IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.18　Cumene (1999)

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2004

目　次

１．要 約 ---------- 4
２．物理的・化学的性質 ---------- 5
３．分析方法 ---------- 6
４．ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 7
５．環境中の移動・分布・変換 ---------- 8
６．環境中濃度およびヒトの暴露量 ---------- 9
6.1 環境中濃度
6.2 ヒトの暴露量
７．実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---------- 12
８．実験哺乳類および in vitro(試験管内)試験系への影響 ---------- 14
8.1 単回暴露
8.2 刺激作用および感作
8.3 短期暴露
8.4 長期暴露
8.4.1 亜慢性暴露
8.4.2 慢性暴露と発がん性
8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント
8.6 生殖および発生毒性
8.7 免疫学的および神経学的影響
９．ヒトへの影響 ---------- 22
１０．実験室および自然界におけるその他の生物への影響 ---------- 22
１１．影響評価 ---------- 22
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
11.1.2 クメンの参考指針値設定基準
11.1.3 リスクの総合判定例
11.2 環境影響の評価
１２．国際機関によるこれまでの評価 ---------- 27
１３．健康の保護および緊急措置 ---------- 27
13.1 健康障害
13.2 医師への忠告
13.3 健康監視に対する忠告
13.4 漏 洩
13.5 貯 蔵

１４．現行の規則、ガイドラインおよび基準 ---------- 28

国際化学物質安全性カード ---------- 30

文献 ---------- 31

付録1 原文書 ---------- 48
付録2 CICAD のピアレビュー ---------- 49
付録3 CICAD の最終検討委員会 ---------- 51

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.18　Cumene

(クメン)

序言 http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htm を参照

１．要 約

クメンの CICAD は米国の環境保護庁（EPA）で作成された。これは、米国 EPA のクメンの健康・環境影響資料(US EPA、1987)、米国 EPA の統合的リスク情報システム(IRIS)のクメンに関するファイル(US EPA、1997)および英国の環境危険性評価計画(EHA)のクメン(英国環境省、1994)に基づいている。なお、クメン（英国環境省、1994)は環境データベース AQUIRE（水生生物毒性データベース Aquatic Toxicity Information Retrieval)の文献検索が補充されている。IRIS ファイルの文献検索は 1996 年の 11 月までのもの、AQUIRE データベースでは 1998 年 4 月までのものであった。ピアレビューの性格あるいは資料の入手先などを付録１に示す。 また、CICAD の情報については付録２に示す。この CICAD は、1998 年 12 月 8～11 日に、米国ワシントン DC で開催された最終検討委員会の会議において、国際的な評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者は付録 3 に示してある。IPCS が 1993 年に作成したクメンの国際化学物質安全性カード（ICSC 0170）が本 CICAD に転載する。

クメン（CAS 番号：98-82-8）は、非水溶性の石油化学製品であり、フェノールやアセトンを含む様々な化学物質の製造に使用されている。クメンは水域および乾燥土から容易に大気中に揮発する。クメンは中程度ないし強度に土壌・底質に吸着して、水域や土壌中で生分解を受けるものと推定されている。

クメンはヒトおよび動物の体内で主に第 2 級アルコールの 2-フェニル-2-プロパノールに代謝される。このアルコールとその抱合体は、げっ歯類およびヒトでは容易に排泄される。

器官重量、主に腎重量の増加が、経口または吸入経路でげっ歯類に反復暴露したときに見られる最も顕著な影響である。胎児の発育期に母獣をクメンに暴露させたラットまたはウサギの胎児で有害作用は認められていない。クメンを用いて多世代の生殖毒性試験は行われていないが、亜慢性試験で精子の形態に影響がないことと相まって、迅速に代謝・排泄されることから、クメンの生殖毒性の可能性は低いものと思われる。経口暴露の指針値

として 0.1 mg /kg 体重/日が導かれたが、これは雌ラットでの 6 ヶ月間または 7 ヶ月間の経口投与試験における腎重量増加に対する無影響量(NOAEL)が 154 mg/kg 体重/日であったことに基づいたものである。なおこの場合に、NOAEL は投与スケジュールに対して調整され、総不確定性係数 1,000 が適用された。一般集団に対する指針値として 0.4 mg/m3 と 0.09 mg/m3 が吸入暴露で導かれたが、これは同じ亜慢性吸入試験から導かれた別の新たな無影響量に基づいたものである。ここでも、NOAEL は持続暴露に対して調整され、総不確定性係数 1,000 が適用された。

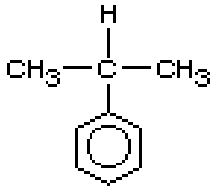
クメンに対するヒトの暴露量を定量化する適切なデータはない。

クメンによる長期間の発がん性試験がなされていないために、クメンのヒトでの発がん性を評価することはできない。クメンによるほとんどの遺伝毒性試験データは陰性である。

十分とはいえないデータ、特に、暴露量測定情報によって、クメン暴露による水生あるいは陸生生物の集団に対するリスクの定量的評価がなされている。しかし、既存データに基づくと、クメンは比較的危険性が低いものと予想されている。測定値は魚類におけるクメンの生物濃縮の可能性がわずかにあることを示している。食物連鎖を介した生物蓄積（biomagnification 生物的拡大）のデータはない。

２．物理的・化学的性質

クメン（CAS 番号 98-82-8；C_9H_{12}；2-フェニルプロパン、イソプロピルベンゼン、(1-メチルエチルベンゼン）は室温では揮発性の無色の液体であり、特徴的な鋭い鼻をつくような香気がある(Ward, 1979)。クメンは水にほとんど溶けないが、アルコールや他の多くの有機溶媒には溶ける(Windholz, 1983)。クメンは構造的にトルエン（メチルベンゼン）やエチルベンゼンも含むアルキル芳香族炭化水素の 1 種である。クメンの構造式を下に示す。



いくつかの関連性のあるクメンの物理的・化学的特性を表 1 に一覧として示す．その他の物理化学的特性については、本文書中に転載した国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0170)に示されている。

表１　クメンの物理的・化学的特性

特性	値	出典
分子量	120.2 g/mol	
沸点	152.39 °C	Ward, 1979
25 °C での蒸気圧	611 Pa	Mackay & Shiu, 1981
25 °C での水への溶解度	50 mg/L	Mackay & Shiu, 1981
Log K_{ow} (オクタノール/水分配係数)	3.66	Hansch & Leo, undated
20 °C での密度	0.8619 g/cm^3	Ward, 1979
引火点（タグ密閉）	35 °C	Ward, 1965
臭気閾値限界(TLV)	0.088 ppm (v/v)	Amoore & Hautala, 1983
	0.43 mg/m^3	
20 °C での換算係数	1 ppm = 4.9 mg/m^3	Mackay & Shiu, 1981
101.3 kPa	1.0 mg/m^3 = 0.2 ppm	
分配係数		Sato & Nakajima, 1979
油/空気	6215	
油/水	4316	
水/空気	1.44	
ヒト血液/空気	37	

３．分析方法

大気中に存在するクメンの採集と測定のため、米国国立労働安全衛生研究所の「方法 1501」(NIOSH, 1994)は、ガスクロマトグラフィー/水素炎イオン化検出器測定法で固相吸着管（ココナッツ殻木炭）サンプラーを使用している。この方法の検出限界は 1 mg/m^3 (0.2 ppm)である。

大気以外の媒体中のクメンの検出のための米国環境保護庁 US EPA (1996)の方法には、光イオン化法の「方法 8021B」を用いるガスクロマトグラフィーがあり、水分含量に関係なくほとんど全ての種類の試料に適用できる。本法によるクメンの検出限界は 0.05 µg/L であり、本法の適用可能濃度範囲はおよそ 0.1~200 µg/L である。本法による標準品の回収率は 98%で、標準偏差は 0.9%である。クメンを含む揮発性物質のために通常利用するもう一つのガスクロマトグラフィー分析法は「方法 8260B」(US EPA, 1996)であり、おおよその一般的推定定量限界は、土壌・底質試料では 5 µg/kg 湿重量、廃棄物では 0.5 mg/kg 湿重量、地下水では 5 µg/L である。

４．ヒトおよび環境の暴露源

クメンは原油の天然成分であり、加工炭化水素燃料を含む多くの人為的発生源から環境へ放出されているかもしれない。原油はクメンをおよそ 0.1 wt%（重量パーセント）含有しているが、1.0 wt%と高い濃度も報告されている[1]。種々のグレードのガソリンを測定して、クメン濃度が 0.14~0.51 vol%（体積パーセント）の範囲であり、平均クメン濃度は 0.3 vol%であることが明らかになった。高純度軽油はクメンを 0.86 wt%含有し、炉油（第 2 種）は 0.60 wt%を含有している[1]。

クメンの主な放出源には、製造・使用施設および石油化学精油所からの廃水への漏損と不特定・一過性の漏出、輸送または加工中の最終燃料製品の事故による漏洩、ガソリンスタンドと自動車からの放出がある(US EPA, 1987)。紙巻タバコもクメンを放出する(Johnstone et al., 1962)。全てのこれらの放出源からのクメン放出量は毎年 9,500 トンであると見積もられている(US EPA, 1988)。その他に、計量し難い人為的なクメンの放出には、ゴム加硫工程(Cocheo et al., 1983)、建築用材(Moelhave, 1979)、ジェットエンジンの排気(Katzman & Libby, 1975)、船外機運転(Montz et al., 1982)、溶媒使用(Levy, 1973)、医薬品生産、および織物工場(Gordon & Gordon, 1981)がある。また、皮なめし、鉄・鋼鉄製造、舗装・屋根葺き、ペンキ・インキ調合、印刷・出版、鉱石採鉱、採炭、有機物質・プラスチック製造、農薬製造、電気メッキ、パルプ・紙生産からクメンは環境に放出されている(Shackelford et al., 1983)。

SRI International(1986)が、1985 年の西ヨーロッパのクメン生産量（トン数）を以下の製造国の場合について報告した。

ドイツ連邦共和国	438,000
フィンランド	70,000
フランス	370,000
イタリア	335,000
オランダ	240,000
スペイン	120,000
英国	220,000

[1] 米国石油協会 American Petroleum Institute の W.F. O'Keefe から、ワシントン市(TS-792)にある米国環境保護庁(US EPA)、有害物質規制法 Toxic Substances Control Act (TSCA) 省庁間試験委員会 Interagency Testing Committee の M. Greif への書簡と添付資料

この 1985 年の総生産量 1,793,000 トンは、1997 年に 2,775,000 トンと報告されている米国での生産量に比較できる(Anon., 1998)。

米国における 1970 年代早期のクメンの使用実態は次のようであった(Anon., 1984)：フェノール・アセトン製造のための酸化に 98%、α-メチルスチレンの重合に 1.8%、輸出が 0.2%。また、クメンはフェノールとα-メチルスチレン製造に自社専用で使用されている(SRI International, 1986)。

５．環境中の移動・分布・変換

大気中では、クメンはほぼ完全に気相に存在すると推定されている(Eisenreich et al., 1981)。クメンは 290 nm より大きな波長で紫外線を吸収しない(US EPA, 1987)ことから、クメンは直接光分解を受けないことが示唆されている。一研究において、光分解のみとした大気中クメンの推定半減期はおよそ 1,500 年であった(Parlar et al., 1983)。クメンは大気圏のオゾンによる酸化を受けない(US EPA, 1987)。したがって、オゾンとの反応や直接光分解が重要な除去プロセスであるとは推定されていない。むしろ、光化学的に生成したヒドロキシラジカルとの反応が主要な分解過程（$t_{1/2}$ 1~2 日）のように見える(Lloyd et al., 1976; Ravishankara et al., 1978)。 クメンの一部は降雨の間に大気圏から除かれる可能性はある。クメンは、光化学オゾン生成指数(POCP)値がエチレン 100 に比較して 35 を与えられている。光化学オゾン生成指数(POCP)値は、物質の大気圏での分解反応による地表レベルでのオゾン形成能を表わしている。

水域の場合、重要な環境挙動あるいは運ばれ方は揮発（$t_{1/2}$ 典型的な河川で 4 時間）と好気的生分解であると推定されている(Kappeler & Wuhrmann, 1978; Sasaki, 1978; Van der Linden, 1978)。化学的な加水分解、酸化、光分解、およびヒドロキシルラジカルとの反応は、水域での重要な環境挙動であるとは推定されていない(Mill et al., 1978, 1979, 1980)。好気的淡水の底質/水試験系を用いて、Williams ら(1993)は、その試験系に放射標識クメンを添加(2.5 mg/L)して 10 日後に、46.9%が放射標識二酸化炭素としてトラップされ、その他に 21.8%が放射標識有機物質として回収され、クメンの全回収率は 56.8% ~ 88.3%の範囲に及んでいたことを明らかにした。これらの結果に基づいた消失半減期は 2.5 日であった。Price ら (1974)は、淡水または鹹水中での好気的条件下でクメンを 10 mg/L の濃度で 20 日間培養すると、淡水では 70%が分解するのに対して、鹹水では約 2%の分解しか起こらないことを認めた。しかしながら、海水中で培養された海洋底質試料から分離した微生物によって、クメンがかなりの程度分解されることが認められており、例えば、Walker ら(1976)は、大西洋の底質から分離された微生物と海水との培養を 3 回独立して

21 日間行い、クメンの減少量（ガスクロマトグラフィー分析）は初期量の 37% ~ 60%の範囲に及ぶことを認めている。一方、Battersby および Wilson (1989)によりクメンが嫌気的条件下では本質的に非生分解性であることがわかった。すなわち、嫌気的条件下 35°C で 60 日間、50 mg /L の炭素濃度の汚泥でクメンを培養したとき、クメンは理論的ガス産生量の約 2%しか産生しなかった（これらの条件下で理論的ガス産生量が 80%の化合物は完全分解を示すものと仮定されており、他方、少なくとも 30%より少ないガス産生量の化合物は残留性があると見なされている)。

土壌では、クメンを分解できる多くの微生物が分離されているから、クメンは好気的条件下でかなり迅速に生分解するようにみえる(Yamada et al., 1965; Jamison et al., 1970; Omori et al., 1975)。クメンの水に対する溶解度（50 mg/L）に基づく回帰式は、K_{oc}（有機炭素に対して基準化された土壌吸着係数）値が 513 ~1,622 の範囲であると予測した。代わりに、クメンのオクタノール/水分配係数(log K_{ow})に基づく回帰式の場合、予測 K_{oc}値は類似範囲の 589 ~ 3,890 にあった(Lyman et al., 1982)。その他の K_{oc}値の推定値の 884 (Jeng et al., 1992)と 2,800 (US EPA, 1987)もまたこの範囲にあった。これらの K_{oc}値は、クメンが中程度ないし強度に土壌に吸着し、軽度の移行性しかないことを示している。クメンの比較的高い蒸気圧は、乾燥土壌表層からの本化合物の揮発が重要であることを示唆している。

測定および推定の生物濃縮係数(BCFs)はクメンの魚種におけるわずかな生物濃縮性を示唆している。キンギョ(Carassius auratus)でのクメンの生物濃縮係数 BCF として 36 が測定(Ogata et al., 1984)され、そしてオクタノール/水分配係数 log K_{ow}と直線回帰相関式 (log BCF = 0.76 log K_{ow} - 0.23)から生物濃縮係数 BCF として 356 が US EPA (1987)によって推定された。この値はクメンに一般的に暴露された魚種の場合に算出された生物濃縮係数 BCF の 316 と一致した(Sabljic, 1987)。潜在的発生源近くの数箇所の地域から試料採取した 138 の魚試料（種々の魚種）のうちの 12 試料に、クメンが 0.5~1.4 ng/g 湿重量の濃度（ガスクロマトグラフィー/質量分析法による検出限界が 0.5 ng/g 湿重量）で検出された(Japan Environment Agency, 1987)。クメンは「ツノマタゴケ」(Evernia prunastri (L.) Ach.) (Gavin et al., 1978)およびホウレンソウ(Mody et al., 1974a,b)で検出されている。

６．環境中濃度およびヒトの暴露量

6.1 環境中濃度

クメンは様々な工場廃液と地下水中の汚染物質として見出されている。高濃度のクメン

が、化学プラント近くの地下水（1,581 µg/L、Botta et al., 1984； 360 µg/L、Teply & Dressler, 1980；11 µg/L、Pellizzari et al., 1979）、船外機運転の周辺（700 µg/L、Montz et al., 1982）、石炭ガス化施設近辺（最高 54 µg/L、Steurmer et al., 1982）、石油プラント・石油精油所周辺（5 µg/L、定量法不明；Snider & Manning, 1982）。日本における一般環境の 1986 年のモニタリングの場合、潜在的発生源近くの数箇所の地域で 0.09 ~ 0.44 µg/L の濃度範囲(ガスクロマトグラフィー/質量分析法による検出限界が 0.03 µg/L)が表層水の 135 試料中 8 試料でクメンが検出された(Japan Environment Agency, 1987)。米国ワシントン州ピュージェット･サウンド湾の底質・生物相のクメン濃度は、0.02~19 µg/g 範囲で、平均濃度が 2.3 µg/g であった(Brown et al., 1979)。メキシコ湾の海上石油掘削基地近くの海水で 140 µg/L のクメン濃度が見出された(Sauer, 1981)。クメンが潜在的発生源近くの数箇所の地域で 111 の底質試料中 6 試料に、0.58~11 ng/g 乾燥重量（ガスクロマトグラフィー/質量分析法による検出限界が 0.5 ng/g）範囲の濃度で検出された(Japan Environment Agency, 1987)。

米国での大気試料採取報告は､クメンの平均濃度が都会の環境で約 14.7 µg/m^3 (3 ppb)、農村の環境で 2.5 µg/m^3 (0.5 ppb)であることを示している。1966 年にカリフォルニア州ロサンゼルスでの採取試料は平均 14.7 µg/m^3 (3 ppb) (Lonneman et al., 1968)であり、1973~1974 年のテキサス州ヒューストンでの採取試料は平均 12.15 µg/m^3 (2.48 ppb) (Lonneman et al., 1979)であった。US EPA (1987)はロサンゼルスでの年代不明の試料で平均クメン濃度 16.7 µg /m^3 (3.4 ppb)を報告した。Grosjean & Fung (1984)は、ロサンゼルスで 1981 年の秋に採取した試料中には、クメンの最小検出レベルが 9.8 µg/m^3 (2 ppb)と報告されていたが、クメンを検出しなかった。農村地域および僻地での試料採取が多く試みられ、大気中には検出可能なクメン濃度（検出限界<0.05 µg/m^3 [<0.01 ppb]）が存在しないことを報告していたが､2 件の試みがプラスの結果であった。すなわち､Seila (1979)は 1978 年にテキサス州ヒューストン近くの農村地域で採取した試料の平均濃度 2.5 µg/m^3 (0.5 ppb)を報告し、Arnts および Meeks (1980, 1981)はグレートスモーキー山脈国立公園のキャンプ場近くで 1978 年に採取した試料の 0.25 µg/m^3 (0.05 ppb)を報告していた。

ヨーロッパにおけるクメンの平均大気濃度は米国よりも幾分低いと報告されているが、都市部での濃度が農村部の濃度よりも高いのもまた確かである。Isodorov ら(1983)は、1977~1979 年のソ連のレニングラードの都市部大気で平均クメン濃度が 8.3 µg/m^3 (1.7 ppb)、最高が 11.8 µg/m^3 (2.4 ppb)を報告した。1980 年のオランダの大気中濃度は平均で 0.5~1.0 µg/m^3 (0.1~0.2 ppb)となり、最高は 0.5~1.0 µg/m^3 (0.1~0.2 ppb)にまで及ぶと報告された(Guicherit & Schulting, 1985)。年平均 1.6 µg/m^3 (0.3 ppb)（最高は 3.9 µg/m^3 [0.8 ppb]）が 1987 年のフランスのグルノーブルで報告された(Foster et al., 1991)。

6.2 ヒトの暴露量

産業排出物、ガソリンスタンドまたは自動車排出ガス、事故による放出、食品、タバコの煙、飲料水を介してヒトはクメンに暴露される(US EPA, 1987)。

タバコ煙濃縮物において、Johnstone ら(1962)はクメンの収率としてタバコ 1 本当たり 7 ~ 14 μg を記録した。Holzer ら(1976)は一本のタバコが吸われてから直ちに部屋から採取された空気試料中にクメンを 10 μg/m^3 (2 ppb)検出した。中央値または最小検出濃度のようなさらに詳しい説明はなされていない。

Brugnone ら(1989)は、ワークシフト出勤時にクメン濃度 0.1 mg /m^3 (<0.02 ppm)に暴露された 2 グループの作業員（n = 86、性別は明記されていない）で採取された全ての肺胞気の測定可能なクメン濃度（呼気ひと吹き；範囲が 1~81 μg/m^3 [0.2-17 ppb]、方法の検出限界は説明なし）を報告した。これらの著者らは細かく検討したが、喫煙者と非喫煙者の間に、肺胞気または血液試料のいずれでもクメン濃度の有意な差異を認めることができなかった。他の一件の試験では、8 名の男性ボランティア（3 名は喫煙者）の各人の 60 分の正常な持続呼吸で集められたガスについて、微量有機成分が分析された(Conkle et al., 1975)。クメンが検出されたとして列記されたのは、3 名の喫煙者のうちの 1 名（21 μg/時間と表わされている）と 5 名の非喫煙者のうちの 1 名（0.13 μg/時間と表わされている）の場合であった。Krotoszynski および O'Neill (1982)も非喫煙者の呼気中にクメンを同定した。

食品中に存在するクメンは有機物から生じるか、或いは環境汚染に起因することもある(US EPA, 1987)。US EPA (1987)は、種々の食品中のクメンの検出限界は明記されていなかったが、トマト、コンコードブドウ、炊飯、フライドチキン、ベーコン、ボーフォールチーズ、乾燥豆のような多種多様の食品でクメンが検出されているが、定量がなされていないことに言及した。

飲料水中のクメン定量に関するわずか 2 報告が入手された文献で見つかった。Coleman ら(1984)は米国オハイオ州のシンシナティの飲料水中にクメンを 0.014 μg/ L（定量法は明らかでない）の濃度で検出した。Keith ら(1976)は、米国ルイジアナ州のテレボン･パリッシュの飲料水中でクメン 0.01 μg/L を報告したが、全米各地の他の 9 都市の飲料水にはクメンを認めなかった。これらの濃度は Westrick ら(1984)によって報告された検出限界値の 0.5 μg/L をかなり下回っていた。彼らは 945 の米国の飲料水処理システムにクメンを見出さなかったが、そのうちの 479 は既知汚染物問題があったために選ばれていた。Burmaster (1982)と Burnham ら(1972)は地下水から得られた飲料水に定量はされていな

いがクメン・アルキルベンゼンの存在を報告した。これらの試験結果に基づくと、米国の飲料水で 0.5 μg/L を超えるクメンの汚染は稀なことであると結論できるかもしれない。

1 件の産業衛生調査(US EPA, 1988)が、およそ 739 名の米国の作業員がクメンに対して職業的に暴露されていると報告した。この報告における個人暴露データは 12 年間（1973~1984 年）に及んで採取された 1,487 の空気試料よりなっており、そのうちの 6 試料は 20~150 mg/m^3 (4~30 ppm)、4 試料は 15~20 mg/m^3 (3~4 ppm)、25 試料は 5~10 mg/m^3 (1~2 ppm)の範囲であって、その他の残りの試料は 5 mg/m^3 (1 ppm)未満であった(US EPA, 1988)。

入手されたモニタリングデータに基づくと、職業的な環境にある集団が経皮的に暴露されるのは理論的には予想できるが、一般住民は主に吸入によってクメンに暴露されるように思える。軽微な暴露が、石油精製品との接触、汚染食品とおらく飲料水の摂取によりもたらされる可能性はある。

７．実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

クメンはヒトで吸入暴露により、動物では吸入、経口、経皮暴露で吸収されることが明らかにされている(Senczuk & Litewka, 1976; Research Triangle Institute, 1989)。ヒトで行われた試験は、吸入経路でクメンは容易に吸収され、体内で水溶性の代謝物に効率よく代謝を受け、代謝物は体内での長期蓄積の証拠はなく尿に効率的に排泄されることを示している。これらの結果は動物試験の結果と一致している。

Senczuk および Litewka (1976)はボランティア（男女各 5 名）の頭部だけを 3 濃度のクメン蒸気（240、480、720 mg/m^3 [49、98、147 ppm]）のうちの 1 種の濃度に 1 日 8 時間、10 日間暴露させた。呼気試料(10 cm^3)は呼吸域に置かれたチューブから暴露の開始と終わり近くで採取された。暴露中に吸収されたクメン総量を気道滞留、換気、暴露時間から計算すると、全ての暴露濃度で男性の場合(466~1,400 mg)が女性の場合(270~789 mg)のほぼ 2 倍多かった。気道からの吸収は暴露時間に応じて 45%~64%の範囲となり、気道吸収の全体平均としては 50%と推定された。ラットの場合、吸入試験（鼻からだけ 510、2,420、5,850 mg/m^3 [104、494、1,194 ppm]の濃度で 6 時間）が迅速な吸収を示しており、3 種の全暴露濃度で暴露開始 5 分以内にクメンが血液中に検出可能なレベルとなっている(Research Triangle Institute, 1989)。ラットでの経口投与試験は、クメンはこの経路により容易に吸収され、低用量（33 mg/kg 体重）では最も早い採血点（4 時間目）、そして高用量（1,350 mg/kg 体重）では 8~16 時間目に血中の最大レベルになることを明らかにし

た(Research Triangle Institute, 1989)。クメンの皮膚吸収がラットおよびウサギで証明された(Monsanto Co., 1984)。

クメンの体内分布に関する Brugnone ら(1989)の報告データは、クメン濃度は肺胞気よりも血中の方が約 40 倍高く、この数字は報告されているヒトの血液/空気分配係数の 37 に一致している (Sato & Nakajima, 1979 ; 表 1)。クメンはラットでは体内で広く分布し、その分布は暴露直後におそらく測定されて、投与経路（10%水性 Emulphor に溶解して吸入、経口または腹腔内投与）に依存しなかった。脂肪組織、肝臓、腎臓はいずれも、全ての用量および暴露経路でクメンの組織/血液の比が上昇していることが明らかにされた(Research Triangle Institute, 1989)。Fabre ら(1955)は、ラットにクメン蒸気を最長で 150 日間吸入させて、クメンが内分泌系器官、中枢神経系、骨髄、脾臓、肝臓に分布することを明らかにした。

鼻からだけの吸入試験での血中クメンの消失（全放射能として）パターンは単純指数モデルに適合し、用量に伴って半減期は増大するため、490 mg/m^3 (100 ppm)で 3.9 時間、5,880 mg/m^3 (1,200 ppm)では 6.6 時間となっていた。ラットでの経口投与試験におけるクメンの血中半減期は 9 ~16 時間と算出された。

チトクロム P-450 によるクメンの代謝は広範囲にわたっていて、肝組織内と肺を含む肝外組織(Sato & Nakajima, 1987)で起こり、第 2 級アルコールの 2-フェニル-2-プロパノールが主要な代謝物となっている。ラットとウサギの尿に排泄された代謝物には、2-フェニル-2-プロパノールとそのグルクロン酸または硫酸抱合体、2-フェニル-1,2-プロパンジオールの抱合体、および未知代謝物、おそらくフェニルマロン酸の 1-および 3-アルキル炭素の完全酸化によって生じるジカルボン酸がある(Research Triangle Institute, 1989; Ishida & Matsumoto, 1992; MAK, 1996)。

Senczuk および Litewka (1976)は、クメン蒸気（240、480、720 mg/m^3 [49、98、147 ppm]）に 1 日 8 時間、10 日間暴露させたボランティアでの排泄試験も行った。これらの著者らは、尿中の代謝物 2-フェニル-2-プロパノールが二相性であること、すなわち、急速早期相($t_{1/2}$ 2 時間)と緩慢後期相($t_{1/2}$ 10 時間)があって、尿中のこの代謝物の排泄（計算した吸収用量の約 35%）は暴露 6-8 時間後が最大、40 時間暴露後でゼロに達することを報告していた。ラットでは、投与経路（吸入、経口、または腹腔内）と暴露濃度の全般にわたって排泄程度は極めて似通っていて、尿が主な排泄経路であり、全てのケースでおよそ 70%であった(Research Triangle Institute, 1989)。ラットでの全身クリアランスは迅速かつ完全であり、検討された最高の暴露法（5,880 mg/m^3 [1,200 ppm]で 6 時間）で 72 時間後には、吸収部分の 1%未満しか体内に存在しなかった。ウサギでクメンを経口投与した

とき、24 時間以内に 90%が代謝物として尿に回収された(Robinson et al., 1955)。

８．実験哺乳類および in vitro (試験管内)試験系への影響

8.1 単回暴露

クメンは吸入、経口または経皮暴露経路では実験動物に対して高毒性を示さない。マウスでクメンの LC_{50}（50%致死濃度）値 9,800 mg/m^3 (2,000 ppm)が報告されている(MAK, 1996)。数名の研究者により、ラットの場合に 4 時間の吸入 LC_{50} 値として 39,200 mg/m^3 (8,000 ppm)が報告された(Smyth et al., 1951; Koch Refining Co., 1984; Union Carbide Corp., 1985)。ラットに対する急性経口投与による LD_{50}（50%致死量）値は 1,400 ~ 2,900 mg/kg 体重の範囲にある(Smyth et al., 1951; Koch Refining Co., 1984; Monsanto Co., 1984; Ciba-Geigy Co., 1985; Union Carbide Corp., 1985)。Tanii ら(1995)は雄マウスで腹腔内 LD_{50} は同じ範囲にあって、2,000 mg/kg 体重(16.9 mmol/kg)と報告した。ラットでの急性経口投与試験に報告された毒性臨床徴候には、衰弱、眼漏、虚脱および死亡があり、死亡した動物の病理学的所見は出血性の肺､肝の変色､急性胃腸管炎症であった(Monsanto Co., 1984)。しかしながら、これらの影響に対する用量反応特性は明確ではない。

ウサギの皮膚に希釈せずに塗布されたクメンの急性皮膚 LD_{50} は、>3,160 mg/kg 体重(Monsanto Co., 1984)から、>10,000 mg/kg 体重 (Ciba-Geigy Co., 1985)までの範囲である。死亡した動物の病理学的所見は単回経口暴露後に死亡した動物の病理学的所見に類似していた(Monsanto Co., 1984)。

8.2 刺激作用および感作

標準化されたガイドラインに従って、ニュージーランド白系ウサギの皮膚に塗布された原液クメン(0.5 mL)は、一次皮膚刺激性に関連するものとして分類はされていないが皮膚剥離を伴う軽度の脱脂作用をもたらした(Monsanto Co., 1984)。Ciba-Geigy Co. (1985) が行った試験は同様の軽度の刺激性を報告していた。

クメンは眼を刺激する。原液のクメンをウサギの眼に点滴注入すると、直後の不快状態に続いて、「紅斑」（結膜の発赤）と多量の流涙がある眼刺激作用が観察されたが、これらの影響は 120 時間以内に回復した(Monsanto Co., 1984)。Ciba-Geigy Co. (1985)は、クメンがウサギの眼に適用された場合、眼刺激は軽度であると判断した。しかし、Union Carbide Corp. (1985)による試験は、クメンの原液を適用したとき、ウサギの眼に無害で

あると報告した。また、催涙(Tegeris & Balster, 1994)および眼周囲腫脹・眼瞼痙攣(Cushman et al., 1995)の観察結果からも、クメンが高い空気中濃度では眼を刺激することが分かっている。

30 分暴露後にマウスの呼吸数を 50%減少させるクメン濃度が測定され、10,084 mg/m^3 (2,058 ppm)であった(Kristiansen et al., 1986)。この濃度は非常に高く、死亡や病的状態をラット (Gulf Oil Corp., 1985; Chemical Manufacturers Association, 1989)およびウサギ(Darmer et al., 1997)で引き起こした反復暴露の濃度範囲に相当している。

経済協力開発機構(OECD)ガイドライン 406 (Hüls, 1988) にそった Magnusson-Kligman の強化テストでは、クメンで処置された 20 匹の雌のモルモット群に皮膚感作は認められなかった。クメンに対する呼吸器感作に関して入手できるデータはなかった。

8.3 短期暴露

Monsanto Co. (1986)による試験において、雌雄の Sprague-Dawley ラット（一群雌雄 10 匹ずつ）がクメン蒸気に全身暴露されたが、その暴露条件は、濃度 0、515、1470、2,935 mg/m^3 (0、105、300、599 ppm)、1 日 6 時間、週に 5 日間、およそ 4 週間（最短は 20 日間）であった。症状観察として、全用量群の雌雄での頭部の左右への動きの用量依存的増加、全用量群での頭部後屈、および高用量群の雌の 1 匹に円背が認められた。高用量の雄に左右の腎臓の平均絶対重量の増加が認められ、低・中用量の雄では左の腎臓の平均絶対重量の増加があった。高用量群の雌では、左の腎臓の平均絶対重量が対照の場合よりも大きかった。この試験は雌で腎重量の変化が起こることを確認して、Cushman ら(1995)によって報告された同様の影響を確証している。中枢神経系の擾乱（すなわち、頭部の動き）に関係がある影響はいくつかの他の長期試験、例えば神経毒性を具体的に確認した Cushman ら(1995)の試験では認められていないことに留意しなければならない。雄の間での腎臓の変化が雄ラットに特異的な腎症（8.4.1 節を参照）であるともし仮定すれば、症状観察としての頭部後屈と頭部の動きはこの短期試験にとって重要な影響となる。

統計的に有意ではないが、クメン濃度 1,200 mg/m^3 (245 ppm)に、1 日 8 時間、週に 5 日間、30 日間暴露されたラットの一群（n = 15、雌雄非分別）で白血球増加が見られた(Jenkins et al., 1970)。

その他の短期毒性試験は 8.7 節に記載されている。

8.4 長期暴露

8.4.1 亜慢性暴露

Jenkins ら(1970)による吸入暴露試験で、リスザル(n = 2)、ビーグル犬(n = 2)、Princeton 由来モルモット(n = 15)、および Sprague-Dawley と Long-Evans ラット(n = 15)の群が、クメン濃度 0、18、147 mg/m^3 (0、4、30 ppm)に 90 日間持続的に全身暴露された。初期・最終体重、血液学・臨床化学パラメータ、病理組織学的データが集められた。サル、イヌ、モルモットで毒性学的に有意な影響は認められなかった。ラットで認められた唯一の影響は両濃度での軽い白血球増加であった。

Cushman ら（1995 ; Bushy Run Research Center, 1989a としても報告されている）は、クメン蒸気（純度>99.9%）での亜慢性の連続的な全身吸入毒性試験の 2 件を Fischer-344 ラットで行った。第一の試験では、動物群（21 匹/性）がクメン蒸気濃度 0、490、2,430、5,890 mg/m^3 (0、100、496、1,202 ppm)に 6 時間/日×5 日/週×13 週間暴露された。第二の試験は第一の試験の繰り返しであったが、群サイズが 15 匹/性に小さくされたこと、もう一つの群（245 mg/m^3 [50 ppm]）と 4 週暴露後期間が追加されたことが異なっていた。 監視されたパラメータには、毒性臨床徴候、聴性脳幹反応、眼科検査、精子の数と形態、全ての呼吸器官組織（肺と鼻道）の病理組織学的検査、潅流神経系があった。神経機能の評価（機能観察総合試験と自発運動）は両試験で行われた。潅流固定神経組織（ラット 6 匹/性/群）の光学顕微鏡による評価は第一の試験でのみ行われた。

第一の試験において、暴露期間中の一過性で可逆的な症状観察として、活動減退、眼瞼痙攣、および驚愕反射の遅延または欠如が最高濃度で認められた。2,430 mg/m^3 に暴露されたラットは暴露期間中に活動が減退していたと報告されていたが、さらに詳しい説明はなされていなかった。自発運動（総計）の統計的に有意(P< 0.05)な暴露依存的低下がクメンの 2 種の高濃度に暴露された雄ラットで観察されたが、このような結果は第二の試験では雌雄いずれでも観察されなかった。機能観察総合試験で認められた暴露に関連がある変化は、この試験やその後の試験で見られなかった。神経病理組織学的検査で影響は認められなかった。白内障がこの試験での全ての暴露濃度で報告されていた。しかしながら、これらの結果は、眼の検査のより包括的なプロトコールが適用された第二の試験では観察されなかった。聴性脳幹反応の評価が暴露動物の聴覚機能に何らの変化もないことを明らかにした。肉眼的組織病理学検査だけで認められた眼周囲腫脹は 2 種の高濃度により被験動物で生じていた（この成績に対する発生率も重篤度も報告されていなかった）。相対的および絶対的重量の双方が、最高濃度時に雌雄の腎臓、副腎、肝臓で有意(>10%)に増加していた。さらに、これらの変化は次の低い濃度(2,430 mg/m^3)で、雌雄いずれの場合に対しても

肝臓で認められた。2 種の高暴露濃度での雄ラットで記載されている腎病変は雄ラットに特異的な腎症（すなわち、病変が雄に限られており、硝子質沈着ばかりでなく、尿細管蛋白蓄積症、肥大、過形成が認められた。しかし硝子滴中のタンパク同定は確認されなかった。）に密接な関係があると考えられ、そしてヒトに対する毒性との関連は疑問で、このタイプの腎症の腎臓病変特性がヒトで観察されていないことが主な理由である。(US EPA, 1991a; Hard et al., 1993)。慢性の進行性腎症は、5 ヶ月齢でも発症する Fischer-344 雄ラットの自然発症としてよく知られる腎臓病(Montgomery & Seely, 1990)であって、これらの認められた腎病変の原因になっている可能性がある。摂水量が 2,430 と 5,890 mg/m^3 の両濃度で、雄ラットで対照値よりも有意に増加（約 40%）した。いくつかの血液・血清検査測定値も 2,430 と 5,890 mg/m^3 の両濃度で統計的に有意で用量依存性に変化した。すなわち、白血球（雌雄)、血小板（雌雄)、リンパ球（雄のみ)、グルコース（雌のみ)、およびカルシウム・リン（雄のみ）に変化が見られた。

4 週暴露後期間がある第二の試験結果は、器官重量変化の可逆性が限定されていることが分かった。その理由は最高濃度暴露群の雌の肝臓と副腎で平均重量のかなりの増加があったためである。雄では、相対腎臓重量（6%で有意）と絶対肝臓重量だけが有意に増加が続いていた。この試験で血液・血清パラメータは報告されていなかった。精巣上体・精巣の精子の形態学的評価は、数、形態あるいは精子形成ステージにクメンに関連する差異を示さなかったが、一匹の高濃度ラットで確実にびまん性の精巣萎縮があった。

雌雄の副腎と雌の腎臓の重量変化は潜在的に有害であると考えられており､その理由は、認められた重量変化の持続性は重量変化の可逆性が限定されていることを示唆するものであり､慢性暴露におけるこれらの重量変化の推移と転帰を不確かなものにするからである。認められた摂水量の増大も腎臓への影響の可能性を示唆するが、この影響は 2 番目に高い用量レベルで腎重量が変化しなかったレベルで認められた。持続暴露によるこれらの重量変化の推移をこの亜急性試験からは確かめられないが、第二の（暴露後）試験のデータが少なくとも雌では副腎に対する影響の限定的可逆性を示唆している。肝重量の変化は有害とは見なされていない。その理由は、病状を伴わない肝重量の増加は一般のミクロソーム酵素誘導剤の特性であるからである。しかし、肝臓ミクロソーム酵素の誘導は他の物質の代謝に影響して、それらの物質の毒性を増強または減弱するかもしれないことに留意しなければならない(Sipes & Gandolfi, 1991)。2 種の高濃度での血液・血清パラメータの変化は、全てが正常範囲内であるが、有意であると見なせるであろう(Mitruka & Rawnsley, 1981)。雌雄の副腎組織と雌の腎臓の相対・絶対重量の変化が統計的(P< 0.05)および生物学的(>10%)に有意である最低用量に基づくと、5,890 mg/m^3 を最小毒性量（LOAEL)、そして 2,430 mg/m^3 を対応する NOAEL と見なされる。第一の試験（自発運動への影響、雄での摂水量の増大、血液・血清パラメータ、雄の副腎と雌の腎臓での散発的な重量増加）

における種々の測定値が有意であるとの考察に基づくと、2,430 mg/m³ を LOAEL、そして 490 mg/m³ を対応する NOAEL と見なされる。LOAEL 値 2,391 mg/m³ (488 ppm)および NOAEL 値 485 mg/m³ (99 ppm)が、8.6 節で考察されている Darmer ら(1997)によるラットを用いた短期発生試験での母体毒性の場合に認められていることにここで留意しなければならない。

8.4.2 慢性暴露と発がん性

がん問題に取り組んだ長期 in vivo（生体内）バイオアッセイは見当たらない。がんの定量的評価を支持するデータは存在しない。

Wolf ら(1956)はクメンをオリーブ油に溶解し、1 日暴露量として 154、462、または 769 mg/kg 体重/日×5 日/週の調整用量を 194 日間（6~7 ヶ月）110、331、または 551 mg/kg 体重/日に等しい 10 匹の雌の Wistar ラットよりなる群に経口投与する試験を行った。対照としてオリーブ油を投与されたラット(n = 20)が用いられた。「中程度の影響」として記された平均腎重量の明確な増加が 769 mg/kg 体重/日で起こったが、定量的データは提出されていない。462 mg/kg 体重/日で起こった平均腎重量の増加は、「軽度の影響 slight effect」と記されていた。154 mg/kg 体重/日では、外見、発育、定期的な血球数測定、血中尿素窒素定量、平均最終体重・器官重量、および骨髄数測定によって確定される悪影響の証拠は認められないことがその報告に述べられている。LOAEL が 462 mg/kg 体重/日で、NOAEL は 154 mg/kg 体重/日である。これらの結果は、本文書の他の箇所で記載されている最近の良好な報告試験で観察された結果に一致している。

Fabre ら(1955)による吸入試験では、クメン蒸気に Wistar ラットは 2,500 mg/m³ (510 ppm)の濃度で、ウサギは 6,500 mg/m³ (1,327 ppm) の濃度で 8 時間/日×6 日/週×180 日間暴露（全身）された。報告された病理組織的影響は、肺、肝、脾臓、腎、副腎における受動性うっ血であり、そして肺の出血帯の存在、脾臓のヘモジデリン沈着、時として上皮性腎炎による病変であった。これらの影響がラットで生じたのか、ウサギの場合なのか、或いは両者で生じたのかはこの試験からは明確でなかった。

8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント

一般的に言って、遺伝子変異、染色体異常、DNA の一次構造の損傷を含む in vivo（生体内）と in vitro（試験管内）の変異原性試験の比較的完全な総合試験において、陰性結果が得られている(US EPA, 1997)。クメンがサルモネラ菌 Salmonella typhimurium の復帰突然変異試験（改良エームス試験）で最高 2,000 μg/プレートまでの濃度で試験され、代

謝活性化の存在下および非存在下で陰性結果が観察された(Lawlor & Wagner, 1987)。サルモネラ菌 S. typhimurium の TA98、TA100、TA1535、TA1537 株を用いたエームス試験法で、クメンは最高 3,606 µg/プレートまでの濃度で陰性であった(Florin et al., 1980)。代謝活性化の存在下および非存在下での HGPRT 試験（チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いて）においても、濃度が 100~125 µg/mL でクメンは陰性結果を示し、この濃度での相対的コロニー形成率（細胞毒性の指標）は 29%~110%の範囲であった (Gulf Life Sciences Center, 1985a; Yang, 1987)。経口投与によってクメンを 1 g /kg 体重を投与されたマウスで行われた小核試験は陰性であった(Gulf Life Sciences Center, 1985b)。しかし、Fischer-344 ラットで行われた小核試験は弱く陽性の値を出したが、ほとんど用量 - 反応が見られず、そして最高用量では死亡例（腹腔内投与 2.5 g/kg 体重により 10 匹中 5 匹；NTP, 1996）があった。小核試験で用いられた陽性対照のシクロホスファミドは全ての試験で強い陽性反応を示した。

クメンは 500 µg/mL の濃度で BALB/3T3 細胞（代謝活性化なし）で有意な形質転換率を誘発し得なかった(Putnam, 1987)。しかし、もっと早期の細胞形質転換試験も BALB/3T3 細胞を用いて行われていて、クメンは陽性結果を示し、形質転換の増大は 60 µg/mL の濃度で認められていた(Gulf Oil Corp., 1984a)。Gulf Oil Corp. (1984b) により行われたラット肝細胞での不定期 DNA 合成試験は、クメン濃度 16 と 32 µg/mL（128 µg/mL で肝細胞に毒性が見られた）で陽性結果を示した。しかし、この試験は明らかに技術的に難しい(US EPA, 1988)ものであったために、ラット肝細胞での不定期 DNA 合成試験の繰り返しがなされ、クメンは 24 µg/mL の用量までは明らかに陰性であり、24 µg/mL を超える用量では不定期 DNA 合成の評価を行うには毒性が強すぎることが明らかになった (Curren, 1987; US EPA, 1988)。

8.6 生殖発生毒性

経口或いは吸入経路のいずれでも、クメンに対する多世代生殖試験は見当たらない。雌のクメン暴露に関するデータは、交配前、受胎から着床期、或いは妊娠後期、分娩、授乳の期間を通じて存在しない。

しかし、Cushman ら(1995)の最初の亜慢性吸入試験は、クメン蒸気に 13 週間暴露されたラットの精巣上体・精巣の精子の形態学的評価を行った（8.4.1 節を参照）。数、形態あるいは精子形成ステージにクメンに関連する差異は見られなかったが、一匹の高濃度ラットで確実にびまん性の精巣萎縮があった。この同じ試験の終期に検査された雌の生殖器官に変化（重量変化、病理組織）は見られなかった。

吸入試験（Darmer et al., 1997 ; Bushy Run Research Center, 1989b としても報告されている）で、Sprague-Dawley ラット（群当たり 25 匹）が妊娠 6 日から 15 日に、6 時間/日、クメンの濃度 0、485、2,391、5,934 mg /m^3 (0、99、488、1,211 ppm)に全身暴露された。口腔周囲の濡れとかさぶた、妊娠 6 日から 9 日に体重増加率の有意($P < 0.01$)な低下（餌摂取量の有意な減少が随伴）、および相対肝重量の僅かの増加(7.7%)が高用量のときだけ母獣で認められた。活動減退、眼瞼痙攣、および餌摂取量の有意な($P < 0.05$)低下が 2 番目の高濃度の母獣で観察された。生殖パラメータまたは胎児発生に対する統計的に有意な有害影響はなかった。この試験の場合、5,934 mg/m^3 が発生 NOAEL であり、485 mg/m^3 が母体 NOAEL である。

もう 1 件の吸入試験（Darmer et al., 1997 ; Bushy Run Research Centre, 1989c としても報告されている）で、ニュージーランド白色ウサギ（群当たり 15 匹）が妊娠 6 日から 18 日に、6 時間/日、クメンの濃度 0、2,411、5,909、11,255 mg /m^3 (0、492、1,206、2,297 ppm)に全身暴露された。最高暴露濃度では、2 匹の雌ウサギが死亡し、1 匹の雌ウサギが流産した。暴露期間中に最高暴露濃度で、体重増加率と餌摂取量の有意な($P < 0.01$)減少（対照群の 31 g の増加に比べ 178 g の減少）があった。餌摂取量の有意な減少は 2,411 と 5,909 mg/m^3 暴露群でも認められたが、体重増加率の低下は伴わなかった。雌ウサギで観察された毒性の臨床徴候には、最高濃度での口腔・鼻腔周囲の濡れおよび眼瞼痙攣の有意な($P < 0.01$)増加があった。剖検時に、11,255 mg/m^3 に暴露された肺臓のうち、33%で変色があった。最高暴露濃度で、相対肝臓重量が有意に($P < 0.01$)上昇した（対照重量より 16.8%多い）。妊娠パラメータに対する統計的に有意な影響はなかったが、11,255 mg/m^3 では、非生存着床胚と早期吸収胚の増加（有意ではない）および母体毒性と並行した生存胎児の割合低下（有意ではない）が生じた。頭部の斑状出血（皮膚の出血面積）の明らかな増大は、この試験施設の既存対照データの観察範囲内であることが示された(US EPA, 1991b)。最高暴露濃度は母獣の死亡をもたらした。次の低い濃度の 5,909 mg/m^3（この濃度で見られた唯一の影響は体重減少を伴わない餌摂取量の減少であった）が本試験の NOAEL と見なされている。

8.7 免疫学的および神経学的影響

いずれかの経路によりクメンに暴露してから免疫毒性を動物で調べた試験は見つからなかった。

既知の中枢神経系抑制剤であるアルコールのような多くの溶媒にクメンは似ているように見える。クメンの吸入暴露で生じる神経学的影響は数件の試験で確認されている。これらの試験は急性暴露であり、非常に高い濃度（>2,450 mg/m^3 [>500 ppm]）のときだけ神

経毒性学的影響を示している。Cushman ら(1995)による長期吸入試験で神経毒性学的影響は認められなかった。この試験には機能性・運動性試験の包括総合試験があって、最高暴露濃度は 5,890 mg/m^3 (1,202 ppm)であった。

クメンがマウスで 0、9,800、19,600、39,200 mg/m^3 (0、2,000、4,000、8,000 ppm)の濃度で試験され、そしてもたらした神経性行動への影響は長続きがしないプロファイルであったが中枢神経系の抑制活性を示唆していた(Tegeris & Balster, 1994)。クメンへの短時間（20 分）全身暴露で見られた影響には、中枢神経系の活性（9,800 mg/m^3 で覚醒と立ち上がりの低下)、筋緊張・平衡（19,600 mg/m^3 で握力と可動性の変化）、感覚運動活性（19,600 mg/m^3 で尾のペンチつまみ反応と触反応の低下を含む）への影響があった。

亜急性暴露を随伴した急性実験（8.4.1 節を参照）において、Cushman ら(1995)は Fischer-344 ラットをクメン濃度 0、490、2,430、5,890 mg/m^3 (0、100、496、1,202 ppm)に 1 回×6 時間暴露（全身）させ、暴露後 1 時間して機能観察を行った。歩行異常と直腸温の低下が最高暴露濃度のときだけ雌雄で認められた。活動レベルの低下は最高暴露濃度では雌雄双方で認められ、次に最も高い暴露濃度(2,430 mg/m^3)では雌にだけ認められた。最高暴露群の雄は暴露 6 時間後に足指つまみに対する反応低下があったが、雌ではなかった。

5 日間吸入試験で、クメン蒸気 9,800 または 24,500 mg/m^3 (2,000 or 5,000 ppm)に対して 1 日当たり 6 時間全身暴露された Fischer-344 ラットは暴露による毒性を示した(Gulf Oil Corp., 1985)。2 日後に高濃度暴露群の全ラットが死亡した。低用量では、雌が中枢神経系作用（体温下降と歩行失調）を証明した。類似はしているがもっと重篤な症状が、高暴露動物では死亡する前に観察された。

Fischer-344 ラット（10 匹/性/群）がクメン濃度 0、1,230、2,680、5,130、6,321 mg/m^3 (0、251、547、1,047、1,290 ppm)に 6 時間/日×5 日/週×2 週間全身暴露された(Chemical Manufacturers Association, 1989)。最初に 9,800 mg/m^3 (2,000 ppm)濃度で 1~2 日間暴露すると、神経および呼吸に対する影響が生じたため、濃度レベルが上記の濃度に低下された。あとの 2 週間の暴露期間中に、臨床観察（眼漏、自発運動低下または自発運動亢進、および運動失調）が、1,230 mg/m^3 を除く全レベルで散発的に見られた。2 種の高用量群の雌の場合に、平均の相対腎重量と相対・絶対副腎重量が対照値よりも有意に増加した。これらのデータは Cushman ら(1995)の試験で報告された同様の影響を裏付けるものである。

９．ヒトへの影響

急性、亜慢性、慢性暴露によるヒトでのクメンの毒性に関する情報は見当たらなかった(US EPA, 1997)。この物質に対するヒトの最小致死暴露量ははっきりされていない。疫学、症例報告、或いはヒトの臨床管理は本化合物に対して見当たらなかった。ヒトにおけるクメンの発がん性を調べる疫学的または職業環境研究は見当たらない(US EPA, 1997)。

クメン暴露後のヒトでの皮膚刺激と感作に関する情報は見当たらなかった。

１０．実験室および自然界におけるその他の生物への影響

入手された環境影響試験はデータの変動と欠陥のある実験計画のために、環境生物に対するクメンの急性毒性を定量的に評価するには十分ではない。例えば、ミジンコに対する24 時間毒性値は、EC_{50}（50%影響濃度）値 91 mg/L(Bringmann & Kuhn, 1982)から、IC_{50}（50%阻害濃度）値 0.6 mg/L(Abernathy et al., 1986) に至るまでの範囲に及んでいた。さらに、水生無脊椎動物の場合に報告されている毒性値の多くはクメンの水に対する溶解度の 50 mg/L を超えており、Glickman ら(1995)はクメンの実測濃度は名目上の濃度のおよそ 10%しかなかったことを言及している。最小毒性濃度の報告値は 0.012 mg/L で、これは原生動物の Colpidium colpoda の場合の毒性閾値であった(Rogerson et al., 1983)。50 mg/L までの濃度は二枚貝 Mytilus edulis の幼生の発育 27 日間暴露で影響しなかった(Le Roux, 1977)。影響濃度を示したデータを選んで表 2 に示している。クメンの高い揮発性と生分解性が水生環境に対する有害性を、特に慢性暴露条件ではさらに低減させる可能性があることに留意しなければならない。

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

表２　実験動物以外の生物に対するクメンの急性毒性

種族	エンドポイント（影響)	濃度（mg/L)	出典

藻類			
緑藻（Chlorella vulgaris）	3-時間 EC_{50}（光合成阻害）	21	Hutchinson et al., 1980
緑藻（Chlamydomonas angulosa）	3-時間 EC_{50}（光合成阻害）	9	Hutchinson et al., 1980
緑藻（Selenastrum capricornutum）	72-時間 EC_{50}（増殖阻害）	2.6	Galassi et al., 1988
緑藻（Scenedesmus subspicatus）	72-時間止水 EC_{50}（増殖阻害）	2.0	Hüls, 1998a
無脊椎動物			
ミジンコ（オオミジンコ Daphnia magna）	2-時間 EC_{50}（遊泳阻害）	91	Bringmann & Kuhn, 1982
ミジンコ（オオミジンコ Daphnia magna）	24-時間 LC_{50}	4.8	Glickman et al., 1995
ミジンコ（オオミジンコ Daphnia magna）	21-日 止水 EC_{50}	1.5	Hüls, 1998b
ミジンコ（オオミジンコ Daphnia magna）	24-時間 IC_{50}[a]	1.4	Galassi et al., 1988
ミジンコ（オオミジンコ Daphnia magna）	24-時間 IC_{50}	0.6	Abernathy et al., 1986
アミ（Mysidopsis bahia）	96-時間 流水 LC_{50}	1.3	Glickman et al., 1995
アミ（Mysidopsis bahia）	96-時間 流水 LC_{50}	1.2	Chemical Manufacturers Association, 1990
線毛原生動物 （Colpidium colpoda）	「毒性閾値」（NR)[b]	0.012	Rogerson et al., 1983
脊椎動物			
ニジマス （Oncorhynchus mykiss）	96 時間 LC_{50}	4.8	Glickman et al., 1995
ニジマス（Oncorhynchus mykiss）	無影響	1.9	Glickman et al., 1995
シープヘッドミノー （Cyprinodon variegatus）	96-時間 流水 LC_{50}	4.7	Glickman et al., 1995
シープヘッドミノー （Cyprinodon variegatus）	無影響	<2.9	Glickman et al., 1995

[a] IC_{50} = 生物の 50%遊泳阻害濃度

[b] NR = 報告されていない

動態解析がクメンおよびその代謝物の迅速かつ完全なクリアランスが行われることを明らかにしており、そのため蓄積の可能性がほとんどないことがわかっている。クメン暴露によるヒトについての毒性データは入手されてない。高濃度（>2,450 mg/m^3 [>500 ppm]）による動物の短期間暴露は、他の溶媒のように、クメンが一過性で可逆的な中枢神経系への影響を誘起して有害であるとことを明らかにしている。しかし、神経毒性、侵入効果

portal-of-entry effect（訳注：生体が毒物と接触した時に細胞や器官にできる局所的な影響）、および著しく有害な全身毒性は、より低い濃度(<2,450 mg/m^3 [<500 ppm])により動物で行われた長期反復投与試験後に観察されなかった。クメンは 1 件の試験で皮膚および眼の刺激作用を動物でもたらしているが、そのような作用は他の試験ではなかった。一試験によると、クメンは動物で皮膚感作を誘発しない。

器官重量の増加（腎臓が最も著明）は、6~7 ヶ月間の経口(Wolf et al., 1956)或いは 3 ヶ月間の吸入経路により暴露されたげっ歯類で観察された最も顕著でかつ一貫した影響である(Cushman et al., 1995)。胎児発生期間に母獣が空気中のクメンに暴露されたラットやウサギの胎児に、有害作用は認められなかった。

長期反復投与試験データの希薄性並びにヒト毒性データの欠如が相まって、科学的不確定域をもたらしている。かなりの期間の反復投与試験は、Wolf ら(1956)のおよそ 7 ヶ月間の経口試験と、Cushman ら(1995)の 3 ヶ月間亜慢性吸入試験のみである。これらの 2 試験は、雌ラットの腎臓が暴露経路に関係なく標的器官であるとする見解で一致している。これらの試験はいずれも、生涯に及ぶ慢性暴露による器官重量の観察変化の結末を明らかにするのには十分ではないが、Cushman ら(1995)の亜慢性試験は Wolf ら(1956)の試験の場合よりも解析面で科学的により包括性があり、より多くの動物（両性で）に関してより広範な報告資料を提供している。したがって、Cushman ら(1995)の試験が中心的試験として選ばれている。

クメンに対して多世代生殖試験は行われていない。クメンの迅速な代謝と排泄は、Cushman ら(1995)により報告された精子の形態に影響がないことと相まって、クメンの生殖毒性の可能性が低いことを示している。しかしながら、この関心の欠如は、体内動態学的試験が生殖器官を含めクメンの広範かつ十分な分布を示している事実と、さらに生殖器官または生殖機能のいずれにも長期反復・持続暴露の結果が評価されていないという事実に対し、慎重に考慮されねばならない。

クメン暴露後のがん発生に関するヒトまたは動物のデータはない。ヒトに対するクメンの発がんの潜在的ハザードは確定されていないが、主要な証拠が本化合物は発がん反応（すなわち、遺伝子変異、染色体異常、DNA 一次構造の損傷試験を含む多くの遺伝毒性試験が行われたが、一例を除いて全てが陰性または再現性がなかった。）を起こす可能性がないことを示唆している。クメンの代謝過程での高反応性化学種の生成は知られていない。

11.1.2 クメンの指針値設定基準

経口暴露の場合、亜慢性（139/194 日）経口（強制経口投与）暴露後の雌ラットでの平均腎重量増加に対する NOAEL は 154 mg/kg 体重/日であるが、この値は投与スケジュールに基づいて 110 mg/kg 体重/日に調整された(Wolf et al., 1956)。これらのデータはベンチマーク用量分析を施せるデータではなかった。定量的評価を目的とするには、その主要経口試験の質がぎりぎりである。その理由は、群サイズが最小限であり、群は雌のみで構成しており、そして定量的情報がほとんど提供されていなかったからである。完全不確定性係数の 10 が個体間変動および動物種間変動にそれぞれ適用されている。亜慢性から慢性への外挿のための部分不確定性係数として $10^{0.5}$ が適用されているのは、試験が慢性と亜慢性の間の中間にあるためである。本格的規模の多世代生殖試験ではなかったために、部分不確定性係数($10^{0.5}$)がまたもう一つ使用されている。適用された総不確定性係数は 1,000 ($10 \times 10 \times 10^{0.5} \times 10^{0.5}$)であった。これにより経口暴露の指針値として 0.1 mg/kg 体重/日を与えている。この指針値は、ヒトの健康保護に関して決定を下す際に、リスク管理者が決定できるような情報を提供することになっている。

Cushman ら(1995)の亜慢性吸入試験に報告された影響の解釈により、信頼できる NOAEL として、490 mg/m^3 (100 ppm) (MAK, 1996)か、或いは 2,430 mg/m^3 (496 ppm) (US EPA, 1997)のいずれかの暴露レベルを考察することができる。2,430 mg/m^3 (496 ppm)のときに報告された自発運動への影響、器官重量変化および臨床的影響が暴露の非有害指標（換言すれば、NOAEL として）と見なされるのに対して、これらの同じ影響は次の高い暴露レベルでは、毒性学的に有意影響が明らかとする有害性指標（換言すれば、LOAEL として）として見なされることもある。これら両解釈の考察はクメンの吸入指針値を誘導する際に正当化される。NOAEL（490 または 2,430 mg/m^3 [100 または 496 ppm]）の実験暴露シナリオが、最初に一般住民に対する持続暴露シナリオに調整されるが、この調整は 1 日のうちの暴露時間比率（6/24 時間）と 1 週のうちの暴露日数比率（5/7）によって NOAEL を要素に分解することでなされている。その結果、2,430 mg/m^3 (496 ppm) の実験暴露レベルには数値として 436 mg/m^3 (89 ppm)、そして 490 mg/m^3 (100 ppm) の実験暴露レベルには 88 mg/m^3 (18 ppm) の数値となっている。完全不確定性係数の 10 が、亜慢性から慢性に、および個体間変動にそれぞれ適用されていた。部分不確定性係として $10^{0.5}$ が種間外挿の体内反応性構成要素を計上するのに適用されている。長期吸入暴露の場合、血液/空気分配係数($H_{b/a}$)が、全身の組織（例えば腎臓）に達する化合物の量を決める主因子である。一定の外気濃度および同じ暴露条件であれば、$H_{b/a}$ 値が小さいほど、血中および組織での化合物は少なくなる。血液/空気分配係数がヒトの血液(Sato & Nakajima, 1979, 1987)では測定されているが、ラットでは測定されていない。クメンと構造的に関係がある化合物（キシレンとベンゼン；Gargas et al., 1989）について入手された情報は、ヒトの $H_{b/a}$ 値はラットの $H_{b/a}$ 値よりも大抵小さいがため、一定の外気濃度であればヒト組織はラット組織よりも少ない量の化合物を得ることを示している。したがって、クメンの

長期反復投与試験でラットを使用することが、動物からヒトへの外挿の毒物動態学構成要素を不必要にしている。上述したように本格的規模の多世代生殖試験ではなかったために、もう一つの部分不確定性係数($10^{0.5}$)が使用されている。したがって、総不確定性係数は1,000 ($10 \times 10 \times 10^{0.5} \times 10^{0.5}$)になるであろう。この係数を適用すれば、2,430 mg/m^3 (496 ppm)から持続暴露に調整されたNOAELの436 mg/m^3 (89 ppm)の場合には指針値として0.4 mg/m^3 (0.08 ppm)となり、490 mg/m^3 (100 ppm) から持続暴露に調整されたNOAELの88 mg/m^3 (18 ppm) の場合には0.09 mg/m^3 (0.02 ppm)となるであろう。

クメンの発がん性を確定することはできないが、その理由は評価を行うのに、適切に実施された長期の動物試験や信頼できるヒトの疫学研究のような適切なデータが入手されてないからである。

11.1.3 リスクの総合判定例

一例として選ばれたシナリオは一般住民での生涯に及ぶ持続暴露である。

クメンの毒性を直接的に特定できるヒトのデータは入手できない。既報告の環境空気中のクメン濃度0.0147 mg/m^3 (0.003 ppm)は、指針値よりもかなり低く、指針値の0.4 mg/m^3 (0.08 ppm)に対しては27倍低く、指針値0.09 mg/m^3 (0.02 ppm)に対しては6倍低い。農村における環境空気中のクメン濃度の上限の報告値2.5 μg/m^3 (0.5 ppb)は指針値さらになお低い（36~160 倍）。このレポートに提出されている他のデータ（例えばタバコの煙からの推定値）は、ヒトは食物を介した摂取もあり得るが、主に吸入によって暴露されることを示唆している。飲料水を介する暴露はおそらく起こりそうもない。

クメンの経口評価の主要試験における重要な影響は雌ラットでの腎重量の増加であり、不十分に報告されてはいたがこの影響は吸入試験によって確証されている。器官重量の増加はクメンの他の毒性試験で見られており、また全ての暴露経路で観察されていた。経口暴露に関する十分とはいえないデータであるが、指針値として0.1 mg/kg 体重/日を適用させている。

吸入暴露後に、ラットで認められた影響には、腎臓と副腎重量の増加、そして中枢神経系、血液学的および臨床生化学的変化があった。重要な影響がすべての対象の種に対して認められ、数件の試験で認められた。これらの結果はクメンの長期経口試験で見られた類似結果の重要性を部分的には確証・強化している。

ヒトにおけるクメンの発がんの潜在的ハザードを確定することはできない。行われた試

験はクメンに遺伝毒性が仮にあっても弱いことを示している。

クメンの場合、慢性或いは多世代の生殖試験はなされていない。

幼若または老齢動物の方がクメンの作用に成熟動物（例えば、2 歳令のラット）よりも感受性があるかどうかを確定するデータは入手されておらず、ヒトで若齢または老齢者の場合に感受性が大きいことを示唆する証拠もない。また、クメンの毒性に対する感受性の性差がヒトに存在することを示唆する証拠はない。

11.2 環境影響の評価

クメンは揮発性の液体であり、大気中では主に気相に存在する。クメンはヒドロキシラジカルとの反応を介して大気中で分解する。クメンの一部は降雨によって大気圏から除かれる可能性はあるが、クメンがオゾンまたは直接的に光と反応することは推定されていない。水域の場合、クメンは揮発し、生分解を受け、或いは底質に吸着されるであろう。土壌では、クメンは好気的条件下で迅速に生分解すると予想されており、土壌に吸着したり蒸発したりもする。

生物濃縮係数 BCF s は魚種におけるクメンのわずかな生物濃縮性を示唆している。陸生生物におけるクメンの生物濃縮に関するデータは入手されなかった、既存の毒性データベースと限られた暴露データでは定量的リスク評価が行えないが、入手された情報は、クメンの低い可用性（揮発性、迅速な分解）に基づき、陸生または水生生物の集団や共同体に有害な影響をクメンが及ぼさないことを示唆している。

１２．国際機関によるこれまでの評価

国際機関によるこれまでの評価は確認されなかった。

国際的なハザード分類および表示に関する情報は、本文書に転載された国際化学物質安全性カードに収められている。

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転載された

国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0170)に紹介されている。

13.1 健康障害

クメンは引火性である。暴露により中枢神経系に作用し、高濃度で意識喪失にいたることもある。

13.2 医師への忠告

中毒の場合は、支持療法を行なう。

13.3 健康監視に対する忠告

クメンに曝露された作業員に対しては、腎機能の監視が健康監視計画に必要である。

13.4 漏洩

漏洩が生じた際には、水生生物への有害作用の可能性があるため、クメンが排水管および水路へ達しないような手段を講じなければならない。

13.5 貯蔵

クメンは酸および強い酸化剤から離して保管しなければならない。長期保存で爆発性の過酸化物を形成することもある。適切な安全性・取り扱い手順を講じなければならない。

１４．現行の規制、ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、ジュネーブにある国連環境計画化学物質部門 UNEP Chemicals （IRPTC）から取り寄せることができる。

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理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

国際化学物質安全性カード

クメン

ICSC番号:0170

クメン
CUMENE
(1-Methylethyl)benzene
2-Phenylpropane
Isopropylbenzene
C_9H_{12} / $C_6H_5CH(CH_3)_2$
分子量:120.2

CAS登録番号:98-82-8
RTECS番号:GR8575000
ICSC番号:0170
国連番号:1918
EC番号:601-024-00-X

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	粉末消火薬剤、AFFF(水性膜泡消火薬剤)、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	31℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	31℃以上では、密閉系、換気、および防爆型電気設備。帯電を防ぐ(例えばアースを使用)。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**ミストの発生を防ぐ！**	
吸入	めまい、運動失調、嗜眠、頭痛、意識喪失。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全眼鏡。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。**吐かせない。** 医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)	・耐火設備(条件)。 ・強力な酸化剤、酸から離しておく。 ・涼しい場所。 ・暗所に保管。 ・安定化した状態でのみ貯蔵。	・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号 : Xn, N R : 10-37-50/53-65 S : (2-)24-37-61-62 Note : C ・国連危険物分類(UN Haz Class):3 ・国連包装等級(UN Pack Group):Ⅲ

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

クメン

ICSC番号:0170

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある無色の液体

物理的危険性:
流動、撹拌などにより、静電気が発生することがある。

化学的危険性:
酸、強力な酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。爆発性過酸化物を生成することがある。

許容濃度:
TLV:50 ppm(TWA) (ACGIH 2004)
MAK:50 ppm, 250 mg/m³; Peak limitation categoryピーク暴露限度カテゴリー:Ⅱ(4); 皮膚吸収(H); Pregnancy risk group妊娠中のリスクグループ:C (DFG 2004)
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、皮膚を刺激する。液体を飲み込むと、肺に吸い込んで化学性肺炎を引き起こす危険がある。中枢神経系に影響を与えることがある。許容濃度をはるかに超えると、意識を喪失することがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を引き起こすことがある。

物理的性質

・沸点:152℃
・融点:−96℃
・比重(水=1):0.90
・水への溶解性:溶けない
・蒸気圧:427 Pa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):4.2(計算値)
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.01(計算値)
・引火点:31℃(C.C.)
・発火温度:420℃
・爆発限界:0.9〜6.5 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):3.66

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が強い。

注

・蒸留前に過酸化物をチェックする;検出された場合は除去する。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−30S1918 または 30GF1−Ⅲ
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)3;R(反応危険性)1

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

文献

Abernathy S, Bobra AM, Shiu WY, Wells PG, Mackay D (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: the key role of organism-water partitioning. *Aquatic toxicology*, 8:163-174.

Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of applied toxicology*, 3(6):272-290.

Anon. (1984) *Chemical profile: Cumene.* Chemical Marketing Reporter, July 23, 1984. New York, NY, Schnell Publishing Co., Inc.

Anon. (1998) Organic chemicals manufactured. *Chemical and engineering news*, 78(26):43.

Arnts RR, Meeks SA (1980) *Biogenic hydrocarbon contribution to the ambient air of selected areas: Tulsa, Great Smokey Mountains, Rio Blanco County, CO.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA 600/3-80-023).

Arnts RR, Meeks SA (1981) Biogenic hydrocarbon contribution to the ambient air of selected areas. *Atmospheric environment*, 15(9):1643-1651.

Battersby NS, Wilson V (1989) Survey of the anaerobic biodegradation potential of organic chemicals in digesting sludge. *Applied environmental microbiology*, 55(2):433-439.

Botta D, Castellani Pirri L, Mantica E (1984) Ground water pollution by organic solvents and their microbial degradation products. In: Angeletti G, Bjorseth A, eds. *Analysis of organic micropollutants in water: Proceedings of the 3rd European Symposium, September 1983, Oslo, Norway.* Boston, MA, D. Reidel Publishing Co., pp. 261-275

(Report EUR 8518).

Bringmann G, Kuhn R (1982) Results of toxic action of water pollutants on *Daphnia magna straus* tested by an improved standardized procedure. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 15(1):1-6.

Brown DW, Friedman AJ, Burrows DG, Snyder GR, Patten BG (1979) Investigation of petroleum in the marine environs of the Strait of Juan de Fuca and northern Puget Sound. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA 60/7-79-164).

Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F, Romeo L, Gobbi M, Zedde A (1989) Breath and blood levels of benzene, toluene, cumene and styrene in non-occupational exposure. *International archives of occupational and environmental health*, 61:303-311.

Burmaster DE (1982) The new pollution: groundwater contamination. *Environment*, 24(2):7-36.

Burnham AK, Calder GV, Fritz JS, Junk GA, Svec HJ, Willis R (1972) Identification and estimation of neutral organic contaminants in potable water. *Analytical chemistry*, 44(1):139-142.

Bushy Run Research Center (1989a) *Cumene fourteen-week vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation (part 1-2)*, with attached studies and cover letter dated 7 December 1989. Export, PA. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Final Project Report 52-628; TSCA section 4 submission 40-8992172).

Bushy Run Research Center (1989b) *Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in CD (Sprague-Dawley) rats*. Export, PA. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Final Project Report 52-621; TSCA section 4 submission 40-8992172).

Bushy Run Research Center (1989c) *Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in New Zealand white rabbits.* Export, PA. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Final Project Report 52-622; TSCA section 4 submission 40-8992172).

Chemical Manufacturers Association (1989) *A two-week pilot inhalation toxicity study of cumene vapors in rats*, with attachments and cover letter dated 7 September 1989. Washington, DC. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (TSCA section 4 submission 40-8992168).

Chemical Manufacturers Association (1990) *Cumene (isopropylbenzene): Acute toxicity to mysid shrimp (*Mysidopsis bahia *) under flow-through conditions*. Washington, DC. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (TSCA section 4 submission 40-9092188).

Ciba-Geigy Co. (1985) *Toxicology data summary sheet*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (TSCA section 8(d) submission 878215034).

Cocheo V, Bellomo ML, Bombi GG (1983) Rubber manufucture: sampling and identification of volatile pollutants. *American Industrial Hygiene Association journal*, 44(7):521-527.

Coleman WE, Munch JW, Striecher RP, Ringhand HP, Kopfler FC (1984) The identification and measurement of components in gasoline, kerosene, and No. 2 fuel oil that partition into the aqueous phase after mixing. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 13:171-178.

Conkle JP, Camp BJ, Welch BE (1975) Trace composition of human respiratory gas. *Archives of environmental health*, 30(6):290-295.

Curren RD (1987) *Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes -- test article: Cumene.* Bethesda, MD, Microbiological

Associates, Inc. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Study No. T4786.380005; TSCA section 4 submission 40-8792124).

Cushman JR, Norris JC, Dodd DE, Darmer KI, Morris CR (1995) Subchronic inhalation toxicity assessment of cumene in Fischer 344 rats. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(2):129-147.

Darmer KI, Neeper-Bradley TL, Cushman JR, Morris CR, Francis BO (1997) Developmental toxicity of cumene vapor in CD rats and New Zealand white rabbits. *International journal of toxicology*, 16:119-139.

Derwent RG, Jenkin ME (1990) *Hydrocarbon involvement in photochemical ozone formation in Europe.* Harwell, United Kingdom Atomic Energy Authority (Report No. AERE R 13736).

Eisenreich SJ, Looney BB, Thornton JD (1981) Airborne organic contaminants of the Great Lakes ecosystem. *Environmental science and technology*, 15(1):30-38.

Fabre R, Truhaut R, Bernuchon J, Loisillier F (1955) Toxicologic studies of solvents to replace benzene. III. Study of isopropyl benzene or cumene. *Archives des maladies professionnelles de médecine du travail et de sécurité sociale*, 16(4):285-299 (in French).

Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*, 18:219-232.

Foster P, Laffond M, Baussand P, Jacob V, Denis I (1991) VOC measurements in the Grenoble area and study of the benzaldehyde behaviour in a simulation chamber. *Pollution atmosphérique*, 19:175-191 (in French).

Galassi S, Mingazzini M, Vigano I, Cesareo D, Tosato MI (1988)

Approaches to modeling toxic responses of aquatic organisms to aromatic hydrocarbons. *Ecotoxicology and environmental safety*, 16:158-169.

Gargas MJ, Burgess RJ, Voisard DE, Cason GH, Andersen ME (1989) Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicology and applied pharmacology*, 98:87-99.

Gavin J, Nicollier G, Tabacchi R (1978) Volatile constituents of "oakmoss" (*Evernia prunastri* (L.)). Part 3. *Helvetica Chimica Acta,* 61(1):352-357.

Glickman AH, Alexander HC, Buccafusco RJ, Morris CR, Francis BO, Suprenant DC, Ward TJ (1995) An evaluation of the aquatic hazard of cumene (isopropyl benzene). *Ecotoxicology and environmental safety*, 31:287-289.

Gordon AW, Gordon M (1981) Analysis of volatile organic compounds in a textile finishing plant effluent. *Transactions of the Kentucky Academy of Science*, 42(3-4):149-157.

Grosjean D, Fung K (1984) Hydrocarbons and carbonyls in Los Angeles air. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 34:537-543.

Guicherit R, Schulting RL (1985) The occurrence of organic chemicals in the atmosphere of The Netherlands. *The science of the total environment*, 43:193-219.

Gulf Life Sciences Center (1985a) *CHO/HGPRT test of cumene*. Pittsburgh, PA. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Gulf Project No. 84-2128; TSCA section 8(d) submission 878216011).

Gulf Life Sciences Center (1985b) *Micronucleus test of cumene*. Pittsburgh, PA. Washington, DC, US Environmental Protection Agency,

Office of Toxic Substances (Gulf Project No. 84-2129; TSCA section 8(d) submission 878216015).

Gulf Oil Corp. (1984a) *Cell transformation test of cumene.* Houston, TX. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Gulf Project No. 84-2131; TSCA section 8(e) submission 888500694).

Gulf Oil Corp. (1984b) *Hepatocyte primary culture/DNA repair test of cumene.* Houston, TX. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Gulf Project No. 84-2130; TSCA section 4 submission 888500694).

Gulf Oil Corp. (1985) *Five-day repeated dose inhalation toxicity study in rats of cumene*, with cover letter. Houston, TX. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Gulf Project No. 84-2132; TSCA section 8(d) submission 878216016).

Hansch C, Leo AJ (undated) *The Pomona College Medicinal Chemistry Project.* Claremont, CA, Pomona College.

Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha-$_{2\mu}$-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubular neoplasia in the kidneys of male rats. *Environmental health perspectives*, 99:313-349.

Holzer G, Oró J, Bertsch W (1976) Gas chromatographic-mass spectrometric evaluation of exhaled tobacco smoke. *Journal of chromatography*, 126:771-785.

Hüls (1988) *Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von Cumol.* Unveröffentlichte Untersuchung (Bericht Nr. 1219).

Hüls (1998a) *Determination of the effect of cumene on the growth of*

Scenedesmus subspicatus *86.81.SAG (Algal growth inhibition test complying with Directive 92/69/EEC)*. Marl, Hüls Infracor, Prüfinstitute für Analytik, Biologie und Toxikologie (Final Report AW-469).

Hüls (1998b) *Determination of the effects of cumene on the reproduction rate of* Daphnia magna *(as specified by OECD 211/draft of December 1996)*. Marl, Hüls Infracor, Prüfinstitute für Analytik, Biologie und Toxikologie (Final Report DL-172).

Hutchinson TC, Hellebust JA, Tam D, Mackay D, Mascarenhas RA, Shiu WY (1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environmental science research*, 16:577-586.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- Isopropylbenzene.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0170).

Ishida T, Matsumoto T (1992) Enantioselective metabolism of cumene. *Xenobiotica,* 22:1291-1298.

Isidorov VA, Zenkevich IG, Ioffe BV (1983) Methods and results of gas chromatographic-mass spectrometric determination of volatile organic substances in an urban atmosphere. *Atmospheric environment*, 17(7):1347-1353.

Jamison VW, Raymond R, Hudson JO (1970) Hydrocarbon co-oxidation by *Nocardia corallina* strain V-49. *Developments in industrial microbiology*, 12:99-105.

Japan Environment Agency (1987) *Chemicals in the environment, a report of 1987 survey*. Tokyo, Japan Environment Agency, Environmental Health Department, Office of Health Studies.

Jeng CY, Chen DH, Yaws CL (1992) Data compilation for soil sorption

coefficient. *Pollution engineering*, 24(12):54-60.

Jenkins LJ, Jr, Jones RA, Siegel J (1970) Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, *o*-xylene, and cumene on experimental animals. *Toxicology and applied pharmacology*, 16(3):818-823.

Johnstone RAW, Quan PM, Carruthers W (1962) Composition of cigarette smoke: some low-boiling components. *Nature*, 195:1267-1269.

Kappeler T, Wuhrmann K (1978) Microbial degradation of the water-soluble fraction of gas oil -- I. *Water research*, 12:327-334.

Katzman H, Libby WF (1975) Hydrocarbon emissions from jet engines operated at simulated high-altitude supersonic flight conditions. *Atmospheric environment*, 9(9):839-842.

Keith LH, Garrison AW, Allen FR, Carter MH, Floyd TL, Pope JD, Thruston AD, Jr (1976) Identification of organic compounds in drinking water from thirteen U.S. cities. In: Keith LH, ed. *Identification and analysis of organic pollutants in water.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science, pp. 329-373.

Koch Refining Co. (1984) *Material safety data sheet: Cumene.* Corpus Christi, TX.

Kristiansen U, Hansen L, Nielsen GD, Holst D (1986) Sensory irritation and pulmonary irritation of cumene and *n*-propanol: Mechanisms of receptor activation and desensitization. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 59:60-72.

Krotoszynski BK, O'Neill HJ (1982) Involuntary bioaccumulation of environmental pollutants in nonsmoking heterogeneous human population. *Journal of environmental science and health. Part A: Environmental science and engineering*, 17(6):855-883.

Lawlor TE, Wagner VO (1987) Salmonella */mammalian-microsome preincubation in mutagenicity assay (Ames test); test article: Cumene.* Bethesda, MD, Microbiological Associates, Inc. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Study No. T4786.502009; TSCA section 4 submission 40-8792121).

Le Roux S (1977) The toxicity of pure hydrocarbons to mussel larvae. *Rapports et procès-verbaux des réunions, Conseil International pour l'Exploration de la Mer*, 171:189-190 (in French with English abstract).

Levy A (1973) The photochemical smog reactivity of organic solvents. *Advances in chemistry series*, 124:70-94.

Lloyd AC, Darnall KR, Winer AM, Pitts JN, Jr (1976) Relative rate constants for reaction of the hydroxyl radical with a series of alkanes, alkenes, and aromatic hydrocarbons. *Journal of physical chemistry*, 80(8):789-794.

Lonneman WA, Bellar TA, Altshuller AP (1968) Aromatic hydrocarbons in the atmosphere of the Los Angeles basin. *Environmental science and technology*, 2(11):1017-1020.

Lonneman WA, Namie GR, Bufalini JJ (1979) *Hydrocarbons in Houston air.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA 600/3-79-018).

Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (1982) *Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behaviour of organic compounds.* New York, NY, McGraw-Hill Book Company.

Mackay D, Shiu WY (1981) A critical review of Henry's law constants for chemicals of environmental interest. *Journal of physical and chemical reference data*, 19:1175-1199.

MAK (1996) *Deutsche Forschungsgemeinschaft, MAK-Begründung:*

Isopropylbenzol (cumol), 22. Lieferung.

Mill T, Richardson H, Hendry DG (1978) Oxidation of organic compounds in aquatic systems: The free radical oxidation of cumene. In: Hutzinger O, Van Lelyveld IH, Zoeteman BCJ, eds. *Aquatic pollutants: Transformation and biological effects*. Proceedings of the 2nd International Symposium on Aquatic Pollutants, Amsterdam, 26-28 September 1977. New York, NY, Pergamon Press, pp. 223-236.

Mill T, Hendry DG, Richardson H, Baraze A (1979) *Chemical oxidation processes in aquatic systems: Oxidation of cumene, pyridine, and* p *-cresol.* Menlo Park, CA, SRI International, 73 pp. (National Science Foundation Grant No. ENV76-11153; NSF/RA-790085; NTIS PB-298088).

Mill T, Hendry DG, Richardson H (1980) Free-radical oxidants in natural waters. *Science*, 207:886-887.

Mills A, Foureman GL (1998) U.S. EPA's IRIS pilot program: establishing IRIS as a centralized, peer-review database with agency consensus. *Toxicology*, 127:85-95.

Mitruka BM, Rawnsley HM (1981) *Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans*, 2nd ed. New York, NY, Masson Publishing.

Mody NV, Parish EJ, Bhattacharyya J, Miles DH (1974a) Constituents of marsh grass. IV. Essential oil in *Scirpus americanus*. *Phytochemistry*, 13(9):2027-2029.

Mody NV, Bhattacharyya J, Miles DH (1974b) Constituents of marsh grass. II. Survey of the essential oil in *Spartina cynosuroides*. *Phytochemistry*, 13(7):1175-1178.

Moelhave L (1979) Indoor air pollution due to building materials. In: Fanger PO, Valbjrn O, eds. *Indoor climate: effects on human comfort,*

performance, and health in residential, commercial, and light-industry buildings. Proceedings of the 1st International Indoor Climate Symposium, Copenhagen, Denmark, August/September 1978, pp. 89-110.

Monsanto Co. (1984) *Cumene health study Y-78-213: Acute toxicity, eye and skin irritation*. St. Louis, MO. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (TSCA section 8(d) submission 878215096).

Monsanto Co. (1986) *One-month study of cumene vapor administered to male and female Sprague-Dawley rats by inhalation.* St. Louis, MO. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (TSCA section 8(d) submission 86870000044).

Montgomery CA, Jr, Seely JC (1990) Kidney. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA, Jr, MacKenzie WF, eds. *Pathology of the Fischer rat, reference and atlas*. New York, NY, Academic Press, pp. 127-153.

Montz WE, Puyear RL, Brammer JD (1982) Identification and quantification of water-soluble hydrocarbons generated by two-cycle outboard motors. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 11:561-565.

NIOSH (1994) Method 1501. In: *NIOSH manual of analytical methods (NMAM)*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health.

NTP (1996) *In-vivo cytogenetics testing results for cumene, micronucleus induction results.* Available from National Toxicology Program, National Institute for Environmental and Health Sciences, Research Triangle Park, NC.

Ogata M, Fujisawa K, Ogino Y, Mano E (1984) Partition coefficients as a measure of bioconcentration potential of crude oil compounds in fish

and shellfish. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 33(5):561-567.

Omori T, Jigami Y, Minoda Y (1975) Isolation, identification and substrate assimilation specificity of some aromatic hydrocarbons utilizing bacteria. *Agricultural and biological chemistry*, 39:1775-1779.

Parlar H, Coelhan M, Vaughan D, Czermak P, Kohler U, Korte F (1983) Gas phase-mass analyzer system for the determination of the photostability of organic compounds under simulated tropospheric conditions. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 315(7):605-609.

Pellizzari ED, Castilo NP, Willis S, Smith D, Bursey JT (1979) Identification of organic components in aqueous effluents from energy-related processes. In: Van Hall CE, ed. *Measurement of organic pollutants in water and wastewater: Symposium on Water, June 1978, Denver, CO.* Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, ASTM Committee D19, pp. 256-274 (ASTM Special Technical Publication 686).

Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 46(1):63-77.

Putnam DL (1987) *Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells -- test article: Cumene.* Bethesda, MD, Microbiological Associates, Inc. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Study No. T4786.337012; TSCA section 4 submission 40-8792123).

Ravishankara AR, Wagner S, Fischer S, Smith G, Schiff R, Watson RT, Tesi G, Davis DD (1978) A kinetics study of the reaction of OH with several aromatic and olefinic compounds. *International journal of chemical kinetics*, 10:783-804.

Research Triangle Institute (1989) *Metabolism, disposition and pharmacokinetics of cumene in F-344 rats following oral, IV administration or nose-only inhalation exposure*. Research Triangle Park, NC. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Study No. 3543; TSCA section 4 submission 40-8992171).

Robinson D, Smith JN, Williams RT (1955) Studies in detoxication: the metabolism of alkylbenzenes isopropylbenzene (cumene) and derivatives of hydrotropic acid. *Biochemical journal*, 59:153-159.

Rogerson A, Shiu WY, Huang GL, Mackay D, Berger J (1983) Determination and interpretation of hydrocarbon toxicity to ciliate protozoa. *Aquatic toxicology*, 3(3):215-228.

Sabljic A (1987) The prediction of fish bioconcentration factors of organic pollutants from the molecular connectivity model. *Zeitschrift für die Gesamte Hygiene und Ihre Grenzgebiete*, 33(10):493-496 (in German).

Sasaki S (1978) The scientific aspects of chemical substances control law in Japan. In: Hutzinger O, Van Letyoeld LH, Zoeteman BCJ, eds. *Aquatic pollutants: Transformation and biological effects*. Oxford, Pergamon Press, pp. 282-298.

Sato A, Nakajima T (1979) Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *British journal of industrial medicine*, 36(3):231-234.

Sato A, Nakajima T (1987) Pharmacokinetics of organic solvent vapors in relation to their toxicity. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 13(2):81-93.

Sauer TC, Jr (1981) Volatile liquid hydrocarbon characterization of underwater hydrocarbon vents and formation waters from offshore

production operations. *Environmental science and technology*, 15(8):917-923.

Seila RL (1979) *Nonurban hydrocarbon concentrations in ambient air north of Houston, TX.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA 600/3-79-101; NTIS PB 298-227).

Senczuk W, Litewka B (1976) Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. *British journal of industrial medicine*, 33:100-105.

Shackelford WM, Cline DM, Faas L, Kurth G (1983) An evaluation of automated spectrum matching for survey identification of wastewater components by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 146:15-27.

Sipes IG, Gandolfi AJ (1991) Biotransformation of toxicants. In: Klassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. *Casarett and Doull's toxicology*, 4th ed. New York, NY, McGraw-Hill, pp. 88-126.

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS (1951) Range finding toxicity data: List IV. *American Medical Association archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 4:119-122.

Snider EH, Manning FS (1982) A survey of pollutant emission levels in waste waters and residuals from the petroleum refining industry. *Environment international*, 7(4):237-258.

SRI International (1986) *1986 directory of chemical producers: United States of America.* Menlo Park, CA, pp. 568-569.

Steurmer DH, Ng DJ, Morris CJ (1982) Organic contaminants in groundwater near an underground coal gasification site in northeastern Wyoming. *Environmental science and technology*, 16(9):582-587.

Tanii H, Huang J, Hashimoto K (1995) Structure-acute toxicity relationship of aromatic hydrocarbons in mice. *Toxicology letters*, 76:27-31.

Tegeris JS, Balster RL (1994) A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. *Fundamental and applied toxicology*, 22:240-250.

Teply J, Dressler M (1980) Direct determination of organic compounds in water using steam-solid chromatography. *Journal of chromatography*, 191:221-229.

UK DOE (1994) *Environmental hazard assessment (EHA): Cumene*. Garston, United Kingdom Department of the Environment, Directorate for Air, Climate, and Toxic Substances, Toxic Substances Division.

Union Carbide Corp. (1985) *Range finding tests on cumene (isopropylbenzene). Unpublished data.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Industrial fellowship 274-12; TSCA section 8(d) submission 878214980).

US EPA (1987) *Health and environmental effects document for cumene*. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, for the Office of Solid Waste and Emergency Response, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, dated August 1987.

US EPA (1988) Cumene; final test rule. *Federal register*, 53(144):28195-28206.

US EPA (1991a) *Alpha 2μ-micro-globulin: Association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the rat.* US Environmental Protection Agency, September 1991 (EPA/625/3-91/019F).

US EPA (1991b) *Increased incidence of ecchymosis in a developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in New Zealand white rabbits.* Memorandum dated November 23, 1991, from J. Seed, Health and Environmental Review Division, US Environmental Protection Agency, to G.E. Timm, Chemical Testing Branch, Existing Chemical Assessment Division, US Environmental Protection Agency, Washington, DC. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (TSCA section 4 submission 40-8992172).

US EPA (1996) *Test methods for evaluating solid waste, physical and chemical methods, Final Update III*, 3rd ed. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (SW-846).

US EPA (1997) *Integrated Risk Information System (IRIS) online* at http://www.epa.gov/iris (including the *Toxicological review of cumene in support of summary IRIS information*, National Center for Environmental Assessment, Cincinnati, OH). Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

Van der Linden AC (1978) Degradation of oil in the marine environment. *Developments in biodegradation of hydrocarbons*, 1:165-200.

Walker JD, Calomiris JJ, Herbert TL, Colwell RR (1976) Petroleum hydrocarbons: degradation and growth potential for Atlantic Ocean sediment bacteria. *Marine biology*, 34:1-9.

Ward DJ (1965) Cumene. In: Standen A, ed. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 2nd ed. Vol. 6. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 543-546.

Ward DJ (1979) Cumene. In: Standen A, ed. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. Vol. 7. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 286-290.

Westrick JJ, Mello JW, Thomas RF (1984) The groundwater supply survey. *Journal of the American Water Works Association*, 76:52-59.

Williams RT, Ziegenfuss PS, Lee CM (1993) Aerobic biodegradation of cumene: an ecocore study. *Environmental toxicology and chemistry*, 12:484-492.

Windholz M, ed. (1983) *The Merck index*, 10th ed. Rahway, NJ, Merck and Co., Inc., p. 375.

Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Archives of industrial health*, 14:387-398.

Yamada K, Horiguchi S, Takahashi J (1965) The utilization of hydrocarbons by microorganisms. VI. Screening of aromatic hydrocarbon-assimilating microorganisms and cumic acid formation from *p*-cumene. *Agricultural and biological chemistry*, 29(10):943-948.

Yang LL (1987) *CHO/HGPRT mutation assay; test article: Cumene.* Bethesda, MD, Microbiological Associates, Inc. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (Study No. T4786.332010; TSCA section 4 submission 40-8792124).

付録１　原文書

US EPA (1997) : 米国環境保護庁 (US EPA)の統合的リスク情報システム (Integrated Risk Information System：IRIS) オンライン http://www.epa.gov./iris (オハイオ州シンシナティ国立環境評価センター (National Center for Environmental Assessment)(IRIS 情報要約を裏付けるクメンの毒性レビューを含む)

本評価と他の最近（～1996 年）の IRIS 評価が受けたピアレビューには、内部（すなわち、米国環境保護庁）と外部レビュー回覧が含まれている。外部審査員の意見とそれへの反応は「毒性レビュー」の記録事項である。IRIS レビュー手順のその他の状況は Mills および Foureman (1998)で説明されている。

US EPA (1987) : クメンの健康・環境影響資料、1987 年 8 月、国立環境評価センター (National Center for Environmental Assessment)、健康・環境評価部 (Office of Health and Environmental Assessment)、米国環境保護庁 (US Environmental Protection Agency)

US EPA (1987)報告は IRIS 資料のための増補参照源として利用されている。

UK DOE (1994) : 環境危険性評価計画 (EHA) : クメン、有害物質部局、空気・天候・有害物資理事会 (Directorate for Air, Climate, and Toxic Substances)、英国環境省、ガーストン

Environmental hazard assessment (EHA) : クメンのレビュー文書は、建築研究所 Building Research Establishment（英国環境省）および陸生生態学研究所 Institute of Terrestrial Ecology（自然環境研究会議 Natural Environment Research Council）によって起草され、著者としては I.R. Nielsen, J. Diment および S. Dobson であった。草案文書は英国内と国際的にピアレビューされた。意見と追加資料は A.L. Barton（米国環境保護庁）、C.B. Buckley（南西域水道局 South Western Water Services、英国）、J.H. Duffus（ヘリオット･ワット大学、エディンバラ、英国）、D. Keating（健康安全管理庁、英国）、S. Killeen（国家河川管理委員会 National Rivers Authority、英国）、J.S. Lawson（ICI 社、英国）、P. Matthiessen（農漁食糧省 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food、英国）、H.A. Painter（Freshfield Analysis 社）、N. Passant（貿易産業省 Department of Trade and Industry、英国）、T. Sheils（環境省、英国）および G. Thom（米国環境保護庁）から受理されて、最終文書に組み込まれた。本文書は 1994 年に公表され、1993 年までの公表・未発表の資料を網羅している。

付録２　CICAD のピアレビュー

クメンに関する CICAD 草案を、IPCS の各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡を取って、国際化学物質安全性計画 IPCS により認定されている専門家ばかりでなく、機関および組織にも審査のために送付した。コメントを下記の機関から受け取った。

Commission of the European Communities, Directorate-General, Luxembourg

Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine (BgVV), Berlin, Germany

GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberscheissheim, Germany

Health & Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Institut de Recherches en Santé et Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Canada

Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Institute of Terrestrial Ecology, Cambridgeshire, United Kingdom

Joint Food Safety and Standards Group, London, United Kingdom

National Chemicals Inspectorate, Solna, Sweden

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, Australia

National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

National Institute of Public Health, Czech Republic

United States Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental

Health Sciences

United States Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment; Region VIII

付録 3　CICAD の最終検討委員会

1998 年 12 月 8～11 日

米国、ワシントン DC

会議参加者

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden (*Vice-Chairperson*)

Mr R. Cary, Toxicology Unit, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom (*Rapporteur*)

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

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr G. Foureman, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

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

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

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

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr E.V. Ohanian, Office of Water/Office of Science and Technology, Health and Ecological Criteria Division, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Observers

Dr K. Austin, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr I. Daly (ICCA representative), Regulatory and Technical Associates, Lebanon, NJ, USA

Ms K.L. Lang (CEFIC, European Chemical Industry Council, representative), Shell International, London, United Kingdom

Ms K. Roberts (ICCA representative), Chemical Self-funded Technical Advocacy and Research (CHEMSTAR), Chemical Manufacturers Association, Arlington, VA, USA

Dr W. Snellings (ICCA representative), Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr M. Sweeney, Document Development Branch, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr M. Baril, Institut de Recherches en Santé et Sécurité du Travail du Québec (IRSST), Montreal, Quebec, Canada

Dr H. Galal-Gorchev, Chevy Chase, MD, USA

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.G. Liteplo, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland