

**IPCS**

**UNEP/ILO/WHO**

**國際簡潔評估文書**

**Concise International Chemical Assessment Document**

**No.5 Limonene (1998)**

**世界保健機關 國際化學物質安全計畫**



**国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部**

**2001**

## 目 次

はじめに

- 1 . 要約 2
- 2 . 物質の同定、物理的・化学的特性 4
- 3 . 分析方法 5
- 4 . ヒトの暴露と環境への暴露 5
- 5 . 環境中の移動、分布、変質 6
- 6 . 環境中濃度とヒトの暴露 1 2
- 7 . 体内動態と代謝の実験動物とヒトの比較 1 4
- 8 . 実験室哺乳類と in vitro の試験系 1 6
- 9 . ヒトへの影響 2 0
- 1 0 . 実験室と自然界の他の動物への影響 2 1
- 1 1 . 影響評価 2 2
- 1 2 . 国際機関によるこれまでの評価 2 6
- 1 3 . ヒトの健康保護と緊急アクション 2 7
- 1 4 . 現在の規制、ガイドラインおよび基準 2 7

参考資料 別ファイルを参照のこと

ICSC (国際化学物質安全性カード) の情報 2 9

付録 1 出典資料 2 9

付録 2 専門家委員会メンバー 2 9

付録 3 CICAD 最終のレビュー組織のメンバー 3 1

No.5 リモネン ( Limonene )

序言 <http://www.nihs.go.jp/cicad/jogen.html> を参照のこと

1.要約

リモネン ( *d* - リモネン、*l* - リモネンおよび *d/l* - リモネン ) の CICAD は、主として 1993 年に北欧専門家グループ (Karlberg および Lindell、1993)により作成されたレビューに基づいて作られた。北欧閣僚会議の援助の下に作成された第 2 回レビュー (Josefsson、1993)、環境曝露と影響についての予備的でピアレビューがなされていない情報 (合衆国 EPA、1994)、および 1993 ~ 1995 年の関連データベース調査が、リモネンの評価のための追加データの確認に用いられた。

1996 から 1997 年にかけての最終的な文献調査では、CICAD で出された結論を変更させるようなデータは認められなかった。原レビューの性格と入手方法に関する情報は付録 1 に記してある。本 CICAD のピアレビューについての情報は付録 2 に記してある。

本 CICAD は 1996 年 11 月 18 ~ 20 日にベルギー、ブリュッセルで開かれた最終検討委員会で出版が承認された。最終検討委員会のメンバーは付録 3 に示してある。IPCS が 1993 年に作成したリモネンの国際化学物質安全カード ( ICSC 0918 ) が本 CICAD に添付された。*d* - リモネンに関して利用できるデータが豊富であるため、この異性体に重点が置かれた。

リモネンはある種の樹木や灌木中に自然に存在している。リモネンおよびその他のモノテルペンは生物活動および人間活動により、主として大気中に多量に放出されている。

リモネンは、工業的印刷の前に行われる脱脂の際の溶媒、電子および印刷工業での洗浄、塗料の溶媒に使われている。リモネンは、また食品香料や芳香性の食品添加物、家庭用の洗浄剤、香料にも使われている。

リモネンには実験動物およびヒトに対して皮膚刺激作用がある。ウサギで *d* - リモネンには眼刺激作用があることが分かった。モルモットによる試験で、*d* - リモネン自体ではなく、空気酸化を受けた *d* - リモネンが接触アレルギーを起こすことが明らかになった。*d* - リモネンと *l* - リモネンは鏡像異性体であるから、このことはまた *l* - リモネンおよびジテルペン (混合体) に対しても当てはまるであろう。したがって本物質の取扱い並びに純度、それにおそらく抗酸化剤の添加は、リモネンのアレルギー性に対する重要な要因となるだろう。

動物 ( 雄性ラットを除いて ) の場合、経口または腹腔投与による重要な標的器官は肝臓である。吸入によるリモネンの動物試験はこれまで確認されていない。リモネンへの曝露は、各種の肝臓酵素の量と活性、肝重量、コレステロールレベル、胆汁流量、に影響する。これらの変化はマウス、ラット、イヌで認められた。入手できたデータはヒトにおける重要な標的器官を決定するには不十分である。

雄性ラットでは、*d* - リモネンへの曝露が腎臓障害と腎腫瘍を惹起する。雄性ラット特異的タンパクの  $2\mu$  - グロブリンが、非腫瘍性および腫瘍性の腎病変の発生に重大な役割を果たしていると考えられている。したがって、これらの腎病変はヒトのリスク評価には関連しないと考えられている。

*d* - リモネンは一連の短期間の試験管内試験で検討され、遺伝毒性はないことが分かった。リモネンは母体毒性が示されていない条件で、催奇形性あるいは胎児毒性を有するという証明はない。

一般に、*d*-リモネンは（刺激性と感作性を除いては）かなり毒性の低い化学物質といえるであろう。

利用できるデータに基づけば、食品はリモネンへの主要な曝露源である。リモネン摂取の参考指針値は0.1 mg/kg 体重/日と計算された。現在の曝露レベルの推定値からは、食品中のリモネンが、ヒトの健康に有意なリスクを示しているとは思われない。

大気中で、リモネンおよびその他のテルペンは、光化学的に生成されたヒドロキシラジカルとラジカル、およびオゾンと迅速に反応する。リモネンのようなテルペンの酸化は、エアロゾルおよび光化学スモッグの形成の一因となる。

リモネンは、土壌中での移行性は軽微で、水圏環境では堆積物に強く結合しているものと予想されている。生分解が好氣的条件下では起こるが、嫌氣的条件下では起こらない。

陸生生物はおそらくほとんどが大気を介してリモネンに曝露される。蒸散曝露によるある種の陸生生物（すなわち、昆虫）での数少ない試験により、リモネンの影響が百万分率（parts per million）のレベルで明らかにされた。測定された環境濃度としては約0.1 - 2 ppb (0.6 - 11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )が典型的である。汚染地域では、土壌中のリモネン濃度は土壌中の生物（例えば、ミミズ）への影響レベルを超えているかもしれない。

水圏環境で、リモネンは魚およびミジンコに対して強い急性毒性を示す。水表面のリモネン濃度は実験的に測定された急性毒性レベルよりも一般に、はるかに低い。したがって、リモネンが水生生物に及ぼす急性毒性の影響は、リスクとしては小さい可能性がある。慢性影響についての試験は見当たらない。

## 2. 同定および物理的・化学的特性

リモネンは室温で無色の液体である。リモネンの構造式を下に示す。化学的には 2 種の光学異性体 *d*-および *l*-リモネンとして存在し、ラセミ混合物のジペンテンである。市販の *d*-リモネンの純度はおよそ 90 ~ 98% である。

表 1 リモネンの物理的・化学的特性<sup>a</sup>

	<i>d</i> -リモネン	<i>l</i> -リモネン	ジペンテン
CAS no.	5989-27-5	5989-54-8	138-86-3
化学名	( <i>R</i> )-1-メチル-4-(1-メチルエテニル)シクロヘキセン	( <i>S</i> )-1-メチル-4-(1-メチルエテニル)シクロヘキセン	1-メチル-4-(1-メチルエテニル)シクロヘキセン
実験式	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>
分子量	136.23	136.23	136.23
融点( )	-74.35	-74.35	-95.9
沸点( )	175.5 ~ 176.0	175.5 ~ 176.0	175.5 ~ 176.0
比重(20 °C で g/cm <sup>3</sup> )	0.8411	0.8422	0.8402
蒸気圧(20 °C における Pa)	190	190	190
水に対する溶解性 (20 °C における mg/L)	13.8 <sup>b</sup>	–	–
ヘンリー定数 (20 °C における kPa m <sup>3</sup> /mol)	34.8 <sup>c</sup>	–	–
Log <i>K</i> <sub>ow</sub>	4.23 <sup>d</sup>	–	4.83 <sup>e</sup> (リモネン)

<sup>a</sup>換算率: 1 ppm = 5.56 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.177 ppm.

<sup>b</sup>Massaldi および King, 1973; Assessment Tool for the Evaluation of Risk (ASTER) database, Environmental Research Laboratory, US Environmental Protection Agency, Duluth, MN, 1991.

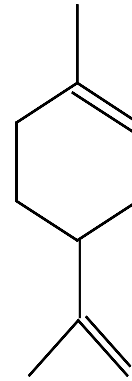
<sup>c</sup>計算値 (ENVIROFATE database, Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, and Syracuse Research Corporation [SRC], New York, NY, 1995).

<sup>d</sup>計算値 (US EPA, 1990a, 1994).

<sup>e</sup>計算値 (US EPA, 1994; Log Octanol–Water Partition Coefficient Program [LOGKOW], Syracuse Research Corporation [SRC], New York, NY).

表 1 に示されているリモネンに関する物理化学的データは、特に明記しない限り Karlberg および Lindell (1993) より得られたものである。不純物は主として、ミルセン (7-methyl-3-methylene-1,6-octadiene)、 $\alpha$ -ピネン (2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]-

hept-2-ene)、 $\alpha$ -ピネン (6,6-dimethyl-2-methylene-bicyclo[3.1.1]heptane)、サビネン (2-methyl-5-(1-methylethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol)、 $\beta$ -カレン ((1S-cis)-3,7,7-trimethyl-bicyclo[4.1.0]hept-2-ene)のような他のモノテルペンである。リモネンの蒸気圧は高く、ヘンリーの法則定数は高い値を示して水に対する溶解度は低いことより、リモネンの蒸発速度が高いことが予想される。



### 3. 分析方法

大気中のリモネンは、活性炭捕集管によるサンプリング抽出を行ってから二硫化炭素で脱離させる方法(Searle, 1989)、又は吸着剤 Tenax (Janson および Kristensson, 1991)か多層固体捕集管(Chan ら, 1990)上に吸着後、熱脱離させることにより捕集が可能と思われる。リモネンは通常、水素炎イオン化検出又は質量分析との組み合わせによるガスクロマトグラフィで分析する。血液、体液、組織中のリモネンの測定には、ヘッドスペース法を利用できるであろう。検出限界は、大気では  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Searle, 1989)、血液では  $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Falk Filipsson ら, 1993)である。リモネンは大気中で容易に酸化されるので、酸化物の分析も重要である。もし、試料がカラムに注入されれば、*d*-リモネンのヒドロペルオキシドをガスクロマトグラフィで分析できる(Karlberg ら, 1994)。高速液体クロマトグラフィもリモネンに開発されている(Nilsson ら, 1996)。

### 4. ヒトおよび環境の暴露源

リモネンは他のモノテルペンと同じように、ある種の樹木や灌木中に自然に存在している。リモネンは柑橘類の果実の皮、イノンド、キャラウエー、ウイキョウ、セロリ、テレピン油に認められる。針葉樹林の大気中の典型的な濃度は  $1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であるが、変動は大きい (Stromvall, 1992)。リモネンの種々の植物(すなわち、レモン、オレンジ、ピスタチオ、クルミ)からの発散速度は、カリフォルニア州セントラルバリーにおいて  $0.4 \sim 2.5 \text{ mg}/\text{g}$  (乾燥葉)/時間の範囲にあった(Arey ら, 1991)。モノテルペン類は主として大気中にかなりの量が放出されている。生物による排出は人為的発生源による排出とほぼ同程度か、又はそれを越えているかもしれない(Dimitriades, 1981; Altshuller, 1983; Lamb ら, 1987)。生物由来のモノテルペンの年間の全地球的排出量範囲は1億4千7百万トン~8億2千7百万トンである(Fehsenfeld ら, 1992)。

リモネンは塩素化炭化水素、クロロフルオロカーボンおよびその他の溶媒の代替として使われている。リモネンは工業用塗装の前の金属脱脂(30%リモネン)の際や、電子工業における洗浄(50~100%リモネン)、印刷工業での洗浄(30~100%リモネン)、溶媒として塗料に使用されている。リモネンは組織学試験室での溶媒や、食品香料や芳香性の食品添加物、家庭用の洗浄剤、香料にも使われている。*d*-リモネンは胆石溶解剤としてヒトで使用されてきた(Igimi ら, 1976, 1991)。

1991年の*d*-リモネンとオレンジ油/エッセンスオイル(95% *d*-リモネン)の年間世界生産量はおよそ45キロトンであった(Florida Chemical Co., 1991)。現在行われている柑橘類の植栽は、10年以内には毎年73キロトンまで増加させるものと予想されている(IARC, 1993)。日本における生産量は1992と1993年にはおよそ40キロトンであった(Chemical Daily, 1994, 1995)。1984年に合衆国の*d*-リモネン消費量は250トンであった<sup>1</sup>。*d*-リモネンを取り扱っている工場のアメリカ合衆国における数は1983年に87であったが、本化学物質に暴露された従業員の推定数は140000人であった<sup>2</sup>。この内容に対応する工業数と従業員数は*l*-リモネンの場合2と1843、ジペンテンの場合は103と185000であった。1974年では、ジペンテンの場合に対応する数値はそれぞれ70と45000であった。ジペンテンの使用量の増加はおそらく1983年以降から続いているが、その生産量データは確認されていないものの、塩素化炭化水素、クロロフルオロカーボンおよびその他の溶媒の代替として使われているためである。Swedish National Chemicals Inspectorateによって提示されている生産記録によれば、スウェーデンでは1994年に48種の製品(そのうち15が消費者向けのもの)で*d*-リモネンが69~80トン使用された。ジペンテンの場合、その数値は106種の製品(そのうち26が消費者向けのもの)で74~88トンであった。*l*-リモネンの使用量については報告されなかった。

## 5. 環境中の移動・分布・変質

リモネンのようなモノテルペン類は主として大気中に大部分が放出される。また、リモネンの化学的並びに物理的特性も本物質が主として空気中に分布されることを示している。

大地に放出されたとき、リモネンはその物理/化学的特性に基づいて、土壤中への移行は低いか又は極めて低いものと予想されている。溶解度(25℃で13.8 mg/L)とオクタノール/水分配係数(4.232)に基づいて計算された土壤吸着係数( $K_{oc}$ )は1030~4780の範囲にある<sup>3</sup>。ヘンリー定数から

---

<sup>1</sup> 出典: Environmental Chemicals Data and Information Network (ECDIN). Ispra, Italy, CEC Joint Research Centre (1993).

<sup>2</sup> 出典: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). US Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) (1994).

<sup>3</sup> 出典: Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD, National Library of Medicine (1995).

はリモネンは急速に乾湿土壌から揮発することが示されるが、リモネンの土壌への吸着性が揮発プロセスを遅らせているのかもしれない<sup>3</sup>。

水生環境では、リモネンは底質および浮遊している有機物に吸着し、物理/化学的特性により急速に揮発するものと予想される<sup>3</sup>。あるモデル的な川（水深 1 m、流速 1 m/s、風速 3 m/s）からのリモネンの蒸発による推定半減期は 3.4 時間である<sup>3</sup>。水に対する溶解度とオクタノール/水分配係数に基づき計算された生物濃縮係数は 246 ~ 262 であり<sup>3</sup>、このことよりリモネンは魚やその他の水生生物で生物濃縮する可能性が示唆されている。

リモネンには加水分解に対する官能基がなく、シクロヘキセン環とエチレン基は加水分解に対して抵抗性があることが知られている (US EPA, 1994)。したがって、陸生環境又は水生環境のいずれにおいてもリモネンの加水分解は期待されていない。*d*-リモネンの加水分解による半減期は 1000 日を越えるものと推定された<sup>4</sup>。リモネンの生物分解は、カンキツ緑かび病菌 *Penicillium digitatum*、糸状菌 *Corynespora cassiicola*、糸状菌 *Diplodia gossypina* (Abraham ら, 1985)、内生細菌 *Pseudomonas sp.* (PL 株) (Dhavalikar および Bhattacharayya, 1966; Shulka および Bhattacharayya, 1968) のような数種の微生物で示されている。これらの研究はリモネンの生分解性を測定するには計画されていなかったため、結果は生分解性の可能性があるということだけを提出したに過ぎなかった。しかし、標準的試験による好氣的条件下 (OECD 301 C “Modified MITI Test (I)” ; OECD, 1981) (MITI, 1992) で、リモネンは生分解が容易 (生物化学的酸素要求量で 14 日間に 41 ~ 98% の分解) であった。また、好氣的汚水処理をシミュレートした試験で (OECD 303 A “Simulation Test – Aerobic Sewage Treatment: Coupled Units Test” ; OECD, 1981) は、培養 14 日間にリモネンはほとんど完全 (>93.8%) に消失した (Schwartz ら, 1990)。しかし、この試験はリモネンのような揮発性物質に対して適切ではなかった。リモネンの消失は一部分蒸発による可能性があったが、除去量がどの程度生分解および吸着 (蒸発と比較された) によるものかを測定することはできなかった。

---

<sup>4</sup> 出典: ASTER (Assessment Tool for the Evaluation of Risk) database. Duluth, MN, US Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory.



表2  $\alpha$ -リモネンのヒドロキシル・ラジカル (OH)、オゾン (O<sub>3</sub>)、硝酸ラジカル(NO<sub>3</sub>)との気相反応における速度定数および寿命

物質	濃度 (molecules/cm <sup>3a</sup> )	寿命 (hours)	速度定数 (cm <sup>3</sup> molecule <sup>B1</sup> s <sup>B1</sup> )	参考文献
OH	1×10 <sup>6</sup> (0.04 ppt)	0.32	9.0×10 <sup>-10</sup>	Winer ら, 1976
	4×10 <sup>6</sup> (0.16 ppt)	0.5	1.4×10 <sup>-10</sup>	Atkinson ら, 1984; Winer ら, 1984
	1×10 <sup>6</sup> (0.04 ppt)	1.6	1.7×10 <sup>-10</sup>	Atkinson, 1990
	1×10 <sup>6</sup> (0.04 ppt)	2	1.4×10 <sup>-10</sup>	Atkinson および Carter, 1984
	1×10 <sup>6</sup> (0.04 ppt)	2	1.4×10 <sup>-10</sup>	Atkinson ら, 1984; Winer ら, 1984
O <sub>3</sub>	200 ppb	0.18	6.4×10 <sup>-16</sup>	Atkinson ら, 1984; Winer ら, 1984
	7×10 <sup>11</sup>	0.5 <sup>b</sup>	5.4×10 <sup>-16</sup>	Klöpffer ら, 1988
	30 ppb	0.6	6.4×10 <sup>-16</sup>	Atkinson ら, 1984 ; Winer ら, 1984
	7×10 <sup>11</sup>	0.62	6.4×10 <sup>-16</sup>	Atkinson, 1990
	7×10 <sup>11</sup>	0.67	6.0×10 <sup>-16</sup>	Atkinson および Carter, 1984
	7×10 <sup>11</sup>	1.9	2.09×10 <sup>-16</sup>	Atkinson ら, 1990
	7×10 <sup>11</sup>	2.6	1.53×10 <sup>-16</sup>	Nolting および Zetzsch, 1988
NO <sub>3</sub>	100 ppt	0.015 (0.9 min)	7.7×10 <sup>-12</sup>	Atkinson ら, 1984; Winer ら, 1984
	2.4×10 <sup>8</sup>	0.08 (5 min)	1.4×10 <sup>-11</sup>	Atkinson および Carter, 1984
	2.4×10 <sup>8</sup>	0.09 (5.3 min)	1.3×10 <sup>-11</sup>	Atkinson, 1990
	10 ppt	0.15 (9 min)	7.7×10 <sup>-12</sup>	Atkinson ら, 1984; Winer ら, 1984

<sup>a</sup> 特に表示しない限り

<sup>b</sup> 半減期(時間)

生分解は嫌氣的条件下でも評価された。メタン生成分解試験（顆粒状汚泥の接種によるバッチ生物検定、30°C）では、おそらく微生物に対する毒性のために、リモネンの代謝兆候はなかった。パルプ漂白条件をシミュレートさせて、初めにリモネンとその他のモノテルペンを加えた水系で光によって反応を開始させたところ、トクサフェン（残留性、流動性、有毒性の殺虫剤で全地球的に分布している）およびその分解物と類似の複合塩素化テルペン類が産生された(Larso および Marley, 1988)。

大気中でリモネンは光化学的に生成されたヒドロキシル・ラジカル、オゾン、硝酸ラジカルとの気相反応を迅速に受けるものと予想されている(表 2)。実験により測定された速度定数に基づき、光化学的に生成されたヒドロキシル・ラジカルとの反応による  $\alpha$ -リモネンの計算寿命は 0.3 から 2 時間の範囲である (Winer ら,1976,1984; Atkinson および Carter,1984; Atkinson ら,1984; Atkinson,1990)。オゾンとの反応によるその相当する寿命は 0.2 ~ 2.6 時間の範囲内にある (Atkinson および Carter,1984; Atkinson ら,1984,1990; Winer ら,1984; Klöpffer ら,1988; Nolting および Zetzsch,1988; Atkinson,1990)。実験により測定された速度定数に基づき、硝酸ラジカルとの夜間での反応による  $\alpha$ -リモネンの計算寿命は 0.9 ~ 9 分間の範囲である (Atkinson および Carter,1984; Atkinson ら,1984; Winer ら,1984; Atkinson,1990)。日中の  $\alpha$ -リモネンの大気中寿命は、局地的なヒドロキシル・ラジカルとオゾン濃度に依存しており、12 ~ 48 分間と推定された(Altshuller,1983)。

リモネンとヒドロキシル・ラジカルとの反応による生成物は、4 - アセチル - 1 - メチルシクロヘキセン(Arey ら,1990;Grosjean ら,1992;Hakola ら,1994)、ケト - アルデヒド(Arey ら,1990; Hakola ら,1994)、ホルムアルデヒド、3 - オキソブタナール、グリオキサール、 $C_{10}$  ジカルボニル (Grosjean ら,1992)である。ギ酸と、 $C_8$ と  $C_9$ カルボン酸を加えた同じカルボニルもまたオゾンとの反応で生成するかもしれない(Grosjean ら,1992)。リモネンのオゾン分解は、ヒドロキシメチルヒドロペルオキシドの前駆物質(Gäb ら,1985)であるビス(ヒドロキシメチル)ペルオキシドおよび過酸化水素 (Becker ら,1990)も生成させるかもしれない。ヒドロキシメチルヒドロペルオキシド、ビス(ヒドロキシメチル)ペルオキシド、過酸化水素には、植物の細胞や酵素に対する種々の毒性作用がある(Gäb ら,1985; Becker ら,1990)。 $\alpha$ -リモネンを暗闇でオゾンと反応させると 4 - アセチル - 1 - メチルシクロヘキセンおよびホルムアルデヒドを生成する (Grosjean ら,1993)。窒素酸化物との反応で、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ギ酸、アセトン、ペルオキシアセチルナイトレートのような低分子物質ばかりでなくエアロゾルも生成する(Altshuller,1983)。

リモネンのようなテルペン類はエアロゾルおよび光化学スモッグの形成の原因となっている (Gäb ら,1985; Sekiya ら,1988)。リモネンおよび他のテルペン類のような生物起源の炭化水素の大気への放散は、窒素酸化物濃度が低い場合にオゾン濃度を低下させるか、あるいはもし放散が汚染大気中で起こる場合(すなわち、大気中の窒素酸化物濃度が高いとき)は、オゾンの濃度を増大させる可能性がある(Altshuller,1983; Fehsenfeld ら,1992)。

表 3 各種媒体中のリモネン濃度

媒体	濃度	場所および試料採取日
大気、農村地帯	0.036 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ( $6.4 \times 10^{-3}$ ppb)	Whitaker 森林、シエラネバダ山脈、カリフォルニア州、1990年6月
	0.49 ng/L ( $8.7 \times 10^{-2}$ ppb)	Monte Cimini、イタリア、(森林地帯)
	検出	Esgegebirge、North Rhine-Westfalia、ドイツ、1988年(森林地帯)
	40 ppbC <sup>a</sup> ( $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <sup>a</sup>	グルジア共和国の森林地帯、1979年7月

媒体	濃度	場所および試料採取日
	0.030 ppb	ロツキー山脈、コロラド州、7～12月の日中平均、1982年
	0.072 ppb	ロツキー山脈、コロラド州、7～12月の夜間平均、1982年
	0.002～0.13 ppb	ロツキー山脈、コロラド州、7～12月の夜間範囲、1982年
	検出	コロラド州西部
	0.34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ( $6.0 \times 10^{-2}$ ppb)	ドイツ東部、7月(森林地帯)
	1.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.20 ppb)	ネパール、9～10月、1991年
	1.3～7.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.23～1.3 ppb)	森林、Jönköping、スウェーデン、6～7月夜間、1983年
	0.1～2.2 ppb ( $0.6 \sim 12.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )	森林、ケベック北西部、カナダ、7月、1983年
	検出	黒い森(Black Forest)の南部、ドイツ、11～1月(1984～1985年)
	0.9～89 $\text{ng}/\text{m}^3$ ( $1.6 \times 10^{-4} \sim 1.6 \times 10^{-2}$ ppb)	黒い森(Black Forest)の南部、ドイツ、3～12月、1985年
	<0.05～0.25 $\text{ng}/\text{L}$ ( $<8.8 \times 10^{-3} \sim 4.4 \times 10^{-2}$ ppb)	Speulderbosの森、オランダ、夏季、1992年
	0～0.5 ppb	Järlisa、スウェーデン、6月、1989年
大気、都会/郊外	非検出 <sup>b</sup> ～0.36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (非検出～ $6.4 \times 10^{-2}$ ppb)	リバーサイド市街地、カリフォルニア州、6月、1990年
	0.14 $\text{ng}/\text{L}$ ( $2.5 \times 10^{-2}$ ppb)	Montelibretti、イタリア(郊外地域)
	0～5.7 ppb ( $0 \sim 31.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )	ヒューストン、テキサス州
	<1～11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (<0.2～1.9 ppb)	イタリア北部の農村、郊外および都市地域、1983～1984年(平均 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ または 0.2 ppb)
	検出	レニングラード、ロシア、夏～秋、1976年
	検出	デンバー、米コロラド州、1～2月、1984年
	非検出～2.0 $\text{ng}/\text{m}^3$ (非検出～ $3.5 \times 10^{-4}$ ppb)	Thbingen、ドイツ、3～4月、1985年(郊外)
	検出	ソビエト連邦の大都市6ヶ所 <sup>c</sup> 、1977年
大気、排気	1.7～10 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ( $0.3 \sim 1.8 \times 10^3$ ppb)	都市ゴミ堆肥施設の8ヶ所、アメリカ合衆国
	2～240 $\text{mg}/\text{m}^3$ ( $3.5 \times 10^2 \sim 4.1 \times 10^4$ ppb)	埋立地8ヶ所、英国(平均約 101 $\text{mg}/\text{m}^3$ または $1.8 \times 10^4$ ppb)
	検出	ゴミ処理場、シンガポール
	1.9～14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.34～2.5 ppb)	クラフトパルプ工業からの排気、スウェーデン
	3.8～39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.67～6.9 ppb)	石碎木パルプ生産地からの風下の外気、スウェーデン、1989年
水、海	2～40 $\text{ng}/\text{L}$	メキシコ湾 <sup>d</sup> 、1977年
	0.55 $\text{ng}/\text{L}$ (平均)	バルセロナ、地中海、スペイン、1986年
	4.4 $\text{ng}/\text{L}$ (平均)	Vilanova-Sitges、地中海、スペイン、1986年
	非検出～20 $\text{ng}/\text{L}$	テラノヴァ湾、南極大陸、1988～1989年、海水(平均 5.4 $\text{ng}/\text{L}$ )
	非検出～82 $\text{ng}/\text{L}$	テラノヴァ湾、南極大陸、1988～1989年、粒子状物質
	84 $\text{ng}/\text{L}$	Resurrection湾、アラスカ州、6月、1985年

媒体	濃度	場所および試料採取日
	0.47 ng/L	Resurrection 湾、アラスカ州、6月、1986年
水、河川	590 ng/L (平均)	リョブレガト川、バルセロナ、スペイン、1985～1986年
	1600 ng/L (平均)	Besös 川、バルセロナ、スペイン、1985～1986年
	検出	ブラックウォリアー川、タスカルーサ、アメリカ合衆国、1975年
	検出	Lee 川、ロンドン、英国
	検出	Glatt 川、スイス、1975年
水、河口域	25～633 ng/L	Southampton Water 入江、英国
水、地下水	70 ng/L (最高)	オーティス空軍基地、マサチューセッツ州 (汚物混入水)
	1～130 µg/L	ヤシガラ木タールおよび松根タール製品を以前に製造していた場所 Gainesville、フロリダ州
水、飲料水	0.03 µg/L	アメリカ合衆国の13都市 (13都市のうち1都市で検出された)
	検出	英国 (14試料のうち5試料で検出された)
	187 µg/kg (1.87×10 <sup>5</sup> ng/L)	カナダ、ビン詰め飲料水 (182試料のうち1試料で検出された)
水、下水および 埋立地浸出水	非検出～20 µg/L	流入廃水、下水処理場、Göteborg、スウェーデン、1989～1991年
	10～220 ppb (10×10 <sup>3</sup> ～220×10 <sup>3</sup> ng/L)	クラフト工場の曝気沼
	非検出	流出廃水、下水処理場、スウェーデン、1989～1991年
	検出	工業の埋立地浸出液、アメリカ合衆国
氷	4～15 ng/L	テラノヴァ湾、南極大陸、1988～1989年、流氷、(平均8 ng/L)
堆積物	105～807 ng/kg	Southampton Water 入江、英国
土壌	非検出～920 µg/g	ヤシガラ木タールおよび松根タール製品を以前に製造していた場所 Gainesville、フロリダ州、アメリカ合衆国
落葉落枝	4.0 µg/g (平均)	単葉 pinyon 森林地帯の落葉落枝、Western Great Basin、アメリカ合衆国
魚	検出	Las Vegas Wash のコイ、アメリカ合衆国
	非検出	コロラド川のニジマス、アメリカ合衆国

<sup>a</sup> 粒子性炭素 (particulate carbon) に基づくテルペン類の平均濃度

<sup>b</sup> 検出されず

<sup>c</sup> Baku, Kemerovo, Leningrad, Murmansk, Tashkent および Tblisi

<sup>d</sup> ミシシッピー川河口近辺とルイジアナ陸棚

## 6. 環境中濃度およびヒトへの暴露

### 6.1 環境中濃度

リモネンの環境中濃度に関するデータを表3に示す。大気中のリモネンおよび他のモノテルペン類の濃度はかなりの変化を示している。農村地域における記録濃度は、植生の形態、温度、時間帯、年間の時期のような多くの要因によって異なっている(Strömvall,1992)。生物起源のモノテルペンの放散は夏季に比べると秋季と冬季は極めて低いとも考えられている(Altshuller,1983)。ヨーロッパ、カナダ、アメリカ合衆国、ネパール、グルジア共和国、日本の農村森林地帯の大気中リモネンの測定濃度(1979~1992年)は、 $1.6 \times 10^{-4} \sim 2.2$  ppb( $0.9 \text{ ng/m}^3 \sim 12.2 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ )の範囲であった(Shaら,1983; Hutteら,1984; Robertsら,1985; Jhttner,1986,1988; Petersson,1988; Helmigら,1989; Clementら,1990; JansonおよびKristensson,1991; Ciccoioliら,1992,1993; HelmigおよびArey,1992; Petersら,1994)。これらのデータに基づき、農村地帯の大気中のリモネンの典型的な濃度は0.1~0.2 ppb ( $0.6 \sim 1.1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ )の範囲である。

ヨーロッパ、アメリカ合衆国、ロシアの都会又は郊外大気中の測定濃度が非検出~5.7 ppb ( $31.7 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ )であった(Bertschら,1974; Ioffeら,1977,1979; Hutteら,1984; De Bortoliら,1986; Jüttner,1988; Ciccoioliら,1992; HelmigおよびArey,1992)ことに基づいて、都会/郊外の典型的なリモネン濃度はおそらく0.1~2 ppb( $0.6 \sim 11.1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ )の範囲である。クラフトパルプ工業、石碎木パルプ生産地、ゴミ埋め立て地から放散される大気中リモネン濃度はおよそ0.3~41 000 ppbの範囲であった( $1.7 \text{ }\mu\text{g/m}^3 \sim 240 \text{ mg/m}^3$ ) (YoungおよびParker,1983,1984; KoeおよびNg,1987; Stromvall,1992; Eitzer,1995)。

リモネンは地下水と地表水、氷、底質、土壌で検出された。汚染されたスペインの2河川における平均濃度は590と1600 ng/Lであった(Gomez-Belinchonら,1991)。メキシコ湾から採取された試料水には2~40 ng/Lのリモネンが含有されていた(Sauer,1981)。南極大陸のテラノヴァ湾の海水と流氷試料にも、リモネンがそれぞれ20と15 ng/Lまでの濃度が含有されていた(Desideriら,1991)。フロリダ州ではヤシガラ木タールおよび松根タール製品を以前に製造していた場所において、リモネン濃度が土壌中に920  $\mu\text{g/g}$ まで、地下水中には1~130  $\mu\text{g/L}$ の範囲で測定された(McCrearyら,1983)。ネバダ州のラスベガスウォッシュ Las Vegas Wash から採取された魚(すなわち、コイ)にもリモネンが検出されたが、定量は行われなかった(Hiatt,1983)。

### 6.2 ヒトへの暴露

主にアメリカ合衆国とスウェーデンで確認されたデータの基づいて、一般的並びに職業性の環境下におけるリモネンの推定暴露量の例をここに提示する。しかし、ここに概略説明されているのと同様の方法で、現地データに基づき暴露量を推定するよう諸国に強く勧められている。

リモネンは柑橘類の果実および香辛料に自然に存在しており、また香味芳香添加剤としても使

用されているので、食品による摂取は避け難いであろう。しかし、食事パターンの違いのために、摂取量には個人間にかかなりの変動がある。合衆国の一日一人当たりの  $\alpha$ -リモネン消費量に基づいて、一般住民の食品からの  $\alpha$ -リモネン摂取量は 0.27 mg/kg 体重/日と推定された (Flavor and Extract Manufacturers Association, 1991)。

イタリア北部におけるリモネンの屋内濃度は 10 ~ 480  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (平均 140  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の範囲 (De Bortoli ら, 1986) にあったが、一方、ワシントン州ラストン地区の 17 の居住地では 1.6 ~ 78  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (平均 18  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の範囲であった (Montgomery および Kalman, 1989)。カリフォルニア州ロサンゼルスでの調査では、屋内空気の算術平均リモネン濃度は 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった (Wallace ら, 1991)。カナダで無作為に選んだ 754 の居住地では、リモネンの屋内濃度は 9 ~ 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲であった (Fellin および Otson, 1993) ; 換気が低い冬季に濃度が高かった。

一般住民の屋内および屋外からのリモネンの吸入量は、それぞれ 10 と 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日である。この値は、ロサンゼルスでの一調査 (Wallace ら, 1991) における仮定、すなわち、24 時間のうち 4 時間を屋外で過ごし (IPCS, 1994)、屋内および屋外のリモネン濃度がそれぞれ 0.04 と 0.002  $\text{mg}/\text{m}^3$  であるとの仮定のもとで、平均体重 64 kg の成人男女の 1 日の空気の吸入量が 22  $\text{m}^3$  であることに基づいている。

飲料水中のリモネン濃度に関するデータは限られている。しかし、飲料水からのリモネンの摂取はその溶解性が低いため、おそらく無視し得るであろう。一般住民によるリモネンの経皮暴露は、リモネンが芳香添加剤として使用されている家庭用洗剤との接触が主たるものである。ヒトによる  $\alpha$ -リモネンの経皮取り込みは、吸入を介した取り込みに比べるとおそらく低いであろう (Falk ら, 1991)。

吸入は職業性のリモネン暴露の主要な経路である。ノルウェーにおける国民の暴露データベース National Exposure Database in Norway によれば、1985 ~ 1992 年間の職業性環境中のリモネン濃度は 0 ~ 886  $\text{mg}/\text{m}^3$  (平均 28  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) の範囲であった (Fjelstad および WolbFk, 1992)。スウェーデンでの一調査では、職業性の濃度は 0.9 ~ 400  $\text{mg}/\text{m}^3$  の範囲であった (Carlsson ら, 1991)。定量的なデータは入手できないが、職業性環境ではリモネンの経皮暴露も可能性がある。

スウェーデンにおける職業性暴露の限度値とされている空気中濃度 150  $\text{mg}/\text{m}^3$  (国内労働安全衛生委員会 National Board of Occupational Safety and Health, 1993) の職場で毎日 8 時間は過ごすとして、職業性暴露によるリモネンの推定吸入量が屋内および屋外空気に関して同じ基準に基づいて計算された。職業性暴露の限度値での作業によるリモネンの吸入量は 17  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日と推定された。

## 7. 実験動物およびヒトでの体内動態並びに代謝の比較

$\alpha$ -リモネンには血液と空気の高い分配係数 ( $\lambda_{\text{血液}/\text{空気}} = 42$ ) があり、肺胞で容易に血液中に

取り込まれる (Falk ら, 1990)。ボランティアが 2 時間軽い運動をしている間に 450、225、10 mg/m<sup>3</sup> の濃度に暴露されたとき、*d*-リモネンの正味の取り込みは平均 65%であった (Falk Filipsson ら, 1993)。経口で投与された *d*-リモネンは、動物の場合と同様にヒトでも容易に、またほとんど完全に消化管から取り込まれる (Igimi ら, 1974; Kodama ら, 1976)。標識した *d*-リモネンをボランティアの総胆管内に注入すると胆道系からはほとんど吸収されないことが明らかになった (Igimi ら, 1991)。毛を剃られたマウスの場合、水浴からの [<sup>3</sup>H]*d*/*l*-リモネンの経皮吸収は速く、10 分間で最高レベルに達した (von Schäfer および Schäfer, 1982)。ある一試験 (片手を 98% *d*-リモネンに 2 時間暴露させた) で、ヒトにおける *d*-リモネンの経皮取り込みは吸入による場合と比較すると低いことが報告 (Falk ら, 1991)されたが、定量的データは提供されなかった。

*d*-リモネンは体の種々の組織に迅速に分布されて、容易に代謝される。血液からのクリアランスは 450 mg/m<sup>3</sup> の *d*-リモネンに 2 時間暴露された男性で 1.1 L/kg 体重/時間であった (Falk Filipsson ら, 1993)。高いオイル/血液分配係数と緩慢な排出相に見られる長い寿命から、脂肪組織への高い親和性が示唆されている (Falk ら, 1990; Falk Filipsson ら, 1993)。ラットでは、[<sup>14</sup>C]*d*-リモネンの経口投与後、放射能は初期には肝、腎、血液中で高かったが、48 時間後には放射能は取るに足りない程度であった (Igimi ら, 1974)。*d*-リモネンの腎臓での処理およびタンパク結合性に関して種族差が観察されている。ラットに対しては性に関連する差異もある (Lehman-McKeeman ら, 1989; Webb ら, 1989)。*d*-リモネン濃度の対等値 equivalents は雌より雄で 3 倍高く、およそ 40% が可逆的に雄ラットの特異的タンパクである  $\alpha_2\mu$ -グロブリンに結合していた (Lehman-McKeeman ら, 1989; Lehman-McKeeman および Caudill, 1992)。

*d*-リモネンの生体内変換は多くの種族で調べられ、さまざまな考えられる代謝経路が提出されている (図 1)。種族間の代謝の違いは血漿および尿に存在する代謝物に関して観察された。ヒトでは *d*-リモネンの経口投与のおよそ 25~30% が尿中に *d*-リモネン-8, 9-ジオールおよびそのグルクロニドとして見出された; 7-11% はペリリル酸 (4-(1-methylethenyl)-1-cyclohexene-1-carboxylic acid) とその代謝物 (Smith ら, 1969; Kodama ら, 1976) として排泄された。*d*-リモネン-8, 9-ジオールはおそらく *d*-リモネン-8, 9-エポキシドを経由して形成されている (Kodama ら, 1976; Watabe ら, 1981)。もう一つの調査では、ペリリル酸はラットおよびヒトにおける血漿中の主要な代謝物であると報告された (Crowell ら, 1992)。リモネンの代謝経路で他に報告されているものには、環の水酸化およびメチル基の酸化が関わっている (Kodama ら, 1976)。

ボランティアに *d*-リモネンを 450 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 2 時間吸入暴露したとき、血中濃度の消失相には 3 相が認められ、各半減期はおよそ 3、33、75 分間であった (Falk Filipsson ら, 1993)。吸入された量のおよそ 1% が未変化のまま呼吸中に排泄され、一方、尿中にはおよそ 0.003% が未変化のまま排泄された。男性ボランティアに 1.6 g [<sup>14</sup>C]*d*-リモネンを投与 (経口) したとき、その放射能の 50~80% が 2 日間以内に尿中に排泄された (Kodama ら, 1976)。リモネンが非職業性に暴露された母親の母乳中に検出されたが、定量はなされていない (Pellizzari ら, 1982)。

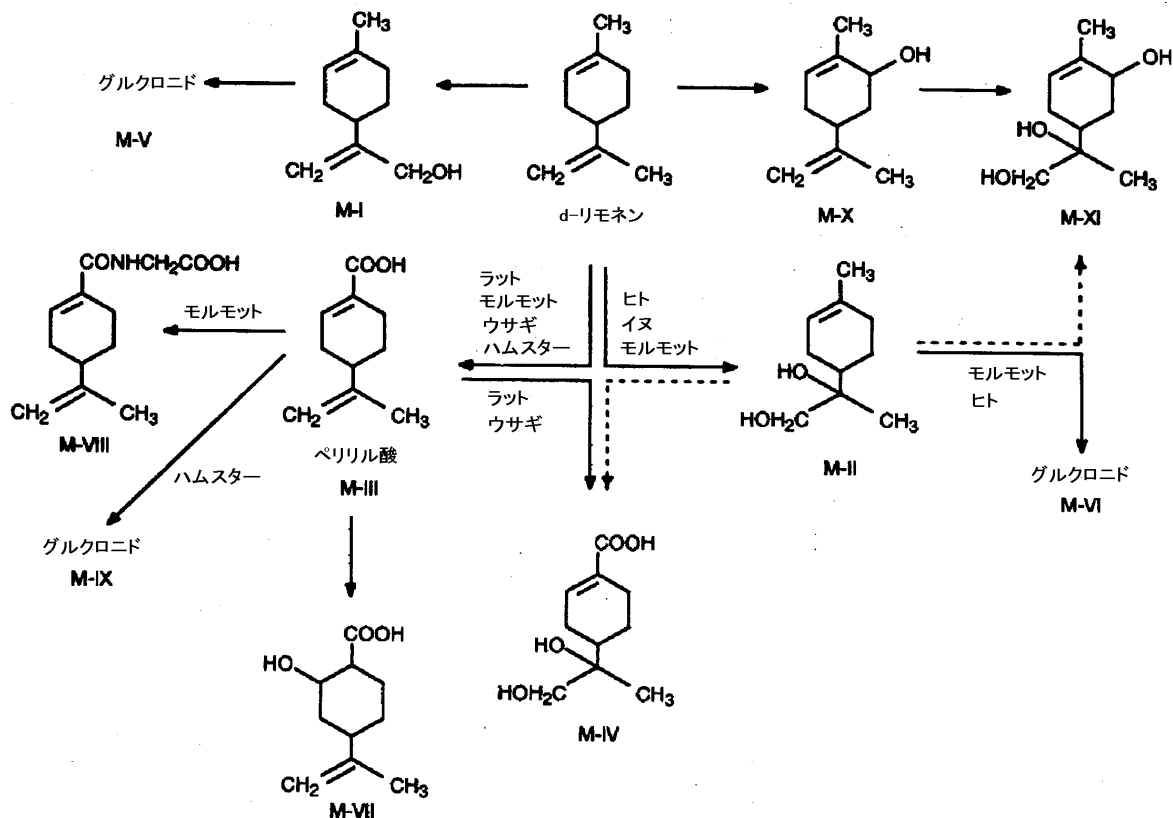


図1 *d*-リモネンの考えられる代謝経路

Kodama ら (1976)より

M-I, *p*-Mentha-1,8-dien-10-ol ; M-II, *p*-menth-1-ene-8,9-diol ; M-IV, perillyl acid-8,9-diol ; M-V, *p*-mentha-1,8-dien-10-yl-β-D-glucopyranosiduronic acid ; M-VI, 8-hydroxy-*p*-menth-1-en-9-yl-β-D-glucopyranosiduronic acid ; M-VII, 2-hydroxy-*p*-menth-8-en-7-oic acid ; M-VIII, perillylglycine ; M-IV, perillyl-β-D-glucopyranosiduronic acid ; M-X, *p*-mentha-1,8-dien-6-ol ; M-XI, *p*-menth-1-ene-6,8-triol

## 8. 実験動物および *in vitro* (試験管内) 試験系への影響

### 8.1 単回暴露

げっ歯類における *d*-リモネンの急性毒性は、LD<sub>50</sub> 値の大きさに基づけば経口、皮下、静脈内投与でかなり低い(表4)。LD<sub>50</sub> 値は、*d*-リモネン又は *d/l*-リモネンのラットに対する経口投与およびウサギに対する *d/l*-リモネンの経皮投与でおよそ 5 g/kg 体重であり、マウスに対する経口投与で 6 g/kg 体重であった (Tsuji ら, 1974, 1975b; Opdyke, 1978)。リモネンの急性吸入毒性に関する調査は確認されなかった。



げっ歯類へのリモネンの急性暴露で認められる影響には、85 mg/kg 体重の投与で胆汁の流れの増加 (Kodama ら, 1976)、409 mg/kg 体重で *S*-3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 還元酵素活性の阻害 (Clegg ら, 1980)、600 および 1200 mg/kg 体重で酵素誘導 (Ariyoshi ら, 1975)、3 ml/kg 体重で自発運動量の低下、体温下降、ヘキソバルビター誘発睡眠の増強がある (Tsuji ら, 1974)。

## 8.2 刺激作用および感作

*d*-リモネンは皮膚刺激物と考えられている (Cronin, 1980; Fischer, 1986)。モルモット (Klecak ら, 1977) およびウサギ (Lacy ら, 1987; Okabe ら, 1990) におけるリモネンの皮膚刺激作用は、それぞれ中等度および軽度であると考えられている。ウサギの皮膚刺激作用の *in vivo* (生体内) 試験で、*d*-リモネンは一次刺激指数 primary irritation index (Bagley ら, 1996) の 8 ランク中 3.5 位であった (影響は OECD 試験ガイドラインに従ってランクが付けられた)。ウサギによる試験で、*d*-リモネンは眼に対する刺激作用があった (Tsuji ら, 1974)。

*d*-リモネンは、かつては柑橘類果実の主要なアレルゲンと考えられたが、動物での最近の試験データにより、酸化されていない *d*-リモネンよりむしろ空気酸化を受けた *d*-リモネンによることが明らかになってきた。リモネン (構造が明示されておらず、また純度も明らかでない被験物質) がモルモットを用いて 4 種の感作試験方法 (Open Epicutaneous Test、強化テスト Maximization Test、ドレーズテスト Draize's Test、フロイント完全アジュバントによる試験) で試験が行われ、ドレーズテストを除いた他の全ての試験で感作作用があった (Klecak ら, 1977)。もう一つの試験がマウスで行われ、*d*-リモネンは感作を誘発しなかった (Maisey および Miller, 1986)。モルモットでのフロイント完全アジュバント試験で、空気に暴露したときに生成される *d*-リモネンのヒドロペルオキシドとその他の酸化生成物は、強い接触アレルゲンであることが証明されたが、一方、酸化されていない *d*-リモネンは感作作用を起こすようなことはなかった (Karlberg ら, 1991, 1992)。

表 4 リモネンの急性毒性

種属 (性)	投与経路	リモネンのタイプ	LD <sub>50</sub> (g/kg 体重)	参考文献
ウサギ	経皮	d/l	>5	Opdyke, 1978
ラット	経口	d/l	5.3	Opdyke, 1978
ラット (雌/雄)	経口	d	4.4/5.1	Tsuji ら, 1975b
ラット (雌/雄)	腹腔	d	3.6/4.5	Tsuji ら, 1975b
ラット (雌/雄)	静脈	d	0.125/0.11	Tsuji ら, 1975b
マウス (雌/雄)	経口	d	5.6/6.6	Tsuji ら, 1975b
マウス (雌/雄)	経口、7 日	d	5.3/6.8 <sup>a</sup>	Tsuji ら, 1974
マウス (雌/雄)	腹腔、3 日	d	3.1/3.0 <sup>a</sup>	Tsuji ら, 1974
マウス (雄 + 雌)	腹腔	d	1.3	Tsuji ら, 1975b
マウス (雌/雄)	腹腔、10 日	d	0.59/0.50 <sup>a</sup>	Tsuji ら, 1974

マウス (雄 + 雌)	皮下	d	>41.5	Tsuji ら, 1975b
マウス (雄 + 雌)	皮下、7日	d	>21.5	Tsuji ら, 1974

<sup>a</sup> ml/kg 体重から計算

### 8.3 短期暴露

雌ラットにリモネン (異性体については明示されていない; 40 mg/kg 体重/日、3 日間) 腹腔内に注射した場合 (Austin ら, 1988) と、5% *d*-リモネンを 2 週間混餌によりラットに投与した場合 (Maltzman ら, 1991) に、肝チトクロム P-450 量の増加が認められた。*d*-リモネンを 1% 又は 5% の混餌により 2 週間ラットに投与して、エポキシド・ヒドラーターゼ活性の増大が認められた (Maltzman ら, 1991)。また、飼料にリモネン 5% 添加によるラットの暴露期間に、第 2 相酵素 (グルタチオニルトランスフェラーゼおよび UDP - グルクロニルトランスフェラーゼ) の増加も報告されている (Maltzman, 1991)。相対的肝重量の増加 (5 ~ 20 倍) が、ラットに *d*-リモネン 75 ~ 300 mg/kg 体重投与したときに見られており、300 mg/kg 体重の投与量で、その増加は有意であった (Kanerva ら, 1987b)。ネコの胆石を溶解するのに行った胆道系への 97% の *d*-リモネンの注入が、急性および慢性の炎症を引き起こした (Schenk ら, 1980)。

### 8.4 長期暴露

#### 8.4.1 亜慢性暴露

*d*-リモネン 400 mg/kg 体重をラットに 30 日間経口投与すると、種々の肝酵素 (チトクロ P-450、チトクロ b5、アミノピリンデメチラーゼ、アニリン水酸化酵素) の量および活性の 20 ~ 30% の増加、相対的肝重量の増大、コレステロールレベルの低下が生じた (Ariyoshi ら, 1975)。10 匹の雄ラットよりなる群に 13 週間、*d*-リモネンの 5 日/週の強制投与 (0、2、5、10、30、75 mg/kg 体重/日) によって、腎髄質の外側部位で顆粒円柱に病変が生じた (Webb ら, 1989)。腎臓の組織学的な検査に基づいて、無影響量 (NOEL) は 5 mg/kg 体重/日であると見なされた。肝および腎重量の増加をもたらす最小影響量 (LOEL) は 75 mg/kg 体重/日であったが、この用量は試験されたうちで最高投与量であった。肝に対する無影響量 (NOEL) は 10 mg/kg 体重であり、肝に対する無毒性量 (NOEL) は 30 mg/kg 体重/日であった。直線回帰分析により、腎および肝の相対的重量増加には、30 および 75 mg/kg 体重/日の投与量で用量相関の傾向があることが明らかになった。これらの 2 試験で、肝に組織病理学的な変化を認めなかった。種々の肝酵素の量および活性は調べられなかったが、相対的肝重量の増加は酵素誘導が原因であるかもしれない。

#### 8.4.2 慢性暴露と発がん性

イヌに *d*-リモネンを 6 ヶ月間経口投与 (0.4、1.2 又は 3.6 mL/kg 体重/日) すると、悪心および嘔吐を起こさせた (Tsuji ら, 1975a)。イヌに *d*-リモネンを 1.2 mL/kg 体重/日の用量で 6 ヶ月間

経口投与（およそ 1000 mg/kg 体重/日）すると、血清のアルカリホスファターゼおよびコレステロールが 35%増加し、肝の全重量および相対重量がわずかに増加した(Webb ら, 1990)。

2ヶ年間の試験で、*d*-リモネンを 50 匹の F344/N ラットよりなる群に経口で 5 日/週投与（雄には 0、75 又は 150 mg/kg 体重/日、雌には 0、300 又は 600 mg/kg 体重/日）し、B6C3F<sub>1</sub> マウス（0、250 又は 500 mg/kg 体重/日、雌）にも投与した(NTP, 1990)。高用量群のラットおよび高用量群の雌マウスで軽微な体重の減少が認められたが、臨床症状と *d*-リモネン投与との関係は成立しなかった。高用量群の雌ラットでは、39 週後に生存ラットが減少した(NTP, 1990)。尿細管細胞で、異常増殖および腺腫/腺がんの出現率の用量相関性の増大が生じたことより、*d*-リモネンの発がん活性の明らかな証拠が雄ラットで得られた。

*d*-リモネンが腎細胞増殖を持続的にもたらして、腎腺腫への進行を促進させる作用が雄の F344 ラットであるかを判定するために、*d*-リモネンがプロモータとして 30 日間、5 日/週、胃管投与(150 mg/kg 体重/日)された(Dietrich および Swenberg, 1991)。*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミン(500 ppm)が飲料水中にイニシエータとして 2 週間使用された。さらに、*d*-リモネンがこれらの影響をもたらすのに、雄性ラットに特異的尿タンパクである $\alpha$ 2 $\mu$ -グロブリンが必要であるかを判定するために、雄の $\alpha$ 2 $\mu$ -グロブリン欠損ラットを同じ方法で暴露した。*d*-リモネン暴露は溶媒投与の対照群に比べて、異型尿細管および異型過形成の数を F344 ラットで有意に増加させた。対照に比べて腎の腺腫および異型過形成が、F344 ラットで *d*-リモネンの単独暴露によって 10 倍増加が認められたのに、*d*-リモネンに暴露された $\alpha$ 2 $\mu$ -グロブリン欠損ラットでは、腫瘍又は新生物発生前の病変の出現率は増大しなかった。*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミンおよび *d*-リモネンに暴露された場合、*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミン単独暴露に比べ、肝腫瘍の出現率は有意に低下した。

## 8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント

利用できるデータに基づけば、*d*-リモネン又はその代謝物に遺伝毒性あるいは変異原性があるという証拠はない。リモネンとそのエポキシドは、サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* の種々の菌株を用い、*in vitro* (試験管内) アッセイで、0.3 ~ 3333  $\mu$ g/プレートの濃度で試験したとき、代謝活性化を行ったときも行わないときも変異原性を示さなかった(Florin ら, 1980; Watabe ら, 1981; Haworth ら, 1983; Connor ら, 1985; NTP, 1990)。*d*-リモネンは、L5178Y マウス細胞の TK $\pm$ 座位での正突然変異頻度を増大させず (NTP, 1990)、チャイニーズハムスター卵巣細胞で細胞遺伝学的障害を誘起せず(Anderson ら, 1990)、あるいはシリアンハムスター胚細胞をがん化させなかった(Pienta, 1980)。*In vitro* (試験管内)の一試験で、ベンゾ(*a*)ピレンに暴露すると、*d*-リモネン(21.9  $\mu$ mol/L)はラットから分離された気管上皮で形質転換細胞コロニー形成を阻害した(Steele ら, 1990)。

マウスを用いて、リモネン 215 mg/kg 体重/日を妊娠 9 ~ 11 日の期間に腹腔内に投与した *in vivo* (生体内) スポット・テストで、変異原性の証拠がないことが報告された(Fahrig, 1984)。

## 8.6 生殖発生毒性

リモネンの生殖毒性に関する試験は確認されなかった。母体毒性を示さずに、リモネンに催奇形性又は胎児毒性作用があるという証拠はない。ラットで、妊娠 9～15 日に *d*-リモネンを経口投与(2869 mg/kg 体重/日)し、体重の低下と母獣の死亡をもたらした。出生児において、骨化遅延と体重並びに器官重量(胸腺、脾臓、卵巣)の減少が認められた(Tsuji ら,1975b)。マウスでは、妊娠 7～12 日に *d*-リモネンを経口投与(2869 mg/kg 体重/日)し、母獣発育の低下および出生児での骨格異常と骨化遅延の出現率の有意な増大をもたらした(Kodama ら,1977a)。*d*-リモネンを妊娠 6～18 日のウサギに経口投与(250、500、1000 mg/kg 体重/日)したが、出生児に対する用量関連の影響は現れなかった。最高用量で母獣に死亡例および体重増加の低下が認められ、中間用量では母獣発育が低下した(Kodama ら,1977b)。

## 8.7 免疫学的および神経学的影響

リモネンを I 型アレルギーに関連づける報告は確認されなかった。B 細胞および T 細胞に対する *d*-リモネンの免疫学的影響を評価するように計画された試験で、BALB/c マウスに *d*-リモネン(0.1 mL)を 9 週間、連日投与(強制胃内供給により)した(Evans ら,1987)。*d*-リモネンに暴露させる前にキーホールリンペットヘモシニアンを投与されたマウスは、第一次および第二次抗キーホールリンペットヘモシニアン反応を抑制していた。キーホールリンペットヘモシニアンを投与する前に *d*-リモネンに暴露されたマウスは、抗体反応およびマイトジェン誘起増殖反応を有意に増大させていた。しかし、この試験で *d*-リモネンの純度は検査されておらず、酸化産物が活性物質であった可能性もある。

リモネン暴露による中枢神経系への影響が動物を用いた実証研究で報告されている。しかし、これらの影響が全身中毒の結果であるのか、又はリモネンによるより直接的な影響であるのかを突止めることは困難である。*d*-リモネン(3 mL)をラットおよびマウスに経口投与すると自発運動量の低下をもたらした(Tsuji ら,1974)。同様な結果がリモネンを 1000 mg/kg 体重/日、13 週間経口投与したマウスでも認められた(NTP,1990)。

## 9. ヒトへの影響

リモネンのヒトの健康に及ぼす影響に関する症例報告又は疫学的研究は確認されなかった。利用できるデータがボランティアでの試験から得られた。さらに古い調査の場合、多回暴露および機械的な障害、刺激、その他のアレルゲン、濡れ仕事による感染(Beerman ら,1938; Schwartz,1938; Birmingham ら,1951)のような交絡因子が、リモネン暴露で報告されている影響の原因となった可能性がある。8 人の被検者は全て、10、225、450 mg/m<sup>3</sup>の *d*-リモネンを 2 時間吸入暴露の間に、何らの不快感、刺激作用、中枢神経系に関連する症候を訴えなかった。しかし、最高濃度の暴露で軽微な肺活量の減退が認められた(Falk Filipsson ら,1993)。

4種のパッチテスト系 (Finn chamber, Hill Top patch, Van der Bend chamber, Webriil patch) に対する感応性をボランティアで評価した試験で、*d*-リモネン (香料グレード) は暴露 10~15 分以内に全てのタイプのパッチで強く反応した。皮膚刺激性は、ウサギ皮膚刺激試験 (OECD, 1993) で用いられている採点方式に大体基づいた採点方式 (ヒトの皮膚での反応性に相当するように修飾は施されたが) により、パッチを取り除いた直後、1、24、48、72 時間後と、パッチを適用する前についても評価された。パッチを取り除いたときに、官能効果 (sensory effects) と蕁麻疹様の反応の証拠が得られた。有意な刺激作用は 24 時間持続し、これらの反応はボランティアの多くで 48~72 時間持続した (York ら, 1995)。*d*-リモネン (98%) を 2 時間皮膚に暴露した一被験者で、灼熱、そう痒、痛み、長期に渡る紫斑性の発疹を引き起こした (Falk ら, 1991)。

胆石溶解のために行ったボランティアの胆道系への *d*-リモネンの直接注入が、上腹部の痛み、悪心、嘔吐、下痢の他に、血清のアミノトランスフェラーゼおよびアルカリホスファターゼの上昇をもたらした (Igimi ら, 1976, 1991)。ボランティアに *d*-リモネン 20 g の経口投与によって、下痢、痛みのある締め付け (painful constrictions)、タンパク尿をもたらしたが、肝における生化学的变化 (総タンパク質量、ビリルビン、コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ) は起こらなかった (Igimi ら, 1976)。ジペンテンによる接触アレルギーに関する報告が見られた (Calnan, 1979; Rycroft, 1980)。ある調査では、テレピン油に対してアレルギーがある 22 人のうち 15 人がジペンテンにも反応した (Cachao ら, 1986)。スウェーデンおよびベルギーから来た持続性皮膚炎患者のパッチテストで、酸化 *d*-リモネンで処置された被験者の 1.5~2% が陽性反応を示したが、この知見は他の一般的な感作物質 (ホルムアルデヒドのような) で認められるのと類似の知見であった (A.-T. Karlberg, 私信, 1996)。*d*-リモネンは桂皮アルデヒドが引き起こす非免疫学的接触蕁麻疹を軽減させた (抑制機序として受容体の拮抗阻害が示唆されている) (Guin ら, 1984)。25 人のボランティアをヒトの強化テスト (Human Maximization Test) で *d*-リモネンに暴露させたとき、感作作用は認められなかった (Grief, 1967)。

## 10. 実験室および自然界におけるその他の生物への影響

### 10.1 水生環境

水生生物に対する *d*-リモネンの急性毒性は、軽微~高い毒性を示している (表 5)。確認された急性毒性 ( $EC_{50}$  又は  $LC_{50}$ ) の最低値は、ミジンコではおよそ 0.4 mg/L (US EPA, 1990b)、魚ではおよそ 0.7 mg/L であった (US EPA, 1990a, b)。緑藻類に対する無影響濃度 (NOEC) はおよそ 4 mg/L である (US EPA, 1990a)。ジペンテンのミジンコおよび魚に対する急性毒性 ( $EC_{50}$  又は  $LC_{50}$ ) は *d*-リモネンの場合よりも約 50~70 倍低い (US EPA, 1990b)。水生生物に対する *d*-リモネンの慢性毒性に関する試験は確認されなかった。

### 10.2 陸生環境

リモネンの毒性が種々の陸生生物で試験された(表6)。リモネンは昆虫およびダニでは、大抵中程度の急性毒性を示している。ミミズ(*Eisenia foetida* Savigny)に対する *d*-リモネンの急性毒性は高かった(LC<sub>50</sub>=6.0 ppm; mg/kg) (Karrら,1990)。亜致死的影響(すなわち、内側巨大神経繊維経路インパルス(medial giant fibre pathway [MGF] impulses)の異常な跳ね返り(rebounding)と自発的側方巨大神経繊維経路のスパイク(spontaneous lateral giant fibre pathway [LGF] spiking))がリモネン 4.2 ppm (mg/kg)をミミズへの暴露後に認められた(Karrら,1990)。リモネンは混餌暴露でコリンウズラ(*Colinus virginianus*)に対し亜急性毒性を示している(LC<sub>50</sub> > 5620 ppm; mg/kg) (US EPA,1994)。

表5 水生生物に対するリモネンの毒性

種族	エンドポイント; 暴露	結果 (mg/L)	参考文献
<b>藻類</b>			
緑藻類 <sup>a</sup>	96-h NOEC; 静水	4.08	US EPA, 1990a
<b>甲殻類</b>			
ミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> ) <sup>b</sup>	48-h LC <sub>50</sub> ; 流水	0.577 (0.49~0.672)	US EPA, 1990b
	48-h LC <sub>50</sub> ; 流水	0.421	
ミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> ) <sup>c</sup>	急性 LC <sub>50</sub>	39 ppm	US EPA, 1994
ミジンコ ( <i>D. magna</i> ) <sup>a</sup>	48-h LC <sub>50</sub> ; 流水	31 (27.5~34.8)	US EPA, 1990b
	48-h EC <sub>50</sub> ; 流水	28.2	
ミジンコ ( <i>Daphnia pulex</i> ) <sup>b</sup>	48-h EC <sub>50</sub> ; 流水	0.730	US EPA, 1990a
ミジンコ ( <i>D. pulex</i> ) <sup>c</sup>	48-h EC <sub>50</sub> ; 静水	69.6	Passino および Smith, 1987
ミジンコ属 <sup>b</sup>	21-d NOEC; 構造活性相関分析	0.15	US EPA, 1990a
<b>魚類</b>			
ファットヘッドミノーFathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> ) <sup>b</sup>	96-h LC <sub>50</sub> ; 静水	0.702 (0.61~0.796)	US EPA, 1990b
ファットヘッドミノーFathead minnow ( <i>P. promelas</i> ) <sup>b</sup>	96-h LC <sub>50</sub> ; 流水	0.720 (0.61~0.839)	US EPA, 1990b
	96-h EC <sub>50</sub> ; 流水	0.688 (0.60~0.782)	
ファットヘッドミノーFathead minnow ( <i>P. promelas</i> ) <sup>b</sup>	96-h LC <sub>50</sub> ; 流水	38.5 (35.4~41.8)	US EPA, 1990a, b
	96-h EC <sub>50</sub> ; 流水	28.2	
魚 <sup>c</sup>	急性 LC <sub>50</sub>	80 ppm	US EPA, 1994
魚 <sup>b</sup>	96-h LC <sub>50</sub> ; 流水	0.711	US EPA, 1990a
ゴールデンオルフェ Golden orfe ( <i>Leuciscus idus</i> ) <sup>a</sup>	48-h LC <sub>50</sub>	32	Roth, 1990

昆虫			
Water hyacinth weevil ( <i>Neochetina eichhorniae</i> , 60%、 <i>N. bruchi</i> , 40%) <sup>b</sup>	死亡率 (73%、範囲 40~100%)、 ゾウムシ weevil をリモネンに浸 した。	50% リモネン	Haag, 1986
Mosquito fly ( <i>Culex quinquefasciatus</i> ) <sup>c</sup>	2 令幼虫 (23~33°C)、72-h LC <sub>50</sub> ; 静水	6.6~26.1 ppm	Mohsen ら, 1989
	4 令幼虫 (23~33°C)、72-h LC <sub>50</sub> ; 静水	7.8~30.6 ppm	Mohsen ら, 1989

<sup>a</sup> *d,l*-リモネン

<sup>b</sup> *d*-リモネン

<sup>c</sup> 光学異性体については特定されていない。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康への影響の評価

#### 11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価

リモネンは実験動物およびヒトで皮膚刺激物である。*d*-リモネンはウサギでは眼刺激物である。モルモットでの試験で、*d*-リモネン自体ではなく、空気酸化を受けた *d*-リモネンが接触アレルギーを誘起することが明らかになった。同様の結果が *l*-リモネンおよびジペンテンでもあり得るであろう。

動物（雄性ラットを除いて）の場合、経口又は腹腔投与による重要な標的器官は肝臓である。リモネンへの暴露は、各種の肝臓酵素の量と活性、肝重量、コレステロールレベル、胆汁流量、に影響する。これらの変化はマウス、ラット、イヌで認められた。雄ラットでは、*d*-リモネンへの暴露が腎臓障害と腎腫瘍を惹起する。雄ラットの特異的タンパクの $\alpha_2\mu$ -グロブリンが、腫瘍性および非腫瘍性の腎病変の発生に重大な役割を果たしていると考えられている。したがって、これらの腎病変はヒトのリスク評価には関連しないと考えられている。

用量と関連した腎障害が *d*-リモネンを経口投与した後に、雄ラットの腎臓で認められた (NTP, 1990)。尿管細胞における上皮細胞の変性、髄質外部の outer stripe における顆粒円柱、および上皮再生よりなるこの病変は、種々の炭化水素化合物に反応 (Svenberg ら, 1992) して、尿管細胞の細胞質に蓄積する $\alpha_2\mu$ -グロブリンに関連した (Alden ら, 1984; Halde ら, 1985) 硝子質沈着腎障害の特性を示している。ある化合物は $\alpha_2\mu$ -グロブリンの疎水性ポケットの中に深く組み込まれる。化学物質とタンパクの間で水素結合が起こると、プロテアーゼによる $\alpha_2\mu$ -グロブリンの消化が阻害されて、ネフロンの P2 セグメントのリソソーム内に、その雄ラット特異的タンパクの

蓄積を起こさせる(Lehman-McKeeman ら,1990)。そのような化学物質はかなり多様なクラスに分類されるが、分子構造モデリング研究により、 $\alpha 2\mu$ -グロブリン結合に関して強い構造活性相関が明らかになった(Borghoff ら,1991)。 $\alpha 2\mu$ -グロブリンの蓄積は細胞障害性であり、単細胞壊死につながる(Dietrich および Swenberg,1991)。剥離腎上皮は補償的細胞増殖によって修復される。 $\alpha 2\mu$ -グロブリンに関連する細胞増殖の増大は可逆的である。このタイプの障害は、雌ラット、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンを生成しない雄ラット、その他の動物、例えばマウス、モルモット、イヌ、サルでは認められていない(Alden,1986; Kanerva および Alden,1987a; Swenberg ら,1989; Webb ら,1989,1990; NTP,1990; Ridder ら,1990; Dietrich および Swenberg,1991)。そのような化合物による腎障害プロセスおよび腎臓癌の発生は、とりわけ非遺伝毒性化学物質に対して最もよく理解されており、それが雄ラット特異的プロセスであることを強く暗示している。リモネンによって雄ラットで誘発される急性および慢性的な腎臓に対する影響は、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンを生成しない動物種、又は雄ラットで一般に見られる多量の極めて密接な関係があるタンパクを生成しない動物種であれば、おそらく起こるようなことはないであろう(US EPA,1991; Swenberg,1993)。

*d*-リモネンは種々の短期間の試験管内試験(*in vitro*)で検討され、遺伝毒性はないことが分かった。リモネンは母体毒性が示されていない条件で、催奇形性あるいは胎児毒性があるという証明はない。

表6 陸生生物に対するリモネンの毒性

種族	エンドポイント; 暴露	結果	参考文献
<b>昆虫</b>			
ネコノミ ( <i>Ctenocephalides felis</i> ) <sup>a, b</sup>	成虫 LD <sub>50</sub> ; 接触	160 (157 ~ 163) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Hink および Fee, 1986
	成虫 LD <sub>50</sub> ; 蒸気	259 (234 ~ 281) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	
	蛹 LD <sub>50</sub> ; 接触	376 (259 ~ 468) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	
	幼虫 LD <sub>50</sub> ; 接触	226 (221 ~ 231) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	
まだら色ネキリムシ ( <i>Peridroma saucia</i> ) <sup>b</sup>	卵、全卵死亡; 接触	65 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Harwood ら, 1990
	幼虫; 蛹化の有意な阻害; 混餌	人工餌中 0.2% リモネン	
チャパネゴキブリ ( <i>Blattella germanica</i> L.) <sup>b</sup>	成虫 24-h LD <sub>50</sub> ; 体表	700 (610 ~ 810) $\mu\text{g}/\text{虫}$	Karr および Coats, 1988
	成虫 24-h LC <sub>50</sub> ; 燻蒸	23.3 (17.5 ~ 31.0) ppm	
	成虫; 死亡せず; 経口	餌中 25% リモネン	
	若虫; 死亡せず; 経口	餌中 25% リモネン	
	成虫; 死亡せず; 72-h 体表に接触	リモネン (濃度は示されていない)	



チャバネゴキブリ ( <i>B. germanica</i> L.) <sup>b</sup>	生育速度に影響；餌 EC <sub>50</sub> 、卵囊未成熟；体表暴露 繁殖に影響せず；混餌 体表暴露 蒸気暴露	餌中1～25%リモネン 0.68 mg/卵囊 餌中25%リモネン 0.84 mg/ゴキブリ 空気中濃度5 mg/L	Karr および Coats, 1992
ココクゾウムシ ( <i>Sitophilus oryzae</i> L.) <sup>b</sup>	成虫 24-h LC <sub>50</sub> ；燻蒸	19.0 (13.2～27.3) ppm	Karr および Coats, 1988
イエバエ ( <i>Musca domestica</i> L.) <sup>b</sup>	25-h LD <sub>50</sub> ；体表	90 (70～130) μg/イエバエ	Karr および Coats, 1988
Western corn rootworm ( <i>Diabrotica virgifera</i> <i>virgifera</i> LeConte) <sup>b</sup>	卵 72-h LC <sub>50</sub> ；処理基板に接触 幼虫 72-h LC <sub>50</sub> ；処理土壤に接触	1.8 (0.8～2.9)% リモネン 12.2 (4.5～32.6) ppm	Karr および Coats, 1988

#### クモおよび同系統

エゾマツハダニ ( <i>Oligonychus ununguis</i> ( <i>Jacobi</i> ))、 <sup>c</sup> 雌の成虫	24-h LC <sub>50</sub> ；蒸気 産卵の有意な低下	24.5 ppm 5 ppm	Cook, 1992
---	---------------------------------------	-------------------	------------

#### 分節からなる虫

ミミズ ( <i>Eisenia foetida</i> Savigny) <sup>b</sup>	48-h LC <sub>50</sub> 亜致死性の影響	6.0 (5.1～7.1) ppm 4.2 ppm	Karr ら, 1990
--	----------------------------------	------------------------------	--------------

#### 鳥類

コリンウズラ ( <i>Colinus virginianus</i> ) <sup>d</sup>	亜急性 LC <sub>50</sub> ；混餌	>5 620 ppm	US EPA, 1994
---	--------------------------	------------	--------------

<sup>a</sup> ノミをリモネン処理したフィルターペーパーに直接又はフィルターペーパーを透過するリモネン蒸気に暴露させた。

<sup>b</sup> *d*-リモネン

<sup>c</sup> *l*-リモネン

<sup>d</sup> 光学異性体については特定されていない。

### 11.1.2 リモネンの指針値設定基準

多くの実証研究において、リモネン暴露は肝に影響することが示された。ヒトでの *d*-リモネン暴露データは欠如しているため、肝がヒトの標的器官であると確実には言い切れない。利用できるデータに基づき、食品がリモネンの主要な暴露源 (96%) であると信じられており、環境空気からの暴露度合いがおよそ 4%ということになっている。リモネンの皮膚からの摂取は予測されなかった。

ヒトに対する耐容摂取量(tolerable intake)を計算するために、肝への影響が最低暴露レベルで認められた動物試験(Webb ら,1989)が選択された。この試験で、ラットに *d*-リモネンの強制経口投与(5日/週、13週間)により、相対肝重量が30および75 mg/kg 体重/日の割合で増加した。肝に対する無影響量(NOEL)は10 mg/kg 体重/日であると見なされた。動物種内の変動が10と動物種間の変動が10の不確定性係数(uncertainty factor)を用いれば、ヒトによる *d*-リモネン摂取に対して1日当たり0.1 mg/kg 体重の耐容摂取量がNOELから計算される。経口暴露に比較して吸入は問題にならない暴露経路であるため、*d*-リモネンに対する吸入暴露指針値は設定されなかった。

### 11.1.3 試料のリスク特性

暴露推定値は使用形態の機能に左右されており、ここに示されるリスク特性は主として例証目的のため一例に過ぎない。概して、*d*-リモネンはかなり低毒性(その刺激性と感作性を除いては)の化学物質であると見なすことができよう。計算された耐容摂取量(tolerable intake)である0.1 mg/kg 体重/日は、*d*-リモネンの合衆国1日消費量の推定値0.27 mg/kg 体重/日と同水準である(Flavor and Extract Manufacturers Association,1991)。

## 11.2 環境影響の評価

リモネンおよびその他のテルペンは主として大気中に大量に放出されている。リモネンが土壌又は水域に放出されたとき、その高い揮発性のために、かなりの程度が大気に蒸散するものと推定されている。したがって、大気はリモネンの主な環境吸収源であり、大気中でリモネンは光化学的に生成されたヒドロキシル・ラジカル、オゾン、硝酸ラジカルとの気相反応を速やかに受けるものと予想されている。リモネンのようなテルペンの酸化は、エアロゾルおよび光化学スモッグの形成の一因となる。リモネンのオゾン分解は過酸化水素および有機過酸化物の形成にもつながっているが、これらの形成物質は植物細胞に対する様々な毒作用があって、過去数十年間に観察されている森林破壊の要因であるかもしれない(Peters ら,1994)。リモネンおよび他のテルペン類のような生物起源の炭化水素の大気への放散は、窒素酸化物濃度が低い場合にオゾン濃度を低下させるか、あるいはもし放散が汚染大気中で起こる場合(すなわち、大気中の窒素酸化物濃度が高いとき)は、オゾンの濃度を増大させる可能性がある。

陸生生物が大気を介してリモネンに最も暴露されやすいであろう。蒸散暴露によるある種の陸生生物(すなわち、昆虫)での数少ない試験により、リモネンの影響が百万分率(ppm)のレベルで明らかにされた。測定された環境濃度としては約0.1~2 ppb(0.6~11  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )が典型的であることは、大気中のリモネンに直接的に陸生生物が暴露されて、急性毒性の影響を蒙るリスクは低いことを示唆している。汚染地域では、土壌中のリモネン濃度(最高920 mg/kg 土壌)は土壌中の生物への影響レベル(例えばミミズでは、急性  $\text{LC}_{50} = 6.0 \text{ ppm} ; \text{mg}/\text{kg}$ )を超えているかもしれない。

水圏環境で、リモネンは魚およびミジンコに対して強い急性毒性を示す。さらに、リモネンは生物濃縮する可能性がある。確認された最低急性毒性値は 0.4 mg/L (ミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub>) であった。「汚染」および「非汚染」地域での水表面のリモネン濃度は、この急性毒性値よりも少なくともそれぞれ約 250 倍と 20 000 倍低いので、リモネンが水生生物に及ぼす急性毒性の影響は、リスクとしては小さい可能性がある。慢性影響についての試験は確認されなかったため、「汚染」水域でのリモネンへの水生生物の慢性的暴露と関係のあるリスクを確定することはできない。

## 12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC, 1993) では、*d*-リモネンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類しているが、これは、ヒトに対する発がん性に関する利用できるデータに乏しいことと、実験動物においては発がん性の証拠が限られているからである。

第 41 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA, 1993b) は、*d*-リモネンの現行の一日許容摂取量 0 ~ 1.5 mg/kg 体重/日 (JECFA, 1993a) を撤回し、「非特定」“not specified.” と位置づけた。利用できるデータに基づけば、所期の効果を達成させるのに必要な濃度の利用と、食品中のバックグランド濃度に由来するリモネンの 1 日当り総摂取量は、健康危害を示すほどではなかった (当該委員会の見解では)。その理由と各委員による評価で述べられた理由により、数値形式によって表わされる一日許容摂取量の設定が必要であるとは判断されなかった。

国際的なハザード分類およびラベリングに関する情報は、本文書中に取り入れた国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card に収められている。

## 13. 健康の保護および緊急措置

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に、本文書に取り入れた国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0918) に紹介されている。

### 13.1 ヒトの健康に対するハザード

リモネンは引火性であり、本質的には毒性物質でない。この物質が酸化している場合、反復又は長期の接触により、皮膚が感作されることがある。

### 13.2 医師への忠告

中毒の場合は支持療法を行なう。他の揮発油と同じように、48 時間生存している場合は完全な回復と思われる。検査による腎障害は数ヶ月間続くかもしれない (Dreisbach および Robertson,

1987)。

### 13.3 貯蔵

リモネンは引火性であり、引火点は 45 である。直射日光を避けて、冷所、換気がよい場所に保管する。容器は密封してリモネンの酸化を防ぐ。

### 13.4 漏洩

大量に漏洩が生じた場合、緊急隊員は発火および爆発の危険防ぐため、スパークしない用具を用いなければならない。

## 14. 現行の規則、ガイドラインおよび基準

各国の規則、ガイドラインおよび基準に関する情報は、国際有害化学物質登録制度 International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC) の法規制ファイルから入手できる。

ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に効力を発揮するものであることを読者は知っておく必要がある。全ての国の規則およびガイドラインは、不変のものではなく、適用される前に、常に、適切な行政的権限の下に確認されるべきものである。

C I C A D原著には Limonene の国際化学物質安全性カードが添付されているが  
本ホームページでは <http://www.nihs.go.jp/ICSC/icsc.php3> 収載されているので、そちらを参照されたい。

## 付録1 SOURCE DOCUMENT

*Karlberg A-T, Lindell B (1993) Limonene. In: Beije B, Lundberg P, eds. Criteria documents from the Nordic Expert Group 1993. Solna, National Institute of Occupational Health, Nordic Council of Ministers, pp. 207-246 (Arbete och Hälsa 35).*

*Copies of the Arbete och Hälsa document on limonene (ISSN: 0346-7821; ISBN: 91-7045-240-7), prepared by the Nordic Expert Group, may be obtained from:*

*National Institute for Working Life  
Publications Department  
S-171 84 Solna  
Sweden*

*In the peer review procedure of documents prepared in the series Criteria documents from the Nordic Expert Group (focused on human health effects only), one member of the Nordic Expert Group serves as primary reviewer for the first draft. A second draft is forwarded to all members of the Nordic Expert Group, who in turn consult appropriate specialists to review the document. The specialists are chosen either because they have an extended knowledge of the substance itself or because they are specialists in the critical effect area of the substance evaluated. The second review is performed by a review board, including the Nordic Expert Group participants with the ad hoc specialists. After revision, the document is checked again by the members of the Nordic Expert Group and the ad hoc experts for further comments. The review board meeting is repeated if necessary.*

## 付録2 CICAD PEER REVIEW

*The draft CICAD on limonene was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:*

*Department of Health, London, United Kingdom*

*Department of Public Health, Albert Szent-Gyorgyi University  
Medical School, Szeged, Hungary*

*Direccion General de Salud Ambiental, Subsecretario de Regulacion  
y Fomento, Sanitario, San Luis Potosi, Mexico*

*Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Canada*

*International Agency for Research on Cancer, Lyon, France*

*Ministry of Health, National Centre of Hygiene, Medical Ecology  
and Nutrition, Sofia, Bulgaria*

*Ministry of Health and Welfare, International Affairs Division,  
Government of Japan, Tokyo, Japan*

*National Institute for Working Life, Solna, Sweden*

*National Institute of Public Health, Oslo, Norway*

*United States Department of Health and Human Services (National  
Institute of Environmental Health Sciences)*

*United States Environmental Protection Agency (Office of  
Pollution Prevention and Toxics; Office of Drinking Water)*

### 付録3 CICAD FINAL REVIEW BOARD

*Brussels, Belgium, 18-20 November 1996*

#### *Members*

*Dr A. Aitio, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland*

*Dr K. Bentley, Director, Environment Policy Section, Commonwealth  
Department of Human Services and Health, Canberra, Australia*

*Mr R. Cary, Toxicology and Existing Substances Regulation Unit, Health  
and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom*

*Dr J. de Fouw, National Institute of Public Health and Environmental  
Protection, Bilthoven, The Netherlands*

*Dr C. DeRosa, Director, Division of Toxicology, Agency for Toxic  
Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA*

*Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots  
Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom*

*Dr W. Farland, Director, National Center for Environmental Assessment,  
Office of Research and Development, US Environmental Protection  
Agency, Washington, DC, USA (Chairperson)*

*Dr T.I. Fortoul, Depto. Biología Celular y Tisular, National  
University of Mexico and Environmental Health Directorate of the  
Health Ministry, Mexico D.F., Mexico*

*Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US  
Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA*

*Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers &  
Veterinary Medicine, Berlin, Germany*

*Mr J.R. Hickman, Environmental Health Directorate, Health Canada,  
Ottawa, Ontario, Canada*

*Dr T. Lakhanisky, Head, Division of Toxicology, Institute of Hygiene  
and Epidemiology, Brussels, Belgium (Vice-Chairperson)*

*Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals,  
Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Sciences, Hanover,  
Germany*

*Ms E. Meek, Head, Priority Substances Section, Environmental Health  
Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada*

*Dr K. Paksy, National Institute of Occupational Health, Budapest,  
Hungary*

*Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom*

*Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute  
of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan*

*Dr H. Sterzl-Eckert, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit  
GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany*

*Professor S. Tarkowski, Department of Environmental Health Hazards,  
The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland*

*Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden*

#### *Observers*

*Professor F.M.C. Carpanini,<sup>1</sup> Director, Centre for Ecotoxicology and  
Toxicology of Chemicals (ECETOC), Brussels, Belgium*

*Mr R. Haigh,<sup>1</sup> Head of Unit, Health and Safety Directorate, European  
Commission, Luxembourg*

*Mr B.U. Hildebrandt, Federal Ministry for the Environment, Nature  
Conservation and Nuclear Safety, Bonn, Germany*

*Mr P. Hurst,<sup>1</sup> Chemical and Consumer Policy Officer, Conservation  
Policy Division, World Wide Fund for Nature, Gland, Switzerland*

*Dr A. Lombard (Representative of CEFIC), ELF-ATOCHEM, Paris, France*

*Dr P. McCutcheon,<sup>1</sup> Environment, Consumer Protection and Nuclear  
Safety, European Commission, Brussels, Belgium*

*Dr R. Montaigne, Counsellor, Technical Affairs Department, European  
Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium*

*Dr M. Pemberton, ICI Acrylics, Lancashire, United Kingdom*

*Dr A. Smith, Organisation for Economic Co-operation and Development,  
Environment Division, Paris, France*

---

<sup>1</sup> Invited but unable to attend.

*Secretariat*

*Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland*

*Dr L. Harrison, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland*

*Dr M. Mercier, Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland*

*Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland*