 = $2.5 [\mu\text{g}/\text{m}^3] \times 10^{-3} \times 20 [\text{m}^3/\text{日}] / 50 [\text{kg}] = 1.0 \times 10^{-3} [\text{mg}/\text{kg}/\text{日}]$

1 経皮経路から吸収・代謝される可能性は、物理化学的特性を考慮しても完全に否定することは
 2 できないが、これらの経路による吸収の可能性は低いと予想される。

3
 4 (2) 動物に関する影響

5 げっ歯類及び人を除く霊長類における試験結果から、1,3-ブタジエンは肺から吸収されると
 6 考えられる。げっ歯類では、吸収・代謝は約 1,500 ppm までは単純な一次反応速度論に従い、
 7 それ以上は飽和状態になると考えられる。また吸収後は広く体全体に分布すると考えられる。
 8 1,3-ブタジエンの代謝は、CYP-P450 によって EB が形成されることから始まるが、後の代謝経
 9 路は複数あり、グルタチオン抱合、エポキシド加水分解酵素によるブテンジオールへの加水分解
 10 11 DEB の生成と、更なるエポキシ化などの可能性がある。また、エポキシ化及び加水分解反
 12 13 応は、最終的にエリスリトールの形成につながる可能性がある。二酸化炭素がどの段階で形成
 14 されるかについては明確ではないが、呼気からの排出が確認されている。げっ歯類と霊長類に
 15 16 における 1,3-ブタジエン及びその代謝物の排泄の主な経路は、尿中や呼気であり、わずかに糞便
 17 18 排泄も起こる。げっ歯類では、排泄は二相で 77-99%が半減期数時間で排泄され、残りは半減
 19 20 期数日で排泄される。1,3-ブタジエンの経口及び経皮暴露のトキシコキネティクスに関するデ
 21 ータは実験動物の情報も存在しないが、それらの吸収、代謝の影響に関しては無視できるレベ
 22 23 ルのものと予測される。また、鼻部吸入試験と全身吸入試験の比較からも、経皮吸収が重要な
 24 役割を担うという可能性を示す根拠はない。1,3-ブタジエンのトキシコキネティクスについて
 は量的な種差があり、ラットと比較してマウスは体重当たり約 4-7 倍の吸収・保持能力がある。
 さらに、1,3-ブタジエンの同レベル暴露において、マウスは代謝物である EB をラットの約 2-20
 倍生成する。ラット及びマウスでは血液中や様々な組織でジエポキシ化した代謝物は非常に低
 い濃度で検出されており、サルも血液中でも暫定的に代謝物として検出されている。DEB の組
 織中レベルは、ラットと比較してマウスにおいて一般的に高く、最高でラットの 163 倍という
 結果も存在する。



25
 26

図 1-1: 1,3-ブタジエンの代謝図(EU-RAR, 2002: 二次引用)

1
2

(3) *In vitro* 試験

3 人の組織を用いた *in vitro* 試験により、EB への代謝は肝臓、肺及び骨髄で起こると考えられ
4 る。マウスでは 1,3-ブタジエンの代謝に対して、肺と肝臓組織で同等の代謝活性を示した。一
5 方、ラット及び人においては、肺組織での代謝も行われるが、肝臓組織がより大きな代謝活性
6 を有していた。ラット及び人組織では、毒性の活性化経路よりも解毒経路が動力学的に優勢で
7 あったが、マウス組織ではラット及び人組織と比較して、活性化：解毒の比が高値であった。
8 マウスの肝臓と肺組織では、EB の解毒はグルタチオン抱合が主で、加水分解によるブテンジ
9 オールの生成がマイナー経路として考えられる。一方、人の肝臓と肺組織では、EB の解毒は
10 主に加水分解であり、グルタチオン抱合は一部である。

11 EB は、NADPH 存在下で、EBD と DEB を形成し、DEB の形成は 1,3-ブタジエンを適用した
12 マウスの肝臓で確認されている。しかし、EB を適用した CYP-P450 の cDNA 発現人肝ミクロ
13 ソームでは、DEB が形成されるものの、1,3-ブタジエン適用後の人又はラット肝臓組織では DEB
14 は形成されない。また、人の肺組織におけるモノエポキシドからジエポキシドへの代謝の可能
15 性を調べた結果、ジエポキシドは検出されなかった。人の肝臓組織は肺組織と比較して EB へ
16 の代謝活性が大きいと考えられるが、これは病変組織を用いた試験結果のため、データの解釈
17 には注意が必要である。また、人の肝臓組織における EB への代謝活性は個人差が大きいとい
18 う証拠があり、マウス以上の代謝活性を示す可能性もある。1,3-ブタジエンからモノエポキシ
19 ドへの代謝については、特定の P450 アイソザイムの関与が実証されており、P450 アイソザイ
20 ムの発現の違いが、*in vitro* で見られた個体差を説明できる可能性がある。

21
22

(4) (生理学的) 薬物動態モデル

23 1,3-ブタジエン及びエポキシド代謝物の組織レベルの特徴づけを試みるために数々の (生理
24 学的) 薬物動態モデルが開発されてきた。これらのモデルは概ね有用であり、1,3-ブタジエン
25 とエポキシド代謝物の動態の種差を理解する上で役立ったが、種差における感受性の違いにつ
26 いて、より明確な理解を提供するものではない。

27
28

(5) まとめ

29 *In vitro* 及び *in vivo* 試験の限られた情報の比較から、エポキシド代謝物の形成に関しては、人
30 はマウスよりもラットに類似しているものと考えられる。しかし、*in vitro* 試験で、ブタジエン
31 の酸化的代謝についてはかなりの個体差が認められた。*In vivo*、*in vitro* 及び (生理学的) 薬物
32 動態モデルにおいて実証されている種差による定量的なエポキシド代謝物形成能の違いは、ラ
33 ットとマウスの 1,3-ブタジエンに対する顕著な毒性の違いを部分的に説明しうるが、現在入手
34 可能な情報から考えて、その全てを説明しうるものではない。また、現在入手可能な *in vitro*
35 データが、人の 1,3-ブタジエン代謝活性について個体差があることを示していることから、感
36 受性の高い人がマウスと同等レベルで活性代謝物を形成する可能性を否定することもできな
37 い。

38

1-5-2 急性毒性

39 急性毒性試験については、信頼性の低い限定的な情報しか得られなかった。

40
41
42

(1) 人への影響

43 1,3-ブタジエンを 5 分間 10,000 ppm の吸入した結果として脈拍数のわずかな増加が認めら
44 れたが、血圧及び呼吸は著しい影響を受けなかった (Larionov *et al.*, 1934)。ボランティア 2
45 名に 2,000 ppm (7 時間)、4,000 (6 時間) 又は 8,000 ppm (8 時間) の 1,3-ブタジエンを暴露
46 した結果、用量依存性は認められなかったが、2,000 ppm 及び 4,000 ppm で眼に対する刺激性

1 が認められ、手先の安定性を計測する試験では、4,000 ppm で最も悪い成績を示した (Carpenter
2 *et al.*, 1944)。それぞれ 4 人のボランティアで行った独立した試験では、光に対する目の感
3 度が 1.7 ppm の 1,3-ブタジエン暴露で変化し、脳の α 波の脱同期化が 1.6 ppm 暴露で確認され
4 た (Ripp, 1965a,b, 1967)。それぞれのエンドポイントの無影響量は 1.6 ppm と 1.4 ppm であ
5 った。

7 (2) 動物への影響

8 ラットの 4 時間吸入 LC₅₀ 値は 129,000 ppm で、昏睡状態が 129,000 ppm を 1 時間暴露した後
9 に観察された。また、マウスにおける 2 時間吸入 LC₅₀ は、121,000 ppm であった (Shugaev, 1969)。
10 マウスでは 200,000 ppm の暴露を 6-10 分間又は 400,000 ppm の暴露 1 分間で昏睡をもたらし、
11 死亡は 400,000 ppm を 11-14 分暴露後に認められた (Killian, 1930)。Larionov ら (1934) は、
12 90,000-140,000.ppm (暴露時間不明) がマウスでの昏睡と死亡の最小濃度であると報告し、90,000
13 ppm 以上では、重度の鼻と気管支の炎症による呼吸器障害、過換気、肝臓と腎臓におけるうっ
14 滞充血が認められた (Killian, 1930; Larionov *et al.*, 1934)。ウサギでは、昏睡と死亡が

15 250,000 ppm (暴露時間不明) で認められ、鼻の刺激、肝臓及び腎臓におけるうっ滞充血も認
16 められた。しかし、150,000 ppm (25 分間) 程度では死亡は見られなかった (Larionov *et al.*, 1934)。
17 ウサギでは、90,000 ppm を 2 時間暴露後に軽度の白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、単
18 球増加が観察された (Pokrovskii and Volchkova, 1968; Volchkova, 1972)。ラット及びマウスの経
19 口 LD₅₀ 値は 5,480 mg/kg 及び 3,210 mg/kg と報告されている (Ripp, 1969)。

21 1-5-3 刺激性及び腐食性

22 皮膚刺激性に関する情報は得られていないが、人の高濃度暴露による皮膚刺激性の報告がない
23 ことから、1,3-ブタジエンは皮膚刺激性作用を示さないことが示唆されている。しかし、有
24 志者による試験や労働者の事故暴露などから、人における眼の刺激性があることが報告されて
25 いる。皮膚及び眼に対する腐食性はないと考えられる (EU-RAR, 2002; 2 次引用)。

27 1-5-4 感作性

28 感作性に関する情報は得られなかった。

30 1-6 有害性評価値に関する国内外の評価

31 一般毒性では、マウス 2 年間吸入暴露試験 (U.S. NTP, 1993) の 6.25 ppm 暴露群の雌にお
32 ける卵巢萎縮を指標に有害性評価値が算出されており、U.S. EPA (2002) は、BMD 法 (625
33 ppm は死亡率が高かったため除外) で得られた連続暴露補正 BMCL₁₀ = 0.88 ppm (1.94 mg/m³)
34 を UF1000 (種差: 3×固体差: 10×LOAEC: 10×DB 不足: 3) で除し RfC を算出している
35 (RfC = 0.88 ppm ÷ 1,000 = 0.9 ppb (2 µg/m³))。また、カナダ CEPA (2000) 及び IPCS・CICAD
36 (2001) は、BMD 法 (プラトー状態のため高濃度 2 群を除外) で得られた連続暴露補正 BMC₀₅
37 (0.57 mg/m³)・BMCL₀₅ (0.44 mg/m³) とグループ別推定暴露量を用い MOE を算出している。
38 一方、ATSDR (2012) は、マウスとラットの試験結果から毒性に種差 (代謝の違い) があ
39 ると判断し、マウスと人のデータを補完するための人の代謝データがなく、マウスのデータ
40 では過剰評価になる可能性があるため、慢性 MRL (Minimum Risk Level) を求めている。

41
42 生殖・発生毒性について、EU-RAR (2002) では、上述のマウス 2 年間吸入試験における
43 卵巢毒性の LOAEC 6.25 ppm を生殖影響の最小値としているが、全身毒性の 2 次影響である
44 可能性があり、生殖・発生に対する直接的な影響は不明であるとしている。なお、EU-RAR
45 (2002) では Hackett ら (1987a) 及び Morrissey ら (1990) のマウス発生毒性試験の LOAEC
46 について、U.S.EPA が選択した 40ppm ではなく 200 ppm としている。

1 U.S. EPA (2002) は、Hackett ら (1987a) 及び Morrissey ら (1990) のマウス発生毒性試
2 験の LOAEC40 ppm が短期投与として最も感受性の高い試験であるとしている。また、亜慢
3 性試験としては、優性致死試験 (Anderson *et al.*, 1998; Brinkworth *et al.*, 1998; Anderson *et al.*,
4 1993) の胚性致死を感受性の高い生殖影響としている。3 つの優性致死試験のうち 1 試験で
5 LOAEC が 12.5 ppm であったが、この値は他の優性致死試験では NOAEC であり、EPA は 3
6 試験の複合的な分析を行った結果、12.5 ppm を NOAEC 相当としている。U.S. EPA (2002)
7 は、これらの短期、中期の生殖・発生毒性影響と、前述の長期試験で見られた卵巣毒性をエン
8 ドポイントとしてそれぞれ RfC を求め、最小値であった卵巣毒性に基づく RfC=0.9 ppb を
9 評価値として採用している。

10 一方、CEPA (2000) 及び IPCS・CICAD (2001)、中環審 (2006a,b) など他の評価機関で
11 は、本物質の生殖・発生毒性に特化した POD の選定について言及していない。

12
13 ATSDR (2012) は、*in vivo* 試験では、マウスを用いた多数の染色体異常試験、小核試験及び
14 遺伝子突然変異試験で陽性であり、1,3-ブタジエンはマウスでは明らかな変異原性物質である
15 としている。さらに、複数の優性致死試験で陽性結果が得られており、1,3-ブタジエンは生殖
16 細胞変異原性を有することが示されている。人での変異原性に関する職業暴露例での結果では
17 陰性の報告もあるが、リンパ球の *hprt* 遺伝子突然変異頻度の増加が複数報告されており、染色
18 体異常試験でも一部陽性の結果が示されている。したがって、ATSDR (2012) は、限定的な証
19 拠ではあるが、1,3-ブタジエンは人でも変異原性を有する可能性を否定できないとしている。

20 さらに、1,3-ブタジエン及びその活性代謝物はラット、マウス及び人でヘモグロビン及び DNA
21 に結合し、付加体を形成することが明らかにされており、IARC は 1,3-ブタジエンが代謝され生
22 成した DNA-反応性エポキシドが直接作用的な変異原性物質であり、これによる変異原性が本
23 物質の発がん性を引き起こすメカニズムの主要段階であると結論している (IARC, 2012)。

24
25 1,3-ブタジエンの発がん性については、UAB のコホートデータを用いて、発がん性のユニ
26 ットリスク値等が算出されている。

27 U.S.EPA (2002) では、1,3-ブタジエンは明確な遺伝毒性を示し、リスク 1%増加が疫学デ
28 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
29 当と判断し、UAB コホート (Delzell ら 1995 ; 1996) の疫学調査を用い、85 歳までの白血病
30 発症について LEC_{01} を求めた。連続的環境暴露量は、職業的 1,3-ブタジエン暴露量から、年
31 間暴露日数 (240 日/365 日) と 1 日吸入空気量 ($10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3$) で補正を行い算出した。線形
32 モデル ($RR = 1 + \beta X$) より LEC_{01} を 0.254 ppm (0.561 mg/m^3)、過剰発がんユニットリスク推
33 定値を $0.04/\text{ppm}$ と算出した。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
34 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
35 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
36 スク (UR) 推定値は、 $3 \times 10^{-5} [(\mu\text{g/m}^3)^{-1}]$ ($0.08/\text{ppm}$) となった。

37 CEPA (カナダ ECHC) では、1,3-ブタジエンと白血病の関連について、Delzell ら (1995)
38 の生データを用いて以下に示す 2 段階の計算を行っている。第一段階は RR の算出であり、
39 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
40 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。
41 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
42 の情報によって層別化した。RR は 4 モデルでフィッティングし適合の良さを確認した結果、
43 $RR = (1 + X)^a$ が採用され、RR は 7.8 mg/m^3 と算出された。第二段階は TC_{01} の算出であり、
44 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職業
45 暴露の TC_{01} は $3.1\text{-}14.3 \text{ mg/m}^3$ であった。この職業暴露の TC_{01} から 1 日 8 時間、年 240 日の
46 暴露であると仮定して、一般環境暴露下の値 [$7.8 \text{ mg/m}^3 \times (8/24) \times (240/365) = 1.7 \text{ mg/m}^3$]
47 に変換し、一般環境暴露での 10^{-5} の発がんリスクレベルとして、 $1.7 \mu\text{g/m}^3$ を求めた (CEPA,
48 2000)。

49 中環審 (2006a, b) では、Delzell ら (2001) の疫学調査について、平均相対リスクモデル
50 を用いて評価したスウェーデンのカロリンスカ研究所 (Karolinska Institutet, 2004 : スウェー

1 デン語のため詳細不明)のユニットリスク算出方法を参考にした。暴露4区分の中央値とSMR
 2 の回帰直線の傾きを 0.0038/ppm 年とし、1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の連続的な職業暴露から一般環境下での連
 3 続暴露への変換を行った累積暴露量を 0.15 ppm 年 $[0.032 \times (365/240) \times (24/8)]$ 、バックグ
 4 ラウンドの白血病生涯累積死亡率を 0.007 (スウェーデン人のデータ文献値より) と 70 年の
 5 寿命を仮定して、白血病死亡に対するユニットリスク (UR) $=P_0 (R-1) / X = 0.007 \times [(1+0.0038$
 6 $\times 0.15) - 1] / 1 = 0.40 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を求めた。この UR を用いて、リスクレベル 10^{-5} に該当
 7 する濃度、 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 (=10^{-5} / 0.40 \times 10^{-5})$ を国内の環境中 1,3-ブタジエン濃度の指針値として
 8 設定した。

9
 10 1,3-ブタジエンの発がん性については、国内外の機関では表 1-9 に示す評価が行われている。
 11 多くの評価機関で、1,3-ブタジエンは人に対し発がん性を示す物質に分類されている。

12
 13
 14 **表 1-9 1,3-ブタジエンの発がん性に関する国内外機関の分類**

1. 評価機関	2. 評価年	3. 分類	4. 引用文献
IARC	2012	1: 人に対して発がん性を示す	IARC, 2014
U.S. EPA	1999	CaH: 人に対する発がん性物質	U.S. EPA-IRIS, 2014
U.S. NTP	2000	K: 人に対して発がん性があることが知られている物質	U.S. NTP, 2014
EU	2001	1: 人に対して発がん性があることが知られている物質	EU, 2002; ECHA, 2015
ACGIH	1983	A2: 人に対して発がん性が疑われる物質	ACGIH, 2010
日本産業衛生学会	2001	第 1 群: 人に対して発がん性があると判断できる物質	日本産業衛生学会, 2001; 2014

15
 16

1 1-7 有害性評価値のまとめ

2 1,3-ブタジエンは常温でガスであり、経口経路の毒性データがないため、一般毒性、生殖・
 3 発生毒性及び発がん性のいずれの項目についても、実験データからは経口経路の有害性評価
 4 値を算出できず、吸入経路の有害性評価値しか算出できなかった。1,3-ブタジエンは実験動
 5 物及び人において発がん性を示し、変異原性が陽性であることから、閾値のない発がん性物
 6 質として評価した。経口及び吸入経路の一般毒性、生殖・発生毒性及び発がん性に関する各
 7 有害性評価値を表 1-10 にまとめた。経口経路については、実験データからは評価値を算出
 8 できなかったため、吸入経路の有害性評価値から換算したものを経口経路の有害性評価値と
 9 した。これらの有害性評価項目のうち、最も感受性の高い指標は発がん性であった。

10 発がん性の有害性評価値は、吸入経路については白血病死亡リスクの疫学データに基づく
 11 $2.5 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ ($1.0 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ に相当) で、経口経路についてはこの評価値を経口換算
 12 した $1.0 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ である。体内に吸収された後は肝臓、肺、骨髄等の組織で代謝活性
 13 化が起こると考えられているため、経口及び吸入の暴露経路に依存せずに白血病等の血液リ
 14 ンパ系腫瘍が誘発される可能性が高いと考えられる。

15 このことから、本評価書での発がん性のリスク推計においては、経口暴露推計量に基づく
 16 リスク比（経口暴露のそれぞれの有害性評価値に対する経口暴露推計量の比）と吸入暴露推
 17 計量に基づくリスク比（吸入暴露のそれぞれの有害性評価値に対する吸入暴露推計量の比）
 18 を合計した値をもって、当該物質のリスクを推計することが毒性学的に妥当であると考えら
 19 れる。

20 なお、一般毒性及び生殖・発生毒性についても経口暴露推計量に基づくリスク比と吸入暴
 21 露推計量に基づくリスク比を合計した値をもって、リスク推計を行うことが妥当であると思
 22 えられる。

23
24
25 表 1-10 1,3-ブタジエンの有害性評価Ⅱのまとめ

暴露経路	有害性	有害性評価値
経口	一般毒性	$4.2 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ (吸入データからの換算値)
	生殖・発生毒性	$2.7 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}$ (吸入データからの換算値)
	発がん性	$1.0 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day} *$ (吸入データからの換算値)
吸入	一般毒性	$1.0 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ ($4.2 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ 相当)
	生殖・発生毒性	$6.7 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ ($2.7 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}$ 相当)
	発がん性	$2.5 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3 *$ ($1.0 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ 相当)

26 *各暴露経路における最小の有害性評価値
 27
 28
 29

1 1 - 8 文献

- 2 ACGIH (2010) TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM.
- 3 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2012) Toxicological Profile for
4 1,3-Butadiene. U. S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic
5 Substances and Disease Registry. September 2012.
- 6 Abdel-Rahman SZ, Ammenheuser MM, Ward JB Jr (2001). Human sensitivity to 1,3-butadiene: role of
7 microsomal epoxide hydrolase polymorphisms. *Carcinogenesis*, 22: 415–423.
- 8 Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Ammenheuser MM *et al.* (2003). Variability in human sensitivity to
9 1,3-butadiene: Influence of the allelic variants of the microsomal epoxide hydrolase gene.
10 *Environ Mol Mutagen*, 41: 140–146.
- 11 Adler, I.D and Anderson, D (1994) Dominant lethal effects after inhalation exposure to 1,3-butadiene.
12 *Mutation Research* 309, 295-297.
- 13 Adler, I.D. *et al.* (1994) Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of
14 mice. *Mutat. Res.*, 309, 307-314.
- 15 Adler, I.D. *et al.* (1995) Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to
16 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 347, 121-127.
- 17 Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM *et al.* (2001). Biomarkers for assessing occupational exposures to
18 1,3-butadiene. *Chem Biol Interact*, 135-136: 429–453.
- 19 Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM *et al.* (2007). Molecular epidemiological studies in 1,3-butadiene
20 exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chem Biol Interact*, 166: 63–77.
- 21 Ammenheuser MM, Bechtold WE, Abdel-Rahman SZ, Rosenblatt JI, Hastings-Smith DA,
22 Ward JB Jr. (2001) Assessment of 1,3-butadiene exposure in polymer production
23 workers using HPRT mutations in lymphocytes as a biomarker. *Environ Health*
24 *Perspect* 109: 1249-1255.
- 25 Anderson, D. *et al.* (1993) Male-mediated F1 effects in mice exposed to 1,3-butadiene. In: Butadiene
26 and styrene: assessment of health hazards. IARC Scientific Publications, 127, 171-181.
- 27 Anderson, D. *et al.* (1996) Male-mediated F1 effects in mice exposed to 1,3-butadiene. *Toxicology*,
28 113, 120-127.
- 29 Anderson, D. *et al.* (1998) A comparison of male-mediated effects in rats and mice exposed to
30 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 397, 77-84.
- 31 Antsyovich S, Quirk-Dorr D, Pitts C, Tretyakova N (2007). Site specific
32 N6-(2-hydroxy-3,4-epoxybut-1-yl)adenine oligodeoxynucleotide adducts of
33 1,2,3,4-diepoxybutane: synthesis and stability at physiological pH. *Chem Res Toxicol*, 20:
34 641-649.

- 1 Araki A, Noguchi T, Kato F and Matsushima T (1994) Improved method for mutagenicity
2 testing of gaseous compounds by using a gas sampling bag. *Mutat Res* 307:
3 335-344
- 4 Arce, G. H. *et al.* (1990) In vitro and in vivo genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ.*
5 *Health Perspect.*, 86, 75-78.
- 6 Au, W. W. *et al.* (1995) Chromosome aberrations and response to γ -ray challenge in lymphocytes of
7 workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 334, 125-130.
- 8 Autio, K. *et al.* (1994) Induction of micronuclei in peripheral blood and bone marrow erythrocytes of
9 rats and mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Mutat. Res.*, 309, 315-320.
- 10 Brinkworth, MH; Anderson, D; Hughes, JA; *et al.* (1998) Genetic effects of 1,3-butadiene on the
11 mouse testis. *Mutat Res* 397:67-75.
- 12 Bucher, J. R. *et al.* (1993) Lack of carcinogenicity in mice exposed once to high concentrations of
13 1,3-butadiene. *J. Nat. Cancer Inst.*, 85, 1866-1867.
- 14 CEPA (Canadian Environmental Protection Act) (2000) Canadian Environmental Protection Act,
15 1999. Priority Substances List Assessment Report. 1,3-Butadiene. (revised August 2000)
16 *Environmet al Canada/ Health Canada.*
- 17 Carpenter, C. P. *et al.* (1944) Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its
18 narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by
19 the human. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 26, 69-78.
- 20 Checkoway, H. and Williams, T. M. (1982) A hematology survey of workers at a styrene-butadiene
21 synthetic rubber manufacturing plant. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 43 (3), 164-169.
- 22 Cheng, H. *et al.* (2007) 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers:
23 Exposure–response relationships. *Chem. Biol. Interact.*, 166, 15-24.
- 24 Cochrane, J. E. and Skopek, T. R. (1994a) Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: I.
25 Mutagenic potential of 1,2-epoxybutene, 1,2,3,4-diepoxybutane and
26 3,4-epoxy-1,2-butanediol in cultured human lymphoblasts. *Carcinogenesis*, 15, 713-717.
- 27 Cochrane, J. E. and Skopek, T. R. (1994b) Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: II.
28 Mutational spectra of butadiene, 1,2-epoxybutene and diepoxybutane at the hprt locus in
29 splenic T cells from exposed B6C3F1 mice. *Carcinogenesis*, 15, 719-723.
- 30 Cowles, S. R., Tsai, S. P., Snyder, P. J., & Ross, C. E. (1994). Mortality, morbidity, and
31 haematological results from a cohort of long-term workers involved in 1,3-butadiene
32 monomer production. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(5), 323–329.
- 33 Cunningham, M. J. *et al.* (1986) In vivo sister chromatid exchange and micronucleus induction
34 studies with 1,3-butadiene in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Mutagenesis*, 1,
35 449-452.
- 36 DeMeester, C. *et al.* (1978) Mutagenicity of butadiene monoxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*,
37 80, 298-305.

- 1 DeMeester, C. *et al.* (1980) The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicol.*
2 *Letters*, 6, 125-130.
- 3 Delzell, E. *et al.* (1995) A follow-up study of synthetic rubber workers. Submitted to the International
4 Institute of Synthetic Rubber Producers. University of Alabama at Birmingham. October 2,
5 1995. (unpublished study; US EPA 2002 より 2 次引用)
- 6 Delzell, E. *et al.* (1996) A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*, 113, 182-189.
- 7 Delzell, E. *et al.* (2001) Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and
8 dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem. Biol.*
9 *Interact.*, 135-136, 515-534.
- 10 Delzell, E. *et al.* (2006) An Updated Study of Mortality among North American Synthetic Rubber
11 Industry Workers. Health Effects Institute Reserch report. No. 132 (Aug. 2006). General
12 Collection W1 RE234WCD 2007-02-22.
- 13 Divine B.J. (1990) An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility-preliminary
14 results, *Environ Health Perspect*, 86:119-128.
- 15 Divine B.J., Hartman C.M. (1996). Mortality update of butadiene production workers, *Toxicology*,
16 **113**:169-181.
- 17 Divine B.J., Wendt J.K., Hartman C.M. (1993). Cancer mortality among workers at a butadiene
18 facility. In: M. Sorsa, H. Peltonen and K. Hemminki (Eds), *Butadiene and Styrene:*
19 *Assessment of Health Hazards*, IARC Scientific Publications No. 127, IARC, Lyon, France,
20 pp. 345-362.
- 21 Divine, B. J. and Hartman, C. M. (2001) A cohort mortality study among workers at a 1,3-butadiene
22 facility. *Chem.-biol. Interact.*, 135-136, 535-553.
- 23 Doerr, J. K. *et al.* (1995) Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F1 mice:
24 role of diepoxides. *Chem. Res., Toxicol.* 8, 963-969.
- 25 Doerr, J. K. *et al.* (1996) Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in
26 B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, 113, 128-136.
- 27 Downs, T. D., Crane, M. M., and Kim, K. W (1987). Mortality among workers at a butadiene facility.
28 *Am. J. Ind. Med.* 12: 311-329
- 29 ECHA, European Chemical Agency (2015).
30 <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database> (accessd in 2015)
- 31 EU (European Union) (2002) European Union Risk Assessment Report. 1st Priority Report. vol. 20.,
32 1,3-Butadiene. Institute for Health and Consumer Protection. European Chemicals Bureau.
33 European Commision Joint Research Center.
- 34 Fernandes PH & Lloyd RS (2007). Mutagenic bypass of the butadiene-derived 2'-deoxyuridine
35 adducts by polymerases η and ζ . *Mutat Res*, 625: 40-49.
- 36 Goggin M, Swenberg JA, Walker VE, Tretyakova N (2009). Molecular dosimetry of
37 1,2,3,4-diepoxbutane-induced DNA-DNA cross-links in B6C3F1 mice and F344 rats

- 1 exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Cancer Res*, 69: 2479-2486.
- 2 Graff, Sathiakumar, Macaluso, Maldonado, Matthews, and Delzell (2005). Chemical exposures in the
3 synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J.Occup.Environ.Med.*
4 47 (9):916-932
- 5 Grant, R. L. *et al.* (2010) A chronic reference value for 1,3-butadiene based on updated nonvancer
6 toxicity assessment. *J. Toxicol. Environ. Health, Part B*, 13, 460-475.
- 7 Hackett, P. L. *et al.* (1987a) Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of
8 1,3-butadiene in mice, Final Report No. NIH-401-ES-40131, prepared by Batelle, Pacific
9 Northwest Laboratory Richland, Washington.
- 10 Hackett, P.L., *et al.* (1987b) Inhalation Development Toxicology Studies of 1,3-Butadine in the Rat.
11 Final report NIH-401-ES-40131, prepared by Battelle, Pacific Northwest Lab., NIEHS,
12 NTP, Research Triangle Park, NC (1987).
- 13 Hallberg, L. M. *et al.* (1997) Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to
14 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 383, 213-221.
- 15 Hayes, R. B. *et al.* (1996) hprt Mutation frequency among workers exposed to 1,3-butadiene in China.
16 *Toxicology*, 113, 100-105.
- 17 Henderson, R. F. *et al.* (1999) Carcinogenicity of inhaled butadiene diepoxide in female B6C3F1
18 mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.*, 52, 33-44.
- 19 Henderson, R. F. *et al.* (2000) 1,3-Butadiene: Cancer, mutations, and adducts. Part I: Carcinogenicity
20 of 1,2,3,4-diepoxo-butane. *Res. Rep. Health Eff. Inst.*, 92, 11-43.
- 21 Hong HH, Devereux TR, Melnick RL *et al.* (2000). Mutations of ras protooncogenes and p53 tumor
22 suppressor gene in cardiac hemangiosarcomas from B6C3F1 mice exposed to 1,3-butadiene
23 for 2 years. *Toxicol. Pathol*, 28: 529-534.
- 24 Huff, J. E. *et al.* (1985) Multiple organ carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice after 60
25 weeks of inhalation exposure. *Science*, 227, 548-549.
- 26 IARC (2008) 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl
27 bromide). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 97,
28 1-510. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol97/mono97.pdf>
- 29 IARC (2012) 1,3-Butadiene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,
30 vol. 100F, 309-338.
31 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-26.pdf>
- 32 IARC (2014) List of classifications by CAS® Registry Number order (accessed in 2014).
33 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsCASOrder.pdf>
- 34 IPCS (International Programme on Chemical Safety). (2001) Cocise International Chemical
35 Assesment Document (CICAD) 30. 1,3-Butadiene: Human Health Aspects. World Health
36 Organization, Geneva, 2001.

- 1 Irons, R. D (1990) Studies on the mechanism of 1,3-butadiene-induced leukemogenesis: the potential
2 role of endogenous murine leukemia virus. *Environ. Health, Perspect.*, 86, 49-55.
- 3 Irons, R. D. *et al.* (1986a) Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following
4 chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 83, 95-100.
- 5 Irons, R. D. *et al.* (1986b) Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following
6 repeated exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 85, 450-455.
- 7 Irons, R. D. *et al.* (1987a) Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following in vivo
8 exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*, 8, 1711-1714.
- 9 Irons, R. D. *et al.* (1987b) Selective activation of endogenous ecotropic retrovirus in hematopoietic
10 tissues of B6C3F1 mice during the preleukemic phase of 1,3-butadiene exposure. *Virology*,
11 161, 457-462.
- 12 Irvine, L. F. H. (1981) 1,3-Butadiene: inhalation teratogenicity study in the rat, final report
13 2788-522/3, Hazleton Lab. Europe. The International Institute of Synthetic Rubber
14 Producers, Houston, TX (unpublished; EU-RAR, 2002 より引用).
- 15 Jauhar, P. P. *et al.* (1988) 1,3-Butadiene: induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral
16 blood of B6C3F1 mice exposed by inhalation for 13 weeks. *Mutat. Res.*, 209, 171-176.
- 17 Karolinska Institutet (2004) Kortfattad riskbedomning av 1,3-butadien, IMM-rapport 1/2004,
18 Stockholm (スウェーデン語)
- 19 Kelsey KT, Wiencke JK, Ward J, Bechtold W and Fajen J (1995) Sister-chromatid
20 exchanges, glutathione S-transferase θ deletion and cytogenetic sensitivity to
21 diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers.
22 *Mutat. Res.*, 335: 267-273.
- 23 Killian H (1930). Studies on the higher gas narcotics of the hydrocarbon series. *Schmerz*
24 *Narkose-Anaesthesie*. 3; 121-159
- 25 Kim Y, Hong HH, Lachat Y *et al.* (2005). Genetic alterations in brain tumors following 1,3-butadiene
26 exposure in B6C3F1 mice. *Toxicol. Pathol.*, 33: 307-312.
- 27 Kirman, C. R. *et al.* (2010) 1,3-Butadiene: I. Review of metabolism and the implications to human
28 health Risk Assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 40 (S1), 1-11.
- 29 Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH (1999). Cell cycle specificity of cytogenetic damage induced
30 by 3,4-epoxy-1-butene. *Mutat. Res.*, 444: 151-158.
- 31 Kligerman, A. D. *et al.* (1996) Cytogenesis effects of butadiene metabolites in rat and mouse
32 splenocytes following in vitro exposures. *Toxicology*, 113, 336-340.
- 33 Koc H, Tretyakova NY, Walker VE *et al.* (1999). Molecular dosimetry of N-7 guanine adduct
34 formation in mice and rats exposed to 1,3-butadiene. *Chem. Res. Toxicol.*, 12: 566-574.
- 35 Larionov LF *et al.* (1934). The physiological action of butadiene, butene-2 and isoprene. *Kazanskii*
36 *Meditinskii Zhurnal*. **30**; 440-445

- 1 Lee DH, Kim TH, Lee SY *et al.* (2002). Mutations induced by 1,3-butadiene metabolites, butadiene
2 diolepoxide, and 1,2,3,4-diepoxybutane at the Hprt locus in CHO-K1 cells. *Mol. Cells*, 14:
3 411-419. PMID:12521305
- 4 Legator, M. S. *et al.* (1993) Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair
5 responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene. *IARC Sci. Publ.*, 127,
6 253-263.
- 7 Lemen, R. A., Meinhardt, T. J., Crandall, M. S., Fajen, J. M., & Brown, D. P. (1990). Environmental
8 epidemiologic investigations in the styrene-butadiene rubber production industry.
9 *Environmental Health Perspectives*, 86, 103–106.
- 10 Loughlin, J. E., Rothman, K. J., & Dreyer, N. A. (1999). Lymphatic and haematopoietic cancer
11 mortality in a population attending school adjacent to styrene-butadiene facilities,
12 1963-1993. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 53(5), 283–287.
- 13 Lovreglio P, Bukvic N, Fustinoni S *et al.* (2006). Lack of genotoxic effect in workers exposed to very
14 low doses of 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.*, 80: 378-381.
- 15 MacGregor, J.T., Wehr, C., Henika, P.R. and Shelby, M.D. (1990) The *in vivo* erythrocyte
16 micronucleus test: measurement at steady state increases assay efficiency and permits
17 integration with toxicity studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 14, 513-522
- 18 Macaluso M, Larson R, Lynch J, Lipton S, Delzell E. (2004) Historical Estimation of Exposure to
19 1,3-Butadiene, Styrene, and Dimethyldithiocarbamate Among Synthetic Rubber Workers. *J.*
20 *Occup. Environ. Hyg.*, 1:371-390
- 21 Macaluso, M. *et al.* (1996) Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene
22 among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology*, 113, 190-202.
- 23 Matanoski G, Francis M, Correa-Villasenor A *et al.*, (1993) Cancer epidemiology among styrene–
24 butadiene rubber workers. In: Sorsa, M., Peltonen, K., Vainio, H. & Hemminki, K., eds,
25 *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards*(IARC Scientific Publication No.
26 127), Lyon, IARC, pp. 363–374.
- 27 Matanoski GM, Schwartz L (1987). Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J.*
28 *Occup. Med.*, 29:675–680.
- 29 Matanoski, G. M. *et al.* (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene–butadiene polymer
30 manufacturing industry (1943–1982). *Environ. Health, Perspect.*, 86, 107-117.
- 31 Matanoski, G. *et al.* (1989) Epidemiologic Data Related to Health Effects of 1,3-Butadiene. In:
32 *Assessment of Inhalation Hazards*, ILSI Monographs pp 201-214
- 33 Matanoski, G. *et al.* (1997) Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in
34 synthetic rubber manufacture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 837, 157-169.
- 35 McGregor, D. *et al.* (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay: v.
36 gases and vapors. *Environ. Mol. Mutagen.*, 17, 122-129.
- 37 McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL.(1974) An epidemiologic study of mortality within a cohort of

- 1 rubber workers, 1964-72. *J Occup Med.* 16(7):458-64.
- 2 McMichael, A. J. *et al.* (1976) Mortality among rubber workers: Relationship to specific jobs. *J.*
3 *Occup. Med.*, 18, 178-185.
- 4 Meinhardt, T. J. *et al.* (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene
5 rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic
6 malignancies. *Scand. J. Work Environ. Health*, 8, 250-259.
- 7 Melnick, R. L. *et al.* (1990) Inhalation toxicology and cardinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1
8 mice following 65 weeks of exposure. *Environ. Health Perspect.*, 86, 27-36.
- 9 Morrissey, R. E. *et al.* (1990) Overview of reproductive and developmental toxicity studies of
10 1,3-butadiene in rodents. *Environ. Health Perspect.*, 86, 79-84.
- 11 Owen, P. E. and Glaister, J. R. (1990) Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in
12 Sprague-Dawley rats. *Environ. Health, Perspect.*, 86, 19-25.
- 13 Owen, P. E. *et al.* (1987) Inhalation toxicity with 1,3-butadiene: Two year toxicity / carcinogenicity
14 study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 48, 407-413.
- 15 Pokrovskii VA, Volchkova RI (1968). The effect of certain organic toxins on the haemopoietic
16 processes. *Trudy Voronezhskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Instituta.* **73**; 61-64
- 17 Powley MW, Li Y, Upton PB *et al.* (2005). Quantification of DNA and hemoglobin adducts of
18 3,4-epoxy-1,2-butanediol in rodents exposed to 3-butene-1,2-diol. *Carcinogenesis*, 26:
19 1573-1580.
- 20 Recio L, Steen AM, Pluta LJ *et al.* (2001). Mutational spectrum of 1,3-butadiene and metabolites
21 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane to assess mutagenic mechanisms. *Chem. Biol.*
22 *Interact.*, 135-136: 325-341.
- 23 Recio, L. and Goldsworthy, T. L. (1995) The use of transgenic mice for studying mutagenicity
24 induced by 1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.*, 82, 607-612.
- 25 Recio, L. *et al.* (1993) Use of transgenic mice for assessing the mutagenicity of 1,3-butadiene in vivo.
26 IARC Sci. Publ., 127, 235-243.
- 27 Recio, L. *et al.* (1996) Mutagenicity and mutational spectra of 1,3-butadiene in the bone marrow of
28 B6C3F1 lacI transgenic mice. *Toxicology*, 113, 106-111.
- 29 Recio, L. *et al.* (1998) The in vivo mutagenicity and mutational spectrum at the lacI transgene
30 recovered from the spleens of B6C3F1 lacI transgenic mice following a 4-week inhalation
31 exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 401, 99-110.
- 32 Ripp GK (1965a). Concerning derivation of highest single MAK of divinyl in air. *Tr Omsk Med Inst.*
33 **69**; 134-140(in Russian, paper summarised in Ripp (1967)).
- 34 Ripp GK (1965b). Effect of divinyl on light sensitivity of the eyes. *Tr Omsk Med Inst.* **61**; 189-197
35 (in Russian, paper summarised in Ripp (1967)).

- 1 Ripp GK (1967). Sanitary validation of the maximum permissible concentration of divinyl in
2 atmospheric air. In:VA Ryazanova (ed.). *Biologicheskoe deystvie i gigenicheskoe*
3 *znachenie atmosferykh zagryazneniy*. Moscow:Izdatel'stvo Meditsina 33-54 (translation
4 prepared for US Environmental Protection Agency PB-212 599).
- 5 Ripp GK (1969). Toxicohygenic characteristics of 1,3-butadiene. *Tr Omsk Med Inst.* **88**; 10-18 (NTC
6 translation 75 –13092-06T).
- 7 Rodriguez DA, Kowalczyk A, Ward JB Jr *et al.* (2001). Point mutations induced by
8 1,2-epoxy-3-butene N1 deoxyinosine adducts. *Environ. Mol. Mutagen.*, 38: 292-296.
- 9 Santos-Burgoa *et al.*, (1992) Lymphohematopoietic Cancer in Styrene-Butadiene Polymerization
10 Workers. *Am. J. Hyg.*, 136 (7): 843-854
- 11 Saranko, C. J. and Recio, L. (1998) The butadiene metabolite, 1,2:3,4-diepoxybutane, induces
12 micronuclei but is only weakly mutagenic at lacI in the Big Blue Rat2 lacI transgenic cell
13 line. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31, 32-40.
- 14 Sasiadek, M. *et al.* (1991a) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in
15 human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.*, 261, 117-121.
- 16 Sasiadek, M. *et al.* (1991b) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in
17 CHO cells. *Mutat. Res.*, 263, 47-50.
- 18 Sathiakumar, N. and Delzell, E. (2007) A follow-up study of women in the synthetic rubber industry:
19 study methods. *Chem. Biol. Interact.*, 166, 25-28.
- 20 Sathiakumar, N. and Delzell, E. (2009) A follow-up study of mortality among women in the North
21 American synthetic rubber industry. *J. Occup. Environ. Med.*, 51, 1314–1325.
- 22 Sathiakumar, N. *et al.* (1998) Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber
23 workers. *Occup. Environ. Med.*, 55, 230-235.
- 24 Sathiakumar, N. *et al.* (2005) An updated study of mortality among North American synthetic rubber
25 industry workers. *Occup. Environ. Med.*, 62, 822-829.
- 26 Selzer RR & Elfarra AA (1996a). Characterization of N1- and N6-adenosine adducts and N1-inosine
27 adducts formed by the reaction of butadiene monoxide with adenosine: evidence for the
28 N1-adenosine adducts as major initial products. *Chem. Res. Toxicol.*, 9: 875-881.
- 29 Selzer RR & Elfarra AA (1996b). Synthesis and biochemical characterization of N1-, N2-, and
30 N7-guanosine adducts of butadiene monoxide. *Chem. Res. Toxicol.*, 9: 126-132.
- 31 Selzer RR & Elfarra AA (1997). Chemical modification of deoxycytidine at different sites yields
32 adducts of different stabilities: characterization of N3- and O2-deoxycytidine and
33 N3-deoxyuridine adducts of butadiene monoxide. *Arch Biochem Biophys*, 343: 63-72.
- 34 Shimkin, M. B. *et al.* (1966) Bioassay of 29 alkylating chemicals by the pulmonary-tumor response in
35 strain a mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, (1966) 36 (5): 915-935

- 1 Shugaev BB (1969). Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch*
2 *Environ Health.* 18; 878-882.
- 3 Sills RC, Hong HL, Boorman GA *et al.* (2001). Point mutations of K-ras and H-ras genes in
4 forestomach neoplasms from control B6C3F1 mice and following exposure to
5 1,3-butadiene, isoprene or chloroprene for up to 2-years. *Chem. Biol. Interact.*, 135-136:
6 373-386.
- 7 Sjöblom, T. *et al.* (1998) Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens
8 etoposide, adriamycin, and diepoxybutane. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31, 133-148.
- 9 Sorsa, M. *et al.* (1994) Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene.
10 *Mutat. Res.*, 309, 321-326.
- 11 Sorsa, M. *et al.* (1996) Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology*, 113,
12 77-83.
- 13 Sram RJ, Roessner P, Peltonen K, Podrazilova K, Mrackova G, Demopoulos NA, Stephanou
14 G, Vlachodimitropoulos D, Darroudi F and Bates AD (1998) Chromosomal
15 aberrations, sister-chromatid exchanges, cells with high frequency of SCE,
16 micronuclei and comet assay parameters in 1,3-butadiene-exposed workers. *Mutat.*
17 *Res.*, 419: 145-154.
- 18 Bates, A. D. *et al.* (1994) Development of a cloning assay with high cloning efficiency to detect
19 induction of 6-thioguanine-resistant lymphocytes in spleen of adult mice following in vivo
20 inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.*, 309, 299-306.
- 21 Bates, A. D. *et al.* (1996) Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic
22 exposed to low levels of butadiene. *Toxicology*, 113, 91-99.
- 23 Thurmond, L. M. *et al.* (1986) Effects of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine
24 immune functions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86, 170-179.
- 25 Tice, R. R. *et al.* (1987) Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced in male
26 B6C3F1 mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagen.*, 9,
27 235-250.
- 28 Ton TV, Hong HH, Devereux TR *et al.* (2007). Evaluation of genetic alterations in cancer-related
29 genes in lung and brain tumors from B6C3F1 mice exposed to 1,3-butadiene or chloroprene.
30 *Chem. Biol. Interact.*, 166: 112-120.
- 31 Tretyakova N Yu, Sangaiah R, Yen TY, Swenberg JA (1997). Synthesis, characterization, and in vitro
32 quantitation of N-7-guanine adducts of diepoxybutane. *Chem. Res. Toxicol.*, 10: 779-785.
- 33 Tsai, S. P. *et al.* (2001) A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees
34 potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem.-biol. Interact.*, 135-136, 555-567.
- 35 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (2002) Health Assessment of 1,3-Butadiene.
36 EPA/600/P-98/001F. October 2002. National Center for Environmental
37 Assessment-Washington Office. Office of Research and Development. U. S.

- 1 Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 2 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (2012) Benchmark Dose Technical Guidance.
3 EPA/100/R-12/001 June 2012. Risk Assessment Forum, U. S. Environmental Protection
4 Agency, Washington DC 20460.
- 5 U.S. EPA-IRIS (Environmental Protection Agency- Integrated Risk Information System) (2014)
6 1,3-Butadiene (CASRN 106-99-0). Online. Available at <http://www.epa.gov/iris/>
- 7 U.S. NTP (National Toxicology Program) (1984) Toxicology and carcinogenesis studies of
8 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (Inhalation studies). Technical Report
9 Series No. 288, U. S. Department of Health and Human Services.
- 10 U.S. NTP (National Toxicology Program) (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of
11 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (Inhalation studies). Technical Report
12 Series No. 434, U. S. Department of Health and Human Services.
- 13 U.S. NTP, National Toxicology Program. (2014) 13th Report on Carcinogens (accessed in 2014).
14 <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>
- 15 Van Duuren, B. L. *et al.* (1963) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. Natl.*
16 *Cancer, Inst.*, 3, 41-55.
- 17 Van Duuren, B. L. *et al.* (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II.
18 *J. Natl. Cancer, Inst.*, 35, 707-717.
- 19 Victorin, K. *et al.* (1990) Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their
20 photochemical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow
21 micronucleus assay. *Mutat. Res.*, 228, 203-209.
- 22 Vincent, D. R. *et al.* (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene. Assessment by the unscheduled DNA
23 synthesis assay in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats in vivo and in vitro. *Environ.*
24 *Mutagen.*, 8, 235. Abstract.
- 25 Volchkova RI (1972). State of peripheral blood and bone marrow during acute intoxication by
26 industrial poisons. *Trudy Voronezhskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Instituta.* 87;
27 29-33 .
- 28 Voogd, C. E. *et al.* (1981) The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat. Res.*, 89, 269-282.
- 29 Ward, E. M. *et al.* (1995) Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified
30 from a chemical workers cohort. *Environ. Health Perspect.*, 103, 598-603.
- 31 Ward, E. M. *et al.* (1996b) Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units
32 identified from a large chemical workers cohort. *Toxicology*, 113, 157-168.
- 33 Ward, J. B. *et al.* (1994) hprt Mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production
34 plant. *Environ. Health Perspect.*, 102, 79-85.
- 35 Ward, J. B. *et al.* (1996a) Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to
36 butadiene. *Toxicology*, 113, 84-90.

- 1 Wehr, C. M. *et al.* (1987) Application of the peripheral blood erythrocyte micronucleus assay to
2 detection of chromosomal damage from repeated exposures to genotoxins. *Environ.*
3 *Mutagen.*, 9 (abstract), 291.
- 4 Whitworth, K. W *et al.* (2008) Childhood lymphohematopoietic cancer incidence and hazardous air
5 pollutants in southeast Texas, 1995-2004. *Environ. Health, Perspect.*, 116, 576-1580.
- 6 Wickliffe JK, Ammenheuser MM, Adler PJ *et al.* (2009). Evaluation of frequencies of HPRT mutant
7 lymphocytes in butadiene polymer workers in a Southeast Texas facility. *Environ. Mol.*
8 *Mutagen.*, 50: 82-87.
- 9 Wickliffe JK, Ammenheuser MM, Salazar JJ *et al.* (2003). A model of sensitivity: 1,3-butadiene
10 increases mutant frequencies and genomic damage in mice lacking a functional microsomal
11 epoxide hydrolase gene. *Environ. Mol. Mutagen.*, 42: 106-110.
- 12 Wickliffe JK, Herring SM, Hallberg LM *et al.* (2007). Detoxification of olefinic epoxides and
13 nucleotide excision repair of epoxide-mediated DNA damage: Insights from animal models
14 examining human sensitivity to 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact.*, 166: 226-231.
- 15 Wiencke JK, Pemble S, Ketterer B, Kelsey KT (1995). Gene deletion of glutathione S-transferase
16 theta: correlation with induced genetic damage and potential role in endogenous
17 mutagenesis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4: 253-259.
- 18 Xiao, Y. and Tate, A. D. (1995) Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites
19 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice
20 in vivo. *Environ. Mol. Mutagen.*, 26, 97-108.
- 21 Zhang L, Hayes RB, Guo W, McHale CM, Yin S, Wiencke JK, Patrick O'Neill J, Rothman N,
22 Li GL and Smith MT (2004) Lack of increased genetic damage in
23 1,3-butadiene-exposed Chinese workers studied in relation to EPHX1 and GST
24 genotypes. *Mutat. Res.*, 558: 63-74.
- 25 Zhang XY & Elfarra AA (2004). Characterization of the reaction products of 2'-deoxyguanosine and
26 1,2,3,4-diepoxybutane after acid hydrolysis: formation of novel guanine and pyrimidine
27 adducts. *Chem. Res. Toxicol.*, 17: 521-528.
- 28 Zhao C, Koskinen M, Hemminki K (1998). 32P-postlabelling of N6-adenine adducts of
29 epoxybutanediol in vivo after 1,3-butadiene exposure. *Toxicol Lett.*, 102-103: 591-594.
- 30 Zhao C, Vodicka P, Sram RJ 1, Hemminki K (2000). Human DNA adducts of 1,3-butadiene, an
31 important environmental carcinogen. *Carcinogenesis*, 21: 107-111.
- 32 Zhuang SM, Wiseman RW, Soderkvist P (2000). Mutation analysis of the pRb pathway in
33 2',3'-dideoxycytidine and 1,3-butadiene-induced mouse lymphomas. *Cancer Lett.*, 152:
34 129-134.
- 35 Zhuang SM, Wiseman RW, Soderkvist P (2002). Frequent mutations of the Trp53, Hras1 and
36 beta-catenin (Catnb) genes in 1,3-butadiene-induced mammary adenocarcinomas in

- 1 B6C3F1 mice. *Oncogene*, 21: 5643-5648.
- 2 中環審 (中央環境審議会) (2006a) アセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、
3 及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価について 別添2.
4 <http://www.env.go.jp/council/former2013/07air/y070-21/mat02-3.pdf>
- 5 中環審 (中央環境審議会) (2006b) アセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、
6 及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価について 別添2-4、1,3-ブタジエンに係
7 る健康リスク評価について
8 <http://www.env.go.jp/council/former2013/07air/y073-06/mat04a4.pdf>
- 9 日本産業衛生学会 (2001) 1,3-ブタジエン, 産衛誌, 43, 144-148.
- 10 日本産業衛生学会 (2014) 許容濃度の勧告 (2014 年度), 産衛誌, 56, 162-188.
11 http://joh.sanei.or.jp/pdf/J56/J56_5_10.pdf
- 12