

調査結果（２）室内環境化学物質の有害性評価

1. 2-エチルヘキサノール（CAS 104-76-7）

1) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

ドイツ連邦環境庁は、2013年に2-エチルヘキサノールの室内空気質ガイドラインを公表している（Umweltbundesamtes, 2013）。ドイツ連邦環境庁は、室内空気質ガイドラインとして、ガイドライン値I（RW I）とガイドライン値II（RW II）の2つの値を定めている（これらの定義の詳細は調査資料（1）のドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドラインを参照）。

ドイツ連邦環境庁の評価文書（Umweltbundesamtes, 2013）によると、2-エチルヘキサノールに対する急性影響は低く、皮膚や目に対する刺激がある。ラットの吸入曝露による亜急性毒性では、局所あるいは全身の影響は、試験された最も高い濃度（638 mg/m³）で検出可能であった。また、2-エチルヘキサノールは、ラットやマウスにおける経口曝露試験において、遺伝毒性や発がん性は観察されていない。また、2-エチルヘキサノールの生殖毒性に関するエビデンスも存在しない。2-エチルヘキサノールの発達毒性は、母体ですでに毒性影響を示している用量（650mg/kg 体重/日）でのみ観察されている。

2-エチルヘキサノールの室内空気質ガイドラインを設定するにあたっては、感覚刺激が最も適切なエンドポイントである。2-エチルヘキサノールのガイドライン値算出の毒性学的根拠は、急性（ヒトのボランティアに対する4時間曝露）の感覚刺激（瞬き回数）（Kiesswetter et al., 2005）から、LOAEC 54 mg/m³（NOAEC 8 mg/m³）とし、亜急性から慢性への調整係数を6、個体差を10として合計60のアセスメント係数で54 mg/m³を除して0.9 mg/m³とし、これを丸めた1 mg/m³をガイドライン値II、8 mg/m³を60で除して0.13 mg/m³とし、これを丸めた0.1 mg/m³（100 μg/m³）をガイドライン値Iに設定している（1 ppm=5.42 mg/m³）。ただし、これらのガイドライン値は、暫定値（preliminary value）としている。

Umweltbundesamtes (2013) Richtwerte für 2-Ethylhexanol in der Innenraumluft, Bundesgesundheitsbl 56: 590–599.

（キー研究）

Kiesswetter E, Thriel Cv, Schäper M, Blaszkewicz M, Seeber A. (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol Pharmacol.* 19: 531–541. 【眼刺激（瞬き回数）】

2) 欧州連合（EU）の職業曝露限界値

欧州連合（EU）の職業曝露限界に関する科学委員会（Scientific Committee on Occupational Exposure Limits）は、2011年に2-エチルヘキサノールの職業曝露限界値（Occupational Exposure Limit: OEL）を公表している（European Commission, 2011）。

EUの評価文書（European Commission, 2011）では、van Thrielら(2005)とvan Thrielら(2007)の研究結果をもとに、鼻や目への影響は1.5ppm（8 mg/m³）で小さくなったことから、この濃度を感覚刺激のNOAELと判断している。また、Kiesswetterら(2005)の研究結果より、目の刺激に対するLOAELを10 ppm（54 mg/m³）、NOAELを1.5 ppm（8 mg/m³）と判断している。これらの研究の後、Ernstgårdら(2010)は、ヒトボランティアに対する0.2 ppm（1 mg/m³）2時間曝露で、主観評価による臭いや目の不快感が有意に増加したと報告している。しかし、鼻

の刺激、のどの刺激、頭痛、呼吸困難、疲労、めまい、吐き気、陶酔状態等に関しては有意な影響がみられておらず、瞬きや目の涙液層破壊時間 (BUT)、目の生体染色、鼻洗浄のバイオマーカー、転送試験、肺活量や鼻の検査でも濃度に関連する影響はみられなかった。

従って、これらの結果を踏まえて、EUの職業曝露限界では、眼刺激 (瞬き回数)、鼻及び眼の刺激に対する NOAEL を 1.5 ppm とし、8時間加重平均の職業曝露限界値 (TWA: Time Weighted Average) を 1 ppm に設定している。なお、STEL (Short Term Exposure Limit: 短時間曝露限界値) は設定されていない。

European Commission (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-ethylhexanol. SCOEL/SUM/158.

(キー研究)

Kiesswetter E, Thriel Cv, Schäper M, Blaszkewicz M, Seeber A. (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol Pharmacol.* 19: 531–541. 【眼刺激 ((瞬き回数)】

van Thriel C, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A. (2005) An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environ Toxicol Pharmacol.* 19: 589–598. 鼻・眼刺激】

van Thriel C, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Golka K, Juran S, Kleinbeck S, Seeber A. (2007) From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neurotoxicology.* 28: 347–355. 【鼻・眼刺激】

(その他)

Ernstgård L, Norbäck D, Nordquist T, Wieslander G, Wålander R, Johanson G (2010) Acute effects of exposure to 1 mg/m³ of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. *Indoor Air* 20:168–175.

3) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度

ドイツ研究振興協会 (DFG) は、労働安全衛生に関する評価結果として、有害化学物質の最大現場濃度 (maximum workplace concentration、MAK)、生物学的許容値 (biological tolerance values、BAT)、評価・モニタリング法などについて公表している。2-エチルヘキサノールに関しては、2012年に評価文書を公表している (DFG, 2012)。

MAKの算出にあたっては、Kiesswetterら(2005)の1.5、10、20 ppmにおける眼刺激 (指標: 瞬き回数) のデータから baseline (0 ppm時の外挿値) を14.1回/分 (標準偏差 7.3回/分) と算出し、1.5、10、20 ppmの瞬き回数にベンチマークドーズ(BMD)法を適用し、baseline + 1σ (14.1+7.3=21.4回/分) に相当するBMDを20.5 ppm、BMDLを14.7 ppmと算出し、BMDLを基に MAK 値 (TLV) を 10 ppm に設定している (下図参考)。なお、2000年は 50 ppm であったが、2005年に 20 ppm となり、2011年に 10 ppm となっている。

DFG (2012) 2-Ethylhexanol. MAK Value Documentation in German language, MAK, 53. Lieferung.

(キー研究)

Kiesswetter E, Thriel Cv, Schäper M, Blaszkewicz M, Seeber A. (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. Environ Toxicol Pharmacol. 19: 531–541. 【眼刺激 ((瞬き回数)】

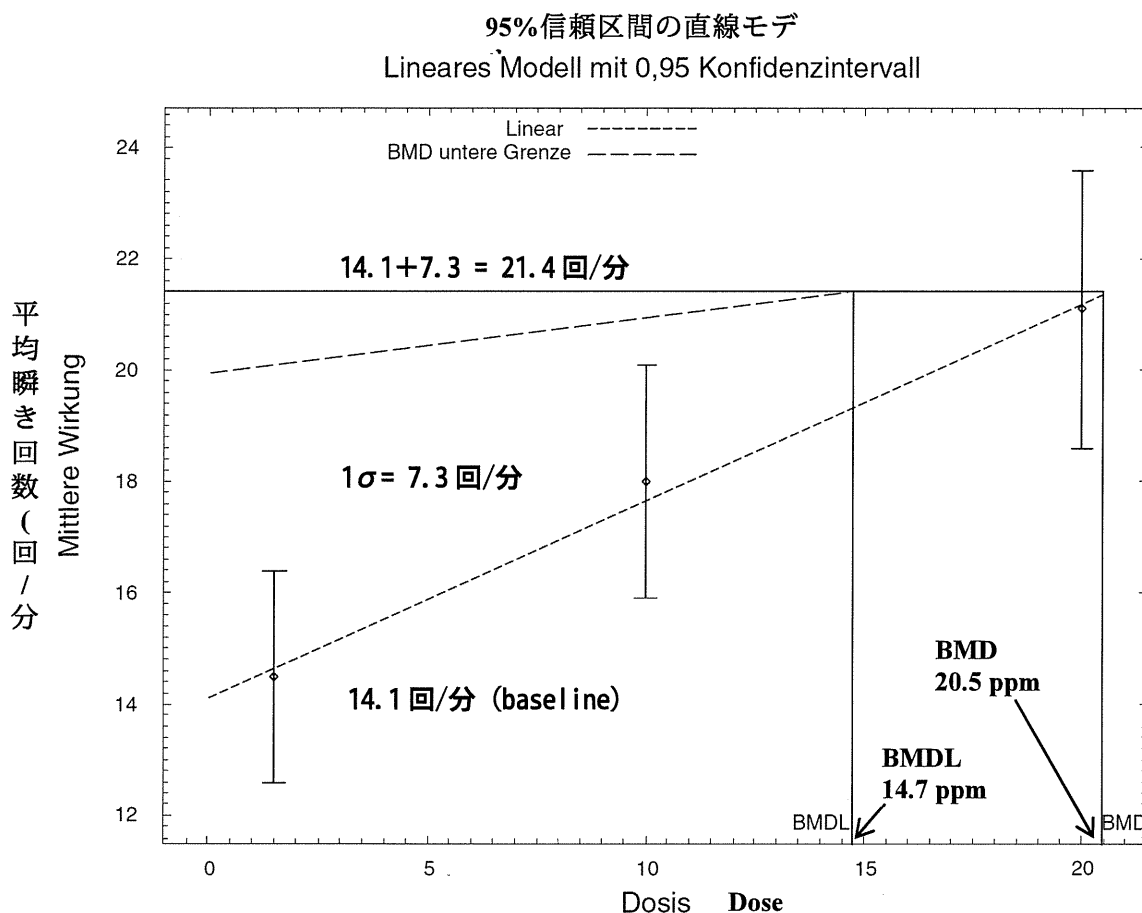


Abb. 5. Benchmark-Dose-Berechnung, basierend auf den gepoolten Lidschlussfrequenz-Daten der Probandenstudien mit 2-Ethylhexanol

2-エチルヘキサノールに曝露したヒト被験者における統合された瞬き回数に基づくベンチマーク用量

4) 米国環境保護庁 (USEPA)

米国環境保護庁 (USEPA) の汚染防止・殺虫剤・毒性物質局 (OPPTS: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances) は、2006年に2-エチルヘキサノールの評価文書を公表している (USEPA, 2006)。

この評価文書では、2-エチルヘキサノールの有害性について、皮膚に対する軽度の刺激と目に対する重度の刺激があるとしているが、マウスやラットの試験で発がん性はみられておらず、神経毒性、発達毒性、変異原性に関するエビデンスも確認されていない。この評価文書では、2-エチルヘキサノールに関する具体的なリスク評価指標は定めていないが、殺虫剤製品に使用される2-エチルヘキサノールから予想される曝露濃度は問題にならないレベルと評価している。

USEPA (2006) Inert Reassessment: 2-Ethyl-1-hexanol; CAS#104-76-7.

5) 経済協力開発機構 (OECD) の SIDS (Screening Information Data Set)

経済協力開発機構 (OECD) は、高生産量化学物質 (high production volume (HPV) chemicals) に関する有害性評価を行っており、SIDS (Screening Information Data Set) という評価文書を公表している。2-エチルヘキサノールについては、1995年12月に Profile (OECD, 1995) が作成されたままで、評価書は完成していない。この Profile では、ラットの90日間の経口及び吸入曝露試験において、肝臓、胃、腎臓における組織変性が報告されており、経口曝露の NOAEL 125 mg/kg/day、吸入曝露の NOAEL 639 mg/m³/d 以上と報告されている。

OECD (1995) SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE, SIAM 3, 2-Ethylhexanol.

6) 欧州化学物質庁 (European Chemical Agency: ECHA) の登録物質データベース

欧州化学物質庁 (ECHA) の登録物質データベースで2-エチルヘキサノール (CAS 104-76-7) を検索したところ、反復投与毒性のうち、吸入曝露に関しては米国環境保護庁の報告 (USEPA, 1992) が唯一のキー研究とされている。この研究は、CHEM MFGS ASSN によって米国環境保護庁に登録されたものである。ラットの90日間吸入曝露試験結果において、0, 15, 40, and 120 ppm で試験を行ったが、体重、臨床所見、死亡率、血液パラメータ、眼科的パラメータ、臓器重量、臓器への影響等を評価した結果、コントロールと比べて何ら影響が観察されておらず、NOAEL を 120 ppm (638.4 mg/m³) と報告している。

ECHA の登録物質データベース (2015年3月10日に2-エチルヘキサノールを検索)

<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>

(キー研究)

USEPA (1992) Report Study on the Inhalation Toxicity of 2-ethylhexanol as A Vapor in Rats 90-day Test. NTIS/OTS0536862.

7) カナダのアルバータ州における大気質目標値設定の評価報告書

カナダのアルバータ州は、大気質の目標値を設定するための評価報告書を2004年11月に公表している (Toxico-Logic Consulting Inc, 2004)。この報告書は、カナダのアルバータ州用に Toxico-Logic Consulting Inc が作成したものである。情報としては若干古いですが、主に北米の主要機関における2-エチルヘキサノールの空気質ガイドライン値設定状況が整理されており、表1にその概要をまとめた。

Toxico-Logic Consulting Inc. (2004) Assessment report on 2-ethylhexanol for developing ambient air quality objectives. Prepared for Alberta Environment, Pub. No: T/771.

表1 主要機関におけるガイドライン 2-エチルヘキサノールの空気質ガイドライン値設定状況

機関	ガイドラインの名称	ガイドライン値 (µg/m³)			
		1時間	8時間	24時間	年間
カナダオンタリオ州 MOE	大気質基準	600			
	最大値	600 (30分値)			
米国 ATSDR	設定なし				
米国環境保護庁	設定なし				
米国アリゾナ州 DEQ	設定なし				
米国カリフォルニア州 EPA	設定なし				
米国インディアナ州 DEM	設定なし				
米国ルイジアナ州 DEQ	設定なし				
米国マサチューセッツ州 DEP	設定なし				
米国ミシガン州 DEQ	初期閾値スクリーニングレベル				70
米国ニューハンプシャー州 DES	設定なし				
米国ニュージャージー州 DEP	設定なし				
米国ノースカロライナ州 ENR	設定なし				
米国オハイオ州 EPA	設定なし				
米国オクラホマ州 DEQ	最大許容大気濃度			37,600	
米国ロードアイランド州 DEM	設定なし				
米国テキサス州 CEQ	影響スクリーニングレベル	740			74
米国ベルモント州 ANR	有害大気基準			130	
米国ワシントン州 DOE	設定なし				
米国ウイスコンシン州 DOE	設定なし				
ニュージーランド環境省	設定なし				
オランダ RIVM	設定なし				
世界保健機関 (WHO)	設定なし				

カナダオンタリオ州環境庁 (MOE) は、臭気に基づく 1 時間値として 600 µg/m³ の大気質基準を設定している。また、臭気に基づく 30 分最大値としても 600 µg/m³ のガイドライン値を設定している。

米国では、ミシガン州、オクラホマ州、テキサス州、ベルモント州の 4 つの州で空気質ガイドラインが設定されている。ミシガン州では、初期閾値スクリーニングレベルとして年平均値 70 µg/m³ を設定しているが、その毒性学的根拠は不明である。オクラホマ州は、最大許容大気濃度として 24 時間平均値 37,600 µg/m³ を設定しているが、その毒性学的根拠は不明である。テキサス州は、短時間影響のスクリーニングレベルとして、1 時間平均値 740 µg/m³、長期間影響のスクリーニングレベルとして年平均値 74 µg/m³ を設定している。これらのガイドライン値は、臭気に基づいている。ベルモント州は、有害大気基準として、24 時間平均値 130 µg/m³ を設定しているが、その毒性学的根拠は不明である。

8) 世界保健機関 (WHO) の評価

世界保健機関 (WHO) は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議「FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)」を設けて食品添加物の安全性評価を行っている。JECFA は、各国の添加物規格に関する専門家及び毒性学者からなり、各国によって実施された添加物の安全性試験の結果を評価し、一日摂取許容量 (ADI) を決定している。1993 年 (WHO, 1993)

と 1998 年 (WHO, 1998) に 2-エチルヘキサノールに関するテクニカルレポートが公表されている。

1993 年に公表されたレポートでは、吸入曝露による許容濃度はデータ不足のため導出されていない。経口曝露による一日許容摂取量 (ADI) は、ラット (24 ヶ月) とマウス (18 ヶ月) による長期発がん性試験の結果、発がん性は確認されなかったが、体重増加の抑制、死亡数の増加、血液パラメータの変化などからマウスでは NOAEL が 50 mg/kg 体重/日または 200 mg/kg 体重/日と判断された。また、ラットでは体重増加の抑制、全身状態の悪化、呼吸困難、立毛などから NOAEL が 50 mg/kg 体重/日と判断されている。これらの結果から、NOAEL に不確実係数 100 を適用して 0.5 mg/kg 体重/日の ADI を設定している。

1998 年に公表されたレポートでは、他の物質との混合物の摂取による健康リスクを評価しているが、当時における摂取レベルでは懸念される影響は考えられないと評価している。

WHO (1993) 2-Ethyl-1-hexanol. WHO Food Additives Series No. 32, WHO, Geneva.

WHO (1998) Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Food Additives Series No. 40, WHO, Geneva.

9) その他

アメリカ産業衛生専門家会議 (ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists) の許容濃度 (TLV: Threshold Limit Values)、日本産業衛生学会の許容濃度の勧告値はこれまでのところ設定されていない。

(有害性情報に関する参考資料)

2-エチルヘキサノールの有害性に関する書誌情報については、EU の職業曝露限界値の評価文書 (European Commission, 2011) が既存のリスク評価文書類の中で最も充実していた。

2. TXIB (CAS 6846-50-0)

1) 経済協力開発機構 (OECD) の SIDS (Screening Information Data Set)

OECD の SIDS では、TXIB に関して 1995 年に初期評価報告書 (OECD, 1995) が公表されている。TXIB については、職業性曝露や消費者の曝露データは報告されていない。

遺伝毒性に関して、微生物試験 (MHW, 1993) による遺伝毒性や *in vitro* 試験 (MHW, 1998) による染色体異常は確認されていない。OECD TG 422 毒性試験法を用いたラットの経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (MHW, 1993) では、親ラットの肝臓重量と腎臓重量の増加が 150 mg/kg/day で確認されている。組織病理学的な検査では、腎尿細管上皮への影響や硝子滴変性が 150 mg/kg/day で確認されている。その他にも、腎組織の壊死などの影響が観察されている。これらの結果から、反復毒性に関する経口曝露の NOAEL を 30 mg/kg/day と判断している。吸入曝露に関する NOAEL や LOAEL は確認されていない。その他、Astill ら (1972) による急性毒性試験 (経口、吸入、経皮、皮膚刺激) が引用されている。

OECD (1995) 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. CAS N°:6846-50-0. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 3, Williamsburg, Virginia, 13-15 February 1995.

(キー研究)

MHW (1993) Unpublished Report on Combined Repeat Dose and Reproductive/developmental

Toxicity Screening Test of 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. (HPV/SIDS Test conducted by MHW, Japan).

厚生省 (1995) 化学物質毒性試験報告. Vol.2, 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進委員会発行, pp. 229-252. (化学物質点検推進連絡協議会の「化学物質毒性試験報告 第2巻」からも同内容が入手可能である。入手先のアドレスは以下の通り)
http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/ResultPage.jsp?condition_item=CAS%94%D4%8D%86&condition_keyword=6846-50-0&condition_type=*

(その他)

MHW, Japan (1998) Unpublished Report on Mutagenicity Test of 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. (HPV/SIDS Test conducted by MHW, Japan).

Astill BD, Terhaer CJ, Fassett DW. (1972) The Toxicology and fate of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 22: 387-399.

2) Eastman Chemical Company のレビュー報告書

米国の化学会社であるイーストマン・ケミカル・カンパニーがレビュー報告書を公表している (Eastman Chemical Company, 2007)。Eastman 社の製剤に関する毒性情報 (非公開) を中心にレビューされており、Eastman 社が実施した Astill ら(1972)の急性毒性試験 (経口、吸入、経皮、皮膚刺激)、Krasavage ら(1972)の肝臓毒性試験は論文として毒性学系の科学雑誌に発表されている。新しいものでは、ラットにおける発達毒性試験を実施している (Gearhart et al, 2001)。この結果は非公開報告書ではあるが、TSCA のデータベースに文書番号 OTS05600451 として登録されており、NTIS より入手できる。この実験では、OECD TG 421 に基づいてラットの経口曝露による発達毒性試験を実施し、着床数の減少や生仔の減少などから雄ラットで 276 mg/kg/day、雌ラットで 359 mg/kg/day を NOAEL としている。ただし、精子数の影響に関する検討が不十分なことから、NOAEL を 276~359 mg/kg/day の間と判断している。この報告書では、吸入曝露に関する NOAEL や LOAEL は確認されていない。

Eastman Chemical Company (2007) Toxicity summary for EASTMAN® TXIB formulation additive (2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, CAS No. 6846-50-0).

Astill BD, Terhaer CJ, Fassett DW. (1972) The Toxicology and fate of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 22: 387-399.

Krasavage WJ, Tischer KS, Roudabush RL. (1972) The reversibility of increased rat liver weights and microsomal processing enzymes after feeding high levels of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 22: 400-408.

Gearhart S, David RM. (2001) 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. Synonym: TXIB; Reproductive/developmental toxicity screening test in the rat. Eastman. Kodak Company. Report Date: August 10, 2001.

3) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC: Consumer Product Safety Commission) メモ (2011)

米国消費者製品安全委員会 (CPSC) が、フタル酸エステル類代替物質に関するレビューメモを 2011 年に公表している (CPSC, 2011)。OECD の SIDS (OECD, 1995) やイーストマン・ケミカル・カンパニーのレビュー報告書 (Eastman Chemical Company, 2007) を引用して有害性が一通り網羅されており、公表時期も 2011 年と新しく、有害性情報としては最も有用な情報源の一つと考えられる。但し、このメモにおいても、TXIB の吸入曝露に関する NOAEL や LOAEL は確認されていない。

CPSC (2011) CPSC Staff Toxicity Review of Two Phthalates and One Phthalate Alternative for Consideration by the Chronic Hazard Advisory Panel – 2011.

4) 欧州食品安全庁 (European Food Safety Authority: EFSA)

欧州食品安全庁 (EFSA) の科学パネルが食品に接触する材料に関する評価結果を 2006 年に公表している (EFSA, 2006)。TXIB については、耐容一日摂取量 (TDI) は示されていないが、食品中の基準値を 5 mg/kg 食品と設定している。

EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. The EFSA Journal (2006) 395 to 401, 1-21.

5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)

オランダの国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) が玩具中の非フタル酸エステル系可塑剤に関するリスク評価書を 2009 年に公表している (RIVM, 2009)。TXIB に関しては、ラットの 28 日間経口曝露による発達毒性及び生殖発生試験による NOAEL として、親ラットの肝毒性の結果から LOAEL を 150 mg/kg/day、NOAEL を 30 mg/kg/day と判断している。そして、この知見から、玩具製品使用時の安全余裕度 (MOS) を求め、制限はあるものの、リスクはないと評価している。RIVM は、この NOAEL を判断するにあたって、OECD の SIDS の初期評価報告書 (OECD, 1995) の評価結果を採用している。

RIVM (2009) Risk assessment non-phthalate plasticizers in toys, Bilthoven, Netherlands.

(キー研究)

出典の記載無し、OECD (1995) の評価結果を採用

6) 平田ら (国立医薬品食品衛生研究所) のレビュー

国立医薬品食品衛生研究所の平田らは、市販のポリ塩化ビニル製指定玩具から検出された可塑剤のうち、検出頻度が比較的高かった 6 物質 (DEHT, DINCH, DINA, TXIB, TBC, ATBC) について、経口曝露による毒性影響に関する情報を収集・整理し、各々の物質ごとに毒性評価を行っている (平田ら, 2012)。

TXIB に関して平田らは、厚生省(1995)によるラットに対する 40~53 日間強制経口投与 (30, 150, 750 mg/kg bw/day) による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験結果から、150 mg/kg bw 以上の投与群で血液生化学検査値の変化 (総タンパク、アルブミン、クレアチニン、総ビリルビンの増加など) や雄の相対肝重量の増加が認められたことをレビューしている。また、ラットに対する 90 日間経口曝露試験 (TXIB を 30, 150, 750 mg/kg bw/day 含む食餌) (Eastman Chemical Company, 2007) では、750 mg/kg bw 投与群の雌雄で血中コレステロール及び肝重量の増加、雄で血中総ビリルビン、血中クレアチニン及び腎重量の増加が認められ、病理組織学検査の結果すべての投与群の雄全例の腎臓に $\alpha 2 \mu$ グロブリンの蓄積にともなう硝子滴が観察されたことをレビューしている。しかし、90 日間混餌投与試験で観察された $\alpha 2 \mu$ グロブリンの蓄積に伴う硝子滴は、雄ラットに特異的な変化であり、ヒトに外挿できないと判断している。

平田らは、これらの結果を踏まえて、厚生省(1995)の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で観察された肝重量の増加と血液生化学パラメータの変化に基づき、ラットによる経口曝露の

NOAEL を 30 mg/kg bw/day と判断している。このレビューは、玩具の可塑剤からの経口曝露による毒性影響を評価している。従って、TXIB の吸入曝露に関する NOAEL や LOAEL は確認されていない。

平田睦子, 高橋美加, 松本真理子, 川村智子, 小野敦, 広瀬明彦 (2012) 小児用玩具に使用されるフタル酸エステル代替可塑剤の毒性影響. 国立医薬品食品衛生研究所報告 130: 31-42.

(キー研究)

厚生省 (1995) 化学物質毒性試験報告. Vol.2, 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進委員会発行, pp. 229-252. (化学物質点検推進連絡協議会の「化学物質毒性試験報告 第2巻」からも同内容が入手可能である。入手先のアドレスは以下の通り)
http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/ResultPage.jsp?condition_item=CAS%94%D4%8D%86&condition_keyword=6846-50-0&condition_type=*

7) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC) の報告書

米、英、独の専門家からなるフタル酸エステル類及びフタル酸エステル代替物質に関する慢性有害性諮問委員会による米国消費者製品安全委員会への報告書が 2014 年 7 月に公表されている (CPSC, 2014)。子供用玩具及び育児製品中のフタル酸ジイソノニル(DINP)に対して暫定禁止から永久禁止等の勧告を行っている。

TXIB (TXIB®は商標登録製品であるため同報告書では TPIB の略称を使用している) については、これまで慢性毒性試験結果が報告されておらず、Eastman 社の実験結果 (Gearhart et al, 2001; Eastman Chemical Company, 2007) より発達毒性の NOAEL を 1125 mg/kg bw/day 以上と報告している。

CPSC (2014) Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD.

8) 欧州化学物質庁 (European Chemical Agency: ECHA) の登録物質データベース

欧州化学物質庁 (ECHA) の登録物質データベースで TXIB (CAS 6846-50-0) を検索したところ、反復投与毒性については経口曝露のみ報告されており、吸入曝露の情報はなかった。経口曝露による反復投与試験では、米国食品医薬品局 (FDA) が 2005 年に報告した研究結果 (ECHA, 2015) をキー研究としている。この研究では、ラットに対する 13 週間の食餌投与 (0, 30, 150, 750 mg/kg bw/day) を行っている。TXIB の投与に関連した死亡、臨床症状、神経行動学的な異常は観察されず、750 mg/kg bw/day 群の雄で硝子滴や慢性的な進行性の腎症の増加とともに腎臓重量の増加が観察された。これらの腎臓に対する影響は、雌ラットでは観察されなかった。以上の結果より、雄ラットにおける LOAEL を 750 mg/kg/day、NOAEL を 150 mg/kg/day、雌ラットにおける NOAEL を 750 mg/kg/day と判断している。

ECHA の登録物質データベース (2015 年 3 月 11 日に TXIB を検索)

<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>

(キー研究)

ECHA (2015) 1-isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate, Exp Key Repeated dose toxicity: oral.001, Conducted according to USFDA Toxicological Principles for the Safety of

Food Ingredients, Redbook 2000, updated to April, 2004, an accepted scientific standard. Available at: <http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7bf376-7d5b-1129-e044-00144f67d249/AGGR-da179bef-a6f8-4e2e-957c-0f903e7c8ffa> DISS-9c7bf376-7d5b-1129-e044-00144f67d249.html#AGGR-da179bef-a6f8-4e2e-957c-0f903e7c8ffa, Accessed at March 11, 2015.

9) その他

アメリカ産業衛生専門家会議 (ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists) の許容濃度(TLV: Threshold Limit Values)、日本産業衛生学会の許容濃度の勧告値はこれまでのところ設定されていない。

(有害性情報に関する参考資料)

TXIB の有害性に関する書誌情報については、CPSC のメモ (CPSC, 2011) が最も有用な情報源の1つであると考えられた。

3. テキサノール (CAS 25265-77-4)

1) 経済協力開発機構 (OECD) の SIDS (Screening Information Data Set)

OECD の SIDS では、テキサノールに関して 1993 年に SIAM 1 の評価書 (OECD, 1993) が公表されている。テキサノールの主な用途は、ラテックス系の塗料である。製造段階における揮発物による職業性吸入曝露、消費段階における吸入曝露が主な曝露経路である。その他、頻度としては少ないが、製造プロセスにおける漏洩物による職業性の経皮曝露も取り上げられている。

この評価書では、物理化学的性質や曝露データは掲載されているが、有害性については、動物 (ラット、モルモット、ウサギなど) 実験による急性毒性試験 (経口や経皮の LD50) が掲載されており、いずれも Eastman Kodak 社の企業レポートで非公開報告書であった。Carpenter ら (1974) のレビューが掲載されているが、商業ベースで利用される化学物質の急性毒性試験結果を表にまとめたものであり、その中にテキサノールの LD50 (経口、経皮) が掲載されているのみであった。

量反応関係に関するデータは、ラットの 14~51 日間強制経口投与 (0, 100, 300, 1000 mg/kg bw/day) による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD ガイドライン 422) の結果 (Faber, 1992) から、テキサノールの投与や毒性に関連した死亡、臨床症状、体重や臓器重量の変化、腎臓や肝臓における組織病理学的変化、生殖発生等に関する影響はなかったと判断されており、NOAEL を 1000 mg/kg bw/day と判断している。なお、Faber ら (1992) の報告書は Eastman Kodak 社の企業レポートであり、非公開報告書である。

その他では、ラットの 15 日間強制経口投与 (0, 100, 1000 mg/kg bw/day) 試験 (OECD ガイドライン 407) の結果 (O'Donoghue, 1984) から、1000 mg/kg bw/day で雌ラットの肝臓重量の増加がみられたことから、NOEL を 100 mg/kg bw/day としている。なお、O'Donoghue (1984) の報告書も Eastman Kodak 社の企業レポートであり、非公開報告書である。

OECD (1993) Texanol. CAS N°: 25265-77-4, IRPTC Data Profile, UNEP publication.

(キー研究)

Faber WD, Hosenfeld R S. (1992) Eastman Kodak Company Reports, TX-92-57. (非公開報告書)

O'Donoghue JL. (1984) Eastman Kodak Company Reports, TX-84-35. (非公開報告書)
(その他)

Carpenter CP. (1974) Range-Finding Toxicity Data: List VIII. Toxicology and Applied Pharmacology 28, 313-319.

2) 国際統一化学物質情報データベース (IUCLID)

欧州連合 (European Commission) の欧州化学品局 (European Chemicals Bureau) による国際統一化学物質情報データベース (International Uniform Chemical Information Database: IUCLID) が 2000 に発刊されている (European Chemicals Bureau, 2000)。引用文献は SIDS (OECD, 1993) と同じであり、量反応関係に関するデータは、Eastman Kodak 社の企業レポートである Faber ら(1992)と O'Donoghue(1984)であった。これらのレポートは、「Eastman Kodak Company Internal Report」と、内部レポートであることが明記されている。

European Chemicals Bureau (2000) isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol. IUCLID Dataset. Substance ID: 25265-77-4, 18-FEB-2000.

(キー研究)

Faber WD, Hosenfeld R S. (1992) Eastman Kodak Company Reports, TX-92-57. (非公開報告書)

O'Donoghue JL. (1984) Eastman Kodak Company Reports, TX-84-35. (非公開報告書)

3) 欧州化学物質庁 (European Chemical Agency: ECHA) の登録物質データベース

欧州化学物質庁 (ECHA) の登録物質データベースでテキサノール (CAS 25265-77-4) を検索したところ、反復投与毒性については経口曝露のみであり、吸入曝露の情報はなかった。経口曝露に関しては、ラットの 51 日間強制経口投与 (0, 100, 300, 1000 mg/kg bw/day) による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD ガイドライン 422) の結果 (Faber, 1992) がキー研究とされている。この結果は SIDS (OECD, 1993) や IUCLID (European Chemicals Bureau, 2000) でも引用されており、テキサノールの投与や毒性に関連した死亡、臨床症状、体重や臓器重量の変化、腎臓や肝臓における組織病理学的変化、生殖発生等に関する影響はなかったと判断されており、NOAEL を 1000 mg/kg bw/day と判断している。

ECHA の登録物質データベース (2015 年 3 月 16 日にテキサノールを検索)

<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>

(キー研究)

Faber WD, Hosenfeld R S. (1992) Eastman Kodak Company Reports, TX-92-57. (非公開報告書)

4) テキサス州環境質委員会の健康影響スクリーニング値及び参照値

テキサス州環境質委員会 (Texas Commission on Environmental Quality: TCEQ) は、開発支援文書 (Development Support Document: DSD) を公表している。この文書は、テキサス州環境質委員会が環境に関連する規制や政策を検討する際に利用するものであり、健康や快適性に基づく吸入毒性のスクリーニング値 (Effects Screening Level: ESL) や健康に基づく経口毒性のスクリーニング値 (ESL) を作成している。テキサノールの DSD は 2008 年に公表されている (TCEQ,

2008)。

テキサノールの急性影響に関しては、ラットに 15 日間経口投与した試験 (O'Donoghue, 1984) から NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とし、1,000 mg/kg/day をガス状 (volatile organic compound: VOC) 又はミスト状 (particulate matter: PM) の吸入に換算 (ガス状は 1,035,400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ミスト状は 1,269,300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) し、ガス状は不確実係数 300 (種差 10、個体差 10、データ不足 3)、ミスト状は不確実係数 100 (種差 3、個体差 10、データ不足 3) で除して急性の参照値 (Reference Value: ReV) を算出し、ハザード比 (hazard quotient 0.3) を乗じて急性の健康影響スクリーニング値 (ESL) を算出している。

O'Donoghue (1984) の実験結果に対しては、SIDS (OECD, 1993) と IUCLID (European Chemicals Bureau, 2000) は、1000 mg/kg bw/day で雌ラットの肝臓重量の増加がみられたことから、100 mg/kg/day を NOEL と判断している。TCEQ は、1000 mg/kg bw/day で雌ラットの肝臓重量で絶対的及び相対的な増加がわずかにみられたため、ESL のガイドライン (TCEQ, 2012) によると、この影響は弱いが重大であると判断され、1000 mg/kg bw/day は NOAEL または LOAEL と考えられた。但し、AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) や ALT (アラニン・アミノトランスフェラーゼ) の濃度は対照群と比べて 100 mg/kg bw/day 曝露群と 1000 mg/kg bw/day 曝露群で有意な差は無かった。AST や ALT 濃度の上昇は、肝臓細胞の損傷を示唆するが、曝露群と対照群で AST や ALT 濃度に変化はなかったことから、肝臓細胞の損傷は生じていないと考えられた。そのため、毒性学的に有害な (adverse) 影響は生じていないと判断され、1000 mg/kg bw/day が NOAEL と判断されている。

慢性影響に関しては、ラットに 40~51 日間経口投与した試験 (Faber, 1992) から NOAEL 1,000 mg/kg/day 以上とし、1,000 mg/kg/day を吸入換算 (ガス状は 1,335,800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ミスト状は 1,637,400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) してガス状は不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性曝露変換 3、データ不足 3)、ミスト状は不確実係数 300 (種差 3、個体差 10、慢性曝露変換 3、データ不足 3) で除して慢性の参照値 (Reference Value: ReV) を算出し、ガス状についてのみ、ハザード比 (hazard quotient 0.3) を乗じて健康影響スクリーニング値 (ESL) を算出している。表 2 に、急性及び慢性影響のスクリーニング値と参照値を示す (TCEQ, 2008)。

Rev や ESL の算出に際しては、ガイドラインが作成されている (TCEQ, 2012)。このガイドラインによると、ハザード比は、潜在的な曝露レベルの比率や、毒性影響が生じないと考えられる曝露レベルの比率を示し、単一の化学物質の有害性の推定値を表している。ESL は、ヒトの健康や快適性を保護するために設定される化学物質の気中濃度を示す。ESL よりも下回っていれば、小児、高齢者、妊婦などの高感受性集団を含む一般集団において健康影響を起こさないであろうと判断される。ESL は気中濃度のスクリーニングに利用される。ESL は比較レベルであって大気濃度の基準値ではない。閾値を有する化学物質に対しては、健康影響の ESL は参照値 (Rev) よりも 7 割低い値に設定される。

TCEQ (2008) Development Support Document for 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol Monoisobutyrate (TPM, Texanol™, NX 795, or UCAR™ Filmer IBT). CAS Registry Number: 25265-77-4, Development Support Document, Final, Texas Commission on Environmental Quality, April 15, 2008.

TCEQ (2012) TCEQ Guidelines to Develop Toxicity Factors. Revised RG-442, Toxicology Division, Texas Commission on Environmental Quality.

(キー研究)

Faber WD, Hosenfeld R S. (1992) Eastman Kodak Company Reports, TX-92-57. (非公開報告)

書)

O'Donoghue JL. (1984) Eastman Kodak Company Reports, TX-84-35. (非公開報告書)

表2 テキサス州環境質委員会の健康影響スクリーニング値及び参照値 (急性・慢性)

項目		ガス状(VOC)の濃度	ミスト状(PM)の濃度	根拠
急性影響	急性参照値 (ReV) (HQ = 1.0)	3,400 µg/m ³ (380 ppb)	13,000 µg/m ³	O'Donoghue(1984)の経口曝露の NOAEL より
	急性影響スクリーニング値 (ESL) (HQ = 0.3)	1,000 µg/m ³ (110 ppb)	—	O'Donoghue(1984)の経口曝露の NOAEL より
	急性 ESL (臭気)	570 µg/m ³ (65 ppb)	—	50% 検知閾値 (VOCのみ)
慢性影響	慢性参照値 (ReV) (HQ = 1.0)	1,300 µg/m ³ (150 ppb)	5,400 µg/m ³	Faber ら(1992)の経口曝露の NOAEL より
	慢性影響スクリーニング値 (ESL) (HQ = 0.3)	390 µg/m ³ (44 ppb)	—	Faber ら(1992)の経口曝露の NOAEL より

5) その他

アメリカ産業衛生専門家会議 (ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists) の許容濃度(TLV: Threshold Limit Values)、日本産業衛生学会の許容濃度の勧告値はこれまでのところ設定されていない。

(有害性に関する参考資料)

テキサノールの有害性に関する書誌情報については、極めて限られており、前項の文献のみとなる。その他の文献として、PubMed で「25265-77-4」を検索したが、出力された文献はなかった。また、TOXLINE で「25265-77-4」を検索したが、有害性の観点から引用が必要な論文は見当たらなかった。

4. オクタメチルシクロテトラシロキサン (環状シロキサン D4) (CAS 556-67-2)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性、発がん性に関する知見が得られており、相対的に毒性は低く、変異原性や遺伝子傷害性はなく、眼の刺激や皮膚感作性もないとされている。ラット及びマウスの雌に対する生殖毒性は齧歯類に特有なホルモンバランスの不均衡によるものと考えられており、雌の腫瘍 (子宮) 発生もヒトには無関係のメカニズムによるものとされている。

1) ドイツの AGÖF (エコロジー研究機関の共同体) による AGÖF 室内空気指針値

ドイツでは、連邦及び州政府によって健康影響に基づいた室内空気指針値の設定が進められているが、時間が掛かっていることから、毒性又は臭気閾値に基づいた簡易な室内空気指針値とし

て、毒性又は臭気閾値を考慮し、AGÖF が独自に AGÖF 室内空気指針値を設定している (AGÖF, 2013)。指針値のみの記載であり、2013 年版の値 (7.0 µg/m³) は 2008 年版の値 (10 µg/m³) よりも厳しくなっていたが、理由は不明であった。また、具体的な設定根拠は不明であった。

AGÖF (2013) Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air, 28 November 2013 Edition. <http://www.agoef.de/orientierungswerte/agoef-voc-orientierungswerte/agoef-voc-guidance-values.html#c861>

2) カナダ保健省

指針値等のリスク評価値は算出していないが、ラットに 13 週間吸入曝露した試験結果 (Burns-Naas et al., 2002) から、肝臓や副腎、胸腺の重量、肺への影響から LOEC 35 ppm (420 mg/m³) とした上で、曝露濃度の上限として推定した 249 µg/m³ から求めた MOE は約 1,700 となり、曝露と影響の不確実性から、妥当と判断される旨の記載があったが、具体的な不確実性係数の記載はなかった。

カナダ保健省がキー研究としたラットにおける 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週) (Burns-Naas et al., 2002) 試験の結果を詳細に調査した結果、420 mg/m³ (35 ppm)、1480 mg/m³ (122 ppm)、5910 mg/m³ (488 ppm)、10870 mg/m³ (898 ppm) に曝露したところ、雌ラットで肝臓と胸腺と副腎重量の有意な増加が 5910 mg/m³ 以上で観察されていた。但し、雄ラットでは、これらの臓器重量に有意な変化は観察されなかった。血液パラメータは、雄ラットで 420 mg/m³ からクレアチンキナーゼの有意な低下、ALT の有意な増加、リン脂質濃度の有意な減少がみられた。雌ラットでは、1480 mg/m³ からリンパ球の有意な増加、AST の有意な低下、ビリルビン濃度の有意な低下、全コレステロール濃度の有意な増加、トリグリセリド濃度の有意な増加、5910 mg/m³ から γ-GT 活性の有意な上昇がみられた。従って、肝臓重量の増加 (肝腫脹) にともなうこれらの血液パラメータの変化を考慮すると、肝臓への影響に関する NOAEL は 420 mg/m³ と考えられる。肺の間質性炎症は、雌ラットで 420 mg/m³ から濃度に依存して軽度のグレードの発生率の上昇が観察されており、1480 mg/m³ からその発生率がさらに上昇し、5910 mg/m³ からグレードの悪化が観察されていた。また、肺胞マクロファージの蓄積も、420 mg/m³ から濃度に依存して増大し、1480 mg/m³ からさらに増大し、5910 mg/m³ からグレードの悪化が観察されていた。従って、肺への影響で LOEC 35 ppm (420 mg/m³)、肝臓への影響で NOAEL 420 mg/m³ を採用するのが適切と考えられる。

Environment Canada and Health Canada (2008): Screening Assessment for the Challenge Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) Chemical Abstracts Service Registry Number 556-67-2. (キー研究)

Burns-Naas LA, Meeks RG, Kolesar GB, Mast RW, Elwell MR, Hardisty JF, Thevenaz P. 2002. Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *Int J Toxicol* 21(1):39-53.

Dow Corning Corporation, RCC Group (1995) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH OCTAMETHYL-CYCLOTETRASILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0557666. (Burns-Naas 2002 へ論文化)

3) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

D5 の知見 (ラット 2 年間吸入曝露試験結果から LOAEL を 600 mg/m³ (40 ppm)) から指針

値が設定されており、D4にも適用されている。

D5による鼻腔上皮の炎症性病変からLOAELを600 mg/m³ (40 ppm)とし、連続曝露濃度に補正(×6/24×5/7)して107 mg/m³とし、種差2.5、固体差10から、 $107/2.5/10 = 4.28$ を丸めた4 mg/m³をガイドライン値Ⅱ、予防的な値(をガイドライン値Ⅰ)はさらに1/10して、0.4 mg/m³と算出し、D3～D6に対する指針値として設定している。

ドイツ連邦環境庁が採用したD5の知見(Jean et al., 2015)を詳細に調査した結果、曝露なし群、150 mg/m³ (10 ppm)、600 mg/m³ (40 ppm)、2400 mg/m³ (160 ppm)に6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月間曝露したラットにおいて、鼻腔におけるヒアリン(硝子質)封入体(hyaline inclusions)の形成状況を評価したところ、雌ラットの40 ppm曝露群からグレードが悪化しており、160 ppmでは雌雄ともに顕著に悪化していた。但し、グレード試験の結果に対して統計検定はなされておらず、雌ラットの40 ppm曝露群の変化は軽微であることから、ドイツ連邦環境庁が採用したLOAELを600 mg/m³は、安全側に評価したものと考えられる。

Umweltbundesamtes (2011): Richtwerte für zyklische Dimethylsiloxane in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl. 54: 388–400.

(キー研究)

Crofoot SD, Jovanovic ML, Crissmann JW et al. (2005) Chronic toxicity and oncogenicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in Fischer 344 rats. Toxicol Sci 84:S1:308. Abstr 1509. US-EPA (2006) Decamethylcyclopentasiloxane. A 24-month combined chronic toxicity and oncogenicity whole body vapor inhalation study in Fischer-344 rats. TSCA Section 8(e) notification of substantial risk: Submission Dow Corning Corporation. January 11, 2006. Jean PA, Plotzke KP, Scialli AR. (2015) Chronic toxicity and oncogenicity of decamethylcyclopentasiloxane in the Fischer 344 Rat. Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Jul 13. pii: S0273-2300(15)30001-5. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.014. [Epub ahead of print] (USEPA 2006を論文化)

4) デンマーク環境省の大気濃度指針値(提案)

D3からD6、HMDSの有害性知見を評価し、最終的にHMDSの知見(13週間の吸入曝露試験からのLOAEC 140 mg/m³)から耐容濃度の設定が提案されている。

D3のNOAECとして4,625 mg/m³、D4のLOAECとして430 mg/m³、D5のNOAECとして440 mg/m³、D6はNOAEC等を設定できず、HMDSのLOAECとして140 mg/m³と評価している。D4のLOAEC 430 mg/m³、HMDSのLOAEC 140 mg/m³は、いずれも肺の間質性炎症をエンドポイントとしている。D5における肺への影響は、13週間の吸入曝露試験でNOAEC 1330 mg/m³と判断されており、D5、D4、HMDSへと主鎖の長さが短くなるほど、肺への影響が強くなっていると判断している。そこで、肺への影響に対して最も感受性の高いHMDSのLOAEC 140 mg/m³ (Dow Corning Corporation, 1997)を採用し、曝露状況で補正($140 \times 6/24 \times 5/7$)した値(25 mg/m³)を、種差2.5、個体差10、LOAELで10の計250で除して0.1 mg/m³を耐容濃度(TC)とし、大気の寄与分を10%として、0.1を乗じた0.01 mg/m³をC-valueにすることを提案している。

D4の有害性評価では、ラットの反復吸入毒性試験において、肝臓と肺が主な影響部位であり、肝臓では肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、肝酵素の誘導が観察されており、肺では間質性炎症が観察されているとしている。そして、これらの肝臓と肺の影響は、いくつかの研究で可逆的であったとしている。他では、血液パラメータの変化や腎臓重量の増加などが観察されている。信頼

できる実験において、肝臓への影響は、ラットで 861 mg/m³ の曝露濃度で観察されている。OECD TG 413 の方法で実施された 13 週間の吸入曝露試験（6 時間/日、5 日/週）において、420 mg/m³、1480 mg/m³、5910 mg/m³、10870 mg/m³ に曝露したところ、ラットの肺における間質性炎症が 420 mg/m³ から観察されている（Dow Corning Corporation, 1995a→後に Burns-Naas et al., 2002 に論文化）。この研究において、肝臓への影響（雌ラットの肝臓重量の増加にもとなう血液パラメータの変化）は、1480 mg/m³ からであり、肝臓への影響に対する NOAEC が 420 mg/m³ と判断されている。以上より、肺への影響から D4 の LOAEC を 420 mg/m³ と判断している。

D5 の有害性評価では、D4 と同様に、ラットの反復吸入毒性試験において、肝臓と肺が主な影響部位であり、肝臓では肝臓重量の増加や肝酵素の誘導が観察されており、肺では多発性肺肺炎の増加や肺の相対重量の増加が観察されているとしている。他では睾丸重量の減少、間質腺の過形成、胸腺重量の減少、血液パラメータの変化などが観察されている。ラットの 13 週間曝露試験（6 時間/日、5 日/週）では、440 mg/m³、750 mg/m³、1330 mg/m³、3530 mg/m³ に曝露したところ、肝臓への影響（雌ラットにおける肝臓重量の増加とともに γ -GT 活性の増加と血中カルシウム濃度の減少）が 750 mg/m³ で観察された（Dow Corning Corporation, 1995b）。肺への影響は、1330 mg/m³ で観察された。この研究より、D5 の NOAEC を 440 mg/m³ と判断している。

Danish Ministry of the Environment (2014): Siloxanes (D3, D4, D5, D6, HMDS). Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Environmental Project No. 1531.

（キー研究）

・ D3

US-EPA (2002d). Combined repeated dose toxicity study with the reproductive/developmental toxicity screening test for D3 in SD rats. DCN 89030000196 abstract

・ D4

Dow Corning Corporation (1995a) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH OCTAMETHYL=CYCLOTETRASILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0557666. (Burns-Naas 2002 へ論文化)

・ D5

Dow Corning Corporation (1995b) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH DECAMETHYLCYCLOPENTASILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0557667.

・ D6: なし

・ HMDS

Dow Corning Corporation (1997) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH HEXAMETHYLDISILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0559386.

5) Occupational Alliance for Risk Science (OARS)の許容濃度 (Workplace Environmental Exposure Levels (WEEL))

2 年間の慢性・発がん試験結果 (Dow Corning Corporation, 2004; Plotzke et al., 2005) から

NOAELを150 ppmとし、個体差と150 ppmでみられる上気道への影響に関する不確実性を考慮し、労働環境での曝露レベル（8時間加重平均値）を10 ppmとすることが提案されている。

Dow Corning Corporation (2004)を調査した結果、ラットにおける慢性毒性及び発がん試験について、2年間の吸入曝露試験（6時間/日、5日/週）を10 ppm（120 mg/m³）、30 ppm（360 mg/m³）、150 ppm（1800 mg/m³）、700 ppm（8400 mg/m³）で実施した結果、腎臓重量の増加、慢性的な腎症の悪化が700 ppmで観察されている（Dow Corning Corporation, 2004）。また、肝臓重量の増加が12ヶ月以降の150 ppm以上の雌ラットの曝露群で観察されている。また、鼻腔における好酸球の有意な増加が雌ラットの12ヶ月曝露で150 ppm以上の曝露群で観察されており、24ヶ月曝露では雌ラットの30 ppm曝露群で観察されている。但しこれらの結果の詳細は不明である。

Plotzke et al (2005)は、おそらく上記の研究を報告したものと思われる。この報告では、肝臓重量の増加について、6ヶ月曝露では雄ラットの30 ppm（360 mg/m³）以上と雌ラットの700 ppm（8400 mg/m³）、12ヶ月曝露では雌雄ラットの150 ppm（1800 mg/m³）以上、24ヶ月曝露では雄ラットの700 ppm（8400 mg/m³）と雌ラットの150 ppm（1800 mg/m³）以上と報告されている。但しこれらの結果の詳細は不明である。

OARS (2014): Workplace environmental exposure level. Octamethylcyclotetrasiloxane (D4).
<http://www.tera.org/OARS/WEEL.html>

6) その他

アメリカ産業衛生専門家会議（ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists）の許容濃度(TLV: Threshold Limit Values)、日本産業衛生学会の許容濃度の勧告値はこれまでのところ設定されていない。

（キー研究）

Dow Corning Corporation (2004) 24-MONTH COMBINED CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY WHOLE BODY VAPOR INHALATION STUDY OF OCTAMETHYLCYCLOTETRA-SILOXANE (D4) IN FISCHER 344 RATS. US Environmental Protection Agency, Document Control Number - 89050000046.

Plotzke KP, Jean PA, et al. (2005) Chronic Toxicity And Oncogenicity Study Of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) In Fischer 344 Rats. Toxicol. Sci., 2005. 84(1-S): p. 307-308.

（有害性に関する参考資料）

有害性の知見を取りまとめたもの、化粧品として利用した場合の Margin of Safety (MOS) を経口換算（ラット）で評価したものとして、下記のような報告があった。

EC (2005): Opinion on octamethylcyclotetrasiloxane (D4) cyclomethicone (INCI name). Scientific Committee On Consumer Products (SCCP).

Carsten Lassen, Charlotte Libak Hansen, Sonja Hagen Mikkelsen & Jakob Maag (2005): Siloxanes - Consumption, Toxicity and Alternatives. Danish Ministry of the Environment. Environment Agency (England and Wales) (2009): Environmental risk assessment report: Octamethylcyclotetrasiloxane.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2009): Amended final report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel of the safety assessment of cyclomethicone,

cyclotetrasiloxane, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, and cycloheptasiloxane.
EC (2010): Opinion on cyclomethicone. Octamethylcyclotetrasiloxane (cyclotetrasiloxane, D4) and decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5). Scientific Committee On Consumer Safety (SCCS). (ラットベースのMOS算出) .
食品安全委員会 (2013): ファクトシート. 調理器具に用いられているシリコーン (概要)

5. デカメチルシクロペンタシロキサン (環状シロキサン D5) (CAS 541-02-6)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性、発がん性に関する知見が得られており、相対的に毒性は低く、眼の刺激や皮膚感作性もないとされている。160 ppm 群の雌で子宮内膜腺癌の発生率に有意な増加がみられているが、限られた変異原性や遺伝子傷害性のデータ (陰性) や D4 の知見から、発がん性には閾値があり、発生メカニズムもヒトには無関係のもの (Klaunig ら 2015) と考えられている。

Klaunig JE, Dekant W, Plotzke K, Scialli AR. (2015) Biological relevance of decamethylcyclopentasiloxane (D5) induced rat uterine endometrial adenocarcinoma tumorigenesis: Mode of action and relevance to humans. *Regul Toxicol Pharmacol.* pii: S0273-2300(15)30009-X. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.021. [Epub ahead of print]

1) ドイツの AGÖF (エコロジー研究機関の共同体) による AGÖF 室内空気指針値

ドイツでは、連邦及び州政府によって健康影響に基づいた室内空気指針値の設定が進められているが、時間が掛かっていることから、毒性又は臭気閾値に基づいた簡易な室内空気指針値として、毒性又は臭気閾値を考慮し、AGÖF が独自に AGÖF 室内空気指針値を設定している (AGÖF, 2013)。指針値のみの記載であり、2013 年版の値 (22 µg/m³) は 2008 年版の値 (30 µg/m³) よりも厳しくなっていたが、理由は不明であった。また、具体的な設定根拠は不明であった。

AGÖF (2013) Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air, 28 November 2013 Edition. <http://www.agoef.de/orientierungswerte/agoef-voc-orientierungswerte/agoef-voc-guidance-values.html#c861>

2) カナダ保健省

指針値等のリスク評価値は算出していないが、ラットに吸入曝露した 2 世代試験の結果 (Siddiqui et al., 2007) から、雌の F0 (親) 及び雄の F1 (仔) の 450 mg/m³ (30 ppm) 以上の群で認められた肺動脈血管の石灰化 (有意な増加) から LOAEL を 450 mg/m³ (30 ppm) とした上で、曝露濃度の上限として推定した 393 µg/m³ から求めた MOE は約 1,150 となり、曝露と影響の不確実性から、妥当と判断される旨の記載があったが、具体的な不確実性係数の記載はなかった。

カナダ保健省がキー研究としたラットにおける 2 世代生殖毒性試験 (Siddiqui et al., 2007) では、曝露なし、450 mg/m³ (30 ppm)、1050 mg/m³ (70 ppm)、2400 mg/m³ (160 ppm) に 6 時間/日で曝露したところ、肺動脈血管の石灰化が 450 mg/m³ (30 ppm) の曝露群以上で有意に増加していた。また、軽度の肺胞組織球症が雌の F0 及び F1 の 2400 mg/m³ (160 ppm) 曝露群で有意に増加した。

Environment Canada and Health Canada (2008): Screening Assessment for the Challenge

Decamethylcyclopentasiloxane (D5) Chemical Abstracts Service Registry Number 541-02-6.

(キー研究)

Siddiqui WH, Stump DG, Reynolds VL, Plotzke KP, Holson JF, Meeks RG. (2007): A two-generation reproductive toxicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reprod Toxicol* 23(2): 216-225.

3) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

D5 の知見 (ラットの 2 年間吸入曝露試験結果から LOAEL を 600 mg/m³ (40 ppm)) から指針値が設定されており、D3 から D6 に対して同じアセスメントを適用している。

D5 による鼻腔上皮の炎症性病変から LOAEL を 600 mg/m³ (40 ppm) とし、連続曝露濃度に補正 ($\times 6/24 \times 5/7$) して 107 mg/m³ とし、種差 2.5、固体差 10 から、 $107/2.5/10 = 4.28$ を丸めた 4 mg/m³ をガイドライン値 II、予防的な値 (をガイドライン値 I) はさらに 1/10 して、0.4 mg/m³ と算出し、D3~D6 に対する指針値として設定している。

ドイツ連邦環境庁が採用した D5 の知見 (Jean et al., 2015) を詳細に調査した結果、曝露なし群、150 mg/m³ (10 ppm)、600 mg/m³ (40 ppm)、2400 mg/m³ (160 ppm) に 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月間曝露したラットにおいて、鼻腔における硝子滴封入体 (hyaline inclusions) の形成状況を評価したところ、雌ラットの 40 ppm 曝露群からグレードが悪化しており、160 ppm では雌雄ともに顕著に悪化していた。これらの結果から 150 mg/m³ が NOAEL と判断される。

Umweltbundesamtes (2011): Richtwerte für zyklische Dimethylsiloxane in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl.* 54: 388-400.

(キー研究)

Crofoot SD, Jovanovic ML, Crissmann JW et al. (2005) Chronic toxicity and oncogenicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 84:S1:308. Abstr 1509.

US-EPA (2006) Decamethylcyclopentasiloxane. A 24-month combined chronic toxicity and oncogenicity whole body vapor inhalation study in Fischer-344 rats. TSCA Section 8(e) notification of substantial risk: Submission Dow Corning Corporation. January 11, 2006.

Jean PA, Plotzke KP, Scialli AR. (2015) Chronic toxicity and oncogenicity of decamethylcyclopentasiloxane in the Fischer 344 Rat. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015 Jul 13. pii: S0273-2300(15)30001-5. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.014. [Epub ahead of print] (USEPA 2006 を論文化)

4) デンマーク環境省の大気濃度指針値 (提案)

D3 から D6、HMDS の有害性知見を評価し、最終的に HMDS の知見 (13 週間の吸入曝露試験からの LOAEL 140 mg/m³) から耐容濃度の設定が提案されている。

D3 の NOAEC として 4,625 mg/m³、D4 の LOAEC として 430 mg/m³、D5 の NOAEC として 440 mg/m³、D6 は NOAEC 等を設定できず、HMDS の LOAEC として 140 mg/m³ と評価し、D4 と HMDS の LOAEC を比較した上で、最終的に HMDS の LOAEC 140 mg/m³ (Dow Corning Corporation, 1997) を採用し、曝露状況で補正 ($140 \times 6/24 \times 5/7$) した値 (25 mg/m³) を、種差 2.5、個体差 10、LOAEL で 10 の計 250 で除して 0.1 mg/m³ を耐容濃度 (TC) とし、大気の寄与分を 10% として、0.1 を乗じた 0.01 mg/m³ を C-value にすることを提案している。

D4 の有害性評価では、ラットの反復吸入毒性試験において、肝臓と肺が主な影響部位であり、

肝臓では肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、肝酵素の誘導が観察されており、肺では間質性炎症が観察されているとしている。そして、これらの肝臓と肺の影響は、いくつかの研究で可逆的であったとしている。他では、血液パラメータの変化や腎臓重量の増加などが観察されている。信頼できる実験において、肝臓への影響は、ラットで 861 mg/m³ の曝露濃度で観察されている。OECD TG 413 の方法で実施された 13 週間の吸入曝露試験（6 時間/日、5 日/週）において、420 mg/m³、1480 mg/m³、5910 mg/m³、10870 mg/m³ に曝露したところ、ラットの肺における間質性炎症が 420 mg/m³ から観察されている（Dow Corning Corporation, 1995a）。この研究において、肝臓への影響（雌ラットの肝臓重量の増加にもとなう血液パラメータの変化）は、1480 mg/m³ からであった。従って、D4 の LOAEC を 420 mg/m³ と判断している。

D5 の有害性評価では、D4 と同様に、ラットの反復吸入毒性試験において、肝臓と肺が主な影響部位であり、肝臓では肝臓重量の増加や肝酵素の誘導が観察されており、肺では多発性肺肺炎の増加や肺の相対重量の増加が観察されているとしている。他では睾丸重量の減少、間質腺の過形成、胸腺重量の減少、血液パラメータの変化などが観察されている。ラットの 13 週間曝露試験（6 時間/日、5 日/週）では、440 mg/m³、750 mg/m³、1330 mg/m³、3530 mg/m³ に曝露したところ、肝臓への影響（雌ラットにおける肝臓重量の増加とともに γ -GT 活性の増加と血中カルシウム濃度の減少）が 750 mg/m³ で観察された（Dow Corning Corporation, 1995b）。肺への影響は、1330 mg/m³ で観察された。この研究より、D5 の NOAEC を 440 mg/m³ と判断している。

Danish Ministry of the Environment (2014): Siloxanes (D3, D4, D5, D6, HMDS). Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Environmental Project No. 1531.

（キー研究）

・ D3

US-EPA (2002d). Combined repeated dose toxicity study with the reproductive/developmental toxicity screening test for D3 in SD rats. DCN 89030000196 abstract

・ D4

Dow Corning Corporation (1995a) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH OCTAMETHYL-CYCLOTETRA-SILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0557666.

・ D5

Dow Corning Corporation (1995b) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH DECAMETHYLCYCLOPENTASILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0557667.

・ D6: なし

・ HMDS

Dow Corning Corporation (1997) 3-MONTH REPEATED DOSE INHALATION TOXICITY STUDY WITH HEXAMETHYLDISILOXANE IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD. US Environmental Protection Agency, OTS0559386.

5) その他

アメリカ産業衛生専門家会議（ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists）の許容濃度（TLV: Threshold Limit Values）、日本産業衛生学会の許容濃度の勧告値