

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

研究分担者 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、昨年度の報告書以降、プロピレングリコール、テトラクロロエチレンの室内空気質ガイドラインを設定した。また、C<sub>7</sub>~C<sub>8</sub>のアルキルベンゼンの混合曝露の評価基準として、類似した神経毒性を有するトルエン、キシレン、エチルベンゼンについては、測定濃度／指針値の総和を 1 未満とする新たな基準を公表している。またカナダでは、アセトアルデヒドの室内空気質ガイドラインが設定された。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。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、既築住宅では、C<sub>8</sub>~C<sub>16</sub>脂肪族飽和炭化水素類（夏期、冬期）、ノナン（冬期）、デカン（冬期）、トリデカン（夏期）、C<sub>6</sub>~C<sub>9</sub>脂肪族飽和アルデヒド類（夏期）、ヘキサナール（夏期）であった。新築住宅では、冬期のトリメチルベンゼンであった。なお、イソチアゾリン系抗菌剤（2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CI-MIT)）とリナロールについては、室内濃度の測定データがないためリスク評価はできなかった。今後測定を行った際の評価用として、評価値（RfC）を導出した。

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、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (Texanol<sup>TM</sup>, TMPD-MIB)、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB<sup>TM</sup>, TMPD-DIB)、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 29 年度は平成 28 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 29 年度の調査対象物質は、炭素数 8~16 の脂肪族飽和炭化水素類（オクタン、ノナン、デカン、ドデカン、トリデカン、ヘキサデカン）、炭素数 6~9 の脂肪族飽和アルデヒド類（ヘキサナール、ノナナール）、イソチアゾリン系抗菌剤（2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CI-MIT))、トリメチルベンゼン、メチルシクロヘキサン、メチルイソブチルケトン、リナロールとした。

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 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ことは昨年度の報告書で報告した。現在のところ、その後の動きは公表されていない。ただし、今年度公表された WHO のガイドラインに関する資料の中で、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素に関する短時間曝露と長時間曝露のガイドラインのアップデートを今後実施するとの記述がみられた。

ドイツ連邦環境庁は、トルエンの再評価を行ったが、室内濃度指針値の変更は行われなかった。プロピレングリコールの指針値 I として 0.06 mg/m<sup>3</sup>、テトラクロロエチレンの指針値 I として 0.1 mg/m<sup>3</sup> が新たに設定された。なお、トルエンの再評価の際に、C<sub>7</sub>~C<sub>8</sub> のアルキルベンゼンの混合曝露の評価基準として、トルエン、キシレン、エチルベンゼンの各室内濃度指針値に対する各曝露濃度の比を足し算して 1 未満とすることが示された。これは、この 3 つの物質が類似した神経毒性を有することから、毒性の

相加則が成立すると仮定したことによる。

フランス環境労働衛生安全庁では 2017 年度に新設または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。カナダ保健省は、アセトアルデヒドの室内空気質ガイドラインとして、短時間曝露指針値 (1 時間) として 1420 μg/m<sup>3</sup>、長期間曝露指針値 (24 時間値) として 280 μg/m<sup>3</sup> を新たに設定した。

#### 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、炭素数 8~16 の脂肪族飽和炭化水素類、炭素数 6~9 の脂肪族飽和アルデヒド類 (ヘキサナール、ノナナール)、2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CI-MIT)、トリメチルベンゼン、メチルシクロヘキサン、メチルイソブチルケトン、リナロールの RfC を導出した (表 1 1-1)。

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。但し、イソチアゾリン系抗菌剤 (2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CI-MIT))、リナロールについては、室内濃度の測定データがないためリスク評価はできなかった。今後測定を行った際の評価用として、RfC を示すのみとした。

優先度 A の物質は、既築住宅では、総 C<sub>8</sub>~C<sub>16</sub> 脂肪族飽和炭化水素 (夏期、冬期)、ノナン (冬期)、デカン (冬期)、トリデカン (夏期)、C<sub>6</sub>~C<sub>9</sub> 脂肪族飽和アルデヒド類 (夏期)、ヘキサナール (夏期) であった。新築住宅では、冬期のトリメチルベンゼンであった。

優先度 B の物質は、既築住宅ではオクタン（夏期、冬期）、ノナン（夏期）、デカン（夏期）、ドデカン（夏期、冬期）、トリデカン（冬期）、C<sub>6</sub>~C<sub>9</sub>脂肪族飽和アルデヒド類（秋期）、ノナナール（夏期、秋期）、トリメチルベンゼン（夏期、冬期）、メチルシクロヘキサン（冬期）であった。新築住宅では、冬期のメチルイソブチルケトンであった。

優先度 C の物質は、既築住宅ではヘキサナール（秋期）とメチルシクロヘキサン（夏期、秋期）であった。新築住宅では、該当する物質はなかった。

#### 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、昨年度の報告書以降、プロピレングリコール、テトラクロロエチレンの室内空気質ガイドラインを設定した。また、C<sub>7</sub>~C<sub>8</sub>のアルキルベンゼンの混合曝露の評価基準として、類似した神経毒性を有するトルエン、キシレン、エチルベンゼンについては、測定濃度／指針値の総和を1未満とする新たな基準を公表している。またカナダでは、アセトアルデヒドの室内空気質ガイドラインが設定された。

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。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、既築住宅では、C<sub>8</sub>~C<sub>16</sub>脂肪族飽和炭化水素（夏期、冬期）、ノナン（冬期）、デカン（冬期）、トリデカン（夏期）、C<sub>6</sub>~C<sub>9</sub>脂肪族飽和アルデヒド類（夏期）、ヘキサナール（夏期）であった。新築住宅では、冬期のトリメチルベンゼンであった。

#### 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, Yanagi U, Kagi N, Osawa H. A review of the effects of exposure to carbon dioxide on human health in indoor environment. *Proceedings of the Healthy Buildings Europe 2017*, ID0022, 6 pages, 2017.
- 2) Azuma K, Ikeda K, Kagi N, Yanagi U, Osawa H. Physicochemical risk factors for building-related symptoms in air-conditioned office buildings: ambient particles and combined exposure to indoor air pollutants. *Science of the Total Environment* 616–617: 1649–1655, 2018.
- 3) Azuma K et al. Occupational exposure limits of ethyleneglycol monobutyl ether, isoprene, isopropyl acetate and propyleneimine, and classification on carcinogenicity, occupational sensitizer and reproductive toxicant. *J Occup Health*; 59(4): 364–366, 2017.
- 4) 東 賢一. 室内空気質規制に関する国内外の動向. *環境技術*; 46(7), 4–9, 2017.
- 5) 東 賢一. 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. *臨床環境医学*; 26(2), in press, 2017.

##### 2. 学会発表

- 1) Azuma K, Yanagi U, Kagi N, Osawa H. A review of the effects of exposure to carbon dioxide on human health in indoor environment. *Healthy Buildings Europe 2017*, Lublin University of Technology, Lublin, Poland, 2–5 July, 2017.

- 2) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to glycol ethers and esters in indoor environments. 29th Annual International Society for Environmental Epidemiology Sydney, Australia, 24-28 September 2017.
- 3) 東 賢一. 健康リスク学から見た現状と今後の展望 一人の健康の保護と持続可能な発展一. 第 26 回日本臨床環境医学会 学術集会, 東京, 2017 年 6 月 25 日.
- 4) 東 賢一. 世界保健機関の住宅と健康のガイドライン. 平成 29 年度室内環境学会学術大会, 佐賀, 2017 年 12 月 13 日-14 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ことは昨年度の報告書で報告した（WHO, 2016）。現在のところ、その後の動きは公表されていない。ただし、今年度公表されたWHOのガイドラインに関する資料の中で、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素に関する短時間曝露と長時間曝露のガイドラインのアップデートを今後実施するとの記述がみられた（WHO, 2017）。

なお、2018年10月30日から11月1日にかけて、WHOは「空気質と健康: First WHO Global Conference on Air Quality and Health」と題した国際会合（Member States, experts and key stakeholders will gather to review global progress on air quality and health and agree on further action as requested in WHA 68.8.）を本部のジュネーブで開催する予定である。

### 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、トルエン（IRK, 2016）、C<sub>7</sub>～C<sub>8</sub>のアルキルベンゼン（IRK, 2016）、プロピレングリコール（IRK, 2017a）、テトラクロロエチレン（IRK, 2017b）であった。各物質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1に示す。

表1 ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン  
（平成28年度神野班分担報告書キシレン以降）

物質	アセスメントの概要	指針値	キー研究
トルエン (2016) ※再評価	ヒトの神経影響 LOAEL 337 mg/m <sup>3</sup> 時間補正係数 4.2 個体差 10 子どもの呼吸量 2	・ 指針値 II （計算上は 4mg/m <sup>3</sup> であるが 1996 年導出の 3mg/m <sup>3</sup> を採用） 3.0 mg/m <sup>3</sup> ・ 指針値 I 0.3 mg/m <sup>3</sup> (3.0/10→0.3)	Foo SC et al (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. British J Ind Med 47:480-484
C <sub>7</sub> ～C <sub>8</sub> の アルキルベ ンゼン (2016)	トルエン、キシレン、 エチルベンゼンは、類 似の神経毒性を有し ていることから、それ ぞれの指針値に対す る室内濃度の割合を 合計した値（リスクの 総和）が1未満になる ように評価するよう 求めている。	$x/GV_{tol} + y/GV_{xyl} + z/GV_{eth} < 1$ ※x,y,z はそれぞれトルエン、キ シレン、エチルベンゼンの測定 濃度。 トルエンの指針値 (GV <sub>tol</sub> ) : 0.3 mg/m <sup>3</sup> キシレンの指針値 (GV <sub>xyl</sub> ) : 0.1 mg/m <sup>3</sup> エチルベンゼンの指針値 (GV <sub>eth</sub> ) : 0.2 mg/m <sup>3</sup>	IRK (2016)

プロピレン グリコール (2016)	ラットの鼻腔の出血 に関する 90 日吸入曝 露試験 LOAEL 28.6 mg/m <sup>3</sup> 曝露期間係数 2 種差 2.5、個体差 10	・ 指針値 II (LOAEL から導出) 0.6 mg/m <sup>3</sup> ・ 指針値 I 0.06 mg/m <sup>3</sup> (0.6/10→0.06)	Suber RL et al (1989) Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol 27:573-583
テトラクロ ロエチレン (2017)	ヒトの腎臓への影響 LOAEL 102 mg/m <sup>3</sup> 時間補正係数 4.2 個体差 10 子どもの呼吸量 2	・ 指針値 II (計算上は 1.2mg/m <sup>3</sup> であるが 切り下げて 1.0mg/m <sup>3</sup> を採用) 1.0 mg/m <sup>3</sup> ・ 指針値 I 0.1 mg/m <sup>3</sup> (1.0/10→0.1)	Mutti A et al (1992) Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry- cleaners. Lancet 340:189-193

※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。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 (ANSES, 2018)。

### 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として、アセトアルデヒドが 2017 年 8 月に公表された (Health Canada, 2017)。表 2 にその概要を示す。

表 2 カナダにおける室内空気質ガイドラインのまとめ

物質	アセスメントの概要	ガイドライン	キー研究
アセトアル デヒド (2017)	ヒトの気管支収縮作用 LOAEL 142 mg/m <sup>3</sup> LOAEL から NOAEL の係数 10 高感受性集団 (喘息、小児) 10	短期間曝露指針値 1420 μg/m <sup>3</sup> (1 時間値)	Prieto L et al (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: Relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. Clinical and Experimental Allergy,

			30(1), 71-78.
	ラットの鼻腔の嗅上皮変性に関する 90 日吸入曝露試験 NOAEL 89 mg/m <sup>3</sup> ヒト等価濃度換算で 120 mg/m <sup>3</sup> 曝露補正で 21 mg/m <sup>3</sup> 種差 2.5、個体差 10 量反応関係の低濃度の傾き 3	長期間曝露指針値 280 μg/m <sup>3</sup> (24 時間値)	Dorman DC et al (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. Inhalation toxicology, 20(3), 245-256.

参考文献

ANSES (2018) 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 15 January 2018.

Health Canada (2017) Residential indoor air quality guideline: acetaldehyde. available at <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/residential-indoor-air-quality-guideline-acetaldehyde.html>, accessed at 15 January 2018.

IRK (2016) Richtwerte für Toluol und gesundheitliche Bewertung von C7-C8-Alkylbenzolen in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 59:1522–1539.

IRK (2017a) Richtwert für Propan-1,2-diol (Propylenglykol) in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 60:1298–1304.

IRK (2017b) Richtwerte für Tetrachlorethen in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 60:1305–1315.

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.

WHO Europe (2017) Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future. 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 1 物質群および 8 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。

<調査対象物質>

- ・炭素数 8～16 の脂肪族飽和炭化水素類（オクタン、ノナン、デカン、ドデカン、トリデカン、ヘキサデカン）
- ・ヘキサナール
- ・ノナナール
- ・イソチアゾリン系抗菌剤(2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one(OIT)、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one(CI-MIT))
- ・トリメチルベンゼン
- ・メチルシクロヘキサン
- ・メチルイソブチルケトン
- ・リナロール

### 1. 炭素数 8～16 の脂肪族飽和炭化水素類

約 10%以上の芳香族炭化水素 (PAH) を含む脂肪族飽和炭化水素類混合物の知見は、ATSDR (1995) や WHO の EHC 187 (1996)、IARC の Vol 47 (1989) でレビューされている。しかし、芳香族が数%以下の脂肪族飽和炭化水素類混合物についての評価は US EPA が Superfund のもとで実施するまでなかったとされている。

芳香族が数%以下の脂肪族飽和炭化水素類混合物については、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、遺伝子傷害性はないと考えられている。

なお、NTP(2004)の Stoddard Solvet IIC を用いた発がん性試験では、副腎の褐色細胞腫、肝細胞腺腫の発生がみられ、これらから US EPA はユニットリスクを算出しているが、Mckee ら (2015) の総説では、褐色細胞腫はヒトでは起こりそうもなく、肝細胞腺腫も高曝露群での体重増加に起因したものとされている。

#### 1) 米国環境保護庁 (USEPA) の Superfund における有害性評価

ホワイトスピリッツとして Stoddard Solvet IIC (n-paraffins, isoparaffins and cycloparaffins; C<sub>10</sub>–C<sub>13</sub>; <1.0% aromatic) を雌雄の F334 ラットと B6C3F1 マウスに 0、138、275、550、1100、2200 mg/m<sup>3</sup> で 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露したところ、雌ラットで鼻部の杯細胞の過形成が 1100 mg/m<sup>3</sup> で以上の群でみられ、マウスでは肝臓の絶対重量と相対重量の増加が 2200 mg/m<sup>3</sup> で以上の群でみられた (NTP, 2004)。以上より、NOAEL は雌ラットで 550 mg/m<sup>3</sup> と判断される (USEPA, 2009a)。

また、Stoddard Solvet IIC を F334 ラットに雄で 0、138、550、1100 mg/m<sup>3</sup>、雌で 0、550、1100、2200 mg/m<sup>3</sup> で 2 年間 (6 時間/日、5 日/週)、B6C3F1 マウスに 0、550、1100、2200 mg/m<sup>3</sup> で 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露したところ、雄ラットで副腎髄質過形成が 550 mg/m<sup>3</sup> で以上の群でみられ、雌マウスでは好酸球性の病巣の増加が 2200 mg/m<sup>3</sup> でみられた (NTP, 2004)。以上より、NOAEL は雄ラットで 138 mg/m<sup>3</sup> と判断される (USEPA, 2009a)。

米国環境保護庁では、これらの結果から参照値 (RfC) を導出するにあたり、ラットに 13 週間吸入曝露した試験結果から、雌ラットの鼻部における杯細胞過形成の発生率から求めた  $BMCL_{10}$   $410 \text{ mg/m}^3$  から、連続曝露に補正したヒト相当の  $BMCL_{10HEC}$   $12 \text{ mg/m}^3$  を算出し、不確実係数 100 (個体差 10、種差 3、データベース不足 3) で除した  $0.1 \text{ mg/m}^3$  を RfC に設定している (USEPA, 2009a)。なお、13 週間の試験で最小の  $LOAEL_{HEC}$  は  $31 \text{ mg/m}^3$  (杯細胞過形成) であり、2 年間の試験では最小の  $LOAEL_{HEC}$  が  $56 \text{ mg/m}^3$  (副腎髄質過形成) とわずかに高い程度であったことから、これをエンドポイントに  $BMCL_{10}$  を算出すると  $144 \text{ mg/m}^3$  となり、連続曝露に補正すると  $26 \text{ mg/m}^3$  となる。しかし、全身影響であるため、血液：ガスの分配係数 (0.56) を乗じて  $BMCL_{10HEC}$  を算出すると  $15 \text{ mg/m}^3$  となり、13 週間の試験結果から求めた  $BMCL_{10HEC}$   $12 \text{ mg/m}^3$  の方が低くなるため、 $12 \text{ mg/m}^3$  を用いて慢性の RfC を算出しているが、不確実係数が亜慢性と同じであるため、RfC の値は亜慢性と慢性で同じとなる。

また、米国環境保護庁は、雄ラットの副腎腫瘍から、Multistage モデル (1 次～3 次) でそれぞれ  $BMCL_{10}$  を  $215.68 \text{ mgm}^3$ 、Multistage Cancer Slope Factor を  $0.000463657$  と算出しているが、USEPA (2009a) の文書ではユニットリスクとして採用 (設定) していない。一方、USEPA (2009b) の文書では、スクリーニング値として  $4.5 \times 10^{-6}/(\mu\text{g/m}^3)$  を設定している。

USEPA (2009a): Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Midrange Aliphatic Hydrocarbon Streams. (C<sub>9</sub>-C<sub>18</sub> の RfC、ユニットリスクを算出した文書。US EPA (2009b) が引用している。)

USEPA (2009b): Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Complex Mixtures of Aliphatic and Aromatic Hydrocarbons (CASRN Various).

#### (キー研究)

NTP (2004): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of Stoddard Solvent IIC (CAS No. 64742-88-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).

#### 2) Mckerr ら(2015)の総説

ACGIH のグループガイダンス値 (Group Guidance Values: GGVs) の見直しについて言及しているが (具体的な値の算出根拠は記載がなかった)、上記の RfC 値と比べて  $1,000 \sim 1,400 \text{ mg/m}^3$  の高濃度であるため、参考にならないと思われる。

Mckee RH, Adenuga MD, Carrillo JC. (2015): Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. Crit Rev Toxicol. 45: 273-365.

#### 3) Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group (TPHCWG) の評価

米国の産学官の専門家で構成される Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group (TPHCWG) は、脂肪族炭化水素を主成分とする混合物の吸入曝露に関する参照値 (Reference Concentration : RfC) について、得られた毒性試験結果に基づき評価している。

Phillips ら(1984)は、芳香族を除いた white spirit (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) を SD ラットに 0、300、900 ppm (0、1,828、5,485  $\text{mg/m}^3$  (原著では、0、1.97、5.61  $\text{g/m}^3$ )) の濃度で 12 週間吸入曝露したところ、体重増加の抑制や肝臓、腎臓重量の増加が 900 ppm 群でみられ、雄の曝露群では腎症がみられたが、いずれも重要な (significant) 所見ではないと考えられた。

そこで TPHCWG は、900 ppm ( $5,485 \text{ mg/m}^3$ ) を NOAEL としたうえで、連続曝露に補正 ( $\times 6/24 \times 5/7$ ) して不確実係数 1,000 (個体差 10、種差 10、亜慢性→慢性 10) で除した  $1.0 \text{ mg/m}^3$

を RfC に設定している (Edwards et al., 1997)。

なお、Mattie ら(1991)の実験では、JP-8 Jet Fuel (C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>) を F344 ラットに 0、500、1,000 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 90 日間連続吸入曝露し、24 ヶ月間飼育した試験において、雄の曝露群で体重減少 (正しくは、体重増加の抑制と思われる) がみられたが、有意差はなく、雄の肝臓でみられた好塩基性巢の有意な増加や雌の脾臓でみられた造血亢進は投与に関連したものではないと考えられた。さらに壊死性の皮膚炎で死亡率が増加したが、皮膚炎はケンカに伴うものであったことから、曝露に伴う影響はなかったとしている。

そこで TPHCWG は、NOAEL を 1,000 mg/m<sup>3</sup> とし、これに不確実係数 1,000 (個体差 10、種差 10、亜慢性→慢性 10) で除した 1.0 mg/m<sup>3</sup> を RfC に設定している (Edwards et al., 1997)。

なお、Phillips ら(1984)の実験では、C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> の Isoparaffinic Hydrocarbon (IPH) の吸入曝露実験の結果も示されているが、TPHCWG の評価では最高濃度群の 900 ppm (5,226 mg/m<sup>3</sup>) を NOAEL とし、不確実係数 1,000 (個体差 10、種差 10、亜慢性→慢性 10) で除すと RfC は 0.9 mg/m<sup>3</sup> となり、1.0 mg/m<sup>3</sup> を下回るが、最終的な RfC 値には採用していない。

Edwards DA, Andriot MD, Amoruso MA, Tummey AC, Bevan CJ, Tveit A, Hayes LA, Youngren SH, Nakles DV. (1997): Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group series: Volume 4: Development of fraction specific reference doses (RfDs) and reference concentration (RfCs) for total petroleum hydrocarbons (TPH).

#### (キー研究)

Phillips RD, Egan GF. (1984): Subchronic inhalation exposure of deaeromatized white spirit and C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> isoparaffinic hydrocarbon in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol.* 4: 808-818.

Mattie DR, Alden CL, Newell TK, Gaworski CL, Flemming CD. (1991): A 90-day continuous vapor inhalation toxicity study of JP-8 jet fuel followed by 20 or 21 months of recovery in Fischer 344 rats and C57BL/6 mice. *Toxicol Pathol.* 19: 77-87.

#### 4) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

芳香族を除いた white spirit (CAS: 64742-48-9) を WIST ラットに 0、800 ppm (0、4,680 mg/m<sup>3</sup> (原著は 4,679 mg/m<sup>3</sup>)) の濃度で妊娠 7 日から妊娠 20 日まで吸入曝露し、離乳後の仔 (F<sub>1</sub>) の行動への影響を調べた試験では、5 ヶ月齢の 4,680 mg/m<sup>3</sup> 群の F<sub>1</sub> で学習・記憶障害を認めた (Hass et al., 2001) ことから、LOAEL を 4,680 mg/m<sup>3</sup> としている。

ドイツ連邦環境庁は、この LOAEL に対して、曝露濃度群が 1 段階であったことから有害影響の検出限界を考慮した係数 3 で除し、さらに連続曝露に補正する係数 (24/6=4) で除して丸めた 400 mg/m<sup>3</sup> (4,680/3/4=390≒400) を算出した。これを不確実係数 200 (種差 10、個体差 10、成人に比べて高い小児期の呼吸頻度 2) で除した 2 mg/m<sup>3</sup> を RW II、さらに 1/10 した 0.2 mg/m<sup>3</sup> を RW I に設定した。

なお、同じ物質を 3 ヶ月齢の WIST ラットに 0、400、800 ppm (0、2,339、4,680 mg/m<sup>3</sup> (原著は 4,679 mg/m<sup>3</sup>)) の濃度で 6 ヶ月間吸入曝露し、その後の 2~6 ヶ月に神経行動学的検査を実施した試験では、学習・記憶の機能に影響はなかったが、4,680 mg/m<sup>3</sup> 群で曝露に関連した感覚誘発電位の変化と運動活性の低下を認めた (Lund et al., 1996) ことから、4,680 mg/m<sup>3</sup> を LOAEL としている。

ドイツ連邦環境庁は、この LOAEL に対して、連続曝露への補正 (24/6×7/5=5.6) と慢性曝露への補正 (2) の係数で除して 418 mg/m<sup>3</sup> (4,680/5.6/2=418) を算出し、これを不確実係数 200 で除して丸めると 2 mg/m<sup>3</sup> となり、Hass et al (2001)の結果を基にした場合と同じ値が

得られるとしている。

Umweltbundesamt (2005): Richtwert für die Innenraumluft: Aromatisierte Kohlenwasserstoffgemische (C9–C14). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 52: 650-659.

#### (キー研究)

Hass U, Ladefoged O, Lam HR, Ostergaard G, Lund SP, Simonsen L. (2001): Behavioural effects in rats after prenatal exposure to dearomatized white spirit. Pharmacol Toxicol. 89: 201-207.

Lund SP, Simonsen L, Hass U, Ladefoged O, Lam HR, Ostergaard G. (1996): Dearomatized white spirit inhalation exposure causes long-lasting neurophysiological changes in rats. Neurotoxicol Teratol. 18: 67-76.

#### 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、下記のような報告があった。

- OECD (2010): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 30. C7-C9 Aliphatic Hydrocarbon Solvents Category.
- OECD (2012): SIDS Initial Assessment Profile. C9-C14 Aliphatic [ $\leq 2\%$  aromatic] Hydrocarbon Solvents Category. (Profile 文書のみ)
- OECD (2011): SIDS Initial Assessment Profile. C14-C20 Aliphatic [ $\leq 2\%$  aromatic] Hydrocarbon Solvents Category. (Profile 文書のみ)

また、脂肪族系酸 (Aliphatic acids category) の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。

- OECD (2014): SIDS Initial Assessment Report for CoCAM 6. Aliphatic acids category.

## 2. ヘキサナール (CAS 66-25-1)

ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドラインでは、C<sub>4</sub>~C<sub>11</sub>の脂肪族飽和直鎖アルデヒドの有害性情報は乏しいが、C<sub>4</sub>についてはリスク評価を行う上で十分な情報があることから、C<sub>4</sub>の有害性情報をもとに、C<sub>4</sub>~C<sub>11</sub>の脂肪族飽和直鎖アルデヒドの有害性評価を行っている。

### 1) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

雌雄のF334ラットとビーグル犬に0、125、500、2,000 ppmのn-ブチルアルデヒド (C<sub>4</sub>)をラットで13週間 (6時間/日、5日/週)、ビーグル犬で14週間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露した試験では、125 ppm以上の群のラットとビーグル犬で鼻腔の扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認めた (UCC, 1979) ことから、LOAELを125 ppm (363 mg/m<sup>3</sup>)としている (OECD, 2005)。なお、雌雄のF344ラットに0、1、10、50 ppm (145 mg/m<sup>3</sup>) のn-ブチルアルデヒド (C<sub>4</sub>)を12週間 (6時間/日、5日/週) 曝露した試験では、いずれの濃度においても、鼻腔で影響はみられなかった (UCC, 1980)。

ドイツ連邦環境庁は、室内空気質ガイドラインの導出にあたっては、亜慢性試験のLOAELを360 mg/m<sup>3</sup>とし、慢性曝露への補正係数を4として連続曝露に補正した16 mg/m<sup>3</sup> (=360×1/4×6/24×5/7)を不確実係数10 (種差1、個体差10)で除して丸めた2 mg/m<sup>3</sup>をRW II (GV II)、さらに1/10した0.2 mg/m<sup>3</sup>をRW I (GV I)に設定した。

また、C<sub>4</sub>～C<sub>11</sub>の脂肪族飽和直鎖アルデヒドの総量については、総 WII として 2 mg/m<sup>3</sup>、総 WI として 0.1 mg/m<sup>3</sup>を設定した。なお、種差については、鼻腔での局所影響であることから 1 に設定している。個体差 10 については、短期間曝露後の気道影響の変動に関する研究に基づいた係数として 5、子供に対する不確実性の係数として 2 を適用している。

Umweltbundesamtes (2009): Richtwerte für gesättigte azyklische aliphatische C<sub>4</sub>- bis C<sub>11</sub>-Aldehyde in der Innenraumluft. 52: 650-659.

#### (キー研究)

OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for 21th SIAM. n-Valeraldehyde. (ドイツの設定文書で採用された根拠文献)

Union Carbide Corporation. (1979): Unpublished study. Carnegie-Mellon Institute of Research Report 42-50., dated June 11, 1979. (SIDS 内で LOAEL として引用された知見)。

Union Carbide Corporation. (1980): Unpublished study. Butyraldehyde. Twelve-Week Vapor Inhalation Study in Rats Bushy Run Research Center Report 43-61, dated September 17, 1980. (SIDS 内で NOAEL として引用されていた知見)

### 2) 欧州共同研究 (ECA) の LCI (Lowest Concentration of Interest)

LCI は、小型チャンバーによる建材評価法として利用されているチャンバー内濃度の基準ではあるが、参考までに LCI における有害性評価をレビューした。

雌雄の F334 ラットに 0、1、10、50 ppm の n-ブチルアルデヒド (C<sub>4</sub>) を 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露したフォローアップ試験では、先に実施した試験 (UCC, 1979) の 125 ppm 以上の群でみられた鼻腔への影響 (鼻腔以外への影響はなし) がみられなかったことから、NOAEL は 50 ppm (145 mg/m<sup>3</sup>) 以上であったとした報告 (UCC, 1980) を採用している。

慢性曝露への補正係数を 2、連続曝露への補正係数を 5.6 (= 24/6×7/5)、個体差を 10、データの確実性の係数を 2 とし、計 224 の不確実係数で除して 662.1 µg/m<sup>3</sup> とし、これを丸めた 650 µg/m<sup>3</sup> をブチルアルデヒドの EU-LCI 値とした。ヘキサナールの EU-LCI 値は、丸める前の n-ブチルアルデヒドの EU-LCI 値 662.1 µg/m<sup>3</sup> に、ヘキサナールの分子量 (100.16) と n-ブチルアルデヒドの分子量 (72.11) の比 1.39 (= 100.16/72.11) を乗じて 920.3 µg/m<sup>3</sup> (= 662.1×1.39) とし、これを丸めた 900 µg/m<sup>3</sup> とした。

ECA-LCI (2013): European collaborative action urban air, indoor environment and human exposure. Report No 29. Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept.

EU (2016): Agreed EU-LCI values (December 2016)

([http://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values\\_en](http://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en))

#### (キー研究)

Union Carbide Corporation. (1980): Unpublished study. Butyraldehyde. Twelve-Week Vapor Inhalation Study in Rats Bushy Run Research Center Report 43-61, dated September 17, 1980.  
(SIDS 内で NOAEL として引用されていた知見)

### 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った。

- National Institute for Working life (2006): Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVII. (RD<sub>50</sub> 値の出典として引用されていた文献 Steinhagen WH, Barrow CS. (1984): Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. Toxicol Appl Pharmacol. 72: 495-503.)
- JECFA (1998): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additives series 40. Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids.
- RIVM (2006): Adverse health effects of cigarette smoke: aldehydes, Crotonaldehyde, butyraldehyde, hexanal, and malonaldehyde.  
また、EU-LCI 値を Tolerable exposure level とし、敷物からの化学物質曝露によるリスクを評価した事例 (risk characterisation ratio : RCR = 曝露濃度/EU-LCI) もあった。
- Danish EPA (2016): Survey and risk assessment of chemical substances in rugs for children. Survey of chemical substances in consumer products No. 147.

### 3. ノナナール (CAS 124-19-6)

厚生労働省のシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会中間報告書では、ノナナールの毒性データについては情報量が乏しいことから、C<sub>8</sub>～C<sub>9</sub>のアルデヒド混合物の経口投与の試験結果から、吸入換算した評価が行われている。

また、ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドラインでは、C<sub>4</sub>～C<sub>11</sub>の脂肪族飽和直鎖アルデヒドの有害性情報が乏しいなか、C<sub>4</sub>についてはリスク評価を行う上で十分な情報があることから、C<sub>4</sub>の有害性情報を基に C<sub>4</sub>～C<sub>11</sub>の脂肪族飽和直鎖アルデヒドの有害性評価を行っている。

#### 1) 厚生労働省の室内濃度指針値（案）

ノナナールを含む C<sub>8</sub>～C<sub>12</sub>のアルデヒド類の混合物をラットに12週間経口投与した試験では、NOAEL が 12.4 mg/kg/day (USEPA, 2000) であったことから、これに不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、短期→長期 10) を除して 0.0124 mg/kg/day とし、体重 50 kg、呼吸量 15 m<sup>3</sup>/day をもとに吸入換算した 0.041 mg/m<sup>3</sup> (41 µg/m<sup>3</sup>) を室内濃度指針値案の暫定値 (情報量が乏しいため) に設定している (厚生労働省, 2001)。

なお、NOAEL は Federal Register に記載された US EPA の情報に基づくが、出典等の記載がなく、実験結果等の詳細は不明である。また、US EPA の Test Plan や Robust Summaries、JECFA の文書には、Nonanal を含む C<sub>8</sub>～C<sub>12</sub>のアルデヒド混合物をラットに 0、112 mg/kg/day の用量段階で12週間混餌投与した試験結果の記載があるが、12.4 mg/kg/day という投与量の記載はない。JECFA の WHO Food Additives Series 14 では、112 mg/kg/day は Nonanal として 29 mg/kg/day に相当するとしており、US EPA の Robust Summaries に記載された濃度比を基に按分すると、Nonanal の投与量として 29 mg/kg/day を導くことができることから、JECFA はこのようにして算出していた可能性が示唆された。

厚生労働省 (2001): シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 中間報告書—第 6 回及び第 7 回のまとめについて。(別添 1) 室内空気汚染に係るガイドライン案について —室内濃度に関する指針値—

### (キー研究)

USEPA (2000): Notice of Filing Pesticide Petitions to Establish Tolerances for Certain Pesticide Chemicals in or on Food. Federal Register. December 20, 2000; Vol. 65, No. 245: 79834-79839.

## 2) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

雌雄の F334 ラットとビーグル犬に 0、125、500、2,000 ppm の n-ブチルアルデヒド (C<sub>4</sub>) をラットで 13 週間 (6 時間/日、5 日/週)、ビーグル犬で 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験では、125 ppm 以上の群のラットとビーグル犬で鼻腔の扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認めた (UCC, 1979) ことから、LOAEL を 125 ppm (363 mg/m<sup>3</sup>) としている (OECD, 2005)。なお、雌雄の F344 ラットに 0、1、10、50 ppm (145 mg/m<sup>3</sup>) の n-ブチルアルデヒド (C<sub>4</sub>) を 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) 曝露した試験では、いずれの濃度においても、鼻腔で影響はみられなかった (UCC, 1980)。

ドイツ連邦環境庁は、室内空気質ガイドラインの導出にあたっては、亜慢性試験の LOAEL を 360 mg/m<sup>3</sup> とし、慢性曝露への補正係数を 4 として連続曝露に補正した 16 mg/m<sup>3</sup> (= 360 × 1/4 × 6/24 × 5/7) を不確実係数 10 (種差 1、個体差 10) で除して丸めた 2 mg/m<sup>3</sup> を RW II (GV II)、さらに 1/10 した 0.2 mg/m<sup>3</sup> を RW I (GV I) に設定した。

また、C<sub>4</sub>~C<sub>11</sub> の脂肪族飽和直鎖アルデヒドの総量については、総 WII として 2 mg/m<sup>3</sup>、総 WI として 0.1 mg/m<sup>3</sup> を設定した。なお、種差については、鼻腔での局所影響であることから 1 に設定している。個体差 10 については、短期間曝露後の気道影響の変動に関する研究に基づいた係数として 5、子供に対する不確実性の係数として 2 を適用している。

Umweltbundesamt (2009): Richtwerte für gesättigte azyklische aliphatische C<sub>4</sub>- bis C<sub>11</sub>-Aldehyde in der Innenraumluft. 52: 650-659.

### (キー研究)

OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for 21st SIAM. n-Valeraldehyde. (ドイツの設定文書で採用された根拠文献)

Union Carbide Corporation. (1979): Unpublished study. Carnegie-Mellon Institute of Research Report 42-50., dated June 11, 1979. (SIDS 内で LOAEL として引用された知見)。

Union Carbide Corporation. (1980): Unpublished study. Butyraldehyde. Twelve-Week Vapor Inhalation Study in Rats Bushy Run Research Center Report 43-61, dated September 17, 1980. (SIDS 内で NOAEL として引用されていた知見)

## 3) 欧州共同研究 (ECA) の LCI (Lowest Concentration of Interest)

LCI は、小型チャンバーによる建材評価法として利用されているチャンバー内濃度の基準ではあるが、参考までに LCI における有害性評価をレビューした。

雌雄の F334 ラットに 0、1、10、50 ppm の n-ブチルアルデヒド (C<sub>4</sub>) を 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露したフォローアップ試験では、先に実施した試験 (UCC, 1979) の 125 ppm 以上の群でみられた鼻腔への影響 (鼻腔以外への影響はなし) がみられなかったことから、NOAEL は 50 ppm (145 mg/m<sup>3</sup>) 以上であったとした報告 (UCC, 1980) を採用している。

慢性曝露への補正係数を 2、連続曝露への補正係数を 5.6 (= 24/6 × 7/5)、個体差を 10、データの確実性の係数を 2 とし、計 224 の不確実係数で除して 662.1 µg/m<sup>3</sup> とし、これを丸めた 650 µg/m<sup>3</sup> をブチルアルデヒドの EU-LCI 値とした。ヘキサナールの EU-LCI 値は、丸める前の n-ブチルアルデヒドの EU-LCI 値 662.1 µg/m<sup>3</sup> に、ヘキサナールの分子量 (100.16) と n-ブ

チルアルデヒドの分子量 (72.11) の比 1.39 (=100.16/72.11) を乗じて 920.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (=662.1 $\times$ 1.39) とし、これを丸めた 900  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  とした。

ECA-LCI (2013): European collaborative action urban air, indoor environment and human exposure. Report No 29. Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept.

EU (2016): Agreed EU-LCI values (December 2016)

([http://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values\\_en](http://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en))

(キー研究)

Union Carbide Corporation. (1980): Unpublished study. Butyraldehyde. Twelve-Week Vapor Inhalation Study in Rats Bushy Run Research Center Report 43-61, dated September 17, 1980.

(SIDS 内で NOAEL として引用されていた知見)

#### 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った。

- The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia, The C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> Consortium. (2004): Test Plan for C<sub>7</sub>- C<sub>9</sub> Aliphatic Aldehydes and Carboxylic Acids.
  - The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia, The C<sub>7</sub> - C<sub>9</sub> Consortium. (2004): Revised Robust Summaries for C<sub>7</sub> - C<sub>9</sub> Aliphatic Aldehydes and Carboxylic Acids.
  - WHO (1967): Toxicological evaluation of some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. FAO Nutrition Meetings Resort Series No. 44A, WHO/Food Add./68.33.
  - JECFA (1979): (WHO Food Additives Series 14, Nonanal.
- また、EU-LCI 値を Tolerable exposure level とし、敷物からの化学物質曝露によるリスクを評価した事例 (risk characterisation ratio : RCR = 曝露濃度/EU-LCI) もあった。
- Danish EPA (2016): Survey and risk assessment of chemical substances in rugs for children. Survey of chemical substances in consumer products No. 147.

## 4. 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) (CAS 26530-20-1)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性が得られており、遺伝子傷害性はないと考えられている。発がん性試験の結果はあるが、ガイドラインの要求事項を満たす試験ではないため、評価はできないとしたうえで、カナダの評価書では、発がん性が問題になる可能性は低いとされている。

### 1) 米国環境保護庁 (USEPA) における農薬の再登録資格決定 (Reregistration Eligibility Decision: RED) の評価

雌雄の SD ラットに 0、0.05、0.64、6.39  $\text{mg}/\text{m}^3$  を 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週) した試験では、6.39  $\text{mg}/\text{m}^3$  群でラ音や呼吸困難などの症状、体重増加の抑制、子宮内の液体、肺や鼻腔の病理学的変化を認めたことから (Hagan et al., 1989)、NOAEL を 0.64  $\text{mg}/\text{m}^3$  とし、2、4、6、8 時間曝露のヒト等価濃度 (HEC) に換算して、農薬としての散布時における住宅、職場での MOE を求めている。なお、この際、短期間曝露及び中期間曝露のターゲット MOE



を 30 (= 個体差 10×種差 3) とし、各種曝露条件下で求めた MOE と比較してリスクを評価している。

USEPA (2007): Reregistration Eligibility Decision for 2-Octyl-3 (2H)-isothiazolone (OIT), EPA 739-R-07-008.

(キー研究)

Hagan J, Kulwich B, Fisher J. (1989): Skane M-8 HQ Microbicide: Thirteen-Week Inhalation Toxicity Study in Rats: Protocol No. 86P-196: Report No. 87R-013: Lab Project Number: 87R-013: 86P-196. Unpublished study prepared by Rohm and Haas Co. 521 p. MRID #41544701.

2) カナダ保健省 (Health Canada) における農薬登録の評価

雌雄の SD ラットに 0、0.05、0.64、6.39 mg/m<sup>3</sup> を 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週) した試験では、6.39 mg/m<sup>3</sup> 群で体重増加の抑制、鼻腔の病変などを認めたことから (Hagan et al., 1989)、NOAEL を 0.64 mg/m<sup>3</sup>、不確実係数を個体差 10、種差 10、短期→長期で 3 とし、ターゲット MOE を 300 (= 10×10×3) としてリスク評価を行っている。(具体的には、0.64 mg/m<sup>3</sup> を経口換算した 0.17 mg/kg/day で MOE を算出し、ターゲット MOE 300 と比較している。(評価書 19 ページの Table 3.5.2.2)。

Health Canada (2016): Proposed Registration Decision, PRD2016-19. Oocthilonone.

(キー研究)

Hagan J, Kulwich B, Fisher J. (1989): Skane M-8 HQ Microbicide: Thirteen-Week Inhalation Toxicity Study in Rats: Protocol No. 86P-196: Report No. 87R-013: Lab Project Number: 87R-013: 86P-196. Unpublished study prepared by Rohm and Haas Co. 521 p. MRID #41544701. (1989. Skane M-8 HQ Microbicide - Thirteen-week inhalation toxicity study in rats (87R-013;86P-196). June 29, 1989. DACO: 4.7) (上記 US EPA(RED)で示した設定根拠の知見と同じ。)

3) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

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。

雌雄の SD ラットに 0、0.05、0.64、6.39 mg/m<sup>3</sup> を 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週) した試験では、6.39 mg/m<sup>3</sup> 群の鼻腔で扁平上皮化生等の明瞭な影響を認め、0.64 mg/m<sup>3</sup> 群でも鼻腔の上皮内に好酸球性滴がみられた (Hagan et al., 1989) ことから NOAEL を 0.05 mg/m<sup>3</sup> とし、同値を MAK 値に設定している (DFG, 2001)。DFG は、0.64 mg/m<sup>3</sup> 群における鼻腔の上皮内の好酸球性滴は対照群ではみられなかったことから、OIT による毒性学的に意義のある影響と判断している。

DFG (2001): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for 2-Octyl-4-isothiazolin-3-one. Vol.16.

(キー研究)

Rohm and Haas Company (1989) Skane M-8 HQ microbicide: thirteen-week inhalation toxicity study

in rats. Report No. 87R 013, unpublished report. (上記 US EPA(RED)で示した設定根拠の知見と同じ。)

#### 4) その他

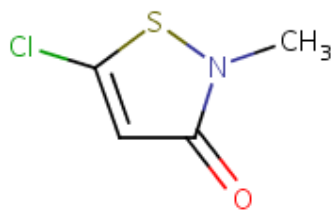
指針値等のリスク評価値の設定は実施していないが、有害性の知見を取りまとめたものとして、下記のような報告があった。

- CalEPA (2009): Othilinine [CASRN: 26530-20-1]. Materials for the July 28-29, 2009 Meeting of the California Environmental Contaminant Biomonitoring Program (CECBP) Scientific Guidance Panel (SGP).

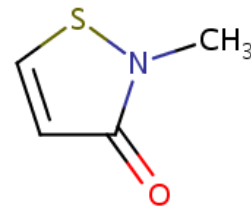
### 5. 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CI-MIT) (CAS 26172-55-4)

5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one のみの有害性情報は得られなかった。しかし、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one と 2-Methyl-3(2H)-isothiazolone を約 3:1 の割合で含む物質 (剤) が Methylisothiazolinone という名称で農薬として使用 (登録) されていたことから、混合物としての有害性やリスク評価の情報が得られた。

これらの混合物では、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、2年間の飲水投与試験では腫瘍の発生増加はみられなかったが、複数の発がん性試験の結果がないことから、USEPA はグループ D に分類している。



5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one  
(CAS: 26172-55-4)  
別名 Methylchloroisothiazolinone



2-Methyl-3(2H)-isothiazolone  
(CAS: 2682-20-4)  
別名 Methylisothiazolinone

#### 1) 米国環境保護庁 (USEPA) における農薬の再登録資格決定 (Reregistration Eligibility Decision: RED) の評価: Methylisothiazolinone

雌雄の SD ラットに 0、0.34、1.15、2.64 mg/m<sup>3</sup> を 90 日間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週) させたところ、1.15 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の鼻孔で炎症、2.64 mg/m<sup>3</sup> 群で体重増加の抑制、鼻腔の呼吸粘膜で好酸球性滴を認めた (Hagan et al., 1984) ことから、NOEL を 0.34 mg/m<sup>3</sup> とし、リスク評価を行っている (USEPA, 1998)。(具体的には、0.34 mg/m<sup>3</sup> を経口換算 (10 m<sup>3</sup>/日) した 0.049 mg/kg/day を使用)。

USEPA (1998): Reregistration Eligibility Decision for Methylisothiazolinone, EPA738-R-98-012.

#### (キー研究)

Hagan J, Baldwin R (1984) Kathon 886 MMPA Process: 13-Week Inhalation Toxicity Study in Rats: Report No. 82R-245. Unpublished study prepared by Rohm and Haas Co. 267 p. MRID #00148418.

(入手できず)

## 2) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

雌雄のSDラットに0、0.34、1.15、2.64 mg/m<sup>3</sup>を90日間吸入曝露(6時間/日、5/週)させた試験の結果から(Hagan et al., 1984)、NOAELを0.34 mg/m<sup>3</sup>とし、MAK値を0.2 mg/m<sup>3</sup>に設定している(DFG, 2007)。

なお、1991年の評価では、0、0.027、0.23、0.89 mg/m<sup>3</sup>の90日間曝露(6時間/日、5/週)させた試験の結果、0.89 mg/m<sup>3</sup>群で体重増加の抑制、血清タンパク質の減少、脾臓重量の減少、0.23 mg/m<sup>3</sup>群で軽度の鼻炎を認めたことからNOELを0.027 mg/m<sup>3</sup>としてMAK値を0.05 mg/m<sup>3</sup>としていた。しかし、蒸気分画を分析対象としない分析方法が使用されていたことから曝露濃度が余りにも低くなったため、実験条件を再現して実施したフォローアップ試験では曝露濃度(蒸気+エアロゾル)は0、0.34、1.15、2.64 mg/m<sup>3</sup>であったとした報告をもとにNOAELを0.34 mg/m<sup>3</sup>とし、1999年にMAKが0.2 mg/m<sup>3</sup>に変更された。

DFG (2007): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation. 5-Chloro-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-one and 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-one. Vol. 23.

### (キー研究)

Rohm and Haas (1984) Kathon 886 MPPA process. 13-week inhalation toxicity study in rats. Protocol No. 82P-093, report no. 92R-245, revised version from 10.12.1984, unpublished. (上記US EPA(RED)で示した設定根拠の知見と同じ。)

## 3) 欧州共同研究 (ECA) の LCI (Lowest Concentration of Interest)

Lowest Concentration of Interest (LCI) 値として、1 mg/m<sup>3</sup>が設定されているが、設定根拠は明示されていない。

ECA (2013): European collaborative action urban air, indoor environment and human exposure. Report No 29. Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept.

AgBB (2015): Health-related evaluation procedure for volatile organic compounds emissions (VVOOC, VOC and SVOC) from building products.

EU (2016): Agreed EU-LCI values.

## 4) EC の Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) の評価

SDラットに0、30、100、300 ppmの濃度で飲水投与した2世代試験の結果、300 ppm群のF0 (P1)で飲水量の有意な減少、胃壁の刺激/びらんを認めたことから、30 ppm群の用量2.8~4.4 mg/kg/dayをもとに、NOAELを2.8 mg/kg/dayとしてMOSを算出している(SCCS, 2009)。

なお、US EPA (RED) や DFG (MAK) が採用した3:1混合物の知見については、3:1の組成に不確実な点がある等の理由から、限定的な知見としている。

SCCS (2009): Opinion on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one. COLIPA n° P56.

### (キー研究)

Rohm and Haas (1998): Kathon™ 886F biocide: two-generation reproductive toxicity study in rats. Report No. 96R-189. Unpublished. (US EPA の農薬評価書 (RED) に引用されていない知見で、入手できなかった。)

## 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、下記のような報告があった。

- NICNAS (2014): Human health tier ii assessment for 3(2h)-isothiazolone, 5-chloro-2-methyl-
- ECHA (2016): Annex 1 - Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1).
- EC (2000): IUCLID dataset. 5-chloro-2-methyl-2H-isothiazol-3-one. Year 2000 CD-ROM edition.

また、吸入による感作や小児の末梢気道病変を報告した下記のような論文もあった。

- Breuer K, Uter W, Geier J. (2015): Epidemiological data on airborne contact dermatitis - results of the IVDK. Contact Dermatitis. 73: 239-247.
- Cho HJ, Park DU, Yoon J, Lee E, Yang SI, Kim YH, Lee SY, Hong SJ. (2017): Effects of a mixture of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone on peripheral airway dysfunction in children. PLoS One. 12: e0176083.

カナダが 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one と 2-Methyl-3(2H)-isothiazolone を 3:1 混合物の知見を基に、2-Methyl-3(2H)-isothiazolone を単独成分とした農薬登録の評価を実施していたが、両物質の吸入毒性には大きな違いがないとして、混合比での按分や追加の不確実係数の設定は実施していない。

- Health Canada (2011): Proposed Registration Decision. 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one. PRD2011-02.
- Health Canada (2014): Registration Decision. 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one. RD2014-02.

## 6. トリメチルベンゼン (CAS 108-67-8)

トリメチルベンゼンについては、多数の機関から報告されている。それぞれの機関毎に有害性評価結果の概要を以下に示す。

### 1) 化学物質評価研究機構 (CERI) 有害性評価書 : 1,3,5-トリメチルベンゼン

1,3,5-トリメチルベンゼン単体に関するヒトの疫学研究報告はないが、1,3,5-トリメチルベンゼン異性体の混合溶剤 10~60ppm(全ベンゼン誘導體濃度)への曝露で、作業中に頭痛、疲労感、めまい、胃の不調、歯ぐきや鼻の出血の症状がみられ、血液凝固時間の延長、血小板数の減少、赤血球数の減少、最高濃度への曝露者の 70%に喘息性気管支炎が生じたとの報告がある。

実験動物に対する急性毒性については、Dyshinevich(1979)の実験で、ラットに 4 時間暴露したときの LC<sub>50</sub> が 4,800ppm(24,000mg/m<sup>3</sup>)であり、中枢神経系の障害がみられたとの報告がある。

実験動物に対する刺激性及び腐食性については、Jacob ら(1987)の研究結果によると、1,3,5-トリメチルベンゼン 0.5ml を NZW ウサギの皮膚に適用後観察した結果、ごく軽度の発赤が 1 時間後からみられ、144 時間後には中等度から重度になった。1 時間後の観察では浮腫は軽度であり、144 時間後に消失した。また、Marhold(1986)によると、ウサギの皮膚に 1,3,5-トリメチルベンゼン

ン 20mg を 24 時間適用した試験で、皮膚に中等度の刺激性がみられ、更に、ウサギの眼に 1,3,5-トリメチルベンゼン 500mg を 24 時間適用した試験で、眼に軽度の刺激性がみられた。

反復投与毒性については、経口投与では肝臓、腎臓への影響が、吸入暴露では中枢神経系への影響がみられている。IIT RI(1995)は雌雄の SD ラットに 1,3,5-トリメチルベンゼン 0、50、200、600 mg/kg/日を 90 日間経口投与（5 日/週）した試験で、600 mg/kg/日群では雌雄に鼠径部被毛の濡れ及び変色、流涎が観察され、血中無機リン含有量の上昇、肝臓相対重量の増加がみられ、雄のみに体重増加の抑制(5 週以後)、腎臓相対重量の増加がみられ、雌のみに肝臓絶対重量の増加がみられたことから、NOEL を 200mg/kg/日としているが、CERI 有害性評価書(2006)ではこの値を NOAEL と判断している。

CERI(2006)が調査した範囲内では、1,3,5-トリメチルベンゼンの生殖・発生への影響に関するエビデンスは存在しない。遺伝毒性については、Florin ら(1980)や Spiechowicz ら(1998)が行った実験結果ではいずれも陰性の結果を示しているが、遺伝毒性に関する試験報告は少なく、明確な判断はできない。また、1,3,5-トリメチルベンゼンの実験動物に対する発がん性に関する試験報告は得られておらず、国際機関等も発がん性を評価していない。

CERI (2006) CERI 有害性評価書 1,3,5-トリメチルベンゼン. 財団法人化学物質評価研究機構, 東京.

#### <キー文献>

IIT RI (1995) 90day oral gavage toxicity study of 1,3,5-trimethylbenzene in rats with a recovery group, Final Report, EPA/OTS; Doc #44618 (NTIS/OTS; Doc #0558838)

#### <参考文献>

Dyshinevich, N.E. (1979) Public-health standards for trimethylbenzenes in polymeric building materials. *Gig. sanit.* 5,15-19. (GDCh BUA, 1990 から引用)

Jacob, G..A. and Martens, M. (1987) (タイトル不明) *J. Toxicol.-Cut. Occular Toxicol.*, 6, 215. (GDCh BUA, 1990 から引用)

Marhold, J. (1986) *Prehled Prumyslove Toxikologie, Organické Latky*, p34. (U.S. NIOSH, 2004 から引用) U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2004) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online. (GDCh BUA, 1990 から引用)

Florin I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, 18, 219. (GDCh BUA, 1990 から引用)

Spiechowicz, E.J., Wyszynska, K. and Dziubaltoeska, E. (1998) (Title is not known) *Mutation Res.*, 412, 299-305.( U.S. NIOSH, 2002 から引用)

#### 2) 環境省初期リスク評価：1,3,5-トリメチルベンゼン

環境省初期リスク評価(2013)では、1,3,5-トリメチルベンゼンの非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できないとしている。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定している。

生殖・発生毒性については、Saillenfait ら(2005)の実験において、Sprague-Dawley ラット雌 24 匹を 1 群とし、0、100、300、600、1,200 ppm を妊娠 6 日から 20 日まで吸入(6 時間/日)させた結果、300 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制と摂餌量の有意な減少を認め、600 ppm

以上の群の雄の胎仔及び 1,200 ppm 群の雌の胎仔で体重は有意に低かったが、黄体数や着床数、着床後胚損失率、生存胎仔数などに影響はなく、奇形や変異の発生増加もなかったことから、NOAEL を母ラットで 100 ppm、胎仔で 300ppm としている。しかし、この実験結果は健康リスクの評価の指標には設定されていない。

経口曝露については、IIT Research Institute(1995)の実験で、Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、200、600 mg/kg/day を 90 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、600 mg/kg/day 群の雄で体重は 11%低かったが、有意差はなく、600mg/kg/day 群の雌雄で血中のリン濃度、肝臓の絶対及び相対重量、雌で肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加を認めたが、組織への影響はいずれの群にもみられなかったことから、NOAEL を 200 mg/kg/day(ばく露状況で補正:143 mg/kg/day)とし、試験期間が短いことから 10 で除した 14mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定している。

吸入曝露については、Wiaderna ら(2002)のラットの実験結果から LOAEL 25ppm(123mg/m<sup>3</sup>)として評価すべきという意見があったが、その影響(中枢神経系)に濃度依存性がなかったことから、LOAEL として採用しないこととしたため、無毒性量等の設定はされていない。

環境省 (2013) 化学物質の環境リスク評価第 11 巻: 1,3,5-トリメチルベンゼン. 環境省環境リスク評価室, 東京.

#### <キー文献>

IIT Research Institute (1995): 90-Day oral gavage toxicity study of 1,3,5-trimethylbenzene in rats with a recovery group. IITRI Project No. L0851. Study 2. NTIS/OTS0558838.

#### <参考文献>

Saillenfait, A.M., F. Gallissot, J.P. Sabate and G. Morel (2005): Developmental toxicity of two trimethylbenzene isomers, mesitylene and pseudocumene, in rats following inhalation exposure.

Food Chem. Toxicol. 43: 1055-1063.

Wiaderna, D., S. Gralewicz and T. Tomas (2002): Assessment of long-term neurotoxic effects of exposure to mesitylene (1,3,5-trimethylbenzene) based on the analysis of selected behavioral responses. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 15: 385-392.

### 3) 環境省初期リスク評価: 1,2,4-トリメチルベンゼン

環境省初期リスク評価(2009)では、1,2,4-トリメチルベンゼンの非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できないとしている。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定している。

生殖・発生毒性については、Saillenfait ら(2005)の実験において、Sprague-Dawley ラット雌 24 匹を 1 群とし、0、100、300、600、900ppm を妊娠 6 日から 20 日まで吸入(6 時間/日)させた結果、600 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制と摂餌量の有意な減少を認め、600 ppm 以上の群の胎仔で体重は有意に低かったが、黄体数や着床数、着床後胚損失率、生存胎仔数などに影響はなく、奇形や変異の発生増加もなかったことから、NOAEL を母ラット及び胎仔で 300ppm としている。しかし、この実験結果は健康リスクの評価に用いる指標には設定されていない。

経口ばく露については、化学物質点検推進連絡協議会(1996)の実験をキー研究としている。実験では、Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、30、100、300、1,000 mg/kg/day

を 28 日間強制経口投与した結果、300 mg/kg/day 以上の群の雌雄で投与直後に流涎がみられ、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、雌でその抑制傾向がみられた。血液や臨床化学成分に影響はなかったが、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で尿量が有意に増加した。300 mg/kg/day 以上の群の雄及び 1,000 mg/kg/day 群の雌で腎臓相対重量、300 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,000 mg/kg/day 群の雄で肝臓相対重量の有意な増加を認め、300 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓で尿細管の硝子滴変性の発生率が有意に増加した。この結果から、NOAEL は 100 mg/kg/day とされた。そして環境省初期リスク評価(2009)では NOAEL 100 mg/kg/day(肝臓相対重量の増加など)を試験期間が短いことから 10 で除した 10 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定している。

吸入ばく露については、Gralewicz ら(1997)と Korsak ら(2000)のラットの試験をキー研究に設定している。Gralewicz ら(1997)の実験では、Wistar ラット雄 15 匹を 1 群とし、0、123、492、1,230 mg/m<sup>3</sup> を 4 週間(6 時間/日、5 日/週)した結果、各群の体重に影響はなかった。最終ばく露の 14 日から 54 日後に実施した放射状迷路試験の成績に影響はなかったが、オープンフィールド試験での身繕い回数は 492 mg/m<sup>3</sup> 群で有意に増加した。ステップダウン型受動的回避試験では 492 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で潜時の増加が有意に小さく、能動的回避試験では 1,230 mg/m<sup>3</sup> 群の学習に軽度の遅延がみられた。熱刺激からの逃避行動をみたホットプレート試験では初日の成績に影響はなかったが、翌日の検査では 492 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で潜時の有意な遅延を認めた。この結果から、NOAEL を 123 mg/m<sup>3</sup>(ばく露状況で補正:22 mg/m<sup>3</sup>)とした。

Korsak ら(2000)の実験では、Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、123、492、1,230 mg/m<sup>3</sup> を 3 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、体重や摂餌量、臓器重量に影響はなかったが、123mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄でソルビトール脱水素酵素活性がやや高く、492 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で血液凝固時間の有意な短縮、1,230 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で赤血球数の有意な減少と白血球数の有意な増加、雌で網赤血球数の有意な減少を認め、492mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄の肺で気管支周囲のリンパ組織の増殖、間質のリンパ球浸潤の発生率に有意な増加がみられた。この結果から、NOAEL を 123mg/m<sup>3</sup>(ばく露状況で補正:22mg/m<sup>3</sup>)とした。

以上の実験結果より、環境省初期リスク評価(2009)は、Gralewicz ら(1997)のラットの試験から得られた NOAEL 123 mg/m<sup>3</sup>(行動(神経系)への影響)及び Korsak ら(2000)のラットの試験から得られた NOAEL 123 mg/m<sup>3</sup>(気管支周囲の変性)をばく露状況で補正して 22 mg/m<sup>3</sup> とし、試験期間が短いことから 10 で除した 2.2 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定している。

環境省 (2009) 化学物質の環境リスク評価 第 7 巻 1,2,4-トリメチルベンゼン.環境省環境リスク評価室, 東京.

#### <キー文献>

化学物質点検推進連絡協議会 (1996): 1,2,4-トリメチルベンゼンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 4: 179-188.

Gralewicz, S., D. Wiaderna, T. Tomas and K. Ryzyski (1997): Behavioral changes following 4-week inhalation exposure to pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene) in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.* 19: 327-333.

Korsak, Z., J. Stetkiewicz, W. Majcherek, I. Stetkiewicz, J. Jajte and K. Ryzyski (2000): Sub-chronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 13: 155-164.

<参考文献>

Saillenfait, A.M., F. Gallissot, J.P. Sabate and G. Morel (2005): Developmental toxicity of two trimethylbenzene isomers, mesitylene and pseudocumene, in rats following inhalation exposure. *Food Chem. Toxicol.* 43: 1055-1063.

4) カリフォルニア州環境保護庁の OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment)

トリメチルベンゼン(TMB)のヒトに対する毒性についてのデータは、Bättigら(1958)による職業的吸入曝露の研究に限定される。スイスのプラント輸送塗装店の労働者が97.5%芳香族炭化水素(1,2,4-TMB>50%、1,3,5-TMB>30%、1,2,3-TMBと様々なメチルエチルベンゼン)からなる溶剤に曝露されていた。曝露レベルは10-60ppm(49-295mg/m<sup>3</sup>)の範囲だった。その溶剤は10年間使われていたが、労働者の曝露期間は報告されていない。労働者はコントロール群より多く中枢神経症状(めまい、頭痛、眠気)を報告している。中枢神経症状の発生率はコントロール群と比べて有意に高いと判断された(p<0.05)。

実験動物に対する1,2,4-TMBと1,3,5-TMBの経口毒性についてNCEA(1999)が評価している。NCEA(1999)は1,3,5-TMBの毒性についてIIT RI(1995)の動物実験のデータを採用している。Sprague-Dawleyラット雌雄それぞれ10匹が強制経口で0, 50, 200, 600 mg/kgの1,3,5-TMBを90日間、週に5日投与された。日々の曝露量(7 days/wk)は0, 36, 143, 429mg/kg-dayに相当すると計算された。この研究で、血清リンの値が高投与量の雌雄ラットにおいて、増加していることから、NOAELは143 mg/kg-day、LOAELは429 mg/kg-dayと判断された。1,2,4-TMBの毒性についてNCEA(1999)は適切な研究論文がないと考えている。しかし、1,3,5-TMBと1,2,4-TMBの代謝と性質はとても類似しているので、1,2,4-TMBに対するreference dose(RfD)は1,3,5-TMBに類似すると判断しており、OEHHA(2001)ではこの判断を支持している。

OEHHA (2001) PROPOSED ACTION LEVELS FOR 1,2,4-TRIMETHYLBENZENE AND 1,3,5-TRIMETHYLBENZENE

<キー文献>

IIT RI (1995). 90-Day oral gavage toxicity study of 1,3,5-trimethylbenzene in rats with a recovery group. Industry Institute of Toxicology Research Institute. Study conducted for Koch Industries Inc., Wichita, KS.

<文献>

Bättig KE, Grandjean E, Rossi L, and Rickenbacker J (1958). Toxicological investigation of trimethylbenzene. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehygiene.* 16:555-566 (as cited in NCEA, 1999).

NCEA (1999). Risk Assessment Issue Paper for: Derivation of Provisional RfD for 1,2,4-Trimethylbenzene (CASRN 95-63-6) and 1,3,5-Trimethylbenzene (CASRN 108-67-8). National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency (98-023/6-30-99).

5) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK) : トリメチルベンゼン (全異性体)

MAK value を設定するのに適したトリメチルベンゼン各異性体に関する長期研究はない。しかし、動物実験と約50%のトリメチルベンゼンを含むC<sub>9</sub>芳香族混合物に曝露されたヒトに関する



る所見は確認できた。50%超の1,2,4-トリメチルベンゼン及び30%超の1,3,5-トリメチルベンゼンなどを含む塗料用シンナー(Fleet X)に平均7年間にわたって曝露された塗装工27人を対象としたBättigら(1956;1958)による調査で、これらの労働者に血球数の減少がみられたが、DFG(1998)はこの曝露レベルが半定量的にしか決定されておらず、またC<sub>9</sub>芳香族混合物を用いた適切な動物実験で一致した血球数の変化は観察されていないため、この血液影響については評価できないと考え、それゆえに慢性及び慢性動物実験における所見をlimit valueの導出に使用すべきとしている。

Clarkら(1989)の実験で、大人のラットをC<sub>9</sub>芳香族混合物に12ヶ月曝露した結果、366 ml/m<sup>3</sup> (164 ml/m<sup>3</sup>のtotalトリメチルベンゼンと約120 ml/m<sup>3</sup>の1,2,4-トリメチルベンゼンに相当)の高濃度に曝露された雄ラットにのみ肝臓と腎臓重量の増加が観察されたが、病理組織学的変化は見られなかった。体重増加量は最初だけ減少した。

API(1989)の3世代のラットを対象とした実験では、約50%のトリメチルベンゼン留分を含むC<sub>9</sub>芳香族混合物への曝露は、495 ml/m<sup>3</sup> (273 ml/m<sup>3</sup>のtotalトリメチルベンゼン)で体重増加量の減少が観察された。若いラットはより敏感に反応し、103 ml/m<sup>3</sup> (57 ml/m<sup>3</sup>のtotalトリメチルベンゼン)の低濃度で体重増加量の減少が観察された。この若いラットの特別な感度の原因とヒトへの関連性は明らかでないが、トリメチルベンゼンだけがこの影響の原因であるとは考えられない。

KorsakとRydzynski(1996)の実験では、Wistarラット雄10匹を1群とし、1,2,4-トリメチルベンゼンと1,2,3-トリメチルベンゼンを0、25、100、250 ml/m<sup>3</sup> (0、123、492、1,230 mg/m<sup>3</sup>)で3ヶ月間(6時間/日、5日/週)吸入させホットプレート試験を行い、100 ml/m<sup>3</sup>以上の1,2,4-トリメチルベンゼン、250 ml/m<sup>3</sup>以上の1,2,3-トリメチルベンゼンで潜時の遅延がみられた。この結果より、DFG(1998)は1,2,4-トリメチルベンゼンでは25 ml/m<sup>3</sup> (123 mg/m<sup>3</sup>)、1,2,3-トリメチルベンゼンでは100 ml/m<sup>3</sup> (492 mg/m<sup>3</sup>)がNOAECに相当するとしている。

Korsakら(1997)の実験では、ラット雄10匹を1群とし、1,2,4-トリメチルベンゼンを25、100、250 ml/m<sup>3</sup>で90日間(6時間/日、5日/週)曝露させた。DFG(1998)はこの実験で、25 ml/m<sup>3</sup>の1,2,4-トリメチルベンゼンを曝露された1群で肺の炎症細胞が増加した所見がヒトにも該当するか明らかにすべきとしている。

各トリメチルベンゼン異性体の毒性に関する研究から引用できる結論はないが、Järnbergら(1996;1997)のボランティアを使った実験によると吸入後の各異性体の血中濃度は非常に類似しているため、各異性体の活性は他のアルキルベンゼンのそれと比較できると思われる。他のアルキルベンゼンの事例とは異なり、ヒトに対する神経毒性の研究は行われていない。これらのデータが利用できるまでは、KorsakとRydzynski(1996)の実験結果より、全てのトリメチルベンゼン異性体に対するMAK valueは暫定的に20 ml/m<sup>3</sup>とする。この濃度では、2時間以内に血中レベルが半分以上減少するので、各異性体はPeak Limitation Category II with an excursion factor of 1に分類する。

API(1988)はCD1マウス雌22~27匹を一群とし、C<sub>9</sub>芳香族混合物102 ± 2.5 ml/m<sup>3</sup>、500 ± 3.7 ml/m<sup>3</sup>、1514 ± 22.9 ml/m<sup>3</sup> (トリメチルベンゼン56,275,833 ml/m<sup>3</sup>に相当)を妊娠6日から15日まで吸入(6時間/日)させた。高曝露群で母体死亡率の増加(約50%)、摂餌量の減少、体重増加の抑制、ヘマトクリット値及び平均赤血球容積の減少、平均赤血球血色素濃度の増加を認めた。低・中等度曝露群では母体毒性は認められなかった。高曝露群の胎仔で口蓋裂、胸骨分節及び頭蓋骨の骨化遅延の発生率の増加が認められた。また高曝露群で着床後胚損失率は有意に高く、中・高曝露群では胎仔の体重は有意に低かった。API(1988)はこの結果より、トリメチルベンゼンのNOECは胎仔で56 ml/m<sup>3</sup>、母ラットで275 ml/m<sup>3</sup>とした。

Ungvaryら(1983)は、妊娠したラット3匹を一群とし、C<sub>9</sub>芳香族混合物を妊娠20日に4時間、全身に曝露させた。この研究では全トリメチルベンゼンの異性体が胎盤を通過することが示

された。さらに、ラット 18~20 匹を一群とし、C<sub>9</sub>芳香族混合物を 49,78,156 mg/m<sup>3</sup>の濃度で妊娠 7 日から 15 日まで曝露させた。中・高曝露群では雄の胎児の体重が 5%減少し、高曝露群では 89 匹中 53 匹で骨成長の遅れがみられた。また高曝露群では臓器発育遅延(胸腺と尿管)の合計数が増加した。これらの結果より全トリメチルベンゼンに対する NOAEC は 49 ml/m<sup>3</sup>とされた。

ラットの複数世代の研究と API(1988)と Ungvary ら(1983)による吸入後の胎児毒性の研究の結果は約 50%のトリメチルベンゼンを含む C<sub>9</sub>芳香族混合物の生殖毒性は低いと示唆している。稀な胎児毒性だけが高曝露群で観察された。全トリメチルベンゼンの胎児毒性に対する NOAEC はマウスで 56 ml/m<sup>3</sup>、ラットで 49 ml/m<sup>3</sup>とする。上述の NOAEC と 20ml/m<sup>3</sup>の暫定的 MAK value の違いはとても小さいように見えるけれども、もしこの値が観察されるならば、胎児毒性は起こらないと期待される。またトリメチルベンゼンだけが C<sub>9</sub>芳香族の全濃度の約 50%を占めるということを考慮しなければならない。すなわち、実験動物はかなり高濃度の芳香族に曝露されていた。それゆえにトリメチルベンゼンは Pregnancy Risk Group C に分類する。

DFG (1998) The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for trimethylbenzene (all isomers)

<キー文献>

Korsak Z, Rydzynski K (1996) Neurotoxic effects of acute and subchronic inhalation exposure to trimethylbenzene isomers (pseudocumene, mesitylene, hemimellitene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 9: 341-349

Korsak Z, Rydzynski K, Jajte J (1997) Respiratory irritative effects of trimethylbenzenes: an experimental animal study. *Int J Occup Med Environ Health* 10: 303-311

<参考文献>

Bättig K, Grandjean E, Turrian V (1956) Gesundheitsschäden nach langdauernder Trimethylbenzol-Exposition in einer Malerwerkstatt (Health damage after prolonged exposure to trimethylbenzene in a painting workshop) (German). *Z Präventivmed* 1: 389-403

Bättig K, Grandjean E, Rossi L, Rickenbacher J (1958) Toxikologische Untersuchungen über Trimethylbenzol (Toxicological studies of trimethylbenzene) (German). *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 16: 555-566

Clark DG, Butterworth ST, Martin JG, Roderick HR, Bird MG (1989) Inhalation toxicity of high flash aromatic naphtha. *Toxicol Ind Health* 5: 415-428

API (1989) Three generation reproduction/fertility study in rats with C<sub>9</sub> aromatic hydrocarbons. IRDC 418-033, EPA/OTS Doc# 86-890000223, NTIS/OTS0516758, NTIS, Springfield, VA, USA

Järnberg J, Johanson G, Löf A (1996) Toxicokinetics of inhaled trimethylbenzenes in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 140: 281-288

Järnberg J, Ståhlbom B, Johanson G, Löf A (1997) Urinary excretion of dimethylhippuric acids in humans after exposure to trimethylbenzenes. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 491-497

API (1988) Inhalation developmental toxicity study in mice with C-9 aromatic hydrocarbons. IRDC 418-032, EPA/OTS Doc#FYI-AX-0588-0605, NTIS/OTS0000605-0, NTIS, Springfield, VA, USA

Ungvary G, Tatrai E, Lorinz M, Fittier Z, Gyongyi B (1983) Study of the embryotoxic effect of Aromatol, a new aromatic C<sub>9</sub>-mixture (English translation). *Egeszsegstudomany* 27: 138–148

6) 欧州化学物質庁 (European Chemical Agency: ECHA) の登録物質データベース : 1,2,4-トリメチルベンゼン

吸入反復毒性については、Clark ら(1989)と Korsak ら(2000)の実験をキー研究としている。Clark ら(1989)は、Wistar ラット雄雌各 25 匹を 1 群とし、C<sub>9</sub> 芳香族混合物(2.76%の 1,2,3-トリメチルベンゼン、32.7%の 1,2,4-トリメチルベンゼン、9.35%の 1,3,5-トリメチルベンゼンなどを含む)を 0, 450, 900, 1800 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 12 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた。その結果、様々な統計学的に著しく血液学的な変化が雄ラットで 6 ヶ月目までに一時的に見られたが、生物学的に重要ではないと考えられた。高濃度曝露された雄の肝臓と腎臓の重量は 6 ヶ月目と 12 ヶ月目に増加したが、病理組織学的変化がなかったため、生理学上の適応反応だと考えられた。治療に関連した病理組織学的異常はみられなかった。この C<sub>9</sub> 芳香族混合物への慢性曝露では、全身毒性が観察されなかったため、NOAEC は 1800 mg/m<sup>3</sup> と判断された。Korsak ら(2000)は、Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0, 123, 492, 1230mg/m<sup>3</sup> の 1,2,4-トリメチルベンゼンを 3 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた。その結果、体重や摂餌量、臓器重量に変化はなかったが、1,2,4-トリメチルベンゼンへの曝露の呼吸刺激作用により生じた炎症に関連すると考えられる多くの影響があった。492、1230 mg/m<sup>3</sup> 群の肺で気管支周囲、実質、血管周囲のリンパ球浸潤の増加がみられた。1230 mg/m<sup>3</sup> 群で赤血球数の減少、網赤血球数の減少、白血球数のわずかな増加がみられ、雄ではソルビトール脱水素酵素活性が高くなった。この結果から、ラットにおける全身毒性の NOAEL は 1230 mg/m<sup>3</sup> と判断された。

神経毒性については、Douglas ら(1993)、Gralewicz ら(1997)、Gralewicz と Wiaderna(2001)の研究をエビデンスとしている。Douglas ら(1993)は、Charles River COBS CD ラット雄 20 匹を 1 群とし、0, 101, 432, 1320 ppm の高沸点芳香族系溶剤(High Flash Aromatic Naphthas)を 13 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させ、運動活動性と機能観察バッテリーを月 1 回評価した。1320 ppm で体重はコントロール群よりも統計学的に著しく低下していた(実験終了時に 12%低下)。神経毒性の影響はどのグループでもみられなかった。神経組織の病理組織学的検査で神経病理的影響あるいは関連退行性変化は示されなかった。その結果より、神経毒性の NOAEC は 1320 ppm と判断された。Gralewicz ら(1997)は、Wistar ラット雄 9~10 匹を 1 群とし、0, 25, 100, 250ppm の 1,2,4-トリメチルベンゼンを 4 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させ、spike-wave discharges(SWD)の群発(burst)を観察した。SWD の発生と 1,2,4-トリメチルベンゼンへの曝露との間に量反応関係は認められなかった。この結果より NOAEC は 250ppm と判断された。Gralewicz と Wiaderna(2001)は、Wistar ラット雄 10~11 匹を一群とし、0、100ppm の 1,2,4-トリメチルベンゼンを 4 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、体重への影響はなかった。中枢神経系への影響を検査するため、最終曝露の 12~60 日後に実施した各種行動試験のうち、放射状迷路試験の成績に影響はなかったが、オープンフィールド試験(区画移動数の増加)、受動回避試験(ステップダウン潜時の短縮)、ホットプレート試験(反応発現時間の遅延)、能動回避試験(試行回数の増加)の成績に有意差を認め、中枢神経系への影響が示唆された。この結果より NOAEC は 100 ppm と判断された。

生殖毒性については McKee ら(1990)の実験をキー研究としている。McKee ら(1990)は Charles River COBS CD ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、1,2,4-トリメチルベンゼン 0.5%、1,3,5-体を 8.4%含む C<sub>9</sub> 混合物を 0、100、500、1500 ppm の濃度で交尾前 10 週から雄には交尾期間、雌には妊娠及び哺育期間(哺育 0~4 日は除く)を通して吸入(6 時間/日)させて 3 世代試験を実施した。

第1世代では1500 ppm 群の親で体重は著明に減少したが、生殖パラメーターには影響がなかった。産仔数、平均出生体重、出生後生存率に差異はなかった。母への曝露をひとたび再開(4L/日)すると、1500 ppm 曝露群の子孫ではコントロール群より体重増加が遅くなった。第2世代では1500 ppm 群の親で体重減少が再び認められ、雄の生殖力は低下した。産仔数、出生体重、出生後生存率は1500 ppm 群で低下したように思われたが、出生までいくつかの仔がGD20を超えて曝露されていたことの影響である。これらの仔では出生数、平均出生体重は減少しており、授乳期の生存は悪かった。1500 ppm からGD20に曝露された雌親の仔の生存はコントロール群の98.7%に対して、92.5%だった。第3世代では、各ラットへの曝露が続けられた(すなわち、前世代と同様に離乳と曝露の開始の間に曝露されていない期間はなかった。)。1500 ppm 群ではラットの88%が死亡した。6匹の仔だけが1500 ppm での評価に利用できたが、受胎や生殖への影響のevidenceはなかった。LD4での平均体重はコントロール群と差異はなかったが、出生体重は1500 ppm 群では低かった。この世代における1500ppmでの毒性は生殖への影響の可能性の決定的評価と前世代で得られた結果の説明を排除する。この結果より、NOAECは500 ppmと判断された。

発達毒性についてはUnnamed(2005)の実験をキー研究としている。実験では妊娠したSprague-Dawley雌ラット24-25匹を一群とし、1,2,4-トリメチルベンゼンを0, 492, 1470, 2950, 4430 mg/m<sup>3</sup>の濃度で妊娠6日から20日の間、6時間/日吸入させた。2950, 4430 mg/m<sup>3</sup>群で母体の体重と摂餌量の有意な減少が観察された。2950, 4430 mg/m<sup>3</sup>群で胎児毒性(胎児の有意な体重減少)が認められた。吸入曝露による胚致死性、催奇性の影響のevidenceはない。この結果よりNOAECは4430 mg/m<sup>3</sup>と判断された。

ECHA: European Chemical Agency (2017): 1,2,4-trimethylbenzene.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13135>

<キー研究>

Korsak, Z., J. Stetkiewicz, W. Majcherek, I. Stetkiewicz, J. Jajte and K. Rydzyski (2000): Sub-chronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 13: 155-164

<参考文献>

Douglas JF, McKee RH, Cagen SZ, Schmitt SL, Beatty PW, Swanson MS, Schreiner CA, Ulerich CE and Cockrell BY (1993): A neurotoxicity assessment of high flash aromatic naphtha. *Toxicology and Industrial Health*, Vol 9, No. 6, pp1047-1056

Gralewicz S, Wiaderna D and Tomas T (1997) : Retardation of the age-related increase in spontaneous cortical spike-wave discharges (swd) in rats after a 28-day inhalation exposure to an industrial solvent, Pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene). *Int. J. Occ. Med. Environ. Health* Vol 10, No.2, 213-222

Gralewicz S and Wiaderna D (2001): Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat A comparative study. *Neurotoxicology* 22 (2001) 79-89

Clark DG, Butterworth ST, Martin JG, Roderick HR, Bird MG (1989) Inhalation toxicity of high flash aromatic naphtha. *Toxicol Ind Health* 5: 415-428

McKee RH, Wong ZA, Schmitt S, Beatty P, Swanson M, Schreiner CA and Schardein JL (1990) : The reproductive and developmental toxicity of high flash aromatic naphtha.

7) 欧州化学物質庁 (European Chemical Agency: ECHA) の登録物質データベース : 1,3,5-トリメチルベンゼン

吸入反復毒性については Unnamed(2000) (Korsak et al. 2000 とと思われる) と Clark ら(1989) の実験をキー研究としている。Unnamed(2000)の実験では、Wistar ラット雌 10 匹、雄 10 匹を一群とし 1,2,4-トリメチルベンゼンを 0, 123, 492, 1230 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 3 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、弱い全身毒性がみられた。体重、摂餌量、臓器重量に変化はなかった。1,2,4-トリメチルベンゼンへの曝露の呼吸刺激性影響によって生じた炎症に関連すると考えられる多くの影響があった。492, 1230 mg/m<sup>3</sup> 群では、気管支周囲肺、実質部と血管周囲でリンパ球浸潤がみられた。1230 mg/m<sup>3</sup> 群では、赤血球の減少、網赤血球の減少、白血球のわずかな増加によって特徴付けられる血液学的なパラメーターの異常が起こり、雄ではソルビトール脱水素酵素の活性の増加がみられた。この結果より、NOAEC は 1230 mg/m<sup>3</sup> と判断された。但しこの実験は 1,2,4-トリメチルベンゼンの結果である。

Clark ら(1989)の実験では、Wistar ラット雄雌各 25 匹を 1 群とし、C<sub>9</sub> 芳香族混合物(2.76%の 1,2,3-トリメチルベンゼン、32.7%の 1,2,4-トリメチルベンゼン、9.35%の 1,3,5-トリメチルベンゼンなどを含む)を 0, 450, 900, 1800 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 12 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた。高曝露群のラット雄雌ともに体重減少が起こった。様々な統計学的に有意な血液学的な変化が雄ラットで 6 ヶ月目までに一時的に見られたが、生物学的に重要ではないと考えられた。高濃度曝露された雄の肝臓と腎臓の重量は 6 ヶ月目と 12 ヶ月目に増加したが、病理組織学的変化がなかったので、生理学上の適応反応だと考えられた。治療に関連した病理組織学的異常はみられなかった。この C<sub>9</sub> 芳香族混合物への慢性曝露では、全身毒性が観察されなかったので、NOAEC は 1800 mg/m<sup>3</sup> と判断された。

神経毒性については、Gralewicz ら(1997)、Unnamed(1996)、Douglas ら(1993)、Wiaderna ら(2002)、Gralewicz と Wiaderna (2001)の研究をエビデンスとしている。Gralewicz ら(1997)は、Wistar ラット雄 9~10 匹を 1 群とし、0, 25, 100, 250 ppm の 1,2,4-トリメチルベンゼンを 4 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させ、spike-wave discharges(SWD)の群発(burst)を観察した。SWD の発生と 1,2,4-トリメチルベンゼンへの曝露との間に量反応関係は認められなかった。この結果より NOAEC は 250 ppm と判断された。

Unnamed(1996)は、Wistar ラット雄 10 匹を一群とし、急性毒性研究では 250-2000 ppm の 1,2,4-トリメチルベンゼンを 4 時間、3 ヶ月吸入させ、ロータロッド試験と痛み刺激反応を評価した。亜慢性毒性研究では 25, 200, 250 ppm の 1,2,4-トリメチルベンゼンを 3 ヶ月(6 時間/日、5 日/週)吸入させ、ロータロッド試験と痛み刺激反応を評価した。急性毒性研究における rotarod performance は濃度依存的分布がみられ、痛み刺激反応は濃度依存的に減少した。Rotarod performance の EC<sub>50</sub> は 954 ppm、痛み刺激の EC<sub>50</sub> は 1155 ppm と判断された。亜慢性吸入曝露では、rotarod performance に濃度依存的分布がみられ、濃度依存的に痛み刺激の減少が認められた。吸入曝露をやめて 2 週間後、rotarod performance の回復は観察されなかった。

Douglas ら(1993)は、Charles River COBS CD ラット雄 20 匹を 1 群とし、0, 101, 432, 1320ppm の高沸点芳香族系溶剤(High Flash Aromatic Naphthas)を 13 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させ、運動活動性と機能観察バッテリーを月 1 回評価した。1320 ppm で体重はコントロール群よりも統計学的に著しく低下していた(実験終了時に 12%低下)。神経毒性の影響はどのグループでもみられなかった。神経組織の病理組織学的検査で神経病理的影響あるいは関連退行性変化は示されなかった。その結果より、神経毒性の NOAEC は 1320 ppm と判断された。

Wiaderna ら(2002)は、WIST ラット雄 12 匹を一群とし、0, 25, 100, 250 ppm の 1,3,5-トリメチルベンゼンを 4 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させ、行動反応を評価した。受動回避試験、能動回避試験、痛みへの感度には有意な差がみられた。曝露群ではコントロール群と比べ、受動回避反応の持続性の短縮や能動回避試験での試行回数の増加がみられた。100 ppm 群のラットは、ホットプレート試験の二日目により怯えるのが認められた。影響に濃度依存性はなかった。病理所見あるいは他の相互関連性の影響がないため、神経毒性に関する結論はでなかった。この結果、NOAEC は 250ppm と判断された。

Gralewicz と Wiaderna(2001)は、Wistar ラット雄 10~11 匹を一群とし、0, 100 ppm の 1,3,5-トリメチルベンゼンを 4 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた。放射状迷路試験の成績はコントロール群と比較して差はなかった。曝露群ではオープンフィールド試験での区画移動数の増加、受動回避試験でのステップダウン潜時の短縮、ホットプレート試験での反応発現時間の遅延、能動回避試験での試行回数の増加がみられた。この結果、NOAEC は 100 ppm と判断された。

生殖毒性については McKee ら(1990)の研究をキー研究としている。McKee ら(1990)は Charles River COBS CD ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、1,2,4-トリメチルベンゼン 0.5%、1,3,5-体を 8.4%含む C9 混合物を 0, 100, 500, 1500 ppm の濃度で交尾前 10 週から雄には交尾期間、雌には妊娠及び哺育期間(哺育 0~4 日は除く)を通して吸入(6 時間/日)させて 3 世代試験を実施した。第 1 世代では 1500 ppm 群の親で体重は著明に減少したが、生殖パラメーターには影響がなかった。産仔数、平均出生体重、出生後生存率に差異はなかった。母への曝露をひとたび再開(4L/日)すると、1500 ppm 曝露群の子孫ではコントロール群より体重増加が遅くなった。第 2 世代では 1500 ppm 群の親で体重減少が再び認められ、雄の生殖力は低下した。産仔数、出生体重、出生後生存率は 1500 ppm 群で低下したように思われたが、出生までいくつかの仔が GD20 を超えて曝露されていたことの影響である。これらの仔では出生数、平均出生体重は減少しており、授乳期の生存は悪かった。1500 ppm から GD20 に曝露された雌親の仔の生存はコントロール群の 98.7%に対して、92.5%だった。第 3 世代では、各ラットへの曝露が続けられた(すなわち、前世代と同様に離乳と曝露の開始の間に曝露されていない期間はなかった)。1500 ppm 群ではラットの 88%が死亡した。6 匹の仔だけが 1500 ppm での評価に利用できたが、受胎や生殖への影響の evidence はなかった。LD4 での平均体重はコントロール群と差異はなかったが、出生体重は 1500 ppm 群では低かった。この世代における 1500 ppm での毒性は生殖への影響の可能性の決定的評価と前世代で得られた結果の説明を排除する。この結果より、NOAEC は 500ppm と判断された。

発達毒性については Unnamed(2005a)、Unnamed(2005b)の実験をキー研究としている。Unnamed(2005 a)は妊娠した Sprague-Dawley 雌ラット 24-25 匹を一群とし、1,2,4-トリメチルベンゼンを 0, 492, 1470, 2950, 4430 mg/m<sup>3</sup>の濃度で妊娠 6 日から 20 日の間、6 時間/日吸入させた。2950, 4430 mg/m<sup>3</sup>群で母体の体重と摂餌量の有意な減少が観察された。2950, 4430 mg/m<sup>3</sup>群で胎児毒性(胎児の有意な体重減少)が認められた。吸入曝露による胚致死性、催奇性の影響の evidence はなかった。この結果より NOAEC は 4430 mg/m<sup>3</sup>と判断された。Unnamed(2005 b)は妊娠した Sprague-Dawley 雌ラット 24-25 匹を一群とし、1,3,5-トリメチルベンゼンを 0, 492, 1470, 2950, 5900mg/m<sup>3</sup>の濃度で妊娠 6 日から 20 日の間、6 時間/日吸入させた。1470, 2950, 5900mg/m<sup>3</sup>群で母体の体重と摂餌量の有意な減少が観察された。2950, 5900 mg/m<sup>3</sup>群で胎児毒性(胎児の有意な体重減少)が認められた。吸入曝露による胚致死性、催奇性の影響の evidence はなかった。この結果より NOAEC は 5900 mg/m<sup>3</sup>と判断された。

ECHA: European Chemical Agency (2017): 1,3,5-trimethylbenzene.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/9977>

<キー研究>

Unnamed (2000) : <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/9977/7/6/3>  
Clark DG, Butterworth ST, Martin JG, Roderick HR and Bird MG(1989): Inhalation toxicity of high flash aromatic naphtha. Toxicol. Ind. Health Vol 5, No. 3, pp415-428  
McKee RH, Wong ZA, Schmitt S, Beatty P, Swanson M, Schreiner CA and Schardein JL (1990) : The reproductive and developmental toxicity of high flash aromatic naphtha. Toxicology and Industrial Health Vol 6, No. 314, pp 441-460  
Unnamed(2005a) : <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/9977/7/9/3>  
Unnamed(2005b) :<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/9977/7/9/3/?documentUUID=f6e3246b-a096-4e39-94b0-11e31a2bc609>

<参考文献>

Gralewicz S, Wiaderna D and Tomas T(1997) : Retardation of the age-related increase in spontaneous cortical spike-wave discharges (swd) in rats after a 28-day inhalation exposure to an industrial solvent, Pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene). Int. J. Occ. Med. Environ. Health Vol 10, No.2, 213-222  
Unnamed(1996) :<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/9977/7/10/1/?documentUUID=a2b95010-c6c7-42df-a0dd-55e412034e3d>  
Douglas JF, McKee RH, Cagen SZ, Schmitt SL, Beatty PW, Swanson MS, Schreiner CA, Ulerich CE and Cockrell BY (1993): A neurotoxicity assessment of high flash aromatic naphtha. Toxicology and Industrial Health, Vol 9, No. 6, pp1047-1056  
Wiaderna D, Gralewicz S and Tomas T (2002) : Assessment of long-term neurotoxic effects of exposure to mesitylene (1,3,5- trimethylbenzene) based on the analysis of selected behavioral responses. Int J Occ Med Environ Health, Vol 15, No 4, 385-391  
Gralewicz S and Wiaderna D (2001) : Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat A comparative study. Neurotoxicology 22 (2001) 79-89

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

**TMBの非発がん影響に対する吸入参照濃度(RfC)**

トリメチルベンゼン(TMB)の RfC(Reference Concentration)は、生理学的薬物動態モデル(PBPK)あるいは default dosimetric methods で BMD モデル(benchmark dose modeling)を用いて算出される。BMD モデルは、dose inputs の様な外部曝露濃度と 5%の変化(胎児体重)の BMR レベル(benchmark response level)かコントロールの平均(全ての他のエンドポイント)の 1 標準偏差を使って行なわれる。BMD の信頼下限値(BMDL)(データにフィットするモデルがない場合における NOAEL あるいは LOAEL)が POD として定められると、ヒト等価濃度(HEC)は PBPK モデル(1,2,4-TMB)か default dosimetric adjustments(1,2,3-TMB と 1,3,5-TMB)を使った各エンドポイントで計算される。

各 HEC に対して、複合不確実係数(UF)が TMB データベースにおける不確実性を説明するために適応され、以下の通りとする。

- ・実験動物からヒトに推定する不確実性は 3 (異種間変動性)
- ・ヒト集団のメンバーにおける感受性の変動は 10 (個人間の変動性)
- ・亜慢性実験の使用による亜慢性から慢性への推定は 3

- ・データベースにおける不足は3 (TMB 特異的発達神経毒性の研究に利用できるものはない。)

UF の選択と適用の詳細は Section 2.1.3 で得られる。HEC の候補を 300(複合 UF)で割ると臓器/全身特異的 RfC が求められる。

TMB の毒性データベースにおいて、神経毒性は最も一貫して観察されるエンドポイントである。疼痛感受性の低下は短期間あるいは亜慢性に 1,2,3-TMB あるいは 1,2,4-TMB に曝露した複数の研究で観察された。疼痛感受性を低下させるこの影響と決定の一貫性が、EPA の *Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment*(U.S. EPA, 1998)と一致して reference value(Section 2.1.5 を参照)を得るのに適した有害な影響であるならば、疼痛感受性の低下は重要な影響として選ばれ、Korsak と Rydzyński (1996)の研究が TMB の RfC を導く最も重要な研究として選ばれる。Korsak と Rydzyński (1996)の実験では、Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、123、492、1,230 mg/m<sup>3</sup> の 1,2,4-TMB を 3 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させながら 0、4、8、13 週目に実施した回転棒試験では、濃度に依存した成績低下がみられ、1,230 mg/m<sup>3</sup> 群で 8、13 週目の成績は有意に低く、2 週間の回復期間後に実施した試験でも成績の改善はみられなかった。曝露期間終了直後に実施したホットプレート試験では 492 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で潜時の有意な遅延がみられたが、2 週間後の試験で回復が認められた。1,3,5-TMB 曝露の調査された神経毒性のエンドポイントについて利用できる亜慢性研究はなく、結果として 1,3,5-TMB 特異的神経毒性の RfC は欠落している。しかし、Section 1.2.7 で論じられているように、全ての曝露期間にわたって全異性体に対する利用可能な毒性学的データベースは、異性体の神経毒性について 1,3,5-TMB の RfC は他の TMB 異性体の RfC と実質上変わらないとする重要な類似性が示されている。またこの結論を支持することは、TMB 異性体は化学特性と、血液ガス分配係数、呼吸取り込み、血流への吸収(Section 1.2.7 と Appendices C.1 と C.2 を参照)等の類似性を含む薬物動態学に関して重要な類似性を示しているという意見になる。これらの類似性は 1,3,5-TMB の RfC は 1,2,3-TMB あるいは 1,2,4-TMB に対して算出された RfC と同様になるであろうという結論を支持することになる。1,2,3-TMB の RfC でなく 1,2,4-TMB の RfC が全 TMB データベースの RfC として選ばれた。これは確証された PBPK モデルの適応を通じて算出されたという点で信頼性が増したためである。一方、1,2,3-TMB の値は default dosimetric methods を使って推定された。従って、全 TMB の慢性 RfC は 1,2,4-TMB 曝露の神経毒性の量反応関係から得た BMDL<sub>1SD</sub> の 141 mg/m<sup>3</sup> に基づきヒト等価濃度に換算して不確実係数 300 を適用して  $6 \times 10^{-2}$  mg/m<sup>3</sup> に設定された。この TMB の RfC は TMB 異性体単独あるいは TMB 異性体の混合物に曝露されたときにも使用される。個々の臓器あるいは全身特異的 RfC は、複数の agent の統合した影響が同じ場所で作用することを考慮する引き続き累積リスク評価に有用だろう。

複数のシステムにおいて慢性曝露に対する RfC を提供することに加えて、この文書はまた、亜慢性期間の曝露に対する RfC も提供する。TMB のケースにおいて、慢性 RfC を算出するために使われた研究の全ては亜慢性あるいは妊娠期のものである。それゆえに、亜慢性 RfC を算出する方法は慢性 RfC の算出に使われた方法と同一であり、亜慢性から慢性 UF(Table ES-1 を参照)の適応は行っていない。妊娠は感受性の critical window であり、発育する胎児に対する亜慢性 RfC value は慢性 RfC value と同一であることに注意すべきである。またどちらのケースにおいても慢性以下の曝露を説明するのに適応される UF はない。亜慢性吸入 RfC は 30 日以上曝露で最大ヒトの寿命の約 10%までで使用されることが意図されている。TMB の亜慢性 RfC は 1,2,4-TMB 曝露の神経毒性に基づいて  $2 \times 10^{-1}$  mg/m<sup>3</sup> に設定された。

### 1,2,4-TMB の慢性吸入 RfC の信頼度



高、中、低の信頼水準は *Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (U.S. EPA, 1994)* の Section 4.3.9.2 に説明されているように RfC、データベース全体、RfC それ自体に由来して使用された研究にあてはめられる。

critical effect が同定された研究における信頼は低から中等度である。その研究は、コントロール群と3つの服用群、服用群ごとに適した動物数、適切な統計解析を利用し査読された研究である。しかし、この研究において信頼を低下させる不確実な source は存在する。

この研究に関する不確実性の一領域には、報告された実際の濃度の欠落がある。しかし、試験環境が作られ分析された方法が十分に詳細まで報告されていて、この実験室がその後の研究でこの方法論を使っていて、適切な実際の濃度(すなわち目標濃度の10%以内)を達成しているようなら、報告された実際の濃度の欠落に関する懸念は少し解消される。リファレンスの Table 1 の分散の報告された測定は SDs であると主要な研究は明白に述べていないという事実が不確実性の他の source に認められる。しかし、分散の報告されたレベルの慎重な分析と統計学的有意性の重大さは、分散の測定は SDs であると示している。この結論を支持することは、この研究室の全ての他の論文は、分散は SDs として報告しているという考えになる。RfC を決定した critical effect は、TMB 誘導性神経毒性の weight of evidence が動物間(ヒト、マウス、ラット)、異性体間、複数の曝露期間(急性、短期間、亜慢性)において筋が通っていて、よく支持されている。

TMB に対するデータベースはラットとマウスの急性、短期間、亜慢性、発達毒性研究を含んでいる。しかし、データベース全体の信頼は低から中等度である。その理由は、それが慢性研究と発達神経毒性研究、そして優性に同じ研究機関による critical effect を支持する研究を欠いているからである。TMB の RfC の相対的な信頼は低から中等度である。

### 経口曝露による発がん性以外の影響

1,3,5-TMB の経口曝露の影響を調査した亜慢性研究が1つだけ同定された。臨床化学パラメーターと白血球数の変化を含む血液学的体系上の影響がラットで経管栄養的に 1,3,5-TMB を曝露したとき観察された。臓器の重量変化もまた複数の器官(腎臓、肝臓)で観察された。臨床化学パラメーターと臓器重量の変化は関連器官で病理組織学的変化を欠いて観察された。これは自然に代償が起こったと考えられる。有害でないあるいは自然に代償された可能性のある影響を無視することで、RfD の導出に基づいた統計学的に有意な影響として雄ラットにおける単球の増加が観察された。もし膨大な TMB データベースがなければ、単球のわずかな増加は不確実な有害性であるけれども、白血球数の変化を含むたくさんの endpoint が吸入毒性データベースにおいて観察された。それゆえに経口曝露による単球の増加は血液学的体系への何らかの毒性を示している可能性があり、また吸入曝露についても明白であると考えられる。

### 発がん性以外の TMB に対する経口 RfD

TMB に対する RfD は default dosimetric methods を伴った BMD モデルを使って導出された。BMD モデルは dose inputs として外部曝露濃度と対照群の平均値の 1 SD の BMR レベルを使って行なわれる。BMDL が POD として定められると、default dosimetric adjustments(すなわち 3/4 の力に対する体重)を使って 3.0mg/kg-day のヒト等価濃度(HED)が単球の増加に対して計算される。

推定された HED に対して、composite UF が TMB データベース上の不確実性を説明するために適応され、以下の通りとする

- ・実験動物からヒトに推定する不確実性は 3 (異種間変動性)
- ・ヒト集団のメンバーにおける感受性の変動は 10 (個人間の変動性)

- ・亜慢性実験の使用による亜慢性から慢性への推定は3
- ・データベースにおける不足は3(TMB 特異的発達神経毒性の研究に利用できるものはない。)

UF の選択と適応の詳細は Section 2.2.3. で得られる。HED を 300(この composite UF)で割ると  $1 \times 10^{-2} \text{mg/kg-day}$  の RfD が求められ、これはどの TMB 異性体あるいは TMB 異性体の混合物に適応することができる。

経口のデータから計算された TMB に対する RfD に加えて、経口 TMB データベースにおける適切な神経毒性のデータの欠落に対処するために RfD が route-to-route 推定を用いて吸入のデータから算出された。神経毒性は reference values の導出に重要な endpoint で、特に全異性体の急性経口や急性、短期間、亜慢性の吸入曝露に及ぶ TMB データベースで観察される神経毒性と一致している場合、TMB に対する吸入データベースからそのことは明らかである。最終的に経口と吸入神経毒性の endpoints は類似しており、神経毒性の endpoints は吸入データベースの中で最も信頼性がある RfC になるという事実があり、神経毒性に基づいた PODs は RfDs の導出に重要であると期待するのは合理的である。1,2,4-TMB に対する利用できるデータベースは route-to-route 推定の使用をサポートする。なぜなら代謝の類似した質的側面(すなわちジメチル安息香酸と馬尿酸の代謝の観察)と曝露ルートにおける親化合物分布のパターン(Section C.2, Appendix C)を示す十分なエビデンスが存在するからである。

それゆえ、経口曝露では吸入曝露のように同じ全身影響を生じる(すなわち疼痛感受性の低下として測定された中枢神経系機能の変化)と考えると、経口曝露は EPA による PBPK モデル(Section C.3.3.5, Appendix C)に加えられ、また、肝臓に至る経口投与の持続注入による摂取された 1,2,4-TMB の 100%の吸収と 6 つの摂取イベント(Section 2.2.3 を参照)の理想的なパターンを考慮する。修正された PBPK モデルを使うと  $3.5 \text{mg/kg-day}$  の HED が求められた。これは  $1 \times 10^{-2} \text{mg/kg-day}$  の RfD を推定するために 300 の composite UF で割って算出された。単球の増加に対する経口の 1,3,5-TMB のデータから計算された RfD に同等であるけれども、 $1 \times 10^{-2} \text{mg/kg-day}$  の値は最終的に TMB 異性体に対する RfD として選ばれた。この RfD は経口、吸入曝露でみられた神経毒性の影響のパターンにおける共通性と、血中での類似性(すなわちガスと組織：ガス分配係数と TMB 異性体間における血流への吸収)と、肝臓を経る初回通過の代謝は 3 つの異性体間で著しく異なることが予期されないことを示す質的代謝側面を含む経口と吸入のデータベースにおけるエビデンスの複数の lines に基づく。

血液系、神経系への影響に対する RfD を規定することに加えて、この文書はまた寿命より短い状況で懸念される曝露に対する亜慢性 RfD の評価を規定する。TMB の場合、慢性 RfD の算出の route-to-route の推定に使用される経口 1,3,5-TMB の研究と吸入 1,2,4-TMB の研究は両方とも亜慢性の期間である。それゆえに、亜慢性 RfD を算出するために使用される方法は UF の適応なしに慢性 RfC の算出のために使用されるのと同様である。これは composite UF が 100 になる(異種間の UF [UF<sub>A</sub>] が 3、種内の UF [UF<sub>H</sub>] が 10、UF<sub>S</sub> が 1、データベース UF [UF<sub>D</sub>] が 3)。血液学的影響( $3.01 \text{mg/kg-day}$ )と神経毒性影響( $3.5 \text{mg/kg-day}$ )に対する POD を 100 の composite UF で割ると、単球の減少、疼痛感受性の低下に対する RfDs がそれぞれ  $3 \times 10^{-2}$ 、 $4 \times 10^{-2} \text{mg/kg-day}$  になる。亜慢性 RfD は 1,2,4-TMB への曝露による神経学的影響に基づいて  $4 \times 10^{-2} \text{mg/kg-day}$  に設定された。亜慢性経口 RfD は最大でヒトの寿命の約 10%で、30 日以上の曝露に使用されることが目的とされる。

### 1,2,4-TMB に対する慢性経口 RfD の信頼度

TMB の経口データベースの信頼度は低い。なぜならそれは複数の異性体に対する神経毒性 endpoints を調べた急性経口研究と、1,3,5-TMB に対する一般毒性 endpoints を調べた亜慢性研

究を含むからである。このデータベースは RfD を導出するのに使われたが、もし適切な神経毒性研究を欠いているとすれば、この RfD の信頼度は低い。PBPK モデルは吸入データから RfD の導出に POD を決定するために route-to-route 推定を行なうのに利用された。有害な影響がわかったその研究の信頼度は低から中等度である(Section 2.1.7 を参照)。1,2,4-TMB に対するデータベースはラットとマウスの急性、短期間、亜慢性、そして発達毒性研究を含む。しかし、TMB のデータベースの信頼度は低から中等度である。なぜならそれは慢性、発達神経毒性研究を欠いており、有害な影響を支持する研究は主に同じ研究機関によるものであるからである。その研究とデータベースの信頼度と route-to-route 推定の目的に利用される PBPK モデルの適応に関する不確実性を考慮すると、TMB に対する RfD の信頼度は低い。

### 発がん性のエビデンス

EPA の *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*(U.S. EPA,2005)によると、TMBs の発がん性のポテンシャルを評価するには情報が不十分である。がんの outcome を調べた慢性吸入の研究がないことが 1,2,3-TMB、1,2,4-TMB、あるいは 1,3,5-TMB の文献においてわかった。ラットを 1 回の実験で経管栄養的に 800 mg/kg-day の 1,2,4-TMB に曝露したがん研究では、全悪性腫瘍と頭部腫瘍(例えば neuroesthesioepitheliomas)における悪性増加が報告されたが、その結果の統計学的分析は提供されていない。多くの方法論的問題はこの研究の有用性を制限している(例えば 1 つだけの服用群や病理組織学的分析の議論がない)。それゆえに、TMB に対する質的ながん評価は行なわれなかった。

### 影響を受ける個体群と生活環

TMB 曝露により感受性が増加する個体群や生活環を同定するのを可能にする TMB 特異的データはなかった。しかし、関連化合物トルエンから得られたデータは、若齢期では溶剤曝露に対して感受性があるという示唆的なエビデンスを提示している。それゆえに、TMB 異性体への若齢期での曝露を特別に考慮することは合理的に考えられる。

USEPA (2016) Toxicological Review of Trimethylbenzenes [CASRNs 25551-13-7, 95-63-6, 526-73-8, and 108-67-8]. Integrated Risk Information System, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, □U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

#### <キー研究>

Korsak, Z; Rydzyński, K. (1996). Neurotoxic effects of acute and subchronic inhalation exposure to trimethylbenzene isomers (pseudocumene, mesitylene, hemimellitene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 9: 341-349

#### <文献>

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (1998): Guidelines for neurotoxicity risk assessment [EPA Report] (pp. 1-89). (EPA/630/R-95/001F). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum.

<http://www.epa.gov/risk/guidelines-neurotoxicity-risk-assessment>

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (1994): Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry [EPA Report] (pp. 1-409). (EPA/600/8-90/066F). Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental

Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office.

<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=71993&CFID=51174829&CFTOKE N=25006317>

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (2005): Guidelines for carcinogen risk assessment [EPA Report] (pp. 1-166). (EPA/630/P-03/001F). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum.

<http://www2.epa.gov/osa/guidelines-carcinogen-risk-assessment>

#### 9) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

長期間の研究は吸入曝露後の発がん性が欠けている。これは C<sub>9</sub> 芳香族混合物にも適応される。発がん性のデータは遺伝毒性の可能性を示唆しない。1,2,4-トリメチルベンゼン(TMB)の経口投与では、発がん性の影響が生じる可能性が認められた。NTP(1986)によると、ラットとマウスに構造類似体であるジメチルベンゼン(o-, m-, p-キシレン)と 1,2,4-TMB の混合物を経口投与した結果、発がん性の影響があるエビデンスは得られなかった。キシレンの様に TMB は側鎖にメチル基だけを含み、イソプロピルベンゼンや長い側鎖を持つ他の代表物質とは異なる。Cruzan ら(2009)によると、ナフタレンや他の構造類似物(イソプロピルベンゼンなど)は、マウスの気道において特に、特異的 P450 モノオキシゲナーゼの良い基質であることが示される。またラットは高い活動性があり、これらの物質の局所影響と関連している。それゆえ TMB や側鎖にメチル基だけを含む他の C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> アルキルベンゼンは、エチルプロピルベンゼンやイソプロピルベンゼンとは著しく異なる活性プロファイルを持っていると考えられる。しかし、1,2,4-TMB と 1,2,3-TMB の亜慢性吸入研究ではラットの下気道における局所炎症反応が示された。さらなる情報のためには、吸入後の代謝と毒性に関する研究が求められる。予防的観点から、TMB 吸入曝露で気道に有害な影響が及ぼされると考えられる。

TMB の事例において、個別の物質や C<sub>9</sub> アルキルベンゼン混合物を伴う神経毒性が観察された亜慢性研究では体重減少などの非特異的変化と同様にまた TMB と関連がある。C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> アルキルベンゼンや他の混合物に対する利用できる適切なデータはない。

Ad Hoc Working Group は TMB のデータに基づいた導出を批評している。キー研究に選ばれた Korsak ら(2000a)の実験では、Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、123、492、1,230 mg/m<sup>3</sup> を 3 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、体重や摂餌量、臓器重量に影響はなかったが、123 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雄でソルビトール脱水素酵素活性がやや高く、492 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で血液凝固時間の有意な短縮、1,230 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で赤血球数の有意な減少と白血球数の有意な増加、雌で網赤血球数の有意な減少を認め、492 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄の肺で気管支周囲のリンパ組織の増殖、間質のリンパ球浸潤の発生率に有意な増加がみられた。Korsak ら(2000a, 2000b, 1996)の研究報告から、ラットにおける TMB の亜慢性曝露での LOAEC 490 mg/m<sup>3</sup> (endpoint: リンパ球増加と下気道へのリンパ球浸潤)が starting point として使用された。持続的曝露(6h/日, 5 日/週)換算すると LOAEC は 88 mg/m<sup>3</sup> に相当する。さらなる推定要因として、Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (2012)より、亜慢性から慢性曝露にはアセスメント係数 2 が、種差として 2.5、個体差で 10、そして子供の特別な生理機能(大人と比較して呼吸数増加)を考慮するのに 2 が適用された。88 mg/m<sup>3</sup> の濃度は、 $88/2 \times 2.5 \times 10 \times 2 = 0.9$  より、四捨五入して 1 mg/m<sup>3</sup> (TMB 全異性体)が GV (Guide value) II として得られた。さらに係数 10 (LOAEL を使用) を掛けて 0.1 mg/m<sup>3</sup> を GV I としている。この値は C<sub>9</sub>~C<sub>15</sub> のアルキルベンゼンの合計値に適用される。

Umweltbundesamtes (2012): Richtwerte für C<sub>9</sub> – C<sub>15</sub>-Alkyl- benzole in der Innenraumluft.

<キー研究>

Korsak Z, Stetkiewicz J, Majcherek W et al. (2000a). Subchronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 13: 155-164.

<参考文献>

NTP (1986) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Xylenes (Mixed) (60 % m-Xylene, 14 % p-xylene, 9 % o-Xylene, and 17 % Ethylbenzene (CAS No. 1330-20-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 327: 1-162.

Cruzan G, Bus J, Banton M et al. (2009) Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: an endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 55: 205-218.

Korsak Z, Stetkiewicz J, Majcherek W et al. (2000b). Subchronic inhalation toxicity of 1,2,3-trimethylbenzene (hemimellitene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 13: 223-232.

Korsak Z, Rydzynski K (1996). Neurotoxic effects of acute and subchronic inhalation exposure to trimethylbenzene isomers (pseudocumene, mesitylene, hemimellitene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 9: 341-349.

Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basischemas. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 55: 279-290.

## 7. メチルシクロヘキサン (CAS 108-87-2)

### 1) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の許容濃度

Treonら(1943)は、ウサギに1日あたり6時間で10000 ppmを10日間連続吸入曝露したところ、痙攣、昏睡、死亡を生じたこと、2880 ppmで90時間の曝露では中毒症状を生じなかったこと、1200 ppmで300時間ではウサギで何ら影響がみられなかったことを報告している。またサルでは、1日あたり6時間で370 ppmのメチルシクロヘキサンに50日間吸入曝露(6時間/日、5日間/週で10週間)したところ、何ら影響はみられなかったと報告している。そこでACGIHは、ヘプタンの急性毒性と比較したうえで、400 ppmのTLV-TWAを設定している。

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

<キー文献>

Treon, J.F.; Crutchfield, Jr., W.E.; Kitzmiller, K.V.: The Physiological Response of Animals to Cyclohexane, Methyl cyclohexane and Certain Derivatives of These Compounds. II. Inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25:323-347(1943)

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

雌雄のF344ラット(各群65匹)に0、400、2000 ppm(0、1600、80000 mg/m<sup>3</sup>)を12ヶ月間吸入曝露(6時間/日、5日間/週)したところ、2000 ppm群の雄で進行性腎症(髄質石化、

腎乳頭の上皮過形成) がみられ (Unpublished, 1985)、NOAEC を 1600 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) と判断している。2000 ppm 群では体重増加の有意な抑制もみられた。また、雄のハムスター (各群 100 匹) に同様の吸入曝露実験をと行ったところ、400 ppm 群で体重増加の有意な抑制がみられており、LOAEC を 1600 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) と判断している。但し、体重増加の抑制に関して用量依存的な関係はみられなかった。

ECHA: European Chemical Agency (2017): methylcyclohexane.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15991>

<キー文献>

Unpublished (1985) Unnamed title (DFG で引用されている ARML (1985)と同じ内容)

### 3) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

雌雄のF344ラット (各群65匹) に0、400、2000 ppm (0、1600、80000 mg/m<sup>3</sup>) を12ヶ月間吸入曝露 (6時間/日、5日間/週) したところ、2000 ppm群の雄で進行性腎症 (髄質石化、腎乳頭の上皮過形成) がみられ (AMRL, 1985)、NOAELを1600 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) と判断している。DFGは、この結果から、MAKとして200 ppm (810 mg/m<sup>3</sup>) を設定している。

DFG (2007): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for Methylcyclohexan.

<キー文献>

AMRL (Aerospace Medical Research Laboratory) (1985) Chronic inhalation exposure of experimental animals to methylcyclohexane. AMRL, AFAMRL-TR-85-032, NTIS ADA156053, NTIS, Springfield, VA, USA

## 8. メチルイソブチルケトン (MIBK) (CAS 108-10-1)

### 1) 環境省初期リスク評価

F344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、450、900、1800 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露させたところ、450 ppm 以上の群の雌及び 1,800 ppm 群の雄で尿細管の拡張や尿細管上皮の多発性変性、再生及び肥厚などから成る腎症の発生率に有意な増加を認め、さらに雄では 450 ppm 以上の群で腎乳頭の石灰化、尿細管上皮の過形成、900 ppm 以上の群で腎盂移行上皮の過形成、1,800 ppm 群で副腎髄質の過形成の発生率に有意な増加がみられた (NTP, 2007)。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、450、900、1800 ppm を 105 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露したところ、1800 ppm 群の雌で 17 週間後から体重増加の抑制を認め、雌では各群の 4/50、11/50、10/50、14/50 匹の肝臓に好酸性巣がみられ、その発生率は 450 ppm 及び 1800 ppm で有意であった (NTP, 2007)。

環境省では、これらの結果から、LOAEL を 450 ppm と判断している。なお、マウスの実験においては、雌の肝臓の好酸性巣は 900 ppm 群では有意差がなかったものの、有意差のあった 450 ppm とはわずかに 1/50 匹の差であり、1800 ppm 群の雌雄で肝腫瘍の発生率に有意な増加がみられたことから、安全側の評価となるように LOAEL を 450 ppm と判断している。以上 2 つの実験結果から、LOAEL 450 ppm (雌ラットの腎症の増悪、マウスの肝組織の変性) を曝露状況

で補正して 80 ppm とし、さらに LOAEL であるために 10 で除した 8 ppm (33 mg/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 (2008) 化学物質の環境リスク評価 第 6 巻 メチルイソブチルケトン.環境省環境リスク評価室, 東京.

(キー研究)

NTP (2007): Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone (CAS No.108-10-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). TR-538.

Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS, Bucher JR (2008) Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. Toxicology. 2008 Feb 28;244(2-3):209-19. (NTP 2007 を論文化したもの)

## 2) ドイツ研究振興協会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

MIBK による粘膜や中枢神経系への影響は重大ではあるが、ヒトにおけるこのような影響は 100 ml/m<sup>3</sup> (410 mg/m<sup>3</sup>) 以上に曝露された場合に報告されている。2.4、25、50、100 ml/m<sup>3</sup> の MIBK に曝露されたヒトの研究 (Dick et al., 1992; Iregren et al., 1993; Hjelm et al., 1990) を総合すると、主観的な症状の発現で一致した結果が得られている。短時間曝露における影響を 100 ml/m<sup>3</sup> と 25 ml/m<sup>3</sup> で比較した場合、また、25 ml/m<sup>3</sup> 及び 50 ml/m<sup>3</sup> を 2.4 ml/m<sup>3</sup> と比較した場合、症状において重要な違いはみられなかった。いずれにおいても、曝露に関係した症状が生じたが、これらの症状は、より低濃度に曝露された対照群と比べて明らかに強いものではなかった。曝露後の刺激や嗅覚における順応の過程は、長期の刺激で影響が残らないことを示している。MIBK の臭いの閾値は 0.4 ml/m<sup>3</sup> と低く、ヒトの被験者は自身で匂いを探索した結果、症状を報告したと結論づけることができる。パフォーマンスが低下した感覚における神経学的な影響は観察されなかった。

雌雄の F344 ラットと B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群 14 匹) に 0、50、250、1000 ppm を 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露したところ、250 ppm 以上の群の雄マウスにおいて、肝臓の絶対重量の増加がみられ、肝臓の相対重量の増加は 1000 ppm 群のみでみられた。病理組織学的検査では肝臓に対する損傷は観察されなかった。250 ppm 以上の群の雄ラットにおいて、尿細管の硝子滴が増加した。250 ppm 群の雄ラットおよび 1000 ppm 群の雌雄のラットにおける尿中グルコース濃度が増加し、1000 ppm 群の雄ラットでは、タンパクの腎排せつ量、血小板数、血中コレステロールが増加し、雌ラットでは好酸性顆粒球が減少した。これらの結果から、ラットやマウスでの NOEL は 50 ppm と判断された (Phillips et al., 1987)。

DFG では、これらの所見から、MAK としては 20 ppm を設定している。

DFG (1999) The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for Hexone

(キー研究)

Phillips RD, Moran EJ, Dodd DE, Fowler EH, Kary CD, O'Donoghue J (1987) A 14-week vapour inhalation toxicity study on methyl isobutyl ketone. Fundam Appl Toxicol 9: 380–388

Dick, R.B., E.F. Krieg, J. Setzer and B. Taylor (1992): Neurobehavioral effects from acute

exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fund. Appl. Toxicol.* 19: 453-473.

Iregren A, Tesarz M, Wigaeus-Hjelm E (1993) Human experimental MIBK exposure: effects on heart rate, performance, and symptoms. *Environ Res* 63: 101-108

Hjelm, E.W., M. Hagberg, A. Iregren and A. Lof (1990): Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 62: 19-26.

### 3) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の許容濃度

Hjelm ら (1990) の実験では、8名の男性被験者に対して軽度の運動を行いながら 10、100、200 mg/m<sup>3</sup> の MIBK に曝露したところ、眼、鼻、喉の刺激、頭痛、吐き気、めまいによる重症度の指標が 10 mg/m<sup>3</sup> 曝露群より 100 および 200 mg/m<sup>3</sup> 曝露群で有意に高かった。しかしながら、3つの刺激症状を1グループに、3つの中枢神経系症状を1グループに分類したところ、統計上の有意差はみられなかった。Iregren ら (1993) は、男女各6名の研究所の従業員に対して、10 mg/m<sup>3</sup> (対照群)、200 mg/m<sup>3</sup> (曝露群) で2時間曝露したところ、心拍数、単純反応テスト、単純計算テストで有意差はなかった。しかしながら、曝露による中枢神経症状 (疲労感など) が 200 mg/m<sup>3</sup> (49 ppm) 曝露群で有意に上昇した。この2つの実験から、ヒトの中枢神経系症状に対する TLV-TWA は 20 ppm (82 mg/m<sup>3</sup>) とされた。

ACGIH は、NTP (2007)におけるラットとマウスの 104 週間吸入曝露の試験結果について、雄の腎臓への影響は、 $\alpha$ -2 マイクログロブリン腎症に起因した結果であり、これらの影響は雄ラットに特異的な病変であることからヒトの健康影響に関連するとは考えられないとし、マウスにおける肝細胞腺腫および肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん (その合計) の発生率が 1800 ppm の雌雄で有意に増加したが、これらの腫瘍のヒトへの関連性は疑問であるとしている (ACGIH, 2010)。

ACGIH (2010): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th Edition. Methyl Isobutyl Ketone.

(キー研究)

Iregren A; Gamberale F; Kjellberg A: Swedish Performance Evaluation System (SPES): A psychological test system to diagnose environmental hazards. *Neurotoxicol Teratol* 18(4):485-91 (1996).

Hjelm, E.W., M. Hagberg, A. Iregren and A. Lof (1990): Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 62: 19-26.

NTP (2007): Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone (CAS No.108-10-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). TR-538.

### 4) 欧州連合 (EU) の職業曝露限界値

Linari ら(1964)による MIBK (80-500 ppm(333-2080 mg/m<sup>3</sup>), 20-30 分/日、3-12 カ月間) の職業曝露についての研究は、5年後に 50-105 ppm(208-437 mg/m<sup>3</sup>)と濃度を低くして Armeli によって追跡調査された。500 ppm の曝露群では、19人のうちの大部分が吐き気(17人)、嘔吐(10人)、下痢(6人)、眼の刺激(17人)、気道の刺激(13人)を訴えた。16人は神経衰弱症状を示した。5年後に14人について、より低濃度で追跡調査したところ、症状を示す人の割合は低下したが、



神経衰弱(4/14人)や刺激症状(2/14人)を呈するものが存在した。Armeliら(1968)によるヒトのデータは、100 ppm (410 mg/m<sup>3</sup>)を下回った値で影響を示し、限界値を決める基盤として十分であると考えられた。そこで、TLV-TWAとして20 ppmが示された。

SCOEL (1991) Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for 4-Methylpentan-2-one, SEG/SUM/6, 1991

<キー研究>

Armeli, G., Linari, F. and Martorano, G. (1968): Rilievi clinici ed ematochimici in operai esposti all'arione di un chetone superiore (MIBK) ripetuti a distanza di 5 anni. Lav.Umano 20, 418-423.

Linari, F., Perelli, G. and Varese, D. (1964): Rilievi clinici ed ematochimici in operai esposti all'azione di un chetone superior: metil-isoutil-chetone. Arch.Sci.-Med., 226-239.

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

Tylら(1987)は、35匹の妊娠したF344ラットと30匹の妊娠したCD-1マウスのグループを0, 300, 1000, 3000 ppm (0, 307, 1026, 3073 mg/m<sup>3</sup>)の濃度のMIBKに、一日6時間、妊娠6日から15日に吸入曝露させ、生殖発生毒性を評価した。その結果、胎児の体重は、307、3073 mg/m<sup>3</sup>に曝露したラットで有意に減少したが、1026 mg/m<sup>3</sup>群では体重減少はみられなかった。また、マウスでは3073 mg/m<sup>3</sup>曝露群で有意に胎児の体重が減少した。307 mg/m<sup>3</sup>曝露群のラットにおける体重減少は、一複の子の大きさによるものであり、曝露に関連したものではないと考えられた。

仔の骨化遅延による様々な奇形を伴う個体数は、対照群と比較して3073 mg/m<sup>3</sup>曝露群のラットとマウスで明らかに増加した。しかし、統計学的な検定結果は示されていない。

以上の結果から、USEPAは、吸入曝露に関するNOAELを1026 mg/m<sup>3</sup>とし、不確実係数(種差3、個体差10、データベースの欠如10)300を適用してRfCとして3 mg/m<sup>3</sup>を導出している。

USEPA (2003): Integrated Risk Information System (IRIS). Methyl Isobutyl Ketone (MIBK); CASRN 108-10-1.

<キー研究>

Tyl, R.W., K.A. France, L.C. Fisher, I.M. Pritts, T.R. Tyler, R.D. Phillips, and E.J. Moran. (1987) Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundam Appl Toxicol 8:310-327.

8) ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

NTP (2007)におけるF344ラットの104週間吸入曝露実験(6時間/日、5日/週)において、雌ラットで慢性進行性腎症が生じており、これをエンドポイントとして320 mg/m<sup>3</sup>のBMDL<sub>10</sub>を算出している。この値に対して、曝露時間の補正係数5.6、種差2.5、個体差10、高感受性係数2を適用し、1 mg/m<sup>3</sup>のguide value II (RW II)を定め、さらに係数10を適用して0.1 mg/m<sup>3</sup>のRW Iを定めている。

Umweltbundesamtes (2013): Richtwerte für Methylisobutylketon in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 56: 148-158.

(キー研究)

NTP (2007): Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone (CAS No.108-10-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). TR-538.

Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS, Bucher JR (2008) Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. *Toxicology*. 2008 Feb 28;244(2-3):209-19. (NTP 2007 を論文化したもの)

## 9. リナロール (CAS 78-70-6)

リナロールは、植物精油に含まれており、香料の原料として使用されている。有害性評価について、吸入曝露のデータは得られなかった。

### 1) 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)

Serota ら(1990)の実験において、雌雄の Sprague-Dawley ラット 10 匹を 1 群とし、160, 400, 1000 mg/kg/day の用量で 72.9%リナロールを 28 日間強制経口投与したところ、400 mg/kg/day 以上の群で肝臓と腎臓重量の増加がみられ、肝葉の肥厚、腎臓における色素脱離、肝細胞の細胞質空胞変性もみられたことから、NOAEL は 160 mg/kg/day (リナロール 117 mg/kg/day に相当) と判断された。この研究では雌雄の生殖腺への影響はみられなかった。in vitro 及び in vivo 試験のいずれにおいても、リナロールの変異原性は確認されなかった。

Hoberman と Christian(1989)の実験において、雌の Sprague-Dawley ラット 10 匹を 1 群とし、250, 500, 1000 mg/kg/day のリナロールを交配前 7 日間から最大 40 日間強制経口投与したところ、臨床所見と体重、摂餌量への影響に基づいて母体毒性の NOAEL は 500 mg/kg/day (リナロール 365 mg/kg/day に相当) と判断された。産仔数の減少とその後の子の罹病率と死亡率に基づいて、生殖発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg/day (リナロール 365 mg/kg/day に相当) と判断された。Gaworski ら(1994)の動物研究からは、リナロールの免疫毒性は確認されなかった。

OECD (2002): Linalool. SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14.

(キー研究)

Serota, DG (1990): 28-day oral toxicity study in rats, compound B10. Hazleton Laboratories America Inc, Rockville, MD 20850. HLA study no. 642-460, January 26, 1990. Test commissioned by Lorillard Inc, Greensboro NC 27420.

(参考文献)

Hoberman AM, Christian MS (1989): Reproductive and developmental toxicity screening test of B10 administered orally via gavage to Crl:CD(SD)BR female rats. Argus Research Laboratories Inc, Horsham PA 19044, Protocol 412-005, April 12, 1989. Test commissioned by Lorillard Inc, Greensboro NC 27420, study monitors Dr TA Vollmuth, Dr JD Heck.

Gaworski CL, Vollmuth TA, Dozier MM, Heck JD, Dunn LT, Ratajczak HV, Thomas PR (1994): An immunotoxicity assessment of food flavouring ingredients. *Food Chem Toxicol* 32(5): 409-415

### 2) 欧州食品安全機関 (ESFA) の評価

リナロールの香料としてのリスク評価を行うにあたり、上記 OECD の SIDS でキー研究とさ

れた Serota ら(1990)の NOAEL 160 mg/kg/day (リナロール 117 mg/kg/day に相当) をリスク評価に用いている。

EFSA (2012): Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols and esters with esters containing tertiary alcohols ethers (chemical group 6) when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal 10(11):2966.

(キー研究)

Serota, DG (1990): 28-day oral toxicity study in rats, compound B10. Hazleton Laboratories America Inc, Rockville, MD 20850. HLA study no. 642-460, January 26, 1990. Test commissioned by Lorillard Inc, Greensboro NC 27420.

### 3) 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、リナロールとシトロネロールの 50:50 混合物を雌雄のラット (種と数は不明) に混餌投与 (各物質の 1 日摂取量は 50 mg/kg/day) したところ、6 週間後と 12 週間後において、血液学的、臨床化学的、尿検査、病理組織検査において影響はみられなかった。雄ラットでわずかな成長の遅れがみられたが、著者らは生物学的に重要な影響ではないと判断している (Oser, 1967)。

JECFA では、この結果から、リナロールの NOEL を 50 mg/kg/day と判断している。そして、リナロールは香料として欧米では 1 日 1 人当たり 44  $\mu$ g/ka/day (欧州)、19  $\mu$ g/kg/day (米国) と試算されており、50 mg/kg/day の NOEL に対して 1000 倍以上の曝露マージン (MOE) があると推定している。また、リナロールとそのエステル化合物を含めた場合、香料としての使用量は 1 日 1 人当たり 72  $\mu$ g/ka/day (欧州)、21  $\mu$ g/kg/day (米国) と試算されており、50 mg/kg/day の NOEL に対して 500 倍以上の曝露マージン (MOE) があると推定している。

JECFA (1999): Aliphatic acyclic and alicyclic terpenoid tertiary alcohols and structurally related substances, Safety evaluation of certain food additives. WHO Food additives series 42, World Health Organization, Geneva.

<キー研究>

Oser, B.L. (1967) Unpublished report cited in FAO Nutrition Meeting Report Series No. 44A, 1968 (Annex 1, reference 15).

10. 有害性評価結果のまとめ

1) 炭素数 8~16 の脂肪族飽和炭化水素類

ラットで2年間の吸入曝露試験を行った NTP (2004) がキー研究であり、NOAEL 138 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
USEPA (2009a)	NTP (2004)	ラットとマウスで13週間吸入 (6時間/日、5日/週)	雌ラットの鼻部の杯細胞の過形成	NOAEL 550 mg/m <sup>3</sup>	リスク評価値 (RfC) ラット13週間曝露における杯細胞過形成の BMCL <sub>10</sub> 410 mg/m <sup>3</sup> から、連続曝露に補正したヒト相当の BMCL <sub>10HEC</sub> 12 mg/m <sup>3</sup> を算出し、不確実係数100 (個体差10、種差3、データベース不足3) で除した0.1 mg/m <sup>3</sup> を RfC
USEPA (2009a)	NTP (2004)	ラットとマウスで2年間吸入 (6時間/日、5日/週)	雄ラットの副腎髄質過形成	NOAEL 138 mg/m <sup>3</sup>	
THCWG TP (1997)	Phillips et al (1984)	ラットで12週間吸入 (6時間/日、5日/週)	全体 (体重、肝臓や腎臓重量) 的な知見	NOAEL 5485 mg/m <sup>3</sup>	リスク評価値 (RfC) 曝露時間の補正係数5.6、曝露期間の係数10、種差10、個体差10で除した1 mg/m <sup>3</sup> を RfC
ドイツ連邦環境庁 (2005)	Hass et al (2001)	妊娠7日から妊娠20日まで吸入曝露 (6時間/日週)	離乳後の仔(F1)で学習・記憶障害	LOAEL 4680 mg/m <sup>3</sup>	一般環境の IAQ 指針値 検出限界の係数3、曝露時間の補正係数4、種差10、個体差10、高感受性係数2で合計2400のアセスメント係数 GV II: 4680/2400=2 mg/m <sup>3</sup> GV I: 2/10=0.2 mg/m <sup>3</sup> (LOAEL への係数10)
	Lund et al (1996)	ラットで6ヶ月間吸入 (6時間/日、5日/週)	感覚と運動活性の低下	LOAEL 4680 mg/m <sup>3</sup>	一般環境の IAQ 指針値 曝露時間の補正係数5.6、曝露期間の係数2、種差10、個体差10、高感受性係数2で合計2240のアセスメント係数 GV II: 4680/2240=2 mg/m <sup>3</sup> GV I: 2/10=0.2 mg/m <sup>3</sup> (LOAEL への係数10)

2) ヘキサナール

Union Carbide Corporation (1979)がキー研究であり、ビーグル犬の LOAEL 363 mg/m<sup>3</sup> (125 ppm)を RfC の導出に採用した。なお、Union Carbide Corporation (1979)では、ラットでも LOAEL が 363 mg/m<sup>3</sup> (125 ppm)であったが、Union Carbide Corporation (1980)ではラットの NOAEL として 145 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm)が得られている。従って、ビーグル犬での LOAEL 363 mg/m<sup>3</sup> (125 ppm)をクリティカルエンドポイントとした。

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 (2009)	Union Carbide Corporation (1979)	ラットで 13 週間、ビーグル犬で 14 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週)	ラットとビーグル犬で鼻腔の扁平上皮化生	LOAEL 363 mg/m <sup>3</sup> (125 ppm)	一般環境の IAQ 指針値 曝露状況の補正係数 5.6、 曝露期間の補正係数 4、種差 1、 個体差 10 で合計 224 のアセスメント係数 GV II: 360/224=2 mg/m <sup>3</sup> (LOAEL への係数 10) GV I: 2/10=0.2 mg/m <sup>3</sup>
ECA-LIC (2013) ※参考	Union Carbide Corporation (1980)	ラットで 12 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週)	鼻腔組織への影響	NOAEL 145 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	LCI は、小型チャンバーによる建材評価法として利用されているチャンバー内濃度の基準であるため記載せず

3) ノナナール

Union Carbide Corporation (1979)がキー研究であり、ヘキサナールと同様に、ビーグル犬の LOAEL 363 mg/m<sup>3</sup> (125 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
厚生労働省 (2001)	USEPA (2000)	ラットで 12 週間経口投与	毒性学的影響に関する総合的所見	NOAEL 12.4 mg/kg/d	室内濃度指針値案 (暫定) NOAEL 12.4 mg/kg/day に対して種差 10、個体差 10、 曝露機関 0 で 0.0124 mg/kg/day とし、 体重 50 kg、呼吸量 15 m <sup>3</sup> /day をもとに吸入換算した 41 µg/m <sup>3</sup>

ドイツ連邦環境庁 (2009)	Union Carbide Corporation (1979)	ラットで 13 週間、ビーグル犬で 14 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週)	鼻腔の扁平上皮化生	LOAEL 363 mg/m <sup>3</sup> (125 ppm)	一般環境の IAQ 指針値 曝露状況の補正係数 5.6、 曝露期間の補正係数 4、種差 1、 個体差 10 で合計 224 のアセスメント係数 GV II: 360/224=2 mg/m <sup>3</sup> (LOAEL への係数 10) GV I: 2/10=0.2 mg/m <sup>3</sup>
ECA-LIC (2013) ※参考	Union Carbide Corporation (1980)	ラットで 12 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週)	鼻腔組織への影響	NOAEL 145 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	LCI は、小型チャンバーによる建材評価法として利用されているチャンバー内濃度の基準であるため記載せず

#### 4) 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)

Hagan et al (1989)がキー研究である。農薬登録として評価を行った米国環境保護庁とカナダ保健省は、ラットで明確な影響が観察された 6.39 mg/m<sup>3</sup>を LOAEL と判断した。しかし、ドイツ研究振興会 (DFG) は、0.64 mg/m<sup>3</sup>群で鼻腔の上皮内に好酸球性滴がみられ、この影響は対照群ではみられなかったことから OIT による毒性学的に意義のある影響と判断して 0.05 mg/m<sup>3</sup>を NOAEL とし、最大現場濃度 (MAK) を 0.05 mg/m<sup>3</sup>に設定している。そこで、本評価においては、0.05 mg/m<sup>3</sup>を NOAEL として 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 (2007)	Hagan et al (1989)	ラットに 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週)	ラ音や呼吸困難、体重増加の抑制、子宮内の液体、肺や鼻腔の病理組織学的変化	NOAEL 0.64 mg/m <sup>3</sup>	
Health Canada (2016)	Hagan et al (1989)	ラットに 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週)	体重増加の抑制、鼻腔の病変	NOAEL 0.64 mg/m <sup>3</sup>	
DFG (2001)	Hagan et al (1989)	ラットに 13 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週)	鼻腔の上皮内の好酸球性滴	NOAEL 0.05 mg/m <sup>3</sup>	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 0.05 mg/m <sup>3</sup>

5) 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (Cl-MIT)

Hagan ら (1984)をキー研究とし、NOAEL 0.34 mg/m<sup>3</sup>を RfC の導出に採用した。但し、5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one と 2-Methyl-3(2H)-isothiazolone を約 3:1 の割合で含む物質 Methylisothiazolinone による評価であったことから、暫定 RfC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
USEPA (1998)	Hagan et al (1984)※1	ラットに13週間吸入曝露 (6時間/日、5日/週)	鼻腔で炎症	NOEL 0.34 mg/m <sup>3</sup>	
DFG (2007)	Hagan et al (1984)※1	ラットに13週間吸入曝露 (6時間/日、5日/週)	鼻腔で炎症	NOAEL 0.34 mg/m <sup>3</sup>	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 0.2 mg/m <sup>3</sup>
SCCS (2009)	Rohm and Haas (1998)※2	ラットで2世代試験の経口投与	胃壁の刺激やびらん	NOAEL 2.8 mg/kg/d	

※1: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one と 2-Methyl-3(2H)-isothiazolone を約 3:1 の割合で含む物質 Methylisothiazolinone による評価

※2: Kathon 886F (5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one と 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one を約 3:1 の割合で含む混合物)による評価

6) トリメチルベンゼン (TMB)

Korsak ら (1996)と Korsak ら (2000)をキー研究として、NOAEL 123 mg/m<sup>3</sup>を RfC の導出に採用する。なお、ヒトボランティア実験では吸入後の各異性体の血中濃度はほぼ同じであることから、全ての TMB 異性体に対してこの評価値を適用する。

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
CERI (2006)	IIT RI (1995)	ラットに90日間強制経口投与 (5日/週)	雌雄で血中無機リン含有量の上昇と肝臓相対重量の増加、雄で腎臓相対重量の増加	NOAEL 200 mg/kg/d (1,3,5-TMB)	

環境省 (2013)	IIT RI (1995)	ラットに 90日間強 制経口投 与 (5日/ 週)	雌雄で血中無機 リン含有量の上 昇と肝臓相対重 量の増加、雄で 腎臓相対重量の 増加	NOAEL 200 mg/kg/d (1,3,5-TMB)	
環境省 (2009)	Gralewicz et al (1997)	ラットに 4週間吸 入曝露 (6 時間/日、 5日/週)	神経行動学的影 響	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)	
	Korsak et al (1996)	ラットに 3ヶ月間 吸入曝露 (6時間/ 日、5日/ 週)	神経行動学的影 響	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)	
	Korsak et al (2000)	ラットに 3ヶ月間 吸入曝露 (6時間/ 日、5日/ 週)	気管支周囲の変 性	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)	
NCEA (1999)	IIT RI (1995)	ラットに 90日間強 制経口投 与 (5日/ 週)	雌雄で血中無機 リン含有量の上 昇と肝臓相対重 量の増加、雄で 腎臓相対重量の 増加	NOAEL 200 mg/kg/d (1,3,5-TMB)	1,3,5-TMBと1,2,4-TMB の代謝と性質はとても類似 しているため1,2,4-TMBに 対する reference dose(RfD) は1,3,5-TMBにもあてはま ると判断
DFG (1998)	Korsak et al (1996)	ラットに 3ヶ月間 吸入曝露 (6時間/ 日、5日/ 週)	神経行動学的影 響	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)  NOAEL 492 mg/m <sup>3</sup> (1,2,3-TMB)	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 100 mg/m <sup>3</sup> ※ヒトボランティア実験で は吸入後の各異性体の血中 濃度はほぼ同じであること から、全ての TMB 異性体 に対して暫定的に 20 ml/m <sup>3</sup> (100 mg/m <sup>3</sup> ) とする
ECHA (2017)	Korsak et al (2000)	ラットに 3ヶ月間 吸入曝露 (6時間/ 日、5日/ 週)	気管支周囲の変 性	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)	



		日、5日/週)			
USEPA (2016)	Korsak et al (1996)	ラットに3ヶ月間吸入曝露 (6時間/日、5日/週)	神経行動学的影響	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)	全 TMB の慢性 RfC は 1,2,4-TMB 吸入曝露の神経毒性の量反応関係から得た BMDL <sub>1SD</sub> の 141 mg/m <sup>3</sup> に基づきヒト等価濃度に換算して不確実係数 300 を適用して 0.06 mg/m <sup>3</sup> に設定された。この TMB の RfC は TMB 異性体単独あるいは TMB 異性体の混合物に曝露された際にも使用される
ドイツ連邦環境庁 (2012)	Korsak et al (2000)	ラットに3ヶ月間吸入曝露 (6時間/日、5日/週)	気管支周囲の変性 (気管支周囲のリンパ球増殖、下気道のリンパ球浸潤)	NOAEL 123 mg/m <sup>3</sup> (1,2,4-TMB)	一般環境の IAQ 指針値 490 mg/m <sup>3</sup> の LOAEL を曝露時間の補正で 5.6 を除して 88 mg/m <sup>3</sup> 、曝露期間として 2、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 で合計 100 のアセスメント係数 GVII: 88/100=0.9→1 mg/m <sup>3</sup> GVI: 1/10=0.1 mg/m <sup>3</sup> この値を C <sub>9</sub> ~C <sub>15</sub> のアルキルベンゼンの合計値に適用

#### 7) メチルシクロヘキサン

実験データがかなり限られているが、ARML (1985)をキー研究として、NOAEL 1600 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)	Treon et al (1943)	サルで 10 週間吸入曝露 (6 時間/日、5 日/週)	全体的な所見	NOAEL 370 ppm (1484 mg/m <sup>3</sup> )	職業曝露限界値 TLV-TWA 400 ppm (1610 mg/m <sup>3</sup> )
ECHA (2017)	Unpublished (1985)	ラットに 1 年間吸入曝露 (6	進行性腎症 (髄質石化、腎乳頭の上皮過形成)	NOAEL 1600 mg/m <sup>3</sup> (400 ppm)	

		時間/日、 5日/週)			
DFG (2007)	ARML (1985)	ラットに 1年間吸 入曝露 (6 時間/日、 5日/週)	進行性腎症 (髓 質石化、腎乳頭 の上皮過形成)	NOAEL 1600 mg/m <sup>3</sup> (400 ppm)	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 200 ppm (810 mg/m <sup>3</sup> )

8) メチルイソブチルケトン

NTP (2007)およびそれを論文化した Stout ら(2008)をキー研究として、LOAEL 1845 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
環境省 (2008)	NTP (2007) ※Stout et al (2008)で論文化	ラットで 104週間 吸入曝露 (6時間/ 日、5日/ 週)	腎症の増悪	LOAEL 450 ppm (1845 mg/m <sup>3</sup> )	
		マウスで 104週間 吸入曝露 (6時間/ 日、5日/ 週)	肝組織の変性	LOAEL 450 ppm (1845 mg/m <sup>3</sup> )	
DFG (2000)	Phillips et al (1987)	ラットマ ウスで 90 日間吸入 曝露 (6 時間/日、 5日/週)	マウスで肝臓の 絶対重量増加、 ラットで腎症	NOAEL 50 ppm (205 mg/m <sup>3</sup> )	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 20 ppm (82 mg/m <sup>3</sup> )
ACGIH (2010)	Hjelm et al (1990), Iregren et al (1993)	ヒトで 2 時間吸入 曝露	中枢神経症状	LOAEL 49 ppm (200 mg/m <sup>3</sup> )	職業曝露限界値 TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m <sup>3</sup> )
SCOEL (1991)	Armeli et al (1968)	ヒトで 3 ～12ヶ月 間 (20～ 30分/日)	神経や刺激症状	LOAEL 100 ppm (410 mg/m <sup>3</sup> )	職業曝露限界値 TLV-TWA 20 ppm (83 mg/m <sup>3</sup> )

USEPA (1990)	Tyl et al (1987)	妊娠ラットとマウスで6～15日(6時間/日)吸入曝露	マウスで胎児の体重低下と骨化遅延、ラットで胎児の骨化遅延	NOAEL 1026 mg/m <sup>3</sup>	RfC 不確実係数 300 (種差 3、 個体差 10、データベース 10) 3 mg/m <sup>3</sup>
ドイツ連邦環境庁 (2013)	NTP (2007) ※Stout et al (2008)で論文化	ラットで104週間吸入曝露(6時間/日、5日/週)	雌ラットの慢性進行性腎症	BMDL <sub>10</sub> 320 mg/m <sup>3</sup>  *原著の評価 LOAEL 450 ppm (1845 mg/m <sup>3</sup> )	一般環境のIAQ指針値 BMDL <sub>10</sub> 320 mg/m <sup>3</sup> 曝露時間の補正係数 5.6、 種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 のアセスメント係数 GV II:320/280=1.1→1 mg/m <sup>3</sup> GV I:1/10=0.1 mg/m <sup>3</sup>

### 9) リナロール

利用可能な吸入曝露のデータがないことから、経口曝露研究である Serota (1990)をキー研究として、NOAEL 117 mg/kg/day を RfC の導出に採用した。Oser (1967)の方が NOAEL は低いですが、用量設定が1用量のため、Serota (1990)をキー研究とした。

### 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
OECD (2001)	Serota (1990)	ラットで28日間経口投与	肝臓と腎臓重量の増加	NOAEL 117 mg/kg/d	
EFSA (2012)	Serota (1990)	ラットで28日間経口投与	肝臓と腎臓重量の増加	NOAEL 117 mg/kg/d	
JECFA (1999)	Oser (1967)	ラットで6～12週間経口投与	全体的な所見	NOAEL 50 mg/kg/d (1用量設定)	

## 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		
C <sub>8</sub> -C <sub>16</sub> 脂肪族 飽和炭 化水素 類	NOAEL	吸入	138	ラット	副腎髄質過形成	1	1	10	10	246	NTP (2004)
ヘキサ ナール	LOAEL	吸入	363	イヌ	鼻腔の扁平上皮化生	10	2	2.5	10	130	UCC (1979)
ノナ ナール	LOAEL	吸入	363	イヌ	鼻腔の扁平上皮化生	10	2	2.5	10	130	UCC (1979)
OIT	NOAEL	吸入	0.05	ラット	鼻腔の上皮内の好酸 球性滴	1	2	2.5	10	0.18	Hagan et al (1989)
CI- MIT	NOAEL	吸入	0.34	ラット	鼻腔の炎症	1	2	2.5	10	1.2 (暫定)	Hagan et al (1984)
トリメ チルベ ンゼン	NOAEL	吸入	123	ラット	神経行動学的影響、 気管支周囲の変性	1	2	10	10	110	Korsak et al (1996, 2000)
メチル シクロ ヘキサ ン	NOAEL	吸入	1600	ラット	進行性腎症（髄質石 化、腎乳頭の上皮過 形成）	1	1	10	10	2857	ARML (1985)
MIBK	LOAEL	吸入	1845	ラッ ト、マ ウス	雌ラットでの慢性進 行性腎症、マウスで の肝組織変性	10	1	10	10	329	NTP (2007)
リナロ ール	NOAEL	経口	117	ラット	肝臓と腎臓重量の増 加	1	6	10	10	650	Serota (1990)

\* 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	
C <sub>8</sub> -C <sub>16</sub> 脂肪族飽和炭化水素類	オクタン	2012 全国夏	111	既築	82	246	3.0	NIHS (2013a)
		2012 全国冬	111	既築	163	246	1.5	NIHS (2013a)
	ノナン	2012 全国夏	111	既築	199	246	1.2	NIHS (2013a)
		2012 全国冬	111	既築	511	246	0.5	NIHS (2013a)
	デカン	2012 全国夏	111	既築	180	246	1.4	NIHS (2013a)
		2012 全国冬	111	既築	488	246	0.5	NIHS (2013a)
	ドデカン	2012 全国夏	111	既築	98	246	2.5	NIHS (2013a)
		2012 全国冬	111	既築	169	246	1.5	NIHS (2013a)
	トリデカン	2012 全国夏	111	既築	301	246	0.8	NIHS (2013a)
		2012 全国冬	111	既築	128	246	1.9	NIHS (2013a)
総 C <sub>8</sub> -C <sub>16</sub>	2012 全国夏	111	既築	860	246	0.3	NIHS (2013a)	
	2012 全国冬	111	既築	1459	246	0.2	NIHS (2013a)	
C <sub>6</sub> -C <sub>9</sub> アールデヒド類	ヘキサナール	2013 全国夏	93	既築	210	130	0.6	NIHS (2014)
		2013 東京都秋	100	既築	13	130	10.0	NIHS (2014)
	ノナナール	2013 全国夏	93	既築	40	130	3.3	NIHS (2014)
		2013 東京都秋	100	既築	19	130	6.8	NIHS (2014)
	総 C <sub>6</sub> -C <sub>9</sub>	2013 全国夏	93	既築	250	130	0.5	NIHS (2014)
		2013 東京都秋	100	既築	32	130	4.1	NIHS (2014)
OIT	未調査	—	—	データなし	0.18	—		
CI-MIT	未調査	—	—	データなし	1.2	—	RfC は暫定値	
トリメチルベンゼン	2012 全国夏	111	既築	33	110	3.3	NIHS (2013a)	
	2012 全国冬	111	既築	112	110	1.0	NIHS (2013a)	
	2012 全国新築冬	45	新築	368	110	0.3	NIHS (2013a)	
メチルシクロヘキサン	2013 全国夏	93	既築	69	2857	41.4	NIHS (2014)	
	2013 東京都秋	100	既築	9	2857	317.4	NIHS (2014)	
	2012 全国夏	111	既築	41	2857	69.7	NIHS (2013a)	
	2012 全国冬	111	既築	481	2857	5.9	NIHS (2013a)	
MIBK	2012 全国新築冬	45	新築	151	329	2.2	NIHS (2013a)	
リナロール	家庭用品調査	製品含有量 195.9 $\mu\text{g}/\text{g}$			650	—	NIHS (2013b)	

(室内最大濃度データの出典)

NIHS. 2013a. 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.

NIHS. 2013b. Report at the 16th meeting, Committee on sickhouse syndrome: indoor air pollution, Ministry of Health, Labour and Welfare. National Institute of Health Sciences, Tokyo, June. 27, 2013.

NIHS. 2014. Report at the 18th meeting, Committee on sickhouse syndrome: indoor air pollution, Ministry of Health, Labour and Welfare. National Institute of Health Sciences, Tokyo, Mar. 17, 2014.

表12-2 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)	総 C <sub>8</sub> -C <sub>16</sub> 脂肪族飽和炭化水素 (夏期、冬期) ノナン (冬期) デカン (冬期) トリデカン (夏期) 総 C <sub>6</sub> -C <sub>9</sub> 脂肪族飽和アルデヒド類 (夏期) ヘキサナール (夏期)
	B (情報収集)	オクタン (夏期、冬期) ノナン (夏期) デカン (夏期) ドデカン (夏期、冬期) トリデカン (冬期) 総 C <sub>6</sub> -C <sub>9</sub> 脂肪族飽和アルデヒド類 (秋期) ノナナール (夏期、秋期) トリメチルベンゼン (夏期、冬期) メチルシクロヘキサン (冬期)
	C (静観)	ヘキサナール (秋期) メチルシクロヘキサン (夏期、秋期)
新築住宅	A (詳細評価)	トリメチルベンゼン (冬期)
	B (情報収集)	メチルイソブチルケトン (冬期)
	C (静観)	—