

平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究

ハザード情報収集・評価および国際的な規制動向の調査

分担研究者 東 賢一 近畿大学医学部 准教授

研究要旨

2000年前後に13の室内空気汚染物質に対して室内濃度指針値が策定されて以降、新たな室内空気汚染の問題が懸念されてきたことなどから、室内濃度指針値の見直し等の審議が進められている。本研究では、第一に、諸外国における室内空気質の規制動向等の情報を収集し、日本における取り組みの参考情報とする。また第二に、これまで初期曝露評価及び初期リスク評価が実施された物質と、室内濃度指針値を策定している既存物質に関して有害性情報を網羅的に収集し、今後のリスク評価や既存の指針値の見直し等において鍵となる重要なハザード情報をとりまとめる。ハザード情報としては、短時間曝露による急性影響と長期間曝露による慢性影響の2項目を調査する。諸外国における取り組みは、室内濃度指針値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、1996年以降、継続的に室内濃度指針値を設定しており、今年度は2-フェノキシエタノールの指針値が新たに設定された。また、フランスではホルムアルデヒドとトルエンの指針値が新たに設定された。カナダでは、今年度新たに設定された指針値はなかったが、指針値が設定されていない物質に対して公衆衛生専門家がリスクをスクリーニングするための評価値として、室内空気評価値 (Indoor Air Reference Levels) を25の物質に対して設定した。ハザード情報に関しては、プロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME)、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (PGMEA)、3-メトキシ-3-メチルブタノール (MMB)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル (DGME)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGEE)、エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンに関する急性影響と慢性影響のキー研究をとりまとめた。DGME、DGEE、MMBについては、急性影響を評価可能なキー研究が見つからなかったが、その他の物質については、急性影響と慢性影響のキー研究をとりまとめることができた。エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンともに、現在の室内濃度指針値策定以降に新しい科学的知見が公表されており、これらの知見に基づいた室内濃度指針値の検討が可能であると考えられた。

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審議が進められている。このような状況を踏まえ、シックハウス検討会における審議に必要な情報を収集することにより、厚生労働行政施策の円滑な進行に貢献することを主たる目的として、本研究課題が進められている。

本研究においては、第一に、室内空気汚染

問題に対する国際機関や諸外国における室内濃度指針値作成や規制動向等の情報を収集し、日本における取り組みの参考情報とする。また第二に、これまで初期曝露評価及び初期リスク評価が実施された 11 物質と、室内濃度指針値を策定している既存 13 物質に関して、有害性情報を網羅的に収集し、今後のリスク評価や既存の指針値の見直しにおいて鍵となる重要なハザード情報を取りまとめることを目的としている。ハザード情報の収集においては、短時間曝露による急性影響と長期間曝露による慢性影響の 2 項目を調査する。

B. 研究方法

B.1 国際的な規制動向の調査

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。また、国際シンポジウムや国際ワークショップに参加し、国際的な動向や諸外国の動向に関する情報収集や情報交換を行った。

B.2 ハザード情報

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取りまとめた。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。

2018 年度は、厚生労働省シックハウス検討会で初期曝露評価・初期リスク評価を実施した揮発性有機化合物 11 物質のうち 5 物質について、有害性や量反応関係等に関する情報を収集した。また、既存の室内濃度指針値策定物質に関する有害性や量反応関係等の情報について、各物質の室内濃度指針値策定以降

の情報を収集した。この情報は、既存の室内濃度指針値策定物質の指針値見直しに利用可能となる。

2018 年度の調査対象物質は、新規 5 物質として、Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME) (CAS 107-98-2) (プロピレングリコールモノメチルエーテル)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (PGMEA) (CAS 108-65-6)、(プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート)、3-Methoxy-3-methylbutanol (MMB) (CAS 56539-66-3) (3-メトキシ-3-メチルブタノール)、Diethylene Glycol Monomethyl Ether (DGME) (CAS 111-77-3) (ジエチレングリコールモノメチルエーテル)、Diethylene Glycol Monoethyl Ether (DGEE) (CAS 111-90-0) (ジエチレングリコールモノエチルエーテル)、また既存指針値 3 物質として、エチルベンゼン (CAS 100-41-4)、スチレン (CAS 100-42-5)、パラジクロロベンゼン (CAS 106-46-7) とした。

得られた有害性情報から有害性評価を行い、急性影響の健康リスク評価値 (AcRfC: Acute Reference Concentration) と慢性影響の健康リスク評価値 (ChRfC: Chronic Reference Concentration) を導出した。これらの RfC は、Critical effect level の影響濃度 (NOEL や LOEL) に対して、不確実係数の適用 (種差や個体差) や、慢性影響では反復曝露から連続曝露への補正係数の適用を行って導出した。不確実係数としては、初期リスク評価で用いることを想定し、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¹⁾²⁾、種差については 10、個体差 10 とした。これらの数値は、初期リスク評価として、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、詳細リスク評価や指針値の検討を行う際には、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、室内濃度指針値を設定することができる。本研究で導出した AcRfC 及び ChRfC は、曝露評価で得られた室内濃度の知見に対して、迅速に健

康リスクの初期評価を実施するために用いることができる。

(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こなすものであり、特定の個人のプライバシーに係わるような情報を取り扱うものではない。資料の収集・整理にあたっては、公平な立場をとり、事実のみにもとづいて行う。本研究は、動物実験および個人情報を取り扱うものではなく、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 は、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、PM₁₀、PM_{2.5}、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報告している。そして 2018 年 10 月 30 日から 11 月 1 日にかけてスイスのジュネーブで開催された「大気汚染と健康に関する世界会合：FIRST GLOBAL CONFERENCE ON AIR POLLUTION AND HEALTH: Improving Air Quality, Combatting Climate Change - Saving Lives」においては、粒子状物質、二酸化窒素、オゾン、二酸化硫黄、一酸化炭素、自然起源のミネラルダストのガイドラインを現在検討中と報告している。自然起源のミネラルダストは、粒子状物質に関連して、砂漠のダストを意図しているようであった。

ドイツ連邦環境庁は、2-フェノキシエタノール (Cas no: 122-99-6) について、指針値 I として 0.03 mg/m³ を新規に設定している。

フランス環境労働衛生安全庁は、ホルムアルデヒドとトルエンの室内空気指針値を新規に設定している。ホルムアルデヒドの指針値は 1420

μg/m³ (1~4 時間の短時間曝露) であり、WHO の室内空気質ガイドラインにあわせている。トルエンの指針値は 20 mg/m³ であり、ヒトの神経学的影響に基づき設定されている。

カナダ保健省では、今年度新たに公表された室内空気質ガイドラインはなかった。室内空気質ガイドラインは、カナダの住宅で頻繁に検出される物質に対して設定されてきたが、その他の物質のリスクを公衆衛生専門家がスクリーニングするための評価値として、室内空気評価値 (Indoor Air Reference Levels: IARLs) を 2018 年 2 月から提供し始めた。この評価値は、カナダの室内空気質ガイドラインの付属データとして位置づけられており、米国環境保護庁の IRIS、米国カリフォルニア環境保護庁の有害性評価値、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) の最小リスクレベルなどをそのまま用いることにより、25 の物質 (1,3-ブタジエン、1,4-ジクロロベンゼン、2-ブトキシエタノール、2-エトキシエタノール、3-クロロプロペン、アセトン、アクロレイン、アニリン、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ジクロロメタン、エピクロロヒドリン、エチルベンゼン、酸化エチレン、イソプロパノール、イソプロピルベンゼン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、プロピオンアルデヒド、酸化プロピレン、スチレン、テトラクロロエチレン、トルエンジイソシアネート、キシレン) に対して IARLs を設定している。

C.2 室内環境化学物質のハザード情報

網羅的に収集した有害性情報をもとに、Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME) (CAS 107-98-2) (プロピレングリコールモノメチルエーテル)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (PGMEA) (CAS 108-65-6)、(プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート)、3-Methoxy-3-methylbutanol (MMB) (CAS 56539-66-3) (3-メトキシ-3-メチルブタノール)、Diethylene Glycol Monomethyl Ether (DGME) (CAS 111-77-3) (ジエチレングリコールモノメチルエーテル)、Diethylene Glycol Monoethyl Ether (DGEE) (CAS 111-90-0) (ジエチレングリコールモノ

エチルエーテル)、エチルベンゼン (CAS 100-41-4)、スチレン (CAS 100-42-5)、パラジクロロベンゼン (CAS 106-46-7) に関する急性影響と慢性影響のキー研究を選定した (表 2-8、表 2-9)。但し、DGME、DGEE、MMB については、急性影響を評価可能なキー研究が見つからなかった。それぞれのキー研究をもとに曝露時間の補正 (断続曝露から連続曝露) 不確実係数等の評価係数を適用して AcRfC と ChRfC を導出した (表 2-8、表 2-9)。

既存指針値 3 物質のエチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンでは、その指標となっている慢性影響において、それぞれの室内濃度指針値策定以降に新たな知見が公表されていた。

エチルベンゼンでは、Gagnaire ら(2007)のラットにおける 13 週間吸入曝露実験の結果から、聴器毒性(コルチ器の外有毛細胞の減少)に基づいて 200 ppm (868 mg/m³)の LOAEL が報告されている。

スチレンについては、Kishi ら(2001)の日本の労働者 (平均曝露年数 6.2 年) を調査した結果から、ヒトの色覚異常に基づき 4 ppm (17 mg/m³)の NOAEL が報告されている。Benignus ら(2005)は、Kishi ら(2001)の研究を含むメタ分析を行ったところ、20 ppm のスチレンに 8 年間吸入曝露した労働者で選択反応時間が 6.5%増加し、交通事故の確率が有意に増加し、1.7 歳の加齢に相当する色覚異常の指数の増加をもたらすと推定している。この結果からは、20 ppm (85.2 mg/m³)の LOAEL が得られる。なお、国際がん研究機関 (IARC) は、2018 年 4 月にスチレンの発がん性分類をグループ 2B からグループ 2A に格上げしており、リスク評価においては、発がん影響の重大性を考慮する必要があると考えられる。

パラジクロロベンゼンについては、ヒトでの知見は極めて限られており、動物実験の結果を検討した。その結果、日本バイオアッセイセンターの Aiso ら(2005)によるラットの 104 週間吸入曝露実験の結果から、雌ラットの鼻腔の嗅上皮で好酸性変化が 75 ppm でみられており、雄マウスでは精巣の血管と精細

管における鉍質沈着が 75 ppm でみられており、20 ppm が NOAEL であった。

既存指針値 3 物質については、これらの新しい科学的知見に基づいた室内濃度指針値の検討が可能であると考えられた。

D. 総括

諸外国における取り組みは、室内濃度指針値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、継続的に室内濃度指針値を設定しており、今年度は 2-フェノキシエタノールの指針値を新たに設定した。また、フランスではホルムアルデヒドとトルエンの指針値が新たに設定された。カナダでは、今年度新たに設定された指針値はなかったが、指針値が策定されていない物質に対して公衆衛生専門家がリスクをスクリーニングするための評価値として、室内空気評価値 (Indoor Air Reference Levels) を 25 の物質に対して設定した。

ハザード情報に関しては、プロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME)、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (PGMEA)、3-メトキシ-3-メチルブタノール(MMB)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル(DGME)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGEE)、エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンに関する急性影響と慢性影響のキー研究をとりまとめた。DGME、DGEE、MMB については、急性影響を評価可能なキー研究が見つからなかったが、その他の物質については、急性影響と慢性影響のキー研究をとりまとめることができた。エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンともに、現在の室内濃度指針値策定以降に新しい科学的知見が公表されており、これらの知見に基づいた室内濃度指針値の検討が可能であると考えられた。

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 et al. Effects of low-level inhalation exposure to carbon dioxide in indoor environments: A short review on human health and psychomotor performance. Environment International 121:51–56, 2018.
 - 2) Azuma K et al. Occupational exposure limits for ethylidene norbornene, ethyleneimine, benomyl, and 2,3-epoxypropyl methacrylate, and classifications on carcinogenicity. J Occup Health; 60(4): 333–335, 2018.
 - 3) 東 賢一. 住環境の健康リスク要因とそのマネジメントに関する国内外の動向. 日本衛生学雑誌; 73(2), 143-146, 2018.
 - 4) 東 賢一. シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する国内での取り組みについて. ビルと環境; 第 161 号, 51-55, 2018.
 - 5) 東 賢一. 室内環境中における二酸化炭素の吸入曝露によるヒトへの影響. 室内環境; 21(2), 113-120, 2018.
 2. 学会発表
 - 1) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to long-chain aliphatic hydrocarbons and aldehydes, TMB, MCH, and MIBK in indoor environments. The Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology, Ottawa, Canada, 26-30 August 2018.
 - 2) 東 賢一. WHO や諸外国の取り組みと室内汚染物質の健康リスク 環境科学会 2018 年会シンポジウム, 東京, 2018 年 9 月 10 日.
 - 3) Azuma K. Japanese indoor air quality guidelines for selected pollutants: past approach, current status, and future issues. International Conference on Risk Assessment of Indoor Air Chemicals (Indoor Air Toxicology), hosted by the German Federal Environment Agency, Umweltforum, Berlin, Germany, 16-18 September 2018.
 - 4) Azuma K. Indoor air quality guidelines and health risk assessment for indoor air pollutants – past approach and future issues in Japan –, Indoor Air Quality International Workshop, National Cheng-Kung University, Tainan, Taiwan, 8-9 November 2018.
 - 5) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. 平成 30 年度室内環境学会学術大会, 東京, 2018 年 12 月 6 日-7 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） 国際的な規制動向の調査

1. 世界保健機関のガイドライン

WHO は、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ている (WHO, 2016)。そして、昨年度公表された WHO のガイドラインに関する資料の中で、PM₁₀、PM_{2.5}、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報告している (WHO, 2017)。2018 年 10 月 30 日から 11 月 1 日にかけてスイスのジュネーブで開催された「大気汚染と健康に関する世界会合：FIRST GLOBAL CONFERENCE ON AIR POLLUTION AND HEALTH: Improving Air Quality, Combatting Climate Change - Saving Lives」においては、2016 年以降空気質ガイドラインのアップデートを進めており、粒子状物質、二酸化窒素、オゾン、二酸化硫黄、一酸化炭素、自然起源のミネラルダストのガイドラインを現在検討中と報告していた (WHO, 2018)。自然起源のミネラルダストは、粒子状物質に関連して、砂漠のダストを意図しているようであった。なお、東は、WHO の「住宅と健康ガイドライン：Housing and Health Guidelines」の開発グループに属していたが、2018 年 11 月 27 日にガイドラインが公表され、このガイドラインの担当者が同年 11 月から Air pollution and urban health 部門のコーディネータとなり、今後も WHO の活動に協力していく予定である。

2. ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

今年度に新たに公表された室内空気質ガイドラインは、2-フェノキシエタノール (IRK, 2018) 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 1-1 に示す。

表 1-1 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
2-フェノキシエタノール (Cas no: 122-99-6) (2018)	ラットの鼻腔上皮における変性に関する 2 週間吸入曝露試験 LOAEL 246 mg/m ³ NOAEL 48 mg/m ³ 曝露時間係数 5.6 (6 h/5 d→24 h/7 d) 曝露期間係数 6 (亜急性→慢性) 種差 2.5、個体差 10、子どもの呼吸量 2	・指針値 II (LOAEL から導出) 0.1 mg/m ³ ・指針値 I (NOAEL から導出) 0.03 mg/m ³	Ma-Hock L et al (2007) Phenoxyethanol – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats – liquid aerosol exposure. BASF AG, Department of Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen

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

たすことができる。可能であれば、RWIの達成を目指すのではなく、それ以下の濃度に維持することを目指すべきであるとされている。

3. フランス環境労働衛生安全庁 (ANSES)

フランスでは室内空気指針値 (VGAI) が定められている (ANSES, 2018a)。今年度に新たに公表された室内空気質ガイドラインは、ホルムアルデヒド (ANSES, 2018b) とトルエン (ANSES, 2018c) であった。以下に各物質の室内空気指針値を表1-2に示す。なお、ホルムアルデヒドの指針値は、2007年に短期VGAI (2時間) $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、長期VGAI (1年以上) $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と定められていたが、2018年に改正がなされた。WHOの室内空気質ガイドラインにあわせている。

表1-2 フランスにおける室内空気指針値のまとめ

物質	キー研究	指針値	Ref.
ホルムアルデヒド (2018)	ヒトの眼の刺激 NOAEL $369 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 不確実係数 3 (個体差 3)	VGAI (1~4時間) $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ※WHO (2010)の室内空気質ガイドラインにあわせた	Lang et al. (2008) Regul Toxicol Pharmacol, 50:23-36.
トルエン (2018)	ヒトの神経学的影響 (視覚や行動) LOAEL $752 \text{mg}/\text{m}^3$ LOAEL _{ADJ} $323.4 \text{mg}/\text{m}^3$ (PBPKモデルによる24時間への調整) 不確実係数 15 (個体差 5、LOAELの係数 3)	VGAI (24時間および年間) $20 \text{mg}/\text{m}^3$	Kobald et al. (2015) Neurotoxicology 48:50-59.
	ヒトの神経学的影響 (色覚異常) NOAEL $123 \text{mg}/\text{m}^3$ NOAEL _{ADJ} $96 \text{mg}/\text{m}^3$ (PBPKモデルによる時間調整) 不確実係数 5 (個体差 5)		Zavalic et al. (1998) Am J Ind Med 33(3):297-304.

4. カナダ保健省

カナダ保健省では、今年度に新たに公表された室内空気質ガイドラインはなかった (Health Canada, 2018a)。室内空気質ガイドラインは、カナダの住宅で頻繁に検出される物質に対して設定されてきたが、その他の物質のリスクを公衆衛生専門家がスクリーニングするための評価値として、室内空気評価値 (Indoor Air Reference Levels: IARLs) を2018年2月から提供し始めた (Health Canada, 2018b)。この評価値は、カナダの室内空気質ガイドラインの付属データとして位置づけられている。カナダの室内空気評価値の概要を表1-3示す。但し、この評価値は、カナダ保健省で独自に導出したものではなく、米国環境保護庁のIRIS、米国カリフォルニア環境保護庁の有害性評価値、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) の最小リスクレベルなどをそのまま用いており、数ヶ月から年単位の長期間曝露に適用される。

表1-3 カナダにおける室内空気評価値

化学物質 (CAS No.)	IARL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	影響		Reference
		発がん	非発がん	
1,3-ブタジエン (106-99-0)	1.7	白血病	-	EC/HC (2000)
1,4-ジクロロベンゼン (106-46-7)	60	-	鼻腔の変性	ATSDR (2006)
2-ブトキシエタノール (111-76-2)	11 000	-	血液学的影響	EC/HC (2002)
2-エトキシエタノール (110-80-5)	70	-	生殖影響	CalEPA (2000)
3-クロロプロペン (107-05-1)	1	-	神経毒性	US EPA (1991)
アセトン (67-64-1)	70 000	-	発達影響	VCCEP (2003)
アクロレイン (107-02-8)	0.35	-	気道上皮の変性	CalEPA (2008)
アニリン (62-53-3)	1	-	脾臓への影響	US EPA (1990a)
四塩化炭素 (56-23-5)	1.7	副腎腫瘍	-	US EPA (2010)
クロロホルム (67-66-3)	300	-	肝臓と腎臓への影響	CalEPA (2000)
シクロヘキサン (110-82-7)	6000	-	発達影響	US EPA (2003a)
ジクロロメタン (75-09-2)	600	-	肝臓への影響	US EPA (2011)
エピクロロヒドリン (106-89-8)	1	-	鼻腔の変性	US EPA (1994)
エチルベンゼン (100-41-4)	2000	-	腎臓、脳下垂体、肝臓への影響	CalEPA (2000)
酸化エチレン (75-21-8)	0.002	リンパ系がん、乳がん	-	US EPA (2016)
イソプロパノール (67-63-0)	7000	-	腎臓の変性	CalEPA (2000)
イソプロピルベンゼン (98-82-8)	400	-	腎臓と副腎の変性	US EPA (1997)
メチルエチルケトン (78-93-3)	5000	-	発達影響	US EPA (2003b)
メチルイソブチルケトン(108-10-1)	3000	-	心奇形	US EPA (2003c)
プロピオンアルデヒド (123-38-6)	8	-	嗅上皮の萎縮	US EPA (2008)
酸化プロピレン (75-56-9)	2.7	鼻腔がん	-	US EPA (1990b)
スチレン (100-42-5)	850	-	神経毒性	ATSDR (2010)
テトラクロロエチレン (127-18-4)	40	-	神経毒性	US EPA (2012), ATSDR (2014)
トルエンジイソシアネート (26471-62-5)	0.008	-	肺機能の低下	CalEPA (2016)
キシレン (1330-20-7)	100	-	神経毒性	US EPA (2003d)

References

- ・ATSDR (2014) Toxicological Profile for Tetrachloroethylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.pdf>.
- ・ATSDR (2010) Toxicological Profile for Styrene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp53.pdf>.
- ・ATSDR (2006) Toxicological Profile for Dichlorobenzenes. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp10.pdf>.
- ・CalEPA (2016) Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D1 –

- Toluene Diisocyanate Reference Exposure Levels. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. <http://oehha.ca.gov/media/downloads/air/report-hot-spots/finaldirelmarch2016.pdf>.
- CalEPA (2015) Appendix L. Air Toxics Hot Spot Program - Guidance manual for Preparation of Health Risk Assessments - OEHHA/ARB Health Values for Use in Hot Spot Facility Risk Assessments. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. <http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/2015gmappendiceslm.pdf>.
 - CalEPA (2014) Appendix D1. Air Toxics Hot Spot Program - Summaries using this version of the hot spots risk assessment guidelines. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. <http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd1final.pdf>.
 - CalEPA (2011) Appendix B. Air Toxics Hot Spot Program - Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. <http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixb.pdf>.
 - CalEPA (2008) Appendix D3. Air Toxics Hot Spot Program - Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the hot spots risk assessment guidelines. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. <http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd3final.pdf>.
 - Environment Canada and Health Canada (EC/HC) (2002) Priority Substances List Assessment Report: 2-Butoxyethanol. En40-215/66E, Minister of Supply and Services Canada, Ottawa, ON.
 - EC/HC (2000) Priority Substances List Assessment Report: 1,3-Butadiene. En40-215/52E, Minister of Supply and Services Canada, Ottawa, ON.
 - US EPA (2016) Evaluation of the Inhalation Carcinogenicity of Ethylene Oxide (CASRN 75-21-8). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-16/350Fa, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1025tr.pdf.
 - US EPA (2012) Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/011F, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0106tr.pdf.
 - US EPA (2011) Toxicological Review of Dichloromethane (Methylene Chloride). (CAS No. 75-09-2). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-10/003F, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0070tr.pdf.
 - US EPA (2010) Toxicological Review of Carbon Tetrachloride (CAS No. 56-23-5). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/005F, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0020tr.pdf.
 - US EPA (2008) Toxicological Review of Propionaldehyde (CAS No. 123-38-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/003F, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1011tr.pdf.
 - US EPA (2003a) Toxicological Review of Cyclohexane (CAS No. 100-82-7). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-03/008, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1005tr.pdf.
 - US EPA (2003b) Toxicological Review of Methyl Ethyl Ketone (CAS No. 78-93-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA 635/R-03/009, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0071tr.pdf.
 - US EPA (2003c) Toxicological Review of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-03/002, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0173tr.pdf.
 - US EPA (2003d) Toxicological Review of Xylenes (CAS No. 1330-20-7). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-03/001, United States Environmental Protection Agency,

- Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0270tr.pdf.
- US EPA (1997) Toxicological Review of Cumene (Isopropyl Benzene) (CAS No. 98-82-8). In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0306tr.pdf.
 - US EPA (1994) Toxicological Review of Epichlorohydrin (CASRN 106-89-8). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0050_summary.pdf.
 - US EPA (1991) Toxicological Review of Allyl chloride (CASRN 107-05-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0387_summary.pdf.
 - US EPA (1990a) Toxicological Review of Aniline (CASRN 62-53-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0350_summary.pdf.
 - US EPA (1990b) Toxicological Review of Propylene Oxide (CASRN 75-56-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0403_summary.pdf.
 - VCCEP (2003) Acetone (Cas No. 67-64-1). VCCEP Submission. Voluntary Children's Chemical Evaluation Program, Washington, DC. <http://www.tera.org/Peer/VCCEP/Acetone/acevccep.pdf>.

参考文献

- ANSES (2018a) 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 20 December 2018.
- ANSES (2018c) Mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur, Le formaldéhyde, Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective.
- ANSES (2018c) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur Le toluène, Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective.
- Health Canada (2018a) Residential Indoor Air Quality Guidelines. available at <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/air-quality/residential-indoor-air-quality-guidelines.html>, accessed at 20 December 2018.
- Health Canada (2018b) Indoor Air Reference Levels. available at <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/indoor-air-reference-levels.html>, accessed at 20 December 2018.
- IRK (2018) Richtwerte für 2-Phenoxyethanol in der Innenraumluft, Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte. Bundesgesundheitsblatt 61:488–493.
- 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.
- WHO (2018) First WHO Global Conference on Air Pollution and Health, Improving air quality, combatting climate change – saving lives, 30 October – 1 November 2018, Available at Join and view the conference sessions remotely:

<https://www.who.int/airpollution/events/conference/en/>

4. 国際シンポジウムやワークショップ

1) ドイツ連邦環境庁主催室内空気汚染物質のリスク評価国際シンポジウム

2018年9月16日から18日にかけてドイツのベルリンで開催されたドイツ連邦環境庁主催の「International Conference on Risk Assessment of Indoor Air Chemicals」に参加し、日本の状況について講演を行った。このシンポジウムの内容は、国際雑誌に掲載する計画を進めている。また、以下のドイツ連邦環境庁のホームページで各講演資料が pdf ファイルで公開されている。

International Conference on Risk Assessment of Indoor Air Chemicals

<https://www.umweltbundesamt.de/en/indoor-air-toxicology-start>

本シンポジウムでは、WHO、ドイツ、フランス、アメリカ、カナダ、ベルギー、オーストリア、イギリスから、各国におけるガイドライン等の状況、その他、汚染源対策としての建材ラベリングについての講演と議論がなされた。研究者だけでなく、BASF 社からも企業の取り組みがプレゼンされた。参加者には、その他の企業、環境 NGO などのステークホルダーも含まれており、それぞれの立場からの質問等があった。イーストマン社も参加しており、テキサノールと TXIB の実験報告書に関する情報の入手について相談したが、オランダ支局の担当官であり、わからないとのことであった。総じて気付いた点や要望について以下に示す。

①各国の室内空気質ガイドライン

ガイドラインの導出スキームが明確にされており、透明性の確保という点において、そのことは重要であると感じた。

②日本の指針値の根拠の英語化

ドイツの指針値を策定されている担当官から、日本の指針値の設定根拠の詳細について、英語の出版物を希望された。どのようなデータに、どのようなアセスメント（係数など）を用いて指針値を導出してきたか知りたいとのことであった。ただ、ドイツもそうなのであるが、英語を母国語とする国以外では、フランスでも英語版は出版されておらず、日本だけのことではない。ただ日本では、数値と影響指標のみが英文で公開されているのみであることから、もう少しアセスメント（引用論文、係数等）について付け加えても良いように感じた。

③フタル酸エステル類について

DEHP から DINCH や DEHTP に代替化が急速に進んでいるとの報告があった。DINCH は BASF 社が開発した非フタル酸系可塑剤で、動物実験では生殖発生毒性がみられていないと報告されている。EFSA（欧州食品安全庁）は 2006 年に TDI を 1 mg/kg/day に設定している。DEHP の TDI が 0.03 mg/kg/day のため、より有害性が低い物質に代替されることは良いことのように思われるが、今後、さらに有害性に関する詳細な研究データが出てくる可能性もあるため、代替物質の安全性の点検については、より慎重な確認が必要と考えられる。

④室内ダスト中の化学物質の指針値について

フランスが、SVOC と金属類に関するダスト中の指針値を検討中である。このことについては、フランスから東にその後相談がきており（後述）、対応中である。

⑤感作性について

感作性や過敏症に関するセッションがあった。日本では、指針値や環境基準策定時に、感作性を影響指標とすることはなく、このことは、他国でも同様とのことであった。ただ、感作性をどのように扱うかについては、この国際会議でも 1 つのセッションで取り上げられており、今後の課題と考えられる。WHO でも感作性のリスク評価に関する指針を公表している。

2) 台湾の室内空気質国際ワークショップ

2018年11月8日から9日にかけて台湾の台南で開催された台湾成功大学主催の主催の「International Indoor Air Quality Workshop」に参加し、日本の状況について講演を行った。11月9日には、台湾環境庁を訪問し、室内空気汚染物質のリスク評価とリスク管理に関する議論を行った。台湾では、室内空気質法「Indoor Air Quality Act」が2012年11月に施行され、表1-4に示す室内空気質基準及び表1-5に示す適用場所が定められている。

表1-4 台湾室内空気質法における室内空気質基準

化学物質	測定時間	基準値
一酸化炭素	8時間平均	9 ppm
二酸化炭素	8時間平均	1000 ppm
オゾン	8時間平均	0.06 ppm
総揮発性有機化合物 (TVOC)*	1時間平均	0.58 ppm
ホルムアルデヒド	1時間平均	0.08 ppm
PM ₁₀	24時間平均	75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
PM _{2.5}	24時間平均	35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
細菌	ピーク値	1000 CFU/m ³ または I/O<1.30
真菌	ピーク値	1500 CFU/m ³

* ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロベンゼン、1,4-ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、エチルベンゼン、スチレン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、トルエン、キシレン

表1-5 室内空気質基準の適用場所

第一グループ (2014年1月から)	第二グループ (2017年1月から)
大学、図書館、病院、社会福祉施設、行政機関	博物館・美術館 (床面積 2000m ² 以上)
鉄道駅、空港 (利用客 100万人/年以上)、	金融機関
大量高速輸送機関の駅 (床面積 10000m ² 以上	興行場
または利用客 1000万人/年以上)	映画館 (床面積 1500m ² 以上)
展示場 (床面積 5000m ² 以上)	カラオケ (床面積 600m ² 以上)
店舗 (床面積 3000m ² 以上)	フィットネスセンター (床面積 2000m ² 以上)
合計 455 箇所	合計 985 箇所

3) フランス ANSES

ANSES は、室内ダスト中化学物質のガイドラインの検討を行っている。但し、その方法論を検討するにあたり、各国の専門家からの意見を収集しており、2019年度に非公開の国際ワークショップを開催する計画を進めている。東にも健康リスク評価の専門家としての意見を求められ、11月末に意見書を提出した。2019年度の計画されているワークショップにも参加予定である。

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 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>

- ・ Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME) (CAS 107-98-2) (プロピレングリコールモノメチルエーテル)
- ・ Diethylene Glycol Monomethyl Ether (DGME) (CAS 111-77-3) (ジエチレングリコールモノメチルエーテル)
- ・ Diethylene Glycol Monoethyl Ether (DGEE) (CAS 111-90-0) (ジエチレングリコールモノエチルエーテル)
- ・ Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (PGMEA) (CAS 108-65-6) (プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート)
- ・ 3-Methoxy-3-methylbutanol (MMB) (CAS 56539-66-3) (3-メトキシ-3-メチルブタノール)
- ・ エチルベンゼン (CAS 100-41-4)
- ・ スチレン (CAS 100-42-5)
- ・ パラジクロロベンゼン (CAS 106-46-7)

国内外の評価機関等による評価文書類の公表状況を次ページに示す。すでに厚生労働省が室内濃度指針値を策定しているエチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンについては、多くの機関が定量評価を実施しており、情報量が多いことから、一覧表の形式で整理を行った。表 2-1 の一覧表を示す。

表 2-1 国内外の評価機関等による評価文書類の公表状況

物質名 (CAS No.) 評価機関	Propylene Glycol Monomethyl Ether (107-98-2)	Diethylene Glycol Monomethyl Ether (111-77-3)	Diethylene Glycol Monoethyl Ether (111-90-0)	Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (108-65-6)	3-Methoxy-3- methylbutanol (MMB) (56539-66-3)	エチルベンゼン (100-41-4)	スチレン (100-42-5)	パラジクロロ ベンゼン (106-46-7)
WHO Air (Europa)	x	x	x	x	x	x	●	x
WHO Air (Global)	x	x	x	x	x	●	● A/C	●
WHO Indoor Air	x	x	x	x	x	x	x	x
WHO Drinking Water	x	x	x	x	x	x	x	x
IPCS EHC	x	x	x	x	x	●	○	●
CICAD	x	x	x	x	x	x	x	x
IARC	x	x	x	x	x	○	○	○
JECFA	x	x	x	x	x	x	○	x
US EPA (IRIS)	●	x	x	x	x	●	●	●
USEPA (AEGs)	x	x	x	x	x	● A	● A	x
US EPA Superfund (PPRTR)	x	●	●	x	x	●	x	x
US EPA (RED)	x	x	x	x	x	x	x	●
US EPA (Reassessment)	○	x	x	x	x	x	x	x
VCCEP (自主プログラム)	x	x	x	x	x	●	x	x
ATSDR	x	x	x	x	x	● A/C	● A/C	● A/C
CalEPA	●	x	x	x	x	● C/U	● A/C	● C/U
テキサスEPA	x	x	x	x	x	● A/C	● A/C	● A/C
ミシガンEPA 室内空気	x	x	x	x	x	● C/U	x	● C/U
ACGIH	● TWA/STEL	x	x	x	x	● TWA/STEL	● TWA/STEL	● TWA
EUリスク評価	●Draft (MOS A/C)	● (MOS)	x	●Draft (MOS A/C)	x	x	x	● (MOS A/C)
EU INDEX Project	x	x	x	x	x	x	● A/C	x
EU Urban Air, Indoor Env	○	x	○	○	x	●	●	●
EU ECHA (DNEL)	● 詳細不明	● 詳細不明	●	●	● (吸入換算)	●	● 詳細不明	● A/C
EU SCOEL	● TWA/STEL	●	x	● TWA/STEL	x	● TWA/STEL	x	● TWA/STEL
IUCLID	○	○	○	○	x	○	○	○
SIDS	○	x EU評価書	○	○	○	○	△ profileのみ	x EU評価書
独・室内空気	●	●	●	x	x	●	●	x
DFG	●	x	●	●	x	●	●	●
オランダ	x	●	x	x	x	●	●	●
仏 (室内/一般環 境)	x	x	x	x	x	● A/C	x	x
オーストリア 室内空気	x	x	x	x	x	x	●	x
デンマーク	x	x	x	x	x	●	○	x
オーストラリア	x	○	x	x	x	○	○	○
カナダ	○	○	○	x	x	○	●	●
カナダ室内空気	x	x	x	x	x	●	●	●
オンタリオ州	○	○	○	○	x	○	●	○
アルバータ州	x	x	x	x	x	○	x	x
日本産衛学会	x	x	x	x	x	● TWA	● TWA	● TWA
環境省・初期評価	x	x	x	x	x	● MOE	● MOE	● MOE
NITE・初期評価	x	x	x	x	x	● MOS	● MOS	● MOS
CERI・有害性評価	x	x	x	x	x	○	○	○

●：定量的評価（リスク評価値を設定せずも含む）、○：有害性情報のみ又は、基準値等の一覧のみ、x：情報なし（赤字は2016年度報告済み）
A：急性（acute）、C又は無印：慢性（chronic）、U：発がん性（unit risk）、TWA：Time-Weighted Average、
STEL：Short-Term Exposure Limit、MOE：Margin of exposure、MOS：Margin of safety

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

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性、発がん性に関する知見が得られている。毒性は相対的に低く、遺伝子傷害性はないと考えられており、発がん性試験の結果も陰性と報告されている。

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

ラット及びウサギに 13 週間吸入曝露した試験結果から、3,000 ppm 群のラット、ウサギで鎮静が最初の 2 週間にみられたことから、NOAEL を 1,000 ppm (3,678 mg/m³) とし、曝露状況で補正した 658 mg/m³ を不確実係数 (UF) の積 300 (種差 3、個体差 10、短期間 10) で除した 2 mg/m³ をリスク評価値 (RfC) に設定。3,000 ppm 群での肝臓重量の増加、肝細胞肥大は適応反応としている。

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

(キー研究)

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

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

ラットに 2 年間吸入 (6 時間/日、5 日/週) 曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、NOAEL を 300 ppm とし、曝露状況で補正した 54 ppm を不確実係数 (UF) の積 30 (種差 3、個体差 10) で除した 2 ppm (7 mg/m³) をリスク評価値 (REL) に設定。

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

(キー研究)

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

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieszlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol.* 30: 570-579.

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

50~2,000 ppm の PGME を 1~7 時間吸入曝露したヒトボランティア実験では、100 ppm 以上で一過性に臭気を感じ、より高濃度では臭気と流涙により耐えられなかったが、感覚消失

は1,000 ppm を吸入するまでみられなかったことから、TLV-TWA として 100 ppm (369 mg/m³)、TLV-STEL として 150 ppm (553 mg/m³) を設定した。

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

(キー研究)

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

4) 欧州連合 (EU) の職業曝露限界値

100、150 ppm を 2.5 時間吸入曝露したヒトボランティアでは、100 ppm では何の影響もなく、150 ppm では眼の自覚症状の訴えに軽度の増加がみられたが、眼刺激の客観的指標に影響はなかったことから、ヒトの眼刺激をエンドポイントに NOAEL 150 ppm とした報告があったことから、8 時間 TWA として 100 ppm (375 mg/m³)、15 分間 STEL として 150 ppm (563 mg/m³) を勧告した。

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

(キー研究)

Emmen HH, Prinsen MK, Hoogendijk EMG, aMuijser H. (1997): Human volunteer study with propylene glycol monomethyl ether. Potential eye irritation during vapour exposure. TNO Report V97.116. Unpublished.

Emmen HH, Muijser H, Arts JH, Prinsen MK. (2003): Human volunteer study with PGME: eye irritation during vapour exposure. Toxicol Lett. 140-141: 249-259. (上記報告書の論文)

5) ドイツ連邦環境庁の室内空気指針値

ラットに 2 年間吸入曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、LOAEL を 1,000 ppm (3,600 mg/m³) とし、曝露状況の補正係数を 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 の不確実係数との積 280 で除した 10 mg/m³ (≒12.8 mg/m³) を RW II、LOEAL であるために 10 で除した 1 mg/m³ を RW I に設定。

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

(キー研究)

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

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieszlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002):

Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Toxicol Pathol. 30: 570-579.

6) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

50~2,000 ppm の PGME を 1~7 時間吸入曝露したヒトボランティア実験では、100 ppm 以上で一過性に臭気を感じ、より高濃度では臭気と眼刺激で耐えられなかったが、中枢神経系の抑制は 1,000 ppm を吸入するまでみられなかったことから、MAK 値として 100 ppm を設定した。

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

(キー研究)

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

7) 欧州連合 (EU) のリスク評価書 (ドラフト)

消費者を想定した指針値の算出

(1)急性毒性

50~2,000 ppm の PGME を 1~7 時間吸入曝露したヒトボランティア実験では、750 ppm で強い刺激作用がみられたものの、中枢神経系の抑制は 1,000 ppm でみられるようになったことから、NOAEC を 750 ppm (2,800 mg/m³) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 10 (個体差 10)。

(刺激及び腐食性)

50~2,000 ppm の PGME を 1~7 時間吸入曝露したヒトボランティア実験では、100 ppm 超で眼や鼻の刺激がみられたことから、NOAEC を 100 ppm (374 mg/m³) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 3 (個体差 3)。

(2)反復曝露毒性 (全身影響)

ラットに 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、NOAEL を 300 ppm (1,122 mg/m³) とし、経皮曝露との統合評価も考慮して、呼吸量 20 m³/day、体重 60 kg、肺からの吸収率 100%から経口換算した 67 mg/kg/day (1,120×20/60×6/24×5/7=67) と曝露濃度 (365 で除した日平均) から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 25 (個体差 10、種差 2.5)。

(3)生殖毒性

ラットに吸入 (6 時間/日、交尾前 5 日/週、交尾~哺育期間 7 日/週) 曝露した二世世代試験では、3,000 ppm 群の仔で低体重、生存率の低下などがみられたが、1,000 ppm 群では繁殖成績や仔への影響がなかったことから NOAEL を 1,000 ppm (5,400 mg/m³) とし、経口換算した 321 mg/kg/day (5,400×20/60×6/24×5/7 = 321.4) と曝露濃度 (365 で除した日平均) から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 25 (個体差 10、種差 2.5)。

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

(キー研究)

(1) 急性毒性

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

(2) 反復曝露毒性 (全身影響)

Cieszlak F.S., Crissman J.W., Stott W.T., Corley R.A., 1998. Propylene Glycol Monomethyl Ether: A 2-year Vapor Inhalation Chronic Toxicity/Oncogenicity Study and Evaluation of Hepatic and Renal Cellular Proliferation, P450 Enzyme Induction and Protein Droplet Nephropathy in Fischer 344 Rats. Unpublished report (in preparation) of the Dow Chemical Company (sponsored by the Chemical Manufacturers Association P-Series Glycol Ethers Panel, Arlington, VA). EU 評価書の出典の記載

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieszlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Toxicol Pathol. 30: 570-579. その後の投稿論文

(3) 生殖毒性

Carney EW, Crissman JW, Liberacki AB, Clements CM, Breslin WJ. (1999): Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations. Toxicol Sci. 50: 249-258.

8) 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 (2001): SIDS Initial Assessment Report. 1-Methoxypropanol-2ol (PGME).
- OECD (2003): SIDS Initial Assessment Report. Propylene Glycol Ethers.
- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Environment Canada Health Canada (2009): Screening assessment for the challenge 1-propanol, 2-methoxy-(2-methoxypropanol).
- US EPA (2006): Inert Reassessment -Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME), CAS Reg. No. 107-98-2.
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2008): Final Report on the Safety Assessment of Methoxyisopropanol and Methoxyisopropyl Acetate as Used in Cosmetics. Int J Toxicol. 27(Suppl 2): 25-39
- Ontario Ministry of the Environment (2012): Ontario's ambient air quality criteria.
- EU (2013): European Collaborative Action on Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure Reports. Report No. 29. Harmonisation Framework for Health Based Evaluation of Indoor Emissions for Construction Products in the European Union Using EU-LCI Concept.

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

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、相対的に毒性は低い。発がん性の知見は得られていないが、変異原性がないことや反復曝露の試験でみられた影響を考慮すると、発がん性が問題になる可能性は低いとされている。

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

ラットに 90 日間吸入曝露した試験では、最高濃度群の 216 ppm (1,060 mg/m³) でも影響がなかったことから、NOAEL は 1,060 mg/m³ 以上と考えられたことから、NOAEL を 1,060 mg/m³ とし、曝露濃度で除した MOS とアセスメント係数 23 の比較からリスクを評価している。

アセスメント係数の内訳は、種差 3、個体差 3、曝露状況で補正 5、エンドポイント (Type of critical effect) 1、LOAEL なし 0.5、データの信頼性 1。(3×3×5×1×0.5×1=22.5≒23)。

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

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

(キー研究)

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

2) 欧州連合 (EU) の職業曝露限界値

雌ウサギに妊娠 6 日から妊娠 18 日まで皮膚塗布した試験では、250 mg/kg/day 群で骨化遅延を認め、NOEL は 50 mg/kg/day であった。経口、吸入、経皮の吸収率を同じ (100%) と仮定し、労働現場で 8 時間に 10 m³ を吸入すると仮定すると、50 mg/kg は 350 mg/m³ に相当する【体重 70 kg と考えられる】。本物質の代謝物の半減期はラットよりもヒトで長いことから、ヒトと動物における代謝物の差を考慮し、5 で除した 10 ppm を職業曝露限界値に設定した。

【50 mg/kg → 350 mg/m³ ; 1 ppm = 5.01 m/m³ だから 350 mg/m³ → 70 ppm ; 70/5 = 14 ≒ 10 ppm というこの様。】

EU (2001): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Aerosols of 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol.

(キー研究)

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

3) ドイツ連邦環境庁の室内空気指針値

ラットに 90 日間吸入曝露した試験では、最高濃度群の 216 ppm でも影響がなかったことから、NOAEL は 216 ppm 以上と考えられたことから、NOAEL を 216 ppm (1,080 mg/m³) とし、曝露期間 (短期間) の補正係数 2、曝露状況の補正係数を 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 の不確実係数との積 560 で除した 2 mg/m³ (≒ 1.93 mg/m³) を RW I、NOAEL から LOAEL 相当にするために 3 で乗じた 6 mg/m³ を RW II に設定。

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

(キー研究)

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

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

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

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

(キー研究)

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

5) 米国環境保護庁 (USEPA) (Superfund) の評価 (Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values: PPRTV)

ラットに 13 週間吸入させた試験が 1 報あるが、影響は報告されておらず、LOAEL の記載はない。ラットを用いた 1 時間吸入曝露試験において、かなりの高濃度 ($200,000 \text{ mg/m}^3$) でも影響がないとの報告はあるが、実際に測定された濃度が把握できていない。従って、RfC が設定できないとしている。

US EPA (2015): Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Diethylene Glycol Monomethyl Ether (CASRN 111-77-3).

(キー研究)

なし

6) 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。

- EC (2000): IUCLID dataset. 2-(2-methoxyethoxy)ethanol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Environment Canada Health Canada (2009): Screening assessment for the challenge Ethanol, 2-(2-methoxyethoxy)-.
- US EPA (2006): Reassessment of 3 Tolerance Exemptions for Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, and the Combination of Diethylene Glycol Monomethyl Ether, Diethylene Glycol Monoethyl Ether, and Diethylene Glycol Monobutyl Ether.
- NICAS. Ethanol, 2-(2-methoxyethoxy)-: Human health tier II assessment. (オーストラリア)
- Ontario Ministry of the Environment (2012): ONTARIO'S AMBIENT AIR QUALITY CRITERIA.

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

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、相対的に毒性は低い。発がん性に関する知見は動物数が少ない、記載が不十分などの理

由から、発がん性の有無を判断するには不十分とされている。

1) ドイツ連邦環境庁の室内空気指針値

ラットに 28 日間吸入曝露した試験では、最高濃度群の 197 ppm で気道刺激がみられたものの、弱い影響であったことから、NOAEL を 197 ppm (1,103.2 mg/m³) とし、曝露期間 (短期間) の補正係数 6、曝露状況の補正係数を 5.6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 の不確実係数との積 1,680 で除した 0.7 mg/m³ (≒ 0.66 mg/m³) を RW I、NOAEL から LOAEL 相当にするために 3 で乗じた 2 mg/m³ を RW II に設定。

原著の Hardy et al (1997) では、全身影響 (systemic effects) の NOAEL を 1,100 mg/m³、上気道の非特異的な軽度刺激を示す徴候 (signs indicative of mild nonspecific irritation of the upper respiratory tract) の NOAEL を 90 mg/m³ としており、原著の評価を採用すると、指針値はもっと厳しい値になる。

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

(キー研究)

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

2) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

ラットに 28 日間吸入曝露した試験では、270 mg/m³ 群 (中濃度曝露群) で喉頭蓋の刺激を誘発したことから、NOAEL を 90 mg/m³ とし、50 mg/m³ の MAK 値が設定された。

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

(キー研究)

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

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

3) 米国環境保護庁 (USEPA) の評価 (Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values: PPRTV)

ラットに 28 日間吸入曝露させた試験では、LOAEL 270 mg/m³ であったことから、BMCL₁₀ 30 mg/m³ を算出して連続曝露に換算 (×6/24×5/7) して 5.4 mg/m³ とし、dosimetry を考慮して算出した BMCL_{10HEC} を 1.0 mg/m³ とし、UF 300 で除した 0.003 mg/m³ を RfC に設定。

UF : 個体差 10×種差 3×データ不足 10×BMCL₁₀ 使用 1

US EPA (2009): Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Diethylene Glycol Monoethyl Ether (DGEE) (CASRN 111-90-0).

(キー研究)

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

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

一般環境を対象とした指針値は以下の通り。

(1) 全身影響

ラットに 28 日間吸入曝露させた試験では、最高濃度群 1,060 mg/m³ でも影響はなかったことから、NOAEC を 1,100 mg/m³ とし、アセスメント係数 (AF) を 30 (慢性曝露補正 6×個体差 5) で除した 37 mg/m³ を設定。なお、当該試験は 6 時間日、5 日/週の曝露であるが、連続曝露に補正していない。

(2) 局所影響

ラットに 28 日間吸入曝露させた試験では、270 mg/m³ 群の雄ラットで呼吸気管への刺激症状を認めたことから NOAEC を 90 mg/m³ とし、個体差 5 で除した 18 mg/m³ を設定している。連続曝露への補正はしていない。

ECHA の登録物質データベース (2019 年 2 月 7 日確認)

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15867/7/1>)

(キー研究)

明記されていないが、Hardy ら(1997)と思われる。

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。

- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report. Diethylene Glycol Ethers.
- US EPA (2006): Reassessment of 3 Tolerance Exemptions for Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, and the Combination of Diethylene Glycol Monomethyl Ether, Diethylene Glycol Monoethyl Ether, and Diethylene Glycol Monobutyl Ether.
- Environment and Climate Change Canada Health Canada (2018): Screening Assessment Ethylene Glycol Ethers Group.
- Ontario Ministry of the Environment (2012): Ontario's ambient air quality criteria.
- EU (2013): European Collaborative Action on Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure Reports. Report No. 29. Harmonisation Framework for Health Based Evaluation of Indoor Emissions for Construction Products in the European Union Using EU-LCI Concept.
- Health Council of the Netherlands (2003): Diethyleneglycol (mono)alkylethers. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification.

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

6)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、発がん性に関する知見はないが、遺伝子傷害性はないと考えられている (SIDS)。

EUは2006年に本物質のリスク評価書を作成しているが、Part I -Environment であり、ヒト健康の章は (to be added later) と記載されただけで空欄である。ヒト健康の最終ドラフト版は2008年にフランスによって作成されているが、未だにドラフトのままであった。なお、本物質の有害性情報は乏しいものの、加水分解によって速やかに Propylene Glycol Monomethyl Ether と酢酸に代謝されることから、本物質と Propylene Glycol Monomethyl Ether の全身毒性には質的な違いはないとして Propylene Glycol Monomethyl Ether の知見を多用しているが、曝露部位での加水分解により生じた酢酸の影響も考えられることから、局所影響の取り扱いについては注意が必要と考えられた。

1) 欧州連合 (EU) の職業曝露限界値

マウスに2週間(6時間/日、5日/週)吸入曝露した試験では、300 ppm (1,650 mg/m³)以上の群で嗅上皮の刺激(化生変化を伴った嗅上皮の変性)がみられたことから、LOAELを300 ppm (1,650 mg/m³)とし、NOAELでもなければヒトのデータでもないことから不確実係数を5として、8時間のTWAとして50 ppm (275 mg/m³)が勧告された。

鼻腔の影響は、曝露部位で加水分解して発生した酢酸による可能性が考えられている。15分間のSTELについては、刺激を生じる濃度のピークを制限するため、100 ppm (550 mg/m³)とされた【具体的な算出過程は不明】。

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

(キー研究)

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

2) ドイツ研究振興会 (DFG) の最大現場濃度 (MAK)

本物質の毒性情報は限られており、分解・けん化産物である1-メトキシ-2-プロパノール(プロピレングリコールモノメチルエーテル)のデータも含めて検討すべきであることから、暫定的なMAK値として50 mL/m³ (ppm)が設定される。具体的な算出手順の記載なし。

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

(キー研究)

明記されていない。

3) 欧州連合 (EU) のリスク評価書 (ドラフト)

消費者を想定した指針値の算出は以下の通り。

(1) 急性毒性

Propylene Glycol Monomethyl Etherのヒトボランティア実験から、中枢神経系の抑制をエンドポイントにNOAELを750 ppm (4,116 mg/m³)とし、これと曝露濃度からMOSを算出。MOSと比較するアセスメント係数は10(個体差)。

(刺激及び腐食性)

Propylene Glycol Monomethyl Ether のヒトボランティア実験から、気管への刺激性をエンドポイントに NOAEL を 100 ppm (549 mg/m³) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 3 (個体差)。

(2) 反復曝露毒性 (全身影響)

Propylene Glycol Monomethyl Ether をラットに 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験結果から、1,000 ppm 群の肝臓で好酸性巣の増加がみられたことから、NOAEL を 300 ppm (1,620 mg/m³) とし、経皮曝露との統合評価も考慮して、呼吸量 20 m³/day、体重 60 kg、肺からの吸収率 100% から経口換算した 96 mg/kg/day (1,620×20/60×6/24×5/7=96.4) と曝露濃度 (365 で除した日平均) から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 25 (個体差 2.5、種差 10)。

(3) 反復曝露毒性 (局所影響)

マウスに 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した試験では、300 ppm (1,620 mg/m³) 以上の群で嗅上皮の刺激 (化生変化を伴った嗅上皮の変性) がみられたことから、LOAEL を 300 ppm (1,620 mg/m³) とし、これと曝露濃度から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 75 (個体差 2.5、種差 10、LOAEL→NOAEL 3、影響のタイプ 1、データベースの信頼性 1)。

(4) 生殖毒性

Propylene Glycol Monomethyl Ether をラットに吸入 (6 時間/日、交尾前 5 日/週、交尾～哺育期間 7 日/週) 曝露した二世世代試験では、3,000 ppm 群の仔で低体重、生存率の低下などがみられたが、1,000 ppm 群では繁殖成績や仔への影響がなかったことから NOAEL を 1,000 ppm (5,400 mg/m³) とし、経口換算した 321 mg/kg/day (5,400×20/60×6/24×5/7=321.4) と曝露濃度 (365 で除した日平均) から MOS を算出。MOS と比較するアセスメント係数は 25 (個体差 2.5、種差 10)。

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

(キー研究)

(1) 急性毒性

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

(2) 反復曝露毒性 (全身影響)

Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieszlak FS, Schumann AM, Hardisty JF. (2002): Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Toxicol Pathol. 30: 570-579. (Propylene Glycol Monomethyl Ether の知見を使用)

(3) 反復曝露毒性 (局所影響)

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

(4) 生殖毒性

Carney EW, Crissman JW, Liberacki AB, Clements CM, Breslin WJ. (1999): Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl

ether vapors for two generations. Toxicol Sci. 50: 249-258. (Propylene Glycol Monomethyl Etherの知見を使用)

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

一般環境を対象とした指針値は以下の通り。

(1) 全身影響

SCOEL の 8 時間 TWA 275 mg/m³ をもとに、労働者の曝露 (8 時間/日、5 日/週) から消費者の連続曝露 (24 時間/日、7 日/週) に補正し、個体差 2 で除した 33 mg/m³ を設定。

(2) 局所影響

全身影響と同じ値が設定されている。

ECHA の登録物質データベース (2019 年 2 月 7 日確認)

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/14773/7/1>)

(キー研究)

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

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 (2001): SIDS Initial Assessment Report. 1-Methoxy-2-propanol acetate.
- OECD (2003): SIDS Initial Assessment Report. Propylene Glycol Ethers.
- EC (2000): IUCLID dataset. 1-Methoxypropanol-2ol. Year 2000 CD-ROM edition.
- Ontario Ministry of the Environment (2012): Ontario's ambient air quality criteria.
- EU (2013): European Collaborative Action on Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure Reports. Report No. 29. Harmonisation Framework for Health Based Evaluation of Indoor Emissions for Construction Products in the European Union Using EU-LCI Concept.
- AGÖF (2013): AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

5. 3-メトキシ-3-メチルブタノール (MMB) (CAS 56539-66-3)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見が得られており、発がん性に関する知見は得られていない。しかし、一般毒性及び生殖発生毒性の情報は限られており、十分なものではない。EU ECHA の評価で使用されたキー文献も非公開のもので書誌情報は不明であった。

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

一般環境を対象とした指針値は以下の通り。

(1) 全身影響

001 Key Experimental result (Unnamed, 2017)では、雌雄の SD ラット (各群 10 匹) を用いた 90 日間の強制経口投与試験 (OECD Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity in

Rodents))において、血液及び血液生化学への影響（リンパ球数の増加、好中球数の減少、赤血球数の減少、プロトロンビン時間の延長、グルコースとカリウム濃度の上昇）をエンドポイントに NOAEL 250 mg/kg/day が得られており、これを吸入換算して 219 mg/m³ (= 250/4×70/20: 体重 70 kg、呼吸量 20 m³/day、allometric scaling factor 4) とし、アセスメント係数 50（曝露期間補正 2×種差 2.5×個体差 10）で除した 4.4 mg/m³ を設定。4 が allometric scaling factor と明記されていないが、経口曝露の結果から導出された。

ラットを用いた 4 週間の吸入曝露実験（Unnamed, 1976）も報告されており、LOAEL として 100 ppm (530 mg/m³)（AST 活性、腎臓の絶対及び相対重量の増加）が得られているが、試験期間が短いことや、上記の経口試験における影響はこの吸入試験の結果と類似していることから、4 週間の吸入実験の結果は慢性影響の評価に採用されていない。

(2) 局所影響

記載なし。

ECHA の登録物質データベース（2019 年 2 月 7 日確認）

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/10042/7/1>)

(キー研究)

Reach 「Registration dossier」の Toxicological Information に記載された Repeated dose toxicity: inhalation の 001 Key Experimental result（ラットに 90 日間強制経口投与した実験結果）ではあるが、出典の記載がない。本実験結果は 2017 年の報告（実験期間は 2016 年 5 月 31 日～同 9 月 15 日）となっており、2004 年に出版された SIDS の報告書には該当する知見の記載がない。

2) 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。

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

6. エチルベンゼン (CAS 100-41-4)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性、発がん性に関する十分な知見が得られており、多くの機関で定量的な評価が実施されている。

国内外の評価機関において設定されたエチルベンゼンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表 1 に示す。国内外の評価機関において設定されたエチルベンゼンの急性曝露に対するリスク評価値の概要を表 2 に示す。表の下段欄外には、キー研究の書誌情報を示したが、記載は最初に出てくるページのみとした。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では Gagnaire ら(2007)のラット 13 週間吸入曝露の実験結果、NTP(1999) のラット・マウス 2 年間吸入曝露の実験結果が多く採用されており、前者では聴器毒性、後者では腎症（雌ラット）や肝細胞の変性などがエンドポイントに採用されていた。急性のリスク評価値では、Cappaert ら(2000)の 5 日間吸入曝露の実験結果が多く採用されていた。

表 2-2 有害性評価結果（慢性曝露） エチルベンゼン その 1

文書番号	01	02	03	04	05	06	07	08
評価機関等	WHO Air(Global)	IPCS EHC 186	US EPA(IRIS)	US EPA Superfund (PPRTR)	VCCEP (自主プログラム)	ATSDR	カリフォルニア州 環境保護庁(CalEPA)	テキサス州 EPA
評価年	2000	1996	1991	2009	2007	2010	2000	2015
キー研究	EHC 186 を出典	NTP (1992)	Andrew ら(1981) Hardin ら(1981)	Gagnaire ら(2007)	Gagnaire ら(2007)	NTP (1999)	NTP (1999) Chan ら(1998)	NTP (1999)
動物種	—	ラット	ラット、ウサギ	ラット	ラット	ラット	ラット、マウス	ラット、マウス
曝露状況	—	13 週間 (6 時間/日×5 日/ 週)	ラット: 妊娠 1~19 日 ウサギ: 妊娠 1~24 日 6~7 時間×7 日/週	13 週間 (6 時間/日×6 日/ 週)	13 週間 (6 時間/日×6 日/ 週)	104 週間 (6 時間/日×5 日/ 週)	103 週間 (6 時間/日×5 日/ 週)	104 週間 (6 時間/日×5 日/ 週)
エンドポイント	臓器重量の増加	肝臓、腎臓の 絶対・相対重量の 増加	発生毒性	聴器毒性 (コルチ 器の外有毛細胞の 減少)	聴器毒性 (コルチ 器の外有毛細胞の 減少)	雌ラットの腎症	ラット: 腎毒性、体 重増加の抑制 マウス: 下垂体過形 成、肝細胞の変性・ 壊死	雌ラットの腎症
N(L)OAEL	NOEL 2,150 mg/m ³	NOEL 500 ppm (2,150 mg/m ³)	NOAEL 100 ppm (434 mg/m ³)	LOAEL 200 ppm (868 mg/m ³)	—	LOAEL 75 ppm	NOAEL 75 ppm	NOAEL 75 ppm
連続曝露補正	—	—	エンドポイントが発 生毒性のため、補正 しない	吸収・代謝・排泄が 速やかのため、不要	PBPK モデルを使用	PBPK モデルを使用	$75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ 13 ppm	$75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ 13 ppm
dosimetry 補正	—	—	1	1			1	1
POD	2,150 mg/m ³	2,150 mg/m ³	434 mg/m ³	868 mg/m ³	体内負荷量 LED ₀₁₀₅ 272.8 mg-hr/L	LOAEL _{HEC} 17.45 ppm	13 ppm	13.4 ppm
不確実係数	100	100 (UF _A : 10、UF _H : 5、UF _S : 2)	300 (UF _A : 3、UF _H : 10、UF _{DB} : 10)	100 ((UF _A : 3、UF _H : 10、UF _L : 3、UF _{DB} : 1)	100 (UF _A : 3、UF _H : 10、UF _S : 3)	300 (UF _A : 3、UF _H : 10、UF _L : 10)	30 (UF _A : 3、UF _H : 10)	30 (UF _A : 3、UF _H : 10)
リスク評価値	22 mg/m ³ (2,150/100 = 21.5)	22 mg/m ³ (2,150/100 = 21.5)	1 mg/m ³ (434/300 = 1.446)	9 mg/m ³ (868/100 = 8.68)	0.3 ppm	0.06 ppm (17.45/300 = 0.058)	0.4 ppm (2 mg/m ³) (13/30 = 0.43)	0.45 ppm (1.9 mg/m ³) (13/30 = 0.43)
備考				亜慢性の RfC 値	LED ₀₁₀₅ を UF 100 で除した後にヒト の PBPK モデルに 導入して RfC 算出 しているが、詳細 は不明。			0.45 ppm を 0.3 倍 した値が Effect Screening Level と して設定してある が、モニタリング データの評価は 0.45 ppm を使用。

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

NTP 1992. Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program (NIH Publication No. 92-3129). TOX010.
Andrew, F.D., R.L. Buschbom, W.C. Cannon, R.A. Miller, L.F. Montgomery, D.W. Phelps, et al. 1981. Teratologic assessment of ethylbenzene and 2-ethoxyethanol. Battelle Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA. PB 83-208074., 108. Unpublished.
Hardin, B.D., G.P. Bond, M.R. Sikov, F.D. Andrew, R.P. Beliles and R.W. Niemeier. 1981. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. Scand. J. Work Environ. Health. 7(suppl 4): 66-75.
Gagnaire, F., C. Langlais, S. Grossmann et al. 2007. Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. Arch. Toxicol. 81(2):127-143.
Chan PC, Haseman JK, Mahleri J, Aranyi C. 1998. Tumor induction in F344/N rats and B6C3F1 mice following inhalation exposure to ethylbenzene. Toxicol. Lett. 99(1):23-32.

文書番号

- 01 WHO (2000) Guidelines for Air quality. World Health Organization, Geneva.
- 02 International Programme on Chemical Safety (1996) Environmental Health Criteria: Ethylbenzene, No.186, World Health Organization, Geneva.
- 03 USEPA (1991) Integrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary, Ethylbenzene. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 04 USEPA (2009) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Ethylbenzene (CASRN 100-41-4). PA/690/R-09/023F, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 05 USEPA (2007) VOLUNTARY CHILDREN'S CHEMICAL EVALUATION PROGRAM (VCCEP), TIER 1 PILOT SUBMISSION FOR ETHYLBENZENE. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 06 ATSDR (2010) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ETHYLBENZENE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 07 California Office of Environmental Health Hazard Assessment (2000) Air toxics hot spots risk assessment guidelines technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels, TSD for noncancer RELs - Appendix D.3, Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). California Environmental Protection Agency, Oakland, CA.
- 08 TCEQ (2015) Development Support Document, Ethylbenzene, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.

表 2-2 有害性評価結果（慢性曝露） エチルベンゼン その 2

文書番号	09	10	11	12	13	14	15	16
評価機関等	ミシガン EPA 室内空気	ACGIH	EU Urban Air, Indoor Environment	EU ECHA(DNEL)	EU SCOEL	独・室内空気	DFG	オランダ
評価年	2017	1965	2013	—	1995	2012	2011	2001
キー研究	NTP (1999)	労働現場の知見	Gagnaire ら(2007)	Gagnaire ら(2007)	Ruth (1986)	Gagnaire ら(2007)	Mellert ら(2007)	NTP (1992)
動物種	ラット	ヒト	ラット	ラット	ヒト	ラット	ラット	ラット、マウス
曝露状況	104 週間 (6 時間/日×5 日/ 週)	—	13 週間 (6 時間/日×6 日/ 週)	13 週間 (6 時間/日×6 日/ 週)	—	13 週間 (6 時間/日×6 日/ 週)	13 週間強制経口投 与 (7 日/週)	13 週間 (6 時間/日×5 日/ 週)
エンドポイント	雌ラットの腎症	刺激症状	聴器毒性（コル チ器の外有毛細 胞の減少）	聴器毒性（コル チ器の外有毛細 胞の減少）	刺激	聴器毒性（コル チ器の外有毛細 胞の減少）	肝臓重量の増加 と肝細胞肥大	肝臓、腎臓の 重量増加
N(L)OAEI	LOAEL 75 ppm	(NOAEL 100 ppm)	LOAEL 200 ppm	NOAEC 114 ppm ^{注1)}	(LOAEL 200 ppm)	LOAEC 870 mg/m ³	NOAEL 75 mg/kg/day	NOEL 100 ppm (430 mg/m ³)
連続曝露補正	—	—	UF 4.7 として考慮 (24/6×7/6 = 4.666)	114×6/24×6/7 = 24.4 ppm	—	UF 4.67 として考慮 (24/6×7/6 = 4.666)	—	430×6/24×5/7 = 76.8 77 mg/m ³
dosimetry 補正	—	—	—	吸収率の比で補正 (ラット/ヒト =0.45/0.65)	—	—	—	—
POD	LOAEL _{HEC} 17.45 ppm	(NOAEL 100 ppm)	LOAEL 200 ppm	17 ppm	(LOAEL 200 ppm)	LOAEC 870 mg/m ³	吸入換算 205 mg/m ³	77 mg/m ³
不確実係数	300 (UFA: 3、UFH: 10、UFL: 10)	—	1,015 (UF 4.7、UFH: 10、UFL: 3、UFs: 2、 UFA: 1.44×2.5)	5 (UFA: 5)	—	4,670 (UF 4.67、UFH: 10、UFL: 10、UFs: 2、 UFA: 1×2.5、UFC: 2)	不明	100 (UFA: 10、UFH: 10)
リスク評価値	0.06 ppm (0.26 mg/m ³)	TLV-TWA 100 ppm (434 mg/m ³)	0.197 ppm 0.85 mg/m ³	3.4 ppm (15 mg/m ³)	8 時間 TWA 100 ppm (442 mg/m ³)	RW I 0.2 mg/m ³ (870/4,670 = 0.186)	20 mL/m ³ (88 mg/m ³)	0.77 mg/m ³ (77/100 = 0.77)
備考	ATSDR は IRIS よりも最近の評 価であるため、 ATSDR の評価を 採用している。	—	UFA: Kinetic + dynamic	^{注1)} 著者が対照群 での外有毛細胞 減少の平均値の 95%信頼限界上 限値を 114 ppm と 算出していたこ とから、これを NOAEC としてい る。 (判断根拠は不明)	—	RW II 値は、UFL 10 を減じた 2 mg/m ³ を設定	体重 70 kg、呼吸 量 10 m ³ /day、 toxicokinetic 1/4、吸収率 64% として吸入換算	NTP (1999)の 2 年 間の試験では NOAEL 250 ppm であったことか ら、慢性曝露補 正 UFs は不要と した。

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

Ruth, J.H. (1986). Odour thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 47 A142-A151.

Mellert W, Deckardt K, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. (2007): Ethylbenzene: 4- and 13-week rat oral toxicity. Arch Toxicol. 81: 361-370.

文書番号

09 Michigan Department of Environmental Quality (2017) Volatilization to Indoor Air, Recommendations for Interim Action Screening Levels and Time-Sensitive Interim Action Screening Levels. Michigan Department of Environmental Quality.

10 ACGIH (2002) Guide to Occupational Exposure Values, Ethylbenzene. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.

11 European Collaborative Action (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No. 29, EUR 26168 EN, Joint Research Centre, European Commission.

12 ECHA の登録物質データベース: Ethylbenzene. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>

13 European Commission (1995) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Ethylbenzene. SEG/SUM/28.

14 Umweltbundesamtes (2012) Richtwerte für Ethylbenzol in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 55: 1192–1200.

15 DFG (2011) Ethylbenzene. MAK Value Documentation. Lieferung.

16 RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025, Bilthoven, Netherlands.

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

18 Danish Ministry of the Environment (2013) Evaluation of health hazards by exposure to Ethylbenzene and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Environmental Project No. 1494.

19 Health Canada (2017) SUMMARY DOCUMENT Indoor air reference levels for chronic exposure to volatile organic compounds. Minister of Health Canada, Ottawa.

20 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (2001) 許容濃度の暫定値 (2001) の提案理由: エチルベンゼン. 43:120–122.

21 環境省 (2014) 化学物質の環境リスク評価: エチルベンゼン. 第13巻.

22 製品評価技術基盤機構 (2007) 化学物質の初期リスク評価書 ver. 1.0, No. 72, エチルベンゼン.

23 USEPA (2009) Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Ethylbenzene, interim. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

表2-2 有害性評価結果（慢性曝露） エチルベンゼン その3

文書番号	17	18	19	20	21	22
評価機関等	仏（室内/一般環境）	デンマーク	カナダ室内空気	日本産衛学会	環境省・初期評価	NITE・初期評価
評価年	2016	2013	2017	2001	2014	2007
キー研究	Gagnaire ら(2007)	NTP (1999)	NTP (1999) Chan ら(1998)	—	NTP (1999)	NTP (1999)
動物種	ラット	ラット	ラット、マウス	ラット、ヒト	マウス	ラット
曝露状況	13 週間 (6 時間/日×6 日/週)	104 週間 (6 時間/日×5 日/週)	103 週間 (6 時間/日×5 日/週)	—	104 週間 (6 時間/日×5 日/週)	104 週間 (6 時間/日×5 日/週)
エンドポイント	聴器毒性（コルチ 器の外有毛細胞の 減少）	雌ラットの腎症	ラット：腎毒性、体重 増加の抑制 マウス：下垂体過形 成、肝細胞の変性・壊 死	トルエンとの類似性	肝細胞の合胞体変性、下 垂体前葉の過形成	雄：前立腺炎 雌：腎障害
N(L)OAEL	BMCL ₀₅ 119.7 ppm	LOAEL 75 ppm (330 mg/m ³)	NOAEL 75 ppm	—	NOAEL 75 ppm	LOAEL 75 ppm (330 mg/m ³)
連続曝露補正	$119.7 \times 6/24 \times 6/7 = 25.65$ ≒ 25.6 ppm	$330 \times 6/24 \times 5/7 = 58.9$ = 59 mg/m ³	$75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ 13 ppm	—	$5 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ 13.4 ppm	$\times 6/24 \times 5/7$
dosimetry 補正	1	—	1	—	—	ラットの呼吸量 0.26 m ³ /day、体重 0.35 kg、吸収率 44%として経口曝露量に換算
POD	25.6 ppm	59 mg/m ³	13 ppm	—	13.4 ppm	19 mg/kg/day ($330 \times 0.26 \times 6/24 \times 5/7 \times 0.44/0.35 = 19.3$)
不確実係数	75 (UFA: 2.5、UF _H : 10、UF _S : 3)	300 (UFA: 10、UF _H : 10、UF _L : 3)	30 (UFA: 3、UF _H : 10)	—	500 (UFA: 10、UF _H : 10、UF _t : 5)	1,000 (UFA: 10、UF _H : 10、UF _L : 10)
リスク評価値	0.3 ppm (1.5 mg/m ³)	0.2 mg/m ³	0.4 ppm (2 mg/m ³) (13/30 = 0.43)	50 ppm (217 mg/m ³)	MOE で評価	MOE で評価
備考	室内空気の検討結 果をもとに、一般 環境も同じとして 同値を採用。		CalEPA の評価を採用 している。	トルエンとの類似性か ら 100 ppm が設定され ていたが、100 ppm で 過剰肋の発生がみら れ、トルエンが 50 ppm に引き下げられたこと などから。	13.4 ppm (58 mg/m ³) を UF 500 で除すと、0.1 mg/m ³ となる。 雌ラットの腎症の重症度 については、統計の多重 性の問題点の指摘があ り、評価に採用していな い。	

UFA: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

表2-3 急性影響に関する有害性評価 エチルベンゼン

文書番号	23			06	08	10	13	17
評価機関等	US EPA (AEGLs)			ATSDR	テキサス州 EPA	ACGIH	EU SCOEL	仏 (室内/一般環境)
評価年	2009			2010	2015	1976	1995	2016
キー研究	Bardodej ら(1961)	Molnár ら(1986)	Andersson ら(1981)	Cappaert ら(2000)	Cappaert ら(2000)	労働現場の知見	Ruth (1986)	Cappaert ら(2000)
動物種	ヒト	ラット	ラット	ラット	ラット	ヒト	ヒト	ラット
曝露状況	8 時間	4 時間	3 日間(6 時間/日)	5 日間(8 時間/日)	5 日間(8 時間/日)	—	—	5 日間(8 時間/日)
エンドポイント	刺激影響なし	麻酔作用	死亡	聴覚閾値の変化	聴覚閾値の増大、 外有毛細胞の減少	刺激症状	刺激	聴覚閾値の変化
N(L)OAEI	NOAEL 100 ppm	NOAEL 1,500 ppm	NOAEL 2,000 ppm	—	NOAEL 300 ppm	(NOAEL 100 ppm)	(LOAEL 200 ppm)	—
連続曝露補正	—	NOAEL 1,500 ppm に対応する静脈血内濃度を PBPK モデルで推定し、ヒトの PBPK モデルで曝露時間に対応する曝露濃度を算出。	NOAEL 2,000 ppm に対応する静脈血内濃度を PBPK モデルで推定し、ヒトの PBPK モデルで曝露時間に対応する曝露濃度を算出。	PBPK モデルで静脈血内濃度をモデル化し、聴覚閾値の変化 (1 標準偏差) を生じる最小濃度 BMCL _{1SD} を算出し、対応する曝露濃度を算出。	1 時間の曝露時間を想定して補正 [(300 ppm) ³ × (8 h/1h) ³] ^{1/3} = 600 ppm	—	—	PBPK モデルで静脈血内濃度をモデル化し、聴覚閾値の変化 (1 標準偏差) を生じる最小濃度 BMCL _{1SD} を算出し、対応する曝露濃度を算出。
dosimetry 補正	—				1	—	—	
POD	NOAEL 100 ppm			BMCL _{HEC} 154.26 ppm	600 ppm	(NOAEL 100 ppm)	(LOAEL 200 ppm)	BMCL _{HEC} 154.26 ppm
不確実係数	3 (UF _H :3)	3 (UF _H :3)	3 (UF _H :3)	30 (UF _A : 3、UF _H : 10)	30 (UF _A : 3、UF _H : 10)	—	—	30 (UF _A : 3、UF _H : 10)
リスク評価値	AEGL-1: 33 ppm	AEGL-2: 580~2,900 ppm	AEGL-3: 910~4,700 ppm	5 ppm	20 ppm	TLV-TWA 125 ppm (543 mg/m ³)	15 分 STEL 200 ppm (884 mg/m ³)	5 ppm
備考	10 分、30 分、1 時間、4 時間、8 時間曝露の値は同じ。	10 分値: 2,900 ppm 30 分値: 1,600 ppm 1 時間値: 1,100 ppm 4 時間値: 660 ppm 8 時間値: 580 ppm	10 分値: 4,700 ppm 30 分値: 2,600 ppm 1 時間値: 1,800 ppm 4 時間値: 1,000 ppm 8 時間値: 910 ppm				15 分間の曝露で刺激を生じないと考えられる濃度を設定	ATSDR の評価を採用

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生 (発がん性)

Bardoděj, Z. and E. Bardodějova. 1961. Usefulness and application of exposure tests. Cesk. Hyg. 6:537-545. (in Czech).

Molnár J, Paksy KA, Náray M. 1986. Changes in the rat's motor behaviour during 4-hr inhalation exposure to preanarcotic concentrations of benzene and its derivatives. Acta Physiol Hung. 67: 349-354.

Andersson, K., K. Fuxe, O.G. Nilsen, R. Toftgård, P. Eneroth, and J.-Å. Gustafsson. 1981. Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60:535-548.

Cappaert NLM, Klis SFL, Baretta AB, et al. 2000. Ethyl benzene-induced ototoxicity in rats: A dose-dependent mid-frequency hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol* 1(4):292-299.

7. スチレン (CAS 100-42-5)

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、発がん性に関する十分な知見が得られており、多くの機関で定量的な評価が実施されている。

国内外の評価機関において設定されたスチレンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表3に示す。国内外の評価機関において設定されたスチレンの急性曝露に対するリスク評価値の概要を表4に示す。表の下段欄外には、キー研究の書誌情報を示したが、記載は最初に出てくるページのみとした。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では Mutti ら(1984)の労働現場で吸入曝露した労働者の知見が多く採用されており、エンドポイントは中枢神経系への影響であった。

急性のリスク評価値では、Stewart ら(1968)のヒトボランティア吸入曝露の試験結果が多く採用されていた。

表 2-4 有害性評価結果（慢性曝露） スチレン その1

文書番号	01	02	03	04	05	06	07	08
評価機関等	WHO Air(Europa)	WHO Air(Global)	US EPA(IRIS)	ATSDR	CalEPA	テキサス EPA	ACGIH	EU INDEX Project
評価年	2000	2000	1992	2010	2000	2008	1995	2005
キー研究	複数の労働現場の報告	WHO Air(Europa)を出典	Mutti ら(1984)	Benignus ら(2005)	Mutti ら(1984)	Rabovsky ら(2001) Mutti ら(1984)	労働現場の知見やボランティア試験の知見	Mutti ら(1984)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	—	—	8時間/日、5日/週	8時間/日、5日/週	8時間/日、5日/週	8時間/日、5日/週	—	8時間/日、5日/週
エンドポイント	色覚への影響	神経系への影響	中枢神経系への影響	色覚への影響	中枢神経系への影響	中枢神経系への影響	中枢神経系への影響 や刺激作用	中枢神経系への影響
N(L)OAEI	LOAEL 107 mg/m ³	LOAEL 107 mg/m ³	NOAEL 25 ppm (94 mg/m ³)	LOAEL 20 ppm	LOAEL 15 ppm BMC ₀₅ 1.7 ppm	BMCL ₀₅ 0.3 ppm	(LOAEL 50~100 ppm)	LOAEL 107 mg/m ³
連続曝露補正	4.2 (24/8×7/5 = 4.2)	—	呼吸量を1日20 m ³ 、8時間労働時に10 m ³ とし、週7日の連続曝露に補正 (94×10/20×5/7 = 33.6)	20×8/24×5/7 = 4.8	呼吸量を1日20 m ³ 、8時間労働時に10 m ³ とし、週7日の連続曝露に補正 (1.7×10/20×5/7 = 0.61)	呼吸量を1日20 m ³ 、8時間労働時に10 m ³ とし、週7日の連続曝露に補正 (0.3×10/20×5/7 = 0.107)	—	4.2 (24/8×7/5 = 4.2)
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	LOAEL 26 mg/m ³	—	NOAEL 34 mg/m ³	LOAEL 4.8 ppm	BMC ₀₅ 0.61 ppm	BMC ₀₅ 0.107 ppm	(LOAEL 50~100 ppm)	LOAEL 25 mg/m ³
不確実係数	100 (UF _H : 10、UF _L : 10)	—	30 (UF _{DB} : 3、UF _H : 3、UF _S : 3)	30 (UF _L : 3、UF _H : 10)	3 (UF _H : 3)	1	—	100 (UF _H : 10、UF _C : 10)
リスク評価値	0.26 mg/m ³	0.26 mg/m ³	1 mg/m ³	0.2 ppm (4.8/30 = 0.16)	0.9 mg/m ³ (0.2 ppm)	0.11 ppm	TLV-TWA 20 ppm (85 mg/m ³)	0.25 mg/m ³
備考	ガイドライン値は週間平均値として設定	WHO Air(Europa)の評価を引用したもの	尿中代謝物濃度から曝露濃度を推定してNOAELとしている	LOAELはメタ解析の結果から設定	IRISと同じ報告からNOAELの評価は異なり、BMD法を用いて評価しているが、リスク評価値はほぼ同じ	Mutti ら(1984)のデータを解析したRabovsky ら(2001)の結果をもとにBMCLを算出している		

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

Mutti, A., A. Mazzucchi, P. Rusticelli, G. Frigeri, G. Arfini, and I. Franchini. 1984. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am. J. Ind. Med.* 5: 275-286.

Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, et al. 2005. Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: A meta-analysis. *Environ Health Perspect* 113:532-538.

Rabovsky, J, J Fowles, DH Martin, and DC Lewis. 2001. A health risk benchmark for the neurologic effects of styrene: Comparison with NOAEL/LOAEL approach. *Risk Analysis*

21(1): 117-126.

文書番号

- 01 WHO Europe (2000b) Air Quality Guidelines for Europe 2nd edition., WHO Regional Publication, Europeans Series, No. 91, Copenhagen.
- 02 WHO (2000) Guidelines for Air quality. World Health Organization, Geneva.
- 03 USEPA (1992) Integrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary, Styrene. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 04 ATSDR (2010) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR STYRENE. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 05 California Office of Environmental Health Hazard Assessment (2000) Air toxics hot spots risk assessment guidelines technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels , TSD for noncancer RELs - Appendix D.3, Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). California Environmental Protection Agency, Oakland, CA.
- 06 TCEQ (2008) Development Support Document, Styrene, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 07 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, Styrene. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 08 EU INDEX project (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. Final report, EUR 21590 EN, Joint Research Centre, European Commission.

表 2-4 有害性評価結果（慢性曝露） スチレン その2

文書番号	09	10	11	12	13	14	15	16
評価機関等	EU Urban Air, Indoor Env	EU ECHA(DNEL)	独・室内空気	DFG	オランダ	オーストリア室内空気	カナダ	カナダ室内空気
評価年	2013	—	1998	1987	2001	2017	1996	2017
キー研究	複数の労働現場の報告	—	Chia ら(1994)	—	Mutti ら(1984)	Mutti ら(1984)	Kishi ら(1992a, b)	Benignus ら(2005)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト、実験動物	ヒト	ヒト	ラット	ヒト
曝露状況	8時間/日、5日/週	—	8時間/日、5日/週	—	8時間/日、5日/週	8時間/日、5日/週	妊娠7~21日 6時間/週	8時間/日、5日/週
エンドポイント	遺伝子傷害性、神経毒性、聴力低下	聴器毒性	視覚障害	中枢神経系障害や粘膜刺激	言語記憶能力の軽度低下	中枢神経系への影響	仔の体重、神経行動学的検査結果など	色覚への影響
N(L)OAEL	LOAEC 10 ppm	NOAEC 212.5 mg/m ³	LOAEL 34 mg/m ³	(LOAEL 50 mL/m ³)	LOAEC 107 mg/m ³ (25 ppm)	—	LOEL 260 mg/m ³	LOAEL 20 ppm
連続曝露補正	UF 4.2 として考慮 (24/8×7/5 = 4.2)	—	UF 5 として考慮	—	連続曝露に補正 (107×8/24×5/7 = 25.47)	UF 5 として考慮	260×6/24 = 65 mg/m ³	20×8/24×5/7 = 4.8
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	ラットと子供の1日呼吸量(0.11 m ³ 、12 m ³)と体重(0.35 kg、27 kg)ので補正 65× (0.11/0.35)/(12/27) = 45.97	—
POD	LOAEC 10 ppm	? 不明	LOAEL 34 mg/m ³	—	LOAEL 26 mg/m ³	BMDL ₀₅ 0.3 ppm (1.3 mg/m ³)	LOAEL 46 mg/m ³	LOAEL 4.8 ppm
不確実係数	189 (UF 4.2、UF _{SE} : 3、UF _L : 3、UF _H : 5)	3 (UF _H : 3)	1,000 (UF 5、UF _H : 10、UF _C : 2、UF _L : 10)	—	30 (UF _L : 3、UF _H : 10)	30 (UF 5、UF _H : 3、UF _C : 2)	500 (UF _H : 10、UF _A : 10、UF _L : 5)	30 (UF _L : 3、UF _H : 10)
リスク評価値	0.25 mg/m ³ (10/189 = 0.0529 ppm)	10.2 mg/m ³	RW I 0.03 mg/m ³ (34/1,000 = 0.034)	20 mL/m ³ (86 mg/m ³)	0.9 mg/m ³ (26/30 = 0.867)	0.04 mg/m ³ (1.3/30 = 0.043)	0.092 mg/m ³ (46/50 = 0.092)	0.2 ppm (0.85 mg/m ³)
備考		算出過程の詳細が不明であり、左列の「EU Urban Air, Indoor Env」では No information とされている。	RW II 値は UF _L 10 を減じた 3mg/m ³ を設定					ATSDR の評価を採用している。

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

Chia, S. E., Jeyaramam, J., Ong, C. N., et al.: Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *Am.J. Ind. Med.* 26 (1994) 481-488.
Kishi, R., Katakura, Y., Ikeda, T., Chen, B.Q. and Miyake, H. 1992a. Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol. Lett.* 63: 141-146.
Kishi, R., Katakura, Y., Okui, T., Chen, B.Q., Nasu, T., Wang, R.S., Ogawa, H., Ikeda, T. and Miyake, H. 1992b. Distribution and effects of styrene on the fetus in pregnancy. *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health* 38: P-2 [abstract].

文書番号

- 09 European Collaborative Action (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No. 29, EUR 26168 EN, Joint Research Centre, European Commission.
- 10 ECHA の登録物質データベース: Styrene. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>
- 11 Umweltbundesamtes (1998) Richtwerte für die Innenraumluft: Styrol. *Bundesgesundheitsbl* 9/98: 392–398.
- 12 DFG (1987) Styrene. MAK Value Documentation. Lieferung.
- 13 RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025, Bilthoven, Netherlands.
- 14 Federal Ministry of Austria, Sustainability and Tourism (2017) BEWERTUNG DER INNENRAUMLUFT, FLÜCHTIGE ORGANISCHE VERBINDUNGEN – VOC, Styrol.
- 15 Health Canada (1996) Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List, Supporting Documentation: Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumourigenic Doses/Concentrations for Priority Substances. Minister of Health Canada, Ottawa.
- 16 Health Canada (2017) SUMMARY DOCUMENT Indoor air reference levels for chronic exposure to volatile organic compounds. Minister of Health Canada, Ottawa.
- 17 Ontario Ministry of the Environment (1998) RATIONALE FOR THE DEVELOPMENT OF ONTARIO AIR STANDARDS FOR STYRENE. CONSULTATION DRAFT. Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment.
- 18 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1999) 許容濃度の暫定値 (1999) の提案理由: スチレン. 41:130–138.
- 19 環境省 (2014) 化学物質の環境リスク評価: スチレン. 第13巻.
- 20 製品評価技術基盤機構 (2007) 化学物質の初期リスク評価書 ver. 1.0, No. 52, スチレン.
- 21 USEPA (2008) Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Styrene, interim. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 22 California Office of Environmental Health Hazard Assessment (2000) Air toxics hot spots risk assessment guidelines technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels, TSD for noncancer RELs - Appendix D.2, Acute RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). California Environmental Protection Agency, Oakland, CA.

表 2-4 有害性評価結果（慢性曝露） スチレン その3

文書番号	17	18	19	20
評価機関等	オンタリオ州	日本産衛学会	環境省・初期評価	NITE・初期評価
評価年	1998	1999	2014	2007
キー研究	Harris (1975)	複数の労働現場の報告	Kishi ら(2001)	①Ohashira(1985) ②Rosengren ら(1989)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ラット
曝露状況	—	8時間/日、5日/週	8時間/日、5日/週	①8週間(4h/d、7d/w) ②3ヶ月(24時間連続)
エンドポイント	臭気	神経機能障害	色覚異常	①呼吸器系への影響 ②神経系への影響
N(L)OAEL	—	(LOAEL 25~50 ppm)	NOAEL 4 ppm	①LOAEL 30 ppm ②NOAEL 90 ppm
連続曝露補正	—	—	連続曝露に補正 (4/5 = 0.8)	①連続曝露に補正(4/24) ②不要
dosimetry 補正	—	—	—	ラットの呼吸量 0.26 m ³ /day、体重 0.35 kg、吸 収率 100%として経口曝露量に換算
POD	—	(LOAEL 25~50 ppm)	0.8 ppm	①16 mg/kg/day ②290 mg/kg/day
不確実係数	—	—	50 (UF _H : 10、UF _t : 5)	①10,000 (UF _A : 10、UF _H : 10、UF _L : 10、UF _S : 10) ②500 (UF _A : 10、UF _H : 10、UF _S : 5)
リスク評価値	0.4 mg/m ³	20 ppm (85 mg/m ³)	MOE で評価	MOE で評価
備考	WHO のガイドライン値 260 µg/m ³ を 24 時間平均値に変換すると 450 µg/m ³ と なって 400 µg/m ³ を上回ることから、 変更する必要がないとされている。		0.8 ppm を UF 50 で除すと 0.016 ppm となる 0.8/50 = 0.016 ppm = 0.068 mg/m ³	

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

Harris, A.J., 1975. Memorandum: Ambient Air Objective and Tentative Design Standard for Styrene. Ontario Ministry of the Environment, Toronto Ont.

Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, Katakura Y, Arata Y, Harabuchi I, Kawai T, Masuchi A. (2001): Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. Environ Res. 85: 25-30.

Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Koshimo H, Esaki Y, Horiguchi S, Teramoto K. 1985. Electron microscopic study of the respiratory toxicity of styrene. Osaka City Med J. 31: 11-21

Rosengren LE, Haglid KG. 1989. Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100. Br J Ind Med. 46: 316-320.

表 2-5 急性影響に関する有害性評価 スチレン その 1

文書番号	01	02	21			04	22	06
評価機関等	WHO Air(Europa)	WHO Air(Global)	US EPA (AEGLs)			ATSDR	CalEPA	テキサス EPA
評価年	2000	2000	2008			2010	2000	2013
キー研究	—	—	Seeber ら (2002)	Gamberale ら(1974) Stewart ら(1968)	BASF (1979b)	Ska ら(2003)	Stewart ら(1968)	Stewart ら(1968)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ラット	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	—	—	数時間	1 時間	4 時間	6 時間	1 時間	1 時間
エンドポイント	臭気	臭気	刺激や頭痛、中枢神経系への影響	神経系への影響があったが、緊急時の避難を妨げる程ではなかった	死亡	中枢神経系への影響 (神経行動学的検査結果)	眼、上気道の刺激	眼、鼻の刺激
N(L)OAEL	閾値 70 µg/m³	閾値 70 µg/m³	NOAEL 20 ppm	NOAEL 376 ppm	BMDL ₀₅ 3,400 ppm (LC ₅₀)	NOAEL 49 ppm	NOAEL 51 ppm (210 mg/m³)	NOAEL 51 ppm (220 mg/m³)
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	—	—	NOAEL 20 ppm	376 ppm	BMDL ₀₅ 3,400 ppm	49 ppm	51 ppm (210 mg/m³)	51 ppm (220 mg/m³)
不確実係数	—	—	1	3 (UF _H :3)	10 (UF _H :3、UFA: 3)	10 (UF _H : 10)	10 (UF _H : 10)	10 (UF _H : 10)
リスク評価値	0.07 mg/m³ (30 分平均値)	0.007 mg/m³ (30 分平均値)	AEGL-1: 20 ppm	AEGL-2: 130 ppm (1 時間値)	AEGL-3: 340 ppm (4 時間値)	5 ppm	21 mg/m³ (1 時間)	22 mg/m³ (5.1 ppm)
備考	2000 年に第 2 版として更新されている。	左列 WHO Air(Europa)の引用だが、何故、1987 年の第 1 版を引用したか不明。	10 分、30 分、1 時間、4 時間、8 時間曝露の値は同じ。	血中濃度は 1 時間以降はほとんど増加しないことから、4、8 時間値は同じで良い。 10、30 分間値は C ⁿ × T = K (n=3) C:曝露濃度、T: 時間 の関係式から算出 10 分値:230 ppm 30 分値: 160 ppm	8 時間値は 4 時間値と同じ値を設定。 1 時間値、30 分値は C ⁿ × T = K (n=1.2) C:曝露濃度、T: 時間 の関係式から算出 30 分値: 1,900 ppm 1 時間値: 1,100 ppm 10 分値については、関係式からの算出は不適切と考えられることから、30 分値と同じとする。			

UFA: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生 (発がん性)

Seeber, A., C. van Thriel, K. Haumann, E. Kiesswetter, M. Blaszkewicz, and K. Golka. 2002. Psychological reactions related to chemosensory irritation. *Int. Arch Occup. Environ Health* 75: 314-325.

Gamberale, F. and M. Hultengren. 1974. Exposure to styrene. II. Psychological functions. *Work Environ Health* 11: 86-93.

Stewart, R.D., H.C. Dodd, E.D. Baretta, and A.W. Schaffer. 1968. Human exposure to styrene vapor. *Archives of Environmental Health* 16: 656-662.

BASF. 1979b. Report on the determination of the acute inhalation toxicity LC50 of styrene as vapor following a 4-hour exposure in Sprague-Dawley rats. Unpublished study.(in Germany).

Ska B, Vyskocil A, Tardif R, et al. 2003. Effects of peak concentrations on the neurotoxicity of styrene in volunteers. *Hum Exp Toxicol* 22:407-415.

表 2-5 急性影響に関する有害性評価 スチレン その2

文書番号	07	08
評価機関等	ACGIH	EU INDEX Project
評価年	1995	2005
キー研究	労働現場の知見やボラン ティア試験の知見	Stewart ら(1968)
動物種	ヒト	ヒト
曝露状況	—	1 時間
エンドポイント	中枢神経系への影響 や刺激作用	眼、喉の刺激
N(L)OAEI	(LOAEL 50~100 ppm)	NOAEL 217 mg/m ³
連続曝露補正	—	—
dosimetry 補正	—	—
POD	(LOAEL 50~100 ppm)	217 mg/m ³
不確実係数	—	100 (UF _H : 10、UF _C : 10)
リスク評価値	TLV-STEL 40 ppm (170 mg/m ³)	2 mg/m ³
備考		

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

8. パラジクロロベンゼン (CAS 106-46-7)

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、発がん性に関する十分な知見が得られており、多くの機関で定量的な評価が実施されている。

国内外の評価機関において設定されたスチレンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表5に示す。国内外の評価機関において設定されたスチレンの急性曝露に対するリスク評価値の概要を表6に示す。表の下段欄外には、キー研究の書誌情報を示したが、記載は最初に出てくるページのみとした。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では日本バイオアッセイ研究センターで実施された2年間吸入曝露の実験結果 (Aiso ら 2005) が多く採用されており、嗅上皮にみられた好酸性変化をエンドポイントとする評価が多かった。

急性のリスク評価値では、Hollingsworth ら(1956)の労働現場の労働者の調査結果が多く採用されていた。

表 2-6 有害性評価結果（慢性曝露） パラジクロロベンゼン その1

文書番号	01	02	03	04	05	06	07
評価機関等	WHO Air(Global)	IPCS EHC 128	US EPA(IRIS)	US EPA (RED)	ATSDR	CalEPA	テキサス EPA
評価年	2000	1991	1994	2008	2006	2000	2013
キー研究	EHC 128 を出典	Loeser ら(1983)	Chlorobenzene Producers Assoc, 1986	Aiso ら(2005)	Aiso ら(2005)	Chlorobenzene Producers Assoc, 1986	Aiso ら(2005)
動物種	—	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
曝露状況	—	76 週間 (5 時間/日×5 日/週)	2 世代繁殖試験 (6 時間/日、5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	2 世代繁殖試験 (6 時間/日、5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)
エンドポイント	臓器重量の増加と尿タンパク	肝臓、腎臓の重量増加、尿中タンパクとコプロフィリン	肝臓重量の増加	嗅上皮の変化	嗅上皮の好酸性変化	体重・摂餌量の減少、振戦、鼻・眼分泌物、肝臓・腎臓の重量増加	嗅上皮の病変
N(L)OAEI	NOEL 450 mg/m ³	NOEL 450 mg/m ³	NOAEL 50 ppm (301 mg/m ³)	NOAEL 20 ppm	BMCL ₁₀ 9.51 ppm	NOAEL 50 ppm	BMCL ₁₀ 14.9 ppm
連続曝露補正	—	—	$301 \times 6/24 = 75 \text{ mg/m}^3$	$20 \times 6/24 \times 5/7 = 3.57 \text{ ppm} = 21.47 \text{ mg/m}^3$	$9.51 \times 6/24 \times 5/7 = 1.70 \text{ ppm}$	$50 \times 6/24 = 13 \text{ ppm}$	$14.9 \times 6/24 \times 5/7 = 2.66 \text{ ppm}$
dosimetry 補正	—	—	1	ラットとヒトの1日呼吸量(0.24 m ³ 、20 m ³)と胸郭外領域の表面積(15 cm ² 、200 cm ²)の比で補正 $21.47 \times (0.24/15)/(20/200) = 3.4 \text{ mg/m}^3$	ラットとヒトの1日呼吸量(0.24 m ³ 、20 m ³)と胸郭外領域の表面積(15 cm ² 、200 cm ²)の比で補正 $1.70 \times (0.24/15)/(20/200) = 0.27 \text{ ppm}$	1	1
POD	450 mg/m ³	NOEL 450 mg/m ³	NOAEL 75 mg/m ³	NOAEL _{HEC} 3.4 mg/m ³	BMCL _{10HEC} 0.27 ppm	13 ppm	BMCL _{10HEC} 2.66 ppm
不確実係数	500	500 (内訳不明)	100 (UF _A : 3、UF _H : 10、UF _S : 3)	30 ((UF _A : 3、UF _H : 10)	30 ((UF _A : 3、UF _H : 10)	100 (UF _A : 3、UF _H : 10、UF _S : 3)	30 ((UF _A : 3、UF _H : 10)
リスク評価値	1 mg/m ³ (450/500 = 0.9)	1 mg/m ³ (450/500 = 0.9)	0.8 mg/m ³ (75/100 = 0.75)	0.11 mg/m ³ (3.4/30 = 0.113)	0.01 ppm (0.27/30 = 0.009)	0.1 ppm (0.8 mg/m ³) (13/100 = 0.13)	0.089 ppm (0.53 mg/m ³) (2.66/30 = 0.0887)
備考		キー研究の Loeser ら(1983)はレビューで、原著報告は Riley ら(1980)					0.089 ppm を 0.3 倍した値が Effect Screening Level として設定してあるが、モニタリングデータの評価は 0.089 ppm を使用

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

- Loeser E, Litchfield MH. 1983. Review of recent toxicology studies on p-dichlorobenzene. Food.Chem. Toxicol., 21: 825-832.
- Chlorobenzene Producers Association. 1986. Paradichlorobenzene: Two- generation Reproduction Study in Sprague-Dawley Rats. Study 86-81-90605. MRID No. 411088-1. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460.
- 産衛 (2014) で Chlorobenzene Producers Association, 1986 の原著とされていた文献。
- Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, et al. Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene (PDCB) vapour in CD rats. Teratology Society Abstracts 1989; 5: 470-1.
- Tyl RW, Neeper-Bradley TL. Two-generation reproduction study of inhaled paradichlorobenzene in Sprague-Dawley (CD) rats. Bushy Run Research Center, Project Report 1989; 51-593.
- Aiso S, Takeuchi T, Arito H, et al. 2005b. Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to para-dichlorobenzene for two years. J Vet Med Sci 67(10):1019-1029.

文書番号

- 01 WHO (2000) Guidelines for Air quality. World Health Organization, Geneva.
- 02 International Programme on Chemical Safety (1991) Environmental Health Criteria: Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene, No.128, World Health Organization, Geneva.
- 03 USEPA (1994) Integrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary, 1,4-Dichlorobenzene. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 04 USEPA (2008) Reregistration Eligibility Decision for Para-dichlorobenzene. EPA 738-R-07-010, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 05 ATSDR (2006) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DICHLOROBENZENES. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 06 California Office of Environmental Health Hazard Assessment (2000) Air toxics hot spots risk assessment guidelines technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels , TSD for noncancer RELs - Appendix D.3, Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). California Environmental Protection Agency, Oakland, CA.
- 07 TCEQ (2013) Development Support Document, 1,4-Dichlorobenzene, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 08 Michigan Department of Environmental Quality (2017) Volatilization to Indoor Air, Recommendations for Interim Action Screening Levels and Time-Sensitive Interim Action Screening Levels. Michigan Department of Environmental Quality.
- 09 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, p-Dichlorobenzene. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 10 European Commission (2004) European Union Risk Assessment Report, 1,4-Dichlorobenzene. EUR 21313 EN, Volume 48, Institute for Health and Consumer Protection/European Chemicals Bureau, European Commission.
- 11 European Collaborative Action (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No. 29, EUR 26168 EN, Joint Research Centre, European Commission.

表 2-6 有害性評価結果（慢性曝露） パラジクロロベンゼン その2

文書番号	08	09	10	11	12	13	14
評価機関等	ミシガン EPA 室内空気	ACGIH	EU リスク評価	EU Urban Air, Indoor Environment	EU ECHA(DNEL)	EU SCOEL	DFG
評価年	2017	1991	2004	2013	—	2014	2018
キー研究	Aiso ら(2005)	ヒトや動物の知見	日本バイオアッセイ 研究センター(1995)	Aiso ら(2005)	Aiso ら(2005)	Greim H (ed) (2003)	Monsanto Company (1996)
動物種	ラット	ヒト、ラット	ラット、マウス	ラット	ラット	イヌ	イヌ
曝露状況	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	—	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	1 年間経口投与 (5 日/週)	1 年間経口投与 (5 日/週)
エンドポイント	嗅上皮の好酸性変 化	刺激や腎毒性	ラット: 腎障害 マウス: 肝障害	嗅上皮の好酸性変 化、呼吸上皮化生	—	肝臓・腎臓への影響 (有意差なし)	肝細胞肥大
N(L)OAEL	BMCL ₁₀ 9.51 ppm	(LOAEL 17~25)	NOAEL 75 ppm	NOAEC 20 ppm	NOAEC 75 ppm (459 mg/m ³)	LOAEL 10 mg/kg/day 吸入換算 NOAEC 5 ppm	LOAEL 10 mg/kg/day (NOAEL 5 mg/kg/day と仮定)
連続曝露補正	$9.51 \times 6/24 \times 5/7$ = 1.70 ppm	—	$75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ =13 ppm	UF 5.6 として考慮 ($24/6 \times 7/5 = 5.6$)	$459 \times 6/24 \times 5/7$ = 81.96 mg/m ³	—	—
dosimetry 補正	ラットとヒトの 1 日呼吸量(0.24 m ³ 、20 m ³)と胸郭 外領域の表面積 (15 cm ² 、200 cm ²) の比で補正 1.70× (0.24/15)/(20/200) = 0.27 ppm	—	—	—	—	1.4 (5/1.4 = 3.6)	1.4
POD	BMCL _{10HEC} 0.27 ppm	(LOAEL 17~25)	13 ppm	NOAEC 20 ppm	NOAEC 81.96 mg/m ³	3.6 ppm	6.6 mL/m ³ (40 mg/m ³)
不確実係数	30 ((UF _A : 3、UF _H : 10)	—	記載なし (推測で 100)	700 (UF 5.6、UF _{SE} : 5、UF _A : 2.5、UF _H : 10)	10 (UF _H : 10)	(DFG の文書から、 UF _A : 2 と思われる)	種差 (1:2)
リスク評価値	0.01 ppm (0.27/30 = 0.009)	TLV-TW 10 ppm (60 mg/m ³)	MOS で評価	0.15 mg/m ³ (20/700 = 0.02857 ppm = 0.172 mg/m ³)	8.2 mg/m ³	2 ppm (3.6/2 = 1.8 ≒ 2 ppm)	2 mL/m ³ (12 mg/m ³)
備考	ATSDR は IRIS よりも最近の評価であるため、ATSDR の評価を採用している。		「11_EU_Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure (2013).pdf」では、 UF を 100 と推 計。			NOAEC の算出 吸収率 100%、呼吸量 10 m ³ 、体重 70 kg を仮定し て 10 mg/kg/day を吸入換 算すると 11 ppm となり、 Aiso ら(2005)の NOAEC	POD の算出 kinetics 1.4、吸収率 90%(ラットの測定値)、ヒトの呼吸量 10 m ³ 、体重 70 kg、吸収率 56%と して吸入換算すると 40 mg/m ³ (6.6 mL/m ³)となる。

						よりも小さいため、最も感受性の高い知見として採用し、×1/2した5 ppmをPODに設定。	種差(1:2)と記載されていたが、これは1/2の意味だから、おかし。(6.6/2 = 3.3 mL/m ³)
--	--	--	--	--	--	---	--

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

日本バイオアッセイ研究センター. 1995. p-ジクロロベンゼンのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号 ラット/0158; マウス/0159.
 Greim H (ed) (2003). 1,4-Dichlorobenzene. In: Occupational Toxicants 20:33-92. Weinheim: Wiley-VCH.
 Monsanto Company (1996) One year study of p-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs. Monsanto Company Environmental Health Laboratory. ML94210, unveröffentlicht
 Riley RA, Chart IS, Doss A, Gore CW, Patton D & Weight TM (1980): Para-dichlorobenzene - long-term inhalation study in the rat. ICI report no. CTL/P/447,

文書番号

- 12 ECHA の登録物質データベース: 1,4-Dichlorobenzene. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>
- 13 European Commission (2014) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-Dichlorobenzene. SCOEL/SUM/65.
- 14 DFG (2018) 1,4-Dichlorobenzene. MAK Value Documentation. Lieferung.
- 15 RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025, Bilthoven, Netherlands.
- 16 Health Canada (1996) Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List, Supporting Documentation: Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumourigenic Doses/Concentrations for Priority Substances. Minister of Health Canada, Ottawa.
- 17 Health Canada (2017) SUMMARY DOCUMENT Indoor air reference levels for chronic exposure to volatile organic compounds. Minister of Health Canada, Ottawa.
- 18 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1998) 許容濃度の暫定値 (1998) の提案理由: p-ジクロロベンゼン. 40:154-159.
- 19 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価: p-ジクロロベンゼン. 第1巻.
- 20 製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質の初期リスク評価書 ver. 1.0, No. 76, p-ジクロロベンゼン.

表 2-6 有害性評価結果（慢性曝露） パラジクロロベンゼン その3

文書番号	15	16	17	18	19	20
評価機関等	オランダ	カナダ	カナダ室内空気	日本産衛学会	環境省・初期評価	NITE・初期評価
評価年	2001	1996	2017	1998	2002	2005
キー研究	Riley ら(1980)	Loeser ら(1983)	Aiso ら(2005)	複数の動物実験結果	Chlorobenzene Producers Assoc, 1986	日本バイオアッセイ研究センター(1995)
動物種	ラット	ラット	ラット	ラット、マウス	ラット	ラット
曝露状況	76 週間 (5 時間/日、5 日/週)	76 週間 (5 時間/日×5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)	—	10 週間 (6 時間/日、5 日/週)	104 週間 (6 時間/日、5 日/週)
エンドポイント	肝臓、腎臓の重量増加、尿中タンパクとコプロフィリン	肝臓、腎臓の重量増加、尿中タンパクとコプロフィリン	嗅上皮の好酸性変化	一般毒性 発がん性	肝臓・腎臓の重量増加	腎毒性
N(L)OAEL	NOEL 450 mg/m ³	NOEL 450 mg/m ³	BMCL ₁₀ 57 mg/m ³	NOAEL 75~100 ppm	NOAEL 50 ppm (300 mg/m ³)	NOAEL 75 ppm (458 mg/m ³)
連続曝露補正	450×5/24×5/7 = 66.96	450×5/24×5/7 = 66.96 = 67 mg/m ³	57×6/24×5/7 = 10 mg/m ³	—	300×6/24 = 75 mg/m ³	×6/24×5/7
dosimetry 補正	—	ラットと子供の1日呼吸量(0.11 m ³ 、12 m ³)と体重(0.35 kg、27 kg)の比で補正 67×(0.11/0.35)/(12/27) = 47.38 mg/m ³	ラットとヒトの1日呼吸量(0.24 m ³ 、20 m ³)と胸郭外領域の表面積(15 cm ² 、200 cm ²)の比で補正 10×(0.24/15)/(20/200) = 1.6 mg/m ³	—	—	ラットの呼吸量 0.26 m ³ /day、体重 0.35 kg、吸収率 100%として経口曝露量に換算
POD	67 mg/m ³	47.38 mg/m ³	BMCL _{10HEC} 1.6 mg/m ³	NOAEL 75~100 ppm	75 mg/m ³	61 mg/kg/day (458×0.26×6/24×5/7×1.0/0.35 = 60.8)
不確実係数	100 (UF _H : 10、UF _A : 10)	500 (UF _H : 10、UF _A : 10、UF _S : 5)	30 ((UF _A : 3、UF _H : 10)	10 (UF _H : 10)	1,000 ((UF _S : 10、UF _A : 10、UF _H : 10)	1,000 (UF _A : 10、UF _H : 10、UF _L : 10)
リスク評価値	0.67 mg/m ³	0.095 mg/m ³ (47.38/500 = 0.0948)	0.06 mg/m ³ (1.6/30 = 0.053)	10 ppm (60 mg/m ³)	MOE で評価	MOE で評価
備考		キー研究の Loeser ら(1983)はレビューで、原著報告は Riley ら(1980)	ATSDR の評価を採用	NOAEL 75~100 ppm を UF 10 で除すと 7.5~10 ppm となることから、許容濃度を 10 ppm に引き下げると判断している。	2 世代繁殖試験の F ₀ 世代の結果のみを引用している。	

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_T: 腫瘍発生（発がん性）

表 2-7 急性影響に関する有害性評価 パラジクロロベンゼン

文書番号	05	07	10	12	13
評価機関等	ATSDR	テキサス州 EPA	EU リスク評価	EU ECHA(DNEL)	EU SCOEL
評価年	2006	2013	2004	—	2014
キー研究	Hollingsworth ら(1956)	Hollingsworth ら(1956)	Hollingsworth ら(1956)	Hardy ら(1987)	日本バイオアッセイ研究センター(1995)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ラット	ラット
曝露状況	—	8 時間/日	8 時間/日、5 日/週	4 時間	104 週間 (6 時間/日、7 日/週)
エンドポイント	臭気閾値(15~30 ppm)以下では刺激は生じないことから、刺激の LOAEL を 30 ppm、NOAEL を 15 ppm と見積もっている。	眼、喉の刺激	刺激	死亡	嗅上皮の好酸性変化
N(L)OAEL	NOAEL 15 ppm	NOAEL 15 ppm	NOAEL 300 mg/m ³ (50 ppm)	LOAEC 5,070 mg/m ³ (LC50: >5,070 mg/m ³)	NOAEC 20 ppm
連続曝露補正	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—
POD	15 ppm	15 ppm	300 mg/m ³	1,690 mg/m ³ (5,070/3 = 1,690)	20 ppm
不確実係数	10 (UF _H : 10)	30 (UF _H : 10、UF _{DB} : 3)	—	10 (UF _H : 10)	—
リスク評価値	2 ppm (15/10 = 1.5)	3 mg/m ³ (0.5 ppm)	MOE で評価	300 mg/m ³	STEL 10 ppm
備考		労働者の知見だから、曝露期間を 8 時間/日としているが、急性影響は短時間の濃度に依存した変化であるため、連続曝露補正はしていない。	UF の記載はなかったが、ラットの LC ₅₀ を用いた検討状況から、UF _H : 5 とと思われる。	LC50 は 5,070 mg/m ³ 超だから、LOAEL を 5,070 mg/m ³ としている。その上で、3 で除して POD 1,690 mg/m ³ を算出しているが、何故、3 で除すか不明。さらに POD を UF の 10 で除すと、何故、300 mg/m ³ になるかも不明。	慢性曝露の NOAEC が 20 ppm だから、その半分を STEL に設定。

UF_A: 種差、UF_H: 個体差、UF_S: 慢性曝露補正、UF_L: LOAEL→NOAEL、UF_{DB}: データベース不足、UF_{SE}: 影響の重症度、UF_C: 子供などの高感受性集団、UF_t: 腫瘍発生（発がん性）

Hollingsworth RL, Rowe VK, Oyen F, et al. 1956. Toxicity of paradichlorobenzene: Determinations on experimental animals and human subjects. AMA Arch Ind Health 14:138-147.

Hardy CJ and Jackson GC (1987). Paradichlorobenzene: acute inhalation toxicity in rats 4-hour exposure to vapour. Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. RNP 274/87580.

9. ユニットリスクについて

調査対象物質のユニットリスクについては、エチルベンゼンとパラジクロロベンゼンについて、カリフォルニア州 EPA (CalEPA) とミシガン州 EPA (室内空気) が設定していた。

エチルベンゼン

CalEPA

ラットに 2 年間吸入曝露した NTP (1999) の試験結果から、雄ラットの腎腫瘍の発生状況に線形マルチステージモデルを適用し、 $2.5 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。

ミシガン州 EPA

ユニットリスクについては、CalEPA の値を採用している。

パラジクロロベンゼン

CalEPA

マウスに 2 年間強制経口投与した NTP (1987) の試験結果から、雄マウスの肝腫瘍の発生状況に線形マルチステージモデルを適用し、スロープファクターを $0.04/(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$ と算出し、これを吸入換算してユニットリスクを $1.1 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。

ミシガン州 EPA

NTP (1987) の雄マウスの肝腫瘍の発生状況をベンチマークドーズソフトウェアで解析し、ユニットリスクを $3.9 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出しているが、具体的な算出過程は不明。

なお、パラジクロロベンゼンについては、IRIS の改訂最終ドラフト(2006)中に雌雄マウスの肝腫瘍の発生状況からユニットリスクを $4 \times 10^{-3}/(\text{mg}/\text{m}^3)$ [$4 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$] と算出したという記載が US EPA の RED 文書 (04_US EPA_RED_Revised-2008.pdf) にあったが、未だ IRIS は更新されておらず、ドラフトの入手もできなかった。

10. 有害性評価結果のまとめ

1) プロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME)

急性影響では、Stewartら (1970)の研究がキー研究の1つであり、ヒトでのNOAEL 374 mg/m³ (100 ppm)が得られている。原著によると、LOAELは、250 ppmとなる。但し、2003年に公表されたEmmenら (2003)は、Stewartら (1970)の研究を追試するために実験が実施されており、0, 100, 150 ppmで吸入曝露実験が実施され、150 ppm (563 mg/m³)がNOAELと判断されている。従って、これらの2の研究より、150 ppm (563 mg/m³)のNOAELをAcRfCの導出に採用した。

慢性影響では、Ciezlakら (1998)とSpencerら (2002)の研究がキー研究であり、ラットでのNOAEL 1107 mg/m³ (300 ppm)をChRfCの導出に採用した。

各機関の評価結果

<急性影響>

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)	Stewart et al (1970)	ヒトボランティア 1~7時間吸入	臭気 of 感覚消失	LOAEL 1000 ppm (3690 mg/m ³)	職業曝露限界値 TLV-STEL 150 ppm (553 mg/m ³)
EC (1999)	Emmen et al (1997), (2003)	ヒトボランティア 2.5時間吸入	眼の刺激	NOAEL 150 ppm (563 mg/m ³)	職業曝露限界値 OEL 15分間 STEL: 150 ppm (563 mg/m ³)
EU (2008) draft	Stewart et al (1970)	ヒトボランティア 1~7時間吸入	中枢神経系の抑制	NOAEL 750 ppm (2800 mg/m ³)	MOS算出の際のアセスメント係数は10 (個体差10)
EU (2008) draft	Stewart et al (1970)	ヒトボランティア 1~7時間吸入	眼や鼻の刺激	NOAEL 100 ppm (374 mg/m ³)	MOS算出の際のアセスメント係数は3 (個体差3)

<慢性影響>

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
USEPA IRIS (1991)	Landry et al (1983)	ラットとウサギで 13週間吸入	鎮静反応	NOAEL 3678 mg/m ³ (1000 ppm)	リスク評価値 (RfC) NOAEL 3678 mg/m ³ を曝露補正で 658 mg/m ³ 不確実係数 (種差3、個体差10、短期間10) 300で除した 2 mg/m ³ を RfC

CalEPA (2000)	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)	ラットで 2年間吸 入	肝細胞の変性に よる好酸球性病 巣の増加	NOAEL 1107 mg/m ³ (300 ppm)	慢性リスク評価値 (REL) NOAEL 1107 mg/m ³ を曝 露補正で 199.3 mg/m ³ 不確実係数 (種差 3、個体 差 10) 30 で除した 7 mg/m ³ を慢性 REL
ACGIH (2001)	Stewart et al (1970)	ヒトボラ ンティア	臭気 of 感覚消失	LOAEL 1000 ppm (3690 mg/m ³)	職業曝露限界値 TLV-TWA 100 ppm (369 mg/m ³)
EC (1999)	Emmen et al (1997), (2003)	ヒトボラ ンティア 2.5 時間吸 入	眼の刺激	NOAEL 150 ppm	職業曝露限界値 OEL 8 時間 TWA: 100 ppm (369 mg/m ³)
ドイツ連 邦環境庁 (2013)	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)	ラットで 2年間吸 入	肝細胞の変性に よる好酸球性病 巣の増加	LOAEL 3600 mg/m ³ (1000 ppm) ※NOAEL 1107 mg/m ³ (300 ppm)	一般環境の IAQ 指針値 曝露状況の補正係数 5.6、 種差 2.5、個体差 10、高感 受性 2 で合計 280 のアセス メント係数 GVII:3600/280=12.8→10 mg/m ³ GVI:GVII 10/10=1 mg/m ³
ドイツ DFG (1993)	Stewart et al (1970)	ヒトボラ ンティア	中枢神経系の抑 制	1000 ppm (3690 mg/m ³)	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等 100 ppm (369 mg/m ³)
EU (2008) draft	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)	ラットで 2年間吸 入	肝細胞の変性に よる好酸球性病 巣の増加	NOAEL 1122 mg/m ³ (300 ppm)	MOS 算出の際のアセスメ ント係数は 25 (種差 2.5、 個体差 10)

2) ジエチレングリコールモノメチルエーテル (DGME)

急性影響では、信頼できる知見が得られなかったため、AcRfC の導出ができなかった。

慢性影響では、Miller ら (1985) がキー研究であり、ラットでの NOAEL 1060 mg/m³ (216 ppm) 以上を ChRfC の導出に採用した。

各機関の評価結果

(1) 急性影響

ラットを用いた 1 時間吸入曝露試験において、かなりの高濃度 (200,000 mg/m³) でも影響がないとの報告はあるが、実際に測定された濃度が把握できていない (US EPA, 2015)。従って、急性影響が評価可能な信頼できる知見は得られなかった。

(2) 慢性影響

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

3) ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGEE)

急性影響では、信頼できる知見が得られなかったため、AcRfC の導出ができなかった。

慢性影響では、Hardy ら (1997)がキー研究であり、原著及びドイツ DFG の評価を採用してラットでの NOAEL 90 mg/m³を ChRfC の導出に採用した。

各機関の評価結果

<急性影響>

信頼できる知見が得られなかった。

<慢性影響>

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
ドイツ連邦環境庁 (2013)	Hardy et al (1997)	ラットで 28 日間吸入曝露	全身影響 (90 mg/m ³ の気道の刺激は弱い影響と判断) 上気道の刺激	NOAEL 1103 mg/m ³ (197 ppm) *原著の評価 LOAEL 270 mg/m ³ NOAEL 90 mg/m ³	一般環境の IAQ 指針値 (暫定) 曝露状況の補正係数 5.6、曝露期間の補正係数 6、種差 2.5、個体差 10、高感受性 2 で合計 1680 のアセスメント係数 GVII:0.7×3=2 mg/m ³ (LOAEL への係数 3) GVI:1103/1680=0.7 mg/m ³
ドイツ DFG (2014)	BG Chemie (1993) Hardy et al (1997)	ラットで 28 日間吸入曝露	上気道の刺激	NOAEL 90 mg/m ³	最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等 50 mg/m ³
USEPA (2009)	Hardy et al (1997)	ラットで 28 日間吸入曝露	上気道の刺激	LOAEL 270 mg/m ³ NOAEL 90 mg/m ³	リスク評価値 (RfC) LOAEL 270 mg/m ³ から BMCL ₁₀ 30 mg/m ³ 連続曝露 (×6/24×5/7) に換算 5.4 mg/m ³ dosimetry 考慮した BMCL _{10HEC} を 1.0 mg/m ³ 不確実係数 300 (個体差 10×種差 3×データ不足 10) で除した 0.003 mg/m ³ を RfC
ECHA (2019)	Hardy et al (1997)	ラットで 28 日間吸入曝露	上気道の刺激	LOAEL 270 mg/m ³ NOAEL 90 mg/m ³	DNEL (無影響量) NOAEL 90 mg/m ³ 連続曝露 (×6/24×5/7) に換算せず 不確実係数 5 (個体差 5) で除した 18 mg/m ³

4) プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (PGMEA)

急性影響では、EU のリスク評価書において、PGME の知見をもとに急性影響のリスク評価を行っていた。その理由は、PGME は PGMEA が素早く加水分解して生成されるからであった。しかしながら、PGMEA に関しては、信頼できる情報が得られなかった。そこで本報では、急性影響について、PGME の知見である Stewart ら (1970)、Emmen et al (1999) 及び (2003) の研究をキー研究とし、ヒトでの NOAEL 823 mg/m³ (PGME の実験濃度 150 ppm から算出) を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、Miller ら (1984)がキー研究であり、マウスでの LOAEL 1650 mg/m³を ChRfC の導出に用いた。なお、急性影響と同様に、PGME の知見である Ciezlak ら (1998)と Spencer ら (2002)の研究で得られたラットでの NOAEL 1650 mg/m³ (300 ppm)についても ChRfC の導出を行い、ChRfC の最終的な判断を行うこととした。

各機関の評価結果

<急性影響>

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
EC (1995)	不明	不明	刺激	不明	職業曝露限界値 OEL 15 分間 STEL: 100 ppm (550 mg/m ³)
EU (2008) draft	Stewart et al (1970) ※PGME の知見	ヒトボランティア	中枢神経系の抑制	NOAEL 750 ppm (4116 mg/m ³)	MOS 算出の際のアセスメント係数は 10 (個体差 10)
EU (2008) draft	Stewart et al (1970) ※PGME の知見	ヒトボランティア	眼や鼻の刺激	NOAEL 100 ppm (549 mg/m ³)	MOS 算出の際のアセスメント係数は 3 (個体差 3)

<慢性影響>

評価機関	キー研究	種及び曝露時間	エンドポイント	影響量	許容濃度やガイドライン等
EC (1995)	Miller et al (1984)	マウスに 2 週間吸入曝露	嗅上皮の変性	LOAEL 1650 mg/m ³ (300 ppm)	職業曝露限界値 OEL 8 時間 TWA: 50 ppm (275 mg/m ³) 不確実係数 5
DFG (1990)	記載なし				最大現場濃度 (MAK) ※ TLV 同等の暫定値 50 ppm
EU (2008) draft	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002) ※PGME の知見	ラットで 2 年間吸入	肝細胞の変性による好酸球性病巣の増加	NOAEL 1650 mg/m ³ (300 ppm)	MOS 算出の際のアセスメント係数は 25 (種差 2.5、個体差 10)
EU (2008) draft	Miller et al (1984)	マウスに 2 週間吸入曝露	嗅上皮の変性	LOAEL 1620 mg/m ³ (300 ppm)	MOS LOAEL 1620 mg/m ³ 種差 10、個体差 2.5、 LOAEL 使用 3 で合計 75 の アセスメント係数で MOS 評価

ECHA (2019)	Miller et al (1984)	マウスに 2週間吸 入曝露	嗅上皮の変性	LOAEL 1650 mg/m ³ (300 ppm)	DNEL (無影響量) EC (1995)の職業曝露限界 値の8時間 TWA: 50 ppm (275 mg/m ³) をもとに、 連続曝露に補正し、個体差 2で除した 33 mg/m ³
----------------	------------------------	---------------------	--------	--	--

5) 3-メトキシ-3-メチルブタノール (MMB)

急性影響では、信頼できる知見が得られなかったため、AcRfC の導出ができなかった。

慢性影響では、Hardy ら (1997)がキー研究であり、原著及びドイツ DFG の評価を採用してラットでの NOAEL 90 mg/m³を ChRfC の導出に採用した。

各機関の評価結果

<急性影響>

信頼できる知見が得られなかった。

<慢性影響>

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
ECHA (2019)	Unnamed (2017)※1	ラットに 90日間強 制経口投 与(7日/ 週)	血液及び血液生 化学への影響 (リンパ球数の 増加、好中球数 の減少、赤血球 数の減少、プロ トロンビン時間 の延長、グルコ ースとカリウム 濃度の上昇)	NOAEL 250 mg/kg/d	DNEL (無影響量) NOAEL 250 mg/kg/day を 吸入換算して 219 mg/m ³ (= 250/4×70/20: 体重 70 kg、呼吸量 20 m ³ /day、 allometric scaling factor 4) とし、アセスメント係 数 50 (曝露期間補正 2×種 差 2.5×個体差 10) で除し た 4.4 mg/m ³

※1 試験方法は OECD Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity in Rodents)

6) エチルベンゼン

急性影響については表 2-3、慢性影響については表 2-2 に一覧表として整理した結果をまとめている。従って、ここでは RfC の導出に適していると考えられるキー研究の選定について概説する。

急性影響において、ヒトでの研究は限られており、EU の SCOEL (1995)で示されている Ruth (1986)は臭気閾値と刺激閾値のレビュー論文である。従って、動物実験の結果を検討する。その中で、ATSDR (2010)、テキサス州 EPA (2015)、フランス ANSES (2016)が採用している Cappaert (2000)が最も新しい知見で最も低い影響濃度を報告している。ラットの 5 日間 (8 時間/日) 吸入曝露実験において聴覚閾値の増大及び外有毛細胞の減少から得られた NOAEL は 300 ppm (1302 mg/m³)であった。なお、ATSDR (2010)とフランス ANSES (2016)は、PBPK モデルと BMD を用いて最小濃度 BMCL_{1SD}として 154.26 ppm (669.5 mg/m³)を算出している。なお、古い試験ではあるが、Bardodej ら(1961)はヒトの 8 時間吸入曝露試験で 100 ppm の NOAEL (刺激影響)を報告しており、上述のラットにおける試験結果に対する種差を考慮するとほぼ同レベルである

と考えられる。そのため、ラットの実験は8時間/日を5日間実施されているが、曝露時間の補正係数は適用しない。

慢性影響では、急性影響と同様にヒトでの研究は限られており、動物実験の結果を検討する。その中で、NTP (1999) のラットとマウスにおける2年間の吸入曝露実験と Gagnaire ら(2007) のラットにおける13週間吸入曝露実験の結果が多く採用されており、この2つの実験をキー研究として ChRfC の導出に採用する。

NTP (1999)では、ラットの腎症から75 ppm を LOAEL と判断している評価機関があるが、統計検定において、多重比較検定法が原著では使用されておらず、マウスにおける肝細胞の合胞体変性と下垂体前葉の過形成から NOAEL を75 ppm (330 mg/m³)と判断する。この NOAEL は、カリフォルニア州環境保護庁 (2000)とテキサス州 EPA (2015)においても採用されている。

Gagnaire ら(2007)では、ほぼ全ての評価機関において、ラットにおける聴器毒性 (コルチ器の外有毛細胞の減少) から200 ppm (868 mg/m³)を LOAEL と判断している。

7) スチレン

急性影響については表2-5、慢性影響については表2-4に一覧表として整理した結果をまとめている。従って、ここでは RfC の導出に適していると考えられるキー研究の選定について概説する。

急性影響では、ヒトでの研究が複数報告されており、ヒトでの知見をもとに評価を行う。USEPA (2008)が採用した Seeber ら(2002)の研究は、0.5 ppm、20 ppm、40 ppm で4時間吸入曝露させた結果、臭気感と不快感のスコアが濃度に依存して増加しているが、刺激のスコアの増加はほとんどみられなかった。Ska ら(2003)の研究は、平均曝露濃度25 ppm (106 mg/m³)と50 ppm (213 mg/m³)の2条件、またそれぞれの条件に50 ppm と100 ppm で15分間のピーク値を4回設定した2条件を評価したところ、ピーク値の影響はみられず、50 ppm でも神経行動学的検査の結果に影響がみられなかったことから、最大曝露濃度の50 ppm (213 mg/m³)を NOAEL としている。Stewart ら(1968)の研究が最も多くの評価機関で採用されているが、9名の被験者を用いて51 ppm を1時間、99 ppm を7時間、117 ppm を2時間、216 ppm を1時間、376 ppm を1時間吸入曝露したところ、99 ppm 以上の群で眼や喉の刺激が生じたことことから、51 ppm (217 mg/m³)の NOAEL が得られている。以上より、Ska ら(2003)と Stewart ら(1968)の研究から得られたデータから50 ppm (213 mg/m³)の NOAEL を AcRfC の導出に採用する。

慢性影響では、ヒトでの研究が複数報告されており、ヒトでの知見をもとに評価を行う。2000年に策定された厚生労働省の室内濃度指針値では、ラットにおける11週の吸入曝露実験から得られた1260 mg/m³の LOAEL (脳、腎臓、肝臓への影響) が用いられていたが、この実験結果をリスク評価値の導出に採用している評価機関はみあたらなかった。

2000年以降に公表された研究結果を用いた評価機関では、ATSDR (2010)とカナダ保健省 (2017)が Benignus ら(2005)の研究結果を採用している。日本の環境省 (2014)は Kishi ら(2001)の研究結果を採用している。

Benignus ら(2005)の研究は、Kishi ら(2001)の研究を含むメタ分析を行った研究であり、20 ppm のスチレンに8年間吸入曝露した労働者で選択反応時間が6.5%増加し、交通事故の確率が有意に増加し、1.7歳の加齢に相当する色覚異常の指数 (CCI) の増加をもたらすと推定されている。そこで ATSDR (2010)は、20 ppm を LOAEL としている。Kishi ら(2001)の研究は、日本の労働者を対象とした研究であり、4、10、46 ppm の曝露群 (平均6.2年の曝露年数、平均37.7歳) において CCI を比較したところ、10 ppm 群の CCI は非曝露の対照群に比べて CCI が有意に高かったと報告されている。従って、NOAEL は4 ppm と判断される。

本報では、Benignus ら(2005)のメタ分析で得られた LOAEL が20 ppm であったこと、日本の

労働者で実施された Kishi ら(2001)の研究から得られた NOAEL が 4 ppm であったことから、4 ppm (17 mg/m³)の NOAEL を ChRfC の導出に用いることとした。なお、国際がん研究機関(IARC)は、2018 年 4 月にスチレンの発がん性分類をグループ 2B からグループ 2A に格上げしており、ChRfC の導出にあたっては、発がん性の重大性を考慮したアセスメント係数の適用が必要と考えられる。

8) パラジクロロベンゼン

急性影響については表 2-7、慢性影響については表 2-6 に一覧表として整理した結果をまとめています。従って、ここでは RfC の導出に適していると考えられるキー研究の選定について概説する。

急性影響では、ヒトでの研究が報告されており、ATSDR、テキサス州 EPA、EU のリスク評価書で Hollingsworth ら(1956)の研究が急性影響のキー研究となっている。そこで、ヒトでの知見をもとに評価を行う。Hollingsworth ら(1956)の研究では、パラジクロロベンゼンを取り扱った期間が 8 ヶ月から 25 年間 (1 日 8 時間、週 5 日) の 58 名の労働者を 1955 年 12 月 6 日に調査結果が報告されている。最初の調査として、工場の代表的な作業中に実施したところ、臭気を感じたのは 15~30 ppm で、30~60 ppm で臭気が増強した。痛みを伴う眼や鼻の刺激は、80~160 ppm で観察された。その後、パラジクロロベンゼンへの曝露濃度を低下させるよう作業内容を改善して調査を実施したところ、痛みを伴う眼や鼻の刺激は、50~170 ppm で観察された。一方、15~85 ppm の曝露集団ではこれらの刺激症状は観察されなかった。これらの結果から、50 ppm (300 mg/m³) を LOAEL、15 ppm (300 mg/m³) を NOAEL と判断し、AcRfC の導出に採用する。

慢性影響では、ヒトでの知見は極めて限られており、動物実験の結果を検討する。日本バイオアッセイセンターによるラットの 104 週間吸入曝露実験の研究結果 (Aiso ら, 2005) が多くの評価期間で採用されている。日本バイオアッセイセンターが 1995 年に公表した報告書はその日本語の原文である。雌ラットの鼻腔の嗅上皮で好酸性変化が 75 ppm でみられており、雄マウスでは精巣の血管と精細管における鉍質沈着が 75 ppm でみられており、20 ppm が NOAEL と判断される。

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（表 2-10）（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。詳細リスク評価や指針値の導出を行う際には、LOAEL に対する不確実係数、種差、個体差に対する不確実係数等について、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 2-8 室内環境汚染物質の AcRfC 一覧（急性影響）

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				AcRfC (mg/m ³)	キー研究
						1	2	3	4		
PGME	NOAEL	吸入	563	ヒト	眼の刺激	1	1	1	10	56.3	Stewart et al (1970), Emmen et al (1999),(2003)
DGME	評価可能な知見が得られなかった										
DGEE	評価可能な知見が得られなかった										
PGME A	NOAEL ※PGME の知見	吸入	823	ヒト	眼の刺激	1	1	1	10	82.3	Stewart et al (1970), Emmen et al (1999),(2003)
MMB	評価可能な知見が得られなかった										
エチルベンゼン	NOAEL	吸入	1302	ラット	聴覚閾値の増大、外有毛細胞の減少	1	1	2.5	10	52.1	Cappaert et al (2000)
	BMCL _{1S} D	吸入	669.5	ラット	聴覚閾値の増大	1	1	2.5	10	26.8	Cappaert et al (2000)
スチレン	NOAEL	吸入	213	ヒト	眼や喉の刺激、神経行動学的影響	1	1	1	10	21.3	Stewart et al (1968), Ska et al (2003)
パラジクロロベンゼン	NOAEL	吸入	90	ヒト	眼や喉の刺激	1	1	1	10	9.0	Hollingsworth et al (1956)

表 2-9 室内環境汚染物質の ChRfC 一覧 (慢性影響)

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				ChRfC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	キー研究
						1	2	3	4		
PGME	NOAEL	吸入	1107	ラット	肝細胞の変性による好酸球性病巣の増加	1	1	10	10	1977	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)
DEGM E	NOAEL	吸入	1060	ラット	体重、臓器重量、組織検査、血液パラメータなどで影響が観察されなかった	1	2	10	10	946	Miller et al (1985)
DEGE E	NOAEL	吸入	1100	ラット	全身影響	1	6	10	10	327	Hardy et al (1997)
	NOAEL	吸入	90	ラット	上気道の刺激	1	6	2.5	10	107	Hardy et al (1997)
PGME A	LOAEL	吸入	1650	マウス	嗅上皮の変性	10	6	2.5	10	196	Miller et al (1984)
	NOAEL ※PGME の知見	吸入	1650	ラット	肝細胞の変性による好酸球性病巣の増加	1	1	10	10	2946	Ciezlak et al (1998), Spencer et al (2002)
MMB	NOAEL	経口	250	ラット	血液学的影響	1	2	10	10	4167	Unnamed (2017)
エチル ベンゼ ン	NOAEL	吸入	330	ラット	肝細胞の合胞体変性、下垂体前葉の過形成	1	1	10	10	589	NTP (1999)
	LOAEL	吸入	868	ラット	聴器毒性 (コルチ器の外有毛細胞の減少)	10	2	2.5	10	372	Gagnaire et al (2007)
スチレ ン	NOAEL	吸入	17	ヒト	色覚異常	5 [†]	1	1	10	81	Kishi et al (2001), Benignus et al (2005)
パラジ クロロ ベンゼ ン	NOAEL	吸入	120	ラット、マウス	雌ラットの嗅上皮の変性、雄マウスの精巣の鉍質沈着	1	1	10	10	214	Aiso et al (2005), JBRC (1995)

* 吸入 (mg/m^3). 経口 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$). 経口換算では体重 50kg 及び呼吸量 $15 \text{ m}^3/\text{day}$ を用いた

** UF1: LOAEL to NOAEL extrapolation (または severity of effects) . UF2: Extrapolation across durations. UF3: Interspecies extrapolation UF4: Intraspecies extrapolation.

† IARC がグループ 2A に分類したことから重大影響 (発がん性) の係数を適用

※エチルベンゼンの ChRfC に関しては、Gagnaire et al (2007) の実験が 13 週間であることから、2 年間の実験である NTP (1999) から導出した ChRfC の双方からリスク評価値を判断すべきと考える。

表 2-10 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)

		アセスメント係数	
種間差	体重あたりの代謝の差	全身影響	局所影響
	残りの種間差	AS ^{a,b} 2.5	1 ^f 2.5 ^g
種内差	労働者	5	5
	一般人	10 ^c	10 ^c
曝露期間の差	亜急性から亜慢性への外挿	3	3 ^h
	亜慢性から慢性への外挿	2	2 ^h
	亜急性から慢性への外挿	6	6 ^h
曝露経路の差			
量反応関係への懸念、 影響の重大性	量反応関係データの信頼性 (NOAEL が得られていないなど)、重大な影響 への懸念 (発がん影響など)	1 ^d	1 ^d
データベースの質	不完全なデータ	1 ^d	1 ^d
	選ぶべきデータの信頼性	1 ^e	1 ^e

a: ラットでは 4 (表 2-11 参照)。 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。 f: 皮膚、眼、消化管における膜組織だけの破壊による影響。 g: 局所的な代謝を通じた皮膚、眼、消化管への影響、気道への影響。 h: 気道への影響

表 2-11 ヒトへの外挿に用いる allometric scaling (AS) factor

種	体重 (kg)	AS factor
ラット	0.250	4
マウス	0.03	7
ハムスター	0.11	5
モルモット	0.8	3
ウサギ	2	2.4
サル	4	2
イヌ	18	1.4

(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.