

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

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

気道障害性にかかる情報収集及び優先順位判定

分担研究者 東 賢一 近畿大学医学部 准教授

研究要旨

2000 年前後に 13 の室内空気汚染物質に対して室内濃度指針値が策定されて以降、新たな室内空気汚染の問題が懸念されてきたことなどから、室内濃度指針値の見直し等の議論が進められている。本研究では、国立衛研による全国規模での実態調査で報告された化学物質とともに、潜在的に室内環境におけるリスクが高いと想定される経気道曝露の蓋然性が高いと判断された化学物質について、有害性情報を網羅的に収集し、有害性評価を実施している。また、諸外国における室内空気質規制の情報をあわせて収集し、日本における優先取組リストを作成する際の参考情報とする。諸外国における取り組みは、室内空気質ガイドラインの作成に重点が置かれている。目標となる気中濃度を設定し、それを目指した発生源対策等を行うアプローチである。とりわけドイツ連邦環境庁は、継続的に室内空気質ガイドラインを設定しており、ホルムアルデヒドのガイドラインのアップデートを行った。また、フランスではエチルベンゼンの室内空気指針値を新設した。世界保健機関（WHO）欧州では、近年のエビデンスに基づいて空気質ガイドラインの改訂／新設に関する優先付けを実施し、喫緊に再評価（改訂）が必要な物質（グループ 1）として粒子状物質、オゾン、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素をあげている。日本の実態に基づいた健康リスクベースの優先取組リストを作成するために、これまでの全国調査で高頻度高濃度検出された揮発性有機化合物を中心に有害性情報を収集し、初期リスク評価を行った。平成 28 年度は、n-ブタノール、d-リモネン、 $\alpha$ -ピネン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを評価した。初期リスク評価の結果、MOE が小さく詳細な調査が必要（優先度 A）と判定された物質は、冬期の新築住宅のジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、 $\alpha$ -ピネンであった。

A. 研究目的

1997 年から 2002 年にかけて、13 の室内空気汚染物質に対して室内濃度指針値が策定された。その後、建材等に使用される化学物質の代替や準揮発性有機化合物と呼ばれる揮発性の低い物質による室内空気汚染が懸念されてきたことなどから、2012 年にシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（シックハウス検討会）が再開され、室内濃度指針値の見直しあるいは対象物質の追加に関する議論が進められている。その中で、研究代表

者の神野らによって、全国規模での室内環境汚染物質の実態調査が進められ、近年における室内環境汚染の実態の変化が明らかになってきた。具体的には、これまで室内濃度指針値が策定されていない 2-エチルヘキサノール、テキサノール、TXIB、環状シロキサン類、グリコールエーテル類、酢酸エステル類などが高頻度または高濃度で検出された。そこで、これらの調査で得られた居住者の曝露情報をもとに、室内空気汚染物質の有害性評価と健康リスクの初期評価を実施し、優先的に対応

すべき化学物質のリスト化を行う必要がある。

そこで本研究では、前述の全国規模での実態調査で報告された化学物質とともに、潜在的に室内環境におけるリスクが高いと想定される経気道曝露の蓋然性が高いと判断された化学物質について、有害性情報を網羅的に収集し、有害性評価を実施する。また、曝露情報が得られている化学物質に対しては、健康リスクの初期評価を実施し、リスクの大きさを判定する。なお、諸外国における室内空気質規制の情報をあわせて収集し、日本における優先取組リストを作成する際の参考情報とする。

## B. 研究方法

### B.1 諸外国の室内空気質規制

国際機関や国内外の室内環境規制に関する報告書、関連学会の資料、関連論文をインターネットおよび文献データベースで調査した。近年、主だった活動が見受けられた世界保健機関欧州地域事務局（WHO 欧州）、ドイツ、フランス、カナダを主な調査対象国とした。

### B.2 室内環境化学物質の有害性及び初期リスク評価

室内環境化学物質に関して、刺激性や感作性、一般毒性、神経毒性、免疫毒性、生殖発生毒性、発がん性等に関する有害性情報およびこれらの有害性に関する量反応関係に関する科学的知見が記載された国際機関や諸外国の評価文書等を網羅的に収集するとともに、Pubmed や TOXLINE 等のデータベース検索を行い、各物質の有害性情報をとりまとめた。特に、各物質の評価値の導出に必要なエンドポイント及び NOEL や LOEL 等の情報収集を行った。

平成 28 年度は平成 27 年度に引き続き、国立衛研におけるこれまでの全国調査で高頻度高濃度検出された揮発性有機化合物を中心に、気道障害性等に係る有害性や量反応関係等に関する情報を収集した。平成 28 年度の調査対象物質は、*n*-ブタノール、メチルイソブチルケトン、*d*-リモネン、 $\alpha$ -ピネン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコ

ールモノメチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテルの 8 物質とした。

得られた有害性情報から有害性評価を行い、健康リスク評価値（RfC: Reference Concentration）を導出した。RfC は、Critical effect level の影響濃度（NOEL や LOEL）に対して、反復曝露から連続曝露への補正や不確実係数の適用を行って導出した。不確実係数としては、初期リスク評価であるため、LOEL を用いた場合は 10、曝露期間については動物種と平均寿命から算出した値<sup>1,2</sup>、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ている。

なお今後、詳細リスク評価を行う際には、LOEL 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、体内動態等を詳細に評価し、必要に応じて改めて検討を行い、室内濃度指針値の策定に結びつけることができる。本研究で採用した RfC は、優先取組リストを作成するうえで、迅速に健康リスクの初期評価を実施するために用いられる。

RfC の導出後、2011 年度から国立衛研で実施している全国調査結果をもとに、曝露余裕度（MOE: Margin of Exposure）を算出して初期リスク評価を行った。RfC の導出と MOE の算出にあたっては、本研究者の既報の方法<sup>1,2</sup>を用いた。なお、北米諸国では曝露余裕度（MOE: Margin of Exposure）、欧州諸国では安全余裕度（MOS: Margin of Safety）と異なる呼称が使用されているが、Critical effect level を導出して曝露レベルと対比し、そのマージン（余裕度）を評価してリスクを判定する手法は共通であり、MOE を算出して初期リスク評価を行う方法は、近年さまざまな環境汚染物質の健康リスク評価で用いられている。

（倫理面での配慮）

本研究は、公表されている既存資料を中心とした情報収集を行った後、それらの整理を客観的におこなうものであり、特定の個人の

プライバシーに係わるような情報を取り扱うものではない。資料の収集・整理にあたっては、公平な立場をとり、事実のみにもとづいて行う。本研究は、動物実験および個人情報を扱うものではなく、研究倫理委員会などに諮る必要のある案件ではないと判断している。

## C. 研究結果及び考察

### C.1 諸外国の室内空気質規制

世界保健機関 (WHO) の室内空気質ガイドライン、ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン、フランス環境労働衛生安全庁 (ANSES) の室内空気指針値、カナダ保健省の室内空気指針値に関する情報を収集した。

WHO 欧州は、近年のエビデンスに基づいて、空気質ガイドラインの改訂/新設に関する優先付けを実施し、2016年に公表した。喫緊に再評価 (改訂) が必要な物質 (グループ1) としては、粒子状物質、オゾン、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素があげられた。この次に再評価が必要な物質としては (グループ2)、カドミウム、クロム、鉛、ベンゼン、ダイオキシン類、多環芳香族炭化水素があげられた。さらにこの次に再評価が必要な物質としては (グループ3)、ヒ素、マンガン、白金、バナジウム、ブタジエン、トリクロロエチレン、アクリロニトリル、硫化水素、塩化ビニル、トルエン、ニッケルがあげられた。当面再評価が不要な物質としては (グループ4)、水銀、アスベスト、ホルムアルデヒド、スチレン、テトラクロロエチレン、二硫化炭素、フッ化物、ポリ塩化ビフェニル、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタンがあげられた。

ドイツ連邦環境庁はホルムアルデヒドの室内空気質ガイドラインをアップデートしたが、WHOの室内空気質ガイドラインと同じ値 (0.1 mg/m<sup>3</sup>: 30分間値かつ1日の天井値) を設定した。フランス環境労働衛生安全庁は、エチルベンゼンの室内空気指針値を新たに設定 (短期 22 mg/m<sup>3</sup>、長期 1.5 mg/m<sup>3</sup>) した。カナダ保健省では 2016 年度にアップデートされた室内空気質ガイドラインはなかった。

### C.2 室内環境化学物質の有害性及び初期リスク評価

網羅的に収集した有害性情報をもとに、n-ブタノール、d-リモネン、 $\alpha$ -ピネン、プロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME)、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (PGMEA)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル (DEGME)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DEGEE) の RfC を導出した (表 1 1-1)。メチルイソブチルケトンについては、まだデータ収集を継続しており、次年度にとりまとめを延長した。

導出した RfC をもとに、上述の化学物質の室内濃度に対して MOE を算出した (表 1 2-1)。曝露濃度は、初期リスク評価であることから、各実態調査の最大濃度を用いた。MOE が 1 未満 (優先度 A) であれば、詳細な調査が必要であると判断される。MOE が 1 以上 10 未満 (優先度 B) であれば、さらなる情報収集が必要と判断される。MOE が 10 以上 (優先度 C) であれば、情報収集の必要がないと判断される<sup>2)</sup>。

得られた MOE の値から、調査時期及び新築/既築別に今後の調査の優先度を表 1 2-2 にまとめた。

優先度 A の物質は、既築住宅では得られなかった。新築住宅では、冬期のジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、 $\alpha$ -ピネンであった。

優先度 B の物質は、既築住宅では $\alpha$ -ピネン (夏期、冬期) であった。新築住宅では、冬期のジエチレングリコールモノメチルエーテルであった。

優先度 C の物質は、既築住宅ではプロピレングリコールモノメチルエーテル (夏期、冬期)、d-リモネン (夏期、冬期) であった。新築住宅では、冬期のプロピレングリコールモノメチルエーテルと d-リモネンであった。

## D. 総括

諸外国における取り組みは、室内空気質ガイドラインの作成に重点が置かれている。目標となる気中濃度を設定し、それを目指した発生源対策等を行うアプローチである。とりわけドイツ連邦環境庁は、継続的に室内空気

質ガイドラインを設定しており、ホルムアルデヒドのガイドラインのアップデートを行った。また、フランスではエチルベンゼンの室内空気指針値を新設した。WHO 欧州では、近年のエビデンスに基づいて空気質ガイドラインの改訂／新設に関する優先付けを実施し、喫緊に再評価（改訂）が必要な物質（グループ1）として粒子状物質、オゾン、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素をあげている。

日本の実態に基づいた健康リスクベースの優先取組リストを作成するために、これまでの全国調査で高頻度高濃度検出された揮発性有機化合物を中心に有害性情報を収集し、初期リスク評価を行った。平成28年度は、n-ブタノール、d-リモネン、 $\alpha$ -ピネン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを評価した。初期リスク評価の結果、MOEが小さく詳細な調査が必要（優先度A）と判定された物質は、冬期の新築住宅のジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、 $\alpha$ -ピネンであった。

#### E. 参考文献

- 1) Azuma K, Uchiyama I, Ikeda K. The risk screening for indoor air pollution chemicals in Japan. *Risk Anal*, 27(6), 1623–1638, 2007.
- 2) Azuma K, Uchiyama I, Uchiyama S, et al. Assessment of inhalation exposure to indoor air pollutants: Screening for health risks of multiple pollutants in Japanese dwellings. *Environ Res*, 145, 39–49, 2016.

#### F. 研究業績等（著者氏名・発表論文・学協会誌名・発表年（西暦）・巻号（最初と最後のページ））

##### 1. 論文発表

- 1) Azuma K, Ikeda K, Kagi N, Yanagi U, Osawa H. Evaluating prevalence and risk factors of building-related symptoms among office workers: Seasonal characteristics of

symptoms and psychosocial and physical environmental factors. *Environ Health Prev Med*, in press, 2017.

- 2) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. *Proceedings of the 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, 2016, ID168, 7 pages.
- 3) Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*; 11(12): e0168006, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0168006.
- 4) Azuma K, Kouda K, Nakamura M, Fujita S, Tsujino Y, Uebori M, Inoue S, Kawai S. Effects of inhalation of emissions from cedar timber on psychological and physiological factors in an indoor environment. *Environments*; 3(4):37, 2016. doi:10.3390/environments3040037.
- 5) Bamba I, Azuma K. Psychological and physiological effects of Japanese cedar indoors after calculation task performance. *Journal of the Human-Environment System*; 18(2):33–41, 2016.
- 6) 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学*; 25(2), in press, 2017.

##### 2. 学会発表

- 1) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. *14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Ghent, Belgium, 3–8 July, 2016.
- 2) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to cyclic dimethylsiloxanes, glycols, and acetic

esters in indoor environments. 28th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference, Rome, Italy, 1-4 September 2016.

- 3) 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. 第 25 回日本臨床環境医学会学術集会, 郡山, 2016 年 6 月 17 日.
- 4) 東 賢一. 住環境における健康リスク要因とそのマネジメント. 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017 年 3 月 26 日・28 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)  
予定なし

## 調査結果（１） 諸外国の室内空気質規制

### 1. 世界保健機関のガイドライン

世界保健機関（WHO）が空気質ガイドラインを今後アップデートするにあたり、近年のエビデンスのレビューを2015年に実施し、10月にボンで開催された専門家会合での評価結果を公表した（WHO, 2016）。表1にその結果を示す。喫緊に再評価が必要なグループ1の物質は、粒子状物質（特にPM<sub>2.5</sub>）、オゾン、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素であった。再評価が強く推奨されるグループ2の物質は、カドミウム、クロム、鉛、ベンゼン、ダイオキシン類、多環芳香族炭化水素類（ベンゾ-a-ピレン）であった。その次に再評価が必要（再評価のエビデンスが存在）なグループ3の物質は、ヒ素、マンガン、白金、バナジウム、ブタジエン、トリクロロエチレン、アクリロニトリル、硫化水素、塩化ビニル、トルエン、ニッケルであった。再評価が不要と判断されたグループ4の物質は、水銀、石綿、ホルムアルデヒド、スチレン、テトラクロロエチレン、二酸化硫黄、フッ化物、ポリ塩化ビフェニル、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタンであった。

表1 空気質ガイドラインを今後アップデートするにあたってのエビデンスの評価結果

<i>Recent evidence justifies re-evaluation</i> <i>(Group 1)</i>	<i>Recent evidence justifies re-evaluation</i> <i>(Group 2)</i>	<i>Recent evidence justifies re-evaluation</i> <i>(Group 3)</i>	<i>Recent evidence does not justify need for re-evaluation</i> <i>(Group 4)</i>
Particulate Matter	Cadmium	Arsenic	Mercury
Ozone	Chromium	Manganese	Asbestos
Nitrogen dioxide	Lead	Platinum	Formaldehyde
Sulfur dioxide	Benzene	Vanadium	Styrene
Carbon monoxide	PCDDs & PCDFs	Butadiene	Tetrachloroethylene
	PAHs*	Trichloroethylene	Carbon disulfide
		Acrylonitrile**	Fluoride
		Hydrogen sulfide	PCBs
		Vinyl chloride	1,2-dichloroethane
		Toluene	Dichloromethane
		Nickel	

### 2. ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

昨年度以降にアップデートされた室内空気質ガイドラインは、ホルムアルデヒドであった（IRK, 2016a）。昨年度キシレンのガイドラインが追加されたが、詳細な報告が間に合わなかったため、以下にキシレン（IRK, 2015）とホルムアルデヒド（IRK, 2016b）の室内空気質ガイドラインのキー研究とガイドラインを表2に示す。

表2 ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン  
(平成27年度神野班分担報告書キシレン以降)

物質	キー研究	指針値	Ref.
キシレン (2015)	ラットの神経影響 LOAEL 440 mg/m <sup>3</sup> 時間補正(6hr・5d) 曝露期間 2 種差 2.5、個体差 10 子どもの呼吸量 2	・指針値 II (LOAEL より導出) 0.8 mg/m <sup>3</sup> ・指針値 I 0.1 mg/m <sup>3</sup> (0.8/10→0.1)	Korsak et al (1992) Pol J Occup Med Environ Health 5:27-33 Korsak et al (1994) Int J Occup Med Environ Health 7:155-166
ホルムアル デヒド (2016)	ヒトの感覚刺激 NOAEL 0.63 mg/m <sup>3</sup> 個体差 5	指針値 I 0.1 mg/m <sup>3</sup> (30 分間値かつ 1 日の天井値)	Lang et al (2008) Regul Toxicol Pharmacol 50:23-36
	ラットの発がん影響 からヒトに外挿	非喫煙者 0.1mg/m <sup>3</sup> で 3×10 <sup>-7</sup> の 過剰発がんリスク (非線形モデル)	Conolly et al (2004) Toxicol Sci 82:279-296

※指針値 II (RWII) は、既知の毒性および疫学的な科学的知見に基づき定められた値であり、不確実性が考慮されている。RWII を越えていたならば、特に、長時間在住する感受性の高い居住者の健康に有害となる濃度として、即座に濃度低減のための行動を起こすべきと定義されている。指針値 I (RWI) は、長期間曝露したとしても健康影響を引き起こす十分な科学的根拠がない値である。従って、RWI を越えていると、健康上望ましくない平均的な曝露濃度よりも高くなるため、予防のために、RWI と RWII の間の濃度である場合には行動する必要があると定義されている。RWI は、RWII に不確実係数 10 を除した値、つまり RWII の 10 分の 1 の値が定められている。不確実係数 10 は慣例値を使用している。RWI は、改善の必要性を示す値としての役割を果たすことができる。可能であれば、RWI の達成を目指すのではなく、それ以下の濃度に維持することを目指すべきであるとされている。

### 3. フランス環境労働衛生安全庁 (ANSES)

フランスでは室内空気指針値 (VGAI) が定められている (ANSES, 2016a)。昨年度以降にアップデートされた室内空気質ガイドラインは、エチルベンゼン (ANSES, 2016b) であった。以下にエチルベンゼンの室内空気指針値を表 3 に示す。

表3 フランスにおける室内空気指針値のまとめ

物質	キー研究	指針値	Ref.
エチルベン ゼン (2016)	ラットにおける難聴 (聴覚閾値 移動) BMCL <sub>1SD</sub> = 81.10 μmol/L BMCL <sub>HEC</sub> = 154.26 ppm	短期 VGAI (24 時間) 22 mg/m <sup>3</sup>	Cappaert et al (2000) J Assoc Res Otolaryngol 1:292-299.
	ラットの内耳のコルチ器官の有 毛細胞の損失 BMC <sub>0.5L90</sub> = 119.7 ppm BMC <sub>0.5L90 HEC ADJ</sub> = 25.6ppm 不確実係数 75 (種差 2.5, 個体差 10, 曝露期間 3)	長期 VGAI (1 年以上) 1.5 mg/m <sup>3</sup>	Gagnaire et al (2008) Arch Toxicol 81:127- 143.

#### 4. カナダ保健省

カナダ保健省では、昨年度以降にアップデートされた室内空気質ガイドラインはなかった (Health Canada, 2016)。

#### 参考文献

ANSES (2016a) Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur (VGAI). available at <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>, accessed at 14 January 2017.

ANSES (2016b) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur, L'éthylbenzène, Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective.

Health Canada (2016) Residential Indoor Air Quality Guidelines. available at <http://healthycanadians.gc.ca/healthy-living-vie-saine/environnement-environnement/air/guidelines-lignes-directrices-eng.php>, accessed at 14 January 2017.

IRK (2015) Richtwerte für Dimethylbenzole in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 58:1378–1389.

IRK (2016a) Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte. available at <http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/ausschuss-fuer-innenraumrichtwerte-vormals-ad-hoc#textpart-1>, accessed at 14 January 2017.

IRK (2016b) Richtwert für Formaldehyd in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 59:1040–1044.

WHO Europe (2016) WHO Expert Consultation: Available evidence for the future update of the WHO Global Air Quality Guidelines (AQGs). Meeting report. Bonn, Germany, 29 September-1 October 2015, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.



## 調査結果（２）室内環境化学物質の有害性評価

下記に示した7物質について、有害性評価を行った国際機関や国内外の関連機関等の評価文書や規制情報等を収集し、有害性評価に関する書誌情報等の整理を行った。なお、メチルイソブチルケトンについては情報収集中であり、とりまとめを平成29年度に行うこととした。

<調査対象物質>

・グリコールエーテル／エステル類

プロピレングリコールモノメチルエーテル (Propylene Glycol Monomethyl Ether: CAS 107-98-2)

ジエチレングリコールモノメチルエーテル (Diethylene Glycol Monomethyl Ether: CAS 111-77-3)

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Diethylene Glycol Monoethyl Ether: CAS 111-90-0)

プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate: CAS 108-65-6)

・テルペン類

d-リモネン (*d*-Limonene: CAS 5989-27-5)

$\alpha$ -ピネン ( $\alpha$ -Pinene: CAS 80-56-8)

・アルコール類

n-ブタノール (n-Butanol: CAS 71-36-3)

### 1. プロピレングリコールモノメチルエーテル (CAS 107-98-2)

プロピレングリコールモノメチルエーテルについて評価されている主な毒性は、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いる。毒性は相対的に低く、遺伝子傷害性はないと考えられており、発がん性試験の結果も陰性と報告されている。

#### 1) 米国環境保護庁 (USEPA) の総合リスク情報システム (IRIS)

ラット及びウサギに13週間吸入曝露した試験結果から、3,000 ppm 群のラット、ウサギで鎮静が最初の2週間にみられたことから、NOAELを1,000 ppm (3,678 mg/m<sup>3</sup>) とし、曝露状況で補正した658 mg/m<sup>3</sup>を不確実係数 (UF) の積300 (種差3、個体差10、短期間10) で除した2 mg/m<sup>3</sup>をリスク評価値 (RfC) に設定。3,000 ppm 群での肝臓重量の増加、肝細胞肥大は適応反応としている。

US EPA (1991): Integrated Risk Information System (IRIS). Propylene glycol monomethyl ether (PGME); CASRN 107-98-2.

(キー研究)

Landry TD, Gushow TS, Yano BL. (1983): Propylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 3: 627-630.

#### 2) カリフォルニア州環境保護庁 (CalEPA) による慢性影響のリスク評価

ラットに2年間吸入 (6時間/日、5日/週) 曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、NOAELを300 ppm とし、曝露状況で補正した54 ppmを

不確実係数 (UF) の積 30 (種差 3、個体差 10) で除した 2 ppm (7 mg/m<sup>3</sup>) をリスク評価値 (REL) に設定。

CalEPA (2000): Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Propylene glycol monomethyl ether. Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999).

(キー研究)

Ciezlak FS, Crissman JW, Stott WT, and Corley RA. (1998): Propylene glycol monomethyl ether: a two-year vapor inhalation chronic toxicity/oncogenicity study and evaluation of hepatic and renal cellular proliferation, P450 enzyme induction and protein droplet nephropathy in Fischer 344 rats. Dow Chemical Company, Midland, MI. (NTIS/OTS0573886、OTS0573887 が当該文書と思われるが、NTIS サイトに pdf ファイルがアップされていない。

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Ciezlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. Toxicol Pathol. 30: 570-579.

### 3) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の許容濃度

50~2,000 ppm を吸入曝露したヒトボランティア実験では、100 ppm 以上で一過性に臭気を感じ、より高濃度では臭気と流涙により耐えられなかったが、感覚消失は 1,000 ppm を吸入するまでみられなかったことから、TLV-TWA として 100 ppm を設定した。

ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th Edition. 1-Methoxy-2-propanol.

(キー研究)

Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR. (1970): Experimental human exposure to vapor of propylene glycol monomethyl ether. Experimental human exposure. Arch Environ Health. 20: 218-223.

### 4) 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、プロピレングリコールモノメチルエーテルについては、100、150 ppm を 2.5 時間吸入曝露したヒトボランティアでは、100 ppm では何の影響もなく、150 ppm では眼の自覚症状の訴えに軽度の増加がみられたが、眼刺激の客観的指標に影響はなかったことから、ヒトの眼刺激をエンドポイントに NOAEL 150 ppm とした報告があったことから、8 時間 TWA として 100 ppm を勧告した。

EC (1999): Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1-Methoxypropan-2-ol.

(キー研究)

Emmen HH, Prinsen MK, Hoogendijk EMG, aMuijser H. (1997): Human volunteer study with propylene glycol monomethyl ether. Potential eye irritation during vapour exposure. TNO Report

V97.116. Unpublished.

Emmen HH, Muijsers H, Arts JH, Prinsen MK. (2003): Human volunteer study with PGME: eye irritation during vapour exposure. *Toxicol Lett.* 140-141: 249-259.

#### 5) 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、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)。

プロピレングリコールモノメチルエーテルについては、ラットに2年間吸入曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、LOAEL を 1,000 ppm (3,600 mg/m<sup>3</sup>) とし、曝露状況の補正係数を 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 の不確実係数との積 280 で除した 10 mg/m<sup>3</sup> (≒12.8 mg/m<sup>3</sup>) を RW II、LOAEL であるために 10 で除した 1 mg/m<sup>3</sup> を RW I に設定。

Umweltbundesamtes (2013): Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz.* 56: 286-320.

#### (キー研究)

Ciezlak FS, Crissman JW, Stott WT, and Corley RA. (1998): Propylene glycol monomethyl ether: a two-year vapor inhalation chronic toxicity/oncogenicity study and evaluation of hepatic and renal cellular proliferation, P450 enzyme induction and protein droplet nephropathy in Fischer 344 rats. Dow Chemical Company, Midland, MI. (NTIS/OTS0573886, OTS0573887 が当該文書と思われるが、NTIS サイトに pdf ファイルがアップされていない。)

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Ciezlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicol Pathol.* 30: 570-579.

#### 6) 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。プロピレングリコールモノメチルエーテルについては、50~2,000 ppm を吸入曝露したヒトボランティア実験では、100 ppm 以上で一過性に臭気を感じ、より高濃度では臭気と眼刺激で耐えられなかったが、中枢神経系の抑制は 1,000 ppm を吸入するまでみられなかったことから、MAK 値として 100 ppm を設定した。

DFG (1993): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for Propylene glycol 1-methyl ether.

#### (キー研究)

Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR. (1970): Experimental human exposure to vapor of propylene glycol monomethyl ether. *Experimental human exposure. Arch Environ Health.* 20: 218-223.

## 7) その他

指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、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る。

- OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report. 1-Methoxypropanol-2ol (PGME).
- OECD (2003): SIDS Initial Assessment Report. Propylene Glycol Ethers.
- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Environment Canada Health Canada (2009): Screening assessment for the challenge 1-propanol, 2-methoxy-(2-methoxypropanol).
- EU (2008): European Union Risk Assessment Report. 1-Methoxypropan-2-ol acetate. Final human health risk assessment. Draft.

## 2. ジエチレングリコールモノメチルエーテル (CAS 111-77-3)

ジエチレングリコールモノメチルエーテルについて評価されている主な毒性は、急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、相対的に毒性は低い。発がん性の知見は得られていないが、変異原性がないことや反復曝露の試験でみられた影響を考慮すると、発がん性が問題になる可能性は低いとされている。

### 1) 欧州連合 (EU) のリスク評価 (SIDS の評価書は EU の評価書と同じ)

ラットに 90 日間吸入曝露した試験では、最高濃度群の 216 ppm (1,060 mg/m<sup>3</sup>) でも影響がなかったことから、NOAEL は 1,060 mg/m<sup>3</sup> 以上と考えられたことから、NOAEL を 1,060 mg/m<sup>3</sup> とし、曝露濃度で除した MOS とアセスメント係数 23 の比較からリスクを評価している。アセスメント係数の内訳は、種差 3、個体差 3、曝露状況で補正 5、エンドポイント (Type of critical effect) 1、LOAEL なし 0.5、データの信頼性 1。 ( $3 \times 3 \times 5 \times 1 \times 0.5 \times 1 = 22.5 \div 23$ )。

EU (1999): European Union Risk Assessment Report. 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol.

EU (1999): 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol. Summary risk assessment report.

### (キー研究)

Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS, Weiss SK. (1985): Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 5: 1174-1179.

### 2) 欧州連合 (EU) の職業曝露限界値

雌ウサギに妊娠 6 日から妊娠 18 日まで皮膚塗布した試験では、250 mg/kg/day 群で骨化遅延を認め、NOEL は 50 mg/kg/day であった。経口、吸入、経皮の吸収率を同じ (100%) と仮定し、労働現場で 8 時間に 10 m<sup>3</sup> を吸入すると仮定すると、50 mg/kg は 350 mg/m<sup>3</sup> に相当する【体重 70 kg を仮定と考えられる】。本物質の代謝物の半減期はラットよりもヒトで長いことから、ヒトと動物における代謝物の差を考慮し、5 で除した 10 ppm を職業曝露限界値に設定した。【50 mg/kg → 350 mg/m<sup>3</sup> ; 1 ppm = 5.01 m/m<sup>3</sup> だから 350 mg/m<sup>3</sup> → 70 ppm ; 70/5=14 ≙ 10 ppm】

EU (2001): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for

Aerosols of 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol.

(キー研究)

Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS. (1986): Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 7: 68-75.

### 3) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

ラットに 90 日間吸入曝露した試験では、最高濃度群の 216 ppm でも影響がなかったことから、NOAEL は 216 ppm 以上と考えられたことから、NOAEL を 216 ppm (1,080 mg/m<sup>3</sup>) とし、曝露期間 (短期間) の補正係数 2、曝露状況の補正係数を 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 の不確実係数との積 560 で除した 2 mg/m<sup>3</sup> (≒ 1.93 mg/m<sup>3</sup>) を RW I、NOEAL から LOAEL 相当にするために 3 で乗じた 6 mg/m<sup>3</sup> を RW II に設定。

Umweltbundesamtes (2013): Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz.* 56: 286-320.

(キー研究)

Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS, Weiss SK. (1985): Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 5: 1174-1179.

### 4) オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) オランダの評価

ラットの 90 日間吸入曝露試験から NOAEL は 189 mg/m<sup>3</sup> 以上 (1,060 mg/m<sup>3</sup> を曝露状況で補正した値; 1,060 mg/m<sup>3</sup> × 6 h/24 h × 5 d/7 d = 189 mg/m<sup>3</sup>) であり、低いヘンリー係数と短い大気中での滞留時間を考慮すると、最大許容濃度 (MPC<sub>air</sub>) を算出する意義はないと考えられた。

RIVM (2008): Environmental risk limits for 2-(2-methoxyethoxy)ethanol (DEGME).

(キー研究)

Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS, Weiss SK. (1985): Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 5: 1174-1179.

### 5) その他

指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、有害性の知見を取りまとめたものとして、下記の報告がある。

- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Environment Canada Health Canada (2009): Screening assessment for the challenge Ethanol, 2-(2-methoxyethoxy)-.

## 3. ジエチレングリコールモノエチルエーテル (CAS 111-90-0)

ジエチレングリコールモノエチルエーテルについて評価されている主な毒性は、急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、相対的に

毒性は低い。発がん性に関する知見は動物数が少ない、記載が不十分などの理由から、発がん性の有無を判断するには不十分とされている。

#### 1) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

ラットに 28 日間吸入曝露した試験では、最高濃度群の 197 ppm で気道刺激がみられたものの、弱い影響であったことから、NOAEL を 197 ppm (1,103.2 mg/m<sup>3</sup>) とし、曝露期間 (短期間) の補正係数 6、曝露状況の補正係数を 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 の不確実係数との積 1,680 で除した 0.7 mg/m<sup>3</sup> (≒ 0.66 mg/m<sup>3</sup>) を RW I、NOAEL から LOAEL 相当にするために 3 で乗じた 2 mg/m<sup>3</sup> を RW II に設定。

但し、原著の Hardy et al (1997) では、全身影響 (systemic effects) の NOAEL を 1,100 mg/m<sup>3</sup>、上気道の非特異的な軽度刺激を示す徴候 (signs indicative of mild nonspecific irritation of the upper respiratory tract) の NOAEL を 90 mg/m<sup>3</sup> と判断している。

Umweltbundesamtes (2013): Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 56: 286-320.

#### (キー研究)

Hardy CJ, Coombs DW, Lewis DJ, Klimisch HJ. (1997): Twenty-eight-day repeated-dose inhalation exposure of rats to diethylene glycol monoethyl ether. *Fundam Appl Toxicol.* 38: 143-147.

#### 2) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度

ラットに 28 日間吸入曝露した試験では、270 mg/m<sup>3</sup> 群 (中濃度曝露群) で喉頭蓋の刺激を誘発したことから、NOAEL を 90 mg/m<sup>3</sup> とし、50 mg/m<sup>3</sup> の MAK 値が設定された。

DFG (2014): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for Diethylene glycol monoethyl ether.

#### (キー研究)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie) (1993) Diethylene glycol monoethyl ether 28-day inhalation toxicity study in rats. HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.), BGH 33/920364 (BG Nr. 61), BG Chemie, Heidelberg, unpublished report.

Hardy CJ, Coombs DW, Lewis DJ, Klimisch HJ. (1997): Twenty-eight-day repeated-dose inhalation exposure of rats to diethylene glycol monoethyl ether. *Fundam Appl Toxicol.* 38: 143-147.

#### 3) その他

指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、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る。

○ EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.

○ OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report. Diethylene Glycol Ethers.

## 4. プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (CAS 108-65-6)

プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテートについて評価されている主な毒性は、

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、発がん性に関する知見はないが、遺伝子傷害性はないと考えられている (SIDS)。得られた既存評価書類が少なかったことから、EU 評価書のドラフトも掲載した。

EU は 2006 年に本物質のリスク評価書を作成しているが、未だにドラフトのままである。なお、本物質の有害性情報は乏しいものの、加水分解によって速やかに Propylene Glycol Monomethyl Ether と酢酸に代謝されることから、本物質と Propylene Glycol Monomethyl Ether の全身毒性には質的な違いはないとして Propylene Glycol Monomethyl Ether の知見を多用しているが、曝露部位での加水分解により生じた酢酸の影響も考えられることから、局所影響の取り扱いについては注意が必要である。

### 1) 欧州連合 (EU) の職業曝露限界値

マウスに 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験では、300 ppm (1,650 mg/m<sup>3</sup>) 以上の群で嗅上皮の刺激 (化生変化を伴った嗅上皮の変性) がみられたことから、LOAEL を 300 ppm (1,650 mg/m<sup>3</sup>) とし、NOAEL でもなければヒトのデータでもないことから不確実係数を 5 とし、8 時間の TWA として 50 ppm (275 mg/m<sup>3</sup>) が勧告された。なお、鼻腔への影響は、曝露部位での加水分解により発生した酢酸による可能性が考えられている。

EC (1995): Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1-Methoxypropyl-2-acetate.

#### (キー研究)

Miller RR, Hermann EA, Young JT, Calhoun LL, Kastl PE. (1984): Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. Toxicol Appl Pharmacol. 75: 521-530.

### 2) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度

本物質の毒性情報は限られており、分解・けん化産物である 1-メトキシ-2-プロパノール (プロピレングリコールモノメチルエーテル) のデータも含めて検討すべきであることから、暫定的な MAK 値として 50 mL/m<sup>3</sup> (ppm) が設定される。但し、具体的な算出手順の記載はなかった。

DFG (1990): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for 1-Methoxypropyl-2-acetate.

#### (キー研究)

明記されていない。

### 3) 欧州連合 (EU) のリスク評価 (ドラフト)

一般消費者を対象としたリスク評価の結果を以下に示す。

#### ①急性毒性

Propylene Glycol Monomethyl Ether のヒトボランティア実験から、中枢神経系の抑制をエンドポイントに NOAEL を 750 ppm (4,116 mg/m<sup>3</sup>) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 10 (個体差)。

#### ②刺激及び腐食性

Propylene Glycol Monomethyl Ether のヒトボランティア実験から、気管への刺激性をエンドポイントに NOAEL を 750 ppm (549 mg/m<sup>3</sup>) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 3 (個体差)。

③反復曝露毒性 (全身影響)

Propylene Glycol Monomethyl Ether をラットに 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、NOAEL を 300 ppm (1,620 mg/m<sup>3</sup>) とし、経皮曝露との統合評価も考慮して、呼吸量 20 m<sup>3</sup>/day、体重 60 kg、肺からの吸収率 100% から経口換算した 96 mg/kg/day (1,620 × 20/60 × 6/24 × 5/7 = 96.4) と曝露濃度 (365 で除した日平均) から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 25 (個体差 2.5、種差 10)。

④反復曝露毒性 (局所影響)

マウスに 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験では、300 ppm (1,620 mg/m<sup>3</sup>) 以上の群で嗅上皮の刺激 (化生変化を伴った嗅上皮の変性) がみられたことから、LOAEL を 300 ppm (1,620 mg/m<sup>3</sup>) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 75 (個体差 2.5、種差 10、LOAEL → NOAEL 3、影響のタイプ 1、データベースの信頼性 1)。

⑤生殖毒性

Propylene Glycol Monomethyl Ether をラットに吸入 (6 時間/日、交尾前 5 日/週、交尾～哺育期間 7 日/週) 曝露した二世世代試験では、3,000 ppm 群の仔で低体重、生存率の低下などがみられたが、1,000 ppm 群では繁殖成績や仔への影響がなかったことから NOAEL を 1,000 ppm (5,400 mg/m<sup>3</sup>) とし、経口換算した 321 mg/kg/day (5,400 × 20/60 × 6/24 × 5/7 = 321.4) と曝露濃度 (365 で除した日平均) から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 25 (個体差 2.5、種差 10、影響のタイプ 1、データベースの信頼性 1)。

なお、本物質は催奇形性を有せず、母動物に毒性を認めない用量では胎仔への影響もないため、生殖毒性に関する懸念はないと判断している。

⑥遺伝子傷害性・発がん性

遺伝子傷害性に関する得られた試験結果から、遺伝子傷害性に関する懸念はないと判断している。Propylene Glycol Monomethyl Ether の発がん性に関する得られた試験結果から、本物質の発がん性に関する懸念はないと判断している。

EU (2008): European Union Risk Assessment Report. 1-Methoxypropan-2-ol acetate. Final human health risk assessment. Draft.

(キー研究) ※対象は一般消費者

急性毒性 : Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR. (1970): Experimental human exposure to vapor of propylene glycol monomethyl ether. Experimental human exposure. Arch Environ Health. 20: 218-223. (Propylene Glycol Monomethyl Ether の知見を使用)

反復曝露毒性 (全身影響) : Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieszlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. Toxicol Pathol. 30: 570-579. (Propylene Glycol Monomethyl Ether の知見を使用)

反復曝露毒性 (局所影響) : Miller RR, Hermann EA, Young JT, Calhoun LL, Kastl PE. (1984): Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. Toxicol Appl Pharmacol. 75: 521-530.



生殖毒性：Carney EW, Crissman JW, Liberacki AB, Clements CM, Breslin WJ. (1999): Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations. Toxicol Sci. 50: 249-258. (Propylene Glycol Monomethyl Ether の知見を使用)

#### 4) その他

指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、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る。

- OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report. 1-Methoxy-2-propanol acetate.
- OECD (2003): SIDS Initial Assessment Report. Propylene Glycol Ethers.
- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.

### 5. *d*-リモネン (CAS 5989-27-5)

*d*-リモネンについて評価されている主な毒性は、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、遺伝子傷害性はないものと考えられている。雄ラットでは腎臓腫瘍の発生率に有意な増加がみられたが、雌ラットや雌雄のマウスで腫瘍の発生増加はなく、雄ラットに特有の $\alpha$ 2u-グロブリン腎症の起因したものであり、ヒトへの外挿性はないと考えられている。

なお、有害性の知見は経口曝露にほぼ限られており、吸入曝露の知見を基にしたリスク評価事例はなかった。

#### 1) 国際化学物質安全性計画 (IPCS) による国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD)

ラットに13週間(5日/週)経口投与した試験結果から、雄ラットにみられた腎臓への影響は雄ラットに特有の $\alpha$ 2u-グロブリンによるものと判断して雄ラットの腎臓への影響を除外し、本物質の標的臓器は肝臓であるとして、肝臓の相対重量増加をエンドポイントにとってNOELを10 mg/kg/day、NOAELを30 mg/kg/dayと評価し、NOEL 10 mg/kg/dayを基に種差10、個体差10で除した0.1 mg/kg/dayをガイドライン値として算出できることを例示している。

なお、吸入については、本物質の場合、経口摂取に比べて重要な経路でないため、ガイドライン値の算出はしていない。

IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document 5. Limonene.

#### (キー研究)

Webb DR, Ridder GM, Alden CL. (1989): Acute and subchronic nephrotoxicity of *d*-limonene in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol. 27: 639-649.

#### 2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

国連食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) による JECFA の評価では、ラットの雄に 0、75、150 mg/kg/day、雌に 0、300、600 mg/kg/day、マウスの雄に 0、250、500 mg/kg/day、雌に 0、500、1,000 mg/kg/day を103週間(5日/週)強制経口投与、雌ウサギに妊娠6日から妊娠18日まで0、250、500、1,000 mg/kg/day を強制経口投与した試験では、本物質投与による体重増加の有意な増加がみられたが、150 mg/kg/day ではみられなかったことから、NOEL

は 150 mg/kg/day であるため、ADI は 0~1.5 mg/kg/day と算出された (IPCS (1993) & JECFA (1992)より)。なお、雄ラットに腎症と腎腫瘍の発生があったが、 $\alpha$  2u-グロブリンの蓄積に伴うものであることが確認されており、雄ラットの腎臓への影響は評価から除外されている。また、NOEL に対して種差を 10、個体差を 10 で除したと思われるが明記はされていない。但し、ADI 設定に用いた NOEL は雄ラットの最高用量群の値であったが、より高用量を投与して LOAEL を求めようとしても、 $\alpha$  2u-グロブリンによる腎症が試験結果に影響を与えることから、ADI はより高用量を投与した試験結果を基に設定すべきでないこと、雌ラットや他の動物種では体重以外の影響は致死量に近い用量 (sub-lethal) でしかみられないこと、現在の本物質使用のパターンが自然起源に関連したものであることを考慮し、既存の ADI を取り下げ、ADI は特定しないこととなっている。

IPCS (1993): Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO food additives series 30.

JECFA (1992): Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. (Thirty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series No. 828.

JECFA (1993): Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. (Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series No. 837.

#### (キー研究)

NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of *d*-limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). NTP TR 347.

Kodama R, Okubo A, Sato K, Araki E, Noda K, Ide H, Ikeda T. (1977): Studies on *d*-limonene as a gallstone solubilizer (IX). Effects on development of rabbit fetuses and offspring. (Japan) Oyo Yakuri. 13: 885-898.

### 3) 米国環境保護庁 (USEPA) の総合リスク評価情報システム (IRIS)

経口のリスク評価値 (RfD) は評価せず、吸入のリスク評価値 (RfC) は定量的考察とした上で、経口投与の試験結果を複数例示し、可能性のある気道への影響に関する情報がなく、経路間の外挿の基となる薬物動態学的データが限られたものしかないため、RfC の算出はできないと判断している。

US EPA (1993): Integrated Risk Information System (IRIS). *d*-Limonene; CASRN 5989-27-5.

### 4) 米国環境保護庁 (USEPA) の農薬の耐容量再評価 (Tolerance Reassessment eligibility decision: TRED)

短期間曝露については、0、400 mg/kg/day を雄ラットに 30 日間強制経口投与した試験結果 (Ariyoshi ら, 1975) から、400 mg/kg/day 群で肝酵素の上昇を伴った肝臓相対重量の増加を認めたことから、400 mg/kg/day を LOAEL として評価に採用。LOAEL であるため、100 の Margin of Exposure (MOE) に追加の安全係数として 3 を乗じた 300 をリスクの判定に採用。CICAD がガイドライン値の算出に用いた NOEL 10 mg/kg/day (Webb ら, 1989) については、1 用量段階上の 30 mg/kg/day 群でも肝臓相対重量に有意差はないし、肝臓組織や肝酵素の変化を伴ったものでもないことから、採用しないとした。

慢性曝露時については、雄ラットに103週間（5日/週）強制経口投与したNTPの試験結果から、腎臓以外の影響は最高用量群（150 mg/kg/day）でもみられなかったことから、NOAELを150 mg/kg/dayとし、100のMOEでリスクを判定。吸入の曝露評価は、E-FASTモデルの消費者曝露モジュールを使用。なお、100のMOEの内訳は明記されていないが、種差10×個体差10と思われる。

US EPA (1993): Integrated Risk Information System (IRIS). *d*-Limonene; CASRN 5989-27-5.

（キー研究）

Ariyoshi T, Arakaki M, Ideguchi K, Ishizuka Y, Noda K. (1975): Studies on the metabolism of *d*-Limonene (*p*-Mentha-1,8-diene). III. Effects of *d*-Limonene on the lipids and drug-metabolizing enzymes in rat livers. *Xenobiotica*. 5: 33-38. （短期間曝露時の評価）

NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of *d*-limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). NTP TR 347. （慢性曝露時の評価）

5) 欧州連合の室内空気プロジェクト（INDEX）

8人に2時間曝露したヒトボランティア実験結果から、10 mg/m<sup>3</sup>曝露に比べて450 mg/m<sup>3</sup>の曝露で肺活量の有意な低下（2.38%）を認めたことから、NOAELを225 mg/m<sup>3</sup>、LOAELを450 mg/m<sup>3</sup>とし、LOAEL 450 mg/m<sup>3</sup>をアセスメント係数1,000（慢性曝露へ補正で10、LOAELで10、個体差で10）で除した0.45 mg/m<sup>3</sup>を長期間の曝露限界（EL）とした。

EC (2005): The INDEX project. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. Final report.

（キー研究）

Falk-Filipsson A, Löf A, Hagberg M, Hjelm EW, Wang Z. (1993): *d*-limonene exposure to humans by inhalation: uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. *J Toxicol Environ Health*. 38: 77-88.

6) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

雄マウスに2年間（5日/週）強制経口投与した試験では、高用量群（500 mg/kg/day）の肝臓で肝細胞の多核化及び巨細胞化の発生率に有意な増加を認めたことから、LOAELを500 mg/kg/dayとし、曝露状況で補正した357 mg/kg/dayを基に指針値を算出。室内空気ガイドラインでは呼吸量20 m<sup>3</sup>/day、体重70 kgを標準としており、種差10、個体差10、子供の生理学的特徴（成人よりも高い呼吸速度）の係数2、吸入した本物質の吸収率63%から、RW IIを10 mg/m<sup>3</sup>、RW Iを1 mg/m<sup>3</sup>と算出した。

RW II :  $357 \text{ mg/kg/day} / (20 \text{ m}^3/\text{day}) \times 70 \text{ kg} \times 1/10 \times 1/10 \times 1/2 \times 1/0.63 = 9.9 \approx 10 \text{ mg/m}^3 \rightarrow$

RW I : LOAEL  $\rightarrow$  NOAEL  $10 \times 1/10 = 1 \text{ mg/m}^3$

Umweltbundesamt (2010): Richtwerte für monocyclische Monoterpene (Leitsubstanz *d*-Limonen) in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 53: 1206-1215.

（キー研究）

NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of *d*-limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). NTP TR 347.

#### 7) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度

ラットに 13 週間 (5 日/週) 経口投与した試験結果から、肝臓の相対重量増加をエンドポイントにとって NOAEL を 30 mg/kg/day と評価し、ヒトとラットの薬物動態学的相違に関連した値として 1:4、ラットでの経口吸収率を 100%、労働者の体重を 70 kg、呼吸量を 10 m<sup>3</sup>/8hr、吸入曝露の吸収率を 68% とすると、30 mg/kg/day は 77 mg/m<sup>3</sup> (14 mL/m<sup>3</sup>) となる。【30 mg/kg/day × 70 kg / (10 m<sup>3</sup>/8 hr) × 1/0.68 × 1/4 = 77 mg/m<sup>3</sup>】

肝臓重量の増加は肝酵素の誘導によるものであるため、肝酵素誘導は 13 週間後には平衡に達していると考えられるため、NOAEL は慢性曝露後に低下するとは考え難い。このため、“Preferred Value Approach” を用いて MAK 値は 5 mL/m<sup>3</sup> (28 mg/m<sup>3</sup>) と決定される。

DFG の MAK では、労働者が対象のため、7 日/週の連続投与に変換する必要はない。Preferred Value Approach の具体的な定義は見つからなかったが、(preferred value approach: 1,2,5 ppm or mg/m<sup>3</sup> etc.) とした説明があった。労働者の許容濃度算出にあたっては、不確実係数が明示 (考慮) されない場合が多く、大体この程度と切りの良い数値が設定されており、このことを指すものと思われる。

DFG (2012): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for *D*-Limonene.

(キー研究)

Webb DR, Ridder GM, Alden CL. (1989): Acute and subchronic nephrotoxicity of *d*-limonene in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol. 27: 639-649.

#### 8) デンマークの評価

CICAD が算出したガイドライン値 (0.1 mg/kg/day) を TDI とし、おもちゃから揮散する本物質について、子供の体重を 10 kg、室内での遊技時間を 1 時間とし、活動時の呼吸量を 1.2 m<sup>3</sup>/hr、1 日の呼吸量を 8.3 m<sup>3</sup>/day、肺からの吸収率を 100% とし、急性、慢性の Margin of Safety (MOS) を算出。急性シナリオの吸収量: 室内濃度 × 1.2/10。慢性シナリオではさらに × 8.3/24 する。

Danish Ministry of the Environment (2005): Survey and release of chemical substances in "slimy" toys.

(キー研究)

Webb DR, Ridder GM, Alden CL. (1989): Acute and subchronic nephrotoxicity of *d*-limonene in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol. 27: 639-649.

#### 9) オーストラリアの評価

オーストラリア政府による産業化学物質の評価では、D-リモネンについて、実験動物における肝臓への影響から特定された適切な NOAEL がないため、MOE のアプローチによるリスク評価は実施しないとして、推定される曝露濃度から、リスクの大小を判定している。

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) (2002): Priority

existing chemicals assessment report. No. 22.

#### 10) 欧州の EPHECT project (Emissions, exposure patterns and health effects of consumer products in the EU)

欧州では、共同研究プロジェクトとして、消費者製品の健康影響評価プロジェクト (EPHECT プロジェクト) が活動を行い、リスク評価結果を公表している。D-リモネンについては、8人のヒトボランティアに2時間曝露した実験では、10 mg/m<sup>3</sup> 曝露に比べて 450 mg/m<sup>3</sup> の曝露時に肺活量の有意な低下 (2.38%) を認めたが、約 2% の肺活量低下は著者も指摘しているように機能的な意義はなく、薬物動態を目的とした研究計画であったため、被験者等に制限もあった。このため、NOAEL を 450 mg/m<sup>3</sup> とし、アセスメント係数 5 (個体差 5) で除した 90 mg/m<sup>3</sup> (16 ppm) を短期間曝露の Critical Exposure Limit (CEL) とし、さらに短期間の不確実係数 10 で除した 9 mg/m<sup>3</sup> (1.6 ppm) を長期間曝露の CEL としている。

EPHECT (2013): WP7 - Exposure and health risk assessment. Report on the health risk associated with emissions from household use of selected consumer products.

Trantallidi M, Dimitroulopoulou C, Wolkoff P, Kephelopoulos S, Carrer P. (2015): EPHECT III: Health risk assessment of exposure to household consumer products. *Sci Total Environ.* 536: 903-913.

#### (キー研究)

Falk-Filipsson A, Löf A, Hagberg M, Hjelm EW, Wang Z. (1993): *d*-limonene exposure to humans by inhalation: uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. *J Toxicol Environ Health.* 38: 77-88.

#### 11) Mandin(2017) の評価

欧州では、現代オフィス環境に関する 7 カ国の共同研究として、OFFICAIR プロジェクトが進行している。D-リモネンについては、短期曝露は、EPHECT プロジェクトによる短期間 CEL の 90 mg/m<sup>3</sup> を採用して評価。長期間曝露は、Petry ら(2014) が設定した 3.6 mg/m<sup>3</sup> (ラットに 2 週間吸入曝露した試験結果 (Kirkpatrick, 2013. 未公表) から、NOAEC を 543 mg/m<sup>3</sup> とし、アセスメント係数 150 (種差 2.5、個体差 10、短期間 6 : ECHA REACH Guidance documents 2012 のデフォルト値) で除した 3.6 mg/m<sup>3</sup> で評価。

Mandin C, Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, Mabilia R, Perreca E, Spinazzè A, Fossati S, De Kluizenaar Y, Cornelissen E, Sakellaris I, Saraga D, Hänninen O, De Oliveira Fernandes E, Ventura G, Wolkoff P, Carrer P, Bartzis J. (2017): Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe - The OFFICAIR study. *Sci Total Environ.* 579: 169-178.

#### (キー研究)

短期曝露 : Trantallidi M, Dimitroulopoulou C, Wolkoff P, Kephelopoulos S, Carrer P. (2015): EPHECT III: Health risk assessment of exposure to household consumer products. *Sci Total Environ.* 536: 903-913.

長期曝露 : Petry T, Vitale D, Joachim FJ, Smith B, Cruse L, Mascarenhas R, Schneider S, Singal M. (2014): Human health risk evaluation of selected VOC, SVOC and particulate emissions from scented candles. *Regul Toxicol Pharmacol.* 69: 55-70.

### (その他参考資料)

Kirkpatrick DT. (2013): A two-week inhalation toxicity study of aerosolized dlimonene in the Sprague Dawley rat. Unpublished report by the Research Institute for Fragrance Materials (RIFM).  
ECHA, 2012a. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.15: Consumer Exposure Estimation. European Chemicals Agency Version 2.1, October 2012. [http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r15\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r15_en.pdf) (accessed December 2013).

### 12) その他

指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、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る。また、NTP が現在、ラット及びマウスで2年間の吸入曝露試験を実施中であった。

- IARC (1993): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *d*-Limonene. 73: 307-327..
- The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia (FFHPVC); The Terpene Consortium. (2002): Robust Summaries and Test Plan for Monoterpenes. HPV Challenge Program: AR201-13756 and AR201-13756A and AR201-13756B.
- EPA (2009): SCREENING-LEVEL HAZARD CHARACTERIZATION. Monoterpene Hydrocarbons Category. 【上記の FFHPVC の文書を受けて EPA が作成したもの】
- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Adams TB, Gavin CL, McGowen MM, Waddell WJ, Cohen SM, Feron VJ, Marnett LJ, Munro IC, Portoghese PS, Rietjens IM, Smith RL. (2011): The FEMA GRAS assessment of aliphatic and aromatic terpene hydrocarbons used as flavor ingredients. *Food Chem Toxicol.* 49: 2471-2494.
- NTP\_試験実施状況\_ts-m030014.pdf

## 6. $\alpha$ -ピネン (CAS 80-56-8)

$\alpha$ -ピネンに関して評価されている主な毒性は、急性毒性、反復曝露の一般毒性、遺伝子傷害性に関する知見は得られているが、生殖発生毒性の知見はなく、発がん性の知見（33週間皮膚塗布試験）も限られたものしかなかった。

なお、NTP が 2005 年に実施した 14 週間の吸入曝露試験結果が 2006 年にドラフト版としてとりまとめられており、これを引用した業界団体 (FFHPVC) の文書を出典とした NOAEL を基に我が国の室内空気曝露の現状を評価した報告が 2 報あった。この試験結果は 2016 年 3 月に最終版が公表されており、ラットの低曝露群 (25 ppm)、マウスの中曝露群 (100 ppm) が LOEL とされていた。ラットの LOEL 25 ppm のエンドポイントは雄で腎臓の病変、雌で組織変化を伴わない肝臓相対重量の増加であり、*L*-リモネンと同様に  $\alpha$ 2u-グロブリン腎症による腎臓への影響、薬物代謝の適応に伴う腎臓相対重量の増加とした場合には、NOAEL を 25 ppm とする評価が考えられる。

### 1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

本物質の代謝産物の一つに *d*-Limonene があるが、欧米での本物質摂取量は *d*-Limonene の 5~20% と見積もられており、*d*-Limonene は ADI を設定するほどのものではないとされていることから、本物質の摂取量が問題になることはない と評価している。

JECFA (2006): Safety evaluation of certain food additives. WHO food additives series. No. 54.

## 2) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の許容濃度

テレピン及びモノテルペン ( $\alpha$ -ピレン、 $\beta$ -ピレン、 $\Delta^3$ -カレン) として評価。ヒトボランティア実験 (①~④) では、概ね 80 ppm の 2 時間曝露で眼刺激等の明瞭な影響がみられるが、10 ppm 以上で拡散量への影響を認めたヒトボランティア実験 (⑤) や労働者 (⑥) の報告があることから、TLV-TWA として 20 ppm (112 mg/m<sup>3</sup>) を勧告した。

ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th Edition. Turpentine and selected monoterpenes.

### (キー研究)

Falk AA, Hagberg MT, Löf AE, Wigaeus-Hjelm EM, Wang ZP. (1990): Uptake, distribution and elimination of alpha-pinene in man after exposure by inhalation. Scand J Work Environ Health. 16: 372-378.

Falk A, Löf A, Hagberg M, Hjelm EW, Wang Z. (1991): Human exposure to 3-carene by inhalation: toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. Toxicol Appl Pharmacol. 110: 198-205.

Filipsson AF. (1996): Short term inhalation exposure to turpentine: toxicokinetics and acute effects in men. Occup Environ Med. 53: 100-105.

Johard U, Larsson K, Löf A, Eklund A. (1993): Controlled short-time terpene exposure induces an increase of the macrophages and the mast cells in bronchoalveolar lavage fluid. Am J Ind Med. 23: 793-799.

Dahlqvist M, Palmberg L, Malmberg P, Sundblad BM, Ulfvarson U, Zhiping W. (1996): Acute effects of exposure to air contaminants in a sawmill on healthy volunteers. Occup Environ Med. 53: 586-590.

Eriksson KA, Stjernberg NL, Levin JO, Hammarström U, Ledin MC. (1996): Terpene exposure and respiratory effects among sawmill workers. Scand J Work Environ Health. 22: 182-190.

## 3) 欧州連合の室内空気プロジェクト (INDEX)

8 人に 2 時間曝露したヒトボランティア実験では、5 人が 450 mg/m<sup>3</sup> の曝露で眼、鼻、喉の刺激を訴え、それらの程度には有意な増加があったことから、NOAEL を 225 mg/m<sup>3</sup>、LOAEL を 450 mg/m<sup>3</sup> とし、LOAEL 450 mg/m<sup>3</sup> をアセスメント係数 1,000 (慢性曝露へ補正で 10、LOAEL で 10、個体差で 10) で除した 0.45 mg/m<sup>3</sup> を長期間の曝露限界 (EL) とした。

EC (2005): The INDEX project. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. Final report.

### (キー研究)

Falk A, Gullstrand E, Löf A, Wigaeus-Hjelm E. (1990): Liquid/air partition coefficients of four terpenes. Br J Ind Med. 47: 62-64.

#### 4) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

ボランティア 8 人に  $\alpha$ -ピネン、 $\beta$ -ピネン、 $\delta$ -3-カレンを 10:1:5 の割合で含む混合物 450 mg/m<sup>3</sup> を 2 週間に 4 回 (3 時間/回) 吸入させた結果、気管支肺胞洗浄液中にマクロファージ、マスト細胞の増加を認め、肺胞の炎症が示されたことから、LOAEL を 450 mg/m<sup>3</sup> とし、これを基に指針値を算出することとした。

長期間曝露への補正については、危険物質委員会 (Ausschusses für Gefahrstoffe) が 12 で十分としていることから、450 mg/m<sup>3</sup> を 12 で除すと 38 mg/m<sup>3</sup> となる。これを個体差 10、子供の生理学的特徴 (成人よりも高い呼吸速度) の係数 2 の計 20 で除すと 1.9 mg/m<sup>3</sup> となり、丸めた 2 mg/m<sup>3</sup> を RW II に設定した。RW I は LOAEL であることを考慮して 10 で除した 0.2 mg/m<sup>3</sup> を設定した。

Sagunski H, Heinzow B. (2003): Richtwerte für die Innenraumluft: Bicyclische Terpene (Leitsubstanz  $\alpha$ -Pinen). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 46: 346-352.

#### (キー研究)

Johard U, Larsson K, Löf A, Eklund A. (1993): Controlled short-time terpene exposure induces an increase of the macrophages and the mast cells in bronchoalveolar lavage fluid. Am J Ind Med. 23: 793-799.

#### 5) デンマーク環境省

有害性情報の多くが吸入曝露であるとした上で、生殖毒性試験は少なく、いずれも本物質を約 20% 含むテルペン類を経口投与して実施されていたが、いずれも NOAEL は最高投与群であり、260~600 mg/kg/day の範囲内であった。このため、雌ラットに妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した試験から得られた NOAEL 260 mg/kg/day を基に Margin of Safety (MOS) を算出することにした。

おもちゃから揮散する本物質について、子供の体重を 10 kg、室内での遊技時間を 1 時間とし、活動時の呼吸量を 1.2 m<sup>3</sup>/hr、1 日の呼吸量を 8.3 m<sup>3</sup>/day、肺からの吸収率を 100% として、急性、慢性の Margin of Safety (MOS) を算出。急性シナリオの吸収量：室内濃度×1.2/10。慢性シナリオではさらに×8.3/24。

Danish Ministry of the Environment (2005): Survey and release of chemical substances in "slimy" toys.

#### (キー研究)

Morgareidge K. (1973): Teratologic evaluation of FDA 71-28 in rats. Contract No. FDA 71-260. Unpublished Report

#### 6) 欧州の EPHECT project (Emissions, exposure patterns and health effects of consumer products in the EU)

8 人のヒトボランティアに 2 時間曝露した実験では、5 人が 450 mg/m<sup>3</sup> の曝露で眼、鼻、喉の刺激を訴え、それらの程度には有意な増加があったことから、NOAEL を 225 mg/m<sup>3</sup>、LOAEL を 450 mg/m<sup>3</sup> とし、LOAEL 450 mg/m<sup>3</sup> をアセスメント係数 10 (LOAEL で 2、個体差で 5) で除した 45 mg/m<sup>3</sup> (8 ppm) を短期間曝露の Critical Exposure Limit (CEL) とし、さらに短期間の不確実係数 10 で除した 4.5 mg/m<sup>3</sup> (0.8 ppm) を長期間曝露の CEL とした。



EPHECT (2013): WP7 - Exposure and health risk assessment. Report on the health risk associated with emissions from household use of selected consumer products.

Trantallidi M, Dimitroulopoulou C, Wolkoff P, Kephelopoulos S, Carrer P. (2015): EPHECT III: Health risk assessment of exposure to household consumer products. *Sci Total Environ.* 536: 903-913.

#### (キー研究)

Falk A, Gullstrand E, Löf A, Wigaeus-Hjelm E. (1990): Liquid/air partition coefficients of four terpenes. *Br J Ind Med.* 47: 62-64.

#### 7) 吉田 (2010) 及び三宅ら (2015)

##### ・ 吉田 (2010)

EPA (2006) は NTP の吸入曝露試験結果から、NOAEL を雄で 21 mg/kg/day、雌で 170 mg/kg/day と提案しており、TDI は通常、NOAEL を不確実係数 (10×10) で除して算出することから、体重 60 kg のヒトでは 13 mg (男性)、102 mg (女性) となり、室内空気汚染が顕著な部屋で 16 時間過ごした場合の本物質吸収量は男性の TDI と同レベルになる。

##### ・ 三宅ら (2015)

本物質を 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した NTP の試験結果から、雄ラットで認めたアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の低下をエンドポイントとし、NOAEL を 21 mg/kg/day、ヒトの空気吸入量を 17.3 m<sup>3</sup>/day、体重を 60 kg、吸入による肺からの吸収率を 50% として個人曝露濃度から MOE を推算した。算出した MOE の評価は不確実係数積 100 (種差 10、個体差 10) で行い、さらに慢性曝露への外挿に不確実係数 10 を用いた場合も検討した。

#### ※補足事項

吉田 (2010)、三宅ら (2015) はともに出典の著者を EPA (2006) としていたが、当該文書は HPV チャレンジプログラムの中で、香料業界のコンソーシアム (FFHPVC) が既存の有害性情報と不足する情報を取りまとめて EPA に提出したものであり、EPA による作成文書ではない。従って、NOAEL の値、吸入曝露試験の結果から経口換算した値は FFHPVC の判断によるものである。また、NTP (2006) はドラフトと思われるが、現在、NTP には見当たらないため、内容の確認はできない。NTP (2016) がファイナルであり、雌雄のラットで LOEL を最低曝露群の 25 ppm (雄で腎臓の病変の発生増加、雌で組織変化を伴わない肝臓相対重量の増加)、雌雄のマウスで LOEL を中曝露群の 100 ppm (雄で精子数減少、雌雄で膀胱の移行上皮過形成) としている。なお、腎臓の病変は  $\alpha$ 2u-グロブリンによる可能性が考えられ、L-リモネンの 90 日間の試験で観察された病変と一致したが、 $\alpha$ 2u-グロブリンや細胞増殖の測定は未実施であることに留意が必要であり、雌雄のラットにみられた腎臓重量の増加は  $\alpha$ 2u-グロブリン以外の毒性メカニズムによる可能性を示唆しているとしている。

吉田俊明 (2010): 日本の住宅内での  $\alpha$ -ピネン吸収量の推定 —吸入曝露ラットにおける体内動態の薬物動学的解析から— . *Indoor Environ.* 13: 141-154.

三宅祐一、孫琿玢、雨谷敬史 (2015): ピネン類の個人曝露/室内外濃度とその初期リスク評価. *環境科学会誌.* 28: 283-290.

(キー研究)

吉田 (2010)

Environmental Protection Agency (EPA): The flavor and fragrance high production volume consortia, The terpene consortium, revised test plan for bicyclic terpene hydrocarbons, EPA, Washington DC (2006). (<http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/bictrphy/c13610rt.pdf>).

National Toxicology Program (NTP): Initial study results from a 90 day toxicity study on alpha pinene in mice and rats, Study number SRL-13 wk 03 AP/M and SRL-13 wk 03 AP/R, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC (2006).

三宅ら (2015) の引用

US Environmental Protection Agency (US EPA) (2006) The flavor and fragrance high production volume consortia, The terpene consortium, revised test plan for bicyclic terpene hydrocarbons, <http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/bictrphy/c13610rt.pdf> (accessed 2015-2-1).

National Toxicology Program (NTP) (2006) Initial study results from a 90 day toxicity study on alpha-pinene in mice and rats. Study number SRL-13 wk 03 AP/M and SRL-13 wk 03 AP/R.

## 8) Mandin (2017)

短期曝露は、EPHECT プロジェクトによる短期間 CEL の  $45 \text{ mg/m}^3$  を採用して評価。

長期間曝露は、ドイツの室内空気指針値の  $\text{RW II } 2 \text{ mg/m}^3$  を採用して評価するものの、同値は子供を考慮して不確実係数 2 で除しているため、事務所勤務の労働者を対象とした場合には不適當な係数であることから、オーダーレベルの評価として行う。

Mandin C, Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, Mabilia R, Perreca E, Spinazzè A, Fossati S, De Kluizenaar Y, Cornelissen E, Sakellaris I, Saraga D, Hänninen O, De Oliveira Fernandes E, Ventura G, Wolkoff P, Carrer P, Bartzis J. (2017): Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe - The OFFICAIR study. *Sci Total Environ.* 579: 169-178.

(キー研究)

短期曝露 : Trantallidi M, Dimitroulopoulou C, Wolkoff P, Kephelopoulos S, Carrer P. (2015): EPHECT III: Health risk assessment of exposure to household consumer products. *Sci Total Environ.* 536: 903-913.

長期曝露 : Umweltbundesamtes (2003): Richtwerte für die Innenraumluft: Bicyclische Terpene (Leitsubstanz  $\alpha$ -Pinen). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz.* 46: 346-352.

## 9) その他

指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、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る。

- The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia (FFHPVC); The Terpene Consortium. (2006): Revised Robust Summaries and Test Plan for Bicyclic terpene Hydrocarbons. HPV Challenge Program: AR201-16383A and AR201-16383B and AR201-16383C.
- EPA (2010): SCREENING-LEVEL HAZARD CHARACTERIZATION. Bicyclic Terpene Hydrocarbons Category. 【上記の FFHPVC の文書を受けて EPA が作成したもの】
- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Adams TB, Gavin CL, McGowen MM, Waddell WJ, Cohen SM, Feron VJ, Marnett LJ, Munro IC,

Portoghese PS, Rietjens IM, Smith RL. (2011): The FEMA GRAS assessment of aliphatic and aromatic terpene hydrocarbons used as flavor ingredients. *Food Chem Toxicol.* 49: 2471-2494.

## 7. n-ブタノール (CAS 71-36-3)

### 1) 環境省初期リスク評価

IPCS(1995)より、急性毒性については、蒸気は気道を刺激するなどし、中・長期毒性については、Rumyanstevら(1979)によるラット(系統不明)に0,0.8,6.8,41mg/m<sup>3</sup>を4か月間連続吸入させた実験において、6.8mg/m<sup>3</sup>以上の群で、ヘキサバルビタールによる睡眠時間の減少、神経筋障害、赤血球の漏出を伴った血管の拡張、肺水腫、無気肺、小腸の壊死性変化などを認めたとする報告があるが、詳細は不明である。

Korsacら(1994)による実験において、Wistar (Imp:DAK)ラット雄12匹を1群とし、0,150,300mg/m<sup>3</sup>を3か月間(6時間/日/5日/週)吸入させた結果、体重増加、主要臓器の重量、GOTやGPT等の化学成分に有意な影響はなかった。150mg/m<sup>3</sup>以上の群でヘモグロビン濃度、300mg/m<sup>3</sup>群で赤血球数の減少、白血球、好酸球の増加に有意差を認めたが、ヘモグロビンの変化に用量依存性はなかった。また、回転棒試験では2,3ヶ月後の300mg/m<sup>3</sup>群で運動協調性障害の有意な発生を認めた。この他、150mg/m<sup>3</sup>群以上の肝ミクロソームで過酸化脂質反応の有意な亢進が認められ、これはチトクロームP-450系酵素の誘導を伴う変化ではなかった。この結果から、NOAELは150mg/m<sup>3</sup>(曝露状況で補正:27mg/m<sup>3</sup>)と判断された。さらに、試験期間が短いことから10で除算した2.7mg/m<sup>3</sup>が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定している。

環境省環境リスク評価室(2005):1-ブタノール. 化学物質の環境リスク評価 第4巻

(キー研究)

Korsak, Z., J. Wisniewska-Knypl and R. Swiercz (1994): Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 7:155-166.

(その他文献)

IPCS (1995): International Chemical Safety Cards. 0111. 1-Butanol.

Rumyanstev, A.P., I.Y.A. Lobanova, L.V. Tiunova and V.V. Chernikova (1979): Toxicology of butyl alcohol. *Khim. Prom.-st. Ser. Toksikol. Sanit. Khim. Plastmass.* 2: 24-26 (in Russian). Cited in: EPA 749-F-94-007a

### 2) アメリカ産業衛生専門家会議 (ACGIH) の許容濃度

ACGIHでは、n-ブタノールは、液体または気体の状態で、人間の皮膚や眼、上気道を刺激するとしている。NOAEL、LOAELは確認されていない。

ヒトにおけるn-ブタノールの目への刺激を記述する報告書は、多くが職業またはボランティアでの研究に基づいたものであり、1940年代に発行されている。このうち最も包括的な(comprehensive)ものは、Sternerら(1949)によるものであり、溶媒としてn-ブタノールを用いる写真用の紙の酸化バリウムの塗装に従事する16-99(才)の男性の職歴および身体検査の記録を10年間にわたって追跡し、100ppmの平均的なn-ブタノール呼吸ゾーン(breathing zone)において曝露された労働者の間での、刺激の新たな訴え、または訴えがなかったことを報告し、さらに、

100ppm を上回るような短期間の曝露に対するこれらの訴えも記述している。200ppm の平均的な n-ブタノール呼吸ゾーンにおいて、視力障害、流涙、羞明、炎症(burning)、中程度の角膜浮腫、結膜の浮腫が記述されているが、これらの初期の知見は、最近の管理された(controlled)ヒトにおける、n-ブタノールの目に特化した効果の研究と一致している。Nelson(1943)らにより、n-ブタノールに曝露されていることを分からないように(blind)、また、管理の施されている部屋で、n-ブタノールに曝露された経験がない(exposure-naïve)人々において、50ppm の n-ブタノールが眼に対する刺激を引き起こしたことを観察したことが報告されたりしているが、Sterner(1949)らにより、工場の従業員は、そうでない人が初めに刺激を感じる濃度に対しても容易に順応することが報告されており、これらの n-ブタノールに関係する労働者が、繰り返し曝露を受けることで n-ブタノールに慣れることを示唆している。これらの報告により、職業被曝における TLV-TWA は 20ppm(61mg/m<sup>3</sup>)としている。1 時間、眼のみに対する曝露の場合は、NOEL を 314ppm としている。

ACGIH(2002): n-BUTANOL.

(キー研究)

Sterner JH; Crouch HC; Brockmyre HF; et al: A Ten-Year Study of Butyl Alcohol Exposure. Am Ind Hyg Assoc Q 10:53-59 (1949)

Nelson KW; Ege Jr JF; Ross M; et al: Sensory Response to Certain Industrial Solvent Vapors. J Ind Hyg Toxicol 25:282-285 (1943)

### 3) 米国環境保護庁 (USEPA) の総合リスク情報システム (IRIS)

いくつかのヒトにおける吸入での研究で、眼や鼻、喉への刺激や、軽い頭痛が報告されているが、これらは自然において、一時的なものであるとしている。

U.S.EPA(1986)による 4 グループの雌雄のラット(30/sex/group)(系統は記述されていない)に対する 13 週間の経口投与(0,30,125,500mg/kg/day)実験が行われた。投与開始から 6 週間後、中間解剖(interim sacrifice)(10 rats/sex)によって、臨床的、生化学的、全体的な形態の変化が評価され、残ったラットは 92 日、または 93 日の最終解剖(final sacrifice)まで実験を継続した。身体や器官の重量変化、餌の消費、瀕死率、死亡率、眼科学的、肉眼的(gross)、そして組織病理学的検査におけるこの研究のデータは、対照群との間での用量に関連した違いをいずれも示さなかった。いくつかの血液パラメーターにおける減少が、中間解剖群の中～多量に投与された雌で観察されたが、最終解剖群では観察されなかった。これは、有害な作用というよりも一時的なものであろうとしている。また、運動失調や活動状態の持続的な低下が投与期間の最後の 6 週間で 500mg/kg/day 投与された雌雄両方で認められた。これらの結果から、経口曝露における中枢神経系へのラットにおける NOAEL は 125mg/kg/day と判断している。また、LOAEL は 500mg/kg/day と判断している。しかし、吸入曝露における NOAEL や LOAEL は報告されていない。

US EPA(1990): IRIS Toxicological Review of n-Butanol.

(キー研究)

U.S. EPA. 1986. Butanol: Rat oral subchronic toxicity study. Office of Solid Waste, Washington, DC.

#### 4) 経済協力開発機構のスクリーニング情報データセット (SIDS)

David ら(1996)は、雌雄の Sprague-Dawley(SD)ラットを、0,500,1500,または 3000ppm の n-ブチルアセテートに、14 週間以上、少なくとも 65 回曝露(65 exposures)させた。ラットは、4200L のガラスとステンレススチールの部屋で一日 6 時間曝露を受けた。この結果、実験中に自然に死亡することはなかったが、3000ppm の曝露を受けたラットは、曝露中に通常は軽度であるが、活動レベルの低下がみられた。また、唾液過多や頤の毛の赤い変色が観察された。1500ppm の曝露を受けたラットでは、通常は最低限のレベルの活動レベルの低下がみられたが、対照群と 500ppm の曝露を受けたラットは、曝露中も正常なままであった。曝露後、全ての群のラットにおいて、鼻におけるポルフィリンの分泌がみられ、鼻の周辺でポルフィリンの染み(stain)が乾燥していた。これらの臨床的なサインは曝露前の朝の検査で時折観察された。3000ppm の曝露を受けたラットにおいて、平均体重は実験中、対照群と比較して有意に低く、全体の体重増加も、対照群に比べて、雄で 62%、雌で 78%であった。平均のエサの消費量も、対照群に比べて有意に低く、平均の週のエサの消費量は、雄のラットで対照群の 14-25%、雌のラットで対照群の 6-16%低かった。1500ppm の曝露を受けたラットでは、平均体重は、研究のある時点で有意に低く、全体的な体重は対照群に比べて、雄のラットで 90%、雌のラットで 107%であった。平均のエサの消費量は、研究中、対照群に比べて有意に低かった。平均の週のエサの消費量は、対照群に比べて雄のラットで 4-17%、雌のラットで 10-15%低かった。500ppm の曝露を受けたラットでは、研究中、平均体重は対照群と近かったが、平均のエサの消費量は、対照群と比べて研究を行った日の内の数日で有意に低かった。平均の週のエサの消費量は、対照群に比べて雄のラットで 3-12%の減少、雌のラットで、2%の増加から 7%の減少が観察された。曝露から 30 日後および 90 日後において、血液学的パラメーターにおける生物学的な有意な違いは認められなかった。また、群の間で、血清化学における生物学的に有意な違いも認められなかった。処置に関連した眼科学的な違いも認められなかった。平均の最終体重は、1500 と 3000ppm の曝露を受けた雌雄両方の群において、対照群に比べて有意に低かった。体重の変化に依存しない器官の重量変化は、3000ppm の曝露を受けた雄の群において、脾臓の重量がわずかに、限局して低く、1500ppm と 3000ppm の曝露を受けた群の雄のラットにおいて、精巣の重量が高かった。3000ppm の曝露を受けたラットの雄において、肺の重量が高く、1500ppm の曝露を受けた雌と、3000ppm の曝露を受けた雌雄のラットの群において、副腎の重量が高かった。1500ppm と 3000ppm の曝露を受けたラットの一部において、n-ブチルアセテートによる嗅上皮の壊死の兆候が限局して、接触した部位(site-of-contact effect)に認められた。関連した化合物(compound-related)によると考えられる、顕微鏡的に観察されるその他の病変は認められなかった。精巣上体または睪丸の精子数には影響がなかった。この実験から、全身作用の NOAEL を 500ppm としている。

Bernard ら(1996)や David ら(1998)は、Sprague-Dawley(SD)ラットの、FOB、MA、NP を調べるために、雌雄両方を用い、エサを好きな時に食べてよい群と、SCOB を調べるために、雄のみでエサの量が 12-14g と制限された群とを計画し、0,500,1500,3000ppm の濃度の n-ブチルアセテートを 14 週間以上、少なくとも 65 回曝露させた。動物は、一日に 6 時間、4200L のガラスとステンレススチールの部屋で曝露を受けた。この実験の結果、1500 または 3000ppm の曝露を受けたラットで最小または少量の活動レベルの減少が観察されたが、活動レベルの減少の重症度における、曝露の累積の効果を示す証拠はなかった。対照群と 500ppm の曝露を受けたラットは、曝露を受けている間、正常であるようだった。FOB、MA、NP を調べるための群と、SCOB を調べるための群において、臨床的な状態で明らかな違いは存在しなかった。体重および/または、体重の増加は、1500 と 3000ppm の曝露を受けた雌雄両方のラットで減少した。対照群と比較したとき、500ppm の曝露を受けたラットでは、体重または体重の増加率の違いは認められなかった。

FOB、運動活動、神経病理学、そして SOB の終点に基づく神経毒性の証拠は存在しなかった。この実験から、繰り返し曝露による累積の神経毒性の欠落に基づき、亜慢性の神経毒性に対する NOAEL は 3000ppm としている。

OECD(2001): n-Butyl alcohol. SISD Initial Assessment Report For SIAM 13

(キー研究)

- David, R.M., Tyler, T.R., Ouellette, R.E., Faber, W.D., and Banton, M.I. 1996. Evaluation of Subchronic Toxicity of n-Butyl Acetate Vapor. Accepted for publication, *Food Chem. Toxicol.*
- David, R.M., Tyler, T.R., Ouellette, R.E., Faber, W.D., Banton, M.I., Garman, R.H. Gill, M.W., and O'Donoghue, J.L. 1998. Evaluation of Subchronic Neurotoxicity of n-Butyl Acetate Vapor. *Neurotoxicology* 19:6, 809-822
- Bernard, L.G., and R.M. David. 1996. A thirteen-Week Subchronic Inhalation Toxicity Study in the Rat HAEL No. 94-0305, KAN 900710, CAS 000123-86-4. Final Report. Toxicological Sciences Laboratory, Health and Environmental Laboratories Eastman Kodak Company Rochester, New York.
- Bernard, L.G., R.M. David, and R.S. Hosenfeld. 1996. A thirteen-Week Subchronic Inhalation Neurotoxicity Study in the Rat. HARL NO. 94-0305 and 94-0306, KAN 900710, CAS 000123-86-4. Final Report. Toxicological Sciences Laboratory, Health and Environmental Laboratories Eastman Kodak Company Rochester, New York.

#### 5) ドイツ研究振興協会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

初期の職業医学的研究(earlier occupational-medical studies)によると、n-ブチルアルコールに対する曝露の重大な毒性効果は目における刺激効果である。比較的長期にわたる(longitudinal)研究では、このような症状は平均濃度 200ml/m<sup>3</sup> に曝露された人々(16-100 (人?) の間の労働者)に起こった。n-ブチルアルコール濃度は 100ml/m<sup>3</sup> にまで減少すると、労働者は症状から解放され、目の刺激を訴えるものはほとんどいなかった。これらの結果から、100ml/m<sup>3</sup> の職場での濃度では、健康における有害事象を引き起こさないとしている。(Sterner et al. 1949)。初期の観察段階において、労働者が 200ml/m<sup>3</sup> またはそれ以上の濃度に曝露された間、軽度から中程度の浮腫、流涙、羞明を伴う角膜炎を発症する人もいた。(おそらく Sterner et al. 1949)呼吸マスクを通して、100 または 200ml/m<sup>3</sup> の濃度に 2 時間曝露された毒物動態学研究における 12 人のボランティア(何人かは軽い運動をしながら曝露されている)は、発症しうる症状を調べることが目的ではなかったが、全員、有害事象を感じなかったと述べている(Astrand et al. 1976)。そして、8 人のボランティアにおいて、片側の眼に対する n-ブチルアルコールの一時間の曝露(濃度 99,314,990ml/m<sup>3</sup>)は、300ml/m<sup>3</sup> の濃度になるまで影響がなかった(Hempel Jorgensen et al. 1998)。しかしながら、10 人のボランティアでの初期の研究は、鼻、喉、眼に対する中程度の刺激が 25ml/m<sup>3</sup> を 3-5 分間曝露した後に報告された。50ml/m<sup>3</sup> の濃度は、全てのボランティアに重度の喉の刺激を引き起こし、軽度の頭痛を引き起こした人もいた(Nelson et al. 1943)。曝露期間が短いため、これらの結果は、職場における閾値の限界値の評価において考慮に入れることはできない。

喉と鼻に対する矛盾する知見、及び目に対する顕著な刺激が MAK 値の 2 倍の濃度で実証された結果、excursion factor of 1 が条件付きでカテゴリー I によって(according to Category I)最大限界にセットされた。

このように、100ml/m<sup>3</sup> の MAK 値で、眼に対する刺激は予期されていない。同様に、n-ブチル

アルコールを経口投与されたラットでの唯一の適切な研究は、最も多量の検査投与量である 1 日当たり 500mg/kg 体重まで、1 日当たり 250mg/kg 体重から、中枢神経系の低下は別として、有害事象は観察されなかったため、全身の毒性効果はこれらの状態下で予期されていない(IRIS 1998)。MAK 値が 100ml/m<sup>3</sup> のとき、肺吸収が 60% で、体重 70kg、呼吸容量 10m<sup>3</sup>/sift と仮定すると、労働者は多くて 1 日につき体重 1kg あたり 25mg を吸収するだろう。

それゆえ、n-ブタノールに対する MAK 値は 100ml/m<sup>3</sup> と確認されている。

Deutsche Forschungsgemeinschaft(2000): MAK n-Butyl alcohol. Volume19

(キー研究)

Sterner JH, Crouch HC, Brockmyre HF, Cusack M (1949) A ten-year study of butyl alcohol exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 10: 53–59

Astrand I, Övrum P, Linquist T, Hultengren M (1976) Exposure to butyl alcohol. Uptake and distribution in man. *Scand J Work Environ Health* 3: 165–175

Hempel-Jørgensen A, Kjærgaard SK, Mølhave L (1998) Cytological changes and conjunctival hyperemia in relation to sensory eye irritation. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 225–235

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

IRIS (Integrated Risk Information System) (1998) *Results of databank search on 23.10.98 for n-butyl alcohol*, National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA

#### 6) 欧州化学品庁 (ECHA) の登録物質データベース

労働者における吸入経路での危険性の評価において、長期間の曝露での DNEL(Derived No Effect Level)を 310mg/m<sup>3</sup> としている。DNEL に関連する情報として、overall assessment factor(AF)1 と記している。

一般集団における吸入経路での危険性の評価において、長期間の曝露での DNEL を 55mg/m<sup>3</sup> とし、AF6 としている。最も敏感な終点(endpoint)は、労働者、一般集団ともに、皮膚の刺激や腐食としている。

反復投与毒性の非特異的な実験(Exp NS)では、雄の Wistar ラットに対する 1-ブタノールの曝露による亜慢性の影響を調べられた。投与方法は、蒸気の吸入であり、曝露期間は 90 日、頻度は 6 時間/日、5 日/週である。濃度は 0.15mg/L(50ppm)または 0.31mg/L(100ppm)であり、それぞれに 12 匹ずつのラットが用いられた。コントロール群も使用した。

研究デザインの詳細は以下の通りである。曝露前と研究終了の一週間後に、尾静脈血の血液学的な評価を行った。臨床的生化学検査は、最終曝露の 24 時間後に行われた。肝臓のミクロソームの混合機能オキシダーゼレベルは、指針(indicator)としてシトクロム P450 を用いて調べられ、また、肝臓の過酸化はマロンジアルデヒドの情報によって測定された。神経学的な影響は、研究中の毎月のインターバル前とインターバル中に、ロータロッド上での動物のふるまい(performance)によって評価された。無痛覚レベルの測定は、3 ヶ月の曝露期間の終了時点での、ホットプレート逃避行動(hot plate avoidance behaviour)によって決定された。組織学的検査は行われなかった。

結果、いずれの濃度においても、実験中に死亡したラットは存在せず、毒性の臨床的サインの根拠も存在しなかった。体重に対する影響もなく、7 つの器官における絶対的、または体重に対する相対的な重さへの影響もなかった。僅かではあるが、統計上において、ヘモグロビン濃度の

有意な減少が、いずれの濃度においても認められたが、これは投与量に関連したものではないようである。また、100ppmの群において、赤血球数が減少した。血清酵素または混合機能オキシダーゼの活動における統計上の有意な変化は存在しなかった。しかしながら、脂質過酸化物の活動は、いずれの曝露濃度においても上昇した。ただし、濃度に関連したものではないようである。執筆者は、ロータロッドでの行動がいずれの濃度においても減少し、実験が進行していくにつれ増加したと報告している。減少は、濃度に関連したものであるようだった(Task Force comment: このデータはロータロッドでの行動に対して graphical な形でのみ報告されたものであり、表になったデータは存在しない。)。熱に対する反応の敏感さは、眼に見える形での変化がなかった。この結果、LOELは50ppmとしている。ただし、Reliabilityは3(not reliable)としている。

Read across Subs Key Repeated dose toxicity では、Sprague-Dawley の雌雄両方のラットを用いて、亜慢性の影響が調べられた。投与方法は吸入である。1回の投与時間は6時間であり、頻度は5日/週、つまり、13週間で65日曝露される。濃度は約2.35,7.05,14.1mg/L(500,1500,3000ppm)であり、性別および投与量当たり15匹のラットが用いられ、コントロール群も用意された。ラットは13週間の曝露の後、一晩絶食し、次の日に麻酔をかけた上で血液を集め、体重を測定し、解剖が行われた。体重の測定は、餌の消費と同様に、毎週、曝露の前にも測定されている。

結果、実験中に死亡したラットはいずれの群においても存在しなかった。3000ppm(約14.1mg/L)の濃度に曝露されたラットは、曝露期間中に活動レベルが低下したが、大抵は軽度であった。下痢の兆候や顎の毛の赤色変化も観察された。1500ppm(約7.05mg/L)の濃度に曝露されたラットは、0日目の最初5時間と、1日目及び2日目の最初1時間または2時間は正常であったが、その後、活動状態の軽度の低下が見られた。活動状態の軽度の低下は、通常、その後は毎日の曝露を通じて見られた。コントロール群と500ppm(2.350mg/L)の群のラットでは、曝露期間中正常であった。

1500ppm(約7.05mg/L)及び3000ppm(約14.1mg/L)の群におけるラットの体重は、研究のほとんどの期間、コントロール群よりも有意に低かった。3000ppmの群での全体的な体重の増加は、コントロール群の体重増加に対して、雄が62%、雌が78%であった。1500ppmの群の場合は、コントロール群に対して雄が77%、雌が70%であった。3000ppmの群での餌の消費は、雄のラットの場合は実験中、コントロール群よりも有意に低く、雌のラットの場合は、84日と91日を除く全てのintervalで低かった。平均の餌の消費量は、1500ppmの群において、研究の大部分でコントロール群よりも有意に低く、500ppmの群においては、時折、コントロール群と比較すると低かった。

臨床化学、及び血液学においては、生物学的に関連があると考えられる影響は観察されなかった。血液学的パラメーターにおける有意な変化は、研究30日目以降は見られなかった。コントロール群と比較して、研究90日目以降の3000ppmの濃度に曝露された雌雄両方のラットにおいて、平均赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が高かった。平均好酸球百分率は、3000ppmに曝露された雄のラットにおいて、コントロール群よりも有意に高かった。研究30日目以降では、平均ナトリウム濃度が、3000ppmの濃度に曝露された雌雄両方のラットにおいてコントロール群よりも有意に低かった。しかし、その違いは僅か(約1Meq/L)であった。1500ppmの濃度に曝露された雄のラットの群において、平均塩素濃度はコントロール群と比較して有意に低かった。しかし、その違いもまた、小さいものであった(<4Meq/L)。その他の血清化学的な違いはグループ間で見られなかった。研究90日目以降では、平均アルブミン及び総タンパク質濃度が、3000ppmの濃度に曝露された雌の群において、コントロール群よりも有意に低かった。平均ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性は、1500ppmの濃度に曝露された雄の群において、コント



ロール群よりも有意に高かった。これらの変化は、毒性学的に意味のあるものではないと考えられ、血清化学における他の変化は、グループ間で見られなかった。

放血後に測定した最終的な体重は、1500ppm 及び 3000ppm の雌雄両方の群において、コントロール群と比較して有意に低かった。肝臓、腎臓、脾臓の絶対的な重さは、この体重の減少を反映している。1500ppm 及び 3000ppm の雌雄両方の群における肝臓と脾臓の重さは、コントロール群に対して有意に低かった。1500ppm の雌のラット及び、3000ppm の雌雄両方のラットの群における絶対的な腎臓の重さもまた、コントロール群に比べて有意に低かった。しかし、体重に対する相対的なこれらの器官の重さは、3000ppm の雄の群での、体重に対する脾臓の比がコントロール群に比べ有意に低かったことを除くと有意な違いはなかった。体重の減少も、各々のコントロール群に対して、3000ppm の雄の群における絶対的な脳の重さの有意な減少や、1500ppm の雌と 3000ppm の雄の群における体重に対する脳の重さの有意な増大に反映されている。加えて、1500ppm と 3000ppm の雄の群における体重に対する精巣の重さと、3000ppm の雄の群における体重に対する肺の相対的な重さは、コントロール群に比べて有意に高かった。1500ppm の雌と 3000ppm の雌雄の群における、体重に対する副腎の重さの比は、各々のコントロール群に比べて有意に高かった。

死体解剖の結果について。1500ppm と 3000ppm での鼻孔(nasal passages)や胃における曝露と関連する変化は観察されなかった。3000ppm における全ての雌雄のラットと、1500ppm における 4/10 の雄と 6/10 の雌のラットは、嗅上皮の壊死を起こしていた。嗅上皮の変性は、内背側道(dorsal medial meatus)に沿って観察された。上皮の変性および再生は、第3 篩骨甲介やいくつかの他の場所に沿って観察された。病変は、嗅上皮細胞の核崩壊、核濃縮および消耗(depletion)によって特徴付けられた。嗅覚の病変の重症度は、3000ppm の群において軽度から中程度であり、1500ppm の群では最低限から軽度であった。嗅上皮は、移行上皮や呼吸上皮によって置き換わっていた場所もあった。3000ppm の雌の群では、3/10 のラットが急性炎症を呈し、胃粘膜(glandular vs forestomach)のびらんがあった。その重症度は、最低限から軽度であった。胃におけるこのタイプの病変は、テスト物質を含んだ粘膜の飲み込みに関係しているかも知れないが、病変の場所からストレスによって引き起こされたものである可能性がより高い(Glavin et al., 1991: The neurobiology of stress ulcers. Brain Research Reviews 16, 301-343)。3000ppm の雄のラットは時折、胸腺が委縮していたが、これは直接関連のある(compoundrelated)効果ではないだろうと考えられた。代わりに、この病変はストレスのためである(Greaves and Faccini, 1992: Rat Histopathology, A Glossary for Use in Toxicity and Carcinogenicity Studies. p.51. Elsevier Science, Amsterdam)。

コントロール群と比較して、精巣上体(epididymal)や精巣での精子数における統計学的に有意な影響は観察されなかったが、全ての投与群における精巣上体の精子数はコントロール群よりも少なかった。

以上の結果から、NOAEL は約 2.35mg/L としている。

Read across Sub Supporting Repeated dose toxicity では、Sprague-Dawley の雌雄両方のラットを用いて、亜慢性の影響が調べられた。1 回の曝露時間は 6 時間、頻度は 5 日/週(13 週間で 65 日)、濃度は約 2.35,7.05,14.1mg/L(500,1500,3000ppm)であり、性別および投与量あたり 10 匹のラットが用いられた。コントロール群は用いられた。

結果、実験中に自然に死亡したラットは存在しなかったが、一匹の不断給餌のコントロール群の雄を(ad-libitum-fed control male)、体調不良と過度の体重減少のために瀕死の状態で安楽死させた。

3000ppm(約 14.1mg/L)に曝露されたラットは、曝露期間中、コントロール群によって示された

活動レベルと比較して、運動の減少、注意力の低下、曝露容器の壁へのタッピングに対する反応が緩慢になった。1500ppm(7.05mg/L)に曝露されたラットは、0日目(曝露初日)の最初5時間、および1日目と2日目の最初の1時間または2時間は正常であるように見えたが、その後、通常はごく僅かの程度の反応性の低下を、残りの毎日の曝露期間に示した。コントロール群と500ppmのラットは、曝露期間中も通常のままのようだった。不断給餌および食事制限のあるラットの臨床的な状態における明白な違いは存在しなかった。曝露後すぐの神経行動学的な影響や全身毒性の徴候は存在しなかった(曝露中止後30-60分)。

3000ppmの群の平均体重は、通常、コントロール群より15-19%低く、雄のラットにおける7日目と雌のラットにおける14日目の初めのコントロール群より有意に低かった。300ppmの群における全体での体重増加は、コントロール群の体重増加に対して、雄で64%、雌で59%であった。1500ppmの群における全体での平均体重は、コントロール群の平均体重より9%低かった。しかしながら、雌の1500ppmの群における平均体重は42、49、70、77、84、91、98日でコントロール群より有意に低かった。500ppmの群における平均体重は、研究中を通してコントロール群と同等であり、統計学的に有意な違いは記されなかった。食事制限のあるラットの平均体重における違いは、グループ間で記されなかった。

病理組織診断の結果について。コントロール群と3000ppmの群におけるラットの脳や脊髄(頸部および腰部)、背側・腹側脊髄根、脊髄後根神経節、坐骨神経、脛骨神経由来の断片の顕微鏡的評価は、投与に関連した効果は示されなかった。

European Chemical Agency(2016): n-Butanol.

[http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d977f80-9d42-105d-e044-00144f67d249/DISS-9d977f80-9d42-105d-e044-00144f67d249\\_DISS-9d977f80-9d42-105d-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d977f80-9d42-105d-e044-00144f67d249/DISS-9d977f80-9d42-105d-e044-00144f67d249_DISS-9d977f80-9d42-105d-e044-00144f67d249.html)

(キー研究)

Korsak Z., Wisniewska-Knypl J., Swiercz R. (1994) Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health*, 7 155-166, 1994

Korsak Z., Wisniewska-Knypl J., Swiercz R. (1994) Toxic effect of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health*, 7, 155-166, 1994; cited in ECETOC JACC, n-Butanol, 2003

David, R.M., Tyler, T. R., Ouellette, R., Faber, W.D., Banton, M. I., Garman, R.H., Gill, M.W. and O'Donoghue, J.L. (2001) Evaluation Of Subchronic Toxicity Of n-Butyl Acetate Vapor. *Fd. Chem. Toxicol.* 39: 877-886, 2001

David, R.M., Tyler, T. R., Ouellette, R., Faber, W.D., Banton, M. I., Garman, R.H., Gill, M.W. and O'Donoghue, J.L. (2001) Evaluation Of Subchronic Toxicity Of n-Butyl Acetate Vapor. *Fd. Chem. Toxicol.* 39: 877-886, 2001; cited in the OECD SIDS dossier 2008 of CAS 109-60-4, propyl acetate

David, R.M., Tyler, T. R., Ouellette, R., Faber, W.D., Banton, M. I., Garman, R.H., Gill, M.W. and O'Donoghue, J.L (1998) Evaluation Of Subchronic Neurotoxicity Of n-Butyl Acetate Vapor. *Neurotoxicology* 19: 809-822, 1998

David, R.M., Tyler, T. R., Ouellette, R., Faber, W.D., Banton, M. I., Garman, R.H., Gill, M.W. and O'Donoghue, J.L (1998) Evaluation Of Subchronic Neurotoxicity Of n-Butyl Acetate Vapor. *Neurotoxicology* 19: 809-822, 1998; cited in the OECD SIDS dossier 2008 of CAS 109-

60-4, propyl acetate

#### 7) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

US-EPA(2011)は、Sitarek ら(1994)による、ラットに対する 14 週間生殖発生毒性試験の経口投与(飲み水)の結果から、ラットでの胚発生の障害からの BMDL<sub>10</sub> を 26.1mg/kg b.w. per day としている。ヒトの呼吸数を一日あたり 20m<sup>3</sup>、体重を 70kg と考えた場合、吸入濃度に変換することができ、吸入濃度割合や、種の違い、個人差を考慮して、健康災害ガイド値(Health hazard guide value)(RWII)を、2mg 1-butanol/m<sup>3</sup>、同様にして、BMDL<sub>05</sub> 値 12.4 mg/kg b.w. per day から予防的ガイド値(precautionary guide value) (RW I) を室内空気では 0.7mg 1-butanol/m<sup>3</sup> と計算した。

Umweltbundesamtes (2014): Richtwerte für die Innenraumluft: 1-Butanol in der innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 2014 • 57:733-743 DOL 10,1007/s00103-014-1972-x

(キー研究) U.S.EPA の中の Sitarek

U.S.EPA (2011) Toxicological review of n-Butanol (external Review Draft). September 2011. EPA/635/R-11/081A. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. [http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p\\_download\\_id=504786](http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=504786)

Sitarek K, Berlinska B, Baranski B (1994) Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. Int J Occup Med Environ Health 7:365–370

10. 有害性評価結果のまとめ

1) プロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME)

Ciezlak ら (1998)と Spencer ら (2002)がキー研究であり、NOAEL 1107 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm)を RfC の導出に採用した。

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
USEPA IRIS (1991)	Landry et al (1983)	ラットとウサギで 13週間吸入	鎮静反応	NOAEL 3678 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)	<u>リスク評価値 (RfC)</u> NOAEL 3678 mg/m <sup>3</sup> を曝露補正で 658 mg/m <sup>3</sup> 不確実係数 (種差 3、個体差 10、短期間 10) 300 で除した 2 mg/m <sup>3</sup> を RfC
CalEPA (2000)	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)	ラットで 2年間吸入	肝細胞の変性による好酸球性病巣の増加	NOAEL 1107 mg/m <sup>3</sup> (300 ppm)	<u>慢性リスク評価値 (REL)</u> NOAEL 1107 mg/m <sup>3</sup> を曝露補正で 199.3 mg/m <sup>3</sup> 不確実係数 (種差 3、個体差 10) 30 で除した 7 mg/m <sup>3</sup> を慢性 REL
ACGIH (2001)	Stewart et al (1970)	ヒトボランティア	臭気 of 感覚消失	1000 ppm (3690 mg/m <sup>3</sup> )	<u>職業曝露限界値 TLV-TWA</u> 100 ppm (369 mg/m <sup>3</sup> )
EC (1999)	Emmen et al (1997), (2003)	ヒトボランティア 2.5時間吸入	眼の刺激	NOAEL 150 ppm	<u>職業曝露限界値 OEL</u> 8時間 TWA: 100 ppm (369 mg/m <sup>3</sup> )
ドイツ連邦環境庁 (2013)	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)	ラットで 2年間吸入	肝細胞の変性による好酸球性病巣の増加	LOAEL 3600 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm) ※NOAEL 1107 mg/m <sup>3</sup> (300 ppm)	<u>一般環境の IAQ 指針値</u> 曝露状況の補正係数 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 で合計 280 のアセスメント係数 GVII:3600/280=12.8→10 mg/m <sup>3</sup> GVI:GVII 10/10=1 mg/m <sup>3</sup>
ドイツ DFG (1993)	Stewart et al (1970)	ヒトボランティア	中枢神経系の抑制	1000 ppm (3690 mg/m <sup>3</sup> )	<u>最大現場濃度 (MAK) ※</u> <u>TLV 同等</u> 100 ppm (369 mg/m <sup>3</sup> )

2) ジエチレングリコールモノメチルエーテル

Miller ら (1985) がキー研究であり、NOAEL 1060 mg/m<sup>3</sup> (216 ppm) 以上を RfC の導出に採用した。

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
EU (1999)	Miller et al (1985)	ラットで 90 日間吸入曝露	総合的な所見 (体重、血液、臓器等)	NOAEL >1060 mg/m <sup>3</sup> (216 ppm)	MOS NOAEL 1060 mg/m <sup>3</sup> 曝露状況の補正係数 5、種差 3、個体差 3、LOAEL なし 0.5 で合計 23 のアセスメント係数で MOS 評価
EC (2001)	Scortichini et al (1986)	雌ウサギに妊娠期間中 12 日間皮膚塗布	胎児の骨化遅延	NOEL 50 mg/kg/day	職業曝露限界値 OEL 8 時間 TWA: 10 ppm (50 mg/m <sup>3</sup> ) 吸収率 100% で 350 mg/m <sup>3</sup> (70ppm) に相当、種差 5 として 70/5=14→10ppm
ドイツ連邦環境庁 (2013)	Miller et al (1985)	ラットで 90 日間吸入曝露	総合的な所見 (体重、血液、臓器等)	NOAEL >1080 mg/m <sup>3</sup> (216 ppm)	一般環境の IAQ 指針値 (暫定) 曝露状況の補正係数 5.6、曝露期間の補正係数 2、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 で合計 560 のアセスメント係数 GVII: 2×3=6 mg/m <sup>3</sup> (LOAEL への係数 3) GVI: 1080/560=2 mg/m <sup>3</sup>
オランダ RIVM (2008)	Miller et al (1985)	ラットで 90 日間吸入曝露	総合的な所見 (体重、血液、臓器等)	NOAEL >1060 mg/m <sup>3</sup> (216 ppm)	一般環境の最大許容濃度 (MPC <sub>air</sub> ) NOAEL 1060 mg/m <sup>3</sup> を曝露状況で補正すると 1,060 mg/m <sup>3</sup> × 6 h/24 h × 5 d/7 d = 189 mg/m <sup>3</sup> であるが、低いヘンリー係数と短い大気中での滞留時間を考慮すると MPC <sub>air</sub> を算出する意義はないと判断

3) ジエチレングリコールモノエチルエーテル

Hardy ら (1997)がキー研究であり、原著及びドイツ DFG の評価を採用して NOAEL 90 mg/m<sup>3</sup> を RfC の導出に採用した。

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
ドイツ連邦環境庁 (2013)	Hardy et al (1997)	ラットで 28 日間吸入曝露	全身影響 (90 mg/m <sup>3</sup> の気道の刺激は弱い影響と判断)  上気道の刺激	NOAEL 1103 mg/m <sup>3</sup> (197 ppm)  *原著の評価 LOAEL 270 mg/m <sup>3</sup> NOAEL 90 mg/m <sup>3</sup>	一般環境の IAQ 指針値 (暫定) 曝露状況の補正係数 5.6、 曝露期間の補正係数 6、種差 2.5、 個体差 10、高感受性 2 で合計 1680 のアセスメント係数 GVII:0.7×3=2 mg/m <sup>3</sup> (LOAEL への係数 3) GVI:1103/1680=0.7 mg/m <sup>3</sup>
ドイツ DFG (2014)	BG Chemie (1993) Hardy et al (1997)	ラットで 28 日間吸入曝露	上気道の刺激	NOAEL 90 mg/m <sup>3</sup>	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等 50 mg/m <sup>3</sup>

4) プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート

Miller ら (1984)がキー研究であり、マウスでの LOAEL 1650 mg/m<sup>3</sup> を RfC の導出に採用した。

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
EC (1995)	Miller et al (1984)	マウスに 2 週間吸入曝露	嗅上皮の変性	LOAEL 1650 mg/m <sup>3</sup> (300 ppm)	職業曝露限界値 OEL 8 時間 TWA: 50 ppm (275 mg/m <sup>3</sup> ) 不確実係数 5
DFG (1990)	記載なし				最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 50 ppm
EU (2008) draft	Miller et al (1984)	マウスに 2 週間吸入曝露	嗅上皮の変性	LOAEL 1620 mg/m <sup>3</sup> (300 ppm)	MOS LOAEL 1620 mg/m <sup>3</sup> 種差 10、個体差 2.5、 LOAEL 使用 3 で合計 75 のアセスメント係数で MOS 評価

5) d-リモネン

ヒトでのデータを優先し、Falk-Filipsson ら (1993)をキー研究として、NOAEL 450 mg/m<sup>3</sup>をRfCの導出に採用した。なお、RfCの導出では、NTP (1990)のマウスの経口曝露のデータによる評価もあわせて実施した。

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
IPCS (1998)	Webb et al (1989)	ラットで13週間経口投与(5日/週)	肝重量の増加	NOEL 10 mg/kg/d NOAEL 30 mg/kg/d	ガイドライン値 (経口) NOEL 10 mg/kg/day に対して種差 10、個体差 10 より 0.1 mg/kg/day
USEPA (1993)	NTP (1990)	ラットで103週間経口投与	総合的な所見 (体重、臓器等)	NOAEL >150 mg/kg/d	慢性影響リスク評価 種差 10、個体差 10
EC (2005) INDEX Project	Falk-Filipsson et al (1993)	ヒトボランティアで2時間吸入曝露	肺活量低下	LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> NOAEL 225 mg/m <sup>3</sup>	長期間曝露限界値 EL LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> に対して不確実係数 1000 (慢性曝露への係数 10、LOAEL で 10、個体差 10) より 0.45 mg/m <sup>3</sup> を EL
ドイツ連邦環境庁 (2010)	NTP (1990)	マウスで103週間経口投与(5日/週)	肝臓への影響 (肝細胞の多核化と巨細胞化)	LOAEL 500 mg/kg/d NOAEL 250 mg/kg/d	一般環境の IAQ 指針値 (暫定) 曝露状況の補正で 357 mg/kg/d 種差 10、個体差 10、高感受性 2 で合計 200 のアセスメント係数、呼吸量 20 m <sup>3</sup> /day、体重 70 kg、吸収率 63% から GVII:10 mg/m <sup>3</sup> GVI:10/10=1 mg/m <sup>3</sup>
DFG (2012)	Webb et al (1989)	ラットで13週間経口投与(5日/週)	肝重量の増加	NOAEL 30 mg/kg/day	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 5 ppm (28 mg/m <sup>3</sup> )
DME (2005)	Webb et al (1989)	ラットで13週間経口投与(5日/週)	肝重量の増加	NOEL 10 mg/kg/day	MOS IPCS (1998)の TDI 0.1mg/kg/day を採用して MOS 算出

EPHECT (2013)	Falk-Filipsson et al (1993)	ヒトボラ ンティア で 2 時間 吸入曝露	肺活量低下 (450 mg/m <sup>3</sup> 曝 露の肺活量の有 意な低下 2.38% に機能的な意義 はないと判断	NOAEL 450 mg/m <sup>3</sup>	長時間曝露の CEL 個体差 5、曝露期間の係数 10 より 9 mg/m <sup>3</sup> を CEL
Mandin (2017)	Petry et al (2014)	ラットで 2 週間吸 入曝露	未公表研究のた め詳細不明	NOAEL 543 mg/m <sup>3</sup>	リスク評価 アセスメント係数 150 (種差 2.5、個体差 10、 短期間 6) で除した 3.6 mg/m <sup>3</sup> で評価

#### 6) α-ピネン

ヒトでのデータを優先し、Falk ら (1990) をキー研究として、NOAEL 150 mg/m<sup>3</sup> を RfC の導出に採用した。

#### 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
ACGIH (2001)	Falk et al (1990,1991) Filipsson (1996) Johard et al (1993) Dahlqvist et al (1996) Eriksson et al (1996)	ヒトボラ ンティア で 2 時間 吸入曝露	眼の刺激	80 ppm	職業曝露限界値 TLV-TWA 20 ppm (112 mg/m <sup>3</sup> )
EC (2005) INDEX Project	Falk et al (1990)	ヒトボラ ンティア で 2 時間 吸入曝露	眼、鼻、喉の 刺激	LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> NOAEL 225 mg/m <sup>3</sup>	長期間曝露限界値 EL LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> に対し て不確実係数 1000 (慢性曝 露への係数 10、LOAEL で 10、個体差 10) より 0.45 mg/m <sup>3</sup> を EL
ドイツ連 邦環境庁 (2003)	Johard et al (1993)	ヒトボラ ンティア で 2 週間 に 4 回 (3 時間/回) 吸入曝露	肺胞の炎症	LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup>	一般環境の IAQ 指針値 (暫 定) 曝露期間の補正で 12 を除 して 38 mg/m <sup>3</sup> 、個体差 10、高感受性 2 で合計 20 のアセスメント係数 GVII:38/20=1.9→2 mg/m <sup>3</sup> GVI:2/10=0.2 mg/m <sup>3</sup>



DME (2005)	Morgareidge (1973)	ラットで 妊娠 6～ 15 日に経 口投与	詳細不明	NOAEL 260 mg/kg/d	<u>MOS</u> NOAEL 260 mg/kg/day を 採用して MOS 算出
EPHECT (2013)	Falk et al (1990)	ヒトボラ ンティア で 2 時間 吸入曝露	眼、鼻、喉の 刺激	LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> NOAEL 225 mg/m <sup>3</sup>	長時間曝露の <u>CEL</u> LOAEL 450 mg/m <sup>3</sup> に対し てアセスメント係数 100 (LOAEL 2、個体差 5、曝 露期間の係数 10) より 4.5 mg/m <sup>3</sup> を CEL

#### 7) n-ブタノール

Korsak ら (1994) をキー研究として、NOAEL 150 mg/m<sup>3</sup> を RfC の導出に採用した。なお、RfC の導出では、Sitraek (1994) のラットの経口曝露による生殖発生毒性試験のデータを用いた評価もあわせて実施した。

#### 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
環境省 (2005)	Korsak et al (1994)	ラットで 3 ヶ月間 吸入曝露 (6 時間/ 日、5 日/ 週)	運動協調性障害	NOAEL 150 mg/m <sup>3</sup>	初期リスク評価 NOAEL 150mg/m <sup>3</sup> を曝露 状況で補正して 27mg/m <sup>3</sup> 、 曝露期間の不確実係数 10 から無毒性量等 2.7mg/m <sup>3</sup>
ACGIH (2002)	Sterner et al (1949)	ヒト労働 者 10 年間	眼や上気道の刺 激	100 ppm では 刺激影響は観 察されず、200 ppm で眼や上 気道の刺激	職業曝露限界値 <u>TLV-TWA</u> 20 ppm (61 mg/m <sup>3</sup> )
USEPA (1990)	USEPA (1986)	ラットで 6 週間経 口投与	運動失調や活動 状態の持続的な 低下	NOAEL 125mg/kg/d	<u>RfD</u> 不確実係数 1000 (種差 10、個体差 10、曝露期間 10)
DFG (2000)	Sterner et al (1949)	ヒト労働 者 10 年間	眼や上気道の刺 激	100 ppm では 刺激影響は観 察されず、200 ppm で眼や上 気道の刺激	最大現場濃度 ( <u>MAK</u> ) ※ <u>TLV 同等の暫定値</u> 100 ppm (300 mg/m <sup>3</sup> )

ドイツ連邦環境庁(2014)	Sitraek et al (1994)	ラットで14週間経口投与の生殖発生毒性試験	胎仔の脳の形態異常	BMDL <sub>10</sub> 26.1 mg/kg/d  BMDL <sub>5</sub> 12.4 mg/kg/d  *原著の評価 LOAEL 300 mg/kg/d	一般環境の IAQ 指針値 (暫定) BMDL <sub>10</sub> 26.1 mg/kg/d より ヒト呼吸量 20m <sup>3</sup> /day、体重 70kg で吸入換算、肺吸収率 0.6、種差 10、個体差 10 のアセスメント係数 GVII:2 mg/m <sup>3</sup> BMDL <sub>5</sub> 12.4 mg/kg/d より同様に GVI:0.7 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、近年欧州化学品庁（ECHA）が公表している不確実係数を用いた（ECHA, 2012）。なお、ヒトボランティアによる短時間の曝露データを用いた場合は、試験期間の調整係数を 10 とした。また、LOAEL を用いた場合は 10 とし、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		
PGME	NOAEL	吸入	1107	ラット	肝細胞の変性による好酸球性病巣の増加	1	1	10	10	<b>1977</b>	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)
DEGM E	NOAEL	吸入	1060	ラット	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	1	2	10	10	<b>946</b>	Miller et al (1985)
DEGE E	NOAEL	吸入	1100	ラット	全身影響	1	6	10	10	327	Hardy et al (1997)
	NOAEL	吸入	90	ラット	上気道の刺激	1	6	2.5	10	<b>107</b>	Hardy et al (1997)
PGME A	LOAEL	吸入	1650	マウス	嗅上皮の変性	10	6	2.5	10	<b>196</b>	Miller et al (1984)
d-リモ ネン	NOAEL	吸入	450	ヒト	肺活量低下	1	10	1	10	<b>4500</b>	Falk-Filipsson et al (1993)
	NOAEL	経口	250	マウス	肝臓への影響（肝細胞の多核化と巨細胞化）	1	1	10	10	5952	NTP (1990)
$\alpha$ -ピ ネン	NOAEL	吸入	150	ヒト	眼、鼻、喉の刺激	1	10	1	10	<b>2250</b>	Falk et al (1990)
n-ブタ ノール	NOAEL	吸入	300	ラット	運動協調性障害	1	2	10	10	<b>134</b>	Korsak et al (1994)
	LOAEL	経口		ラット	胎仔の脳の形態異常（生殖発生毒性試験）	10	1	10	10	1000	Sitraek et al (1994)

\* 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.

表 1 1 – 2 欧州化学品庁によるアセスメント係数のデフォルト値 (ECHA 2012)

Assessment factor – accounting for differences in:		Default value systemic effects	Default value local effects
Interspecies	- correction for differences in metabolic rate per body weight	AS <sup>a, b</sup>	–
	- remaining differences	2.5	1 <sup>f</sup> 2.5 <sup>g</sup>
Intraspecies	- worker	5	5
	- general population	10 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>
Exposure duration	- subacute to sub-chronic	3	3 <sup>h</sup>
	- sub-chronic to chronic	2	2 <sup>h</sup>
	- subacute to chronic	6	6 <sup>h</sup>
Dose-response	- issues related to reliability of the dose-response, incl. LOAEL/NAEL extrapolation and severity of effect	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
Quality of whole database	- issues related to completeness and consistency of the available data	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
	- issues related to reliability of the alternative data	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>

a: ラットでは 4。 f,g: 局所影響 (local effect) では AS による補正は不要であり、皮膚、眼、消化管に対する単純な粘膜障害作用については種間差を認めず UF を 1 とする。但し曝露を受ける局所における代謝の結果として皮膚、眼、消化管への影響が現れる場合および呼吸器 (respiratory tract) に対する影響が現れる場合には 2.5 の UF を採用。 d: NOAEL が得られず LOAEL を用いる場合は、実験における曝露量の設定の公比 (dose spacing) (最近の試験では通常 2~4 倍) の大きさ、量反応関係の形や傾き、LOAEL で観察された毒性影響の程度などを勘案して UF を決定するが、ECHA は 3 (通常) ~10 (例外的) の UF を示唆。

(参考文献)

Azuma K, Uchiyama I, Ikeda K. 2007. The risk screening for indoor air pollution chemicals in Japan. *Risk Anal*, 27(6), 1623–1638.

Azuma K, Uchiyama I, Uchiyama S, et al., 2016. Assessment of inhalation exposure to indoor air pollutants: Screening for health risks of multiple pollutants in Japanese dwellings. *Environ Res*, 145, 39–49.

ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R8: Characterisation of dose[concentration]-response for human health, Version: 2.1, 2012. Available at: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>. Access at 10 February 2017.

## 1 2. 初期リスク評価結果

導出した RfC をもとに、国立衛研で実施してきた個々の物質の室内濃度に対して MOE (Margin of Exposure) を算出した (表 1 2 – 1)。曝露濃度は、初期リスク評価であることから、各実態調査の最大濃度を用いた。MOE が 1 未満 (優先度 A) であれば、詳細な調査が必要であ

ると判断される。MOE が 1 以上 10 未満（優先度 B）であれば、さらなる情報収集が必要と判断される。MOE が 10 以上（優先度 C）であれば、情報収集の必要がないと判断される（Azuma et al., 2016）。今後の詳細調査の優先度を表 1 2 - 2 にまとめた。

表 1 2 - 1 初期リスク評価結果の一覧

物質	測定時期	調査世帯	建築	最大室内濃度 ( $\mu\text{g Toluene}/\text{m}^3$ )	RfC ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	MOE	濃度データの 出典
PGME	2012 全国夏	111	既築	29	1977	68.2	NIHS (2013)
	2012 全国冬	111	既築	135	1977	14.6	NIHS (2013)
	2012 全国新築冬	45	新築	100	1977	19.8	NIHS (2013)
DEGME	2012 全国新築冬	45	新築	337	946	2.8	NIHS (2013)
DEGEE	2012 全国新築冬	45	新築	192	107	0.6	NIHS (2013)
PGMEA	2012 全国新築冬	45	新築	253	196	0.8	NIHS (2013)
d-リモネン	2012 全国夏	111	既築	80	4500	56.3	NIHS (2013)
	2012 全国冬	111	既築	412	4500	10.9	NIHS (2013)
	2012 全国新築冬	45	新築	358	4500	12.6	NIHS (2013)
$\alpha$ -ピネン	2012 全国夏	111	既築	611	2250	3.7	NIHS (2013)
	2012 全国冬	111	既築	560	2250	4.0	NIHS (2013)
	2012 全国新築冬	45	新築	2648	2250	0.8	NIHS (2013)
n-ブタノール	2012 全国新築冬	45	新築	227	134	0.6	NIHS (2013)

(室内最大濃度データの出典)

NIHS. 2013. Report at the 17th meeting, Committee on sickhouse syndrome: indoor air pollution, Ministry of Health, Labour and Welfare. National Institute of Health Sciences, Tokyo, Aug. 1, 2013.

表 1 2 - 2 今後の詳細リスク評価の優先度のまとめ

	優先度	室内環境汚染物質
既築住宅	A (詳細評価)	
	B (情報収集)	$\alpha$ -ピネン (夏期、冬期)
	C (静観)	プロピレングリコールモノメチルエーテル (夏期、冬期) d-リモネン (夏期、冬期)
新築住宅	A (詳細評価)	ジエチレングリコールモノエチルエーテル (冬期) プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (冬期) $\alpha$ -ピネン (冬期) n-ブタノール (冬期)
	B (情報収集)	ジエチレングリコールモノメチルエーテル (冬期)
	C (静観)	プロピレングリコールモノメチルエーテル (冬期) d-リモネン (冬期)