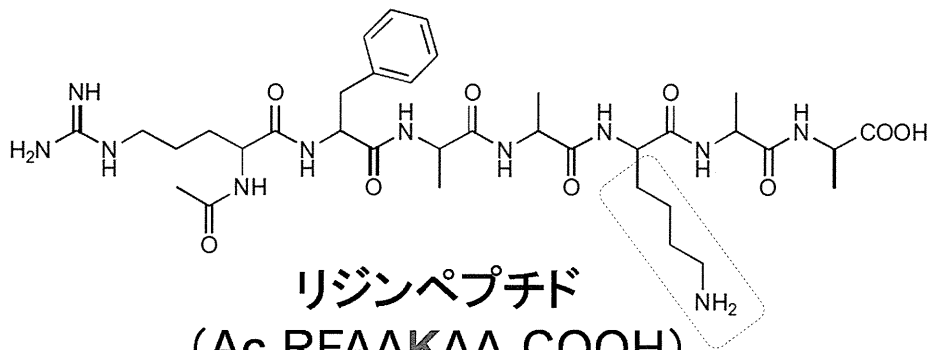


システインペプチド
(Ac-RFAACAA-COOH)



リジンペプチド
(Ac-RFAAKAA-COOH)

Fig. 2 試験に使用した使用したペプチドの構造
(上: Cys-peptide、下: Lys-peptide)

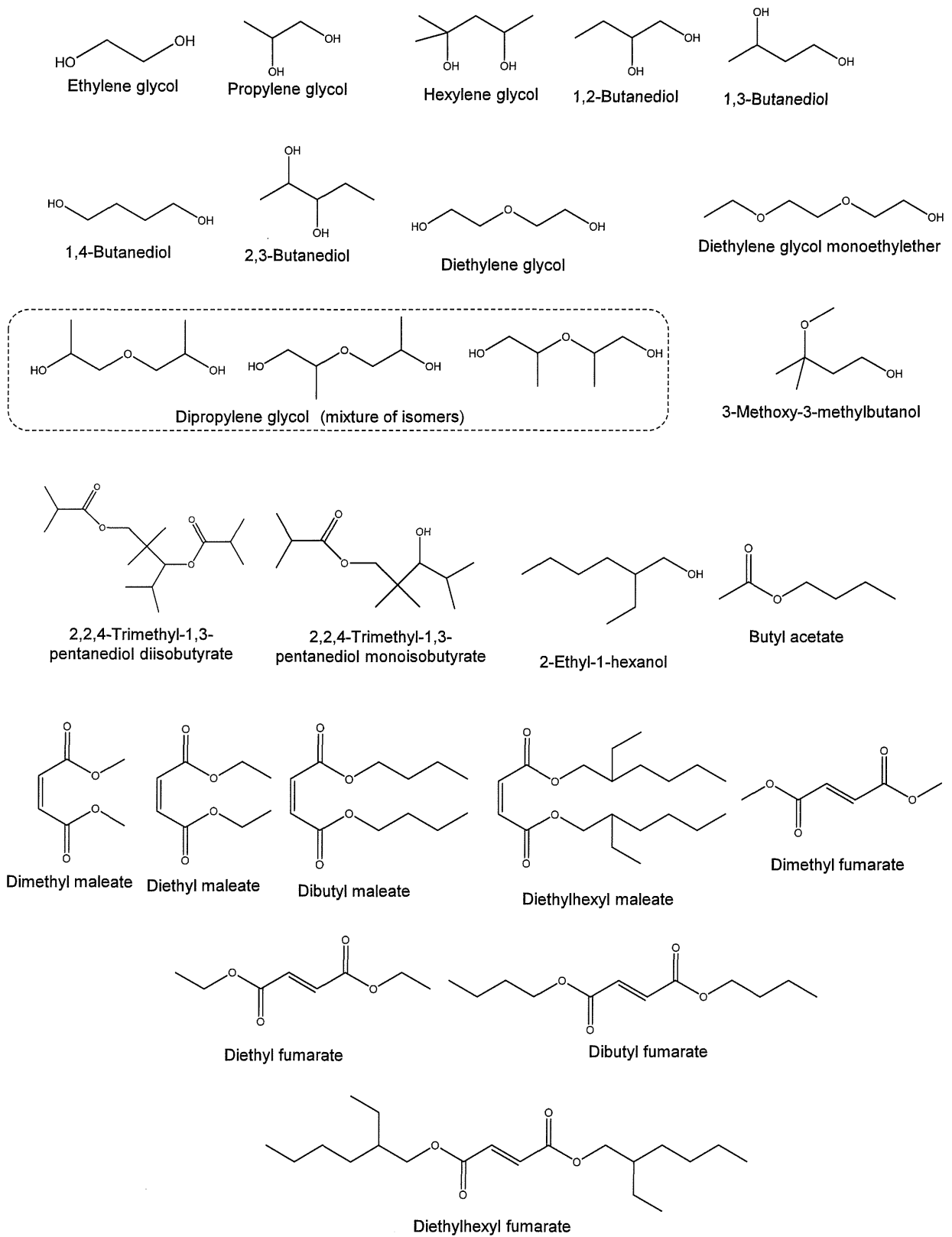


Fig. 3 被験物質の化学構造

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究
分担研究報告書

気道障害性にかかる情報収集及び優先順位判定のための情報収集

研究分担者 小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部

研究協力者 山口治子 国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部

研究要旨

本研究では生活環境を経由して暴露される可能性のある化学物質のうち室内環境汚染による健康影響が危惧される化学物質の詳細評価に向けた優先順位付けのためのハザード情報及び関連情報の網羅的スクリーニング調査を目的としている。平成 27 年度は、網羅的スクリーニング調査に先立って、気道障害性に関わるハザード情報収集に有用と考えられる情報源について、その概要と気道障害性評価において検索対象となる登録情報の調査を行うとともに本年度の研究班における評価対象物質である 2-エチルヘキサノール (CAS No. 104-76-7), テキサノール (CAS No. 25265-77-4), TXIB (CAS No. 6846-50-0) についての情報源における登録情報について整理を行った。次に、概要調査の結果、最も網羅性が高く情報が充実していると判断された情報源の一つである我が国の GHS 分類情報 (JP-GHS) を検索対象として、平成 25 年度までに JP-GHS 分類評価が行われ、分類結果が公開されている 2820 物質について、JP-GHS 分類におけるヒト健康に対する有害性 10 項目の分類結果や分類の根拠となった情報をもとに、気道障害性 (気道刺激性及び気道感作性) に基づく分類がされた化学物質を抽出し、経気道障害性に関する詳細評価の優先順位の最も高いと考えられる約 100 物質をリストアップした。また、あわせて ACGIH (米国産業衛生専門家会議) や日本産業衛生学会で評価が行われた物質のうち JP-GHS 分類評価が行われていない物質の検索を行った。

A. 研究目的

本研究では生活環境を経由して暴露される可能性のある化学物質のうち室内環境汚染による健康影響が危惧される化学物質の詳細評価に向けた優先順位付けのためのハザード情報の網羅的な収集、及び関連情報の補完を目的とした経気道曝露によるハザードのスクリーニング調査による化学物質

の優先順位付けを進めている。本年度は、網羅的スクリーニング調査に有用と考えられる情報源の概要調査と各情報源における本研究班での本年度の評価対象物質についての登録情報の検索を行うとともに、情報源のうち最も網羅性が高く情報が充実していると判断された情報源の一つである我が国の GHS 分類情報 (JP-GHS) を検索対象とし

て、気道刺激性や気道感作性に関連する情報が得られた化学物質の網羅的収集を行った。

B. 研究方法

1、気道障害性詳細評価に向けた優先順位付けに有用な情報源の調査

網羅的スクリーニング調査に先立って、気道障害性に関わるハザード情報収集に有用と思われる情報源について、その概要と気道障害性評価において検索対象となる登録情報及び本年度の研究班における評価対象物質である 2-エチルヘキサノール (CAS No. 104-76-7), テキサノール (CAS No. 25265-77-4), TXIB (CAS No. 6846-50-0) についての情報源における登録情報について整理した。

①気道障害性に関係する情報として以下を検索対象とした情報の有無について調査を行った。

*人、動物関係なく、反復、単回、急性影響において、咳、痛み、息詰まり、呼吸困難の症状がでる毒性影響。

・気道刺激性 (respiratory tract irritation), 呼吸刺激性 (respiratory irritation), 感覚刺激性 (sensory irritation), 気道感作性 (respiratory tract sensitization), 呼吸感作性 (respiratory sensitization)

*人、動物関係なく、反復、単回、急性影響において、咳、痛み、息詰まり、呼吸困難の症状に関係しそうな毒性影響。

・皮膚感作性 (skin sensitization), 気道過敏症 (respiratory tract hypersensitivity)

②情報源として以下の各データベース (情報源) について調査を行った。

- ・ GHS
- ・ ACGIH
- ・ 日本産業衛生学会許容濃度勧告
- ・ HSDB
- ・ Haz-Map
- ・ RTECS

気道障害性に関する有害性情報は、情報源から、呼吸 (respiratory), 皮膚 (skin), 刺激 (irritation), 感作 (sensitization), 過敏 (hypersensitivity) の語句を検索することで入手した。

2、我が国の GHS 分類評価結果 (JP-GHS) をもとにした気道障害性 (気道刺激性及び気道感作性) 物質の網羅的スクリーニング

我が国の GHS 分類評価結果 (JP-GHS) をもとに気道障害性 (気道刺激性及び気道感作性) 分類がされた物質の検索を行った。本研究での検索対象は、現在、公開されている平成 25 年度までの JP-GHS 分類評価結果とした。JP-GHS 分類結果は、物質ごとにエクセルシートとして公開されている。そこで、まず初めに本研究では、独)製品評価技術基盤機構ホームページより入手可能な日本政府による GHS 分類結果ファイルを入手し、GHS 分類項目のうちヒト健康に対する有害性 10 項目について横断検索可能な簡易データベースを構築した。構築したデータベースをもとに気道障害性評価の優先順位付けに有用な項目として気道刺激性、気道感作性の分類が示された物質の検索を行った。

さらに生活環境中での暴露の可能性が高い物質に絞り込むため、常温における物質性状の検索を行い、常温で気体である物質を優先順位の高い物質として抽出した。抽出された物質については、JP-GHS 分類で示されている分類根拠をもとにヒトにおける気道障害性のエビデンスについて検索を行った。さらにスクリーニング対象物質の網羅性を補完するため日本産業衛生学会における許容濃度等の勧告及び ACGIH（米国産業衛生専門家会議）における評価結果が示されている物質のうち JP-GHS 分類が行われていない物質の検索を行った。

C. 結果と考察

1、気道障害性詳細評価に向けた優先順位付けに有用な情報源の調査

1. GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals)

情報源の概要；

GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) とは、化学品の危険有害性（ハザード）ごとに分類基準及びラベルや安全データシートの内容を調和させ、世界的に統一されたルールとして提供するもので、国際連合（国連）GHS 小委員会において検討され、2002 年に国連 GHS 文書として策定し、2003 年に発行された。

GHS は、化学品の分類、表示の基準を定めたもので、決められた基準に従う化学品の分類、表示は各国で独自に行われており、我が国においては、2001 年に GHS 関係省庁連絡会議が発足し、2006 年度以降には、関係各省により一部の物質について再分類、見

直しが行われ GHS 分類が進められている。現時点（平成 27 年 4 月）で約 3000 物質の分類結果が、製品評価技術基盤機構（NITE）の化学物質管理センターより公開されている。

気道障害性に関する情報；

GHS には、物理化学的危険性、健康に対する有害性、環境に対する有害性についての分類結果が分類根拠情報ともに示されている。このうち、気道障害性に関連する情報としては、健康に対する有害性分類の中で、呼吸器への単回暴露毒性、気道刺激性および気道感作性の情報が利用可能である。呼吸器を特定標的臓器とする単回暴露毒性は、項目 8、特定標的臓器毒性（単回暴露）において、有害性の強度を示すガイダンス値に応じて区分 1 もしくは 2 に分類されている。さらに、気道刺激性については、主に人のデータに基づいて、咳、痛み、息詰まり、呼吸困難などの症状で機能を阻害されたとみなされる場合に、呼吸器への単回暴露毒性と同じ、項目 8、特定標的臓器毒性（単回暴露）において区分 3 と分類される。また、気道感作性については、物質の吸入の後に気道過敏症を引き起こす物質に対して、項目 4、呼吸器感作性において区分 1 と分類されている。同項目 4 の区分 1 には、皮膚感作性を示す物質が含まれるが、このような物質を吸入した場合、気道感作性の懸念もある。誤嚥による有害性が懸念される物質については、項目 10、吸引性呼吸器有害性において区分 1 に分類される。

一方、物理化学的危険性項目から得られる常温における状態（気体、液体、固体）の情報は、想定される暴露経路のスクリーニ

ングに有用と考えられる。

取組物質の評価例；

本年度の取組み物質のうち、2-エチルヘキサノールについては、健康に対する有害性のうち項目8：特定標的臓器毒性（単回暴露）において区分3（気道刺激性）及び区

分2（呼吸器）と分類されている。さらに、2-エチルヘキサノールの物理学的危険性のGHSによる分類を表1に示す。表1に示すとおり、2-エチルヘキサノールにおいては、常温においては液体（引火点73℃の可燃性液体）でありエアロゾルではない。なお、他の2物質の情報はない。

表1 2-エチルヘキサノールのGHSによる物理学的危険性の分類と気道障害性にかかる有害性情報

物理化学的危険性の分類					
危険有害性項目	分類結果	シンボル	注意喚起語	危険有害性情報	分類根拠・問題点
6	引火性液体	区分4	-	警告	H227: 可燃性液体 引火点73℃（密閉式）（GESTIS（Access on December (2013)）に基づいて区分4とした。
気道障害性に係る有害性情報					
4	呼吸器感受性	分類できない	-	-	データ不足のため分類できない。
4	皮膚感受性	分類できない	-	-	データ不足のため分類できない。なお、DFGOT vol.20 (2003)には、ボランティア29人に対するKligman法（マキシマイゼーション法）による皮膚感受性試験で、感受性がみられた人がいなかったとの報告や、製造/加工工場の産業医学部門報告で本物質は皮膚感受性物質ではないとの記述がある。
8	特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分2（呼吸器）、区分3（麻酔作用、気道刺激性）		警告	H336: 眠気又はめまいのおそれ（麻酔作用、気道刺激性） H371: 臓器の障害のおそれ（呼吸器） H335: 呼吸器への刺激のおそれ（麻酔作用、気道刺激性） 本物質は、人の職業ばく露において頭痛、眩暈、疲労感、腸障害、軽度の血圧低下を起すと報告されている（PATY（6th, 2012））。動物試験ではマウス、ラット、モルモットの単回吸入投与試験（1.8 mg/L/4時間、ミスト（6h、227ppm ばく露の換算））で、肺出血及び回復性の中枢神経抑制及び眼、鼻、喉及び呼吸経路の粘膜の刺激が認められた（JECFA FAS32 (1993)、DFGOT vol.20 (2003)）との報告に基づき区分2（呼吸器）、区分3（麻酔作用、気道刺激性）とした。

2. ACGIH

情報源の概要；

ACGIH（American Conference of

Governmental Industrial Hygienists）は米国産業衛生専門家会議であり、労働衛生と環境衛生を促進する会員制の組織である。

ACGIHは、75年以上にわたり、産業衛生、

労働, 環境, 健康と安全のコミュニティへの貢献を行っている。

ACGIHの活動としては, 作業者を化学物質の暴露から保護するための TLVs (Threshold Limit Values: 許容限界値) の設定が最もよく知られている。TLVs は 1956 年に導入され, 1962 年に第一版 “Documentation of the Threshold Limit Values” が刊行された。今日の TLVs リストには 700 以上の化学物質が含まれており, さらに一部の物質には BEIs (生物学的ばく露指標) が設定されている。TLV は利用可能なデータに基づき, 3つのタイプに分かれる。TLV-TWA は, 8時間/日, 40時間/週の通常の作業時間に相当する時間加重平均の濃度である。TLV-STEL は, 15分間の時間加重平均として超過してはならない濃度であり, 短期暴露の許容限界値を示す。刺激性, 慢性又は非可逆的組織障害, そして, 用量依存性の毒性影響, もしくは, 麻痺による影響が含まれる。TLV-C は, 作業時間のどのような場合においても超過してはならない濃度である。ACGIHの方針として, 「刺激性に基づいた TLV は, 損傷に基づく TLV よりも小さい拘束力をもつものとはしないという考え方を持続している」ため, 刺激性の根拠データに基づく TLV が設定される場合がある。

気道障害性に関する情報;

“Documentation of the Threshold Limit Values” は, ACGIH のホームページから有償で利用できる。感作性物質については, 動物試験データを考慮にいれつつ, 人の根拠データにおいて作業場で呼吸器, 皮膚, 結膜に対する感作性が認められた場合に 「Sensitizer (SEN)」と分類され, 本文書

には, CAS 番号, 別名, 分子構造と並んで, 「Sensitizer (SEN)」という表記が記される。根拠データには, 動物調査 (Animal Studies) の項に皮膚刺激性, 感作性, が, また, 感覚刺激の測定の際には呼吸器刺激性 RD50 のデータが示されており, 人調査の項には呼吸器・皮膚感作性のキースタディがまとめられている。気道刺激性については, TLV-STEL の根拠データとして, 上気道刺激性, 下気道刺激性, そして, 皮膚刺激性の試験データが動物調査, 人調査の項に記載されている。

取組物質の評価例;

本年度の対象物質の TLVs は設定されていない。

そこで, Sensitizer (SEN) に分類され, かつ, TLV のクリティカルエフェクトが感覚刺激であるホルムアルデヒドをとりあげる。ホルムアルデヒドの TLV 文書では, 図 1 のように表記され, その後, サマリー, 本文へと続く。

気道障害性に関する情報は, サマリーには, 感覚刺激について, 「This value (TLV-C) is recommended to minimize the potential for sensory irritation, chiefly eye and upper respiratory tract.」, 感作性については 「Based on the reports of allergic reactions/sensitization following occupational and nonoccupational exposures to formaldehyde, the sensitizer (SEN) notation is assigned.」とされる。

その根拠としては, まず, 非暴露集団と動物試験の項目において呼吸刺激性と感作性

の結果が確認されていることが示されている。次に、人に対する疫学調査の項目では、様々な吸入暴露濃度での人健康影響が表にまとめられ、0.01-2.0 ppm では眼刺激性が、0.10-25 ppm では上気道刺激性と鼻腔抵抗性の増加が報告されている。特に、職業暴露における刺激性に関しては別途“*Irritant Effects of Formaldehyde (Occupational)*”という項目において、作業場での暴露とチャンバー法による各濃度での刺激影響がまとめられている。刺激影響としては、眼刺激、鼻刺激、上気道刺激、喉刺激の他に、流涙、眼の不快感、かゆみなどが含まれている。また、感作性については、免疫影響の項目の中で吸入、慢性影響どちらにもホルムアル

デヒドによる皮膚感作性があることが確認されていることが述べられている。

結論は“TLV Recommendation”の項目でまとめられ、「ホルムアルデヒドは刺激性の急速な発症に関連しているために、TLV-Cの設定に刺激性影響をみることは適切である。」とされ、ホルムアルデヒドの職業暴露の報告書による刺激性に対する根拠と、その他の人でのホルムアルデヒドの暴露根拠に基づいてTLV-Cを0.3 ppmとしている。TLV recommendationでは、この値では、すべての労働者から感覚刺激の発症を取り除くことはできないが、現在の病状は減少すると述べている。

FORMALDEHYDE

CAS number: 50-00-0

Synonyms: Formic aldehyde; Methanal; Oxymethylene

Molecular formula: HCHO

Sensitizer (SEN)

TLV-CEILING, 0.3 ppm (0.37 mg/m³)

A2 — Suspected Human Carcinogen

図1 ACGIHによるホルムアルデヒドのTLV文書の表記

3. 日本産業衛生学会許容濃度勧告

情報源の概要；

日本産業衛生学会は、職場における様々な環境要因による労働者の健康障害を予防するために、有害物質の許容濃度、生物学的許容値などの各許容値を勧告している。その他の許容値は騒音、衝撃騒音、高温、寒冷、全身振動、手腕振動、電場・磁場および電磁

場、紫外放射がある。ここで、有害物質の許容濃度とは、労働者が1日8時間、週間40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に暴露される場合に、当該有害物質の平均暴露濃度がこの数値であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。なお、暴露濃度は、呼吸保護具を装着していない状態で、労働者が作業中に吸入するであ

ろう空気中の当該物質の濃度である。2015年度は 221 物質（暫定物質を含めると 227 物質）の許容濃度が報告されており、そのうち、気道感作性に分類されている物質は 16（暫定物質を含めると 17）、皮膚感作性に分類されている物質は 29（暫定物質を含めて 29）となっている。

気道障害性に関する情報；

日本産業衛生学会による許容濃度の勧告では、感作性物質を反応の場として、気道と皮膚に分けて基準を設けている。物質が鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎等のアレルギー性呼吸器疾患を誘発する場合、気道感作性物質として分類され、アレルギー性皮膚炎を誘

発する場合は皮膚感作性物質に分類される。分類基準は、第 1 群が「人間に対して明らかに感作性がある物質」、第 2 群が「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質」、第 3 群が「動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質」である。許容濃度には、必ずしも労働者の感作性の予防、または感作成立後の発生予防が考慮されているわけではなく、気道感作性が認められている物質においては、人への健康影響の重篤度が気道において高くなる可能性があることを意味する。表 2 に 2015 年度に報告されている気道感作性物質を示す。第 1 群には暫定物質を含めて 11 物質、第 2 群には 8 物質が含まれる。

表 2 日本産業衛生学会により分類された気道感作性物質

分類基準	物質名
第 1 群	グルタルアルデヒド、コバルト、コロホニウム（ロジン）*1、ジフェニルメタン-4, 4' -ジイソシアネート（MDI）、トルエンジイソシアネート（TDI）類、白金、ヘキサン-1, 6-ジイソシアネート、ベリリウム、無水トリメリット酸*2、無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸
第 2 群	エチレンジアミン、クロム、クロロタロニル*1、ニッケル、ピペラジン*1、ホルムアルデヒド、無水マレイン酸、メタクリル酸メチル

*1：許容濃度の設定なし。*2：暫定物質

刺激性については、物質ごとに刊行されている「許容濃度の提案理由」の中で、3. 人に対する影響、および、4. 動物に対する影響の 6) 刺激性・腐食性の項で、データの有無を含めた整理がされている。

取組物質の評価例；

本年度の対象物質の許容濃度は設定されておらず、感作性物質として分類されていない。

4. HSDB

情報源の概要；

HSDB (Hazardous Substances Data Bank) は、有害物質の毒性に焦点を当てた毒性データベース TOXNET に格納されているデータベースの一つである。TOXNET はアメリカ国立医学図書館 (U.S.NLM) の特別情報サービス部門 (SIS)、毒性と環境健康情報プログラム (TEHIP) により運営されている。HSDB の情報はすべて科学検討委員会により評価され、人暴露、産業衛生、緊急時の取り扱い手順、環境運命、規制の必要性、ナノ物質、そして、関係する領域についての情報を提供している。現在のところ 5700 以上の物質が

リストに含まれており、TOXNET から利用可能である。

気道障害性に関する情報；

気道障害性に関連する情報は、人健康影響 (Human Health Effects) と動物毒性研究 (Animal Toxicity Studies) の項に含まれる。特に、呼吸刺激性については、人健康影響の中で「皮膚、眼、および、皮膚刺激性 (SKIN, EYE AND RESPIRATORY IRRITATIONS)」という項目でまとめられている。また、緊急時の取り扱い手順の項に刺激性情報が含まれていることがある。

物理化学的特性 (Chemical/Physical Properties) では、分子構造、分子量、色、臭い、味、蒸気圧、水-オクタノール分配係数など網羅的な情報が利用できる。

取組物質の評価例；

本年度の取組物質のうち、2-エチルヘキサノールについては、人健康影響 (Human Health Effects) の中で皮膚刺激性についてのいくつかの情報が記載されている。特に、「皮膚、眼、および、皮膚刺激性」の項目では、根拠データとして一つの著書 (Lewis, 2004) が引用され、重篤な眼刺激性と中程度の皮膚刺激性があることが述べられている。さらに、感作性については、人健康影響、動物毒性試験の項目において、皮膚感作性がないことが記載されている。また、緊急時の取り扱い手順、急性暴露 B) 毒性には、ブタノールとペンタノールに強い刺激性があることと、炭素数が高くなればなるほどアルコール類の毒性が低くなることが述べられている。さらに同、D) 中毒と暴露には、悪心、嘔吐、腹痛や下痢などの消化

器症状を引き起こす可能性があり、粘膜での刺激が発症する可能性が述べられている。テキサノールの情報は含まれていない。

TXIB については、人健康影響の項目の中で、可塑剤を扱う暴露においては感作性に対する根拠はなく、感覚刺激性に対する寄与が高いことが示されている。皮膚、眼、呼吸刺激性の項目においては、うさぎの眼刺激性がないこと、および、モルモットではわずかに皮膚刺激性があることが述べられている。さらに、緊急時の取り扱い手順は、経口、吸入、経皮別に刺激性に関する情報がまとめられ、眼、皮膚、気道刺激性があり、気道刺激性では、24-72 時間遅れで急性呼吸促進症候群 (ARDS) もしくは急性肺損傷が進行する可能性があることが示されている。また、化学的安全性と扱い方に対する項目において、NFPA (National Fire Protection Association: 全米防火協会) によるハザード分類が示されており、刺激性影響により、健康 (Health) で 1 (わずかに刺激性がある物質) とされている。

5. Haz-Map

情報源の概要；

Haz-Map は、作業場での健康安全の専門家と消費者のために設計された労働衛生データベースである。Haz-Map には現在の科学的根拠に基づいた化学物質と労働疾患の相互リンクが張られている。トップ画面は、CAS 番号を含めて自由に検索ができるとともに、Hazardous Agents (有害物質)、Occupational Diseases (労働疾患)、High Risk Jobs (高リスク作業)、Non-Occupational Activities (非労働活動)、

Industries (産業), Job Tasks (作業タスク), Processes (プロセス), Symptoms/Findings (症状/所見)に分かれ、それぞれの項目からの検索が可能となっている。慢性職業疾患の場合は、作業と産業どちらにもリンクが張られ、急性疾患と感染症は作業のみにリンクしている。発がん性の場合は作業とはリンクされておらず、産業と調査結果にリンクされている。特に、有害性物質ごとに構造式、カテゴリー、さらには、用途や規制状況が示され、毒性情報と物質情報については前述した TOXNET にリンクが張られている。Haz-Map における情報は、教科書、論文、ACGIH により刊行されている TLV 資料、NLM の HSDB (Hazardous Substances Data Bank) のような電子データベースによる。

気道障害性に関する情報；

Hazardous Agents (有害物質) からは用途、プロセス、悪影響、そしてアルファベット順での検索ができ、このうち、気道障害性については、悪影響の画面における肺毒性の喘息、皮膚毒性の皮膚感作が該当する。それぞれプロセスごとに影響の物質がリストアップされる。また、Symptoms/Findings (症状/所見) からは、Ears, Nose & Throat (耳、鼻、喉)、Eyes (眼)、Pulmonary Function (肺機能)、Respiratory (呼吸器)、Skin (皮膚) の画面から症状や所見を経由して該当する化学物質にリンクが可能である。表 3 に Haz-Map の気道障害性に関係する Symptoms/Finding にリンクされている項目の一覧表を示す。

表 3 Haz-Map の気道障害性に関係する Symptoms/Finding にリンクされている項目

Symptoms/Findings: Major Finding Category	Types-of-findings
Ears, Nose & Throat	Epistaxis, Nasal ulcers, Pharyngitis, Rhinitis, Salivation, Stomatitis
Eyes	Blindness, Cataract, Conjunctivitis acute, Lacrimation, Miosis, Vision impaired
Pulmonary Function	Obstructive defect, Obstructive/restrictive defect, Restrictive defect
Respiratory	Chest pain, Chest tightness, Clubbing, Cough, Dyspnea acute, Dyspnea exertional, Hemoptysis, Inspiratory rales, Pulmonary edema, Sputum production, Wheezing
Skin	Acne, Burn, Cyanosis acute, Dermatitis, Keratoses brown discoloration, Lymphadenitis acute, Lymphangitis, Papules or plaques, Petechiae and ecchymoses, Pustule, Rash (exanthem), Skin and subcutaneous nodule, Skin infection, Skin lesion annular-shaped, Skin lesion serpiginous-shaped, Skin vesicles, Sweating excessive, Ulcer of skin, Urticaria, Warty growth of the skin

取組物質の評価例；

本年度の取組物質のうち、2-エチルヘキサノールについて検索すると、Comment (コ

メント欄) に皮膚、眼、呼吸器刺激性の表示がされている。さらに、Diseases (症状) としては、Encephalopathy, chronic solvent

(脳障害, 慢性溶剤) と Solvents, acute toxic effect(溶剤, 急性毒性影響)に分類されている。

テキサノールについては, Comment (コメント欄) にモルモットにおいて皮膚刺激性があること, うさぎに眼刺激性があること, そして, モルモットに皮膚感作性がないことが示され, IUCLID においては, 皮膚, 眼の刺激性物質であることと, ICSC においては, 中程度の眼, 鼻, 喉の刺激性をもっていることが示されている。
TXIB に関する情報はない。

6. RTECS

情報源の概要;

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)は, 医薬品・農薬などの商業上重要な物質の毒性データと出典情報を収録するファクトデータベースである。この物質情報と毒性データは, 米国厚生省 (the U.S. Department of Health and Human Services) の一機関である The National Institute for Occupational Safety and Health (米国労働安全衛生研究所) がまとめたものである。データには, 化学物質の名称, 分類, 定義, 構造式, および, CAS 番号などの物質情報, および, 刺激性, 変異原性, 生殖試験, 腫瘍形成, その他の反復毒性データが収録されている。さらに, U.S.EPA, NIOSH, NTP, OSHA の活動, 各国の政府の基準値と規制状況が示されている。2015 年 8 月現在, 181,000 件以上の物質が収録されている。

気道障害性に関する情報;

気道障害性の情報に関しては, 3.0 章の

Health Hazard Data の Irritation (刺激性), および, Other Multiple dose Toxicity data (他の反復用量毒性データ) に含まれている。

取組物質の評価例;

本年度の取組物質のうち, 2-エチルエキサノールについては, 吸入の 10 ppm の人疫学調査において, 鼻, 眼, 耳, 味覚における複合的な刺激性 (Conjunctive irritation) のデータが示されている。さらに, うさぎにおいて刺激性情報があることが示されている。感作性に関する根拠データは示されていない。

テキサノールに関しては, うさぎにおいて鼻, 眼, 耳, 味覚における複合的な刺激性 (Conjunctive irritation) のデータが示されている。

TXIB については, 気道障害性に関する根拠データは示されていない。

参考文献

- 化学情報協会 (2006) STN,RTECS, <https://www.jaici.or.jp/stn/dbsummary/pdf/RTECS.pdf>, (2016.2.18 閲覧).
- 経済産業省 (2015) 事業者向け GHS 分類ガイドランス(平成 25 年度改訂版(Ver.1.1)).
- 日本産業衛生学会 (2015) 許容濃度等の勧告 (2015 年度), 平成 27 年 5 月 14 日, 産業衛生学雑誌, 57, 146-217.
- ACGIH (2001) Formaldehyde, TLV documentation.
- ACGIH (2015) Operations Manual of the Threshold Limit Values for Chemical Substances (TLV®-CS) Committee, <http://www.acgih.org/tlv-bei->

[guidelines/policies-procedures-presentations/tlv-bei-committee-operations-manuals](http://www.acgih.org/tlv-bei-guidelines/policies-procedures-presentations/tlv-bei-committee-operations-manuals), (2016.2.8 閲覧).
 ACGIH (2016) TLV® Chemical Substances Introduction,
<http://www.acgih.org/tlv-bei-guidelines/tlv-chemical-substances-introduction>, (2016.2.8 閲覧).
 U.S.NIM (2014) Fact Sheet, TOXNET®: Toxicology Data Network,
<https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/toxnetfs.html>, (2016.2.9 閲覧).
 U.S.NIM (2015) Haz-Map,
<https://hazmap.nlm.nih.gov/about-us>, (2016.2.8 閲覧).

2、我が国の GHS 分類評価結果 (JP-GHS) をもとにした気道障害性 (気道刺激性及び気道感作性) 物質の網羅的スクリーニング

入手した JP-GHS データファイルには、再評価結果も含まれていたため同一物質については最新の評価結果を情報収集の対象とし、最終的に 2820 物質の情報がデータベ-

ス化された。気道刺激性については、健康に対する有害性のうち項目 8:特定標的臓器毒性(単回暴露)において区分 3(気道刺激性)もしくは区分 1(呼吸器)と分類された物質を抽出した結果、1075 物質が抽出された。一方、気道感作性については、健康に対する有害性のうち項目 4:呼吸器感作性について区分 1 と分類された物質を抽出した結果、96 物質が該当した。また、気道感作性 96 物質のうち 86 物質については、気道刺激性物質にも分類されており気道感作性のみで分類された物質は 10 物質であった。次に室内環境汚染の可能性の高い物質として、常温における物質性状について GHS 分類情報をもとに気体であるとされている物質に絞り込みを行った結果、気道刺激性 131 物質、気道感作性 4 物質が抽出された。ただし、気道感作性分類により抽出された 4 物質は、いずれも気道刺激性により抽出された 131 物質に含まれた。常温で気体の気道感作性物質 4 物質の分類根拠を表 4 に示す。いずれの物質もヒトでのエビデンスが報告されている。

表 4：常温で気体の気道感作性物質 4 物質の分類根拠

CAS RN	化学物質	分類根拠・問題点
107-15-3	エチレンジアミン	産衛学会が気道感作性物質の第 2 群に分類 (産衛誌 52 巻 (2010)) していることから、区分 1 とした。なお、ヒトへの影響として、エチレンジアミンを含むエチレンアミン類の混合物に最長 4 年間職業ばく露により、35 人中 3 人に呼吸器に対する感作がみられ、エチレンアミン類が呼吸器感作の主要原因物質であると結論されている (NITE 初期リスク評価書 Ver.1.0, 55 (2007))。職場でエチレンジアミンを含む低分子の化学物質に混合暴露し喘息症状を示した 48 人のうち刺激性を示さない低濃度のエチレンジアミンを吸入ばく露し誘発した試験で、4 人には陽性反応がみられ、48 人の被験者全員がエチレン

CAS RN	化学物質	分類根拠・問題点
		ジアミンに対する免疫グロブリン E 抗体が確認され、エチレンジアミンに呼吸器感作用があると結論されている (NITE 初期リスク評価書 Ver.1.0, 55 (2007))。
111-30-8	グルタルアルデヒド	本物質曝露により鼻炎や呼吸困難を伴う喘息あるいは喘息様症状を呈したヒトの報告が複数あり (NICNAS (1994))、気道過敏症試験に基づき本物質に因る職業喘息と結論付けている報告もある (ACGIH (2001))。また、日本産業衛生学会 (産衛学会勧告 (2005))、日本職業・環境アレルギー学会 (ALGY 学会 (感) 物質リスト (案) p95) ではそれぞれ気道感作用物質、感作用性化学物質としてリストアップされているので区分 1 とした。なお、動物試験 (guinea pig) での陽性は確認されていない (NICNAS (1994))。
334-88-3	ジアゾメタン	ヒトで喘息発作を起こした (ACGIH (2001)) という症例により呼吸器感作用性を区分 1。「日本職業・環境アレルギー学会特設委員会の中継報告」でもジアゾメタンは感作用性化学物質としてあげられている。
50-00-0	ホルムアルデヒド	モルモットを用いた IgE 特異的免疫学的項目の測定陽性結果 (CICAD 40 (2002))、ヒトへの健康影響のデータ (EHC 89 (1989))、及び日本産業衛生学会分類にて、リストアップされていることから区分 1 とした。

抽出された常温で気体の気道刺激性物質 131 物質のうち表 5 に示す 74 物質については、JP-GHS 分類根拠においてヒトにおけるエビデンスが報告されており、これらについては室内環境汚染評価の優先順位の高い物質と考察された。

表 5 常温で気体の気道刺激性物質のうちヒトでのエビデンスが報告されている 74 物質の気道刺激性・気道感作用性分類結果

Gas RN	Name	気道刺激性分類	気道感作用性分類
108-88-3	トルエン	区分 1 (中枢神経系)、区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	
542-56-3	亜硝酸イソブチル	区分 1 (血液系、呼吸器系)	
2431-50-7	2,3,4-トリクロロ-1-ブテン	区分 3 (気道刺激性)	
98-88-4	塩化ベンゾイル	区分 2 (呼吸器系)	
151-56-4	エチレンジアミン	区分 1 (中枢神経、呼吸器系、腎臓、肝臓)	

96-23-1	1,3-ジクロロプロパン-2-オール	区分1(肝臓)、区分3(気道刺激性)	
96-33-3	アクリル酸メチル	区分1(全身毒性)、区分3(気道刺激性)	
107-15-3	エチレンジアミン	区分1(呼吸器)	区分1
100-43-6	4-ビニルピリジン	区分3(気道刺激性)	
111-43-3	ジプロピルエーテル	区分3(気道刺激性、麻酔作用)	
558-25-8	メタンスルホン酸フルオリド	区分1(神経系、呼吸器)	
107-20-0	クロロアセトアルデヒド	区分1(呼吸器系、全身毒性)	
100-37-8	2-(ジエチルアミノ)エタール	区分1(中枢神経系)、区分3(気道刺激性)	
79-34-5	1,1,2,2-テトラクロロエタン (別名:四塩化アセチレン)	区分1(中枢神経系、肝臓)、区分3(麻酔作用、気道刺激性)	
79-27-6	1,1,2,2-テトラブロモエタン	区分2(中枢神経系)、区分3(気道刺激性)	
57-14-7	1,1-ジメチルヒドラジン(別名:ジメチルヒドラジン)	区分1(神経系、呼吸器)	
764-41-0	1,4-ジクロロ-2-ブテン	区分1(呼吸器系、神経系、全身毒性)、区分3(麻酔作用)	
111-30-8	グルタルアルデヒド	区分1(中枢神経)、区分3(気道刺激性)	区分1
141-78-6	酢酸エチル	区分3(気道刺激性、麻酔作用)	
541-85-5	エチル-セカンダリ-ベンチルケトン	区分3(気道刺激性、麻酔作用)	
111-76-2	エチレングリコールモノ-ノルマル-ブチルエーテル (別名ブチルセロソルブ)	区分1(中枢神経系、血液、腎臓、肝臓)、区分3(気道刺激性)	
110-54-3	ノルマル-ヘキサン	区分3(麻酔作用、気道刺激性)	
107-05-1	塩化アリル	区分1(呼吸器、神経系、腎臓、肝臓、心臓)、区分3(麻酔作用)	
108-05-4	酢酸ビニル	区分3(気道刺激性、麻酔作用)	
110-83-8	シクロヘキセン	区分3(麻酔作用、気道刺激性)	

107-06-2	1,2-ジクロロエタン	区分1(中枢神経系、血液、肝臓、腎臓、呼吸器、心血管系)、区分3(麻酔作用)	
127-18-4	テトラクロロエチレン	区分1(中枢神経系、呼吸器、肝臓)、区分3(麻酔作用)	
75-54-7	ジクロロ(メチル)シラン	区分3(気道刺激性)	
107-10-8	プロピルアミン	区分3(気道刺激性)	
75-77-4	クロロトリメチルシラン	区分2(全身毒性、呼吸器系)	
124-02-7	ジアリルアミン	区分2(中枢神経系)、区分3(気道刺激性)	
102-70-5	トリアリルアミン	区分3(気道刺激性)	
71-55-6	1,1,1-トリクロロエタン	区分1(中枢神経系、心臓)、区分3(麻酔作用、気道刺激性)	
97-63-2	メタクリル酸エチル	区分3(気道刺激性)	
142-96-1	ノルマルブチルエーテル	区分1(呼吸器、肝臓)、区分3(麻酔作用)	
4170-30-3	2-ブテナール	区分3(気道刺激性)	
95-57-8	オルト-クロロフェノール	区分1(呼吸器系、中枢神経系)	
674-82-8	4-メチリデンオキシタン-2-オン	区分2(呼吸器系)	
7803-52-3	スチビン	区分1(腎臓、呼吸器、血液)	
75-00-3	クロロエタン	区分2(呼吸器、肝臓、腎臓)、区分3(麻酔作用)	
7782-41-4	フッ素	区分1(呼吸器、肝臓、腎臓)	
75-44-5	ホスゲン	区分1(呼吸器)	
50-00-0	ホルムアルデヒド	区分1(神経系、呼吸器)	区分1
106-99-0	1,3-ブタジエン	区分3(気道刺激性、麻酔作用)	
7783-07-5	セレン化水素	区分1(呼吸器、心臓、血液系、肝臓)	
7784-42-1	アルシン(ヒ化水素)	区分1(中枢神経系、血液系、心血管系、呼吸器、肝臓、腎臓)	
353-59-3	ブロモクロロジフルオロメタン	区分1(心臓)、区分2(神経系、血液系)、区分3(麻酔作用、気道刺激性)	

106-93-4	1,2-ジブロモエタン【EDB】	区分1(肝臓、腎臓、中枢神経系)、区分3(気道刺激性)	
19287-45-7	ジボラン	区分1(呼吸器系)	
10035-10-6	臭化水素	区分1(呼吸器)	
10025-67-9	一塩化硫黄	区分2(呼吸器)	
75-08-1	エタンチオール	区分1(中枢神経)、区分3(気道刺激性)	
628-63-7	酢酸 n-ペンチル【酢酸 n-アミル】	区分3(気道刺激性、麻酔作用)	
7790-91-2	三弗化塩素	区分1(呼吸器)	
334-88-3	ジアゾメタン	区分1(呼吸器系)、区分2(脾臓、肝臓)	区分1
460-19-5	ジシアン	区分1(中枢神経系)、区分3(気道刺激性)	
7446-09-5	二酸化硫黄	区分1(呼吸器)	
10049-04-4	二酸化塩素	区分1(呼吸器)	
2431-50-7	2,3,4-トリクロロ-1-ブテン	区分1(呼吸器)	
57-14-7	1,1-ジメチルヒドラジン(別名:ジメチルヒドラジン)	区分1(肝臓、血液系、神経系、呼吸器系)	
7719-12-2	三塩化りん	区分1(呼吸器系)	
100-44-7	塩化ベンジル	区分1(肝臓、神経系、呼吸器系)、区分2(心臓)	
80-56-8	2, 6, 6-トリメチルピシクロ [3.1.1]ヘプタ-2-エン(αピネン)	区分1(呼吸器系、神経系)	
91-17-8	デカヒドロナフタレン	区分1(肝臓、呼吸器)	
75-00-3	クロロエタン	区分1(肝臓、神経系)、区分2(呼吸器)	
75-44-5	ホスゲン	区分1(呼吸器)	
50-00-0	ホルムアルデヒド	区分1(呼吸器、中枢神経系)	区分1
7783-07-5	セレン化水素	区分1(呼吸器)、区分2(神経系)	
106-93-4	1,2-ジブロモエタン【EDB】	区分2(呼吸器、肝臓、腎臓)	
19287-45-7	ジボラン	区分1(呼吸器系、神経系)	
10035-10-6	臭化水素	区分1(呼吸器系、歯)	

506-77-4	塩化シアン	区分1(呼吸器系)、区分2(中枢神経系)	
98-88-4	塩化ベンゾイル	区分1(呼吸器系)	
10049-04-4	二酸化塩素	区分1(呼吸器)	

次に感作性について、皮膚感作性物質では、気道暴露により気道感作性の懸念もあると考えられることから皮膚感作性区分1と分類された物質を抽出した結果、405物質が抽出された。皮膚感作性405物質には、上述の気道感作性96物質のうち86物質が含まれ、気道感作性及び皮膚感作性いずれも該当したことから皮膚感作性の多くは気道感作性を有する可能性が高いことが明らかとなった。そこで、皮膚感作性物質のうち気道暴露される可能性が高い物質として、物質性状について常温で気体とされている物質を検索した結果、皮膚感作性405物質のうち20物質(表6)であった。20物質のうち、気道感作性分類されている物質は表1

に示した4物質のみであったが、大半の物質が気道刺激性分類されており、さらにそのほとんどが大気汚染防止法における有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質(中央環境審議会「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(第二次答申)」(平成8年10月18日))に含まれる物質であった。上述のとおり気道感作性に分類されているほとんどの物質が皮膚感作性物質に含まれることから、これらの常温で気体の皮膚感作性20物質についても、気道感作性・気道刺激性の分類は行われていない物質も含め、気道障害性の懸念が高く室内環境汚染評価の優先候補としてハザード情報の収集を行う必要があると考察された。

表6 皮膚感作性物質のうち常温で気体とされている20物質の気道刺激性・気道感作性分類と主な法規制における取り扱い

Cas RN	Name	気道刺激性 _区分	気道感作性 区分	皮膚感作性 _区分	法規制
100-43-6	4-ビニルピリジン	区分3(気道刺激性)		区分1	化審法 既存/旧三監
107-15-3	エチレンジアミン	区分1(呼吸器)	区分1	区分1	有害大気汚染物質 化審法 旧二監 化管法 第1種
107-86-8	3-メチル-2-ブテナール	区分1(呼吸器)		区分1B	
111-30-8	グルタルアルデヒド	区分1(中枢神経)、区分3(気道刺激性)	区分1	区分1	有害大気汚染物質 化審法 旧二監 化管法 第1種

111-36-4	1-イソシアナートブタン	区分1(呼吸器系)		区分1	
111-78-4	シクロオクタ-1,5-ジエン			区分1	化審法 旧三監
2439-35-2	アクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチル	区分1(呼吸器系、全身毒性)		区分1A	化審法 旧二監 化管法 第1種
3268-49-3	3-メチルチオプロパナール			区分1	有害大気汚染物質 化審法 旧二監 化管法 第1種
334-88-3	ジアゾメタン	区分1(呼吸器系)、区分2(脾臓、肝臓)	区分1	区分1	
4170-30-3	2-ブテナール	区分3(気道刺激性)		区分1	有害大気汚染物質 化管法 第1種
50-00-0	ホルムアルデヒド	区分1(神経系、呼吸器)	区分1	区分1	有害大気汚染物質 ／優先取組 化審法 優先評価 ／旧二監 化管法 特定第一種
542-75-6	1,3-ジクロロプロペン			区分1	土壤汚染対策法 ／第1種特定有害物質 化審法 優先評価 ／旧二監／旧三監 化管法 第一種
563-47-3	3-クロロ-2-メチル-1-プロペン	区分2(中枢神経系)、 区分3(気道刺激性)		区分1	有害大気汚染物質 化審法 旧二監 化管法 第1種
62-73-7	ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト(別名 DDVP)			区分1	有害大気汚染物質 化審法 旧二監 ／旧三監 化管法 第1種

688-84-6	メタクリル酸 2-エチルヘキシル			区分 1	化管法 第 1 種
75-56-9	酸化プロピレン(1,2-エポキシプロパン)	区分 3(気道刺激性、麻酔作用)		区分 1	有害大気汚染物質 化審法 優先評価 ／旧二監 化管法 第一種
80-56-8	2, 6, 6-トリメチルピシクロ [3.1.1]ヘプタ-2-エン(α -ピネン)	区分 1(呼吸器系、神経系)		区分 1	
96-33-3	アクリル酸メチル	区分 1(全身毒性)、区分 3(気道刺激性)		区分 1A	有害大気汚染物質 化審法 優先評価 ／旧二監 化管法 第一種
96-34-4	クロロ酢酸メチル	区分 2(全身毒性)、区分 3(気道刺激性)		区分 1	
97-63-2	メタクリル酸エチル	区分 3(気道刺激性)		区分 1	

さらに優先評価候補スクリーニングの網羅性を補完するため日本産業衛生学会における許容濃度等の勧告及び ACGIH（米国産業衛生専門家会議）における評価結果が示されている物質のうち JP-GHS 分類が行われていない物質の検索を行った。日本産業衛生学会の許容濃度等の勧告(2014 年度)において許容濃度が示されている物質のうち、JP-GHS で分類が行われていない物質は、p-ジニトロベンゼン(100-25-4) 1 物質であった。しかし、JP-GHS においては、ジニトロベンゼン(25154-54-5)及び o-ジニトロベンゼン(528-29-0)、m-ジニトロベンゼン(99-65-0)について分類が行われていることから、日本産業衛生学会の許容濃度等の勧告が行われている物質については、JP-

GHS 分類で網羅されていると判断された。一方、ACGHI（2010 版）で評価結果が示されている 723 物質のうち 85 物質については JP-GHS 分類が行われていなかった。これらの物質については、今後、気道障害性の優先候補とすべきかについて ACGHI の評価結果をもとに検討が必要である。

D. 結論

室内環境汚染による健康影響が危惧される化学物質の詳細評価に向けた優先順位付けのためのハザード情報の網羅的な収集のため、本年度は、我が国の GHS 分類（JP-GHS）評価結果をもとに、気道感作性・気道刺激性物質の検索を進めた。また、スクリーニング対象物質の網羅性を検証するため日