

令和元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検討が進められている。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。ドイツ連邦環境庁は今年度、二酸化窒素の指針値を改正し、1, 2-ジクロロエタンの指針値を新たに設定した。欧州連合では、フタル酸エステル類に対する規制が 2020 年 7 月から REACH で強化される。フタル酸エステル類は多くの製品で利用されており、揮発性が低いことから準揮発性有機化合物 (SVOC) に分類され、室内では吸入、経口、経皮の多経路多媒体曝露を生じることから、フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP)、フタル酸ジ-イソブチル (DiBP)、フタル酸ベンジルブチル (BBzP)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) は室内用途で全面的に規制される。また、DBP、BBzP、DEHP、フタル酸ジ-イソノニル (DINP) には共通の生殖毒性を有すると考えられることから、これらの 4 つのフタル酸エステルを対象としたグループ TDI (グループ耐容一日摂取量) が欧州食品安全庁 (EFSA) から提案された。これら 4 つの物質の総量 (共存曝露) を規制することが目的である。以上のように、欧州連合では、単一の物質を対象とした規制から、多経路多媒体曝露や類似した毒性を有する複数の物質の共存曝露を考慮した健康リスク評価およびリスク管理を導入するようになってきた。このことは、化学物質の規制において、大きな転換期になると考えられる。

ハザード情報に関しては、初期リスク評価で選定された酢酸エチル、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、また既存指針値 4 物質として、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ダイアジノン、フェノブカルブ、また暫定指針値提案中 1 物質のノナナール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。既存指針値 4 物質のフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ダイアジノン、フェノブカルブ、また暫定指針値提案中 1 物質のノナナールともに、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公表された新たな知見はなかった。一方、指針値策定以前の知見ではあるが、データの信頼性やリスク評価を行う上での取扱いについて検討が必要と考えられる知見が見いだされた。室内濃度指針値の見直しの際にはこれらの知見が活用できる可能性が示唆された。特にノナナールについては、提案中の暫定指針値を見直す上で重要と考えられる知見が得られた。

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(SVOC)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と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本部(WHO本部)、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とりまとめた。特に、各物質の評価値の導出に必要なエンドポイント及びNOELやLOEL等の情報収集を行った。

2019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3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における指針値の見直しに利用可能となる。

2019年度の調査対象物質は、初期リスク評価で選定された新規3物質として、酢酸エチル(CAS 141-78-6)、酢酸ブチル(CAS 123-86-4)、メチルイソブチルケトン(CAS 108-10-1)、また既存指針値4物質として、フタル酸ジ-n-ブチル(CAS 84-74-2)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(CAS 117-81-7)、ダイアジノン(CAS 333-41-5)、フェノブカルブ(CAS 3766-81-2)、また暫定指針値提案中1物質としてノナナール(CAS 124-19-6)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、LOAELに対する不確実係数、種差、個体差に対する不確実係数について、感受性、作用機序、体内動態等を詳細に評価し、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うものであり、特定の個人のプライバシーに係わるような情報を取り扱うものではない。資料の収集・整理にあたっては、公平な立場をとり、事実のみにもとづいて行う。本研究は、動物実験および個人情報扱うものではなく、研究倫理委員会などに諮る必要のある案件ではないと判断している。

C. 研究結果及び考察

C.1 諸外国の室内空気質規制

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

WHOは、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、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空気質

ガイドラインを現在検討中と報告していた。これまでのところ、その後の進捗状況等の情報は公表されていない。

2019年度以降に公表された諸外国の室内空気質ガイドラインを調査した結果、ドイツ連邦環境庁は、二酸化窒素の指針値Iとして80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (60分値)を設定した。この値は、喘息患者の気道炎症をエンドポイントとして設定されている。二酸化窒素については、1998年に30分値として350 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、8時間値として60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の室内指針値を設定しており、その後の知見を踏まえて今回改正された。また、1,2-ジクロロエタンについては、雌ラットにおける乳腺腫瘍に対して閾値無し線形モデルを適用し、100万分の1の過剰発がんリスクに対応する濃度として0.37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を室内空気指針値に設定した。

フランス環境労働衛生安全庁(ANSES)とカナダ保健省では、2019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。

欧州連合では、フタル酸エステル類に対する規制が強化される。欧州連合は、RoHS指令に続き、REACHにおいて、DnBP、DiBP、BBzP、DEHPの1つ以上を0.1wt%以上含む全ての成形品(フタル酸エステル類で可塑化された材料)について、欧州の市場に導入することを2020年7月7日から規制する決定を行った。産業用、農業用あるいは屋外使用品は規制対象外となっており、室内用途は全面的に規制される。

また、欧州食品安全庁(EFSA)は、DBP、BBzP、DEHP、DINPには共通の生殖毒性を有すると考えられることから、これらの4つのフタレートを対象としたグループTDI(グループ耐容一日摂取量)を2019年2月に提案した。これら4つの物質の総量(共存曝露)を規制することが目的である。DEHP等価濃度換算で50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ をグループTDIの提案値としている。

WHOの国際がん研究機関(IARC)による発がん性分類のアップデートのうち、2018年度以降における室内空気汚染関連物質のアップデートをレビューした。スチレンが発がん性分類2B(ヒトに対して発がん性があるかもしれない)から2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある)に格上げとなっている。また、接着剤や塗

料等に使用されるアクリル酸エステル類の発がん性分類がアップデートされており、引き続き検討予定となっている。

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、酢酸エチル (CAS 141-78-6)、酢酸ブチル (CAS 123-86-4)、メチルイソブチルケトン (CAS 108-10-1)、また既存指針値 4 物質として、フタル酸ジ-n-ブチル (CAS 84-74-2)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (CAS 117-81-7)、ダイアジノン (CAS 333-41-5)、フェノブカルブ (CAS 3766-81-2)、また暫定指針値提案中 1 物質としてノナナール (CAS 124-19-6) に関する急性影響と慢性影響のキー研究を選定した (表 2-14、表 2-15)。但し、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フェノブカルブ、ノナナールについては、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 2-14、表 2-15)。

既存指針値 4 物質のフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ダイアジノン、フェノブカルブでは、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公表された新たな知見はなかった一方で、指針値策定以前の知見ではあるが欧州の当局等での活用状況も参考にしつつ、データの信頼性やリスク評価を行う上での取扱いについて検討が必要と考えられる知見が見いだされた。

フタル酸ジ-n-ブチルにおいて、2019 年に改正された室内濃度指針値では、ラットの経口投与の実験結果が用いられていたが、欧州連合やドイツの DFG (労働者を対象とした労働現場の許容濃度 MAK を設定している機関) では、Gamer ら(2000)によるラットの吸入曝露実験が用いられており、この実験結果からは、鼻腔組織の変性をエンドポイントとした 1.2 mg/m^3 の LOAEL が報告されている。

フタル酸ジ-2-エチルヘキシルにおいても、2019 年に改正された室内濃度指針値では、ラ

ットの経口投与の実験結果が用いられていたが、2019 年に米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) が検討している評価書では、Kurahashi ら (2005) と Ma ら(2006)によるラットの吸入曝露実験が用いられており、この実験結果からは、雄の精嚢重量の増加、雌の早熟化をエンドポイントとした 5 mg/m^3 の LOAEL が報告されている。

室内濃度指針値は、室内空気中の濃度であるため、吸入曝露の実験結果が本来は優先される。しかしフタル酸ジ-n-ブチルとフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの現行の指針値は、経口曝露の実験結果を吸入曝露に換算して導出されている。今回の調査結果を踏まえると、フタル酸ジ-n-ブチルとフタル酸ジ-2-エチルヘキシルについては、本調査で見いだされたラットの吸入曝露の知見を用いると、2019 年に改正された室内濃度指針値よりもさらに低い指針値を検討することが可能となる可能性が示唆される。

ダイアジノンでは、2001 年の室内濃度指針値で採用した知見(MRID 40815002)以降に報告された知見(MRID 41557402)が新たにみつかった。この知見では、ラットの吸入曝露実験結果から、30%程度の赤血球 AChE 活性阻害をエンドポイントとした 1.57 mg/m^3 の NOAEL が報告されている。MRID 40815002 には不明な点が指摘されており、MRID 41557402 を用いた指針値の見直しができる可能性が示唆される。

フェノブカルブにおいて、2002 年の室内濃度指針値では、ラットの経口投与の実験結果が用いられていた。しかし本調査によると、環境省が吸入曝露実験の結果を保有しており、農薬の空中散布の評価書で用いていた。環境省(1998)によるラットの吸入曝露実験からは、脳の AChE 活性阻害をエンドポイントとした 5 mg/m^3 の LOAEL が報告されている。室内濃度指針値は、室内空気中の濃度であるため、フェノブカルブにおいても、吸入曝露の実験結果を優先すると、現行の室内濃度指針値よりもさらに低い指針値を検討することができる可能性が示唆される。

次に、現時点では暫定指針値が提案された

ままの状態となっているノナナールについて検討を行った。ノナナールについては、ノナナールで実験が行われた毒性試験の報告はないが、諸外国ではブタナール、ペンタナール、ドカナールの実験結果が採用されている。その中で、ドイツ連邦環境庁がノナナールを含む炭素数4~11の非環式アルデヒド類の室内空気質ガイドラインの設定に採用した Union Carbide Corporation. (1979,1980)の知見がキー研究と思われた。ラットとイヌの吸入曝露実験からは、鼻腔の扁平上皮化生をエンドポイントとして363 mg/m³のLOAELが報告されている。従って、この知見は提案中の暫定指針値を見直す上で重要と思われる。

以上より、既存指針値4物質および暫定値1物質については、これらの知見に基づいた室内濃度指針値の見直しが可能である可能性が示唆された。

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、今年度は二酸化窒素の指針値を近年の新たな知見に基づいて改正した。また、1,2-ジクロロエタンの指針値を新たに設定した。一方、フランスとカナダでは、今年度新たに設定された指針値はなかった。

なお、欧州連合では、フタル酸エステル類に対する規制が2020年7月からREACHで強化される。フタル酸エステル類は多くの製品で利用されており、揮発性が低いことから準揮発性有機化合物(SVOC)に分類され、室内では吸入、経口、経皮の多経路多媒体曝露を生じることから、フタル酸ジ-n-ブチル(DnBP)、フタル酸ジ-イソブチル(DiBP)、フタル酸ベンジルブチル(BBzP)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)は室内用途で全面的に規制される。また、DBP、BBzP、DEHP、フタル酸ジ-イソノニル(DINP)には共通の生殖毒性を有すると考えられることから、これらの4つのフタル酸エステルを対象とした

グループTDI(グループ耐容一日摂取量)が欧州食品安全庁(EFSA)から提案された。これら4つの物質の総量(共存曝露)を規制することが目的である。以上のように、欧州連合では、単一の物質を対象とした規制から、多経路多媒体曝露や類似した毒性を有する複数の物質の共存曝露を考慮した健康リスク評価およびリスク管理を導入するようになってきた。このことは、化学物質の規制において、大きな転換期になると考えられる。

ハザード情報に関しては、初期リスク評価で選定された酢酸エチル、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、また既存指針値4物質として、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ダイアジノン、フェノブカルブ、また暫定指針値提案中1物質としてノナナール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。フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フェノブカルブ、ノナナールについては、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。

既存指針値4物質のフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ダイアジノン、フェノブカルブ、また暫定指針値提案中1物質のノナナールともに、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公表された新たな知見はなかった一方で、指針値策定以前の知見ではあるが、データの信頼性やリスク評価を行う上での取扱いについて検討が必要と考えられる知見が見いだされた。特にノナナールについては、提案中の暫定指針値を見直す上で重要と考えられる知見が得られた。

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, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>, 2020.
- 2) Araki A, Azuma K, et al. Occupational exposure limits for cumene, 2,4-dichlorophenoxy acetic acid, silicon carbide whisker, benzyl alcohol, and methylamine, and carcinogenicity, occupational sensitizer, and reproductive toxicant classifications. *J Occup Health*; 61(4): 328–330, 2019.
- 3) 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. *室内環境*; 22(2), 203–208, 2019.
- 4) 東 賢一. 今後の室内化学物質汚染. *空気清浄*; 57(2), 15–20, 2019.
- 5) 東 賢一. 室内化学物質汚染の現状と対策. *クリーンテクノロジー*; 30(2), 41–45, 2020.

2. 書籍

- 1) Azuma K. *Guidelines and Regulations for Indoor Environmental Quality, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer, Singapore, pp.303–318, 2019.
- 2) 東 賢一. [対策] 室内汚染対策／室内環境指針値、[物質編] マンガン及びその化合物. *大気環境の事典*. 朝倉書店, 東京, 2019.
- 3) 東 賢一. WHO、諸外国の空気質ガイドライン. 最新の抗菌・防臭・空気質制御技術. *テクノシステム*, 東京, 2019.

3. 学会発表

- 1) 東 賢一. 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー, 京都, 2019年9月1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、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、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空気質ガイドラインを現在検討中と報告していた（WHO, 2018）。これまでのところ、その後の進捗状況等の情報は公表されていない。

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、1,2-ジクロロエタン（IRK, 2019a）と二酸化窒素であった（IRK, 2019b）であった。二酸化窒素については、1998年に30分値として350 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、8時間値として60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の室内空気質ガイドラインが設定されており、その後の知見を踏まえて今回改正された。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（2018年度分担報告書以降）

| 物質 | アセスメントの概要 | 指針値 | キー研究 |
|----------------------------------|---|---|--|
| 1,2-ジクロロエタン (107-06-2) (2019) | F344 雌ラットにおける乳腺腫瘍に対して閾値無しの線形モデルを適用し、BMC ₁₀ として36.6 mg/m^3 を導出。 | 100万分の1の過剰発がんリスクに対応する濃度として0.37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Nagano et al (2006), AGS (2015), ECHA-RAC (2015) |
| 二酸化窒素 (10102-44-0) (2019) | 喘息患者の気道炎症に対するLOELとして0.5 mg/m^3 を導出、これをLOAELに換算するために係数3を用いてLOAELとして1.5 mg/m^3 とした。指針値IIについては係数として個体差3、子どもの呼吸量2を適用。指針値IではさらにLOAELからNOAELの係数として3を適用。 | <ul style="list-style-type: none"> 指針値II (LOAELから導出) 0.25 mg/m^3 指針値I (LOAELから導出) 0.08 mg/m^3 | WHO (2013), etc |

※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、RW I と RW II 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。RW I は、RW II に不確実係数 10 を除した値、つまり RW II 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。RW I 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、RW I 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, 2019)。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。

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, 2019)。

5. 欧州連合におけるフタル酸エステル類の規制強化

1) RoHS 及び REACH 規制

近年、室内ダスト中のフタル酸エステル類と子どもの喘息やアレルギーとの関連性が報告されている。フタル酸エステル類は、プラスチックを柔らかくする材料として、主に塩化ビニル樹脂に使用されてきた。室内では、壁紙、床材、テーブルクロス、電線被覆材、子供用玩具などにフタル酸エステル類を使用した製品がある。近年、フタル酸エステル類の室内濃度と成人の尿中代謝物濃度との関連性が示唆されており、室内におけるフタル酸エステル類への曝露の重要性が指摘されている (東, 2014)。

室内ダスト中の化学物質に関しては、測定方法の標準化が容易ではなく、室内ダスト中の化学物質に対する基準値を設定している諸外国はみあたらない。しかしながら、室内で多くの製品に利用され、経気道、経口、経皮といった複数の曝露経路がある物質については、発生源対策が重要となる。そこで欧州では、電子・電気機器における特定有害物質の使用制限に関する欧州連合 (EU) による指令である RoHS 指令において、2015 年 6 月よりフタル酸エステル類の 4 物質 (DEHP、BBP、DBP、DIBP) が規制対象として正式に追加された (European Union, 2015)。EU 加盟国は、2016 年 12 月 31 日までに上記指令に対応する国内法の整備が求められる。各物質の最大許容濃度は、DEHP が 0.1wt% (重量%)、BBP が 0.1wt%、DBP が 0.1wt%、DIBP が 0.1wt% となっている。一般的に、プラスチックに対するフタル酸エステル類の含有量は、数%から数十%必要であるため、0.1wt%の基準は実質的には使用禁止に相当する措置である。カテゴリ 8 および 9 以外の電気・電子機器は 2019 年 7 月 22 日以降上市分から、カテゴリ 8 および 9 の医療機器、監視制御機器は 2021 年 7 月 22 日以降の上市分から適用が開始される。

EU はその後、4 種のフタル酸エステル類に関する再評価を行った結果、EU の REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals: 化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則) において規制することを決定した (European Union, 2018)。具体的には、DnBP、DiBP、BBzP、DEHP の 1 つ以上を 0.1wt% 以上含む全ての成形品 (フタル酸エステル類で可塑化された材料) について、欧州の市場に導入することを 2020 年 7 月 7 日から規制することとした。ここでの可塑化された成形品には、塩化ビニル樹脂、塩化ビニリデン樹脂、酢酸ビニル樹脂、ウレタン樹脂、その他の樹脂 (シリコーンゴムと天然ラテックスコーティングを除く)、表面コーティング材、滑り止めコーティング材、仕上げコーティング材、ステッカー、印刷材、接着剤、シーラント、塗料、インクが含まれる。但し、ヒトの粘膜に接触しない、またはヒトの皮膚と長時間接触 (1 日あたり 10 分を超える持続的な接触、または 1 日あたり 30 分以

上の断続的な接触) しないことを条件とした産業用、農業用あるいは屋外使用品は規制対象外となっている。なお、自動車と航空機用途に関しては、少し遅れて 2024 年 1 月 7 日から規制が実施される。

一般的に、プラスチックに対するフタル酸エステル類の含有量は、数%から数十%必要であるため、0.1%の基準は実質的には使用禁止に相当する措置である。室内で多くの製品に利用され、吸入、経口、経皮といった複数の曝露経路がある物質については、発生源対策が重要となる。

2) 欧州食品安全庁 (EFSA) によるグループ TDI の提案

EFSA は、DBP、BBzP、DEHP には共通の生殖毒性 (胎児のテストステロンの減少) が観察され、DINP についても同様にテストステロンへの影響を受けると考えられることから、DBP、BBzP、DEHP、DINP の 4 つのフタレートを対象としたグループ TDI (グループ耐容一日摂取量) を 2019 年 2 月に提案した (EFSA, 2019)。これら 4 つの物質の総量 (共存曝露) を規制することが目的である。DEHP 等価濃度換算で 50 µg/kg/day をグループ TDI の提案値としている (表 1-2)。以下の式で DEHP 等価濃度が算出される。

$$\text{DEHP 等価濃度} = \text{DEHP} \times 1 + \text{DBP} \times 5 + \text{BBzP} \times 0.1 + \text{DINP} \times 0.3$$

表 1-2 EFSA による 4 つのフタル酸エステル類に対するグループ TDI

| | TDI (µg/kg/day) | 等価係数 |
|------|-----------------|------|
| DBP | 10 | 5 |
| BBzP | 500 | 0.1 |
| DEHP | 50 | 1 |
| DINP | 150 | 0.3 |

6. 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。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。このシンポジウムの内容の一部は、査読付き論文として国際雑誌「International Journal of Hygiene and Environmental Health」に掲載される。日本の状況については、分担研究者の東らが論文を作成した。以下に現在までに公表されている論文を示す。

- Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. Int J Hyg Environ Health 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>, 2020.
- Wolkoff P. Indoor air chemistry: Terpene reaction products and airway effects. Int J Hyg

Environ Health 225, 113439, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113439>, 2020.

- Salthammer T. Emerging indoor pollutants. Int J Hyg Environ Health 224, 113423, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113423>, 2020.

2) フランス環境労働衛生安全庁 (ANSES) による室内ダスト中化学物質のガイドライン検討のための国際ワークショップ

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9月に非公開の国際ワークショップ「Technical workshop on reference values for indoor dust」をパリで開催した。分担研究者の東は、健康リスク評価の専門家として招聘されて本ワークショップに出席した。

ANSES では、フタル酸エステル類と鉛のガイドラインの検討を行っており、本ワークショップでの議論を踏まえてさらに検討中である。

7. WHO の国際がん研究機関 (IARC) による発がん性分類のアップデート (2018 年度以降)

室内空気汚染物質に関連する IARC による発がん性分類のアップデートを表 1-3 に示す。接着剤や塗料等に使用されるアクリル酸エステル類の発がん性分類がアップデートされており、引き続き検討予定となっている。

表 1-3 室内空気汚染物質に関連する発がん性分類のアップデート (2018 年度以降)

| 物質 | 改正前 | 改正または新設 | 発表時期 | Monographs |
|---------------------|-------------|---------|----------------|------------|
| ベンゼン | 1 (1979 年) | 1 | 2017 年 10 月 | Vol. 120 |
| スチレン | 2B (2002 年) | 2A | 2018 年 4 月 | Vol. 121 |
| アクリル酸-2-エチル ヘキシル | 3 (1994 年) | 2B | 2018 年 6 月 | Vol. 122 |
| アクリル酸メチル | 3 (1999 年) | 2B | 2018 年 6 月 | Vol. 122 |
| アクリル酸エチル | 2B (1999 年) | 2B | 2018 年 6 月 | Vol. 122 |
| N,N-ジメチルアセト アミド | — | 2B | 2018 年 11 月 | Vol. 123 |
| メタクリル酸グリシ ジル | — | 検討予定 | 2019 年 11 月 WG | Vol. 125 |
| アクロレイン | 3 (1995 年) | 検討予定 | 2020 年 11 月 WG | Vol. 128 |

参考文献

AGS (2015) TRGS 910. Begründung zu 1,2-Dichlorethan in TRGS 910 (Fassung vom 25.9.2015). https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-1-2-Dichlorethan.pdf?__blob=publicationFile&v=2

ANSES (2019) 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 17 December 2019.

ECHA-RAC (2015) Application for Authorisation: Establishing a Reference Dose Response Relationship for Carcinogenicity of 1,2-Dichlorethane, RAC/33/2015/09. https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/rac_33_dose_response+_1_2dichloroethane_en.pdf.

- EFSA (2019). Draft update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzylphthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials, Draft scientific opinion: Public Consultation on EFSA's draft assessment of five phthalates used in plastic food contact materials. European Food Safety Authority, Parma. <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/190221> (access on 17 December, 2019)
- European Union (2015) COMMISSION DELEGATED DIRECTIVE (EU) 2015/863 of 31 March 2015. Official Journal of the European Union, L 137/10-12.
- European Union (2018) Commission Regulation (EU) 2018/2005 of 17 December 2018. Official Journal of the European Union, L 322/14.
- Nagano K, Umeda Y, Senoh H, Gotoh K, Arito H, Yamamoto S, Matsushima T (2006) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J Occup Health* 48:424–436.
- Health Canada (2019) 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 17 December 2019.
- IRK (2019a) Gesundheitliche Bewertung von 1,2-Dichlorethan (1,2-DCE) in der Innenraumluft, Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte. *Bundesgesundheitsblatt* 62:114–117.
- IRK (2019b) Richtwerte für Stickstoffdioxid (NO₂) in der Innenraumluft, Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte. *Bundesgesundheitsblatt* 62:664–676.
- WHO (2013) Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project. Technical report. World Health Organization. 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/>

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>

- ・ 酢酸エチル (CAS 141-78-6)
- ・ 酢酸ブチル (CAS 123-86-4)
- ・ メチルイソブチルケトン (CAS 108-10-1)
- ・ フタル酸ジブチル (CAS 84-74-2)
- ・ フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (CAS 117-81-7)
- ・ ノナナール (CAS 124-19-6)
- ・ ダイアジノン (CAS 333-41-5)
- ・ フェノブカルブ (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

| No | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| 物質名 (CAS No.) 評価機関 | 酢酸エチル (141-78-6) | 酢酸ブチル (123-86-4) | メチルイソ ブチルケトン (108-10-1) | フタル酸 ジブチル (84-74-2) | フタル酸-2- エチルヘキシル (117-81-7) | ノナナール (124-19-6) | ダイアジノン (333-41-5) | フェノブカルブ (3766-81-2) |
| 厚労・室内空気 | × | × | × | ● 2019 | ● 2019 | ● 2002 | ● 2001 | ● 2002 |
| WHO Air (Europa) | × | × | × | × | × | × | × | × |
| WHO Air (Global) | × | × | × | ● 2000 | × | × | × | × |
| WHO Indoor Air | × | × | × | × | × | × | × | × |
| WHO Drinking Water | × | × | × | × | ● 1996 | × | × | × |
| IPCS EHC | × | × | ○ 1990 | ● 1997 | ○ 1992 | × | ○ 1998 | ○ 1986 |
| IPCS CICAD | × | ● 2005 | × | × | × | × | × | × |
| IARC | × | × | ○ 2011 2B | × | ○ 2011 2B | × | ○ 2015 2A | × |
| JECFA | ○ 1967 | ○ 1998 | × | × | × | ● 1984 | × | × |
| JMPR | × | × | × | × | × | × | ● A/C 2016 | × |
| US EPA (IRIS) | ● 1987 | × | ● 2003 | ● 2006 | ● (C, SF) 1987 | × | × | × |
| USEPA (AEGs) | × | × | × | × | × | × | × | × |
| US EPA (PPRTR) | ● 2013 | × | ● 2017 | × | × | × | × | × |
| US EPA (RED) | × | × | × | × | × | × | ● 2016 | × |
| US EPA (Inert Reassessment) | ○ 2006 | × | × | × | × | × | × | × |
| VCCEP (自主プログラム) | × | × | × | × | × | × | × | × |
| ATSDR | × | × | × | ● A (経口) 2001 | ● A (経口)/C 2019 | × | ● 2008 | × |
| CalEPA | × | × | × | × | ● (C, SF) 1997 | × | × | × |
| テキサスEPA | × | ● A/C 2015 | × | × | × | × | × | × |
| ミシガンEPA | ● 2015 | ● 2015 | ● 2015 | ● 2015 | ● (C, SF) 2015 | × | ● 2015 | × |
| ミネソタ州 | × | × | × | ● 2015 | ● A/C 2015 | × | × | × |
| AGIH | ● 2001 | ● A/C 2001 | ● A/C 2009 | ● 2001 | ● 2001 | × | ● 2002 | × |
| EUリスク評価 | × | × | × | ● 2004 | ● 2008 | × | × | × |
| EU INDEX Project | × | × | × | × | × | × | × | × |
| EU LCI | × | ○ 2013 | ● 2016 | × | × | ● 2013 | × | × |
| EU ECHA (DNEL) | ● A/C | ● A/C | ● A/C | ● | ● | ● | × | × |
| EU SCOEL | ● A/C 2008 | ● A/C 2017 | ● A/C 1991 | ● 2016 | × | × | × | × |
| EU EFSA | ○ 2012 | ○ 2012 | ○ 2012 | ● 2019 | ● 2019 | ● 2013 | ● A/C 2006 | × |
| IUCLID | ○ 2000 | ○ 2000 | ○ 2000 | ○ 2000 | ○ 2000 | × | ○ 2000 | × |
| SIDS | ○ 2002 | ○ 2001 | ○ 2009 | EU評価書 | EU評価書 | × | × | × |
| 独・室内空気 | ● 2014 | × | ● 2013 | × | × | ● 2009 | × | × |
| 独・AGOEF | ● 2013 | ● 2013 | ● 2013 | ● 2013 | × | ● 2013 | × | × |
| 独・DFG (MAK) | ● 2016 | ● 1997 | ● 1996 | ● 2009 | ● 2014 | × | ● 1995 | × |
| 独・TRGS (AGW) | × | ● A/C 2012 | × | × | × | × | × | × |
| オランダ | × | ● 1996 | × | ● 2001 | ● 2001 | × | × | × |
| 仏・ANSES (毒性参照値) | ● 2015 | ● 2017 | × | ● 2008 | ● 2012 | × | × | × |
| オーストリア 室内空気 | × | × | × | × | × | × | × | × |
| デンマーク | × | × | ● 2017 | ● 2017 | ● 2017 | ● 2004 | × | × |
| オーストラリア | ○ 2014 | ○ 2014 | ○ 2016 | ● 2013 | ● 2010 | × | ● A/C 2011 | × |
| カナダ | × | × | × | ● 1994 | ● 1994 | × | ● A/C 2016 | × |
| カナダ室内空気 | × | × | ● 2017 | × | × | × | × | × |
| オンタリオ州 | ○ 2012 | ○ 2012 | ● 2001 | ○ 2012 | ○ 2012 | × | ○ 2012 | × |
| アルバータ州 | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 日本産衛学会 | ● 1995 | ● 1994 | ● 1984 | ● 1996 | ● 1995 | × | ● 1989 | ● 1989 |
| 食品安全委員会 | × | × | × | ● 2014 | ● 2013 | × | ● A/C 2017 | ● 2013 |
| 環境省・初期評価 | ● 2012 | ○ 2002 | ● 2008 | ● 2002 | ● 2002 | × | × | × |
| 厚労省・リスク評価 | × | × | ● 2018 | × | ● 2013 | × | × | × |
| NITE・初期評価 | × | × | × | ● 2005 | ● 2005 | × | × | × |
| 学術雑誌等 | ○ 2008 | ○ 2008 | ○ 2018 | ○ 2017 | ○ 2017 | ○ 2004 | ● 2018 | ● 2018 |

●：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、×：情報なし（赤字は過去に報告済み）

A：急性（acute、STEL等含む）、C又は無印：慢性（chronic、TLV-TWA等含む）、SF：発がん性（slope factor）、

灰色網掛：吸入曝露評価

1. 酢酸エチル (CAS 141-78-6)

急性毒性、反復曝露の一般毒性に関する知見は得られているが、生殖発生毒性、遺伝子傷害性、発がん性については十分な知見は得られていない。

国内外の評価機関において設定された酢酸エチルの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-2に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-3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 Christoph ら(2003)の実験結果が多く採用されており、体重増加の抑制がエンドポイントに採用されていたが、有意差を認めた reduced body weight の曝露群と reductions in body weight gain 群の曝露群が異なっており、結果として NOAEL/LOAEL と判断が分かれた。また、Christoph ら(2003)は鼻腔の組織検査結果を報告していない点も問題と思われた。

急性のリスク評価値では、Kleinbeck ら(2008)の試験結果が採用されていた。

表2-2 有害性評価結果（慢性曝露） 酢酸エチル その1

| ファイル番号 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 10 | 11 | 12 |
|--------------|---|---|--|---|--|---|---|---|
| 評価機関等 | ACGIH | EU SCOEL | 独・室内空気 | AGÖF 室内空気 | 環境省・初期評価 | US EPA (PPRTR) | ミシガン州 EPA | EU ECHA (DNEL) |
| 評価年 | 1946 | 2008 | 2014 | 2013 | 2012 | 2013 | 2015 | — |
| キー研究 | Nelson ら(1943) | Kleinbeck ら(2008) | Study report (1998) | — | Christoph ら(2003) Hansen (1996) | Christoph ら(2003) | Christoph ら(2003) | EU SCOEL |
| 動物種 | ヒト | ヒト | ラット | ヒト | ラット | ラット | ラット | — |
| 曝露状況 | 各種濃度を3~5分吸入(許容の有無を質問) | 2~800 ppm×4時間 | 13週間 (6時間/日×5日/週) | — | 13週間 (6時間/日×5日/週) | 13週間(98日間) (6時間/日×5日/週) | 13週間(98日間) (6時間/日×5日/週) | — |
| エンドポイント | 刺激(と臭い) | 刺激 | 嗅上皮の変性 | 臭気 | 体重増加の抑制 嗅上皮の変性 | 体重増加の抑制 | 体重増加の抑制 | 刺激 |
| N(L)OAEI | (LOAEL 400 ppm) | NOAEL 400 ppm | LOAEL 350 ppm (1,280 mg/m ³) | — | LOAEL 350 ppm | NOAEL 350 ppm | NOAEL 350 ppm | TLV-TWA 200 ppm (734 mg/m ³) |
| 連続曝露補正 | — | — | UF 5.6として考慮 (24/6×7/5) | — | 350×6/24×5/7 = 63 ppm (225 mg/m ³) | 350×6/24×65d/98d = 58 ppm (209 mg/m ³) | 350×6/24×65d/98d = 58 ppm (209 mg/m ³) | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | — | 1 | 1 | — |
| POD | (LOAEL 400 ppm) | NOAEL 400 ppm | LOAEL 1,280 mg/m ³ | 臭気閾値の10パーセント タイトル値 | 225 mg/m ³ | 209 mg/m ³ | 209 mg/m ³ | 734 mg/m ³ |
| 不確実係数 | — | 2 | 2,240 (UF 5.6, UF _S 2, UF _A 1, UF _H 10, UF _C 2, UF _L 10) | — | 10,000 (UF _A 10, UF _H 10, UF _S 10, UF _L 10) | 3,000 (UF _A 3, UF _{DB} 10, UF _H 10, UF _S 10) | 3,000 (UF _A 3, UF _{DB} 10, UF _H 10, UF _S 10) | 2 |
| リスク評価値 | TLV-TWA 400 ppm (1,440 mg/m ³) | TLV-TWA 200 ppm (734 mg/m ³) | RW I 0.6 mg/m ³ (1,280/2,240=0.57) | 23 µg/m ³ | 0.0225 mg/m ³ ≒ 23 µg/m ³ | 0.07 mg/m ³ | 0.07 mg/m ³ | 367 mg/m ³ |
| 備考 | | | RW II 値はUF _L 10を減じた6 mg/m ³ Study report (1998)はChristoph ら(2003)とHansen (1996)のデータを併せた内容と思われる。 | 90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention Value P 90)を丸めた値 | 実際にはMOEで評価しており、リスク評価値は算出していない。Christoph ら(2003)の reductions in body weight gain を評価に採用。 | 亜慢性 RfC は UFS 10 を減じた 0.7 mg/m ³ Christoph ら(2003)の reduced body weight を評価に採用。 | 左記(10番を引用)して設定 | 全身影響と局所影響の値が設定されているが、同じ値 |

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)

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

Kleinbeck S, Juran SA, Kiesswetter E, Schöper M, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C (2008) Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation of behavioural, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. Toxicol Lett 182: 102-109.

Study report (1998), unpublished. Cited in: ECHA [3] ([http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249/DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249_DISS-9d92d889-1dc0-13c8-e044-00144f67d249.html)) [ECHA [3] 独の根拠知見.pdf、独室内空気の根拠文献_OTSO558575.pdf、独室内空気の根拠文献

_88960000183.pdf、独室内空気の根拠論文の概要_Study D_Hardisty ら (1999) .pdf]

Christoph, G.R., J.F. Hansen and H.W. Leung (2003): Subchronic inhalation neurotoxicity studies of ethyl acetate in rats. *Neurotoxicology*. 24: 861-874.

Hansen, J.F. (1996): 90-day inhalation toxicity study with ethyl acetate in rats. Haskell Laboratory for toxicology and industrial medicine, E.I. du Pont de Nemours and Company. NTIS/OTS0558575.

文書番号

02 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, ETHYL ACETATE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.

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

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

05 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

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

10 USEPA (2013) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Ethyl Acetate (CASRN 141-78-6). EPA/690/R-13/013F, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

11 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Ethyl acetate.

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

表 2-2 有害性評価結果 (慢性曝露) 酢酸エチル その 2

| ファイル番号 | 13 | 14 | 15 |
|--------------|--|---|-------------------------------------|
| 評価機関等 | 独・DFG (MAK) | 仏・ANSES | 日本産業衛生学会 |
| 評価年 | 2016 | 2015 | 1995 |
| キー研究 | Kleinbeck ら(2008) | Christoph ら(2003) | Nelson ら(1943) |
| 動物種 | ヒト | ラット | ヒト |
| 曝露状況 | 2~800 ppm×4 時間 | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 各種濃度を 3~5 分吸入 (許容の有無を質問) |
| エンドポイント | 刺激 | 神経毒性 (行動活性 の低下) | 刺激と臭い |
| N(L)OAEI | LOAEL 400 ppm | NOAEL 750 ppm | (LOAEL 400 ppm) |
| 連続曝露補正 | — | $750 \times 6/24 \times 5/7$ = 134 ppm | — |
| dosimetry 補正 | — | 1 | — |
| POD | 400 ppm | 134 ppm | (LOAEL 400 ppm) |
| 不確実係数 | (2) | 75 (UF _A 2.5、UF _H 10、 UF _S 3) | (2) |
| リスク評価値 | 200 ppm (730 mg/m ³) | 6.4 mg/m ³ (134/75 = 1.79 ppm = 6.44 mg/m ³) | 200 ppm (720 mg/m ³) |
| 備考 | 以前の MAK 値(400 ppm)では軽度の刺激があったことから、半減して設定 | | 不確実係数の 2 は明記されていない |

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)

文書番号

13 DFG (2019) Ethyl acetate. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 4(4): 2027-2044.

14 ANSES (2015) On the validation of TRVs developed by the Berre petrochemical company as part of a quantitative assessment of the health risks associated with groundwater pollution in the commune of Berre l'Etang. Opinion of 4 May 2015 revised in July 2015 of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.

15 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1995) 酢酸エチル. 産業衛生学雑誌 37(4): 28-29.

表 2-3 急性影響に関する有害性評価 酢酸エチル

| ファイル番号 | 03 | 12 |
|--------------|--|---|
| 評価機関等 | EU SCOEL | EU ECHA (DNEL) |
| 評価年 | 2008 | — |
| キー研究 | Kleinbeck ら(2008) | EU SCOEL |
| 動物種 | ヒト | — |
| 曝露状況 | 2~800 ppm×4 時間 | — |
| エンドポイント | 感覚刺激 | 感覚刺激 |
| N(L)OAEL | NOAEL 400 ppm | TLV-TWA 200 ppm (734 mg/m ³) |
| 連続曝露補正 | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — |
| POD | NOAEL 400 ppm | 734 mg/m ³ |
| 不確実係数 | — | 1 |
| リスク評価値 | STEL(15 min) 400 ppm (1,468 mg/m ³) | 734 mg/m ³ |
| 備考 | | 全身影響と局所影響の値が設定されているが、同じ値 |

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）

2. 酢酸ブチル (CAS 123-86-4)

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

国内外の評価機関において設定された酢酸ブチルの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表 2-4 に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表 2-5 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、企業レポートの Bernard ら(1996)、それを投稿した David ら(2001)が多く採用されていた。しかし、オランダの評価書は NOAEL を 2,662 mg/m³ (550 ppm)、その他 (CICAD やテキサス州など) は NOAEL を 2,400 mg/m³ (500 ppm) としており、混乱がみられた。

急性のリスク評価値では、Iregren ら(1993)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） 酢酸ブチル その1

| ファイル番号 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 10 |
|--------------|--|--|--|---|---|--|
| 評価機関等 | IPCS CICAD | テキサス州 | ACGIH | AGÖF 室内空気 | オランダ | ミシガン州 |
| 評価年 | 2005 | 2015 | 2015 | 2013 | 2001 | 2015 |
| キー研究 | Bernard ら(1996) David ら(2001) | Bernard ら(1996) David ら(2001) | Iregren ら(1993) | — | Bernard ら(1996) | Bernard ら(1996) David ら(2001) |
| 動物種 | ラット | ラット | ヒト | ヒト | ラット | ラット |
| 曝露状況 | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 70~1,400 mg/m ³ 20 分、4 時間 | — | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) |
| エンドポイント | 体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死 | 体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死 | 刺激と臭気 | 臭気 | 体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死 | 体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死 |
| N(L)OAEL | NOAEL 500 ppm (2,400 mg/m ³) | NOAEL 500 ppm (2,400 mg/m ³) | LOAEL 147 ppm (700 mg/m ³) | — | NOAEL 550 ppm (2,662 mg/m ³) | NOAEL 500 ppm (2,400 mg/m ³) |
| 連続曝露補正 | 2,400×6/24×5/7 = 428.6 mg/m ³ | 500×6/24×5/7 = 89.28 ppm | — | — | — | 2,400×6/24×5/7 = 428.6 mg/m ³ |
| dosimetry 補正 | — | 1 | — | — | — | — |
| POD | 428.6 mg/m ³ | 89.28 ppm | LOAEL 147 ppm | 臭気閾値の 10 パーセント マイル値 | 2,662 mg/m ³ | 428.6 mg/m ³ |
| 不確実係数 | 1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S 10) | 90 (UF _A 3、UF _H 10、UF _S 1、UF _{DB} 3) | — | — | 18 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S 10) | 1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S 10) |
| リスク評価値 | 0.4 mg/m ³ | 4.7 mg/m ³ (89.28/90 = 0.99 ppm) | 50 ppm (238 mg/m ³) | 27 µg/m ³ | 150 mg/m ³ (2,662/18 = 147.9 ≒ 30 ppm) | 0.4 mg/m ³ |
| 備考 | 500 ppm は当初の目標設定濃度 | 上記は慢性参照値。これを 0.3 倍した値 (1.4 mg/m ³) を慢性健康影響のスクリーニング値としている | 10 秒間曝露の眼刺激閾値が 113 ppm であること(Cain ら 2009) を TLV 設定を支持する知見とした | 90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention Value P 90) を丸めた値 | 550 ppm は chamber 内のどこでも 500 ppm が達成できるように変更した目標設定濃度 | CICAD を基に設定 |

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）

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

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI. (2001): Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. *Food and Chem Toxicol.* 39: 877-886.
Iregren A, Löf A, Toomingas A, Wang Z. (1993): Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. *Am J Ind Med.* 24: 727-742.
Cain W, Schmidt R. (2009): Can we trust odor databases? Example of t- and n-butyl acetate. *Atmospheric Environment.* 43: 2591-2601.

文書番号

- 01 IPCS (2005) Concise International Chemical Assessment Document 6, BUTYL ACETATES. World Health Organization, Geneva.
- 02 TCEQ (2015) Development Support Document, n-Butyl Acetate, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 03 ACGIH (2016) Guide to Occupational Exposure Values, BUTYL ACETATES, ALL ISOMERS. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 04 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.
- 05 Health Council of the Netherlands (2001) n-, iso-, sec-, and tert-Butyl acetate. Health-based recommended occupational exposure limit, the Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment.
- 10 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, n-Butyl acetate.

表 2-4 有害性評価結果（慢性曝露） 酢酸ブチル その2

| ファイル番号 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|--------------|--|---|--|--|---|---|
| 評価機関等 | EU ECHA (DNEL) | EU SCOEL | 独・DFG (MAK) | 独・TRGS (AGW) | 仏 ANSES | 日本産業衛生学会 |
| 評価年 | — | 2017 | 1997 | 2012 | 2017 | 1994 |
| キー研究 | Bernard ら(1996) David ら(2001) | Iregren ら(1993) | Iregren ら(1993) | Bernard ら(1996) David ら(2001) | David ら(2001) | Nelson ら(1943) Iregren ら(1993) |
| 動物種 | ラット | ヒト | ヒト | ラット | ラット | ヒト |
| 曝露状況 | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 70~1,400 mg/m ³ 20 分、4 時間 | 70~1,400 mg/m ³ 20 分、4 時間 | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 200~300 ppm 3~20 分 |
| エンドポイント | 体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死 | 刺激 | 刺激と臭気 | 体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死 | 嗅上皮の変性 | 粘膜刺激 |
| N(L)OAEL | NOAEL 500 ppm (2,410 mg/m ³) | LOAEL 150 ppm (700 mg/m ³) | LOAEL 147 ppm | NOAEL 500 ppm | BMDL ₁₀ 2,778 mg/m ³ (556 ppm) | — |
| 連続曝露補正 | — | — | — | (500×6hr/8hr) | 2,778×6/24×5/7 = 496 mg/m ³ | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | 0.28 | — |
| POD | — | LOAEL 150 ppm | — | 375 ppm | 138.9 mg/m ³ | — |
| 不確実係数 | — | 3 | — | 6 (UF _S 2、UF _A ・UF _H 3) | 75 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _S 3) | — |
| リスク評価値 | 35.7 mg/m ³ (300×8/24×5/7×5/10 = 35.7 mg/m ³) | 50 ppm (241 mg/m ³) | 100 ppm (480 mg/m ³) | 62 ppm (300 mg/m ³) (375×1/6 = 62.5 ppm) | 2 mg/m ³ (138.9/5 = 1.85) | 100 ppm (475mg/m ³) |
| 備考 | 独の AGW (300 mg/m ³)をもとに設定。 労働者と一般集団の曝露状況の違い(8/24×5/7)と感受性の違い(5/10)で補正 | | 147 ppm でも刺激の訴えがあったことから、従来の MAK 値 (400 ppm)では不十分として値を下げた | | | 200 ppm の 3~5 分の曝露で刺激症状があり、150 ppm の 4 時間曝露は 15 ppm に比べると刺激性が大であったという結論から設定 |

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）

文書番号

- 11 ECHA の登録物質データベース: N-butyl acetate. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 12 EU SCOEL (2017) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for n-Butyl acetate, sec-Butyl acetate and Isobutyl acetate. SCOEL/REC/184.
- 13 DFG (1997) n-Butyl acetate. MAK Value Documentation. Lieferung.
- 14 TRGS (2012) Butylacetate. Begründung zu Butylacetate in TRGS 900, Vol. 38, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.
- 15 ANSES (2017) On the development of chronic TRVs by the respiratory route for ethyl acetate (CAS No. 141-78-6), methyl methacrylate (CAS No. 80-62-6) and n-butyl acetate (CAS No. 123-86-4). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.
- 16 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1994) 酢酸ブチル. 産業衛生学雑誌 36(4): 30-32.

表 2-5 急性影響に関する有害性評価 酢酸ブチル

| ファイル番号 | 02 | 03 | 11 | 12 | 14 |
|--------------|--|-----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| 評価機関等 | テキサス州 | ACGIH | EU ECHA (DNEL) | EU SCOEL | 独・TRGS (AGW) |
| 評価年 | 2015 | 2015 | — | 2017 | 2012 |
| キー研究 | Iregren ら(1993) | Nelson ら(1943) Iregren ら(1993) | — | — | Iregren ら(1993) Cain ら(2009) |
| 動物種 | ヒト | ヒト | — | — | ヒト |
| 曝露状況 | 70~1,400 mg/m ³ 20分、4時間 | 200~300 ppm 3~20分 | — | — | 70~1,400 mg/m ³ 20分、4時間 |
| エンドポイント | 眼と気道の軽度刺激 | 粘膜刺激、呼吸困難 | — | — | 刺激、臭気 |
| N(L)OAEL | LOAEL 700 mg/m ³ | (LOAEL 200~300 ppm) | — | — | LOAEL 145 ppm 感覚閾値 113 ppm |
| 連続曝露補正 | — | — | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | — |
| POD | 700 mg/m ³ | (LOAEL 200~300 ppm) | 独の AGW (600 mg/m ³) | 間隔刺激強度 (RD ₅₀ 値) | — |
| 不確実係数 | 20 (UF _H 10、UF _L 2) | — | UF _H 2 (労働者 5、一般 10) | ? | — |
| リスク評価値 | 35 mg/m ³ | 150 ppm (712 mg/m ³) | 300 mg/m ³ | 150 ppm (700 mg/m ³) | 62 ppm (300 mg/m ³) |
| 備考 | 上記は急性参照値。 これを 0.3 倍した値(11 mg/m ³) を急性健康影響のスクリーニング値としている | TLV-STEL として設定 | 独の AGW が 600 mg/m ³ と読める記載があったが、現在は 300 mg/m ³ | TLV-STEL として設定 | LOAEL 145 ppm、感覚閾値 113 ppm を下回らなければならないとして設定 |

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)

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

3. メチルイソブチルケトン (MIBK) (CAS 108-10-1)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見は得られており、発がん性を示す幾つかの証拠も発がん性試験で得られている。しかし、遺伝子傷害性の試験結果は陰性がほとんどであったことから、発がん性が問題となる可能性は低いと考えられる。

国内外の評価機関において設定されたメチルイソブチルケトンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-6に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-7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 Tyl ら(1987) の生殖発生毒性試験、NTP (2007) の2年間投与の慢性試験結果が多く採用されており、前者は仔への影響、後者は腎臓や肝臓への影響がエンドポイントに採用されていた。なお、ドイツの DFG は Phillips ら(1987) の90日間吸入曝露の試験結果から NOEL を 50 ppm とし MAK 値を設定していたが、MAK 値そのものは 25 ppm と高い値であった。

急性のリスク評価値では、Silverman ら(1946)、Armeli ら(1968)による労働者の古い知見が採用されていた。

表2-6 有害性評価結果 (慢性曝露) メチルイソブチルケトン その1

| ファイル番号 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|--------------|--|--|--|--------------------------------------|---|--|--|--|
| 評価機関等 | US EPA (IRIS) | US EPA (PPRTR) | ミシガン州 | ACGIH | EU LCI | EU ECHA (DNEL) | EU SCOEL | 独・室内空気指針値 |
| 評価年 | 2003 | 2017 | 2015 | 2009 | 2016 | — | 1991 | 2013 |
| キー研究 | Tylら(1987) | Tylら(1987) | Tylら(1987) | Iregrenら(1993) | NTP (2007) Stoutら(2008) | EUの職業曝露限界値 | Armeliら(1980) | NTP (2007) |
| 動物種 | ラット・マウス | ラット・マウス | ラット・マウス | ヒト | ラット・マウス | ヒト(労働者) | ヒト(労働者) | ラット |
| 曝露状況 | 妊娠6日から妊娠15日 (6時間/日) | 妊娠6日から妊娠15日 (6時間/日) | 妊娠6日から妊娠15日 (6時間/日) | 90~120分 | 2年間 (6.2時間/日、5日/週) | 8時間/日、5日/週 | 20~30分/日/3~12ヶ月以降、5年後まで追跡 | 105週間 (6時間/日、5日/週) |
| エンドポイント | ラット：骨格変異 マウス：胎仔の低体重、骨格変異、死亡率の増加 | ラット：骨格変異 マウス：胎仔の低体重、骨格変異、死亡率の増加 | ラット：骨格変異 マウス：胎仔の低体重、骨格変異、死亡率の増加 | 中枢神経系の訴え | 雌の慢性進行性腎症 | — | 神経衰弱と刺激症状 | 雌の慢性進行性腎症 |
| N(L)OAEL | NOAEL 1,000 ppm | NOAEL 1,000 ppm | NOAEL 1,000 ppm | LOAEL 200 mg/m ³ (49 ppm) | — | 20 ppm (83 mg/m ³) | LOAEL < 100 ppm (410 mg/m ³) | — |
| 連続曝露補正 | 1,000×6/24 = 250 ppm (1,026 mg/m ³) | 1,000×6/24 = 250 ppm (1,026 mg/m ³) | 1,000×6/24 = 250 ppm (1,026 mg/m ³) | — | 5.4 (Adj) (24/6.2×7/5 = 5.4) | 8/24×5/7 | — | 5.6 (Adj) (24/6×7/5 = 5.6) |
| dosimetry 補正 | 1 | 1 | 1 | — | — | 10 m ³ /6.7 m ³ | — | — |
| POD | 1,026 mg/m ³ | 1,026 mg/m ³ | 1,026 mg/m ³ | — | BMDL ₁₀ 32.8 ppm | 29.5 mg/m ³ (83×8/24×5/7×10/6.7=29.5 mg/m ³) | — | BMDL ₁₀ 320 mg/m ³ |
| 不確実係数 | 300 (UF _A 3、UF _H 10、UF _{DB} 10) | 300 (UF _A 3、UF _H 10、UF _{DB} 10) | 300 (UF _A 3、UF _H 10、UF _{DB} 10) | — | 135 (Adj 5.4、UF _A 2.5、UF _H 10) | 2 (UF _H 2) | — | 280 (Adj 5.6、UF _A 2.5、UF _H 10、UF _C 2) |
| リスク評価値 | 3 mg/m ³ (1,026/300 = 3.42) | 3 mg/m ³ (1,026/300 = 3.42) | 3 mg/m ³ (1,026/300 = 3.42) | 20 ppm (82 mg/m ³) | 1 mg/m ³ (32.8/135 = 0.24 ppm 0.24×4.12 = 0.99 mg/m ³) | 14.7 mg/m ³ (29.5/2 = 14.75) | 20 ppm (83 mg/m ³) | RW II 1 mg/m ³ (320/280 = 1.1) |

| | | | | | | | | |
|----|--|--|--|--|--|--|--|---|
| 備考 | | | | | | | | RWIは0.1 mg/m ³ 通常、独自の PODはLOAELだが、何故かNOAEL相当とされるBMDL ₁₀ をPODに採用し、RWIはRWIIより低いとして1/10の値を設定 |
|----|--|--|--|--|--|--|--|---|

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）

Tyl RW, France KA, Fisher LC, Pritts IM, Tyler TR, Phillips RD, Moran EJ. (1987): Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 8: 310-327.

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

NTP (2007): Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (inhalations studies). NTP TR 538

Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS, Bucher JR. (2008): Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F₁ mice following 2-year inhalation exposure. *Toxicology.* 244: 209-219.

文書番号

10 USEPA (2003) TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHYL ISOBUTYL KETONE, EPA/635/R-03/002, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

11 USEPA (2017) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 4-Methyl-2-pentanol (CASRN 108-11-2). EPA/690/R-17/010, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

12 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, 4-Methyl-2-pentanone (Methyl isobutyl ketone (MIBK)).

13 ACGIH (2010) Guide to Occupational Exposure Values, METHYL ISOBUTYL KETONE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.

14 EU LCI (2018) Methyl isobutyl ketone, Agreed EU-LCI values.

15 ECHA の登録物質データベース: 4-methylpentan-2-one. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>

16 EU SCOEL (1991) Recommendation of the Scientific Expert Group 1991-9. Report EUR 15091, European Commission.

17 Umweltbundesamtes (2013) Richtwerte für Methylisobutylketon in der Innenraumluf. *Bundesgesundheitsbl* 56: 148-158.

表2-6 有害性評価結果（慢性曝露） メチルイソブチルケトン その2

| ファイル番号 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
|--------------|-----------------------|---|---------------------------|--|---|---------------------------------|--|------------------------------------|
| 評価機関等 | 独 AGÖF 室内空気 | 独 DFG (MAK) | デンマーク | カナダ | オンタリオ州 | 日本産業衛生学会 | 環境省・初期評価 | 厚労省・初期評価 |
| 評価年 | 2013 | 1996 | 2017 | 2017 | 2001 | 1984 | 2008 | 2018 |
| キー研究 | — | Phillips ら(1987) Geller ら(1979) | 独の LCI | Tyl ら(1987) | ACGIH の TWA-TLV | — | NTP (2007) | NTP (2007) |
| 動物種 | ヒト | ラット・マウス ヒヒ | — | ラット・マウス | ヒト(労働者) | — | ラット・マウス | ラット・マウス |
| 曝露状況 | — | ラット等：90 日間 (6 時間/日、5 日/週) ヒヒ：7 日間連続 | — | 妊娠 6 日から妊娠 15 日 (6 時間/日) | 8 時間/日 | — | 104~105 週間 (6 時間/日、5 日/週) | 104~105 週間 (6 時間/日、5 日/週) |
| エンドポイント | 臭気 | ラット等：肝臓重量の増加、腎の硝子滴 ヒヒ：条件付識別反応時間の増加 | — | ラット：骨格変異 マウス：胎仔の低体重、骨格変異、 死亡率の増加 | — | — | 雌ラットの腎症増悪、マウスの肝組織の変性 | 発がん性(遺伝毒性なしを根拠に閾値ありと判断) |
| N(L)OAEL | — | ラット等：NOEL 50 ppm ヒヒ：NOEL 50 ppm | — | NOAEL 1,000 ppm (4,100 mg/m ³) | — | — | LOAEL 450 ppm | NOAEL 900 ppm |
| 連続曝露補正 | — | — | — | 1,000 × 6/24 = 250 ppm (1,026 mg/m ³) | 1.5 | — | 450 × 6/24 × 5/7 = 80 ppm | 900 × 6/8 = 675 ppm (曝露時間/労働時間) |
| dosimetry 補正 | — | — | — | 1 | — | — | — | — |
| POD | 臭気閾値の 10 パーセンタイル値 | — | — | 1,026 mg/m ³ | 50 ppm (205 mg/m ³) | — | 80 ppm | 675 ppm |
| 不確実係数 | — | — | — | 300 (UF _A 3、UF _H 10、UF _{DB} 10) | 100 (UF _S 10、UF _L 10) | — | 1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _L 10) | 100 (UFA 10、UF _L 10) |
| リスク評価値 | 4.0 µg/m ³ | 20 ppm (82 mg/m ³) | 0.83 mg/m ³ | 3 mg/m ³ (1,026/300 = 3.42) | 1.2 mg/m ³ (臭気ベースの評価値) | 50 ppm (200 mg/m ³) | 0.08 ppm (0.33 mg/m ³) | 6.75 ppm (675/100 = 6.75) |
| 備考 | 90%のヒトが臭 | | 0.83 mg/m ³ を車 | US EPA (IRIS)を引 | 205/1.5/100 = 1.37 | 有害性情報を | 実際の評価は | 一次評価値を |

| | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|--|-------------------|-------|---|-----------------------------|-----------------------|--|
| | 気を感じない濃度(Attention Value P 90)を丸めた値 | | 内濃度で除してリスクを評価している | 用して設定 | mg/m ³ となり、臭気ベースの評価値より大きいため、変更せず | 列挙した上で、「以上の理由から」としか記載されていない | MOE で実施 (評価値を算出していない) | 6.75 ppm 二次評価値をACGIH の TLV-TWA 20 ppm としている |
|--|-------------------------------------|--|-------------------|-------|---|-----------------------------|-----------------------|--|

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)

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

Geller I, Gause E, Kaplan H, Hartmann RJ. (1979): Effects of acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone on a match-to-sample task in the baboon. *Pharmacol Biochem Behav.* 11: 401-406.

文書番号

18 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

19 DFG (1996) Hexone. MAK Value Documentation. Lieferung

20 Danish Environmental Protection Agency (2017) Risk assessment of hazardous substances in the indoor environment of cars - a pilot study. Survey of chemical substances in consumer products No. 154.

21 Health Canada (2017) SUMMARY DOCUMENT Indoor Air Reference Levels for Chronic Exposure to Volatile Organic Compounds. Health Canada, Ottawa a.

22 Ontario Ministry of the Environment (2001) ONTARIO AIR STANDARDS FOR METHYLISOBUTYL KETONE.

23 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1984) メチルイソブチルケトン. 産業衛生学雑誌 26(4): 237.

24 環境省 (2008) 化学物質の環境リスク評価: メチルイソブチルケトン. 第6巻.

25 厚生労働省 (2018) メチルイソブチルケトン. リスク評価書 (案) .

表 2-7 急性影響に関する有害性評価 メチルイソブチルケトン

| ファイル番号 | 13 | 15 | 16 |
|--------------|---------------------------------|---|--|
| 評価機関等 | ACGIH | EU ECHA (DNEL) | EU 職業曝露限界値 |
| 評価年 | 2009 | — | 1991 |
| キー研究 | Silverman ら(1946) | EU の天井値 | Armeli ら(1968) |
| 動物種 | ヒト | ヒト(労働者) | ヒト(労働者) |
| 曝露状況 | 15 分間 | — | 20~30 分/日/3~12 ヶ月以降、5 年後まで追跡 |
| エンドポイント | 粘膜刺激 | — | 神経衰弱と刺激症状 |
| N(L)OAEL | 12 人の大半が 200 ppm で眼刺激を訴え | 50 ppm (208 mg/m ³) | LOAEL < 100 ppm (410 mg/m ³) |
| 連続曝露補正 | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | 10 m ³ /6.7 m ³ | — |
| POD | — | 310.4 mg/m ³ (208×10/6.7 = 310.4) | — |
| 不確実係数 | — | 2 (UF _H 2) | — |
| リスク評価値 | 75 ppm (307 mg/m ³) | 155.2 mg/m ³ (310.4/2 = 155.2) | 50 ppm (208 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）

Silverman L, Schulte HF, First MW. (1946): Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J Ind Hyg Toxicol. 28: 262-266.

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

4. フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP) (CAS 84-74-2)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝子傷害性に関する知見は得られており、発がん性に関する知見も得られているが、通常の2年間の試験ではなかった。発がん性を示す幾つかの証拠も発がん性試験で得られている。しかし、遺伝子傷害性の試験結果は陰性がほとんどであったことから、発がん性が問題となる可能性は低いと考えられる。

EUは生殖発生毒性の1Bに分類し、フタル酸-2-エチルヘキシルなどのフタル酸エステル類(計4種類)と合わせた重量比で1%以上含有する容器等の素材への利用を規制している。

国内外の評価機関において設定されたフタル酸ジブチルの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-8に示す。急性曝露に対する吸入のリスク評価値は得られなかった。表の下端欄外には、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Leeら(2004)の妊娠期から授乳期に経口投与したラットの生殖発生毒性試験、Gamerら(2000)(BASF 2000との表記もあり)の28日間ラットの頭部/鼻部に曝露した試験結果が多く採用されており、前者は仔への影響、後者は気道組織への影響がエンドポイントに採用されていた。なお、室内空気濃度指針値が参照した食品安全委員会のリスク評価書では、Gamerら(2000)の全身影響のNOAELが509 mg/m³であったと紹介されていたが、局所影響のLOAEL 1.18 mg/m³については記載がなかった。室内空気濃度指針値の見直しの際には、このような知見も活用できる可能性が示唆された。急性のリスク評価値については、吸入曝露を対象にして設定した事例は得られなかった。

表 2-8 有害性評価結果（慢性曝露） フタル酸ジブチル その1

| ファイル番号 | 00 | 14 | 16 | 17 | 18 | 19 | 22 |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価機関等 | 室内空気濃度指針値 | ミシガン州 | ACGIH | EU リスク評価 | EU ECHA (DNEL) | EU SCOEL | 独 DFG (MAK) |
| 評価年 | 2019 | 2015 | 1966 | 2004 | — | 2016 | 2013 |
| キー研究 | Lee ら(2004) | Lee ら(2004) | — | Gamer ら(2000) | Lee ら(2004) | Gamer ら(2000) | BASF (2000) (Gamer ら 2000 と同じ) |
| 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 | 妊娠期・授乳期 | 妊娠期・授乳期 | — | 28 日間 (6 時間/日、5 日/週) | 妊娠期・授乳期 | 28 日間 (6 時間/日、5 日/週) | 28 日間 (6 時間/日、5 日/週) |
| エンドポイント | 精母細胞の形成遅延、乳腺の組織変性 | 抗アンドロゲン作用 | — | 鼻腔粘液細胞の過形成、喉頭の鱗様化生 | 抗アンドロゲン作用 | 上気道の刺激 | 喉頭の化生、鼻腔杯細胞の過形成 |
| N(L)OAEL | LOAEL 2.5 mg/kg/day | LOAEL 2 mg/kg/day | — | LOAEL 1.18 mg/m ³ | LOAEL 2 mg/kg/day | LOAEL 1.2 mg/m ³ | LOAEL 1.18 mg/m ³ |
| 連続曝露補正 | — | — | — | — | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | — | — | — |
| POD | TDI 0.005 mg/kg/day (2.5/500 = 0.005) | 1.74 mg/m ³ (2 × 1/1.15 = 1.74) | — | 1.18 mg/m ³ | 1.74 mg/m ³ (2 × 1/1.15 = 1.74) | — | — |
| 不確実係数 | 500 (UF _A 10、UF _H 10、UF _L 5) | 75 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _L 3) | — | 27 (UF _A 3、UF _H 3、UF _{DB} 3) | 75 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _L 3) | — | — |
| リスク評価値 | 0.017 mg/m ³ (0.005 mg/kg/day × 50 kg/(15 m ³) = 0.017) | 0.02 mg/m ³ (1.74/75 = 0.023) | 5 mg/m ³ | — (1.18/27 = 0.044 mg/m ³) | 0.02 mg/m ³ (1.74/75 = 0.023) | 0.58 mg/m ³ | 0.58 mg/m ³ |
| 備考 | 食品安全委員会の TDI を吸入換算(ヒトの体重 50 kg、1 日当たりの呼吸量 15 m ³ として吸入換 | EU ECHA の DNEL を参照して設定。 | 毒性は低く、NOEL を設定するには不十分なデータしかないと評価されているが、設定が古 | 労働者の局所影響を MOS で評価。労働者の全身影響については NOAEL 509 | 吸入換算時の係数 1/(1.15 m ³ /kg/day) はデフォルト値。 | 1 mg/m ³ 未満であれば増悪がないと考えられるとし、LOAEL の約 1/2 の 0.58 mg/m ³ を OEL に設定 | ガスに比べてエアロゾルは鼻部で高濃度となること、量反応関係がフラットであったこと、0.58 |

| | | | | | | | |
|--|----------------------------------|--|---------------|--|--|--|--|
| | 算) LOAEL の値は摂 餌量の加重平均 値 | | くて参考になら ない | mg/m ³ で評価。 労働者を対象と した評価のため、連続曝露に 補正していない 食安委は EU の リスク評価書を 引用して全身影 響の NOAEL 509 mg/m ³ (Gamer et al. 2000) を記載 しているが、局 所影響 LOAEL 1.18 mg/m ³ につ いては記載して いない。 | | | mg/m ³ ではエア ロゾルでないこ とを考慮し、0.58 mg/m ³ (0.05 ppm) 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）

Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M. (2004): Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology*. 203: 221-238.

Gamer AO et al. (2000). Di-n-butyl Phthalate – Subacute inhalation study in Wistar rats. 20 Exposures as a liquid aerosol. Confidential report from BASF Aktiengesellschaft, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen/Rhein, Germany. Project No. 4010486/98063, dated February 09, 2000. 非公開（入手不可）

BASF AG (2000) Di-n-butyl Phthalate – Subacute inhalation study in Wistar rats. 20 Exposures as a liquid aerosol. Project No. 4010486/98063, 09 February 2000, BASF Aktiengesellschaft, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen/Rhein, unpublished report. (Gamer AO et al. (2000) と同じ。)

文書番号

00 厚生労働省 (2019) シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会中間報告書—第 23 回までのまとめ. 2019 年 1 月 17 日.

14 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Di-n-butyl phthalate.

16 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, DIBUTYL PHTHALATE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.

17 EU (2004) dibutyl phthalate. European Union Risk Assessment Report, E 1st Priority List Volume, European Chemicals Bureau.

18 ECHA の登録物質データベース: Dibutyl phthalate. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>

19 EU SCOEL (2016) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Di-n-butyl phthalate. SCOEL/REC/143.

22 DFG (2013) Di-n-butyl phthalate. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentation. Lieferung.

表 2-8 有害性評価結果（慢性曝露） フタル酸ジブチル その2

| ファイル番号 | 25 | 28 | 29 | 18 | 20 |
|--------------|--------------------------------------|---|--|--|---|
| 評価機関等 | デンマーク | 産業衛生学会 | 食品安全委員会 | EU RAC/SEAC | EU ESFA CEP パネル |
| 評価年 | 2017 | 1996 | 2014 | 2017 | 2019 |
| キー研究 | デンマーク DNEL | ACGIH 1991 | Lee ら(2004) | Lee ら(2004) | Lee ら(2004) |
| 動物種 | — | ヒト | ラット | ラット | ラット |
| 曝露状況 | — | 労働下 | 妊娠期・授乳期 | 妊娠期・授乳期 | 妊娠期・授乳期 |
| エンドポイント | — | 末梢神経障害の所見なし | 精母細胞の形成遅延、乳腺の組織変性 | 抗アンドロゲン作用 | 抗アンドロゲン作用 |
| N(L)OAEL | — | 8~15 m ³ (他のフタレートとの混合曝露) | LOAEL 2.5 mg/kg/day | LOAEL 2 mg/kg/day | LOAEL 2 mg/kg/day |
| 連続曝露補正 | — | — | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | 4 (allometric scaling factor) | 4 (allometric scaling factor) |
| POD | — | — | 2.5 mg/kg/day | 2 mg/kg/day | 2 mg/kg/day |
| 不確実係数 | — | — | 500 (UF _A 10、UF _H 10、UF _L 5) | 300 (allometric 4、UF _A 2.5、UF _H 10、UF _L 3) | 200 (allometric 4、UF _A 2.5、UF _H 10、UF _L 2) |
| リスク評価値 | 6.7 µg/kg/day | 5 mg/m ³ | 0.005 mg/kg/day (2.5/500 = 0.005) | 0.0067 mg/kg/day (2/300) = 0.00667) | 0.01 mg/kg/day |
| 備考 | 2 時間の吸入摂取量（体重当たり）を用いて車内濃度のリスクを評価している | キー研究は、Eastman Kodaky 社から ACGIH の TVL 委員会に報告された知見。 | 20 ppm の混餌投与量は 1.5~3.0 mg/kg/day であったとし、全投与期間の加重平均から、2.5 mg/kg/day とした Gamer ら(2000) を記載しているが、局所影響の LOAEL 1.18 mg/m ³ については記載していない。 | 生殖発生毒性 1B への分類に関する評価。この結果、DBP の他に DEHP、、BBP、DIBP の 4 種類のフタル酸エステルを重量比で 0.1% 以上含む素材の使用が制限されることになった | DEHP のリスク評価値 0.05 mg/kg/day に比べて ×1/5 の値であることから、フタル酸ジブチルの RPF を 5 としてグループ TDI を算出することが提案されている |

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）

文書番号

- 25 Danish Environmental Protection Agency (2017) Risk assessment of hazardous substances in the indoor environment of cars - a pilot study. Survey of chemical substances in consumer products No. 154.
- 28 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1996) フタル酸ジブチル. 産業衛生学雑誌 38(4): 153-155.
- 29 食品安全委員会 (2014) フタル酸ジブチル (DBP) . 器具・容器包装評価書.
- 18 EU RAC/SEAC (2017) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on FOUR PHTHALATES (DEHP, BBP, DBP, DIBP). European Chemical Agency.
- 20 EFSA (2019) Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA Journal 17(12):5838.

5. フタル酸-2-エチルヘキシル (DEHP) (CAS 117-81-7)

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、発がん性に関する知見が得られており、発がん性についてはエビジェネティックなメカニズムが想定されている。

EUは生殖発生毒性の1Bに分類し、フタル酸-2-エチルヘキシルなどのフタル酸エステル類(計4種類)と合わせた重量比で1%以上含有する容器等の素材への利用を規制している。

国内外の評価機関において設定されたフタル酸-2-エチルヘキシルの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-9に示す。急性曝露に対する吸入のリスク評価値は得られなかった。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 Christiansen ら(2010)の妊娠期から授乳期に経口投与したラットの生殖発生毒性試験、Wolfe ら(2004)の3世代混餌試験の結果が多く採用されており、いずれもエンドポイントは生殖器官に関連した影響であった。一方、Draftであるが、ATSDR(2019)は Kurahashi ら(2005)と Ma ら(2006)による離乳後のラットに3~9週間吸入曝露した試験結果から、テストステロンと精嚢重量の増加、雌の早熟化をエンドポイントにとって LOAEL を 0.3 ppm として Minimal Risk Level を設定している。室内空気濃度指針値が参照した食品安全委員会のリスク評価書では、Kurahashi ら(2005)を始めとした吸入曝露の毒性知見が記載されていなかった。室内空気濃度指針値の見直しの際には、このような知見も活用できる可能性が示唆された。

急性のリスク評価値については、吸入曝露を対象にして設定した事例は得られなかった。

表2-9 有害性評価結果（慢性曝露） フタル酸-2-エチルヘキシル その1

| ファイル番号 | 00 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 23 |
|--------------|---|--|--|---------------------|--|--|--------------|
| 評価機関等 | 室内空気濃度指針値 | ATSDR | ミシガン州 | ACGIH | EU ECHA (DNEL) | 独 DFG (MAK) | デンマーク |
| 評価年 | 2019 | 2019 (Draft) | 2015 | 1964 | — | 2014 | 2017 |
| キー研究 | Christiansen ら(2010) | Kurahashi ら(2005) Ma ら(2006) | Carpenter ら(1953) | — | Wolfe ら(2004) | Poon ら(1997) | デンマーク DNEL |
| 動物種 | ラット | ラット | モルモット | — | ラット | ラット | — |
| 曝露状況 | 妊娠期・授乳期 | 離乳後 3~9 週間 (6 時間/日、5 日/週) | 1 年間混餌投与 | — | 3 世代混餌投与 | 90 日間混餌投与 | — |
| エンドポイント | 仔(雄)の AGD 短縮と生殖器官重量の減少 | 血漿のテストステロンと精嚢重量の増加、膣開口と最初の発情の早期化 | 肝臓重量の増加 | — | 精巣毒性 | セルトリ細胞の空胞化 | — |
| N(L)OAEL | NOAEL 3 mg/kg/day | LOAEL 5mg/m ³ (0.3 ppm) | LOAEL 19 mg/kg/day | — | NOAEL 4.8 mg/kg/day | NOAEL 3.7 mg/kg/day | — |
| 連続曝露補正 | — | 0.05 ppm (0.3×6/24×5/7 = 0.053) | — | — | — | 労働者を想定のため、 ×7/5 で 5 日間曝露補正 | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | — | 1/4 | — |
| POD | TDI 0.03 mg/kg/day (3/100 = 0.03) | 0.05 ppm | 19 mg/kg/day | — | 4.2 mg/m ³ (4.8×1/1.15 = 4.17) | 6 mg/m ³ (3.7×7/5×1/4×0.5 ×70/10/0.75 = 6.04) | — |
| 不確実係数 | 100 (U _A 10、U _{FH} 10) | 300 (U _A 3、U _{FH} 10、U _{FL} 10) | 1,000 (U _A 10、U _{FH} 10、U _S 10) | — | 33 (U _A 2.5、U _{FH} 10、U _C 1.33) | 備考参照 | — |
| リスク評価値 | 0.1 mg/m ³ (0.03 mg/kg/day×50 kg/(15 m ³ /day) = | 0.0002 ppm (0.05/300 = 0.00017 ppm) | 0.07 mg/m ³ (19/1,000 = 0.019 0.019×70/20 = | 5 mg/m ³ | 0.13 mg/m ³ (4.2/33 = 0.127) | 2 mg/m ³ | 50 µg/kg/day |

| | 0.1) | = 0.003 mg/m ³) | 0.0665 ?) | | | | |
|----|---|-----------------------------|--|---|---|---|---|
| 備考 | <p>食品安全委員会の TDI を吸入換算(ヒトの体重 50 kg、1 日当たりの呼吸量 15 m³として吸入換算)</p> <p>Kurahashi ら(2005) や Ma ら(2006)の結果は引用されていない</p> | <p>中期の MRL として設定している</p> | <p>US EPA (IRIS)の RfD を吸入換算して設定しており、体重 70 kg、呼吸量 20 m³/day を仮定すると 0.0665 mg/m³ となることから、当該仮定で換算したものと思われる。</p> | <p>全曝露経路からの毒性は低いとし、刺激のおそれを最小化するため、5 mg/m³ を設定しており、定量的な評価により設定された値ではない。</p> | <p>吸入換算時の係数 1/(1.15 m³/kg/day) はデフォルト値。</p> <p>UF_C 1.33 は子供の DNEL 算出の係数であり、成人の DNEL 値は ×1.33 (100/75 倍) した 0.17 mg/m³。</p> | <p>7/5 : 曝露日数/週 1/4 : 種間補正係数 0.5 : 経口吸収率 70 : 体重 (kg) 10 : 呼吸量 (m³/day) 0.75 : 吸入吸収率 MAK 値の 2 mg/m³にするためには 3 又は 4 で除す必要があるが、追加の不確実係数の記載はなかった。</p> | <p>2 時間の吸入摂取量 (体重当たり) を用いて車内濃度のリスクを評価している</p> |

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)

Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. (2010): Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol.* 30: 313-321.

Kurahashi N, Kondo T, Omura M, Umemura T, Ma M, Kishi R. (2005): The effects of subacute inhalation of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on the testes of prepubertal Wistar rats. *J Occup Health.* 47: 437-444.

Ma M, Kondo T, Ban S, Umemura T, Kurahashi N, Takeda M, Kishi R. (2006): Exposure of prepubertal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl)phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicol Sci.* 93: 164-171.

Carpenter CP, Weil CS, Smyth HF Jr. (1953): Chronic oral toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate of rats, guinea pigs, and dogs. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 8: 219-226.

Wolfe GW, Layton KA. (2005): Diethylhexylphthalate: multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to sprague-dawley rats in the diet. TRC Study No7244-200. NTP-RACB-98-004. NTIS/PB2004104000. (2003 年や 2004 年の報告書は入手できなかった。)

Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. (1997): Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 35: 225-239.

文書番号

- 00 厚生労働省 (2019) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書—第 23 回までのまとめ. 2019 年 1 月 17 日.
- 12 ATSDR (2019) Toxicological Profile for Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP), Draft for Public Comment. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 14 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, bis(2-Ethylhexyl)phthalate.
- 16 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, DI(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.

- 17 EU (2004) dibutyl phthalate. European Union Risk Assessment Report, E 1st Priority List Volume, European Chemicals Bureau.
- 18 ECHA の登録物質データベース: Bis(2-ethylhexyl) phthalate. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 20 DFG (2016) Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). The MAK Collection for Occupational Health and Safety 1(3): 1743-1790.
- 23 Danish Environmental Protection Agency (2017) Risk assessment of hazardous substances in the indoor environment of cars - a pilot study. Survey of chemical substances in consumer products No. 154.

表 2-9 有害性評価結果（慢性曝露） フタル酸-2-エチルヘキシル その2

| ファイル番号 | 26 | 29 | 27 | 18 | 19 |
|--------------|--|--|---|---|---|
| 評価機関等 | 産業衛生学会 | 厚労省・リスク評価 | 食品安全委員会 | EU RAC/SEAC | EU ESFA CEP パネル |
| 評価年 | 1995 | 2013 | 2013 | 2017 | 2019 |
| キー研究 | ACGIH 1991 | Christiansen ら(2010) | Christiansen ら(2010) | Wolfe ら(2003) | Wolfe ら(2003) |
| 動物種 | ヒト | ラット | ラット | ラット | ラット |
| 曝露状況 | 労働下 | 妊娠期・授乳期 | 妊娠期・授乳期 | 3 世代混餌投与 | 3 世代混餌投与 |
| エンドポイント | 末梢神経系、呼吸器系の所見なし | 仔(雄)の AGD 短縮と生殖器官重量の減少 | 仔(雄)の AGD 短縮と生殖器官重量の減少 | 精巣毒性 | 精巣毒性 |
| N(L)OAEL | 0.7 m ³ (他のフタレートとの混合曝露) | NOAEL 3 mg/kg/day | NOAEL 3 mg/kg/day | NOAEL 4.8 mg/kg/day | NOAEL 4.8 mg/kg/day |
| 連続曝露補正 | — | — | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | 4 (allometric scaling factor) | 4 (allometric scaling factor) |
| POD | — | 3 mg/kg/day | TDI 0.03 mg/kg/day (3/100 = 0.03) | 4.8 mg/kg/day | 4.8 mg/kg/day |
| 不確実係数 | — | 10 (U _H 10) | 100 (U _H 10、U _F H 10) | 100 (allometric 4、U _F A 2.5、U _F H 10) | 100 (allometric 4、U _F A 2.5、U _F H 10) |
| リスク評価値 | 5 mg/m ³ | 1.8 mg/m ³ (3 mg/kg/day × 60 kg/(10 m ³ /day) × 1/10 = 1.8) | 0.03 mg/kg/day (3/100 = 0.03) | 0.034 mg/kg/day (4.8/100 × 0.7 = 0.0336) (0.7 は吸収補正係数) | 0.05 mg/kg/day (4.8/100 = 0.048) |
| 備考 | 動物実験の結果では、DEHP は低毒性の部類に属するとし、ACGIH と同じ値を設定している。なお、ACGIH の値は毒性は低いとして 1964 年に設定されたままを維持。 | 労働者の体重 60 kg、労働時間内の呼吸量 10 m ³ として吸入換算 | Kurahashi ら(2005)や Ma ら(2006)の吸入曝露試験の結果は引用されていない。 | 生殖発生毒性 1B への分類に関する評価。この結果、DEHP の他に、DBP、BBP、DIBP の 4 種類のフタル酸エステルを重量比で 0.1% 以上含む素材の使用が制限されることになった | DEHP のリスク評価値 0.05 mg/kg/day を 1 とし、DBP、BBP、DINP の RPF をそれぞれ 5、0.1、0.3 に設定し、グループ TDI で評価することが提案されている |

U_FA: 種差、U_FH: 個体差、U_FS: 慢性曝露補正、U_FL: LOAEL→NOAEL、U_FDB: データベース不足、U_FSE: 影響の重症度、U_FC: 子供などの高感受性集団、U_FT: 腫瘍発生（発がん性）

文書番号

26 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1995) フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) . 産業衛生学雑誌 37(4): 150-152.

- 29 厚生労働省 (2013) フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) . 初期リスク評価書, No.68 (初期) .
- 27 食品安全委員会 (2013) フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) . 器具・容器包装評価書.
- 18 EU RAC/SEAC (2017) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on FOUR PHTHALATES (DEHP, BBP, DBP, DIBP). European Chemical Agency.
- 19 EFSA (2019) Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA Journal 17(12):5838.

6. ノナナール (CAS 124-19-6)

本物質固有の毒性情報は非常に限られており、急性毒性、遺伝子傷害性、催奇形性、28日間皮膚塗布試験の結果が散見される程度であった。室内空気濃度指針値の設定根拠とされた知見 (Federal Register December 20, 2000) もオクタナールの亜慢性試験結果として記載されていたアルデヒド混合物 (C₈~C₁₂) のものであり、幾つかの海外の評価機関で吸入のリスク評価値の設定がみられたが、いずれもブタナールやペンタナール、ドデカナールの知見に基づくものであった。

国内外の評価機関において設定されたノナナールの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-10に示す。急性曝露に対する吸入のリスク評価値は得られなかった。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上記のようにブタナールやペンタナール、ドデカナールの知見に基づくものであった。

急性のリスク評価値については、吸入曝露を対象にして設定した事例は得られなかった。

表 2-10 有害性評価結果 (慢性曝露) ノナナール

| ファイル番号 | 00 | 02 | 04 | 05 | 10 | 12 |
|--------------|--|--|--|---|--|---|
| 評価機関等 | 室内空気濃度指針値 | EU LCI | 独・室内空気指針値 | デンマーク | EU ECHA (DNEL) | AGÖF 室内空気 |
| 評価年 | 2001 | 2013 | 2009 | 2004 | — | 2013 |
| キー研究 | US EPA (2000) | ブタナール (ブチルアルデヒド) の試験 | OECD (2005)、Union Carbide Corporation. (1979,1980) ブタナールの試験 | ペンタナールの試験 | ドデカナールの試験 | — |
| 動物種 | ラット | ラット | ラット、イヌ | マウス | ラット | ヒト |
| 曝露状況 | 12 週間経口投与 | 12 週間 (6 時間/日×5 日/週) | 13 週間 (6 時間/日×5 日/週) | — | 90 日間混餌投与 | — |
| エンドポイント | ? | 影響なし | 鼻腔の扁平上皮化生 | — | 影響なし | 臭気 |
| N(L)OAEL | NOAEL 12.4 mg/kg/day | 50 ppm (145 mg/m ³) | LOAEL 125 ppm (363 mg/m ³) | — | NOAEL 1,409.7 mg/kg/day | — |
| 連続曝露補正 | — | 5.6 (24/6×7/5) | (363×6/24×5/7 = 64.8 mg/m ³) | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | — | — |
| POD | 12.4 mg/kg/day | 145 mg/m ³ | 64.8 mg/m ³ | — | 612.9 mg/m ³ (1,409.7×1/1.15×50%/100% = 612.91) | 臭気閾値の 10 パーセントイル値 |
| 不確実係数 | 1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S 10) | 224 (5.6、UF _H 10、UF _S 2、UF _{DB} 2) | 400 (UF _A 1、UF _H 10、UF _S 4、UF _L 10) | — | 100 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _S 2、UF _L 2) | — |
| リスク評価値 | 0.041 mg/m ³ (12.4/1,000×50 kg/(15 m ³ /day) = 0.0413) | 0.9 mg/m ³ (145/224 = 0.65 0.65×1.39 = 0.903) | RW I 0.2 mg/m ³ (64.8/400 = 0.162) | 3.4 mg/m ³ | 6.1 mg/m ³ (612.91/100 = 6.13) | 19 µg/m ³ |
| 備考 | NOAEL は炭素数 8～12 のアルデヒド混合物であり、NOAEL が混合物の値か、不明。Federal Register をみる限り、octanal としての評価のよう | 145 mg/m ³ を不確実係数 224 で除した値はブタナールの LCI 値。これをヘキサナールとブタナールの分子量比 (1.39) で乗じた 0.9 | キー研究はブチルアルデヒドの試験。RW II は UFL 10 を減じた 2 mg/m ³ を設定。種差は通常 10 だが、それは全身影響に適 | ペンタナールの LCI 値をそのまま使用。ペンタナールの LCI 値の具体的な算出状況は不明。 | キー研究はドデカナールの試験 吸入換算時の係数 1/(1.15 m ³ /kg/day) はデフォルト値、50%/100%は経口の吸収率と吸入の吸収率 | 90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention Value P 90) を丸めた値 |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---------|--|
| | だが。 ヒトの体重 50 kg、1 日当たりの呼吸量 15 m ³ として吸入換算。 | mg/m ³ をノナナールの LCI 値としてい る。 | 用されるものであ り、気道における局 所影響には適用され ないとしている。 | | の割合を示す。 | |
|--|--|--|--|--|---------|--|

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）

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

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

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

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

文書番号

00 厚生労働省 (2001) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書—第 6 回及び第 7 回のまとめ. 2001 年 7 月 5 日.

02 EU LCI (2018) Nonanal, Agreed EU-LCI values.

04 Umweltbundesamtes (2009) Richtwerte für gesättigte azyklische aliphatische C4- bis C11-Aldehyde in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 52: 650–659.

05 Ministry of the Environment Protection Agency (2004) Emission of chemical substances from products made of exotic wood, Mapping of Chemical Substances in Consumer Products. No. 49.

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

12 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

7. ダイアジノン (CAS 333-41-5)

国内外で農薬登録された有機リン系殺虫剤であることからフルセットの毒性情報が得られているが、そのほとんどが非公開であり、農薬の登録（評価）機関で作成されたリスク評価文書類が主な情報源となっている。

ダイアジノンによる主な影響は、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ（ChE）活性阻害と神経症状であり、発がん性、催奇形性は認められず、遺伝子傷害性も問題となることはないと考えられている。一方、IARC (2015) は染色体損傷と酸化ストレスには強いエビデンスがあるとしてダイアジノンを 2A に分類しており、どのようにして量-反応関係のない発がん性の定量的リスク評価を実施するかを明示した評価書類は未だなかった。

国内外の評価機関において設定されたダイアジノンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表 2-11 に示す。急性曝露に対する吸入のリスク評価値は得られなかったが、食品安全委員会のリスク評価書に記載があったことから、表 2-12 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ラットに 21 日間吸入曝露した 2 件の試験結果（US EPA の農薬文書番号で MRID 40815002、MRID 41557402）が重要である。

MRID 40815002 は室内空気濃度指針値が設定根拠とした US EPA の HED 文書(2000)や RED 文書(2006)に記載されていた知見（ラットに 0、0.1、1、10、100 mg/m³を 6 時間/日、7 日/週で 21 日間曝露し、LOAEL 0.1 µg/L、0.026 mg/kg/day）である。一方、MRID 41557402 は ATSDR (1996, 2008) に記載されていた知見（ラットに 0、0.05、0.46、1.57、11.6 mg/m³を 6 時間/日、5 日/週で 21 日間鼻部曝露）であるが、興味深いことに ATSDR では MRID 40815002 の記載がなく、EPA (2000, 2006)では MRID 41557402 の記載がなかった。

その後、US EPA は HED 文書を更新(2016 Draft)し、MRID 41557402 の雌ラットの赤血球 ChE 活性 10%阻害を基に算出した BMDL10 0.816 mg/m³ (8 時間の経口換算 0.22 mg/kg/day) をリスク評価に用いているが、MRID 41557402 の試験結果の概要が MRID 40815002 の内容であったり、曝露条件は 6 時間/日の連続 7 日間とした記載があった。

急性のリスク評価値については、吸入曝露を対象にして設定した事例は得られなかった。

表 2-11 有害性評価結果（慢性曝露） ダイアジノン

| ファイル番号 | 00 | 11 | 12 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 |
|--------------|---|---|---|---|------------------------------------|--|----------------------------|-----------------------------------|
| 評価機関等 | 室内空気濃度指針値 | US EPA 農薬 (RED) | ATSDR | ミシガン州 | ACGIH | 独 DFG (MAK) | 日本産業衛生学会 | 食品安全委員会 |
| 評価年 | 2001 | 2016 Draft | 2008 | 2008 | 2002 | 1995 | 1989 | 2017 |
| キー研究 | US EPA (2000) MRID 40815002 | Hartman (1990) (MRID 41557402) | Hartman (1990) (MRID 41557402) | Hartman (1990) (MRID 41557402) | Maizlish ら(1987) | Ciba-Geigy (1991) | ACGIH (1986) | 日本化薬株式会社 |
| 動物種 | ラット | ラット | ラット | ラット | ヒト(労働者) | イヌ | ヒト(労働者) | ラット |
| 曝露状況 | 21 日間 (6 時間/日、7 日/週) | 21 日間 (6 時間/日、5 日/週) | 21 日間 (6 時間/日、5 日/週) | 21 日間 (6 時間/日、5 日/週) | 39 日間 (8 時間/日) | 52 週間混餌投与 | — | 2 年間混餌投与 |
| エンドポイント | 血漿 ChE 活性阻害、赤血球 ChE 活性阻害 | 10%の赤血球 AChE 活性阻害 | 30%程度の赤血球 AChE 活性阻害 | 30%程度の赤血球 AChE 活性阻害 | 神経機能障害 | ChE 活性阻害 | — | 20%以上の赤血球 AChE 活性阻害 |
| N(L)OAEL | LOAEL 0.1 µg/L = 0.1 mg/m ³ | BMDL ₁₀ 0.816 mg/m ³ | NOAEL 1.57 mg/m ³ | NOAEL 1.57 mg/m ³ | LOAEL 0.02 mg/kg/day | NOAEL 0.018 mg/kg/day | — | NOAEL 0.1 mg/kg/day |
| 連続曝露補正 | 10.26 L/hr(RV)×6 hr/day | — ? (備考参照) | 0.28 mg/m ³ (1.57×6/24×5/7 = 0.280) | 0.28 mg/m ³ (1.57×6/24×5/7 = 0.280) | — | — | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | ×1.558 | — | — | — | — | — |
| POD | 0.026 mg/kg/day (= 0.1×10.26/1,000×6/0.236 = 0.0261) | 0.816 mg/m ³ | 0.44 mg/m ³ (0.28×1.558 = 0.436) | 0.28 mg/m ³ | 1~0.5 mg/m ³ (吸入換算値) | — | — | 0.1 mg/kg/day |
| 不確実係数 | 300 (UF _A 10、UF _H 10、UF _L 3) | 1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _{DB} 10) | 30 (UH _A 3、UF _H 10) | 300 (UH _A 3、UF _H 10、UF _S 10) | (0.5 mg/m ³ として50) | — | — | 100 (内訳の明記なし) |
| リスク評価値 | 0.00029 mg/m ³ (0.026/300×50 kg/(15 m ³ /day) = 0.0002888) | 0.000816 mg/m ³ | 0.01 mg/m ³ (0.44/30 = 0.01466) | 0.001 mg/m ³ (0.44/300 = 0.001466) | 0.01 mg/m ³ | 0.1 mg/m ³ | 0.1 mg/m ³ | 0.001 mg/kg/day |
| 備考 | ラット： 呼吸速度 10.26 L/hr 体重 0.236 kg | RfC は設定していない (MOE で評価)。 0.22 mg/kg/day | 中期間の MRL として設定している (急性や慢性の MRL | ATSDR を参照した上で、dosimetry 補正をせず、不確 | | MAK 値導出過程の具体的な記載はないが、0.1 mg/m ³ | 基本的には ACGIH の値の参照 (採用) である | 吸入の知見は EPA の RED (2000) を引用して 1 件 |

| | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------------|---|--|--|--|---|---|
| | ヒト： 1日の呼吸量 15 m ³ 、体重 50 kg | は8時間の曝 露時間に対す る値とされて いる。 | は設定できな いとしてい る。 悪影響とする ChE 活性阻害 の考え方次第 で如何様にも 設定可能とい う印象を受け た。 | 実係数の追加 (UF _S 10) を実 施して独自の 値を設定。 | | は100%の吸収 率を仮定する とイヌで0.014 mg/kg/day とな るとの記載が あることか ら、イヌの最 小NOAEL 程度 の濃度に MAK を設定したと 思われる。 | が、ACGIH は2002年に 1/10に引き下 げており、産 衛の評価は参 考にならない。 | (LOAEL) だけ であった。 不確実係数の内 訳の明記はなか ったが、通常の UF _A 10、UF _H 10 と思われる。 |
|--|---|-----------------------------------|---|--|--|--|---|---|

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）

US EPA. DIAZINON. Revised HED Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligible Decision (RED) December 5, 2000. (有害性知見の文書番号は MRID 40815002)

Hartman HR. (1990): 21-Day repeated exposure inhalation toxicity in the rat. EPA guidelines no. 82-4. Laboratory study number 891205. Ciba-Geigy Corporation. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency. MRID41557402.

Maizlish N, Schenker M, Weisskopf C, Seiber J, Samuels S. (1987): A behavioral evaluation of pest control workers with short-term, low-level exposure to the organophosphate diazinon. Am J Ind Med. 12: 153-172.

Ciba-Geigy (1991b) G24'480 tech.: 52-week oral toxicity study in dogs. Proj. No.: 882014, Ciba-Geigy Corporation Summit, NJ/USA. unpublished report, cited from Ciba-Geigy (1994a) *Toxicological evaluation of Diazinon G 24'480*. Ciba-Geigy Ltd. Unpublished report from 19th August 1994. (入手不可)

河合 正計, 吉田 政雄, 古山 広英, 金子 芳洋 (1986) 日本公衛誌. 33: 173-183.

文書番号

00 厚生労働省 (2001) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書—第6回及び第7回のまとめ. 2001年7月5日.

11 USEPA (2016) Diazinon Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

12 ATSDR (2008) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DIAZINON. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.

13 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Diazinon.

14 ACGIH (2003) Guide to Occupational Exposure Values, DIAZINON. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.

16 DFG (2017) Diazinon /Diethoxy-(6-methyl-2-propan-2-ylpyrimidin-4-yl)oxy-sulfanyliden-λ5-phosphan. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2(4): 1473-1544.

19 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1989) ダイアジノン. 産業医学 31(4): 143-144.

20 食品安全委員会 (2017) ダイアジノン. 農薬・動物用医薬品評価書.

表 2-12 急性影響に関する有害性評価 ダイアジノン

| | |
|--------------|---|
| ファイル番号 | 20 |
| 評価機関等 | 食品安全委員会 |
| 評価年 | 2017 |
| キー研究 | US EPA (2000) 農薬抄録 (平成 27 年) JMPR (2016) |
| 動物種 | ラット |
| 曝露状況 | 単回強制経口投与 |
| エンドポイント | 20%以上の赤血球、 脳の AChE 活性阻害、 異常歩行等 |
| N(L)OAEI | NOAEL 2.5 mg/kg |
| 連続曝露補正 | — |
| dosimetry 補正 | — |
| POD | 2.5 mg/kg |
| 不確実係数 | 100 (内訳の明記なし) |
| リスク評価値 | 0.025 mg/kg |
| 備考 | 不確実係数の内訳の明記はなかったが、通常の UF _A 10、UF _H 10 とと思われる。 |

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)

US EPA (2000): Diazinon : Toxicology Chapter for the Red as revised 3/30/00 in response to the Novartis Crop Protection, Inc. responses submitted February 9, 2000 to the RED.

農薬抄録 ダイアジノン (殺虫剤) (平成 27 年 6 月 30 日改訂) : 日本化薬株式会社、一部公表

JMPR (2016): “Diazinon” Pesticide residues in food. 2016 Evaluations, PartII-Toxicological.

8. フェノブカルブ (CAS 3766-81-2)

国内外で農薬登録されたカーバメート系殺虫剤であることからフルセットの毒性情報が得られているが、そのほとんどが非公開であり、農薬抄録や評価機関で作成された評価文書類が主な情報源となっている。

フェノブカルブによる主な影響は、神経系（コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害、痙攣等）、血液（白血球減少）、体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）に認められたが、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められず、遺伝子傷害性も問題となることはないと考えられている。

国内外の評価機関において設定されたフェノブカルブの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-13に示す。急性曝露に対する吸入のリスク評価値は得られなかった。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ラットに2年間混餌投与した試験結果（農薬抄録）から白血球減少をエンドポイントにとってNOAEL 4.1 mg/kg/dayとし、不確実係数を室内空気濃度指針値(2002)は400と吸入換算して指針値（33 µg/m³）、食品安全委員会(2013)は300としてADIを設定していた。一方、環境省の農薬飛散リスク評価報告書(2018)では、フェノブカルブをラットに28日間吸入曝露（6時間/日、7日/週）した試験結果（非公開）から、脳ChE活性阻害をエンドポイントにとってLOAELを5 mg/m³とし、散布時の気中濃度評価値（1.25 µg/m³）が設定されており、室内空気濃度指針値の1/26と小さかった。

なお、脳ChE活性阻害の程度については環境省の報告書に記載がなく、悪影響とした判断根拠については不明であった。ダイアジノンにも共通するが、悪影響を対照群との有意差とするか、10%（BMDL₁₀）、20%、30%のいずれをとるかなど、検討が必要と考えられた。

急性のリスク評価値については、吸入曝露を対象にして設定した事例は得られなかった。

表 2-13 有害性評価結果（慢性曝露） フェノブカルブ

| ファイル番号 | 00 | 10 | 13 | 14 | 11 |
|--------------|--|---|--|--|--|
| 評価機関等 | 室内空気濃度指針値 | 日本産業衛生学会 | 環境省 農薬飛散 | オーストリア | 食品安全委員会 |
| 評価年 | 2002 | 1989 | 2018 | 2001 | 2013 |
| キー研究 | TNO (1975) | ACGIH (1986) EHC 64 (1986) | 環境省 (1998) | — | TNO (1975) |
| 動物種 | ラット | — | ラット | — | ラット |
| 曝露状況 | 2年間混餌投与 | — | 28日間 (6時間/日、7日/週) | — | 2年間混餌投与 |
| エンドポイント | 白血球の減少 | — | 脳 ChE 活性阻害 | — | 白血球の減少 |
| N(L)OAEI | NOAEL 4.1 mg/kg/day | — | LOAEL 5 mg/m ³ | — | NOAEL 4.1 mg/kg/day |
| 連続曝露補正 | — | — | 5×6/24×7/7 = 1.25 mg/m ³ | — | — |
| dosimetry 補正 | — | — | — | — | — |
| POD | 0.01 mg/kg/day (4.1/400 = 0.010) | — | 1.25 mg/m ³ | — | 4.1 mg/kg/day |
| 不確実係数 | 400 (UF _A 10、UF _H 10、吸収率 4) | — | 1,000 (HF _A 10、UF _H 10、UF _L 10) | — | 300 (UF _A 10、UF _H 10、追加係数 3) |
| リスク評価値 | 0.033 mg/m ³ (0.01×50 kg/(15 m ³)=0.0333) | 5 mg/m ³ | 0.000125 mg/m ³ (1.25 μg/m ³) | 5 mg/m ³ | 0.013 mg/kg/day (4.1/300 = 0.01366) |
| 備考 | 不確実係数の「吸収率 4」はフェニトロチオンの吸入毒性が経口毒性の約 4 倍であること、吸入換算時の不確実係数として 4 を用いた事例があることを根拠にした不確実係数。ヒトの体重を 50 kg、一日当たりの呼吸量を 15 m ³ と仮定。 | ACGIH および WHO (EHC 64)ではフェノブカルブと生体作用の類似のカルバリルについて許容濃度を 5 mg/m ³ と勧告していることから、同値を採用。TNO の試験結果(NOAEL 4.1 mg/kg/day)が引用されていたが、許容濃度の設定には利用されていなかった。 | 平成 9 年(1997 年)の環境庁の報告書では、経口投与の試験結果から吸入換算した評価が示されていた。 | 設定根拠は不明。5 mg/m ³ で産業衛生学会と同じ値であるため、産衛と同様に、ACGIH や WHO のカルバリルの値を考慮した値と思われる。 | 不確実係数の追加係数 3 は、ガイドラインを充足する発がん性試験の動物種がラットの 1 種類のみであったためとされている。(発がん性を考慮した追加の係数?) |

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）

TNO 1975 : 原著入手不可。農薬抄録(2014)に収録された概要を「TNO 1975.pdf」としてキー研究のフォルダーに収録。
環境省 (1998): フェノブカルブのラットを用いた 28 日間吸入毒性試験最終報告書. 非公開.

文書番号

- 00 厚生労働省 (2002) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書その 4 - 第 8 回及び第 9 回のまとめ. 2002 年 1 月 22 日.
- 10 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1989) フェノブカルブ. 産業医学 31(4): 185-186.
- 13 環境省 (2018) 農薬の大気経路による飛散リスク評価・管理対策最終報告書ー無人ヘリコプター散布農薬の住民に対するリスク評価及びリスク管理ー.
環境省請負業務報告書, 一般財団法人残留農薬研究所.
- 14 Federal Ministry for Digital and Economic Affairs (2001) 253. Verordnung des Bundesministers für Wirtschaft und Arbeit über Grenzwerte für Arbeitsstoffe und über krebserzeugende Arbeitsstoffe (Grenzwerteverordnung 2001 –GKV 2001). BUNDESGESETZBLATT FÜR DIE REPUBLIK ÖSTERREICH: 1469-1486.
- 11 食品安全委員 (2013) フェノブカルブ. 農薬・動物用医薬品評価書.

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、フタル酸-2-エチルヘキシルについて、カリフォルニア州 EPA (CalEPA) とミシガン州 EPA がスロープファクターから吸入換算して設定していた。

9-1. フタル酸-2-エチルヘキシル (DEHP)

1) CalEPA

NTP (1982)のマウスの試験結果から、雄の肝腫瘍からスロープファクターを算出し、これを吸入換算してユニットリスクを $2.4 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出している。

2) ミシガン州 EPA

NTP (1982)のマウスの試験結果から、雄の肝腫瘍からスロープファクターを算出し、これを吸入換算してユニットリスクを $1.6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 算出している。なお、同じデータを用いて US EPA (IRIS)はスロープファクターを算出する際に $2/3$ の scaling factor を使用していたが、 $3/4$ を使用したとあった。

10. 有害性評価結果のまとめ

各物質における有害性評価については、急性影響および慢性影響について、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。

1) 酢酸エチル

急性影響では、Kleinbeck ら(2008)の研究がキー研究であり、ヒトでの感覚刺激をエンドポイントとして、NOAEL 1468 mg/m³ (400 ppm)が得られている。この NOAEL を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、Christoph ら(2003)と Hansen (1996)の研究がキー研究であり、Christoph ら(2003)ではラットで体重増加の抑制、Hansen (1996)ではラットで嗅上皮の変性をエンドポイントとして、ラットの 13 週間(6 時間/日×5 日/週)の実験から LOAEL 1280 mg/m³ (350 ppm)が得られている。従って、この LOAEL を ChRfC の導出に採用した。

なお、ヒトでの短時間実験である Kleinbeck ら(2008)についても、ヒトでの研究であることから感覚刺激をエンドポイントとした NOAEL 1468 mg/m³ (400 ppm) を ChRfC の導出に採用した。

2) 酢酸ブチル

急性影響では、Iregren ら(1993)の研究がキー研究であり、ヒトで 4 時間吸入曝露における気道の刺激と呼吸困難をエンドポイントとして、LOAEL 700 mg/m³ (147 ppm)が得られている。この LOAEL を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、企業レポートの Bernard ら(1996)、それを学術論文化した Vavid ら(2001)の研究がキー研究であり、ラットの 13 週間(6 時間/日×5 日/週)の実験から、体重増加の抑制、運動活性の低下、軽微な嗅上皮の壊死をエンドポイントとして、NOAEL 2400 mg/m³ (500 ppm) が得られている。従って、この NOAEL を ChRfC の導出に採用した。

なお、ヒトでの短時間実験である Iregren ら(1993)についても、ヒトでの研究であることから、気道刺激と呼吸困難をエンドポイントとした LOAEL 700 mg/m³ (147 ppm) を ChRfC の導出に採用した。

3) メチルイソブチルケトン (MIBK)

急性影響では、Silverman ら(1946)と Armeli ら(1968)のヒトでの研究が報告されているが、Armeli ら(1968)の研究は長期間曝露されており、Silverman ら(1946)をキー研究とした。Silverman ら(1946)の研究では、実験に参加した 12 名の大半が 200 ppm (820 mg/m³) で目の刺激を訴えており、この濃度を LOAEL として AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、NTP (2007)およびその報告書を学術論文化した Stout (2008) のラットとマウスの 2 年間吸入曝露の実験(6 時間/日、5 日/週)がキー研究であり、雌ラットの腎症の増悪(尿細管の拡張や尿細管上皮の多発性変性、再生及び肥厚等)、雌マウスの肝臓の変性(好酸性巣の発生)をエンドポイントとして、LOAEL 1845 mg/m³ (450 ppm) が得られている。従って、この LOAEL を ChRfC の導出に採用した。

なお、ヒトでの短時間実験である Silverman ら(1946)についても、ヒトでの研究であることから、目の刺激をエンドポイントとした LOAEL 200 ppm (820 mg/m³) を ChRfC の導出に採用した。ヒトの労働者での疫学研究である Armeli ら(1968)については、5 年間追跡したヒトでの研究ではあるが、原本の入手が不可で、実験の詳細が不明であることから、ChRfC の導出には採用

しなかった。

4) フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP)

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、Lee ら(2004)のラットの経口投与における生殖発生毒性試験がキー研究であり、精母細胞の形成遅延等をエンドポイントとして、LOAEL 2.5 mg/kg/day が得られている。2019年に改正された室内濃度指針値は、この研究結果から導出されている。また、Gamer ら(2000)のラットの28日間吸入曝露実験もキー研究であり、鼻腔への影響をエンドポイントとして、LOAEL 1.2 mg/m³ が得られている。但し、この研究は、BASF 社の非公開報告書であり、原本を入手できなかったため、実験方法や実験結果の詳細を把握できなかった。本報では、Lee ら(2004)のLOAEL を ChRfC の導出に採用し、Gamer ら(2000)から導出した値も参考までに記載した。

5) フタル酸-2-エチルヘキシル (DEHP)

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、Christiansen ら(2010)のラットの経口投与における生殖発生毒性試験がキー研究であり、雄の仔の AGD 短縮と生殖器官重量の減少をエンドポイントとして、NOAEL 3 mg/kg/day が得られている。2019年に改正された室内濃度指針値は、この研究結果から導出されている。なお、Kurahashi ら(2005)と Ma ら(2006)による離乳後のラットの実験は3~9週間の吸入曝露実験であり、雄の精嚢重量の増加、雌の早熟化をエンドポイントとして、LOAEL 5 mg/m³ (0.3 ppm)が得られている。従って、この2つの知見を ChRfC の導出に採用した。

6) ノナナール

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。

慢性影響において、ノナナールによる疫学研究や毒性試験の知見は得られなかった。各機関で評価を行っているのは、ブタナール、ペンタナール、ドデカナールの知見に基づくものであった。そこでこれらの知見のうち、ドイツ連邦環境庁が室内空気質ガイドラインの設定に用いたブタナールによるラットとイヌの13週間吸入曝露実験の知見を採用し、鼻腔の扁平上皮化生をエンドポイントとして得られた LOAEL 125 ppm (363 mg/m³)を ChRfC の導出に採用した。なお、ドイツ連邦環境庁は、この知見から導出した室内空気質ガイドラインをノナナールを含む炭素数4~11の非環式アルデヒド類に適用している。

7) ダイアジノン

急性影響では、吸入の知見は得られなかったが、食品安全委員会が2017年に評価を行った単回強制経口投与の知見から、AcRfC を導出した。

慢性影響において、室内空気濃度指針値では、米国 EPA の HED 文書(2000)に記載のあった農薬文書(MRID 40815002)の結果を基に評価された LOAEL 0.1 mg/m³ (0.026 mg/kg/day) から導出されている。しかしながら、ダイアジノンの評価書には、Hartman (1990)(MRID 41557402)が存在し、更新された米国 EPA の HED 文書(2016)と ATSDR が Hartman (1990)(MRID 41557402)の研究を採用している。

MRID 40815002 に関しては、1988年の試験結果であり、全身曝露であることから毛繕い時の経口摂取の影響や ChE 活性の測定手順が不明瞭などの指摘があるが、MRID 41557402 に関しては、ATSDR(2008)の評価によると、MRID 40815002 よりも狭い濃度段階で鼻部曝露した1990年の試験結果となっており、MRID 40815002 の試験結果を踏まえた試験であると考えられる。

従って、Hartman (1990)(MRID 41557402)のラットによる21日間の吸入曝露実験をキー研究とし、30%程度の赤血球 AChE 活性阻害をエンドポイントとした NOAEL 1.57 mg/m³ を ChRfC

の導出に採用した。なお、2017年に食品安全委員会が報告した評価書における日本化薬株式会社のラットの2年間の混餌投与実験において、20%以上の赤血球 AChE 活性阻害をエンドポイントとして得られた NOAEL 0.1 mg/kg/day も ChRfC の導出に採用した。

8) フェノブカルブ

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、環境省の農薬飛散リスク評価報告書(2018)に記載された、フェノブカルブをラットに28日間吸入曝露(6時間/日、7日/週)した試験結果(非公開)において、脳 ChE 活性阻害をエンドポイントとして得られた LOAEL 5 mg/m³ を ChRfC の導出に採用した。

1 1. 健康リスク評価値 (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 2-16) (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 2-14 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 | | |
| 酢酸エチル | NOAEL | 吸入 | 1468 | ヒト | 感覚刺激 | 1 | 1 | 1 | 10 | 146.8 | Kleinbeck et al (2008) |
| 酢酸ブチル | LOAEL | 吸入 | 700 | ヒト | 気道の刺激、呼吸困難 | 10 | 1 | 1 | 10 | 7.0 | Iregren et al (1993) |
| MIBK | LOAEL | 吸入 | 820 | ヒト | 眼の刺激 | 10 | 1 | 1 | 10 | 8.2 | Silverman et al (1946) |
| DnBP | 評価可能な知見が得られなかった | | | | | | | | | | |
| DEHP | 評価可能な知見が得られなかった | | | | | | | | | | |
| ノナール | 評価可能な知見が得られなかった | | | | | | | | | | |
| ダイアジノン | NOAEL | 経口 | 2.5 | ラット | 20%以上の赤血球、脳の AChE 活性阻害、異常歩行等 | 1 | 1 | 10 | 10 | 0.083 | US EPA (2000), 農薬抄録 (平成 27 年), JMPR (2016) |
| フェノブカルブ | 評価可能な知見が得られなかった | | | | | | | | | | |

* 吸入 (mg/m³). 経口 (mg/kg/day). 経口換算では体重 50kg 及び呼吸量 15 m³/day を用いた

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

表 2-15 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 | | |
| 酢酸エチル | LOAEL | 吸入 | 1280 | ラット | 体重増加の抑制、嗅上皮の変性 | 10 | 2 | 10 | 10 | 114 | Christoph et al (2003), Hansen (1996) |
| | NOAEL | 吸入 | 1468 | ヒト | 感覚刺激 | 1 | 10 | 1 | 10 | 14680 | Kleinbeck et al (2008) |
| 酢酸ブチル | NOAEL | 吸入 | 2400 | ラット | 体重増加の抑制、運動活性の低下、嗅上皮の壊死 | 1 | 2 | 10 | 10 | 2143 | Vavid et al (2001), Bernard et al (1996) |
| | LOAEL | 吸入 | 700 | ヒト | 気道の刺激、呼吸困難 | 10 | 10 | 1 | 10 | 700 | Iregren et al (1993) |
| MIBK | LOAEL | 吸入 | 1845 | ラット、マウス | 雌ラットの腎症の増悪、雌マウスの肝臓の変性 | 10 | 1 | 10 | 10 | 329 | Stout (2008), NTP (2007) |
| | LOAEL | 吸入 | 820 | ヒト | 眼の刺激 | 10 | 10 | 1 | 10 | 820 | Silverman et al (1946) |
| DnBP | LOAEL | 経口 | 2.5 | ラット | 精母細胞の形成遅延、乳腺の組織変性 | 5 [†] | 1 | 10 | 10 | 17 | Lee et al (2004) ※2019年改正室内濃度指針値 |
| | LOAEL | 吸入 | 1.2 | ラット | 鼻腔組織における変性 | 10 | 6 | 2.5 | 10 | 0.14 | Gamer et al (2000) ※詳細不明 |
| DEHP | NOAEL | 経口 | 3 | ラット | 雄の仔の AGD 短縮と生殖器官重量の減少 | 1 | 1 | 10 | 10 | 100 | Christiansen et al (2010) ※2019年改正室内濃度指針値 |
| | LOAEL | 吸入 | 5 | ラット | 雄の精嚢重量の増加、雌の早熟化 | 10 | 1 | 10 | 10 | 0.89 | Kurahashi et al (2005), Ma et al (2006) ※ATSDR (2019)で採用 |
| ノナナール | LOAEL | 吸入 | 363 | ラット、イヌ | 鼻腔の扁平上皮化生 | 10 | 2 | 2.5 | 10 | 130 | Union Carbide Corporation. (1979,1980) |
| ダイアジノン | NOAEL | 吸入 | 1.57 | ラット | 30%程度の赤血球 AChE 活性阻害 | 1 | 6 | 10 | 10 | 0.47 | Hartman (1990)(MRID 41557402) |
| | NOAEL | 経口 | 0.1 | ラット | 20%以上の赤血球 AChE 活性阻害 | 1 | 1 | 10 | 10 | 3.3 | 日本化薬株式会社 |
| フェノブカルブ | LOAEL | 吸入 | 5 | ラット | 脳 AChE 活性阻害 | 10 | 6 | 10 | 10 | 0.21 | 環境省 (1998) |

* 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. UF2: Extrapolation across durations. UF3: Interspecies extrapolation UF4: Intraspecies extrapolation. † 室内濃度指針値で設定した係数を適用

表 2-16 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 2-17 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.