

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)

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。

Franzen A, Van Landingham C, Greene T, Plotzke K, Gentry R. (2015): A global human health risk assessment for decamethylcyclopentasiloxane (D5). Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Nov 11. pii: S0273-2300(15)30107-0. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.10.023. [Epub ahead of print].

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)

ECHA (2013?): Identification of PBT and vPvB substance. Results of evaluation of PBT / vPvB properties.

EC (2015): Opinion on decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) in cosmetic products. Scientific Committee On Consumer Safety (SCCS).

Dekant W, Klaunig JE. (2015): Toxicology of decamethylcyclopentasiloxane (D5). Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Jun 22. pii: S0273-2300(15)00158-0. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.011. [Epub ahead of print].

## 6. プロピレングリコール (CAS 57-55-6)

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いるが、その多くが古いデータであった。吸入曝露ではキー文献がラットの 13 週間曝露実験の 1 件のみであり、有害性情報は限られていた。

### 1) 米国毒物疾病登録庁 (ATSDR)

13 週間のラットの吸入曝露試験 (0, 51, 321, 707 ppm を 6 時間/日、5 日/週) の結果 (Suber et al., 1989) から、LOAEL を 51 ppm (160 mg/m<sup>3</sup>、鼻腔の出血) とし、連続曝露に補正 (× 6/24 × 5/7) して 9 ppm とし、LOAEL で 10、種差で 10、個体差で 10 の計 1,000 で除した 0.009 ppm を亜慢性の最小リスクレベル (Minimal Risk Level: MRL) に設定している。なお、鼻腔での出血はプロピレングリコールの脱水作用による可能性が指摘されており、原著者や経済協力開発機構 (OECD) の SIDS (Screening Information Data Set) は鼻の出血を重要視していない。

ATSDR (1997): Toxicological profile for propylene glycol.

ATSDR (2008): Addendum to the toxicological profile for propylene glycol.

(キー研究)

Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, Fouillet X, Coggins CR. (1989) Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 27: 573-583.

## 2) オランダ健康協議会 (DECOS) の職業曝露限界値

13 週間のラット吸入曝露試験 (0、51、321、707 ppm を 6 時間/日、5 日/週) の結果 (Suber et al., 1989) から、気道粘膜の杯細胞増加をエンドポイントにして NOAEL を 160 mg/m<sup>3</sup> (51 ppm) とし、局所影響であるため種差の不確実係数は不要とし、個体差の不確実係数の 3 で除して丸めた 50 mg/m<sup>3</sup> を職業曝露の許容濃度に設定している。

Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) (2007): Propylene glycol (1,2-Propanediol). Health-based recommended occupational exposure limit.

(キー研究)

Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, Fouillet X, Coggins CR. (1989): Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 27: 573-583.

## 3) 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 (14 µg/m<sup>3</sup>) は 2008 年版の値 (18 µg/m<sup>3</sup>) 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>

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

実験動物の吸入曝露による研究報告のリストに 3 つの研究結果が報告されている。そのうち 13 週間のラットの吸入曝露試験 (0、51、321、707 ppm を 6 時間/日、5 日/週) の結果 (Suber et al., 1989) のみ、影響濃度が報告されていた。鼻腔での出血はプロピレングリコールによる脱水作用と判断している。707 ppm (2200 mg/m<sup>3</sup>) の曝露濃度で体重増加の抑制が観察されたことから、321 ppm (1000 mg/m<sup>3</sup>) を NOEL としている。但し、アセスメントの結論では吸入曝露実験に関する記述はなかった。

OECD (2001) SIDS Initial Assessment Report for 11<sup>th</sup> SIAM, 1,2-DIHYDROXYPROPANE.

## 5) 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プロピレングリコール (CAS 57-55-6)

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 Suber et al (1989) が唯一のキー研究とされている。ラットの 13 週間吸入曝露試験結果において、0、160、1000、2200 mg/m<sup>3</sup> (6 時間/日、5 日/週) で試験を行った結果、雌で NOAEC 1000 mg/m<sup>3</sup> (体重増加の抑制)、雄で NOAEC 2200 mg/m<sup>3</sup> (最高濃度群で影響なし)、LOEC 160 mg/m<sup>3</sup> (雌雄全ての曝露群で観察された鼻腔内出血) と報告している。

ECHA の登録物質データベース (2016 年 1 月 11 日に検索)

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

(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として、他に以下の報告があった。

EC (2000): IUCLID dataset. Propane-1,2-diol. Year 2000 CD-ROM edition.

DFG (2007): The MAK collection for occupational health and safety. Propylenglykol.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb5755kskd0042/references>

(DFG (2007)では、Suber ら(1989)から LOAEC を 160 mg/m<sup>3</sup> (ATSDR で 51 ppm) とした設定の是非を検討しているが、不確実性が大きいとし、MAK 値は設定されていない。

(ACGIH、産衛もなし)

EFSA (2012): Reports on toxicokinetics, toxicity and allergenicity data on substances to be evaluated as acceptable previous cargoes for edible fats and oils (NP/EFSA/CONTAM/2011/01) - Batches n. 1, 2 and 3. External scientific report.

ECHA のデータベース (2016/01/11 現在)

反復吸入曝露の知見は Suber ら (1989) の結果にみだが、キー文献とされている。

しかし、

## 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。

## 7. 1,3-ブタンジオール (CAS 107-88-0)

経口曝露については、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、毒性は相対的に低く、発がん性もなく、眼刺激性はあるが、皮膚刺激性や感作性はないとされており、JECFA では 1979 年に ADI (0~4 mg/kg) が設定されている。吸入曝露については、Smyth ら (1951) による 1,3-Butanediol 飽和蒸気をラットに 8 時間吸入曝露した急性毒性試験の結果 (死亡なし) のみであり、有害性情報は極めて限定されていた。

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. (1951) Range-Finding Toxicity Data: List IV. Archs Ind. Hyg. 4, p. 119.

### 1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

イヌに 0、0.5、1、3%の濃度で 2 年間混餌投与した実験 (Scala and Paynter, 1967) から、3%群でも影響がみられなかったことから、これを根拠に ADI が設定されている。3%の濃度を

750 mg/kg 体重/日に換算し、ADI を 0~4 mg/kg 体重/日としている。

JECFA (1979): Toxicological evaluation of certain food additives. Butne-1,3-diol. WHO Food additives series 14.

(キー研究)

Scala RA, Paynter OE (1967) Chronic oral toxicity of 1,3-butanediol. Toxicol Appl Pharmacol 10(1):160-164.

2) 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 1,3-ブタンジオール (CAS 107-88-0) を検索したところ、経口曝露のキー研究としては、JECFA と同じイヌに 0、0.5、1、3% の濃度で 2 年間混餌投与した実験 (Scala and Paynter, 1967) が報告されていた。3% 群でも影響がみられなかったことから、3% の濃度 (750 mg/kg 体重/日以上) を NOAEL としている。

また、もう 1 つのキー研究として、ラットに 0%、1.0% (500 mg/kg/day)、3.0 (1500 mg/kg/day)、10% (5000 mg/kg/day) の濃度で 2 年間混餌投与した実験 (Scala and Paynter, 1967) が報告されていた。10% 群でも影響がみられなかったことから、5000 mg/kg 体重/日を NOAEL としている。

ECHA の登録物質データベース (2016 年 1 月 16 日に検索)

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

3) 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)

有害性の知見を取りまとめたものとして、下記のような報告があった。

JECFA (1979): Toxicological evaluation of certain food additives. Butne-1,3-diol. WHO Food additives series 14.

Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4 版 (1994 年) の訳本 (2000 年)

EC (2000): IUCLID dataset. Butane-1,3-diol. Year 2000 CD-ROM edition.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (1985): 8 Final report on the safety assessment of butylene glycol, hexylene glycol, ethoxydiglycol, and dipropylene glycol. J Am Coll Toxicol. 4: 223-248.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2006): Annual review of cosmetic ingredient safety assessments - 2004/2005. Int J Toxicol. 25(Suppl. 2): 1-89.

EFSA (2009): Flavouring Group Evaluation 10, Revision 1 (FGE10 Rev1) 1. Aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 30. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC). The EFSA Journal 934: 1-114.

EFSA (2012): Reports on toxicokinetics, toxicity and allergenicity data on substances to be

evaluated as acceptable previous cargoes for edible fats and oils (NP/EFSA/CONTAM/2011/01) - Batches n. 1, 2 and 3. External scientific report.

ECHA のデータベース (吸入の反復曝露毒性の知見なし。生殖・発生毒性、ヒトの知見でも吸入の知見なし)

RTECS のデータベース (吸入曝露の急性毒性値 (LC50、LC、TCLo など) の記載なし)

## 8. 酢酸エチル (CAS 141-78-6)

急性毒性、反復曝露の一般毒性に関する知見は得られているが、生殖発生毒性、遺伝子傷害性、発がん性については十分な知見は得られていない。なお、吸入曝露したラットの鼻腔粘膜で軽度～中程度の変性が認められているが、OECD の SIDS (2002) ではこれを加水分解で遊離した酢酸による影響とし、ラットでは酢酸エステル類の曝露で一般的だが、ヒトでは疑わしい影響としている。

### 1) アメリカ産業衛生専門家会議 (ACGIH) の職業曝露限界値 (TLV-TWA)

TLV-TWA の 400 ppm は悪影響の観点から十分な安全係数を持つが、曝露に不慣れな労働者では軽度の刺激を感じる可能性がある値として設定されている。十分な安全係数とは、375～1,500 ppm を数ヶ月間曝露しても、悪影響がみられなかったことから、1,500 ppm 超で悪影響が生じると仮定しての表現と思われる。

ACGIH (2001): Ethyl acetate. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th Edition.

(キー研究)

Patty, F.A.: Potential Exposures in Industry: Their Recognition and Control. In: Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed., Vol. II, Toxicology, p. 2278. F.A. Patty, Ed. John Wiley & Sons, New York (1963). (375～1,500 ppm を数ヶ月間、規則的に曝露された労働者で非日常的な徴候や症状はなかったとした知見。)

Nelson, K.W.; Ege, Jr., J.F.; Ross, M.; et al.: Sensory Response to Certain Industrial Solvent Vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25:282-285 (1943). (非馴化のボランティアでは、200 ppm で強い不快感のある臭いを感じ、400 ppm で眼、鼻、喉に軽度の刺激を感じたという知見。)

### 2) 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 (23 µg/m<sup>3</sup>) は 2008 年版の値 (40 µg/m<sup>3</sup>) 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>

### 3) 環境省初期リスク評価

ラットを 13 週間吸入曝露した試験結果 2 報 (Christoph et al., 2003; Hansen et al., 1996) から得られた LOAEL 350 ppm (体重増加の抑制) 及び LOAEL 350 ppm (嗅上皮の変性) を連続曝露に補正して 63 ppm (225 mg/m<sup>3</sup>) とし、LOAEL で 10、試験期間が短いために 10、種差で 10、個体差で 10 の計 10,000 の不確実性を考慮して MOE を算出してリスクの判定を実施している。

これらの実験結果の概要は以下の通りであった。ラットで 0、350、750、1,500 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した結果 (Christoph et al., 2003)、350 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、摂餌量は 750 ppm 以上の群の雄及び 1,500 ppm 群の雌で有意に減少した。また、4、8、13 週のばく露休止日に実施した神経行動学的検査では、1,500 ppm 群の雌で 13 週に活動持続時間の有意な低下を認めたが、その他の行動試験項目に影響はなく、中枢及び末梢の神経系組織にも変化はなかった。この結果から、LOAEL を 350 ppm (体重増加の抑制) としている。

ラットに 0、350、750、1,500 ppm を約 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果 (Hansen et al., 1996)、雄の 1,500 ppm 群で脾臓相対重量の減少と副腎相対重量の増加、雌の 750 ppm 以上の群で腎臓相対重量の増加、雌の 1,500 ppm 群で肝臓、脾臓の相対重量減少と肺、副腎の相対重量増加に有意差を認めたが、いずれもこれらの群にみられた体重増加の抑制に伴う二次的な変化と考えられた。剖検では曝露に関連した影響はみられなかったが、組織検査では 350 ppm 以上の群の雌雄の嗅上皮でごく軽微から中程度の変性がみられ、その発生率と程度は濃度依存性があったことからばく露に関連した影響と考えられた。なお、嗅上皮の変性は鼻腔の主に背側及び腹側に限られた。この結果から、LOAEL を 350 ppm (嗅上皮の変性) としている。

環境省 (2012): 酢酸エチル. 化学物質の環境リスク初期評価. 第 10 巻.

(キー研究)

Christoph GR, Hansen JF, Leung HW. (2003): Subchronic inhalation neurotoxicity studies of ethyl acetate in rats. *Neurotoxicology*. 24: 861-874. [Christoph ら(2003).pdf]

Hansen JF. (1996): 90-day inhalation toxicity study with ethyl acetate in rats. NTIS/OTS0558575.

#### 4) ドイツ連邦環境庁の室内空気指針値

ラットで 13 週間の吸入曝露試験 (企業レポート) の結果 (Study report, 1998) から、嗅上皮の変性をエンドポイントに LOAEL 350 ppm (1,280 mg/m<sup>3</sup>) とし、連続曝露に補正で 5.6 (24/6 × 7/5)、試験期間で 2、種差 1、個体差 10、子供の高感受性で 2 の計 224 (5.6 × 2 × 1 × 10 × 2) で除した 5.7 mg/m<sup>3</sup> を丸めた 6 mg/m<sup>3</sup> を指針値 II、LOAEC/NOAEC のため 10 で除した 0.6 mg/m<sup>3</sup> を指針値 I に設定している。

この企業レポートは、上述の環境省初期リスク評価で嗅上皮をエンドポイントに評価したキー研究 (Hansen et al., 1996) と同じであるため詳細は省略する。

Umweltbundesamtes (2014): Richtwerte für Ethylacetat in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl.* 57: 1442-1450.

(キー研究)

Study report (1998), unpublished. Cited in: ECHA

(<http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044>).

[00144f67d249/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249\\_DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249.html](http://00144f67d249/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249_DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249.html)) (この研究は、Hansen JF. (1996)と同じものである)

#### 5) 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酢酸エチル (CAS 141-78-6) を検索したところ、キー研究は1つであり、上述のドイツ連邦環境庁がキー研究として引用したラットの13週間吸入曝露研究 (Study report, 1998) であり新たな知見は報告されていなかった。

ECHA の登録物質データベース (2016年1月16日に検索)

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

#### 6) 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、2008年に酢酸エチルの職業曝露限界値 (Occupational Exposure Limit: OEL) を公表している (EC, 2008)。ボランティアに対する4時間曝露では、400 ppm でも有意な刺激作用が生じないことから、8時間の時間加重平均濃度として200 ppm (734 mg/m<sup>3</sup>) が設定された。なお、TWA 200 ppm のサポートデータとして、ラットを13週間吸入曝露した神経毒性試験の結果 (Christoph et al., 2003) を取り上げ、350 ppm 群の雄で体重増加の抑制が軽度に見られたのは、閾値に近い影響であったことを示しているとしている。

EC (2008): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ethyl acetate. SCOEL/SUM/1.

(設定根拠)

複数のヒトボランティア実験での刺激作用

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

94日間ラット吸入曝露試験 (Christoph et al., 1998) から、LOELは呼吸刺激 (鼻の病変) から350 ppm、全身影響 (体重) から750 ppm となるが、350 ppm でみられた鼻の傷害については、ヒトでの関連は疑わしいとされており、毒性は低いと評価している。なお、Christoph et al (1998) は、ドイツ連邦環境庁がキー研究とした Study report (1998)、環境省初期リスク評価がキー研究とした Hansen JF. (1996)と同じ内容である。

OECD (2002) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 14, Ethyl acetate.

(キー研究)

Christoph, G.R. (1998) "90-Day Inhalation Study of Ethyl Acetate in Rats." Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Medical Research Number:10502-001, E.I. du Pont de Nemours and Company, Elkton Rd., P.O. Box 50, Newark, DE, 19714-0050.  
(この研究は、Study report (1998); Hansen JF. (1996)と同じものである)

(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として、下記のような報告があった。

JECFA (1967): Toxicological evaluation of some flavouring substances and non-nutritive

sweetening agents. FAO nutrition meetings resort series No. 44A.  
Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (1989): 5 Final report on the safety assessment of ethyl acetate and butyl acetate. *J Am Coll Toxicol.* 8: 681-705.  
Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2008): Annual review of cosmetic ingredient safety assessments - 2005/2006. *Int J Toxicol.* 27(Suppl. 1): 77-142.  
OECD SIDS (2007): SIDS dossier for ethyl acetate. CAS. No. 141-78-6.  
EPA (2006): Inert reassessment - ethyl acetate (CAS Reg. No. 141-78-6) and amyl acetate (CAS Reg. No. 628-63-7).  
ESFA (2012): Reports on toxicokinetics, toxicity and allergenicity data on substances to be evaluated as acceptable previous cargoes for edible fats and oils (NP/EFSA/CONTAM/2011/01) - Batches n. 1, 2 and 3. External scientific report.  
EC (2000): IUCLID dataset. Butane-1,3-diol. Year 2000 CD-ROM edition.

## 9. 酢酸ブチル(CAS 123-86-4)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見は得られており、発がん性の試験結果はなかったものの、遺伝子傷害性はないと考えられることから、発がん性が問題となる可能性は低いと考えられる。

### 1) アメリカ産業衛生専門家会議 (ACGIH) の職業曝露限界値 (TLV-TWA)

TLV-TWA の 150 ppm は、200~300 ppm を 3~20 分間曝露したヒトのボランティア実験で報告された眼や粘膜の刺激の潜在的リスクを最小限にするために勧告されたものであった。

ACGIH (2001): Butyl acetate. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th Edition.

(キー研究)

Nelson KW, Ege JF Jr, Ross M, Woodman LE, Silverman L. (1943): Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 282-285.

Iregren A, Löf A, Toomingas A, Wang Z. (1993): Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. *Am J Ind Med.* 24: 727-742.

### 2) オランダ健康協議会 (DECOS) の職業曝露限界値

ラットに 13 週間吸入曝露 (0、550、1500、3000 ppm で 6 時間/日、5 日/週) した試験結果 (Bernard et al., 1996) から、体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死をエンドポイントに NOAEC を 2662 mg/m<sup>3</sup> (550 ppm) とし、種差で 3、個体差で 3、亜慢性 2 の計 18 の不確実係数を適用して数値を丸めた 150 mg/m<sup>3</sup> (≒30 ppm) を職業曝露限界値 (OEL) としている。NOAEC の 550 ppm は曝露チャンバー内の濃度の不均一性を考慮し、チャンバー内のどこでも当初の目標曝露濃度 500 ppm が達成できるように変更した目標曝露濃度であり、実測曝露濃度の時間加重平均値は 550 ppm の 10% 内であったとされている。

Bernard et al (1996)を確認すると、全体的な実測濃度の時間加重平均値は雄で 548.4、1487.5、3009.6 ppm、雌で 547.9、1487.6、3008.8 ppm であり、目標曝露濃度の 550、1,500、3,000 ppm の 10% 内であったと記載されていた。当初の最低目標濃度は 500 ppm であったが、曝露チャンバー内の場所によっては 500 ppm を下回ると考えられたため、目標濃度を 550 ppm にあげて



500 ppm に近い濃度の曝露が確実になるようにされていた。その結果、各曝露群は 500、1,500、3,000 ppm 群として記載され、NOEL が 500 ppm と記載されていた。

Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) (2001): n-, iso-, sec-, and tert-Butyl acetate. Health-based recommended occupational exposure limit.

(キー研究)

Bernard LG, David RM. (1996): n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation toxicity study in the rat. HAEL No. 94-0305, KAN 900710, Cas No. 000123-86-4. Final Report. Rochester NY, USA: Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories, 1996 (lab proj id: 94030517). [Bernard ら(1996)\_OTS0558876.pdf]

### 3) 国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD) の耐容濃度

世界保健機関 (WHO)、国連環境計画 (UNEP)、国際労働機関 (ILO) が共同で運営している国際化学物質安全性計画 (IPCS) が公表している国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD: Concise International Chemical Assessment Document) で酢酸ブチルの評価文書が公表されている。

CICAD では、ラットに 13 週間吸入曝露した試験結果 (Bernard et al., 1996; David et al., 2001) から、体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死をエンドポイントに NOAEC を 2,400 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) とし、 $\times 6/24 \times 5/7$  して連続曝露に補正後 (428.6 mg/m<sup>3</sup>)、種差で 10、個体差で 10、短→長期で 10 の計 1,000 の不確実係数で除して丸めた 0.4 mg/m<sup>3</sup> を耐容濃度 (TC) としている。

IPCS (2005): Butyl acetates. Concise International Chemical Assessment Document 64.

(キー研究)

Bernard LG, David RM (1996) n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation toxicity study in the rat. HAEL No. 94-0305, KAN 900710, CAS No. 000123-86-4. Final report. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94030517)

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI. (2001): Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. Food and Chem Toxicol. 39: 877-886. (Bernard et al., 1996 を論文化)

### 4) 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、2008 年版の値 (10 µg/m<sup>3</sup>) は臭気閾値をもとにしたことを示す脚注があったが、2013 年版の値 (27 µg/m<sup>3</sup>) では臭気閾値の脚注がなくなっていたことから、毒性に着目したことで、約 3 倍大きな値になったようだが、理由は不明であった。

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>

#### 5) 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酢酸ブチル (CAS 123-86-4) を検索したところ、反復曝露試験のキー研究は1つであり、上述の CICAD がキー研究として引用したラットの13週間吸入曝露研究 (Bernard et al., 1996; David et al., 2001) であり、体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死をエンドポイントに NOAEC を 2,400 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) と報告していた。また、この研究に対しては、無条件に信頼できる (reliable without restriction: RL1) と評価している。

なお、生殖発生毒性試験の結果として、ラットの実験結果が報告されている。キー研究としては、Hackett et al (1983)において、0、1500 ppm (7230 mg/m<sup>3</sup>) の濃度で3週間 (7時間/日、5日/週) 曝露した結果、母ラットにおいて体重の有意な減少、肝臓の絶対重量の有意な減少、腎臓及び肺の相対重量の有意な増加が観察されている。また、胎児でサイズの減少、肋骨の異形、水尿管症が観察されたことから、母ラットと胎児の LOAEC を 1500 ppm (7230 mg/m<sup>3</sup>) としている。また、その後のサポート研究として、Saillenfait et al (2007)が報告されており、この研究では、0、500、1,000、2,000、3,000 ppm の酢酸ブチルに雌ラットを妊娠6日から20日までの2週間曝露 (6時間/日) したところ、1000 ppm に曝露した母ラットで体重の減少が生じ、2000 ppm 以上では有意 (p < 0.01) に減少していた。胎児の重量は、3000 ppm の曝露群で有意に減少していた。これらの結果から、NOAEC を母ラットで 500 ppm、胎児で 2000 ppm と報告している。

ECHA の登録物質データベース (2016年1月16日に検索)

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

(キー研究)

Bernard LG, David RM (1996) n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation toxicity study in the rat. HAEL No. 94-0305, KAN 900710, CAS No. 000123-86-4. Final report. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94030517)

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI. (2001): Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. Food and Chem Toxicol. 39: 877-886. (Bernard et al., 1996 を論文化)

(サポート研究)

Hackett P L, Brown M G, Buschbom R L, Clark M L, Miller R A, Music R L, Rowe S E, Schirmer R E and Sikov M R, 1983. Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate. Springfield, VA, US Department of Commerce, National Technical Information Service (Report No. PB83-258038). As cited by CICAD.

Saillenfait et al., 2007. As cited by ECHA, online. Available from: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances> (2016年1月16日に検索)

#### 6) テキサス州環境質委員会の慢性参照値

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。

キー研究として Bernard et al (1996) と David et al (2001) を採用し、NOAEL 500 ppm として連続曝露に補正 ( $\times 6/24 \times 5/7$ ) した 89.28 ppm を、種差 3、個体差 10、亜慢性 1、不完全なデータベース 3 の計 90 の不確実係数を適用した 0.99 ppm (4,700  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を慢性参照値 (Chronic Rev, Chronic reference value) とし、大気環境モニタリングデータの評価に用いている。

また、ハザード比 HQ 0.3 を仮定して慢性参照から求めた大気中濃度 (0.99 ppm (4,700  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )  $\times 0.3 \doteq 0.3$  ppm (1,400  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )) を慢性 ESL とし、閾値を前提とした慢性健康影響のスクリーニング値 (chronic health-based Effects Screening Level for threshold (nonlinear) dose response noncancer effects) としている。

Texas Commission on Environmental Quality (2015): n-Butyl Acetate. CAS Registry Number: 123-86-4. Development support document.

(キー研究)

Bernard LG, RM David, RS Hosenfeld. 1996. n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation neurotoxicity study in the rat. As referenced in IPCS (2005).

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI. (2001): Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. Food and Chem Toxicol. 39: 877-886.

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

キー研究として David et al (2001) を採用し、体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死から NOAEL 500 ppm (2400  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) としていた。

OECD (2001) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13, n-Butyl acetate. CAS: 123-86-4.

(キー研究)

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI. (2001): Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. Food and Chem Toxicol. 39: 877-886.

(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として、下記のような報告があった。

JECFA (1998): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additives series 40.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (1989): 5 Final report on the safety assessment of ethyl acetate and butyl acetate. J Am Coll Toxicol. 8: 681-705.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2008): Annual review of cosmetic ingredient safety assessments - 2005/2006. Int J Toxicol. 27(Suppl. 1): 77-142.

SIDS (2008): SIDS dossier for n-butyl acetate. CAS. No. 123-86-4.

Swedish Criteria Group for Occupational Standards (SCG) (2002): n-, iso-, sec-, and tert-Butyl acetate. DECOS and SCG Basis for an Occupational Standard.

ESFA (2012): Reports on toxicokinetics, toxicity and allergenicity data on substances to be evaluated as acceptable previous cargoes for edible fats and oils (NP/EFSA/CONTAM/2011/01) - Batches n. 1, 2 and 3. External scientific report.

ESFA (2012): Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils - Part III of III.

10. 有害性評価結果のまとめ

1) 2-エチルヘキサノール

van Thriel ら(2005)、Kiesswetter ら(2005)、van Thriel ら(2007)の研究がキー研究で、特に Kiesswetter ら(2005)の目への影響に関する研究が重要である。これらの研究結果から導出される NOAEL や LOAEL、あるいはベンチマークドーズ法の結果をもとに、基準値や指針値が提案されている。一般環境では、ドイツ連邦環境庁が室内空気質ガイドラインを定めており、1 mg/m<sup>3</sup> を暫定的な有害性に基づくガイドライン値 II、0.1 mg/m<sup>3</sup> (100 μg/m<sup>3</sup>) を暫定的な予防のためのガイドライン値 I に設定している。欧州連合の職業曝露限界値 (OEL)、ドイツ研究振興会の最大現場濃度 (MAK) でも、Kiesswetter ら(2005)をキー研究として職業性曝露における基準値を導出している。従って、NOAEC 8 mg/m<sup>3</sup> を採用する (RfC の導出に採用)。

各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
ドイツ連邦環境庁 (2013)	Kiesswetter et al (2005)	ヒトで吸入 4 時間	目の刺激 (瞬き回数)	LOAEC 54 mg/m <sup>3</sup> NOAEC 8 mg/m <sup>3</sup>	一般環境の IAQ 指針値 (暫定) 亜急性から慢性で 6、個体差で 10、合計 60 のアセスメント係数 GVII:54/60=0.9→1 mg/m <sup>3</sup> GVI:8/60=0.13→0.1 mg/m <sup>3</sup>
EU (2011)	Kiesswetter et al (2005)、van Thriel et al (2005)及び (2007)	ヒトで吸入 4 時間	目の刺激 (瞬き回数) 鼻や目の刺激	NOAEL 1.5 ppm (8 mg/m <sup>3</sup> )	職業曝露限界値 (OEL) 8 時間 TWA:1 ppm (5.3 mg/m <sup>3</sup> ) STEL: 未設定
ドイツ DFG (2012)	Kiesswetter et al (2005)	ヒトで吸入 4 時間	目の刺激 (瞬き回数)	BMDL 14.7 ppm (baseline+1σ)	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等 10 ppm
ECHA (2015)	USEPA (1992) ※企業報告書を引用	ラットで吸入 90 日間	総合的な所見 (体重、血液、目、臓器等)	NOAEL >638 mg/m <sup>3</sup>	
OECD (1995)	記載なし	ラットで吸入 90 日間	肝臓、胃、腎臓における組織変性	NOAEL >639 mg/m <sup>3</sup>	

## 2) TXIB

吸入曝露に関して有害性評価を行った国内外の機関はなかった。経口曝露に関しては、厚生省（1995）がキー研究で、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、ラットの NOAEL を 30 mg/kg bw/day と判断していた（RfC の導出に採用）。

### 各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
OECD (1995)	厚生省(1995)	ラットで経口 44 日間	肝重量と腎重量の増加、腎機能への影響	LOAEL 150 mg/kg/d NOAEL 30 mg/kg/d	
オランダ RIVM (2009)	記載なし	ラットで経口 28 日間(44 日?)	肝毒性	LOAEL 150 mg/kg/d NOAEL 30 mg/kg/d	・ SIDS(1995)の評価結果を採用 ・ 玩具製品使用時の MOS を算出してリスク評価
平田ら (2012)	厚生省(1995)	ラットで経口 44 日間	肝重量の増加、腎機能への影響	LOAEL 150 mg/kg/d NOAEL 30 mg/kg/d	
ECHA (2015)	FDA(2005)	ラットで経口 13 週間	腎重量の増加、進行性腎症の影響	LOAEL 750 mg/kg/d NOAEL 150 mg/kg/d	

## 3) テキサノール

吸入曝露に関して有害性評価を行った国内外の機関はなかった。経口曝露に関しては、O'Donoghue (1984) と Faber ら (1992) の研究がキー研究であった。OECD と IUCLID は、O'Donoghue (1984) の結果からラットの NOEL を 100 mg/kg bw/day、Faber ら (1992) の結果からラットの NOAEL を 1000 mg/kg bw/day と判断していた（RfC の導出に採用）。テキサス州環境質委員会は、テキサノールの急性影響に関して、O'Donoghue (1984) の結果から NOAEL を 1,000 mg/kg/day とし、吸入に換算して不確実係数を適用し、急性影響の参照値 (Rev) としてガス状濃度で 3,400  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ミスト状の濃度で 13,000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、健康影響スクリーニング値としてガス状濃度で 1,000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を設定していた。慢性影響については、Faber ら (1992) の結果から NOAEL を 1,000 mg/kg/day とし、吸入に換算して不確実係数を適用し、慢性影響の参照値 (Rev) としてガス状濃度で 1,300  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ミスト状の濃度で 5,400  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、健康影響スクリーニング値としてガス状濃度で 390  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を設定していた。

各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
OECD (1993)	O'Donoghue(1984) 企業報告書	ラットで経口 15 日間	肝重量の増加	LOEL 1000 mg/kg/d NOEL 100 mg/kg/d	
	Faber(1992) 企業報告書	ラットで経口 51 日間	総合的な所見 (体重、臓器、生殖等)	NOAEL >1000 mg/kg/d	
ECB (2000)	同上	同上	同上	同上	
ECHA (2015)	Faber(1992) 企業報告書	ラットで経口 51 日間	総合的な所見 (体重、臓器、生殖等)	NOAEL >1000 mg/kg/d	
テキサス州環境質委員会 (2008)	O'Donoghue(1984) 企業報告書	ラットで経口 15 日間	肝重量の増加	NOAEL 1000 mg/kg/d (1000 では肝細胞損傷無のため)	急性影響スクリーニング値 1000 をガス吸入換算で 1035mg/m <sup>3</sup> 、UFs を 300、ハザード比 0.3 から 1mg/m <sup>3</sup>
	Faber(1992) 企業報告書	ラットで経口 51 日間	総合的な所見 (体重、臓器、生殖等)	NOAEL >1000 mg/kg/d	慢性影響スクリーニング値 1000 をガス吸入換算で 1336mg/m <sup>3</sup> 、UFs を 1000、ハザード比 0.3 から 390µg/m <sup>3</sup>

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

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) 試験の結果に対して、カナダ保健省は肺への影響から LOEC 420 mg/m<sup>3</sup>、デンマーク環境省は LOAEC 420 mg/m<sup>3</sup> と判断している。肺への影響としては、肺の間質性炎症が雌ラットで 420 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> からその発生率がさらに上昇し、5910 mg/m<sup>3</sup> からグレードの悪化が観察されていた。また、肺泡マクロファージの蓄積も、420 mg/m<sup>3</sup> から濃度に依存して増大し、1480 mg/m<sup>3</sup> からさらに増大し、5910 mg/m<sup>3</sup> からグレードの悪化が観察されていた。従って、カナダ保健省同様に、420 mg/m<sup>3</sup> は LOEC と判断するのが妥当と考えられる。肝臓への影響について、肝臓重量の増加 (肝腫脹) にともなう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/m<sup>3</sup> と考えられた。デンマーク環境省も、肝臓への影響 (雌ラットの肝臓重量の増加にもともなう血液パラメータの変化) では NOAEL を 420 mg/m<sup>3</sup> と判断している。以上より、肝臓への影響と肺の間質性炎症の悪化を考慮し、亜慢性毒性試験における NOAEL を 420 mg/m<sup>3</sup> と判断した (RfC の導出に採用)。

なお、詳細は不明であるが、ラットの 2 年間の吸入曝露試験 (10 ppm (120 mg/m<sup>3</sup>)、30 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>)、150 ppm (1800 mg/m<sup>3</sup>)、700ppm (8400 mg/m<sup>3</sup>) ) において、肝臓重量の増加が 12 ヶ月曝露以降の 150 ppm (1800 mg/m<sup>3</sup>) 以上の雌ラットで観察されており、24 ヶ月曝露

では雌ラットの 30 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>) 以上の曝露群で鼻腔の好酸球の有意な増加が観察されている (Dow Corning Corporation, 2004)。また、おそらくこの研究を報告したものと思われるが、Plotzke et al (2005)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/m<sup>3</sup>) 以上と雌ラットの 700ppm(8400 mg/m<sup>3</sup>)、12ヶ月曝露では雌雄ラットの 150 ppm(1800 mg/m<sup>3</sup>) 以上、24ヶ月曝露では雄ラットの 700ppm(8400 mg/m<sup>3</sup>)と雌ラットの 150 ppm(1800 mg/m<sup>3</sup>) 以上と報告されている。6ヶ月曝露における雄ラットの 30 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>) での肝臓重量の増加は、12ヶ月以降ではみられておらず、一過性の可能性がある。また、12ヶ月以降の雌ラットでは 150 ppm (1800 mg/m<sup>3</sup>) 以上で肝臓重量の増加が観察されており、雌ラットの NOAEL は 360 mg/m<sup>3</sup> と考えられる。以上のことから、雌ラットの 30 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>) 以上の曝露群で鼻腔の好酸球の有意な増加から、120 mg/m<sup>3</sup> が慢性毒性試験における NOEL と考えられる。但し、これらの詳細は不明であるため、RfC 導出のキー研究には用いないこととする。

#### 各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
カナダ保健省 (2008)	Burns-Naas et al (2002)	ラットで 13 週間吸入	軽微で局所的な肺の間質性炎症	LOEC 35 ppm (420 mg/m <sup>3</sup> )	
ドイツ環境庁 (2011)	Jean et al (2015)	ラットで 2 年間吸入	鼻腔上皮の炎症性病変	NOAEL 150 mg/m <sup>3</sup> (10 ppm)	D5 の知見を採用 一般環境の IAQ 指針値 LOAEL600 mg/m <sup>3</sup> を曝露補正で 107 mg/m <sup>3</sup> 種差 2.5、個体差 10、合計 25 のアセスメント係数 GVII:107/25=4.28→4 mg/m <sup>3</sup> GVI:107/25/10=0.43→0.4 mg/m <sup>3</sup>
デンマーク環境省 (2014)	Dow (1995a)→Burns-Naas et al (2002)に論文化	ラットで 13 週間吸入	軽微で局所的な肺の間質性炎症	LOAEC 420 mg/m <sup>3</sup>	HMDS の LOAEC 140 mg/m <sup>3</sup> を採用 曝露補正で 25 mg/m <sup>3</sup> 種差 2.5、個体差 10、LOAEL で 10 の計 250 25/250=0.1 mg/m <sup>3</sup> を耐容濃度 (TC)、大気の寄与分を 10%として 0.01 mg/m <sup>3</sup> を C-value に提案
OARS (2014)	Dow (2004), Plotzke et al (2005)	ラットで 2 年間	腎臓重量の増加、慢性的な腎症の悪化 (詳細不明)	NOAEL 1800 mg/m <sup>3</sup> (150 ppm)	NOAEL 150 ppm、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、職業曝露限界値として 8-h TWA 10 ppm

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)

D5の吸入曝露の影響について、ドイツ連邦環境庁は、ラットの2年間吸入曝露試験結果 (Jean et al., 2015) における鼻腔上皮の炎症性病変から LOAEL を 600 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm) としている。この研究では、150 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)、600 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm)、2400 mg/m<sup>3</sup> (160 ppm) の曝露濃度で実験が行われており、150 mg/m<sup>3</sup> が NOAEL と判断される (RfC の導出に採用)。デンマーク環境省は、ラットの13週間吸入曝露試験 (Dow, 1995b) における肝臓への影響から NOAEC 440 mg/m<sup>3</sup> としているが、長期間曝露におけるより低濃度での鼻腔への影響を RfC 導出のキー研究とする。

各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
カナダ保健省 (2008)	Siddiqui et al., (2007)	ラットの次世代生殖曝露	母と仔の肺動脈血管の石灰化	LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> (30 ppm)	
ドイツ環境庁 (2011)	Jean et al (2015)	ラットで2年間吸入	鼻腔上皮の炎症性病変	NOAEL 150 mg/m <sup>3</sup> (10 ppm)	一般環境の IAQ 指針値 LOAEL600 mg/m <sup>3</sup> を曝露補正で 107 mg/m <sup>3</sup> 種差 2.5、個体差 10、合計 25 のアセスメント係数 GVII:107/25=4.28→4 mg/m <sup>3</sup> GVI:107/25/10=0.43→0.4 mg/m <sup>3</sup>
デンマーク環境省 (2014)	Dow (1995b)	ラットで13週間吸入	肝臓への影響 (肝臓重量増加、γ-GT 活性の増加と血中カルシウム濃度の減少)	NOAEC 440 mg/m <sup>3</sup>	HMDS の LOAEC 140 mg/m <sup>3</sup> を採用 曝露補正で 25 mg/m <sup>3</sup> 種差 2.5、個体差 10、 LOAEL で 10 の計 250 25/250=0.1 mg/m <sup>3</sup> を耐容濃度 (TC)、大気の寄与分を 10% として 0.01 mg/m <sup>3</sup> を C-value に提案

6) プロピレングリコール (CAS 57-55-6)

ATSDR、オランダ健康協議会、OECD の SIDS、ECHA のいずれにおいても、Suber et al (1989) が唯一のキー研究であった。但し各機関で評価が異なっており、ATSDR は鼻腔の出血から LOAEL を 160 mg/m<sup>3</sup> として MRL を導出している。一方、鼻腔の出血は、プロピレングリコールの脱水作用による可能性が指摘されており、原著者や OECD の SIDS では鼻の出血を重要視していなかった。

オランダ健康協議会は、気道粘膜の杯細胞増加をエンドポイントにして NOAEL を 160 mg/m<sup>3</sup> (51 ppm) とし、職業曝露の許容濃度を導出していた。Suber et al (1989) によると、鼻腔組織の評価において、杯細胞数の増加や杯細胞中のムチン含有量の増加が雌雄の 1000 mg/m<sup>3</sup> および 2200 mg/m<sup>3</sup> の曝露群で観察されており、気道上皮の肥大が生じていると考えられた。杯細胞数



の増加は、鼻腔後方、鼻中隔の内層、外側壁、鼻甲介でも観察された。

以上より、気道粘膜における肺細胞の増加を考慮し、亜慢性毒性試験における NOAEL を 160 mg/m<sup>3</sup> と判断した (RfC の導出に採用)。

#### 各研究機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
ATSDR (2008)	Super et al (1989)	ラットで 13 週間吸入	鼻腔の出血	LOAEL 160 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL 160 mg/m <sup>3</sup> を曝露補正して 28.6 mg/m <sup>3</sup> 、LOAEL で 10、種差 10、個体差 10 の不確実係数から 29 μg/m <sup>3</sup> を MRL
オランダ健康協議会(2007)	Super et al (1989)	ラットで 13 週間吸入	気道粘膜の杯細胞増加	NOAEL 160 mg/m <sup>3</sup>	個体差 3 の不確実係数を適用した 50 mg/m <sup>3</sup> を職業性曝露の許容濃度
OECD (2001)	Super et al (1989)	ラットで 13 週間吸入	体重増加の抑制	NOEL 1000 mg/m <sup>3</sup>	
ECHA (2016)	Super et al (1989)	ラットで 13 週間吸入	鼻腔の出血	LOAEL 160 mg/m <sup>3</sup>	
			体重増加の抑制	NOAEL 1000 mg/m <sup>3</sup>	

#### 7) 1,3-ブタンジオール (CAS 107-88-0)

吸入曝露に関するデータは極めて限られており、有害性評価を行った国内外の機関はなかった。経口曝露に関しては、JECFA と ECHA が有害性評価を行っており、イヌに 0、0.5、1、3%の濃度で 2 年間混餌投与した実験 (Scala and Paynter, 1967) が報告されていた。3%群でも影響がみられなかったことから、3%の濃度 (750 mg/kg 体重/日以上) を NOAEL としている。ラットでは同様の実験で 5000 mg/kg 体重/日の NOAEL が報告されているが、JECFA と同様にイヌの NOAEL を採用する (RfC の導出に採用)。

#### 各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
JECFA (1979)	Scala and Paynter (1967)	イヌで 2 年間経口	体重、臓器重量、組織検査、血液パラメータなどで影響が観察されなかった	NOAEL 750 mg/kg/d	ADI を 0~4 mg/kg/d に設定
ECHA (2016)	Scala and Paynter (1967)	イヌで 2 年間経口	体重、臓器重量、組織検査、血液パラメータなどで影響が観察されなかった	NOAEL 750 mg/kg/d	

		ラットで 2年間経 口	体重、臓器重量、組織 検査、血液パラメータ などで影響が観察され なかった	NOAEL 5000 mg/kg/d	
--	--	-------------------	--	-----------------------	--

#### 8) 酢酸エチル (CAS 141-78-6)

各機関の評価結果をまとめると、キー研究は2つとなる (Christoph et al., 2003; Hansen et al., 1996)。これらの試験ではラットの13週間吸入曝露試験から、LOAEL 350 ppm (体重増加の抑制) 及び LOEAL 350 ppm (嗅上皮の変性) が得られている (RfCの導出に採用)。

#### 各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
環境省 (2012)	Christoph et al (2003)	ラットで13 週間吸入	体重増加の抑 制	LOAEL 1280 mg/kg/d	
	Hansen et al (1996)	ラットで13 週間吸入	嗅上皮の変性	LOAEL 1280 mg/kg/d	
ドイツ環 境庁 (2014)	Study report (1998) (Hansen et al (1996)と同じ)	ラットで13 週間吸入	嗅上皮の変性	LOAEL 1280 mg/kg/d	一般環境のIAQ指針値 LOAEL 1280 mg/m <sup>3</sup> を曝 露補正で229 mg/m <sup>3</sup> 、試験 期間2、種差1、個体差 10、子供の感受性2の合計 40のアセスメント係数 GVII:229/40=5.7→6 mg/m <sup>3</sup> GVI:229/40/10=0.57→0.6 mg/m <sup>3</sup>
ECHA (2016)	Study report (1998) (Hansen et al (1996)と同じ内 容)	ラットで13 週間吸入	嗅上皮の変性	LOAEL 1280 mg/kg/d	
EC (2008)	Christoph et al (2003) (TWA のサポート研 究)	ラットで13 週間吸入	体重増加の抑 制	LOEL 1280 mg/kg/d	ヒトのボランティア4時間 曝露で400 ppmで有意な刺 激作用が生じず8h-TWAを 200 ppm (734 mg/m <sup>3</sup> )
OECD (2002)	Christoph et al (1998) (Study report (1998)及 び (Hansen et al (1996)と同じ 内容)	ラットで13 週間吸入	嗅上皮の変性	LOEL 1280 mg/kg/d	

9) 酢酸ブチル(CAS 123-86-4)

いずれの評価機関においても、ラットに 13 週間吸入曝露した試験結果 (Bernard et al., 1996; David et al., 2001) から、体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死をエンドポイントとした NOAEC 2,400 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) がキー研究に採用されていた。Saillenfait et al (2007)のラットにおける生殖発生毒性試験の結果から得られた NOAEC は 500 ppm であり、上記の NOAEL と同じであった。最も信頼できる NOAEL は、ラットの亜慢性毒性試験から得られた NOAEC 2,400 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) であった (RfC の導出に採用)。

各機関の評価結果

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
オランダ健康協議会(2001)	Bernard et al (1996)	ラットで 13 週間吸入	体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死	NOAEC 2662 mg/m <sup>3</sup>	種差 3、個体差 3、亜慢性 2 で計 12 の不確実係数を適用した 150 mg/m <sup>3</sup> (30 ppm) を職業性曝露の許容濃度
CICAD (2005)	Bernard et al., 1996; David et al., 2001 (Bernard et al., 2001 を論文化)	ラットで 13 週間吸入	体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死	NOAEC 2400 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 2400 mg/m <sup>3</sup> を曝露補正した 428.6 mg/m <sup>3</sup> に種差 10、個体差 10、亜慢性 10 の計 1000 の不確実係数を適用した 0.4 mg/m <sup>3</sup> を耐容濃度 (TC)
ECHA (2016)	Bernard et al., 1996; David et al., 2001	ラットで 13 週間吸入	体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死	NOAEC 2400 mg/m <sup>3</sup>	
	Hackett et al (1983); Saillenfait et al(2007)	ラットで吸入での生殖発生試験	母ラットの体重減少	NOAEC 2400 mg/m <sup>3</sup>	
TCEQ (2015)	Bernard et al., 1996; David et al., 2001	ラットで 13 週間吸入	体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死	NOAEL 2400 mg/m <sup>3</sup>	慢性参照値 NOAEL 500 ppm を曝露補正で 89.3 ppm、種差 3、個体差 10、亜慢性 1、不完全なデータベース 3 の計 90 の不確実係数を適用した 0.99 ppm (4,700 µg/m <sup>3</sup> ) を 慢性参照値 慢性スクリーニング値 慢性参照値 4,700 µg/m <sup>3</sup> にハザード比 0.3 を適用した 1400 µg/m <sup>3</sup>
OECD (2001)	David et al., 2001	ラットで 13 週間吸入	体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死	NOAEC 2400 mg/m <sup>3</sup>	

## 1.1. RfC の導出

個々の物質の有害性評価結果に基づいて、健康リスク評価値（Reference Concentration: RfC）を導出した。有害性評価の方法は、拙著の方法を用いた（Azuma et al., 2007; Azuma et al., 2016）。影響量に対して、反復曝露から連続曝露への補正、不確実係数の適用を行って RfC を導出した。不確実係数としては、初期リスク評価であるため、LOAEL を用いた場合は 10、曝露期間については（出典 1）に基づき、種差については 10、個体差 10 とした。これらの数値は、初期評価として、リスクの取りこぼしがないように安全側の不確実係数を用いた。詳細リスク評価を行う際には、LOAEL に対する不確実係数、種差、個体差に対する不確実係数について、感受性、作用機序、体内動態などに基づいて見直す必要がある。

表 1.1-1 室内環境汚染物質の RfC 一覧

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				RfC ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	キー研究
						1	2	3	4		
2-EH	NOAEL	吸入	8	ヒト	目の刺激影響（瞬目頻度増加）	1	10	1	10	80	Kiesswetter et al. (2005)
TXIB	NOAEL	経口	30	ラット	肝重量の増加、血液生化学パラメータの変化	1	10	10	10	100	厚生省(1995)
テキサノール	NOAEL	経口	1000	ラット	肝組織への影響	1	10	10	10	3300	Faber et al. (1992) supported by O'Donoghue (1984)
D4	NOAEL	吸入	420	ラット	肝臓への影響と肺の間質性炎症の悪化	1	3	10	10	250	Burns-Naas et al (2002)
D5	NOAEL	吸入	150	ラット	鼻腔上皮の炎症性病変	1	1	10	10	268	Jean et al (2015)
プロピレングリコール	NOAEL	吸入	160	ラット	気道粘膜の杯細胞増加	1	3	10	10	95	Suber et al (1989)
1,3-ブタンジオール	NOAEL	経口	750	イヌ	体重、臓器重量、組織検査、血液パラメータ等で影響がみられなかった	1	1	10	10	25000	Scala and Paynter (1967)
酢酸エチル	LOAEL	吸入	1280	ラット	嗅上皮の変性、体重増加の抑制	10	3	10	10	76	Christoph et al (2003); Hansen et al (1996)
酢酸ブチル	NOAEL	吸入	2400	ラット	体重増加の抑制、運動活性低下、軽微な嗅上皮の壊死	1	3	10	10	1429	Bernard et al., 1996; David et al., 2001

\* 吸入 ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ). 経口 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ).

\*\* UF1: LOAEL to NOAEL extrapolation. UF2: Extrapolation across durations. UF3: Interspecies extrapolation UF4: Intraspecies extrapolation.