

清涼飲料水評価書（案）

メチル-t-ブチルエーテル

2007年11月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目次

・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会 専門委員名簿	・・・ 3
・ 要約	・・・ 4
. 評価対象物質の概要	・・・ 5
1 . 用途	・・・ 5
2 . 一般名	・・・ 5
3 . 化学名	・・・ 5
4 . 分子式	・・・ 5
5 . 分子量	・・・ 5
6 . 構造式	・・・ 5
7 . 物理化学的性状	・・・ 5
8 . 現行規制等	・・・ 5
. 安全性に係る知見の概要	・・・ 6
1 . 毒性に関する科学的知見	・・・ 6
2 . 国際機関等の評価	・・・ 22
3 . 暴露状況	・・・ 24
. 食品健康影響評価	・・・ 25
・ 本評価書で使用した略号一覧	・・・ 29
・ 参照	・・・ 30

< 審議の経緯 >

平成 15 年 7 月 1 日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成 15 年 7 月 18 日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
平成 19 年 10 月 22 日 第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
平成 19 年 11 月 28 日 第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*:2007年2月1日から
**:2007年4月1日から

< 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ
専門委員名簿 >

(2007年3月31日まで)	(2007年9月30日まで)
汚染物質専門調査会	汚染物質専門調査会
安藤 正典	安藤 正典
佐藤 洋(座長)	佐藤 洋(座長)
千葉 百子	千葉 百子
広瀬 明彦	広瀬 明彦
前川 昭彦	前川 昭彦
化学物質専門調査会	化学物質専門調査会
太田 敏博	太田 敏博
立松 正衛(座長代理)	渋谷 淳
廣瀬 雅雄	立松 正衛(座長代理)

< 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿 >

安藤 正典

太田 敏博

渋谷 淳

千葉 百子 (座長)

長谷川 隆一 (座長代理)

広瀬 明彦

前川 昭彦

1
2 要 約
3

4 清涼飲料水に係る汚染物質としてメチル-t-ブチルエーテルの食品健康影響評価
5 を行った。

6 評価に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（ラット）、
7 慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（ラット）、生殖・
8 発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

9 メチル-t-ブチルエーテルは、多くの遺伝毒性試験において陰性であり、遺伝毒性
10 は認められなかった。発がん性試験においては、ラットの経口投与試験において、
11 雄の精巣の間細胞腫、雌のリンパ腫及び白血病の増加が見られたが、試験（投与期
12 間）は2年間であるが週4日の投与であり、試験が発がん性試験のガイドラインに
13 準拠していないなど、発がん性を評価する上での信頼性は低いと考えられた。以上
14 より、遺伝毒性はなく、発がん性の可能性は低いことから、TDIを設定することが
15 可能であると判断した。

16 ラットを用いた2年間の強制経口投与試験における精巣の間細胞腫、及び雌の白
17 血病を含むリンパ腫の発生増加を基に NOAEL を 143mg/kg 体重/日と判断した。
18 これを根拠として、種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 10 の安全係数 1,000 で除し
19 た 143µg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）と設定した。
20
21
22
23

1 . 評価対象物質の概要

2 1 . 用途

3 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
4 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
5 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、アルコールによ
6 って生ずる腐食を防止（参照 1）。

8 2 . 一般名

9 メチル-t-ブチルエーテル、MTBE

11 3 . 化学名

12 IUPAC

13 和名：2-メトキシ-2-メチルプロパン

14 英名：2-methoxy-2-methyl propane

15 CAS No. : 1634-04-4

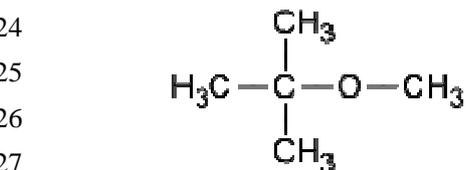
17 4 . 分子式

18 $C_5H_{12}O$

20 5 . 分子量

21 88.15

23 6 . 構造式



29 7 . 物理化学的性状

30 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

31 融点 () : -109

32 沸点 () : 55

33 比重 (水=1) : 0.7

34 水溶解度 (g/100 mL (20)) : 4.2

35 水オクタノール分配係数 (logPow) : 1.06

36 蒸気圧 (kPa (25)) : 32.59

38 8 . 現行規制等

39 (1) 法令の規制値等

40 水質管理目標 (mg/L) : 0.02

1 その他基準 (mg/L): 給水装置の構造及び材質の基準 なし

2
3 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

4 WHO (mg/L) : なし (第3版)

5 EU (mg/L) : なし

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

7
8 . 安全性に係る知見の概要

9 WHO飲料水水質ガイドライン、EPA/IRISのリスト、ATSDRの毒性
10 学的プロファイル、IARCのモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見
11 を整理した(参照2~5)。

12
13 1. 毒性に関する科学的知見

14 (1) 体内動態

15 吸収

16 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1時
17 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-ブチル
18 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い急激に上
19 昇し、急速な吸収と代謝を示した(参照6)。同様の結果がJohansonらによっ
20 ても報告されている(参照7)。

21 ヒトへ¹³C標識したMTBEを経口暴露し、体内動態を調べた。暴露1時間後
22 の最初の採血において、最高濃度のMTBE及びTBAが検出され、経口経路にお
23 いても急速な吸収と代謝が示された(参照8)。

24 F344ラットに¹⁴C標識したMTBEを経口、経皮、静脈内投与、または吸入暴
25 露し、血中のMTBEレベルを調べた。いずれの暴露でもMTBEは急速に吸収さ
26 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を示した(参
27 照9)。

28
29 分布

30 MTBEは吸入及び経口暴露から循環系へ急速に吸収され、すべての主要組織
31 に分布すると予想される(参照4)。

32
33 代謝

34 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10)。

35 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ル化
36 され、TBA及びホルムアルデヒドを生成する(参照4)。ヒトではこの代謝に
37 CYP系のCYP2A6が関係していることが示されている(参照11,12)。TBA
38 は、更にホルムアルデヒドに代謝され、あるいは、グルクロン酸と抱合して、TBA
39 -グルクロニドを生成する(参照10)。TBAの他の酸化代謝産物として、動物
40 (参照9)及びヒト(参照13)の尿中に2-メチル-1,2-プロパンジオール及び

1 -ヒドロキシイソブチル酸が検出されている。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と考えられる（参照 10）。

4 排泄

5 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 MTBE
6 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、血液から
7 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 分、102.0 分、
8 417.3 分であった（参照 14）。また、5 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を
9 飲用した 6 人のボランティアでは、血液からの MTBE の減少の半減期はそれぞれ、
10 48 分、108 分、486 分であった。MTBE の代謝物である TBA の血液からの
11 半減期は MTBE よりも長く、486 分と報告されている（参照 8）。

12 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、尿
13 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ランテ
14 ィアでは、96 時間後までに、摂取された MTBE の約 50%が代謝物の形で尿中か
15 ら回収された。また、摂取量の約 30%は未変化体、あるいは TBA として、呼気
16 中から回収された（参照 8）。

17 F344 ラットに 40 mg/kg 体重の C¹⁴ 標識した MTBE を単回静脈内投与した試
18 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%が尿中から、
19 2.0%が糞便中から、0.42%が組織中から回収された（参照 9）。

21 (2) 実験動物等への影響

22 急性毒性試験

23 MTBE の急性毒性はさほど強くない。ラットの経口 LD₅₀ は、3,900 mg/kg 体
24 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、努力呼吸
25 が見られる（参照 4）。

27 亜急性毒性試験

28 a . 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

29 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における MTBE（0、357、
30 714、1,071、1,428 mg/kg 体重、溶媒：コーンオイル）の 14 日間の強制経口投
31 与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

32 最高用量群の雌雄で、投与直後に麻痺が見られたが、約 2 時間で回復した。
33 雌の 1,071 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で平均総体重増加量(mean total weight
34 gain)が有意に減少し、雄の 714 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で総体重増加値
35 (total weight gain values)が有意に減少した。また、雄の 1,071 mg/kg 体重/日
36 以上の投与群及び雌の最高投与群で腎の相対重量が有意に増加していた。肉眼
37 的病理変化はなかったが、組織病理学的には、雄の MTBE 投与群で近位尿細管
38 上皮細胞の細胞質に硝子滴の増加が認められた。対照群では 2/5 匹（40%）に
39 対し、最高用量群 7/8 匹（88%）であった（参照 15）。

40 なお、EPA では、腎の相対重量の増加に基づき、NOAEL を 714 mg/kg 体重

1 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブオイル)の104週(週4日)の強制経口
2 投与試験を行い、すべての動物を自然死まで飼育した。各投与群で認められた
3 毒性所見を表3に示す。

4 投与開始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
5 び平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
6 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は認
7 められなかった(参照16,17)。

8 なお、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
9 に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き
10 ないとしている(参照4)。

11 また、発がん性について、高用量群の雄に精巢の間細胞腫の有意な増加がみ
12 られた(対照群3.3%、低用量群3.3%、高用量群18.3%；統計的有意差は、最初
13 の間細胞腫例の出現した96週目の時点での生存動物数あたりの発生頻度を比較
14 して認められた)。また、雌では用量に依存して、リンパ腫及び白血病の有意
15 な増加が認められた(対照群3.3%、低用量群10%、高用量群20%；統計学的有
16 意差は、最初の白血病例の出現した56週目の時点での生存動物数あたりの発生
17 頻度を比較して、高用量群で認められた)が認められた。また、低用量群で子
18 宮肉腫の増加を引き起こした。これらの結果に基づき、MTBEは潜在的発がん
19 物質と考えるべきであると結論した(参照16,17)。

20 なお、WHOでは、この試験については、病理組織学的検査の診断基準等が不
21 足しており、この試験は、いくらか疑わしい、と考えられている(参照3)。

表3 ラット104週間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	精巢の間細胞腫の増加	生存率減少、リンパ腫及 び白血病の増加
250 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし	毒性所見なし

23
24
25 b. 18ヶ月発がん性試験(マウス)

26 CD-1 マウス(雌雄、各暴露群50匹)におけるMTBE(目標濃度0、400、
27 3,000、8,000 ppm)の18ヶ月(1日6時間、週5日)吸入暴露による発がん
28 性試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

29 8,000 ppm 暴露群では最初の週に可逆的な中枢神経系の抑制を示し、試験期
30 間中継続した。8,000 ppm 暴露群で対照群と比較して死亡率が増大し、平均生
31 存期間が減少した。これはこの系統で自然発生する閉塞性尿路疾患の頻度のわ
32 ずかな増加によるものと考えられた。8,000 ppm 暴露群では、対照群と比較し
33 て、雄で16%、雌で24%の体重増加抑制が認められた。3,000 ppm 以上の暴露
34 群の雌では肝臓の相対重量の増加がみられ、全暴露群の雄と8,000 ppm 暴露群
35 の雌では腎臓の相対重量の増加が認められた。8,000 ppm 暴露群の雌で、肝細
36 胞腺腫発生率の統計的に有意な増大が認められた。追加試験において、雌の肝
37 における細胞増殖の有意な増加が8,000ppm 暴露群で、暴露5日後に認められ

1 たが、28 日後には認められず、MTBE が細胞分裂を誘導したことが示唆され
 2 た。MTBE 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、マウ
 3 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として
 4 いる。雌の肝がんにもとづき、MTBE の NOEL を 3,000 ppm としている（参
 5 照 18）。

6 表 4 マウス 18 ヶ月間発がん性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	可逆的な中枢神経系の抑制、死亡率増加、体重増加抑制	可逆的な中枢神経系の抑制、死亡率増加、体重増加抑制、腎の相対重量の増加、肝細胞腺腫発生率の増加
3,000ppm 以上		肝の相対重量の増加
400ppm 以上	腎の相対重量増加	毒性所見なし

7
8
9 c . 103 週間発がん性試験（マウス、t-ブチルアルコール〔TBA〕）

10 B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 60 匹）における MTBE の代謝産物である
 11 TBA（飲水中濃度 0、5、10、20 mg/mL〔雄：約 0、535、1,035、2,065 mg/kg
 12 体重/日、雌：約 0、510、1,015、2,105 mg/kg 体重/日〕）の 103 週間の飲水投
 13 与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

14 雄の最高用量群では生存率が有意に低下した。雌の最高用量群で甲状腺の濾
 15 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量に依存して増加し、
 16 雄の全投与群及び雌の 10 mg/mL 以上の投与群で有意であった（参照 19）。

17 表 5 マウス 103 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 20 mg/mL （検体摂取量 雄：2,065mg/kg 体重/日 雌：2,105mg/kg 体重/日）	生存率の低下	甲状腺の濾胞細胞の腺腫の増加
飲水中濃度 10 mg/mL 以上 （検体摂取量 雄：1,035mg/kg 体重/日 雌：1,015mg/kg 体重/日）	甲状腺の濾胞細胞の肥厚増加	甲状腺の濾胞細胞の肥厚増加
飲水中濃度 5 mg/mL 以上 （検体摂取量 雄：535mg/kg 体重/日 雌：510mg/kg 体重/日）		毒性所見なし

18
19
20 e . 24 ヶ月発がん性試験（ラット）

21 Fischer 344 ラット（雌雄、各暴露群 50 匹）における MTBE（目標濃度 0、400、
 22 3,000、8,000 ppm）の 24 ヶ月（1日 6 時間、週 5 日）吸入暴露による発がん性試
 23 験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

24 8,000ppm 暴露群で、雌雄の体重減少及び体重増加抑制に有意な差が認められ

1 た。また、雄では、8,000ppm、3,000ppm 暴露群でそれぞれ、82 週、97 週に
 2 重篤な進行性ネフローゼによる過剰死亡が認められた。雌の 3,000ppm 以上の
 3 暴露群で腎及び肝の絶対・相対重量の増加が生じたが、肝重量の変化は病理組
 4 織学的な変化を伴っていなかった。試験終了時に、雄の全ての暴露群及び雌の
 5 3,000ppm 以上の暴露群で慢性腎症の発生率及び重篤度の増加が認められた。
 6 また、3,000 ppm 以上の暴露群の雄で尿細管腫瘍の発生が増加し（対照群：1、
 7 低用量群：0、中用量群：8、高用量群：3）、3,000 ppm 暴露群ではこの増加
 8 は統計学的に有意であった。雄では 3,000 ppm 以上の暴露群で精巢間細胞腫発
 9 生の統計的に有意な増大も認められた（対照群：32、低用量群：35、中用量群：
 10 41、高用量群：47/50）。しかし、対照群における発生率 64%は、既存の値で
 11 ある 83%（24 ヶ月）及び既存の実験における平均値 88%よりもかなり低かつ
 12 た。雄の腎腫瘍にもとづき、MTBE の NOEL を 400ppm としている（参照 18）。
 13

表 6 ラット 24 ヶ月間発がん性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	体重減少、体重増加抑制	体重減少、体重増加抑制、
3,000ppm 以上	進行性ネフローゼによる過剰死亡、精巢間細胞腫発生増加	腎及び肝の絶対・相対重量の増加、慢性腎症の発生率及び重篤度の増加
400ppm 以上	慢性腎症の発生率及び重篤度の増加	毒性所見なし

14
15
16 d . 103 週間発がん性試験（ラット、t-ブチルアルコール〔TBA〕）

17 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
 18 （雄：飲水中濃度 0、1.25、2.5、5 mg/mL〔約0、85、195、420mg/kg体重/
 19 日〕、雌：飲水中濃度 0、2.5、5、10 mg/mL〔0、175、330、650mg/kg体重/
 20 日〕）の103週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表
 21 7に示す。

22 最高用量群（雄：5 mg/mL、雌：10 mg/mL）で、生存率が有意に低下した。
 23 雄では、尿細管の腺腫が増加し、最高用量群では、尿細管がんの発生が1例認
 24 められた。雌雄で、用量に依存して腎臓の移行上皮の肥厚が認められ、雄の2.5
 25 mg/mL以上の投与群及び雌の10 mg/mL以上の投与群で有意であった（参照19）。
 26

表7 ラット 103 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 10 mg/mL (検体摂取量 雌：650mg/kg 体重/日)	試験せず	生存率の低下、腎臓の移行 上皮の肥厚
飲水中濃度 5 mg/mL 以上 (検体摂取量 雄：420 mg/kg 体重/日 雌：330 mg/kg 体重/日)	生存率の低下	毒性所見なし
飲水中濃度 2.5 mg/mL 以上 (検体摂取量 雄：85mg/kg 体重/日 雌：175 mg/kg 体重/日)	腎臓の移行上皮の 肥厚	

1
2
3 発がんの機序に関する研究

4 近年、MTBEの齧歯類に対する発がんのメカニズムに関する研究が行われ
5 ている。

6
7 精巣の間細胞に対する作用機序

8 高濃度のMTBEへの経口投与で雄のSprague-Dawleyラットに精巣の間細胞
9 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化学物質
10 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 - 精巣系のかく乱
11 に由来するものであることから、雄Sprague-Dawleyラットを0、250、500、1,000、
12 1,500 mg/kg体重/日のMTBEに15日あるいは28日にわたり経口投与し、血清中
13 のホルモンレベルを調べた。その結果、15日間の暴露では1,500 mg/kg体重/日
14 投与群で、血清中のテストステロン及びプロラクチンレベルが低下していた。
15 また、28日間の暴露では、1,000 mg/kg体重/日以上投与群で血清中のトリヨ
16 ードサイロニン (T3) レベルが有意に低下しており、1,500 mg/kg体重/日投与
17 群で黄体形成ホルモン (LH) 及びジヒドロテストステロン (DHT) の減少が
18 認められた。これらの結果はMTBEによりT3及びプロラクチンレベルがわずかに
19 減少することを示していたが、テストステロン及びLHレベルの変化は既知の
20 精巣の間細胞腫形成におけるパターンとは合致しなかった (参照20)。

21
22 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の
23 Sprague-DawleyラットをMTBEに亜慢性暴露し、あるいは単離した精巣の間
24 細胞の培養系にMTBEあるいはその代謝物であるTBAを暴露してテストステ
25 ロン合成を調べた。MTBE暴露は *in vivo*でも*in vitro*でもテストステロン量を
26 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なかった。De
27 Peysterらはこれまでの知見及び本研究の結果を総合し、MTBEによる精巣の間
28 細胞腫誘導には精巣の間細胞におけるステロイド合成酵素活性の低下が関与し
29 ている可能性があるとして指摘している (参照21)。

30
31 腎臓に対する作用機序

32 MTBEに吸入暴露されたF344ラットにおける腎腫瘍誘導に 2u-グロブリン

1 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0、400、
2 1,500、3,000 ppm(実測値：雄 0、413、1,516、3,013 ppm ,雌 0、418、1,533、
3 3,022 ppm)のMTBEに1日6時間、10日間にわたり吸入暴露させたところ、1,500
4 ppm以上の暴露群の雄で近位尿細管の壊死とタンパク粒子の沈着が生じ、この
5 タンパクは 2u-グロブリンであることが免疫反応により確認された。この沈着
6 には用量依存性が認められ、3,000 ppm暴露群の雄では有意な増加を示した。
7 また、暴露濃度と雄の腎臓の細胞増殖及び 2u-グロブリン濃度に強い相関が認め
8 られた。MTBEが雄ラット腎において、 2u-グロブリン及び細胞増殖の軽度
9 の誘導を起こすことから、Prescott-MathewsらはMTBEによる腎腫瘍誘導に
10 2u-グロブリンが何ら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
11 照22)。

12
13 F344ラットに750 mg/kg体重/日の¹⁴C標識MTBEを4日間強制経口投与し、
14 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。カラムによる
15 溶出試験では結合は確認できなかったが、 2u-グロブリンとの親和性が高い酸化
16 リモネンがMTBEを置換することから、Prescott-Mathewsらは、MTBEが、
17 2u-グロブリン等の雄ラットに特異的なタンパク質と相互作用を持つことが
18 間接的に示されたとしている。さらに、このことは、 2u-グロブリンを介する
19 メカニズムが、MTBEにより雄ラットに誘導されるタンパク小滴性の腎毒性を
20 引き起こすことを支持しているとしている(参照23)。

21 22 肝臓に対する作用機序

23 高濃度のMTBEによる雌CD- 1 マウスの肝細胞腺腫誘導にMTBEの代謝産物
24 であるホルムアルデヒドが関与するかどうかを、¹⁴Cで標識したMTBEを用いて
25 調べた。雌CD-1マウスの肝細胞を¹⁴C-MTBEと培養し、DNA-タンパク質クロ
26 スリンク(DPX)及びRNA-ホルムアルデヒド・アダクト(RFA)の形成を調
27 べたところ、これらの量は少なく、MTBEの量に依存しなかった。また、B6C3F₁
28 マウスの雄やF344ラットの雄でも同様の結果が得られた。一方、¹⁴C-ホルムア
29 ルデヒドとの培養では、DPX及びRFAの濃度依存的な増加が認められた。この
30 ことから、CasanovaらはMTBEからホルムアルデヒドへの代謝速度は遅く、こ
31 のプロセスはMTBEによる発がんの重要な要素ではないと考えられている(参
32 照24)。

33
34 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る可
35 能性については、Moserらが雌のB6C3F₁マウスを用いて調べ、これを否定する
36 結果を示している(参照25)。

37 38 その他

39 EPA(参照4)における吸入暴露からヒトへの経口用量への外挿

40 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
41 (National Science Technology Council 1997)での転換方法を参考にし、以下
42 の式を使用している。
43

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

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。

神経毒性試験

a . 単回神経毒性試験 (ラット)

F344ラット (雌雄、各暴露群22匹) におけるMTBE (0、800、4,000、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。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

暴露終了 1 時間後、8,000 ppm 暴露群で努力呼吸、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下等の中枢神経系の機能低下が認められ、4,000 ppm 以上の暴露群で運動失調、後足握力の低下が認められた。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。Daughtrey らは、8,000 ppm の MTBE への急性経気道暴露は中枢神経機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として、中枢神経系への MTBE の急性影響に関する NOAEL を 800 ppm としている (参照 26)。

なお、EPA では、この NOAEL 800ppm は、210 mg/kg 体重/日に相当するとしている (参照 4)。

表 8 ラット単回神経毒性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	努力呼吸、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下	努力呼吸、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下
4,000ppm 以上	運動失調、後足握力の低下	運動失調、後足握力の低下
800ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

b . 13 週間神経毒性試験 (ラット)

F344ラット (雌雄、各暴露群15匹) におけるMTBE (0、800、4,000、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。各投与群で認め

1 られた毒性所見を表9に示す。

2 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認
3 められたが、相対重量には違いは認められなかった。中枢または末梢神経系に
4 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13週間の
5 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かった（参照
6 26）。

7 表9 ラット13週間神経毒性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	脳の絶対重量の減少	脳の絶対重量の減少

8
9
10 生殖・発生毒性試験

11 MTBEの経口経路での生殖・発生毒性試験はない（参照3）。

12
13 a．妊娠6～15日目生殖・発生毒性試験（マウス）

14 CD-1マウス（雌、各暴露群30匹）におけるMTBE（目標濃度0、250、1,000、
15 2,500 ppm）の妊娠6～15日目（1日6時間）の吸入暴露試験を行った。母獣は、
16 妊娠18日目に屠殺した。

17 骨格奇形胎児を含む出産の割合が用量依存的に増大し、対照群で7.4%であ
18 ったのに対し、250、1,000、2,500 ppm 暴露群では、それぞれ、11.5%、16.0%、
19 22.2%であった。また、骨格奇形胎児の割合は、それぞれ、1.6、1.7、2.4、3.1%
20 であった。しかし、いずれも有意でなかった。これらの奇形は、口蓋裂、肋骨
21 癒合、胸骨分節癒合、角状肋骨等であった。胚吸収は、対照群で9.0%であ
22 ったのに対し、250、1,000、2,500 ppm 暴露群ではそれぞれ、16.6、11.0、7.3%で
23 あったが、有意ではなかった（参照27）。

24 なお、EPAでは、発生毒性のNOAELを骨格形成異常に基づき、250 ppm
25 （WHO換算によると、65.6mg/kg体重/日）としている（参照4）。

26
27
28 b．妊娠6～15日生殖・発生毒性試験（マウス）

29 CD-1マウス（雌、各暴露群30匹）におけるMTBE（目標用量0、1,000、4,000、
30 8,000 ppm、実測値：1,035、4,076、8,153ppm）の妊娠6～15日（1日6時間）
31 の吸入暴露試験を行った。母獣は、妊娠18日目に屠殺した。各投与群で認めら
32 れた毒性所見を表10に示す。

33 母毒性が4,000 ppm以上の暴露群で認められた。また、8,000 ppm 暴露群で
34 は胚吸収及び胎児死亡、性比の変化（雄の減少）が、4,000 ppm 以上の暴露群
35 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 暴露群では口
36 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に関係した骨格
37 異常が認められた。これらの結果より、母毒性及び発生毒性のNOAELはマウ
38 スではいずれも1,000 ppmとした（参照28）。

1 なお、EPA では、発生毒性の NOAEL を骨格形成異常に基づき、1,000ppm
2 としている（参照 4）。

3 表 10 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	親	児
8,000 ppm	母毒性	胚吸収、胎児死亡、性比の低下、口蓋裂の増加
4,000 ppm 以上		一腹当たりの胎児体重減少、骨格異常
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

4
5
6 c . 一世代生殖毒性試験（ラット）

7 Charles River CDラット（雄：各暴露群15匹、雌：各暴露群30匹）における
8 MTBE（目標濃度0、250、1,000、2,500 ppm。実測値：〔雄〕0、290、1,180、
9 2,860 ppm、〔雌〕0、300、1,240、2,980 ppm）の吸入暴露（1日6時間、週5
10 日間）により1世代生殖毒性試験を行った。12週間吸入暴露させた雄と3週間吸
11 入暴露させた雌を交配させた。その後、交尾した雌に対しては週7日間、1日6
12 時間、同じ目標濃度で暴露を継続し、最初の児（F_{1a}）の出生後0～4日を除き、
13 授乳20日まで暴露した。ただし、児は暴露しなかった。雄に対しては週5日間、
14 同じ条件で暴露を継続した。F_{1a}の離乳後、2週間をおいて、再度交配させ、雌
15 は上記と同様に、児（F_{1b}）の離乳まで暴露を継続した。投与群で認められた毒
16 性所見を表11に示す。

17 親（F₀）には暴露に関係した有害影響は認められなかった。交尾、受精、妊
18 娠期間、産児数には対照と有意な違いは認められなかった。生産児の割合（Pup
19 viability indices at birth）は、F_{1a}については対照と同様であったが、F_{1b}につ
20 いては1,000 ppm以上の暴露群でわずかに有意な減少を示した。産児の平均体
21 重は対照と異ならなかった。生存率には有意な差も見られたが、用量依存性は
22 認められなかった（参照 29）。

23 EPA では、NOAEL 及び LOAEL を、F_{1b}における児の生産児の割合に基づ
24 き、それぞれ、250 ppm 及び 1,000 ppm とすることもできるが、いくつかの欠
25 陥（例えば、中用量群で分娩時に1個体の児（12匹）が全て死亡していた理由
26 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の有用性は限ら
27 れたものであるとしている（参照 4）。

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

30 表 11 ラット 1 世代生殖毒性試験

投与群	親	児（F _{1a} ）	児（F _{1b} ）
1,000 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし	生産児の割合の減少
250 ppm			毒性所見なし

31
32

1 d . 2 世代生殖毒性試験(ラット)

2 Sprague-Dawley ラット(雌雄、各暴露群 25 匹)における MTBE(目標濃度
3 0、400、3,000、8,000 ppm。実測値: 0、402、3,019、8,007 ppm)の吸入
4 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。F₀世代は交
5 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乳期(生後0-4
6 日を除く)を通して、雄では児の分娩まで、暴露した。F₁世代は出生28日後
7 から暴露を開始し、F₀と同様に暴露した。投与群で認められた毒性所見を表12
8 に示す。

9 毒性の臨床的兆候は、3,000及び8,000 ppm 暴露群でのF₀、F₁世代において
10 認められ、8,000 ppm 暴露群では運動失調、また、3,000 ppm 以上の暴露群で
11 は活動低下、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
12 の体重は8,000 ppm 暴露群のF₀の雄及びF₁の雌雄で有意に減少し、3,000 ppm
13 暴露群のF₁の雌雄でも一時的な体重減少が認められた。また、3,000ppm 以上
14 の暴露群のF₁及びF₂児において、授乳の後期に有意な体重減少及び体重増加
15 抑制が認められた。8,000 ppm 暴露群では、F₁同腹子及びF₂同腹子において
16 生後4日目の生存率が有意に減少した(p<0.01)。剖検では、F₁世代の3,000
17 ppm 暴露群の雄及び8,000 ppm 暴露群の雌雄に肝の絶対・相対重量の増加が認
18 められたが、病理組織学的影響は認められなかった。調査した生殖指標(交尾、
19 受精、生産数、妊娠期間)に有意な影響は認められなかった。親及び子世代の
20 毒性のNOAELを400 ppm、生殖毒性のNOAELを少なくとも8,000 ppm 以上
21 とした(参照30)。

22 なお、EPAはこの試験における毒性のNOAEL及びLOAELをそれぞれ、400
23 (WHO換算によると、105 mg/kg 体重/日)及び3,000 ppmとしている(参照
24 4)。
25

表12 ラット2世代生殖毒性試験

投与群	親	児(F1)	児(F1)
8,000 ppm	運動失調、体 重減少(雄)	運動失調、体重減少、同 腹子の生存率減少、肝の 絶対・相対重量の増加	同腹子の生存 率減少
3,000 ppm 以上	活動低下、眼 瞼痙攣、驚愕 反射の欠如	活動低下、眼瞼痙攣、驚 愕反射の欠如、一時的な 体重減少、体重増加抑制、 肝の相対重量の増加(雄)	体重減少、体 重増加抑制
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

26
27
28 e . 妊娠6~15日目生殖・発生毒性試験(ラット)

29 Sprague-Dawley ラット(雌、各暴露群25匹)におけるMTBE(目標濃度0、
30 250、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
31 行った。母獣は、妊娠20日目に屠殺した。最高用量群の2,500 ppmでも胎児

1 に対する影響は認められなかった（参照 27）。

2
3 f．妊娠 6～18 日生殖・発生毒性試験（ウサギ）

4 ニュージーランドシロウサギ（雌、各暴露群 15 匹）における MTBE（目標
5 濃度 0、1,000、4,000、8,000 ppm）の妊娠 6～18 日（1 日 6 時間）の吸入暴
6 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 以上
7 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 ppm 暴露群
8 でも認められなかった。母毒性の NOAEL は 1,000 ppm、発生毒性の NOAEL
9 は 8,000 ppm 以上とした（参照 28）。

10
11
12 遺伝毒性試験

13 MTBEの*in vitro*及び*in vivo*の試験結果を表13,14に示す。

14 MTBE は多くの遺伝毒性試験で陰性と報告されている。MTBE は代謝活性化
15 の有無によらず、サルモネラ菌（*Salmonella typhmuri*um）を用いる Ames 試
16 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は SCE 試験で
17 陰性であった（参照 4）。また、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験、
18 CD-1 マウスの肝細胞を用いた UDS 試験、F344 ラットを用いた *in vivo* 染色体
19 異常試験、CD-1 マウスを用いた小核試験でも陰性であった（参照 4,31）。EPA
20 によると、ミクロソーム酵素の存在下でマウス・リンフォーマ試験において陽性
21 を示したが、これは、MTBE の *in vitro* での代謝により産生されたホルムアルデ
22 ヒドによるものであるとされた（参照 4）。

23
24 MTBE のサルモネラ菌（TA104、TA98、TA100、TA1535 株）を用いたマイ
25 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髄細胞を用いた小核
26 試験が行われ、これらの試験でも、MTBE は陰性であった（参照 32）。

27
28 サルモネラ菌の TA102 試験株（TA104 と同様であるが、除去修復活性を持つ）
29 を用いて MTBE の変異原性試験が行われた。MTBE は S-9 を加えると非常に弱
30 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）が存在する系
31 では変異原性が 25-30%抑えられた（参照 33）。

32
33 MTBE の遺伝毒性を、サルモネラ菌（TA98 及び TA100 試験株）を用いた Ames
34 試験、UDS 試験、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験により調べた。Ames 試験で
35 はラット S9 による代謝活性化の有無によらず、変異原性を示さなかった。また、
36 NIH/3T3 細胞を用いた小核試験でも陰性であった。ラットの肝細胞を用いた *in*
37 *vitro* の UDS 試験では 1 mg/mL の高用量で UDS の増加が認められた（参照 34）。

表 13 メチル-t-ブチルエーテル *in vitro* 遺伝毒性のまとめ

試験	対象	結果		出典
		代謝活性化無	代謝活性化有	
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhmuri</i> TA1535,TA1537,TA1538,TA98,TA100	-	-	ARCO 1980, Cinelli et al 1992 (参照 2)
	<i>S.typhmuri</i> TA104, TA98, TA100, TA1535	-	-	(参照 32)
	<i>S.typhmuri</i> TA102	-	(+)	(参照 33)
	<i>S.typhmuri</i> TA98,100	-	-	(参照 34)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-	ARCO 1980 (参照 2)
UDS 試験	ラット肝細胞	NA	-	Cinelli et al.1992(参照 2)
	CD-1 マウス肝細胞	-	-	(参照 31)
	ラット 肝細胞	(+)	-	(参照 34)
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L51785 細胞	+	-	ARCO 1980 (参照 2)
	CHO 細胞	-	-	Cinelli et al.1992 (参照 2)
SCE 試験	CHO 細胞	±	-	ARCO 1980 (参照 2)
染色体異常試験	CHO 細胞	-	-	
小核試験	NIH/ 3T3 細胞	-	-	(参照 34)

+: 陽性, (+):弱い陽性, ±:不確か, -: 陰性, NA:実施せず

1

表 14 メチル-t-ブチルエーテル *in vivo* 遺伝毒性のまとめ

試験	対象	結果	出典
伴性劣性致死突然変異試験	ショウジョウバエ	-	Sernau et al. 1989 (参照 2), (参照 31)
染色体異常試験	F344 ラット (蒸気)	-	Vergnes and Morabit et al.1989 (参照 2)
	F344 ラット骨髄 (吸入)	-	(参照 31)
	SD ラット (経口)	-	ARCO 1980 (参照 2)
小核試験	CD-1 マウス骨髄 (経口)	-	Vergnes and Kintigh et al.1993(参照 2)
	CD-1 マウス骨髄 (吸入)	-	(参照 31)
	マウス骨髄 (腹腔内)	-	(参照 32)
遺伝子突然変異試験	CD-1 マウスリンパ球 (経口)	-	Ward et al. 1994 (参照 2)
DNA 修復試験	CD-1 マウス培養初期の肝 (吸入)	-	Vergnes and Chun et al.1989 (参照 2)
UDS 試験	CD-1 マウス肝 (吸入)	-	(参照 31)

-: 陰性

2

3

4

1 (3) ヒトへの影響

2 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で
3 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 の添加に関係
4 して、頭痛等の訴えがある(参照 35)。また、これに関係していくつかの臨床
5 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については
6 Ahmed による総説がある(参照 36)。

7 疫学的研究

8 アラスカのフェアバンクスで 1992 年 10 月より MTBE を 15% (v/v) 含むガ
9 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、めまい、
10 吐き気の訴えがあった。その結果、MTBE の使用は 12 月 22 日にうち切られた。
11 Moolenaar らは MTBE 使用期間中 (Phase I : 1992 年 12 月) 及び MTBE の使
12 用打ち切り後 (Phase II : 1993 年 2 月) に、ガソリン蒸気及び排気に高暴露さ
13 れる労働者、それぞれ 18 人及び 28 人の健康影響及び血中 MTBE 濃度を比較し
14 した。労働日の作業開始前及び終了後、MTBE 測定のために血液サンプルを収集
15 した。また、その日の作業終了後、質問紙を用いて兆候及び症状に関する情報を
16 集めた。Phase I において、作業後の MTBE 濃度の中央値は、作業前の数値よ
17 りも高かった (1.80 対 1.15 $\mu\text{g/L}$)。Phase II においては、その数値は、かなり
18 似通っていた (0.25 対 0.21 $\mu\text{g/L}$)。作業後の血中 TBA の中央値は、Phase I 中
19 では Phase II における値よりも高かった (5.6 対 3.9 $\mu\text{g/L}$)。MTBE 暴露との
20 関連が疑われる徴候及び症状は、Phase I では Phase II よりも高頻度に報告され
21 た。Phase I では、被験者の 50%以上が頭痛、目の刺激及び鼻や喉の刺激を報告
22 したが、これらの症状の報告は、Phase II では 10%以下であった(参照 35)。
23 ただし、EPA はこれ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
24 か否かを評価することは、困難であるとしている(参照 4)。

25
26
27 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) と牛乳トラ
28 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により比
29 較された。フィンランドでは、ガソリンに 10%MTBE を含んでいるため、ガソ
30 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 MTBE への暴露が高
31 いと考えられる。勤務前及び勤務後に、神経心理学的徴候及び症状として、睡眠
32 障害、疲労、記憶障害、精神的苦痛、身体不調、神経及び運動症状の過去 1 ヶ月
33 間の発生頻度について尋ねた。また、過去 1 週間における気分として、緊張 / 不
34 安、疲労、放心状態、活力、憂鬱、敵意、倦怠感、先行き不安感について、その
35 頻度を尋ねた。その結果、両者でこれらの徴候及び症状の発生頻度には統計学的
36 に有意な違いは認められなかった(参照 37)。ただし、Hakkola らの研究では、
37 職業分類を暴露の指標として用いており、MTBE 及びその代謝産物の血中濃度
38 は測定されていないことを EPA は指摘している(参照 4)。

39
40 ガソリンスタンド労働者の血液中の MTBE-BSA 及び MTBE-HSA に対する抗

1 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 人(21-58
2 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に勤務しガソ
3 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 名 (24-60 歳の
4 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暴露はなかった。
5 MTBE-BSA 及び MTBE-HSA に対する抗体 (IgG、IgM、IgA、IgE) レベルを
6 測定したところ、暴露群 24 人のうち 7 人では抗体レベル (IgG、IgM) が 3-15
7 倍高かったが、対照群では抗体レベルが高かったのは 12 人のうち 1 人のみであ
8 り、暴露群と対照群における抗体レベルの平均値は有意に異なっていた。また、
9 暴露群の労働者は一般に、頭痛、息切れ、眼・鼻・喉のしゃく熱感、筋脱力、疲
10 労、記憶障害、集中力欠如等の症状の一つ以上を訴えた。ただし、抗体レベルと
11 これらの症状の数または重さには相関は見られなかった。Vojdani らは、MTBE
12 暴露は感受性の高い人に免疫系の活性化を引き起こすとしている (参照 38)。

13 臨床暴露研究

14
15 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、女性
16 25.4 歳) を、低濃度の MTBE (1.39 ppm) または清浄空気にそれぞれ 1 時間暴
17 露し、質問紙による症状等の調査、神経行動学的試験、眼及び鼻に対する影響試
18 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 MTBE と清浄空気
19 に対する評価に違いは認められなかったが、女性は MTBE を有意に低く評価し
20 た。頭痛や鼻刺激等の症状、神経行動学的試験には MTBE 暴露の影響は認めら
21 れなかった。また、男性のみに対して実施した眼及び鼻に対する影響試験でも
22 MTBE 暴露の影響は認められなかった (参照 6)。

23
24 10 人の健康な白人男性を軽度の運動 (50W) 中に MTBE (5、25、50 ppm)
25 に 2 時間暴露させ、症状 (頭痛、疲労感、吐き気、めまい、中毒)、眼 (瞬き頻
26 度、充血、涙液膜安定性、角膜及び結膜上皮損傷 : 50 ppm のみ)、鼻 (閉塞 :
27 全暴露レベル、腫脹 : 5、25 ppm、炎症 : 50 ppm) に対する影響を調べた。そ
28 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められなかった。
29 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まり時間と共に減衰し
30 た。また、暴露レベルが高くなると評点も高くなった。鼻の閉塞指数は暴露中増
31 加したが、用量との相関は認められず、MTBE が原因ではないと判断された (参
32 照 7,39)。

33
34 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) 及び対照者
35 (19 人) を選抜し、ガソリン、11%MTBE を含むガソリン、15%MTBE を含む
36 ガソリンへの 15 分間の臨床暴露試験を実施した。被験者に対しては一連の暴露
37 試験中 4 回にわたり、MTBE 暴露に関係づけられている症状 (咽頭・目の刺激、
38 咳等)、不安、抑鬱、呼吸困難、溶媒関連症状 (鼻水、胃痛等) 及び環境条件に
39 ついての 50 の質問について尋ねた。また、臭いについても 5 分おきに尋ねた。
40 さらに、神経行動学的試験及び心理生理学的測定を行った。その結果、15%MTBE

1 含有ガソリン暴露を 11%MTBE 含有ガソリンあるいは清浄空気暴露と比較した
2 場合、高感受性者は対照者に比較して有意に多くの症状を報告した。症状を区分
3 して調べると、MTBE 関連症状、不安、溶媒関連症状で、対照群との間に有意
4 な違いが認められた。しかし、複数比較における Bonferroni 補正を行ったところ、
5 高感受性者と対照者での症状反応に有意な違いが認められたのは、
6 15%MTBE 含有ガソリン暴露と 11%MTBE 含有ガソリン暴露を比較した場合の
7 みであった。一方、神経行動学的試験では高感受性者と対照者の反応に有意な差
8 は認められず、心理生理学的測定については、MTBE の臭いや血中 MTBE レベ
9 ルに対応した高感受性者と対照者の反応に有意な違いは認められなかった。
10 Fiedler らはこの結果について、15%MTBE 含有ガソリン暴露では高感受性者で
11 全症状の増加が見られるが、結果は MTBE 暴露に関して用量 - 反応関係の存在
12 を支持しておらず、疫学的研究で認められている MTBE 暴露に関連した症状特
13 異性を支持していないとしている（参照 40）。

14 15 16 2 . 国際機関等の評価

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

18 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。

19 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
20 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。

21 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
22 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
23 ない（参照 5）。

24 25 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and 26 Evaluations

27 評価書なし

28 29 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版一次追補 (参照 3)

30 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
31 ずれもない。

32 知見では、MTBE は、遺伝毒性はないと示唆している。

33 どんなガイドライン値も、臭いを感じる濃度 (15 μ g/L : 参照 41 により導かれ
34 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応) よりも
35 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ドライン値は
36 設定しない。

37 38 (4) 米国環境保護庁 (U.S. EPA)

39 Integrated Risk Information System (IRIS)

40 経口 RfD

1 データなし
2 発がん性
3 データなし
4

5 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価(参照1)

6 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考
7 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 1998)。
8 IARC は、MTBE をグループ 3(ヒト発がん性に分類できない)に分類した(参
9 照 5)。

10 Sprague-Dawley ラットに MTBE を 250 及び 1000 mg/kg 体重の用量で週 4 回
11 104 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経過観察し
12 たところ、166 週間までに全て死亡した。その結果、高用量群の雄で精巣の間細
13 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の発生頻度が用量相
14 関性に増加した。しかし、リンパ腫または白血病単独での発生増加ではないため、
15 精巣の間細胞腫の発生増加を根拠に、経口投与による発がん性の NOAEL は、
16 250 mg/kg 体重(143 mg/kg 体重/日に相当)と推定される(参照 17)。しかし、
17 精巣の間細胞腫の病診断基準が曖昧であることやヒトで発症する可能性につい
18 ては疑問の残るところである(WHO/IPCS 1998)。

19 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、20 ~
20 40 µg/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 4)。

21 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ん性
22 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のために
23 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。しかし、安全サ
24 イドにたつて、TDI の算定を行うと、2 年間の試験の NOAEL : 143 mg/kg 体重
25 /日に不確実係数 1000(種差及び個人差にそれぞれ 10、発がん性を考慮した因
26 子 : 10) を適用して、TDI は、143 µg/kg 体重/日と算定される。TDI の飲料水
27 への寄与率を 10%とし、体重 50kg のヒトが 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.4
28 mg/L と見積もることができる。

29 しかし、ヒトの味や臭いを感じる閾値が、20 ~ 40 µg/L の範囲であることを考
30 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れる、と
31 した。
32

表 15 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/IRI S	ガイドライン値なし。 ただし、臭いの勧告濃度を設定		20 ~ 40µg/L	
水道水	根拠 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 16,17)	NOAEL 143mg/kg 体重/日	不確実係数 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)	TDI 143µg/kg 体重/日
味や臭いを感じる閾値		20 ~ 40µg/L		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

3 . 暴露状況

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-ブチルエーテルの水道水の検出状況 (表 16) は、原水において、水道法水質管理目標値 (0.02mg/L) の 90%超過 ~ 100%以下及び 10%超過 ~ 20%以下で、それぞ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 (799/799) であった。

表 16 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 42)

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	1	0
		表流水	374	372	1	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
		地下水	512	512	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
	浄水	全体	799	799	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
		ダム、湖沼水	89	89	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
		その他	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

11

1 .食品健康影響評価

2 メチル-t-ブチルエーテルは、多くの遺伝毒性試験において陰性であり、遺伝毒性
3 は認められなかった。発がん性試験では、Sprague-Dawley ラットの経口投与試験
4 において、雄の精巣の間細胞腫、雌のリンパ腫及び白血病の増加が見られたが、~~試~~
5 ~~験（投与期間）~~は2年間であるがものの週4日の投与であり、生涯飼育で最長166
6 週まで飼育しているなど、発がん性試験のガイドラインに準拠していない。また、
7 見られた腫瘍は当該ラットに自然発生する腫瘍であり、生涯飼育によりこれら腫瘍
8 の発生が増強された可能性がある。~~また、高用量群では確かに間細胞腫の増加があ~~
9 ~~り、~~Fischer344 ラットを用いた吸入暴露試験においても同様に、雄に精巣の間細胞
10 腫の増加が認められたが、この腫瘍は、この系統のラットに高率で自然発生するこ
11 とからヒトに対する外挿性に乏しく、対照群における発生率が低いことに起因する
12 増加であると判断された。さらに、IARCでは、グループ3に分類しており、ヒト
13 に対する発がん性について分類できないと評価している。

14 以上、メチル-t-ブチルエーテルは、遺伝毒性はなく、発がん性の可能性は低いと
15 判断した。

16 しかしながら、ヒトでの毒性発現と関連性のあると考えられる明確な毒性が他の
17 経口投与試験で発現していないことから見いだされていないため、最も安全サイド
18 に立って、ラットので観察された精巣間細胞腫及び、白血病を含むリンパ腫を指標
19 に評価を試みた。即ち、このラットの精巣間細胞腫はヒトへの外挿は適切とは判断
20 できないが、経口暴露と吸入暴露で共通して発現した毒性である。そこで、ラット
21 を用いた2年間の強制経口投与試験における精巣間細胞腫、及び雌の白血病を含む
22 リンパ腫の発生増加を基にしたNOAEL 143mg/kg 体重/日を採用し、種差10、個
23 体差10、毒性の重篤性10の安全係数1,000で除した143µg/kg 体重/日を耐容一日
24 摂取量（TDI）と判断した。

25 なお、各試験の毒性学的影響を表17に示したが、毒性学的影響においてより低
26 い用量で被験物質投与の影響が認められた雌雄雌ラットの90日間の強制経口投与
27 における雌腎臓の相対重量の増加を基にしたNOAEL100mg/kg 体重/日については、
28 試験期間が90日と短く、また、影響の認められた用量以上雌ラットの300mg/kg
29 体重/日以上の投与群では絶対腎重量の増加が認められていなくてを伴わず、かつ病
30 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であ
31 ると判断した。

33 TDI	143 µg/kg 体重/日
34 (TDI 設定根拠)	長期毒性試験
35 (動物種)	ラット
36 (期間)	2 年間
37 (投与方法)	強制経口投与
38 (NOAEL 設定根拠所見)	精巣の間細胞腫、 <u>及び雌の白血病を含むリンパ</u>
39	<u>腫</u> の発生増加
40 (無毒性量)	143mg/kg 体重/日

1 (不確実係数) 1,000 (個体差、種差各々:10、毒性の重篤性:10)

2 毒性の重篤性:TDI設定の根拠としたラット2年間経口投与試験は、
3 NOAELのエンドポイントが精巢の間細胞腫であることから、発が
4 ん性を考慮した不確実係数を採用。

5
6 <参考>

7 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日あ
8 たり2L摂水した場合、1日あたり体重1kgの摂取量は、0.08 µg/kg体重/日と考え
9 られる。この値は、TDI 143 µg/kg体重/日の1788分の1である。

10
11
12 味覚及び臭い閾値に関する研究

13 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とが
14 確認された水中のMTBEの濃度を0.18ppm(0.24 µg/L)と報告している(参照6)。

15 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、水中の
16 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 µg/Lで
17 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低レベルは
18 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、味の閾値の幾何平
19 均値は48 µg/Lであり、5人が味を検出した。味の閾値の最低レベルは40 µg/Lで
20 あり、4人が味を検出した(参照41)。

21 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言及
22 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に選ばれ
23 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測定したとこ
24 ころ、味の閾値は39 µg/L、臭いの検出閾値は45 µg/L、臭いの認識閾値は55 µg/Lで
25 あった。また、MTBEの臭い強度は、水中の方が空気中よりも大きく、水中のMTBE
26 の味は、“不快”、苦い、吐き気のする、あるいは消毒用アルコールに似ていると
27 表現された(参照4)。

28 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。分
29 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ところ、
30 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、60%の確率で
31 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 µg/Lであった。
32 また、MTBEの臭いについては、無臭水中において、60%の確率で正確に検出でき
33 る濃度範囲は43~71 µg/Lであった。また、味が不快となる濃度を調べたところ、
34 その濃度は約50 µg/Lであった(参照43)。この試験における検出範囲は、Young
35 ら(参照41)及びAPIの報告と同様であったが、Daleら(参照43)の研究及び
36 APIの研究では、味覚閾値が臭いの閾値よりも低かったのに対し、Youngら(参照
37 41)の研究では臭いの閾値の方が低かった。また、Daleら(参照43)の試験が25

*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 で非塩素系水を用いて実施されたことから、塩素処理により MTBE 水の味及び臭
2 いの閾値が高くなる可能性がある一方、シャワー等の高温では閾値が低くなる可
3 能性があるとしている（参照 4）。

4

表 17 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
亜	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)、相対腎重量増大 (雄：1071-、雌：1428)、 近位尿細管上皮細胞の細 胞質における硝子滴の増 加(雄：1428)	714 (W,E)	1,071(E)	
	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)	
慢	ラット SD 雄雌 60	104 週間 (週 4 日) 強制経口 投与 オリ ブオイル	生存率減少 《発がん影響として、精 巢の間細胞腫、及び雌の 白血病を含むリンパ腫の 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	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-)	1,000ppm (A)	4,000ppm	
	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 _{1b} ：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 ₀ 雄, F ₁ 雌 雄:8000ppm)、授乳後期の 体重減少・体重増加抑制 (F ₁ 及びF ₂ 児:3000ppm-)、 F ₁ , F ₂ 同腹児生後 4 日目 生存率減少(8000ppm)、肝 重量の増加(F ₁ 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		
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	

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 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：食品安全委員会

1
2
3
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 ₁₀	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 _{max}	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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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 _{1/2}	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 _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期DNA合成

- 1 < 参照 >
- 2 1 厚生労働省：水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活
3 環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 4 2 ATSDR: Toxicological Profile for methyl tert-butyl ether. U.S. Department of Health
5 and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease
6 Registry. 1996
- 7 3 WHO: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water
8 Quality. Methyl tertiary-Butyl Ether (MTBE) 2005; (05.08/122)
- 9 4 U.S.EPA: Drinking water advisory: Consumer acceptability advice and health effects
10 analysis on Methyl tertiary-butyl ether (MtBE). United States Environmental
11 Protection Agency. Office of Water. 1997
- 12 5 IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some
13 chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some
14 other substances. Volume 73 October 1998, IARC, Lyon, France.
- 15 6 Prah JD, Goldstein GM, Devlin R, Otto D, Ashley D, House D et al.: Sensory,
16 symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl
17 tertiary-butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal Toxicol* 1994; 6:
18 521-538
- 19 7 Johanson G, Nihlén A, Löf A: Toxicokinetics and acute effects of MtBE and EtBE in
20 male volunteers. *Toxicol Lett* 1995; 82/83: 713-718
- 21 8 Amberg A, Rosner E, Dekant W: Toxicokinetics of methyl tert-butyl ether and its
22 metabolites in humans after oral exposure. *Toxicol Sci* 2001; 61(1): 62-7
- 23 9 Miller MJ, Ferdinandi ES, Klan M, Andrews LS, Douglas JF, Kneiss JJ:
24 Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *J Appl*
25 *Toxicol* 1997; 17(S1): S3-S12
- 26 10 Dekant W, Bernauer U, Rosner E, Amberg A: Biotransformation of MTBE, ETBE, and
27 TAME after inhalation or ingestion in rats and humans. *Res Rep Health Eff Inst.*
28 2001;(102): 29-71; discussion 95-109
- 29 11 Hong JY, Wang YY, Bondoc FY, Lee M, Yang CS, Hu WY et al.: Metabolism of methyl
30 tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes and
31 heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6 as a
32 major catalyst. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999 ;Oct 1 160(1): 43-8
- 33 12 Le Gal A, Dreano Y, Gervasi PG, Berthou F: Human cytochrome P450 2A6 is the major
34 enzyme involved in the metabolism of three alkoxyethers used as oxyfuels. *Toxicol Lett*
35 2001.;124(1-3): 47-58
- 36 13 Nihlén A, Sumner SC, Löf A, Johanson G: 13C(2)-Labeled methyl tert-butyl ether:
37 toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. *Chem Res*
38 *Toxicol* 1999; Sep;12(9): 822-30
- 39 14 Prah J, Ashley D, Blount B, Case M, Leavens T, Pleil J et al.: Dermal, oral, and
40 inhalation pharmacokinetics of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in human
41 volunteers. *Toxicol Sci* 2004; 77(2): 195-205
- 42 15 Robinson M, Bruner RH, Olson GR: Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of
43 methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Am Coll Toxicol* 1990; 9: 525-540

- 1 16 Belpoggi F, Soffritti M, Filippini F, Maltoni C: Results of long-term experimental
2 studies on the carcinogenicity of methyl tert-butyl ether. *Ann N Y Acad Sci* 1997; Dec
3 26;837: 77-95
- 4 17 Belpoggi F, Soffritti M, C Maltoni: Methyl-tertiary-butyl ether(MtBE) — a gasoline
5 additive — causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind*
6 *Health* 1995; 11: 1-31
- 7 18 Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS:
8 Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether(MTBE) in CD-1 mice and
9 F-344 rats. *J Appl Toxicol* 1997; 17:(S 1): S45-S56
- 10 19 Cirvello JD, Radovsky, JE Heath, Farnell DR, Lindamood III C: Toxicity and
11 carcinogenicity of t-butyl alcohol in rats and mice following chronic exposure in drinking
12 water. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 151-165
- 13 20 Williams TM, Cattley RC, Borghoff SJ: Alterations in endocrine responses in male
14 Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl tert-butyl ether. *Toxicol*
15 *Sci* 2000; Mar;54(1): 168-76
- 16 21 de Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D:
17 Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of
18 MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicol Sci* 2003; 72(1): 31-42
- 19 22 Prescott-Mathews JS, Wolf DC, Wong BA, Borghoff SJ: Methyl tert-butyl ether causes
20 alpha₂-globulin nephropathy and enhanced renal cell proliferation in male
21 Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; Apr;143(2): 301-14
- 22 23 Prescott-Mathews JS, Poet TS, Borghoff SJ: Evaluation of the in vivo interaction of
23 methyl tert-butyl ether with alpha₂-globulin in male F-344 rats. *Toxicol Appl*
24 *Pharmacol* 1999; May 15;157(1): 60-7
- 25 24 Casanova M, Heck HA: Lack of evidence for the involvement of formaldehyde in the
26 hepatocarcinogenicity of methyl tertiary-butyl ether in CD-1 mice. *Chem Biol Interact.*
27 1997 ; Jul 11;105(2): 131-43
- 28 25 Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Fransson-Steen RL, Goldsworthy TL: Methyl tertiary
29 butyl ether lacks tumor-promoting activity in N-nitrosodiethylamine-initiated B6C3F1
30 female mouse liver. *Carcinogenesis* 1996 ; Dec;17(12): 2753-61
- 31 26 Daughtrey WC, Gill MW, Pritts, IM, Fielding Douglas J., Kneiss JJ, Andrews LS:
32 Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats *J Appl Toxicol* 1997;
33 17 (S1): S57-S64
- 34 27 Conaway CC, Schroeder RE, Snyder NK: Teratology evaluation of methyl tertiary-butyl
35 ether in rats and mice. *J Toxicol Environ Health* 1985; 166:797-809
- 36 28 Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fischer LC, Panson RD, Douglas JF, et al.:
37 Developmental toxicity evaluation of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation
38 in mice and rabbits. *J Appl Toxicol* 1997a; 17(S1): S21-S30.
- 39 29 Biles RW, Schroeder RE, Holdsworth CE: Methyl tert-butyl ether inhalation in rats: a
40 single generation reproduction study. *Toxicol Ind Health* 1987; 34: 519-534
- 41 30 Bevan C, Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fischer LC, Panson RD, Kneiss JJ, et al.:
42 Two-generation reproductive study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J*
43 *Appl Toxicol* 1997; 17(S1): S13-S19
- 44 31 McKee RH, Vergnes JS, Galvin JB, Douglas JF, Kneiss JJ, a Andrews LS: Assessment of

- 1 the in vivo mutagenic potential of methyl tertiarybutyl ether. J Appl Toxicol 1997; 17
2 (S1): S31-S36
- 3 32 Kado NY, Kuzmicky PA, Loarca-Pina G, Moiz Mumtaz M: Genotoxicity testing of
4 methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in the Salmonella microsuspension assay and
5 mouse bone marrow micronucleus test. Mutat Res 1998 Jan 30; 412(2): 131-8
- 6 33 Williams-Hill D, Spears CP, Prakash S, Olah GA, Shamma T, Moin T et al.:
7 Mutagenicity studies of methyl-tert-butylether using the Ames tester strain TA102.
8 Mutat Res 1999 Oct 29; 446(1): 15-21
- 9 34 Zhou W, Yuan D, Huang G, Zhang H, Ye S: Mutagenicity of methyl tertiary butyl ether.
10 J Environ Pathol Toxicol Oncol 2000; 19(1-2): 35-9
- 11 35 Moolenaar RL, Hefflin BJ, Ashley DL, Middaugh JP, Etzel RA: Methyl tertiary butyl
12 ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska. Arch
13 Environ Health 1994; 49(5): 402-409. (also CDC 1993a. Centers for Disease Control and
14 Prevention. An investigation of exposure to methyl tertiary-butyl ether in Fairbanks,
15 Alaska. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, National Center
16 for Environmental Health. October 22, 1993.)
- 17 36 Ahmed FE: Toxicology and human health effects following exposure to oxygenated or
18 reformulated gasoline. Toxicol Lett 2001; 123(2-3): 89-113
- 19 37 Hakkola M, Honkasalo ML, Pulkkinen P: Neuropsychological symptoms among tanker
20 drivers exposed to gasoline. Occup Med 1996; 46: 125-130
- 21 38 Vojdani A, Namatalla G, Brautbar N: Methyl tertiary-butyl ether antibodies among
22 gasoline service station attendants. Ann N Y Acad Sci 1997 Dec 26; 837: 96-104
- 23 39 Nihlén A, Wälinder R, Löf A, Johanson G: Experimental exposure to methyl
24 tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. Toxicol Appl Pharmacol 1998;
25 Feb;148(2): 281-7
- 26 40 Fiedler N, Kelly-McNeil K, Mohr S, Lehrer P, Opiekun RE, Lee C et al.: Controlled
27 human exposure to methyl tertiary butyl ether in gasoline: symptoms,
28 psychophysiological and neurobehavioral responses of self-reported sensitive persons.
29 Environ Health Perspect. 2000; Aug;108(8): 753-63
- 30 41 Young WF, Horth H, Crane R, Ogden T, Arnott M. Taste and odor threshold
31 concentrations of potable water contaminants. Water Res 1996; 30: 331-340
- 32 42 日本水道協会：水道統計 平成 16 年度水質管理目標設計項目等基準化検討調査 2006
- 33 43 Dale MS, Moylan MS, Koch B, Davis MK. MTBE: Taste and odor threshold
34 determinations using the flavor profile method. Presented at the Water Quality
35 Technology Conference, 1997; November 9-13, 1997. Denver, CO.