

1  
2 清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価  
3 番号47 メチル-t-ブチルエーテル(案)  
4

5 . 評価対象物質の概要

6 1 . 用途

7 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  
8 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  
9 ールなどの混合燃料においてガソリンとアルコールの相分離を防止し、ア  
10 ルコールによって生ずる腐食を防止(参照44)。  
11

12 2 . 一般名

13 メチル-t-ブチルエーテル、MTBE  
14

15 3 . 化学名

16 IUPAC

17 和名：2-メトキシ-2-メチルプロパン

18 英名：2-methoxy-2-methyl propane

19 CAS No. : 1634-04-4  
20

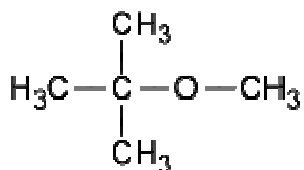
21 4 . 分子式

22  $C_5H_{12}O$   
23

24 5 . 分子量

25 88.15  
26

27 6 . 構造式



1 7 . 物理化学的性状

2 物理的性状：わずかな刺激臭を有する揮発性無色透明液体

3 融点 ( ) : -109

4 沸点 ( ) : 55

5 比重 (水=1) : 0.7

6 水溶解度 (g/100 mL (20 )) : 4.2

7 水オクタノール分配係数 (logPow) : 1.06

8 蒸気圧 (kPa (25 )) : 32.59

9

10 8 . 現行規制等

11 ( 1 ) 法令の規制値等

12 水質管理目標 (mg/L) : 0.02

13 その他基準 (mg/L) : 給水装置の構造及び材質の基準 なし

14

15 ( 2 ) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

16 WHO (mg/L) : なし (第3版)

17 EU (mg/L) : なし

18 U.S. EPA (mg/L) : なし。ただし、臭いの勧告濃度として、20 ~ 40 µg/L

19

20 . 安全性に係る知見の概要

21 1 . 毒性に関する科学的知見

22 ( 1 ) 体内動態及び代謝

23 吸収

24 ヒト (男女各1名) を 1.39 ppm のメチル-*t*-ブチルエーテル (MTBE) に  
25 1 時間にわたり吸入暴露させ、血中の MTBE 及びその代謝物である TBA ( *t*-  
26 ブチルアルコール) の濃度を調べた。血中濃度は、いずれの物質も暴露に伴  
27 い急激に上昇し、急速な吸収と代謝を示した (参照 31) 。同様の結果が  
28 Johanson らによっても報告されている (参照 21) 。

29 ヒトへ <sup>13</sup>C 標識した MTBE を経口暴露し、体内動態を調べた。暴露 1 時間  
30 後の最初の採血において、最高濃度の MTBE 及び TBA が検出され、経口経

1 路においても急速な吸収と代謝が示された（参照 2）。

2 F344 ラットに <sup>14</sup>C 標識した MTBE を経口、経皮、静脈内投与、または吸  
3 入暴露し、血中の MTBE レベルを調べた。いずれの暴露でも MTBE は急速  
4 に吸収され、経口、腹腔内暴露では暴露後 15 分の最初の採血時に最高濃度  
5 を示した（参照 25）。

### 6 分布

7 MTBE は吸入及び経口暴露から循環系へ急速に吸収され、すべての主要組  
8 織に分布すると予想される（参照 17）。

### 9 代謝

10 MTBE の代謝経路については多くの研究により調べられている（参照 16）。  
11 MTBE は吸収後、ミクロソーム・CYP 系の *O*-デメチラーゼにより脱メチ  
12 ル化され、TBA 及びホルムアルデヒドを生成する（参照 17）。ヒトではこ  
13 の代謝に CYP 系の CYP2A6 が関係していることが示されている（参照 20 ,  
14 23）。TBA は、更にホルムアルデヒドに代謝され、あるいは、グルクロン  
15 酸と抱合して、TBA - グルクロニドを生成する（参照 16）。TBA の他の酸  
16 化代謝産物として、動物（参照 25）及びヒト（参照 28）の尿中に 2-メチル  
17 -1,2-プロパンジオール 及び  $\alpha$ -ヒドロキシイソブチル酸が検出されている。  
18 ホルムアルデヒドはギ酸に酸化され、さらに二酸化炭素に生体内変換される  
19 と考えられる（参照 16）。

### 20 排泄

21 体内に吸収された MTBE は血液中から急速に排泄される。2.8 mg の  
22 MTBE を含む 250 mL のゲータレードを飲用した 14 人のボランティアでは、  
23 血液からの MTBE の減少に 3 つの相が認められ、半減期はそれぞれ、14.9  
24 分、102.0 分、417.3 分であった（参照 30）。また、5 mg の MTBE を含む  
25 100 mL の水道水を飲用した 6 人のボランティアでは、血液からの MTBE の  
26 減少の半減期はそれぞれ、48 分、108 分、486 分であった。MTBE の代謝  
27 物である TBA の血液からの半減期は MTBE よりも長く、486 分と報告され  
28  
29  
30

1 ている（参照 2）。

2 体内に取り込まれた MTBE は未変化体、あるいは代謝物となって、呼気、  
3 尿中に排泄される。15 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を飲用したボ  
4 ランティアでは、96 時間後までに、摂取された MTBE の約 50% が代謝物の  
5 形で尿中から回収された。また、摂取量の約 30% は未変化体、あるいは TBA  
6 として、呼気中から回収された（参照 2）。

7 F344 ラットに 40 mg/kg 体重の C<sup>14</sup> 標識した MTBE を単回静脈内投与し  
8 た試験では、投与 7 日後までに、放射能の 59.9% が呼気中から、34.9% が尿  
9 中から、2.0% が糞便中から、0.42% が組織中から回収された（参照 25）。

## 10 11 (2) ヒトへの影響

12 ヒトにおける MTBE の影響に関するデータは、殆どが吸入暴露によるもの  
13 であり、経口暴露によるものは限られている。ガソリンへの MTBE の添加  
14 に関して、頭痛等の訴えがある（参照 26）。また、これに関係していくつ  
15 かの臨床暴露研究が行われている。なお、MTBE のヒトの健康に対する影響  
16 については Ahmed による総説がある（参照 1）。

### 17 18 疫学的研究

19 アラスカのフェアバンクスで 1992 年 10 月より MTBE を 15% (v/v) 含む  
20 ガソリンを市場に導入したところ、11 月の 3 週目までに 150 人から頭痛、  
21 めまい、吐き気の訴えがあった。その結果、MTBE の使用は 12 月 22 日に  
22 うち切られた。Moolenaar らは MTBE 使用期間中 (Phase I: 1992 年 12 月)  
23 及び MTBE の使用打ち切り後 (Phase II: 1993 年 2 月) に、ガソリン蒸気  
24 及び排気に高暴露される労働者、それぞれ 18 人及び 28 人の健康影響及び血  
25 中 MTBE 濃度を比較した。労働日の作業開始前及び終了後、MTBE 測定  
26 のために血液サンプルを収集した。また、その日の作業終了後、質問紙を用い  
27 て兆候及び症状に関する情報を集めた。Phase I において、作業後の MTBE  
28 濃度の中央値は、作業前の数値よりも高かった (1.80 対 1.15 µg/L)。Phase  
29 II においては、その数値は、かなり似通っていた (0.25 対 0.21 µg/L)。作  
30 業後の血中 TBA の中央値は、Phase I 中では Phase II における値よりも高

1 かった (5.6 対 3.9  $\mu\text{g/L}$ )、MTBE 暴露との関連が疑われる徴候及び症状は、  
2 Phase I では Phase II よりも高頻度に報告された。Phase I では、被験者の  
3 50%以上が頭痛、目の刺激及び鼻や喉の刺激を報告したが、これらの症状の  
4 報告は、Phase II では 10%以下であった (参照 26)。ただし、EPA はこれ  
5 らの結果において精神身体要因や個人の感受性が影響したか否かを評価す  
6 ることは、困難であるとしている (参照 17)。

7  
8 フィンランドにおいて、ガソリン輸送トラックの運転手 (101 人) と牛乳  
9 トラック運転手 (100 人) における神経心理学的徴候及び症状が質問紙調査  
10 により比較された。フィンランドでは、ガソリンに 10%MTBE を含んでいる  
11 ため、ガソリン輸送トラック運転手は牛乳トラック運転手に比較して  
12 MTBE への暴露が高いと考えられる。勤務前及び勤務後に、神経心理学的徴  
13 候及び症状として、睡眠障害、疲労、記憶障害、精神的苦痛、身体不調、神  
14 経及び運動症状の過去 1 ヶ月間の発生頻度について尋ねた。また、過去 1 週  
15 間における気分として、緊張 / 不安、疲労、放心状態、活力、憂鬱、敵意、  
16 倦怠感、先行き不安感について、その頻度を尋ねた。その結果、両者でこれ  
17 らの徴候及び症状の発生頻度には統計学的に有意な違いは認められなかつ  
18 た (参照 19)。ただし、Hakkola らの研究では、職業分類を暴露の指標と  
19 して用いており、MTBE 及びその代謝産物の血中濃度は測定されていないこ  
20 とを EPA は指摘している (参照 17)。

21  
22 ガソリンスタンド労働者の血液中の MTBE-BSA 及び MTBE-HSA に対す  
23 る抗体を調べ、MTBE への暴露が低い対照者と比較がされた。暴露群は 24  
24 人 (21-58 歳の女性 6 名及び男性 18 名) であり、2 年以上ガソリンスタンド  
25 に勤務しガソリン蒸気及び自動車排ガスに暴露されていた。一方、対照群 12  
26 名 (24-60 歳の女性 4 名、男性 8 名) は週に 1 回給油する以外はガソリンの  
27 暴露はなかった。MTBE-BSA 及び MTBE-HSA に対する抗体 (IgG、IgM、  
28 IgA、IgE) レベルを測定したところ、暴露群 24 人のうち 7 人では抗体レベ  
29 ル (IgG、IgM) が 3-15 倍高かったが、対照群では抗体レベルが高かったの  
30 は 12 人のうち 1 人のみであり、暴露群と対照群における抗体レベルの平均

1 値は有意に異なっていた。また、暴露群の労働者は一般に、頭痛、息切れ、  
2 眼・鼻・喉のしゃく熱感、筋脱力、疲労、記憶障害、集中力欠如等の症状の  
3 一つ以上を訴えた。ただし、抗体レベルとこれらの症状の数または重さには  
4 相関は見られなかった。Vojdani らは、MTBE 暴露は感受性の高い人に免疫  
5 系の活性化を引き起こすとしている（参照 36）。

#### 7 臨床暴露研究

8 37 人のボランティア（男性 19 人、女性 18 人；平均年齢：男性 24.7 歳、  
9 女性 25.4 歳）を、低濃度の MTBE（1.39 ppm）または清浄空気にそれぞれ  
10 1 時間暴露し、質問紙による症状等の調査、神経行動学的試験、眼及び鼻に  
11 対する影響試験が実施された。大気の質に関する評価では、全体としては  
12 MTBE と清浄空気に対する評価に違いは認められなかったが、女性は MTBE  
13 を有意に低く評価した。頭痛や鼻刺激等の症状、神経行動学的試験には  
14 MTBE 暴露の影響は認められなかった。また、男性のみに対して実施した眼  
15 及び鼻に対する影響試験でも MTBE 暴露の影響は認められなかった（参照  
16 31）。

17  
18 10 人の健康な白人男性を軽度の運動（50W）中に MTBE（5、25、50 ppm）  
19 に 2 時間暴露させ、症状（頭痛、疲労感、吐き気、めまい、中毒）、眼（瞬  
20 き頻度、充血、涙液膜安定性、角膜及び結膜上皮損傷：50 ppm のみ）、鼻  
21 （閉塞：全暴露レベル、腫脹：5、25 ppm、炎症：50 ppm）に対する影響  
22 を調べた。その結果、溶媒臭及び鼻の閉塞以外は暴露による有意な影響は認  
23 められなかった。溶媒臭の主観的評価では、暴露室に入ると評点が急激に高  
24 まり時間と共に減衰した。また、暴露レベルが高くなると評点も高くなった。  
25 鼻の閉塞指数は暴露中増加したが、用量との相関は認められず、MTBE が原  
26 因ではないと判断された（参照 21，29）。

27  
28 ニュージャージー州において MTBE に高感受性を示す人（12 人）及び対  
29 照者（19 人）を選抜し、ガソリン、11%MTBE を含むガソリン、15%MTBE  
30 を含むガソリンへの 15 分間の臨床暴露試験を実施した。被験者に対しては

1 一連の暴露試験中 4 回にわたり、MTBE 暴露に関係づけられている症状(咽  
2 頭・目の刺激、咳等)、不安、抑鬱、呼吸困難、溶媒関連症状(鼻水、胃痛  
3 等)及び環境条件についての 50 の質問について尋ねた。また、臭いについ  
4 ても 5 分おきに尋ねた。さらに、神経行動学的試験及び心理生理学的測定を  
5 行った。その結果、15%MTBE 含有ガソリン暴露を 11%MTBE 含有ガソリ  
6 ンあるいは清浄空気暴露と比較した場合、高感受性者は対照者に比較して有  
7 意に多くの症状を報告した。症状を区分して調べると、MTBE 関連症状、不  
8 安、溶媒関連症状で、対照群との間に有意な違いが認められた。しかし、複  
9 数比較における Bonferroni 補正を行ったところ、高感受性者と対照者での  
10 症状反応に有意な違いが認められたのは、15%MTBE 含有ガソリン暴露と  
11 11%MTBE 含有ガソリン暴露を比較した場合のみであった。一方、神経行動  
12 学的試験では高感受性者と対照者の反応に有意な差は認められず、心理生理  
13 学的測定については、MTBE の臭いや血中 MTBE レベルに対応した高感受  
14 性者と対照者の反応に有意な違いは認められなかった。Fiedler らはこの結  
15 果について、15%MTBE 含有ガソリン暴露では高感受性者で全症状の増加が  
16 見られるが、結果は MTBE 暴露に関して用量 - 反応関係の存在を支持して  
17 おらず、疫学的研究で認められている MTBE 暴露に関連した症状特異性を  
18 支持していないとしている(参照 18)。

### 20 (3) 実験動物等への影響

#### 21 急性毒性試験

22 MTBE の急性毒性はさほど強くない。ラットの経口 LD<sub>50</sub> は、3,900 mg/kg  
23 体重と報告されており、暴露動物には中枢神経系の機能低下、運動失調、努  
24 力呼吸が見られる(参照 17)。

#### 26 短期毒性試験

##### 27 a . ラット(14 日間、強制経口投与)

28 Sprague-Dawley ラット(雌雄、各投与群 10 匹)における MTBE(0、  
29 357、714、1,071、1,428 mg/kg 体重、溶媒:コーンオイル)の 14 日間の  
30 強制経口投与試験を行った。最高用量群の雌雄で、投与直後に麻痺が見ら

1 れたが、約 2 時間で回復した。雌の 1,071 mg/kg 体重/日以上との投与群で平  
2 均総体重増加量(mean total weight gain)が有意に減少し、雄の 714 mg/kg  
3 体重/日以上との投与群で総体重増加値(total weight gain values)が有意に減  
4 少した。また、雄の 1,071 mg/kg 体重/日以上との投与群及び雌の最高投与群  
5 で腎の相対重量が有意に増加していた。肉眼的病理変化はなかったが、組  
6 織病理学的には、雄の MTBE 投与群で近位尿細管上皮細胞の細胞質に硝子  
7 滴の増加が認められた(参照 34)。

8 EPA では、腎の相対重量の増加に基づき、NOAEL を 714 mg/kg 体重/  
9 日、LOAEL を 1,071 mg/kg 体重/日としている(参照 17)。WHO におい  
10 ても、腎の相対重量の増加に基づき、NOAEL を 714 mg/kg 体重/日として  
11 いる(参照 38a)。

#### 12 13 b. ラット(90 日間、強制経口投与)

14 Sprague-Dawley ラット(雌雄、各投与群 10 匹)における MTBE(0、  
15 100、300、900、1,200 mg/kg 体重、溶媒:コーンオイル)の 90 日間の強  
16 制経口投与試験を行った。最高投与群では 14 日間の試験と同様、投与直後  
17 に麻痺が認められたが、2 時間以内に回復した。最終体重の有意な減少が  
18 最高投与群の雌でのみ認められた。腎臓の相対重量の増加が、雌の 300  
19 mg/kg 体重/日以上との投与群、雄の 900mg/kg 体重/日以上との投与群で認めら  
20 れた。また、雄では全ての投与群で血中尿素窒素及びクレアチニンの減少  
21 が、雌では全ての投与群でコレステロールの増加が観察されたが、明白な  
22 用量 - 反応関係はなかった。投与された全ての雄に、近位尿細管上皮の細  
23 胞質の硝子滴の増加がわずかにみられた。雌においても、病理組織学的な  
24 検査を行っているが、変化を示したという記述は見当たらない(参照 34)。

25 EPA では、腎臓の相対重量の増加に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重  
26 /日、LOAEL を 300 mg/kg 体重/日としている(参照 17)。WHO におい  
27 ても、腎臓の相対重量の増加に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし  
28 ている(参照 38a)。

#### 29 30 長期毒性試験



1           ラット（104 週間、強制経口投与）

2           Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 60 匹）における MTBE（0、  
3           250、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブオイル）の 104 週（週 4 日）  
4           の強制経口投与試験を行い、すべての動物を自然死まで飼育した。投与開  
5           始 16 週間後、雌の生存率は用量依存的に減少した。摂餌量、飲水量及び平  
6           均体重に投与による違いは認められなかった。また、投与群に行動変化は  
7           認められず、剖検でも組織検査でも暴露に関係した非腫瘍性病理学的変化  
8           は認められなかった（参照 3,4）。

9           EPA では、本研究は検査の範囲が狭く、暴露も連続しておらず、さらに  
10           データの報告も乏しいため、NOAEL または LOAEL を設定することはで  
11           きないとしている（参照 17）。

### 12           神経毒性試験

13           a . ラット（単回、吸入暴露）

14           F344 ラット（雌雄、各暴露群 22 匹）における MTBE（0、800、4,000、  
15           8,000 ppm）の 6 時間の吸入暴露試験を行い、暴露後 1、6、24 時間の神経  
16           毒性学的影響（神経機能、運動機能及び神経病理学的検査等）を調べた。  
17           暴露終了 1 時間後、8,000 ppm 暴露群で努力呼吸、運動失調、筋緊張低下、  
18           歩行異常、踏み車動作の低下、後足握力の低下等の中枢神経系の機能低下  
19           が認められ、4,000 ppm 暴露群でも運動失調、後足握力の低下が認められ  
20           た。しかし、暴露終了 6 時間後及び 24 時間後には影響は認められなかった。  
21           Daughtrey らは、8,000 ppm の MTBE への急性経気道暴露は中枢神経機  
22           能に可逆的变化を生じ、同様の变化は 4,000 ppm でもある程度認められる  
23           として、中枢神経系への MTBE の急性影響に関する NOAEL を 800 ppm  
24           としている（参照 15）。

25           EPA では、この NOAEL 800ppm は、210 mg/kg 体重/日に相当するとし  
26           ている（参照 17）。

27           b . ラット（13 週間、吸入暴露）

28           F344 ラット（雌雄、各暴露群 15 匹）における MTBE（0、800、4,000、  
29           8,000 ppm）の 13 週間の吸入暴露試験を行い、暴露後 1、6、24 時間の神経  
30           毒性学的影響（神経機能、運動機能及び神経病理学的検査等）を調べた。

1 8,000 ppm) の 13 週間 (1 日 6 時間、週 5 日) の吸入暴露試験を行い、神  
2 経毒性学的影響 (神経機能、運動機能及び神経病理学的検査等) を調べた。  
3 13 週間の暴露終了時に、8,000 ppm 暴露群に脳の絶対重量の有意な減少が  
4 認められたが、相対重量には違いは認められなかった。中枢または末梢神  
5 経系には病理組織学的に有意な変化は認められなかった。8,000 ppm への  
6 13 週間の暴露では残留性あるいは累積的な神経毒性学的影響は認められな  
7 かった (参照 15)。

### 8 生殖・発生毒性試験

9 MTBE の経口経路での生殖・発生毒性試験はない (参照 38a)。

#### 10 a . ラット (雄: 交配前 12 週間、雌: 交配前 3 週間及び授乳期間、吸入暴露)

11 Charles River CD ラット (雄: 各暴露群 15 匹、雌: 各暴露群 30 匹) に  
12 おける MTBE (目標濃度 0、250、1,000、2,500 ppm。実測値: [雄] 0、  
13 290、1,180、2,860 ppm、[雌] 0、300、1,240、2,980 ppm) の吸入暴露  
14 (1 日 6 時間、週 5 日間) により 1 世代生殖毒性試験を行った。12 週間吸  
15 入暴露させた雄と 3 週間吸入暴露させた雌を交配させた。その後、交尾し  
16 た雌に対しては週 7 日間、1 日 6 時間、同じ目標濃度で暴露を継続し、最  
17 初の児 ( $F_{1a}$ ) の出生後 0~4 日を除き、授乳 20 日まで暴露した。ただし、  
18 児は暴露しなかった。雄に対しては週 5 日間、同じ条件で暴露を継続した。  
19  $F_{1a}$  の離乳後、2 週間において、再度交配させ、雌は上記と同様に、児 ( $F_{1b}$ )  
20 の離乳まで暴露を継続した。親 ( $F_0$ ) には暴露に関係した有害影響は認め  
21 られなかった。交尾、受精、妊娠期間、産児数には対照と有意な違いは認  
22 められなかった。生産児の割合 (Pup viability indices at birth) は、 $F_{1a}$   
23 については対照と同様であったが、 $F_{1b}$  については 1,000 ppm 以上の暴露  
24 群でわずかに有意な減少を示した。産児の平均体重は対照と異ならなかつ  
25 た。生存率には有意な差も見られたが、用量依存性は認められなかった (参  
26 照 7)。

27 EPA では、NOAEL 及び LOAEL を、 $F_{1b}$  における児の生産児の割合に基  
28 づき、それぞれ、250 ppm 及び 1,000 ppm とすることもできるが、いくつ  
29  
30

1 かの欠陥（例えば、中用量群で分娩時に 1 個体の児（12 匹）が全て死亡し  
2 ていた理由が説明されていない）があるため、この試験の生殖毒性評価へ  
3 の有用性は限られたものであるとしている（参照 17）。

4 （注：EPA（参照 17）は用量群を 0、300、1,300、3,400 ppm と記載して  
5 いるが、その理由は不明である。）

6  
7 **b . ラット（交配前 10 週間～授乳期、吸入暴露）**

8 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各暴露群 25 匹）における MTBE（目標  
9 濃度 0、400、3,000、8,000 ppm。実測値：0、402、3,019、8,007 ppm）  
10 の吸入暴露（1 日 6 時間、週 5 日）により 2 世代生殖毒性試験を行った。  
11 F<sub>0</sub> 世代は交尾 10 週間前より暴露を開始し、交尾中、妊娠中及び雌では授  
12 乳期（生後 0-4 日を除く）を通して、雄では児の分娩まで、暴露した。F<sub>1</sub>  
13 世代は出生 28 日後から暴露を開始し、F<sub>0</sub> と同様に暴露した。毒性の臨床  
14 的兆候は、3,000 及び 8,000 ppm 暴露群での F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代において認められ、  
15 8,000 ppm 暴露群では運動失調、また、3,000 ppm 以上の暴露群では活動  
16 低下、眼瞼痙攣（眼瞼単収縮）、驚愕反射の欠如が観察された。交配前の  
17 体重は 8,000 ppm 暴露群の F<sub>0</sub> の雄及び F<sub>1</sub> の雌雄で有意に減少し、3,000  
18 ppm 暴露群の F<sub>1</sub> の雌雄でも一時的な体重減少が認められた。また、  
19 3,000ppm 以上の暴露群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児において、授乳の後期に有意な体重  
20 減少及び体重増加抑制が認められた。8,000 ppm 暴露群では、F<sub>1</sub> 同腹子及  
21 び F<sub>2</sub> 同腹子において生後 4 日目の生存率が有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。  
22 剖検では、F<sub>1</sub> 世代の 3,000 ppm 暴露群の雄及び 8,000 ppm 暴露群の雌雄  
23 に肝重量の増加が認められたが、病理組織学的影響は認められなかった。  
24 調査した生殖指標（交尾、受精、生産数、妊娠期間）に有意な影響は認め  
25 られなかった。Bevan らは、親及び子世代の毒性の NOAEL を 400 ppm、  
26 生殖毒性の NOAEL を少なくとも 8,000 ppm 以上とした（参照 5）。

27 なお、EPA はこの試験における毒性の NOAEL 及び LOAEL をそれぞれ、  
28 400（WHO 換算によると、105 mg/kg 体重/日）及び 3,000 ppm としてい  
29 る（参照 17）。

## 1 c . ラット (妊娠 6 ~ 15 日目、吸入暴露)

2 Sprague-Dawley ラット (雌、各暴露群 25 匹) における MTBE (目標濃  
3 度 0、250、1,000、2,500 ppm) の妊娠 6 ~ 15 日目 (1 日 6 時間) の吸入  
4 暴露試験を行った。母獣は、妊娠 20 日目に屠殺した。最高用量群の 2,500  
5 ppm でも胎児に対する影響は認められなかった (参照 13)。

## 7 d . マウス (妊娠 6 ~ 15 日目、吸入暴露)

8 CD-1 マウス (雌、各暴露群 30 匹) における MTBE (目標濃度 0、250、  
9 1,000、2,500 ppm) の妊娠 6 ~ 15 日目 (1 日 6 時間) の吸入暴露試験を行  
10 った。母獣は、妊娠 18 日目に屠殺した。骨格奇形胎児を含む出産の割合が  
11 用量依存的に増大し、対照群で 7.4%であったのに対し、250、1,000、2,500  
12 ppm 暴露群では、それぞれ、11.5%、16.0%、22.2%であった。また、骨格  
13 奇形胎児の割合は、それぞれ、1.6、1.7、2.4、3.1%であった。しかし、い  
14 ずれも有意でなかった。これらの奇形は、口蓋裂、肋骨癒合、胸骨分節癒  
15 合、角状肋骨等であった。胚吸収は、対照群で 9.0%であったのに対し、250、  
16 1,000、2,500 ppm 暴露群ではそれぞれ、16.6、11.0、7.3%であったが、有  
17 意ではなかった (参照 13)。

18 EPA では、発生毒性の NOAEL を骨格形成異常に基づき、250 ppm (WHO  
19 換算によると、65.6mg/kg 体重/日) としている (参照 17)。

## 21 e . マウス (妊娠 6 ~ 15 日、吸入暴露)

22 CD-1 マウス (雌、各暴露群 30 匹) における MTBE (目標用量 0、1,000、  
23 4,000、8,000 ppm、実測値 : 1,035、4,076、8,153ppm) の妊娠 6 ~ 15 日  
24 (1 日 6 時間) の吸入暴露試験を行った。母獣は、妊娠 18 日目に屠殺した。  
25 母毒性が 4,000 ppm 以上の暴露群で認められた。また、8,000 ppm 暴露群  
26 では胚吸収及び胎児死亡、性比の低下 (雄の減少) が、4,000 ppm 以上の  
27 暴露群で一腹当たりの胎児体重の減少が認められた。また、8,000 ppm 暴  
28 露群では口蓋裂の有意な増加が認められ、4,000 ppm 以上の暴露群で暴露  
29 に関連した骨格異常が認められた。Bevan らはこれらの結果より、母毒性  
30 及び発生毒性の NOAEL はマウスではいずれも 1,000 ppm とした (参照 6)。

1 EPA では、発生毒性の NOAEL を骨格形成異常に基づき、1,000ppm と  
2 している（参照 17）。

3  
4 f . ウサギ（妊娠 6～18 日、吸入暴露）

5 ニューージーランドシロウサギ（雌、各暴露群 15 匹）における MTBE（目  
6 標濃度 0、1,000、4,000、8,000 ppm）の妊娠 6～18 日（1 日 6 時間）の吸  
7 入暴露試験を行った。母獣は、妊娠 29 日目に屠殺した。母毒性が 4,000 ppm  
8 以上の暴露群で認められたが、発生毒性は試験された最高用量の 8,000  
9 ppm 暴露群でも認められなかった。Bevan らは、母毒性の NOAEL は 1,000  
10 ppm、発生毒性の NOAEL は 8,000 ppm 以上とした（参照 6）。

#### 11 遺伝毒性試験

12  
13 MTBE は多くの遺伝毒性試験で陰性と報告されている。MTBE は代謝活  
14 性化の有無によらず、サルモネラ菌（*Salmonella typhmuri*）を用いる  
15 Ames 試験、チャイニーズハムスター CHO 細胞を用いる染色体異常あるい  
16 は SCE 試験で陰性であった（参照 17）。また、ショウジョウバエを用いる  
17 伴性劣性致死試験、CD-1 マウスの肝細胞を用いた UDS 試験、F344 ラット  
18 を用いた *in vivo* 染色体異常試験、CD-1 マウスを用いた小核試験でも陰性で  
19 あった（参照 24,17）。EPA によると、ミクロソーム酵素の存在下でマウス・  
20 リンパ腫試験において陽性を示したが、これは、MTBE の *in vitro* での代謝  
21 により産生されたホルムアルデヒドによるものであるとされた（参照 17）。

22  
23 MTBE のサルモネラ菌（TA104、TA98、TA100、TA1535 株）を用いた  
24 マイクロサスペンション法による変異原性試験及びマウスの骨髓細胞を用  
25 いた小核試験が行われ、これらの試験でも、MTBE は陰性であった（参照  
26 22）。

27  
28 サルモネラ菌の TA102 試験株（TA104 と同様であるが、除去修復活性を  
29 持つ）を用いて MTBE の変異原性試験が行われた。MTBE は S-9 を加える  
30 と非常に弱い変異原性を示し、ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ（FDH）

1 が存在する系では変異原性が 25-30%抑えられた (参照 40)。

2  
3 MTBE の遺伝毒性を、サルモネラ菌 (TA98 及び TA100 試験株) を用い  
4 た Ames 試験、UDS 試験、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験により調べた。  
5 Ames 試験ではラット S9 による代謝活性化の有無によらず、変異原性を示  
6 さなかった。また、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験でも陰性であった。ラッ  
7 トの肝細胞を用いた *in vitro* の UDS 試験では 1 mg/mL の高用量で UDS  
8 の増加が認められた (参照 42)。

### 9 発がん性試験

#### 10 a . ラット (104 週間、強制経口投与)

11 Sprague-Dawleyラット(雌雄、各投与群60匹)におけるMTBE(0、250、  
12 1,000 mg/kg体重/日、溶媒：オリーブオイル)の104週(週4日)の強制経  
13 口投与において、発がん試験を行った。高用量群の雄に精巣の間細胞腫の  
14 有意な増加がみられた(対照群3.3%、低用量群3.3%、高用量群18.3%)。  
15 また、雌では用量に依存して、リンパ腫及び白血病の有意な増加(対照群  
16 3.3%、低用量群10%、高用量群20%)が認められた。また、低用量群で子  
17 宮肉腫の増加を引き起こした。Belpoggiらはこれらの結果に基づき、MTBE  
18 は潜在的発がん物質と考えるべきであると結論した(参照4,3)。

#### 19 b . ラット (103 週間、飲水投与、t-ブチルアルコール [TBA])

20  
21 F344ラット(雌雄、各投与群60匹)におけるMTBEの代謝産物であるTBA  
22 (雄：0、1.25、2.5、5 mg/mL [約0、85、195、420mg/kg体重/日]、雌：  
23 0、2.5、5、10 mg/mL [0、175、330、650mg/kg体重/日])の103週間の  
24 飲水投与試験を行った。最高用量群(雄：5 mg/mL、雌：10 mg/mL)で、  
25 生存率が有意に低下した。雄では、尿細管の腺腫が増加し、最高用量群で  
26 は、尿細管がんの発生が1例認められた。雌雄で、用量に依存して腎臓の  
27 移行上皮の肥厚が認められた(参照12)。

#### 28 c . マウス (103 週間、飲水投与、t-ブチルアルコール [TBA])

29  
30

1 B6C3F<sub>1</sub>マウス(雌雄、各投与群60匹)におけるMTBEの代謝産物である  
2 TBA(0、5、10、20 mg/mL〔雄:約0、535、1,035、2,065 mg/kg体重/  
3 日、雌:約0、510、1,015、2,105 mg/kg体重/日〕)の103週間の飲水投与試  
4 験を行った。雄の最高用量群では生存率が有意に低下した。雌の最高用量  
5 群で甲状腺の濾胞細胞の腺腫が有意に増加し、雌雄で濾胞細胞の肥厚が用  
6 量に依存して有意に増加した(参照12)。

7  
8 d. ラット(24ヶ月、吸入暴露)

9 Fischer 344 ラット(雌雄、各暴露群50匹)におけるMTBE(目標濃度  
10 0、400、3,000、8,000 ppm)の24ヶ月(1日6時間、週5日)吸入暴露  
11 による発がん性試験を行った。8,000ppm 暴露群で、雌雄の体重減少及び体  
12 重増加抑制に有意な差が認められた。また、雄では、8,000ppm、3,000ppm  
13 暴露群でそれぞれ、82週、97週に重篤な進行性ネフローゼによる過剰死亡  
14 が認められた。雌の3,000ppm以上の暴露群で腎及び肝の絶対・相対重量  
15 の増加が生じたが、肝重量の変化は病理組織学的な変化を伴っていなかつ  
16 た。試験終了時に、雄の全ての暴露群及び雌の3,000ppm以上の暴露群で  
17 慢性腎症の発生率及び重篤度の増加が認められた。また、3,000 ppm 以上  
18 の暴露群の雄で尿細管腫瘍が増加し(対照群:1、低用量群:0、中用量群:  
19 8、高用量群:3)、3,000 ppm 暴露群ではこの増加は統計学的に有意であ  
20 った。雄では3,000 ppm 以上の暴露群で精巣腫瘍発生の統計的に有意な増  
21 大も認められた(対照群:32、低用量群:35、中用量群:41、高用量群:  
22 47/50)。しかし、対照群における発生率64%は、既存の値である83%(24  
23 ヶ月)及び既存の実験における平均値88%よりもかなり低かった。Birdら  
24 は雄の腎腫瘍にもとづき、MTBEのNOELを400ppmとしている(参照8)。

25  
26 e. マウス(18ヶ月、吸入暴露)

27 CD-1 マウス(雌雄、各暴露群50匹)におけるMTBE(目標濃度0、400、  
28 3,000、8,000 ppm)の18ヶ月(1日6時間、週5日)吸入暴露による発  
29 がん性試験を行った。8,000 ppm 暴露群では最初の週に可逆的な中枢神経  
30 系の抑制を示し、試験期間中継続した。8,000 ppm 暴露群で対照群と比較

1 して死亡率が増大し、平均生存期間が減少した。これはこの系統で自然発  
2 生する閉塞性尿路疾患の頻度のわずかな増加によるものと考えられた。  
3 8,000 ppm 暴露群では、対照群と比較して、雄で 16%、雌で 24%の体重増  
4 加抑制が認められた。3,000 ppm 以上の暴露群の雌では肝臓の相対重量の  
5 増加がみられ、全暴露群の雄と 8,000 ppm 暴露群の雌では腎臓の相対重量  
6 の増加が認められた。8,000 ppm 暴露群の雌で、肝細胞腺腫発生率の統計  
7 的に有意な増大が認められた。追加試験において、雌の肝における細胞増  
8 殖の有意な増加が 8,000ppm 暴露群で、暴露 5 日後に認められたが、28 日  
9 後には認められず、MTBE が細胞分裂を誘導したことが示唆された。MTBE  
10 は通常、突然変異誘発性試験においては陰性であることから、Bird らはマ  
11 ウスの肝腫瘍はイニシエートされた細胞の増殖により生じた可能性がある  
12 としている。Bird らは、雌の肝がんにもとづき、MTBE の NOEL を 3,000  
13 ppm としている（参照 8）。

#### 14 発がんの機序に関する研究

15 近年、MTBEの齧歯類に対する発がんのメカニズムに関係する研究が行  
16 われている。

#### 17 精巣の間細胞に対する作用機序

18 高濃度のMTBEへの経口投与で雄のSprague-Dawleyラットに精巣の間  
19 細胞腫を生じたことから、そのメカニズムを調べた。遺伝毒性を持たない  
20 化学物質による齧歯類の精巣の間細胞腫の多くは、視床下部 - 下垂体 - 精  
21 巣系のかく乱に由来するものであることから、雄Sprague-Dawleyラットを  
22 0、250、500、1,000、1,500 mg/kg体重/日のMTBEに15日あるいは28日に  
23 わたり経口投与し、血清中のホルモンレベルを調べた。その結果、15日間  
24 の暴露では1,500 mg/kg体重/日投与群で、血清中のテストステロン及びブ  
25 ロラクチンレベルが低下していた。また、28日間の暴露では、1,000 mg/kg  
26 体重/日以上投与群で血清中のトリヨードサイロニン（T3）レベルが有意  
27 に低下しており、1,500 mg/kg体重/日投与群で黄体形成ホルモン（LH）及  
28 びジヒドロテストステロン（DHT）の減少が認められた。これらの結果は  
29  
30



1 MTBEによりT3及びプロラクチンレベルがわずかに減少することを示して  
2 いたが、テストステロン及びLHレベルの変化は既知の精巣の間細胞腫形成  
3 におけるパターンとは合致しなかった（参照39）。

4  
5 MTBEによる精巣の間細胞腫誘導のメカニズムを明らかにする目的で雄  
6 のSprague-DawleyラットをMTBEに亜慢性暴露し、あるいは単離した精巣  
7 の間細胞の培養系にMTBEあるいはその代謝物であるTBAを暴露してテス  
8 トステロン合成を調べた。MTBE暴露は *in vivo*でも*in vitro*でもテストス  
9 テロン量を減少させたが、視床下部 - 下垂体機能には直接的な影響は与え  
10 なかった。De Peysterらはこれまでの知見及び本研究の結果を総合し、  
11 MTBEによる精巣の間細胞腫誘導には精巣の間細胞におけるステロイド合  
12 成酵素活性の低下が関与している可能性がある」と指摘している（参照43）。

#### 14 腎臓に対する作用機序

15 MTBEに吸入暴露されたF344ラットにおける腎腫瘍誘導に 2u-グロブ  
16 リンが関与しているか否かについて調べた。雌雄のF344ラットを目標用量  
17 0、400、1,500、3,000 ppm（実測値：雄 0、413、1,516、3,013 ppm、雌  
18 0、418、1,533、3,022 ppm）のMTBEに1日6時間、10日間にわたり吸入  
19 暴露させたところ、1,500 ppm以上の暴露群の雄で近位尿細管の壊死とタ  
20 ンパク粒子の沈着が生じ、このタンパクは 2u-グロブリンであることが免  
21 疫反応により確認された。この沈着には用量依存性が認められ、3,000 ppm  
22 暴露群の雄では有意な増加を示した。また、暴露濃度と雄の腎臓の細胞増  
23 殖及び 2u-グロブリン濃度に強い相関が認められた。MTBEが雄ラット腎  
24 において、2u-グロブリン及び細胞増殖の軽度の誘導を起こすことから、  
25 Prescott-MathewsらはMTBEによる腎腫瘍誘導に 2u-グロブリンが何ら  
26 かの役割をはたしていることが示唆される」としている（参照33）。

27  
28 F344ラットに750 mg/kg体重/日の<sup>14</sup>C標識MTBEを4日間強制経口投与  
29 し、MTBEが 2u-グロブリンと相互作用を持つか否かについて調べた。カラ  
30 ムによる溶出試験では結合は確認できなかったが、2u-グロブリンとの親

1 和性が高い酸化リモネンがMTBEを置換することから、Prescott-Mathews  
2 らは、MTBEが、 $2\mu$ -グロブリン等の雄ラットに特異的なタンパク質と相  
3 互作用を持つことが間接的に示されたとしている。さらに、このことは、  
4  $2\mu$ -グロブリンを介するメカニズムが、MTBEにより雄ラットに誘導され  
5 るタンパク小滴性の腎毒性を引き起こすことを支持しているとしている  
6 (参照32)。

### 8 肝臓に対する作用機序

9 高濃度のMTBEによる雌CD-1マウスの肝細胞腺腫誘導にMTBEの代謝  
10 産物であるホルムアルデヒドが関与するかどうかを、 $^{14}\text{C}$ で標識したMTBE  
11 を用いて調べた。雌CD-1マウスの肝細胞を $^{14}\text{C}$ -MTBEと培養し、DNA-タ  
12 ンパク質クロスリンク(DPX)及びRNA-ホルムアルデヒド・アダクト(RFA)  
13 の形成を調べたところ、これらの量は少なく、MTBEの量に依存しなかつ  
14 た。また、B6C3F<sub>1</sub>マウスの雄やF344ラットの雄でも同様の結果が得られ  
15 た。一方、 $^{14}\text{C}$ -ホルムアルデヒドとの培養では、DPX及びRFAの濃度依存  
16 的な増加が認められた。このことから、CasanovaらはMTBEからホルムア  
17 ルデヒドへの代謝速度は遅く、このプロセスはMTBEによる発がんの重要  
18 な要素ではないと考えられている(参照11)。

19  
20 なお、MTBEが肝腫瘍のイニシエータではなくプロモータとして作用す  
21 る可能性については、Moserらが雌のB6C3F<sub>1</sub>マウスを用いて調べ、これを  
22 否定する結果を示している(参照27)。

### 24 その他

#### 25 EPA (参照17)における吸入暴露からヒトへの経口用量への外挿

26 EPAでは、MTBEの吸入暴露濃度をヒトへ外挿する方法として、NSTC  
27 (National Science Technology Council 1997)での転換方法を参考にし、  
28 以下の式を使用している。

$$\text{ヒトに相当する量 (Human Equivalent Dose)} = \frac{C \text{ ppm} \times 10^{-6} \text{ ppm}^{-1} \times \text{MM} \times \text{RR}}{\text{MV} \times \text{BW}}$$

C : MTBE の大気濃度、 MM : MTBE の mg 分子量 ( 88.15mg ) RR : ヒトの呼吸数 ( 2L/日 )  
 MV : 20 度における MTBE のモル体積 ( 24.04L ) BW : ヒトの平均体重 ( 70kg )

この換算式に基づき、MTBE 濃度が 1 ppm の場合において、24 時間、週 7 日暴露されつづけた時のヒトへ対する暴露量は、1.05 mg/kg 体重/日となる。さらに、この値を用い、1 日 6 時間週 5 日間の場合は、0.1875 mg/kg 体重/日と換算できる。

NSTC でのこの転換方法においては、どんな種の動物実験からも、ヒトへの外挿を同様とみなし、生物種は、考慮していない。さらに、MTBE の吸収を 100% とし、吸入と吸収の相対的量を考慮していない。この換算方法には、限界があり、不確実性がある。

## 2 . 国際機関等の評価

### ( 1 ) International Agency for Research on Cancer ( IARC )

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない。

メチル-t-ブチルエーテル ( MTBE ) は、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であり、また動物に対する発がん性の証拠は限られている。

MTBE は、ガソリン混合剤として 1970 年代から一般に使用されているが、どの分析的疫学研究でも、MTBE とヒトのがんの関連の可能性は示されたことはない ( 参照 20a )。

### ( 2 ) Joint Expert Committee on Food Additives ( JECFA ) Monographs and Evaluations

評価書なし

### ( 3 ) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版一次追補 ( 参照 38a )

MTBE 暴露に関連するヒトの発がん研究は、一般住民及び職業暴露についていずれもない。

1 知見では、MTBE は、遺伝毒性はないと示唆している。

2  どんなガイドライン値も、臭いを感じる濃度（15µg/L：参照 41 により導  
3  かれた味覚及び臭覚に感受性の強い患者を対象にしたもっとも低い用量反  
4  応）よりも有意に高いだろうという事実により、MTBE の健康に基づくガイ  
5  ドライン値は設定しない。

6  
7 (4) 米国環境保護庁 (U.S. EPA) Integrated Risk Information System (IRIS)

8  経口 RfD

9  データなし

10  発がん性

11  データなし

12  
13 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 44）

14  MTBE は、げっ歯類においては発がん性を示すが、遺伝毒性を示さないと  
15  考えられ、げっ歯類への発がん性も高用量暴露に限られている（WHO/IPCS  
16  1998）。IARC は、MTBE をグループ 3（ヒト発がん性に分類できない）に  
17  分類した（参照 20a）。

18  Sprague-Dawley ラットに MTBE を 250 及び 1000 mg/kg 体重の用量で  
19  週 4 回 104 週間（2 年間）にわたって強制経口投与し、その後死亡するまで  
20  経過観察したところ、166 週後までに全て死亡した。その結果、高用量群の  
21  雄で精巣の間細胞腫が増加し、雌で低用量群からリンパ腫及び白血病の合計  
22  の発生頻度が用量相関性に増加した。しかし、リンパ腫または白血病単独で  
23  の発生増加ではないため、精巣の間細胞腫の発生増加を根拠に、経口投与に  
24  よる発がん性の NOAEL は、250 mg/kg 体重（143 mg/kg 体重/日に相当）  
25  と推定される（参照 4）。しかし、精巣の間細胞腫の病診断基準が曖昧である  
26  ことやヒトで発症する可能性については疑問の残るところである  
27  （WHO/IPCS 1998）。

28  ヒトが飲料水中に混入している MTBE の味や臭いを感じる閾値として、  
29  20～40µg/L という値が、幾つかの報告の結果から概算されている（参照 17）。

30  げっ歯類で行われた発がん性試験結果は、高用量暴露された場合には発が

1 ん性を示唆するものであるが、腫瘍の種特異性や試験デザインに関する問題  
2 のために定量的なヒトへの外挿評価を行うことができないと考えられる。し  
3 かし、安全サイドにたつて、TDIの算定を行うと、2年間の試験のNOAEL：  
4 143 mg/kg 体重/日に不確実係数 1000（種差及び個人差にそれぞれ 10、発が  
5 ん性を考慮した因子：10）を適用して、TDIは、143 µg/kg 体重/日と算定さ  
6 れる。TDIの飲料水への寄与率を 10%とし、体重 50kg のヒトが 2L 飲むと  
7 仮定すると、評価値は 0.4 mg/L と見積もることができる。

8 しかし、ヒトの味や臭いを感じる閾値が、20～40 µg/L の範囲であること  
9 を考慮すると、評価値としては、0.02 mg/L とすることが望ましいと考えら  
10 れる、とした。

### 11 3 . 暴露状況

12 平成 16 年の水質管理目標設定項目等基準化検討調査におけるメチル-t-ブチ  
13 ルエーテルの水道水の検出状況（表 5）は、原水において、水道法水質管理目  
14 標値（0.02mg/L）の 90%超過～100%以下及び 10%超過～20%以下で、それぞ  
15 れ一箇所ずつみられたが、その他の調査地点では、10%以下（979/981）であっ  
16 た。一方、浄水においては、すべての調査地点で、水質管理目標値の 10%以下  
17 （799/799）であった。

### 18 . 食品健康影響評価

#### 19 【体内動態】

20  
21  
22  
23 ヒトにおいて、MTBE は吸入及び経口のいずれの経路においても速やかに吸  
24 収され、主要な組織に広く分布し、TBA 及びホルムアルデヒドに代謝される。  
25 TBA はホルムアルデヒド、TBA-グルクロニド、2-メチル-1,2-プロパンジオー  
26 ル及び α-ヒドロキシイソブチル酸に代謝され、ホルムアルデヒドはギ酸から二  
27 酸化炭素に代謝され、排泄される。

#### 28 【一般毒性、神経毒性、生殖・発生毒性】

29 ヒトの吸入暴露では、頭痛、目・鼻・喉の刺激、脱力感が認められる。実験  
30

1 動物では、ラットにおける急性経口 LD<sub>50</sub> は 3,900mg/kg 体重/日であった。短  
2 期毒性試験から得られた NOAEL は、ラットの 90 日間の強制経口投与におけ  
3 る腎臓の相対重量の増加から 100mg/kg 体重/日であった。長期毒性試験で得ら  
4 れた NOAEL は、ラットの 104 週間の強制経口投与で得られた生存率の減少か  
5 ら 143mg/kg 体重/日であった。また、神経毒性試験から得られた NOAEL は、  
6 ラットの 6 時間吸入暴露試験での運動失調から 210mg/kg 体重/日であった。生  
7 殖・発生毒性試験から得られた NOAEL は、ラット、マウスとも 250ppm と判  
8 断され、ラットでは、雄の交配前 12 週間、雌の交配前 3 週間及び授乳期間の  
9 吸入暴露試験による生産児の割合の減少、マウスでは、骨格奇形胎児の用量依  
10 存性増加から得られた。しかし、前者のラットによる試験では、中用量群で分  
11 娩時に 1 個体の児(12 匹)が全て死亡していた理由を説明されていないなどの  
12 欠陥が認められ、後者のマウスによる試験では、対照群との間に有意な差が認  
13 められなかったことから、不相当と判断した。したがって、生殖・発生毒性試  
14 験における NOAEL は、妊娠マウスにおける吸入暴露試験から得られた骨格形  
15 成異常に基づき 1000ppm であると判断した。

16

#### 17 【遺伝毒性及び発がん性】

18 遺伝毒性試験においては、*in vitro* 試験の一部において陽性結果が認められ  
19 たが、*in vivo* 試験ではいずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

20 発がん性試験においては、雄ラットの 104 週間の経口投与試験において、精  
21 巢の間細胞腫の増加が見られたが、試験が連続暴露によるものではなく、病理  
22 組織学的なデータも乏しいことから、発がん性を評価する上における信頼性は  
23 低いと考えられた。また、吸入暴露試験においても雄ラットに精巢の間細胞腫  
24 の増加が認められているが、発がん機序については明らかになっていない。さ  
25 らに、IARC においては、MTBE は、ヒトに対する発がんの証拠は不十分であ  
26 り、また、動物に対する発がん性の証拠は限られていると評価されている。

27 以上のことから、MTBE は、遺伝毒性はなく、発がん性の可能性は低いこと  
28 から閾値を設定することが可能であると判断された。

29

#### 30 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

1 各種の毒性試験において、最も低い用量で影響が認められた指標は、ラット  
 2 の 90 日間の強制経口投与における腎臓の相対重量の増加であり、NOAEL は  
 3 100mg/kg 体重/日であった。しかし、この試験期間は 90 日と短く、雌ラット  
 4 の 300mg/kg 体重/日以上での投与群では絶対腎重量の増加は認められず、かつ病  
 5 理組織の変化が報告されていないことから、TDI の設定根拠とするのは不相当  
 6 であると判断した。そこで、ラットを用いた 2 年間の強制経口投与試験におけ  
 7 る精巣の間細胞腫の発生増加を最も鋭敏なエンドポイントとし、NOAEL を  
 8 143mg/kg 体重/日と判断した。

9  
 10 上記の論点を踏まえ、メチル-t-ブチルエーテルの耐容一日摂取量(TDI)を 143  
 11  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定した。

12	TDI	143 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
13	(TDI 設定根拠)	長期毒性試験
14	(動物種)	ラット
15	(期間)	2 年間
16	(投与方法)	強制経口投与
17	(NOAEL 設定根拠所見)	精巣の間細胞腫の発生増加
18	(無毒性量)	143mg/kg 体重/日
19	(不確実係数)	1000 ( 個体差、種差各々 : 10、毒性の重篤性 : 10 )
20		毒性の重篤性 : TDI 設定の根拠としたラット 2 年間経口投与試
21		験は、NOAEL のエンドポイントが精巣の間細胞腫であることか
22		ら、発がん性を考慮した不確実係数を採用。

23  
 24 < 参考 >

25 水質管理目標値の 10%である濃度 0.002 mg/L の水を体重 53.3\*kg の人が 1  
 26 日あたり 2L 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、0.08  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/  
 27 日と考えられる。この値は、TDI 143  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の 1788 分の 1 である。

28  


---

 \*国民栄養の現状 - 平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、  
 2000 年、2001 年、2002 年 (平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重)

1

2 味覚及び臭い閾値に関する研究

3 臨床暴露研究参加者（男性 19 人及び女性 18 人）の 50%により臭いがあるこ  
4 とが確認された水中の MTBE の濃度を 0.18ppm（0.24 µL/L）と報告している  
5 （参照 31）。

6 一般的な臭いや味への感受性の高い 9 人の女性に味及び臭いを依頼し、水中  
7 の MTBE の臭い及び味の閾値を報告している。臭いの閾値の幾何平均値は 34  
8 µg/L であり、この濃度では 9 人中 7 人が臭いを検出した。臭いが検出された最  
9 低レベルは 15 µg/L であり、このレベルでは 3 人が臭いを検出した。一方、味  
10 の閾値の幾何平均値は 48 µg/L であり、5 人が味を検出した。味の閾値の最低  
11 レベルは 40 µg/L であり、4 人が味を検出した（参照 41）。

12 EPA（1997）は米国石油協会（API）の委託により実施された研究について  
13 言及している。この記述によると、“正常な嗅覚感受性の分布を代表するよう  
14 に選ばれた”6～7人を用いて MTBE の 97%蒸留水溶液の味及び臭いの閾値を  
15 測定したところ、味の閾値は 39 µg/L、臭いの検出閾値は 45 µg/L、臭いの認識  
16 閾値は 55 µg/L であった。また、MTBE の臭い強度は、水中の方が空気中より  
17 も大きく、水中の MTBE の味は、“不快”、苦い、吐き気のする、あるいは消  
18 毒用アルコールに似ていると表現された（参照 17）。

19 4 人の訓練を受けた分析者により、MTBE の味及び臭いの閾値が調べられた。  
20 分析者に、2 µg/L から 190 µg/L までの濃度の MTBE 水について評価を求めた  
21 ところ、MTBE の味については、無臭水及びろ過したコロラド川水において、  
22 60%の確率で正確に検出できる濃度範囲はそれぞれ、24～37 µg/L 及び 26～58  
23 µg/L であった。また、MTBE の臭いについては、無臭水中において、60%の確  
24 率で正確に検出できる濃度範囲は 43～71 µg/L であった。また、味が不快とな  
25 る濃度を調べたところ、その濃度は約 50 µg/L であった（参照 14）。この試験  
26 における検出範囲は、Young ら（参照 41）及び API の報告と同様であったが、  
27 Dale ら（参照 14）の研究及び API の研究では、味覚閾値が臭いの閾値よりも  
28 低かったのに対し、Young ら（参照 41）の研究では臭いの閾値の方が低かつ  
29 た。また、Dale ら（参照 14）の試験が 25 で非塩素系水を用いて実施された  
30 ことから、塩素処理により MTBE 水の味及び臭いの閾値が高くなる可能性があ



1 る一方、シャワー等の高温度では閾値が低くなる可能性があるとしている（参  
2 照 17）。

3

4

表 1 メチル-t-ブチルエーテル *in vitro* 遺伝毒性のまとめ

試験系	エンドポイント	結果		出典
		代謝活 性化無	代謝活 性化有	
<i>Salmonella typhmuri</i> um TA1535, TA1537, TA1538, TA98 , TA100	復帰突然変異	-	-	ARCO 1980, Cinelli et al 1992
<i>S. typhmuri</i> um TA104, TA98, TA100, TA1535	復帰突然変異	-	-	Kado et al.1998 <sup>22</sup>
<i>S. typhmuri</i> TA102	復帰突然変異	-	(+)	Williams-Hillet al.1998 <sup>40</sup>
<i>S. typhmuri</i> TA98, 100	復帰突然変異	-	-	Zhou et al,2000 <sup>42</sup>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	復帰突然変異	-	-	ARCO 1980
ラット肝細胞	UDS	NA	-	Cinelli et al.1992
マウスリンパ腫 L51785	正突然変異	+	-	ARCO 1980
CHO 細胞	SCE	±	-	
CHO 細胞	染色体異常	-	-	
CHO 細胞	遺伝子突然変異		-	Cinelli et al.1992
CD-1 マウス肝細胞	UDS	-		McKee et al.1997 <sup>24</sup>
ラット 肝細胞	UDS	(+)		Zhou et al,2000 <sup>42</sup>
NIH/ 3T3 細胞	小核	-		Zhou et al,2000 <sup>42</sup>

+ : 陽性, (+):弱い陽性, ±:不確か, - : 陰性, NA:実施せず : ATSDR 1996<sup>2a</sup> から引用

5

6

表2 メチル-t-ブチルエーテル *in vivo* 遺伝毒性のまとめ

試験系	エンドポイント	結果	出典
ショウジョウバエ	伴性劣性致死突然変異	-	Sernau et al. 1989
F344 ラット(蒸気)	染色体異常	-	Vergnes and Morabit et al.1989
SD ラット(経口)	染色体異常	-	ARCO 1980
CD-1 マウス(経口)	骨髄細胞の小核	-	Vergnes and Kintigh et al.1993
CD-1 マウス(経口)	リンパ球の遺伝子突然変異	-	Ward et al. 1994
CD-1 マウス(吸入)	培養初期の肝細胞の DNA 修復	-	Vergnes and Chun et al.1989
ショウジョウバエ	伴性劣性致死突然変異	-	McKee et al.1997 <sup>24</sup>
CD-1 マウス(吸入)	肝細胞の UDS	-	
F344 ラット(吸入)	骨髄細胞の染色体異常	-	
CD-1 マウス(吸入)	骨髄細胞の小核	-	
マウス(腹腔内)	骨髄細胞の小核	-	Kado et al.1998 <sup>22</sup>

- : 陰性 : ATSDR 1996<sup>2a</sup> から引用

1

2

3

表3 各評価機関等によるメチル-t-ブチルエーテルのリスク評価

WHO/DWGL

第2版、第3版 ガイドライン値なし

EPA/IRIS ガイドライン値なし。 20 ~ 40µg/L  
ただし、臭いの勧告濃度を設定

水道水	根拠	NOAEL	不確実係数	TDI
	ラットを用いた 104 週間の 経口投与試験 精巢の間細胞腫増加 (参照 4,3)	143mg/kg 体重/日	1000 (種差及び個人差 にそれぞれ 10、 発がん性を考慮 した因子:10)	143µg/kg 体重/日

味や臭いを感じる閾値

20 ~ 40µg/L

4

5

表4 各試験におけるNOAEL等

番号	動物種・ 系統・性 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
短	ラット SD 雄雌 10	14日間 強制経口 投与 コン オイル	体重増加抑制(雄雌: 1428)、相対肺重量減少 (雌:357-)、相対腎重量増 大(雄:1071-, 雌:1428)	714 (W,E)	1,071(E)	EPAでは、肺相 対重量につい ては、触れず。
	ラット SD 雄雌 10	90日間 強制経口 投与 コン オイル	体重減少(雌:1200)、相対 腎重量増加(雌:300- 、雄:900-)	100 (W,E)	300(E)	
長	ラット SD 雄雌 60	104週間 (週4日)強 制経口投 与 オリーブ オイル	生存率減少 《発がん影響として、精巢 の間細胞腫の増加(雄: 1000)》	- (E)  250 〔週7日換 算:143〕	- (E)  1,000	水質基準値の 評価では、 143mg/kg 体重/ 日をTDIとして 採用。
神	ラット F344 雄 雌 22	6時間吸入 暴露	努力呼吸、筋緊張低下、歩 行異常、踏み車動作低下 (8000)、運動失調、後足握 力低下(4000-)	800 ppm(A)	4,000ppm	EPA換算による と、800ppm = 210mg/kg 体重/ 日。
	ラット F344 雄 雌 15	13週間(1 日6時間、 週5日) 吸入暴露	脳絶対重量の減少(8000 ppm) 残留性・累積的影響なし	4,000ppm	8,000ppm	
生	ラット CD 雄 15 雌 30	交配前 雄:12週間 雌:3週間 (1日6時 間、週5日) 交配後 雌:授乳期 間(1日6 時間、週7 日) 1世代 吸入暴露	生産児の割合の減少 (F <sub>1b</sub> :1000ppm-)	250 ppm(E)	1,000ppm (E)	EPAでは、この 試験の有用性 は限られてい るとしている。
	ラット SD 雄雌 25	交配前 10 週間 ~ 授 乳期(1日6 時間、週5 日) 2世代 吸入暴露	運動失調(8000ppm)、活動 低下、眼瞼痙攣、驚愕反射 欠如(3000ppm-)、体重減少 (F <sub>0</sub> 雄、F <sub>1</sub> 雌雄:8000ppm)、 授乳後期の体重減少・体重 増加抑制(F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> 児: 3000ppm-)、F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> 同腹児生 後4日目生存率減少 (8000ppm)、肝重量の増加 (F <sub>1</sub> 雄 3000ppm-, 雌: 8000ppm)、生殖指標(交尾、 受精、生産数、妊娠期間)へ の影響なし	(一般毒性) 400ppm(A, E)  (生殖毒性) 8000 ppm 以 上(A)	3,000ppm (E)	WHO換算による と、400ppm = 105mg/kg 体重/ 日。

ラット SD 雌 25	妊娠 6-15 日(1日6 時間) 吸入暴露	胎児に対する影響なし 最高用量 2500ppm	2,500ppm		
マウス CD-1 雌 30	妊娠 6-15 日(1日6 時間) 吸入暴露	骨格奇形胎児の用量依存 性増加(有意差なし)	250ppm	1,000ppm	EPAでは、この 2つの試験より マウスにおけ る発生毒性の NOAELは、250 ~1,000 ppmと 推定。経口暴露 への換算値は、 65.6 ~ 262.5 mg/kg 体重/日 としている。
マウス CD-1 雌 30	妊娠 6-15 日(1日6 時間) 吸入暴露	母動物毒性(4000ppm-)胎 児吸収、性比変化 (8000ppm)、一腹当たりの 胎児体重減少(4000ppm-)、 口蓋裂増加(8000ppm)、骨 格異常(4000ppm-)	1,000 ppm (A)		
ウサギ NZW 雌 15	妊娠 6-18 日(1日6 時間) 吸入暴露	母動物毒性(4000ppm以 上)、発生毒性認められず。	(母毒性) 1,000ppm (A) (発生毒性) 8,000ppm以 上(A)	4,000ppm	

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO E：US EPA 無印：WG

1

2

3

表5 水質管理目標設定項目等基準化検討調査(原水・浄水)での検出状況(参照45)

年度	浄水/ 原水の別	水源種別	測定 地点 数	目標値に対する度数分布表											
				10%以 下	10%超 過 20%以 下	20%超 過 30%以 下	30%超 過 40%以 下	40%超 過 50%以 下	50%超 過 60%以 下	60%超 過 70%以 下	70%超 過 80%以 下	80%超 過 90%以 下	90%超 過 100%以 下	100%超 過	
				~ 0.002 (mg/L)	~ 0.004 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.008 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	~ 0.012 (mg/L)	~ 0.014 (mg/L)	~ 0.016 (mg/L)	~ 0.018 (mg/L)	~ 0.020 (mg/L)	0.021 (mg/L) ~	
H16	原水	全体	981	979	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		表流水	374	372	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		ダム、湖沼水	93	93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	512	512	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	799	799	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	271	271	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	89	89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	427	427	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMDL <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
SCE	姉妹染色分体交換
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

## 1 &lt; 参照 &gt;

- 2 1 Ahmed FE. 2001. Toxicology and human health effects following exposure to  
3 oxygenated or reformulated gasoline. *Toxicol Lett.*;123(2-3):89-113.
- 4 2 Amberg A, Rosner E, Dekant W. 2001. Toxicokinetics of methyl tert-butyl ether and  
5 its metabolites in humans after oral exposure. *Toxicol Sci.*;61(1):62-7.
- 6 2a ATSDR. 1996. Toxicological Profile for methyl tert-butyl ether. U.S. Department of  
7 Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances  
8 and Disease Registry.
- 9 3 Belpoggi F, Soffritti M, Filippini F, Maltoni C. 1997. Results of long-term  
10 experimental studies on the carcinogenicity of methyl tert-butyl ether. *Ann N Y*  
11 *Acad Sci.* 1997 Dec 26;837:77-95.
- 12 4 Belpoggi, F., Soffritti M., and C. Maltoni. 1995. Methyl-tertiary-butyl ether(MtBE)  
13 — a gasoline additive — causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in  
14 rats. *Toxicol. Ind. Health* 11:1-31.
- 15 5 Bevan, C., Neeper-Bradley, T.L., Tyl, R.W., Fischer, L.C., Panson, R.D., Kneiss, J.J.,  
16 and L.S. Andrews. 1997b. Two-generation reproductive study of  
17 methyltertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17(S1):S13-S20.
- 18 6 Bevan, C., Tyl, R.W., Neeper-Bradley, T.L., Fischer, L.C., Panson, R.D., Kneiss, J.J.,  
19 and L.S. Andrews. 1997a. Developmental toxicity evaluation of  
20 methyltertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J. Appl.*  
21 *Toxicol.* 17(S1):S21-S30.
- 22 7 Biles, R.W., Schroeder, R.E., and C.E. Holdsworth. 1987. Methyl tert-butyl  
23 ether inhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol. Ind.*  
24 *Health.* 34:519-534.
- 25 8 Bird, M.G., Burleigh-Flayer, H.D., Chun, J.S., Douglas, J.F., Kneiss, J.J. and  
26 L.S. Andrews. 1997. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl  
27 ether(MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J. Appl. Toxicol.* 17:(S 1): S45-S56.
- 28 9 Borghoff, S.J., Murphy, J.E., and M.A. Medinsky. 1996. Development of  
29 a physiologically based pharmacokinetic model for methyl tertiary-butyl ether  
30 and tertiary-butanol in male Fischer-344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 30:264-275.
- 31 10 Brady, J.F., Xiao, F., Ning, W.J., and C.S. Yang. 1990. Metabolism of  
32 methyltertiary-butyl ether by rat hepatic microsomes. *Arch. Toxicol.* 64:157-160.
- 33 11 Casanova M, Heck HA. 1997. Lack of evidence for the involvement of formaldehyde  
34 in the hepatocarcinogenicity of methyl tertiary-butyl ether in CD-1 mice. *Chem*  
35 *Biol Interact.* 1997 Jul 11;105(2):131-43.
- 36 12 Cirvello, J.D., Radovsky, J.E. Heath, D.R. Farnell and C. Lindamood, III.  
37 1995. Toxicity and carcinogenicity of *t*-butyl alcohol in rats and mice following  
38 chronic exposure in drinking water. *Toxicol. and Ind. Health.* 11:151-165.
- 39 13 Conaway, C.C., Schroeder, R.E., and N.K. Snyder. 1985. Teratology evaluation of  
40 methyl tertiary-butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Environ.*  
41 *Health.* 166:797-809.
- 42 14 Dale, M.S., Moylan, M.S., Koch, B., and Davis, M.K. 1997. MTBE: Taste and odor  
43 threshold determinations using the flavor profile method. Presented at the Water

- 1 Quality Technology Conference, November 9-13, 1997. Denver, CO.
- 2 15 Daughtrey, W.C., Gill, M.W., Pritts, I.M., Fielding Douglas, J., Kneiss, J.J., and L.S.  
3 Andrews. 1997. Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats.  
4 J. of Appl. Toxicol. 17 (S1):S57-S64.
- 5 16 Dekant W, Bernauer U, Rosner E, Amberg A. 2001. Biotransformation of MTBE,  
6 ETBE, and TAME after inhalation or ingestion in rats and humans. Res Rep  
7 Health Eff Inst.:(102):29-71; discussion 95-109.
- 8 17 U.S.EPA.1997. Drinking water advisory: Consumer acceptability advice and health  
9 effects analysis on Methyl tertiary-butyl ether (MtBE). United States  
10 Environmental Protection Agency. Office of Water.
- 11 18 Fiedler N, Kelly-McNeil K, Mohr S, Lehrer P, Opiekun RE, Lee C, Wainman T,  
12 Hamer R, Weisel C, Edelberg R, Lioy PJ. 2000. Controlled human exposure to  
13 methyl tertiary butyl ether in gasoline: symptoms, psychophysiologic and  
14 neurobehavioral responses of self-reported sensitive persons. Environ Health  
15 Perspect. 2000 Aug;108(8):753-63.
- 16 19 Hakkola, M., Honkasalo, M.L., and P. Pulkkinen. 1996.  
17 Neuropsychological symptoms among tanker drivers exposed to gasoline. Occup.  
18 Med. 46:125-130.
- 19 20 Hong JY, Wang YY, Bondoc FY, Lee M, Yang CS, Hu WY, Pan J. 1999. Metabolism  
20 of methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes  
21 and heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6  
22 as a major catalyst. Toxicol Appl Pharmacol. 1999 Oct 1;160(1):43-8.
- 23 20a IARC 1998. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to  
24 Humans. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in  
25 rodents and some other substances. Volume 73 October 1998, IARC, Lyon, France.
- 26 21 Johanson, G., Nihlen, A., and A. Lof. 1995. Toxicokinetics and acute effects of MtBE  
27 and EtBE in male volunteers. Toxicol. Lett. 82/83:713-718.
- 28 22 Kado NY, Kuzmicky PA, Loarca-Pina G, Moiz Mumtaz M. 1998. Genotoxicity  
29 testing of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in the Salmonella microsuspension  
30 assay and mouse bone marrow micronucleus test. Mutat Res. 1998 Jan  
31 30;412(2):131-8.
- 32 23 Le Gal A, Dreano Y, Gervasi PG, Berthou F. 2001. Human cytochrome P450 2A6 is  
33 the major enzyme involved in the metabolism of three alkoxyethers used as  
34 oxyfuels. Toxicol Lett. 124(1-3):47-58.
- 35 24 McKee, R.H., Vergnes, J.S., Galvin, J.B., Douglas, J.F., Kneiss, J.J., and L.S.  
36 Andrews. 1997. Assessment of the *in vivo* mutagenic potential of methyl  
37 tertiarybutyl ether. J. Appl. Toxicol. 17 (S1):S31-S36.
- 38 25 Miller, M.J., Ferdinandi, E.S., Klan, M., Andrews, L.S., Douglas, J.F., and  
39 J.J.Kneiss. 1997. Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in  
40 Fischer-344 rats. J. Appl. Toxicol. 17(S1):S3-S13.
- 41 26 Moolenaar, R.L., Hefflin, B.J., Ashley, D.L., Middaugh, J.P., and R.A. Etzel.1994.  
42 Methyl tertiary butyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in  
43 Fairbanks, Alaska. Arch. Environ. Health 49(5):402-409. (also CDC 1993a. Centers  
44 for Disease Control and Prevention. An investigation of exposure to methyl  
45 tertiary-butyl ether in Fairbanks, Alaska. Atlanta, GA: U.S. Department of Health

- 1 and Human Services, National Center for Environmental Health. October22,  
2 1993.)
- 3 27 Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Fransson-Steen RL, Goldsworthy TL. 1996. Methyl  
4 tertiary butyl ether lacks tumor-promoting activity in  
5 N-nitrosodiethylamine-initiated B6C3F1 female mouse liver. *Carcinogenesis*. 1996  
6 Dec;17(12):2753-61.
- 7 28 Nihlen A, Sumner SC, Lof A, Johanson G. 1999. 13C(2)-Labeled methyl tert-butyl  
8 ether: toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. *Chem*  
9 *Res Toxicol*. 1999 Sep;12(9):822-30.
- 10 29 Nihlen A, Walinder R, Lof A, Johanson G. 1998. Experimental exposure to methyl  
11 tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998  
12 Feb;148(2):281-7.
- 13 30 Prah J, Ashley D, Blount B, Case M, Leavens T, Pleil J, Cardinali F. 2004 Dermal,  
14 oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in  
15 human volunteers. *Toxicol Sci.*; 77(2):195-205.
- 16 31 Prah, J.D., Goldstein, G.M., Devlin, R., Otto, D., Ashley, D., House, S., Cohen, K.L.,  
17 and T. Gerrity. 1994. Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to  
18 and the metabolism of methyl tertiary-butyl ether in a controlled human exposure  
19 experiment. *Inhal. Toxicol*. 6:521-538.
- 20 32 Prescott-Mathews JS, Poet TS, Borghoff SJ. 1999. Evaluation of the in vivo  
21 interaction of methyl tert-butyl ether with alpha2u-globulin in male F-344 rats.  
22 *Toxicol Appl Pharmacol*. 1999 May 15;157(1):60-7.
- 23 33 Prescott-Mathews JS, Wolf DC, Wong BA, Borghoff SJ. 1997. Methyl tert-butyl  
24 ether causes alpha2u-globulin nephropathy and enhanced renal cell proliferation in  
25 male Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997 Apr;143(2):301-14.
- 26 34 Robinson, M., Bruner, R.H., and G.R. Olson. 1990. Fourteen- and ninety-day oral  
27 toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J.*  
28 *Am. Coll. Toxicol*. 9:525-540.
- 29 35 Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. 1997b. Abnormal apoptosis and cell cycle  
30 progression in humans exposed to methyl tertiary-butyl ether and benzene  
31 contaminating water. *Hum Exp Toxicol*. 1997 Sep;16(9):485-94.
- 32 36 Vojdani A, Namatalla G, Brautbar N. 1997a. Methyl tertiary-butyl ether antibodies  
33 among gasoline service station attendants. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Dec  
34 26:837:96-104.
- 35 37 <sup>4</sup>Vojdani A, et al. 1998. Contaminated drinking water with MTBE and gasoline:  
36 Immunological and cellular effects. *European Journal of Oncol*. 3, 191-199.
- 37 38 Vojdani A, et al. 1999. White blood cell DNA adducts and immunological  
38 abnormalities in humans exposed to contaminated drinking water containing  
39 gasoline and MTBE. *European Journal of Oncol*. 4, 573-578.
- 40 38a WHO 2005. Background document for development of WHO Guidelines for  
41 Drinking-Water Quality . Methyl tertiary-Butyl Ether ( MTBE ) ( 05.08/122 )
- 42 39 Williams TM, Cattley RC, Borghoff SJ. 2000. Alterations in endocrine responses in  
43 male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl tert-butyl ether.  
44 *Toxicol Sci*. 2000 Mar;54(1):168-76.



- 1 40 Williams-Hill D, Spears CP, Prakash S, Olah GA, Shamma T, Moin T, Kim LY, Hill  
2 CK. 1999. Mutagenicity studies of methyl-tert-butylether using the Ames tester  
3 strain TA102. *Mutat Res.* 1999 Oct 29;446(1):15-21.
- 4 41 Young, W.F., Horth, H., Crane, R., Ogden, T., and M. Arnott. 1996. Taste and odor  
5 threshold concentrations of potable water contaminants. *Water Res.* 30:331-340.
- 6 42 Zhou W, Yuan D, Huang G, Zhang H, Ye S. 2000. Mutagenicity of methyl tertiary  
7 butyl ether. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2000;19(1-2):35-9.
- 8 43 de Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D.  
9 2003. Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of  
10 MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicol Sci.*;72(1):31-42.
- 11 44 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審  
12 議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- 13 45 厚生労働省 平成16年度水質管理目標設計項目等基準化検討調査

14