IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.5　　Limonene　(1998)

世界保健機関 国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部

2001

国立医薬品食品衛生研究所　安全性予測評価部

2024 改訂

目　　次

はじめに

１．要約　２

２．物質の同定、物理的・化学的特性　３

３．分析方法　４

４．ヒトおよび環境中への暴露源　４

５．環境中における移行、分布および変換　５

６．環境中濃度とヒトへの暴露　７

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　１１

８．実験動物と*in vitro*試験系に対する影響　１２

９．ヒトへの影響　１５

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　１６

１１．影響評価　１８

１２．国際機関によるこれまでの評価　２０

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　２１

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　２１

REFERENCES　２１

付録１　出典資料　３５

付録２　CICADのピアレビュー　３６

付録３　CICADの 最終レビュー組織のメンバー　３７

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.5　リモネン（Limonene）

序言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/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)、環境暴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（ICSC0918）が原本のCICADに添付されており、本訳中ではリンク先を示している。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潅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、場合によっては抗酸化剤の添加は、リモネンのアレルゲン性にとって重要である可能性がある。

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、コレステロール値、および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－リモネンへの暴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α2μ－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*in vitro*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拠はない。

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暴露源である。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。現在の暴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。生分解が好気的条件下では起こるが、嫌気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暴露される。蒸気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 (parts per million) のレベルで明らかにされた。測定された環境濃度は通常約0.1－2 ppb (0.6－11 μg/m^3) 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つかっていない。

２． 同定および物理的･化学的特性

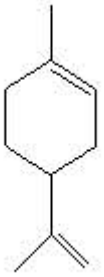
リモネンは室温で無色の液体である。リモネンの構造式を下に示す。化学的には2種の光学異性体d-および1-リモネンとして存在し、ラセミ混合物のジペンテンである。市販のd-リモネンの純度はおよそ90～98%である。

表1　リモネンの物理的･化学的特性[a]

	d-リモネン	*l*-リモネン	ジペンテン
CAS no.	5989-27-5	5989-54-8	138-86-3
化学名	(R)-1-メチル-4-(1-メチルエテニル)シクロヘキセン	(S)-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	$C_{10}H_{16}$	$C_{10}H_{16}$	$C_{10}H_{16}$
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（g/cm3、20℃）	0.8411	0.8422	0.8402
蒸気圧（Pa、20℃）	190	190	190
水に対する溶解性 (mg/L、25°C)	13.8[b]	-	-
ヘンリー定数 (kPa m^3/mol、25°C)	34.8[c]	-	-
Log K_{ow}	4.23[d]	-	4.83[e] (リモネン)

[a]換算率：1 ppm = 5.56 mg/m^3；1 mg/m^3 = 0.177 ppm.
[b]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.
[c]計算値 (ENVIROFATE database, Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, and Syracuse Research Corporation[SRC],New York,NY,1995).
[d]計算値 (US EPA,1990a,1994).
[e]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)、α-ピネン(2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]-hept-2-ene)、β-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)、Δ3-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とそれに続く二硫化炭素による脱離 (Searle,1989)、または吸着剤Tenax (JansonおよびKristensson,1991) あるいは多層固体捕集管 (Chanら,1990) とそれに続く熱脱離させることによって捕集できる。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 μg/m^3 (Searle,1989)、血液では1.4 μg/L (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。サンプルをカラムに注入すると、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)。リモネンの高速液体クロマトグラフィ法も開発されている (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、ある種の樹木や潅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、ディル、キャラウェイ、フェンネル、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1～10 μg/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）からの排出速度は、カリフォルニア州セントラルバリーにおいて0.4～2.5 mg/g (乾燥葉重量) / 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作付けは、10年以内には年間73キロトンまで増加す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[1]。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[2]。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。

[1]出典:Environmental Chemicals Data and Information Network (ECDIN). Ispra, Italy,CEC Joint Research Centre(1993).

[2]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).

5. 環境中における移行、分布および変換

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す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、土壌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壌吸着係数 (K_{oc}) は1030～4780の範囲にある[3]。ヘンリー定数から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[3]。

水生環境では、リモネンは堆積物や浮遊有機物に吸着し、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[3]。モデル河川（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[3]。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[3]、このことに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1,000日を越えるものと推定された[4]。リモネンの生物分解は、カンキツ緑かび病菌 Penicilliumdigitatum、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よう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供したに過ぎなかった。しかし、標準的試験による好気的条件下(OECD301C “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、好気的汚水処理をシミュレートした試験で(OECD303 A “Simulation Test-Aerobic Sewage Treatment:Coupled UnitsTest”;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。

[3] 出典：Hazardous Substances Data Bank. Bethesda,MD,National Library of Medicine(1995).

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

生分解は嫌気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d-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d-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d-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可能性がある (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) も生成させる可能性がある。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)。d-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出は、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、あるいは排出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）、オゾンの濃度の上昇につながる可能性がある (Altshuller,1983;Fehsenfeldら,1992)。

表２　d-リモネンのヒドロキシル・ラジカル (OH)、オゾン (O_3)、硝酸ラジカル (NO_3)との気相反応における速度定数および寿命

物質	濃度	寿命	速度定数	参考文献
	(molecules/cm^3)[a]	(hours)	(cm^3 molecule^{-1} s^{-1})	
OH	1×10^6(0.04 ppt)	0.32	9.0×10^{-10}	Winerら,1976
	4×10^6 (0.16 ppt)	0.5	1.4×10^{-10}	Atkinsonら,1984;Winerら,1984
	1×10^6 (0.04 ppt)	1.6	1.7×10^{-10}	Atkinson,1990
	1×10^6 (0.04 ppt)	2	1.4×10^{-10}	AtkinsonおよびCarter,1984
	1×10^6 (0.04 ppt)	2	1.4×10^{-10}	Atkinsonら,1984;Winerら,1984
O_3	200 ppb	0.18	6.4×10^{-16}	Atkinsonら,1984;Winerら,1984
	7×10^{11}	0.5[b]	5.4×10^{-16}	Klöpfferら,1988
	30 ppb	0.6	6.4×10^{-16}	Atkinsonら,1984 ; Winerら,984
	7×10^{11}	0.62	6.4×10^{-16}	Atkinson,1990
	7×10^{11}	0.67	6.0×10^{-16}	AtkinsonおよびCarter,1984
	7×10^{11}	1.9	2.09×10^{-16}	Atkinsonら,1990
	7×10^{11}	2.6	1.53×10^{-16}	NoltingおよびZetzsch,1988
NO_3	100 ppt	0.015 (0.9 min)	7.7×10^{-12}	Atkinsonら,1984;Winerら,1984
	2.4×10^8	0.08 (5min)	1.4×10^{-11}	AtkinsonおよびCarter,1984
	2.4×10^8	0.09 (5.3min)	1.3×10^{-11}	Atkinson,1990
	10 ppt	0.15 (9min)	7.7×10^{-12}	Atkinsonら,1984;Winerら,1984

[a]特に表示しない限り
[b]半減期(時間)

6. 環境中濃度とヒトへの暴露

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の考えられている (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、1.6×10^{-4}～2.2 ppb (0.9 ng/m^3～12.2μg/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 (0.6～1.1 μg/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 μg /m^3) であったことに基づいて (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)、都会/郊外の典型的なリモネン濃度はおそらく0.1～2 ppb (0.6～11.1 μg/m^3) の範囲である。クラフトパルプ工業、石砕木パルプ生産地、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0.3～41000 ppbの範囲であった (1.7

μg/m^3～240 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,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、それぞれ最大20と15 ng/Lの濃度のリモネンが含有されていた (Desideriら,1991)。フロリダ州で木炭および松ヤニ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 μg/gまで、地下水中には1～130 μg/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)。

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	参考文献
大気、農村地帯	0.036 μg/m^3 (6.4×10^{-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	Helmig & Arey, 1992
	0.49 ng/L (8.7×10^{-2} ppb)	Monte Cimini、イタリア、（森林地帯）	Ciccoioli ら, 1992
	検出	Eggegebirge、North Rhine-Westfalia、ドイツ、1988 年（森林地帯）	Helmig ら, 1989
	40 ppbC[a] (25μg/m^3)[a]	グルジア共和国の森林地帯、1979 年７月	Shaw ら, 1983
	0.030 ppb	ロッキー山脈、コロラド州、7～12 月の日中平均、1982 年	Roberts ら, 1985
	0.072 ppb	ロッキー山脈、コロラド州、7～12 月の夜間平均、1982 年	Roberts ら, 1985
	0.002～0.13 ppb	ロッキー山脈、コロラド州、7～12 月の夜間範囲、1982 年	Roberts ら, 1985
	検出	コロラド州西部	Hutte ら, 1984
	0.34 μg/m^3 (6.0×10^{-2} ppb)	ドイツ東部、7 月（森林地帯）	Ciccoioli ら, 1993
	1.16 μg/m^3 (0.20 ppb)	ネパール、9～10 月、1991 年	Ciccoioli ら, 1993
	1.3～7.3 μg/m^3(0.23～1.3 ppb)	森林、Jönköping、スウェーデン、6～7 月夜間、1983 年	Petersson, 1988
	0.1～2.2 ppb (0.6～12.2 μg/ m^3)	森林、ケベック北西部、カナダ、7 月、1983 年	Clement ら, 1990
	検出	黒い森(Black Forest)の南部、ドイツ、11～1 月(1984～1985 年)	Jüttner, 1986
	0.9～89 ng/m^3(1.6×10^{-4} ～1.6×10^{-2} ppb)	黒い森(Black Forest)の南部、ドイツ、3～12 月、1985 年	Jüttner, 1988
	<0.05 ～ 0.25 ng/L (<8.8×10^{-3} ～ 4.4 ×10^{-2} ppb)	Speulderbos の森、オランダ、夏季、1992 年	Peters ら, 1994
	0～0.5 ppb	Järlisa、スウェーデン、6 月、1989 年	Janson & Kristensson, 1991
大気、都会／郊外	非検出[b]～0.36 μg/m^3 (非検出～6.4×10^{-2} ppb)	リバーサイド市街地、カリフォルニア州、6 月、1990 年	Helmig & Arey, 1992
	0.14 ng/L (2.5×10^{-2} ppb)	Montelibretti、イタリア（郊外地域）	Ciccoioli ら, 1992
	0～5.7 ppb (0～31.7 μg/m^3)	ヒューストン、テキサス州	Bertsch ら, 1974
	<1～11 μg/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 μg/m^3 または 0.2 ppb）	De Bortoli ら, 1986
	検出	レニングラード、ロシア、夏～秋、1976 年	Ioffe ら, 1977
	検出	デンバー、米コロラド州、1～2 月、1984 年	Hutte ら, 1984
	非検出～2.0 ng/m^3 (非検出～3.5×10^{-4} ppb)	Tübingen、ドイツ、3～4 月、1985 年（郊外）	Jüttner, 1988

	検出	ソビエト連邦の大都市 6 ヶ所[c]、1977 年	Ioffe ら, 1979
大気、排気	1.7〜10 ×100 μg/m^3(0.3〜1.8×10^3 ppb)	都市ゴミ堆肥施設の 8 ヶ所、アメリカ合衆国	Eitzer, 1995
	2〜240 mg/m^3 (3.5×10^2〜4.1×10^4 ppb)	埋立地 8 ヶ所、英国 （平均約 101 mg/m^3 または 1.8×10^4 ppb）	Young & Parker, 1983
	検出	ゴミ処理場、シンガポール	Koe & Ng, 1987
	1.9〜14 μg/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	Strömvall, 1992
	3.8〜39 μg/m^3(0.67〜6.9 ppb)	石砕木パルプ生産地からの風下の外気、 スウェーデン、1989 年	Strömvall, 1992
水、海	2〜40 ng/L	メキシコ湾[d]、1977 年	Sauer, 1981
	0.55 ng/L (平均)	バルセロナ、地中海、スペイン、1986 年	Gomez-Belinchon ら, 1991
	4.4 ng/L (平均)	Vilanova-Sitges、地中海、スペイン、1986 年	Gomez-Belinchon ら, 1991
	非検出〜20 ng/L	テラノヴァ湾、南極大陸、1988〜1989 年、 海水（平均 5.4 ng/L）	Desideri ら, 1991
	非検出〜82 ng/L	テラノヴァ湾、南極大陸、1988〜1989 年、 粒子状物質	Desideri ら, 1991
	84 ng/L	Resurrection 湾、アラスカ州、6 月、1985 年	Button & Jüttner, 1989
	0.47 ng/L	Resurrection 湾、アラスカ州、6 月、1986 年	Button & Jüttner, 1989
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	Gomez-Belinchon ら, 1991
	1600 ng/L (平均)	Besös 川、バルセロナ、スペイン、1985〜1986 年	Gomez-Belinchon ら, 1991
	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	Bertsch ら, 1975
	検出	Lee 川、ロンドン、英国	Waggott, 1981
	検出	Glatt 川、スイス、1975 年	Zürcher & Giger, 1976
水、河口域	25〜633 ng/L	Southampton Water 入江、英国	Bianchi ら, 1991
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）	Barber ら, 1988
	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、Gainsville、フロリダ州	McCreary ら, 1983
水、飲料水	0.03 μg/L	アメリカ合衆国の 13 都市（13 都市中 1 都市で検出）	Keith ら, 1976
	検出	英国（14 試料中 5 試料で検出）	Fielding ら, 1981
	187 μg/kg (1.87×10^5 ng/L)	カナダ、ビン詰め飲料水（182 試料中 1 試料で検出）	Page ら, 1993
水、下水および 埋立地浸出水	非検出〜20μg/L	流入廃水、下水処理場、Göteborg、スウェーデン、 1989〜1991 年	Paxéus ら, 1992
	10〜220 ppb (10×10^3〜220×10^3 ng/L)	クラフト工場の曝気沼	Wilson & Hrutfiord, 1975
	非検出	流出廃水、下水処理場、スウェーデン、 1989〜1991 年	Paxéus ら, 1992
	検出	工業の埋立地浸出液、アメリカ合衆国	Venkataramani & Ahlert, 1984
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）	Desideri ら, 1991
堆積物	105〜807 ng/kg	Southampton Water 入江、英国	Bianchi ら, 1991
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 Gainsville、フロリダ州、アメリカ合衆国	McCreary ら, 1983

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	Wilt ら, 1988
魚	検出	Las Vegas Wash のコイ、アメリカ合衆国	Hiatt, 1983
	非検出	コロラド川のニジマス、アメリカ合衆国	Hiatt, 1983

[a] 粒子性炭素 (particulate carbon) に基づくテルペン類の平均濃度

[b] 検出されず

[c] Baku,Kemerovo,Leningrad,Murmansk,TashkentおよびTblisi

[d] ミシシッピー川河口近辺とルイジアナ陸棚

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に基づいて、一般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、ここで概説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、摂取量には個人間にかなりの変動がある。合衆国の一日一人当たりのd-リモネン消費量に基づいて、一般の人々の食品からのd-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 μg/m^3 (平均140 μg/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 μg/m^3 (平均18μg/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の調査では、屋内空気の算術平均リモネン濃度は40 μg/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 μg/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。

一般の人々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 μg/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 mg/m^{3}であるとの仮定、平均体重64 kgの成人男女の1日の空気の吸入量が22 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。一般の人々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d-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 mg/m^3 (平均28 mg/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 mg/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。

職業性暴露によるリモネンの推定吸入量は、屋内および屋外空気に関して同じ基準で計算した。1日24時間のうち8時間を職場で過ごすと仮定し、空気濃度はスウェーデンにおける職業性暴露の限度値である150 mg/m^3 (国内労働安全衛生委員会National Board of Occupational Safety and

Health,1993)とした。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 mg/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

d-リモネンは血液と空気の間の分配係数が高く($\lambda_{血液/空気}$=42)、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^{3}の濃度でd-リモネンに暴露されたとき、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[^{3}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し、容易に代謝される。血液からのクリアランスは450 mg/m^{3}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)。油/血液分配係数が高く、排泄が遅い段階で半減期が長いことから、脂肪組織への親和性が高いことが示唆される（Falkら,1990；Falk Filipssonら,1993)。ラットでは、[^{14}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ごくわずかであった (Igimiら,1974)。腎臓の性質およびd-リモネンの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-リモネン濃度当量は雌より雄で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α2μ-グロブリンに結合していた (Lehman-McKeemanら,1989;Lehman-McKeemanおよびおよび Caudill,1992)。

d-リモネンの生体内変換は多くの種族で研究され、いくつかの代謝経路が考えられる（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-エポキサイ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^{3}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%が未変化のままで呼気中に排泄され、尿中にはおよそ0.003%が未変化のままで排泄された。男性ボランティアに1.6 g [$_{14}$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)。

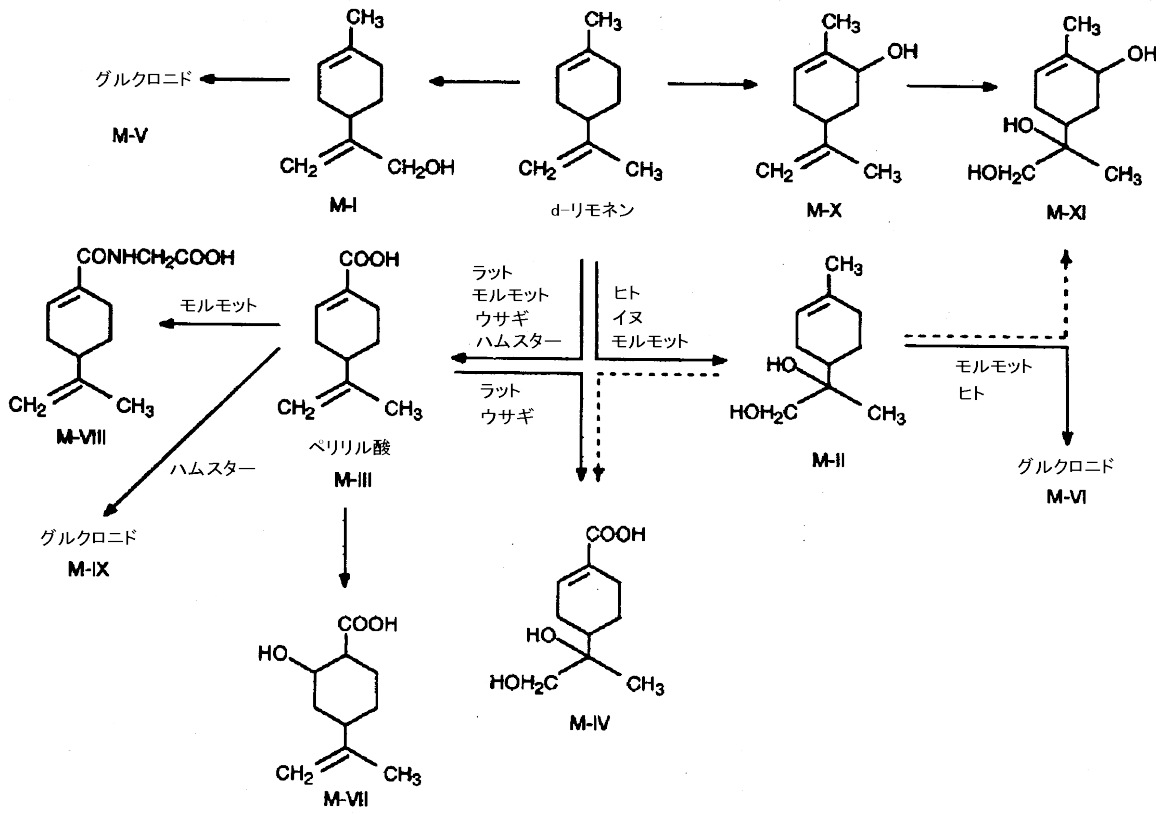


図１*d*-リモネンの考えられる代謝経路

Kodamaら(1976)より

M-I, p-Mentha-1,8-dien-1O-ol ； M-II, p-menth-1-ene-8,9-diol ； M-IV, perillic 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-hyroxy-p-menth-8-en-7-oic acid ； M-VIII, perillylglycine ； M-IV, perilyl-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*試験系に対する影響

8.1 単回暴露

げっ歯類における経口、皮下、静脈内投与によるd-リモネンの急性毒性は、LD_{50}値の大きさによるとかなり低い（表4）。LD_{50}値は、ラットに対するd-リモネン又はd/l-リモネンの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約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体重の投与で胆汁流量の増加(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、ヘキソバルビタール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*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-リモネンが感作物質であ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）をモルモットを用い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）で試験したところ、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_{50} (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[a]	Tsuji ら,1974
マウス (雌/雄）	腹腔、3 日	d	3.1/3.0[a]	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[a]	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

[a] ml/kg 体重から計算

8.3 短期暴露

雌ラットにリモネンを（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、肝シトクロム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、エポキシド・ヒドラターゼ活性の増大が認められた (Maltzmanら,1991)。また、飼料中リモネン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ー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-リモネンを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（シトクロムP-450、シトクロム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）することによって、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（NOAEL）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、悪心および嘔吐を引き起こした (Tsujiら,1975a)。イヌにd-リモネンを1.2 mL/kg体重/日の用量で6ヶ月経口投与（約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、$B6C3F_1$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。しかし、雌ラットまたは雌雄のマウスでは発がん性の証拠はなかった。雄ラットの腎臓における発がん作用は、α2μ-グロブリン関連している。雄のF344ラットを用い、d-リモネンが腎細胞増殖を持続的にもたらし、腎腺腫への進行を促進させ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）した (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α2μ-グロブリンが必要であるかを判定するために、雄のα2μ-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対し、d-リモネンに暴露されたα2μ-グロブリン欠損ラットでは、腫瘍又は前腫瘍性病変の発生率の増加はなかった。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*アッセイで、0.3〜3333 µg/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+/-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)、シリアンハムスターの胚細胞を悪性形質転換させることもなかった (Pienta,1980)。*In vitro*での一試験で、ベンゾ(a)ピレンに暴露すると、d-リモネン (21.9 µmol/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 (Steel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*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) したところ、体重の低下と母親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) したところ、母体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。最高用量で母親に死亡例および体重増加の低下が認められ、中間用量では母体発育が低下した (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において、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-リモネンへの暴露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確認す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ていない。入手可能なデータはボランティアを対象とした試験から得られたものである。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、湿潤作業による感染症 (Beermanら,1938;Schwartz,1938;Birminghamら,1951) のような交絡因子が、リモネン暴露後に報告されている影響の原因となった可能性がある。8人の被検者いずれも、10、225また450 mg/m^{3}のd-リモネンへの2時間の吸入暴露の間に、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種のパッチテストシステム (Finn chamber, Hill Top patch,Van der Bend chamber,Webril patch) の感度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おおまかに基づき、ヒトの皮膚での反応性に相当するよう修正された採点方式により、塗布前、パッチを除去直後、1、24、48および72時間後について評価された。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)。ボランティアへの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変化（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、テレビ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した知見であった (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. 実験室と自然界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、大体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_{50}=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)がミミズへのリモネン4.2 ppm (mg/kg)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_{50}>5,620 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
藻類			
緑藻類[a]	96-h NOEC；静水	4.08	US EPA,1990a
甲殻類			
ミジンコ（Daphnia magna)[b]	48-h LC_{50}；流水	0.577 (0.49～0.672)	US EPA,1990b
	48-h EC_{50}；流水	0.421	
ミジンコ（Daphnia magna)[c]	急性 LC_{50}	39 ppm	US EPA,1994
ミジンコ（D. magna)[a]	48-h LC_{50}；流水 48-h EC_{50}；流水	31 (27.5～34.8)	US EPA,1990b
	48-h EC_{50}；流水	28.2	
ミジンコ（Daphnia pulex)[b]	48-h EC_{50}；流水	0.730	US EPA,1990a
ミジンコ（D. pulex)[c]	48-h EC_{50}；静水	69.6	Passino および Smith,1987
ミジンコ属[b]	21-d NOEC；構造活性相関分析	0.15	US EPA,1990 a
魚類			
ファットヘッドミノー Fathead minnow (Pimephales promelas)[b]	96-h LC_{50}；静水	0.702 (0.61～0.796)	US EPA,1990 b
ファットヘッドミノー Fathead minnow (P. promelas)[b]	96-h LC_{50}；流水	0.720 (0.61～0.839)	US EPA,1990 b
	96-h EC_{50}；流水	0.688 (0.60～0.782)	
ファットヘッドミノー Fathead minnow (P. promelas)[b]	96-h LC_{50}；流水	38.5 (35.4～41.8)	US EPA,1990 a,b
	96-h EC_{50}；流水	28.2	
魚[c]	急性 LC_{50}	80 ppm	US EPA,1994
魚[b]	96-h LC_{50}；流水	0.711	US EPA,1990 a
ゴールデンオルフェ Golden orfe (Leuciscus idus)[a]	48-h LC_{50}	32	Roth,1990
昆虫			
Water hyacinth weevil (Neochetina eichhorniae、60%、N.bruchi、40%)[b]	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 (Culex quinquefasciatus)[c]	2 令幼虫 (23 ～ 33°C)、72-h LC_{50}；静水	6.6～26.1 ppm	Mohsen ら,1989
	4 令幼虫 (23 ～ 33 ° C)、72-h LC50；静水	7.8～30.6 ppm	Mohsen ら,1989

[a] d/l-リモネン

[b] d-リモネン

[c] 光学異性体については特定されていない。

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
昆虫			
ネコノミ (Ctenocephalides felis)[a、b]	成虫 LD_{50}；接触	160 (157～163) µg/cm2	Hink および Fee,1986

	成虫 LD_{50}；蒸気	259 (234～281) µg/cm2	
	蛹 LD_{50}；接触	376 (259～468) µg/cm2	
	幼虫 LD_{50}；接触	226 (221～231) µg/cm2	
	卵、全卵死亡；接触	65 µg/cm2	
まだら色ネキリムシ (Peridroma saucia)[b]	幼虫；蛹化の有意な阻害；混餌	人工餌中 0.2%リモネン	Harwood ら,1990
チャバネゴキブリ (Blattella germanica L.)[b]	成虫 24-h LD_{50}；体表	700 (610～810) µg/虫	Karr および Coats, 1988
	成虫 24-h LC_{50}；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 (B. germanica L.)[b]	生育速度に影響；餌	餌中 1～25%リモネン	Karr および Coats, 1992
	EC_{50}、卵嚢未成熟；体表暴露	0.68 mg/卵嚢	
	繁殖に影響せず；混餌	餌中 25%リモネン	
	体表暴露	0.84 mg/ゴキブリ	
	蒸気暴露	空気中濃度 5 mg/L	
ココクゾウムシ (Sitophilus oryzae L.)[b]	成虫 24-h LC_{50}；燻蒸	19.0 (13.2～27.3) ppm	Karr および Coats, 1988
イエバエ (Musca domestica L.)[b]	25-h LD_{50}；体表	90 (70～130) µg/イエバエ	Karr および Coats, 1988
Western corn rootworm (Diabrotica virgifera virgifera LeConte)b	卵 72-h LC_{50}；処理基板に接触	1.8 (0.8～2.9) %リモネン	Karr および Coats, 1988
	幼虫 72-h LC_{50}；処理土壌に接触	12.2 (4.5～32.6) ppm	
クモおよび同系統			
エゾマツハダニ (Oligonychus ununguis (Jacobi))、[c] 雌の成虫	24-h LC_{50}；蒸気	24.5 ppm	Cook,1992
	産卵の有意な低下	5 ppm	
分節からなる虫			
ミミズ (Eisenia foetida Savigny)[b]	48-h LC_{50}	6.0(5.1～7.1)ppm	Karr ら,1990
	亜致死性の影響	4.2 ppm	
鳥類			
コリンウズラ (Colinus virginianus)[d]	亜急性 LC_{50}；混餌	>5 620 ppm	US EPA,1994

[a] ノミをリモネン処理したろ紙に直接、又はろ紙からのリモネン蒸気に暴露させた。

[b] d-リモネン

[c] l-リモネン

[d] 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α2μ－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)。曲尿細管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 (Swenbergら,1992) して、尿細管細胞の細胞質におけるα2μ-グロブリン蓄積に関連した (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α2μ-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α2μ-グロブリンの消化が阻害され、ネフロンのP2セグメントのリソソームに、雄ラット特異的タンパクが蓄積する (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、α2μ-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)。α2μ-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。α2μ-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、α2μ-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示唆している。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、雄ラットで典型的にみられるα2μ-グロブリン又は極めて密接に関係するタンパクを大量に産生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*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拠はない。

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不足しているため、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な暴露源 (96%) であると考えられており、周囲の空気からの寄与はおよそ4%である。リモネンの皮膚からの摂取は推定されていない。

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、ラットへの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、動物種間の変動が10の不確定性係数（uncertainty factor）を用い、ヒトがリモネンを摂取した場合の1日当たり0.1 mg/kg体重の耐容摂取量をNOELから計算することができる。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

暴露推定値は使用パターンの関数として変化し、ここに示されるリスク特性は一例に過ぎない。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発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る可能性がある、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出は、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。蒸気暴露によるある種の陸生生物（すなわち、昆虫）に関する数少ない試験では、リモネンの影響が百万分率 (ppm) のレベルで明らかにされている。測定された環境濃度は通常約 0.1〜2 ppb (0.6〜11 $\mu g/m^3$) であり、大気中のリモネンへの直接暴露による陸生生物への急性毒性の影響のリスクが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LC_{50}=6.0 ppm；mg/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_{50}）であった。「汚染された」地域と「汚染されていない」地域の地表水のリモネン濃度は、この急性毒性値よりも少なくともそれぞれ約250倍と20000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ので、「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、所定の効果を達成させるのに必要なレベルでの使用、および食品中の許容可能なバックグランドレベルから生じるリモネンの1日の総摂取量は、当該委員会の見解では健康危害を示すほどではなかった。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、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. ヒトの健康保護と緊急アクション

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、
国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card （ ICSC0918 ）
(https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja) 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に回復する可能性が高いが、腎障害の検査所見は数ヶ月間続くことがある (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、火花を散らさ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。

ＣＩＣＡＤ原著にはリモネンの国際化学物質安全性カードが添付されているが
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=jaを参照されたい.

REFERENCES

Abraham WR, Hoffmann HMR, Kieslich K, Reng G, Stumpf B (1985) Microbial transformation

of some monoterpenoids and sesquiterpenoids. Ciba Foundation symposium, III:146-160.

Alden CL (1986) A review of unique male rat hydrocarbon nephropathy. Toxicologic pathology, 14:109-111.

Alden CL, Kanerva RL, Ridder G, Stone LC (1984) Pathogenesis of the nephrotoxicity of volatile hydrocarbons in the male rat. In: Advances in modern environmental toxicology. Vol. VII. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publ., pp. 107-120.

Altshuller AP (1983) Review: Natural volatile organic substances and their effect on air quality in the United States. Atmospheric environment, 17(11):2131-2165.

Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environmental and molecular mutagenesis, 16:55-137.

Arey J, Atkinson R, Aschmann SM (1990) Product study of the gas-phase reactions of monoterpenes with the OH radical in the presence of NO_X. Journal of geophysical research, 95(D11):18539-18546.

Arey J, Winer AM, Atkinson R, Aschmann SM, Long WD, Morrison CL, Olszyk DM (1991) Terpenes emitted from agricultural species found in California's Central Valley. Journal of geophysical research, 96(D5):9329-9336.

Ariyoshi T, Arakaki M, Ideguchi K, Ishizuka Y, Noda K, Ide H (1975) Studies on the metabolism of d-limonene (p-mentha-1,8-diene). III. Effects of d-limonene on the lipids and drug metabolizing enzymes in rat livers. Xenobiotica, 5:33-38.

Atkinson R (1990) Gas-phase tropospheric chemistry of organic compounds: a review. Atmospheric environment, 24A(1):1-41.

Atkinson R, Carter WPL (1984) Kinetics and mechanisms of gas-phase reactions of ozone with organic compounds under atmospheric conditions. Chemical reviews, 84:437-470.

Atkinson R, Aschmann SM, Winer AM, Pitts JN Jr (1984) Kinetics of the gas-phase reactions of NO_3 radicals with a series of dialkenes, cycloalkenes, and monoterpenes at 295 ± 1 K. Environmental science and technology, 18:370-375.

Atkinson R, Hasegawa D, Aschmann SM (1990) Rate constants for the gas-phase reactions of O_3 with a series of monoterpenes and related compounds at 296 ± 2 K. International journal of chemical kinetics, 22:871-887.

Austin CA, Shepard EA, Pike SF, Rabin BR, Phillips IR (1988) The effect of terpenoid

compounds on cytochrome P-450 levels in rat liver. Biochemical pharmacology, 37:2223-2229.

Bagley DM, Gardner JR, Holland G, Lewis RW, Regnier J-F, Stringer DA, Walker AP (1996) Skin irritation: Reference Chemicals Data Bank. Toxicology in vitro, 10:1-6.

Barber LB, Thurman EM, Schroeder MP (1988) Long-term fate of organic micropollutants in sewage-contaminated groundwater. Environmental science and technology, 22:205-211.

Becker KH, Brockmann KJ, Bechara J (1990) Production of hydrogen peroxide in forest air by reaction of ozone with terpenes. Nature, 346:256-258.

Beerman H, Fondé GH, Callaway JL (1938) Citrus fruit dermatoses. Archives of dermatology and syphilology (Chicago), 38:225-234.

Bertsch W, Chang RC, Zlatkis A (1974) The determination of organic volatiles in air pollution studies: characterization of profiles. Journal of chromatographic science, 12:175-182.

Bertsch W, Anderson E, Holzer G (1975) Trace analysis of organic volatiles in water by gas chromatography-mass spectrometry with glass capillary columns. Journal of chromatography, 122:701-718.

Bianchi AP, Varney MS, Phillips J (1991) Analysis of volatile organic compounds in estuarine sediments using dynamic head space and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of chromatography, 542:413-450.

Birmingham DJ, Campbell PC Jr, Doyle HN, McDonald JM (1951) Investigation of occupational dermatoses in the citrus fruit canning industry. Archives of industrial hygiene and occupational medicine, 3:57-63.

Borghoff SJ, Miller AB, Bowen P, Swenberg JA (1991) Characteristics of chemical binding to alpha2µ-globulin in vitro – evaluating structure-activity relationships. Toxicology and applied pharmacology, 107:228-238.

Button DK, Jüttner F (1989) Terpenes in Alaskan waters: concentrations, sources, and the microbial kinetics used in their prediction. Marine chemistry, 26:57-66.

Cachao P, Menezes Brandao F, Carmo M, Frazao S, Silva M (1986) Allergy to oil of turpentine in Portugal. Contact dermatitis, 14:205-208.

Calnan CD (1979) Allergy to dipentene in paint thinner. Contact dermatitis, 5:123-124.

Carlsson H, Andersson-Sköld Y, Antonsson A-B, Solyom P (1991) [Limonene - a solution of the environmental problems.] Swedish Environmental Research Institute (Report B 1030) (in Swedish, with English summary).

Chan CC, Vainer L, Martin JW, Williams DT (1990) Determination of organic contaminants in residential indoor air using an adsorption-thermal desorption technique. Journal of the Air & Waste Management Association, 40:62-67.

Chemical Daily (1994) [12394 chemical products.] pp. 1214-1215 (in Japanese).

Chemical Daily (1995) [12695 chemical products.] p. 1245 (in Japanese).

Ciccoioli P, Cecinato A, Brancaleoni E, Frattoni M (1992) Identification and quantitative evaluation of C_4-C_{14} volatile organic compounds in some urban, suburban and forest sites in Italy. Fresenius environmental bulletin, 1:73-78.

Ciccoioli P, Brancaleoni E, Cecinato A, Sparapani R, Frattoni M (1993) Identification and determination of volatile organic compounds in forest areas of Northern and Southern Europe and remote sites of the Himalaya region by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry. Journal of chromatography, 643(1/2):55-69.

Clegg RJ, Middleton B, Duncan Bell G, White DA (1980) Inhibition of hepatic cholesterol synthesis and S-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase by mono and bicyclic monoterpenes administered in vivo. Biochemical pharmacology, 29:2125-2127.

Clement B, Riba ML, Leduc R, Haziza M, Torres L (1990) Concentration of monoterpenes in a maple forest in Quebec. Atmospheric environment, 24A(9):2513-2516.

Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS (1985) Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. Toxicology letters, 25:33-40.

Cook SP (1992) Influence of monoterpene vapors on spruce spider mite, Oligonychus ununguis, adult females. Journal of chemical ecology, 18(9):1497-1504.

Cronin E, ed. (1980) Contact dermatitis. London, Churchill Livingstone, pp. 532-534.

Crowell PL, Elegbede JA, Elson CE, Lin S, Vedejs E, Cunningham D, Bailey HH, Gould MN (1992) Human metabolism of orally administered d-limonene. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 33:524.

De Bortoli M, Knöppel H, Pecchio E, Peil A, Rogora L, Schauenburg H, Schlitt H, Vissers H (1986) Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in Northern Italy. Environment international, 12:343-350.

Desideri P, Lepri L, Checchini L (1991) Organic compounds in seawater and pack ice in Terra Nova Bay (Antarctica). Annales de Chimie (Paris), 81:395-416.

Dhavalikar RS, Bhattacharayya PK (1966) Microbial transformation of terpenes: Part VIII - Fermentation of limonene by a soil pseudomonad. Indian journal of biochemistry, 3:144-157.

Dietrich DR, Swenberg JA (1991) The presence of alpha2µ-globulin is necessary for d-limonene promotion of male rat kidney tumors. Cancer research, 51:3512-3521.

Dimitriades B (1981) The role of natural organics in photochemical air pollution - issues and research needs. Journal of the Air Pollution Association, 31(3):229-235.

Dreisbach RH, Robertson WO (1987) Handbook of poisoning: prevention, diagnosis & treatment, 12th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 589 pp.

Eitzer BD (1995) Emissions of volatile organic chemicals from municipal solid waste composting facilities. Environmental science and technology, 29:896-902.

Evans DL, Miller DM, Jacobsen KL, Bush PB (1987) Modulation of immune responses in mice by d-limonene. Journal of toxicology and environmental health, 20:51-66.

Fahrig R (1984) Genetic mode of action of cocarcinogens and tumor promoters in yeast and mice. Molecular & general genetics, 194:7-14.

Falk A, Gullstrand E, Löf A, Wigaeus Hjelm E (1990) Liquid/air partition coefficients of four terpenes. British journal of industrial medicine, 47:62-64.

Falk A, Fischer T, Hagberg M (1991) Purpuric rash caused by dermal exposure to d-limonene. Contact dermatitis, 25:198-199.

Falk Filipsson A, Löf A, Hagberg M, Wigaeus Hjelm E, Wang Z (1993) d-Limonene exposure to humans by inhalation: Uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. Journal of toxicology and environmental health, 38:77-88.

Fehsenfeld F, Calvert J, Fall R, Goldan J, Guenther AB, Hewitt CN, Lamb B, Liu S, Trainer M, Westberg H, Zimmerman P (1992) Emissions of volatile organic compounds from vegetation and implications for atmospheric chemistry. Global geochemical cycles, 6(4):389-430.

Fellin P, Otson R (1993) Seasonal trends of volatile organic compounds (VOCs) in Canadian homes. In: Saarela K, Kalliokoski P, Seppänen O, eds. Indoor air '93. Vol. 2. Chemicals in indoor air, material emissions. Proceedings of the 6th International Conference on Indoor Air Quality, held in Helsinki, 4-8 July 1993, pp. 117-122.

Fielding M, Gibson TM, James HA, McLoughlin K, Steel CP (1981) Organic micropollutants in drinking water. Medmenham, Water Research Centre, Environmental Protection (Technical Report TR 159).

Fischer A, ed. (1986) Contact dermatitis, 3rd ed. London, Churchill Livingstone, pp. 421-422, 582-583.

Fjelstad PE, Wolbaek T (1992) A national exposure database. In: Brown RH, Curtis M, Saunders KJ, Vandendriessche S, eds. Clean air at work, New trends in assessment and measurement for the 1990s. Cambridge, Royal Society of Chemistry, pp. 303-310.

Flavor and Extract Manufacturers Association (1991) d-Limonene monograph. Washington, DC, pp. 1-4.

Florida Chemical Co. (1991) Marketing data sheet: d-Limonene. Lake Alfred, FL.

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

Gäb S, Hellpointner E, Turner WV, Korte F (1985) Hydroxymethyl hydroperoxide and bis(hydroxymethyl) peroxide from gas-phase ozonolysis of naturally occurring alkenes. Nature, 316:535-536.

Gomez-Belinchon JI, Grimalt JO, Albaigès J (1991) Volatile organic compounds in two polluted rivers in Barcelona (Catalonia, Spain). Water research, 25(5):577-589.

Grief N (1967) Cutaneous safety of fragrance material as measured by the Maximization Test. American perfumer and cosmetics, 82:54-57.

Grosjean D, Williams EL, Seinfeld JH (1992) Atmospheric oxidation of selected terpenes and related carbonyls: gas-phase carbonyl products. Environmental science and technology, 26(8):1526-1533.

Grosjean D, Williams EL, Grosjean E, Andino JM, Seinfeld JH (1993) Atmospheric oxidation of biogenic hydrocarbons: reaction of ozone with beta-pinene, d-limone and trans-caryophyllene. Environmental science and technology, 27(13):2754-2758.

Guin J, Meyer B, Drake R, Haffley P (1984) The effect of quenching agents on contact urticaria caused by cinnamic aldehyde. Journal of the American Academy of Dermatology, 1:45-51.

Haag KH (1986) Effects of herbicide application on mortality and dispersive behaviour of the water hyacinth weevils, Neochetina eichhorniae and Neochetina bruchi (Coleoptera: Curculionidae). Environmental entomology, 15:1192-1198.

Hakola H, Arey J, Aschmann SM, Atkinson R (1994) Product formation from the gas-phase reactions of OH radicals and O3 with a series of monoterpenes. Journal of atmospheric chemistry,

18:75-102.

Halder CA, Holdsworth CE, Cockrell BY, Piccirillo VJ (1985) Hydrocarbon nephropathy in male rats: Identification of the nephrotoxic components of unleaded gasoline. Toxicology and industrial health, 1:67-87.

Harwood SH, Moldenke AF, Berry RE (1990) Toxicity of peppermint monoterpenes to the variegated cutworm (Lepidoptera: Noctuidae). Journal of economic entomology, 83(5):1761-1767.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals.Environmental mutagenesis, 1:3-142.

Helmig D, Arey J (1992) Organic chemicals in the air at Whitaker's Forest/Sierra Nevada Mountains, California. Science of the total environment, 112:233-250.

Helmig D, Müller J, Klein W (1989) Volatile organic substances in a forest atmosphere. Chemosphere, 19(8/9):1399-1412.

Hiatt MH (1983) Determination of volatile organic compounds in fish samples by vacuum distillation and fused silica capillary gas chromatography/mass spectrometry. Analytical chemistry, 55:506-516.

Hink WF, Fee BJ (1986) Toxicity of d-limonene, the major component of citrus peel oil, to all life stages of the cat flea Ctenocephalides felis (Siphonaptera: Pulicidae). Journal of medical entomology, 23(4):400-404.

Hutte RS, Williams EJ, Staehelin J, Hawthorne SB, Barkley RM, Sievers RE (1984) Chromatographic analysis of organic compounds in the atmosphere. Journal of chromatography, 302:173-179.

IARC (1993) Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 135-162 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 56).

Igimi H, Nishimura M, Kodama R, Ide H (1974) Studies on the metabolism of d-limonene (p-mentha-1,8-diene). I. The absorption, distribution and excretion of d-limonene in rats. Xenobiotica, 4:77-84.

Igimi H, Hisatsugu T, Nishimura M (1976) The use of d-limonene preparation as a dissolving agent of gallstones. Digestive diseases and science, 21:926-939.

Igimi H, Tamura R, Toraishi K, Yamamoto F, Kataoka A, Ikejiri Y, Hisatsugu T, Shimura H (1991) Medical dissolution of gallstones.

Clinical experience of d-limonene as a simple, safe and effective solvent. Digestive diseases and science, 36:200-208.

Ioffe BV, Isidorov VA, Zenkevich IG (1977) Gas chromatographic-mass spectrometric determination of volatile organic compounds in an urban atmosphere. Journal of chromatography, 142:787-795.

Ioffe BV, Isidorov VA, Zenkevich IG (1979) Certain regularities in the composition of volatile organic pollutants in the urban atmosphere. Environmental science and technology, 13(7):864-868.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card - d-Limonene. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 0918).

IPCS (1994) Assessing health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

Janson R, Kristensson J (1991) Sampling and analysis of atmospheric monoterpenes. Stockholm, Stockholm University (Report CM-79).

JECFA (1993a) Limonene. In: Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 35-79 (WHO Food Additives Series 30).

JECFA (1993b) Limonene. In: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Annex 4. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 299-301 (WHO Food Additives Series 32).

Josefsson C (1993) Limonene. In: Health effects of selected chemicals. Vol. 2. Copenhagen, Nordic Council of Ministers, pp. 105-135 (Nord 29).

Jüttner F (1986) Analysis of organic compounds (VOC) in the forest air of the southern Black Forest. Chemosphere, 15(8):985-992.

Jüttner F (1988) Quantitative analysis of monoterpenes and volatile organic pollution products (VOC) in forest air of the southern Black Forest. Chemosphere, 17(2):309-317.

Kanerva RL, Alden CL (1987a) Review of kidney sections from a subchronic d-limonene oral dosing study conducted by the National Cancer Institute. Food and chemical toxicology, 25:355-358.

Kanerva RL, Ridder GM, Lefever FR, Alden CL (1987b) Comparison of short-term renal effects due to oral administration of decalin or d-limonene in young adult male Fischer-344 rats. Food

and chemical toxicology, 25:345-353.

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. 207-247 (Arbete och Hälsa 35).

Karlberg A-T, Boman A, Melin B (1991) Animal experiments on the allergenicity of d-limonene - the citrus solvent. Annals of occupational hygiene, 35:419-426.

Karlberg A-T, Magnusson K, Nilsson U (1992) Air oxidation of d-limonene (the citrus solvent) creates potent allergens. Contact dermatitis, 26:332-340.

Karlberg A-T, Shao LP, Nilsson U, Gäfvert E, Nilsson JLG (1994) Hydroperoxides in oxidized d-limonene identified as potent contact allergens. Archives for dermatological research, 286:97-103.

Karr LL, Coats JR (1988) Insecticidal properties of d-limonene. Journal of pesticide science, 13:287-290.

Karr LL, Coats JR (1992) Effect of four monoterpenoids on growth and reproduction of the German cockroach (Blattodea: Blattellidae). Journal of economic entomology, 85(2):425-429.

Karr LL, Drewes CD, Coats JR (1990) Toxic effects of d-limonene in the earthworm Eisenia foetida (Savigny). Pesticide biochemistry and physiology, 36:175-186.

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 Publ., pp. 329-373.

Klecak G, Geleick H, Noda K, Ide H (1977) Screening of fragrance materials for allergenicity in the guinea pig. I. Comparison of four testing methods. Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 28:53-54.

Klöpffer W, Haag F, Kohl E-G, Frank R (1988) Testing of the abiotic degradation of chemicals in the atmosphere: The smog chamber approach. Ecotoxicology and environmental safety, 15:298-319.

Kodama R, Yano T, Furukawa K, Noda K, Ide H (1976) Studies on the metabolism of d-limonene (p-mentha-1,8-diene). IV. Isolation and characterization of new metabolites and species differences in metabolism. Xenobiotica, 6:377-389.

Kodama R, Okubo A, Araki E, Noda K, Ide H, Ikeda T (1977a) Studies on d-limonene as a gallstone solubilizer (VII). Effects on development of mouse fetuses and offspring. (Japan)

Oyo Yakuri, 13:863-873.

Kodama R, Okubo A, Sato K, Araki E, Noda K, Ide H, Ikeda T (1977b) Studies on d-limonene as a gallstone solubilizer (IX). Effects on development of rabbit fetuses and offspring. (Japan) Oyo Yakuri, 13:885-898.

Koe LCC, Ng WJ (1987) Identification of odorous gases originating from refuse waste. Water, air, and soil pollution, 33:199-204.

Lacy MJ, Kent CR, Voss EW (1987) d-Limonene: An effective vasodilator for use in collecting rabbit blood. Laboratory animal science, 37(4):485-487.

Lamb B, Guenther A, Gay D, Westberg H (1987) A national inventory of biogenic hydrocarbon emissions. Atmospheric environment, 21(8):1695-1705.

Larson RA, Marley KA (1988) Sunlight photochlorination and dark chlorination of monoterpenes. Science of the total environment, 77:245-252.

Lehman-McKeeman LD, Caudill D (1992) Biochemical basis for mouse resistance to hyaline droplet nephropathy: lack of relevance of the alpha2μ-globulin protein superfamily in this male rat specific syndrome. Toxicology and applied pharmacology, 112:214-221.

Lehman-McKeeman LD, Rodriguez PA, Takigiku R, Caudill D, Fey ML (1989) d-Limonene induced male rat specific nephrotoxicity: Evaluation of the association between d-limonene and alpha2μ-globulin. Toxicology and applied pharmacology, 99:250-259.

Lehman-McKeeman LD, Rodriguez MI, Caudill D (1990) Lysosomal degradation of alpha2μ-globulin and alpha2μ-globulin-xenobiotic conjugates. Toxicology and applied pharmacology, 103:539-548.

Maisey J, Miller K (1986) Assessment of the ability of mice fed on vitamin A diet to respond to a variety of potential contact sensitizers. Contact dermatitis, 15:17-23.

Maltzman TH (1991) Anticarcinogenic mechanism of action of dietary limonene during the initiation stage of DMBA-induced mammary carcinogenesis. Dissertation abstracts international, 51:4283B.

Maltzman TH, Cristou M, Gould MN, Jefcoate CR (1991) Effects on monoterpenoids on in vivo DMBA-DNA adduct formation and on phase I hepatic metabolizing enzymes. Carcinogenesis, 12:2081-2087.

Massaldi HA, King CJ (1973) Simple technique to determine solubilities of sparingly soluble organics: solubility and activity coefficients of d-limonene, n-butylbenzene, and n-hexyl acetate in water and sucrose solutions. Journal of chemical and engineering data, 18(4):393-397.

McCreary JJ, Jackson JG, Zoltec J (1983) Toxic chemicals in an abandoned phenolic waste site. Chemosphere, 12 (11/12):1619-1632.

MITI (1992) Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan compiled under the supervision of Chemical Products Safety Division, Basic Industries Bureau, Ministry of International Trade and Industry, Japan. Ministry of International Trade and Industry, Chemicals Inspection & Testing Institute (ISBN 4-89074-101-1).

Mohsen ZH, Al-Chalabi BM, Kassir JT (1989). Factors influencing the larvicidal activity of limonene against Culex quinquefasciatus Say (Dipt., Culicidae). Journal of applied entomology, 108:107-110.

Montgomery D, Kalman DA (1989) Indoor/outdoor air quality: Reference pollutant concentrations in complaint-free residences. Applied industrial hygiene, 4(1):17-20.

National Board of Occupational Safety and Health (1993) Occupational exposure limit value. Solna (Ordinance AFS, Vol. 3).

Nilsson U, Bergh M, Shao LP, Karlberg A-T (1996) Analysis of contact allergenic compounds in oxidized d-limonene. Chromatographia, 42(3/4):199-205.

Nolting F, Zetzsch C (1988) Das ozon-bildungspotential des biogenen alfa-pinens in vergleich mit anthropogenen kohlenwasserstoffen. In: GSF-Bericht 17/88, International Symposium "Verteilung Wirkung Photooxidantien Alpenraum." Neuherberg, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, pp. 623-628.

NTP (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of d-limonene in F344/N rats and B6C3F1 mice. Springfield, VA, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report No. 347).

OECD (1981) OECD guidelines for testing of chemicals. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

OECD (1993) Guidelines for testing of chemicals. Guideline 404, Acute dermal irritation/corrosion. Adopted 1981, upgraded 1992. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

Okabe H, Obata Y, Takayama K, Nagai T (1990) Percutaneous absorption enhancing effect and skin irritation of monocyclic monoterpenes. Drug design and delivery, 6:229-238.

Opdyke DLJ (1978) Monographs on fragrance raw materials. Food and cosmetics toxicology, Special issue IV, 16 (Suppl.):809.

Page BD, Conacher HBS, Salminen J (1993) Survey of bottled drinking water sold in Canada. Part 2. Selected volatile organic compounds. Journal of the Association of Official Analytical Chemists International, 76(1):26-31.

Passino DRM, Smith SB (1987) Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in Great Lakes fish. Environmental toxicology and chemistry, 6:901-907.

Paxéus N, Robinson P, Balmér P (1992) Study of organic pollutants in municipal wastewater in Göteborg, Sweden. Water science and technology, 25(11):249-256.

Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BSH III, Wadell RD, Whitaker DA, Erickson MD (1982) Purgeable organic compounds in mother's milk. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 28:322-328.

Peters RJB, Duivenbode JAD, Duyzer JH, Verhagen HLM (1994) The determination of terpenes in forest air. Atmospheric environment, 28(15):2413-2419.

Petersson G (1988) High ambient concentrations of monoterpenes in a Scandinavian pine forest. Atmospheric environment, 22(11):2617-2619.

Pienta RJ (1980) Evaluation and relevance of the Syrian hamster embryo cell system. Applied methods in oncology, 3:149-169.

Ridder GM, von Bargen EC, Alden CL, Parker RD (1990) Increased hyaline droplet formation in male rats exposed to decalin is dependent on the presence of alpha-2μ-globulin. Fundamental and applied toxicology, 15:732-743.

Roberts JM, Hahn CJ, Fehsenfeld FC, Warnock JM, Albritton DL, Sievers RE (1985) Monoterpene hydrocarbons in the nighttime troposphere. Environmental science and technology, 19(4):364-369.

Roth L (1990) Wassergefährende Stoffe (WGK). Landsberg, Ecomed Verlag mbh. Rycroft RJG (1980) Allergic contact dermatitis from dipentene in honing oil. Contact dermatitis, 6:325-329.

Sauer TC Jr (1981) Volatile organic compounds in open ocean and coastal surface waters. Organic geochemistry, 3:91-101.

Schenk J, Däbränte Z, Koch H, Stolte M (1980) Untersuchungen zur Geweberträglichkeit von D-Limonen als einem Läsungsmittel cholesterinreicher Gallensteine. Zeitschrift für Gastroenterologie, 18:389-394.

Schwartz L (1938) Cutaneous hazards in the citrus fruit industry. Archives of dermatology, 37:631-649.

Schwartz SM, Boethling RS, Leighton T (1990) Fate of the terpenes anethole and dipentene in a bench-scale activated sludge system. Chemosphere, 21(10/11):1153-1160.

Searle E (1989) Determination of airborne limonene vapour by charcoal tube sampling and gas-liquid chromatographic analysis. Analyst, 114:113-114.

Sekiya T, Yabuzaki T, Kitano M, Ogawa T (1988) Photochemical aerosol formation from organic gases. Colloid and polymer science, 266:1037-1041.

Shaw RW, Crittenden AL, Stevens RK, Crohn DR, Titov VS (1983) Ambient concentrations of hydrocarbons from conifers in atmospheric gases and aerosol particles measured in Soviet Georgia. Environmental science and technology, 17:389-395.

Shulka OP, Bhattacharyya PK (1968) Microbial transformation of terpenes: Part XI - Pathways of degradation of alpha & beta pinenes in a soil pseudomonad (PL-strain). Indian journal of biochemistry, 5(3): 92-101.

Sierra-Alvarez R, Kato M, Lettinga G (1990) The anaerobic biodegradability of paper mill wastewater constituents. Environmental technology, 11:891-898.

Smith OW, Wade AP, Dean FM (1969) Uroterpenol, a pettenkofer chromogen of dietary origin and a common constituent of human urine. Journal of endocrinology, 45:17-28.

Steele VE, Kelloff GJ, Wilkinson BP, Arnold JT (1990) Inhibition of transformation in cultured rat tracheal epithelial cells by potential chemopreventive agents. Cancer research, 50:2068-2074.

Strömvall AM (1992) Terpenes emitted to air from forestry and the forest industry. Göteborg, Chalmers University of Technology.

Swenberg JA (1993) alpha2µ-globulin nephropathy: Review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. Environmental health perspectives, 101 (Suppl. 6):39-44.

Swenberg JA, Short B, Borghoff S, Strasser J, Charbonneau M (1989) The comparative pathobiology of alpha2µ-globulin nephropathy. Toxicology and applied pharmacology, 97:35-46.

Swenberg JA, Dietrich DR, McClain RM, Cohen SM (1992) Species-specific mechanisms of carcinogenesis. In: Vaino H, Magee PN, McGregor DB, McMichael AJ, eds. Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 477-500 (IARC Monograph No. 116).

Tsuji M, Fujisaki Y, Yamachika K, Nakagami K, Fujisaka F, Mito M, Aoki T, Kinoshita S, Okubo A, Watanabe I (1974) Studies on d-limonene, as gallstone solubilizer (I): General

pharmacological studies. (Japan) Oyo Yakuri, 8:1439-1459.

Tsuji M, Fujisaki Y, Arikawa Y, Masuda S, Tanaka T, Sato K, Noda K, Ide H, Kikuchi M (1975a) Studies on d-limonene, as gallstone solubilizer (IV): Chronic toxicity in dogs. (Japan) Oyo Yakuri, 9:775-808.

Tsuji M, Fujisaki Y, Okubo A, Arikawa Y, Noda K, Ide H, Ikeda T (1975b) Studies on d-limonene, as gallstone solubilizer (V): Effects on development of rat fetuses and offspring. (Japan) Oyo Yakuri, 10:179-186.

US EPA (1990a) Terpene hazard assessment. US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances.

US EPA (1990b) Toxicity of eight terpenes to fathead minnows (Pimephales promelas), daphnids (Daphnia magna), and algae (Selenastrum capricornutum). AScI Corporation and US Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory-Duluth.

US EPA (1991) Alpha-2μ-globulin: Association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA-625-3-91-019F).

US EPA (1994) Reregistration Eligibility Decision (RED) Limonene. US Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (Report No. EPA-738-R-94-034).

Venkataramani ES, Ahlert RC (1984) Rapid aerobic biostabilization of high-strength industrial landfill leachate. Journal of the Water Pollution Control Federation, 56(11):1178-1184.

von Schäfer R, Schäfer W (1982) Die perkutane Resorption verschiedener Terpene-Menthol, Campher, Limonen, Isobornylacetat, alpha-pinen-aus badezusätzen. Drug research, 32:56-58.

Waggott A (1981) Trace organic substances in the river Lee. In: Cooper WJ, ed. Chemistry in water reuse. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publ., pp. 55-99.

Wallace L, Nelson W, Zeigenfus R, Pellizzari E, Michael L, Whitmore R, Zelon H, Hartwell T, Perritt R, Westerdahl D (1991) The Los Angeles Team study: Personal exposures, indoor-outdoor air concentrations, and breath concentrations of 25 volatile compounds. Journal of exposure analysis and environmental epidemiology, 2:157-192.

Watabe T, Hiratsuka A, Osawa N, Isobe M (1981) A comparative study on the metabolism of d-limonene and 4-vinylcyclohex-1-ene by hepatic microsomes. Xenobiotica, 11:333-344.

Webb DR, Ridder GM, Alden CL (1989) Acute and subchronic nephrotoxicity of d-limonene in Fischer 344 rats. Food and chemical toxicology, 27:639-649.

Webb DR, Kanerva LL, Hysell DK, Alden CL, Lehman-McKeeman LD (1990) Assessment of the subchronic oral toxicity of d-limonene in dogs. Food and chemical toxicology, 28:669-675.

Wilson D, Hrutfiord B (1975) The fate of turpentine in aerated lagoons. Pulp and paper magazine of Canada, 76(6):91-93.

Wilt FM, Miller GC, Everett RL (1988) Monoterpene concentrations in litter and soil of single-leaf pinyon woodlands of the Western Great Basin. The Great Basin naturalist, 48(2):228-231.

Winer AM, Lloyd AC, Darnall KR, Pitts JN Jr (1976) Relative rate constants for the reaction of the hydroxyl radical with selected ketones, chlorethenes, and monoterpene hydrocarbons. Journal of physical chemistry, 80(14):1635-1639.

Winer AM, Atkinson R, Pitts JN Jr (1984) Gaseous nitrate radical: Possible nighttime atmospheric sink for biogenic organic compounds. Science, 224:156-159.

York M, Basketter Cuthbert JA, Neilson L (1995) Skin irritation in man for hazard assessment - evaluation of four patch systems. Human and experimental toxicology, 14:729-734.

Young PJ, Parker A (1983) The identification and possible environmental impact of trace gases and vapours in landfill gas. Waste management research, 1:231-226.

Young PJ, Parker A (1984) Vapors, odors, and toxic gases from landfills. In: Jackson LP, Rohlik AR, Conway RA, eds. Hazardous and industrial waste management and testing: Third symposium. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 24-41 (ASTM Special Technical Publication 851).

Zürcher F, Giger W (1976) Flüchtige organiche spurenkomponenten in der Glatt. Vom Wasser, 47:37-55 (in German with an English summary).

付録１　出典資料

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

北欧専門家グループからの一連の基準文書 (人間の健康への影響のみに焦点をあてた) で作成された文書のピアレビューの手順では、北欧専門家グループの一名が第一草案の主たる査読者を務めた。2番目の草案は北欧専門家グループの全てのメンバーおよび適切な専門家に送られ、メンバーは適切な専門家に相談して文書をレビューする。物質自体に関する幅広い知識を持っているか、評価された物質の重要な影響領域の専門家が選ばれる。2回目のレビューは北欧専門家グループの参加者とアドホック専門家を含むレビュー委員会によって実施される。改定後、文書はさらなるコメントのために北欧専門家グループのメンバーとアドホック専門家によって再度チェックされる。必要に応じて、審査委員会の会議が繰り返される。

付録２　国際簡潔評価文書CICADのピアレビュー

リモネンに関するCICAD草案は、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とり、専門家と、国際化学物質安全性計画ICPSによって認定された機関および組織に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。

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　国際簡潔評価文書CICADの最終レビュー組織のメンバー

ブリュッセル、ベルギー、1996年18~20日

委員

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. Biologia 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 (ViceChairperson)

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

オブザーバー

Professor F.M.C. Carpanini,[1] Director, Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), Brussels, Belgium

Mr R. Haigh,[1] 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,[1] 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,[1] 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

---

[1] Invited but unable to attend.

事務局

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