

[1 7] メチル-*t*-ブチルエーテル

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：メチル-*t*-ブチルエーテル

(別の呼称：2-メトキシ-2-メチルプロパン、*t*-ブチルメチルエーテル、MTBE)

CAS 番号：1634-04-4

化審法官報告示整理番号：2-3220

化管法政令番号：

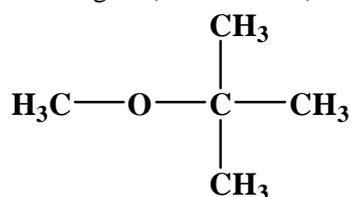
RTECS 番号：KN5250000

分子式：C₅H₁₂O

分子量：88.15

換算係数：1 ppm = 3.60 mg/m³(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の液体である¹⁾。

融点	-108.6°C ²⁾
沸点	55.2°C (760mmHg) ²⁾
比重	0.7405 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	249 mmHg (=3.32×10 ⁴ Pa) (25°C) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.94 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	5.1×10 ⁴ mg/L(25°C) ³⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解 (難分解性と判断される物質 ⁵⁾)
分解率：BOD 0%、GC 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：2.94×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec)(測定値) ⁷⁾
半減期：1.8~18 日 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁸⁾ と仮定し、1 日は 12 時間として計算)
<u>加水分解性</u>

加水分解性の基をもたない⁹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 1.5(試験生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)、試験期間 : 4 週間、被験物質設定濃度(平均値) : 10.2 mg/L)¹⁰⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (K_{oc}) : 6.4 (土壌、測定値)¹¹⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の平成 13 年度の製造・輸入量は 10,000～100,000t であった¹²⁾。

② 用途

本物質の過去に使われていた主な用途は、ガソリンのオクタン価向上剤、アンチノック剤、低沸点溶剤ならびにラッカー混合溶剤の混和性改良剤、植物油の抽出ならびに精製溶剤、メタノールなどのアルコール混合燃料の腐食防止剤とされている¹³⁾。なおわが国の石油元売会社は、ガソリンへの添加を目的とした本物質の製造を平成 13 年に中止している。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの暴露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

メチル-t-ブチルエーテルは化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水	土壌	大気/水/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	96.7	8.9	23.9	25.3
水	3.1	90.9	9.8	50.1
土壌	0.2	0.0	66.3	24.5
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.068	0.104	<0.02	0.25	0.02	12/15	全国	1999~2000	2
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01	0.04	<0.01	1.5	0.01	36/196	全国	2001	3 ¹⁾
		<0.01	0.01	<0.01	0.08	0.01	5/23	全国	2000	4
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.006	<0.006	<0.006	0.016	0.006	2/8	全国	2002	5
		<0.01	0.016	<0.01	0.31	0.01	53/130	全国	1999~2000	4

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.006	0.006	<0.006	0.013	0.006	2/7	全国	2002	5
	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	3/17	全国	2000	4
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.00070	<0.00070	<0.00070	<0.00070	0.00070	0/8	全国	2002	5
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002~2003	6
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.00070	<0.00070	<0.00070	<0.00070	0.00070	0/9	全国	2002	5
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	6

注：1) 全国の都市部のガソリンスタンド周辺の井戸による調査結果

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

一般環境大気及び地下水の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m^3 、 2L 及び $2,000\text{g}$ と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量	
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	$0.068\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (1999~2000) データは得られなかった	$0.02\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度 データは得られなかった	
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $0.01\ \mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2001) $0.01\ \mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1999~2000)	データは得られなかった $0.0004\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 $0.0004\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった	
	最 大 値	大気 一般環境大気 室内空気	$0.25\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (1999~2000) データは得られなかった	$0.075\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった $1.5\ \mu\text{g}/\text{L}$ (2001) $0.31\ \mu\text{g}/\text{L}$ (1999~2000)	データは得られなかった $0.06\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ $0.0124\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった	

人の一日暴露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入暴露の予測最大暴露濃度は、一般環境大気からのデータから $0.25\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。

経口暴露の予測最大暴露量は、地下水からの暴露量から算定すると $0.06\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。本物質は分配係数 (1-オクタノール/水) ($\log Kow$) が 0.94 と小さく、生物に対する濃縮性が小さいと

予想されることから、環境に起因する食物経由の暴露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日暴露量

媒体		平均暴露量 (μg/kg/day)	予測最大暴露量 (μg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.02	0.075
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0004</u>	0.06
	公共用水域・淡水	(0.0004)	(0.0124)
食物			
土壌			
経口暴露量合計		<u>0.0004</u>	0.06
総暴露量		0.02+ <u>0.0004</u>	0.135

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総暴露量は、吸入暴露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.31 μg/L、同海水域では 0.03 μg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 μg/L 未満 (1999~2000)	0.31 μg/L (1999~2000)
海 水	0.01 μg/L 未満程度 (2000)	0.03 μg/L 程度 (2000)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質 40 mg/kg を経口投与した結果、15 分後には本物質の血中濃度はピークに達しており、代謝物の *t*-ブチルアルコール (TBA) も 45 分後にはほぼピークに達して共に 14 時間後には血中から消失した。400 mg/kg を投与した場合もほぼ同様で、40 mg/kg を静脈内投与した場合の血中濃度との対比から、本物質は消化管からすばやく完全に吸収されることが示された。また、¹⁴C でラベルした本物質 40 mg/kg の静脈内投与では 7 日間で呼気中に 60%、尿中に 35%、糞中に 2% の放射活性が排泄され、体内残留は 0.4% であった。呼気中に排泄された放射活性の 91% が 3 時間以内に排泄され、このうち 97% が未変化体、1% が TBA、1.6% が CO₂ であり、尿中の放射活性の 70% が 24 時間以内、90% が 48 時間以内に排泄されたものであった¹⁾。

ラットに本物質 1,440、2,880 mg/m³ を 6 時間吸入させた結果、本物質の血中濃度は 2 時間以内に平衡状態に達し、暴露終了後はすばやく減少して 1,440 mg/m³ で 8 時間後、2,880 mg/m³ で 12 時間後に血中から消失した。TBA は 15 分後には血中に現れ、6 時間後にピークを示した後に減少し、1,440 mg/m³ では暴露終了後の 12 時間後に血中から消失したが、2,880 mg/m³ では 12 時間後も比較的高い濃度であった。1,440 mg/m³ を 15 日間同様に吸入させた場合、暴露終了後の血中濃度変化は本物質では単回暴露とほぼ同じであったが、TBA の消失は 18 時間後であった。また、同様にして ¹⁴C でラベルした本物質を吸入させた結果、1,440 mg/m³ では 48 時間で呼気中に 17~21%、尿中に 65~72%、2,880 mg/m³ では呼気中に 54%、尿中に 42% の放射活性が排泄され、糞中へは 1% 未満であった。呼気中に排泄された放射活性の 78~83% が 3 時間以内、91~93% が 6 時間以内に排泄され、このうち 66~79% が未変化体、21~34% が TBA であり、尿中の放射活性の 85~88% が 24 時間以内に排泄された¹⁾。

ラットに 40、400 mg/kg を 6 時間皮膚適用した結果、本物質及び TBA の血中濃度は 2~4 時間後にほぼ平衡状態に達したが、相対的に濃度は低く、吸収率は 16、34% であった¹⁾。

ヒトでは、ボランティアに 20、90、180 mg/m³ を 2 時間吸入させた結果、本物質はすばやく血中に現れて増加し、20 mg/m³ では平衡状態に達したが、90、180 mg/m³ では暴露終了時まで増加し、血中ピーク濃度は 120、570、1,150 µg/L で、暴露終了後は速やかに減少した。一方、血中 TBA はゆっくりと増加し、暴露終了後も高濃度のままで約 4 時間経過した後ゆっくりと減少した^{2,3)}。また、0.15 mg/kg を経口投与、11 mg/m³ を 1 時間吸入、51 mg/L を 1 時間皮膚適用した結果、本物質の血中濃度は経口投与で 15 分後に 15 µg/L、吸入で暴露終了時に 25 µg/L、皮膚適用で 65 分後に 4.4 µg/L のピークを示し、24 時間後には暴露前の濃度に戻ったが、血中 TBA はゆっくりと増加し、約 6 時間の平衡状態の後に減少したが、24 時間後の血中濃度は暴露前に比べて有意に高いままであった⁴⁾。

本物質はチトクローム P-450 (CYP2A6⁵⁾、CYP2E1⁶⁾) を介して TBA とホルムアルデヒドに代謝され、主要な尿中代謝物として 2-メチル-1,2-プロパンジオール、2-ヒドロキシイソ酪酸がヒト及びラットで認められており^{7,8)}、この他にも量的には少ないが、未変化体や TBA、アセトン、TBA のグルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体も検出されている^{3,7,8)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁹⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	4,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	5,960 µL/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	23,576 ppm [84,900 mg/m ³] (4 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	41,000 mg/m ³ (4 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	141,000 mg/m ³ (15 min)
マウス	吸入	LC ₅₀	28,000 mg/m ³ (2 hr)

注：（ ）内の時間は暴露時間を示す。

本物質を吸入すると嗜眠、眩暈、頭痛、脱力感、意識喪失を生じ、経口摂取すると、さらに腹痛、吐き気、嘔吐を生じる。また、皮膚を刺激し、皮膚の乾燥、発赤を生じ、眼に入ると発赤を生じる。液体を飲み込んだ場合、肺に吸引されて化学性肺炎を引き起こすことがある¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹 (予備群各 2 匹) を 1 群とし、0、90、440、1,750 mg/kg/day を 28 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、本物質の強い臭気、刺激性、揮発性により投与操作が難しく、90 mg/kg/day 群の雌 1 匹、1,750 mg/kg/day 群の雄 1 匹、雌 4 匹が投与ミスにより死亡したため、予備群から補充した。各回の投与後には、90 mg/kg/day 以上の群で一時的な流涎、440 mg/kg/day 以上の群で一過性の活動低下、運動失調がみられた。440 mg/kg/day 以上の群の雄で腎臓相対重量の有意な増加、尿細管で硝子滴の生成、1,750 mg/kg/day 群の雌雄で血中コレステロール、肝臓相対重量、雄で副腎相対重量の有意な増加を認めたが、雌で腎臓相対重量の有意な増加は 90、1,750 mg/kg/day 群でみられただけであった。この他、1,750 mg/kg/day 群の前胃で本物質の刺激性による粘膜下水腫、亜急性炎症、過形成、潰瘍の発生もみられた¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 90 mg/kg/day (暴露状況で補正：64 mg/kg/day) であったが、硝子滴の生成は α_{2u} -グロブリンの関与によるものと考えられており¹¹⁾、これに伴う腎障害は雄ラットに特有な影響として知られている¹²⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、100、300、900、1,200 mg/kg/day を連続 90 日間強制経口投与した結果、1,200 mg/kg/day 群で投与直後から約 2 時間の麻酔作用がみられた。雄では、900 mg/kg/day 以上の群で腎臓の絶対及び相対重量、肝臓相対重量の有意な増加、1,200 mg/kg/day 群で肺の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、雌では、300 mg/kg/day 以上の群で腎臓相対重量の有意な増加、1,200 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、副腎相対重量の有意な増加を認めた。また、対照群及び 1,200 mg/kg/day 群の雄で慢性腎症がみられたが、その所見は 1,200 mg/kg/day 群でより著しく、尿細管に顆粒円柱、硝子滴もみられた。なお、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血中尿素窒素の低下、雄で血中クレアチニンの低下、雌で血中コレステロールの増加、300 mg/kg/day 以上の群の雌で血糖値、血清 Ca の低下、雄の 300 及び 1,200 mg/kg/day 群で GOT の増加に有意差を認めたが、これらの変化に用量依存性はなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL は 100 mg/kg/day であった。

- ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、250、1,000 mg/kg/day を 104 週間（4 日/週）強制経口投与し、その後死亡するまで経過観察したところ、166 週目までにすべて死亡したが、この間、体重、摂餌量に有意な変化はなく、行動にも、組織検査（発がんを除く）でも影響を認めなかった¹⁴⁾。この結果から、NOAEL は 1,000 mg/kg/day（暴露状況で補正：570 mg/kg/day）であったが、具体的な組織検査結果等の報告はなかった。
- エ) Fischer 344 ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、2,870、14,100、28,900 mg/m³ を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、14,100 mg/m³ 群で一過性の活動低下、28,900 mg/m³ 群で活動低下、運動失調、体重増加の有意な抑制を認めた。2,870 mg/m³ 以上の群の雄で肝臓、腎臓、副腎重量の増加、GOT、GPT の低下、雌では 14,100 mg/m³ 以上の群で肝臓、腎臓重量の増加、28,900 mg/m³ 群で副腎重量の増加、GOT、GPT の低下に有意差を認め、雄の 28,900 mg/m³ 群の顎下リンパ節でリンパ球過形成の発生率に有意な増加、脾臓でヘモジデリン沈着、尿細管で硝子滴の増加がみられた¹⁵⁾。また、機能観察バッテリー及び自発活動試験で軽度の影響もみられたが用量依存性はなく、脳及び神経系の組織への影響もなかった¹⁶⁾。この結果から、LOAEL は 2,870 mg/m³（暴露状況で補正：510 mg/m³）であった。
- オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、900、1,800、3,600 mg/m³ を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、麻酔深度の増加が用量に依存してみられ、3,600 mg/m³ 群の雌雄で体重増加の抑制、雄でヘモグロビン濃度の有意な増加、雌で LDH（乳酸デヒドロゲナーゼ）濃度の有意な低下、肺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めたが、すべての群で組織検査に影響はなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL は 1,800 mg/m³（暴露状況で補正：320 mg/m³）であった。
- カ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1,470、11,000、29,000 mg/m³ を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、用量に依存した慢性進行性腎症の悪化による死亡率の増加がみられ、特に雄の場合に顕著で、雄の 29,000 mg/m³ 群は 82 週、11,000 mg/m³ 群は 97 週で実験を終了した。11,000 mg/m³ 以上の群で眼瞼痙攣、活動低下、運動失調、驚愕反射の消失、眼周辺部の腫れ、流涎がみられ、29,000 mg/m³ 群での運動失調は暴露後も短時間継続した。29,000 mg/m³ 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、11,000 mg/m³ 以上の群の雌で肝臓の絶対及び相対重量、腎臓相対重量の有意な増加を認めた。慢性進行性腎症に関連した病変は雄の 1,470 mg/m³ 以上の群及び雌の 11,000 mg/m³ 以上の群で用量に依存してみられ、糸球体硬化症、尿細管蛋白症、間質性腎炎、間質性線維症など老化に関連したものであったが、雌よりも雄で、また高濃度群でより症状は著しかった。この他、慢性腎炎の影響で線維性骨異栄養症、副甲状腺内の過形成、種々の組織の石灰化などもみられた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL は 1,470 mg/m³（暴露状況で補正：260 mg/m³）であった。
- キ) CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1,470、11,000、29,000 mg/m³ を 79 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、11,000 mg/m³ 群で常同行動、11,000 mg/m³ 以上の群で眼瞼痙攣、活動低下、運動失調、驚愕反射の消失、29,000 mg/m³ 群で衰弱がみられ、暴露終了後も継続した。29,000 mg/m³ 群で有意な体重増加の抑制を認め、雄で閉塞性尿路疾患が原因と考えられた生残率及び生存期間の低下がみられた。11,000 mg/m³ 以上の群の雌で用量に依存した肝臓相対重量の有意な増加、11,000 mg/m³ 群の雄及び 29,000 mg/m³ 群の雌雄で肝細胞の肥大、29,000 mg/m³ 群の雄で肝細胞の過形成を認めた。また、雄の 1,470 mg/m³ 以上の群及び雌の 29,000 mg/m³ 群で腎臓相対重量、雄の 29,000 mg/m³ 群で副腎相対重量の有

意な増加を認めたが、雄の腎臓相対重量の増加には用量依存性がなく、各群ともに同じ値であった¹⁸⁾。この結果から、NOAELは1,470 mg/m³（暴露状況で補正：260 mg/m³）であった。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、1,080、4,460、10,700 mg/m³を 3 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させ、0、1,040、4,250、10,300 mg/m³を 12 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた雄（各群 15 匹）と交尾させ、交尾、妊娠、哺育期間（生後 5～21 日）を通して吸入（妊娠後は毎日 6 時間/日）させ、さらに同様にして 2 回目の交尾～哺育をさせた結果、10,300 mg/m³群で 2 回目の妊娠率にわずかな低下がみられたものの、親の生殖器の重量や組織、妊娠期間、仔の数等に影響はなかった。また、4,250 mg/m³以上の群の 2 回目の出生仔で生存率の有意な低下がみられたものの、その差は数%しかなく、有意差は対照群の生存率が良好すぎた結果と思われ、その後の生残率等にも影響はなかった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL は生殖毒性について 10,300～10,700 mg/m³（暴露状況で補正：1,840～1,910 mg/m³）、発生毒性では 10,700 mg/m³（暴露状況で補正：2,680 mg/m³）であった。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄 25 匹を 1 群とし、0、1,460、11,000、29,200 mg/m³を交尾前 10 週間（6 時間/日）吸入させ、さらに交尾、妊娠、哺育期間（生後 5～21 日）を通して吸入させながら実施した 2 世代試験の結果、F₀、F₁ 世代の 11,000 mg/m³以上の群で活動低下、驚愕反射の消失、眼瞼痙攣、29,200 mg/m³群で運動失調、体重増加の有意な抑制を認め、11,000 mg/m³群の F₁でも一過性ながら体重増加の有意な抑制がみられた。また、11,000 mg/m³以上の群の F₁雄で肝臓相対重量、29,200 mg/m³群の F₁雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。各世代で妊娠率や出生仔数等の生殖パラメータに影響はなかったが、29,200 mg/m³群の F₂で 4 日生存率の有意な低下、11,000 mg/m³以上の群の F₁、F₂の授乳期で体重増加の有意な抑制を認めた²⁰⁾。この結果から、生殖に対する NOAEL は 29,200 mg/m³（暴露状況で補正：7,200 mg/m³）、親及び仔の世代で NOAEL は 1,460 mg/m³（暴露状況で補正：260 mg/m³）であった。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雌 23～25 匹、CD-1 マウス雌 24～29 匹を 1 群とし、ラットに 0、910、3,640、8,850 mg/m³、マウスに 0、1,020、4,040、9,870 mg/m³を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入（6 時間/日）させた結果、ラットでは 910 mg/m³以上の群で摂餌量の有意な減少を 9～12 日目に認めた以外には、母ラット及び胎仔への影響はなかった。また、マウスでは用量に依存した軽度の摂餌量の減少、流涙発生率のわずかな増加がみられ、9,870 mg/m³群の胎仔で胸骨分節融合の発生率がわずかに増加した以外には、母マウス及び胎仔への影響はなかった²¹⁾。この結果から、NOAEL はラットで 8,850 mg/m³（暴露状況で補正：2,210 mg/m³）、マウスで 9,870 mg/m³（暴露状況で補正：2,470 mg/m³）であった。
- エ) CD-1 マウス雌 30 匹を 1 群とし、0、3,770、14,800、29,700 mg/m³を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入（6 時間/日）させた結果、14,800 mg/m³以上の群の母マウスで活動低下、運動失調、29,700 mg/m³群で体重増加の有意な抑制、着床後胚損失率の有意な増加を認めた。また、胎仔では 14,800 mg/m³以上の群で低体重、頸部・胸部椎体や胸骨分節の骨化遅延、29,700 mg/m³群で口蓋裂、頭骨や前肢、後肢等の骨化遅延の発生率に有意な増加、生存率及び雄胎仔の割合に有意な減少を認めた²²⁾。この結果から、NOAEL は 3,770 mg/m³（暴露

状況で補正：940 mg/m³)であった。

オ) ニュージーランド白ウサギ雌 15 匹を 1 群とし、0、3,700、14,800、29,200 mg/m³を妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入(6 時間/日)させた結果、29,200 mg/m³群の母ウサギで活動低下、運動失調、体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、着床前・後の胚吸収率や胎仔の数、性比、体重等に影響はなく、奇形の発生もなかった²²⁾。この結果から、NOAEL は母ウサギで 14,800 mg/m³(暴露状況で補正：3,700 mg/m³)、胎仔で 29,200 mg/m³(暴露状況で補正：7,300 mg/m³)であった。

④ ヒトへの影響

ア) 直接胆石溶解療法剤としての使用が 1985 年に初めて報告²³⁾されており、嘔吐が 1 例みられた程度であったが、その後、症例数の増加と共に吐気、嘔吐、食欲不振、不快感、血圧低下、頭痛、動悸、灼熱感、肝酵素の増加、気管支炎、嗜眠、昏睡、溶血、無尿症を伴った急性腎不全、胆嚢炎などの副作用が報告されている^{24, 25, 26)}。

イ) 男性ボランティア 10 人に 0、17、86、180 mg/m³を 2 時間吸入させたところ、暴露直後には臭気に対する訴えが多かったが、時間とともに徐々に減少した。また、鼻腔通気度の有意な低下がみられたが用量依存性はなく、不快感や眼、鼻、咽頭への刺激性、中枢神経系への影響もなかった²⁾。

ウ) フィンランドの石油会社 3 社で、本物質を 10%含むガソリン運搬車の運転手 101 人(対照群：牛乳運搬車の運転手 100 人)を対象にした調査の結果、神経心理学的な諸症状の発生に有意な差を認めなかった²⁷⁾。しかし、再度、週明けと週末に実施した調査では、ガソリン運搬車の運転手で疲労症状の訴えは週明けに比べて週末で有意に高く、また、この間により長い時間ガソリンの暴露を受けたガソリン運搬車の運転手で有意に高かった。このうち 20%の運転手で頭痛、眩暈、吐気、呼吸困難、唾液排出刺激の訴えがあったが、対照群でこれらの訴えは運転手の 1%であった。なお、ガソリン積込み時、荷降し時の炭化水素濃度はそれぞれ 32~589 mg/m³、75~628 mg/m³、本物質濃度は 3~42 mg/m³、4~98 mg/m³であった²⁸⁾。

エ) 職業的に本物質を含むガソリンに暴露された労働者 30 人及び通勤者 14 人を対象にした調査では、本物質の血中濃度はガソリンスタンドの店員で最も高く(7.6~28.9 µg/L)、通勤者で最も低く(<0.05~2.60 µg/L)、他の揮発性有機化合物とともに血中濃度と呼吸域の気中濃度の間には強い相関関係があった。また、本物質の血中濃度が 2.4 µg/L を超えた 11 人で本物質の暴露に関連した症状(頭痛、眼刺激、鼻や喉の灼熱感など)を 1 つ以上訴えた人達のオッズ比は 8.9 (95%信頼区間 1.2~75.6)と有意に高く、さらに労働者の中で血中濃度の高かった 8 人(>3.8 µg/L)と残り 22 人で比べるとオッズ比は 21 (同 1.8~539)にまで上昇した²⁹⁾。

オ) 中国の複数の石油関連施設で 1~10 年の間、平均で 36~202 mg/m³の本物質に暴露された労働者 96 人(男性 65 人、女性 31 人)を対象とした調査では、対照群 102 人(男性 69 人、女性 33 人)に比べて、眼の刺激(19.8%)、眩暈(18.8%)、鼻または咽喉の灼熱感(17.7%)、不眠症(13.5%)、吐き気または嘔吐(13.5%)、頭痛(12.5%)、疲労(12.5%)、記憶力の低下(12.5%)、過敏性(6.3%)、皮膚の刺激または発赤(5.2%)の訴えが有意に多かった。しかし、これらの訴えと暴露時間あるいは暴露期間との間には一貫した傾向

がみられなかったことから、本物質及びガソリンの複合暴露による影響の可能性も考えられた³⁰⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999 年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH (2002 年)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG (2000 年)	3B ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌^{31, 32)}、酵母³³⁾及びチャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{32, 34)}で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)で染色体異常、姉妹染色分体交換³⁵⁾、マウス線維芽細胞 (NIH/3T3)で小核を誘発せず、ラット初代培養肝細胞の不定期 DNA 合成試験では陽性³⁶⁾及び陰性^{32, 37)}の結果であった。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)では代謝活性化系存在下で遺伝子突然変異を誘発したが、遺伝子突然変異には本物質の代謝物であるホルムアルデヒドが関与することが示唆されている³⁸⁾。

in vivo 試験系では、マウスの脾臓のリンパ球で遺伝子突然変異³⁹⁾、マウス骨髄細胞で小核^{31, 40, 41)}、ラット骨髄細胞で染色体異常^{40, 42)}、マウス肝細胞で不定期 DNA 合成⁴⁰⁾、ショウジョウバエで劣性致死突然変異^{40, 43)}を誘発しなかったが、ラットのリンパ球で DNA 鎖切断を誘発した⁴⁴⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、250、1,000 mg/kg/day を 104 週間 (4 日/週) 強制経口投与し、その後死亡するまで経過観察した結果、166 週目までにすべて死亡したが、雌では 16 週以降から 250 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した生存率の低下がみられ、リンパ腫及び白血病の総発生率は用量に依存して有意に増加した。雄では 1,000 mg/kg/day 群の睾丸でライディヒ細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めたが^{14, 45)}、この腫瘍は加齢に伴って増加すること、1,000 mg/kg/day 群の生存率の方が対照群や 250 mg/kg/day

群よりも高かったことから、見かけ上の有意差が現れた可能性も指摘されている⁴⁶⁾。

CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1,400、11,000、29,000 mg/m³ を 79 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雌では 29,000 mg/m³ 群で肝細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。雄では 1,400 mg/m³ 以上の群で肝細胞がんの用量に依存した増加傾向がみられ、肝細胞腺腫もみられたが、それらの発生率に有意差はなかった^{18,47)}。

Fischer 344 ラット雌雄 50 匹を 1 群とし、0、1,400、11,000、29,000 mg/m³ を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、11,000 mg/m³ 以上の群の雄で慢性進行性腎症の悪化による死亡数が増加したため、29,000 mg/m³ 群は 82 週、11,000 mg/m³ 群は 97 週で実験を終了した。雄の 11,000 mg/m³ 群で尿細管細胞腺腫及びがん、11,000 mg/m³ 以上の群の睾丸でライディヒ細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めたが¹⁸⁾、ライディヒ細胞腺腫の発生率は過去に同系統のラットでみられた自然発生率の範囲内にあることが指摘されている^{46,47)}。また、雌では 11,000 mg/m³ 群の 1 匹に腎臓腫瘍がみられたただけであった¹⁸⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性イ) のラットの試験から得られた NOAEL 100 mg/kg/day（腎臓相対重量の増加）を試験期間が短いことから 10 で除した 10 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、中・長期毒性カ) のラットの試験から得られた NOAEL 1,470 mg/m³（肝臓及び腎臓重量の増加、眼周辺部の腫れなど）を暴露状況で補正した 260 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク（MOE の算定）

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	10 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	0.0004 µg/kg/day 未満	0.06 µg/kg/day			17,000

経口暴露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 0.0004 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 0.06 µg/kg/day であった。無毒性量等 10 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 17,000 となる。なお、環境に起因する食物経由の暴露量は少ないと推定されてい

るため、その暴露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

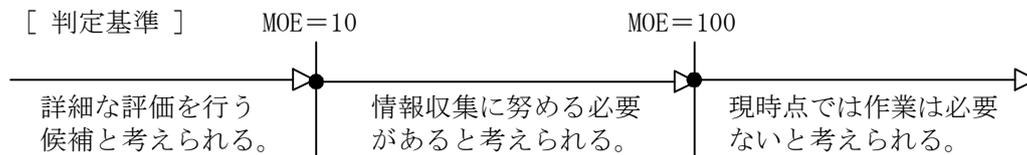
従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.068 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	260 mg/m^3	ラット	100,000
	室内空気	—	—			—

吸入暴露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均暴露濃度は 0.068 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、予測最大暴露濃度は 0.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。無毒性量等 260 mg/m^3 と予測最大暴露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 100,000 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			文献 No.
								a	b	c	
藻類	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類	○		≥1,000,000	<i>Nitocra spinipes</i>	ソコミジンコ類	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-10905
魚類	○		≥1,000,000	<i>Alburnus alburnus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-10905
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値 (太字) : PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したものの

毒性値 (太字下線) : PNEC 算出の根拠として採用されたもの

信頼性: 本初期評価における信頼性ランク (a, b までを採用)

a : 毒性値は信頼できる、b : 毒性値はある程度信頼できる、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明

エンドポイント

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度

影響内容

MOR (Mortality) : 死亡

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

各生物群とも信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC は算出できなかった。

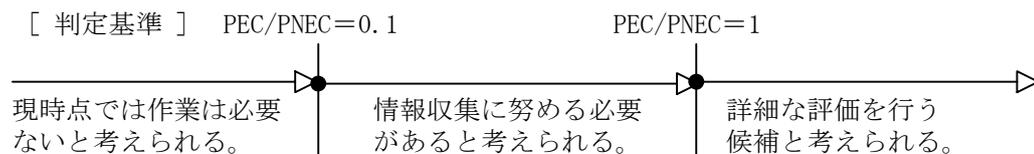
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01μg/L 未満 (1999~2000)	0.31μg/L (1999~2000)	—	—
公共用水域・海水	0.01μg/L 未満程度 (2000)	0.03μg/L 程度 (2000)	μg/L	—

注) : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域では 0.01 μg/L 未満、海水域では 0.01 μg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測

環境中濃度 (PEC) は、淡水域が 0.31 $\mu\text{g/L}$ 、海水域は 0.03 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。予測無影響濃度 (PNEC) が算出できなかったため、予測環境中濃度 (PEC) との比 (PEC/PNEC) は算出できなかった。本物質は、平成 13 年度の製造・輸入量は 10,000~100,000t であったが、ガソリンへの添加を目的とした本物質の製造は平成 13 年に中止している。したがって、生産量等の推移を把握した上で、環境中濃度及び生態毒性の把握の必要性について検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 朝倉書店 (1986) : 実用化学辞典 : 710.
- 2) Lide, D.R. ed. (2002-2003): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington D.C., CRC Press: 3-275.
- 3) Howard, P.H., and MEYLAN, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 595.
- 4) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 15.
- 5) 経済産業公報 (2002.3.26)
- 6) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 既存化学物質安全性点検データ
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.6.01 現在)
- 7) Kwok, E.S.C., Atkinson, R. (1994) [U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.]
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 9) Lyman, W.J., Reehl, W.F., Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.5.12 現在)
- 10) 藤原康雄・木下辰雄・佐藤博・小島一郎 (1984) : アルキルエーテル類の生分解と生体濃縮、油化学、33: 111-114.
- 11) Shaffer K.L., Uchrin C.G. (1997): Bull Environ Contam Toxicol 59.: 744-9 [HSDB]
- 12) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値報告について
- 13) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品

(2) 暴露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.3.11.
- 2) 環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課(2001) : 平成 12 年版 化学物質と環境
- 3) 環境省環境管理局水環境部土壌環境課(2001) : 地下水中の MTBE (メチル・ターシャリー・ブチルエーテル) 存在状況調査結果について
- 4) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成 11 年度要調査項目測定結果
- 5) 環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課(2004) : 平成 15 年度版 化学物質と環境
- 6) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 14 年度要調査項目測定結果

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Miller, M.J., E.S. Ferdinandi, M. Klan, L.S. Andrews, J.F. Douglas, and J.J. Kneiss (1997): Pharmacokinetics and disposition of methyl *t*-butyl ether in Fischer-344 rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 : S3-12.
- 2) Johanson, G., A. Nihlen and A. Lof (1995): Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. *Toxicol. Lett.* 82-83: 713-718.
- 3) Nihlen, A., A. Lof and G. Johanson (1998): Experimental exposure to methyl *tertiary*-butyl ether. I. Toxicokinetics in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 148: 274-280.
- 4) Prah, J., D. Ashley, B. Blount, M. Case, T. Leavens, J. Pleil and F. Cardinali (2004): Dermal, oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl *tertiary* butyl ether (MTBE) in human volunteers. *Toxicol. Sci.* 77: 195-205.
- 5) Hong, J.Y., C.S. Yang, M. Lee, Y.Y. Wang, W.Q. Huang, Y. Tan, C.J. Patten and F.Y. Bondoc (1997): Role of cytochromes P450 in the metabolism of methyl *tert*-butyl ether in human livers. *Arch. Toxicol.* 71: 266-269.
- 6) Brady, J.F., F. Xiao, S.M. Ning and C.S. Yang (1990): Metabolism of methyl *tertiary*-butyl ether by rat hepatic microsomes. *Arch. Toxicol.* 64: 157-60.
- 7) Bernauer, U., A. Amberg, D. Scheutzow and W. Dekant (1998): Biotransformation of ¹²C- and 2-¹³C-labeled methyl *tert*-butyl ether, ethyl *tert*-butyl ether, and *tert*-butyl alcohol in rats: identification of metabolites in urine by ¹³C nuclear magnetic resonance and gas chromatography/mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.* 11: 651-658.
- 8) Amberg, A., E. Rosner and W. Dekant (1999): Biotransformation and kinetics of excretion of methyl-*tert*-butyl ether in rats and humans. *Toxicol. Sci.* 51: 1-8.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) IPCS (1995): International Chemical Safety Cards. 1164. Methyl *tert*-butyl ether.
- 11) IIT Research Institute (1992): 28-day oral toxicity study with methyl *tert*-butyl ether in rats. Final report. IITRI project No. L08100. OTS0540108.
- 12) U.S. EPA (1991): Alpha-2u-globulin: Association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat. *Risk Assessment Forum.* EPA/625/3- 91/019F. PB92-143668.
- 13) Robinson, M., R.H. Bruner and G.R. Olson (1990): Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl *tertiary*-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9: 525-540.
- 14) Belpoggi, F., M. Soffritti and C. Maltoni (1995): Methyl-*tertiary*-butyl ether (MTBE) -a gasoline additive- causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol. Ind. Health.* 11: 119-149.
- 15) Lington, A.W., D.E. Dodd, S.A. Ridlon, J.F. Douglas, J.J. Kneiss and L.S. Andrews (1997): Evaluation of 13-week inhalation toxicity study on methyl *t*-butyl ether (MTBE) in Fischer 344 rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 (suppl.1): S37-S44.

- 16) Daughtrey, W.C., M.W. Gill, I.M. Pritts, J.F. Douglas, J.J. Kneiss and L.S. Andrews (1997): Neurotoxicological evaluation of methyl *tertiary*-butyl ether in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 (Suppl.1): S57-64.
- 17) Greenough, R.J., P. McDonald, P. Robinson, J.R. Cowie, W. Maule, F. Macnaughtan and A. Rushton (1980): Methyl *tertiary* butyl ether (Driveron) three month inhalation toxicity in rats. Inveresk Research International. Project No. 413038.
- 18) Bird, M.G., H.D. Burleigh-Flayer, J.S. Chun, J.F. Douglas, J.J. Kneiss and L.S. Andrews (1997): Oncogenicity studies of inhaled methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 (Suppl.1): S45-55.
- 19) Biles, R.W., R.E. Schroeder and C.E. Holdsworth (1987): Methyl *tertiary* butyl ether inhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol. Ind. Health.* 3: 519-534.
- 20) Bevan, C., T.L. Neeper-Bradley, R.W. Tyl, L.C. Fisher, R.D. Panson, J.J. Kneiss and L.S. Andrews (1997): Two-generation reproductive toxicity study of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17 (Suppl.1): S13-19.
- 21) Conaway, C.C., R.E. Schroeder and N.K. Snyder (1985): Teratology evaluation of methyl *tertiary* butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* 16: 797-809.
- 22) Bevan, C., R.W. Tyl, T.L. Neeper-Bradley, L.C. Fisher, R.D. Panson, J.F. Douglas and L.S. Andrews (1997): Developmental toxicity evaluation of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J. Appl. Toxicol.* 17 (Suppl.1): S21-29.
- 23) Allen, M.J., T.J. Borody, T.F. Bugliosi, G.R. May, N.F. LaRusso and J.L. Thistle (1985): Rapid dissolution of gallstones by methyl *tert*-butyl ether. Preliminary observations. *N. Engl. J. Med.* 312: 217-220.
- 24) Ponchon, T., J. Baroud, B. Pujol, P.J. Valette and D. Perrot (1988): Renal failure during dissolution of gallstones by methyl-*tert*-butyl ether. *Lancet.* 2: 276-277.
- 25) Neoptolemos, J.P., C. Hall, H.J. O'Connor, W.R. Murray and D.L. Carr-Locke (1990): Methyl-*tert*-butyl-ether for treating bile duct stones: the British experience. *Br. J. Surg.* 77: 32-35.
- 26) Leuschner, U., A. Hellstern, K. Schmidt, H. Fischer, S. Guldutuna, K. Hubner and M. Leuschner (1991): Gallstone dissolution with methyl *tert*-butyl ether in 120 patients--efficacy and safety. *Dig. Dis. Sci.* 36: 193-199.
- 27) Hakkola, M., M.L. Honkasalo and P. Pulkkinen (1996): Neuropsychological symptoms among tanker drivers exposed to gasoline. *Occup. Med. (Lond).* 46: 125-130.
- 28) Hakkola, M., M.L. Honkasalo and P. Pulkkinen (1997): Changes in neuropsychological symptoms and moods among tanker drivers exposed to gasoline during a work week. *Occup. Med. (Lond).* 47: 344-348.
- 29) White, M.C., C.A. Johnson, D.L. Ashley, T.M. Buchta and D.J. Pelletier (1995): Exposure to methyl *tertiary*-butyl ether from oxygenated gasoline in Stamford, Connecticut. *Arch. Environ. Health.* 50: 183-189.

- 30) Zhou, W. and S. Ye (1999): Subchronic Oral Methyl *Tertiary* Butyl Ether (MTBE) Exposure in Male Sprague-Dawley Rats and Effects on Health of MTBE Exposed Workers. *J. Occup. Health.* 41: 33-38.
- 31) Kado, N.Y., P.A. Kuzmicky, G.L. Loarca-Pina and M.M. Mumtaz (1998): Genotoxicity testing of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in the *Salmonella* microsuspension assay and mouse bone marrow micronucleus test. *Mutat. Res.* 412: 131-138.
- 32) Cinelli, S., P. Ciliutti, A. Falezza, C. Meli, L. Caserta, S. Marchetti, A.H. Seeberg and J.A. Vericat (1992): Absence of mutagenicity of methyl-*tertiary*-butyl ether. In *Toxicol Lett (Suppl)*: 300 (P36/P10). Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 33) Litton Bionetics Inc. (1978): Mutagenicity Evaluation of TBME-95 in the Ames *Salmonella* /Microsome Plate Test. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 34) Life Science Research (1989): Gene Mutation in Chinese Hamster V79 Cells. Test Substance: MTBE. pp. 51. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 35) Litton Bionetics Inc. (1980): Guinea Pig Sensitization Study: TBME-99. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 36) Zhou, W., D. Yuan, G. Huang, H. Zhang and S. Ye (2000): Mutagenicity of Methyl *Tertiary* Butyl Ether. *J. Environ. Pathol. Oncol.* 16: 35-39.
- 37) Life Science Research (1989): Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Primary Rat Hepatocytes (Autoradiographic Method). pp. 79. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 38) Mackerer, C.R., F.A. Angelosanto, G.R. Blackburn and C.A. Schreiner (1996): Identification of formaldehyde as the metabolite responsible for the mutagenicity of methyl *tertiary*-butyl ether in the activated mouse lymphoma assay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 212: 338-341.
- 39) Ward, J.B., D.H. Dalker, D.A. Hastings, M.M. Ammenhauser and M.S. Legator (1995): Assessment of the Mutagenicity of Methyl *Tertiary* Butyl Ether at the HPRT Gene in CD-1 Mice. *Soc. Toxicol. Abstract* 415.
- 40) McKee, R.H., J.S. Vergnes, J.B. Galvin, J.R. Douglas, J.J. Kneiss and L.S. Andrews (1997): Assessment of the *in vivo* mutagenic potential of methyl *tertiary*-butyl ether. *J. Appl. Toxicol.* 17: S31-S36.
- 41) Vergnes, J.S. and W.J. Kintigh (1993): Methyl *tertiary* butyl ether: bone marrow micronucleus test in mice (Laboratory project ID 93N1244). Bushy Run Research Center. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 42) Vergnes, J.S. and E.R. Morabit (1989): Methyl *Tertiary* Butyl Ether Repeated Exposure Vapor Inhalation Study in Rats: *In-Vivo* Cytogenetic Evaluation. Bushy Run Research Center. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.
- 43) Sernau, R.C. (1989): Mutagenicity test on methyl *tertiary* butyl ether *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive test (Study No.10484-0-461). Hazleton Laboratories America, Inc. Cited in: EC (2002): EU Risk Assessment Report. *Tert*-butyl methyl ether.

- 44) Lee, L.C., P.J.E. Quintana and A. de Peyster (1998): Comet Assay Evaluation of the Effect of Methyl *t*-Butyl Ether (MTBE) on Rat Lymphocytes. Soc. Toxicol. Abstract 923.
- 45) Belpoggi, F., M. Soffritti and C. Maltoni (1998): Pathological characterization of testicular tumours and lymphomas-leukaemias, and of their precursors observed in Sprague-Dawley rats exposed to methyl-*tertiary*-butyl-ether (MTBE). Eur. J. Oncol. 3: 201-206.
- 46) IPCS (1998): Environmental Health Criteria. 206. Methyl *Tertiary*-Butyl Ether.
- 47) Mennear, J.H. (1997): Carcinogenicity studies on MTBE: Critical review and interpretation. Risk Anal. 17: 673-681.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

10905 : Bengtsson, B.E., and M. Tarkpea (1983): The Acute Aquatic Toxicity of Some Substances Carried by Ships. Mar.Pollut.Bull. 14(6):213-214.