

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

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

令和2年度 総括・分担研究報告書

(H30－化学－指定－002)

研究代表者 酒井 信夫

令和3（2021）年 3月

目次

I. 総括研究報告

- 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 ----- 1
酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)

II. 分担研究報告

【標準試験法グループ】

1. 室内空气中揮発性有機化合物 (VOC)・準揮発性有機化合物 (SVOC) 試験法の開発 -----38
GC/MS 測定におけるヘリウム代替キャリアガスの検討
酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)
2. 室内空气中総揮発性有機化合物 (TVOC) 試験法の開発 -----51
TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法の開発
神野 透人 (名城大学)
3. 室内空气中揮発性有機化合物 (VOC)・準揮発性有機化合物 (SVOC) 試験法の開発 -----56
フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱着-ガスクロマトグラフィー/質量分析法および殺虫剤の固相
吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法の開発
酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)
4. 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国内規格化 -----93
香川 (田中) 聡子 (横浜薬科大学)
5. 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国際規格化 ----- 100
田辺 新一 (早稲田大学)
6. 室内空気環境汚染化学物質のオンサイト試験法の開発 ----- 117
金 炫兌 (山口大学)

【リスク評価グループ】

7. 定常型放散源の探索 ----- 130
酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)
8. 瞬時型放散源の探索 ----- 142
河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所)

9. 定量的リスク評価 -----	155
家庭用品放散試験データのデコンボリューション解析による放散化学物質の探索 神野 透人（名城大学）	
10. ハザード情報収集・評価および国際的な規制動向の調査 -----	162
東 賢一（近畿大学）	
11. 気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集・不足データの補完 -----	256
香川（田中）聡子（横浜薬科大学）	
12. 吸収・分布・代謝・排泄に関する情報収集不足データの補完 -----	297
埴岡 伸光（横浜薬科大学）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	301

令和2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）
総括研究報告書

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

研究代表者 酒井 信夫 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室を事務局とする「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（以下、シックハウス検討会）」では、室内濃度指針値の見直し作業が継続的に行われている。室内濃度指針値の新規策定もしくは改定候補物質には詳細な曝露評価が必要であり、それらを測定するための標準試験法を整備することが求められている。また、室内濃度指針値の新規策定および改定に際しては、ステークホルダーとの適切なリスクコミュニケーションや国民の不安を払拭するための効果的な低減策の提示が望まれる。そのためには、室内環境における化学物質の主要な発生源を特定し、その発生源によってもたらされる定量的なリスクに関する情報を提供する必要がある。

本研究では、シックハウス検討会における審議（曝露評価・ハザード評価）に必要な科学的エビデンスを集積することを目的として、研究組織内に標準試験法グループとリスク評価グループの2つのサブグループを設置して、12の分担研究課題を展開した。

標準試験法グループにおいては、既存の室内濃度指針値策定物質の測定法について、策定から長い期間が経過していることから、最新の分析技術を基に汎用性の高い標準試験法を新たに開発し、それらについて国内・国際規格化を推進している（分担研究課題1～6）。令和2年度の特筆すべき研究成果としては、当研究課題で開発・国内規格化した室内空気中フタル酸エステル類の測定法について、ISO/TC 146/SC 6 国際会議においてISO 16000-33への追加収載に係る新規提案が承認された。

リスク評価グループにおいては、室内環境中の多種多様な消費者製品から放散される揮発性有機化合物（VOCs）について、放散源の特定および曝露評価ならびにハザード評価の両面から研究を実施している（分担研究課題7～12）。令和2年度の特筆すべき研究成果としては、今年度の特筆すべき研究成果としては、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質について曝露情報・有害性情報を包括的に集積した。

研究分担者（分担研究課題番号）

【標準試験法グループ】

- | | |
|----------|--------------|
| (1) 酒井信夫 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| (2) 神野透人 | 名城大学薬学部 |
| (3) 酒井信夫 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| (4) 香川聡子 | 横浜薬科大学薬学部 |
| (5) 田辺新一 | 早稲田大学創造理工学部 |
| (6) 金炫兌 | 山口大学工学部 |

【リスク評価グループ】

- | | |
|-----------|--------------|
| (7) 酒井信夫 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| (8) 河上強志 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| (9) 神野透人 | 名城大学薬学部 |
| (10) 東賢一 | 近畿大学医学部 |
| (11) 香川聡子 | 横浜薬科大学薬学部 |
| (12) 埴岡伸光 | 横浜薬科大学薬学部 |

研究協力者（分担研究課題番号）

【標準試験法グループ】

- (1/2/3/4) 田原麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所
(1) 大嶋直浩 国立医薬品食品衛生研究所
(1) 高木規峰野 国立医薬品食品衛生研究所
(1) 高橋夏子 国立医薬品食品衛生研究所
(2) 岡本誉士典 名城大学薬学部
(2) 青木明 名城大学薬学部
(2) 森葉子 名城大学薬学部
(3/4) 千葉真弘 北海道立衛生研究所
(3/4) 大泉詩織 北海道立衛生研究所
(3/4) 斎藤育江 東京都健康安全研究センター
(3/4) 大貫文 東京都健康安全研究センター
(3/4) 田中礼子 横浜市衛生研究所
(3) 村木沙織 横浜市衛生研究所
(3) 上村仁 神奈川県衛生研究所
(3) 西以和貴 神奈川県衛生研究所
(3) 吉富太一 神奈川県衛生研究所
(3/4) 大野浩之 名古屋市衛生研究所
(3/4) 若山貴成 名古屋市衛生研究所
(4) 遠藤治 麻布大学生命・環境科学部
(4) 鳥羽陽 長崎大学医歯薬学総合研究科薬学系
(4) 中島大介 国立環境研究所
(4) 山之内孝 横浜市衛生研究所
(4) 横山結子 千葉県衛生研究所

【リスク評価グループ】

- (7/8/9) 田原麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所
(7/9) 大嶋直浩 国立医薬品食品衛生研究所
(7) 高木規峰野 国立医薬品食品衛生研究所
(7) 高橋夏子 国立医薬品食品衛生研究所
(9) 岡本誉士典 名城大学薬学部
(9) 青木明 名城大学薬学部
(9) 森葉子 名城大学薬学部
(11) 大河原晋 横浜薬科大学薬学部
(11) 礪部隆史 横浜薬科大学薬学部
(11) 近藤彩乃 横浜薬科大学薬学部

- (11) 長奈都美 横浜薬科大学薬学部
(11) 秋山希 横浜薬科大学薬学部
(11) 河村伊久雄 横浜薬科大学薬学部
(11) 三浦伸彦 横浜薬科大学薬学部

A. 研究目的

室内空気環境汚染化学物質は、シックハウス症候群や喘息等の病因あるいは増悪因子となることから、厚生労働省では揮発性・準揮発性有機化合物 13 物質に室内濃度指針値を定めている。近年、室内濃度指針値策定 13 物質の代替化学物質による室内空気環境汚染が報告されるようになり、「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（以下、シックハウス検討会）」において、室内濃度指針値の採用を新たに検討すべき化学物質リストが提案され、それらの曝露評価・リスク評価が「室内濃度指針値見直しスキーム」に基づいて進行中である。

室内濃度指針値を新たに策定する際には、対象化学物質ごとに妥当性の評価・確認された標準試験法を提示する必要がある。先行研究（H27-化学指定-002）において一部の研究開発が行われてきたが、現在までに測定マニュアルの改訂には至っていない。シックハウス検討会では、室内空気環境汚染化学物質調査等の結果に基づいて、室内濃度指針値の採用を新たに検討すべき化学物質が継続的に示されることになっており、これら化学物質の標準試験法についても可及的速やかに対応する必要がある。また、室内濃度指針値の新規策定に際しては、ステークホルダーとの適切なリスクコミュニケーションや国民の不安を払拭するための効果的な低減策の提示が望まれる。そのためには、室内における主要な発生源を特定し、その発生源によってもたらされる定量的なリスクに関する情報を提供する必要がある。しかし、多様な消費者製品について、そのような情報は極めて限られているのが現状である。

本研究課題では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって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、研究組織内に標準試験法グループとリスク評価グループの2つのサブグループを設置した。

標準試験法グループでは、室内濃度指針値の採用を新たに検討すべき化学物質について標準試験法を開発する。さらに、既存の室内濃度指針値策定13物質の測定法についても、策定から18年以上が経過していることから、最新の分析技術を基に汎用性の高い標準試験法に改訂し、それらについて国内・国際規格化を推進した(分担研究課題1~6)。リスク評価グループでは、室内環境中の多種多様な消費者製品から放散される揮発性・準揮発性有機化合物について、放散源の特定および曝露評価ならびにハザード評価の両面から研究を実施した(分担研究課題7~12)。

B. 研究方法

【標準試験法グループ】

B1: GC/MS測定におけるヘリウム代替キャリアガスの検討

(1) 測定対象物質

本研究における検討対象物質は、室内濃度指針値が設定されているフタル酸ジ-*n*-ブチル(DnBP)及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)に加え、それらの代替物質であるフタル酸ジメチル(DMP)、フタル酸ジエチル(DEP)、フタル酸ジイソブチル(DiBP)、フタル酸ブチルベンジル(BBP)、フタル酸ジ-*n*-オクチル(DOP)、フタル酸ジイソノニル(DINP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)の9物質とした。

(2) GC/MS分析

測定装置にはGC-MS: Agilent 5977B GC/MSDシステム、多機能オートサンプラー: PAL3 RSI、高純度水素ガス発生装置: NM-Plus 160を用いた。

ヘリウムをキャリアガスとした測定では無極性のDB-1(0.25 mm i.d. x 15 m, 膜厚 0.10 µm)を、窒素及び水素をキャリアガスとした測定では無極性の超低ブリードカラム DB-1ms(0.18 mm i.d. x 20 m, 膜厚 0.18 µm)を用いて分析した。

B2: 室内空气中総揮発性有機化合物(TVOC)試験法の開発: TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法の開発

(1) 試薬

Methanolは、残留農薬・PCB試験用Methanol 5000を使用した。標準品はIndoor Air Standard(50 components, 100 µg/mL)、フタル酸エステル類混合標準液(9物質, 100 µg/mL)を購入した。

(2) TD-GC/MS

TD装置はShimadzu TD-30、GC/MSはShimadzu GCMS-TQ8030を使用し、下記の条件で分析した。

<TD>

加熱脱離温度: 280°C

加熱脱離時間: 8 min

ガス流量: 50 mL/min, He

Trap冷却温度: -20°C

Trap加熱温度: 280°C

Trap加熱時間: 5 min

バルブ温度: 250°C

トランスファーライン温度: 250°C

スプリット比: 10

<GC>

キャリアガス: He, 40 cm/sec(線速度一定)

カラム: RESTEK Rxi-5ms(30 m x 0.25 mm, 0.25 µm)

オープン昇温: 40°C(2 min) - 12°C/min - 280°C(3 min)

インターフェイス温度: 250°C

<MS>

イオン源温度: 200°C

測定モード: Q3 Scan

Scan Range: m/z 40 - 500, 10 Hz

(3) Deconvolution解析

GC/MSクロマトグラムのDeconvolution解析には、AnalyzerPro ver. 6.0.0.246 (SpectralWorks) を使用した。

B3: 室内空气中揮発性有機化合物 (VOC)・準揮発性有機化合物 (SVOC) 試験法の開発: フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱着-ガスクロマトグラフィー/質量分析法および殺虫剤の固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法の開発

テーマ① 湿度条件および捕集管の違いによるフタル酸エステル類のSE法とTD法の比較

(1) 低湿度および高湿度条件下における実験の測定条件

1) 試薬類

アセトンは残留農薬・PCB測定用5,000倍濃縮検定品を用いた。検量線用標準原液は8種フタル酸エステル混合標準液 (100 µg/mLへキサン溶液) を用いた。

内部標準原液 (1,000 µg/mL) は、DnBP-*d*₄またはDEHP-*d*₄をそれぞれ10 mgとり、アセトンで10 mLとした。混合内部標準液は、DnBP-*d*₄およびDEHP-*d*₄の内部標準原液を混合した後、アセトンで希釈し、SE法には50 µg/mL、TD法には10 µg/mLの濃度で用いた。

2) 器具

SE法における捕集管には、AEROカートリッジ

SDB-400HFを用いた。TD法における捕集管には、吸着剤Tenax TA (60/80メッシュ) が充填されたガラス捕集管 (glass-Tenax TA) およびステンレス捕集管 (stainless-Tenax TA)、吸着剤Tenax GR (60/80メッシュ) が充填されたガラス捕集管 (glass-Tenax GR) を用いた。

TD法で使用した捕集管は、分析の妨害成分を除去するために、使用前にすべて清浄窒素を通気しながら加熱することで、コンディショニングを行った。

3) 測定対象

空気の捕集は室内において行った。測定対象物質は、室内濃度指針値策定物質である DnBP および DEHP に、DEP を加えた3種類とした。

4) 装置および分析条件

試料採取ポンプは、SE法では SP208-10L を、TD法では SP208-100 Dual または SP208-20 Dual II 用いた。SE法における GC-MS は、GCMS-2010 Ultra を用いた。測定条件は以下のとおりである。

GC-MS 条件

- ・キャピラリーカラム: DB-5MS (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 µm)
- ・昇温条件: 40°C - 25°C/min → 200°C - 40°C/min → 280°C (7 min)
- ・注入口温度: 250°C
- ・キャリアーガス: 1 mL/min
- ・フローモード: 線速度一定 (36.1 cm/sec)
- ・注入量: 1 µL (スプリットレス)
- ・イオン源温度: 280°C
- ・インターフェイス源温度: 280°C
- ・イオン化法: EI
- ・測定モード: SCAN/SIM 同時測定
- ・内部標準物質: DnBP-*d*₄, DEHP-*d*₄
- ・測定イオン (定量イオン, 定性イオン): DEP (149, 177), DnBP (149, 205), DEHP (149, 279), DnBP-*d*₄

(153, 209), DEHP-*d*₄ (153, 283)

TD 法における加熱脱着装置は Turbo Matrix 650ATD を, GC-MS は GCMS-2010 Plus を用いた. 測定条件は以下のとおりである.

加熱脱着条件

- ・バルブ温度: 280°C
- ・トランスファー温度: 290°C
- ・1次脱着温度: 280°C
- ・1次脱着流量: 50 mL/min
- ・1次脱着時間: 10 min
- ・2次トラップ温度: 5°C
- ・2次脱着温度: 280°C
- ・2次脱着流量: 10 mL/min
- ・2次脱着時間: 20 min
- ・脱着モード: 再捕集モード (5%導入)

GC-MS 条件

- ・キャピラリーカラム: DB-5MS (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μm)
- ・昇温条件: 40°C - 25°C/min → 200°C - 40°C/min → 280°C (5 min)
- ・キャリアーガス: 1 mL/min
- ・フローモード: 定流量 (1 mL/min)
- ・イオン源温度: 280°C
- ・インターフェイス源温度: 280°C
- ・イオン化法: EI
- ・測定モード: SCAN/SIM 同時測定
- ・内部標準物質: DnBP-*d*₄, DEHP-*d*₄
- ・測定イオン (定量イオン, 定性イオン): DEP (149, 177), DnBP (149, 205), DEHP (149, 279), DnBP-*d*₄ (153, 209), DEHP-*d*₄ (153, 283)

(2) SE 法による前処理と測定方法

検量線溶液は, 検量線標準原液をアセトンで 0.05, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 μg/mL に希釈して使用した. 吸着剤からの抽出には, アセトンを用いた.

10 mL 遠沈管に捕集管から取り出したろ紙および吸着剤を入れ, アセトン 5 mL をホールピペットで加えた. 超音波により 10 分間溶出の後, 浮遊物を沈降させるため 2,500 rpm で 10 分間遠心分離し, 上清を溶出液とした. また, 未使用の捕集管についても同様の操作を行い, ブランク試験用溶出液を作製した. クリンプバイアルに, 溶出液, ブランク試験用溶出液または検量線溶液のそれぞれ 0.5 mL をホールピペットでとり, ここに SE 法用の混合内部標準液 (50 μg/mL) 1 μL をマイクロシリンジで加えた後キャップをして, 試験溶液とした.

(3) TD 法における前処理と測定方法

検量線用捕集管は, 検量線標準原液をアセトンで 0.5, 1, 2.5, 5, 10 μg/mL に希釈し, その 1 μL をコンディショニングした捕集管に負荷して作製した. 室内空気のサンプリングを行った捕集管, ブランク捕集管 (コンディショニングした未使用の捕集管) または検量線用捕集管に TD 法用の混合内部標準液 (10 μg/mL) 1 μL をマイクロシリンジで負荷し, 清浄室素を約 100 mL/min の流量で 5 分間通気し, 測定用捕集管とした.

(4) 添加回収試験

フタル酸エステル類 9 物質を 20 ng 添加した glass-Tenax GR に, 加湿した清浄空気 (相対湿度 85%) を 100 mL/min で 24 時間通気し, TD-GC/MS で分析した. 標準物質を添加しない捕集管を空気ブランクとし, 添加量に対する回収率を算出した.

(5) SE 法と TD 法の定量値の比較

1) 低湿度および高湿度条件における室内空気の捕集

低湿度および高湿度条件下において, 同一空間の室内空気を SE 法と TD 法で同時に併行捕集し, フタル酸エステル類の定量値を比較した. 空気捕集条件として, SE 法は「衛生試験法・注解 2015

追補 2019」¹⁾に準じ、3 L/min の流量で 24 時間、2 併行で行った。TD 法は「室内空气中化学物質の測定マニュアル」²⁾を参考に、検量線の範囲を考慮し、DnBP は 10 mL/min、DEP と DEHP は 50 mL/min の流量で 24 時間行った。なお、SE 法における定量値は 2 併行の平均値とし、SE 法による定量値を 100 とした際の TD 法による定量値の割合を算出した。

2) 加湿条件におけるTD法用捕集管の比較

加湿したビニルチャンバー内空気 (22.1°C, 相対湿度 89%) を 2 種の TD 法用捕集管で 24 時間 (50 mL/min) 採取し、空气中フタル酸エステル類の濃度を算出した。TD 法用捕集管は glass-Tenax GR または glass-Tenax TA を用いた。

3) 加湿条件におけるチャンバー内空気の捕集

加湿したビニルチャンバー内空気を TD 法用捕集管及び SE 法用捕集管で併行採取し、空气中フタル酸エステル類の濃度を算出した。TD 法用捕集管は glass-Tenax GR または glass-Tenax TA を用い、100 mL/min で 24 時間採取した。SE 法用捕集管は SDB カートリッジを用い、3 L/min で 24 時間採取し、アセトンで抽出後、抽出液を GC/MS で分析した。

テーマ②フタル酸エステル類におけるTD法の妥当性評価

(1) 試薬

フタル酸エステル類は 9 種混合標準溶液 DnBP, DEHP, DEP, フタル酸ジ-n-プロピル (DPrP), DiBP, フタル酸ジ-n-ペンチル (DnPP), フタル酸ジ-n-ヘキシル (DnHP), BBP, フタル酸ジシクロヘキシル (DCHP) を、内部標準物質は 5 種混合溶液 (DBP-d₄, DEHP-d₄, DEP-d₄, BBP-d₄ およびアジピン酸ジエチルヘキシル-d₄) を用いた。

(2) 装置

TD法の構築において、加熱脱離装置はATD650、GC-MSはGCMS-QP2010 ultraを使用した。

(3) 一次脱着時の非加熱部による脱着率への影響

本研究で使用した加熱脱離装置の一次脱離用加熱プレートは約 5.2 cm であり、捕集管の長さは 8.9 cm であるため、捕集管の上流側約 1.5 cm、下流側約 2.2 cm は加熱プレートに接しない構造となっている。このような構造を持つ加熱脱離装置の場合、充填剤の充填具合によっては、充填剤が加熱プレートの範囲外となる可能性がある。本研究で検討した 3 種の捕集管 (glass-Tenax TA, glass-Tenax GR および stainless-Tenax TA) はガラスフリットおよびメッシュの位置が上流から約 1.5 cm に固定されているため、充填剤は加熱プレートの範囲内で加熱される。しかし、石英ウール等で充填剤を固定する捕集管を用いた場合、石英ウールが固定されていないため、石英ウールおよび充填剤が加熱プレートの範囲外となるケースが考えられる。そこで、石英ウールおよび充填剤 (Tenax TA) を加熱プレートの範囲内および範囲外となるよう充填した時の脱着量を測定し、非加熱部の有無による影響を調査した。

方法は、捕集管の先端 (上流) から石英ウールまでの長さを 1.0~1.5 cm に、または充填剤までの長さを 1.0~2.2 cm に変えた捕集管に、各標準物質を石英ウールまたは充填剤に添加し、それぞれの脱着量を比較した。なお、内部標準物質は石英ウールに添加した。

(4) 妥当性評価に使用する捕集管の選定

1) 検討対象捕集管

TD法を用いたSVOC測定用の捕集管について、厚生労働省が示す室内空气中化学物質の測定マニュアルには、「ガラス管にTenax TAやTenax GR等の吸着剤を充填したもの」と記載されている。そこで、検討対象捕集管にはglass-Tenax TAおよび

びglass-Tenax GRを選択した。加えて、輸送時の安全性を考慮しstainless-Tenax TAについても検討した。いずれの捕集管も、使用前にSTC-4000を用いて、高純度窒素を50~100 mL/minで通気しながら300℃で2時間コンディショニングした。

2) 検量線の評価

検量線作成ツールを用い、アセトン（フタル酸エステル類試験用）で希釈した混合標準溶液（1~10 µg/mL）を各捕集管に1~2 µL添加した（検量線濃度2~20 ng）。さらに、内部標準物質混合溶液（5 µg/mL）を1 µL添加後、乾燥窒素ガスを約100 mL/minで1分間通気させた。これら捕集管をTD-GC-MSで分析し、得られた検量線より真度および精度を算出した（ $n=3$ ）。

なお定量分析は、DEHPはDEHP- d_4 を、そのほかのフタル酸エステル類については、DBP- d_4 を内部標準物質とした内部標準法で行った。

3) 定量下限値

標準物質（2 ng）を添加した捕集管または操作ブランク捕集管を繰り返し測定し（ $n=5$ ）、得られた標準偏差のうち高い値の10倍を定量下限値とした。

4) キャリーオーバー

フタル酸エステル類はVOC類よりも高沸点物質であるため、分析装置内への吸着が懸念される。そこで、各標準物質10 ng, 30 ng, 40 ngおよび50 ngを捕集管（glass-Tenax TAおよびstainless-Tenax TA, 各 $n=1$ ）に添加し測定した後、ブランク捕集管を測定してキャリーオーバーを測定した。

(5) 妥当性評価のための配布用試料の確認

1) 保管温度による捕集管内フタル酸エステル類の安定性

stainless-Tenax TAに各標準物質を5 ng添加し乾燥窒素ガスを約100 mL/minで1分間通気させた

後、専用のコンテナで密封し、アルミホイルで包みアルミ袋内で保管した。保管条件は、室温で7日間（条件2）および4℃で7日間（条件3）とし、添加後ただちに測定（条件1）した捕集管の回収率と比較した（ $n=5$ ）。なお、条件3の捕集管は、冷蔵庫から取り出した後、室温に戻してからコンテナから取り出し分析した。

2) 配布用捕集管の無作為抽出

妥当性評価配布用の捕集管（stainless-Tenax TA）に各標準物質を5 ng添加し、その中から無作為に抜き取った捕集管5本について、添加後ただちに分析し、真度および精度を確認した。

(6) フタル酸エステル類におけるTD法の妥当性評価

1) 妥当性評価の測定対象物質

測定対象は、現行で室内濃度指針値が策定されているDnBPおよびDEHPを含む計9物質のフタル酸エステル類とし、室内濃度指針値策定物質以外は各機関で選定し、測定可能な物質について結果を報告した。

2) 分析および解析方法

各妥当性評価における検量線および内部標準溶液の濃度設定、抽出方法、分析条件等は指定せず、各機関における標準的な方法で行った。定量値は、トラベルブランクを減算して算出した。確立した試験法の妥当性を評価する基準は、「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の有機物の項目を参考とし、真度は70~130%、併行精度（relative standard deviation; RSD）は20%以下、室間精度（RSD）はより条件の厳しい室内精度を適用して25%以下を目標とした。

3) TD法の妥当性評価実施要領

地方衛生研究所4機関、大学1機関を含む6機関で妥当性評価を実施した。試料は2020年12月上

旬に送付し、1週間以内に分析した。

送付した試料は、混合標準溶液を添加した捕集管5本、コンディショニングした捕集管1本（トラベルブランク）の計6本とした。捕集管は専用のコンテナで密封し、アルミホイルで包みアルミ袋に入れて送付した。6機関で各6本の捕集管を測定し、各機関は、添加試料の定量値、検量線の最低濃度におけるS/N比およびそれぞれの機関における定量下限値の通常の算出方法等について報告した。

テーマ③ 室内濃度指針値策定殺虫剤3化合物におけるSE法の妥当性評価

(1) 試薬

クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの標準液は1, 4, 4 mg/Lとなるようにアセトンで調製した（3種混合標準液）。また、GC-MS分析における内標準物質のクロルピリホス-*d*₁₀は、10 µg/mLに調製したものを内部標準原液として用い、さらに0.1 µg/mLに希釈したものを内部標準液として用いた。アセトンは残留農薬・PCB試験用（5,000）を用いた。

捕集剤は、AERO LE CARTRIDGE SDB400HFを用いた。

(2) AEROカートリッジからの抽出方法

AEROカートリッジの石英フィルターおよび捕集剤（SDB）を10 mL遠沈管に採り、アセトン5 mLを加えた後、20分間超音波抽出した。その後、3,000 rpmで10分間遠心処理し、その上清1 mLに対し内部標準溶液を100 µL加え、GC-MSで分析した。

(3) フタル酸エステル法を用いた分析法の検討

AEROカートリッジの石英フィルターに3種混合標準液100 µLを添加し、30分程度室温で放置した。その後、AEROカートリッジから分析対象

物質を抽出し、GC-MSで分析した。さらに、通気による影響を検討するため、AEROカートリッジに3種混合標準液を添加した後、1 L/minで24時間通気を行い、同様に前処理した後にGC-MSで分析した。

(4) 開発した試験法の妥当性評価

試験法の妥当性は、地方衛生研究所4機関を含む5機関で評価した。

妥当性評価試験の実施にあたっては、各機関に上述の3種混合標準液、内部標準原液、未使用のAEROカートリッジを配布した。各機関で配布されたAEROカートリッジに添加用混合標準液（クロルピリホス 0.10 µg/mL、ダイアジノン 0.35 µg/mL、フェノブカルブ 0.50 µg/mL）を100 µL添加し、妥当性評価試験の試料とした。

添加試料は1機関あたり7個作製し、そのうち5個は1 L/minで24時間通気し、残りの2個は通気せずに24時間放置した。また、ブランク試料は通気した場合、通気しなかった場合それぞれで1つつ用意した。なお、添加用混合標準液の濃度は各機関の分析担当者にはブラインドとした。その後、試料およびブランク試料を抽出・分析した。

なお、GC-MSの測定感度が不足している場合は、遠心処理後の上清2 mLを0.5 mLに濃縮した後に分析することとした。

(5) GC-MS分析条件

GC-MSはTrace 1310/TSQ-8000を用いた。キャリアガスにはヘリウムを用い、流速は1.0 mL/minに設定した。キャピラリーカラムはVF-5MS (length, 30 m; inner diameter, 0.25 mm; film thickness, 0.25 µm)を用いた。試験溶液は2 µLをスプリットレス (Surge) モードで導入した。注入口圧力は試験溶液導入時から250 kPaを1分間保持した。カラムオープン温度は80 °Cで2分間保持後、20 °C/minで120 °Cまで、120 °Cか

ら 250 °C は 6 °C/min で昇温後, さらに 30 °C/min で 320 °C/min まで昇温し, その温度で 2 分間保持した. 注入口, トランスファーラインおよびイオン源温度はいずれも 280 °C とした. イオン化は electron ionization (EI) 法で電子エネルギーは 70 eV とした. 分析は selected ion monitoring (SIM) モードで行った.

(6) 定量下限値の計算

定量下限値は, 添加回収試験 (通気あり, $n=6$) で得られた濃度データの標準偏差の 10 倍により算出した.

B4: 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国内規格化

厚生労働省の室内空気中化学物質の測定マニュアルを基に, 本研究班の田原らが取り纏めた標準試験法を日本薬学会編 衛生試験法・注解2020 追補2021にて公表すべく編集した.

B5: 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国際規格化

(1) ISO-16000-33 (新規格案)

研究グループによってシックハウス検討会の改正指針値に対応可能な精度の高いフタル酸エステル類の標準試験法が開発された. この試験法は日本薬学会編 衛生試験法・注解2015 : 追補2019にて公表された. この規格を国際標準化するために, 今回のフタル酸エステル類の測定・分析方法を ISO/TC146(大気の質)/SC6(室内空気), ISO 16000-33 : 2017 Determination of phthalates with gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)」に新規提案した.

(2) 実空間モデルにおけるSVOC放散挙動に関する研究

1) 測定概要

測定対象建材は2019年度測定した建材から 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (Texanol™, TPMI) 及び 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB™, TPDI) の放散速度が高かった水性ペイント (水性アクリルエマルジョン塗料), PVC系シートを選択し, 実空間モデルの内部に施工し, 気中SVOC濃度を測定した.

2) 測定方法

実空間モデルの容積は13.3 m³であり, 構造用合板で製作された. 実空間モデルの換気は第1種換気とした. 換気ファンはパソコン用冷却ファンを用いた. 実空間モデルの換気回数は0.5±0.05 (回/h)であり, トレーサガスを用いて確認した. 水性ペイントの試験片は木板 (600 mm×900mm) に水性塗料を2回塗り, 1週間以上乾燥させて制作した. 実空間モデル内の試料負荷率 [L] は, 水性ペイントにおいては0.4, 0.7, 1.0, PVCシートにおいては0.5とし, 気中SVOC濃度は各試料負荷率に対して3回測定を行った.

SVOC物質の捕集にはTenax TA管を用いた. 吸引量は200 mL/minで, 総50 Lを捕集した. 空気の捕集位置は実空間モデルの中央部であり, 床面から1.5 mの高さにした.

3) 分析方法

分析対象物質は, 2E1H (2-エチル-1-ヘキサノール), D6 (ドデカメチルシクロヘキサシロキサン), BHT (ジブチルヒドロキシルエーテル), DEP, C16 (ヘキサデカン), TBP (リン酸トリブチル), TCEP (リン酸トリス (2-クロロエチル)), DBA (アジピン酸ジブチル), DBP, C20 (n-イコサン), TPP (リン酸トリフェニル), DOA (アジピン酸ジオクタール), DEHP, 2EHA (2-エチルヘキシルアクリレート), TPMI, TPDI, DNOP (フタル酸ジ-n-オクタール), DINP, DIDPの20種類の物質である.

B6: 室内空気環境汚染化学物質のオンサイト試験法の開発

(1) マイクロチャンバー法 (JIS A 1904)

マイクロチャンバーの容積は 630 ml (±5%) であり、入口直前にベントラインを設けることにより蓋と建材の隙間から外気がチャンバーの中に入らないようにコンタミ対策が設けられている。

マイクロチャンバーの測定手順及び試験片について以下に述べる。測定開始前にマイクロチャンバーを解体し、水で洗浄した。マイクロチャンバー内に残存している測定対象化学物質を揮発させるために加熱装置を用いて、1 時間 220°C で加熱処理を行った。加熱処理後、マイクロチャンバーを常温まで冷却させる。試験片は端部及び裏面をアルミ箔でシールをし、蓋にコンタミが生じないようにした。

試験片をチャンバーの蓋と容器の間に挟んで、建材表面からの SVOC 物質放散の測定を行った。マイクロチャンバー内に試験片を設置した時点で放散試験を開始する。放散試験は 28°C の恒温槽で 24 時間行った。

放散試験後には加熱脱着試験を行った。放散試験に使用した試験片をチャンバーから取り外した後、加熱脱着装置にマイクロチャンバーを設置し、チャンバー内表面に付着している SVOC を加熱脱着した。加熱脱着は 220°C で、1 時間行った。加熱脱着された SVOC 物質は Tenax TA 捕集管を用いて回収した。

放散試験、加熱脱着試験の測定条件はマイクロチャンバー法 (JIS A 1904) と同様であり、対象化学物質は GC/MS を用いて定性定量にした。また、放散捕集と加熱脱着捕集の結果を合算して総捕集量とした。

(2) 現場測定方法

測定条件はマイクロチャンバー測定方法と同様であるが、室内の温度と相対湿度は測定場所によ

って異なる。現場測定機には 2 つのポンプが設置されており、1 つは 30 ml/min の空気を供給、もう一つのポンプは 15 ml/min を吸引するように調整している。また、供給側の前にはベントライン (15ml/min) を設けることで、マイクロチャンバー法と同様にマイクロチャンバーと仕上げ材の隙間からコンタミが生じない様にしている。

測定開始前に、マイクロチャンバー内に付着している SVOC 物質脱着するため、加熱装置を用いて 1 時間 220°C で加熱処理を行った。加熱処理後、ステンレス材で制作した運搬専用箱にマイクロチャンバーを入れ、測定現場まで運搬した。測定場所に到着後には測定場所を選択し、汚染されている床面をエタノールで拭き取った後、測定表面を乾燥させる。その後、直径 82 mm の正円形を切り取ったアルミホイルを敷き、その上にマイクロチャンバーを設置した。マイクロチャンバーを設置してから 24 時間床面からの放散実験を行う。その後、マイクロチャンバーを床面から取り外し、ステンレス製ボックスに入れて実験室に持ち帰る。放散実験が終了したマイクロチャンバーは加熱脱着装置にて加熱脱着試験を行い、チャンバー内表面に付着している SVOC 物質を回収する。

(3) 分析対象物質及び分析条件

分析対象物質は、D6, BHT, DEP, TBP, TCEP, DBA, DBP, TPP, DOA, DEHP, BBP (フタル酸ブチルベンジル), TBEP (リン酸トリス (ブトキシエチル)), DNOP, DINP, DIDP である。

(4) 測定概要

現場測定方法により住宅 (9 軒) の床面に使用されている建材からの SVOC 放散速度を測定した。

【リスク評価グループ】

B7: 定型放散源の探索

(1) 試料

素材の異なる壁紙等18製品をインターネット市場より入手した。壁紙等の選定は、種類別に織物系3製品、オレフィン系2製品、紙系1製品、木質系1製品、鉱物系2製品、ビニル系9製品に分類し、計18検体について、放散試験を行った。

(2) 標準品

2-Ethyl-1-hexanol (2E1H)
2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (TPMI)
2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TPDI)
Ethyl Acetate
Butyl Acetate
Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME)
3-Methoxy-3-methylbutanol (3M3M)
Diethylene Glycol Methyl Ether (DGME)
Diethylene Glycol Ethyl Ether (DGEE)
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (PGME Acetate)
Methyl Isobutyl Ketone (MIBK)

(3) 機器・器具

捕集管：Inert Stainless Tube Tenax TA 60/80
吸着管コンディショナー：TC-20
超小形チャンバー装置：Micro Chamber Thermal Extractor, μ -CTE 250

加熱脱離試料導入装置-ガスクロマトグラフ/質量分析計 (TD-GC/MS)

加熱脱離試料導入装置：TD-30R
ガスクロマトグラフ/質量分析計：GCMS-QP2020

(4) 放散試験

放散試験は超小形チャンバーを使用した。直径64 mmの円形に裁断した検体を超小形チャンバーの容器上部に設置し、チャンバーの温度は28℃設

定し、不活性ガスを50 mL/minで通気して放散試験を実施した。捕集時間は原則30分とし、高濃度のVOCにより定量に支障がある場合は5分とした。

サンプリングには100℃-1時間および300℃-2時間でコンディショニングしたTenax TA捕集管を用いた。

(5) 分析条件

揮発性有機化合物の測定にはTD-GC/MSを使用した。定量法は内部標準法を用い、内部標準物質としてトルエン- d_8 を添加した。各標準品の検量線の濃度範囲は1-20 ngとし、範囲を超えた場合は外挿値として算出した。

【TD】

Desorption: 280℃, 8 min, 50 mL He/min
Cold Trap: -20℃
Trap Desorption: 280℃, 5 min
Line and Valve Temperature: 250℃

【GC】

Colum: Rtx-1 (0.32 mm i.d.×60 m, 1 μ m)
Carrier Gas: He, 40 cm/sec
Split Ratio: 1:20
Oven Temperature: 40℃ -(5℃/min)-250℃ (3 min)

【MS】

Interface Temperature: 250℃
Ion Source Temperature: 200℃
Scan Range: 35-450 m/z
Scan Rate: 10 Hz

TD-GC/MS分析で得られた結果から、試料空気中の各測定対象物質の気中濃度を計算した。

(6) 放散速度および気中濃度増分予測値の算出

TD-GCMSの定量結果より、検体1 m²当たりの放

散速度 ($\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$) を算出した。また、製品を実際に使用した際に室内空気がどの程度汚染されるかを評価するために気中濃度増分予測値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) を算出した。

室内環境モデル条件として、約6畳一間分の容積 20 m^3 、換気回数 $0.5\text{ 回}/\text{h}$ 、温度は 28°C でモデル室内の壁面積 28 m^2 に壁紙等が貼られている状態を想定した。

検体から単位面積 (m^2/unit) 当たりの各測定対象物質の放散速度と室内気中濃度増分予測値を算出した。

B8: 瞬時型放散源の探索

(1) 瞬時放散型家庭用品

昨年度に実態調査の対象とした水性塗料 10 製品及び水性ワックス 2 製品及び床用洗浄剤 1 種類のうち、TPDI 及び DBP が検出された 9 製品について再測定を実施した。

(2) 試薬類

内部標準物質には TPDI- d_{17} 及びは DIBP- d_4 は環境分析用をそれぞれ使用した。

塩化ナトリウムはフタル酸エステル試験用、ヘキサン及び酢酸エチルは残留農薬試験・PCB 試験用をそれぞれ用いた。無水硫酸ナトリウムは特級試薬を用いた。試験には、超純水製造装置 Milli-Q Advantage A10 で製造した水を使用した。

(3) 分析方法

試料 0.5 g を 50 mL 容ガラス遠心管に入れ、30% 塩化ナトリウム水溶液を 10 mL 加え攪拌した。次に、抽出溶媒として酢酸エチル/ヘキサン = $1/1$ (v/v) を 10 mL 加え、10 分間 270 rpm で水平振とうした。振とう後、 3000 rpm で 10 分間遠心分離した。遠心分離後、有機溶媒相を分取し、もう一度同様に抽出した。有機溶媒相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後、 40°C 以下の湯浴温度でロータリーエ

バポレーターを用いて濃縮した。そして、 10 mL に定容し試料溶液とした。この試料溶液を適宜希釈し、内部標準物質を添加後、GC-MS/MS を用いて測定した。

HS-GC/MS によるスクリーニング分析では、試料 0.2 g を HS バイアルに入れ、 5 mL の 30% 塩化ナトリウム水溶液を加え、PTFE 付きシリコンセプトラムを装着したアルミキャップで密栓した後、HS-GC/MS にて測定した。

(4) GC-MS/MS 条件

試料溶液は TraceGC-Quantum XLS を用いて測定した。カラムは DB-5MS UI (長さ 30 m 、内径 0.25 mm 、膜厚 0.25 mm) を用い、オープン温度は 50°C で 1 分保持後、 $20^\circ\text{C}/\text{分}$ で 200°C まで昇温した。その後、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ で 270°C まで昇温した。さらに、 $20^\circ\text{C}/\text{分}$ で 310°C まで昇温した後、10 分保持した。注入口、トランスファーライン及びイオンソースは 250°C 、 280°C 及び 250°C に設定した。注入法はスプリットレス、注入量は $1\mu\text{L}$ とし、キャリアーガスにはヘリウム ($1\text{ mL}/\text{分}$) を用いた。イオン化法は電子イオン化 (EI) 法、イオン化電圧は 70 eV とした。コリジョンガスにはアルゴン (0.13 pa) を用い、選択反応モニタリング (SRM) 法にて定量した。

(5) HS-GC /MS 条件

HS オートサンプラーに TriPlus RSH を使用し、Trace 1310/ISQ7000 で構成された GC/MS を使用した。試料は、 40°C で 30 分加温した後、バイアル上部の気相部分を 1 mL 採取し測定した。カラムは Rxi-624Sil MS (長さ 60 m 、内径 0.32 mm 、膜厚 1.8 mm) を用い、オープン温度は 35°C で 5 分保持後、 $5^\circ\text{C}/\text{分}$ で 120°C まで昇温した。さらに、 $20^\circ\text{C}/\text{分}$ で 200°C まで昇温した後、10 分保持した。注入口、トランスファーライン及びイオンソース温度は、 200°C 、 200°C 及び 230°C に設定した。注入法はスプリット (スプリット比 $1:20$)、キャリアーガスには

ヘリウム(2 mL/分)を用いた。イオン化法はEI法、イオン化電圧は70 eVとした。測定はスキャンモードで行い、測定範囲は $m/z=30\sim 300$ とした。

測定結果についてGC-Analyzerを用いてデコンボリューションした後、標準品等を使用して定性解析した。

B9: 定量的リスク評価：家庭用品放散試験データのデコンボリューション解析による放散化学物質の探索

国立医薬品食品衛生研究所から提供された放散試験のGC/MSデータについて、Analyzer Pro ver. 6.0.0.246を用いてデコンボリューション解析を行った。主な解析パラメーターは以下の通りである。

Area Threshold:	500
Height Threshold:	0.1%
Width Threshold:	0.02 min
Fronting:	0%
Tailing:	0%
Signal to Noise:	5
Scan Window:	3
Resolution:	Minimum
Smoothing:	3

マススペクトルライブラリーには、NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library (NIST 17) を用いた。

B10: ハザード情報収集・評価および国際的な規制動向の調査

(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。

(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。

2020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の指針値見直しに利用可能となるものである。

2020年度の調査対象物質は、新規3物質として、2E1H, TPMI, TPDI, また既存指針値6物質として、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、アセトアルデヒド、クロルピリホス、テトラデカンとした。

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、LOAEL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、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。

B11: 気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集・不足データの補完

(1) 情報収集

1) 情報源

以下のデータベースより情報を抽出した。

1. 政府による GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類結果
2. 許容濃度等の勧告 (2020 年度) 日本産業学会
3. TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs®) 2021 ; アメリカ合衆国産業衛生専門官会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists; ACGIH)

2) 政府による GHS 分類

GHS 国連文書は 2 年に 1 度改訂されており、GHS 関係省庁等連絡会議が翻訳して仮訳が作成され、原文へのリンクとともに厚生労働省や環境省等のウェブサイト公表されている。2021 年 3 月

における最新版は、GHS 国連文書 改定 8 版:2019 年である。

GHS 分類関係者（事業者など）が分類作業を正確かつ効率的に実施するための手引きとして、関係省庁によって GHS 分類ガイダンスが作成されている。2019 年 5 月に JIS Z 7252:2014 が改正され、新たに JIS Z 7252:2019 に置き換えられたことを踏まえ、政府向け及び事業者向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver2.0））が作成された。なお、定義に関しては国連 GHS 改訂 6 版が使用されている。

<皮膚腐食性／皮膚刺激性>

【定義】

皮膚腐食性 (skin corrosion, dermal corrosion)

化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に対して不可逆的な損傷を発生させる性質。

皮膚刺激性 (skin irritation, dermal irritation)

化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に可逆的な損傷を発生させる性質。

腐食性反応 (corrosive reaction)

潰瘍、出血若しくは出血性か（痂）皮、又は 14 日間の観察期間終了時点での皮膚脱色による変色、適用部位全域の脱毛若しくは傷跡によって特徴付けられる皮膚の反応。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

皮膚腐食性／刺激性の区分は、皮膚腐食性を区分 1、皮膚刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し（後述するように国連 GHS では、分類 JIS に加えて区分 3（軽度の皮膚刺激性）を設定している）、そのうち皮膚腐食性は、データが十分である場合には、ばく露時間、観察期間に応じて細区分される。

GHS における分類基準

分類 JIS に加えて、区分 3（軽度の皮膚刺激性）を設定している。

<眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性>

【定義】

眼に対する重篤な損傷性 (serious eye damage)

眼の表面に対する化学品のばく露に伴う眼の組織損傷の発生又は重篤な視力低下で、ばく露から 21 日以内に完全には治癒しないものを発生させる性質。

眼刺激性 (eye irritation)

眼の表面に化学品をばく露した後に生じた眼の変化で、ばく露から 21 日以内に完全に治癒するものを生じさせる性質。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性の区分は、眼に対する重篤な損傷性を区分 1，眼刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し、そのうち眼刺激性は、データがあり、判断可能であれば、回復性に応じて細区分される。

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。

<呼吸器感作性又は皮膚感作性>

【定義】

呼吸器感作性 (respiratory sensitization)

化学品の吸入によって気道過敏症を引き起こす性質。

皮膚感作性 (skin sensitization)

化学品の皮膚接触によってアレルギー反応を引き起こす性質。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

呼吸器感作性は、「ヒトに対し当該物質が特異的な呼吸器過敏症を引き起こす証拠がある」あるいは「適切な動物試験によって陽性結果が得られている」のいずれかの場合、呼吸器感作性物質区分 1 に分類される。データが十分にある場合には、区分 1A（強い呼吸器感作性物質）又は区分 1B（他の呼吸器感作性物質）に細区分される。

皮膚感作性は、「相当な数のヒトに、皮膚接触によって過敏症を引き起こす証拠がある」あるいは「適切な動物試験によって陽性結果が得られている」のいずれかの場合、皮膚感作性物質区分 1 に分類される。データが十分にある場合には、区分 1A（強い皮膚感作性物質）又は区分 1B（他の皮膚感作性物質）に細区分される。

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。

<特定標的臓器毒性（単回ばく露）>

【定義】

特定標的臓器毒性/単回ばく露 (specific target organ toxicity, single exposure)

単回ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性の毒性。

なお、単回ばく露は、可逆的若しくは不可逆的、又は急性若しくは遅発性の機能を損なう可能性がある、全ての重大な健康への影響を含む。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

下記の通り区分 1 から区分 3 が示されている。
区分 1：ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて単回ばく露によってヒトに対して重大な毒性を示す可能性があるとみなせる化学物質
区分 2：実験動物を用いた試験の証拠に基づき単回ばく露によってヒトの健康に有害である可能性

があるとみなせる化学物質
区分3：一時的な特定臓器への影響

GHSによる分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。また、ガイダンス値の範囲も同様である。

なお、GHS における特定標的臓器毒性（単回投与）区分3「気道刺激性」の基準は以下のとおりである。

- (a) 咳、痛み、息詰まり、呼吸困難等の症状で機能を阻害する（局所的な赤化、浮腫、かゆみあるいは痛みによって特徴付けられる）ものが気道刺激性に含まれる。この評価は、主としてヒトのデータに基づくと認められている。
- (b) 主観的なヒトの観察は、明確な気道刺激性（RTI）の客観的な測定により支持されうる（例：電気生理学的反応、鼻腔又は気管支肺胞洗浄液での炎症に関する生物学的指標）。
- (c) ヒトにおいて観察された症状は、他に見られない特有の反応又は敏感な気道を持った個人においてのみ誘発された反応であることより、むしろばく露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。「刺激性」という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外するべきである。
- (d) 明確に気道刺激性を扱う検証された動物試験は現在存在しないが、有益な情報は、単回及び反復吸入毒性試験から得ることができる。例えば、動物試験は、毒性の症候（呼吸困難、鼻炎等）及び可逆的な組織病理（充血、浮腫、微少な炎症、肥厚した粘膜層）について有益な情報を提供することができ、上記で述べた特徴的な症候を反映しうる。このような動物実験は証拠の重みづけに使用できるであろう。
- (e) この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な

臓器への影響は観察されない場合にのみ生じるであろう。

GHS における特定標的臓器毒性（単回投与）区分3「麻酔作用」の判定基準は以下の通りである。

- (a) 眠気、うとうと感、敏捷性の減少、反射の消失、協調の欠如及びめまいといったヒトにおける麻酔作用を含む中枢神経系の抑制を含む。これらの影響は、ひどい頭痛又は吐き気としても現れ、判断力低下、めまい、過敏症、倦怠感、記憶機能障害、知覚や協調の欠如、反応時間（の延長）や嗜眠に到ることもある。
- (b) 動物試験において観察される麻酔作用は、嗜眠、協調・立ち直り反射の欠如、昏睡、運動失調を含む。これらの影響が本質的に一時的なものではないならば、区分1 また2 に分類されるべきである。

< 特定標的臓器毒性（反復ばく露） >

【定義】

特定標的臓器毒性/反復ばく露 (specific target organ toxicity, repeated exposure)

反復ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性の毒性。

なお、反復ばく露は、可逆的若しくは不可逆的、又は急性若しくは遅発性の機能を損なう可能性がある、全ての重大な健康への影響を含む。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

下記の通り区分1 と区分2 が示されている。

区分1：ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復ばく露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質

区分2：動物実験の証拠に基づき反復ばく露によってヒトの健康に有害である可能性があるとみな

せる化学物質

GHSによる分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。また、ガイダンス値の範囲も同様である。

<誤えん有害性>

JIS 改正 (JIS Z 7252:2014→JIS Z 7252:2019) に伴う「政府による GHS 分類結果」の記載フォーマット変更に伴い、旧名称「吸引性呼吸器有害性」から新名称「誤えん有害性」に変更された。

【定義】

誤えん有害性 (aspiration hazard)

誤えんの後、化学肺炎若しくは種々の程度の肺損傷を引き起こす性質、又は死亡のような重篤な急性の作用を引き起こす性質。

誤えん (aspiration)

液体又は固体の化学品が、口若しくは鼻くう (腔) から直接、又はおう (嘔) 吐によって間接的に気管及び下気道へ侵入すること。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

ヒトへの誤えん有害性があると知られている化学物質、又はヒトへの誤えん有害性があるとみなされる化学物質を区分 1 に分類している。

区分 1 の判定基準は以下のとおりである。

- (a) ヒトに関する信頼度が高く、かつ、質のよい有効な証拠に基づく
- (b) 40°C で測定した動粘性率が 20.5 mm²/s 以下の炭化水素

GHSによる分類基準

分類 JIS の区分 1 に加えて、区分 2 (ヒトへの誤えん有害性があると推測される化学物質) を設定している。

3) 日本産業衛生学会による許容濃度等の勧告 (2020 年度)

日本産業衛生学会では、職場における環境要因による労働者の健康障害を予防するための手引きに用いられることを目的として、有害物質の許容濃度、生物学的許容値などの各許容基準を勧告している。関連する事項の抜粋を以下に示す。

<化学物質の許容濃度>

【定義】許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。曝露時間が短い、あるいは労働強度が弱い場合でも、許容濃度を越える曝露は避けるべきである。なお、曝露濃度とは、呼吸保護具を装着していない状態で、労働者が作業中に吸入するであろう空気中の当該物質の濃度である。労働時間が、作業内容、作業場所、あるいは曝露の程度に従って、いくつかの部分に分割され、それぞれの部分における平均曝露濃度あるいはその推定値がわかっている場合には、それらに時間の重みをかけた平均値をもって、全体の平均曝露濃度あるいはその推定値とすることができる。

最大許容濃度とは、作業中のどの時間をとっても曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。一部の物質の許容濃度を最大許容濃度として勧告する理由は、その物質の毒性が、短時間で発現する刺激、中枢神経抑制等の生体影響を主とするためである。最大許容濃度を超える瞬間的な曝露があるかどうかを判断するための測定は、厳密には非常に困難である。実際には最大曝露濃度を含むと考えられる 5 分程度までの短時間の測定によって得られる最大の値を考えればよい。

<生殖毒性分類>

【定義】生殖毒性とは、男女両性の生殖機能に対して有害な影響を及ぼす作用または次世代児に対して有害な影響を及ぼす作用とする。女性では妊孕性、妊娠、出産、授乳への影響等、男性では、受精能への影響等とする。生殖器官に影響を示すものについては、上述の生殖機能への影響が懸念される場合に対象に含める。次世代児では、出生前曝露による、または、乳汁移行により授乳を介した曝露で生じる、胚・胎児の発生・発育への影響、催奇形性、乳児の発育への影響とし、離乳後の発育、行動、機能、性成熟、発がん、老化促進などへの影響が明確な場合にも、生殖毒性として考慮する。

生殖毒性物質として、以下の第1群、第2群、第3群に分類する。

第1群：ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質。

第2群：ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質。

第3群：ヒトに対する生殖毒性の疑いがある物質。

<生物学的許容値>

【定義】労働の場において、有害因子に曝露している労働者の尿、血液等の生体試料中の当該有害物質濃度、その有害物の代謝物濃度、または、予防すべき影響の発生を予測・警告できるような影響の大きさを測定することを「生物学的モニタリング」という。「生物学的許容値」とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

4) ACGIHによる許容濃度等の勧告（2021年）

ACGIは、毎年3月～4月ごろに、TLVs)および生物学的モニタリングの指標（Biological Exposure Indices)を公表し頒布している。

<許容限界値 (TLVs)>

物質ごとに TLVs 等を勧告している。

TLVsは、通常1日8時間および1週間に40時間の労働時間に対する時間荷重平均濃度（Time-Weighted Average; TWA)(TLV-TWA)として、又は15分間の短時間曝露限界（Short-Term Exposure Limit; STEL)(TLV-STEL)として、又は、作業中の曝露のいかなる時でも超えてはならない濃度である上限値（天井値 Ceiling value)(TLV-C)として表示されている。

<発がん性等>

また、発がん性について、A1（ヒトに対して発がん性が確認された物質）、A2（に対して発がん性が疑われる物質）、A3（動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明）、A4（ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質）、A5（ヒトに対して発がん性物質として疑えない物質）の5段階のカテゴリーに分類している。

さらに、経皮膚浸入物質、感作性物質も示している。

一部の物質については、BEIが定められている。

(2) 気道刺激性および皮膚刺激性に関する不足データの捕捉

1) 気道刺激性・喘息関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差に関する研究

正常ヒト気道組織由来 Total RNA および正常ヒト肺組織由来 Total RNA（それぞれ 10 Donors)を購入した。入手した Total RNA の提供者の情報として、気道組織については 21 歳から 44 歳の男性（平均年齢：36.9±11.2 歳）、肺組織については 20 歳から 72 歳の男性（平均年齢：40.8±19.1 歳）であった。

High-Capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems; MultiScribe Reverse Transcriptase,

random octamers, and oligo d(T)₁₆) を用いて Total RNA から cDNA を合成した. 気道過敏性及び喘息に関連することが指摘されている 8 分子 (ADAM33, MMP9, P2RY12, CYSLTR1, OXGR1, TLR2, TLR3, TLR4) について, その mRNA 発現量を標的遺伝子検出用 FAM 標識 TaqMan MGB Probe と内在性コントロール遺伝子 β -actin 検出用 VIC 標識 TaqMan MGB Probe を用いる duplex real-time RT-PCR 法により定量し, 比較 Ct 法により発現個体差を評価した.

2) フタル酸エステル類及び代替可塑剤の気道刺激性及び皮膚刺激性に関する情報調査

可塑剤フタル酸エステル類は, 国内外で規制が拡大, 強化されている. そこで室内濃度指針値の設定されている DnBP, DEHP, 及びその代替可塑剤について, 気道刺激性ならびに皮膚刺激性に関する情報を収集するとともに, それらの国内での流通量や用途について調査した. 調査対象物質は, 国内で出荷されているフタル酸エステル類可塑剤の代表的な 4 物質及びそれぞれのモノエステル類 4 物質である. 国内外の代表的な有害性評価, リスク評価の報告書で皮膚刺激性, 気道刺激性についての記載を調べた. また, 論文検索データベース SciFinder を使って, キーワードとして, 調査対象物質の CAS 番号, “irritation” が含まれる論文を抽出し, アブストラクトの内容から情報としての有用性を判断した.

3) フタル酸エステル類及び代替可塑剤の国内流通量に関する情報調査

フタル酸エステル類及び代替可塑剤の流通量等について, 市場関係の文献および web サイトで業界団体等が公表している情報を収集した. フタル酸エステル類以外の可塑剤として, アジピン酸系, エポキシ系, その他トリメット酸エステル, クエン酸エステルについても調査した.

B12: 吸収・分布・代謝・排泄に関する情報収集不足データの補完

室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち, 今年度は, 室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち, 可塑剤を主な発生源とする TPDI, およびその代謝物である TPMI について, 薬物代謝酵素との相互作用を *in vitro* 系で検討した.

HLM によるエナラプリルの加水分解活性は, エナラプリル (200-4000 μ M), HLM (0.5 mg protein/mL) を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) の反応液 (200 μ L) を 37°C で 60 分間インキュベートし, 生成したエナラプリラートを HPLC で定量することにより測定した. 阻害試験では, TPDI あるいは TPMI を反応系に添加し, 生成したエナラプリラートを同様に定量した.

(倫理面での配慮)

本研究は, 公表されている既存資料を中心とした情報収集を行った後, それらの整理を客観的におこなうものであり, 特定の個人のプライバシーに係わるような情報を取り扱うものではない. 資料の収集・整理にあたっては, 公平な立場をとり, 事実のみにもとづいて行う. 本研究は, 動物実験および個人情報扱うものではなく, 研究倫理委員会などに諮る必要のある案件ではないと判断している.

C. 研究結果および考察

【標準試験法グループ】

C1: GC/MS測定におけるヘリウム代替キャリアーガスの検討

(1) クロマトグラムの比較

いずれのキャリアーガスにおいても定性・定量分析に問題ない良好な分離能を有することが明らか

かになった。

(2) シグナル強度及びシグナルノイズ比の比較

対象物質 5 ng を注入した測定におけるシグナル強度（ピーク面積）とシグナルノイズ比を明らかにした。

水素をキャリアガスに用いた際のシグナル強度は、ヘリウムと比較して 11.3～23.7%と低く、窒素をキャリアガスに用いた際のシグナル強度は、ヘリウムと比較して 0.35～0.08%と顕著に低かった。シグナルノイズ比については、水素はヘリウムと比較して 16.8～93.2%であったが、窒素はヘリウムと比較して 0.42～4.8%と顕著に低かった。イオン源において窒素の選択的除去が行えず、分析部に導入されたことが感度低下の要因と考えられた。

室内濃度指針値の設定された DnBP 及び DEHP について、SIM モードで測定した。窒素をキャリアガスに用いた際に、0.1 ng の注入量において DnBP の S/N = 24, DEHP の S/N = 14 であったことから、標準品を用いた検量線の濃度範囲を 0.1～5 µg/mL とした。

(3) 検量線の直線性の比較

内部標準物質比の傾きは、ヘリウムが 0.5295 (DnBP), 0.5563 (DEHP)であったのに対し、窒素は 0.4755 (DnBP), 0.4625 (DEHP), 水素は 0.3955 (DnBP), 0.4517 (DEHP)であった。いずれのキャリアガスを用いた測定においても決定係数 (R^2) 0.9904～1.000 となり、良好な直線性を示した。

(4) 検出限界及び定量限界の比較

本研究では、検出限界付近の濃度（注入量 0.1 ng）の 5 回繰り返し測定の標準偏差 (σ) の 3 倍 (3σ) を検出限界, 10 倍 (10σ) を定量限界とした。水素をキャリアガスに用いた際の測定はヘリウムと遜色なく、窒素をキャリアガスに用いた際

の測定においても若干劣る程度であった。

DnBP 及び DEHP の室内濃度指針値は、それぞれ 17 µg/m³, 100 µg/m³ と設定されている。公益社団法人日本薬学会環境・衛生部会が示す衛生試験法に基づいて 3 L/min の流速で 24 時間室内空気をサンプリングした際 (4,320 L = 4.32 m³) に、いずれのキャリアガスを用いた場合においても室内濃度指針値の 1/100 以下まで定量分析することが可能であった。

C2: 室内空气中総揮発性有機化合物 (TVOC) 試験法の開発: TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法の開発

本研究で確立した GC/MS 測定条件では、C16 が Retention Time 14.750 min に、DEP が 14.778 min に溶出するのに対し、室内濃度指針値が設けられている DnBP (S1) は 18.107 min, DEHP (S2) は 22.397 min に溶出する。したがって、VOC 領域 (2 min - 14.75 min) と SVOC 領域 (14.75 min - 25 min) を連続的かつ異なる MS 条件で測定することができ、例えば、低濃度のフタル酸エステル類を測定する場合には SIM 測定により感度を向上させることが可能となる。また、SVOC 領域の Scan 測定により、室内空气中に存在する SVOC をスクリーニングすることもできるであろう。

TVOC は室内空気質の総合的な指標であり、Toluene 換算値として濃度を算出する上では、ピークの良好な分離は必ずしも必須の要件とはならない。しかし、その一方で、TVOC のクロマトグラムから室内空気を汚染する主要な VOC を同定することも可能であり、不分離ピークの存在は TVOC 測定から得られる有用な情報を損なうことになりかねない。研究分担者らが既に確立している TD-GC/MS 法による TVOC 測定では、長さ 60 m, 内径 0.32 mm, 膜厚 1 µm のキャピラリーカラムを用いて、1 回の分析に ~ 60 min の時間が必要である。これに対して、本研究の GC/MS 条件では、Retention

Timeが比較的短いVOCについて良好な分離が得られないのが最大の欠点である。これを克服するために、Deconvolution解析の適用可能性についても検討を行った。

Component 1～10は、それぞれ正しく同定されており、本研究で確立したTVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法とDeconvolution解析を組み合わせることによって、従来のTVOC測定法に匹敵するVOCに関する情報が得られるものと考えられる。

C3: 室内空气中揮発性有機化合物 (VOC)・準揮発性有機化合物 (SVOC) 試験法の開発: フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱着-ガスクロマトグラフィー/質量分析法および殺虫剤の固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法の開発

テーマ① 湿度条件および捕集管の違いによるフタル酸エステル類のSE法とTD法の比較

(1) 低湿度条件下におけるフタル酸エステル類のSE法とTD法の定量値の比較

秋から春にかけての比較的湿度が低い時期に計3回 (stainless-Tenax TAのみ冬と春の2回: 実験日bおよびc) 行った。それぞれ捕集開始時における室温および湿度は、24.3℃, 34% (実験日a), 25.4℃, 13% (実験日b), 26.3℃, 15% (実験日c) であった。

測定の結果、SE法における室内空気の定量値はDEPで108～235 ng/m³, DnBPで870～1,333 ng/m³, DEHPで206～239 ng/m³であった。一方、TD法における室内空気の定量値はDEPで74～200 ng/m³, DnBPで714～1,156 ng/m³, DEHPで172～268 ng/m³であった。

SE法とTD法における定量値を比較すると、SE法における定量値を100とした場合、DEPで65～97%, DnBPで72～111%, DEHPで72～121%とな

り概ね良い一致を示した。この結果から、低湿度条件下においては、SE法およびTD法ともに概ね同様の結果が得られることが示唆された。

(2) 低湿度条件下におけるTD法用捕集管の比較

次に捕集管の材質や吸着剤が異なる3種類の捕集管について定量値を比較した。

その結果、室内空気の定量値は実験日aではDEP: 74, 77 ng/m³, DnBP: 1,023, 869 ng/m³, DEHP: 268, 172 ng/m³, 実験日bではDEP: 118～175 ng/m³, DnBP: 714～962 ng/m³, DEHP: 174～250 ng/m³, 実験日cではDEP: 191～200 ng/m³, DnBP: 960～1,156 ng/m³, DEHP: 174～242 ng/m³となり捕集管の材質 (glass / stainless), 吸着剤の種類 (Tenax TA / Tenax GR) および捕集日時 (実験日a, b, c) にかかわらず、ほぼ同様の結果が得られており、今回検討した捕集管については、低湿度条件下における大きな差は認められないことがわかった。

(3) 高湿度条件下におけるフタル酸エステル類のSE法とTD法の定量値の比較

室内の湿度が比較的高い日に計3回行った。それぞれ捕集開始時における室温および湿度は、28.3℃, 65% (実験日A), 25.3℃, 62% (実験日B), 25.8℃, 70% (実験日C) であった。

空気捕集中は、室内の空調温度を31℃程度と高めに設定することで空調の作動を抑制し、湿度が極端に低下しないようにした。その結果、空気採取終了時における室温および湿度は、31.1℃, 51% (実験日A), 30.9℃, 55% (実験日B), 28.8℃, 62% (実験日C) であり、途中経過の記録はないものの、概ね湿度の高い条件での空気捕集が出来た。

測定の結果、SE法における室内空気の定量値はDEPで95～226 ng/m³, DnBPで936～2,160 ng/m³, DEHPで201～520 ng/m³であった。一方、TD法における室内空気の定量値はDEPで237～355 ng/m³, DnBPで1,477～2,255 ng/m³, DEHPで340～492 ng/m³であった。

SE法とTD法における定量値を比較したところ、SE法における定量値を100とした場合、DEPで147～296%、DnBPで68～241%、DEHPで79～221%となり、低湿度条件下における結果と比較すると、SE法およびTD法の定量値のばらつきが大きくなる傾向がみられた。3回の検討では、ばらつきの原因を探ることは出来ないため、測定例を増やす、もしくは、高湿度条件下における添加回収試験を行う必要があると考えられた。

(4) 高湿度条件下におけるTD法用捕集管の比較

低湿度条件下と同様に高湿度条件下においても、捕集管の材質や吸着剤が異なる3種類の捕集管について定量値を比較した。

その結果、室内空気の定量値は実験日AではDEP: 331～355 ng/m³、DnBP: 1,477～2,168 ng/m³、DEHP: 409～492 ng/m³、実験日BではDEP: 237～282 ng/m³、DnBP: 1,519～2,255 ng/m³、DEHP: 340～444 ng/m³、実験日CではDEP: 261～278 ng/m³、DnBP: 1503～2052 ng/m³、DEHP: 321～363 ng/m³となり、低湿度条件下における測定の際と同様に捕集管の材質 (glass / stainless)、吸着剤の種類 (Tenax TA / Tenax GR) および捕集日時 (実験日A, B, C) にかかわらず概ね同様の結果が得られた。これらの結果から、今回用いた3種類の捕集管では、その材質や測定環境の湿度による大きな差は認められず、同様の結果が得られることがわかった。

(5) 加湿条件における添加回収試験

添加回収率は29.7～101.1%、併行精度は5.3～19.4%で、DEPおよびDnBPの回収率が80%以下と低かった。これは空気ブランクの値がDEPは22.1 ng、DnBPは7.9 ngと標準物質の添加量 (20 ng) に対して高濃度であったためと考えられた。なお、他7物質の空気ブランクは0.2～0.8 ngと低く、添加回収率は86.2～101%、併行精度は5.3～8.9%と良好であった。

テーマ②フタル酸エステル類におけるTD法の妥当性評価

(1) 次脱着時のコールドスポットによる脱着量への影響

石英ウールが加熱プレートの範囲内および範囲外となるよう捕集管の上流に充填し、標準物質を石英ウールに添加、分析した。

内部標準物質に対する比について、glass-Tenax_TA と stainless-Tenax TA とを比較した結果、石英ウールの位置が加熱プレートの範囲内外に係わらず、ほぼ同程度の量が脱着されることが分かった。

次に、充填剤が加熱プレートの範囲内および範囲外となるよう捕集管に充填し、標準物質を充填剤に添加、分析した。充填剤が範囲外の場合、高沸点物質の脱着量が減少することが分かった。分析後の捕集管について、充填剤が加熱プレートの範囲内となるよう移動し、内部標準物質のみを添加して再分析した。範囲外の捕集管においては、脱着量が少なかった物質の脱着が確認され、捕集管内に残存していたことが分かった。結果を合算したところ、いずれの物質も同程度の脱着量であることが確認された。

以上の結果から、高沸点物質が充填剤に保持されている場合、一次脱着時の加熱プレートから外れると十分に脱着されない可能性があることが分かった。

(2) 捕集管3種における検量線の評価

検量線の決定係数は glass-Tenax_TA が $R^2=0.997\sim 1.000$ 、glass-Tenax GR が $R^2=0.995\sim 0.998$ 、stainless-Tenax TA は $R^2=0.999\sim 1.000$ で比較的 Tenax TA 充填捕集管の結果が良好であった。真度についてはいずれの捕集管も80～120%、各濃度点における精度は20%以下を満たしており、精度についても比較的 Tenax TA 充填捕集管のば

らつきが小さい傾向が見られた。

(3) 定量下限値

各捕集管における定量下限値について、glass-Tenax TAは1.58～2.1 ng, glass-Tenax GRは1.10～2.98 ng, stainless-Tenax TAは1.19～1.98 ngで、比較的stainless-Tenax TAの定量下限値が低かった。

(4) キャリーオーバー

標準物質を添加した捕集管を分析した後のキャリーオーバーについて、添加量10～30 ngと40～50 ngとで比較した ($n=4$)。10～30 ngを測定した後のキャリーオーバーは最大で0.33 ng (DEHP)、40～50 ngでは最大で0.48 ng (DnBP)であり、添加濃度が高いとキャリーオーバーも高濃度になった。しかし、いずれの物質についても、検量線の最低濃度および定量下限値未満であった。

以上の結果より、検討した3種の捕集管のいずれもフタル酸エステル類の測定に使用できると判断し、妥当性評価については、輸送時の安全性を考慮してstainless-Tenax TAを用いることとした。

(5) 保管温度による捕集管内フタル酸エステル類の安定性

stainless-Tenax TAに標準物質を添加し、室温または4℃で7日間保管後に分析した結果、全ての物質の回収率は90%以上で、添加直後(94.7～102.9%)と比較して同程度であった。精度についても、条件2のBBPが12.6%で比較的高かったが、ほかの物質は全て10%未満と良好な結果が得られた。以上の結果より、保管は4℃とし、添加より7日間以内に分析することが望ましいとした。

(6) 配布用捕集管の添加濃度の設定

妥当性評価における添加量は、DBPの室内濃度指針値17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を基に、新築住宅を測定する際(3～6L捕集)を想定し、3L通気した場合の絶対量

の10分の1以下である5 ngとした。よって、stainless-Tenax TA捕集管に混合標準溶液5 mg/mLを1 mL添加して配布試料とした。

(7) 配布用捕集管の無作為抽出

標準物質を添加した35本の捕集管(stainless-Tenax TA)から無作為抽出した5本の捕集管について分析を行った結果、全ての物質の回収率は95.5～100.3%、精度が6.4%以下と、標準溶液の添加の再現性は良好であった。そのため、各参加機関に本試料を5本ずつ送付した。

(8) フタル酸エステル類におけるTD法の妥当性評価結果

装置および測定条件は各機関で異なっていたが、GCのキャピラリーカラムについてはいずれの機関も無極性カラムであり、定量イオンは同じものを選定した。その他、各機関でフタル酸エステル類の分析に最適な条件を設定し、得られた検量線はいずれも相関係数が良好であった。また、検量線の最低濃度におけるS/N比については、低濃度の定量を行うのに十分であり、分析精度と装置(機器メーカー)の間に明確な関連性は認められなかった。

機関Dは操作ミスにより1試料欠測となり、4試料の定量値を示している。機関EおよびFにおいて、DEHPの5試料のうち数本で真度130%を超える定量値(>6.5 ng)となり、5本の平均値も130%を超えたが、9種のフタル酸エステル類の5機関の平均値は96.5～118.5%と概ね良好であった。また、各機関のRSD_rは1.4～17.1%と5機関すべての化合物で20%以下、RSD_Rは10.1～16.5%と20%以下となり、目標の評価基準を満たした。

現行の室内濃度指針値の新築住宅を測定する際を想定した定量値の10分の1以下で添加した試料においても概ね良好な結果が得られたため、本法を標準試験法として提示することができた。

テーマ③ 室内濃度指針値策定殺虫剤 3 化合物における SE 法の妥当性評価

(1) フタル酸エステル法を用いた分析法の検討

前年度の研究において AERO カートリッジからの抽出操作は、「アセトン約 5 mL による 2 回の超音波抽出・遠心処理後、全量を 1 mL に濃縮する。」というものであった。一方、フタル酸エステル標準試験法は「アセトン 5 mL による 1 回の超音波抽出・遠心処理後、濃縮せずに上清をそのまま分析する。」という抽出方法で、さらに簡便な方法である。クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの抽出法をフタル酸エステル標準試験法に合わせることにより、効率化だけでなく簡便性の向上も期待できる。他方、クロルピリホス等殺虫剤 3 種の室内濃度指針値は 0.1~33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、フタル酸エステル類の 17~100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較して低濃度であり、濃縮工程の省略による感度不足が懸念された。

そこで今年度の研究では、フタル酸エステル標準試験法で、殺虫剤 3 種の分析が可能かどうか検討した。室内濃度指針値の 1/10 に相当する最終溶液濃度はクロルピリホスで 2.9 ng/mL、ダイアジノンで 8.4 ng/mL、フェノブカルブで 950.4 ng/mL と計算されたことから、それらを下回るクロルピリホス 1.0 ng/mL、ダイアジノン 4.0 ng/mL、フェノブカルブ 4.0 ng/mL の溶液を GC-MS で分析した。その結果、3 種ともシグナル/ノイズ比 (S/N 比) が 100 を超える良好なピークが得られた。また、クロルピリホスは 1~50 ng/mL、ダイアジノンおよびフェノブカルブは 4~200 ng/mL の濃度範囲で検量線を作製したところ、決定係数 (R^2) が 0.99 を上回る良好な直線性が得られた。

続いて、フタル酸エステル標準試験法を用いた添加回収試験を行った。まず、標準溶液を添加したカートリッジに通気を行わずに回収率を確認したところ、77.7~108.0% の良好な回収率が得られた。さらに、通気の影響を確認するため、標準溶液

添加後のカートリッジに 1 L/min で 24 時間通気し、それらの回収率を確認した。その結果、回収率は 88.0~103.8% であり、通気しなかった場合と同様に良好な回収率が得られた。このことから、フタル酸エステル標準試験法でも良好な回収率が得られることが分かった。また、AERO カートリッジを用いたクロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの捕集において、通気による分解等は起こらないと考えられた。

さらに、通気行った場合の添加回収試験 ($n=6$) の結果を用いて、定量下限値の計算を行ったところ、クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの定量下限値はそれぞれ 0.002, 0.004, 0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 L/min で 24 時間 : 1.44 m^3 捕集すると仮定して計算) であり、いずれも目標とする指針値の 1/10 濃度を大きく下回る良好な結果であった。

しかしながら、GC-MS は機器の状態や経年劣化等の要因により、感度が低下する可能性がある。感度が低下した GC-MS ではクロルピリホスのような低濃度の成分の分析が困難になることが想定されることから、遠心処理後の上清 2 mL を 0.5 mL に濃縮してから分析する手法についても検討を行った。この濃縮工程を経たあとの回収率 (相対標準偏差 : RSD) は、クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブでそれぞれ 99.2% (4.4%), 87.0% (5.5%), 81.3% (1.5%) となり、良好な結果が得られたことから、GC-MS の感度が低い場合には、濃縮工程を行うことにより感度不足を補うことができると考えられた。

(2) 開発した試験法の妥当性評価

本研究で開発した 3 種殺虫剤の試験法について、5 機関による妥当性評価試験を実施した。実施に当たっては、各機関に添加濃度をブラインドとして行い、AERO カートリッジに通気を行った 5 検体および行わなかった 2 検体について各機関で分析を行った。また、通気あり、なしのそれぞれにつ

いて、ブランク試験も実施した。

通気ありの真度はクロルピリホスが 81.9～131.3%，ダイアジノンが 76.8～121.7%，フェノブカルブが 76.7～112.8%であった。「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」では真度の目標を 70～130%としていることから、ほとんどの機関でガイドラインの目標値を満たした。目標値を満たせなかったのは機関⑤におけるクロルピリホスの結果（131.3%）のみであり、目標からの超過もわずかであった。なお、通気なしの検体との定量値の差異は小さかったことから、1L/min・24時間の捕集条件では通気の影響はほとんどないと考えられた。一方で、機関③のダイアジノンの結果については、通気ありの真度が通気なしよりも20%以上低かったことから、機関③の試料採取時にダイアジノンを分解させる環境因子が存在した可能性が考えられた。しかし、初期の検討段階においてこのような現象が発生しておらず、また、5機関のうち1機関のみで起こった現象であったことから、この因子を特定することは困難であった。

RSD_r は 2.0～9.7%であり、3種殺虫剤についてすべての機関で妥当性評価ガイドラインの農薬類の目標値である 30%を大きく下回った。また、RSD_R についても 14.7～21.1%となり、目標値である 35%を大きく下回った。

以上のことから、本研究で開発した殺虫剤試験法は妥当性評価ガイドラインの目標を満たす良好な性能を有していることが示された。

(3) 妥当性評価試験における装置と分析結果の関係

抽出効率に影響を及ぼすと考えられる超音波洗浄機の性能について、各機関の分析担当者にヒアリングしたところ、発振周波数は 35～40 kHz、出力は 100～300W と様々な性能の機器を用いていたが、分析結果に明確な差異は認められなかった。また、GC-MS はアジレント・テクノロジー、サー

モフィッシャーサイエンティフィック、島津製作所の3メーカーのものが用いられていたが、こちらも分析結果と装置の間に明確な関連性は認められなかった。これらのことから、本研究で開発した殺虫剤試験法は、使用する装置によらず、精度良く分析が可能であると考えられた。

さらに、フェノブカルブが GC-MS の分析において一部が分解するとの報告があることから、その要因と見られる注入口ライナーについても各機関にヒアリングした。フェノブカルブの分解は、ライナーにウールが充填されていると起こりやすくなるとの情報があるが、機関①、③、⑤がウール入りのライナーを用いていたものの、それらの結果に大きな差異は認められなかったため、ライナーに充填されるウールの影響はないと考えられた。ただし、ライナーの汚れによってもフェノブカルブの分解が促進されうることも報告されているから、フェノブカルブの分解が疑われる現象が認められた場合は、ライナーを交換する等の対処が必要と考えられた。

以上のことから、本研究で開発した殺虫剤試験法は使用する装置によらず、真度・精度ともに良好な結果を出せる頑健性を有していることが分かった。

C4: 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国内規格化

室内濃度指針値策定物質である揮発性有機化合物トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼンおよびテトラデカン測定方法を対象として、汎用性の高い標準試験法として策定された固相吸着-溶媒抽出-GC/MS法の国内規格化を目的として、日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 に公表した。なお、その内容を別添に示す。

C5: 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国際規格化

(1) ISO-16000-33 (新規格案)

ISO/TC146/SC6のWorking Groupのオンライン会議日程とオンライン会議の画像を付録に示す。ISO-16000-33に対するオンライン会議は2020年9月23日、20:30から22:00に行われた。WG 20では、ISO16000-33の改正案について議論が行われた。本研究のグループから「ODS固相ディスクまたはSDB共重合体カートリッジによるサンプリング方法と溶媒抽出・分析方法」をISO-16000-33の本文の4章に含めることを提案した。ドイツの代表団はFlorasil (フロリジル) 以外の吸着剤が示されており、同じ結果となるのであれば、本方法を含まなくとも対応は可能であり、本文の改訂の必要はないのではないかと意見が出された。ISO 16000-33の脚注を参照のこと。しかしながら、研究グループの提案した方法は非常に高精度であることを説明し、本文中にその記述を行うことになった。欧州ではまだ一般的な方法ではないため、WG 20では日本から提案したフタル酸エステル類の測定・分析方法は付属書として含めることとなった。付録への参照は第4章の概要に記載した。新規提案は2020年12月末までNWIP投票が行われ、P-メンバーから賛成を得た。今後CD (委員会投票) を提出する予定となっている。

(2) 実空間モデルにおけるSVOC放散挙動に関する研究

1) 水性ペイント

TPMIの気中濃度の場合、試料負荷率L[0.4], L[0.7], L[1.0]において各々7.60~9.40, 6.40~8.40, 7.6~17.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で平均値はそれぞれ8.73, 7.60, 13.60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。L[0.4]及びL[0.7]の気中濃度の平均値は比較的近い値を示しているが、L[1.0]はL[0.4]及びL[0.7]に比べて1.5倍以上高い値となった。

DBPの気中濃度は試料負荷率[L]の違いによる

変化は小さく、各試料負荷率において平均値はいずれも0.18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。試料負荷率と気中濃度との間に相関関係はみられなかった。

DEHPの気中濃度は、試料負荷率L[0.4], L[0.7], L[1.0]における平均値が各々0.41 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0.36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0.26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、試料負荷率による気中濃度の変化は小さかった。この理由は、DBP(沸点: 340°C)及びDEHP(沸点: 385°C)の場合、TPMI(沸点: 255°C)に比べて揮発性が低く、気中に拡散する性質よりも壁面等に付着したり、建材表面にブリードアウトされる性質が強いためであると考えられる。

2) PVCシート

試料負荷率L[0.5]における各物質の測定値は各々 9.20~13.00 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0.00~0.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び 0.32~0.36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、平均値はそれぞれ11.60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0.34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。TPMIの気中濃度は、DBP, DEHPに比べて30倍以上高く検出された。

C6: 室内空気環境汚染化学物質のオンサイト試験法の開発

気中濃度

今回の測定では2E1H, D6, BHT, C16, DBP, TPP, DOA, DEHP, TPMI, TPDI, DNOP, DINPが検出された。その他の化学物質は検出限界<5 ng 以下であった。

(1) 2E1H

2E1Hの気中濃度は0.13~2.78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

(2) D6

D6の気中濃度は0.14~0.52 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、2軒以外の全ての住宅で検出された。これはD6が化粧品等の日用品に多く使用されていることが原因として考えられる。平均気中濃度は0.31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

(3) DBP

DBP の気中濃度は $0.17\sim 1.30\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、10 軒中 3 軒で検出された。既往研究での測定範囲は $0.36\sim 0.67\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったため、今回の測定結果は既往研究のマイクロチャンバー法の測定結果と比較するとほぼ同等であった。

(4) DEHP

DEHP の気中濃度は $0.25\sim 12.73\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。既往研究では $0.13\sim 0.56\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で測定されたが、今回の測定では非常に高い値を検出したため、既往研究の測定範囲を大きく超えた。玄関の塩化ビニルシート部分で測定を行ったためレザーや靴用スプレーの使用が原因であると考えられる。

(5) その他

DEP の気中濃度は $0.14\sim 0.19\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、10 軒中 4 軒で検出された。C16 は 2 軒から検出され、気中濃度は共に $0.14\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、1 軒では(2)~(4)の 3 物質と DEP に加え、BHT が $0.16\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、TPP が $0.15\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DOA が $0.53\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、TPMI は $1.41\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、TPDI が $1.88\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DNOP が $0.88\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DINP が $0.53\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 検出された。

放散速度

今回の測定では、2E1H、D6、BHT、DEP、C16、DBP、C20、TPP、DOA、DEHP、TPDI、DINP が検出された。その他の化学物質は検出限界 $< 5\ \text{ng}$ 以下であった。

(1) 2E1H

2E1H の放散速度は $0.19\sim 6.16\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であり、10 軒中 8 軒で検出された。最大値 $6.16\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ は塩化ビニルシートを使用した住宅で検出された。平均放散速度は $1.75\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であった。

(2) D6

D6 放散速度は $0.04\sim 0.20\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であり、平均値は $0.10\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であった。D6 は既往研究では検出されなかったが、今回の測定では全ての測定住宅で検出された。これは化粧品等の日用品に由来するものであると考えられ、床面に付着していた D6 が検出されたと考えられる。

(3) DEP

DEP 放散速度は $0.05\sim 0.08\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であり、2 軒以外の全ての住宅で検出された。平均放散速度は $0.06\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であった。既往研究での測定範囲は $0.08\sim 0.36\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であったため、今回の測定結果は既往研究における最大値以下であった。

(4) DBP

DBP 放散速度は $0.07\sim 1.10\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であり、2 軒以外の 10 軒で検出された。平均放散速度は $0.40\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であった。建材の種類ごとに見ると、塩化ビニルシートを使用している住宅に加え、フローリング材の住宅でも検出された。これは床表面に付着した物質であるか、あるいはフローリングの表面を覆っているコーティング剤が原因であると考えられる。

(5) DEHP

DEHP 放散速度は $0.59\sim 11.05\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であり、平均値は $4.04\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であった。特に塩化ビニルシートを使用した住宅では他の住宅に比べて非常に高い値が検出された。また、DBP と同様にフローリング材を使用し住宅でも検出され、その DEHP 放散速度は $0.59\sim 3.24\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であった。

(6) TPDI

TPDI の放散速度は $0.05\sim 0.58\ \mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ であ

り、平均値は $0.31 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ であった。最大値 $0.58 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ は塩化ビニルシートを使用した住宅で検出された。さらに4軒ではフローリング材を使用しているのにも関わらず、TPDIが検出された。TPDIは本来塩化ビニル用可塑剤として使用されているが、今回の測定でフローリング材を覆うコーティング剤に含まれている可能性があることが分かった。そのため今後は新品のフローリング材のマイクロチャンバー法による実験室実験を行う必要がある。

(7) その他

BHTの放散速度は $0.04 \sim 0.11 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ の範囲で測定され、4軒から検出された。平均放散速度は $0.06 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ であった。C16の放散速度は1軒で $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ 測定された。C20の放散速度は2軒で $0.18 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ 、 $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ がそれぞれ測定され、DOAの放散速度は1軒で $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ であった。また、TPPとDINPが1軒で $0.06 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ 、 $0.87 \mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ がそれぞれ測定された。

【リスク評価グループ】

C7: 定常型放散源の探索

2E1Hは、陽性率100%、気中濃度増分子測値の最大濃度は $14,942 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と、高濃度かつ高頻度で検出された。

TPMIは、陽性率100%、気中濃度増分子測値の最大濃度は $5,150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と、高濃度かつ高頻度で検出された。

TPDIは、陽性率83%、気中濃度増分子測値の最大濃度は $6,963 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と、高濃度かつ高頻度で検出された。

その他の化合物に関しては稀に高濃度で検出される試料が認められたものの、検出頻度は総じて低かった。

TVOC（総揮発性有機化合物＝ヘキサンからヘ

キサデカンまでの全てのVOCのピーク積分値をトルエン換算して求めた値）については、気中濃度増分子測値の最大濃度は $92,538 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、シックハウス検討会が示す暫定目標値 ($400 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を大きく超過した。

C8: 瞬時型放散源の探索

(1) GC-MS/MS条件

TPDI- d_{17} 及びDIBP- d_4 は重水素化されていないものよりも少し保持時間が早く検出され、最適化した条件でSRM分析を実施し、検量線を作成したところ、定量性に問題はなかった。定量下限値については、昨年度と同様に各化合物の検量線の最下限値 ($1 \text{ ng}/\text{mL}$) を実試料濃度換算した値とした。具体的には、 $0.020 \mu\text{g}/\text{g}$ とした。

(2) 分析法の改良

昨年度と同じ実試料 (No.1及びNo.11) を用いた添加回収試験を実施した。なお、No.11はTPDIが検出されていることから、TPDIの回収率試験はNo.1のみで実施した。各試料に低濃度 ($2 \mu\text{g}/\text{g}$) 及び高濃度 ($20 \mu\text{g}/\text{g}$) となるように各測定化合物を添加した ($n=3$)。

昨年度、TPDIについては、No.1の低濃度で回収率が200%を越え、高濃度でも148%と非常に高い値を示した。それに対して、TPDI- d_{17} を内部標準物質に使用したところ、低濃度で84%、高濃度で89%と良好な回収率を得ることができた。また、その変動係数についても、昨年度は9%を越えていたが、2.4%以下と再現性についても改善が認められた。

DIBP及びDBPについて、昨年度はどちらの化合物もすべての試験条件で回収率が110%を越えていた。今年度、DIBP- d_4 を用いたことにより、回収率は78～90%と高回収率を示すことが無く、マトリックス効果の改善が認められた。また、昨年度はNo.1の低濃度で変動係数が10%を示していたが、今年度は5%以下となり、再現性についても改善が

認められた。

以上から、昨年度に高回収率が認められた化合物のうち、TPDI、DIBP及びDBPについて、内部標準物質にTPDI-*d*₁₇及びDIBP-*d*₄を用いることでマトリックス効果の影響を受けずに測定できることが確認でき、分析法が改良できた。

(3) 再測定

昨年度、TPDI及びDBPを検出した試料について、本年度に改良した分析法を用いて再測定を行った。

TPDIの測定結果について、No.2、3及び8は昨年度にDEP-*d*₄を内部標準物質に用いた場合とほとんど差は無かった。一方、No.6及び7ではTPDI-*d*₁₇を用いた場合の方が、昨年度の8割程度の濃度を示しており、マトリックス効果の改善によるものと考えられた。また、DBPについても、DIBP-*d*₄を内部標準物質に用いた方が、1割ほど濃度が低い値を示した。試料によって、再測定前後で濃度に差が認められるのは、塗料等に使用されている樹脂成分などによるマトリックス効果の違いに起因するものと考えられた。

(4) HS-GC/MS によるスクリーニング分析

各試料から複数のピークが検出され、そのいくつかは標準品によって同定することができた。

アセトンや、イソプロピルアルコール及びブタノール等のアルコール類で検出頻度が高い傾向を示した。また、室内濃度指針値策定物質としては、エチルベンゼン、トルエン及びキシレンが検出された。通常、エチルベンゼンはキシレンの不純物として存在するとされており、それらが同じ試料から検出された場合が多かった。なお、今回はスクリーニング分析のため定量しておらず、その含有量は不明であるが、これらの化合物のピークはアルコール類等に比べると相対的に小さい場合が多く、エチルベンゼンのピークがクロマト上で相対的に大きかった試料No.6については、製品に低VOC塗料との記載があった。

C9: 定量的リスク評価：家庭用品放散試験データのデコンボリューション解析による放散化学物質の探索

18 製品の壁紙から放散される揮発性有機化合物について、Deconvolution 解析を行った。

Toluene-*d*₈ 換算値として表した各 Component の放散量の総和でみると、最も放散速度が大きいのはビニールクロス R2-12 (78 µg/h) であり、次いで R2-16 (56 µg/h)、R2-15 (34 µg/h)、R2-17 (32 µg/h) の順で、いずれもビニールクロスであった。

一方、各 Component でみると、1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol (19 µg/h, R2-12)、Propylene Glycol (18 µg/h)、2E1H (14 µg/h, R2-17; 13 µg/h, R2-3) などが比較的大きい放散速度を示す揮発性有機化合物として同定された。資料 R2-3 はシールタイプの織物クロスであり、2E1H がシール部分に由来する可能性も考えられる。

C10: ハザード情報収集・評価および国際的な規制動向の調査

(1) 諸外国の室内空気質規制

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。

2020 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、ベンゼンについて、複数の職業性曝露の疫学調査より、 0.02 mg/m^3 の濃度で 4×10^{-5} の骨髄性白血病の過剰発がんリスクであることから、職業性曝露を一般環境曝露に換算するため 5.7 の係数を適用 ($20 \text{ m}^3\text{d}^{-1}/10 \text{ m}^3\text{d}^{-1} \times 7\text{d}/5\text{d} \times 52\text{w}/48\text{w} \times 75\text{a}/40\text{a}$) し、 1×10^{-6} の過剰発がんリスクで約 $0.1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ を指針値として算出している。 1×10^{-5} の過剰発がんリスクでは約 $1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ となる。またドイツ連邦環境庁は、ベンゾチアゾールの指針値 I として $15 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (暫定値) を設定した。この値は、マウスの実験における刺激影響による 235.4 mg/m^3 の RD_{50} に対して、不確実係数 (種差 40, 個体差 20) を適用して $294 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ を導出し、さらに刺激影響が出現しないように考慮するための係数として 20 を適用して $15 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (暫定値) を指針値 I としている。

ANSES とカナダ保健省では、2020 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。

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、2019 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。アクリル系接着剤や塗料等に使用される可能性を有するメタクリル酸グリシジル (グリシジルメタクリレート) が 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に新規に分類された。室内環境中での検出頻度が高いアクロレインが発がん性分類 3 (ヒトに対する発がん性を分類できない) から 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に格上げとなった。同様に室内環境中での検出がみられるクロトンアルデヒドが発がん性分類 3 (ヒトに対する発がん性を分類できない) から発がん性分類 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない) に格上げとなった。

今後は、トリクロロエタン (現在, グループ 3),

ジフェニルアミン, イソホロンの発がん性分類がアップデートされる予定となっている。

(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、新規 3 物質として、2E1H, TPMI, TPDI, また既存指針値 6 物質として、ホルムアルデヒド, トルエン, キシレン, アセトアルデヒド, クロロピリホス, テトラデカンに関する急性影響と慢性影響のキー研究を選定した。但し, TPMI 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。

室内濃度指針値の策定を保留している TPMI と TPDI については, 新たな知見は得られなかった。一方, 2E1H では, 名古屋市立大学医学部上島教授のグループから, マウスを用いた実験結果が報告されており, US EPA が 2019 年に公表した PPRTVs でキー研究として採用されている。この研究では, マウスを用いた 3 か月間の吸入曝露実験から, 鼻腔の嗅上皮に対する影響をエンドポイントとして, LOAEL 116.5 mg/m^3 (21.9 ppm) が得られている。この LOAEL に不確実係数を適用すると, おおよそヒトの実験で目の刺激から導出した ChRfC と同程度の値になる。従って, マウスのこの知見は, 保留中の室内濃度指針値を見直す上で重要と思われる。

既存指針値 6 物質において, キシレンについては, その指標となっている慢性影響において, 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。

ホルムアルデヒドについては, 室内濃度指針値以降にヒトでの研究結果が複数報告されており, WHO が 2010 年に室内空気質ガイドラインを公表しているが, その値は日本の室内濃度指針値と同じである。WHO の室内空気質ガイドライン以降では, 当該ガイドラインの再検討に資する新たな

な知見はみられなかった。

トルエンについては、近年、色覚への影響や神経行動学的影響に関して多数報告されている。しかしながら、室内濃度指針値の再検討に資する新たな知見とは言い難かった。

アセトアルデヒドについては、ラットを用いた実験結果が 2008 年に報告されており、環境省有害大気, ANSES, カナダ保健省室内空気において、キー研究として採用されている。この研究では、ラットを用いた 13 週間の吸入曝露実験から、鼻腔の嗅上皮の変性をエンドポイントとして、NOAEL 90 mg/m³ (50 ppm) が得られている。従って、この研究から、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

クロルピリホスについては、食品安全委員会が 2018 年に評価結果を公表しており、慢性影響に関しては、ラットの 2 年間混餌投与試験、ラットの混餌投与による 2 世代繁殖試験、マウスの強制経口投与による発生毒性試験、イヌの 1 及び 2 年間混餌投与の結果から、赤血球または脳の ChE 活性阻害をエンドポイントとした 0.1 mg/kg/day の NOAEL が報告されている。この研究からも、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

テトラデカンについては、テトラデカンを含有するジェット燃料 JP-8 において、ラットを用いた実験結果が 2001 年に報告されており、ATSDR がキー研究として採用している。この研究では、ラットを用いた 6 週間の吸入曝露実験から、神経毒性（課題学習能力の低下）をエンドポイントとして、NOAEL 500 mg/m³ が得られている。この研究からも、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

以上より、2E1H については、保留中の室内濃度指針値を再検討できる可能性が示唆された。また、既存指針値 6 物質のうち、3 物質については、新たな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。

C11: 気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集・不足データの補完

(1) 情報収集

1) 対象物質

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質を対象とした。

2) GHS 分類結果

<皮膚腐食性／皮膚刺激性>

政府による GHS 分類の結果では、11 物質中 2E1H のみ区分 2 に、それ以外はいずれも「区分外」に分類されている。

<眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性>

2E1H および 3M3M が「区分 2A（影響が可逆的な眼刺激性）」、区分 2A より軽度な可逆的な眼刺激性、即ち「区分 2B」に TPMI, Ethyl acetate, Butyl acetate, PGME, DGEE, PGME Acetate, MIBK 計 7 物質が分類されている。TPDI は「区分外」に分類されている。

<呼吸器感作性>

11 物質すべてが、「分類できない」と判定されている。

<皮膚感作性>

Ethyl acetate, 3M3M, DGME, PGME Acetate が「区分外」、それ以外は「分類できない」と判定されている。

<特定標的臓器毒性（単回ばく露）>

2E1H は区分 2（呼吸器）、区分 3（麻酔作用）に分類されている。Ethyl acetate, Butyl acetate, PGME Acetate, MIBK が「区分 3（気道刺激性、麻酔作用）」、PGME と DGME は「区分 3（麻酔作用）」、TPMI, TPDI, 3M3M は「分類できない」

と判定されている。

<特定標的臓器毒性（反復ばく露）>

MIBK はヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復曝露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質「区分1（中枢神経系）」と判定されている。PGME は「区分外」、Ethyl acetate, Butyl acetate, 3M3M, DGME, PGME Acetate, は「分類できない」と判定されている。

<誤嚥性有害性>

11 物質すべてが、「分類できない」と判定されている。

3) 日本産業衛生学会による評価結果

<化学物質の許容濃度>

11 物質のうち、許容濃度が勧告されているのは、2E1H, Ethyl acetate, Butyl acetate, MIBK の4物質で、それらの許容濃度は、Ethyl acetate (200 ppm) > Butyl acetate (100 ppm) > MIBK (50 ppm) > 2E1H (1 ppm) である。

<発がん性分類>

11 物質のうち MIBK のみが分類されており、評価は 2B（第2群 B）である。「第2群」はヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因である。「第2群 A」に分類されるのは、証拠が比較的十分な物質・要因で、疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分である。「第2群 B」に分類されるのは、証拠が比較的十分でない物質・要因、すなわち、疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない。または、疫学研究からの証拠はないが、動物実験からの証拠が十分な場合である。

なお、IARC による発がん性分類についても同様の評価で、MIBK のみが 2B に分類されている。

<生殖毒性分類>

11 物質のうち 2E1H のみ生殖毒性分類第3群と評価されている。

第3群の判定基準を以下に示す。ヒトや実験動物において限定的な証拠が示されているものを分類する。この群に分類されるのは、ヒトでの報告や動物実験等により生殖毒性が疑われる場合である。疫学研究等のヒトでの証拠や動物実験での証拠が第1群や第2群と判断するには不十分であるものの、生殖毒性を示唆する報告が存在する場合、この群への分類を考慮する。

<生物学的許容値>

11 物質のうち MIBK のみに生物学的許容値が勧告されている。MIBK の生物学的許容値は、作業終了時に尿中 MIBK 濃度として 1.7 mg/L である。

4) ACGIH による評価結果

11 物質のうち、1日8時間、1週40時間の時間荷重平均許容濃度（TWA-TLV）許容濃度が勧告されているのは、Ethyl acetate, Butyl acetate, MIBK の3物質で、Ethyl acetate (400 ppm) > Butyl acetate (50 ppm) > MIBK (20 ppm) である。15分間の短時間曝露限界（STEL-TLV）が勧告されているのは、Butyl acetate と MIBK の2物質で、Butyl acetate (150 ppm) > MIBK (75 ppm) である。MIBK の許容濃度が最も低いことから、対象とした8物質の中で MIBK の有害性が最も高いと考えられる。

許容濃度の評価根拠としては、Ethyl acetate, Butyl acetate とともに、上部呼吸器官ならびに眼への刺激性であり、MIBK では上部呼吸器官の刺激性、めまいおよび頭痛である。

発がん性については MIBK のみ分類されており、評価は A3（動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明）である。

BEI が規定されているのは8物質中 MIBK のみであり、作業終了時に尿中 MIBK の濃度として 1 mg/L と勧告されている。

(2) 気道刺激性および皮膚刺激性に関する不足データの捕捉

1) 気道刺激性・喘息関連遺伝子のヒト気管及び肺における気道過敏性及び喘息関連遺伝子の発現個体差に関する研究

喘息の発症ならびに気道過敏性の亢進に関与する病態責任分子であることが報告されている ADAM33 に関しては、ヒト気管における mRNA の発現レベルに個体差は認められなかったが、肺組織において個体差が認められた。さらに、今回評価した 8 分子のなかで OXGR1 および MMP9 の発現レベルには、気管および肺組織において顕著な個体差が認められることが判明した。OXGR1 は Leukotriene E4 受容体として気管支収縮や気道粘液の分泌に、また、MMP9 は気道のリモデリングに関与することが知られている。従って室内環境因子に対する応答性の個体差を説明する要因として、ADAM33、OXGR1 および MMP9 が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

2) フタル酸エステル類及び代替可塑剤の気道刺激性及び皮膚刺激性に関する情報調査

<気道刺激性>

DnBP, DEHP, DINP, DIDP, Mono(2-ethylhexyl) phthalate について気道刺激性の有害性評価に関する事例を取りまとめた。Monoisononyl phthalate, Monobutyl phthalate, および Monoisodecyl phthalate については、今回の調査では有用な情報は得られなかった。

<皮膚刺激性>

DnBP, DEHP, DINP, DIDP について皮膚刺激性の有害性評価に関する事例をとりまとめた。Mono(2-ethylhexyl) phthalate, Monoisononyl phthalate, Monobutyl phthalate, Monoisodecyl phthalate に関し

ては、今回の調査では有用な情報は得られなかった。

本研究では、国内で出荷されている可塑剤の代表的なフタル酸エステル類の 4 物質と、それぞれのモノエステルの 4 物質を調査対象としたが、モノエステル化合物についての情報は、ほとんど得られなかった。

3) フタル酸エステル類及び代替可塑剤の国内流通量に関する情報調査

<国内出荷量>

可塑剤全体の出荷量は年間 250 千～300 千トン程度であり、そのうち、フタル酸エステル類が約 8 割を占める。それ以外の可塑剤としては、アジピン酸系、りん酸系、エポキシ系などがある。フタル酸エステル類では、DEHP, DnBP, DINP, および DIDP の 4 物質が主であるが、そのうち、DEHP と DINP がフタル酸エステル類の 4～5 割を占め、両物質を併せると 9 割以上となる。DnBP の出荷量は少なく(2019 年で 678 トン)、フタル酸エステル類全体の 1%未滿しかない。

出荷量の推移を見ると、DEHP は 2014 年以降、出荷量は減少傾向にある。一方、DINP は同年以降、出荷量は上昇傾向にある。

<用途>

フタル酸エステル類の可塑剤は、主にポリ塩化ビニル樹脂に柔軟性を与える添加剤として使われている。フタル酸エステル類の主用途は、建材、電線被覆、一般用フィルム・シート、塗料・顔料・接着剤などである。そのうち、建材、電線被覆の出荷量が半分程度を占める。

物質別に見ると、DEHP はフィルム、シート、レザー、電線被覆などであり、工業製品に広く使用されている。建材(床材料、壁紙)が半分程度を占め、一般フィルム・シートが 2 割近くを占める。近年は、塩ビサッシ、自動車内装材への採用が進んでいる。DnBP の用途の 4 割が塗料・顔料・接着剤である。DINP は電線用

が 3~4 割を占め、それ以外には、建材(床材料、壁紙)、一般フィルム・シート、塗料・顔料(トナー)・接着剤などに使われている。

<フタル酸エステル類以外の可塑剤>

アジピン酸系

アジピン酸系は、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピルが中心である。耐寒性、低毒性に優れ、塩ビラップフィルム、ストレッチフィルムなどに使用されている。

エポキシ系

エポキシ系は、他の可塑剤に比べるとコスト的に高く、用途分野が限られているが、安全性に優れた可塑剤であるため、塩ビストレッチフィルムや医療機器などに使用されている。

その他、フタル酸エステル類の代替可能性があると考えられる物質としては、以下のような物質がある。

トリメリット酸エステル

耐熱電線被覆、自動車用合成皮革などに使用されている。

クエン酸エステル

軟質塩ビ玩具への使用が拡大している。

代表的な可塑剤である DEHP は、国内では室内濃度指針値が強化され、また RoHS 指令、REACH 規制の対象物質でもあり、国内出荷量は減少傾向にある。その一方で、DIDP は規制を免れており、DEHP の代替として需要が拡大していると考えられる。また、フタル酸エステル類以外の可塑剤も使用が増えているという情報がある。

C12: 吸収・分布・代謝・排泄に関する情報収集不足データの補完

HLM によるエナラプリルの加水分解反応は、Michaelis-Menten のモデルに従う速度論のプロファイル (K_m : $1357 \pm 47 \mu\text{M}$; V_{max} : $9.73 \pm 0.14 \text{ nmol/min/mg protein}$) を示した。HLM における TPDI および TPMI のエナラプリル加水分解活性に対する阻害様式は、いずれも混合的であり、 IC_{50} 値はそれぞれ $531 \pm 93 \mu\text{M}$ および $820 \pm 63.1 \mu\text{M}$ であった。また、 K_i 値はそれぞれ $297 \pm 27 \mu\text{M}$ および $556 \pm 30 \mu\text{M}$ であった。これらの結果より、TPDI および TPMI は、エナラプリルと肝薬物代謝酵素に基づく相互作用を引き起こし、降圧薬の治療効果に影響をおよぼす可能性のあることが示唆された。

D. まとめ

厚生労働省のシックハウス検討会は、2018 年 12 月 27 日に第 23 回検討会を開催し、キシレン、DnBP、DEHP について指針値の改定を行った(平成 31 年 1 月 17 日薬生発 0117 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)。室内濃度指針値の改定は、実に 17 年ぶりである。他方、第 23 回検討会までに詳細曝露評価および詳細リスク評価を実施してきた 2E1H、TPMI、TPDI については、関係者が対策を講ずるに当たり、科学的知見のさらなる収集が必要であり、また技術的観点から実効性に疑義のある値が提案されている可能性があるとのパブリックコメント等の意見を踏まえ、ヒトへの安全性に係る情報、代替物の情報等を引き続き集積し、国際動向も踏まえながら、指針値について再検討することとなった。

本研究課題に参画する 6 名の研究者(酒井、神野、香川、田辺、東、斎藤)は、シックハウス検討会の構成員を務めており、本研究課題における【標準試験法グループ】および【リスク評価グループ】の研究成果を随時提供することにより検討会の円滑な運営に貢献した。さらに、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室の担当官と定期的に協議することにより、指定型研

究の使命を果たすべく、行政ニーズの把握と支援体制の構築を強化した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 著書

- 1) 神野透人, 香川(田中)聡子, 遠藤治, 斎藤育江, 酒井信夫, 鳥羽陽, 中島大介, 空気試験法有機物質揮発性有機化合物捕集剤による乾式採取法(アクティブ法)ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 固相吸着-溶媒抽出ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 日本薬学会編 衛生試験法・注解2020 追補2021 (2021)
- 2) 香川(田中)聡子, 水質基準に関する省令の一部改正等について, ファルマシア, **56**, 1120 (2020) .

2. 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. *Int J Hyg Environ Health*. **225**:113470. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).
- 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, **50**, 906-912 (2020).
- 3) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.*, **13**, 1-5 (2020).
- 4) Kawakami T., Isama K., Ikarashi Y., Jinno H.: Evaluation of the sensitization potential of volatile organic compounds (VOCs) and semi-volatile organic compounds (SVOCs) using the direct peptide reactivity assay (DPRA), *J. Toxicol. Sci.*, **45**,

725-735, 2020.

- 5) Kawakami T., Isama K., Jinno H.: Skin transferability of phthalic acid ester plasticizers and other plasticizers using model polyvinyl chloride sheets, *J. Environ. Sci. Health Part A*, **55**, 1163-72, 2020.
- 6) Glorennec P, Shendell DG, Rasmussen PE, Waeber R, Egeghy P, Azuma K, Pelfrène A, Le Bot B, Esteve W, Perouel G, Pernelet Joly V, Noack Y, Delannoy M, Keirsbulck M, Mandin C. Towards setting public health guidelines for chemicals in indoor settled dust? *Indoor Air* **31**(1):112-115, 2021. doi: 10.1111/ina.12722.
- 7) Araki A, Azuma K, et al. Occupational exposure limits for ethyl benzene, dimethyl terephthalate and hydrogen fluoride, and carcinogenicity and reproductive toxicant classifications. *J Occup Health*; **62**(1):e12151, 2020. doi: 10.1002/1348-9585.12151.
- 8) 東賢一. 微小粒子状物質の健康リスクに関する近年の知見と国際的な動向. 室内環境; **23**(2), 129-139, 2020.

3. 学会発表

- 1) 酒井信夫, 田辺新一, 金炫兌, 伊藤一秀, 田原麻衣子, 斎藤育江, 香川(田中)聡子, 神野透人, 五十嵐良明: 衛生試験法 室内空气中フタル酸エステル類測定法の国際規格化: ISO16000-33の改訂, フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2020年9月
- 2) 香川(田中)聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020年室内環境学会学術大会, 2020年12月
- 3) 大嶋直浩, 酒井信夫, 高木規峰野, 五十嵐良明: 室内空气中フタル酸エステル類のGC/MS分析に用いるキャリアガスの比較, 日本薬学会第141年会, 2021年3月
- 4) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木

- 明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 5) 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川 (田中) 聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 6) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の Ca^{2+} およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
- 7) 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川 (田中) 聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
- 8) 香川 (田中) 聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020 年室内環境学会学術大会, 郡山, 2020 年 12 月
- 9) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, フェルラ酸メチルによる TRPA 1 活性化の種差に関する研究: 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 10) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川 (田中) 聡子: 空気試験法: 揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取 (アクティブ法) - 溶媒抽出 - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量 (新規), 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 11) 金井智久, 中森俊輔, 平岡恵美, 白畑辰弥, 小西成樹, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 小林義典: Nuphar alkaloid の立体構造による TRPV1 活性化能の活性相関, 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 12) 古田貴大, 上野朱璃, 川端雄資, 宇津木貴子, 白畑辰弥, 中森俊輔, 小西成樹, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 小林 義典: TRPV1 構造活性相関解明に向けた 7 位-Evodiamine 誘導体の不斉合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 13) 益崎慶人, 金炫兌, 小金井真, 田辺新一, 実空間モデルにおける SVOC 物質の放散挙動に関する研究, 日本建築学会中国支部研究発表会, Vol.44, pp. 345-348, 2021.3
- 14) 中谷汐見, 金炫兌, 小金井真, 田辺新一, 一般住宅における仕上げ材からの準揮発性有機化合物 (SVOC) の放散速度測定 - 現場測定法を用いた実態調査 -, 日本建築学会中国支部研究発表会, Vol.44, pp. 341-344, 2021.3
- 15) 酒井信夫, 高木規峰野, 高橋夏子, 田原麻衣子, 五十嵐良明, 大泉詩織, 小金澤望, 柴田めぐみ, 沼野聡, 千葉美子, 竹熊美貴子, 橋本博之, 大竹正芳, 角田徳子, 上村仁, 田中礼子, 高居久義, 細貝恵深, 健名智子, 小林浩, 伊藤彰, 青木梨絵, 大野浩之, 三田村徳子, 吉田俊明, 古市裕子, 八木正博, 伊達英代, 荒尾真砂, 松本弘子, 岩崎綾: 令和元年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査. 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)
- 16) 森葉子・青木明・岡本誉士典・埴岡伸光・香川 (田中) 聡子・田原麻衣子・河上強志・酒井信夫・神野透人 2-Ethyl-1-hexanol 含有エステル

の加水分解性評価に関する研究, フォーラム
2020 衛生薬学・環境トキシコロジー(2020.9)

- 17) 河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明 家庭用芳香・消臭・脱臭剤に使用されている第四級アンモニウム系化合物の実態調査, 第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)
- 18) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Sakai S. Comprehensive approach for reducing health risks due to indoor air pollutants. 32th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference, Washington D.C., USA, August 23-27, 2020.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和2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

室内空气中揮発性有機化合物（VOC）・準揮発性有機化合物（SVOC）試験法の開発

GC/MS 測定におけるヘリウム代替キャリアガスの検討

研究分担者	酒井 信夫	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	室長
研究協力者	田原麻衣子	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	主任研究官
研究協力者	大嶋 直浩	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	研究員
研究協力者	高木規峰野	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	研究補助員
研究協力者	高橋 夏子	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	研究補助員

我々はこれまでに、室内空气中フタル酸エステル類を測定するためのガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS)を用いた標準試験法を開発し、国内・国際規格化を推進してきた。GC/MSを用いた測定の標準キャリアガスにはヘリウムが汎用されているが、昨今の世界的なヘリウムガス供給不足により、代替キャリアガスを用いた試験法の開発が求められている。そこで本研究では、ヘリウム代替キャリアガスとして、水素及び窒素を用いた試験法を開発した。

フタル酸エステル類は、室内濃度指針値が設定されているフタル酸ジ-*n*-ブチル及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシルを含む9種を測定対象とした。ヘリウムをキャリアガスとした測定では無極性のDB-1（0.25 mm i.d. x 15 m, 膜厚 0.10 μm, ジーエルサイエンス社製）を、窒素及び水素をキャリアガスとした測定では無極性の超低ブリードカラムDB-1ms（0.18 mm i.d. x 20 m, 膜厚 0.18 μm, ジーエルサイエンス社製）を用いて分析した。

キャリアガス毎の感度の違い（検出限界・定量限界）を検証するために標準品のピーク面積（定量イオンの強度）及びシグナルノイズ比（S/N）を比較した結果、ヘリウムの感度が最も高く、水素、窒素と続いた。また、測定対象とした全てのフタル酸エステル類は、いずれのキャリアガスを用いた測定においても0.1~5 μg/mLの濃度範囲で良好な直線性（決定係数 0.9904~1.0000）を示し、フタル酸ジ-*n*-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシルについては室内濃度指針値の1/100以下まで定量分析することが可能であった。

上述の結果から、室内空气中フタル酸エステル類のGC/MS測定に、ヘリウム代替キャリアガスとして水素もしくは窒素が適用できることが示唆された。

A. 目的

我々はこれまでに、室内空気中フタル酸エステル類を測定するためのガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS)を用いた標準試験法を開発し、国内・国際規格化を推進してきた。GC/MSを用いた測定の標準キャリアガスにはヘリウムが汎用されているが、わが国ではヘリウムを産出することが出来ないため、その全量を輸入に依存している。ヘリウムの産出国は限定されており、原産国の備蓄制限や生産量が不安定であること、半導体デバイス製造や医療機器分野における需要拡大等が世界的な供給不足（輸入価格の高騰）に拍車をかけている。上述の背景に加え、将来的に安定的なヘリウム供給が期待できないことから、代替キャリアガスを用いた試験法の開発が急務となっている。本研究では、ヘリウム代替キャリアガスとして、水素及び窒素を用いた試験法を開発し、定量性（分離、感度、検量線の直線性等）について確認した。

B. 方法

1. 測定対象物質（略称）

本研究における検討対象物質は、室内濃度指針値が設定されているフタル酸ジ-*n*-ブチル (DnBP) 及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP)に加え、それらの代替物質であるフタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジイソブチル (DiBP)、フタル酸ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジ-*n*-オクチル (DOP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)の9物質とした（図1）。

標準試薬は、東京化成工業社、富士フィルム和光純薬社、関東化学社製のフタル酸エステル分析用標準品を用いた。内部標準物質には富士フィルム和光純薬社製の DnBP-*d*₄ 標準品、BBP-*d*₄ 標準品及び DEHP-*d*₄ 標準品を用いた。アセトンは富士フィルム和光純薬社製または関東化学社製アセトン（残留農薬・PCB 測定用 5,000 倍濃縮検定品）

を用いた。

2. 装置

GC-MS: Agilent 5977B GC/MSD システム（アジレント・テクノロジー社製）

多機能オートサンプラ: PAL3 RSI（アジレント・テクノロジー社製）

高純度水素ガス発生装置: NM-Plus 160（エアータック社製）

3. GC/MS 分析条件の検討

キャリアガス毎の分析条件を表1に、各物質の定量イオン及び確認イオンを表2に示す。

ヘリウムをキャリアガスとした測定では無極性の DB-1 (0.25 mm i.d. x 15 m, 膜厚 0.10 μm, ジーエルサイエンス社製) を、窒素及び水素をキャリアガスとした測定では無極性の超低ブリードカラム DB-1ms (0.18 mm i.d. x 20 m, 膜厚 0.18 μm, ジーエルサイエンス社製) を用いて分析した。DINP 及び DIDP は異性体が多く、複数ピークとして検出されるが、その一部は保持時間が重なり、共通のイオンを有するため、分離定量が難しいことが知られていることから、DINP 及び DIDP の定量は、定量イオンピークの出始めから出終わりまでの面積を積分した。

C. 結果および考察

1. クロマトグラムの比較

図2には、Scan（全イオン検出）モードで測定したクロマトグラムを、図3にはSIM（選択イオン検出）モードで測定した *m/z* =149 のクロマトグラムを示す。

いずれのキャリアガスにおいても定性・定量分析に問題ない良好な分離能を有することが明らかになった。

2. シグナル強度及びシグナルノイズ比の比較

図4には、対象物質5 ng (DINPとDIDPについては25 ng)を注入した測定におけるシグナル強度(ピーク面積)とシグナルノイズ比を示す。

水素をキャリアーガスに用いた際のシグナル強度は、ヘリウムと比較して11.3~23.7%と低く、窒素をキャリアーガスに用いた際のシグナル強度は、ヘリウムと比較して0.35~0.08%と顕著に低かった。シグナルノイズ比については、水素はヘリウムと比較して16.8~93.2%であったが、窒素はヘリウムと比較して0.42~4.8%と顕著に低かった。イオン源において窒素の選択的除去が行えず、分析部に導入されたことが感度低下の要因と考えられた。

室内濃度指針値の設定されたDnBP及びDEHPについて、SIMモードで測定した $m/z=149$ のピークを図5に示す。窒素をキャリアーガスに用いた際に、0.1 ngの注入量においてDnBPの $S/N=24$ 、DEHPの $S/N=14$ であったことから、標準品を用いた検量線の濃度範囲を0.1~5 $\mu\text{g/mL}$ とした。

3. 検量線の直線性の比較

図6に検量線の直線性の比較を示す。内部標準物質比の傾きは、ヘリウムが0.5295 (DnBP)、0.5563 (DEHP)であったのに対し、窒素は0.4755 (DnBP)、0.4625 (DEHP)、水素は0.3955 (DnBP)、0.4517 (DEHP)であった。いずれのキャリアーガスを用いた測定においても決定係数(R^2)0.9904~1.000となり、良好な直線性を示した。

4. 検出限界及び定量限界の比較

本研究では、検出限界付近の濃度(注入量0.1 ng)の5回繰り返し測定の標準偏差(σ)の3倍(3σ)を検出限界、10倍(10σ)を定量限界とした。表3にはDnBP及びDEHPの検出限界及び定量限界の比較を示す。水素をキャリアーガスに用いた際の測定はヘリウムと遜色なく、窒素をキャリアーガスに用いた際の測定においても若干劣る程

度であった。

DnBP及びDEHPの室内濃度指針値は、それぞれ17 $\mu\text{g/m}^3$ 、100 $\mu\text{g/m}^3$ と設定されている。公益社団法人日本薬学会環境・衛生部会が示す衛生試験法に基づいて3 L/minの流速で24時間室内空気をサンプリングした際(4,320 L = 4.32 m^3)に、いずれのキャリアーガスを用いた場合においても室内濃度指針値の1/100以下まで定量分析することが可能であった。

D. まとめ

- 1) フタル酸エステル類の測定感度(シグナル強度及びシグナルノイズ比)をキャリアーガス毎に比較した結果、感度はヘリウムで最も高く、水素、窒素と続いた。
- 2) いずれのキャリアーガスにおいても0.1-5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で良好な直線性を示した。
- 3) DnBP及びDEHPについては、室内濃度指針値の1/100以下まで定量が可能であった。

これらの結果より、室内空气中フタル酸エステル類のGC/MS分析に、ヘリウム代替キャリアーガスとして水素もしくは窒素を適用できることが示された。

【参考文献】

衛生試験法・注解2020, 公益社団法人日本薬学会編(金原出版株式会社), 4. 環境試験法 4.4 空気試験法 4.4.5 有機物質 22) フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (1) ガスクロマトグラフィー/質量分析計による定量, pp. 1200-1203.

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 酒井信夫, 田辺新一, 金炫兌, 伊藤一秀, 田原麻衣子, 斎藤育江, 香川(田中)聡子, 神野透人, 五十嵐良明: 衛生試験法 室内空气中フタル酸エステル類測定法の国際規格化: ISO16000-33 の改訂, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2020年9月
- 2) 香川(田中)聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020年室内環境学会学術大会, 2020年12月
- 3) Shinobu SAKAI, Maiko TAHARA, Mihono TAKAGI, Natsuko TAKAHASHI, Yoshiaki IKARASHI: Comparison of the carrier gases

for the determination of volatile/semivolatile organic compounds in indoor air using GC-MS -alternatives to helium-, Pacificchem 2020, December (2020) *postponed*.

- 4) 大嶋直浩, 酒井信夫, 高木規峰野, 五十嵐良明: 室内空气中フタル酸エステル類の GC/MS 分析に用いるキャリアガスの比較, 日本薬学会第141年会, 2021年3月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 キャリヤーガス毎の分析条件

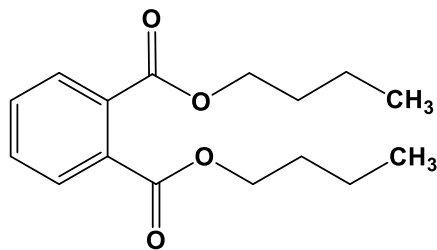
		He	N ₂	H ₂
GC/MS用カラム		DB-1	DB-1ms	DB-1ms
		長さ：15 m 内径：0.25 mm 膜厚：0.1 μm	長さ：20 m 内径：0.18 mm 膜厚：0.18 μm	長さ：20 m 内径：0.18 mm 膜厚：0.18 μm
昇温条件		80°C (2 min) <8°C/min> → 210°C (5 min) <20°C/min> → 250°C (5 min)	80°C (2 min) <13°C/min> → 210°C (5 min) <20°C/min> → 250°C (16 min)	80°C (1 min) <26°C/min> → 210°C (3min) <40°C/min> → 250°C (8min)
分析時間		30 min	35 min	18 min
保持時間 (min)	DMP	6.3	9.6	4.8
	DEP	7.5	10.3	5.1
	DiBP	11.2	12.7	6.4
	DnBP	12.3	13.7	6.8
	BBP	16.2	19.0	9.8
	DEHP	18.5	21.5	11.1
	DOP	20.8	24.5	12.6
	DINP	20.0 - 26.0	23.0 - 29.0	11.5 - 16.0
	DIDP	23.0 - 27.0	27.0 - 34.0	14.0 - 17.5
注入口温度		250°C		
インターフェイス温度		260°C		
イオン化法		EI, 70 eV		
イオン源温度		230°C		
MS四重極温度		150°C		
線速度 (cm/sec)		67.6	28.5	57.8
カラム流量 (mL/min)		1.67	0.36	0.74
注入モード		パルスドスプリットレス (172 kPa, 0.5 min)		
測定モード		SIM / Scan		
質量範囲(m/z)		35 - 450		
試料注入量		1.0 μL		

表2 定量イオン及び確認イオン

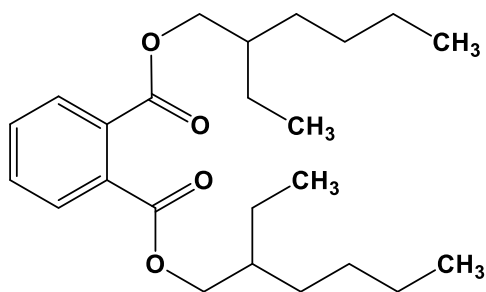
Analyte	Quantifier ion (<i>m/z</i>)	Qualifier ion (<i>m/z</i>)
DMP	163	194
DEP	149	177
DiBP	149	223
DnBP	149	223
BBP	149	206
DEHP	149	167
DOP	279	149
DINP	293	149,307
DIDP	307	149
DnBP- <i>d</i> ₄	153	227
DEHP- <i>d</i> ₄	153	171
BBP- <i>d</i> ₄	153	91

表3 キャリヤーガス毎の検出限界及び定量限界の比較

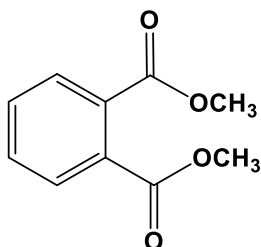
	Analyte	LOD ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	LOQ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	室内濃度指針値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
He	DnBP	0.0053	0.0178	17
	DEHP	0.0049	0.0164	100
N ₂	DnBP	0.0199	0.0662	17
	DEHP	0.0198	0.0659	100
H ₂	DnBP	0.0132	0.0440	17
	DEHP	0.0034	0.0113	100



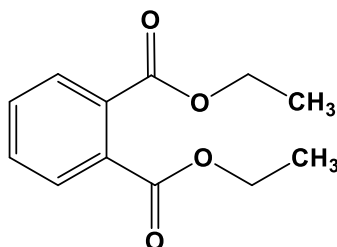
フタル酸ジ-*n*-ブチル
(DnBP)



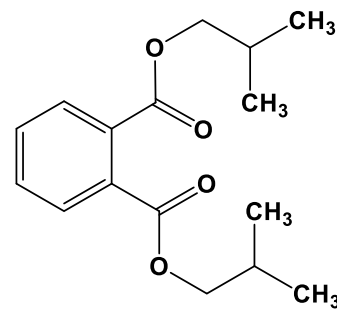
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル
(DEHP)



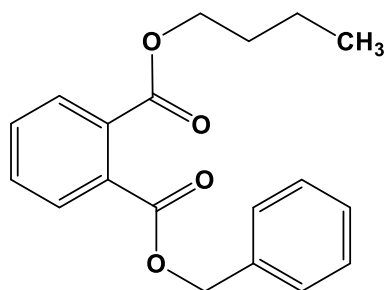
フタル酸ジメチル
(DMP)



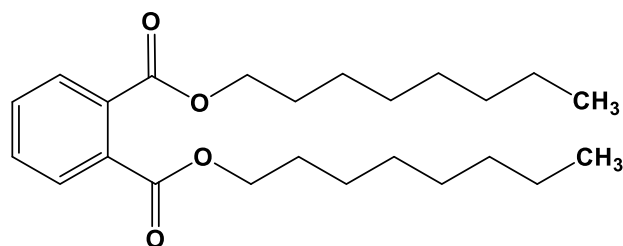
フタル酸ジエチル
(DEP)



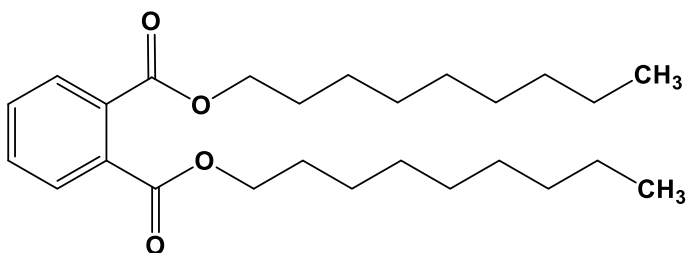
フタル酸ジイソブチル
(DiBP)



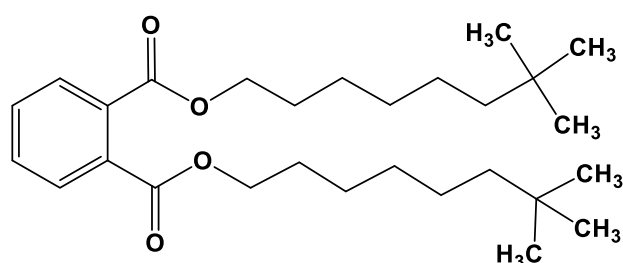
フタル酸ブチルベンジル
(BBP)



フタル酸ジ-*n*-オクチル
(DOP)



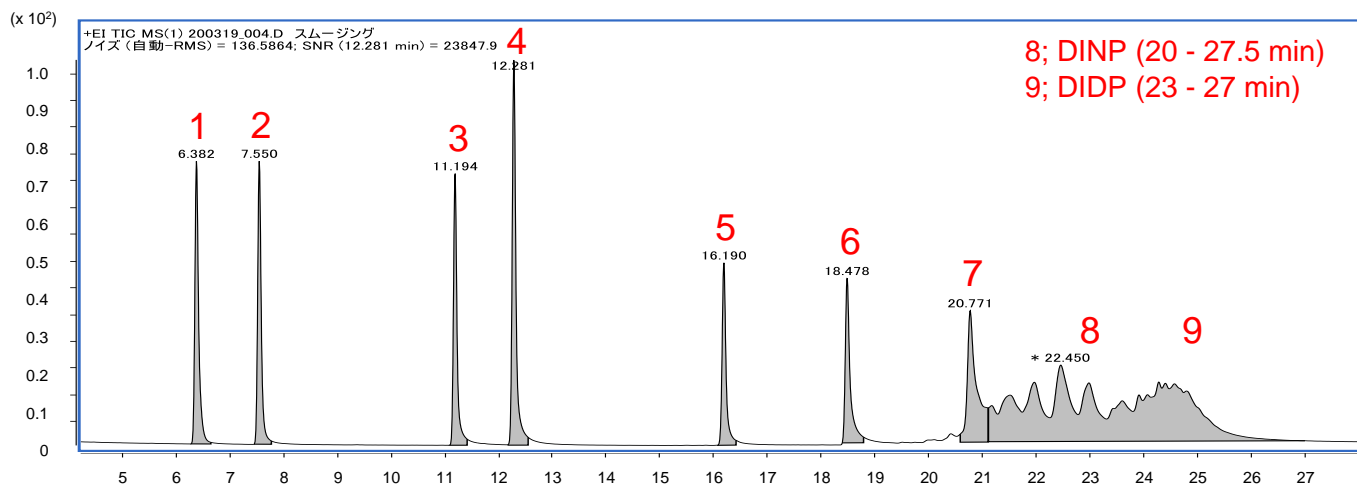
フタル酸ジイソノニル
(DINP)



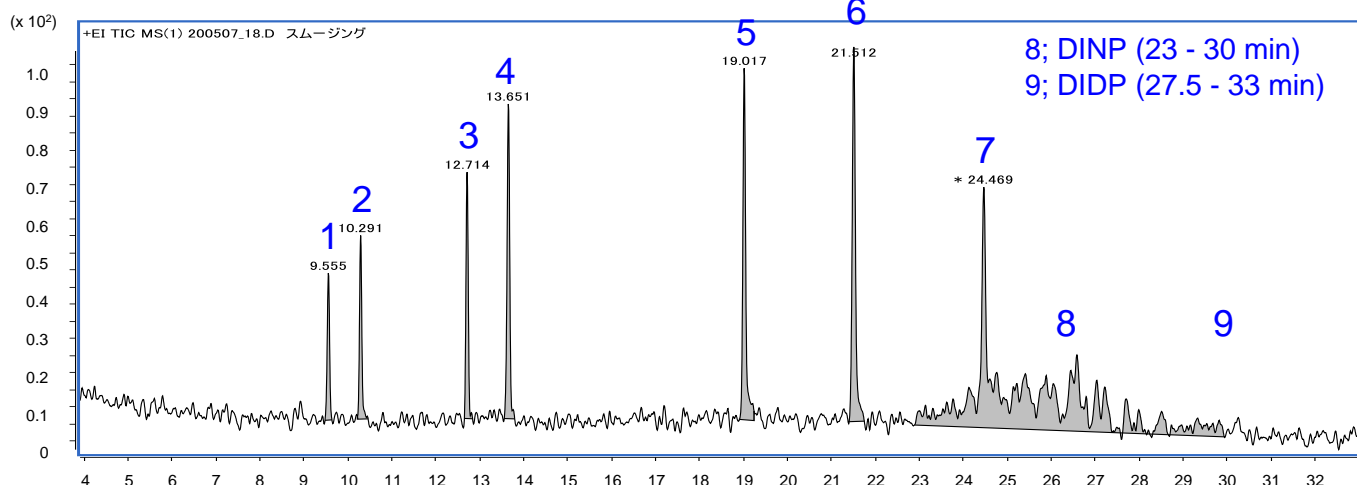
フタル酸ジイソデシル
(DIDP)

図1 測定対象物質とそれらの略称

He



N₂



H₂

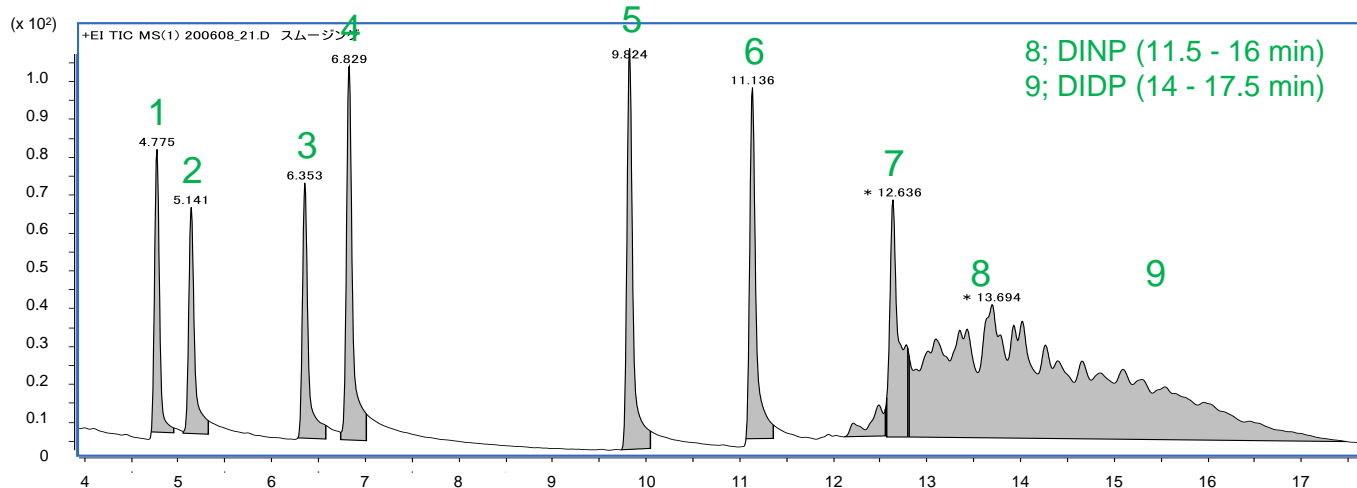
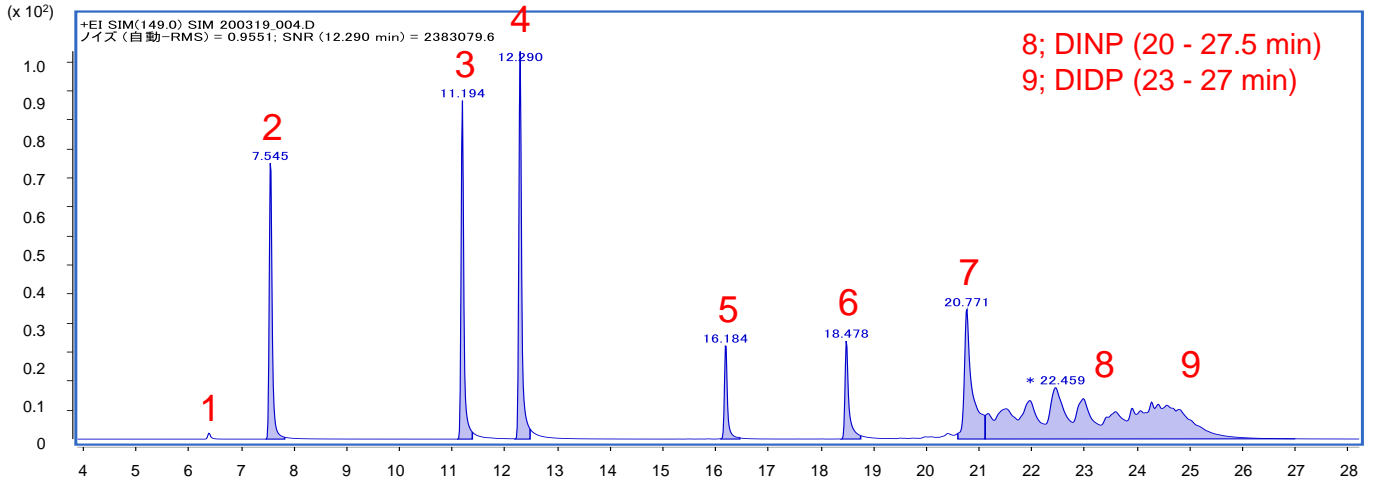


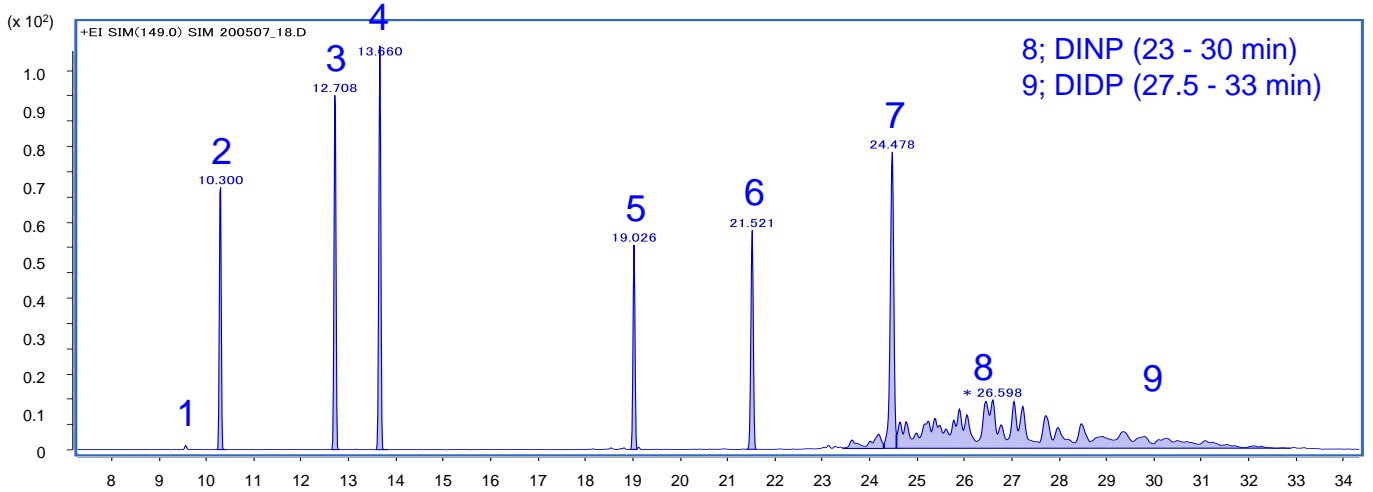
図2 キャリヤーガス毎のクロマトグラムの比較
(Scanモード; TIC)

1; DMP, 2; DEP, 3; DiBP, 4; DnBP, 5; BBP, 6; DEHP, 7; DOP, 8; DINP, 9; DIDP.

He



N₂



H₂

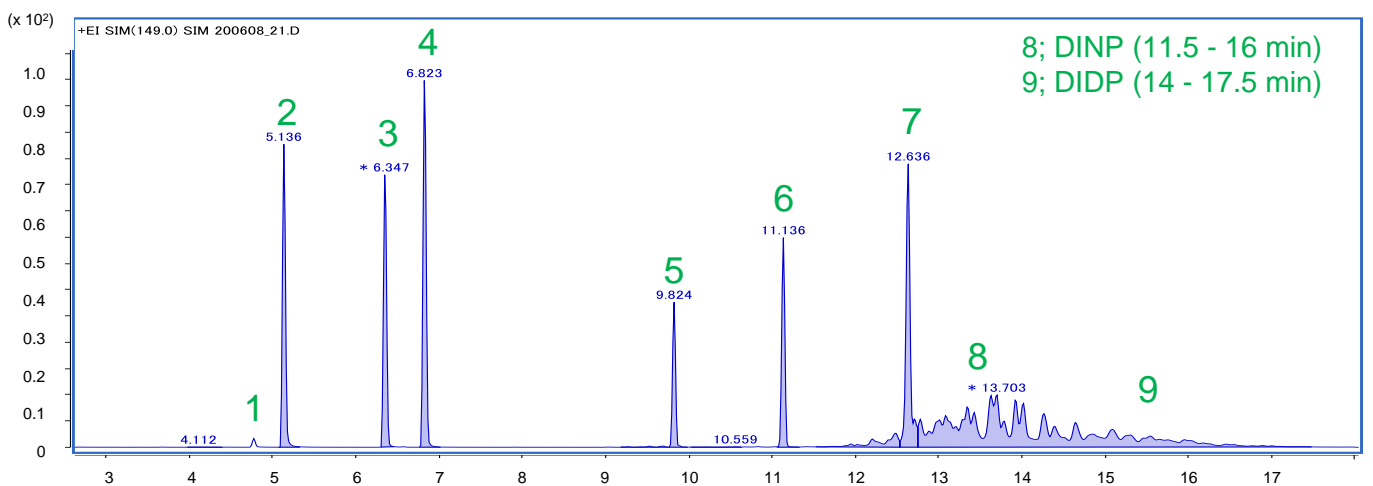


図3 キャリヤーガス毎のクロマトグラムの比較
(SIMモード, $m/z = 149$)

1; DMP, 2; DEP, 3; DiBP, 4; DnBP, 5; BBP, 6; DEHP, 7; DOP, 8; DINP, 9; DIDP.

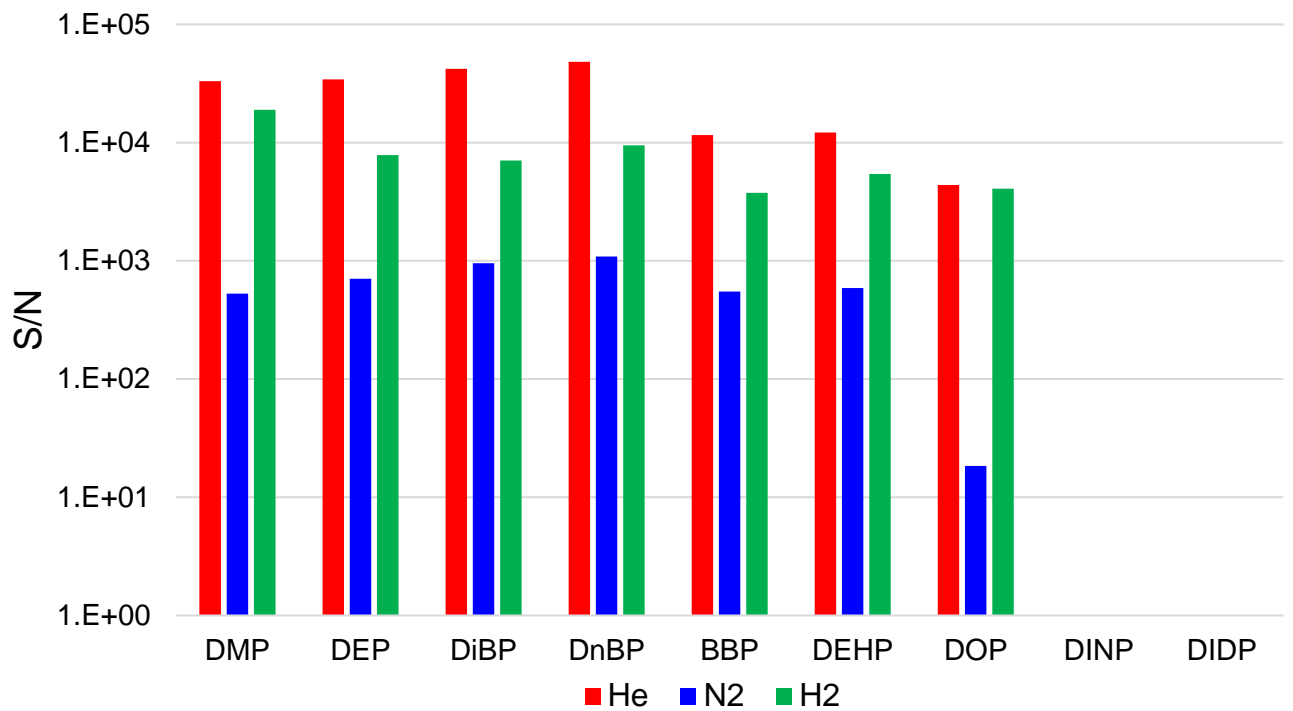
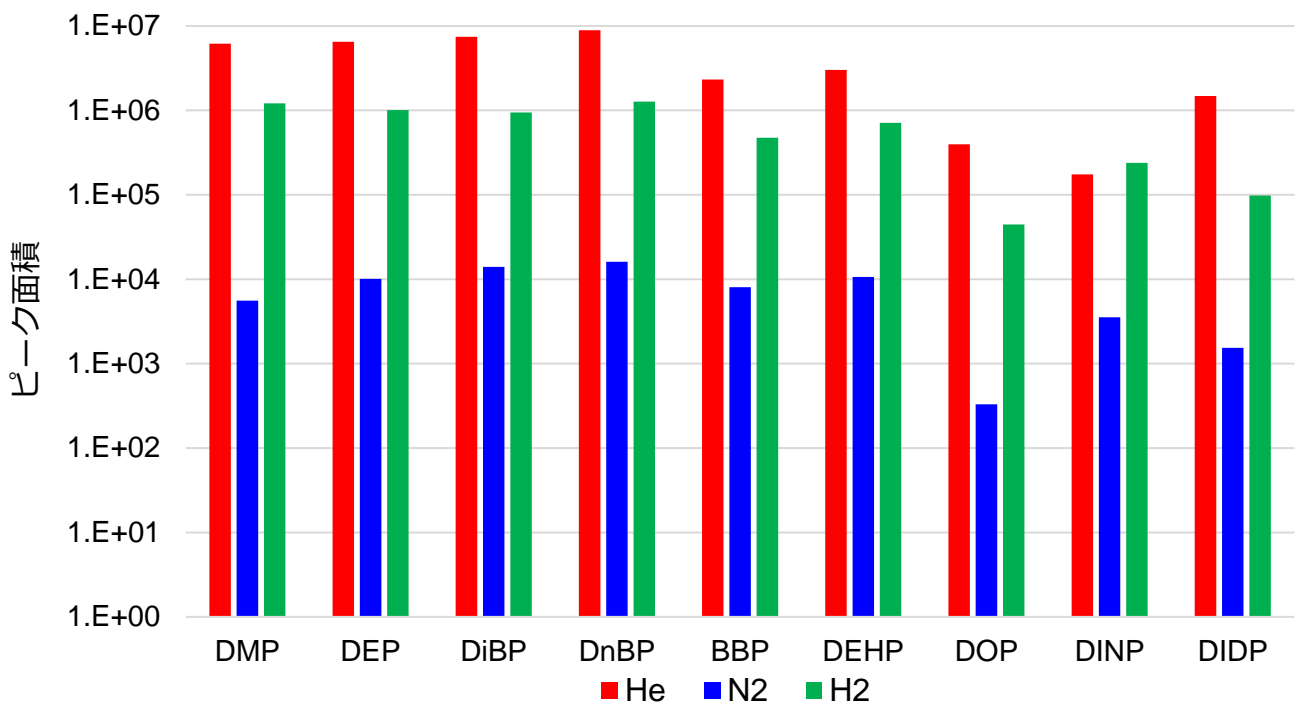
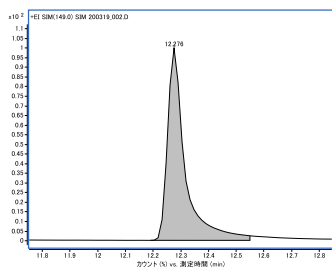


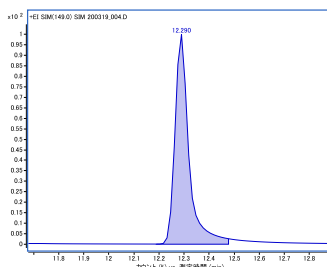
図4 キャリヤーガス毎のシグナル強度及びS/Nの比較
(注入量 = 5 ng)

He

DnBP

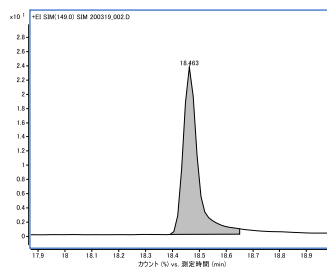


0.1 ng
S/N = 820

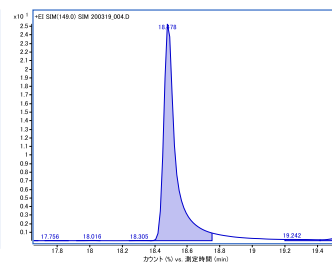


5 ng
S/N = 48,249

DEHP



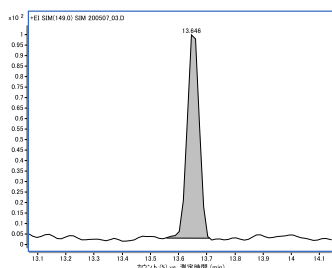
0.1 ng
S/N = 193



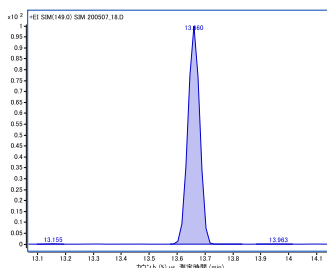
5 ng
S/N = 12,193

N₂

DnBP

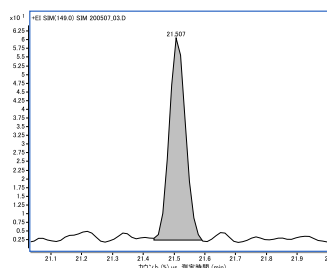


0.1 ng
S/N = 24

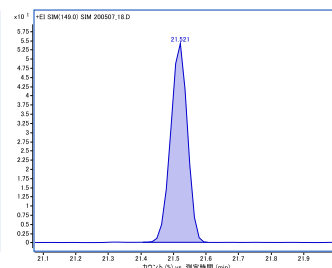


5 ng
S/N = 1,087

DEHP



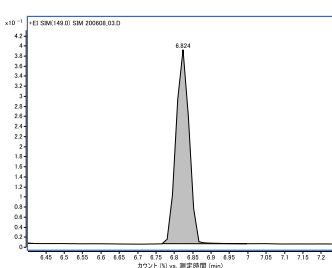
0.1 ng
S/N = 14



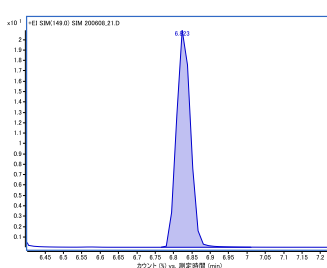
5 ng
S/N = 589

H₂

DnBP

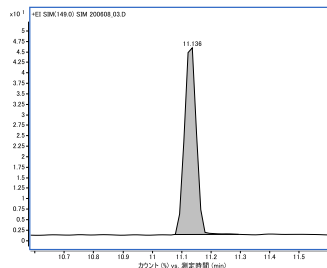


0.1 ng
S/N = 284

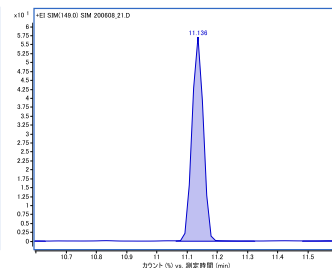


5 ng
S/N = 9,500

DEHP



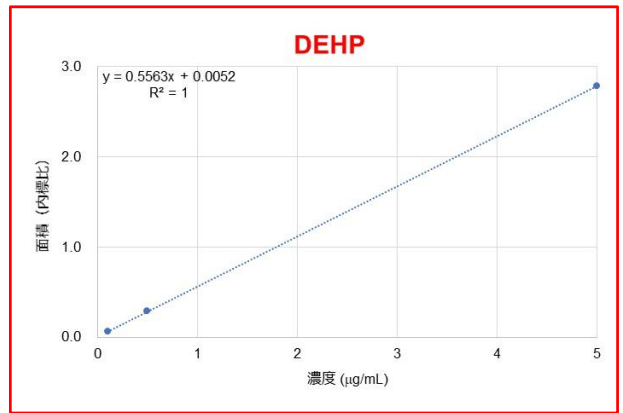
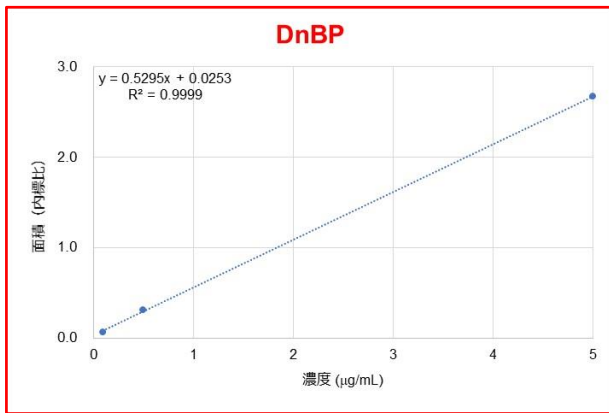
0.1 ng
S/N = 129



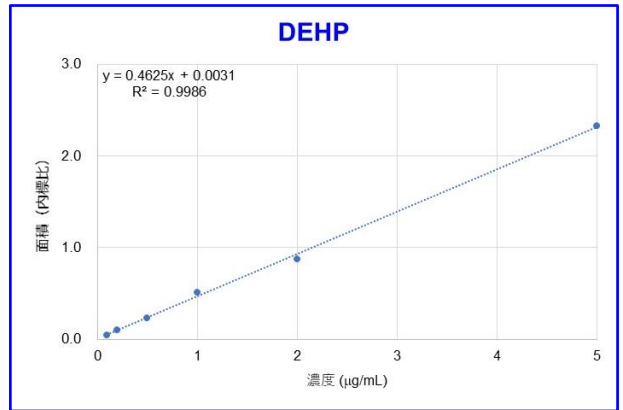
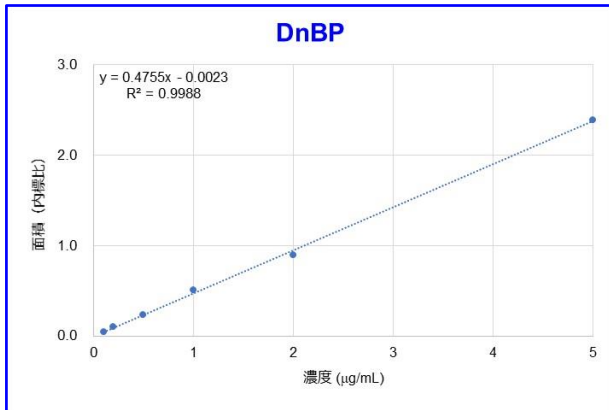
5 ng
S/N = 5,429

図5 キャリヤーガス毎の感度の比較

He



N₂



H₂

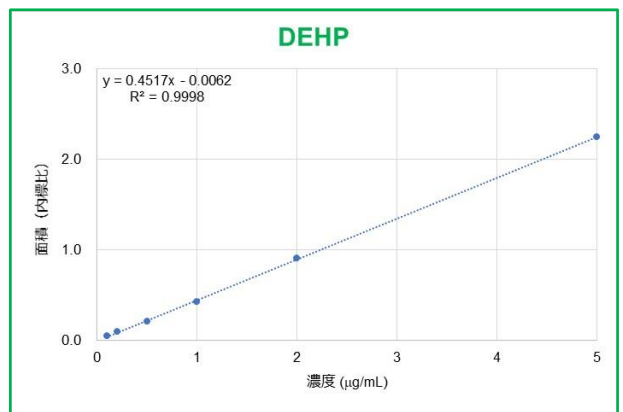
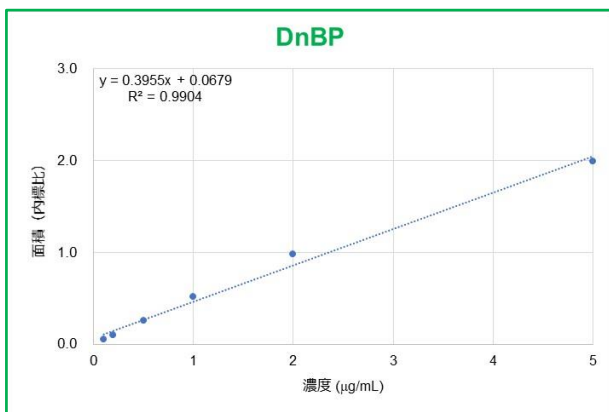


図6 キャリヤーガス毎の検量線の直線性の比較

令和2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

室内空气中総揮発性有機化合物 (TVOC) 試験法の開発：
TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法の開発

研究分担者 神野 透人 名城大学薬学部 教授

研究要旨: 本研究では、従来法よりも内径が小さく、かつ短いキャピラリーカラム (30 m x 0.25 mm i.d.) を用いて、加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による TVOC の迅速分析法について検討を行った。また、併せて、室内濃度指針値が設けられているフタル酸エステル類 2 物質と TVOC の同時分析についても検討を行った。その結果、個別 VOC の同定能を損なうことなく TVOC を 15 min で、SVOC に分類される 2 種類のフタル酸エステル類を加えても 25 min 以内 (ただし TD による前処理時間を除く) で測定可能な、迅速一斉分析法を確立した。本法によって室内空気中の SVOC 領域の化合物についても TVOC と同様の手法で同時に測定することが可能となり、室内空気質のより広範な評価に活用できるものと考えられる。

研究協力者: 香川(田中) 聡子 (横浜薬科大学)、酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)、河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所)、田原 麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所)、岡本 誉士典 (名城大学薬学部)、青木 明 (名城大学薬学部)、森 葉子 (名城大学薬学部)

A. 目的

現在、揮発性有機化合物 (VOC) および準揮発性有機化合物 (SVOC) 13 物質に室内濃度指針値が設定され、室内空気質の総合的な指標として総揮発性有機化合物 (TVOC) に暫定目標値が設けられている。室内濃度指針値設定物質のうち、ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドについては DNPH 誘導体化-HPLC 法が用いられており、その他の VOC 6 物質 (トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼン、テトラデカン) については、加熱脱離 (Thermal Desorption, TD)-GC/MS 法または溶媒抽出-

GC/MS 法が汎用されている。一方、SVOC に分類される残りの 5 物質 (クロロピリホス、フェノブカルブ、ダイアジノン、フタル酸 ジ-*n*-ブチル、フタル酸 ジ-2-エチルヘキシル) については ODS フィルターなどを用いた固相吸着-溶媒抽出法が用いられており、全体として煩雑な試験法となっている。SVOC のうち、農薬 3 物質については、建築基準法によりクロロピリホスの使用が禁止されたことや、家庭内で使用される殺虫剤の活性成分がピレスロイド系の物質へと転換したことにより、室内環境測定における重要度は徐々に低下しているのに対し、フタル酸エステル類 2 物質は現在でも普遍的な室内環境汚染物質であることが明らかにされており、曝露実態を把握する上でも極めて重要な物質である。

そこで、本研究では、VOC および SVOC の包括的な分析法の確立を主眼として、TD-GC/MS による TVOC 試験法の迅速化、ならびにフタル酸エステル類との同時分析の可

能性について検討を行った。

B. 実験方法

B-1 試薬

Methanol は、残留農薬・PCB 試験用 Methanol 5000 (富士フイルム 和光純薬) を使用した。Indoor Air Standard (50 components, 100 µg/mL) は Merck から、フタル酸エステル類混合標準液 (9 物質, 100 µg/mL) は GL サイエンスから購入した。

B-2 TD-GC/MS

TD 装置は Shimadzu TD-30、GC/MS は Shimadzu GCMS-TQ8030 を使用し、下記の条件で分析を行った。

<TD>

加熱脱離温度：280°C

加熱脱離時間：8 min

ガス流量：50 mL/min, He

Trap 冷却温度：-20°C

Trap 加熱温度：280°C

Trap 加熱時間：5min

バルブ温度：250°C

トランスファーライン温度：250°C

スプリット比：10

<GC>

キャリアガス：He, 40 cm/sec (線速度一定)

カラム：RESTEK Rxi-5ms (30 m x 0.25 mm, 0.25 µm)

オープン昇温：40°C (2 min) - 12°C/min - 280°C (3 min)

インターフェイス温度：250°C

<MS>

イオン源温度：200°C

測定モード：Q3 Scan

Scan Range：m/z 40 - 500, 10 Hz

B-3 Deconvolution 解析

GC/MS クロマトグラムの Deconvolution 解析には、AnalyzerPro ver. 6.0.0.246 (SpectralWorks) を使用した。

C. 結果と考察

VOC 50 物質およびフタル酸エステル類 9 物質 (各 100 ng) の GC/MS クロマトグラムを図 1 に示した (ただし Ethanol, Acetone, 1-Propanol, 2-Propanol および Dichloromethane については、2 min よりも前に溶出するため、クロマトグラムには含まれていない)。

本研究で確立した GC/MS 測定条件では、n-Hexadecane (C16) が Retention Time 14.750 min に、Diethyl Phthalate が 14.778 min に溶出するのに対し、室内濃度指針値が設けられている Dibutyl Phthalate (S1) は 18.107 min、Di(2-ethylhexyl) Phthalate (S2) は 22.397 min に溶出する。したがって、VOC 領域 (2 min - 14.75 min) と SVOC 領域 (14.75 min - 25 min) を連続的かつ異なる MS 条件で測定することができ、例えば、低濃度のフタル酸エステル類を測定する場合には SIM 測定により感度を向上させることが可能となる。また、SVOC 領域の Scan 測定により、室内空气中に存在する SVOC をスクリーニングすることもできるであろう。

TVOC は室内空気質の総合的な指標であり、Toluene 換算値として濃度を算出する上では、ピークの良い分離は必ずしも必須の要件とはならない。しかし、その一方で、TVOC のクロマトグラムから室内空気を汚染する主要な VOC を同定することも可能であり、不分離ピークの存在は TVOC 測定から得られる有用な情報を損なうことになりかねない。研究分担者らが既に確立している TD-GC/MS 法による TVOC 測定では、長さ 60 m、内径 0.32 mm、膜厚 1 µm のキャピラリーカラムを用いて、1 回の分析に ~ 60 min の時間が必要である。これに対して、本研究の GC/MS 条件では、Retention Time が比較的短い VOC について良好な分離が得られないのが最大の欠点である。これを克服するために、Deconvolution 解析の適用可能性について

も検討を行った。

図 2 は、VOC 50 物質を Scan 測定した GC/MS クロマトグラムについて、AnalyzerPro を用いて Deconvolution 解析を行った結果である。Component 1~10 は、それぞれ、n-Hexane (1)、Ethyl Acetate (2)、Chloroform (3)、2,4-Dimethylpentane (4)、1,2-Dichloroethane (5)、1-Butanol (6)、Benzene (7)、2,2,4-Trimethylpentane (8)、Heptane (9)、Trichloroethylene (10) および Bromodichloromethane (11) と正しく同定されており、本研究で確立した TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法と Deconvolution 解析を組み合わせることによって、従来の TVOC 測定法に匹敵する VOC に関する情報が得られるものと考えられる。

D. 結論

本研究では、TVOC の迅速分析法について検討を行い、併せて、室内濃度指針値が設けられているフタル酸エステル類との同時分析についても検討した。その結果、個別 VOC の同定能を損なうことなく TVOC を 15 min で、SVOC に分類される 2 種類のフタル酸エステル類を加えても 25 min 以内で測定可能な、迅速一斉分析法を確立した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

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. *Int J Hyg Environ Health*. 225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).
- 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 50, 906-912 (2020).

- 3) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.*, 13, 1-5 (2020).

学会発表

- 1) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 2) 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 3) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の Ca²⁺およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
- 4) 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
- 5) 香川(田中)聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020 年室内環境学会学術大会, 郡山, 2020 年 12 月

- 6) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人, フェルラ酸メチルによる TRPA 1 活性化の種差に関する研究: 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 7) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川(田中)聡子: 空気試験法: 揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取(アクティブ法) - 溶媒抽出 - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規), 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 8) 金井智久, 中森俊輔, 平岡恵美, 白畑辰弥, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: Nuphar alkaloid の立体構造による TRPV1 活性化能の活性相関, 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月
- 9) 古田貴大, 上野朱璃, 川端雄資, 宇津木貴子, 白畑辰弥, 中森俊輔, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林 義典: TRPV1 構造活性相関解明に向けた 7 位 - Evodiamine 誘導体の不斉合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月

実用新案登録
なし

著書

- 1) 神野透人, 香川(田中)聡子, 遠藤 治, 斎藤育江, 酒井信夫, 鳥羽 陽, 中島大介, 空気試験法 有機物質 揮発性有機化合物 捕集剤による乾式採取法(アクティブ法) - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 (2021)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得
なし

GC/MS Chromatogram of VOCs and Phthalates

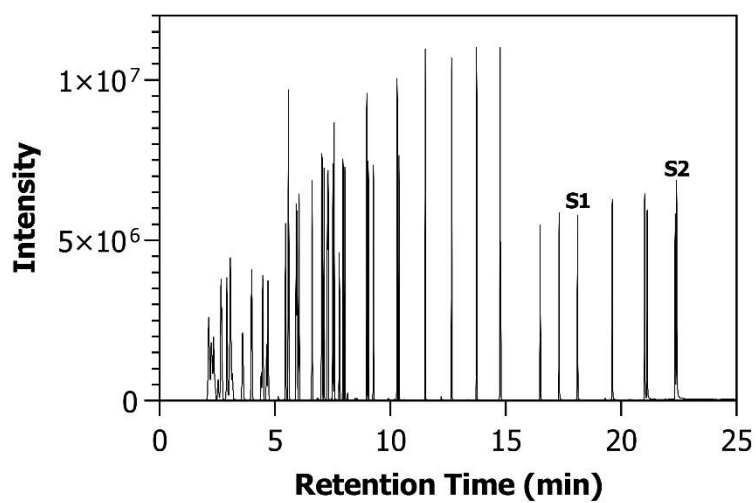


図1 VOC 50 物質およびフタル酸エステル類 9 物質の GC/MS クロマトグラム

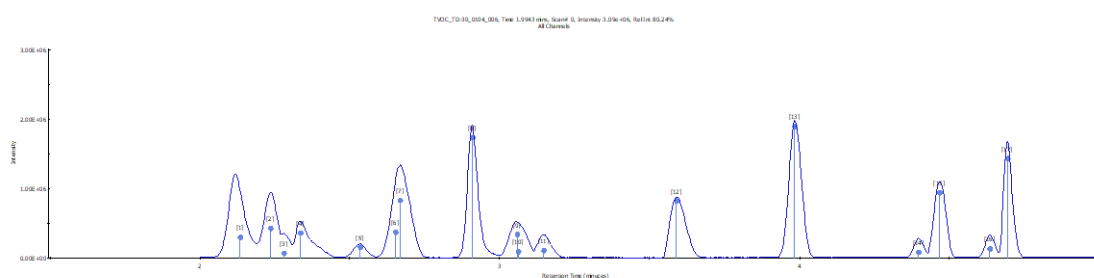


図2 TD-GC/MS クロマトグラムの Deconvolution 解析

令和2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

室内空气中揮発性有機化合物（VOC）・準揮発性有機化合物（SVOC）試験法の開発
フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱着-ガスクロマトグラフィー/質量分析法および
殺虫剤の固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法の開発

研究分担者 酒井 信夫（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長）
研究協力者 田原 麻衣子（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官）

研究要旨

厚生労働省のシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会では、室内濃度指針値の見直し作業を行っているが、指針値の新規策定候補物質もしくは改定候補物質については詳細な曝露評価が必要であり、そのためには標準試験法を整備し、これを用いた正確な実態調査のデータが求められる。本研究では、室内濃度指針値が策定されている準揮発性有機化合物の標準試験法として、フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱着-ガスクロマトグラフィー/質量分析法および殺虫剤3物質の固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法の2法について標準試験法を開発し、多機関による妥当性評価を行った。

研究協力者		研究課技術職員
千葉 真弘	北海道立衛生研究所生活科学 部生活衛生グループ主査	上村 仁 神奈川県衛生研究所理化学部 部長
大泉 詩織	北海道立衛生研究所生活科学 部生活衛生グループ研究職員	西 以和貴 神奈川県衛生研究所理化学部 生活化学・放射能グループ主 任研究員
斎藤 育江	東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部副参事研究員	吉富 太一 神奈川県衛生研究所理化学部 生活化学・放射能グループ主 任研究員
大貫 文	東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部主任研究員	
田中 礼子	横浜市衛生研究所理化学検査 研究課医務職員	大野 浩之 名古屋市衛生研究所 生活環 境部部長
村木 沙織	横浜市衛生研究所理化学検査	若山 貴成 名古屋市衛生研究所 生活環

境部研究員

神野 透人 名城大学薬学部 衛生化学研究
研究室教授

① 湿度条件および捕集管の違いによるフタル酸エステル類のSE法とTD法の比較

A. 研究目的

フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法(以下TD法)の分析方法を確立すること目的とし、固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法(以下SE法)とTD法の2法同時捕集による定量値の比較に関して、前年度に引き続き、本試験法への湿度による影響および使用する捕集管の違いについても比較検討した。

B. 研究方法

B.1 低湿度および高湿度条件下における実験の測定条件

B.1.1 試薬類

アセトンは富士フィルム和光純薬または関東化学製アセトン(残留農薬・PCB測定用5,000倍濃縮検定品)を用いた。検量線用標準原液は富士フィルム和光純薬製8種フタル酸エステル混合標準液(フタル酸エステル試験用, 100 µg/mLヘキサン溶液)を用いた。

内部標準原液(1,000 µg/mL)は、フタル酸ジブチル- d_4 (以下DnBP- d_4)またはフタル酸ジエチルヘキシル- d_4 (以下DEHP- d_4)をそれぞれ10 mgとり、アセトンで10 mLとした。混合内部標準液は、DnBP- d_4 およびDEHP- d_4 の内部標準原液を混合した後、アセトンで希釈し、SE法には50 µg/mL、TD法には10 µg/mLの濃度で用いた。

B.1.2 器具

SE法における捕集管には、GLサイエンス製AEROカートリッジSDB-400HFを用いた。TD法における捕集管には、吸着剤Tenax TA(60/80メッシュ)が充填されたガラス捕集管(以下glass-Tenax TA)およびステンレス捕集管(以下stainless-Tenax TA)、吸着剤Tenax GR(60/80メッシュ)が充填されたガラス捕集管(glass-Tenax GR)を用いた。

TD法で使用した捕集管は、分析の妨害成分を除去するために、使用前にすべて清浄窒素を通気しながら加熱することで、コンディショニングを行った。また、コンディショニング後は活性炭入りの気密瓶中で保管し、1か月以内に使用した。なお、捕集管を除いた使用するすべてのガラス器具およびセプタムは、使用前にアセトンで洗浄・乾燥の後に用いた。

B.1.3 測定対象

空気の捕集は室内において行った。測定対象物質は、室内濃度指針値策定物質であるフタル酸ジ- n -ブチル(以下DnBP)およびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(以下DEHP)に、フタル酸ジエチル(以下DEP)を加えた3種類とした。

B.1.4 装置および分析条件

試料採取ポンプは、SE法ではSP208-10L(ジーエルサイエンス製)を、TD法ではSP208-100 DualまたはSP208-20 Dual II(ジーエルサイエンス製)を用いた。SE法におけるガスクロマトグラフ-質量分析計(以下GC-MS)は、島津製作所製GCMS-2010

Ultra を用いた。測定条件は以下のとおりである。

GC-MS 条件

- ・キャピラリーカラム: アジレント (J&W) 製 DB-5MS (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μm)
- ・昇温条件: 40°C - 25°C/min \rightarrow 200°C - 40°C/min \rightarrow 280°C (7 min)
- ・注入口温度: 250°C
- ・キャリアガス: 1 mL/min
- ・フローモード: 線速度一定 (36.1 cm/sec)
- ・注入量: 1 μL (スプリットレス)
- ・イオン源温度: 280°C
- ・インターフェース源温度: 280°C
- ・イオン化法: EI
- ・測定モード: SCAN/SIM 同時測定
- ・内部標準物質: DnBP- d_4 (DEP および DnBP の定量に使用), DEHP- d_4 (DEHP の定量に使用)
- ・測定イオン (定量イオン, 定性イオン): DEP (149, 177), DnBP (149, 205), DEHP (149, 279), DnBP- d_4 (153, 209), DEHP- d_4 (153, 283)

TD 法における加熱脱着装置はパーキンエルマー製 Turbo Matrix 650ATD を, GC-MS は島津製作所製 GCMS-2010 Plus を用いた。測定条件は以下のとおりである。

加熱脱着条件

- ・バルブ温度: 280°C
- ・トランスファー温度: 290°C
- ・1次脱着温度: 280°C
- ・1次脱着流量: 50 mL/min
- ・1次脱着時間: 10 min

- ・2次トラップ温度: 5°C
- ・2次脱着温度: 280°C
- ・2次脱着流量: 10 mL/min
- ・2次脱着時間: 20 min
- ・脱着モード: 再捕集モード (5%導入)

GC-MS 条件

- ・キャピラリーカラム: アジレント (J&W) 製 DB-5MS (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μm)
- ・昇温条件: 40°C - 25°C/min \rightarrow 200°C - 40°C/min \rightarrow 280°C (5 min)
- ・キャリアガス: 1 mL/min
- ・フローモード: 定流量 (1 mL/min)
- ・イオン源温度: 280°C
- ・インターフェース源温度: 280°C
- ・イオン化法: EI
- ・測定モード: SCAN/SIM 同時測定
- ・内部標準物質: DnBP- d_4 (DEP および DnBP の定量に使用), DEHP- d_4 (DEHP の定量に使用)
- ・測定イオン (定量イオン, 定性イオン): DEP (149, 177), DnBP (149, 205), DEHP (149, 279), DnBP- d_4 (153, 209), DEHP- d_4 (153, 283)

B.2 SE 法による前処理と測定方法

検量線溶液は, 検量線標準原液をアセトンで 0.05, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 $\mu\text{g/mL}$ に希釈して使用した。吸着剤からの抽出には, アセトンを用いた。10 mL 遠沈管に捕集管から取り出したろ紙および吸着剤を入れ, アセトン 5 mL をホールピペットで加えた。超音波により 10 分間溶出の後, 浮遊物を沈降させるため 2,500 rpm で 10 分間遠心分離し, 上清を溶出液とした。また, 未使用の

捕集管についても同様の操作を行い、ブランク試験用溶出液を作製した。クリンパバイアルに、溶出液、ブランク試験用溶出液または検量線溶液のそれぞれ 0.5 mL をホールピペットでとり、ここに SE 法用の混合内部標準液 (50 µg/mL) 1 µL をマイクロシリンジで加えた後キャップをして、試験溶液とした。

B.3 TD 法における前処理と測定方法

検量線用捕集管は、検量線標準原液をアセトンで 0.5, 1, 2.5, 5, 10 µg/mL に希釈し、その 1 µL をコンディショニングした捕集管に負荷して作製した。室内空気のサンプリングを行った捕集管、ブランク捕集管 (コンディショニングした未使用の捕集管) または検量線用捕集管に TD 法用の混合内部標準液 (10 µg/mL) 1 µL をマイクロシリンジで負荷し、清浄室素を約 100 mL/min の流量で 5 分間通気し、測定用捕集管とした。

B.4 添加回収試験

フタル酸エステル類 9 物質を 20 ng 添加した Tenax GR 充填ガラス製捕集管に、加湿した清浄空気 (相対湿度 85%) を 100 mL/min で 24 時間通気し、TD-GC/MS で分析した。標準物質を添加しない捕集管を空気ブランクとし、添加量に対する回収率を算出した。

B.5 SE 法と TD 法の定量値の比較

B.5.1 低湿度および高湿度条件における室内空気の捕集

低湿度および高湿度条件下において、同一空間の室内空気を SE 法と TD 法で同時

に併行捕集し、フタル酸エステル類の定量値を比較した。空気捕集条件として、SE 法は「衛生試験法・注解 2015 追補 2019」¹⁾ に準じ、3 L/min の流量で 24 時間、2 併行で行った。TD 法は「室内空气中化学物質の測定マニュアル」²⁾ を参考に、検量線の範囲を考慮し、DnBP は 10 mL/min、DEP と DEHP は 50 mL/min の流量で 24 時間行った。なお、SE 法における定量値は 2 併行の平均値とし、SE 法による定量値を 100 とした際の TD 法による定量値の割合を算出した。

B.5.2 加湿条件における TD 法用捕集管の比較

加湿したビニルチャンバー内空気 (22.1°C, 相対湿度 89%) を 2 種の TD 法用捕集管で 24 時間 (50 mL/min) 採取し、空气中フタル酸エステル類の濃度を算出した。TD 法用捕集管は Tenax GR 充填ガラス製捕集管または Tenax TA 充填ガラス製捕集管 (スペルコ製) を用いた。

B.5.3 加湿条件におけるチャンバー内空気の捕集

加湿したビニルチャンバー内空気を TD 法用捕集管及び SE 法用捕集管で併行採取し、空气中フタル酸エステル類の濃度を算出した。TD 法用捕集管は Tenax GR 充填ガラス製捕集管または Tenax TA 充填ガラス製捕集管を用い、100 mL/min で 24 時間採取した。SE 法用捕集管は SDB カートリッジ (ジーエルサイエンス製) を用い、3 L/min で 24 時間採取し、アセトンで抽出後、抽出液を GC/MS で分析した。

C. 研究結果および考察

C.1 低湿度条件下におけるフタル酸エステル類のSE法とTD法の定量値の比較

秋から春にかけての比較的湿度が低い時期に計3回 (stainless-Tenax TAのみ冬と春の2回: 実験日bおよびc) 行った。それぞれ捕集開始時における室温および湿度は、24.3°C, 34% (実験日a), 25.4°C, 13% (実験日b), 26.3°C, 15% (実験日c) であった (Table 1)。

測定の結果, SE法における室内空気の定量値はDEPで108~235 ng/m³, DnBPで870~1,333 ng/m³, DEHPで206~239 ng/m³であった (Table 2)。一方, TD法における室内空気の定量値はDEPで74~200 ng/m³, DnBPで714~1,156 ng/m³, DEHPで172~268 ng/m³であった。

SE法とTD法における定量値を比較すると, SE法における定量値を100とした場合, DEPで65~97%, DnBPで72~111%, DEHPで72~121%となり概ね良い一致を示した。この結果から, 低湿度条件下においては, SE法およびTD法ともに概ね同様の結果が得られることが示唆された。

C.2 低湿度条件下におけるTD法用捕集管の比較

次に捕集管の材質や吸着剤が異なる3種類の捕集管について, B.3で示した方法で得られた定量値を比較した。

その結果, 室内空気の定量値は実験日aではDEP: 74, 77 ng/m³, DnBP: 1,023, 869 ng/m³, DEHP: 268, 172 ng/m³, 実験日bではDEP: 118~175 ng/m³, DnBP: 714~962 ng/m³, DEHP: 174~250 ng/m³, 実験日cではDEP: 191~200 ng/m³, DnBP: 960~1,156 ng/m³, DEHP: 174~

242 ng/m³となり捕集管の材質 (glass / stainless), 吸着剤の種類 (Tenax TA / Tenax GR) および捕集日時 (実験日a, b, c) にかかわらず, ほぼ同様の結果が得られており, 今回検討した捕集管については, 低湿度条件下における大きな差は認められないことがわかった (Table 2)。

C.3 高湿度条件下におけるフタル酸エステル類のSE法とTD法の定量値の比較

室内の湿度が比較的高い日に計3回行った。それぞれ捕集開始時における室温および湿度は, 28.3°C, 65% (実験日A), 25.3°C, 62% (実験日B), 25.8°C, 70% (実験日C) であった (Table 3)。

空気捕集中は, 室内の空調温度を31°C程度と高めに設定することで空調の作動を抑制し, 湿度が極端に低下しないようにした。その結果, 空気採取終了時における室温および湿度は, 31.1°C, 51% (実験日A), 30.9°C, 55% (実験日B), 28.8°C, 62% (実験日C) であり, 途中経過の記録はないものの, 概ね湿度の高い条件での空気捕集が出来た。

測定の結果, SE法における室内空気の定量値はDEPで95~226 ng/m³, DnBPで936~2,160 ng/m³, DEHPで201~520 ng/m³であった。一方, TD法における室内空気の定量値はDEPで237~355 ng/m³, DnBPで1,477~2,255 ng/m³, DEHPで340~492 ng/m³であった (Table 4)。

SE法とTD法における定量値を比較したところ, SE法における定量値を100とした場合, DEPで147~296%, DnBPで68~241%, DEHPで79~221%となり, 低湿度条件下における結果と比較すると, SE法およびTD法の定量値のばらつきが大きくなる

傾向がみられた。3回の検討では、ばらつきの原因を探ることは出来ないため、測定例を増やす、もしくは、高湿度条件下における添加回収試験を行う必要があると考えられた。

C.4 高湿度条件下におけるTD法用捕集管の比較

低湿度条件下と同様に高湿度条件下においても、捕集管の材質や吸着剤が異なる3種類の捕集管についてB.3で示した方法で得られた定量値を比較した。

その結果、室内空気の定量値は実験日AではDEP: 331~355 ng/m³, DnBP: 1,477~2,168 ng/m³, DEHP: 409~492 ng/m³, 実験日BではDEP: 237~282 ng/m³, DnBP: 1,519~2,255 ng/m³, DEHP: 340~444 ng/m³, 実験日CではDEP: 261~278 ng/m³, DnBP: 1503~2052 ng/m³, DEHP: 321~363 ng/m³となり、低湿度条件下における測定の際と同様に捕集管の材質 (glass / stainless), 吸着剤の種類 (Tenax TA / Tenax GR) および捕集日時 (実験日A, B, C) にかかわらず概ね同様の結果が得られた (Table 4)。これらの結果から、今回用いた3種類の捕集管では、その材質や測定環境の湿度による大きな差は認められず、同様の結果が得られることがわかった。

C.5 加湿条件下における添加回収試験

添加回収率は29.7~101.1%, 併行精度は5.3~19.4%で、DEPおよびDnBPの回収率が80%以下と低かった (Table 5)。これは空気ブランクの値がDEPは22.1 ng, DnBPは7.9 ngと標準物質の添加量 (20 ng) に対して高濃度であったためと考えられた。なお、

他7物質の空気ブランクは0.2~0.8 ngと低く、添加回収率は86.2~101%, 併行精度は5.3~8.9%と良好であった。

C.2 TD法用捕集管の併行測定

チャンバー内空気からはDnBPおよびDEHPが検出され、両捕集管の測定値はほぼ同程度であった (Table 6)。

C.3 TD法とSE法による併行測定

チャンバー内空気からはDEP, DnBPおよびDEHPが検出された。DEPについてはTD法とSE法の結果が同程度であった。DnBPおよびDEHPについては、充填剤の種類に係わらずTD法に比べSE法の測定値が高くなる傾向が見られた (Fig. 1)。

D. 結論

フタル酸エステル類の分析について、SE法とTD法の2法同時捕集による定量値の比較検討を行った。その結果、低湿度条件下における室内空気の測定では、SE法とTD法における定量値はほぼ一致し、TD法も良好に測定できることが示唆された。一方、高湿度および加湿条件下における室内空気の測定では、SE法とTD法による定量値に差異が認められたが、定量値がばらついた原因は不明であったことから、サンプリング例数を増やすことや高湿度条件下における添加回収試験を行うことで原因を解明できるものと考えられた。

また、TD法における捕集管捕集管の材質 (glass / stainless), 吸着剤の種類 (Tenax TA / Tenax GR) による定量値の差異は、低湿度および高湿度のいずれの条件下でも認められなかったことから、本実験で検討し

た3種類の捕集管についてはすべて使用可能であることが明らかとなった。

②フタル酸エステル類におけるTD法の妥当性評価

A. 研究目的

フタル酸エステル類におけるTD法の妥当性評価を行うための予備実験として、加熱脱離装置におけるコールドスポットの影響調査、使用する捕集管の選定および配布用試料の確認を行った。それらの結果を踏まえて、構築したTD法について、現行で室内濃度指針値が策定されている2物質を含む9物質を測定対象とした妥当性評価を行った。

B. 研究方法

B.1 試薬

フタル酸エステル類は9種混合標準溶液（関東化学製、フタル酸ジ-*n*-ブチル (DnBP)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジ-*n*-プロピル (DPrP)、フタル酸ジイソブチル (DiBP)、フタル酸ジ-*n*-ペンチル (DnPP)、フタル酸ジ-*n*-ヘキシル (DnHP)、フタル酸-*n*-ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジシクロヘキシル (DCHP)) を、内部標準物質は5種混合溶液（関東化学製、フタル酸ジ-*n*-ブチル-*d*₄ (DBP-*d*₄)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル-*d*₄ (DEHP-*d*₄)、フタル酸ジエチル-*d*₄ (DEP-*d*₄)、フタル酸ブチルベンジル-*d*₄およびアジピン酸ジエチルヘキシル-*d*₄) を用いた。

B.2 装置

TD法の構築において、加熱脱離装置はATD650（パーキンエルマー製）、ガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC-MS) はGCMS-QP2010 ultra（島津製作所製）を使用した。

B.3 一次脱着時の非加熱部による脱着率への影響

本研究で使用した加熱脱離装置の一次脱離用加熱プレートは約5.2 cmであり、捕集管の長さは8.9 cmであるため、捕集管の上流側約1.5 cm、下流側約2.2 cmは加熱プレートに接しない構造となっている (Fig. 2)。このような構造を持つ加熱脱離装置の場合、充填剤の充填具合によっては、充填剤が加熱プレートの範囲外となる可能性がある。本研究で検討した3種の捕集管 (glass-Tenax TA, glass-Tenax_GR および stainless-Tenax TA) はガラスフリットおよびメッシュの位置が上流から約1.5 cmに固定されているため、充填剤は加熱プレートの範囲内で加熱される (Fig. 2 中)。しかし、石英ウール等で充填剤を固定する捕集管を用いた場合、石英ウールが固定されていないため、石英ウールおよび充填剤が加熱プレートの範囲外となるケースが考えられる (Fig. 2 右)。そこで、石英ウールおよび充填剤 (Tenax TA) を加熱プレートの範囲内および範囲外となるよう充填した時の脱着量を測定し、非加熱部の有無による影響を調査した。

方法は、捕集管の先端 (上流) から石英ウールまでの長さを1.0~1.5 cmに、または充填剤までの長さを1.0~2.2 cmに変えた捕集管に、各標準物質を石英ウールまたは

充填剤に添加し、それぞれの脱着量を比較した。なお、内部標準物質は石英ウールに添加した。

B.4 妥当性評価に使用する捕集管の選定

B.4.1 検討対象捕集管

TD法を用いたSVOC測定用の捕集管について、厚生労働省が示す室内空气中化学物質の測定マニュアルには、「ガラス管にTenax TAやTenax GR等の吸着剤を充填したもの」と記載されている³⁾。そこで、検討対象捕集管にはTenax TAが充填されているガラス製捕集管(Supelco製、以下glass-Tenax TA)およびTenax GRが充填されたガラス製捕集管(Supelco製、以下glass-Tenax GR)を選択した。加えて、輸送時の安全性を考慮しTenax TAが充填されているステンレス製捕集管(Camsco製、以下stainless-Tenax TA)についても検討した。いずれの捕集管も、使用前にSTC-4000(ジーエルサイエンス)を用いて、高純度窒素を50~100 mL/minで通気しながら300℃で2時間コンディショニングした。

B.4.2 検量線の評価

検量線作成ツール(ジーエルサイエンス)を用い、アセトン(関東化学製、フタル酸エステル類試験用)で希釈した混合標準溶液(1~10 µg/mL)を各捕集管に1~2 µL添加した(検量線濃度2~20 ng)。さらに、内部標準物質混合溶液(5 µg/mL)を1 µL添加後、乾燥窒素ガスを約100 mL/minで1分間通気させた。これら捕集管をTD-GC-MSで分析し、得られた検量線より真度および精度を算出した($n=3$)。

なお定量分析は、DEHPはDEHP-*d*₄を、

そのほかのフタル酸エステル類については、DBP-*d*₄を内部標準物質とした内部標準法で行った。

B.4.3 定量下限値

標準物質(2 ng)を添加した捕集管または操作ブランク捕集管を繰り返し測定し($n=5$)、得られた標準偏差のうち高い値の10倍を定量下限値とした。

B.4.4 キャリーオーバー

フタル酸エステル類はVOC類よりも高沸点物質であるため、分析装置内への吸着が懸念される。そこで、各標準物質10 ng、30 ng、40 ngおよび50 ngを捕集管(glass-Tenax TAおよびstainless-Tenax TA、各 $n=1$)に添加し測定した後、ブランク捕集管を測定してキャリーオーバーを測定した。

B.5 妥当性評価のための配布用試料の確認

B.5.1 保管温度による捕集管内フタル酸エステル類の安定性

stainless-Tenax TAに各標準物質を5 ng添加し乾燥窒素ガスを約100 mL/minで1分間通気させた後、専用のコンテナで密封し、アルミホイルで包みアルミ袋内で保管した。保管条件は、室温で7日間(条件2)および4℃で7日間(条件3)とし、添加後ただちに測定(条件1)した捕集管の回収率と比較した($n=5$)。なお、条件3の捕集管は、冷蔵庫から取り出した後、室温に戻してからコンテナから取り出し分析した。

B.5.2 配布用捕集管の無作為抽出

妥当性評価配布用の捕集管(stainless-

Tenax TA) に各標準物質を 5 ng 添加し、その中から無作為に抜き取った捕集管 5 本について、添加後ただちに分析し、真度および精度を確認した。

B.6 フタル酸エステル類における TD 法の妥当性評価

B.6.1 妥当性評価の測定対象物質

測定対象は、現行で室内濃度指針値が策定されている DnBP および DEHP を含む計 9 物質のフタル酸エステル類とし、室内濃度指針値策定物質以外は各機関で選定し、測定可能な物質について結果を報告した。

B.6.2 分析および解析方法

各妥当性評価における検量線および内部標準溶液の濃度設定、抽出方法、分析条件等は指定せず、各機関における標準的な方法で行った。定量値は、トラベルブランクを減算して算出した。確立した試験法の妥当性を評価する基準は、「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の有機物の項目を参考とし、真度は 70~130%、併行精度 (relative standard deviation; RSD) は 20%以下、室間精度 (RSD) はより条件の厳しい室内精度を適用して 25%以下を目標とした⁴⁾。

B.6.3 TD 法の妥当性評価実施要領

地方衛生研究所 4 機関、大学 1 機関を含む 6 機関で妥当性評価を実施した。試料は 2020 年 12 月上旬に送付し、1 週間以内に分析した。

送付した試料は、混合標準溶液を添加した捕集管 5 本、コンディショニングした捕集管 1 本 (トラベルブランク) の計 6 本と

した。捕集管は専用のコンテナで密封し、アルミホイルで包みアルミ袋に入れて送付した。6 機関で各 6 本の捕集管を測定し、各機関は、添加試料の定量値、検量線の最低濃度における S/N 比およびそれぞれの機関における定量下限値の通常の方法等について報告した。

C. 結果

C.1 一次脱着時のコールドスポットによる脱着量への影響

石英ウールが加熱プレートの範囲内および範囲外となるよう捕集管の上流に充填し、標準物質を石英ウールに添加、分析した結果を Fig. 3 に示す。

内部標準物質に対する比について、glass-Tenax_TA と stainless-Tenax TA とを比較した結果、石英ウールの位置が加熱プレートの範囲内外に係わらず、ほぼ同程度の量が脱着されることが分かった。

次に、充填剤が加熱プレートの範囲内および範囲外となるよう捕集管に充填し、標準物質を充填剤に添加、分析した結果を Fig. 4 に示す。充填剤が範囲外の場合、高沸点物質の脱着量が減少することが分かった。分析後の捕集管について、充填剤が加熱プレートの範囲内となるよう移動し、内部標準物質のみを添加して再分析した結果を Fig. 5 に示す。範囲外の捕集管においては、Fig. 4 で脱着量が少なかった物質の脱着が確認され、捕集管内に残存していたことが分かった。Fig. 4 および Fig. 5 の結果を合算したところ、いずれの物質も同程度の脱着量であることが確認された (Fig. 6)。

以上の結果から、高沸点物質が充填剤に保持されている場合、一次脱着時の加熱プ

レートから外れると十分に脱着されない可能性があることが分かった。

C.2 捕集管 3 種における検量線の評価

捕集管 3 種における検量線、真度、精度の結果を Fig. 7～Fig. 9 および Table 7 に示す。検量線の決定係数は glass-Tenax TA が $R^2=0.997\sim 1.000$, glass-Tenax GR が $R^2=0.995\sim 0.998$, stainless-Tenax TA は $R^2=0.999\sim 1.000$ で比較的 Tenax TA 充填捕集管の結果が良好であった。真度についてはいずれの捕集管も 80～120%, 各濃度点における精度は 20%以下を満たしており、精度についても比較的 Tenax TA 充填捕集管のばらつきが小さい傾向が見られた。

C.3 定量下限値

各捕集管における定量下限値について、glass-Tenax TA は 1.58～2.1 ng, glass-Tenax GR は 1.10～2.98 ng, stainless-Tenax TA は 1.19～1.98 ng で、比較的 stainless-Tenax TA の定量下限値が低かった (Table 8)。

C.4 キャリーオーバー

標準物質を添加した捕集管を分析した後のキャリーオーバーについて、添加量 10～30 ng と 40～50 ng とで比較した結果を Fig. 10 に示す ($n=4$)。10～30 ng を測定した後のキャリーオーバーは最大で 0.33 ng (DEHP), 40～50 ng では最大で 0.48 ng (DnBP) であり、添加濃度が高いとキャリーオーバーも高濃度になった。しかし、いずれの物質についても、検量線の最低濃度および定量下限値未満であった。

以上の結果より、検討した 3 種の捕集管

のいずれもフタル酸エステル類の測定に使用できると判断し、妥当性評価については、輸送時の安全性を考慮してステンレス製の stainless-Tenax TA を用いることとした。

C.5 保管温度による捕集管内フタル酸エステル類の安定性

stainless-Tenax TA に標準物質を添加し、室温または 4℃で 7 日間保管後に分析した結果、全ての物質の回収率は 90%以上で、添加直後 (94.7～102.9%) と比較して同程度であった (Table 9)。精度についても、条件 2 の BBP が 12.6%で比較的高かったが、ほかの物質は全て 10%未満と良好な結果が得られた。以上の結果より、保管は 4℃とし、添加より 7 日間以内に分析することが望ましいとした。

C.6 配布用捕集管の添加濃度の設定

妥当性評価における添加量は、DBP の室内濃度指針値 17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を基に、新築住宅を測定する際 (3～6 L 捕集) を想定し、3 L 通気した場合の絶対量の 10 分の 1 以下である 5 ng とした。よって、stainless-Tenax TA 捕集管に混合標準溶液 5 mg/mL を 1 mL 添加して配布試料とした。

C.7 配布用捕集管の無作為抽出

標準物質を添加した 35 本の捕集管 (stainless-Tenax TA) から無作為抽出した 5 本の捕集管について分析を行った結果、全ての物質の回収率は 95.5～100.3%, 精度が 6.4%以下と、標準溶液の添加の再現性は良好であった (Table 10)。そのため、各参加機関に本試料を 5 本ずつ送付した。

C.8 フタル酸エステル類における TD 法の妥当性評価結果

各機関の測定条件を Table 11 に、その条件下で測定した検量線および S/N 比等の情報を Table 12 に示した。機関 D の DEP は検討対象から外した。

装置および測定条件は各機関で異なっていたが、GC のキャピラリーカラムについてはいずれの機関も無極性カラムであり、定量イオンは同じものを選定した。その他、各機関でフタル酸エステル類の分析に最適な条件を設定し、得られた検量線はいずれも相関係数が良好であった。また、検量線の最低濃度における S/N 比については、低濃度の定量を行うのに十分であり、分析精度と装置（機器メーカー）の間に明確な関連性は認められなかった。

6 機関から得られた定量値 ($n=5$ の平均値) とそれらから算出した併行精度 (RSD_r) および室間精度 (RSD_R) を Table 13 に示した。機関 D は操作ミスにより 1 試料欠測となり、4 試料の定量値を示している。機関 E および F において、DEHP の 5 試料のうち数本で真度 130% を超える定量値 ($> 6.5 \text{ ng}$) となり、5 本の平均値も 130% を超えたが、9 種のフタル酸エステル類の 5 機関の平均値は 96.5~118.5% と概ね良好であった。また、各機関の RSD_r は 1.4~17.1% と 5 機関すべての化合物で 20% 以下、 RSD_R は 10.1~16.5% と 20% 以下となり、目標の評価基準を満たした。

現行の室内濃度指針値の新築住宅を測定する際を想定した定量値の 10 分の 1 以下で添加した試料においても概ね良好な結果が得られたため、本法を標準試験法として提示することができた。

③ 室内濃度指針値策定殺虫剤 3 化合物における SE 法の妥当性評価

A. 研究目的

前年度の研究で、室内濃度指針値が策定されているクロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの捕集は AERO カートリッジ（ジーエルサイエンス社、AERO LE CARTRIDGE SDB400HF）を用いることによって良好な結果が得られることがわかった。AERO カートリッジは室内空気中のフタル酸エステル類の測定でも使用されていることから、捕集カートリッジからの抽出方法をフタル酸エステル標準試験法とそろえることで、より効率性の高い試験法になると考えられる。

そこで今年度の研究では、フタル酸エステル標準試験法を用いたクロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの分析法を検討した。また、これまでの検討結果を踏まえて試験法を開発し、5 機関による妥当性評価を行った。

B. 研究方法

B.1 試薬

クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの標準液は AccuStandard 社製品を用いた。これらをクロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの濃度が 1, 4, 4 mg/L となるようにアセトンで調製した（3 種混合標準液）。また、GC-MS 分析における内標準物質のクロルピリホス- d_{10} は関東化学社製品を用い、10 $\mu\text{g/mL}$ に調製したものを

内部標準原液として用い、さらに 0.1 µg/mL に希釈したものを内部標準液として用いた。アセトンは富士フィルム和光純薬製の残留農薬・PCB 試験用 (5,000) を用いた。

捕集剤は、ジーエルサイエンス社の AERO LE CARTRIDGE SDB400HF を用いた。

B.2 AERO カートリッジからの抽出方法

AERO カートリッジの石英フィルターおよび捕集剤 (SDB) を 10 mL 遠沈管に採り、アセトン 5 mL を加えた後、20 分間超音波抽出した。その後、3,000 rpm で 10 分間遠心処理し、その上清 1 mL に対し内部標準溶液を 100 µL 加え、GC-MS で分析した。

B.3 フタル酸エステル法を用いた分析法の検討

AERO カートリッジの石英フィルターに 3 種混合標準液 100 µL を添加し、30 分程度室温で放置した。その後、AERO カートリッジから B.2 に示す方法で分析対象物質を抽出し、GC-MS で分析した。さらに、通気による影響を検討するため、AERO カートリッジに 3 種混合標準液を添加した後、1 L/min で 24 時間通気を行い、同様に前処理した後に GC-MS で分析した。

B.4 開発した試験法の妥当性評価

試験法の妥当性は、地方衛生研究所 4 機関を含む 5 機関で評価した。

妥当性評価試験の実施にあたっては、各機関に上述の 3 種混合標準液、内部標準原液、未使用の AERO カートリッジを配布した。各機関で配布された AERO カートリッジに添加用混合標準液 (クロルピリホス

0.10 µg/mL, ダイアジノン 0.35 µg/mL, フェノカルブ 0.50 µg/mL) を 100 µL 添加し、妥当性評価試験の試料とした。

添加試料は 1 機関あたり 7 個作製し、そのうち 5 個は 1 L/min で 24 時間通気し、残りの 2 個は通気せずに 24 時間放置した。また、ブランク試料は通気した場合、通気しなかった場合それぞれで 1 つずつ用意した。なお、添加用混合標準液の濃度は各機関の分析担当者にはブラインドとした。その後、試料およびブランク試料を B.2 に示す抽出方法に従って抽出・分析した。

なお、GC-MS の測定感度が不足している場合は、遠心処理後の上清 2 mL を 0.5 mL に濃縮した後に分析することとした (Fig. 11)。

B.5 GC-MS 分析条件

GC-MS は Thermo Fischer Scientific 社の Trace 1310/ TSQ-8000 を用いた。キャリアガスにはヘリウムを用い、流速は 1.0 mL/min に設定した。キャピラリーカラムは Agilent Technologies 社の VF-5MS (length, 30 m; inner diameter, 0.25 mm; film thickness, 0.25 µm) を用いた。試験溶液は 2 µL をスプリットレス (Surge) モードで導入した。注入口圧力は試験溶液導入時から 250 kPa を 1 分間保持した。カラムオープン温度は 80 °C で 2 分間保持後、20 °C/min で 120 °C まで、120 °C から 250 °C は 6 °C/min で昇温後、さらに 30 °C/min で 320 °C/min まで昇温し、その温度で 2 分間保持した。注入口、トランスファーラインおよびイオン源温度はいずれも 280 °C とした。イオン化は electron ionization (EI) 法で電子エネルギーは 70

eVとした。分析は selected ion monitoring (SIM) モードで行い、各化合物の保持時間、定量イオンおよび定性イオンは Table 14 に示した。さらに、妥当性評価試験における各機関の分析条件は Table 15 に示した。

B.6 定量下限値の計算

定量下限値は、添加回収試験（通気あり、 $n=6$ ）で得られた濃度データの標準偏差の10倍により算出した。

C. 研究結果および考察

C.1 フタル酸エステル法を用いた分析法の検討

前年度の研究において AERO カートリッジからの抽出操作は、「アセトン約 5 mL による2回の超音波抽出・遠心処理後、全量を 1 mL に濃縮する。」というものであった。一方、フタル酸エステル標準試験法⁵⁾は「アセトン 5 mL による1回の超音波抽出・遠心処理後、濃縮せずに上清をそのまま分析する。」という抽出方法で、さらに簡便な方法である。クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの抽出法をフタル酸エステル標準試験法に合わせることにより、効率化だけでなく簡便性の向上も期待できる。他方、クロルピリホス等殺虫剤3種の室内濃度指針値は 0.1~33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、フタル酸エステル類の 17~100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較して低濃度であり、濃縮工程の省略による感度不足が懸念された。

そこで今年度の研究では、フタル酸エステル標準試験法で、殺虫剤3種の分析が可能かどうか検討した。殺虫剤3種の室内濃度指針値およびそれらをフタル酸エステル標準試験法で抽出した場合の最終溶液濃度

に換算した値、そしてその 1/10 の値を Table 16 に示した。室内濃度指針値の 1/10 に相当する最終溶液濃度はクロルピリホスで 2.9 ng/mL、ダイアジノンで 8.4 ng/mL、フェノブカルブで 950.4 ng/mL と計算されたことから、それらを下回るクロルピリホス 1.0 ng/mL、ダイアジノン 4.0 ng/mL、フェノブカルブ 4.0 ng/mL の溶液を GC-MS で分析した。その結果、Fig. 12 に示した通り、3種ともシグナル/ノイズ比 (S/N 比) が 100 を超える良好なピークが得られた。また、クロルピリホスは 1~50 ng/mL、ダイアジノンおよびフェノブカルブは 4~200 ng/mL の濃度範囲で検量線を作製したところ、決定係数 (R^2) が 0.99 を上回る良好な直線性が得られた (Fig. 13)。

続いて、フタル酸エステル標準試験法を用いた添加回収試験を行った。まず、標準溶液を添加したカートリッジに通気を行わずに回収率を確認したところ、77.7~108.0% の良好な回収率が得られた (Table 17)。さらに、通気の影響を確認するため、標準溶液添加後のカートリッジに 1 L/min で 24 時間通気し、それらの回収率を確認した。その結果、回収率は 88.0~103.8% であり、通気しなかった場合と同様に良好な回収率が得られた (Table 17)。このことから、フタル酸エステル標準試験法でも良好な回収率が得られることが分かった。また、AERO カートリッジを用いたクロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブの捕集において、通気による分解等は起こらないと考えられた。

さらに、通気行った場合の添加回収試験 ($n=6$) の結果を用いて、定量下限値の計算を行ったところ、クロルピリホス、ダイアジ

ノン、フェノブカルブの定量下限値はそれぞれ 0.002, 0.004, 0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 L/min で 24 時間 : 1.44 m^3 捕集すると仮定して計算) であり、いずれも目標とする指針値の 1/10 濃度を大きく下回る良好な結果であった。

しかしながら、GC-MS は機器の状態や経年劣化等の要因により、感度が低下する可能性がある。感度が低下した GC-MS ではクロルピリホスのような低濃度の成分の分析が困難になることが想定されることから、遠心処理後の上清 2 mL を 0.5 mL に濃縮してから分析する手法についても検討を行った。この濃縮工程を経たあとの回収率 (相対標準偏差 : RSD) は、クロルピリホス、ダイアジノン、フェノブカルブでそれぞれ 99.2% (4.4%), 87.0% (5.5%), 81.3% (1.5%) となり、良好な結果が得られたことから、GC-MS の感度が低い場合には、濃縮工程を行うことにより感度不足を補うことができると考えられた。

C.2 開発した試験法の妥当性評価

本研究で開発した 3 種殺虫剤の試験法について、5 機関による妥当性評価試験を実施した。実施に当たっては、各機関に添加濃度をブラインドとして行い、AERO カートリッジに通気を行った 5 検体および行わなかった 2 検体について各機関で分析を行った。また、通気あり、なしのそれぞれについて、ブランク試験も実施した。

妥当性評価試験の真度 (回収率) を Fig. 14 に示した。通気ありの真度はクロルピリホスが 81.9~131.3%、ダイアジノンが 76.8~121.7%、フェノブカルブが 76.7~112.8% であった。「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」⁴⁾では真度の目標を

70~130%としていることから、ほとんどの機関でガイドラインの目標値を満たした。目標値を満たせなかったのは機関⑤におけるクロルピリホスの結果 (131.3%) のみであり、目標からの超過もわずかであった。なお、通気なしの検体との定量値の差異は小さかったことから、1L/min・24 時間の捕集条件では通気の影響はほとんどないと考えられた。一方で、機関③のダイアジノンの結果については、通気ありの真度が通気なしよりも 20%以上低かったことから、機関③の試料採取時にダイアジノンを分解させる環境因子が存在した可能性が考えられた。しかし、初期の検討段階においてこのような現象が発生しておらず、また、5 機関のうちの 1 機関のみで起こった現象であったことから、この因子を特定することは困難であった。

各試験における併行精度 (RSD_r) および室間精度 (RSD_R) を Table 18 に示した。RSD_r は 2.0~9.7% であり、3 種殺虫剤についてすべての機関で妥当性評価ガイドラインの農薬類の目標値である 30% を大きく下回った。また、RSD_R についても 14.7~21.1% となり、目標値である 35% を大きく下回った。

以上のことから、本研究で開発した殺虫剤試験法は妥当性評価ガイドラインの目標を満たす良好な性能を有していることが示された。

C.3 妥当性評価試験における装置と分析結果の関係

抽出効率に影響を及ぼすと考えられる超音波洗浄機の性能について、各機関の分析担当者にヒアリングしたところ、発振周波

数は 35~40 kHz, 出力は 100~300W と様々な性能の機器を用いていたが, 分析結果に明確な差異は認められなかった。また, GC-MS はアジレント・テクノロジー, サーモフィッシャーサイエンティフィック, 島津製作所の 3 メーカーのものが用いられていたが, こちらも分析結果と装置の間に明確な関連性は認められなかった (Table 15, Fig. 14)。これらのことから, 本研究で開発した殺虫剤試験法は, 使用する装置によらず, 精度良く分析が可能であると考えられた。

さらに, フェノブカルブが GC-MS の分析において一部が分解する⁶⁾との報告があることから, その要因と見られる注入口ライナーについても各機関にヒアリングした。フェノブカルブの分解は, ライナーにウールが充填されていると起こりやすくなるとの情報があるが, 機関①, ③, ⑤がウール入りのライナーを用いていたものの, それらの結果に大きな差異は認められなかったため, ライナーに充填されるウールの影響はないと考えられた。ただし, ライナーの汚れによってもフェノブカルブの分解が促進されうることも報告されているから⁶⁾, フェノブカルブの分解が疑われる現象が認められた場合は, ライナーを交換する等の対処が必要と考えられた。

以上のことから, 本研究で開発した殺虫剤試験法は使用する装置によらず, 真度・精度ともに良好な結果を出せる頑健性を有していることが分かった。

D. 参考文献

- 1) 日本薬学会：衛生試験法・注解2015 追補2019, 51-53 (2019)
- 2) 厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質

安全対策室：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（平成13年7月5日）, 別添3 室内空气中化学物質の測定マニュアル

- 3) 厚生労働省医薬局長通知：医薬発0207002号, 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法等について（平成14年2月7日付）
- 4) 厚生労働省健康局水道課：水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン, 平成24年9月6日付健水発0906第1号別添（最終改正：厚生労働省医薬・生活衛生局水道課, 平成29年10月18日付薬生水発1018第1号）
- 5) 日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 空気試験法 フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル
- 6) 環境省 「平成23年度環境測定分析統一精度管理ブロック会議議事録」 開催日：平成23年7月7日（令和3年2月25日閲覧）

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川（田中）聡子：空気試験法：揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取（アクティブ法）—溶媒抽出—ガスクロマトグラフィー／質量分析法による定量（新規）. 日本薬学会第141年

会 (2021.3).

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1 低湿度下での測定条件

実験日		a*		b*		c	
採取開始時気温・湿度		24.3°C・34%		25.4°C・13%		26.3°C・15%	
採取終了時の気温・湿度		23.5°C・35%		24.2°C・14%		26.1°C・15%	
SE法		4,267 L	4,269 L	4,268 L	4,269 L	4,271 L	4,269 L
		(10 mL/min)	(50 mL/min)	(10 mL/min)	(50 mL/min)	(10 mL/min)	(50 mL/min)
試料採取量	TD法 glass-Tenax GR	14.3 L	71.5 L	14.4 L	71.5 L	14.4 L	71.8 L
	glass-Tenax TA	14.1 L	71.4 L	14.4 L	71.7 L	14.4 L	71.5 L
	stainless-Tenax TA	—	—	14.1 L	71.5 L	14.2 L	71.5 L

*前年度測定

Table 2 低湿度条件下における測定結果

実験日	a*			b*				c				
	SE法	TD法			SE法	TD法			SE法	TD法		
		glass-Tenax GR	glass-Tenax TA	stainless-Tenax TA		glass-Tenax GR	glass-Tenax TA	stainless-Tenax TA		glass-Tenax GR	glass-Tenax TA	stainless-Tenax TA
空気中濃度 (ng/m ³)												
DEP	108	74	77	—	181	175	136	118	235	192	191	200
DnBP	1,149	1,023	869	—	870	811	714	962	1,333	1,156	1,096	960
DEHP	239	268	172	—	206	250	219	174	235	242	219	174
TD/SE比 (%)												
DEP	100	69	71	—	100	97	75	65	100	82	81	85
DnBP	100	89	76	—	100	93	82	111	100	87	82	72
DEHP	100	112	72	—	100	121	106	84	100	103	93	74

*前年度測定

Table 3 高湿度下での測定条件

実験日		A		B		C		
採取開始時気温・湿度		28.3°C・65%		25.3°C・62%		25.8°C・70%		
採取終了時の気温・湿度		31.1°C・51%		30.9°C・55%		28.8°C・62%		
SE法		4,272 L	4,270 L	4,266 L	4,269 L	4,270 L	4,272 L	
		(10 mL/min)	(50 mL/min)	(10 mL/min)	(50 mL/min)	(10 mL/min)	(50 mL/min)	
試料採取量	TD法	glass-Tenax GR	14.4 L	71.8 L	14.4 L	71.5 L	14.4 L	71.5 L
		glass-Tenax TA	14.4 L	71.5 L	14.4 L	71.5 L	14.3 L	71.5 L
		stainless-Tenax TA	14.4 L	71.5 L	14.4 L	71.5 L	14.4 L	71.5 L

Table 4 高湿度条件下における測定結果

実験日	A			B			C					
	SE法	TD法		SE法	TD法		SE法	TD法				
	glass-Tenax GR	glass-Tenax TA	stainless-Tenax TA	glass-Tenax GR	glass-Tenax TA	stainless-Tenax TA	glass-Tenax GR	glass-Tenax TA	stainless-Tenax TA			
空気中濃度 (ng/m ³)												
DEP	226	355	355	331	95	237	246	282	171	264	261	278
DnBP	2,160	1,477	1,881	2,168	936	1,724	1,519	2,255	1,565	2,052	1,503	1,883
DEHP	520	409	492	438	201	340	344	444	326	359	321	363
TD/SE比 (%)												
DEP	100	157	157	147	100	249	258	296	100	154	153	162
DnBP	100	68	87	100	100	184	162	241	100	131	96	120
DEHP	100	79	95	84	100	169	171	221	100	110	98	111

Table 5 Tenax GR 充填捕集管を用いた添加回収率および併行精度 (%)

	Average	RSD
DEP	29.7	19.4
DnPP	101.1	5.3
DiBP	92.7	5.6
DnBP	79.2	10.2
DnPP	96.6	6.2
DnHP	91.6	6.0
BBP	86.2	8.9
DCHP	87.2	8.5
DEHP	100.8	7.4

加湿した清浄空気 (相対湿度85%) を144 L通気 (n=3)

Table 6 加湿条件における TD 用捕集管を用いた併行測定結果

ng/m ³	Tenax GR		Tenax TA	
DnBP	81.3	89.9	70.4	84.2
DEHP	94.5	100.3	86.3	108.5

チャンバー内空気 : 22.1°C, 89%

Table 7 検量線の決定係数 (R^2)

	glass-Tenax TA	glass-Tenax GR	stainless-Tenax TA
DMP	0.999	0.996	0.998
DEP	0.999	0.995	0.999
DPrP	0.998	0.998	1.000
DiBP	0.997	0.998	0.999
DnBP	0.998	0.997	0.999
DnPP	1.000	0.996	1.000
DnHP	0.999	0.998	1.000
BBP	0.999	0.998	0.999
DCHP	0.999	0.998	0.999
DEHP	0.999	0.997	0.999

Table 8 定量下限値 (ng/tube)

	glass-Tenax TA	glass-Tenax GR	stainless-Tenax TA
DEP	2.27	2.19	1.56
DPrP	2.81	2.48	1.42
DiBP	1.93	1.75	1.37
DnBP	1.85	1.15	1.34
DnPP	1.61	1.10	1.22
DnHP	2.07	1.90	1.19
BBP	1.84	2.98	1.90
DCHP	2.43	2.44	1.98
DEHP	1.58	2.23	1.32

Table 9 保管温度による捕集管内フタル酸エステル類の安定性 (回収率および精度)

	条件1		条件2		条件3	
	室温, 0 day		室温, 7 day		4°C, 7 day	
	Recovery (%)	RSD (%)	Recovery (%)	RSD (%)	Recovery (%)	RSD (%)
DEP	100.1	4.5	97.5	8.6	90.0	4.3
DPrP	98.3	3.8	93.5	7.9	93.7	3.7
DiBP	99.6	3.2	96.5	7.9	94.6	4.8
DnBP	101.8	3.1	96.6	7.9	94.8	4.4
DnPP	96.7	4.0	94.1	8.7	96.1	4.7
DnHP	94.7	4.1	93.7	7.6	96.1	4.3
BBP	101.9	7.0	90.0	12.6	96.6	4.1
DCHP	101.5	5.7	97.2	7.5	102.4	5.3
DEHP	102.9	5.4	99.4	4.9	97.7	4.9

Table 10 配布用試料の添加回収率および精度

	Recovery (%)	RSD (%)
DEP	95.6	4.5
DPrP	97.0	4.6
DiBP	96.9	4.2
DnBP	96.4	4.9
DnPP	96.8	6.4
DnHP	95.5	4.5
BBP	98.6	5.0
DCHP	100.3	4.2
DEHP	97.7	6.1

(n=5)

Table 11 TD法の妥当性評価における各機関の分析条件

TD Condition	A	B	C	D	E	F
Instrument	Perkin Elmer ATD650	Markes TD100-xr	Shimadzu TD-30	Markes TD-100	Shimadzu TD-20	Perkin Elmer Turbo Matrix 650
Valve temperature (°C)	280	200	250	250	250	280
Line temperature (°C)	290	200	250	250	250	290
Purge rate (mL/min)	30	50	50	50	50	50
Purge time (min)	10	10	8	10	8	10
Cold trap temp. (°C)	5	-10	-20	4	-20	5
Trap desorption (°C)	280	310	280	320	280	280
Desorption time (min)	20	12	5	10	5	20
Injection ratio (%)	7.5	5	10	17.7	10	5
GC-MS Condition						
Instrument	Shimadzu GCMS-2010 ultra DB-5MS (Agilent)	Agilent + JEOL JMS-Q1500GC HP-5MSI (Agilent)	Shimadzu GCMS-TQ8030 Rxi-5ms (RESTEK)	Agilent 5877A MSD DB-5MS (Agilent)	Shimadzu GCMS-QP2010 ultra DB-1 (Agilent)	Shimadzu GCMS-2010 Plus DB-5MS (Agilent)
Column	30 m×0.25 mm i.d., 0.25 µm	30 m×0.25 mm i.d., 0.25 µm	30 m×0.25 mm i.d., 0.25 µm	30 m×0.25 mm i.d., 0.25 µm	15 m×0.25 mm i.d., 0.1 µm	30 m×0.25 mm i.d., 0.25 µm
Column temperature	80 °C (2 min)→30 °C/min →180 °C (5 min)→10 °C/min →250 °C (10 min)	50 °C (2 min)→ 20 °C/min →210 °C → 4 °C/min →280 °C (15 min) → 10 °C/min →300 °C	60 °C (2 min)→30 °C/min →150 °C→6 °C/min →300 °C (5 min)	80 °C (2 min)→30 °C/min →180 °C (5 min)→10 °C/min →250 °C (10 min)	80 °C (2 min)→8 °C/min →210 °C (3 min)→20 °C/min →300 °C (2 min)	40 °C (2 min)→25 °C/min →200 °C →40 °C/min→280 °C (5 min)
Interface temperature	260	250	250	250	260	280
Ion source temperature	250	250	200	200	200	280
Quantitative ion / Qualifying ion (m/z)						
DnBP	149 / 223	149 / 205, 223	149 / 205, 223	149 / 223	149 / 223, 57	149 / 205, 223
DEHP	149 / 167	149 / 167, 279	149 / 167, 279	149 / 167	149 / 167, 279	149 / 167, 279
DEP	149 / 177	149 / 177	149 / 176, 177	149 / 177	149 / 177, 105	149 / 65, 177
DPn-P	149 / 191	149 / 191	149 / 191, 209	149 / 191	149 / 191	149 / 65, 209
DtBP	149 / 223	149 / 167	149 / 167, 223	149 / 223	149 / 57, 167	149 / 57, 104
DnPP	149 / 237	149 / 219	149 / 150, 237	149 / 237	149 / 219	149 / 43, 237
DnHP	149 / 251	149 / 233	149 / 150, 251	149 / 251	149 / 251, 233	149 / 43, 251
BBP	149 / 206	149 / 206	149 / 206	149 / 206	149 / 206, 91	149 / 104, 206
DCHP	149 / 167	149 / 167, 249	149 / 167, 249	149 / 167	149 / 167, 249	149 / 167, 249
DnBP-d ₄	153	153 / 209, 227	153	153	153 / 227	153 / 209, 227
DEHP-d ₄	153	153 / 171, 283	153	153	153 / 171	153 / 171, 283
DEP-d ₄	153	153 / 181	153	153	153	153 / 69, 181
BBP-d ₄	153	153 / 210	153	153	153 / 91	153 / 108, 210

Table 12 TD 法の妥当性評価における各機関の検量線情報および S/N 比

	A	B	C	D	E	F
Curve range (ng)	1-20	1-25	1-20	1-20	1-20	1-20
Coefficient of correlation	0.991-0.999	0.981-1.000	0.987-0.999	0.995-1.000	0.997-1.000	0.992-0.998
Signal-Noise ratio (S/N, 1 ng)						
DnBP	269	1,690	2,091	1,327	662	180
DEHP	173	279	784	136	107	88
DEP	112	1,161	1,881	286	389	188
DPrP	96	675	658	504	652	130
DiBP	202	77	1,163	361	621	58
DnPP	198	610	1,357	335	360	73
DnHP	200	52	1,175	272	253	100
BBP	34	30	813	153	109	27
DCHP	96	138	766	116	162	62
Travel blank concentration (ng)						
DnBP	< 0	1	0	2	< 0	0
DEHP	< 0	1	0	1	< 0	1
DEP	< 0	0	0	—	< 0	0
DPrP	< 0	1	np	0	< 0	np
DiBP	< 0	1	1	1	< 0	0
DnPP	< 0	2	1	1	0	1
DnHP	< 0	2	1	1	0	1
BBP	< 0	1	np	1	0	1
DCHP	0	1	np	1	0	np

np: No peak, < 0: Extrapolated to a negative value

Table 13 TD法の妥当性評価における6機関の定量値、併行精度および室間精度

	Quantitative value (n=5 average, ng)						RSDr (n=5, %)						Average (μ g)	Recovery (%)	RSD _R (%)
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F			
DnBP	5.1	5.0	5.0	3.7	5.6	5.9	4.8	5.2	2.2	4.8	10.5	6.6	5.0	100.8	15.2
DEHP	5.2	5.7	5.2	5.2	7.5	6.8	4.2	11.1	1.4	4.2	13.8	10.0	5.9	118.5	16.5
DEP	5.1	5.0	5.2	—	5.2	6.3	3.9	5.7	2.3	—	11.1	6.5	5.3	106.9	10.1
DPrP	5.0	4.5	4.9	4.2	5.4	6.2	4.3	4.9	2.1	4.3	11.0	6.0	5.1	101.1	13.8
DiBP	5.0	4.4	4.9	4.6	5.6	6.3	4.5	5.8	2.1	4.5	11.4	5.9	5.1	102.9	12.9
DnPP	4.9	4.4	4.6	4.5	5.2	6.0	6.4	3.4	2.4	6.4	11.3	8.9	4.9	98.6	11.7
DnHP	4.7	4.5	4.3	4.7	5.2	5.7	4.3	3.1	3.4	4.3	9.6	10.4	4.9	97.1	11.0
BBP	5.1	5.0	3.9	4.6	4.5	5.8	3.9	5.5	7.1	3.9	7.3	17.1	4.8	96.5	13.3
DCHP	5.1	4.7	4.4	4.5	5.2	6.0	3.7	5.5	3.6	3.7	10.3	10.7	5.0	100.1	11.3

Table 14 殺虫剤 3 物質の保持時間, 定量イオン, 確認イオン

化合物	保持時間	定量イオン	確認イオン
フェノブカルブ	12.4	121	150
ダイアジノン	15.6	179	137
クロルピリホス- <i>d</i> ₁₀ (内部標準)	18.6	324	200
クロルピリホス	18.7	314	197

Table 15 SE法の妥当性評価における各機関の分析条件

	機関①	機関②	機関③	機関④	機関⑤
GC					
メーカー	Agilent Technologies	Thermo fischer scientific	Shimadzu	Agilent Technologies	Shimadzu
型式	7890A	TRACE1310	GC-2010 Plus	7890B	GC-2010 plus
キャリアガス	ヘリウム	ヘリウム	ヘリウム	ヘリウム	ヘリウム
注入口温度 (°C)	280	280	250	280	280
注入モード	スプリットレス	スプリットレス	スプリットレス	スプリットレス	スプリットレス
注入口ライナー (メーカー, 型番)	Agilent 5190-2293	Restek #20707	Restek #23322	Agilent 5181-3316	Shimadzu #221-48876-03
カラム温度	80°C (2min)- 20°C/min-120°C- 6°C/min-250°C- 30°C/min-320°C (2min)	80°C (5min)- 20°C/min-120°C- 6°C/min-250°C- 30°C/min-310°C (2min)	80°C (2 min)- 25°C/min-200°C- 40°C/min-280°C (7 min)	80°C (3min)- 10°C/min-110°C- 8°C/min-260°C (2min)	80°C (5min)- 20°C/min-120°C- 6°C/min-250°C- 30°C/min-310°C (2min)
カラム流量または圧力	1 mL/min	1 mL/min	1 mL/min	12 psi	1 mL/min
注入量	2 µL	2 µL	2 µL	2 µL	2 µL
分離カラム 型式 長さ, 内径, 膜厚	VF-5MS 30 m, 0.25 mm, 0.25 µm	VF-5MS 30 m, 0.25 mm, 0.25 µm	DB-5MS 30 m, 0.25 mm, 0.25 µm	VF-5MS 30 m, 0.25 mm, 0.25 µm	VF-5MS 30 m, 0.25 mm, 0.25 µm
MS					
メーカー	Agilent Technologies	Thermo fischer scientific	Shimadzu	Agilent Technologies	Shimadzu
型式	5975C	TSQ8000	QP-2010 Ultra	5977A	GCMS-QP2020
イオン源温度 (°C)	250	280	280	250	280

Table 16 各分析対象物質の指針値および抽出操作後の最終溶液中濃度とその 1/10 濃度
(採取量は 1.44 m³ として計算)

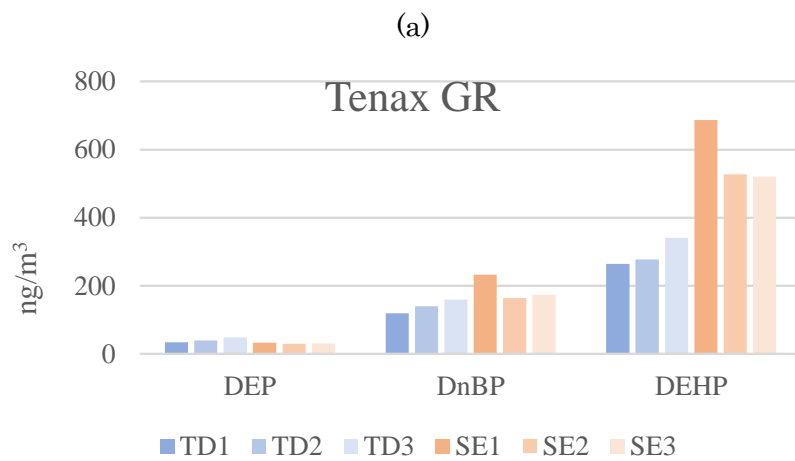
	指針値 (μg/m ³)	試験溶液濃度 (ng/mL)	1/10 濃度 (ng/L)
クロルピロホス	0.1	28.8	2.9
ダイアジノン	0.29	83.5	8.4
フェノブカルブ	33	9504	950.4

Table 17 抽出工程における回収率および相対標準偏差)
(通気は 1 L/min で 24 時間)

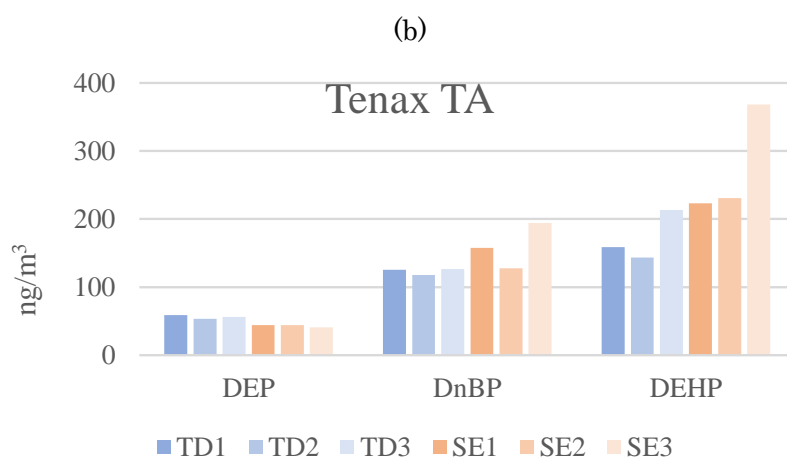
	通気なし N=3		通気あり N=6	
	回収率(%)	RSD (%)	回収率(%)	RSD (%)
クロルピリホス	77.7	3.5	88.0	3.2
ダイアジノン	84.3	5.8	90.9	1.4
フェノブカルブ	108.0	4.4	103.8	7.5

Table 18 各試験における併行精度 および室間精度

	RSD _r (%)					RSD _R (%)
	機関①	機関②	機関③	機関④	機関⑤	
クロルピリホス	4.5	5.8	5.0	2.0	9.7	21.1
ダイアジノン	4.2	4.0	9.7	3.0	8.4	16.9
フェノブカルブ	3.2	7.4	3.8	4.0	2.7	14.7



チャンバー内空気：23.3°C, 95%



チャンバー内空気：23.5°C, 87%

Fig. 1 TD 法と SE 法の併行測定結果
(a) Tenax GR, (b) Tenax TA

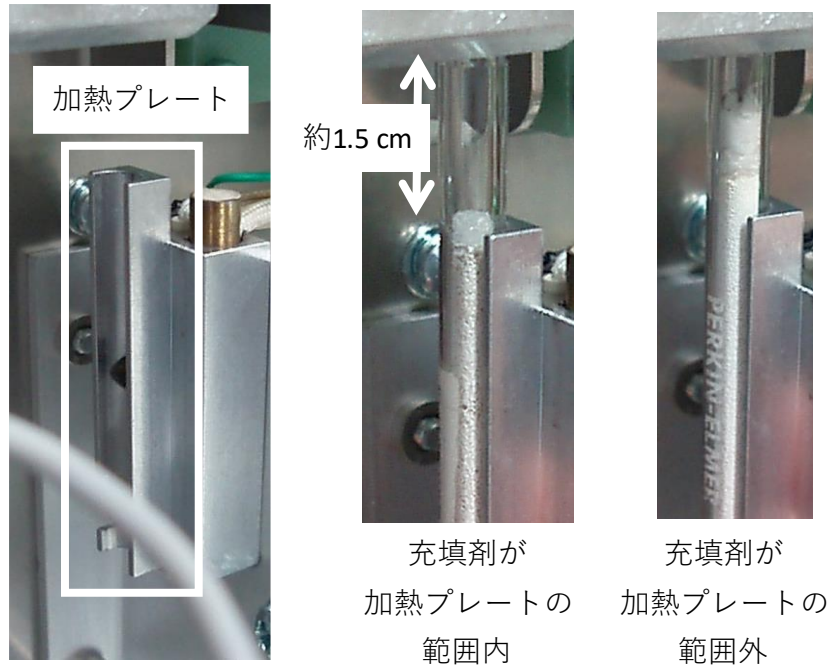


Fig. 2 加熱脱離装置の加熱プレートと捕集管

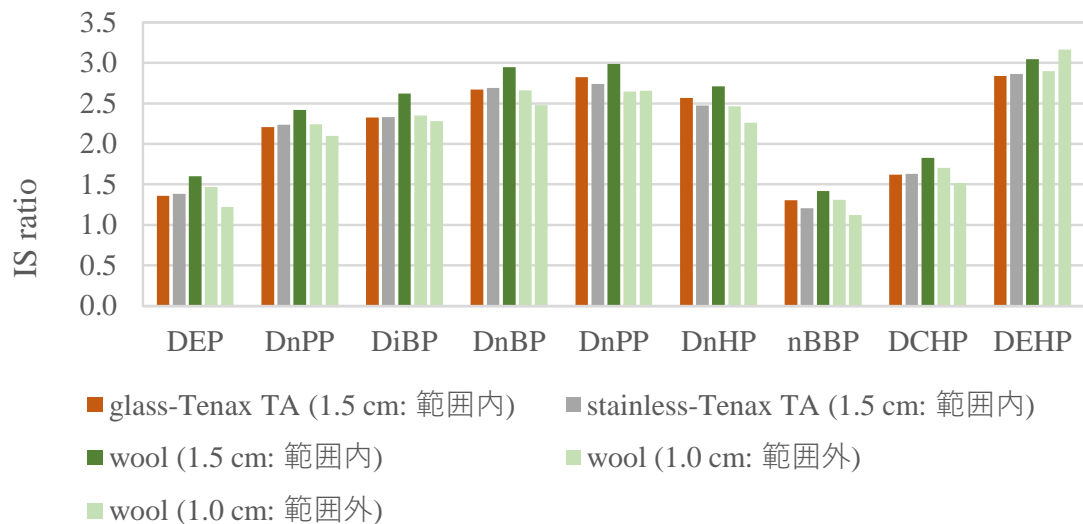


Fig. 3 先端からウール等までの距離と脱着量の関係
(標準物質をウールに添加, 1.5 cm 未満は加熱範囲外)

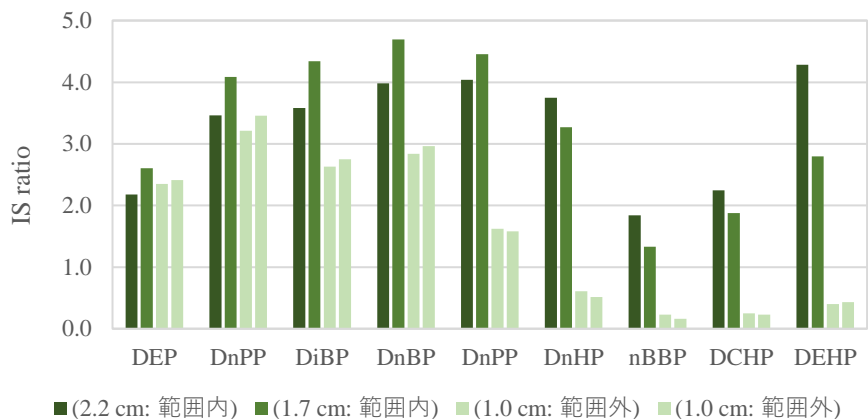


Fig. 4 先端から充填剤までの距離と脱着量の関係
(標準物質を充填剤に添加, 1.5 cm 未満は加熱範囲外)

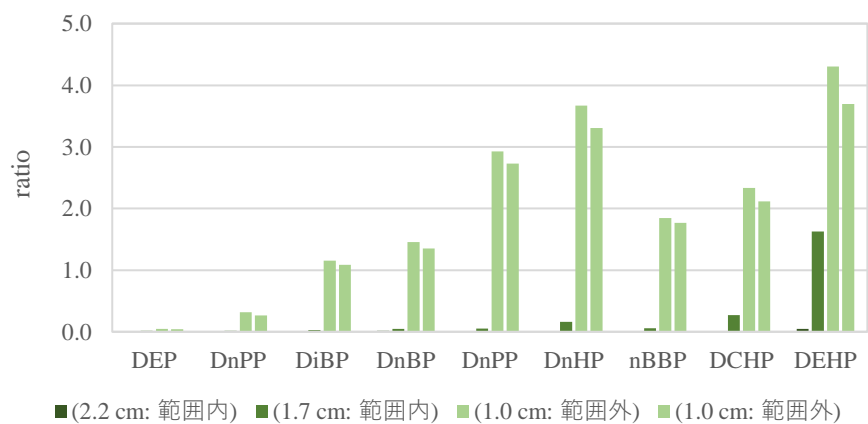


Fig. 5 捕集管の充填剤位置を先端から加熱範囲内に移動して再分析

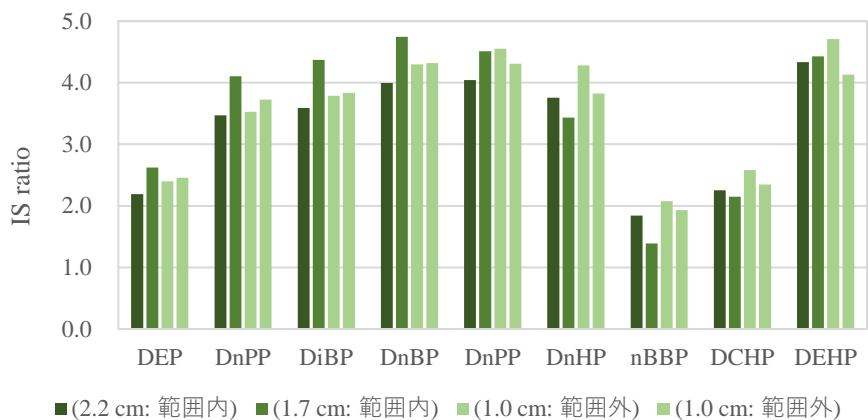


Fig. 6 Fig. 3 と Fig. 4 の結果を合算 (1.5 cm 未満は加熱範囲外)

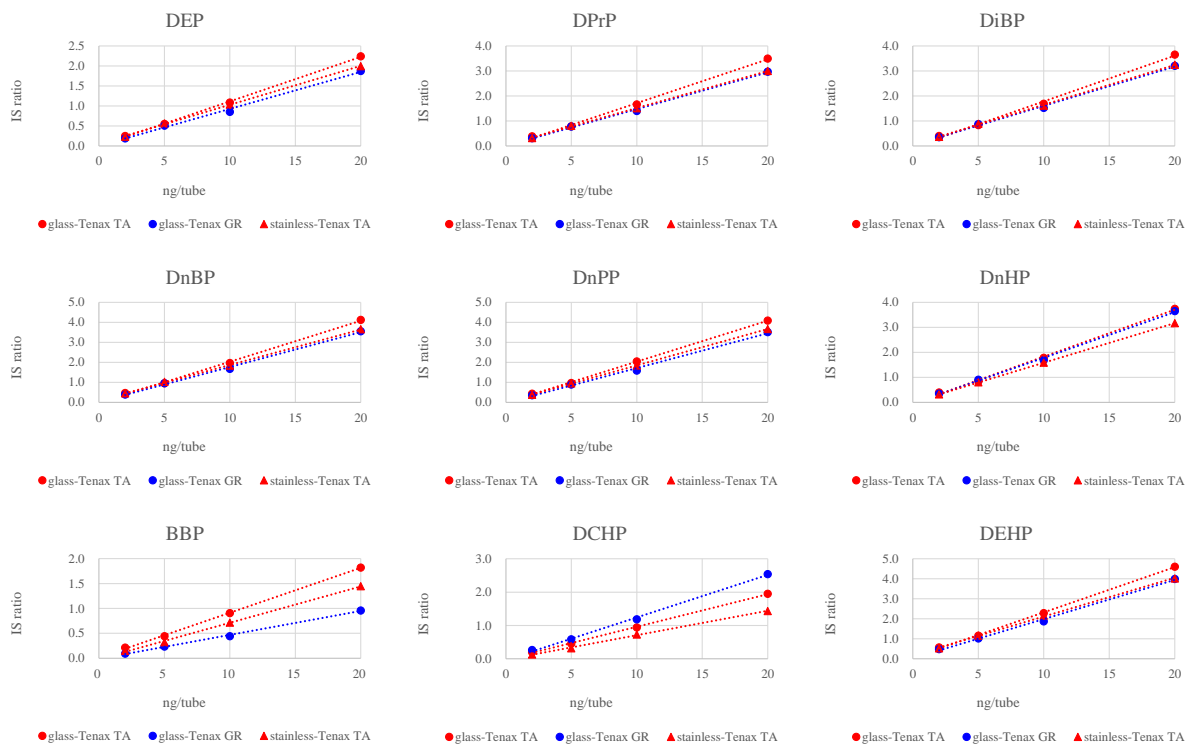


Fig. 7 捕集管 3 種における検量線

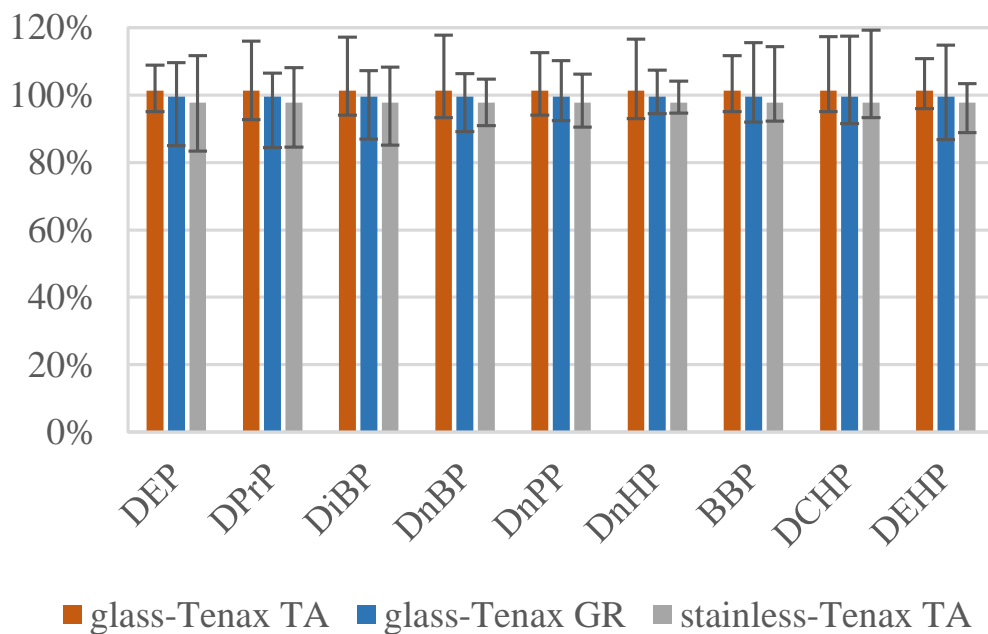


Fig. 8 捕集管 3 種における真度 (平均値, 最大値, 最小値)

調製濃度を 100%とした場合の検量線より算出された濃度の割合 ($n=12$, 濃度点 4×3 回)

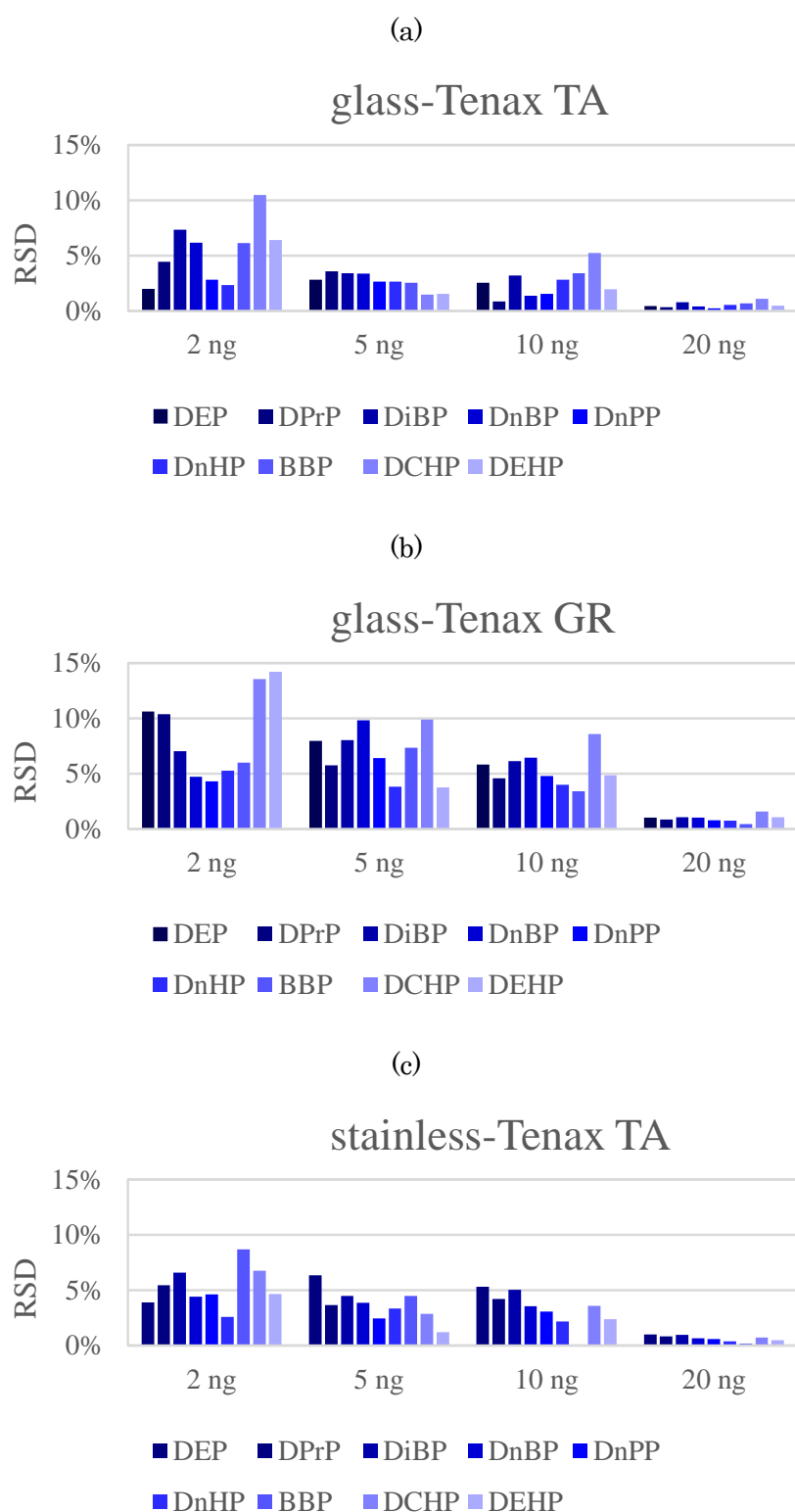


Fig. 9 各濃度点における精度 (検量線より算出された各濃度のばらつき ($n=3$))
 (a) glass-Tenax TA, (b) glass-Tenax GR, (c) stainless-Tenax TA

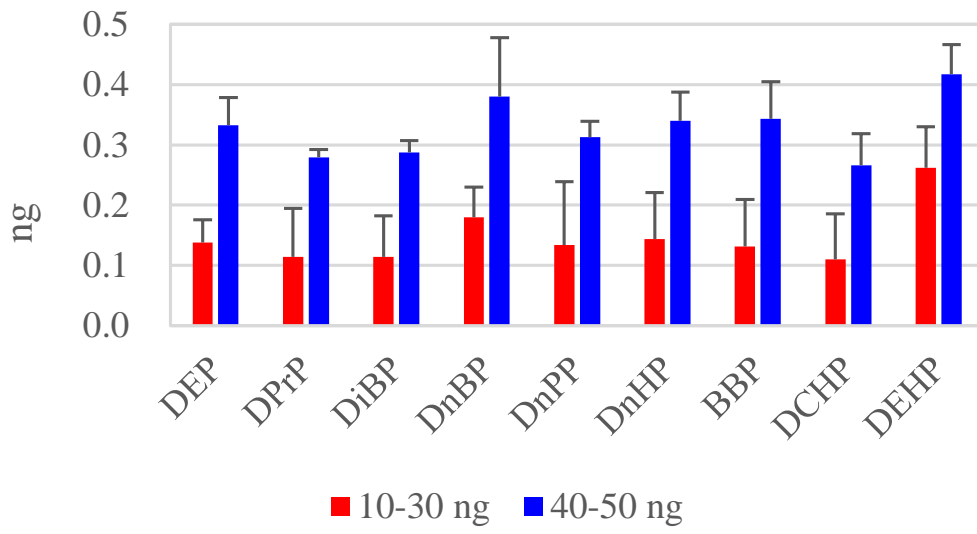


Fig. 10 添加量によるキャリーオーバーの比較

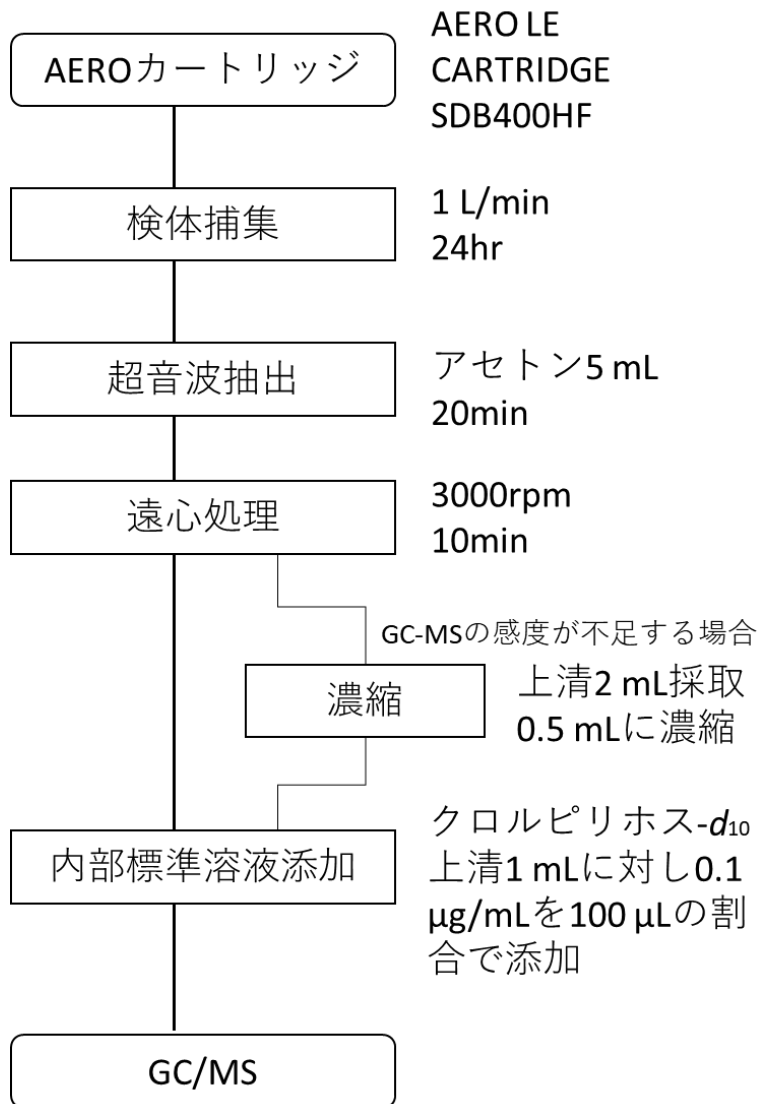
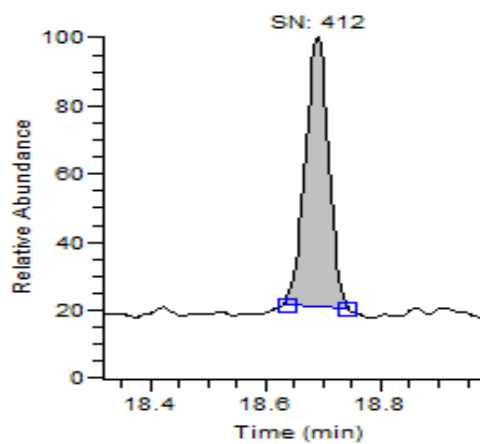
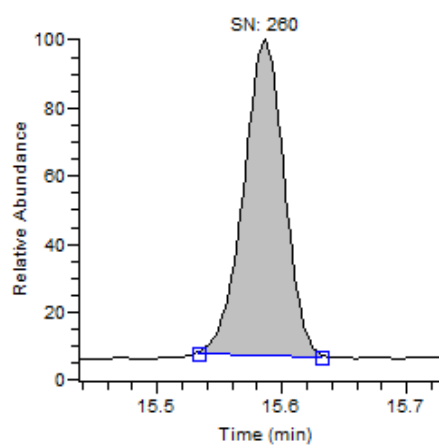


Fig. 11 室内空気中の殺虫剤 3 種の分析フロー

Chlorpyrifos



Diazinon



Fenobucarb

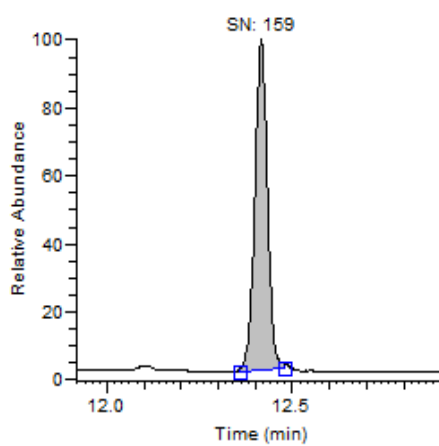
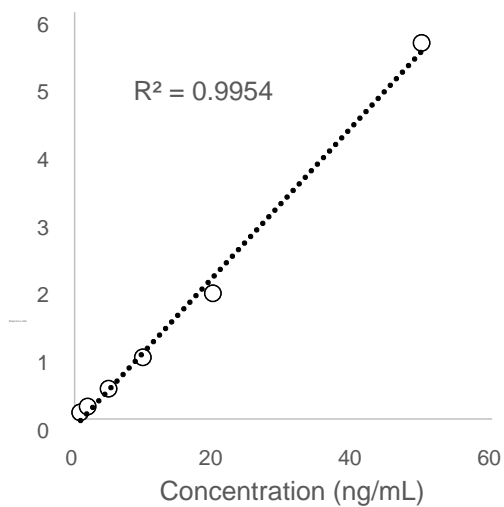
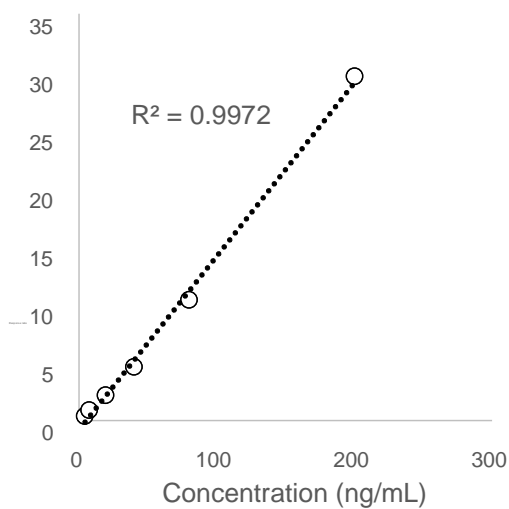


Fig. 12 クロルピリホス 1.0 ng/mL, ダイアジノン 4.0 ng/mL, フェノブカルブ 4.0 ng/mL
におけるピークおよびシグナルノイズ (S/N) 比

Chlorpyrifos



Diazinon



Fenobucarb

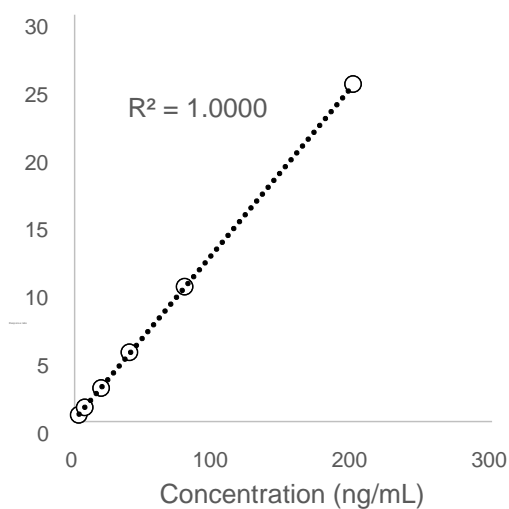


Fig. 13 クロルピリホス(1~50 ng/mL), ダイアジノン(4~200 ng/mL), フェノブカルブ(4~200 ng/mL)の検量線及びその決定係数 (R^2)

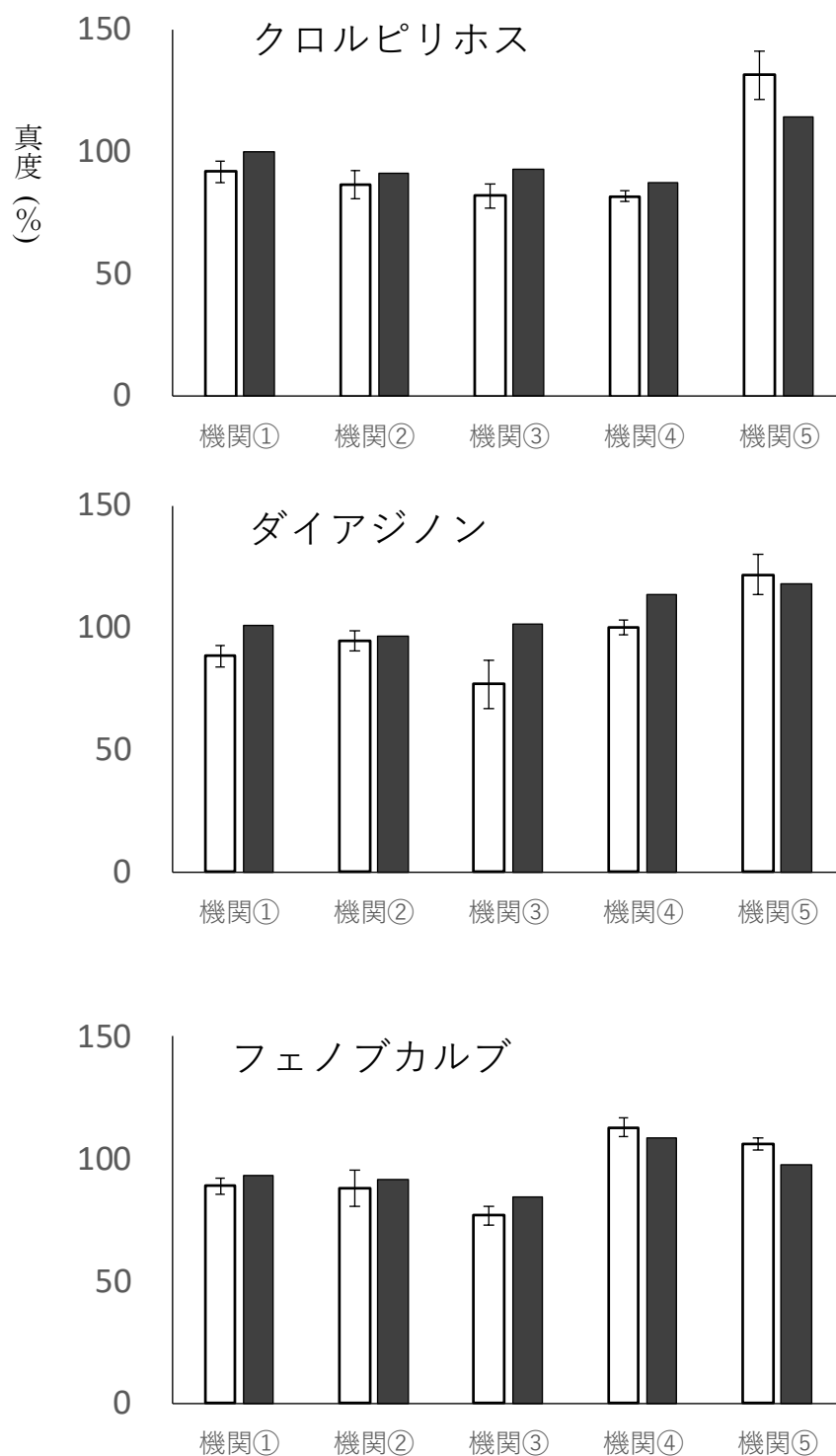


Fig. 14 妥当性評価試験における各機関結果の真度
 □通気あり (n=5), ■通気なし (n=2)

令和2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

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国内規格化

研究分担者 香川(田中) 聡子 横浜薬科大学薬学部 教授
研究協力者 神野 透人 名城大学薬学部 教授

要旨：シックハウス対策として1997年より Formaldehyde や Toluene など13物質に室内濃度指針値が、総揮発性有機化合物に暫定目標値が定められ、2019年1月には Xylene、Di-*n*-butyl phthalate および Di-(2-ethylhexyl) phthalate の指針値が改定された。本化学物質リスク研究事業で室内濃度指針値策定物質である Toluene、*o*-, *m*-, *p*- Xylene、Ethylbenzene、Styrene、*p*-Dichlorobenzene および Tetradecane を対象として2019年1月に改定された新指針値に対応する標準試験法が策定された。そこで本研究では、策定された標準試験法の国内規格化を目的として日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 において公表した。

研究協力者：

斎藤育江(東京都健康安全研究センター)、酒井信夫(国立医薬品食品衛生研究所)、遠藤治(麻布大学生命・環境科学部)、鳥羽陽(長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系))、中島大介(国立環境研究所)、田原麻衣子(国立医薬品食品衛生研究所)、大貫文(東京都健康安全研究センター)、千葉真弘(北海道衛生研究所)、大泉詩織(北海道衛生研究所)、田中礼子(横浜市衛生研究所)、山之内 孝(横浜市衛生研究所)、大野浩之(名古屋市衛生研究所)、若山貴成(名古屋市衛生研究所)、横山結子(千葉県衛生研究所)

A. 研究目的

ヒトが一日の大部分を過ごす「室内」の空気は化学物質への曝露の観点から極めて重要な曝露媒体である。室内空気中の化学物質はシックハウス症候群や喘息などの疾病の病因あるいは増悪因子となることから室内空気質に強い関心が寄せられている。また、室内環境における慢性的な化学物質曝

露という点からも、室内空気質に対する注目が高まっている。1997年より室内空気汚染対策として、ホルムアルデヒドやトルエン等13物質に室内濃度指針値が、総揮発性有機化合物に暫定目標値が定められており、2019年1月には Xylene、Di-*n*-butyl phthalate および Di-(2-ethylhexyl) phthalate の指針値が改定された¹⁾。居住環境の室内空気がこれら化学物質の指針値あるいは暫定目標値を満たしているか否かを評価するためには、標準化された室内空気の測定法、すなわち採取方法ならびにその分析方法によって得られた結果に基づいて判断することが必要である。本研究では、指針値の策定されている揮発性有機化合物 Toluene、*o*-, *m*-, *p*- Xylene、Ethylbenzene、Styrene、*p*-Dichlorobenzene および Tetradecane を対象として、最新の分析技術を基に汎用性の高い標準試験法として策定された固相吸着—溶媒抽出—ガスクロマトグラフィー/質量分析法の国内規格化を目的とする。

B. 方法

厚生労働省の室内空气中化学物質の測定マニュアル²⁾を基に、本研究班の田原らが取り纏めた標準試験法を日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 にて公表すべく編集した。

C. 結論

室内濃度指針値策定物質である揮発性有機化合物 Toluene、*o* -, *m* -, *p* - Xylene、Ethylbenzene、Styrene、*p*-Dichlorobenzene および Tetradecane 測定方法を対象として、汎用性の高い標準試験法として策定された固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法の国内規格化を目的として、日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 に公表した。なお、その内容を別添に示す。

D. 参考文献

1. 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、平成 31 年 1 月 17 日 <https://www.mhlw.go.jp/content/000470188.pdf>
2. 「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~第 7 回のまとめについて」 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0107/h0724-1.html>

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

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. *Int J Hyg Environ Health*. 225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).

- 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 50, 906-912 (2020).
- 3) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.*, 13, 1-5 (2020).

学会発表

- 1) 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 2) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 3) 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
- 4) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川(田中)

聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の Ca^{2+} およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020年9月

- 5) 香川(田中)聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020年室内環境学会学術大会, 郡山, 2020年12月
- 6) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川(田中)聡子: 空気試験法: 揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取(アクティブ法)ー溶媒抽出ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規), 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 7) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人, フェルラ酸メチルによる TRPA1 活性化の種差に関する研究: 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 8) 金井智久, 中森俊輔, 平岡恵美, 白畑辰弥, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: Nuphar alkaloid の立体構造による TRPV1 活性化能の活性相関, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 9) 古田貴大, 上野朱璃, 川端雄資, 宇津木貴子, 白畑辰弥, 中森俊輔, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: TRPV1 構造活性相関解明に向けた

7位 - Evodiamine 誘導体の不斉合成研究, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月

著書

1. 香川(田中)聡子, 遠藤治, 斎藤育江, 酒井信夫, 神野透人, 鳥羽陽, 中島大介, 空気試験法 有機物質 揮発性有機化合物 捕集剤による乾式採取法(アクティブ法)ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 固相吸着-溶媒抽出ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 (2021)
2. 香川(田中)聡子, 水質基準に関する省令の一部改正等について, ファルマシア, 56(12), 1120 (2020).

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

(別添)

<衛生試験法・注解 2020 追補 2021>

13) 揮発性有機化合物 (改訂)

旧試験対象名である 13) 揮発性有機化合物 (塩化アリル, 塩化エチル, 塩化ビニリデン, 塩化ビニル, 塩化メチル, 塩化メチレン, クロロホルム, クロロベンゼン, 四塩化炭素, 1,1-ジクロロエタン, 1,2-ジクロロエタン, 1,2-ジクロロエチレン, 1,2-ジクロロプロパン, ジクロロベンゼン, 臭化メチル, テトラクロロエチレン, 1,1,1-トリクロロエタン, トリクロロエチレン, 1,2,4-トリクロロベンゼン, 二臭化エチレン, ジクロロジフルオロメタン, ジクロロテトラフルオロエタン, トリクロロトリフルオロエタン, トリクロロフルオロメタン, エチルベンゼン, キシレン, スチレン, トルエン, ベンゼン, 1,3-ブタジエン, アクリロニトリル) のうち, 括弧書きの化合物名を削除して 13) 揮発性有機化合物 とした。

(3) 捕集剤による乾式採取法 (アクティブ法) - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量

(3) -1 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量¹⁾ (新規)

トルエン, *o*-, *m*-, *p*-キシレン, エチルベンゼン, スチレン, パラジクロロベンゼンおよびテトラデカンによる室内空気中の汚染を把握するための測定に適している。

【試薬】① メタノール, 二硫化炭素: 測定対象物質, 内標準物質およびサロゲート物質のクロマトグラムに妨害を生じないもの

② 標準物質: トルエン, *o*-, *m*-, *p*-キシレン, エチルベンゼン, スチレン, パラジクロロベンゼンおよびテトラデカンは純度 98%以上の JIS 規格試薬特級, またはこれと同等以上のもの

③ 混合標準溶液 (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$): 各標準物質 100 mg を精秤し, メタノールを加えて 100 mL とし, 標準原液 (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とする²⁾. 各標準原液の一定量 (1 mL) を 10 mL メスフラスコにとり, メタノールを加えて 10 mL とし, 混合標準液 (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とする²⁾³⁾.

④ 内標準物質 (トルエン- d_8): 純度 98%以上の JIS 規格試薬特級, またはこれと同等以上のもの

⑤ 内標準溶液 (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$): 内標準物質 100 mg を精秤し, メタノールを加えて 100 mL とする²⁾⁴⁾.

⑥ サロゲート物質 (スチレン- d_8): 純度 98%以上, またはこれと同等以上のもの

⑦ サロゲート標準溶液 (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$): サロゲート物質 100 mg を精秤し, メタノールを加えて 100 mL とする²⁾³⁾.

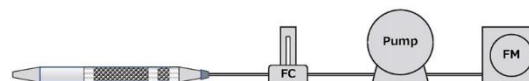
⑧ 高純度 N_2 ガス: 測定対象物質, 内標準物質およびサロゲート物質のクロマトグラムに妨害を生じないもの⁵⁾

【装置および器具】① 抽出容器: スクリューキャップまたは共栓付き遠心管 (容量 5~10 mL 程度)

② マイクロシリンジ: 容量 1~10 μL または 10~100

μL が量りとれるもの

③ 試料採取装置: 試料採取装置は, 捕集管, 流量調節装置, ポンプおよびガスメーターを連結したものである。接続例を図 4.4.5-5 に示す。なお, 試料採取環境の湿度が高い場合, 除湿管を使用してもよい。試料採取装置に使用する器具類は十分に洗浄して汚染に注意する。試料採取に当たって装置を組み立てたのち, 漏れのないことを確認する。



FC (flow controller): 流量調節装置, FM (flow meter): ガスメーター

図 4.4.5-5 試料採取装置の接続例

i) 捕集管: 内径 3~4 mm 程度のガラス管にカーボン系吸着剤 150 mg 以上充てんしたもの。または測定対象物質に対して十分な捕集能力を有するもの⁶⁾

ii) 除湿管: 捕集管と接続できるようなガラス管に過塩素酸マグネシウムを充てんし, 両端を石英ウールなどで押さえ込んだもの。両端を密栓し, 使用時まで活性炭入りの密閉容器に保存する⁷⁾。

iii) 流量調節装置: 流量を 100~1000 mL/min の範囲で制御でき, 設定流量に対して $\pm 10\%$ 以内の制御精度を有するもの。または, これと同等以上の性能を有するもの⁸⁾

iv) ポンプ: ダイアフラム型などの密閉式のポンプで, 捕集管を付けた状態で 100~1000 mL/min の捕集流量が確保できるもの。または, これと同等以上の性能を有するもの⁸⁾

v) ガスメーター: 湿式型またはこれと同等以上の性能を有するもので, 積算測定が可能であり, 流量調節装置の流量制御範囲で精度よく作動する性能を有するもの⁸⁾

④ ガスクロマトグラフ/質量分析計⁹⁾: 図 4.4.5 13) (1) [装置および器具] ③ に同じ

【試料の採取】空気試料の採取は, 室内では居間および寝室 2 カ所および室外 1 カ所の計 3 カ所について, それぞれ 2 回ずつ採取する^{10)~13)}。試料採取後, 捕集管はアルミ箔などで遮光したのち, 両端を密栓し, 活性炭入り保存容器に入れて分析時まで保存する。

① 室内空気の採取 i) 新築住宅における試料の採取¹⁴⁾: 試料採取装置を用いて 1 L/min 程度の流量でおおむね 30 分間採取する。ii) 居住住宅における試料の採取¹⁵⁾: 試料採取装置を用いて捕集管に 100 mL/min 程度の流量で 24 時間採取する。

② トラベルブランク: トラベルブランク試験用として未使用の密栓した捕集管を用い, 試料採取操作を除いて, 室内空気の試料採取用の捕集管と同様に持ち運び, 取り扱う。溶封した捕集管は試料の採取時に開封ののち, 密栓して分析時まで試料採取済み捕集管と同様に保存する。この操作は, 1 住宅の室内試料採取において 1 試料以上または一連の試料採取において試料数の 10%程度の頻度で実施する¹⁶⁾。

③ 2 重測定用捕集管: 試料は, 室内の 2 カ所および室

外1カ所でそれぞれ2回ずつ採取し、2重測定 (n=2) の意味を持たせる。2重測定のための試料採取は、1住宅の室内試料採取において1試料または一連の試料採取において試料数の10%程度の頻度で行う。

〔検量線用混合標準濃度系列の調製〕① 希釈による混合標準濃度系列の調製：混合標準溶液を試験溶液の調製に用いる二硫化炭素などの溶媒で希釈する。この溶液1 mLに内標準溶液 (1000 μg/mL) を1 μL加える。サロゲート物質を使用する場合は、さらにサロゲート標準溶液 (1000 μg/mL) を1 μL加える。これを混合標準濃度系列とする³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

② 捕集管への混合標準濃度溶液添加による濃度系列の調製：図4.4.5-6に示すように捕集管をT字管に連結し、高純度 N₂ ガスを通しながら、①で調製した混合標準濃度系列用溶液の1 μLをマイクロシリンジを用いて添加、または、捕集管に直接添加したのちに通気する。通気は高純度 N₂ ガスを毎分30~100 mLの流速で3~5分間行う¹⁹⁾²⁰⁾。5段階程度の混合標準濃度系列を調製し、〔試験溶液の調製〕と同様の方法で抽出操作を行って検量線用混合標準濃度系列を調製する。

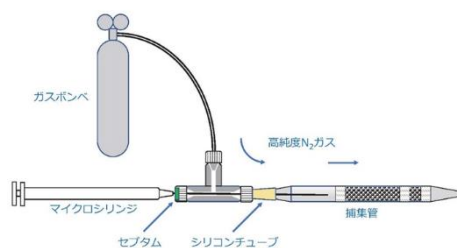


図 4.4.5-6 標準溶液添加装置の例¹⁹⁾

〔試験溶液の調製〕

捕集管から吸着剤を抽出容器に取り出し、抽出溶媒を加え、測定対象物質を抽出する。例えば、二硫化炭素2 mLを加えて1時間以上振とう抽出したのち、溶液1 mLを分取し、内標準溶液 (1000 μg/mL) 1 μLを加えたものを試験溶液とする。サロゲート物質を使用する場合は、捕集管から取り出した吸着剤にサロゲート標準溶液 (1000 μg/mL) 1 μLを加えたのち、抽出操作を行う²¹⁾²²⁾。トラベルブランク試験用の捕集管²³⁾、および2重測定用の捕集管を同様に処理して、それぞれトラベルブランク試験溶液および2重測定用試験溶液とする。また、試料空気用の捕集管と同一ロットの捕集管を同様に処理して操作ブランク試験溶液を調製する²⁴⁾。

〔試験操作〕

ガスクロマトグラフィー/質量分析の条件

- カラム：キャピラリーカラム、液相 100% dimethylpolysiloxane または、5% phenyl-dimethylpolysiloxane (0.2~0.32 mm i.d. × 25~60 m, 膜厚 0.25~1.5 μm)
- カラム温度：40~280°C (5°C/min, 昇温), 280°C (4 min)
- 注入口温度：250°C
- 注入方法：スプリット (スプリット比 1:5~1:100)

注入量：1 μL

キャリアーガス²⁵⁾ および流量：He, 全流量 1 mL/min

インターフェース温度：250°C

イオン源温度：200°C

検出器：SIM またはマスキロマトグラフィーができるもの

モニターイオン：

測定対象物質	質量数 (m/z)
トルエン	65, 91, 92
<i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -キシレン	91, 105, 106
エチルベンゼン	65, 91, 106
スチレン	51, 78, 104
パラジクロロベンゼ	111, 146, 148
テトラデカン	43, 57, 71
トルエン- <i>d</i> ₈	70, 98, 100
スチレン- <i>d</i> ₈	54, 84, 112

定 量：試験溶液の一定量 (1 μL 程度) をガスクロマトグラフ/質量分析計に注入し、SIM 法またはマスキロマトグラフィーにより、各測定対象物質のモニターイオンを計測し、クロマトグラムを記録する。得られたピークの保持時間と各測定対象標準物質の保持時間を比較し、保持時間が一致するピークの面積を求め、内標準物質のピーク面積との比から、あらかじめ作成した検量線より各測定対象物質の濃度 (μg/mL) を求める²⁶⁾。

検量線の作成：各測定対象物質の定量用質量数と内標準物質の定量用質量数のピーク面積またはピーク高さの強度比を求め、そのピーク面積またはピーク高さの比と各測定対象物質の濃度とにより検量線を作成する²⁷⁾²⁸⁾。

計 算：25°Cにおける空気中の各物質の濃度 (μg/m³) は、次式から求められる²⁹⁾。

$$C (\mu\text{g}/\text{m}^3) = \frac{(A_s - A_t) \times E \times 1000}{V \times \frac{273 + 25}{273 + t} \times \frac{P}{1013}}$$

- C* : 25°Cにおける空気中の各測定対象物質の濃度 (μg/m³)
- A_s* : ガスクロマトグラフ/質量分析計に注入した試験溶液中の各測定対象物質の濃度 (μg/mL)³⁰⁾
- A_t* : 各測定対象物質のトラベルブランク濃度 (μg/mL) 操作ブランク値と同等と見なせる場合は操作ブランク値を用いる³¹⁾³²⁾。
- E* : 抽出に用いた溶液量 (mL)
- V* : 試料空気量 (L)
- t* : 試料採取時の平均の気温 (°C)。湿式型ガスマーターを使用しているときには、ガスマーターの平均水温 (°C)
- P* : 試料採取時の平均大気圧 (hPa)。湿式型ガスマーターの場合には (*P*-*P_w*) を用いる。
ここで、*P_w* は試料採取時の平均気温 *t* (°C) での飽和水蒸気圧 (hPa)

【注解】

1) 本法では、まず吸着剤を充てんした捕集管に室内空気を一定流量で吸引し、測定対象物質を捕集する。捕集管から測定対象物質を溶媒で溶出させ、これをキャピラリーカラムに導入してガスクロマトグラフ/質量分析計により分離、定量することを基本とする。室内空気の採取は、新築住宅における場合と居住住宅における場合のそれぞれ異なる方法による。室内空気採取は、居間および寝室で採取し、いずれかの高い値を採用し、評価する。また外気の影響を考慮するため、同時に外気も採取する。なお、キシレンの室内濃度指針値については2019年1月に $870\mu\text{g}/\text{m}^3$ から $200\mu\text{g}/\text{m}^3$ に改定されたが(文献1)、本法は、強化された指針値に対応できる試験法として作成された(文献2)。本法は、捕集管に濃縮した測定対象物質を抽出溶媒で希釈するため試料の捕集量を大きくする必要があり、捕集能力を考慮して保持容量の大きい吸着剤を用いるほうがよい。捕集管のブランク値は小さいが、抽出溶媒のブランク値が定量下限値に影響することもある。測定対象物質により捕集管の捕集効率や溶媒による溶出率が異なることから、あらかじめ添加回収試験を行い、その回収率について検討しておく必要がある。なお、抽出した試験溶液は繰り返し測定が可能である。居住住宅では、ここで述べられた方法と同様の信頼性が確保できる場合、拡散法(パッシブ法)によって試料空気を採取してもよい。ただし、新築住宅では、拡散法(パッシブ法)を用いた試料採取による測定は困難である。

2) 溶媒に二硫化炭素を用いてもよい。また、試料採取量、濃縮操作およびガスクロマトグラフ/質量分析計の条件などによって測定感度は異なるので、ここに示した濃度を目安に適宜変えてもよい。さらに、市販の標準原液(混合標準原液)を用いてもよい。ただし、精度保証されているものが望ましい。

3) 二硫化炭素は揮散しやすく濃度が容易に変化するため、用時調製が望ましい。標準原液と異なる溶媒で希釈する場合、それぞれの溶媒における相互溶解度に留意すること

4) 溶液ではなく、内標準ガスを使用してもよい。例えば、高純度 N_2 ガスで置換して大気圧に戻した真空瓶(1L)の注入口から内標準溶液($1000\mu\text{g}/\text{mL}$)の一定量($100\mu\text{L}$)を注入して混合し、内標準ガスを調製する。(このガス1mLは各標準物質 $0.1\mu\text{g}$ を含む。)

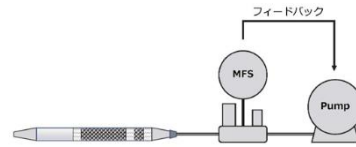
5) 精製空気を使用してもよい。測定対象の有機化合物を含有しないことが重要であり、測定対象以外の物質については全炭化水素で 0.01ppm 以下、一酸化炭素 0.05ppm 以下、二酸化炭素 0.3ppm 以下、水分濃度 2ppm 以下(露点 -70°C 以下)で純度 99.999% 以上のものが望ましい。

6) 市販品として柴田科学製のチャコールチューブ、カーボンビーズアクティブ、Gastec社の活性炭チューブ(ヤシガラ)、活性炭チューブ(球状活性炭)、Merck社のORBO-32 Small(ヤシガラ活性炭)およびORBO-101(Carbotrap)などがある。

7) 過塩素酸マグネシウムは元素分析用(粒径 $300\sim 700\mu\text{m}$)を用いる。市販品のGLサイエンスの水分除去フィ

ルターおよび柴田科学の除湿管などを用いてもよい。

8) 質量流量センサーを内蔵したポンプが市販されている(図1)。



MFS (mass flow sensor) : 質量流量センサー
図1 試料採取装置の一例

9) 対象成分が十分に分離できれば、カラムの種類および温度条件などは任意に設定してよい。ただし、設定した条件において、測定対象物質のピークが分離し、定量が可能であることをあらかじめ確認する。なお、キシレンは合算値として定量するため m - および p -キシレンのピークが分離しなくてもよい。

10) 試料の採取において、測定に必要な量が得られない(装置の定量下限値を下回る)と考えられる場合は、採取時間をある程度長くする、あるいは採取流量を増加してもよい。ただし、いずれの場合も測定対象物質の破過に注意すること。また、測定対象物質が光により分解すると考えられる際には、採取時の捕集管をアルミ箔などで遮光すること

11) 捕集管はポンプに接続する側と空気を取り入れる側を明確にしておく。

12) 試料採取時に湿度が高い場合、[装置および器具]③で示した除湿管を使用してもよい。ただし、測定対象物質が除湿管に吸着しないことをあらかじめ確認すること

13) 室内にあつては部屋の中央付近の少なくとも壁から1m以上離れた高さ $1.2\sim 1.5\text{m}$ の位置を設定する。室外にあつては外壁および空調給排気口から $2\sim 5\text{m}$ 離れた、室内の測定高さと同等の高さの所を設定する。

14) 新築住宅の測定においては、30分換気後に対象室内を5時間以上密閉し、その後おおむね30分間空気を採取する。採取の時刻は午後 $2\sim 3$ 時頃に設定することが望ましい。

15) 居住住宅の測定においては、日常生活を営みながら空気を24時間採取する。

16) 室外で塗装工事などが行われており、室内より室外での化学物質濃度が高いと考えられる場合は、室内の他に室外におけるトラベルブランクも併せて採取することが望ましい。

17) 使用する捕集管と溶媒の組み合わせにおいて添加回収試験を行い、測定対象物質の回収率が $70\sim 130\%$ であることを確認する。回収率がこの範囲を超える場合、[検量線用混合標準濃度系列の調製]② 捕集管への混合標準溶液添加による濃度系列の調製に示す方法で作成する。ただし、回収率がこの範囲内にあつても②に示す方法で検量線を作成してもよい。

18) 試験溶液にサロゲート物質を添加した際には、検量線溶液にも試験溶液への添加量と同一量のサロゲート

物質を必ず添加する。

19) 市販の検量線作成用（注入）装置を用いてもよい。

20) 試料を添加する際には、シリンジの針先を捕集管内の吸着剤付近まで差し込むことが望ましい。

21) 分析環境によりスチレンの回収率が低くなる（70%未満となる）場合がある。そのような場合には、サロゲートを用いて抽出率補正を行うことにより分析精度を向上させることができる。

22) 測定対象物質の溶出率が良好（添加回収試験における回収率が70～130%）であれば、抽出溶媒の種類は任意でよい。また、抽出溶媒量、内標準溶液およびサロゲート標準溶液の添加量は任意でよいが、定量の際にはその希釈割合などに注意すること。なお、あらかじめ抽出溶媒に内標準溶液およびサロゲート標準溶液を一定量添加した溶液を作製し、抽出溶液としてもよい。その際、内標準物質が吸着剤に吸着しないことを確認すること。石英ウールに吸着しやすい物質を分析対象とする際には、石英ウールも一緒に抽出する。

23) 空気試料の測定における一連の過程（準備－機器の運搬－試料採取－持ち帰り－前処理－測定）において、捕集管が化学物質で汚染された空気に曝露される可能性があるため、試料採取時の記録を参考にして試験の頻度を考慮する。

24) 分析環境から試験操作過程で汚染されることがあるので、操作ブランクを一連の試験操作の中で少なくとも1回以上実施する。

25) キャリヤーガスとして H₂ や N₂ を用いることのできる装置もある。また、純度については99.999%以上のものが望ましいが99.999%未満のものを使用する場合は妨害がないことをあらかじめ確認すること

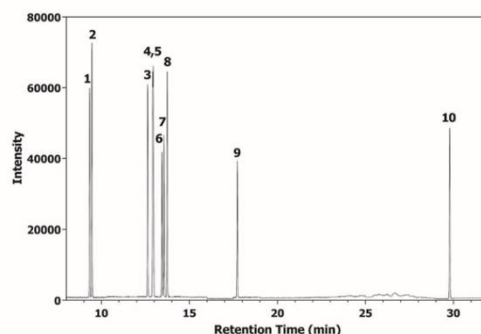
26) 測定した空気試料における定量用質量数と確認用質量数の強度比が検量線作成時と大きくかけはなれている場合は、再度標準試料を測定して定量用質量数と確認用質量数の強度比を算出する。再度測定した標準試料の強度比が検量線作成時の90～110%の範囲内だった場合、空気試料における測定対象物質のピークが何らかの影響を受けている可能性があることから、分析条件などの再検討や、他の分析カラムによる定量を検討する。

27) 図IIにTICクロマトグラムの例を示す。*m*- および *p*- キシレンのピークが分離しない場合、1つのピークと見なして定量してもよいが、検量線における設定濃度（添加量）に留意すること

28) 室内空気中の測定対象物質の濃度は、その範囲が広いことが予想されるため、定量上限を明確に把握しておくことが必要である。試料空気の測定値が作成した検量線の範囲を超える場合は、諸条件を検討した上で検量線を再度作成し、定量する。

29) 質量流量センサーを内蔵し25°Cの温度換算機能を有するポンプで空気を捕集する場合には、平均温度で補正する必要はない。

30) 2重測定試験の結果、定量下限値以上の濃度の測定対象物質に対して、測定値平均とそれぞれの測定値の間に±15%以上の開きがある場合は、原則欠測扱いとして、その原因をチェックし再度試料採取を行う。



図II 揮発性有機化合物のTICクロマトグラムの例
1: トルエン-*ds*, 2: トルエン, 3: エチルベンゼン, 4,5: *m*,*p*-キシレン, 6: スチレン-*ds*, 7: スチレン, 8: *o*-キシレン, 9: パラジクロロベンゼン, 10: テトラデカン

31) 操作ブランク測定は試料測定に先立って行い、操作ブランク値を大気濃度に換算した値が目標定量下限値を超える場合には、再洗浄や機器の調製を行ったのち、再度測定し、操作ブランク値を十分低減してから試験溶液を測定する。

32) 測定対象物質のトラベルブランク値が操作ブランク値と同等（等しいか小さい）とみなせる場合には、移送中の汚染は無視できるものとして試料の測定値から操作ブランク値を差し引いて濃度を計算する。移送中の汚染がある場合には、3試料以上のトラベルブランク値を測定した時の標準偏差（s）から求めた定量下限値（10s：大気濃度への換算値）が目標定量下限値以下の場合、またはトラベルブランク値による定量下限値が目標定量下限値より大きくても、試料の測定値がトラベルブランク値による定量下限値以上の場合には、試料の測定値からトラベルブランク値を差し引いて濃度を計算する。移送中の汚染が疑われ、トラベルブランク値による定量下限値が目標定量下限値より大きく、さらに試料の測定値がトラベルブランク値による定量下限値より小さい場合は、原則として欠測扱いとする。この場合、汚染の原因を取り除いたのち、再度試料採取から行う。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室：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（2019）、
<https://www.mhlw.go.jp/content/000470188.pdf>
- 2) 厚生労働行政推進調査事業費補助金平成31年度総括研究報告書「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（研究代表者：酒井信夫）」（2019）

令和2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

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の国際規格化

研究分担者 田辺 新一 早稲田大学創造理工学部建築学科 教授

厚生労働省のシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会により、指針値の見直しや、新たな規制汚染物質が継続的に行われている。本研究では、国内において提案された精度の高いフタル酸エステル類の測定・分析方法の国際規格化を行う活動を行った。また、実際の室内において TEXANOL、TXIB などの気中濃度を測定した。国際規格化に関しては、新型コロナウイルス感染症の影響で ISO/TC146/SC6 国際会議はオンライン開催となった。日本が提案した方法に関する審議は ISO-16000-33・WG20 において 2020 年 9 月 23 日（水）、20 時 30 分から 22 時（日本時間）に行われた。審議の結果、2019 年度 12 月末に提案した ISO-16000-33(フタル酸エステル類分析方法)の改正案から、国内のフタル酸エステル類の測定・分析方法が Annex B (informative) Sampling by adsorption with ODS solid phase disk or SDB copolymer cartridge and subsequent solvent extraction として提案されることになった。現時点では ISO-16000-33 の改正案は NWIP（新規提案）の投票が終了し、CD（委員会投票）に進む予定となっている。また、実際の空間を想定した実空間モデルにおける試料負荷率と気中 SVOC 濃度を測定することで、室内の SVOC 放散挙動の特徴を調べた。今回の測定では TEXANOL、TXIB、DEHP、DBP 等が検出された。しかし、TXIB、TBP、TCEP、2EHA、C16 については濃度が高く GC/MC の定量上限を超えたため気中濃度の定量が出来なかった。DBP、DEHP より沸点が低い TEXANOL は資料負荷率の増加につれ、気中濃度も増加傾向となり、DBP 及び DEHP の気中濃度より約 34～105 倍高く測定された。加えて、ヒトが存在する条件での室内空気を測定した。今後は、代替物質の空気・ハウスダスト中濃度の測定や、表面ブリードアウト量を測定することで、TEXANOL、TXIB 等の放散挙動を更に調べる。

A. 研究目的

厚生労働省のシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会が継続的に開催され、指針値の見直しや新たな規制汚

染物質が検討されている。また、フタル酸エステル類について改正指針値に対応して精度の高い標準試験法が開発された。これは、日本薬学会編 衛生試験法・注

解 2015 : 追補 2019 にて公表され、国内の規格となっている。この精度の高い国内規格を国際規格化とするために ISO 会議に新規案を提案した。本分担研究では、この国内のフタル酸エステル類の測定・分析方法を ISO/TC146(大気 of 質)/SC6(室内空気)、ISO 16000-33:2017「Determination of phthalates with gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)」に新規提案を行っているため、その進捗情報を報告する。また、実験室内に実空間モデルを製作し、実空間モデルにおける気中 SVOC 濃度を測定した。今回の測定では、実空間モデル内の資料負荷率変化させることで、室内における SVOC 放散挙動の特徴を調べた。また、ヒトが存在する条件での室内空気を測定した。

B. 研究方法

B-1 ISO-16000-33 (新規規格案)

研究グループによってシックハウス検討会の改正指針値に対応可能な精度の高いフタル酸エステル類の標準試験法が開発された。この試験法は日本薬学会編衛生試験法・注解 2015 : 追補 2019 にて公表された。この規格を国際標準化するために、今回のフタル酸エステル類の測定・分析方法を ISO/TC146(大気 of 質)/SC6(室内空気)、ISO 16000-33 : 2017 Determination of phthalates with gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)」に新規提案した。進捗情報を報告する。

B-2 実空間モデルにおけるSVOC放散挙動に関する研究

1)測定概要

測定対象建材は2019年度測定した建材から TEXANOL 及び TXIB の放散速度が高かった水性ペイント(水性アクリルエマルジョン塗料)、PVC 系シートを選択し、実空間モデルの内部に施工し、気中 SVOC 濃度を測定した。

2)測定方法

表 1 に実空間モデルの詳細を示す。図 1 に実空間モデルの写真及び配置図を示す。実空間モデルの容積は 13.3(m³)であり、構造用合板で製作された。図 2 に換気ファン及び捕集ポンプの写真を示す。実空間モデルの換気は第 1 種換気とした。換気ファンはパソコン用冷却ファンを用いた。実空間モデルの換気回数は 0.5±0.05(回/h)であり、トレーサガスを用いて確認した。図 3 に実空間モデルの内部及び試験片の施工写真を示す。水性ペイントの試験片は木板 (600mm×900mm) に水性塗料を 2 回塗り、1 週間以上乾燥させて制作した。図 4 に実空間モデルの外部及び内部における測定の様子、表 2 に実空間モデルにおける測定概要を示す。実空間モデル内の試料負荷率 [L] は、水性ペイントにおいては 0.4、0.7、1.0、PVC シートにおいては 0.5 とし、気中 SVOC 濃度は各試料負荷率に対して 3 回測定を行った。

表 3 に実空間モデルにおける空気捕集条件を示す。SVOC 物質の捕集には Tenax TA 管を用いた。吸引量は 200mL/min で、総 50L を捕集した。空気の捕集位置は実空間モデルの中央部であり、床面から 1.5m の高さにした。

3)分析方法

分析対象物質は、2EH(2-エチルヘキサノール)、D6(ドデカメチルシクロヘキサシロキサン)、BHT(ジブチルヒドロキシトルエン)、DEP(フタル酸ジエチル)、C16(ヘキサデカン)、TBP(リン酸トリブチル)、TCEP(リン酸トリス(2-クロロエチル)、DBA(アジピン酸ジブチル)、DBP(フタル酸ジ-n-ブチル)、C20(n-イコサン)、TPP(リン酸トリフェニル)、DOA(アジピン酸ジオクタチル)、DEHP(フタル酸-2-エチルヘキシル)、2EHA(2-エチルヘキシルアクリレート)、TEXANOL(テキサノール)、TXIB(2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタレンジオール ジイソブチラート)、DNOP(フタル酸ジ-n-オクタチル)、DINP(フタル酸ジイソノニル)、DIDP(フタル酸ジイソデシル)の20種類の物質である。表4にGC/MSの分析条件を示す。

C. 研究結果

C-1 ISO-16000-33 (新規格案)

ISO/TC146/SC6のWorking Groupのオンライン会議日程とオンライン会議の画像を付録に示す。ISO-16000-33に対するオンライン会議は2020年9月23日、20:30から22:00に行われた。WG 20では、ISO16000-33の改正案について議論が行われた。本研究のグループから「ODS固相ディスクまたはSDB共重合体カートリッジによるサンプリング方法と溶媒抽出・分析方法」をISO-16000-33の本文の4章に含めることを提案した。ドイツの代表団はFlorisil(フロリジル)以外の吸着剤が示されており、同じ結果となるのであれば、本方法を含まなくとも対応は可能であり、本文の改訂の必要はないので

はないかと意見が出された。ISO 16000-33の脚注を参照のこと。しかしながら、研究グループの提案した方法は非常に高精度であることを説明し、本文中にその記述を行うことになった。欧州ではまだ一般的な方法ではないため、WG 20では日本から提案したフタル酸エステル類の測定・分析方法は付属書として含めることとなった。付録への参照は第4章の概要に記載した。新規提案は2020年12月末までNWIP投票が行われ、P-メンバーから賛成を得た。今後CD(委員会投票)を提出する予定となっている。

また、WG20のコンビーナであるMichael Wensing氏は今年末に引退するが、ドイツのErik Uhde博士が継承することとなった。

C-2 実空間モデルにおけるSVOC放散挙動に関する研究

1) 水性ペイント

図5~7にそれぞれTEXANOL、DBP、DEHPの気中濃度測定結果を示す。

TEXANOLの気中濃度の場合、試料負荷率L[0.4]、L[0.7]、L[1.0]において各々7.60~9.40、6.40~8.40、7.6~17.6[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]で平均値はそれぞれ8.73、7.60、13.60[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]であった。L[0.4]及びL[0.7]の気中濃度の平均値は比較的近い値を示しているが、L[1.0]はL[0.4]及びL[0.7]に比べて1.5倍以上高い値となった。

DBPの気中濃度は試料負荷率[L]の違いによる変化は小さく、各試料負荷率において平均値はいずれも0.18[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]であった。試料負荷率と気中濃度との間に相関関係はみられなかった。

DEHP の気中濃度は、試料負荷率 L[0.4]、L[0.7]、L[1.0]における平均値が各々 0.41[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、0.36[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、0.26[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]で、試料負荷率による気中濃度の変化は小さかった。この理由は、DBP(沸点：340 $^{\circ}\text{C}$)及び DEHP(沸点：385 $^{\circ}\text{C}$)の場合、TEXANOL (沸点：255 $^{\circ}\text{C}$)に比べて揮発性が低く、気中に拡散する性質よりも壁面等に付着したり、建材表面にブリードアウトされる性質が強いためであると考えられる。

2) PVC シート

図 8~10 に TEXANOL、DBP、DEHP の気中濃度測定結果を示す。試料負荷率 L[0.5]における各物質の測定値は各々 9.20~13.00[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、0.00~0.17[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]及び 0.32~0.36[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]となり、平均値はそれぞれ 11.60[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、0.11[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、0.34[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]であった。TEXANOL の気中濃度は、DBP、DEHP に比べて 30 倍以上高く検出された。

D. 考察

D-1 ISO-16000-33 (新規格案)

WG20 での審議後、ISO/TC 146/SC 6/WG 20 N 45 「Recommendation」が作成された。日本の新規提案と関連する内容は Recommendation 31、32 となった。

・ Recommendation 27 (会議 1)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG 20 は議題 (N40) と前回の会議の議事録 (N36) を承認した。

・ Recommendation 28 (会議 2)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG20 は、Drafting Committee のメンバーとしての Elisabeth Hösen 氏を任命した。

・ Recommendation 29 (会議 3)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG 20 は Michael Wensing の専門知識と長年の忍耐強い仕

事に感謝する。

・ Recommendation 30 (会議 4)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG 20 は SC6 に Erik Uhde 氏を新しいコンビーナとして任命することを提案した。

・ Recommendation 31 (会議 5)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG 20 は、SC6 に ISO16000-33 を改正する新しい作業項目を開始するように要求した。

・ Recommendation 32 (会議 6)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG 20 は、ISO-16000-33 改正のために NWIP をできるだけ早く提出し、NWIP 投票後にドラフトを CD 投票に提出することを決定した。

・ Recommendation 33 (会議 7)

ISO / TC 146 / SC 6 / WG 20 は、必要に応じて、2021 年の ISO / TC 146 / SC6 の会議と併せて再度会議を行う。

研究グループが提案した精度の高い国内のフタル酸エステル類の測定・分析方法は Annex B (informative) Sampling by adsorption with ODS solid phase disk or SDB copolymer cartridge and subsequent solvent extraction として提案されることになった。付録に Annex B を示す。

2021 年 01 月 05 日に、ISO-16000-33 の NWIP(新規提案)が採択され、CD(委員会投票)の提出が予定されている。

D-2 実空間モデルにおける SVOC 放散挙動に関する研究

実空間モデルにおける水性ペイント、PVC シートからの SVOC 放散挙動測定を行った。分析対象物質に挙げた 20 種類の化学物質の中、TXIB、TBP、TCEP、2EHA、

C16についてはGC/MCの定量上限を超えたため気中濃度の定量が出来なかった。

SVOC 物質の中で比較的沸点が低いTEXANOLは、資料負荷率の増加につれ、気中濃度も増加傾向が見られた。しかし、沸点が高いDBP、DEHPの場合は資料負荷率が増加しても気中濃度の変化は少なかった。結果的に、SVOC 物質の中でも化学物質の沸点によって、放散挙動が異なることが分かった。また、PVCシートの場合、DBP、DEHPの気中濃度がそれぞれ0.11、0.34[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]に対し、TEXANOLの気中濃度は11.60[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]であり、DBP、DEHPより約34~105倍以上高く検出された。在室者に対するTEXANOLの暴露は呼吸が高いと考えられる。

E. 結論

E-1 ISO-16000-33 (新規格案)

研究グループが提案した精度の高いフタル酸エステル類の測定・分析方法を国際規格化するためにISOのオンライン国際会議に参加した。フタル酸エステル類の測定・分析方法をISO 16000-33 : 2017「Determination of phthalates with gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)」に追加するため、新草案を作成している。ISO-16000-33の改正案は2020年10月6日から同年12月29日までNWIPが投票され、2021年01月05日に採択の連絡があった。この結果から、CD(委員会投票)を提出する予定である。初期の目的は達成した。

E-2 実空間モデルにおけるSVOC放散挙動に関する研究

分析対象物質に挙げた20種類の化学物質について気中濃度測定を行った。今回の測定ではTEXANOL、TXIB、DEHP、DBP等が検出されたが、TXIB、TBP、TCEP、2EHA、C16についてはGC/MCの定量上限を超えたため気中濃度の定量が出来なかった。今後、GC/MCの検量線範囲の検討、空気捕集量の調整及び換気量の増加などを検討する。また、水性ペイントのような蒸散型建材の場合、試験片の制作後、養生期間などを検討する必要がある。

DBP、DEHPより沸点が低いTEXANOLは、資料負荷率の増加につれ、気中濃度も増加傾向であった。また、DBP、DEHPの気中濃度より約34~105倍高く測定されたため、呼吸によるリスクが高いと予測される。今後、気中濃度とハウスダスト中濃度を測定することで、実際の空間における汚染状態を調べる必要がある。

また、PVCシートからもTEXANOL、TXIBが検出されているため、PVCシート表面のブリードアウト量も測定したい。ヒトが存在する空間での測定に関しても継続したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 益崎慶人、金炫兌、小金井真、田辺新一、実空間モデルにおけるSVOC物質の放散挙動に関する研究、日本建築学会中国支部研究発表会、Vol.44, pp. 345-348, 2021.3

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

表一覧

表 1. 実空間モデルの詳細

材料	構造用合板	
大きさ(mm)	2700×2700×1800	
容積(m ³)	13.3	
各部位の面積(m ²)	壁	17.6
	床	7.3
	天井	7.3

表 2. 実空間モデルにおける測定概要

建材	種類	試料負荷率 [m ² /m ³]	測定回数	サンプリング名
水性塗料	水性 ペイント	L[0.4]	-	BL
			1 回目	①
			2 回目	②
		L[0.7]	3 回目	③
			1 回目	①
			2 回目	②
		L[1.0]	3 回目	③
			1 回目	①
			2 回目	②
床材	PVC シート	L[0.5]	3 回目	③
			2 回目	②
			1 回目	①

BL:ブランク値

表 3. 実空間モデルにおける空気捕集条件

吸引ポンプ	
温度と相対湿度	22~23°C、30~50%
吸引流量と時間	200ml/min×250 分
総捕集量	50L
捕集管	Tenax TA(60/80mesh)

表 4. GC/MS の分析条件

使用機器(GC/MS)	Agilent 6890N / 5973 inert
カラム	Inert Cap 1MS 30m×0.25mm×0.25µm ^{df}
GC オープン温度	50°C(2min)→10°C/min→320°C(5min)
スプリット比	低濃度 : splitless、高濃度 : 50 : 1
測定モード	SCAN
SCAN パラメータ	m/z 29(Low)~550(High)
検出器温度	230°C

図一覧

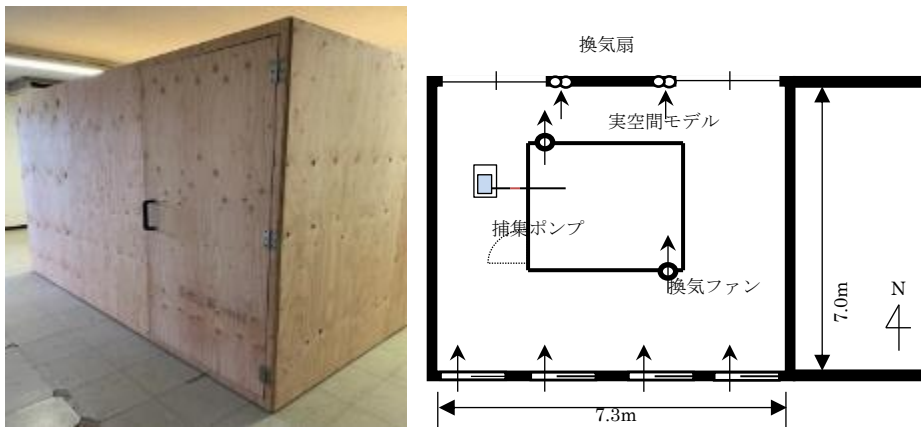


図 1 実空間モデルの写真及び配置図

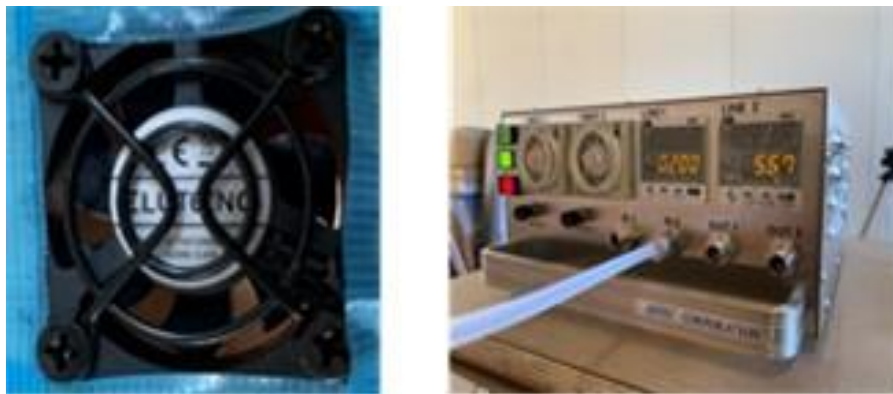


図 2 換気ファン及び捕集ポンプの写真



図 3. 実空間モデルの内部及び試験片の設置写真



図 4 実空間モデルの外部及び内部における測定の様子

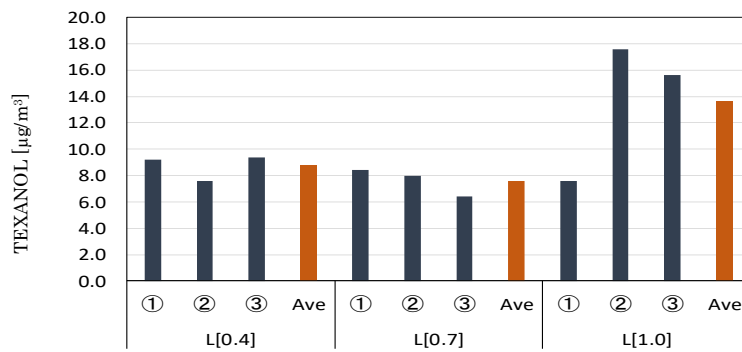


図 5 TEXANOL 気中濃度結果(水性ペイント)

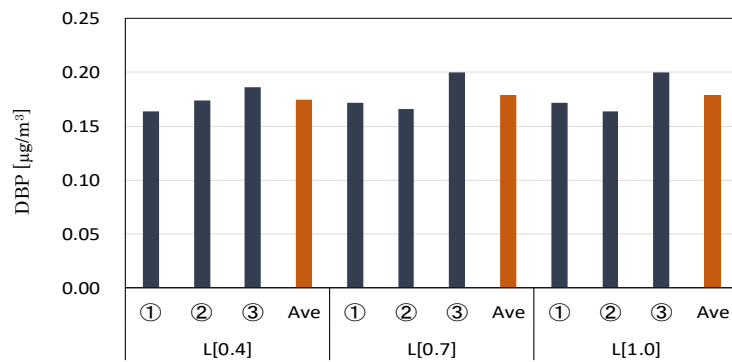


図 6 DBP 気中濃度結果(水性ペイント)

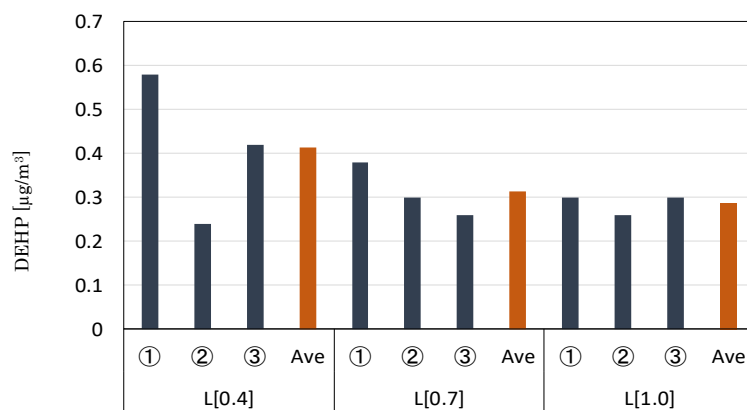


図 7 DEHP 気中濃度結果(水性ペイント)

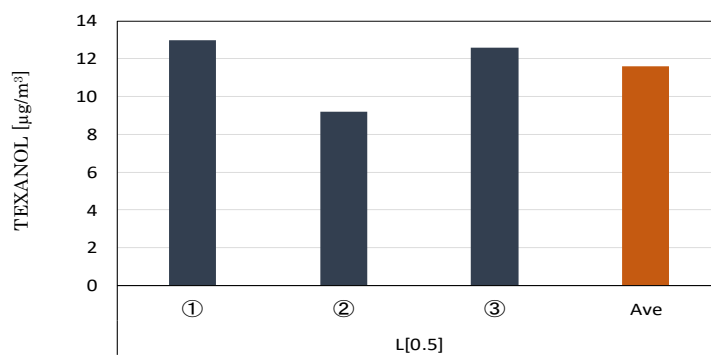


図 8 TEXANOL 気中濃度結果(PVC シート)

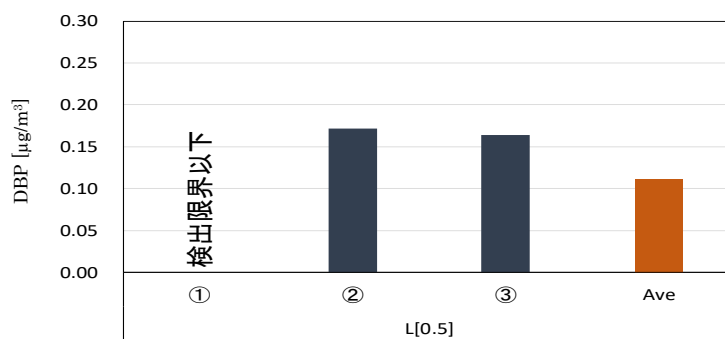


図 9 DBP 気中濃度結果(PVC シート)

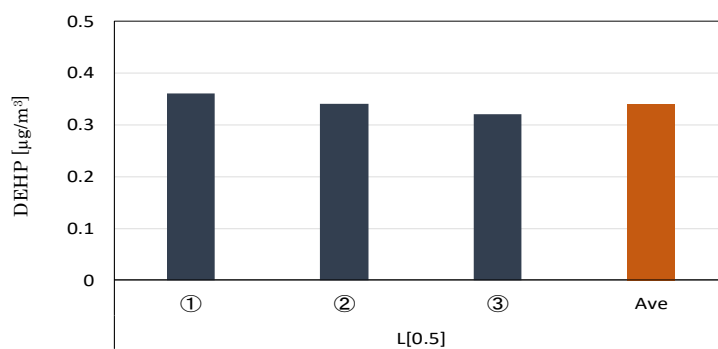
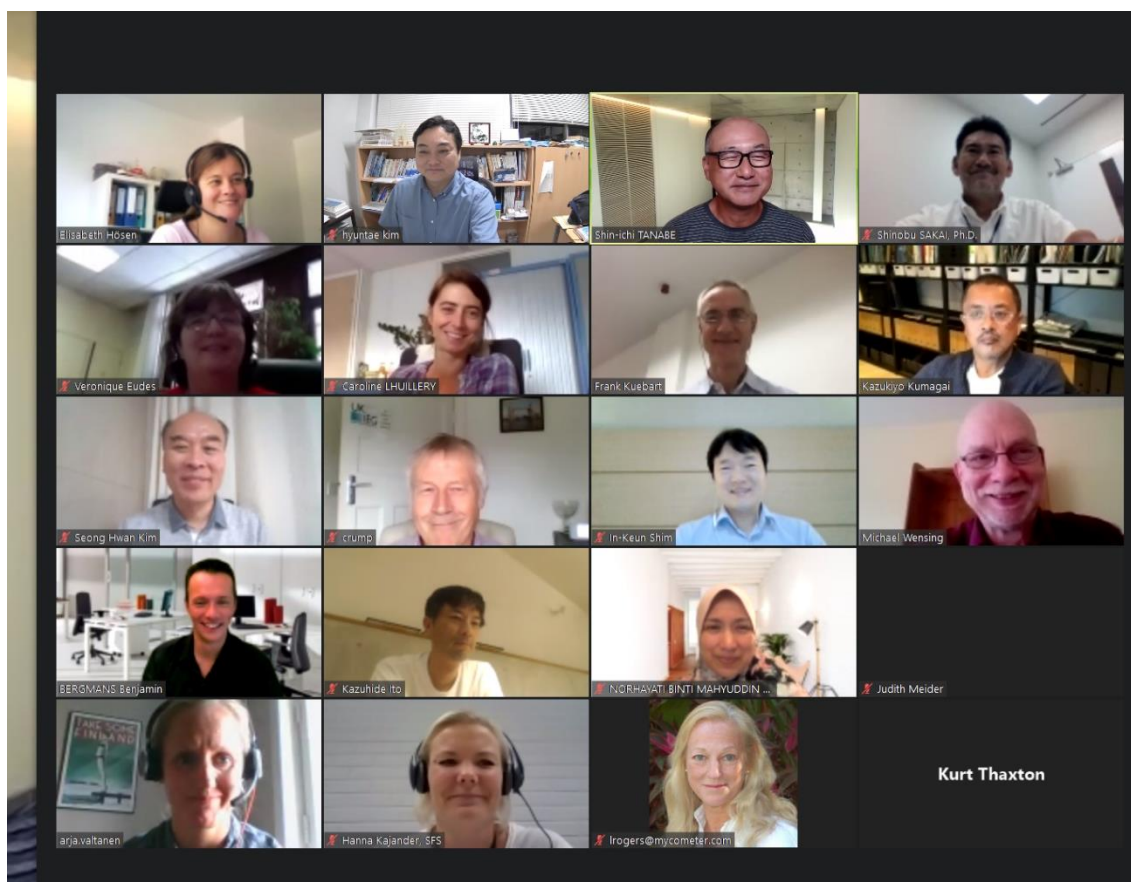


図 10 DEHP 気中濃度結果(PVC シート)

付録

表 1 オンライン会議スケジュール (ISO/TC 146 meetings September 2020)

Date	Time	Meeting details
2020-09-23	11:30 – 15:00 UTC	ISO/TC 146/SC 6/WG 20 https://iso.zoom.us/j/96092016488?pwd=QIFtRHI4cENWYlVhYVJ2YmFUcUwyUT09 Meeting ID: 960 9201 6488 Password: 084604
2020-09-25	11:30 – 13:00 UTC	ISO/TC 146 https://iso.zoom.us/j/97144131007?pwd=SGZxdTJNNS9ySi9mbDdVZXpBQXhaUT09 Meeting ID: 971 4413 1007 Password: 805903



オンライン会議の画像

以下、新規ISO-16000-33のAnnex Bを示す。

Annex B
(informative)

Sampling by adsorption with ODS solid phase disk or SDB copolymer cartridge and subsequent solvent extraction

B.1 Apparatus, operating materials and chemicals

B.1.1 Sampling system, according to [Figure 1](#).

B.1.2 Pump, suitable for a volume flow of approximately 2 l/min or 10 l/min under the conditions of the sampling, recommended sampling volume of approximately 2.88 m³ to 14.4 m³ in 24 h.

B.1.3 Gas volume meter, the maximal measurement inaccuracy shall not exceed 5 %.

B.1.4 ODS solid phase disk, 47 mm in diameter.

B.1.5 SDB copolymer cartridge.

A.1.6 Sampler holder, parts of the holder for the solid phase disk or cartridge that contact the sampler should comprise Teflon®.

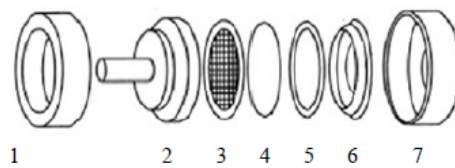
B.1.7 Glass centrifuge tube, 10 ml.

B.1.8 Laboratory sampling facilities, hygrometer, thermometer, barometer.

B.1.9 Solvent, acetone for residual agricultural chemical test, free of blank values (solvent shall be tested for the absence of phthalate blank values).

B.1.10 Internal standards, suitable are, e.g. the ring-deuterated compounds D4-DMP, D4-DEP, D4-DBP, D4-BBP, D4-DEHP, D4-DOP as well as the non-deuterated diallyl phthalate (DAIP); see [Clause 5](#) and [Table 3](#).

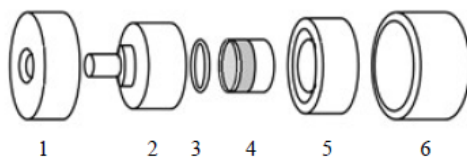
B.1.13 GC-MS, gas chromatographic (GC) system, fitted with a mass spectrometric (MS) detector.



Key

- 1 Pump side cap (made of aluminium)
- 2 Screen holder (made of Teflon®)
- 3 Support screen (made of Teflon®)
- 4 Solid phase disc
- 5 O-ring (made of Teflon®)
- 6 Solid phase disc retainer (made of Teflon®)
- 7 Air sampling side cap (made of aluminium)

Figure B.1— Scheme of holder for solid phase disk



Key

- 1 Pump side cap (made of aluminium)
- 2 Cartridge holder (made of Teflon®)
- 3 O-ring
- 4 SDB copolymer cartridge
- 5 Cartridge retainer (made of Teflon®)
- 6 Air sampling side cap (made of aluminium)

Figure B.2 — Scheme of cartridge holder

B.2 Sampling

After installing the solid phase disc or cartridge in the sampler holder, wrap the entire holder assembly with aluminium foil, put in a closed metal container and carry to the measurement site. Then, prepare two identical holders separately, one for the operation blank (to be kept in the analysis facilities until sampling is completed), the other for transport to the measurement site and intended as the travel blank.

For sampling, place the holder 1.2 to 1.5 m above the measurement site and connect it to the suction pump. Run the suction pump and collect the sample air at a flow rate of 2 l/min to 10 l/min for 8 to 24 h.

After sampling, detach the holder from the suction pump, wrap in aluminium foil, store in a closed metal container and transport back to the analysis facilities. The holder for the travel blank test should be handled in the same manner as the sampling holders, minus the air sampling procedure.

Furthermore, record the weather conditions at the time of measurement (such as air temperature, humidity and pressure) and the sampling details (such as start and end time of air sampling and volume of air sampled).

NOTE For the solid phase disc holder, disassemble the parts into pieces, place them in a metal bucket or glass beaker before use, perform ultrasonic cleaning in acetone for 10 min, air dry and assemble the cleaned solid-phase disc. At that time, use a pincette that has been ultrasonically cleaned in acetone for 10 min. Cartridge holders do not require cleaning before use. When mounting the cartridge in the holder, wash your hands with soap and be careful not to directly touch the air sampling side of the cartridge.

The operation blank test is performed to confirm the extent of contamination from the environment in the preparation of the test solution.

The purpose of the travel blank test is to confirm the extent of contamination during the time from sampling to sample solution analysis. In the case the travel blank value is equal to or lower than the operation blank value, it is confirmed that there is no contamination during transfer. If the travel blank value is larger than the operation blank value, contamination occurred during transport and the origin of contamination should be pursued. Measures should be taken to prevent contamination during the retest. In calculating the concentration in air, the travel blank value is subtracted from the measured value.

B.3 Test solution preparation

Remove the solid phase disc from the holder and fold it into a glass centrifuge tube. Remove the cartridge from the holder and transfer the internal SDB copolymer resin to a glass centrifuge tube. Add 5 ml of acetone and 5 µl of internal standard

solution to the centrifuge tube extract ultrasonically for 20 min and centrifuge at 2,500 rpm for 10 min; then, use the supernatant as the test solution.

B.4 Blank values

In the blank test with ODS solid phase disk and SDB copolymer cartridge, DEP, DBP, and DEHP were detected from all adsorbents (Table X), while the two other target phthalates – DiBP and BBP – were not detected^[3].

Table B.1 — Blank values of phthalates in each adsorbent (n=3; ng ± s.d.)

Analyte	ODS disk A	ODS disk B	SDB cartridge
DEP	2.0 ± 0.10	2.6 ± 0.20	1.3 ± 0.20
DiBP	<0.2	<0.2	<0.2
DBP	23.6 ± 3.0	30.1 ± 4.5	10.1 ± 1.5
BBP	<1.0	<1.0	<1.0
DEHP	23.0 ± 5.6	32.7 ± 4.4	13.7 ± 2.8
Internal standards: D4-DBP, D4-BBP, D4-DEHP			

B.5 Interlaboratory validation study for ODS filter method and SDB cartridge method

To establish the method performance characteristics, an interlaboratory validation study was carried out^[3].

Accuracy, which was determined by the recovery study, was evaluated by preparing two kinds of adsorbents (ODS filters and SDB cartridges) spiked with 4 µg of DBP and DEHP. Table X.1 shows the results of intra- (within) and inter- (between) reproducibility in the recovery test.

In the case of DBP, the recoveries were between 85.3 and 107.9% (ODS filters), and 92.1 and 105.0% (SDB cartridges). In the case of DEHP, the recoveries were between 84.5 and 107.3% (ODS filters), and 73.3 and 103.3% (SDB cartridge).

The within-laboratory reproducibility, relative standard deviations (RSD_i), of DBP were 2.1–13.6% for ODS filters and 2.0–7.5% for SDB cartridges. RSD_i of DEHP were 4.0–20.7% for ODS filters and 0.8–8.1% for SDB cartridge. On the other hand, the interlaboratory reproducibility, relative standard deviation (RSD_R), of DBP was 8.6% for ODS filters and 5.1% for SDB cartridges, while RSD_R of DEHP was 9.7% for ODS filters and 13.1% for SDB cartridges.

The interlaboratory reproducibility (RSD_R) values were compared with the predicted levels of precision obtained from the Horwitz equation. The predicted RSD_R was calculated to be 16.55%, according to the Horwitz equation. The HorRat value—the ratio of RSD_R (measured) to the predicted RSD_R (Horwitz)—gives a comparison between the actual precision and the precision predicted by the Horwitz equation. The HorRat values ranged from 0.31 to 0.79 (Table X.1).

Table B.2. Recovery, repeatability, and reproducibility of the method calculated using two adsorbents spiked with DBP and DEHP ($n = 5$)

			Lab A	Lab B	Lab C	Lab D	Lab E
DBP	ODS filter	Recovery (%)	103.5	101.1	107.9	85.3	101.6
		Repeatability (within-lab) RSD_r (%)	3.0	2.1	2.8	8.4	13.6
		Reproducibility (between-lab) RSD_R (%)	8.6				
		Horwitz ratio (HorRat) value	0.52				
	SDB cartridge	Recovery (%)	96.3	102.0	100.1	92.1	105.0
		Repeatability (within-lab) RSD_r (%)	6.9	2.0	7.5	4.5	2.3
		Reproducibility (between-lab) RSD_R (%)	5.1				
		Horwitz ratio (HorRat) value	0.31				
DEHP	ODS filter	Recovery (%)	107.3	104.8	95.0	91.7	84.5
		Repeatability (within-lab) RSD_r (%)	4.2	4.0	4.8	6.7	20.7
		Reproducibility (between-lab) RSD_R (%)	9.7				
		Horwitz ratio (HorRat) value	0.59				
	SDB cartridge	Recovery (%)	96.6	103.3	85.4	97.9	73.3
		Repeatability (within-lab) RSD_r (%)	6.6	1.9	8.1	2.3	0.8
		Reproducibility (between-lab) RSD_R (%)	13.1				
		Horwitz ratio (HorRat) value	0.79				

令和2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

室内空気環境汚染化学物質のオンサイト試験法の開発

研究分担者 金 炫兌 山口大学大学院創成科学研究科 助教

マイクロチャンバー法(JIS A 1904)で建材からの SVOC 放散速度の測定が出来る。しかし、実空間における仕上げ材からの SVOC 放散速度測定法はまだ定められていない。2018～2019 年度の研究では、マイクロチャンバーを用いた現場測定方法を開発するため、バックグラウンド実験、トラベルブランク、現場測定後マイクロチャンバーの保管方法等の実験を行った。また、マイクロチャンバー法（JIS A 1904）と現場測定方法との整合性実験を行った。実験室の測定結果、コンタミの少ない現場測定方法が開発された。今年度は、開発された現場測定方法を用いて実空間における実態調査を行った。現場で使用しているマイクロチャンバーには Tenax TA 菅を用いて新鮮空気を供給している。この Tenax TA 菅はフィルターの機能として使用されているが、Tenax TA 菅を分析することで、室内の気中濃度の測定が可能である。マイクロチャンバーを用いた現場測定方法は室内の気中 SVOC 濃度及び実空間における仕上げ材からの放散実験が可能である。測定結果、測定対象の建物の気中から 2E1H、D6、BHT、C16、DBP、TPP、DOA、DEHP、TEXANOL、TXIB、DNOP、DINP が検出された。また、床材からは 2E1H、D6、DEP、DBP、DEHP、TXIB が検出された。特に、木質系のフローリングから一部の SVOC 物質が検出されており、建材の表面にコーティングされているフィルムから放散されたと考えられる。今後の課題として、実空間における空気・ハウスダスト中濃度と室内の仕上げ材からの放散速度を測定し、その相関性を明らかにする。

A. 研究目的

室内の有害化学物質としては、高揮発性有機化合物 (Very Volatile Organic Compounds: VVOC) や揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOC) といった比較的揮発しやすい物質がある。しかし、準揮発性有機化合物 (Semi- Volatile

Organic Compounds: SVOC) は揮発性が低いため、気中よりハウスダストや室内の表面に付着する性質を持ち、呼吸・経口摂取・経皮吸収等三つの経路によって体内に吸収されることが報告されている。

室内における有害物質は内装材に使用された建材や、家具などが放散源として

注目される。

建材や家具などから有害物質の放散量が測定出来る方法が開発されている。特にマイクロチャンバー法は建材からのSVOC放散速度の測定が出来る。しかし、マイクロチャンバー法（JIS A 1904）は実空間における仕上げ材からの放散速度測定が困難であり、建材からのSVOC放散速度と空気・ハウスダスト中SVOC濃度との相関性の実態調査が難しい。そのため、マイクロチャンバーを用いて現場測定方法を開発している。2018年度、2019年度の研究ではバックグラウンド実験、トラベルブランク、現場測定後マイクロチャンバーの保管方法等の実験を行った。また、マイクロチャンバー法と現場測定方法との整合性実験を行った。実験室の測定結果、コンタミの少ない現場測定方法が開発された。

そこで、本研究では開発された現場測定方法を用いて実空間における床材からのSVOC放散実験を行った。

B. 研究方法

1) マイクロチャンバー法(JIS A 1904)

図1にマイクロチャンバーのイメージを、表1に放散捕集試験の測定条件、表2に加熱脱着試験の測定条件を示す。マイクロチャンバーの容積は630ml (±5%) であり、入口直前にベントラインを設けることにより蓋と建材の隙間から外気がチャンバーの中に入らないようにコンタミ対策が設けられている。

マイクロチャンバーの測定手順及び試験片について以下に述べる。測定開始前にマイクロチャンバーを解体し、水で洗

浄した。マイクロチャンバー内に残存している測定対象化学物質を揮発させるために加熱装置を用いて、1時間 220℃で加熱処理を行った。加熱処理後、マイクロチャンバーを常温まで冷却させる。試験片は端部及び裏面をアルミ箔でシールをし、蓋にコンタミが生じないようにした。図2に試験片の写真を示す。

試験片をチャンバーの蓋と容器の間に挟んで、建材表面からのSVOC物質放散の測定を行った。マイクロチャンバー内に試験片を設置した時点で放散試験を開始する。放散試験は28℃の恒温槽で24時間行った。

放散試験後には加熱脱着試験を行った。放散試験に使用した試験片をチャンバーから取り外した後、加熱脱着装置にマイクロチャンバーを設置し、チャンバー内表面に付着しているSVOCを加熱脱着した。加熱脱着は220℃で、1時間行った。加熱脱着されたSVOC物質はTenax TA捕集管を用いて回収した。

放散試験、加熱脱着試験の測定条件はマイクロチャンバー法（JIS A 1904）と同様であり、対象化学物質はガスクロマトグラフ/質量分析法（GC/MS）を用いて定性定量にした。また、放散捕集と加熱脱着捕集の結果を合算して総捕集量とした。

2) 現場測定方法

図3に現場測定方法の装置構成図を示す。測定条件はマイクロチャンバー測定方法と同様であるが、室内の温度と相対湿度は測定場所によって異なる。現場測定機には2つのポンプが設置されており、1つは30(ml/min)の空気を供給、もう一つ

のポンプは 15(ml/min)を吸引するように調整している。また、供給側の前にはベントライン(15ml/min)を設けることで、マイクロチャンバー法と同様にマイクロチャンバーと仕上げ材の隙間からコンタミが生じない様になっている。図 4 に現場測定の測定手順を示す。

測定開始前に、マイクロチャンバー内に付着している SVOC 物質脱着するため、加熱装置を用いて 1 時間 220°C で加熱処理を行った。加熱処理後、ステンレス材で制作した運搬専用箱にマイクロチャンバーを入れ、測定現場まで運搬した。測定場所に到着後には測定場所を選択し、汚染されている床面をエタノールで拭き取った後、測定表面を乾燥させる。その後、直径 82mm の正円形を切り取ったアルミホイルを敷き、その上にマイクロチャンバーを設置してから 24 時間床面からの放散実験を行う。その後、マイクロチャンバーを床面から取り外し、ステンレス製ボックスに入れて実験室に持ち帰る。放散実験が終了したマイクロチャンバーは加熱脱着装置にて加熱脱着試験を行い、チャンバー内表面に付着している SVOC 物質を回収する。図 5 に現場測定方法による測定の様子を示す。

3)分析対象物質及び分析条件

分析対象物質は、D6(シロキササン 6 量体)、BHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)、DEP(フタル酸ジエチル)、TBP(リン酸トリブチル)、TCEP(リン酸トリス)、DBA(アジピン酸ジブチル)、DBP(フタル酸ジ-n-ブチル)、TPP(リン酸トリフェニル)、DOA(アジピン酸ジオクチル)、DEHP(フタル酸ジ

-2-エチルヘキシル)、BBP(フタル酸ブチルベンジル)、TBEP(リン酸トリス)、DNOP(フタル酸ジ-n-オクチル)、DINP(フタル酸ジイソノニル)、DIDP(フタル酸ジイソデシル)である。表 3 に Tenax TA 捕集管の加熱脱着条件、表 4 に GC/MS の分析条件を示す。

4)測定概要

現場測定方法により住宅の床面に使用されている建材からの SVOC 放散速度を測定した。表 5 に測定場所の概要を示す。測定を行った住宅は 9 軒であるが、G 邸ではフローリング部分とクッションフロア部分の両方で測定を行った。

C. 結果

今回の測定では 2E1H、D6、BHT、C16、DBP、TPP、DOA、DEHP、TEXANOL、TXIB、DNOP、DINP が検出された。その他の化学物質は検出限界<5(ng)以下であった。図 6 に気中 SVOC 濃度の分析結果を示す。

1)2E1H

2E1H の気中濃度は 0.13~2.78($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であり、最大値 2.78($\mu\text{g}/\text{m}^3$)は A 邸で検出された。

2)D6

D6 の気中濃度は 0.14~0.52($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であり、H・I 邸以外の全ての住宅で検出された。これは D6 が化粧品等の日用品に多く使用されていることが原因として考えられる。平均気中濃度は 0.31($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。

3)DBP

DBP の気中濃度は 0.17~1.30($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であり、10 軒中 3 軒で検出された。既往研究での測定範囲は 0.36~0.67($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であ

ったため、今回の測定結果は既往研究のマイクロチャンバー法の測定結果と比較するとほぼ同等であった。

4)DEHP

DEHP の気中濃度は $0.25\sim 12.73(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であった。既往研究では $0.13\sim 0.56(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ の範囲で測定されたが、今回の測定では F 邸で非常に高い値を検出したため、既往研究の測定範囲を大きく超えた。F 邸では玄関の塩化ビニルシート部分で測定を行った。そのためレザーや靴用スプレ어의使用が原因であると考えられる。

5)その他

DEP の気中濃度は $0.14\sim 0.19(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であり、10 軒中 4 軒で検出された。C16 は B、D 邸から検出され、気中濃度は共に $0.14(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であった。また、F 邸では 2)~4)の 3 物質と DEP に加え、BHT が $0.16(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、TPP が $0.15(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、DOA が $0.53(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、TEXANOL は $1.41(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、TXIB が $1.88(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、DNOP が $0.88(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、DINP が $0.53(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 検出された。TXIB については、F 邸に加えて C 邸でも $0.23(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 検出された。

2) 放散速度

今回の測定では、2E1H、D6、BHT、DEP、C16、DBP、C20、TPP、DOA、DEHP、TXIB、DINP が検出された。その他の化学物質は検出限界 $< 5(\text{ng})$ 以下であった。

1)2E1H

2E1H の放散速度は $0.19\sim 6.16(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であり、10 軒中 8 軒で検出された。最大値 $6.16(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ は塩化ビニルシートを使用した B 邸で検出された。平均放散速度は $1.75(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。

2)D6

D6 放散速度は $0.04\sim 0.20(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であり、平均値は $0.10(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。D6 は既往研究では検出されなかったが、今回の測定では全ての測定住宅で検出された。これは化粧品等の日用品に由来するものであると考えられ、床面に付着していた D6 が検出されたと考えられる。

3)DEP

DEP 放散速度は $0.05\sim 0.08(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であり、B、F 邸以外の全ての住宅で検出された。平均放散速度は $0.06(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。既往研究での測定範囲は $0.08\sim 0.36(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であったため、今回の測定結果は既往研究における最大値以下であった。

4)DBP

図 7 に DBP 放散速度を示す。DBP 放散速度は $0.07\sim 1.10(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であり、A、F 邸以外の 10 軒で検出された。平均放散速度は $0.40(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。建材の種類ごとに見ると、塩化ビニルシートを使用している B、G-1、H、I 邸に加え、フローリング材の C、D、E、G-2 邸でも検出された。これは床表面に付着した物質であるか、あるいはフローリングの表面を覆っているコーティング剤が原因であると考えられる。

5)DEHP

図 8 に DEHP 放散速度を示す。DEHP 放散速度は $0.59\sim 11.05(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であり、平均値は $4.04(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。特に塩化ビニルシートを使用した B 邸では他の住宅に比べて非常に高い値が検出された。また、DBP と同様にフローリング材を使用した C、D、E、G-2 邸でも検出され、その

DEHP 放散速度は $0.59\sim 3.24(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。フローリング材での最大値 $3.24(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ は G-2 邸で検出された。

6)TXIB

図 9 に TXIB 放散速度の測定結果を示す。TXIB の放散速度は $0.05\sim 0.58(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であり、平均値は $0.31(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。最大値 $0.58(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ は塩化ビニルシートを使用した G-1 邸で検出された。さらに C、D、F、G-2 邸ではフローリング材を使用しているのにも関わらず、TXIB が検出された。TXIB は本来塩化ビニル用可塑剤として使用されているが、今回の測定でフローリング材を覆うコーティング剤に含まれている可能性があることが分かった。そのため今後は新品のフローリング材のマイクロチャンバー法による実験室実験を行う必要がある。

7)その他

BHT の放散速度は $0.04\sim 0.11(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ の範囲で測定され、B、F、G-1、G-2 邸から検出された。平均放散速度は $0.06(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。C16 の放散速度は A 邸で $0.05(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 測定された。C20 の放散速度は G-1、I 邸で $0.18(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 、 $0.09(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ がそれぞれ測定され、DOA の放散速度は G-2 邸で $0.11(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であった。また、G-1 邸では TPP と DINP が $0.06(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 、 $0.87(\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h})$ がそれぞれ測定された。

D. 考察

マイクロチャンバー法を用いた現場測定方法の場合、清浄空気の供給が混乱であるが、Tenax TA 菅と活性炭を使用することによって清浄空気の供給が可能にな

っている。更に、この Tenax TA 菅を分析することで室内における空気中 SVOC 濃度の測定が出来るようになった。しかし、分析対象化学物質によって検出限界以下になる場合があるため、放散実験の終了後、空気の追加捕集が必要であると考えられる。

現場における SVOC 放散速度実験を行った。特に DEHP の放散速度は高く測定された。しかし、床材がフローリングであった一部の住宅から一部の SVOC 物質が検出された。この理由として、フローリングの表面に処理されているコーティング材から放散されている可能性が考えられる。また、フローリングが施工されている住宅の床材から TXIB が検出されており、その原因を明らかにする必要がある。

E. 結論

本研究では現場測定方法を用いて実空間における仕上げ材からの SVOC 放散速度及び気中 SVOC 濃度を測定した。

1)現場測定方法に Tenax TA 菅を用いて新鮮空気の供給が可能になっている。また、この Tenax TA 菅を分析することで、室内の気中濃度の測定が可能になっている。

2)実空間における仕上げ材からの放散実験が可能になった。

3)木質系のフローリングから一部の SVOC 物質が検出されており、今後表面コーティング材からの放散実験などが必要である。

4)今後の課題として、実空間における総合的な SVOC 汚染濃度を測定し、リスク評価及び対策を策定する必要がある。来年度からは室空間における空気・ハウスダ

スト中濃度及び室内の仕上げ材からの放散速度を測定し、その相関性を明らかにする。

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1) 中谷汐見、金 炫兌、小金井真、田辺新一、一般住宅における仕上げ材からの準揮発性有機化合物(SVOC)の放散速度測定 ―現場測定法を用いた実態調査―、

日本建築学会中国支部研究発表会、Vol.44, pp. 341-344, 2021.3

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

表一覧

表 1 放散捕集試験の測定条件

チャンバー容積	630ml
時間	24h
吸引流量	30ml/s×24h=43.2L
ベント流量	15ml/s
MC 供給流量	15ml/s
捕集管	Tenax TA (60/80mesh) 充填

表 2 加熱脱着試験の測定条件(MSTD-258M)

加熱脱着温度	30°C (5min)-(20°C/min) -220°C (40min)
供給ガス流量(He)	90 ml/min
吸引流量	60 ml/min
サンプリング時間	60 min
捕集管	Tanex TA(60/80 mesh)

表 3 加熱脱着の条件(GERSTEL TDS A)

加熱脱着条件	280 °C (10 min)
トラップ温度	-60 °C
注入温度	325 °C (5 min)

表 4 GC/MS の分析条件

使用機器(GC/MS)	Agilent 6890N / 5973 inert
カラム	Inert Cap 1MS 30m×0.25mm×0.25µm ^{df}
GC オープン温度	50°C(2min)→10°C/min→320°C(5min)
スプリット比	低濃度 : splitless、高濃度 : 50 : 1
測定モード	SCAN
SCAN パラメータ	m/z 29(Low)~550(High)
検出器温度	230°C

表 5 測定した居室の概要

対象住宅	床材	壁材	天井材	延床面積
A	フローリング	壁紙	石膏ボード	14.6 m ²
B	塩化ビニルシート	壁紙	石膏ボード	10.9 m ²
C	フローリング	壁紙	壁紙	18.2 m ²
D	フローリング	壁紙	壁紙	27.5 m ²
E	フローリング	壁紙	壁紙	23.0 m ²
F	クッションフロア	壁紙	壁紙	27.5 m ²
G	クッションフロア(G1) フローリング(G2)	壁紙	壁紙	26.5 m ²
H	塩化ビニルシート	吹付塗料	石膏ボード	66.9 m ²
I	クッションフロア	壁紙	壁紙	38.0 m ²

図一覧

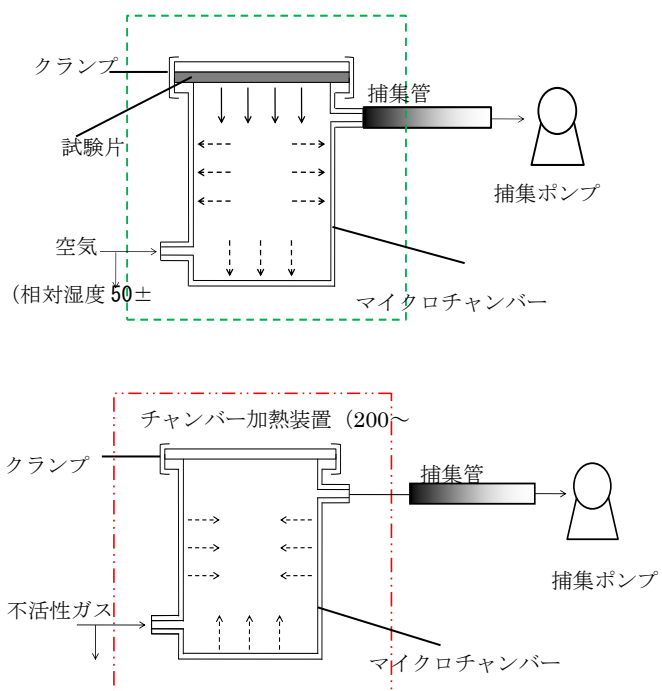


図 1 マイクロチャンバー法のイメージ図

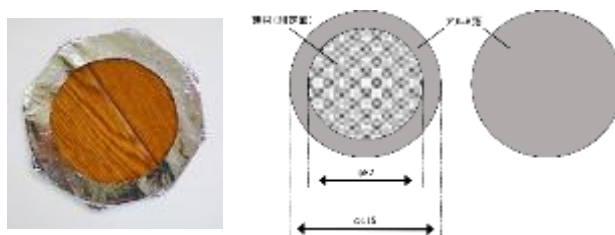


図 2 試験片の写真及び概要

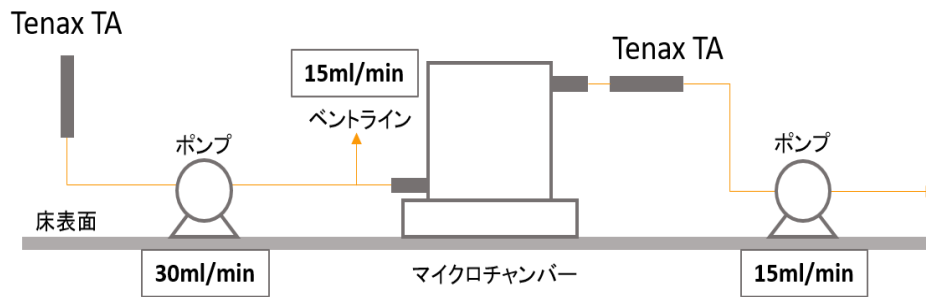
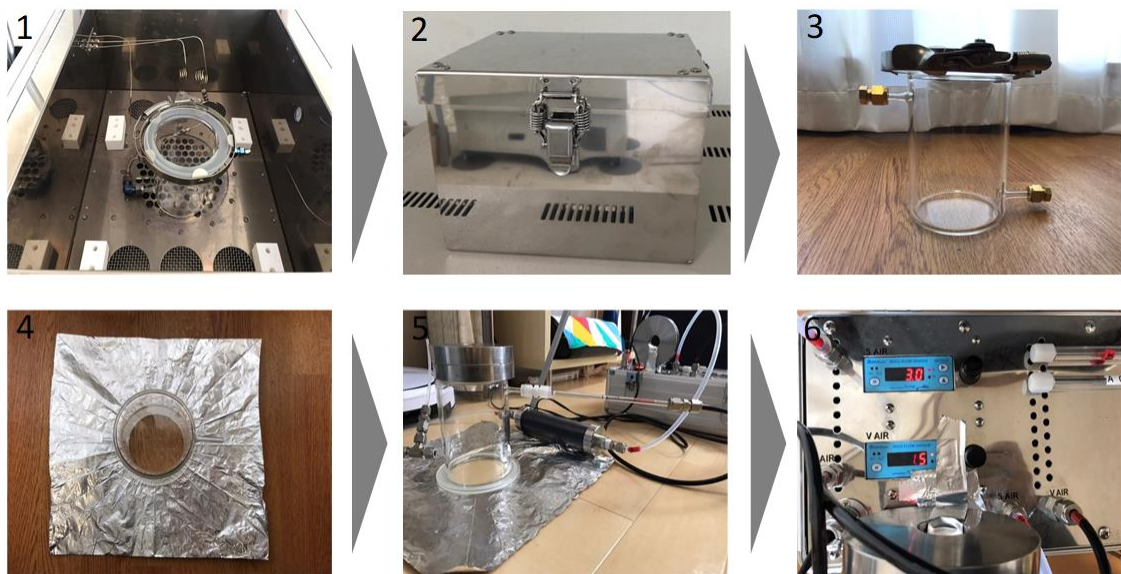
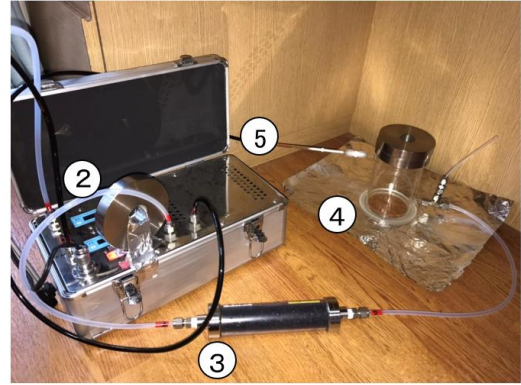


図3 現場測定方法の装置構成図



- ①マイクロチャンバー内に残存する化学物質を加熱処理する。
- ②加熱処理終了後、マイクロチャンバーをステンレス製運搬ボックスに入れ、測定場所に運搬する。
- ③マイクロチャンバーをステンレスボックスから取り出し、測定準備を行う。
- ④測定場所を選定し、エタノールで拭き取った後、アルミホイルを敷き、その上にマイクロチャンバーを設置する。
- ⑤マイクロチャンバーにTenax-TA管と活性炭フィルターを接続する。
- ⑥空気捕集ポンプの電源を入れ、供給流量が30ml/min、吸引流量が15ml/minであることを確認する。

図4 現場測定の測定手順



- ① Tenax-TA管(気中濃度測定用)
- ② 空気捕集ポンプ
- ③ 活性炭フィルター
- ④ マイクロチャンバー
- ⑤ Tenax-TA管(放散速度測定用)

図5 現場測定の実験様子

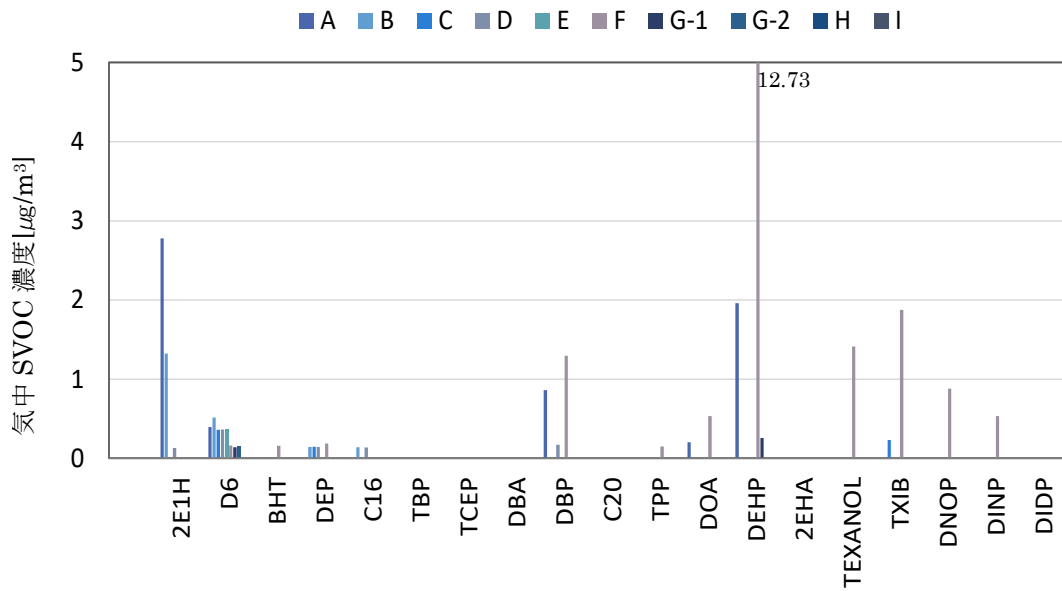


図6 各住宅における気中SVOC濃度

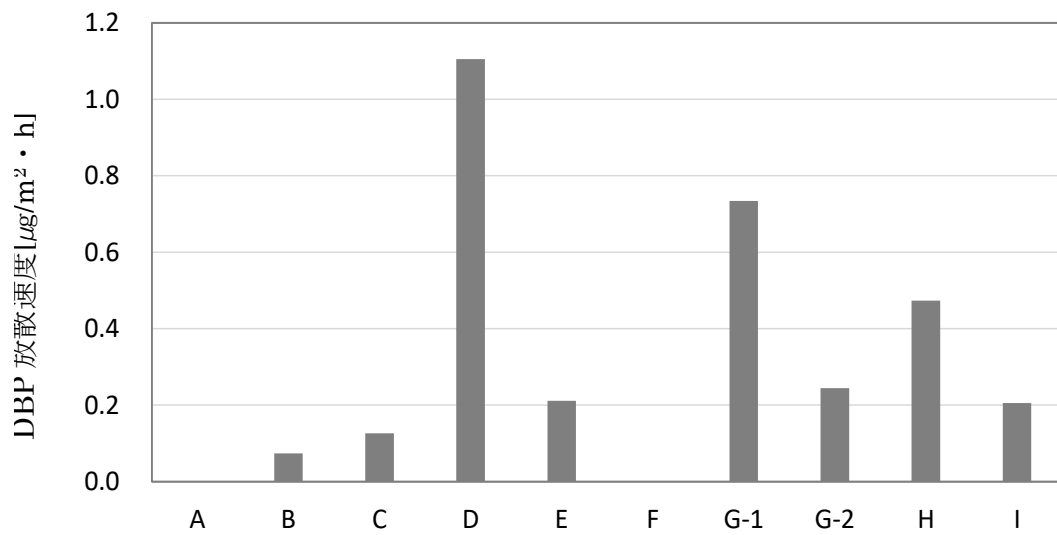


図7 各住宅におけるDBP放散速度

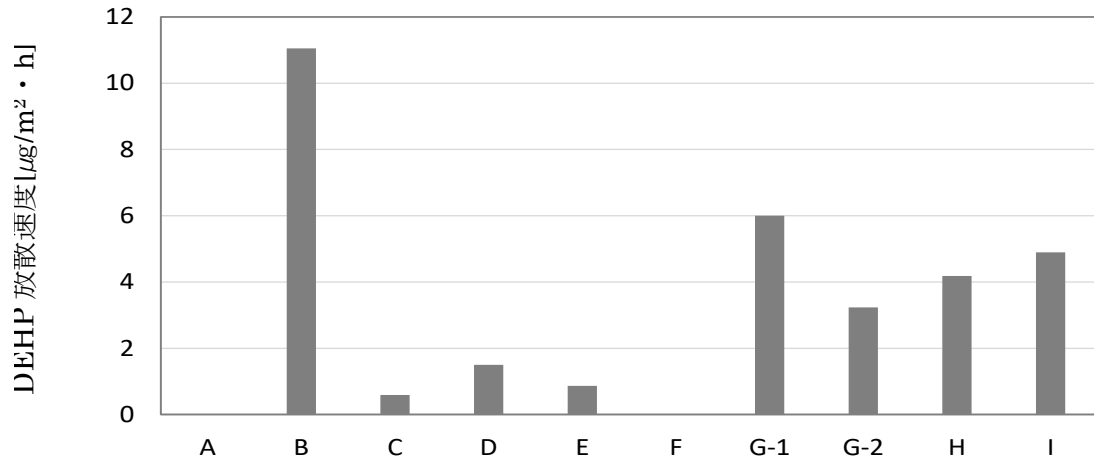


図 8 各住宅における DEHP 放散速度

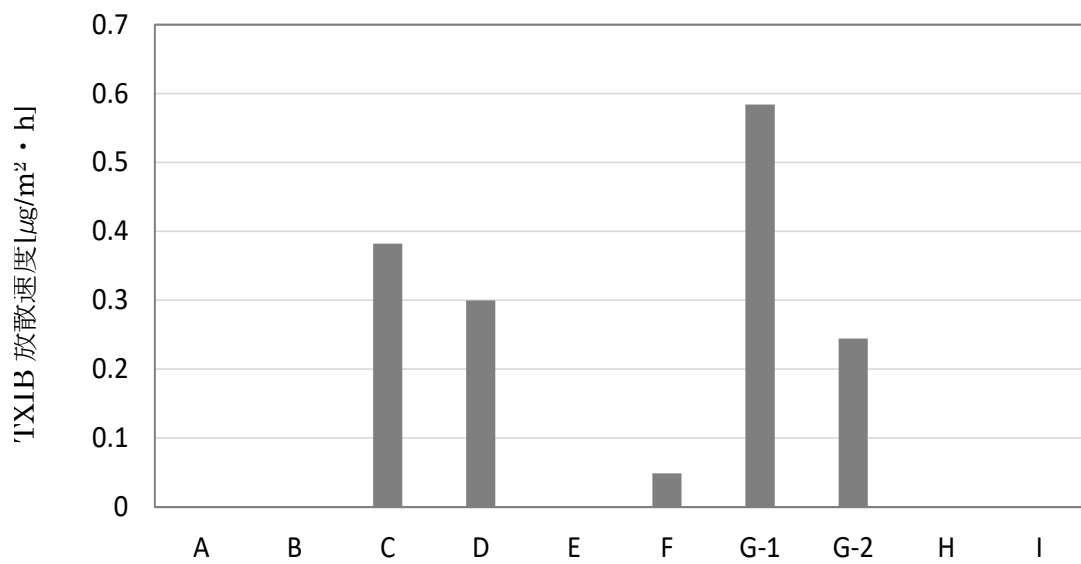


図 9 各住宅における TXIB 放散速度

令和2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

定常型放散源の探索

研究分担者	酒井 信夫	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	室長
研究協力者	田原麻衣子	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	主任研究官
研究協力者	大嶋 直浩	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	研究員
研究協力者	高木規峰野	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	研究補助員
研究協力者	高橋 夏子	国立医薬品食品衛生研究所	生活衛生化学部	研究補助員

室内空気環境汚染化学物質の「定常型放散源」を探索する目的で、室内環境における容積負荷率が高く、一般居住住宅に常置される放散源として壁紙等製品について素材の異なる18製品を入手し、超小形チャンバー装置を用いた放散試験を実施した。

シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会において初期暴露評価・初期リスク評価が終了した11化学物質について放散速度および気中濃度増分予測値を算出した。その結果、2-エチル-1-ヘキサノール、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレートが高濃度かつ高頻度で、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートが高頻度で検出されたことから、カーテン製品が室内空気汚染物質の定常型放散源の一つであることが明らかになった。また、上記3化学物質が高濃度で検出された検体について、低減化対策としてベイクアウトを模した2段階の放散試験（40℃→25℃）を実施したところ、それらの気中濃度増分予測値は顕著に低減された。

本研究の結果は、シックハウス症候群の主因となるVOCの曝露評価並びに低減化対策に資する重要な科学的エビデンスとなる。

A. 目的

近年、住宅の高気密化や高断熱化、建材に用いられる新素材の開発等に伴って、家庭用品や建材等から定常的・瞬時に放散する化学物質が室内空気を汚染し、シックハウス症候群等の室内環境中の化学物質を原因とする疾病が増加している。

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）では、一般居住住宅の居室内における空気質の実態調査等によって検出された化学物質を中心に、「現時点で入手可能な毒性に係る科学的知見から、ヒトがその濃度の空気を

を一生涯にわたって摂取しても、健康への有害な影響を受けないであろうと判断される値」として、13種類の揮発性有機化合物（VOC）・準揮発性有機化合物（SVOC）に室内濃度指針値を定めている。

室内空気を汚染する化学物質の主要な定常型発生源の一つと考えられる建材等に関しては、室内濃度指針値やホルムアルデヒドに関する建材および換気設備の規制、クロルピリホスの使用禁止とした建築基準法の改正（平成15年7月1日施行）により低減化対策が講じられている。一方、居住

者によって室内に持ち込まれる家庭用品に由来する室内空気汚染状況については十分な情報が得られていない。そのため、定常型・瞬時型の家庭用品から放散される化学物質の同定およびそれらの曝露量の推定は、室内環境中の化学物質を原因とする疾病を未然に防ぐために重要である。

本研究では、室内空気環境汚染化学物質の定常型放散源を探索する目的で、室内環境における容積負荷率が高く、一般的にどの家庭にも常置されるカーテン製品を対象とし、ISO 12219-3 および ASTM D7706 に準拠する超小形チャンバー装置を用いた放散試験を実施した。

検討対象化合物は、研究班（リスク評価グループ）内で協議し、シックハウス検討会において初期暴露評価・初期リスク評価が終了した 11 化学物質（① 2-エチル-1-ヘキサノール、② 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート、③ 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート、④ 酢酸エチル、⑤ 酢酸ブチル、⑥ プロピレングリコールモノメチルエーテル、⑦ 3-メトキシ-3-メチルブタノール、⑧ ジエチレングリコールメチルエーテル、⑨ ジエチレングリコールエチルエーテル、⑩ プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、⑪ メチルイソブチルケトン）を選定し、それらの放散速度および気中濃度増分予測値を算出した。また、リスク評価の観点から、製品から放散される化学物質の低減化対策について検討を加えた。

B. 方法

1. 試料（表 1・図 1）

素材の異なる壁紙等 18 製品（A～R）をインターネット市場より入手した。壁紙等の選定は、種類別に織物系 3 製品（A～C）、オレフィン系 2 製品（D, E）、紙系 1 製品（F）、木質系 1 製品（G）、鉱物系 2 製品（H, I）、ビニル系 9 製品（J～R）に分類し、計 18 検体について、放散試験を行った。

2. 標準品

- ① 2-Ethyl-1-hexanol [104-76-7]（98%, 和光特級, 富士フィルム和光純薬社）
- ② 3-Hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate (contains ca. 40% 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol 3-monoisobutyrate) [25265-77-4]（東京化成工業社）
- ③ 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate [6846-50-0] (> 97.0%, 東京化成工業社)
- ④ Ethyl Acetate [141-78-6]（99.8%, シグマアルドリッチジャパン社）
- ⑤ Butyl Acetate [123-86-4]（99.8%, シグマアルドリッチジャパン社）
- ⑥ Propylene Glycol Monomethyl Ether [107-98-2]（東京化成工業社）
- ⑦ 3-Methoxy-3-methylbutanol [56539-66-3] (>98.0%, 東京化成工業社)
- ⑧ Diethylene Glycol Methyl Ether [111-77-3] (>99.0%, 東京化成工業社)
- ⑨ Diethylene Glycol Ethyl Ether [111-90-0] (>99.0%, 東京化成工業社)
- ⑩ Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate [108-65-6] (>98%, 東京化成工業社)
- ⑪ Methyl Isobutyl Ketone [108-10-1]（東京化成工業社）

3. 機器・器具

捕集管：Inert Stainless Tube Tenax TA 60/80（Camsco 社製）

吸着管コンディショナー：TC-20（Markes International 社製）

超小形チャンバー装置：Micro Chamber Thermal Extractor, μ -CTE 250（Markes International 社製）

加熱脱離試料導入装置-ガスクロマトグラフ/質量分析計（TD-GC/MS）

加熱脱離試料導入装置：TD-30R（島津製作所製）

ガスクロマトグラフ／質量分析計：GCMS-QP2020（島津製作所製）

Scan Range: 35-450 m/z

Scan Rate: 10 Hz

4. 放散試験

放散試験は超小形チャンバーを使用した。直径 64 mm の円形に裁断した検体を超小形チャンバーの容器上部に設置し、チャンバーの温度は 28℃ 設定し、不活性ガス（N₂ ガス）を 50 mL/min で通気して放散試験を実施した。捕集時間は原則 30 分とし、高濃度の VOC により定量に支障がある場合は 5 分とした。

サンプリングには 100℃・1 時間および 300℃・2 時間でコンディショニング（清浄化）した Tenax TA 捕集管を用いた。

5. 分析条件

揮発性有機化合物の測定には TD-GCMS を使用した。定量法は内部標準法を用い、内部標準物質としてトルエン-*d*₈ を添加した。各標準品の検量線の濃度範囲は 1-20 ng とし、範囲を超えた場合は外挿値として算出した。

【TD】

Desorption: 280℃, 8 min, 50 mL He/min

Cold Trap: -20℃

Trap Desorption: 280℃, 5 min

Line and Valve Temperature: 250℃

【GC】

Colum: Rtx-1 (0.32 mm i.d.×60 m, 1 μm)

Carrier Gas: He, 40 cm/sec

Split Ratio: 1:20

Oven Temperature: 40℃-(5℃/min)-250℃ (3 min)

【MS】

Interface Temperature: 250℃

Ion Source Temperature: 200℃

測定対象物質のターゲットイオン・確認イオンを表 2 に、標準品のクロマトグラムを図 2 に示す。

計算方法

TD-GC/MS 分析で得られた結果から、次式により試料空気中の各測定対象物質の気中濃度を計算した。

$$C = \frac{(As - At) \times 1000}{V \times 293 / (273 + t) \times P / 101.3}$$

C: 試料空気中の各測定対象物質の濃度 [μg/m³]

As: GC/MS に注入した試料中の各測定対象物質の重量 [ng]

At: ブランク試料中の測定対象物質の重量 [ng]

V: 試料空気捕集量 [L]

t: 試料採取時の平均の気温 [℃]

P: 試料採取時の平均大気圧 [kPa]

6. 放散速度および気中濃度増分予測値の算出

TD-GCMS の定量結果より、検体 1 m² 当たりの放散速度 (μg/unit/h) を算出した。また、製品を実際に使用した際に室内空気がどの程度汚染されるかを評価するために気中濃度増分予測値 (μg/m³) を算出した。

室内環境モデル条件として、約 6 畳一間分の容積 20 m³、換気回数 0.5 回/h、温度は 28℃ でモデル室内の壁面積 28 m² に壁紙等が貼られている状態を想定した。

計算式

次式により検体から単位面積 (m²/unit) 当たりの各測定対象物質の放散速度を算出した。

$$EFa = \frac{(C - Cb) \times Q}{A} = (C - Cb) \times \frac{n}{L}$$

EFa: 単位面積あたりの放散速度 [$\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$]
C: マイクロチャンバー内の各測定対象物質の
 気中濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
Cb: バックグラウンド濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
Q: マイクロチャンバーの換気量 [m^3/h]
A: 試験検体の表面積 [m^2]
n: 換気回数 [回/h]
L: 試料負荷率 [m^2/m^3]

次式により室内気中濃度増分予測値を算出した。

$$\Delta C = \frac{EFa \times A_R}{n_R \times V_R}$$

ΔC : 気中濃度増分予測値 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
EFa: 単位面積あたりの放散速度 [$\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$]
A_R: 試験検体の表面積 [m^2]
n_R: 室内空間モデル内の換気回数 [回/h]
V_R: 室内空間モデル内の体積 [m^3]

C. 結果および考察

18 検体について放散試験に供した結果（放散速度・気中濃度増分予測値）を表 3-4 に示す。

2-エチル-1-ヘキサノール (①) は、陽性率 100%、気中濃度増分予測値の最大濃度は $14,942 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (試料 Q) と、高濃度かつ高頻度で検出された。

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (②) は、陽性率 100%、気中濃度増分予測値の最大濃度は $5,150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (試料 G) と、高濃度かつ高頻度で検出された。

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート (③) は、陽性率 83%、気中濃度増分予測値の最大濃度は $6,963 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (試料 K) と、高濃度かつ高頻度で検出された。

その他、④～⑪の化合物に関しては稀に高濃度

で検出される試料が認められたものの、検出頻度は総じて低かった。

TVOC（総揮発性有機化合物＝ヘキサンからヘキサデカンまでの全ての VOC のピーク積分値をトルエン換算して求めた値）については、気中濃度増分予測値の最大濃度は $92,538 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (試料 L)、シックハウス検討会が示す暫定目標値 ($400 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を大きく超過した。

測定対象以外の化学物質については、研究分担者と情報を共有し、定量的リスク評価の対象化合物としていく予定である。

D. まとめ

室内環境中の定常型発生源を探索する目的で、壁紙等について素材の異なる 18 製品を入手し、超小形チャンバー装置を用いた放散試験を実施した。

シックハウス検討会において初期暴露評価・初期リスク評価が終了した 11 化学物質について放散速度および気中濃度増分予測値を算出したところ、2-エチル-1-ヘキサノール (①)、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (②) が高濃度かつ高頻度で、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート (③) が高頻度で検出された。室内濃度指針値策定の候補となっているこれらの化学物質が壁紙等製品から高頻度で検出されたことから、壁紙等製品が定常型放散源の一つであることが明らかになった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 酒井信夫, 高木規峰野, 高橋夏子, 田原麻衣子,

五十嵐良明, 大泉詩織, 小金澤望, 柴田めぐみ, 沼野聡, 千葉美子, 竹熊美貴子, 橋本博之, 大竹正芳, 角田徳子, 上村仁, 田中礼子, 高居久義, 細貝恵深, 健名智子, 小林浩, 伊藤彰, 青木梨絵, 大野浩之, 三田村徳子, 吉田俊明, 古市裕子, 八木正博, 伊達英代, 荒尾真砂, 松本弘子, 岩崎綾: 令和元年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査. 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)

2) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千

葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川 (田中) 聡子: 空気試験法 揮発性有機化合物 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量. 日本薬学会第 141 年会 (2021.3)

3. その他

なし

表 1 放散試験に供した壁紙

分類	サンプル No.	素材	機能	生産国	のり
織物系	A	不織布	F☆☆☆☆	ドイツ	なし
	B	不織布	F☆☆☆☆	ドイツ	なし
	C	フリース素材、 アクリル系粘着剤	記載なし	日本	シールタイプ
オレフィン系	D		準不燃	不明	なし
	E	ポリエチレン	防音・保温・断熱効果 衝撃吸収、防カビ	韓国・中国	シールタイプ
紙系	F	紙	不燃 F☆☆☆☆	イギリス	なし
木質系	G	コルク	記載なし	不明	なし
鉱物系	H	蛭石	防カビ、不燃	不明	なし
	I	珪藻土、炭酸カルシウム	撥水、防カビ	不明	なし
ビニル系	J	塩化ビニル樹脂	防カビ、表面強度アップ 撥水コート、抗菌、 F☆☆☆☆	不明	なし
	K	表：塩化ビニル 裏：不織布	表記なし	不明	なし
	L	表：塩化ビニル 裏：紙	準不燃 F☆☆☆☆	不明	なし
	M	塩化ビニル	準不燃 F☆☆☆☆	日本	なし
	N	塩化ビニル	クッション性、防音、 断熱	不明	シールタイプ
	O	塩化ビニル	F☆☆☆☆	不明	再湿タイプ
	P	塩化ビニル樹脂、ポリエステル アクリル系粘着剤	F☆☆☆☆	日本	シールタイプ (ポリエステル、 アクリル系粘着剤)
	Q	表：難燃性ポリ塩化ビニル アクリル系粘着剤	記載なし	日本	シールタイプ (アクリル系粘着剤)
	R	表：ポリ塩化ビニル 裏：紙	記載なし	不明	なし

表2 測定対象物質のターゲットイオン・確認イオン

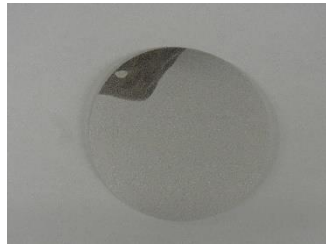
		RT	ターゲットイオン	確認イオン	
①	2-Ethyl-1-hexanol	18.06	57	41	43
②	3-Hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate	28.40	71	43	56
		28.83	71	56	43
③	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	34.58	71	43	56
④	Ethyl Acetate	5.22	70	43	61
⑤	Butyl Acetate	10.56	43	56	73
⑥	Propylene Glycol Monomethyl Ether	6.54	45	47	75
⑦	3-Methoxy-3-methylbutanol	14.00	73	41	103
⑧	Diethylene Glycol Methyl Ether	14.35	45	59	90
⑨	Diethylene Glycol Ethyl Ether	16.73	45	59	72
⑩	Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	12.18	43	45	72
⑪	Methyl Isobutyl Ketone	8.24	43	58	100
IS	Toluene-d ₈	9.26	98	70	100

表3 壁紙から放散される化学物質の放散速度(μg/m²/h)

サンプル	2-Ethyl-1-hexanol	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	Ethyl Acetate	Butyl Acetate	Propylene Glycol Monomethyl Ether	3-Methoxy-3-methylbutanol	Diethylene Glycol Methyl Ether	Diethylene Glycol Ethyl Ether	Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	Methyl Isobutyl Ketone	TVOC
A	23.4	3.0	1.8	-	-	-	-	-	4.0	-	-	817
B	14.5	1.8	118.3	-	-	-	-	-	-	-	-	252
C	4,718.7	7.3	4.6	-	6.0	5.4	-	-	-	2.5	-	4,985
D	15.4	8.9	-	-	-	-	-	-	-	-	2.0	955
E	620.6	2.0	2.3	205.5	1.8	2.2	-	-	-	-	-	1,931
F	102.5	33.4	5.4	2.8	11.1	8.7	-	-	-	39.2	-	8,124
G	15.3	1,839.3	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	1,225
H	22.1	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	4.2	354
I	49.5	44.8	1.8	-	-	2.1	-	2.9	1.9	-	2.1	1,582
J	147.2	45.5	-	-	3.1	-	-	-	-	-	6.1	1,950
K	79.8	61.8	2,486.9	1.6	46.8	-	3.7	-	15.1	2.0	22.5	5,103
L	677.7	13.0	5.5	1.9	2.5	10.0	5.2	-	-	7.0	3.7	33,049
M	39.8	27.8	1.6	-	3.0	-	-	-	-	-	3.2	3,879
N	438.8	14.0	1.9	-	-	-	-	-	-	1.9	-	1,680
O	177.7	5.9	4.9	3.2	16.7	5.1	-	-	-	3.4	486.3	16,199
P	652.2	10.0	4.1	6.7	10.3	4.2	4.1	-	-	2.1	3.5	24,557
Q	5,336.5	16.1	4.3	5.1	26.0	3.1	4.6	-	-	3.1	2.4	10,365
R	156.3	496.0	23.7	-	2.6	-	-	19.1	-	-	-	9,627
最小値	14.5	1.8	1.6	1.6	1.8	2.1	3.7	2.9	1.9	1.9	2.0	252
中央値	124.8	13.5	4.3	3.2	6.0	4.6	4.4	11.0	4.0	2.8	3.6	2,915
平均値	738.2	146.3	178.0	32.4	11.8	5.1	4.4	11.0	7.0	7.6	53.6	7,035
最大値	5,336.5	1,839.3	2,486.9	205.5	46.8	10.0	5.2	19.1	15.1	39.2	486.3	33,049
陽性率(%)	100	100	83	39	61	44	22	11	17	44	56	
	—: <LOQ(1.62μg/m ² /h)											
	A-C: 織物系		G: 木質系									
	D,E: オレフィン系		H, I: 鉱物系									
	F: 紙系		J-R: ビニール系									

表4 壁紙から放散される化学物質の気中濃度増分予測値(μg/m³)

サンプル	2-Ethyl-1-hexanol	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	Ethyl Acetate	Butyl Acetate	Propylene Glycol Monomethyl Ether	3-Methoxy-3-methylbutanol	Diethylene Glycol Methyl Ether	Diethylene Glycol Ethyl Ether	Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	Methyl Isobutyl Ketone	TVOC
A	65.6	8.3	5.0	-	-	-	-	-	11.2	-	-	2,289
B	40.7	5.1	331.3	-	-	-	-	-	-	-	-	706
C	13,212.4	20.4	13.0	-	16.8	15.2	-	-	-	7.0	-	13,959
D	43.0	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-	5.5	2,674
E	1,737.8	5.7	6.5	575.5	5.1	6.3	-	-	-	-	-	5,408
F	286.9	93.4	15.0	7.9	31.1	24.4	-	-	-	109.6	-	22,748
G	43.0	5,150.1	6.9	-	-	-	-	-	-	-	-	3,429
H	61.8	5.6	-	-	-	-	-	-	-	-	11.9	990
I	138.7	125.4	5.0	-	-	5.9	-	8.1	5.2	-	5.8	4,430
J	412.1	127.5	-	-	8.7	-	-	-	-	-	17.1	5,461
K	223.4	173.0	6,963.4	4.6	131.0	-	10.3	-	42.1	5.5	63.1	14,290
L	1,897.4	36.2	15.3	5.2	6.9	27.9	14.6	-	-	19.6	10.3	92,538
M	111.5	77.7	4.6	-	8.3	-	-	-	-	-	9.0	10,861
N	1,228.6	39.1	5.2	-	-	-	-	-	-	5.3	-	4,705
O	497.6	16.4	13.6	8.9	46.8	14.2	-	-	-	9.4	1,361.6	45,358
P	1,826.2	28.1	11.5	18.8	28.9	11.6	11.6	-	-	5.9	9.7	68,759
Q	14,942.2	45.0	12.0	14.1	72.8	8.7	12.9	-	-	8.6	6.6	29,023
R	437.7	1,388.9	66.2	-	7.3	-	-	53.6	-	-	-	26,955
最小値	40.7	5.1	4.6	4.6	5.1	5.9	10.3	8.1	5.2	5.3	5.5	706
中央値	349.5	37.7	12.0	8.9	16.8	12.9	12.3	30.9	11.2	7.8	10.0	8,161
平均値	2,067.0	409.5	498.3	90.7	33.1	14.3	12.4	30.9	19.5	21.4	150.1	19,699
最大値	14,942.2	5,150.1	6,963.4	575.5	131.0	27.9	14.6	53.6	42.1	109.6	1,361.6	92,538
陽性率(%)	100	100	83	39	61	44	22	11	17	44	56	
	- : <LOQ(4.55μg/m ³)											
	A-C : 織物系		G : 木質系									
	D,E : オレフィン系		H, I : 鉱物系									
	F : 紙系		J-R : ビニール系									



(A)



(B)



(C)



(D)



(E)



(F)



(G)



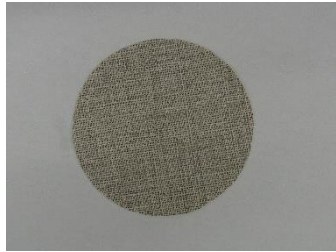
(H)



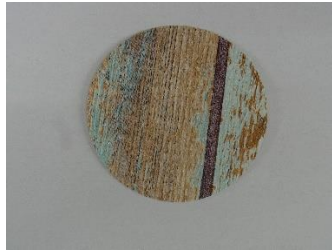
(I)

図 1-1 放散試験に供した 18 検体の写真

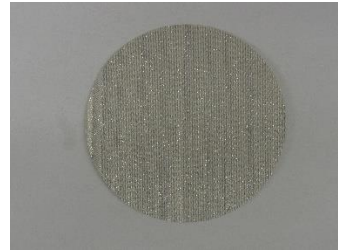
(A)~(I)



(J)



(K)



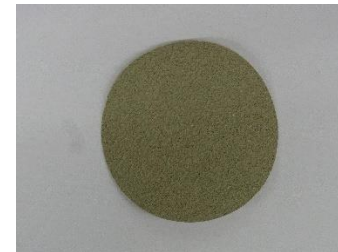
(L)



(M)



(N)



(O)



(P)



(Q)



(R)

図 1-2 放散試験に供した 18 検体の写真

(J)~(R)

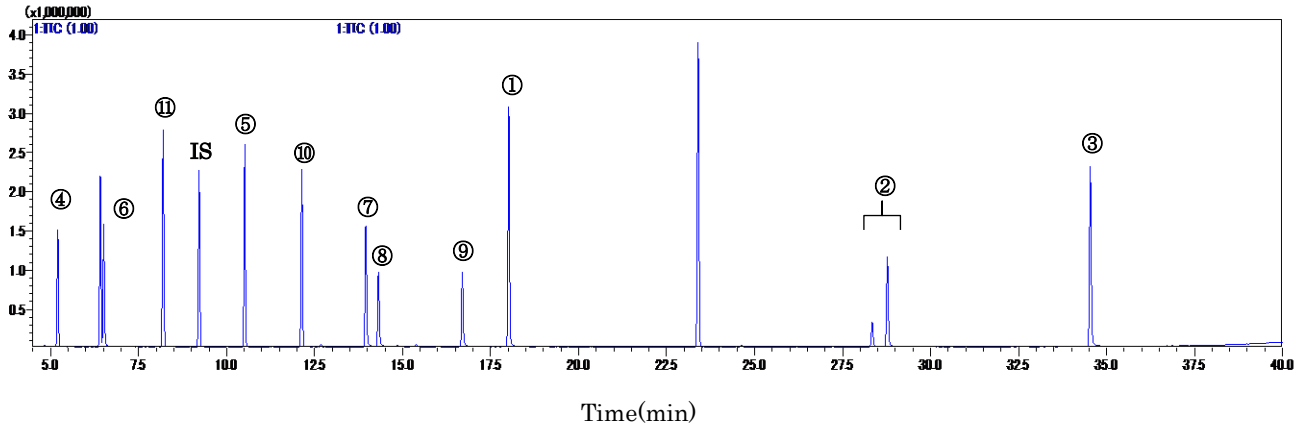


図 2 測定対象物質標準品のクロマトグラム

- ① 2-Ethyl-1-hexanol
- ② 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate
- ③ 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate
- ④ Ethyl Acetate
- ⑤ Butyl Acetate
- ⑥ Propylene Glycol Monomethyl Ether
- ⑦ 3-Methoxy-3-methylbutanol
- ⑧ Diethylene Glycol Methyl Ether
- ⑨ Diethylene Glycol Ethyl Ether
- ⑩ Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate
- ⑪ Methyl Isobutyl Ketone
- IS Toluene- d_8

令和2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

瞬時型放散源の探索

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部第四室長

研究要旨

厚生労働省のシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会では室内濃度指針値の見直し作業が行われており、新たな策定候補化合物の詳細な曝露評価及びリスク評価の実施には、発生源の特定が必要である。昨年度、瞬時型放散源として屋内で使用される水性塗料や水性ワックスを選定し、室内濃度指針値の改定及び新規策定の候補物質に挙げられている化合物や、フタル酸エステル類及び2-エチル-1-ヘキサノールを生成する可能性のある可塑剤類等 23 種類の化合物の分析法を開発したが、一部の化合物でマトリックス効果による高回収率が認められた。そのうち、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラート (TPDI)、フタル酸ジブチル及びその異性体であるフタル酸ジイソブチル (DIBP) について、内部標準物質を TPDI-d₁₇ 及び DIBP-d₄ に変更し、マトリックス効果が軽減できるかどうか検討した。その結果、回収率の大幅な改善が認められ、再現性も良好な値を示し、分析法が改良できた。そこで、実試料を再測定したところ、一部試料では改良法で濃度が低い傾向を示した。再測定前後で濃度に差が認められるのは、塗料等に使用されている樹脂成分などによるマトリックス効果の違いに起因するものと考えられた。また、ヘッドスペース (HS) GC/MS 分析によるスクリーニング分析により、測定対象化合物以外の物質についての情報を得ることができた。

研究協力者

田原 麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部主任研究官

A. 研究目的

厚生労働省は現在、室内空気環境汚染化学物質として揮発性化合物 (VOC) 及び準揮発性有機化合物 (SVOC) の13化合物について室内濃度指針値を策定している。しかし、最終策定から15年以上が経過し、その間、それらの代替化合物による新たな室内空気汚染の可能性が指摘されている。厚生労働省のシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会では、室内濃度指針値の見直し作業を進めているが、指針値の新規策定に際しては、室内における汚染化学物質の主要な発生源

を特定し、その発生源によってもたらされる定量的なリスクに関する情報を提供する必要がある。しかし、多様な消費者製品について、そのような情報は極めて限られているのが現状である。

本研究は、VOC及びSVOCの放散源となり得る家庭用品として瞬時放散型製品について、その室内空気質に及ぼす影響を評価することを目的としている。昨年度は屋内で使用される塗料やワックスを対象として、室内濃度指針値の新規設定及び改定の候補物質^{2,3)}に挙げられているVOCを中心に、初年度⁴⁾にハンドポンプ式スプレー製品で測定したフタル酸エステル類等12種類を対象とした⁵⁾。また、加水分解によって2-エチル-1-ヘキサノール (2E1H) を生成する可能性のあるテレフ

タル酸2-エチルヘキシルやアジピン酸2-エチルヘキシル等7種類及び、それらに該当しない可塑剤4種類も対象とした。最終的に、23化合物を測定対象とした。これらの化合物について、ガスクロマトグラフタンデム質量分析計（GC-MS/MS）を用いた一斉分析法を開発し、水性塗料及び水性ワックスについて実態調査を実施した。一方で、いくつかの化合物でマトリックス効果によると考えられる高回収率が認められており、分析法の改良が必要であった⁵⁾。そこで、今年度は高回収率が認められた化合物のうち、室内濃度指針値策定候補物質である2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラート（TPDI）、並びに指針値策定物質のフタル酸ジブチル（DBP）及びその異性体であるフタル酸ジイソブチル（DIBP）について、内部標準物質をフタル酸ジエチル（DEP）の重水素化体（DEP-d₄）から、TPDI及びDIBPの重水素化体に変更し、分析法の改良を試みたので報告する。

また、対象製品中の測定対象化合物以外の化合物についても情報を得るために、ヘッドスペース（HS）GC/MSによるスクリーニング測定も行ったので合わせて報告する。

B. 研究方法

1. 瞬時放散型家庭用品

昨年度⁵⁾に実態調査の対象とした水性塗料10製品及び水性ワックス2製品及び床用洗剤1種類のうち、TPDI及びDBPが検出された9製品について再測定を実施した。これらの製品の製造国、成分及び用途情報などを表1に示した。なお、No.10のみエアゾール製品であり、氷冷したフラスコに噴出物を集めた後、穏やかに振り混ぜて噴射剤であるジメチルエーテルを揮発させた物を分析試料とした。

2. 試薬類

測定対象とした3化合物の入手先を表2に、化学構造式を図1にそれぞれ示した。内部標準物質として用いた、TPDIの重水素化体（TPDI-d₁₇）はToronto Research Chemicals Inc.

製、DIBPの重水素化体（DIBP-d₄）は関東化学社製の環境分析用をそれぞれ使用した。

塩化ナトリウムは関東化学社製のフタル酸エステル試験用、ヘキサン及び酢酸エチルは同社製の残留農薬試験・PCB試験用をそれぞれ用いた。無水硫酸ナトリウムはSigma-Aldrich社製の特級試薬を用いた。試験には、ミリポア社製超純水製造装置Milli-Q Advantage A10で製造した水を使用した。

3. 分析方法

試料0.5 gを50 mL容ガラス遠心管に入れ、30%塩化ナトリウム水溶液を10 mL加え攪拌した。次に、抽出溶媒として酢酸エチル/ヘキサン=1/1（v/v）を10 mL加え、10分間270 rpmで水平振とうした（タイテック社製RECIPRO SHAKER SR-1）。振とう後、3000 rpmで10分間遠心分離した（日立ハイテクノロジーズ社製 himac CT6E）。遠心分離後、有機溶媒相を分取し、もう一度同様に抽出した。有機溶媒相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後、40°C以下の湯浴温度でロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。そして、10 mLに定容し試料溶液とした。この試料溶液を適宜希釈し、内部標準物質を添加後、GC-MS/MSを用いて測定した。

HS-GC/MSによるスクリーニング分析では、試料0.2 gをHSバイアルに入れ、5 mLの30%塩化ナトリウム水溶液を加え、PTFE付きシリコンセプタムを装着したアルミキャップで密栓した後、HS-GC/MSにて測定した。なお、スクリーニングは水性塗料のNo.1～9及び水性ワックスのNo.11の10試料を対象とした。

4. GC-MS/MS条件

試料溶液はThermoFisher Scientific製のTraceGC-Quantum XLSを用いて測定した。カラムはAgilent technologies社製のDB-5MS UI（長さ30 m、内径 0.25 mm、膜厚 0.25 μm）を用い、オープン温度は50°Cで1分保持後、20°C/分で200°Cまで昇温した。その後、10°C/分で270°Cまで昇温した。さらに、20°C/分で310°Cまで昇温した後、10分保持した。注入

ロ、トランスファーライン及びイオンソースは250°C、280°C及び250°Cに設定した。注入法はスプリットレス、注入量は1 µLとし、キャリアガスにはヘリウム (1 mL/分) を用いた。イオン化法は電子イオン化 (EI) 法、イオン化電圧は70 eVとした。コリジョンガスにはアルゴン (0.13 pa) を用い、選択反応モニタリング (SRM) 法にて定量した。各測定対象化合物の定量イオン、コリジョンエネルギー及び保持時間を表3に示した。

5. HS-GC/MS条件

HSオートサンプラーにTriPlus RSHを使用し、Trace 1310/ISQ7000で構成されたGC/MSを使用した (いずれもThermoFisher Scientific製)。試料は、40°Cで30分加温した後、バイアル上部の気相部分を1 mL採取し測定した。カラムはRestek製のRxi-624Sil MS (長さ60 m、内径 0.32 mm、膜厚1.8 µm) を用い、オープン温度は35°Cで5分保持後、5°C/分で120°Cまで昇温した。さらに、20°C/分で200°Cまで昇温した後、10分保持した。注入口、トランスファーライン及びイオンソース温度は、200°C、200°C及び230°Cに設定した。注入法はスプリット (スプリット比1:20)、キャリアガスにはヘリウム (2 mL/分) を用いた。イオン化法は電子イオン化 (EI) 法、イオン化電圧は70 eVとした。測定はスキャンモードで行い、測定範囲はm/z=30~300とした。

測定結果について MsMetrix 社製のGC-Analyzer を用いてデコンボリューションした後、標準品等を使用して定性解析した。

C. 研究結果及び考察

1. GC-MS/MS条件

TPDI-d₁₇及びDIBP-d₄は重水素化されていないものよりも少し保持時間が早く検出され、最適化した条件でSRM分析を実施し、検量線を作成したところ、定量性に問題はなかった。定量下限値については、昨年度と同様に各化合物の検量線の最下限値 (1 ng/mL) を実試料濃度換算した値とした。具体的には、

0.020 µg/gとした。

2. 分析法の改良

昨年度⁵⁾と同じ実試料 (No.1及びNo.11) を用いた添加回収試験を実施した。なお、No.11はTPDIが検出されていることから、TPDIの回収率試験はNo.1のみで実施した。各試料に低濃度 (2 µg/g) 及び高濃度 (20 µg/g) となるように各測定化合物を添加した (n=3)。回収率試験の結果を表4に示した。

昨年度、TPDIについては、No.1の低濃度で回収率が200%を越え、高濃度でも148%と非常に高い値を示した⁵⁾。それに対して、TPDI-d₁₇を内部標準物質に使用したところ、低濃度で84%、高濃度で89%と良好な回収率を得ることができた。また、その変動係数についても、昨年度は9%を越えていたが、2.4%以下と再現性についても改善が認められた。

DIBP及びDBPについて、昨年度はどちらの化合物もすべての試験条件で回収率が110%を越えていた⁵⁾。今年度、DIBP-d₄を用いたことにより、回収率は78~90%と高回収率を示すことが無く、マトリックス効果の改善が認められた。また、昨年度はNo.1の低濃度で変動係数が10%を示していたが、今年度は5%以下となり、再現性についても改善が認められた。

以上から、昨年度に高回収率が認められた化合物のうち、TPDI、DIBP及びDBPについて、内部標準物質にTPDI-d₁₇及びDIBP-d₄を用いることでマトリックス効果の影響を受けずに測定できることが確認でき、分析法が改良できた。

3. 再測定

昨年度、TPDI及びDBPを検出した試料について、本年度に改良した分析法を用いて再測定を行った。その結果を表5に示した。

TPDIの測定結果について、No.2、3及び8は昨年度にDEP-d₄を内部標準物質に用いた場合とほとんど差は無かった。一方、No.6及び7ではTPDI-d₁₇を用いた場合の方が、昨年度の8割程度の濃度を示しており、マトリック

ス効果の改善によるものと考えられた。また、DBPについても、DIBP-d₄を内部標準物質に用いた方が、1割ほど濃度が低い値を示した。試料によって、再測定前後で濃度に差が認められるのは、塗料等に使用されている樹脂成分などによるマトリックス効果の違いに起因するものと考えられた。

4. HS-GC/MS によるスクリーニング分析

HS分析により得られた各試料のクロマトグラムを図2に、検出されたピークの解析結果を表6にそれぞれ示した。各試料から複数のピークが検出され、そのいくつかは標準品によって同定することができた。また、それ以外にピークが大きく、NISTライブラリーにて一致度の高いものを表に示した。

アセトンや、イソプロピルアルコール及びブタノール等のアルコール類で検出頻度が高い傾向を示した。また、室内濃度指針値策定物質としては、エチルベンゼン、トルエン及びキシレンが検出された。通常、エチルベンゼンはキシレンの不純物として存在する⁶⁾とされており、それらが同じ試料から検出された場合が多かった。なお、今回はスクリーニング分析のため定量しておらず、その含有量は不明であるが、これらの化合物のピークはアルコール類等に比べると相対的に小さい場合が多く、エチルベンゼンのピークがクロマト上で相対的に大きかった試料No.6については、製品に低VOC塗料との記載があった。

D. 結論

昨年度、水性塗料や水性ワックスに含まれる、室内濃度指針値の改定及び新規策定の候補物質に挙げられている化合物や、フタル酸エステル類及び2E1Hを生成する可能性のある可塑剤類等23種類の化合物の分析法を開発したが、一部の化合物でマトリックス効果による高回収率が認められた。そのうち、TPDI、DIBP及びDBPについて、内部標準物質をTPDI-d₁₇及びDIBP-d₄に変更し、マトリックス効果が軽減できるかどうか検討した。その結果、

回収率の大幅な改善が認められ、再現性も良好な値を示し、分析法が改良できた。そこで、実試料を再測定したところ、一部試料では改良法で濃度が低い傾向を示した。再測定前後で濃度に差が認められるのは、塗料等に使用されている樹脂成分などによるマトリックス効果の違いに起因するものと考えられた。また、HS-GC/MS分析によるスクリーニング分析により、測定対象化合物以外の物質についての情報を得ることができた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawakami T., Isama K., Ikarashi Y., Jinno H.: Evaluation of the sensitization potential of volatile organic compounds (VOCs) and semi-volatile organic compounds (SVOCs) using the direct peptide reactivity assay (DPRA), *J. Toxicol. Sci.*, 45, 725-735, 2020.
- 2) Kawakami T., Isama K., Jinno H.: Skin transferability of phthalic acid ester plasticizers and other plasticizers using model polyvinyl chloride sheets, *J. Environ. Sci. Health Part A*, 55, 1163-72, 2020.

2. 学会発表

- 1) 森葉子・青木明・岡本誉士典・埴岡伸光・香川(田中)聡子・田原麻衣子・河上強志・酒井信夫・神野透人
2-Ethyl-1-hexanol 含有エステルの加水分解性評価に関する研究, フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー(2020.9)
- 2) 河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明 家庭用芳香・消臭・脱臭剤に使用されている第四級アンモニウム系化合物の実態調査, 第57回全国衛生化学技術協議会年会(2020.11)
- 3) 香川(田中)聡子・斎藤育江・酒井信夫・河上強志・田原麻衣子・上村仁・千葉真弘・大貫文・大泉詩織・三浦伸彦・河村伊久雄・五十嵐良明・埴岡伸光・神野透

人，室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価（2020.12）

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000141174.pdf>

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

- 3) 第 20 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 資料 1-1, 室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質の初期暴露評価・初期リスク評価の結果について（2016.10.26）

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000141173.pdf>

G. 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 化学物質安全対策室: 室内濃度指針値一覧,
<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/situnai/hyou.html>
- 2) 第 20 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 資料 1-2, 指針値の見直し候補となる揮発性有機化合物について（案）（2016.10.26）

- 4) 河上強志・田原麻衣子: 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

- 5) 河上強志・田原麻衣子: 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

- 6) 製品評価技術基盤機構: 化学物質の初期リスク評価書 キシレン,
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/063riskdoc.pdf

表1. 試料一覧

試料タイプ	本年度対象	試料番号	製造国	成分	用途	その他
水性塗料		No.1	不明	合成樹脂(アクリル)・顔料・水	屋内壁用(木部・ビニルクロス・コンクリート・プラスチックボード)、屋内木部(床を除く)	
	○	No.2	不明	顔料・合成樹脂(アクリル)・水	屋内の木材、紙、金属など	
	○	No.3	不明	合成樹脂(アクリル・シリコン)、顔料、防カビ剤、水	屋内外の木部・木製製品、鉄部、鉄製製品、コンクリート・モルタル壁、サイディング(セラミック系は除く)、フロック剤	つやあり
		No.4	中国	合成樹脂(アクリル)・顔料・防カビ剤・水	発泡スチロール、プラスチック(硬質塩ビ、アクリル、ABS)*PE、PPなどは除く	低臭タイプ(ペンタイプ)
	○	No.5	日本	合成樹脂(アクリル・ウレタン)、顔料、水	装飾目的で木、紙、プラスチック(アクリル等)、布製の上靴、Tシャツ等	
	○	No.6	日本	合成樹脂(アクリル)・顔料・水・防カビ剤	手作り家具、建具・木工品、工作品等の木部(高級家具を除く)、無垢木材床(フローリングを除く)	無鉛塗料
	○	No.7	不明	合成樹脂(アクリル)・顔料・水	リビング・寝室・子ども部屋などの室内壁や天井(壁紙・ビニル製壁紙、窓枠などの木部)、和室	低VOC塗料(VOC0.1%以下)
	○	No.8	不明	合成樹脂(アクリル)・顔料・水・防カビ剤	壁や天井(しつくい、京壁・土壁・砂壁・繊維壁・コンクリート・モルタル)、浴室・キッチン・洗面所・トイレなどの壁や天井	無鉛塗料
	○	No.9	不明	合成樹脂(アクリル)・顔料・防カビ剤・水	屋内外の木部や鉄部、コンクリート壁・モルタル、浴室、ビニルクロス壁紙、サイディング(セラミック系は除く)、家具、インテリア品、ウッドクラフト、ベンチ、ドア	シックハウス対応環境保護塗料
	○	No.10	日本	合成樹脂(アクリル)・有機溶剤・水	鉄部、木部、コンクリート、プラスチック(アクリル、ABS、スチレン樹脂に可)	
	○	No.11	不明	合成樹脂(アクリル樹脂・ウレタン樹脂)・水	門扉・フェンス・鉄サッシ、鉄階段・鉄部・羽目板・雨戸・戸袋・木製品、合板・屋外木部、屋内木部(床を除く)、トタン屋根・下見トタン・トタン・内壁・浴室・台所の壁や天井・外壁・コンクリート・モルタル・フロック・スタッコ・かわら・スレート	
	○	No.12	不明	合成樹脂(弾性特殊アクリル樹脂)・グリコール系溶剤・水	鉄、木工品、プラスチック(スチロール、ABS、硬質塩ビ、アクリル)、発泡スチロール、コンクリート、ガラスなど	エアゾール(DME)
	水性ワックス		No.11	不明	合成樹脂(アクリル樹脂・ウレタン樹脂)・水	フローリング床(樹脂塗された木製の床)、ビニル製の床
		No.12	不明	合成樹脂(弾性特殊アクリル樹脂)・グリコール系溶剤・水	フローリング床・ニス塗りの合板床	除菌剤(クリシン系消毒剤)
合成洗剤		No.13	日本	界面活性剤(2%、ポリオキエチレンアルキルエーテル)、溶剤、アルカリ剤	フローリング床(樹脂塗された木製の床)、クッションフロア等のビニル製のシート床やタイル床、天然石等の石質床の洗浄、ワックスの剥離	

表2. 測定対象化合物一覧

化合物	略称	CASRN.	化学式	分子量	入手先 ^a
Dibutyl phthalate	DBP	84-74-2	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.4	K
Diisobutyl phthalate	DIBP	84-69-5	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.4	K
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	TPDI	6846-50-0	C ₁₆ H ₃₀ O ₄	286.4	T

^a K: 関東化学, T: 東京化成工業

表3. 測定対象化合物のGC-MS/MS条件

化合物	保持時間(分)	Q ₁ [m/z]	Q ₃ [m/z]	CE(V)	内部標準物質
TPDI	8.96	71	43	6	TPDI-d ₁₇
DIBP	10.83	149	121	12	DIBP-d ₄
DBP	11.55	149	121	12	DIBP-d ₄
TPDI-d ₁₇ ^b	8.89	78	50	6	
DIBP-d ₄ ^b	10.82	153	121	12	

^a Q₁: プリカーサーイオン, Q₃: プロダクトイオン, CE: コリジョンエネルギー

^b 内部標準物質

表4. 実試料(No.1及びNo.11)による各化合物の回収率(n=3) ^a

化合物	No.1				No.11			
	Low		High		Low		High	
	Rec(%)	CV(%)	Rec(%)	CV(%)	Rec(%)	CV(%)	Rec(%)	CV(%)
TPDI	84	2.4	89	2.2	^b	-	-	-
DIBP	80	3.9	85	4.2	90	8.8	85	3.2
DBP	78	4.7	87	1.5	89	4.1	103	2.3

^a Low: 2 µg/g, High: 20 µg/g

^b -: 未計算

表5. 再測定結果^a

Sample No.	TPDI		DBP	
	TPDI-d ₁₇	DEP-d ₄	DIBP-d ₄	DEP-d ₄
NO.2	100	99	^b	-
NO.3	36000	35000	-	-
NO.5	41	33	-	-
NO.6	8700	11000	-	-
NO.7	27000	32000	-	-
NO.8	110	110	-	-
NO.9	100	110	-	-
NO.10	-	-	8400	9000
NO.11	14	34	-	-

^a DEP-d₄は昨年度のデータ

^b 定量下限値以下(0.020 µg/g)

表6. HS-GC/MS分析により試料から検出されたピーク

Sample No.	Peak No.	保持時間(分)	同定方法 ^a	化合物名	CAS RN.
NO.1	Peak 1	7.10	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	7.51	Std	Isopropyl alcohol	67-63-0
	Peak 3	15.02	Std	1-Butanol	71-36-3
	Peak 4	16.00	Library	Methyl methacrylate	80-62-6
	Peak 5	18.46	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 6	20.52	Library	Butyl acetate	123-86-4
	Peak 7	22.48	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 8	22.54	Library	<i>n</i> -Butyl ether	142-96-1
	Peak 9	23.81	Library	Propionic acid butyl ester	590-01-2
	Peak 10	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
NO.2	Peak 1	7.18	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	7.60	Std	Isopropyl alcohol	67-63-0
	Peak 3	18.47	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 4	22.48	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 5	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 6	23.61	Std	<i>o</i> -Xylene	95-47-6
	Peak 7	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 8	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 9	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
No.3	Peak 1	7.20	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	7.60	Std	Isopropyl alcohol	67-63-0
	Peak 3	9.50	Library	Isobutyl aldehyde	78-84-2
	Peak 4	18.47	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 5	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 6	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 7	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
No.4	Peak 1	6.20	Std	Ethanol	64-17-5
	Peak 2	7.60	Std	Isopropyl Alcohol	67-63-0
	Peak 3	8.65	Library	<i>tert</i> -Butyl alcohol	75-65-0
	Peak 4	15.05	Std	1-Butanol	71-36-3
	Peak 5	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
NO.5	Peak 1	7.16	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	8.63	Library	<i>tert</i> -Butyl alcohol	75-65-0
	Peak 3	11.4	Library	Trimethylsilanol	1066-40-6
	Peak 4	18.47	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 5	22.48	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 6	22.54	Library	<i>n</i> -Butyl ether	142-96-1
	Peak 7	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 8	23.61	Std	<i>o</i> -Xylene	95-47-6
	Peak 9	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 10	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 11	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
NO.6	Peak 1	7.16	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	8.63	Library	<i>tert</i> -Butyl alcohol	75-65-0
	Peak 3	18.46	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 4	22.48	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 5	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 6	23.61	Std	<i>o</i> -Xylene	95-47-6
	Peak 7	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 8	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 9	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4

^a Std: 標準品による同定 Library: NISTライブラリーによる検索のみ

表6. HS-GC/MS分析により試料から検出されたピーク(続き)

Sample	Peak No.	保持時間(分)	同定方法 ^a	化合物名	CAS RN.
NO.7	Peak 1	7.60	Std	Isopropyl alcohol	67-63-0
	Peak 2	9.48	Library	Isobutyl aldehyde	78-84-2
	Peak 3	14.81	Library	Methyl isobutylate	547-63-7
	Peak 4	16.03	Library	Methyl methacrylate	80-62-6
	Peak 5	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 6	24.84	Library	Octamethyl cyclotetrasiloxane	556-67-2
	Peak 7	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 8	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 9	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
No.8	Peak 1	7.10	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	8.57	Library	<i>tert</i> -Butyl alcohol	75-65-0
	Peak 3	15.03	Std	1-Butanol	71-36-3
	Peak 4	18.47	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 5	22.22	Std	Chlorobenzene	108-90-7
	Peak 6	22.49	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 7	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 8	23.61	Std	<i>o</i> -Xylene	95-47-6
	Peak 9	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 10	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 11	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
No.9	Peak 1	7.16	Std	Acetone	67-64-1
	Peak 2	8.63	Library	<i>tert</i> -Butyl alcohol	75-65-0
	Peak 3	15.05	Std	1-Butanol	71-36-3
	Peak 4	18.47	Std	Toluene	108-88-3
	Peak 5	22.22	Std	Chlorobenzene	108-90-7
	Peak 6	22.49	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 7	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 8	23.61	Std	<i>o</i> -Xylene	95-47-6
	Peak 9	26.64	Std	2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7
	Peak 10	34.18	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
	Peak 11	34.56	Std	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4
No.11	Peak 1	7.60	Std	Isopropyl alcohol	67-63-0
	Peak 2	11.08	Library	Butanal	123-72-8
	Peak 3	14.80	Library	Methyl isobutyrate	547-63-7
	Peak 4	15.05	Std	1-Butanol	71-36-3
	Peak 5	16.03	Library	Methyl methacrylate	80-62-6
	Peak 6	20.52	Library	Butyl acetate	123-86-4
	Peak 7	22.48	Std	Ethylbenzene	100-41-4
	Peak 8	22.54	Library	<i>n</i> -Butyl ether	142-96-1
	Peak 9	22.78	Std	<i>m,p</i> -Xylene	108-38-3/106-42-3
	Peak 10	23.81	Library	Propionic acid butyl ester	590-01-2
	Peak 11	24.54	Library	1-(2-Chloroethoxy) butane	10503-96-5
	Peak 12	26.34	Library	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	11-90-0

^a Std: 標準品による同定 Library: NISTライブラリーによる検索のみ

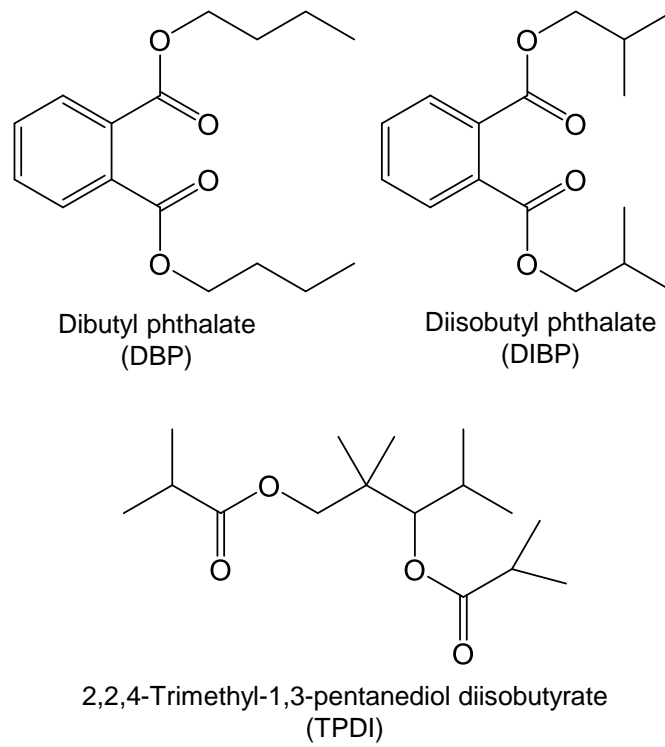
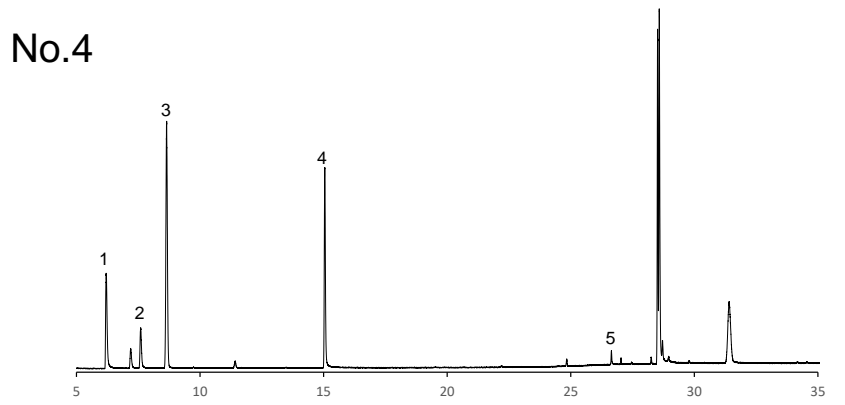
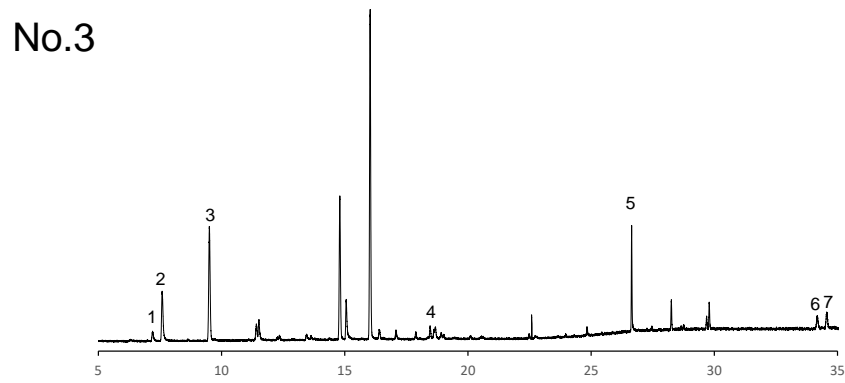
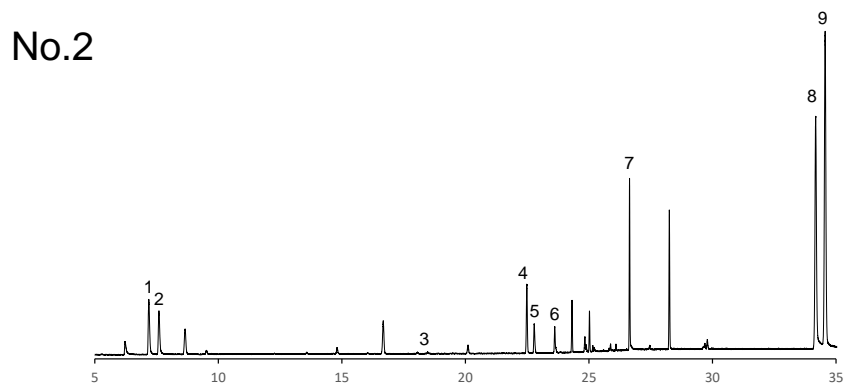
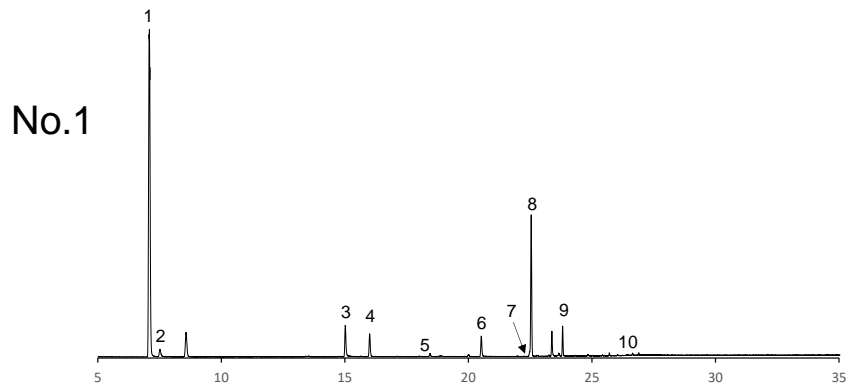


図1. 測定対象化合物の化学構造式



保持時間(分)

図2. HS-GC/MSで得られたマスクロマトグラム (番号は表6参照)

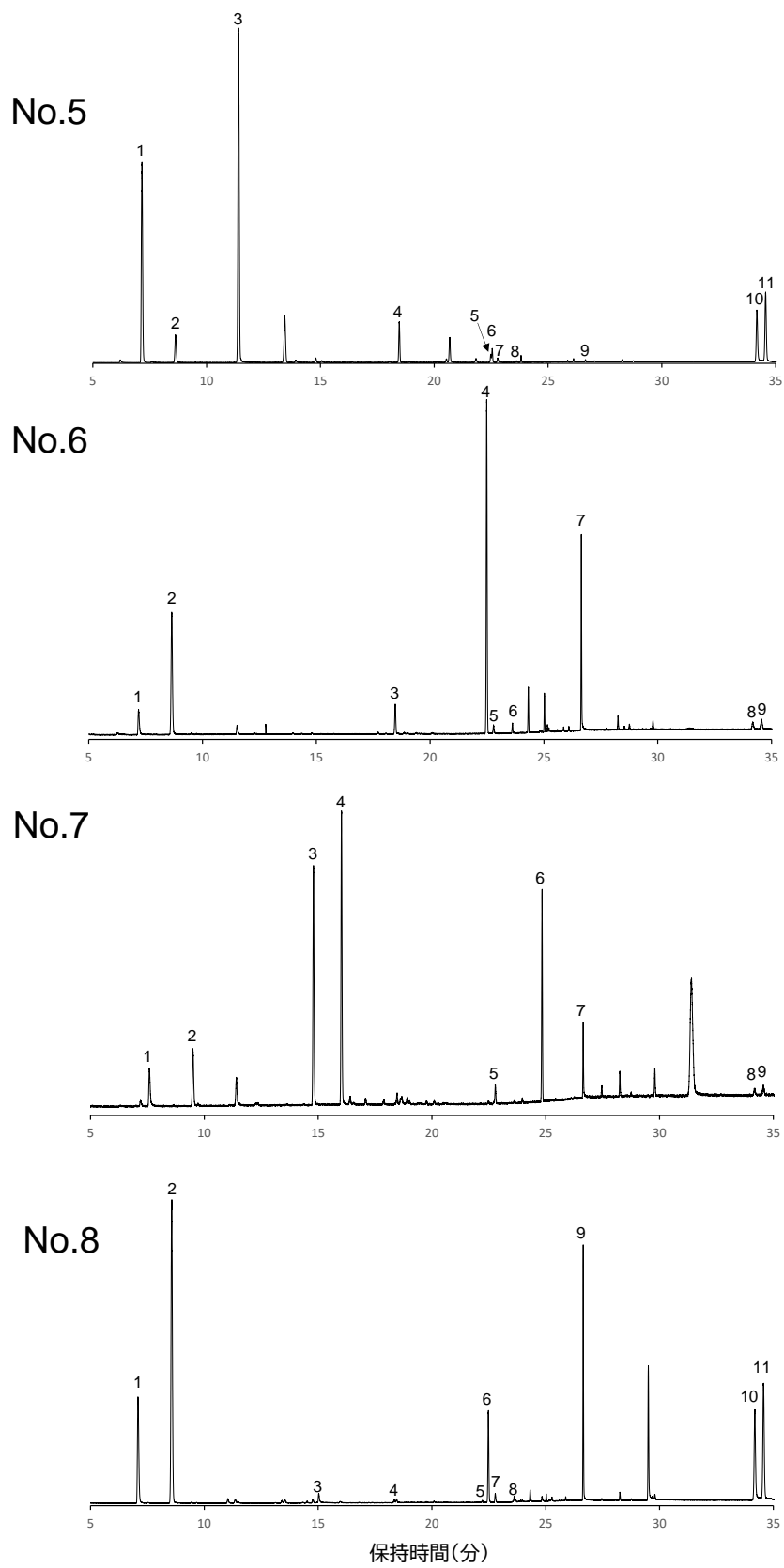
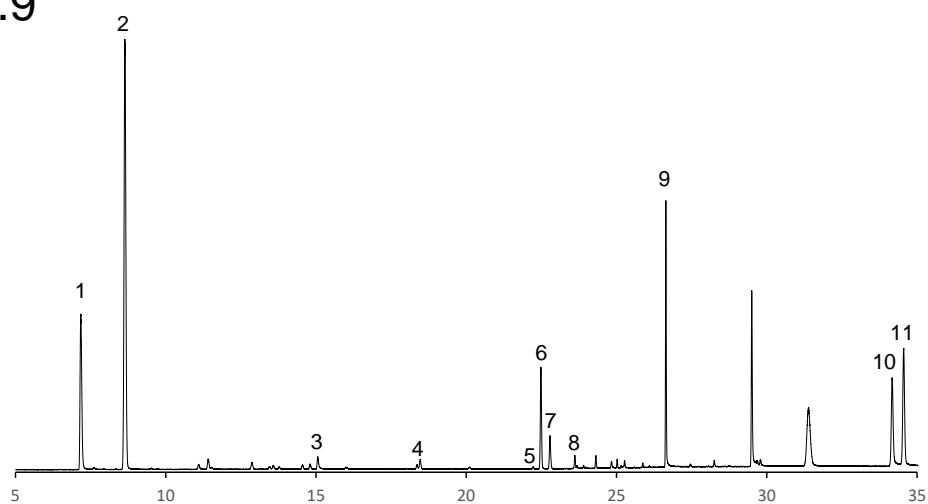
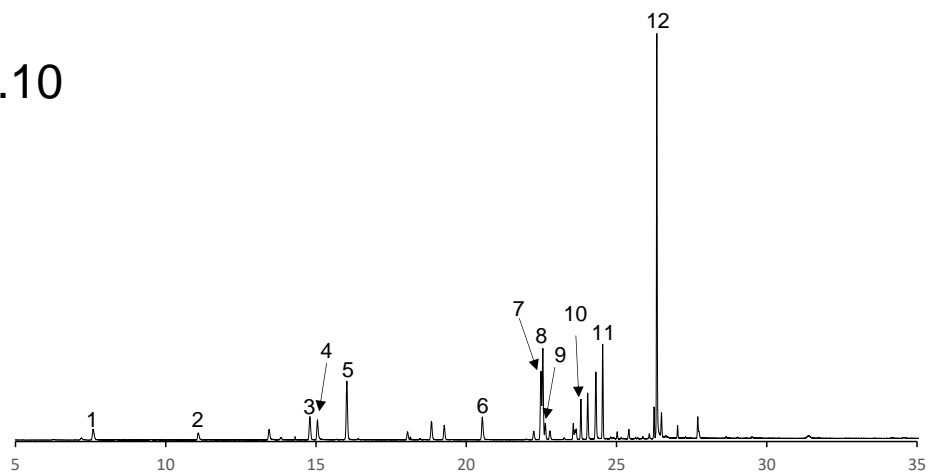


図2. HS-GC/MSで得られたマスクロマトグラム (番号は表6参照) (続き)

No.9



No.10



保持時間(分)

図2. HS-GC/MSで得られたマスクロマトグラム (番号は表6参照) (続き)

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

定量的リスク評価：

家庭用品放散試験データの Deconvolution 解析による放散化学物質の探索

研究分担者 神野 透人 名城大学薬学部 教授

研究要旨: 本研究では、市販の壁紙 18 製品について、超小型チャンバー μ -CTE を用いて実施した放散試験データをもとに、デコンボリューション解析により、製品から放散される可能性のある化学物質の探索を行った。その結果、室内濃度指針値が定められている Toluene や Styrene の他に、既にシックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会で初期リスク評価が行われた 2-Ethyl-1-hexanol やグリコールエーテル類、さらには、2-Ethyl-1-hexanol の生成源ともなり得る 2-Ethylhexyl Acrylate の放散が認められる製品も存在した。このように、クロマトグラムデータのデコンボリューション解析は、定量の Target としたものの以外の放散化合物について、半定量的な情報を取得できる有用なアプローチであると考えられる。

研究協力者: 酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)、河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所)、大嶋 直浩 (国立医薬品食品衛生研究所)、田原 麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所)、香川(田中) 聡子 (横浜薬科大学)、岡本 誉士典 (名城大学薬学部)、青木 明 (名城大学薬学部)、森 葉子 (名城大学薬学部)

A. 目的

第 20 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会において、室内空気質の全国調査において比較的高濃度、あるいは高頻度で検出された揮発性有機化合物、すなわち、2-Ethyl-1-hexanol、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate をはじめとする 11 化合物について初期曝露評価・初期リスク評価の結果が提示された。これらの初期リスク評価化合物については、今後、詳細な実

態調査、すなわち詳細曝露評価を実施し、指針値策定の必要性について議論を進めていく必要がある。また、あらかじめ、これらの化学物質の室内における発生源を特定しておくことによって、効果的な低減策を講じることが可能になると考えられる。このような観点から、国立医薬品食品衛生研究所の酒井らは、 μ -CTE と呼ばれる超小型チャンバーを用いて、さまざまな家庭用品から放散される化学物質の定量的な評価を進めている。本研究では、放散試験で得られる GC/MS データを有効に活用して、室内環境から検出される可能性のある化学物質を広く探索する目的で、既存データのデコンボリューション解析を実施した。

B. 実験方法

国立医薬品食品衛生研究所から提供された放散試験の GC/MS データについて、Analyzer Pro ver. 6.0.0.246 を用いてデコンボ

リューション解析を行った。主な解析パラメーターは以下の通りである。

Area Threshold:	500
Height Threshold:	0.1%
Width Threshold:	0.02 min
Fronting:	0%
Tailing:	0%
Signal to Noise:	5
Scan Window:	3
Resolution:	Minimum
Smoothing:	3

マススペクトルライブラリーには、NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library (NIST 17) を用いた。

C. 結果と考察

18 製品の壁紙から放散される揮発性有機化合物について、Deconvolution 解析を行った結果を表に示した。

Toluene-d8 換算値として表した各 Component の放散量の総和でみると、最も放散速度が大きいのはビニールクロス R2-12 (78 µg/h) であり、次いで R2-16 (56 µg/h)、R2-15 (34 µg/h)、R2-17 (32 µg/h) の順で、いずれもビニールクロスであった。

一方、各 Component でみると、1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol (19 µg/h、R2-12)、Propylene Glycol (18 µg/h)、2-Ethyl-1-hexanol (14 µg/h、R2-17; 13 µg/h、R2-3) などが比較的大きい放散速度を示す揮発性有機化合物として同定された。資料 R2-3 はシールタイプの織物クロスであり、2-Ethyl-1-hexanol がシール部分に由来する可能性も考えられる。

D. まとめ

市販の壁紙 18 製品について、超小型チャンバー µ-CTE を用いて実施した放散試験データをもとに、Deconvolution 解析により、製

品から放散される可能性のある化学物質の探索を行った。その結果、シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会で初期リスク評価が行われた 2-Ethyl-1-hexanol や Propylene Glycol の放散が認められる製品を見出した。このように、クロマトグラムデータの Deconvolution 解析は、定量の Target としたもの以外の放散化合物について、半定量的な情報を取得できる有用なアプローチであると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

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. *Int J Hyg Environ Health*. 225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).
- 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 50, 906-912 (2020).
- 3) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.*, 13, 1-5 (2020).

学会発表

- 1) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
- 2) 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦,

- 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 礒部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第47回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020年6月
- 3) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 礒部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の Ca²⁺およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020年9月
- 4) 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 礒部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020年9月
- 5) 香川(田中)聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020年室内環境学会学術大会, 郡山, 2020年12月
- 6) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 礒部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人, フェルラ酸メチルによる TRPA 1 活性化の種差に関する研究: 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 7) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川(田中)聡子: 空気試験法: 揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取(アクティブ法) - 溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規), 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 8) 金井智久, 中森俊輔, 平岡恵美, 白畑辰弥, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: Nuphar alkaloid の立体構造による TRPV1 活性化能の活性相関, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 9) 古田貴大, 上野朱璃, 川端雄資, 宇津木貴子, 白畑辰弥, 中森俊輔, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林 義典: TRPV1 構造活性相関解明に向けた7位-Evodiamine 誘導体の不斉合成研究, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 著書
- 1) 神野透人, 香川(田中)聡子, 遠藤 治, 斎藤育江, 酒井信夫, 鳥羽 陽, 中島大介, 空気試験法 有機物質 揮発性有機化合物 捕集剤による乾式採取法(アクティブ法) - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 (2021)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- | | |
|--------|--|
| 特許取得 | |
| なし | |
| 実用新案登録 | |
| なし | |

表 Deconvolution 解析により暫定的に同定された主な化合物

Sample ID	Major Components	Emission Rate (ng Toluene-d8/h)	Emission Rate: Sum of Components (ng Toluene-d8/h)
R2 - 1 - 1	Dodecane Decane	588 244	2313
R2 - 1 - 2	Dodecane	518	2040
R2 - 2 - 1	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	370	813
R2 - 2 - 2	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	326	701
R2 - 3 - 1	1-Hexanol, 2-ethyl-	12321	16917
R2 - 3 - 2	1-Hexanol, 2-ethyl-	12679	17453
R2 - 4 - 1	Decane	632	1814
R2 - 4 - 2	Decane	697	1880
R2 - 5 - 1	1-Hexanol, 2-ethyl- 2-Ethylhexyl acrylate Decane 1-Butanol Ethyl Acetate Acetic acid, 2-ethylhexyl ester 3-Cyclohexene-1-methanol, 2,4-trimethyl-, (R)- Octane	1671 1105 463 436 405 291 247 203	6140
R2 - 5 - 2	1-Hexanol, 2-ethyl- 2-Ethylhexyl acrylate Decane 1-Butanol Acetic acid, 2-ethylhexyl ester Ethyl Acetate 3-Cyclohexene-1-methanol, 2,4-trimethyl-, (R)- Formic acid, 2-ethylhexyl ester	1604 1361 466 332 320 316 286 214	6234
R2 - 6 - 1	(S)-(+)-1,2-Propanediol Hexanal	17945	26817
R2 - 6 - 2	(S)-(+)-1,2-Propanediol Hexanal	17597	26357
R2 - 7 - 1	Propanoic acid, 2-methyl-, 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl ester Propanoic acid, 2-methyl-, 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl ester Dodecane	1555 1280 276	3919
R2 - 7 - 2	Propanoic acid, 2-methyl-, 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl ester Propanoic acid, 2-methyl-, 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl ester Dodecane	1439 1179 265	3640
R2 - 8 - 1	None		936
R2 - 8 - 2	None		988
R2 - 9 - 1	Dodecane Decane	871 704	3800
R2 - 9 - 2	Dodecane Decane	799 658	3484
R2 - 10 - 1	Decane 1-Hexanol, 2-ethyl- Dodecane	1241 363 268	4615
R2 - 10 - 2	Decane	1208	4470

表 Deconvolution 解析により暫定的に同定された主な化合物 (続き)

	1-Hexanol, 2-ethyl-	341	
	Dodecane	238	
R2 - 11 - 1	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	7750	17633
	Ethanol, 1-(2-butoxyethoxy)-	2252	
R2 - 11 - 2	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	8056	18531
	Ethanol, 1-(2-butoxyethoxy)-	2403	
R2 - 12 - 1	2-Propanol, 1-(2-methoxypropoxy)-	19120	79089
	2-Propanol, 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-	8066	
	2-Propanol, 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-	7301	
	Undecane	5642	
	Dodecane	4364	
	Decane	2111	
	1-Hexanol, 2-ethyl-	1685	
	UNKNOWN	1604	
	UNKNOWN	1460	
	Undecane, 2,6-dimethyl-	1416	
R2 - 12 - 2	2-Propanol, 1-(2-methoxypropoxy)-	18990	77745
	2-Propanol, 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-	8155	
	2-Propanol, 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-	7597	
	Undecane	5381	
	Dodecane	4345	
	Decane	1851	
	1-Hexanol, 2-ethyl-	1705	
	UNKNOWN	1591	
	Undecane, 2,6-dimethyl-	1424	
	UNKNOWN	1372	
R2 - 13 - 1	Decane	1699	7790
	Dodecane	539	
	UNKNOWN	246	
	Tetradecane	220	
	UNKNOWN	205	
R2 - 13 - 2	Decane	1621	7206
	Dodecane	476	
	UNKNOWN	231	
R2 - 14 - 1	1-Hexanol, 2-ethyl-	1160	4271
	Toluene	398	
	Phosphonic acid, (p-hydroxyphenyl)-	217	
R2 - 14 - 2	1-Hexanol, 2-ethyl-	1213	5030
	Toluene	486	
	Phosphonic acid, (p-hydroxyphenyl)-	306	
	Decane	233	
R2 - 15 - 1	Decane	4617	34359
	UNKNOWN	3168	
	Heptane, 3-ethyl-2-methyl-	2428	
	Nonane, 3-methyl-	1785	
	Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-	1591	
	Cyclohexane, 1,2-diethyl-, cis-	1247	
R2 - 15 - 2	Decane	4507	33788
	UNKNOWN	2900	
	Heptane, 3-ethyl-2-methyl-	2342	

表 Deconvolution 解析により暫定的に同定された主な化合物 (続き)

	Nonane, 3-methyl-	1737	
	Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-	1583	
	Cyclohexane, 1,2-diethyl-, cis-	1328	
R2 - 16 - 1	Decane	9937	58242
	1-Butanol	6801	
	UNKNOWN	4062	
	Nonane, 3-methyl-	3459	
	Cyclohexane, 1-methyl-3-propyl-	3018	
	Heptane, 3-ethyl-2-methyl-	2554	
	Cyclohexane, 1,2-diethyl-, cis-	1741	
	Cyclooctane, cyclohexyl-	1596	
	Octane, 3,6-dimethyl-	1572	
	1-Hexanol, 2-ethyl-	1493	
	Octane, 4-ethyl-	1472	
	UNKNOWN	1276	
R2 - 16 - 2	Decane	9273	54025
	1-Butanol	6330	
	UNKNOWN	4064	
	Nonane, 3-methyl-	3209	
	Cyclohexane, 1-methyl-3-propyl-	2706	
	Heptane, 3-ethyl-2-methyl-	2299	
	Octane, 3,6-dimethyl-	1552	
	Cyclohexane, 1,2-diethyl-, cis-	1550	
	Cyclooctanemethanol	1515	
	1-Hexanol, 2-ethyl-	1402	
	Octane, 4-ethyl-	1312	
R2 - 17 - 1	1-Hexanol, 2-ethyl-	14361	31522
	1-Butanol	9662	
	Decane	1837	
R2 - 17 - 2	1-Hexanol, 2-ethyl-	14400	31921
	1-Butanol	9952	
	Decane	1888	
R2 - 18 - 1	Tetradecane	1320	14739
	Pentadecane	1111	
	Hexadecane	962	
	UNKNOWN	596	
	Dodecane, 2,7,10-trimethyl-	570	
	1-Hexanol, 2-ethyl-	396	
	UNKNOWN	389	
	Tetradecane, 3-methyl-	303	
	Decane	260	
	UNKNOWN	253	
	Tridecane	252	
	Hexadecane	243	
	UNKNOWN	228	
	UNKNOWN	224	
	UNKNOWN	201	
R2 - 18 - 2	Tetradecane	1447	15925
	Pentadecane	1193	
	Hexadecane	1030	

表 Deconvolution 解析により暫定的に同定された主な化合物 (続き)

<u>UNKNOWN</u>	647
Hexadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-	623
<u>UNKNOWN</u>	429
1-Hexanol, 2-ethyl-	425
Tetradecane, 3-methyl-	324
Decane	291
Tridecane	280
<u>UNKNOWN</u>	262
<u>UNKNOWN</u>	257
Hexadecane	250
<u>UNKNOWN</u>	240
Tridecane, 3-methyl-	221
<u>UNKNOWN</u>	216
Hexadecane, 7-methyl-	210
<u>UNKNOWN</u>	204

令和2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。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、ベンゼンとベンゾチアゾール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。

ハザード情報に関しては、初期リスク評価で選定され、室内濃度指針値の策定を保留している 2-エチル-1-ヘキサノール、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (TMPD-MIB)、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TMPD-DIB)、また既存指針値 6 物質として、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、アセトアルデヒド、クロルピリホス、テトラデカンに関する急性影響と慢性影響のキー研究を調査した。TMPD-MIB 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。これらの 9 物質による慢性影響に関して、2-エチル-1-ヘキサノールについては、保留中の室内濃度指針値を再検討できる可能性が示唆された。また、既存指針値 6 物質のうち、アセトアルデヒド、クロルピリホス、テトラデカンについては、新たな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。

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。

2020 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の指針値見直しに利用可能となるものである。

2020 年度の調査対象物質は、新規 3 物質として、2-エチル-1-ヘキサノール（CAS 104-76-7）、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate（TexanolTM, TMPD-MIB、CAS 25265-77-4）、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate（TXIBTM, TMPD-DIB、CAS 6846-50-0）、また既存指針値 6 物質として、ホルムアルデヒド（CAS 50-00-0）、トルエン（CAS 108-88-3）、キシレン（CAS 1330-20-7）、アセトアルデヒド（CAS 75-07-0）、クロルピリホス（CAS 2921-88-2）、テトラデカン（CAS 629-59-4）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おこなうものであり、特定の個人のプライバシーに係わるような情報を取り扱うものではない。資料の収集・整理にあたっては、公平な立場をとり、事実のみにもとづいて行う。本研究は、動物実験および個人情報を扱うものではなく、研究倫理委員会などに諮る必要のある案件ではないと判断している。

C. 研究結果及び考察

C.1 諸外国の室内空気質規制

世界保健機関 (WHO) の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。

2020 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、ベンゼンについて、複数の職業性曝露の疫学調査より、 0.02 mg/m^3 の濃度で 4×10^{-5} の骨髄性白血病の過剰発がんリスク (AGS, 2012; Roller et al., 2006,) であることから、職業性曝露を一般環境曝露に換算するため 5.7 の係数を適用 ($20 \text{ m}^3\text{d}^{-1}/10 \text{ m}^3\text{d}^{-1} \times 7\text{d}/5\text{d} \times 52\text{w}/48\text{w} \times 75\text{a}/40\text{a}$) し、 1×10^{-6} の過剰発がんリスクで約 $0.1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ を指針値として算出している。 1×10^{-5} の過剰発がんリスクでは約 $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ となる。またドイツ連邦環境庁は、ベンゾチアゾールの指針値 I として $15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (暫定値) を設定した。この値は、マウスの実験における刺激影響による 235.4 mg/m^3 の RD_{50}

(Ginsberg G et al., 2011) に対して、不確実係数 (種差 40、個体差 20) を適用して $294 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ を導出し、さらに刺激影響が出現しないように考慮するための係数として 20 を適用して $15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (暫定値) を指針値 I としている。

フランス環境労働衛生安全庁 (ANSES) とカナダ保健省では、2020 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。

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、2019 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。アクリル系接着剤や塗料等に使用される可能性を有するメタクリル酸グリシジル (グリシジルメタクリレート) が 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に新規に分類された。室内環境中での検出頻度が高いアクロレインが発がん性分類 3 (ヒトに対する発がん性を分類できない) から 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に格上げとなった。同様に室内環境中での検出がみられるクロトンアルデヒドが発がん性分類 3 (ヒトに対する発がん性を分類できない) から発がん性分類 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない) に格上げとなった。

今後は、トリクロロエタン (現在、グループ 3)、ジフェニルアミン、イソホロンの発がん性分類がアップデートされる予定となっている。

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、新規 3 物質として、2-エチル-1-ヘキサノール (CAS 104-76-7)、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (Texanol™, TMPD-MIB、CAS 25265-77-4)、2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB™, TMPD-DIB、CAS 6846-50-0)、また既存指針値 6 物質として、ホルムアルデヒド (CAS 50-00-0)、トルエン (CAS 108-88-3)、キシレン (CAS 1330-20-7)、アセトアルデヒド (CAS 75-07-0)、クロルピリホス (CAS 2921-88-2)、テトラデカン (CAS 629-59-4) に関する急性影響と慢性影響のキー研究を選定した (表 2-2 2、表 2-2 3)。但し、TMPD-MIB 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

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 2-22、表 2-23）。

室内濃度指針値の策定を保留している TMPD-MIB と TMPD-DIB については、新たな知見は得られなかった。一方、2-エチル-1-ヘキサノールでは、名古屋市立大学医学部上島教授のグループから、マウスを用いた実験結果が報告されており、US EPA が 2019 年に公表した PPRTVs でキー研究として採用されている。この研究では、マウスを用いた 3 か月間の吸入曝露実験から、鼻腔の嗅上皮に対する影響をエンドポイントとして、LOAEL 116.5 mg/m³ (21.9 ppm) が得られている。この LOAEL に不確実係数を適用すると、おおよそヒトの実験で目の刺激から導出した ChRfC と同程度の値になる。従って、マウスのこの知見は、保留中の室内濃度指針値を見直す上で重要と思われる。

既存指針値 6 物質において、キシレンについては、その指標となっている慢性影響において、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。

ホルムアルデヒドについては、室内濃度指針値以降にヒトでの研究結果が複数報告されており、WHO が 2010 年に室内空気質ガイドラインを公表しているが、その値は日本の室内濃度指針値と同じである。WHO の室内空気質ガイドライン以降では、当該ガイドラインの再検討に資する新たな知見はみられなかった。

トルエンについては、近年、色覚への影響や神経行動学的影響に関して多数報告されている。しかしながら、室内濃度指針値の再検討に資する新たな知見とは言い難かった。

アセトアルデヒドについては、ラットを用いた実験結果が 2008 年に報告されており、環境省有害大気、フランス ANSES、カナダ保健省室内空気において、キー研究として採用されている。この研究では、ラットを用いた 13 週間の吸入曝露実験から、鼻腔の嗅上皮の変性をエンドポイントとして、NOAEL 90 mg/m³ (50 ppm) が得られている。従って、この研究か

ら、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

クロルピリホスについては、食品安全委員会が 2018 年に評価結果を公表しており、慢性影響に関しては、ラットの 2 年間混餌投与試験、ラットの混餌投与による 2 世代繁殖試験、マウスの強制経口投与による発生毒性試験、イヌの 1 及び 2 年間混餌投与の結果から、赤血球または脳の ChE 活性阻害をエンドポイントとした 0.1 mg/kg/day の NOAEL が報告されている。この研究からも、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

テトラデカンについては、テトラデカンを含むジェット燃料 JP-8 において、ラットを用いた実験結果が 2001 年に報告されており、ATSDR がキー研究として採用している。この研究では、ラットを用いた 6 週間の吸入曝露実験から、神経毒性（課題学習能力の低下）をエンドポイントとして、NOAEL 500 mg/m³ が得られている。この研究からも、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

以上より、2-エチル-1-ヘキサノールについては、保留中の室内濃度指針値を再検討できる可能性が示唆された。また、既存指針値 6 物質のうち、3 物質については、新たな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、今年度はベンゼンとベンゾチアゾール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。

ハザード情報に関しては、初期リスク評価で選定され、室内濃度指針値の策定を保留している 2-エチル-1-ヘキサノール、TMPD-MIB、TMPD-DIB、また既存指針値 6 物質として、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、ア

セトアルデヒド、クロルピリホス、テトラデカンに関する急性影響と慢性影響のキー研究を調査した。TMPD-MIB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。

これらの9物質による慢性影響に関して、2-エチル-1-ヘキサノールについては、保留中の室内濃度指針値を再検討できる可能性が示唆された。また、既存指針値6物質のうち、アセトアルデヒド、クロルピリホス、テトラデカンについては、新たな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。

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, 2020. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113470.
- 2) Glorennec P, Shendell DG, Rasmussen PE, Waeber R, Egeghy P, Azuma K, Pelfrène A, Le Bot B, Esteve W, Perouel G, Pernelet Joly V, Noack Y, Delannoy M, Keirsbulck M, Mandin C. Towards setting public health guidelines for chemicals in indoor settled dust? *Indoor Air* 31(1):112–115, 2021. doi: 10.1111/ina.12722.
- 3) Araki A, Azuma K, et al. Occupational

exposure limits for ethyl benzene, dimethyl terephthalate and hydrogen fluoride, and carcinogenicity and reproductive toxicant classifications. *J Occup Health*; 62(1):e12151, 2020. doi: 10.1002/1348-9585.12151.

- 4) 東 賢一. 微小粒子状物質の健康リスクに関する近年の知見と国際的な動向. *室内環境*; 23(2), 129–139, 2020.

2. 学会発表

- 1) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Sakai S. Comprehensive approach for reducing health risks due to indoor air pollutants. 32th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference, Washington D.C., USA, August 23-27, 2020.

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、ベンゼン（IRK, 2020a）とベンゾチアゾールであった（IRK, 2020b）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（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
ベンゼン (107-06-2) (2020)	複数の職業性曝露の疫学調査より、0.02 mg/m ³ の濃度で4×10 ⁻⁵ の骨髄性白血病の過剰発がんリスクであることから、職業性曝露を一般環境曝露に換算するため5.7の係数を適用（20 m ³ d ⁻¹ /10 m ³ d ⁻¹ × 7d/5d × 52w/48w × 75a/40a）	100 万分の 1 の過剰発がんリスクに対応する濃度として約 0.1 µg/m ³ 10 万分の 1 の過剰発がんリスクに対応する濃度では約 1 µg/m ³	AGS (2012), Roller et al., 2006
ベンゾチアゾール (10102-44-0) (2019)	マウスの実験における刺激影響による235.4 mg/m ³ のRD ₅₀ （Ginsberg G et al., 2011）に対して、不確実係数（種差40、個体差20）を適用して294 µg/m ³ を導出し、さらに刺激影響が出現しないように考慮するための係数として20を適用。	・指針値 I（暫定値） 15 µg/m ³	Ginsberg G et al (2011)

※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、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, 2020)。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, 2020)。

5. 国際シンポジウムやワークショップ

フランス環境労働衛生安全庁 (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 は、室内ダスト中化学物質のガイドラインとして、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いる。本ワークショップでの議論の内容が、国際雑誌「Indoor Air」に原著論文として 2020年10月に電子出版された (Glorennec et al., 2020)。

6. 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 (2019 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、メタクリル酸グリシジルが発がん性分類 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に分類された。その他、アクロレインがグループ 3 (ヒトに対する発がん性を分類できない) からグループ 2A に格上げされた。クロトンアルデヒドはグループ 3 から 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない) に格上げとなっている。今後、トリクロロエタン、ジフェニルアミン、イソホロンが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 (2019 年度以降)

物質	改正前	改正または新設	発表時期	Monographs
メタクリル酸グリシジル	—	2A	2019年11月	Vol. 125
アクロレイン	3 (1995年)	2A	2020年10月	Vol. 128
クロトンアルデヒド	3 (1995年)	2B	2020年10月	Vol. 128
トリクロロエタン	3 (1999年)	検討予定	2021年10月 WG	Vol. 130
ジフェニルアミン	—	検討予定	2021年10月 WG	Vol. 130
イソホロン	—	検討予定	2021年10月 WG	Vol. 130

参考文献

- AGS (2012) Begründung zu Benzol in BekGS910. Stand: Mai 2012. Ausgabe: November 2012. Ausschuss für Gefahrstoffe. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-benzol.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- ANSES (2020) 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 22 December 2020.
- Ginsberg G, Toal B, Kurland T (2011) Benzothiazole toxicity assessment in support of synthetic turf field human health risk assessment. *J Toxicol Environ Heal Part A* 74(17):1175–1183.
- Glorennec P, Shendell DG, Rasmussen PE, Waeber R, Egeghy P, Azuma K, Pelfrène A, Le Bot B, Esteve W, Perouel G, Pernelet Joly V, Noack Y, Delannoy M, Keirsbulck M, Mandin C. (2020) Towards setting public health guidelines for chemicals in indoor settled dust? *Indoor Air*. doi: 10.1111/ina.12722. Online publication.
- Health Canada (2020) 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 22 December 2020.
- IRK (2020a) Vorläufiger Leitwert für Benzol in der Innenraumluft, Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte. *Bundesgesundheitsbl* 63:361–367.
- IRK (2020b) Richtwerte für Benzothiazol in der Innenraumluft, Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR). *Bundesgesundheitsbl* 63:1304–1310.
- Roller M, Akkan Z, Hassauer M, Kalberlah F. (2006) Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Fb 1078 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund/Berlin/Dresden, Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven.
- 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 9 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>

- ・ 2-エチル-1-ヘキサノール (CAS 104-76-7)
- ・ 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (TexanolTM, TMPD-MIB、CAS 25265-77-4)
- ・ 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIBTM, TMPD-DIB、CAS 6846-50-0)
- ・ ホルムアルデヒド (CAS 50-00-0)
- ・ トルエン (CAS 108-88-3)
- ・ キシレン (CAS 1330-20-7)
- ・ アセトアルデヒド (CAS 75-07-0)
- ・ クロルピリホス (CAS 2921-88-2)
- ・ テトラデカン (CAS 629-59-4)

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。

表2-1 国内外の評価機関等による評価書類の公表状況

No	1	2	3
物質名 (CAS No.)	2-エチル-1-ヘキサノール (104-76-7)	TMPD-MIB	TMPD-DIB
厚労・室内空気(案)	● 2017	● 2017	● 2017
WHO Air(Europa)	×	×	×
WHO Air(Global)	×	×	×
WHO Indoor Air	×	×	×
WHO Drinking Water	×	×	×
IPCS EHC	×	×	×
IPCS CICAD	×	×	×
IARC	×	×	×
JECFA	○ 1993	×	×
JMPR	×	×	×
US EPA(IRIS)	×	×	×
US EPA(AEGLs)	×	×	×
US EPA(PPRTVs)	● C/SF 2019	×	×
US EPA(RED)	×	×	×
US EPA(Inert Reassessment)	○ 2006	×	×
VCCEP(自主プログラム)	×	×	×
ATSDR	×	×	×
CalEPA	×	×	×
テキサスEPA	● 2015 A/C	● 2008, 2015 A/C	● 2015 A/C
ミシガンEPA	×	×	×
ミネソタ州	×	×	×
ACGIH	×	×	×
EUリスク評価	×	×	×
EU INDEX Project	×	×	×
EU LCI	● 2014	● 2018	● 2018
EU ECHA(DNEL)	● 2021 A/C	● 2021	● 2021
EU SCOEL	● 2011	×	×
EU EFSA	×	×	○ 2006
IUCLID	○ 2000	○ 2000	○ 2000
SIDS	○ 1995	○ 1993	○ 1995
独・室内空気	● 2013	×	×
独・AGÖF	×	● 2013	● 2013
独・DFG(MAK)	● 2012	×	×
独・TRGS(AGW)	● 2015	×	×
オランダ	×	×	○ 2009
仏・ANSES(毒性参照値)	×	×	×
オーストリア 室内空気	×	×	×
デンマーク	×	×	×
オーストラリア	○ 2013	×	×
カナダ	×	×	×
カナダ室内空気	×	×	×
オンタリオ州	● 2020	×	×
アルバータ州	● 2005 A	×	×
日本産衛学会	● 2016	×	×
食品安全委員会	×	×	×
環境省・初期評価	×	×	×
厚労省・リスク評価	×	×	×
NITE・初期評価	×	×	×
上記以外の諸機関 による報告書			○ Eastman 2007 ○ CPSC 2011, 2018 ○ 平田ら 2012 ○ USCPSC 2014

● : 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

× : 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)

黄色欄 : 吸入曝露評

No	4	5	6	7	8	9
物質名 (CAS No.)	ホルムアルデヒド (CAS 50-00-0)	トルエン (CAS 108-88-3)	キシレン (CAS 1330-20-7)	アセトアルデヒド (CAS 75-07-0)	クロルピリホス (CAS 2921-88-2)	テトラデカン (CAS 629-59-4)
評価機関						
厚労・室内空気	● 1997	● 2000	● 2019	● 2002	● 2000	● 2001
WHO Air (Europa)	● 2000	● 2000	×	×	×	×
WHO Air (Global)	● 2000 (WHO Europa)	● 2000 (WHO Europa)	● 2000 (EHC 190)	● 2000 (EHC 167) C/UR	×	×
WHO Indoor Air	● 2010	×	×	×	×	×
WHO Drinking Water	○ 2005	○ 2004	○ 2003	×	×	×
IPCS EHC	○ 1989 (EHC 89)	○ 1986 (EHC 52)	● 1997 (EHC 190)	● 1995 (EHC 167) C/UR	○ 1986 (EHC 63)	×
IPCS CICAD	○ 2002	×	×	×	×	×
IARC	○ 2012 (1, 100F)	○ 1999 (3, 71)	○ 1999 (3, 71)	○ 1999 (2B, 71)	×	×
JECFA	×	○ 1981	×	×	×	×
JMPR	×	×	×	×	○ 2020	×
US EPA (IRIS)	● UR 1989 UR Draft 2010	● 2005	● 2003	● 1991 C/UR	○ 2011	×
US EPA (AEGIs)	● 2008 A	● 2014 A	● 2010 A	● 2009 A	×	参●JP-8 2001 A
US EPA (PPRTVs)	×	● 2009	● 2009	×	×	×
US EPA (RED)	×	×	○ 2005, 2009	×	● 2002, 2006/2020	×
US EPA (Inert Reassessment)	×	×	○ 2005	×	×	×
VOCEP (自主プログラム)	×	×	×	×	×	×
ATSDR	● 1999 A/C	● 2017 A/C	● 2007 A/C	×	● 1997 経口A/C	参●JP-8 2017
CalEPA	● 2014 A/C, 2009 UR	● 2020 A/C	● 1999 A/C	● 2014 A/C, 2009 UR	● 2010 経口C	×
テキサスEPA	● 2015 A/C	● 2008 A/C	● 2009 A/C	×	×	● 2002 根拠不明
ミシガンEPA	● 2015 C/UR	● 2015	● 2015	● 2015 C/UR	● 1992	×
ミネソタ州	● 2019 A/C	● 2019 C 2016 A	● 2016 A	● 2002 UR	×	×
ACGIH	● 1989 A	● 2006	● 1965 C 1976 A	● 1992 A	● 2003	×
EUリスク評価	×	○ 2003	×	×	×	×
EU INDEX Project	● 2005 A/C	● 2005 A/C	● 2005 A/C	● 2005 A/C	×	×
EU LCI	● 2016	● 2012	● 2012	● 2012	×	×
EU ECHA (DNEL)	●	● A/C	● A/C	○	○	○
EU SCOEL	● 2016 A/C	● 2001 A/C	● 1992 A/C	×	×	×
EU EFSA	○ 2006	×	×	×	×	×
IUCLID	○ 2000	○ 2000	○ 2000	○ 2000	×	○ 2000
SIDS	○ 2003	○ 2003 (EUリスク評価)	△ SIAMのみ 2003	×	×	△ SIAPのみ 2012
独・室内空気	● 2016	● 2016	● 2015	● 2013	×	×
独・AGOEF	● 2013	● 2013	● 2013	● 2013	×	● 2013 根拠不明
独・DFG (MAK)	● 2000	● 1993	● 2019	● 1982	×	×
独・TRGS (AGW)	● 22015	● 2006	● 2020	● 2010	● 2006	×
オランダ	● 2003 A/C	● 2001	● 2001	×	● 2003	×
仏・ANSES (毒性参照値)	● 2017 A/C	● 2017 A/C	● 2020 A/C	● 2013 A/C 案	×	×
オーストリア・室内空気	● 2006	● 2006	×	×	×	×
デンマーク	● 1999 A/C	● 2016	● 2002	×	×	×
オーストラリア	● 2006	○ 2017	○ 2019	○ 2019	×	×
カナダ	● 2001 UR	● 1992	● 1996	● 2000 C/UR	×	×
カナダ室内空気	● 2006 A/C	● 2011 A/C	×	● 2017 A/C	×	×
オンタリオ州	● 2020	● 2020	● 2020 A/C	● 2020 A/C	×	×
アルバータ州	● 2008	● 2005 A/C	● 2005 A/C	● 1999	×	×
日本産衛学会	● 2007 A/C	● 2013	● 2001	● 1990 A	×	×
食品安全委員会	● 2008(経口)	● 2008(経口)	×	● 2005(経口)	● 2018(経口) A/C	×
環境省・有害大気	○ 2020	○ 2020	×	● 2020	×	×
環境省・初期評価	● 2002 2003 UR	● 2002	● 2002	● 2002	×	×
厚労省・リスク評価	● 2006 A/C	×	×	● 2010 A/C	×	×
NITE・初期評価	● 2006	● 2006	● 2005	● 2005	×	×

●：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、×：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：slope factor（がん）、UR：unit risk（がん）

黄色欄：吸入曝露評価

1. 2-エチル-1-ヘキサノール (CAS 104-76-7)

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、発がん性について知見が得られており、US EPA (PPRTVs) は経口投与したマウスの試験結果 (肝腫瘍) からスロープファクターも算出していた。

国内外の評価機関において設定された 2-エチル-1-ヘキサノー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。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では Kiesswetter ら(2005)や van Thriel ら(2007) のヒトボランティア実験による眼や鼻の刺激をエンドポイントにした評価が多かった。一方、動物実験結果を基にした評価は EU ECHA と US EPA (PPRTVs) で行われていたが、前者は全身影響の NOAEL を 638.4 mg/m^3 以上としていたのに対し、後者は局所影響の LOAEL を 21.9 ppm (評価は BMCL_{1SD} で 1.11 mg/m^3) としており、結果としてリスク評価値には大きな差がみられた。US EPA (PPRTVs) の慢性 RfC は 0.0004 mg/m^3 と極めて低い値であった。

急性のリスク評価値では、眼や気道の刺激をエンドポイントに設定されていた。

表2-2 有害性評価結果（慢性曝露） 2-エチル-1-ヘキサノール その1

ファイル番号	01	02	03	04	05	05	06	07
評価機関等	厚労省（室内空気）	US EPA (PPRTVs)	テキサス州	EU LCI	EU ECHA (DNEL)	EU ECHA (DNEL)	EU SCOEL	独・室内空気
評価年	2017	2019	2015	2014	—	—	2011	2013
キー研究	Kiesswetter ら (2005) (産衛・許容濃度 2016)	Miyake ら(2016)	DFG の MAK 値	van Thriel ら (2007)	Klimisch ら(1998) BASF (1992)	Kiesswetter ら (2005)	van Thriel ら(2005, 2007) Kiesswetter ら (2005)	Kiesswetter ら (2005)
動物種	ヒト	マウス	ヒト	ヒト	ラット	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	1.5~20ppm を 4 時間	3ヶ月間 (8時間/日、5日/週)	—	1.5~20ppm を 4 時間	90日間 (6時間/日、5日/週)	1.5~20ppm を 4 時間	1.5~20ppm を 4 時間	1.5~20ppm を 4 時間
エンドポイント	眼の刺激	鼻腔の嗅上皮のポーマン腺の直径の増加	眼の刺激	眼の刺激	最高濃度群で影響なし	気道の刺激	目鼻の刺激	眼の刺激
N(L)OAEL	NOAEL 1.5 ppm (8 mg/m ³)	LOAEL 21.9 ppm	—	NOAEL 1.5 ppm	NOAEC 638.4 mg/m ³ (120 ppm) 以上	NOAEL 10 ppm	NOAEL 1.5 ppm	LOAEC 54 mg/m ³ NOAEC 8 mg/m ³
連続曝露補正	×1/6 (×4/24)	8/24×5/7 = 5.21 ppm (27.7 mg/m ³)	—	1	6/24×5/7 =114 mg/m ³	—	—	—
dosimetry 補正	—	×0.1505 HEC = 4.17 mg/m ³	—	—	—	—	—	—
POD	1.3 mg/m ³	BMCL _{1SD} = 1.11 mg/m ³	54 mg/m ³	1.5 ppm	114 mg/m ³	10 ppm	1.5 ppm	54 mg/m ³ 8 mg/m ³
不確実係数	10 (UF _H 10)	3,000 (UF _A 3、UF _{DB} 10、UF _H 10、UF _L 1、UF _S 10)	1,000 (UF _H 10、UF _S 10、UF _L 10)	30 (UF _H 5、UF _S 6)	50 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _S 2)	2 (UF _{H2})	—	60 (UF _H 10、UF _S 6)

リスク評価値	0.13 mg/m ³ (0.02 ppm)	0.0004 mg/m ³	0.054 mg/m ³	0.3 mg/m ³ (1.5/30 = 0.05 ppm = 0.27 mg/m ³)	2.3 mg/m ³ (114/50 = 2.28 mg/m ³)	5 ppm (26.6 mg/m ³)	1 ppm	RW II: 1 mg/m ³ (= 54/60 = 0.9 mg/m ³) RW I: 0.1 mg/m ³ (= 8/60 = 0.13 mg/m ³)
備考	現状は指針値案	亜慢性リスク評価値は UF 300 で 0.004 mg/m ³ BMCL _{1SD} は対照群の 1SD (1 標準偏差) の変化分に対する値。	暫定 Long-Term の Screening Effect Level (ELS)として設定		全身影響の評価値	局所影響の評価値	1.5 ppm から 1 ppm の導出について言及なし (切り下げて丸めた値と思われる。)	

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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Kiesswetter E, van Thriel C, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A. (2005): Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol Pharmacol* 19: 531-541.

Miyake M, Ito Y, Sawada M, Sakai K, Suzuki H, Sakamoto T, Sawamoto K, Kamijima M. (2016): Subchronic inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol impairs the mouse olfactory bulb via injury and subsequent repair of the nasal olfactory epithelium. *Arch Toxicol*. 90: 1949-1958.

van Thriel C, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Golka K, Juran S, Kleinbeck S, Seeber A. (2007): From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neurotoxicology*. 28: 347-355.

Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B. (1998): Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food Chem Toxicol*. 136: 165-168.

BASF (1992): Report Study on the Inhalation Toxicity of 2-ethylhexanol as A Vapor in Rats 90-day Test. OTS0536862.

van Thriel C, Kiesswetter E, Schäper M, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A. (2005): An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environ Toxicol Pharmacol*. 19: 589-598.

表 2-2 有害性評価結果（慢性曝露） 2-エチル-1-ヘキサノール その2

ファイル番号	08	09	10	12
評価機関等	独・DFG (MAK)	独・TRGS (AGW)	オンタリオ州	産業衛生学会
評価年	2012	2015	1999	2016
キー研究	Kiesswetter ら(2005)	Kiesswetter ら(2005)	—	Kiesswetter ら(2005) Van Thrierl ら(2007)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	1.5~20 ppm を 4 時間	1.5~20 ppm を 4 時間	—	1.5~20 ppm を 4 時間
エンドポイント	眼の刺激	眼の刺激	臭気	眼の刺激 眼鼻刺激と作業影響
N(L)OAEL	—	—	—	LOAEL 10 ppm
連続曝露補正	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—
POD	BMDL 14.7 ppm	BMDL 14.7 ppm	—	10 ppm
不確実係数	—	—	—	10 (UF _L 10)
リスク評価値	10 ppm (54 mg/m ³)	54 mg/m ³	0.6 mg/m ³	1 ppm (5.3 mg/m ³)
備考	14.7 ppm から 10 ppm の導出について言及はなかったが、切り下げて丸めた値であった。	DFG の値を採用。	見直し予定あり	マウスの 3 ヶ月間吸入曝露試験から得られた LOAEL 20 ppm を UF _A 10 で除して得られる評価値よりも低い。(齧歯類の鼻呼吸に対してヒトは鼻呼吸と口呼吸であるため、種差は考慮しない。)

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

表 2-3 急性影響に関する有害性評価 2-エチル-1-ヘキサノール

ファイル番号	03	05	11
評価機関等	テキサス州	EU ECHA (DNEL)	アルバータ州
評価年	2015	—	—
キー研究	DFG の MAK 値	Kiesswetter ら(2005)	—
動物種	ヒト	ヒト	—
曝露状況	—	1.5~20ppm を 4 時間	—
エンドポイント	眼の刺激	気道の刺激	—
N(L)OAEI	—	NOAEL 10 ppm	—
連続曝露補正	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—
POD	54 mg/m ³	10 ppm	—
不確実係数	100 (UF _H 10、UF _L 10)	2 (UF _H 2)	—
リスク評価値	0.54 mg/m ³	5 ppm (26.6 mg/m ³)	0.6 mg/m ³ (0.111 ppm)
備考	暫定 Short-Term の Screening Effect Level (ELS)として設定	慢性の局所影響の評価値と同じ値	

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

文献番号

- 01 厚生労働省 (2017) 室内空気汚染に係るガイドライン案について-室内濃度に関する指針値案-。第 21 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会配付資料, 2017 年 4 月 19 日。
- 02 USEPA (2019) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Ethylhexanol (CASRN 104-76-7). EPA/690/R-19/001F, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 03 TCEQ (2015) TCEQ Interim ESL Documentation, 2-ethylhexyl alcohol, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 04 EU LCI (2014) 2-Ethyl-1-hexanol, EU-LCI values.
- 05 ECHA の登録物質データベース: 2-ethylhexan-1-ol. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 06 EU SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-ethylhexanol. SCOEL/SUM/158.
- 07 Umweltbundesamtes (2013) Richtwerte für 2-Ethylhexanol in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 56: 590-599.
- 08 DFG (2012) 2-Ethylhexanol. MAK, 53. Lieferung.
- 09 TRGS (2015) TRGS 900 - Seite 1 von 69, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.
- 10 Human Toxicology and Air Standards Section, Technical Assessment and Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment, Conservation and Parks (MECP). 2020. Ambient Air Quality Criteria. MECP, Toronto, ON, Canada.
- 11 Alberta Environment (2005) Alberta ambient air quality objectives.
- 12 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (2016) 2-エチル-1-ヘキサノール. 産業衛生学雑誌 58: 213-218.

2. TMPD-MIB (CAS 25265-77-4)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性に関する知見は得られている。遺伝子傷害性についてはわずかな試験結果しかなく、発がん性については試験結果が得られなかったことから、発がん性の有無については判断できない。

国内外の評価機関において設定された TMPD-MIB 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。

キー研究についてみると、企業レポートの O'Donoghue (1984)、Eastman (1992) が採用されていたが、どちらも経口投与の試験結果であり、吸入曝露に換算して使用されていた。ただし、前者は 15 日間の試験期間のうち 11 日間投与の結果、後者は 40~51 日間投与した反復投与毒性・生殖発生毒性試験の結果であり、ECHA のデータベースでは、後者の用量設定のための根拠知見として前者の概要が記載されていた。(ECHA の Toxicological Summary の記載内容は極めて不十分なものであったことから、反復投与のキー研究をもとに DNEL 設定の概要を推測して記載した。)

急性のリスク評価値では、O'Donoghue (1984) の試験結果が採用されていた。

なお、O'Donoghue (1984)、Eastman (1992) はともに SIDS に記載された非公開の企業レポートであり、原著の入手はできなかった。

表 2-4 有害性評価結果（慢性曝露） TMPD-MIB

ファイル番号	01	02	03	04	04	05
評価機関等	厚労省（室内空気）	テキサス州	EU LCI	EU ECHA (DNEL)	EU ECHA (DNEL)	独・AGÖF
評価年	2017	2008	2018	—	—	2013
キー研究	O'Donoghue (1984)	Eastman (1992)	Eastman (1992)	—	Eastman (1992)	—
動物種	ラット	ラット	ラット	—	ラット	ヒト
曝露状況	15 日間強制経口投与 (11 回投与)	40 - 51 日間の 強制経口投与	51 日間強制経口投与	—	51 日間強制経口投与	—
エンドポイント	一過性の体重増加抑制	影響なし	肝細胞肥大を伴った 肝臓重量の増加	—	影響なし	臭気
N(L)OAEL	NOAEL 100 mg/kg/day	NOAEL 1,000 mg/kg/day	NOEL 100 mg/kg/day	—	NOAEL 1,000 mg/kg/day	—
連続曝露補正	$\times 11/15$ = 73 mg/kg/day	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	$\times 50 \text{ kg} / 15 \text{ m}^3$ = 243 mg/m ³	雌雄ラットの体重・呼 吸量から換算（平均 値）	$\times 1/1.15$ = 87 mg/m ³	—	$\times 1/1.15$ = 870 mg/m ³	—
POD	243 mg/m ³	1,335.8 mg/m ³	87 mg/m ³	—	870 mg/m ³	臭気閾値の 10 パーセン タイル値
不確実係数	1,000 (UF _A 10、 UF _H 10、UF _S 10)	1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S 3、UF _{DB} 3)	100 (UF _A 2.5、UF _H 10、 UF _S 2、UF _{RR} 2)	30	60	—
リスク評価値	0.24 mg/m ³ (0.03 ppm)	1.3 mg/m ³	0.85 mg/m ³ (87/100 = 0.87 \div 0.85)	14.5 mg/m ³	14.5 mg/m ³ (870/60 = 14.5)	0.002 mg/m ³
備考	キー研究は入手不 可。 ECHA のデータベ ースでは、キー研究で 用量を設定する根拠	PM (粒子)としての評 価値は RDDR (Regional Deposition Dose Ratio) 1.22 を乗じた 1,637.4mg/m ³ を POD とし、UF 300 (UF _A	ラットの 24 時間呼 吸量 1.15 m ³ /kg で除 して吸入曝露濃度に 換算。 キー研究は入手不	Toxicological Summary は上記の情 報しか記載がなかつ たため、反復投与の キー研究をもとに右 の欄に記載。	ECHA データベース の反復投与のキー研 究から読み取った情 報をもとに推測して 記載。	90%のヒトが臭気 を感じない濃度 (Attention Value P 90) を丸めた値

	として紹介されていた知見。	を3に変更)で除して5.4 mg/m ³ としている。 別途、上記を0.3倍した値を長期間の健康影響のスクリーニング値としている。 キー研究は入手不可。	可。	UF 30 は間違いと思われた。	中、高用量群でみられた小葉中心性の肝細胞肥大(肝腫大)は変性変化を伴うものでなかったことから毒性影響ではなく、適応反応と判断している。 キー研究は入手不可。	
--	---------------	---	----	------------------	---	--

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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

O'Donoghue, J.L. Eastman Kodak Company Reports, TX-84-35 (1984) (unpublished study) cited in OECD SIDS: TEXANOL CASN: 25265-77-4.

Eastman (1992): Propanoic Acid, 2-Methyl-, Monoester with 2,2,4-Trimethyl-1,3-Pentanediol, Synonym: Texanol Ester-Alcohol, Combined Repeated Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Study in the rat, Unpublished Eastman Kodak Report TX-92-57. Cited in: OECD (1996) OECD SIDS Texanol (CAS 25265-77-4). (Faberら(1992)としての記載もあり。)

表 2-5 急性影響に関する有害性評価 TMPD-MIB

ファイル番号	02
評価機関等	テキサス州
評価年	2008
キー研究	O'Donoghue (1984)
動物種	ラット
曝露状況	15 日間強制経口投与 (11 回投与)
エンドポイント	一過性の体重増加抑制
N(L)OAEI	NOAEL 1,000 mg/kg/day
連続曝露補正	—
dosimetry 補正	ラットの体重と呼吸量 から吸入換算
POD	1,035.4 mg/m ³
不確実係数	300 (UF _A 10、UF _H 10、UF _{DB} 3)
リスク評価値	3.4 mg/m ³ (1,035.4/300 = 3.451)
備考	PM (粒子)としての評価値は RDDR (Regional Deposition Dose Ratio) 1.22 を乗じた 1,269.3mg/m ³ を POD とし、UF 100 (UF _A を 3 に変更) で除して 13 mg/m ³ と している。 別途、上記を 0.3 倍した値を急 性の健康影響のスクリーニン グ値としている。 キー研究は入手不可。

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)、
UF_{RR}: 経路間外挿の補正

文献番号

- 01 厚生労働省 (2017) 室内空気汚染に係るガイドライン案について-室内濃度に関する指針値案-
第 21 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会配付資料, 2017 年 4 月 19 日.
- 02 TCEQ (2008) Development Support Document, 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate, Texas
Commission on Environmental Quality, Austin.
- 03 EU LCI (2018) 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate, EU-LCI values.
- 04 ECHA の登録物質データベース: Isobutyric acid, monoester with 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol.
<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 05 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

3. TMPD-DIB (CAS 6846-50-0)

急性毒性、反復曝露の一般毒性、生殖発生毒性に関する知見は得られている。遺伝子傷害性についても *in vitro* で陰性の試験結果が得られている。しかし、*in vivo* の遺伝子傷害性の試験結果や発がん性の試験結果が得られていないため、発がん性の有無については判断できない。

国内外の評価機関において設定された TMPD-DIB 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。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では厚労省（室内空気）が厚生労働省監修の化学物質毒性試験報告書（1995）、EU LCI が企業レポートの MPI Research（2005）を採用していた。EU ECHA (DNEL) は 2018 年の試験結果として詳細な内容を記載していたものの、試験機関の名称や著者等の記載はなく、出所不明であった。これら 3 つの機関では、いずれも経口投与の試験結果を吸入曝露に換算して使用しており、経口の NOAEL は 30~300 mg/kg/day で異なったものの、吸入曝露に換算した POD は 100~130 mg/m³ で同程度になったが、不確実計数の積が 30~1,000 と異なったため、リスク評価値も 0.1~4.35 mg/m³ と異なっていた。

テキサス州は Grant ら(2007)によって設定された LC₅₀ から短期間のリスク評価値を算出する係数 (8.3×10^{-5}) を用いて急性のリスク評価値を算出しており、これをさらに $\times 1/10$ して慢性のリスク評価値を算出していた。

表 2-6 有害性評価結果（慢性曝露） TMPD-DIB

ファイル番号	01	02	03	04	05
評価機関等	厚労省（室内空気）	テキサス州	EU LCI	EU ECHA (DNEL)	独・AGÖF
評価年	2017	2015	2016	—	2013
キー研究	厚生省・化学物質毒性試験報告書 Vol. 2	Astill ら(1972)	MPI Research (2005)	不明 (2018)	—
動物種	ラット	ラット	ラット	ウサギ	ヒト
曝露状況	雄 44 日間、雌 53 日間の強制経口投与	6 時間	13 週間混餌投与	妊娠 1 日から妊娠 28 日まで強制経口投与	—
エンドポイント	肝臓重量、クレアチニンおよび総ビリルビンの増加	死亡 (LC ₅₀) (原著では血管拡張)	肝臓重量の増加	胎仔生存率の低下	臭気
N(L)OAEL	NOAEL 30 mg/kg/day	LOAEL 453 ppm (5,306 mg/m ³)	NOAEL 150 mg/kg/day	NOAEL 300 mg/kg/day	—
連続曝露補正	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	× 50 kg / 15 m ³ = 100 mg/m ³	—	× 1/1.15 = 130.43 mg/m ³	× 1/1.15 × 0.50 = 130.43 mg/m ³ (0.50 は吸収率 50%)	—
POD	100 mg/m ³	5,306 mg/m ³	130.43 mg/m ³	130.43 mg/m ³	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)	Grant ら(2007)による係数 8.3 × 10 ⁻⁵ × 1/10	100 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _S 2、UF _{DB} 2)	30 (UF _A 3、UF _H 10)	—
リスク評価値	0.1 mg/m ³ (0.0085 ppm)	0.044 mg/m ³	1.3 mg/m ³ (130.43/1,000 = 1.3043)	4.35 mg/m ³	0.003 mg/m ³
備考		暫定 Long-term の Effects Screening Levels (ESLs) として設定。 Grant ら(2007)による	ラットの 24 時間呼吸量 1.15 m ³ /kg で除して吸入曝露濃度に換算。	キー研究は 2018 とあるだけで、試験機関の名称や著者等は明記されていない。	90%のヒトが臭気を感じない濃度(Attention Value P 90)を丸めた値

		係数 8.3×10^{-5} は LC_{50} から短期間のリスク評価値を算出する係数。長期間の場合はさらに $\times 1/10$ して算出。			
--	--	--	--	--	--

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

厚生省、化学物質毒性試験報告 Vol. 2、厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修、化学物質点検推進委員会発行、pp. 229-252 (1995). 【下記の Eastman (2007)で Hagita ら(1993) で引用されている知見】

Astill BD, Terhaar CJ, Fassett DW. (1972): The toxicology and fate of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. Toxicol Appl Pharmacol.22: 387-399. 【下記の Eastman (2007)で吸入の急性毒性値として照会されている知見】

MPI Research (2005): A Thirteen-Week Dietary Toxicity Study of TXIB Plasticizer in Rats. Study No.: 777-005. Cited in: Eastman (2007): Toxicity Summary for Eastman® TXIB Formulation Additive.

表 2-7 急性影響に関する有害性評価 TMPD-DIB

ファイル番号	02
評価機関等	テキサス州 EPA
評価年	2015
キー研究	Astill ら(1972)
動物種	ラット
曝露状況	6 時間
エンドポイント	死亡 (LC ₅₀) (原著では血管拡張)
N(L)OAEL	LOAEL 453 ppm (5,306 mg/m ³)
連続曝露補正	—
dosimetry 補正	—
POD	5,306 mg/m ³
不確実係数	Grant ら(2007)による係数 8.3×10^{-5}
リスク評価値	0.44 mg/m ³
備考	暫定 Short-term の Effects Screening Levels (ESLs) として設定。 Grant ら(2007)による係数 8.3×10^{-5} は LC ₅₀ から短期間のリスク評価値を算出する係数。

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

文献番号

- 01 厚生労働省 (2017) 室内空気汚染に係るガイドライン案について-室内濃度に関する指針値案-。第 21 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会配付資料, 2017 年 4 月 19 日.
- 02 TCEQ (2015) TCEQ Interim ESL Documentation, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 03 EU LCI (2016) 2,2,4-Trimethylpentanediol diisobutyrate, EU-LCI values.
- 04 ECHA の登録物質データベース: 1-isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 05 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

4. ホルムアルデヒド (CAS 50-00-0)

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、発がん性に関する知見が得られており、発がん性には閾値がないとして吸入曝露の試験結果からユニットリスクを設定している評価機関もあった。

国内外の評価機関において設定されたホルムアルデヒドの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-8に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-9に示す。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値ではヒトの短時間曝露時や職業曝露時の刺激をエンドポイントにしたものが多かったが、US EPA (IRIS) 2010 Draft のように慢性曝露の疫学知見から喘息・アトピー等をエンドポイントにとって RfC を提案しているものもあった。一方、24 ヶ月や 28 ヶ月の吸入曝露の動物実験結果があったものの、動物実験結果に基づいてリスク評価値を設定しているところは少数派であった。

急性のリスク評価値についても、多くの機関が刺激に基づいてリスク評価値を設定しており、US EPA (AEGLs) の AEGL-3 以外はすべてヒトの知見によるものであった。(AEGL-3 のエンドポイントは死亡であったため、ラットの知見。)

表 2-8 有害性評価結果 (慢性曝露) ホルムアルデヒド その1

ファイル番号	01	02	03	04	05	07	07	08
評価機関等	厚労省 (室内空気)	WHO Air (Europe)	WHO Air (Global)	WHO Indoor Air	US EPA (IRIS)	ATSDR	ATSDR	CalEPA
評価年	1997年	2000	2000	2010	2010 Draft	1999	1999	2008
キー研究	WHO (Europe)	明記なし	WHO (Europe)	Lang ら(2008)	Krzyzanowski ら (1990) Rumchev ら(2002) Garrett ら(1999a,b)	Holmstrom ら (1989)	Rusch ら(1983)	Wilhelmsson ら (1992)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	サル	ヒト
曝露状況	短期間の曝露	短期間の曝露	短期間の曝露	4時間	疫学 (慢性曝露)	職業曝露	26週間 (22時間/日×7日/週)	職業曝露
エンドポイント	眼・鼻・咽喉の刺激	咽頭・鼻の刺激	咽頭・鼻の刺激	眼の刺激 (発赤と瞬き増加)	最大呼気流量の低下 喘息 喘息・アトピー等	眼・上気道刺激と 鼻の組織学的変化	鼻咽頭の刺激と鼻の組織変化 (扁平上皮化生と過形成)	鼻詰まりと不快感、 下気道の不快感、眼刺激
N(L)OAEL	NOAEL 0.1 mg/m ³	NOAEL 0.1 mg/m ³	NOAEL 0.1 mg/m ³	NOAEL 0.63 mg/m ³	—	LOAEL 0.24 ppm	NOAEL 0.98 ppm	NOAEL 0.09 mg/m ³
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.63 mg/m ³	BMCL10 17 ppb NOAEL 33 ppb NOAEL 28 ppb	0.24 ppm	0.98 ppm	0.09 mg/m ³
不確実係数	—	—	—	5	3~9	30 (UF _H 10、UF _L 3)	30 (UF _H 10、UF _A 3)	10 (UF _C 10)

リスク評価値	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³ (0.63/5 = 0.12 mg/m ³)	2.8 ppb~11 ppb (0.0034~0.013 mg/m ³)	0.008 ppm (0.0098 mg/m ³)	0.03 ppm (0.037 mg/m ³)	0.009 mg/m ³ (0.007 ppm)
備考					RfC 候補の段階で最終的な RfC は未定	慢性の評価値	中期の評価値	対照群とした行政事務所労働者の平均曝露濃度を NOAEL と評価した上で、POD に採用している。

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Lang I, Bruckner T, Triebig G. (2008): Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 50: 23–36.

Krzyzanowski, M; Quackenboss, JJ; Lebowitz, MD. (1990): Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res*. 52:117–125.

Rumchev, KB; Spickett, JT; Bulsara, MK; et al. (2002): Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J*. 20:403–408.

Garrett, MH; Hooper, MA; Hooper, BM; et al. (1999a): Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy*. 54:330–337.

Garrett, MH; Hooper, MA; Hooper, BM; et al. (1999b): Errata. *Allergy* 54(12):1327. 【オンラインで確認できず】

Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H, Rosén G. (1989): Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol*. 107: 120-129.

Rusch, G, Clary, JJ, Rinehart WE, Bolte, HF. (1983): A 26 week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*. 68: 329-343.

Wilhelmsson B, Holmström M. (1992): Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health*. 18: 403-407.

表 2-8 有害性評価結果 (慢性曝露) ホルムアルデヒド その2

ファイル番号	09	10	11	13	14	15	15	16
評価機関等	テキサス州	ミシガン州	ミネソタ州	EU INDEX Project	EU LCI	EU ECHA (DNEL)	EU ECHA (DNEL)	EU SCOEL
評価年	2015	2015	2019	2005	2016	—	—	2016
キー研究	Wilhelmsson ら (1992)	IRIS 2010 Drft	Wilhelmsson ら (1992)	Wilhelmsson ら (1992)	—	CIIT (1981) Kerns ら(1983)	Gelbke ら(2014) (Appelman ら 1988, Woutersen ら 1989)	Lang ら(2008) Mueller ら(2013)
動物種	ヒト	—	ヒト	ヒト	ラット/ヒト	ラット、マウス	ラット	ヒト
曝露状況	職業曝露	—	職業曝露	職業曝露	ラット:2年まで ヒト:数日	24ヶ月 (6時間・日、5日/ 週)	52週間, 28ヶ月 (6時間・日、5日/ 週)	4時間
エンドポイント	眼、鼻の症状と 下気道の不快感	—	鼻詰まりと不快感、 下気道の不快感、 眼刺激	鼻詰まりと不快感、 下気道の不快感、 眼刺激	ラット: 鼻細胞増殖、 腫瘍、ヒト: 感覚刺激	全身影響なし	鼻腔上皮への影響 (化生や過形成など)	眼、上気道の刺激
N(L)OAEL	NOAEL 0.09 mg/m ³	—	NOAEL 0.09 mg/m ³	NOAEL 0.09 mg/m ³	—	NOAEC 15 ppm (18 mg/m ³)	NOAEC 1 ppm (1.2 mg/m ³)	NOAEC 0.3 ppm
連続曝露補正	×10m ³ /20m ³ ×5/7	—	—	×10m ³ /20m ³ ×5/7	—	×6/24×5/7	(×6/24×5/7)	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.032 mg/m ³ (0.09×10/20×5/7 = 0.0321)	—	0.09 mg/m ³	0.03 mg/m ³ (0.09×10/20×5/7 = 0.0321 ≒ 0.03)	0.12 mg/m ³ (WHO indoor air の ガイドライン 値)	3.2 mg/m ³ (18×6/24×5/7 = 3.21)	(0.21 mg/m ³) (1.2×6/24×5/7 = 0.214)	0.3 ppm
不確実係数	3 (UF _H 3)	—	10 (UF _C 10)	30 (UF _H 10、UF _C 3)	—	1	(2 (UFA 2))	—

リスク評価値	0.011 mg/m ³ (0.0089 ppm)	0.004 mg/m ³	0.009 mg/m (0.007 ppm)	0.001 mg/m ³	0.1 mg/m ³	3.2 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.3 ppm (0.369 mg/m ³)
備考	0.3 倍した値をスクリーニング値として設定している	June 2010 IRIS Toxicological Review External Draft RfC = 4 ppb or µg/m ³ . と記載がある程度。RfC 欄の単位は µg/m ³ であった。	亜慢性及び慢性のリスク評価値として設定。CaLEPA 2008 の評価を採用している。	POD は 1999 年の CalEPA の評価を採用している。		全身影響の評価値 種差 U _F A を 1 とした理由について、as inhalation data is given as external concentration と記載されていたが、詳細不明であった。	局所影響の評価値 上記 () 内の記載はなかったが、全身影響と同様にして算出と推測して記載した。	

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)、U_FRR: 経路間外挿の補正

Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. (1983): Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 43: 4382-492.

CIIT (1981); Battelle, 1981. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to formaldehyde. Battelle Columbus Laboratories, CIIT Docket 10922.
Gelbke HP, Gröters S, Morfeld P. (2014): Lowest adverse effects concentrations (LOAECs) for formaldehyde exposure. *Regul Toxicol Pharmacol.* 70: 340-348.

Appelman LM, Woutersen RA, Zwart A, Falke HE, Feron VJ. (1988): One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J Appl Toxicol.* 8: 85-90.

Mueller, J. U., Bruckner, T., Triebig, G. (2013). Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males. *Int Arch Occup Environ Health,* 86, 107-17.

Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. (1989): Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J Appl Toxicol.* 9: 39-46.

表 2-8 有害性評価結果（慢性曝露） ホルムアルデヒド その3

ファイル番号	17	18	19	20	21	22	23	24
評価機関等	独・室内空気	独・AGÖF	独・DFG (MAK)	独・TRGS (AGW)	オランダ	仏・ANSES	オーストリア・室内空気	デンマーク
評価年	2016	2013	2000	2015	2003	2017	2006	1999
キー研究	Lang ら(2008)	Sagunski (2006) による評価	Paustenbach ら (1997)	—	委員会の総合評価	Lang ら(2008)	WHO Europe (1983)	—
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	—	ヒト	ヒト	—	ヒト
曝露状況	4 時間	—	8 時間/日	—	—	4 時間	—	
エンドポイント	眼の刺激 (発赤と瞬き増加)	—	眼の刺激	—	感覚刺激	眼の刺激	—	眼、呼吸器の刺激
N(L)OAEL	NOAEL 0.63 mg/m ³	LOAEL 0.3 mg/m ³	NOAEL 0.3 ppm	—	LOAEL 0.3 mg/m ³ (0.25 ppm)	NOAEL 0.369 mg/m ³	—	NOAEL 0.1 mg/m ³
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.63 mg/m ³	0.3 mg/m ³	0.3 ppm	—	0.3 mg/m ³	0.369 mg/m ³	—	0.1 mg/m ³
不確実係数	5 (UF _H 5)	10	—	—	2 (UF _H 2)	3 (UF _H 3)	—	100 (UF _C 10、UF _L ・UF _t 10)
リスク評価値	0.1 mg/m ³ (30 分間値)	0.03 mg/m ³	0.3 ppm (0.37 mg/m ³)	0.3 ppm (0.37 mg/m ³)	0.15 mg/m ³ (0.12 ppm)	0.123 mg/m ³	0.06 mg/m ³	0.001 mg/m ³
備考		Sagunski (2006) による評価を引用している。				丸めて 0.1 mg/m ³ として室内空気のガイ		

						ドライン値に 設定している (適用は1~4 時間)		
--	--	--	--	--	--	------------------------------------	--	--

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)、U_FRR: 経路間外挿の補正

Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T, Schachter N, Smith R, Swenberg J, Witschi H, Harowitz SB. (1997): A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxicol Environ Health*. 50: 217–263.

表 2-8 有害性評価結果（慢性曝露） ホルムアルデヒド その4

ファイル番号	25	27	28	29	30	31	32	33
評価機関等	オーストラリア	カナダ室内空気	オンタリオ州	アルバータ州	日本産業衛生学会	環境省・初期評価	厚労省・リスク評価	NITE・初期評価
評価年	2006	2006	2020	2008	2007	2002	2007	2006
キー研究	Bender (2002)等の報告から総合的に評価	Rumchev ら (2002)	—	—	Wilhelmsson ら (1992) Edling ら(1985, 1988)	WHO Europe	IRIS のユニットリスク	Rusch ら(1983)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ラット	サル
曝露状況	—	慢性曝露	—	—	慢性曝露	—	24 ヶ月	26 週間 (22 時間/日、7 日/週)
エンドポイント	感覚刺激	子供の呼吸器症状 (喘息の入院加療)	—	—	眼や鼻の刺激、鼻詰まり、下気道の不快感、鼻炎、鼻粘膜の病理組織学的変化など	—	扁平上皮癌	鼻甲介粘膜の化生
N(L)OAEL	LOEL 0.5 ppm	LOAEL 0.06 mg/m ³	—	—	LOAEL 0.17 ppm LOAEL 0.1~1.1 ppm	NOAEL 0.1 mg/m ³	10 ⁻⁴ のリスクレベル 0.008 mg/m ³	NOAEL 0.24 mg/m ³
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	労働補正 ×240/365×45/75	×22/24×7/7
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	労働時と1日の呼吸量 ×10 m ³ / 20 mg ³	—
POD	5 ppm	0.06 mg/m ³	—	—	—	0.1 mg/m ³	0.04 mg/m ³ (0.033 ppm)	0.22 mg/m ³ (0.24×22/24 = 0.22)

不確実係数	6.4 (UF _H 3.2、UF _L 2)	—	—	—	—	(10)	—	200 (UF _A 10、 UF _H 10、UF _S 2)
リスク評価値	0.08 ppm (0.5/3.2/2 = 0.078)	0.05 mg/m ³ (0.04 ppm)	0.065 mg/m ³	0.065 mg/m ³ (0.053 ppm)	0.1 ppm (0.12 mg/m ³)	(0.01 mg/m ³)	0.033 ppm	0.0011 mg/m ³
備考	一般環境大 気、室内空 気に対して 0.08 ppm を 勧告してい る			1999 年の設定 時に、 改定前のテキ サス州 の評価値を採 用		MOE で評価 (リスク評価値は算 出していないが、 相当する値を括弧 内に記載)	労働補正は次式 (労働日数 240 日/365 日)×(就 業年数 45 年/生 涯年数 75 年)	実際には吸収率 100%と仮定し、 ラットの体重と呼 吸量から POD を 経口換算して MOE 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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Bender J. (2002): The use of noncancer endpoints as a basis for establishing a reference concentration for formaldehyde. Regul Toxicol Pharmacol. 35: 23-31.

Edling C, Odkvist L, Hellquist H. (1985): Formaldehyde and the nasal mucosa. Br J Ind Med. 42: 570-571.

Edling C, Hellquist H, Odkvist L. (1988): Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. Br J Ind Med. 45: 761-765.

Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. (1983): A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. Toxicol Appl Pharmacol. 68: 329-343.

表 2-9 急性影響に関する有害性評価 ホルムアルデヒド その1

ファイル番号	06			07	08	09	11	12
評価機関等	US EPA (AEGLs)			ATSDR	CalEPA	テキサス州	ミネソタ州	ACGIH
評価年	2008			1999	2014	2015	2019	1989
キー研究	Bender ら(1983)	Sim ら(1957)	Nagorny ら(1979)	Pazdrak ら(1993)	Kulle ら(1987)	Pazdrak ら(1993) Krakowiak ら(1998)	Kulle ら(1987)	—
動物種	ヒト	ヒト	ラット	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	6 分間	14 ppm を 30 分間	4 時間	2 時間	3 時間	2 時間	3 時間	—
エンドポイント	眼の刺激	軽度の流涙を伴った 鼻と眼の刺激	死亡のなかった 最高濃度	鼻、眼の刺激	眼の刺激	眼・鼻の刺激、 鼻炎の症状	眼の刺激	—
N(L)OAEL	NOAEL 0.90 ppm	14 ppm	350 ppm	LOAEL 0.4 ppm	BMCL ₀₅ 0.44 ppm	LOAEL 0.5 mg/m ³ (0.4 ppm)	BMCL ₁₀ 0.53 mg/m ³	—
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.90 ppm	14 ppm	350 ppm	0.4 ppm	0.44 ppm	0.5 mg/m ³	0.53 mg/m ³	—
不確実係数	1	1	10 (UF _A 3、UF _H 3)	10 (UF _H 3、UF _L 3)	10 (UF _C 10)	10 (UF _H 3、UF _L 3)	10 (UF _C 10)	—
リスク評価値	AEGL-1: 0.90 ppm	AEGL-2: 14 ppm	4 時間 AEGL-3: 35 ppm	0.04 ppm	0.044 ppm (0.055 mg/m ³)	0.05 mg/m ³ (0.041 ppm)	0.05 mg/m ³	0.3 ppm (0.37 mg/m ³)
備考	10 分、30 分、 1 時間、4 時 間、8 時間曝露 の値は同じ。	10 分、30 分、 1 時間、4 時 間、8 時間曝 露の値は同じ。	8 時間曝露値は 同じ。 C ³ ×t=k の関係 式から 4 時間の 曝露時は					天井値の TLV- Ceiling だから 急性影響の評 価値とした

			<p> $(350 \text{ ppm}/10)^3 \times 240 \text{ 分} = 10,290,000 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}$ $10,290,000 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}$ を 10、30、60 分の曝露時間で除して 3 乗根を取ると 100、70、56 ppm の各曝露時間の AEGL が求まる。 </p>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Sim VM, Pattle RE. (1957): Effect of possible smog irritants on human subjects. J Am Med Assoc. 165: 1908-1913

Nagornyĭ PA, Sudakova ZhA, Shchablenko SM. (1979): General toxic and allergic action of formaldehyde. Gig Tr Prof Zabol. : 27-30. (ロシア語の文献で入手困難)

Pazdrak K, Górski P, Krakowiak A, Ruta U. (1993): Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. Int Arch Occup Environ Health. 64: 515-519.

Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Green DJ, Chatham MD. (1987): Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. JAPCA. 37: 919-924.

Krakowiak A, Górski P, Pazdrak K, Ruta U. (1998): Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. Am J Ind Med. 33: 274-281.

表 2-9 急性影響に関する有害性評価 ホルムアルデヒド その2

ファイル番号	13	16	21	22	24	27	30	32
評価機関等	EU INDEX Project	EU SCOEL	オランダ	仏・ANSES	デンマーク	カナダ室内空気	日本産業衛生学会	厚労省・リスク評価
評価年	2005	2016	2003	2017	1999	2006	2007	2007
キー研究	Wilhelmsson ら (1992)	Lang ら(2008) Mueller ら(2013)	Bender ら(1983)	Lang ら(2008)	—	Kulle ら(1987)	—	ACGIH の TLV-Ceiling
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	—
曝露状況	職業曝露	4 時間	6 分間	4 時間		3 時間	—	—
エンドポイント	鼻詰まりと不快感、下気道の不快感、眼刺激	眼、上気道の刺激	眼の刺激	眼の刺激	眼、呼吸器の刺激	眼の刺激	—	—
N(L)OAEL	NOAEL 0.09 mg/m ³	ピークとして NOAEC 0.6 ppm	LOAEL 1.0 mg/m ³	NOAEC 0.369 mg/m ³	NOAEL 0.1 mg/m ³	NOAEL 0.615 mg/m ³	—	—
連続曝露補正	×10m ³ /20m ³ ×5/7	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.03 mg/m ³ (0.09×10/20×5/7 = 0.0321 ≒ 0.03)	0.6 ppm	0.90 ppm	0.369 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.615 mg/m ³	—	—
不確実係数	30 (UF _H 10、UF _C 3)		2 (UF _L 2)	3 (UF _H 3)	10 (UF _C 10)	(5)	—	—
リスク評価値	0.001 mg/m ³	0.6 ppm (0.738 mg/m ³)	0.5 mg/m ³ (0.42 ppm)	0.123 mg/m ³	0.01 mg/m ³	0.123 mg/m ³ (0.1 ppm)	0.2 ppm (0.24 mg/m ³)	0.3 ppm
備考	短期間値と長期間値を区別しなかったと記載さ	STEL 値として設定されている。	STEL 値として設定されている。	慢性の評価値とまったく同じ。		UF は明記されていないが、POD とリ	最大許容濃度として設定されている。	二次評価値として設定している。

	れていたことから、慢性影響のデータを急性影響の欄にも転記した。					スク評価値から5と推定。UF _H と思われる。	許容濃度の2倍の値。	
--	---------------------------------	--	--	--	--	------------------------------------	------------	--

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

文献番号

- 01 厚生労働省 (1997) ホルムアルデヒドの室内濃度指針値について。健康住宅関連基準策定専門部会化学物質小委員会報告書。
- 02 WHO Europe (2000) Air Quality Guidelines for Europe, econd Edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen.
- 03 WHO (2000) Guidelines for Air Quality, World Health Organization, Geneva
- 04 WHO Europe (2010) WHO Guidelines for Indoor Air Quality, Selected pollutants. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen.
- 05 USEPA (2010) TOXICOLOGICAL REVIEW OF FORMALDEHYDE, EPA/635/R-10/002A, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 06 USEPA (2008) INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLS) FOR FORMALDEHYDE.
- 07 ATSDR (1999) Toxicological Profile for Formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 08 CalEPA (2008) TSD for Noncancer RELs, California Environmental Protection Agency.
- 09 TCEQ (2015) Development Support Document, Formaldehyde, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 10 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Formaldehyde.
- 11 Minnesota Department of Health (2019) Air Toxicological Summary for: Formaldehyde.
- 12 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, FORMALDEHYDE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 13 European Comission (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. The INDEX project, Final Report, EUR 21590 E.
- 14 EU LCI (2016) Formalehyde, EU-LCI values.
- 15 ECHA の登録物質データベース: Formaldehyde. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 16 EU SCOEL (2016) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Formaldehyde. SCOEL/REC/125.
- 17 Umweltbundesamtes (2016) Richtwerte für Formaldehyd in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 59: 1040–1044.
- 18 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.
- 19 DFG (2000) Formaldehyde. Lieferung: MAK, 17:163–201.
- 20 TRGS (2015) TRGS 900 - Seite 1 von 69, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.
- 21 Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment (2003) Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limit, No. 2003/02OSH.
- 22 ANSES (2017) On the revision of ANSES's reference values for formaldehyde: occupational exposure limits (OELs), derived no-effect levels (DNELs) for professionals, toxicity reference values (TRVs) and indoor air quality guidelines (IAQGs). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.
- 23 Hutter HP et al (2006) Formaldehyd. BEWERTUNG DER INNENRAUMLUFT
- 24 Danish EPA (1999) Formaldehyd.

- 25 Austraria Government (2006) Formaldehyde. Priority Exsting Chemical Aseessment Report No. 28.
- 27 Health Canada (2006) Formaldehyde. Residential Indoor Air Quality Guideline.
- 28 Human Toxicology and Air Standards Section, Technical Assessment and Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment, Conservation and Parks (MECP). 2020. Ambient Air Quality Criteria. MECP, Toronto, ON, Canada.
- 29 Alberta Environment (2008) Formaldehyde. Alberta ambient air quality objectives.
- 30 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (2007) ホルムアルデヒド. 産業衛生学雑誌 49: 175-181.
- 31 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価: ホルムアルデヒド. 第1巻.
- 32 厚生労働省 (2007) 平成18年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書
- 33 NITE (2006) ホルムアルデヒド: 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 71.

5. トルエン (CAS 108-88-3)

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、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陰性の結果が得られているため、定量的なリスク評価の指標（スロープファクターやユニットリスクなど）を算出している評価機関はなかった。

国内外の評価機関において設定されたトルエンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-10に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-11に示す。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では職業曝露による神経系への影響をエンドポイントにして設定されたものが多く、Fooら(1990)、Zavalićら(1998a, b)、Campagnaら(2001)をキー研究とした評価機関が多かったが、その他の報告をキー研究としていた機関も多かった。US EPA (IRIS)では、10報の職業曝露の報告をキー研究として総合的に評価し、そのうちNOAELの報告があった4報のNOAEL値を算術平均してNOAELとしていたのが特徴的であった。

急性のリスク評価値についても、多くの機関が神経系への影響や刺激、頭痛などに基づいてリスク評価値を設定しており、US EPA (AEGLs)のAEGL-2及びAEGL-3以外はすべてヒトの知見によるものであった。(AEGL-2はラットの行動反応時間、AEGL-3のラットの死亡をエンドポイントにしていた。)

表 2-10 有害性評価結果（慢性曝露） トルエン その1

ファイル番号	01	02	03	04	06	07	08	09
評価機関等	厚労省（室内空気）	WHO Air (Europe)	WHO Air (Global)	US EPA (IRIS)	US EPA (PPRTVs)	ATSDR	CalEPA	テキサス州
評価年	2000	2000	2000	2005	2009	2017	2020	2008
キー研究	Foo ら(1990, 1993) Ng ら(1992)	Foo ら(1990, 1993)	WHO Air (Europe)	10 報の職業曝露の報告を総合的に評価 (NOAEL は 4 報)	US EPA (IRIS)	Schäper ら(2003, 2008) Schäper ら(2004) Seeber ら(2004) Zupanic ら(2002)	Zavalić ら(1998b)	Zavalić ら(1998a)
動物種	ヒト	ヒト	—	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	職業曝露	職業曝露	—	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露
エンドポイント	神経行動機能への影響 自然流産率の上昇	中枢神経系への影響	—	神経系への影響	—	神経系への影響	後天性色覚障害 (色弱)	色覚障害
N(L)OAEL	LOAEL 332 mg/m ³ (88 ppm)	LOAEL 332 mg/m ³ (88 ppm)	—	NOAEL 34 ppm (128 mg/m ³)	—	NOAEL 45 ppm	BMCL ₀₅ 45.1 mg/m ³ (12 ppm)	NOAEL 32 ppm
連続曝露補正	× 8/24 × 5/7	× 8/24 × 5/7	—	× 10m ³ /20m ³ × 5/7	—	× 8/24 × 5/7	× 10m ³ /20m ³ × 5/7	× 10m ³ /20m ³ × 5/7
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	79 mg/m ³ (332 × 8/24 × 5/7 = 79.0)	79 mg/m ³ (332 × 8/24 × 5/7 = 79.0)	—	46 mg/m ³ (128 × 10/20 × 5/7 = 45.7)	46 mg/m ³	10.7 ppm (45 × 8/24 × 5/7 = 10.7)	16.2 mg/m ³ (4.3 ppm) (45.1 × 10/20 × 5/7 = 16.1)	11 ppm (32 × 10/20 × 5/7 = 11.4)
不確実係数	300 (UF _H 10、UF _L 10、UF _{SE} 3)	300 (UF _H 10、UF _L 10、UF _{SE} 3)	—	10 (UF _H 10)	10 (UF _H 10)	10 (UF _H 10)	39 (UF _{H-k} 3.9、UF _{H-d} 10)	10 (UF _H 10)
リスク評価値	0.26 mg/m ³ (79/300 = 0.2633)	0.26 mg/m ³ (79/300 = 0.2633)	0.26 mg/m ³ (1 週間平均) 1 mg/m ³ (30 分間)	5 mg/m ³	5 mg/m ³	1 ppm (3.8 mg/m ³)	0.42 mg/m ³ (0.11 ppm)	1.1 ppm (4.1 mg/m ³)

			平均)					
備考	1 週間平均の LOAEL として、連続曝露補正が行われている。		WHO Air (Europe) の値を採用 0.26 mg/m ³ は第 2 版、 1 mg/m ³ は第 1 版 (臭気から設定)から採用している。	NOAEL の報告のあった下記 4 報の NOAEL 値を算術平均して設定 Eller ら(1999) Nakatsuka ら(1992) Neubert ら(2001) Zavalić ら(1998a)	IRIS の RfC を亜慢性の RfC として採用。		UF _H の内容 ・UF _{H-k} : Toxicokinetic ・UF _{H-d} : Toxicodynamic ×10m ³ /20m ³ を× 8/8hr に代えて 8 時間評価値を算出している。	0.3 倍した値をスクリーニング値として設定している。

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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. (1990): Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med.* 147: 480-484.

Foo SC, Ngim CH, Salleh I, Jeyaratnam J, Boey KW. (1993): Neurobehavioral effects in occupational chemical exposure. *Environ Res.* 60: 267-273.

Ng TP, Foo SC, Yoong T. (1992): Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med.* 49: 804-808.

Eller N, Netterstrøm B, Laursen P. (1999): Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup Med (Lond).* 49: 389-395.

Nakatsuka H, Watanabe T. et al. (1992): Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health.* 64: 113-117.

Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltus MM, Kühl KP, Bochert G, Hartmann J. (2001): Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology.* 168: 159-183.

Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. (1998a): Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am J Ind Med.* 33: 297-304.

Schäper M, Demes P, Zupanic M, et al. (2003): Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann Occup Hygiene* 47: 493-502.

Schäper M, Demes P, Kiesswetter E, et al. (2004): Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. *Toxicol Lett* 151: 193-202.

Schäper M, Seeber A, van Thriel, C. (2008): The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *Int J Occup Med Environ Health* 21: 191-200.

Seeber A, Schäper M, Zupanic M, et al. (2004): Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int Arch Occup Environ Health* 77: 1-9.

Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, et al. (2005): Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50 ppm? *Environ Toxicol Pharmacol* 19: 635-643.

Zupanic M, Demes P, Seeber A. (2002): Psychomotor performance and subjective symptoms at low level toluene exposure. *Occup Environ Med* 59: 263-268.

Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D and Skender LJ. (1998b): Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 71: 194-200.

表 2-10 有害性評価結果（慢性曝露） トルエン その2

ファイル番号	10	11	12	13	14	15	16	17
評価機関等	ミシガン州	ミネソタ州	ACGIH	EU INDEX Project	EU LCI	EU ECHA (DNEL)	EU SCOEL	独・室内空気
評価年	2015	2019	2006	2005	2012	—	2001	2016
キー研究	10 報の職業曝露の報告を総合的に評価	ATSDR (2017)	Campagna ら (2001) Cavalleri ら (2000) Ng ら(1992)	Zavalić ら(1998a)	Zavalić ら(1998a)	EU の許容濃度 (EU SCOEL)	Foo ら(1990) Kempe ら(1980)	Foo ら(1990)
動物種	ヒト	—	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	職業曝露	—	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露
エンドポイント	神経系への影響	—	色覚障害と自然流産	色覚障害	色覚障害	—	神経行動機能への影響	
N(L)OAEL	NOAEL 34 ppm (128 mg/m ³)	—	LOAEL 36 ppm LOAEL 42 ppm LOAEL 88 ppm	LOAEL 132 mg/m ³	LOAEC 123 mg/m ³ (32 ppm)	50 ppm (192 mg/m ³)	LOAEL 60 ppm (230 mg/m ³)	LOAEL 337 mg/m ³
連続曝露補正	×10m ³ /20m ³ ×5/7	—	—	×8/24×5/7	×1/4.2 (= 1/(8/24×5/7))	×0.144/0.288 <small>備考参照</small>	—	×1/4.2 (= 1/(8/24×5/7))
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	46 mg/m ³ (128×10/20×5/7=45.7)	—	—	約 30 mg/m ³ (132×8/24×5/7=31.4)	29 mg/m ³ (123×8/24×5/7=29.3)	96 mg/m ³	—	80 mg/m ³ (337×8/24×5/7=80.2)
不確実係数	10 (UF _H 10)	—	—	100 (UF _H 10、UF _L 10)	10 (UF _H 5、UH _L 2)	1.7 (UF _H 1.7)	—	20 (UF _H 10、UF _C 2)
リスク評価値	5 mg/m ³	4 mg/m ³	20 ppm (75 mg/m ³)	0.3 mg/m ³	2.9 mg/m ³	56.5 mg/m ³	50 ppm (192 mg/m ³)	4 mg/m ³ →3 mg/m ³

備考	IRIS と同様（参照して設定） IRIS を参照して室内空気の暫定スクリーニング値も設定している。	ATSDR の評価を採用している。		ATSDR の 2003 年の評価と同じ。	LOAEC 32 ppm は低濃度曝露群の中央値	UF _H 1.7 は公衆の個体差 5 と労働者の個体差 3 の比 (5/3 = 1.7) 呼吸量 0.2 L/分/kg ・労働者 : 0.144 m ³ /kg ・公衆 : 0.288 m ³ /kg	独・DFG (MAK)と同じ (年代的に MAK を参照と思われる。)	1996 年評価との違いは連続曝露の補正係数の 5 だけであるため、1996 年の評価値を維持することに決定。RW II は 3 mg/m ³ 、RW I は 0.3 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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limasset JC, Diebold F, Michard D, Huel G. (2001): Color vision and occupational toluene exposure. Neurotoxicol Teratol. 23: 473-480.

Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. (2000): Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. Arch Environ Health. 55: 399-404.

Kempe H, Meister A, Seeber A. (1980): Psychological studies of the acute effects of toluene exposure. Z Gesamte Hyg. 26: 313-317. (in German). 【オンラインで入手不可】

表 2-10 有害性評価結果（慢性曝露） トルエン その3

ファイル番号	18	19	20	21	22	23	24	24_参
評価機関等	独・AGÖF	独・DFG (MAK)	独・TRGS (AGW)	オランダ	仏・ANSES	オーストリア・室内空気	デンマーク	デンマーク
評価年	2013	1993	2006	2001	2017	2006	2016	2015
キー研究	—	Foo ら(1990) Kempe ら(1980)	DFG	Foo ら(1990)	Zavalić ら(1998a)	Campagna ら(2001)	—	—
動物種	ヒト	ヒト	—	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	—
曝露状況	—	職業曝露	—	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露	—
エンドポイント	臭気	神経行動機能への影響	—	中枢神経系への影響	色覚変化	神経毒性	中枢神経系への影響	—
N(L)OAEL	—	LOAEL 60 ppm (230 mg/m ³)	—	LOAEL 332 mg/m ³ (88 ppm)	NOAEC 123 mg/m ³ (32 ppm)	LOAEL 9 ppm (35 mg/m ³)	NOAEC 約 130 mg/m ³	—
連続曝露補正	—	—	—	×10m ³ /20m ³ ×5/7	PBPK モデルで調整	×1/4.2 (= 1/(8/24×5/7))	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	—	—	—	119 mg/m ³ (332×10/20×5/7=118.6)	96 mg/m ³ (25 ppm)	2.1 ppm (9/4.2 = 2.1)	130 mg/m ³	—
不確実係数	—	—	—	300 (UF _H 10、UF _L 10、UF _{DB} 3)	5 (UF _H 5)	10 (UF _H 10、UF _L 10)	—	—
リスク評価値	0.03 mg/m ³	50 ppm (190 mg/m ³)	50 ppm (190 mg/m ³)	0.4 mg/m ³ (119/300 = 0.397)	19 mg/m ³ (5 ppm)	0.075 mg/m ³ (0.02 ppm)	0.7 mg/m ³	0.4 mg/m ³
備考	90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention)			1992年のIRISの評価を参照している。			子供の長期曝露の許容レベルとして設定	土壌又は地下水の汚染に起因した室内濃

	value P 90) 。			(不確実係数の 内容は IRIS によ る。)			している。	度の規制制限 値 (室内空気 基準ではな い)。
--	---------------	--	--	-------------------------------	--	--	-------	-----------------------------------

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)、U_FRR: 経路間外挿の補正

表 2-10 有害性評価結果（慢性曝露） トルエン その4

ファイル番号	25	26	27	28	29	30	31
評価機関等	カナダ	カナダ室内空気	オンタリオ州	アルバータ州	日本産業衛生学会	環境省・初期評価	NITE・初期評価
評価年	1992	2011	2020	2005	1994(改訂) 2013(改訂せず)	2002	2006
キー研究	Andersen ら(1983)	Seeber ら(2004, 2005)	—	ミシガン州 ワシントン州	複数の疫学研究報告 (特定されず)	Foo ら(1990)	Gibson ら(1983)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	—	ヒト	ヒト	ラット
曝露状況	6時間/日×4日	職業曝露	—	—	職業曝露	職業曝露	2年間 (6時間/日、5日/週)
エンドポイント	神経機能低下、 神経症状の増加、 気道の刺激	神経行動学的検査結果	臭気	—	自覚症状の増加、 中枢神経機能の変化	神経行動機能への影響	影響なし (別試験の600ppm 群で鼻腔組織への影響)
N(L)OAEL	LOEL 150 mg/m ³	NOAEL 98 mg/m ³	—	—	LOAEL 50~80 ppm	LOAEL 332 mg/m ³	NOAEL 300 ppm (1,125 mg/m ³)
連続曝露補正	×6/24	×8/24×5/7	—	—	—	×8/24×5/7	×6/24×5/7
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—
POD	37.5 mg/m ³	23 mg/m ³ (98×8/24× 5/7=23.3)	—	—	—	79 mg/m ³ (332×8/24×5/7=79.0)	201 mg/m ³ (1,125×6/24× 5/7=200.9)
不確実係数	10 (UF _H 10)	10 (UF _H 10)	—	—	—	(100 (UF _H 10、 UF _L 10))	100 (UF _A 10、UF _H 10)
リスク評価値	3.75 mg/m ³	2.3 mg/m ³ (0.6 ppm)	2 mg/m ³	0.4 mg/m ³ (0.106 ppm)	50 ppm (188 mg/m ³)	(0.79 mg/m ³)	2 mg/m ³
備考			更新予定	ミシガン州とワシントン州の値を採用してい	急性影響や動物実験結果等も考慮し、現行の値	MOE で評価 (リスク評価値は算出していないが、相	実際には吸収率100%と仮定し、ラットの体重と呼吸量

				る。	は高すぎると半減。 2013年にACGIHと同じ値への改訂を視野に検討したが、変更を必要とする根拠が見出し得なかったと結論され、変更されず。	当する値を括弧内に記載)	からPODを経口換算してMOE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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Andersen I, Lundqvist GR, Mølhav L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. (1983): Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scand J Work Environ Health. 9: 405-418.

Gibson JE, Hardisty JF. (1983): Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. Fundam Appl Toxicol. 3: 315-319.

表 2-11 急性影響に関する有害性評価 トルエン その1

ファイル番号	05			07	08	09	11	13
評価機関等	US EPA (AEGLs)			ATSDR	CalEPA	テキサス州	ミネソタ州	EU INDEX Project
評価年	2008			2017	2020	2008	2016	2005
キー研究	Astrand ら(1972) Baelum ら(1990) Gamberale ら (1972) Stewart ら(1975)	Bushnell ら(2007)	Mullin ら(1982)	Little ら(1999)	Andersen ら(1983)	Andersen ら(1983)	—	Andersen ら(1983)
動物種	ヒト	ラット	ラット	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	8 時間	34 分	2 時間	20 分間	6 時間	6 時間	—	6 時間
エンドポイント	頭痛	行動の反応時間	死亡	記憶力と反応時間の低下	反応時間の低下、頭痛、眩暈、中毒感覚、眼や鼻の刺激	眼や鼻の刺激、頭痛、眩暈、中毒	眼、呼吸器の刺激、神経系への影響	反応時間の低下、頭痛、眩暈、中毒感覚、眼や鼻の刺激
N(L)OAEL	NOAEL 200 ppm	NOAEL 1,600 ppm	NOAEL 6,250 ppm	LOAEL 15 ppm	NOAEL 150 mg/m ³	NOAEL 40 ppm	NOAEL 370 mg/m ³	NOAEL 150 mg/m ³
連続曝露補正	—	PBPK モデルで調整	PBPK モデルで調整	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	200 ppm	PBPK モデルで算出	PBPK モデルで算出	15 ppm	150 mg/m ³ (40ppm)	40 ppm	370 mg/m ³	150 mg/m ³
不確実係数	3 (UF _H 3)	3 (UH _A 1、UF _H 3)	3 (UH _A 1、UF _H 3)	9 (UF _H 3、UF _L 3)	30 (UF _{H-k} 3、UF _{H-d} 10)	10 (UF _H 10)	10	10 (UF _H 10)
リスク評価値	AEGL-1: 67 ppm	10 分 AEGL-2: 1,400 ppm	10 分 AEGL-3: 10,000 ppm	2 ppm (7.6 mg/m ³) (15/9=1.67)	5 mg/m ³ (1.3 ppm)	15 mg/m ³ (4 ppm)	37 mg/m ³	15 mg/m ³

備考	10分、30分、1時間、4時間、8時間曝露の値は同じ。	30分: 760 ppm 1時間: 560 ppm 4時間: 310 ppm 8時間: 250 ppm	30分: 5,200 ppm 1時間: 3,700 ppm 4時間: 1,800 ppm 8時間: 1,400 ppm		UF _H の内容 ・UF _{H-k} : Toxicokinetic ・UF _{H-d} : Toxicodynamic			
----	-----------------------------	--	--	--	---	--	--	--

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Astrand I, Ehrner-Samuel H, Kilbom A, Ovrup P. (1972): Toluene exposure. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work Environ Health*. 9: 119-130.

Baelum J, Lundqvist GR, Mølhav L, Andersen NT. (1990): Human response to varying concentrations of toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 162: 65-71.

Gamberale F, Hultengren M. (1972): Toluene exposure II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health*. 9: 131-139.

Stewart RD, Hake CL, Forster HV, Lebrun AJ. (1975): Toluene: development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. NIOSH-00080663. NTIS/PB82154220.

Bushnell PJ, Oshiro WM, Samsam TE, Benignus VA, Krantz QT, Kenyon EM. (2007): A dosimetric analysis of the acute behavioral effects of inhaled toluene in rats. *Toxicol Sci*. 99: 181-189.

Mullin LS, Krivanek ND. (1982): Comparison of unconditioned reflex and conditioned avoidance tests in rats exposed by inhalation to carbon monoxide, 1,1,1-trichloroethane, toluene or ethanol. *Neurotoxicology*. 3: 126-137.

Little CH, Georgiou GM, Shelton MJ, Simpson F, Cone RE. (1999): Clinical and immunological responses in subjects sensitive to solvents. *Arch Environ Health*. 54: 6-14.

表 2-11 急性影響に関する有害性評価 トルエン その2

ファイル番号	15	16	22	26	28
評価機関等	EU ECHA (DNEL)	EU SCOEL	仏・ANSES	カナダ室内空気	アルバータ州
評価年	—	2001	2017	2011	2005
キー研究	EU の許容濃度 (EU SCOEL)	Iregren ら(1986)	Kobald ら(2015)	Andersen ら(1983)	テキサス州
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	—
曝露状況	—	4.5 時間	40 分	6 時間	—
エンドポイント	神経毒性	作業検査に影響なし	視覚識別への影響	頭痛、眩暈、中毒症	—
N(L)OAEL	STEL 100 ppm (384 mg/m ³)	NOAEL 300 mg/m ³ (80 ppm)	LOAEL 752 mg/m ³ (200 ppm)	NOAEL 151 mg/m ³	—
連続曝露補正	—	—	PBPK モデルで調整	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—
POD	384 mg/m ³	—	323 mg/m ³ (86 ppm)	151 mg/m ³	—
不確実係数	1.7 (UF _H 1.7)	—	15 (UF _H 5、UF _L 3)	10 (UF _H 10)	—
リスク評価値	226 mg/m ³ (384/1.7=225.9)	100 ppm (384 mg/m ³)	21 mg/m ³ (6 ppm) (323/15=21.5)	15 mg/m ³ (4 ppm)	1.88 mg/m ³ (0.499 ppm)
備考	UF _H 1.7 は公衆の個体差 5 と労働者の個体差 3 の比 (5/3 = 1.7)。	トルエンの血中濃度が平衡状態になるのは早くても 25 分だから、15 分値で設定すれば問題ないとしている。 頭痛や眼の刺激等の訴えはあったが、評価エンドポイントには採用していない。	24 時間にわたって適用できる急性評価値を設定するため、PBPK モデルで 24 時間曝露濃度に調整している。		テキサス州の値を採用しているが、2003 年当時の情報に基づいて設定された値。 現在も同じ値で、更新されていない。

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Iregren A, Akerstedt T, Anshelm Olson B, Gamberale F. (1986): Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. Psychophysiological functions. Scand J Work Environ Health. 12: 128-136.

Kobald SO, Wascher E, Blaszekwicz M, Golka K, van Thriel C. (2015): Neurobehavioral and neurophysiological effects after acute exposure to a single peak of 200 ppm toluene in healthy volunteers. Neurotoxicology. 48: 50-59.

文献番号

- 01 厚生労働省 (2000) 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中間報告書—第1回～第3回のまとめについて. 2000年6月29日.
- 02 WHO Europe (2000) Air Quality Guidelines for Europe, econd Edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen.
- 03 WHO (2000) Guidelines for Air Quality, World Health Organization, Geneva
- 04 USEPA (2005) TOXICOLOGICAL REVIEW OF TOLUENE, EPA/635/R-05/004, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 05 NRC (2001) Acute Exposure Guideline Levels forelected Airborne Chemicals. Vol. 17, The National Academies Press, Washington D.C.
- 06 USEPA (2009) Provisional Peer-Reviewed Subchronic Toxicity Values for Toluene (CASRN 108-88-3). EPA/690/R-09/056.
- 07 ATSDR (2017) Toxicological Profile for Toluene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 08 CalEPA (2020) Toluene Reference Exposure Levels Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. California Environmental Protection Agency.
- 09 TCEQ (2008) Development Support Document, Toluene, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 10 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Toluene.
- 11 Minnesota Department of Health (2019) 2019 Volatile Organic Compounds Inhalation Toxicity Value Review.
- 12 ACGIH (2007) Guide to Occupational Exposure Values, TOLUENE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 13 European Comission (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. The INDEX project, Final Report, EUR 21590 E.
- 14 EU LCI (2015) Toluene, EU-LCI values.
- 15 ECHA の登録物質データベース: Toluene. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 16 EU SCOEL (2001) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Toluene. SCOEL/SUM/18.
- 17 Umweltbundesamtes (2016) Richtwerte für Toluol in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 59: 1522–1539.
- 18 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.
- 19 DFG (1993) Toluene. Lieferung: MAK, 7:257–318.
- 20 TRGS (2006) TRGS 900 - Seite 1 von 69, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.
- 21 RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025.
- 22 ANSES (2017) On the development of TRVs by the respiratory route for toluene (CAS no 108-88-3). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.
- 23 Boos R et al (2006) Toluol. FLÜCHTIGE ORGANISCHE VERBINDUNGEN – VOC, BEWERTUNG DER INNENRAUMLUFT
- 24 Danish EPA (2016) Toluene.
- 24_参 Danish EPA (2018) Hydrocarbon background levels in Denmark - Outdoor and indoor air. Environmental Project No. 2019.
- 25 Environment Canada (1992) Toluene. Priority Substances List Assessment Report No.4. Canadian Environmental Protection Act.

- 26 Health Canada (2006) Toluene. Residential Indoor Air Quality Guideline.
- 27 Human Toxicology and Air Standards Section, Technical Assessment and Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment, Conservation and Parks (MECP). 2020. Ambient Air Quality Criteria. MECP, Toronto, ON, Canada.
- 28 Alberta Environment (2005) Toluene. Alberta ambient air quality objectives.
- 29 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (2013) トルエン. 産業衛生学雑誌 55: 221-225.
- 30 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価: トルエン. 第1巻.
- 31 NITE(2006) トルエン: 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.87.

6. キシレン (CAS 1330-20-7)

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陰性の結果が得られているため、定量的なリスク評価の指標（スロープファクターやユニットリスクなど）を算出している評価機関はなかった。

国内外の評価機関において設定されたキシレンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-12に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-13に示す。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値ではヒトでは Uchida ら(1993)の職業曝露の知見、実験動物では Korsak ら(1994)のラットの3ヶ月吸入曝露の実験結果が多くの評価機関で採用されており、エンドポイントはどちらも神経系への影響であった。しかし、1日24時間の連続曝露への補正については実施している評価機関と未実施の評価機関に分かれ、未実施の評価機関ではキシレンの体からのクリアランスが早いため、連続曝露への補正は不要と考えられていた。

急性のリスク評価値についても、多くの機関が刺激や神経系への影響などに基づいてリスク評価値を設定しており、US EPA (AEGLs)の AEGL-2 及び AEGL-3 以外はすべてヒトの知見によるものであった。(AEGL-2 はラットの運動協調性の低下、AEGL-3 のラットの回復性の虚脱をエンドポイントにしていた。)

表 2-12 有害性評価結果（慢性曝露） キシレン その1

ファイル番号	01	02	03	04	06	07	07	08
評価機関等	厚労省（室内空気）	WHO Air (Global)	IPCS EHC	US EPA (IRIS)	US EPA (PPRTVs)	ATSDR	ATSDR	CalEPA
評価年	2019	2000	1997	2003	2009	2007	2007	1999
キー研究	Uchida ら(1993)	EHC 190	Hass ら(1993)	Korsak ら(1994)	Korsak ら(1994)	Uchida ら(1993)	Korsak ら(1994)	Uchida ら(1993)
動物種	ヒト	ラット	ラット	ラット	ラット	ヒト	ラット	ヒト
曝露状況	職業曝露	—	妊娠 4~20 日 (6 時間/日)	3 ヶ月 (6 時間/日×5 日/ 週)	3 ヶ月 (6 時間/日×5 日/ 週)	職業曝露	3 ヶ月 (6 時間/日×5 日/ 週)	職業曝露
エンドポイント	中枢神経系への影響	神経毒性	神経毒性	Rotarod 試験成績の低下	運動協調性の障害	不安や物忘れ、浮遊感などの神経系症状、眼や鼻、喉の刺激	Rotarod 試験成績の低下	中枢神経系への影響。 眼や鼻、喉の刺激
N(L)OAEL	LOAEL 14 ppm (61 mg/m ³)	LOAEL 870 mg/m ³	LOAEL 870 mg/m ³ (200 ppm)	NOAEL 50 ppm (217 mg/m ³)	NOAEL 50 ppm (217 mg/m ³)	LOAEL 14 ppm (61 mg/m ³)	LOAEL 50 ppm	LOAEL 14.2 ppm
連続曝露補正	—	—	—	×6/24×5/7	×6/24×5/7	—	—	×10m ³ /20m ³ ×5/7
dosimetry 補正	—	—	—	1	1	—	—	—
POD	14 ppm	870 mg/m ³	870 mg/m ³	39 mg/m ³ (217×6/24×5/7=38.8)	39 mg/m ³ (217×6/24×5/7=38.8)	14 ppm	50 ppm	5.1 ppm (14.2×10/20×5/7=5.07)
不確実係数	300 (UF _H 10、 UF _L 10、UF _{DB} 3)	1,000	1,000 (UFA 10、 UFH 10、UFL 10)	300 (UFA 3、UF _H 10、 UF _S 3、UF _{DB} 3)	100 (UFA 3、 UF _H 10、UF _{DB} 3)	300 (UF _H 10、 UF _L 10、UF _{DB} 3)	90 (UFA 3、 UF _H 10、UF _L 3)	30 (UF _H 10、UF _L 3)

リスク評価値	0.05 ppm (0.2 mg/m ³) (14/300=0.047)	0.87 mg/m ³	0.87 mg/m ³ (0.2 ppm)	0.1 mg/m ³	0.4 mg/m ³	0.05 ppm	0.6 ppm (50/90=0.56)	0.2 ppm (0.7 mg/m ³) (5.1/30=0.17)
備考	労働時間（8時間）の値がそのまま使用され、連続曝露補正が行われていない。 改訂前は0.87 mg/m ³ (0.2 ppm)であった。	連続曝露補正せず（理由の記載なし） ヒトの中枢神経系への影響に対するNOAELを304 mg/m ³ 、UFを60として24時間値の4.8 mg/m ³ も設定。	連続曝露補正せず（理由の記載なし） LOAEL 870 mg/m ³ とした知見の紹介が不十分であり、キー研究としての妥当性も問題があるような思えた。		亜慢性の値として設定している。	慢性の評価値 体からのクリアランスが早いため、連続曝露への補正は不要とし、補正していない。	中期の評価値 体からのクリアランスが早いため、連続曝露への補正は不要とし、補正していない。	

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Uchida Y, Nakatsuka H, Ukai H, Watanabe T, Liu YT, Huang MY, Wang YL, Zhu FZ, Yin H, Ikeda M. (1993): Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. Int Arch Occup Environ Health. 64: 597-605.

Hass U, Jakobsen BM. (1993): Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. Pharmacol Toxicol. 73: 20-23.

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

表 2-12 有害性評価結果（慢性曝露） キシレン その2

ファイル番号	09	10	12	13	14	15	16	17
評価機関等	テキサス州	ミシガン州	ACGIH	EU INDEX Project	EU LCI	EU ECHA (DNEL)	EU SCOEL	独・室内空気
評価年	2009	2015	1965	2005	2012	—	1992	2015
キー研究	Uchida ら(1993)	Uchida ら(1993)	Nelson ら(1943)	Uchida ら(1993)	Uchida ら(1993)	EU の許容濃度 (EU SCOEL)	Savolainen ら (1979, 1980a, b) Gamberale ら (1978) Olsen ら(1985)	Korsak ら(1992) Korsak ら(1994)
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ラット
曝露状況	職業曝露	職業曝露	3~5 分間	職業曝露	職業曝露	職業曝露	職業曝露	3 又は 6 ヶ月 (6 時間/日×5 日/週)
エンドポイント	不安や物忘れ、浮遊感などの神経系症状、眼や鼻、喉の刺激	不安や物忘れ、浮遊感などの神経系症状、眼や鼻、喉の刺激	眼、鼻、喉の刺激	眼の刺激、咽頭痛、浮遊感、食欲不振	眼の刺激、咽頭痛、浮遊感、食欲不振	神経毒性	中枢神経系への影響	Rotarod 試験成績の低下
N(L)OAEL	LOAEL 14 ppm	LOAEL 14 ppm	NOAEL 100 ppm	LOAEL 62 mg/m ³	LOAEL 14.2 ppm	221 mg/m ³	LOAEL 100 ppm (442 mg/m ³)	LOAEL 440 mg/m ³
連続曝露補正	—	—	—	×10m ³ /20m ³ ×5/7	×1/4.2 (×8/24×5/7)	×0.144/0.288 <small>備考参照</small>	—	×1/5.6 (×6/24×5/7)
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	14 ppm	14 ppm	100 ppm	22 mg/m ³	3.39 ppm	111 mg/m ³	100 ppm (442 mg/m ³)	79 mg/m ³ (440/5.6=78.6)
不確実係数	100 (UF _H 10、UF _L 3、UF _{DB} 3)	300 (UF _H 10、UF _L 3、UF _{DB} 3)	—	100 (UF _H 10、UF _L 10)	30 (UF _H 5、UF _L 3、UF _S 2)	1.7 (UF _H 1.7)	2 (UF _L 2)	100 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _S 2、UF _C 2)
リスク評価値	0.14 ppm (0.61 mg/m ³)	0.05 ppm (0.22 mg/m ³)	100 ppm (434 mg/m ³)	0.2 mg/m ³	0.5 mg/m ³ (3.39/30=0.113 ppm)	65.3 mg/m ³	50 ppm (221 mg/m ³)	RW II: 0.8 mg/m ³ (790/100=0.79)

備考	吸収・排泄が速やかなため、連続曝露への補正は不要としている。	ATSDR 2007の評価を参照している。 連続曝露補正をしない理由の記載なし。		連続曝露補正の計算式は記載されていないが、推測して記載。		UF _H 1.7は公衆の個体差5と労働者の個体差3の比(5/3=1.7)。 呼吸量 0.2 L/分/kg ・労働者 : 0.144 m ³ /kg ・公衆 : 0.288 m ³ /kg		RW II を 1/10 して丸めた値を RW I に設定。 RW I: 0.1 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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. (1943): Sensory response to certain industrial solvent vapors. J Ind Hyg Toxicol. 25: 282-285.
Savolainen K, Riihimäki V, Linnoila M. (1979): Effects of short-term xylene exposure on psychophysiological functions in man. Int Arch Occup Environ Health. 44: 201-211.
Savolainen K, Riihimäki V, Seppäläinen AM, Linnoila M. (1980a): Effects of short-term m-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. Int Arch Occup Environ Health. 45: 105-121.
Savolainen K, Riihimäki V, Vaheri E, Linnoila M. (1980b): Effects of xylene and alcohol on vestibular and visual functions in man. Scand J Work Environ Health. 6: 94-103.
Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. (1978): Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. Scand J Work Environ Health. 4: 204-211.
Olson BA, Gamberale F, Iregren A. (1985): Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. Br J Ind Med. 42: 117-122.
Korsak Z, Sokal JA, Górný R. (1992): Toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. Pol J Occup Med Environ Health. 5: 27-33.

表 2-12 有害性評価結果（慢性曝露） キシレン その3

ファイル番号	18	18	19	20	21	22	23	24
評価機関等	独・AGÖF	独・AGÖF	独・DFG (MAK)	独・TRGS (AGW)	オランダ	仏・ANSES	デンマーク	カナダ
評価年	2013	2013	2019	2020	2001	2020	2015	1996
キー研究	—	—	—	—	Hass ら(1993)	Korsak ら(1994)	—	Ungváry ら(1985)
動物種	ヒト	ヒト	—	—	ラット	ラット	—	ラット
曝露状況	—	—	—	—	妊娠 4~20 日 (6 時間/日)	3 ヶ月 (6 時間/日×5 日/週)	—	妊娠 6~15 日 (24 時間/日)
エンドポイント	臭気	臭気	—	—	神経毒性	Rotarod 試験成績の低下	—	胎仔の骨化遅延
N(L)OAEL	—	—	—	—	LOAEL 870 mg/m ³	NOAEL 217 mg/m ³ (50 ppm)	—	LOEL 250 mg/m ³
連続曝露補正	—	—	—	—	—	×6/24×5/7	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	1	—	×(0.11/0.35)/(12/27)
POD	—	—	—	—	870 mg/m ³	38.75 mg/m ³ (217×6/24×5/7=38.75)	—	180 mg/m ³ (177 ÷ 180)
不確実係数	—	—	—	—	1,000 (UFA 10、UFH 10、UFL 10)	300 (UFA 3、UFH 10、UFs 3、UFDB 3)	—	1,000 (UFA 10、UFH 10、UFL 10)
リスク評価値	0.029 mg/m ³	0.009 mg/m ³	50 ppm (220 mg/m ³)	50 ppm (220 mg/m ³)	0.87 mg/m ³	0.1 mg/m ³ (0.03 ppm)	0.1 mg/m ³	0.18 mg/m ³
備考	<i>m</i> -体と <i>p</i> -体	<i>o</i> -体	2018/2019 の見直しで従来の半	DFG の値を採用している。	曝露補正せず	US EPA の IRIS (2003) の評価を	土壌又は地下水の汚染に起	dosimetry 補正: ラット

	90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention value P 90)。	90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention value P 90)。	分の値に変更された。(改訂の根拠文書は入手不可)。 それ以前の値は1983年に設定された100 ppm (440 mg/m ³)であり、この時の200 ppmでは高すぎると言うことから半分にされた。		EHC 190を参照して設定している。	支持し、採用している。	因した室内濃度の規制制限値 (室内空気基準ではない)	(0.11 m ³ /day)/0.35 kg ヒト (5~11歳) (12 m ³ /day)/27 kg
--	--	--	--	--	---------------------	-------------	----------------------------	--

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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Ungváry G, Tátrai E. (1985): On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. Arch Toxicol Suppl. 8: 425-430.

表 2-12 有害性評価結果（慢性曝露） キシレン その4

ファイル番号	25	26	27	28	29
評価機関等	オンタリオ州	アルバータ州	日本産業衛生学会	環境省・初期評価	NITE・初期評価
評価年	2020	2005	2001	2002	2005
キー研究	—	—	Dudek ら(1990) Korsak ら(1992, 1994) Rydzynski ら(1992)	Uchida ら(1993)	Korsak ら(1994)
動物種	—	—	ヒト ラット	ヒト	ラット
曝露状況	—	—	ヒト: 4時間 ラット: 6ヶ月	職業曝露	3ヶ月間 (6時間/日、5日/週)
エンドポイント	Health	—	ヒト: 反応時間延長 ラット: 回転棒滞在時間と自発運動量の低下	中枢神経系の 自覚症状	協調運動失調
N(L)OAEL	—	—	LOAEL 100 ppm 程度	LOAEL 91 mg/m ³	NOAEL 50 ppm (221 mg/m ³)
連続曝露補正	—	—	—	×8/24×5/7	×6/24×5/7
dosimetry 補正	—	—	—	—	—
POD	—	—	—	22 mg/m ³ (91×8/24×5/7=21.7)	39 mg/m ³ (221×6/24×5/7=39.46)
不確実係数	—	—	—	100 (UF _H 10、UF _L 10)	500 (UF _A 10、 UF _H 10、UF _S 5)
リスク評価値	0.73 mg/m ³	0.7 mg/m ³ (0.161 ppm)	50 ppm (217 mg/m ³)	0.22 mg/m ³	0.078 mg/m ³ (39/500=0.078)
備考		カリフォルニア州を参照して設定している。	上記の他にも、トルエンの毒性に類似していることなどから、トルエンの改訂にあわせてトルエンと同じ濃度に	MOE で評価 (リスク評価値は算出していないが、相当する値を括弧内に記載)	実際には吸収率 100%と仮定し、ラットの体重と呼吸量から POD を経口換算して MOE を算出している。

			設定している。		
--	--	--	---------	--	--

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Dudek B, Gralewicz K, Jakubowski M, Kostrzewski P, Sokal J. (1990): Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. Pol J Occup Med. 3: 109-116.

Rydzynski K, Korsak Z, Jedlińska U, Sokal JA. (1992): The toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. IV. Liver ultrastructure after subchronic inhalatory exposure. Pol J Occup Med Environ Health. 5: 35-42.

表 2-13 急性影響に関する有害性評価 キシレン その1

ファイル番号	05			07	08	09	11	12
評価機関等	US EPA (AEGLs)			ATSDR	CalEPA	テキサス州	ミネソタ州	ACGIH
評価年	2010			2007	1999	2009	2016	1976
キー研究	Hastings ら(1984)	Carpenter ら(1975)	Carpenter ら(1975)	Ernstgard ら(2002)	Hastings ら(1984)	Ernstgard ら(2002)	—	Carpenter ら(1975)
動物種	ヒト	ラット	ラット	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
曝露状況	30 分間	2 時間	4 時間	2 時間	30 分間	2 時間	—	3~5 分
エンドポイント	軽度の眼の刺激	運動協調性の低下	回復性の虚脱、死亡なし	努力性肺活量の低下、喉・気道の不快感、呼吸のしづらさ、頭痛、眩暈、中毒感	眼や鼻、喉の刺激	軽度の呼吸器影響と神経毒性の症状	眼・呼吸器の刺激、神経系への影響	眼と上気道の刺激
N(L)OAEL	400 ppm (被験者の 90%)	LOAEL 1,300 ppm	LOAEL 2,800 ppm	LOAEL 50 ppm	NOAEL 430 mg/m ³ (100 ppm)	LOAEL 50 ppm	NOAEL 430 mg/m ³	LOAEL 200 ppm
連続曝露補正	—	PBPK モデルで調整	PBPK モデルで調整	—	×30 分/60 分	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	400 ppm	PBPK モデルで算出	PBPK モデルで算出	50 ppm	215 mg/m ³ (50 ppm)	—	—	—
不確実係数	3 (UF _H 3)	3 (UF _A 1、UF _H 3)	3 (UF _A 1、UF _H 3)	30 (UF _H 10、UF _L 3)	10 (UF _H 10)	30 (UF _H 10、UF _L 3)	10	—
リスク評価値	AEGL-1: 130 ppm (560 mg/m ³)	10 分 AEGL-2: 2,500 ppm	10 分 AEGL-3: 7,200 ppm	2 ppm (50/30=1.67)	22 mg/m ³ (5 ppm)	1.7 ppm (7.4 mg/m ³) (50/30=1.67)	43 mg/m ³	150 ppm (651 mg/m ³)
備考	10 分、30 分、	30 分: 1,300	30 分: 3,600		1 時間の値と		NOAEL の値か	STEL として設

	1 時間、4 時間、8 時間曝露の値は同じ。	ppm 1 時間: 920 ppm 4 時間: 500 ppm 8 時間: 400 ppm PBPK モデルを使用したことと、ヒトは 150 ppm の 7.5 時間曝露で軽度の眼の刺激程度だから種差 UF_A は 1 で十分と判断。	ppm 1 時間: 2,500 ppm 4 時間: 1,300 ppm 8 時間: 1,000 ppm PBPK モデルを使用したことと、ヒトは 150 ppm の 7.5 時間曝露で軽度の眼の刺激程度だから種差 UF_A は 1 で十分と判断。		して設定しているので、1 時間の曝露濃度に補正している。		ら、キー研究は Ernstgard ら (2002) と思われる。	定している。
--	------------------------	---	---	--	------------------------------	--	-----------------------------------	--------

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)、 UF_{RR} : 経路間外挿の補正

Hastings L, Cooper GP, Burg W. (1984): Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. Pp. 255-270 in *Advances in Modern Environmental Toxicology*, Vol. VI. Applied Toxicology of Petroleum Hydrocarbons, H.N. MacFarland, ed. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishers. 【オンライン入手不可】
 Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL Jr, Sullivan LJ, King JM. (1975): Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 33: 543-558.
 Ernstgård L, Gullstrand E, Löf A, Johanson G. (2002): Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occup Environ Med.* 59: 759-767.

表 2-13 急性影響に関する有害性評価 キシレン その2

ファイル番号	13	15	16	22	25	26
評価機関等	EU INDEX Project	EU ECHA (DNEL)	EU SCOEL	仏・ANSES	オンタリオ州	アルバータ州
評価年	2005	—	1992	2020	2020	2005
キー研究	Hastings ら(1984)	EU の STEL (EU SCOEL)	Carpenter ら(1975) Hastings ら(1984)	Ernstgard ら(2002)	—	—
動物種	ヒト	—	ヒト	ヒト	ヒト	—
曝露状況	30 分間	—	15~30 分間	2 時間	—	—
エンドポイント	眼や鼻、喉の刺激	—	眼や上気道の刺激	努力性肺活量の低下、呼吸器の刺激	臭気	—
N(L)OAEL	NOAEL 430 mg/m ³	—	LOAEL 100 ppm (442 mg/m ³)	LOAEL 50 ppm (217 mg/m ³)	—	—
連続曝露補正	×30 分/60 分	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—
POD	200 mg/m ³	100 ppm (442 mg/m ³)	—	50 ppm	—	—
不確実係数	10 (UF _H 10)	1.7 (UF _H 1.7)	—	30 (UF _H 10、UF _L 3)	—	—
リスク評価値	20 mg/m ³	260 mg/m ³ (442/1.7=260)	100 ppm (442 mg/m ³)	2 ppm (8.7 mg/m ³) (50/30=1.67)	3 mg/m ³	2.3 mg/m ³ (0.529 ppm)
備考	キー研究や連続曝露補正は明示されていないが、NOAEL の値から該当する知見として記載した。	UF _H 1.7 は公衆の個体差 5 と労働者の個体差 3 の比 (5/3 = 1.7)。	STEL として設定している。短時間であれば、ピーク濃度を制限すれば大丈夫という考え方。	ATSDR 2007 を参照している。		

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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

文献番号

- 01 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.
- 02 WHO (2000) Guidelines for Air Quality, World Health Organization, Geneva
- 03 IPCS (1997) Xylenes. Environmental Health Criteria 190, International Programme on Chemical Safety.
- 04 USEPA (2003) TOXICOLOGICAL REVIEW OF XYLENES, EPA/635/R-03/001, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 05 NRC (2010) Acute Exposure Guideline Levels for selected Airborne Chemicals. Vol. 9, The National Academies Press, Washington D.C.
- 06 USEPA (2009) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Xylenes (CASRN 1330-20-7). EPA/690/R-09/072F.
- 07 ATSDR (2007) Toxicological Profile for Xylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta.
- 08 CalEPA (1999) Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines. California Environmental Protection Agency.
- 09 TCEQ (2009) Development Support Document, Xylenes, Texas Commission on Environmental Quality, Austin.
- 10 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Xylenes.
- 11 State of Minnesota (2016) TABLE OF ACUTE HRVs.
- 12 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, XYLENE (ALL ISOMERS). American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 13 European Commission (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. The INDEX project, Final Report, EUR 21590 E.
- 14 EU LCI (2012) Xylenes, EU-LCI values.
- 15 ECHA の登録物質データベース: Xylene. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substance>
- 16 EU SCOEL (1992) Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Xylenes. SEG/SUM/19B.
- 17 Umweltbundesamt (2015) Richtwerte für Dimethylbenzole in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 58: 1378–1389.
- 18 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.
- 19 DFG (2019) List of MAK and BAT Values 2019. Report 55.
- 20 TRGS (2020) TRGS 900 - Seite 1 von 69, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.
- 21 RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025.
- 22 ANSES (2020) Les xylenes: Valeurs toxicologiques de reference. Avis de l’Anses Rapport d’expertise collective. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.
- 23 Danish EPA (2018) Hydrocarbon background levels in Denmark - Outdoor and indoor air. Environmental Project No. 2019.
- 24 Health Canada (1996) Priority Substances List Supporting Documentation: Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumourigenic Doses/Concentrations for Priority Substances. Canadian Environmental Protection Act.
- 25 Human Toxicology and Air Standards Section, Technical Assessment and Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment, Conservation and Parks (MECP). 2020. Ambient Air Quality Criteria. MECP, Toronto, ON, Canada.
- 26 Alberta Environment (2005) Xylenes. Alberta ambient air quality objectives.
- 27 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (2001) キシレン. 産業衛生学雑誌 43: 122-126.
- 28 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価: キシレン. 第 1 巻.
- 29 NITE (2005) キシレン. 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.62.

7. アセトアルデヒド (CAS 75-07-0)

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、発がん性に関する知見が得られており、発がん性には閾値がないとして吸入曝露の試験結果からユニットリスクを設定している評価機関もあった。

国内外の評価機関において設定されたアセトアルデヒドの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-14に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-15に示す。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値では Appelman ら(1986)と Dorman ら(2008)に二分されており、EU CLI の2012年以前は Appelman ら(1986)、独・室内空気の2013年以降は Dorman ら(2008)が採用されていた。また、カナダ(2000)の評価では、Appelman ら(1982)の0、400、1,000、2,200、5,000 ppm、Appelman ら(1986)の0、110、150、500 ppm の実験結果を合わせてBMD法に適用し、 $BMCL_{05}$ を算出している事例もあった。

急性のリスク評価値については、眼の刺激の他に、喘息患者の気管支収縮をエンドポイントにしてリスク評価値を設定している評価機関もあり、後者については比較的最新の評価事例であった。US EPA (AEGLs)のAEGL-2はラット鼻腔上皮の組織変化、AEGL-3はラットの死亡をエンドポイントに設定しており、 $C^3 \times t = k$ の関係式から各時間の値が求めたと記載があったが、8時間値については計算から求めた値と異なっており、詳細は不明であった。

表2-14 有害性評価結果（慢性曝露） アセトアルデヒド その1

ファイル番号	01	02	03	04	06	07	10	11
評価機関等	厚労省（室内空気）	WHO Air (Global)	IPCS EHC	US EPA (IRIS)	CalEPA	ミシガン州	EU INDEX Project	EU LCI
評価年	2002	2000	1995	1991	2014	2015	2005	2012
キー研究	Appelman ら (1986)	EHC 167	Appelman ら (1986)	Appelman ら(1986)	Appelman ら (1986)	Appelman ら (1986)	Silverman ら(1946)	Appelman ら (1986)
動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	ヒト	
曝露状況	4週間 (6時間/日、5日/週)	—	4週間 (6時間/日、5日/週)	4週間 (6時間/日、5日/週)	4週間 (6時間/日、5日/週)	4週間 (6時間/日、5日/週)	15分間	28日間 (6時間/日、5日/週)
エンドポイント	鼻腔嗅覚上皮の変化	刺激と関連のある発がん性	刺激	嗅上皮の変性	鼻腔嗅覚上皮の変化	嗅上皮の変性	眼の刺激	鼻刺激
N(L)OAEL	NOEL 270 mg/m ³	NOAEL 275 mg/m ³	NOEL 275 mg/m ³	NOAEL 273 mg/m ³ (150 ppm)	BMC ₀₅ 178 mg/m ³ (99 ppm)	NOAEL 273 mg/m ³ (150 ppm)	LOAEL 45 mg/m ³	NOAEC 275 mg/m ³
連続曝露補正	×6/24×5/7	(×6/24×5/7)	—	×6/24×5/7 (273×6/24×5/7=48.75)	×6/24×5/7	×6/24×5/7 (273×6/24×5/7=48.75)	—	×1/5.6 (6/24×5/7)
dosimetry 補正	—	—	—	×0.18	×1.36 (DAF)	×0.18	—	—
POD	48 mg/m ³ (270×6/24×5/7=48.2)	(48 mg/m ³)	275 mg/m ³	8.7 mg/m ³ (48.75×0.18=8.78)	43.2 mg/m ³ (176×6/24×5/7×1.36=43.2)	8.7 mg/m ³ (48.75×0.18=8.78)	45 mg/m ³	49.1 mg/m ³
不確実係数	1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S ・UF _t 10)	1,000	1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S ・UF _t 10)	1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S ・UF _{DB} 10)	300 (UF _A 3、UF _F 3、UF _S 3、UF _C 10)	1,000 (UF _A 10、UF _H 10、UF _S ・UF _t 10、UF _{DB} 10)	200 (UF _H 10、UF _L 10、UF _{DB} 2)	40 (UF _A 2、UF _H 10、UF _S 2)

リスク評価値	0.048 mg/m ³ (0.03 ppm)	0.05 mg/m ³	0.3 mg/m ³	0.009 mg/m ³	0.14 mg/m ³ (0.08 ppm)	0.009 mg/m ³	0.2 mg/m ³ (45/200=0.225)	1.2 mg/m ³
備考		連続曝露補正、PODの記載はなかったが、リスク評価値から逆算して()内に記載。 ヒトの刺激から設定した2 mg/m ³ (24時間平均)も設定している。	ヒトの刺激のNOEL 45 mg/m ³ を20 (UF _H 10、UF _{DB} 2)で除した2 mg/m ³ という評価値も例示している。	dosimetry 補正: ヒトと動物の呼吸量と鼻腔表面積の比を用いて補正 (MVa/Sa)/(MVh/Sh) MVa: 0.23 m ³ /day Sa: 11.6 m ² MVh: 20 m ³ /day Sh: 177 cm ² (0.23/11.6)/(20/177)=0.175	dosimetry 補正: DAFの1.36はPBPKモデルより決定。 UFの3はルート3として記載されていた。 労働時の呼吸量で補正(×20/10)した8時間値も設定されていた。	IRISを参照(連続曝露補正、dosimetry補正については明記されていなかったの で推定。)	急性の影響とエンドポイントは長期間の試験でみられた病理と一致するため、短期間、長期間の値の区別はしないとされている。 別途、4週間のラットの試験から得られたNOAEL 50 mg/m ³ をUF 100で除した0.5 mg/m ³ も算出している。	キー研究はAppelmanら(1982)とあったが、1982年報告には275 mg/m ³ 群の設定がないため、1986年の報告と間違っていたと判断し、正して記載した。

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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hoofman RN, Notten WR. (1986): Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. J Appl Toxicol. 6: 331-336.

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

表2-14 有害性評価結果（慢性曝露） アセトアルデヒド その2

ファイル番号	12	13	14	15	16	17	18	19
評価機関等	独・室内空気	独・AGÖF	独・DFG (MAK)	独・TRGS (AGW)	仏・ANSES	カナダ	カナダ室内空気	オンタリオ州
評価年	2013	2013	2013	2010	2014t	2000	2017	2020
キー研究	Dorman ら(2008)	—	—	—	Dorman ら(2008)	Appelman ら (1982, 1986)	Dorman ら(2008)	—
動物種	ラット	ヒト	—	—	ラット	ラット	ラット	—
曝露状況	3ヶ月間 (6時間/日、5日/週)	—	—	—	3ヶ月間 (6時間/日、5日/週)	28日間 (6時間/日、5日/週)	3ヶ月間 (6時間/日、5日/週)	—
エンドポイント	嗅上皮の変性	臭気	—	—	嗅上皮の変性	嗅上皮の変性	嗅上皮の変性	Health
N(L)OAEL	LOAEC 270 mg/m ³ (150 ppm)	—	—	—	NOAEC 90 mg/m ³ (50 ppm)	BMCL ₀₅ 218 mg/m ³	NOAEC 89 mg/m ³	—
連続曝露補正	×6/24×5/7	—	—	—	—	×6/24×5/7	×6/24×5/7	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	×0.13	—	(×1.36 (DAF))	—
POD	48.2 mg/m ³	—	—	—	12 mg/m ³ (6.5 ppm)	39 mg/m ³ (218×6/24×5/7=38.9)	21 mg/m ³ (89×1.36=121 121×6/24×5/7=21.6)	—
不確実係数	40 (IF _A 1、UF _H 10、UF _S 2、UF _C 2)	—	—	—	75 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _S 3)	100 (UF _H 10、UF _A 10)	75 (UF _A 2.5、UF _H 10、UF _{DB} 3)	—
リスク評価値	RW II: 1 mg/m ³ (48.2/40=1.2)	0.054 mg/m ³	50 ppm (91 mg/m ³)	50 ppm (91 mg/m ³)	0.16 mg/m ³ (0.09 ppm) (12/75=0.16)	0.39 mg/m ³	0.28 mg/m ³ (0.157 ppm) (21/75=0.28)	0.5 mg/m ³

備考	RW II を 1/10 した値を RW I に設定。 RW I: 0.1 mg/m ³ 鼻の傷害に関しては、ヒトよりもラットやマウスの方が高感受性であることから、種差の係数 UF _A は 1 で十分と判断された。	90%のヒトが臭気を感じない濃度 (Attention value P 90)。	現行の 200 ppm では高すぎると判断され、50 ppm へ引き下げられた。その際、1,500 ppm でハムスターの気道上皮に深刻な損傷を与えた知見が考慮されている。	DFG を参照している。	曝露時間よりも、曝露濃度に依存するタイプの影響であると評価し、時間調整しないと判断している。 dosimetry 補正: (MVa/Sa)/(MVh/Sh) MVa: 0.20 m ³ /day Sa: 15 m ² MVh: 20 m ³ /day Sh: 200 cm ² (0.2/15)/(20/200)=0.13	Appelman ら (1982) と Appelman ら (1986) の結果を合わせて BMD の計算を実施。(150ppm と 400ppm で 0% から 90% の変化) 曝露期間の増加とともに、エンドポイントは増悪しないことから、慢性曝露への補正 UF _L の考慮は不要と判断している。	NOAEL 89 mg/m ³ から NOAEL _{HEC} 120 mg/m ³ への変換は PBPK モデルによるとあった。同じように PBPK モデルで検討した CalEPA の DAF が 1.36 であったのでそれを用いて計算すると 21.6 mg/m ³ となり、若干大きかったため、切り捨てか。DAF が 1.35 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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, Tan YM, Campbell JL, Teeguarden JG, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. (2008): Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal Toxicol.* 20: 245-256.
Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ. (1982): Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology.* 23: 293-307.

表 2-14 有害性評価結果（慢性曝露） アセトアルデヒド その3

ファイル番号	20	22	23	24	25
評価機関等	アルバータ州	環境省・有害大気	環境省・初期評価	厚労省・リスク評価	NITE・初期評価
評価年	1999	2020	2002	2010	2005
キー研究	—	Dorman ら(2008)	Appelman ら(1986)	IRIS のユニットリスク	Appelman ら(1986)
動物種	—	ラット	ラット	ラット	ラット
曝露状況	—	13 週間 (6 時間/日、5 日/週)	4 週間 (6 時間/日、5 日/週)	24 ヶ月	4 週間 (6 時間/日、5 日/週)
エンドポイント	—	鼻腔上皮の変性	貪食細胞数の減少、 嗅覚上皮の変性	扁平上皮癌	嗅上皮の過形成
N(L)OAEL	—	NOAEC 50 ppm (90 mg/m ³)	NOEL 275 mg/m ³	10 ⁻⁴ のリスクレベル 0.05 mg/m ³	NOAEL 150 ppm (270 mg/m ³)
連続曝露補正	—	×6/24×5/7	×6/24×5/7	労働補正 ×240/365×45/75	×6/24×5/7
dosimetry 補正	—	—	—	労働時と1日の呼吸量 ×10 m ³ /20 mg ³	—
POD	—	8.9 ppm (16 mg/m ³) (50×6/24×5/7=8.93)	49 mg/m ³ (275×6/24×5/7=49.1)	0.25 mg/m ³ (0.14 ppm)	48 mg/m ³ (270×6/24×5/7=48.2)
不確実係数	—	125 (UF _A 2.5、 UF _H 10、UF _t 5)	1,000 (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	0.09 mg/m ³ (0.05 ppm)	0.12 mgm ³ (16/125=0.128)	0.049 mg/m ³	0.14 ppm	0.048 mg/m ³
備考	Adopted from Texas とあったが、テキサス州では設定文書を確認できなかった。	13 週間の吸入曝露期間をさらに延長しても NOAEL (50 ppm) の濃度では傷害は発生しないと考えられることから曝露期間の差による不確実係数は不要、と	MOE で評価 (リスク評価値は算出していないが、相当する値を括弧内に記載)	一次評価値として設定している。 労働補正は次式 (労働日数 240 日/365 日)×(就業年数 45 年/生涯年数 75 年)	実際には吸収率 100% と仮定し、ラットの体重と呼吸量から POD を経口換算して MOE を算出している。

		いう US NRC(2009)の 評価を引用し、慢性曝 露補正は行っていな 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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

表 2-15 急性影響に関する有害性評価 アセトアルデヒド その1

ファイル番号	05			06	09	10	16	18
評価機関等	US EPA (AEGLs)			CalEPA	ACGIH	EU INDEX Project	仏・ANSES	カナダ室内空気
評価年	2009			2014	1992	2005	2013 Draft	2017
キー研究	Sim ら(1957)	Cassee ら(1996)	Appelman ら(1982)	Prieto ら(2000)	Silverman ら(1946)	Silverman ら(1946)	Prieto ら(2000)	Prieto ら(2000)
動物種	ヒト	ラット	ラット	ヒト (喘息患者)	ヒト	ヒト	ヒト (喘息患者)	ヒト (喘息患者)
曝露状況	30 分間	6 時間	4 時間	2~4 分	15 分間	15 分間	2~4 分	2 分
エンドポイント	呼吸器の刺激 (眼の刺激はなし)	鼻腔上皮の 病理組織学的変化	死亡	気管支収縮 (1 秒量の 20%低下)	眼の刺激	眼の刺激	気管支収縮	気管支収縮
N(L)OAEL	LOAEL 134 ppm	NOEL 1,500 ppm	BMDL ₀₅ 5,295 ppm	LOAEL 142 mg/m ³ (79 ppm)	LOAEL 25~50 ppm	LOAEL 45 mg/m ³	LOAEL 142.3 mg/m ³ (79 ppm)	LOAEL 142 mg/m ³
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	134 ppm	1,500 ppm	5,295 ppm	142 mg/m ³	—	45 mg/m ³	142.3 mg/m ³	142 mg/m ³
不確実係数	3 (UF _H 3)	10 (UF _H 3) (NOEL のため UF _A 1)	10 (UF _A 3、UF _H 3)	300 (UF _C 30、UF _L 10)	—	200 (UF _H 10、 UF _L 10、UF _{DB} 2)	45 (UF _H 3、 UF _L 5、UF _{DB} 3))	100 (UF _H 10、UF _L 10)
リスク評価値	AEGL-1: 45 ppm (81 mg/m ³)	10 分 AEGL-2: 340 ppm (620 mg/m ³)	10 分 AEGL-3: 1,100 ppm (1,900 mg/m ³)	0.47 mg/m ³ (0.26 ppm) (142/300=0.473)	25 ppm (45 mg/m ³)	0.2 mg/m ³ (45/200=0.225)	3 mg/m ³ (1.7 ppm) (142.3/45=3.16)	1.42 mg/m ³
備考	10 分、30 分、1 時間、 4 時間、8 時	30 分: 340 ppm 1 時間: 270 ppm 4 時間: 170 ppm	30 分: 1,100 ppm 1 時間: 840 ppm 4 時間: 530 ppm	LOAEL 142 mg/m ³ は 1 秒量の 20% 低下(PC ₂₀)を生じ	TLV-Ceiling と して設定されて いる。	急性の影響とエ ンドポイントは 長期間の試験で	LOAEL 142.3 mg/m ³ の算出 は、ネブライザ	LOAEL 142.3 mg/m ³ の算出 過程に関する

	<p>間曝露の値は同じ。</p>	<p>8 時間: 110 ppm</p> <p>$C^3 \times t = k$ の関係式から 6 時間の曝露時は $(1,500 \text{ ppm}/10)^3 \times 360 \text{ 分} =$ 1,215,000,000 ppm³・分 1,215,000,000 ppm³・分を 30 分、60 分、240 分で除して 3 乗根をとると各曝露時間の AEGL-2 が求まる。ただし、10 分値は 30 分値と同じ。計算上、8 時間値は 136 ppm であるが、110 ppm となっているのは不明。</p>	<p>8 時間: 260 ppm</p> <p>$C^3 \times t = k$ の関係式から 4 時間の曝露時は $(5,295 \text{ ppm}/10)^3 \times 240 \text{ 分} =$ 35,629,451,370 ppm³・分 35,629,451,370 ppm³・分を 30 分、60 分、240 分で除して 3 乗根をとると各曝露時間の AEGL-3 が求まる。ただし、10 分値は 30 分値と同じ。計算上、8 時間値は 420 ppm であるが、260ppm となっているのは不明。</p>	<p>るネブライザーのアセトアルデヒド濃度の幾何平均値の 95%信頼限界値下限値に対応するネブライザーからの排気中濃度。2000 年報告に対する著者への質問による回答 (私信 2008)。</p>		<p>みられた病理と一致するため、短期間、長期間の値の区別はしないとされている。</p>	<p>一中のアセトアルデヒド濃度をもとに、記載されていた研究方法に従って独自に算出したと記載されていた。</p>	<p>記載はなかった。</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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

Sim VM, Pattle RE. (1957): Effect of possible smog irritants on human subjects. J Am Med Assoc. 165: 1908-1913.

Cassee FR, Groten JP, Feron VJ. (1996): Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. Fundam Appl Toxicol. 29: 208-218.

Prieto L, Sánchez-Toril F, Brotons B, Soriano S, Casañ R, Belenguer JL. (2000): Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. Clin Exp Allergy. 30: 71-78.

表 2-15 急性影響に関する有害性評価 アセトアルデヒド その2

ファイル番号	19	21	24
評価機関等	オンタリオ州	日本産業衛生学会	厚労省・リスク評価
評価年	2020	1990	2010
キー研究	—	Silverman ら(1946)	ACGIH の天井値 (Silverman ら(1946))
動物種	—	ヒト	(ヒト)
曝露状況	—	15 分間	(15 分間)
エンドポイント	Health	眼の刺激	(眼の刺激)
N(L)OAEL	—	LOAEL 50 ppm	(LOAEL 25~50 ppm)
連続曝露補正	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—
POD	—	—	—
不確実係数	—	—	—
リスク評価値	0.5 mg/m ³	50 ppm (90 mg/m ³)	25 ppm
備考		最大許容濃度として設定されている。	二次評価値として設定している。 キー研究等の記載はなかったが、ACGIH の情報を () に記載した。

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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

文献番号

- 01 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—第 8 回～第 9 回のまとめについて. 2002 年 2 月 8 日.
- 02 WHO (2000) Guidelines for Air Quality, World Health Organization, Geneva
- 03 IPCS (1995) Acetaldehyde. Environmental Health Criteria 167, International Programme on Chemical Safety.
- 04 USEPA (1991) Acetaldehyde. Chemical Assessment Summary, Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

- 05 USEPA (2009) Acetaldehyde. Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for NAS/COT Subcommittee for AEGs.
- 06 CalEPA (2014) Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. California Environmental Protection Agency.
- 07 DEQ (2015) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Acetaldehyde.
- 08 Minnesota (2016) TABLE OF CHRONIC HRVs.
- 09 ACGIH (2001) Guide to Occupational Exposure Values, ACETALDEHYDE. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- 10 European Commission (2005) Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. The INDEX project, Final Report, EUR 21590 E.
- 11 EU LCI (2012) Acetaldehyde, EU-LCI values.
- 12 Umweltbundesamt (2013) Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 56: 1434–1447.
- 13 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.
- 14 DFG (2013) Acetaldehyde. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations 2013.
- 15 TRGS (2020) TRGS 900 - Seite 1 von 69, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.
- 16 ANSES (2014) L'acétaldéhyde: Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.
- 17 Environment Canada (2000) Priority Substances List Assessment Report: Acetaldehyde. Canadian Environmental Protection Act, 1999.
- 18 Health Canada (2017) Residential indoor air quality guideline: acetaldehyde.
- 19 Human Toxicology and Air Standards Section, Technical Assessment and Standards Development Branch, Ontario Ministry of the Environment, Conservation and Parks (MECP). 2020. Ambient Air Quality Criteria. MECP, Toronto, ON, Canada.
- 20 Government of Alberta (2019) Alberta Ambient Air Quality Objectives and Guidelines Summary. AEP, Air Policy, 2016, No. 2.
- 21 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1990) アセトアルデヒド. 産業医学 32: 402-405.
- 22 環境省 (2020) アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について. 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会
- 23 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価: アセトアルデヒド. 第1巻.
- 24 厚生労働省 (2010) 初期リスク評価書 No.41 (初期), アセトアルデヒド. 化学物質のリスク評価検討会.
- 25 NITE (2005) アセトアルデヒド. 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.61.

8. クロルピリホス (CAS 2921-88-2)

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おり、発がん性については陰性の結果が得られているため、定量的なリスク評価の指標（スロープファクターやユニットリスクなど）を算出している評価機関はなかった。

国内外の評価機関において設定されたクロルピリホスの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-16に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表2-17に示す。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値ではいずれも赤血球又は脳の ChE 活性阻害がエンドポイントであったが、厚労省(室内空気)2000、食品安全委員会 2018 は US EPA の農薬登録制度のもとで US EPA に提出された非公開の企業レポートをキー研究としており、原著は NTIS にもなく、入手不可であった。なお、オランダ 2003 がキー研究として採用していた McCollister ら(1974)については、食品安全委員会は ChE 活性阻害の測定値に対する信頼性が乏しいとして参考値とし、評価の対象としていなかった。

急性のリスク評価値についてもエンドポイントは ChE 活性阻害であり、キー研究は非公開の企業レポートであり、入手不可であった。

なお、食品安全委員会が非公開の企業レポートを入手していたかは、不明であるが、日本の農薬登録制度のもとで和訳の抄録版が提出されていたものと思われる。

US EPA (RED)では、physiologically-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PBPK-PD) モデルを使用して赤血球の AChE 活性を 10%阻害する濃度を toxicological points of departure (PODs) とし、リスク評価は MOE によって行われているが、POD は固定値として設定されるのか、リスク評価の度に PBPK-PD モデルを稼働させて POD をその都度算出するのかについては詳細不明であった。

表 2-16 有害性評価結果（慢性曝露） クロルピリホス

ファイル番号	01	02	03	04	05	06	07
評価機関等	厚労省（室内空気）	US EPA (RED)	ミシガン州	ACGIH	独・TRGS (AGW)	オランダ	食品安全委員会
評価年	2000	2020	1992	2003	2006	2003	2018
キー研究	US EPA (2000)	US EPA (RED)	—	Brenner ら(1989) Burns ら(1998) Corley ら(1989)	オランダの許容濃度	McCollister ら(1974)	未公表資料 (68, 70, 52, 48)
動物種	ラット	ヒト	—	ヒト ラット	—	ラット	ラット、マウス イヌ
曝露状況	2 週間の経口投与	PBPK-PD モデル内	—	職業曝露、13 週間(6 時間/日、5 日/週)	—	2 年間混餌投与	2 年間混餌、繁殖試験 発生毒性試験
エンドポイント	血漿及び赤血球の ChE 活性抑制	赤血球 AChE 活性の 10%低下	—	赤血球 ChE 活性低下	—	脳の ChE 活性低下	赤血球 ChE 活性阻害
N(L)OAEL	LOAEL 0.3 mg/kg/day	1~2 歳児: 2.37 mg/m ³ 13~49 歳女: 6.15 mg/m ³	—	NOAEL 0.3~0.4 mg/m ³	—	NOAEL 1 mg/kg/day	NOAEL 0.1 mg/kg/day
連続曝露補正	—	—	—	—	—	×7/5 (労働補正)	—
dosimetry 補正 又は、吸入換算	0.3×50kg/(15m ³ /day) = 1	—	—	—	—	×1/4 ×70 kg/(10 m ³ -8hr)	—
POD	1 mg/m ³	2.37 mg/m ³ 6.15 mg/m ³	—	—	—	2 mg/m ³ (1×7/5/4×70/10=2.45)	0.1 mg/kg/day
不確実係数	1,000 (UF _A 10、 UF _H 10、UF _L 10)	10 (UF _H 10、FQPA 1)	—	—	—	9 (UF _A ・UF _H 9)	100 (UF _A 10、UF _H 10)
リスク評価値	0.001 mg/m ³	(0.2 mg/m ³) (0.6 mg/m ³)	0.001 mg/m ³	0.1 mg/m ³	0.2 mg/m ³	0.2 mg/m ³	0.001 mg/kg/day

備考	<p>小児等弱者を対象とした指針値として、UF_C 10 を更に追加して、0.0001 mg/m³ を設定している。</p> <p>キー研究は US EPA (2000) で NOAEL 0.1 mg/kg/day を設定するための LOAEL の知見であった。</p>	<p>実際には MOE による評価が行われており、リスク評価値は推定して記載した。</p> <p>FQPA は Food Quality Protection Act に基づく 10 倍の不確実係数であり、経口経路の場合は 10 倍を使用する。</p>				<p>労働者を想定した値。 ×1/4: allometric scaling</p> <p>日本の公衆(50 kg、15 m³/day)だと、 1/4 × 50/15/9 = 0.09 mg/m³ となる。</p>	<p>キー研究はいずれも未公表資料であった。</p> <p>体重 50 kg、呼吸量 15 m³/day で経口換算すると、0.001 × 50/15 = 0.003 mg/m³ となる。</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)、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

US EPA (2000): Human Health Risk Assessment CHLORPYRIFOS (revised), Office of Pesticide Programmes. 8 June 2000.

Brenner FE, Bond GG, McLaren EA, Green S, Cook RR. (1989): Morbidity among employees engaged in the manufacture or formulation of chlorpyrifos. Br J Ind Med. 46: 133-137.

Burns CJ, Cartmill JB, Powers BS, Lee MK. (1998): Update of the morbidity experience of employees potentially exposed to chlorpyrifos. Occup Environ Med. 55: 65-70.

Corley RA, Calhoun LL, Dittenber DA, Lomax LG, Landry TD. (1989): Chlorpyrifos: a 13-week nose-only vapor inhalation study in Fischer 344 rats. Fundam Appl Toxicol. 13: 616-618.

McCollister SB, Kociba RJ, Humiston CG, McCollister DD, Gehring PJ. (1974): Studies of the acute and long-term oral toxicity of chlorpyrifos (O,O-diethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate). Food Cosmet Toxicol. 12: 45-61.

68 ラットを用いた飼料混入による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応): ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー レイク・ジャクソン研究所、1988 年、未公表

70 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応): The Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company、1991 年、未公表

52 クロルピリホス経口投与によるマウスの胎芽及び胎仔に及ぼす影響: ダウ・ケミカル USA 環境衛生科学部毒性研究所、1979 年、未公表

48 2 年間の混餌中投与試験 (ビーグル犬): ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー生化学研究所、1971 年、未公表

表 2-17 急性影響に関する有害性評価 クロルピリホス

ファイル番号	07
評価機関等	食品安全委員会
評価年	2018
キー研究	未公表資料 (87, 93)
動物種	ヒト
曝露状況	単回投与
エンドポイント	赤血球 AChE 活性阻害
N(L)OAEL	NOAEL 1 mg/kg/day
連続曝露補正	—
dosimetry 補正	—
POD	1 mg/kg/day
不確実係数	10 (UF _H 10)
リスク評価値	0.1 mg/kg/day
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）、UF_{RR}: 経路間外挿の補正

87 農薬抄録クロルピリホス（殺虫剤）（平成 28 年 4 月 26 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2016 年、一部公表 【オンライン入手不可】

93 ヒトを用いた二重盲検法による用量漸増毒性試験（GLP 対応）：MDS Harris、1999 年、未公表

文献番号

01 厚生労働省 (2000) 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 4 回～第 5 回のまとめについて. 2000 年 12 月 22 日.

02 USEPA (2020) Chlorpyrifos Human Health Risk Assessment, D456427. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

03 DEQ (1992) CHEMICAL UPDATE WORKSHEET, Chlorpyrifos (DD).

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

05 TRGS (2006) TRGS 900 - Seite 1 von 69, Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung – BauA.

06 The Health Council of the Netherlands (2003) Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits: Chlorpyrifos. No. 2000/15OSH/067.

07 食品安全委員会 (2018) 農薬評価書: クロルピリホス（第 4 版）

9. テトラデカン (CAS 629-59-4)

本物質固有の有害性情報として、急性毒性（経口、吸入、経皮）、反復曝露の一般毒性（経皮）、遺伝子傷害性（遺伝子突然変異）、発がん性（経皮）の試験結果はあったが、生殖発生毒性の試験結果はなく、限られた情報誌かないのが現状であった。

国内外の評価機関において設定されたテトラデカンの慢性曝露に対するリスク評価値の概要を表 2-18 に、急性曝露に対するリスク評価値の概要を表 2-19 に示す。

キー研究についてみると、慢性のリスク評価値ではテキサス州と独・AGÖF がテトラデカンのリスク評価値を設定していたが、キー研究等の記載はなく、詳細不明であった。

厚労省(室内空気)は、TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) (1997)が設定した炭素数 8~16 の脂肪族炭化水素から構成される混合物の RfC 1.0 mg/m³、RfD 0.1 mg/kg/day をリスク評価値の候補とした上で、RfC よりも、RfD を吸入換算した値(0.33 mg/m³)の方が低い値になることから、吸入換算した値をテトラデカンの室内濃度指針値に設定。

急性のリスク評価値については、設定した事例は見当たらなかった。

なお、TPHCWG の実験はジェット燃料 JP-8 の有害性情報に基づくものであったことから JP-8 のリスク評価値を検索したところ、慢性影響については ATSDR、急性影響については US EPA(AEGLs)の評価があったことから表 2-19 に示した。JP-8 に含まれるテトラデカンの割合(重量%)は ATSDR によると 3.0%、US EPA(AEGLs)によると 3.1%であり、同定された炭化水素類の中では多く含まれるものの 1 つであった。

表 2-18 有害性評価結果（慢性曝露） テトラデカン

ファイル番号	01	02	03
評価機関等	厚労省（室内空気）	テキサス州	独・AGÖF
評価年	2001	2002	2013
キー研究	TPHCW の RfD	—	—
動物種	ラット	—	ヒト
曝露状況	経口	—	
エンドポイント	肝臓重量の増加	Health	臭気
N(L)OAEI	NOAEL 100 mg/kg/day	—	
連続曝露補正	—	—	
dosimetry 補正	—	—	
POD	100 mg/kg/day	—	
不確実係数	1,000 (UF _A 10、 UF _H 10、UF _S 10)	—	
リスク評価値	0.33 mg/m ³ (0.041 ppm) (100/1,000×50kg/(15m ³ /day) = 0.333)	0.35 mg/m ³	0.004 mg/m ³
備考	TPHCW の RfD 0.1 mg/kg/day を体重 50 kg、呼吸量 15 m ³ /day で吸入換算して 0.33 mg/m ³ を算出。	上記を 10 倍した 3.5 mg/m ³ を短期のスクリー ニング値に設定して いるが、長期とともに 設定根拠は不明。	90%のヒトが臭気を感じ ない濃度 (Attention value P 90)。

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）、
UF_{RR}: 経路間外挿の補正

TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) (1997): Development of fraction-specific reference doses (RfDs) and reference concentration (RfCs) for total petroleum hydrocarbons (TPH). Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group Series, Vol. 4.

表 2-19 有害性評価結果 ジェット燃料 JP-8

ファイル番号	01 (慢性)	02 (急性)	
評価機関等	ATSDR	US EPA (AEGLs)	
評価年	2017	2001	
キー研究	Ritchie ら(2001)	Whitman ら(2001)	Wolfe ら(1996) MacEwen ら(1985) など
動物種	ラット	マウス	ラット、マウス
曝露状況	6 週間 (6 時間/日、5 日/週)	30 分間	30 分~4 時間
エンドポイント	神経毒性 (課題学習能力の低下)	感覚刺激	眼や呼吸器の刺激、呼吸数低下、CNS 抑制症状
N(L)OAEEL	NOAEL 500 mg/m ³	RD ₅₀ 2,876 mg/m ³	LOAEL 3,430 ~5,000 mg/m ³
連続曝露補正	×6/24×5/7	—	—
dosimetry 補正	—	—	—
POD	89 mg/m ³ (500×6/24×5/7=89.3)	2,876 mg/m ³	3,430~5,000 mg/m ³
不確実係数	30 (U _{HA} 3、U _{FH} 10)	10 (耐えることを考慮)	3 (U _{FA} 1、U _{FH} 3)
リスク評価値	3 mg/m ³ (89/3=2.97)	AEGL-1: 290 mg/m ³	AEGL-2: 1,100 mg/m ³ (3,430/3=1,143)
備考	中期のリスク評価値として設定しているため、試験期間の補正 (U _{FS}) は計上されていない。	10 分、30 分、1 時間、4 時間、8 時間曝露の値は同じ。	10 分、30 分、1 時間、4 時間、8 時間曝露の値は同じ。 呼吸数、心拍数、血液：空気分配係数は齧歯類の方が高いので種差は 1。
		AEGL-3 は、致死濃度のデータがないため、設定していない。	

U_{FA}: 種差、U_{FH}: 個体差、U_{FS}: 慢性曝露補正、U_{FL}: LOAEL→NOAEL、U_{DB}: データベース不足、U_{SE}: 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)、U_{FR}: 経路間外挿の補正

Ritchie GD, Rossi J 3rd, Nordholm AF, Still KR, Carpenter RL, Wenger GR, Wright DW. (2001): Effects of repeated exposure to JP-8 jet fuel vapor on learning of simple and difficult operant tasks by rats. J Toxicol Environ Health A. 64: 385-415.

Whitman FT, Hinz JP. (2001): Sensory Irritation Study in Mice: JP-4, JP-8, JP-8+100. Report No. IERA RS-BR-SR-2001-0005. NTIS/ADA398112.

Wolfe RE, Kinkead ER, Feldmann ML, Leahy HF, Jederberg WW, Still KR, Mattie DR. (1996): Acute Toxicity Evaluation of JP-8 Jet Fuel and JP-8 Jet Fuel Containing Additives. NTIS/ADA318722.

MacEwen JD, Vernot EH. (1985): Investigation of the 1-h emergency exposure limit of JP-5. Pp. 137-144 in Toxic Hazards Research Unit Annual Report: 1985. NTIS/ADA161558.

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

文献番号

- 01 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～第7回のまとめについて. 2001年7月24日.
- 02 TCEQ (2002) Effects Screening Levels (ESLs)
- 03 AGÖF (2013) AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air.

ジェット燃料 JP-8 (参考)

- 01 (慢性) ATSDR (2017) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR JP-5, JP-8, AND JET A FUELS. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 02 (急性) NRC (2011) Acute Exposure Guideline Levels for selected Airborne Chemicals. Vol. 10, The National Academies Press, Washington D.C.

10. ユニットリスクの設定状況

調査対象物質のユニットリスクについては、ホルムアルデドとアセトアルデヒドの2物質について設定されていたことから、その概要を取りまとめ、表2-20、表2-21に示した。

アセトアルデヒドでは、すべての評価機関で Woutersen ら(1986)又は Woutersen ら(1984)によるラットの発がん性試験結果をもとにユニットリスクが算出されていた。

ホルムアルデドについても、多くがラットの発がん性試験結果をもとにユニットリスクが算出されていたが、US EPA (IRIS) 2010 Draft では、ホルムアルデド製造工場の曝露労働者からなる NCI コホートの上咽頭がん、ホジキンリンパ腫、白血病のリスクからユニットリスクを算出しており、ヒトの知見であることから、設定の影響度は大きいと考えられた。

表 2-20 ホルムアルデヒドのユニットリスクの設定状況

File No	評価機関とユニットリスクの概要
05	<p>US EPA (IRIS) 1989 ラットに 24 ヶ月間吸入曝露させた Kerns ら(1983)の試験結果から、雄ラットの鼻腔に発生した扁平上皮癌の発生状況をもとにユニットリスクを $1.3 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。10^{-5} のリスクレベルの濃度は $0.77 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。</p>
	<p>US EPA (IRIS) 2010 Draft NCI コホートの上咽頭がん (Hauptmann ら 2004)、ホジキンリンパ腫及び白血病 (Beane Freeman ら 2009) のリスクを合計してユニットリスクを $6.6 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出し、小児期からの曝露が懸念される場合のユニットリスクとしてこれに年齢依存性調整係数 (ADAFs) を適用した $1.1 \times 10^{-4}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を提案している。10^{-5} のリスクレベルの濃度は $0.15 \mu\text{g}/\text{m}^3$、$0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる、</p>
08	<p>CalEPA 2009 ラットに 24 ヶ月間吸入曝露させた Kerns ら(1983)の試験結果から、雄ラットの鼻腔に発生した扁平上皮癌の発生状況をもとに、薬物動態学的内挿による dosimetry 補正を行って、ユニットリスクを $6.0 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。10^{-5} のリスクレベルの濃度は $1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。</p>
10	<p>ミシガン州 2015 IRIS 2010 External Review Draft のユニットリスク $6.6 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を採用し、従来の $1.3 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ から更新している。</p>
26	<p>カナダ 2001 ラットに 2 年間吸入曝露させた Monticello ら(1996)の試験結果から、雄ラットの鼻腔に発生した扁平上皮癌の発生状況をもとに 5% のがん過剰過剰発生率となる濃度 TC_{05} を $9.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ と算出し、大気中濃度を TC_{05} で除して算出する Exposure Potency Index (EPI) による評価を行っている。 ユニットリスクは $0.05/\text{TC}_{05} = 5.3 \times 10^{-6}$ であるため、10^{-5} のリスクレベルの濃度は $1.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。</p>
31	<p>環境省・初期評価 2003 IRIS 1989 のユニットリスク $1.3 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を採用して初期評価を行っている。また、カナダの $\text{TC}_{05} 9.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ との比を用いた Exposure Potency Index (EPI) による評価も行っている。</p>

Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. (1983): Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 43: 4382-4392.

Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. (2004): Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol.* 159: 1117-1130.

Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. (2009): Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 101: 751-761.

Monticello TM, Morgan KT. (1994): Cell proliferation and formaldehyde-induced respiratory carcinogenesis. *Risk Anal.* 14: 313-319.

表 2-21 アセトアルデヒドのユニットリスクの設定状況

File No	評価機関とユニットリスクの概要
02	WHO Air (Global) 2000 EHC 167 を参照し、ラットの鼻腔腫瘍の発生状況から、ユニットリスクを $1.5 \times 10^{-7} \sim 9 \times 10^{-7}$ と設定している。
03	IPCS EHC 167 1995 ラットに 28 ヶ月間吸入曝露させた Woutersen ら(1986)の試験結果から、雌雄ラットの鼻腔に発生した腫瘍（腺癌、扁平上皮癌、上皮内癌）の発生状況をもとに、 10^{-5} のリスクレベルに相当する濃度を $11 \sim 65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ としている。これからユニットリスクを求めると、 $1.5 \times 10^{-7} \sim 9 \times 10^{-7}$ となる。
04	US EPA (IRIS) 1991 ラットに 28 ヶ月間吸入曝露させた Woutersen ら(1984)の試験結果から、雄ラットの鼻腔に発生した腫瘍（腺癌、扁平上皮癌）の発生状況をもとにユニットリスクを $2.2 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。 10^{-5} のリスクレベルの濃度は $4.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。
06	CalEPA 2009 ラットに 28 ヶ月間吸入曝露させた Woutersen ら(1986)の試験結果から、雄ラットの鼻腔に発生した腫瘍（腺癌、扁平上皮癌、上皮内癌）の発生状況をもとにユニットリスクを $2.7 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。 10^{-5} のリスクレベルの濃度は $3.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。
07	ミシガン州 2015 IRIS 1991 のユニットリスク 2.2×10^{-6} を採用している。
08	ミネソタ州 2002 2.2×10^{-6} のユニットリスクを設定しており、IRIS によるものと思われる。
17	カナダ 2000 ラットに 28 ヶ月間吸入曝露させた Woutersen ら(1986)の試験結果から、雄ラットの鼻腔に発生した腫瘍（腺癌、扁平上皮癌、上皮内癌）の発生状況をもとに TC_{05} を $28 \text{ mg}/\text{m}^3$ と算出し、Exposure Potency Index (EPI)による評価を行っている。ユニットリスクは $0.05/\text{TC}_{05} = 1.8 \times 10^{-6}$ であるため、 10^{-5} のリスクレベルの濃度は $5.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。

Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, Feron VJ. (1986): Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology. 41: 213-231.

Woutersen RA, Appelman LM. (1984): Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. III. Recovery after 52 weeks of exposure. Report No. V84.288/190172. CIVO-Institutes TNO, The Netherlands. NTIS/OTS0534487.

1 1. 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) 2-エチル-1-ヘキサノール

急性影響では、Kiesswetter ら(2005)の研究（ヒトボランティアに 4 時間曝露）がキー研究であり、ヒトでの気道の刺激をエンドポイントとして、NOAEL 54 mg/m³ (10 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、Kiesswetter ら(2005)と Van Thrierl ら(2007)の研究（ヒトボランティアに 4 時間曝露）がキー研究であり、ヒトでの眼の刺激をエンドポイントとして、NOAEL 8 mg/m³ (1.5 ppm)が得られている。Miyake ら(2016)は、マウスを用いた 3 か月間(8 時間/日×5 日/週)の実験から、鼻腔の嗅上皮に対する影響をエンドポイントとして、LOAEL 116.5 mg/m³ (21.9 ppm)を得ている。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 Kiesswetter ら(2005)と Van Thrierl ら(2007)の研究結果についても、ヒトでの研究であることから眼の刺激をエンドポイントとした NOAEL 8 mg/m³ (1.5 ppm) を ChRfC の導出に採用した。

2) TMPD-MIB

急性影響では、テキサス州で O'Donoghue ら(1984)の研究が使用されていたが、ラットに対する 15 日間の経口投与の試験であったため、AcRfC の導出には用いなかった。

慢性影響では、企業レポートの O'Donoghue ら(1984)と Eastman (1992)の研究がキー研究であり、それぞれラットの 15 日間(11 回投与)または 51 日間の強制経口投与の実験から、それぞれ体重増加の抑制または肝細胞肥大を伴った肝臓重量の増大をエンドポイントとして、NOAEL 100 mg/kg/day が得られている。従って、この NOAEL を ChRfC の導出に採用した。

3) TMPD-DIB

急性影響では、テキサス州で Astill ら(1972)の研究が採用されており、ラットに対する 6 時間吸入曝露の結果、血管拡張をエンドポイントとして LOAEL 5306 mg/m³ (453 ppm) が得られている。従って、この LOAEL を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、厚生省監修化学物質毒性試験報告書 (1995)がキー研究であり、ラットの強制経口投与（雄 44 日間、雌 53 日間）実験から、肝臓重量等の増加をエンドポイントとして、NOAEL 30 mg/kg/day が得られている。なお、この実験よりも長期間の吸入曝露を行った新しい知見として、MPI Research (2005)が報告されており、ラットの 13 週間混餌投与の実験から、肝臓重量等の増加をエンドポイントとして、NOAEL 150 mg/kg/day が得られている。この 2 つの研究で得られた NOAEL を ChRfC の導出に採用した。なお、MPI Research (2005)については、原本の入手が不可であり、実験の詳細が不明であることに留意する必要がある。

4) ホルムアルデヒド

世界保健機関 (WHO) 欧州地域事務局が 2010 年に公表した室内空気質ガイドラインでは、短時間曝露及び長期間曝露のいずれにおいても、Lang ら(2008)がキー研究であり、ヒトのボランティアに対する 4 時間の吸入曝露実験から、眼の刺激をエンドポイントとして、NOAEL 0.63 mg/m³ (0.5 ppm) が得られている。また、不確実係数として 5 (個体差) が適用され、30 分間平均値

で 0.1 mg/m^3 (0.08 ppm) を室内空気質ガイドラインとしている。なお、このガイドラインは、いかなる時間帯もこの値を超えないこととされており、天井値の意味合いが含まれている。また、慢性影響に関する他の知見を踏まえたうえで、長期間曝露による肺機能への影響、鼻咽頭がんや骨髄性白血病の発症も防止できると判断されている。従って、急性影響と慢性影響の両方に適用可能なガイドラインとなっている。

WHO の室内空気質ガイドラインは、2016 年にドイツ、2017 年にフランスの室内空気質ガイドラインに採用されている。また、Lang ら(2008)は、2016 年に EU SCOEL (職業性曝露限界値) でも採用されている。なお、EU SCOEL では、Lang ら(2008)とともに、Mueller ら(2013)がキー研究とされている。この研究は、Lang ら(2008)と同様に、ヒトのボランティアに対する 4 時間の吸入曝露実験を行っている。その結果から、EU SCORL では、上気道の刺激をエンドポイントとして NOAEL 0.3 ppm (0.375 mg/m^3)、急性影響 (ピーク曝露) では NOAEL 0.6 ppm (0.75 mg/m^3) としている。それぞれの値に不確実係数 5 を適用すると、それぞれ 0.075 mg/m^3 、 0.15 mg/m^3 が得られ、WHO の室内空気質ガイドライン 0.1 mg/m^3 の前後の値となる。従って、WHO の室内空気質ガイドラインを AcRfC および ChRfC とした。

5) トルエン

急性影響では、ANSES が Kobald ら(2015)の研究を採用しており、ヒトに対する 40 分間吸入曝露の結果、視覚識別への影響をエンドポイントとして LOAEL 752 mg/m^3 (200 ppm) を得ている。従って、この LOAEL を AcRfC の導出に採用した。ANSES が採用している Little ら(1999)の研究は、より低い LOAEL 15 ppm (20 分間) を得ているが、化学物質に対して有害反応を示した経歴を有するトルエン感受性が高い患者を対象としていたことから、キー研究には採用しなかった。

慢性影響では、ATSDR が Schäper ら(2003, 2008) (聴力)、Schäper ら(2004) (色覚)、Seeber ら(2004) (神経行動学的検査)、Zupanic ら(2002) (神経行動学検査) の結果を総合的に判断し、神経系への影響の NOAEL を 45 ppm (170 mg/m^3) と判断している。これらの一連の研究は、同じ研究グループによるものである。厚労省室内濃度指針値、WHO、ドイツ連邦環境省室内空気質ガイドライン、ドイツ MAK、欧州 SCOEL、オランダは、Foo ら (1990) の神経行動学的影響による LOAEL 88 ppm (332 mg/m^3) を採用しているが、Seeber ら(2004)と Zupanic ら(2002)の研究で 45 ppm の NOAEL が得られている。

ACGIH は、Campagna ら(2001)と Cavalleri ら(2000)の研究から、色覚異常の LOAEL をそれぞれ 36 ppm (136 mg/m^3)、 42 ppm (158 mg/m^3) と判断している。また、Ng ら(1992)の研究から自然流産の LOAEL を 88 ppm (332 mg/m^3) と判断している。色覚異常に関しては、Zavalić ら(1998a)の研究で NOAEL として 32 ppm (123 mg/m^3) が得られており、この研究は ANSES、CalEPA、テキサス州がキー研究としている。Schäper et al (2004) の研究からは 43 ppm (123 mg/m^3) の NOAEL が報告されている。

以上を総合すると、最も鋭敏なエンドポイントは Ng ら(1992)が報告している自然流産の LOAEL 88 ppm (332 mg/m^3) と判断される。色覚異常に関しては、報告されている LOAEL と NOAEL が近く、さらなる検証が必要と考えられる。従って、Ng ら(1992)と Campagna ら(2001)の 2 つの知見を ChRfC の導出に採用した。

6) キシレン

急性影響では、ATSDR、テキサス州、ANSES が Ernstgard ら(2002)の研究を採用しており、ヒトに対する 2 時間吸入曝露の結果、努力性肺活量の低下、喉・気道の不快感、呼吸のしづらさ、頭痛、眩暈、中毒感をエンドポイントとして LOAEL 217 mg/m^3 (50 ppm) を得ている。従っ

て、この LOAEL を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、厚生労働省室内空気、ATSDR、CalEPA、テキサス州、ミシガン州が Uchida ら(1993)の職業曝露の知見を採用している。この研究では、不安や物忘れ、浮遊感などの中樞神経系への影響、眼、鼻、喉への刺激から LOAEL 14 ppm (61 mg/m³) が得られている。なお、厚生労働省室内空気、ATSDR、テキサス州、ミシガン州では、キシレンはヒトの体内でのクリアランスが早いと見られ、連続曝露への補正は不要と考えられている。なお、US EPA (IRIS)、US EPA (PPRTVs)、ドイツ連邦環境庁室内空気、ANSES では、Korsak ら(1994)のラットの 3 ヶ月吸入曝露(6 時間/日×5 日/週)実験をキー研究としており、この研究では、Rotarod 試験成績の低下に基づき、NOAEL 217 mg/m³ (50 ppm)を報告している。従って、これらの 2 つの知見を ChRfC の導出に採用した。

7) アセトアルデヒド

急性影響では、ANSES、カナダ保健省室内空気、CalEPA が Prieto ら(2000)の研究を採用しており、喘息患者に対する 2~4 分の吸入曝露の結果、気管支の収縮をエンドポイントとして LOAEL 142 mg/m³ (79 ppm) を得ている。従って、この LOAEL を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、比較的古い評価では Appelman ら(1986)の研究結果が多くの機関で採用されていたが、近年の評価では、環境省有害大気、ANSES、カナダ保健省室内空気において、Dorman ら(2008)の研究が採用されている。Appelman ら(1986)の研究はラットに対して 4 週間の吸入曝露と短い、Dorman ら(2008)の研究ではラットに対して 13 週間の吸入曝露が実施されている。その結果、嗅上皮の変性をエンドポイントとして、NOAEL 50 ppm (90 mg/m³) が得られている。従って、この研究を ChRfC の導出に採用した。

8) クロルピリホス

急性影響では、食品安全委員会がヒトへの単回経口投与の結果を報告しているが、詳細は不明であった。この報告では、赤血球 AChE 活性阻害をエンドポイントとして、NOAEL 1 mg/kg/day が得られている。従って、この研究を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響に関しては、食品安全委員会が 2018 年に公表した評価結果が最新であり、ラットの 2 年間混餌投与試験、ラットの混餌投与による 2 世代繁殖試験、マウスの強制経口投与による発生毒性試験、イヌの 1 及び 2 年間混餌投与の結果から、赤血球または脳の ChE 活性阻害をエンドポイントとした 0.1 mg/kg/day の NOAEL が採用されている。但し、これらの結果は、US EPA の農薬登録制度のもとで US EPA に提出された非公開の企業レポートからであり、原著に関しては入手不可であったことから、詳細は不明であった。しかしながら、本報では、食品安全委員会での最新の評価結果であることから、これらの結果を ChRfC の導出に採用した。

9) テトラデカン

急性影響では、ジェット燃料 JP-8 の結果を用いた。Wolfe ら(1996) と MacEwen ら(1985)の研究において、ラットとマウスに対する 30~4 時間の吸入曝露実験の結果、眼や呼吸器の刺激、呼吸数低下、CNS 抑制症状をエンドポイントとして LOAEL 3430~5000 mg/m³ が報告されている。LOAEL 3430mg/m³ を AcRfC の導出に採用した。

慢性影響では、ATSDR が採用した Ritchie ら(2001)によるジェット燃料 JP-8 の実験結果を用いた。ラットに対する 6 週間の吸入曝露実験の結果、神経毒性(課題学習能力の低下)をエンドポイントとして NOAEL 500 mg/m³ が報告されている。この実験結果を ChRfC の導出に採用した。

12. 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 2-24) (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、影響の重大性などに基づいて見直す必要がある。

表 2-22 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		
2-エチル-1-ヘキサノール	NOAEL	吸入	54	ヒト	気道の覚刺激	1	1	1	10	5.4	Kiesswetter ら (2005)
TMPD-MIB	評価可能な知見が得られなかった										
TMPD-DIB	LOAEL	吸入	5306	ラット	血管拡張	10	1	10	10	5.3	Astill et al (1972)
ホルムアルデヒド	NOAEL	吸入	0.63	ヒト	眼の刺激	1	1	1	5	0.1	WHO (2010) based on Lang et al (2008) and supported by Mueller et al (2013)
トルエン	LOAEL	吸入	752	ヒト	視覚識別への影響	10	1	1	10	7.5	Kobald et al (2015)
キシレン	LOAEL	吸入	217	ヒト	努力性肺活量の低下、呼吸器の刺激	10	1	1	10	2.2	Ernstgard et al (2002)
アセトアルデヒド	LOAEL	吸入	142	ヒト (喘息患者)	気管支収縮	10	1	1	10	1.4	Prieto et al (2000)
クロロピリホス	NOAEL	経口	1.0	ヒト	赤血球のAChE活性阻害	1	1	1	10	0.333	未公表(食品安全委員会(2018)に記載あり)
テトラデカン	LOAEL	吸入	3430	ラット、マウス	眼や呼吸器の刺激、呼吸数低下、CNS抑制症状	10	1	10	10	3.4	Wolfe et al (1996), MacEwen et al

(JP-8)											(1985)
--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------

* 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 2-23 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 (µg/m ³)	キー研究
						1	2	3	4		
2-エチル-1-ヘキサノール	LOAEL	吸入	116.5	マウス	嗅上皮への影響	10	2	2.5	10	55	Miyake et al (2016)
	NOAEL	吸入	8	ヒト	眼の刺激	1	10	1	10	80	Kiesswetter et al (2005), Van Thrierl et al (2007)
TMPD-MIB	NOAEL	経口	100	ラット	体重増加の抑制、肝細胞肥大を伴った肝臓重量の増加	1	6	10	10	556	O'Donoghue et al (1984), Eastman (1992)
TMPD-DIB	NOAEL	経口	30	ラット	肝臓重量の増加	1	6	10	10	167	厚生省監修化学物質毒性試験報告書 (1995)
	NOAEL	経口	150	ラット	肝臓重量の増加	1	2	10	10	2500	MPI Research (2005)
ホルムアルデヒド	NOAEL	吸入	0.63	ヒト	眼の刺激	1	1	1	5	0.1	WHO (2010) based on Lang et al (2008) and supported by Mueller et al (2013)
トルエン	LOAEL	吸入	332	ヒト	自然流産率の上昇	10	1	1	10	790 [†]	Na et al (1992)
	LOAEL	吸入	136	ヒト	色覚への影響	10	1	1	10	324	Campagna et al (2001), Cavalleri et al (2000)
	NOAEL	吸入	162	ヒト	色覚への影響	1	1	1	10	3857	Zavalić et al (1998a), Schäper et al (2004),
	NOAEL	吸入	170	ヒト	神経系への影響 (聴覚、神経行動学的検査)	1	1	1	10	4048	Schäper et al (2003, 2008), Seeber et al (2004), Zupanic et al (2002)
	LOAEL	吸入	61	ヒト	中枢神経系への影	10	1	1	10	610 ^{††}	Uchida et al

キシレン					響、眼、鼻、喉への刺激						(1993)
	NOAEL	吸入	217	ラット	Rotarod 試験成績の低下	1	2	10	10	194	Korsak et al (1994)
アセトアルデヒド	NOAEL	吸入	90	ラット	嗅上皮の変性	1	2	2.5	10	321	Dorman et al (2008)
クロロピリホス	NOAEL	経口	0.1	ラット、マウス、イヌ	赤血球または脳のChE 活性阻害	1	1	10	10	3	未公表(食品安全委員会(2018)に記載あり)
テトラデカン	NOAEL	吸入	500	ラット	神経毒性(課題学習能力の低下)	1	6	10	10	149	Ritchie et al (2001)

* 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.

† 厚労省室内指針値の詳細評価では、生殖毒性に対する影響の重大性から、さらに不確実係数 3 を掛けていることに留意

†† 体内でのクリアランスが早いいため曝露時間の補正を行っていない、また厚労省室内指針値、ATSDR の詳細評価では、データベース不足からさらに不確実係数 3 を掛けていることに留意 (200 μg/m³を導出)

表 2-24 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 2-25 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 2-25 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.

令和2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

気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集・不足データの補完

研究分担者 香川（田中）聡子 横浜薬科大学薬学部 教授
研究協力者 神野 透人 名城大学薬学部・教授

研究要旨：本研究では室内環境中から経気道・経皮的に曝露される可能性のある化学物質の気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集を実施した。最終年度である今年度は、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質、すなわち 2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate（CAS No:25265-77-4）、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate（CAS No:6846-50-0）、Ethyl acetate（CAS No: 141-78-6）、Butyl acetate（123-66-4）、Propylene glycol monomethyl ether（107-98-2）、3-Methoxy-3-methylbutanol（56539-66-3）、Diethylene glycol methyl ether（111-77-3）、Diethylene glycol ethyl ether（111-90-0）、Propylene glycol monomethyl ether acetate（108-65-6）、Methyl isobutyl ketone（108-10-1）を調査対象として、気道刺激性および皮膚刺激性等に関する情報を収集した。また、不足データの補完として、シックハウス症候群の特徴の一つであるヒト個体差の要因をあきらかにする目的で、喘息関連遺伝子として知られている ADAM33 をはじめ気道過敏性に関わる生体内要因の発現個体差を評価した。さらに、規制が拡大、強化されている可塑剤フタル酸エステル類及び代替可塑剤について、気道刺激性ならびに皮膚刺激性に関する情報を収集するとともに、それらの国内での流通量について調査した。

研究協力者：

埴岡伸光，大河原晋，磯部隆史，近藤彩乃，
長 奈都美，秋山希，河村伊久雄，三浦伸彦
（横浜薬科大学）

A. 研究目的

室内環境中の化学物質は、シックハウス症候群や喘息などの病因あるいは増悪因子となることから、厚生労働省では揮発性/準揮発性有機化合物 13 物質に室内濃度指針値を定めている。現在、それら物質についてはシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（シックハウス検討会）において指針値の見直しが行われ、さらに、それ以外の物質について新規に室内濃度指針値を策定

する必要性の有無が議論されているところである。本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって厚生労働行政施策の円滑な進行に貢献することを目的として、化学物質の有害性のうち気道刺激性および皮膚刺激性等に注目して情報収集を行った。

評価対象物質としては、初期曝露評価および初期リスク評価が実施され第 20 回 シックハウス検討会（平成 28 年 10 月 26 日開催）において審議され、詳細リスク評価を進めることが妥当であるとして示された 11 物質¹⁾ すなわち、2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate（CAS No:25265-

77-4)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、Ethyl acetate (CAS No: 141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene glycol methyl ether (111-77-3)、Diethylene glycol ethyl ether (111-90-0)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) とした (表 1)。

B. 研究方法

B - I. 情報収集

B - I - 1. 情報源

以下のデータベースより情報を抽出した。

1. 政府による GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類結果 ; 2020 年 6 月更新 , http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_download.html
2. 許容濃度等の勧告 (2020 年度) ; 2020 年 5 月 25 日 日本産業学会, 産業衛生学雑誌, 2020:62 (5) : 198-230
3. TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs®) 2021 ; アメリカ合衆国産業衛生専門官会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; ACGIH)

B - I - 2. 政府による GHS 分類

GHS 国連文書は 2 年に 1 度改訂されており、GHS 関係省庁等連絡会議が翻訳して仮訳が作成され、原文へのリンクとともに厚生労働省や環境省等のウェブサイト公表されている。2021 年 3 月における最新版は、GHS 国連文書 改定 8 版 : 2019 年²⁻³⁾である。

GHS 分類関係者 (事業者など) が分類作業を正確かつ効率的に実施するための手引きとして、関係省庁によって GHS 分類ガイドランスが作成されている。2019 年 5 月に JIS Z 7252:2014 が改正され、新たに JIS Z 7252:2019 に置き換えられたことを踏まえ、政府向け⁴⁾及び事業者向け⁵⁾GHS 分類ガイドランス (令和元年度改訂版 (Ver2.0)) が作成された。なお、定義に関しては国連 GHS 改訂 6 版が使用されている。

<皮膚腐食性/皮膚刺激性>

【定義】

皮膚腐食性 (skin corrosion, dermal corrosion) 化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に対して不可逆的な損傷を発生させる性質。注記 不可逆的な損傷は、皮膚組織の破壊 [表皮から真皮に至る視認可能なえ (壊死)] として認識される。

皮膚刺激性 (skin irritation, dermal irritation) 化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に可逆的な損傷を発生させる性質。

腐食性反応 (corrosive reaction) 潰瘍、出血若しくは出血性か (痂) 皮、又は 14 日間の観察期間終了時点での皮膚脱色による変色、適用部位全域の脱毛若しくは傷跡によって特徴付けられる皮膚の反応。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

皮膚腐食性/刺激性の区分は、皮膚腐食性を区分 1、皮膚刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し (後述するように国連 GHS では、分類 JIS に加えて区分 3 (軽度の皮膚刺激性) を設定している)、そのうち皮膚腐食性は、データが十分である場合には、ばく露時間、観察期間に応じて細区分される。

GHS における分類基準

分類 JIS に加えて、区分 3 (軽度の皮膚刺激性) を設定している。

<眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性>

【定義】

眼に対する重篤な損傷性 (serious eye damage)

眼の表面に対する化学品のばく露に伴う眼の組織損傷の発生又は重篤な視力低下で、ばく露から 21 日以内に完全には治癒しないものを発生させる性質。

眼刺激性 (eye irritation)

眼の表面に化学品をばく露した後に生じた眼の変化で、ばく露から 21 日以内に完全に治癒するものを生じさせる性質。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性の区分は、眼に対する重篤な損傷性を区分 1、眼刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し、そのうち眼刺激性は、データがあり、判断可能であれば、回復性に応じて細区分される。

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。

<呼吸器感作性又は皮膚感作性>

【定義】

呼吸器感作性 (respiratory sensitization)

化学品の吸入によって気道過敏症を引き起こす性質。

皮膚感作性 (skin sensitization)

化学品の皮膚接触によってアレルギー反応を引き起こす性質。

注記“皮膚感作性”は、“接触感作性 (contact sensitization)”ともいう。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

呼吸器感作性は、「ヒトに対し当該物質が特異的な呼吸器過敏症を引き起こす証拠がある」あるいは「適切な動物試験によって陽性結果が得られている」のいずれかの場合、呼吸器感作性物質区分 1 に分類される。デー

タが十分にある場合には、区分 1A (強い呼吸器感作性物質) 又は区分 1B (他の呼吸器感作性物質) に細区分される。

皮膚感作性は、「相当な数のヒトに、皮膚接触によって過敏症を引き起こす証拠がある」あるいは「適切な動物試験によって陽性結果が得られている」のいずれかの場合、皮膚感作性物質区分 1 に分類される。データが十分にある場合には、区分 1A (強い皮膚感作性物質) 又は区分 1B (他の皮膚感作性物質) に細区分される。

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。

<特定標的臓器毒性 (単回ばく露) >

【定義】

特定標的臓器毒性/単回ばく露 (specific target organ toxicity, single exposure)

単回ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性^{注)}の毒性。

なお、単回ばく露は、可逆的若しくは不可逆的、又は急性若しくは遅発性の機能を損なう可能性がある、全ての重大な健康への影響を含む。

^{注)} 非致死性の作用となっているものの、死亡動物で観察されたことをもって該当しないと判断することは不適切。瀕死など全身状態が悪化した状態で生じる 2 次的影響は除外が適当であるが、非致死用量でも影響が生じるかどうか重要。例えば神経毒性や麻酔作用を示す物質でも大量投与すれば致死的となり、これらは特定標的臓器毒性として分類すべきである。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。

分類 JIS による分類基準

下記の通り区分 1 から区分 3 が示されている。

区分 1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学

物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて単回ばく露によってヒトに対して重大な毒性を示す可能性がある」とみなせる化学物質

区分2: 実験動物を用いた試験の証拠に基づき単回ばく露によってヒトの健康に有害である可能性がある」とみなせる化学物質

区分3: 一時的な特定臓器への影響

GHSによる分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。また、ガイダンス値の範囲も同様である。

なお、GHSにおける特定標的臓器毒性(単回投与) 区分3「気道刺激性」の基準は以下のとおりである。

- (a) 咳、痛み、息詰まり、呼吸困難等の症状で機能を阻害する(局所的な赤化、浮腫、かゆみあるいは痛みによって特徴付けられる)ものが気道刺激性に含まれる。この評価は、主としてヒトのデータに基づく」と認められている。
- (b) 主観的なヒトの観察は、明確な気道刺激性(RTI)の客観的な測定により支持されうる(例:電気生理学的反応、鼻腔又は気管支肺胞洗浄液での炎症に関する生物学的指標)。
- (c) ヒトにおいて観察された症状は、他に見られない特有の反応又は敏感な気道を持った個人においてのみ誘発された反応であることより、むしろばく露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。「刺激性」という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外するべきである。
- (d) 明確に気道刺激性を扱う検証された動物試験は現在存在しないが、有益な情

報は、単回及び反復吸入毒性試験から得ることができる。例えば、動物試験は、毒性の症候(呼吸困難、鼻炎等)及び可逆的な組織病理(充血、浮腫、微少な炎症、肥厚した粘膜層)について有益な情報を提供することができ、上記で述べた特徴的な症候を反映しうる。このような動物実験は証拠の重みづけに使用できるであろう。

- (e) この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な臓器への影響は観察されない場合にのみ生じるであろう。

GHSにおける特定標的臓器毒性(単回投与) 区分3「麻酔作用」の判定基準は以下の通りである。

- (a) 眠気、うとうと感、敏捷性の減少、反射の消失、協調の欠如及びめまいといったヒトにおける麻酔作用を含む中枢神経系の抑制を含む。これらの影響は、ひどい頭痛又は吐き気としても現れ、判断力低下、めまい、過敏症、倦怠感、記憶機能障害、知覚や協調の欠如、反応時間(の延長)や嗜眠に到ることもある。
- (b) 動物試験において観察される麻酔作用は、嗜眠、協調・立ち直り反射の欠如、昏睡、運動失調を含む。これらの影響が本質的に一時的なものでないならば、区分1 また2 に分類されると考えるべきである。

<特定標的臓器毒性(反復ばく露)>

【定義】

特定標的臓器毒性/反復ばく露(specific target organ toxicity, repeated exposure)

反復ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性^(註)の毒性。

なお、反復ばく露は、可逆的若しくは不可逆的、又は急性若しくは遅発性の機能を損なう可能性がある、全ての重大な健康への影響を含む。

^註非致死性の作用となっているものの、死亡動物で観察されたことをもって該当しないと判断することは不適切。瀕死など全身状態が悪化した状態で生じる 2 次的影響は除外が適当であるが、非致死用量でも影響が生じるかどうか重要。例えば神経毒性や麻酔作用を示す物質でも大量投与すれば致死的となり、これらは特定標的臓器毒性として分類すべきである。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

下記の通り区分 1 と区分 2 が示されている。

区分 1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復ばく露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるものとみなせる化学物質

区分 2: 動物実験の証拠に基づき反復ばく露によってヒトの健康に有害である可能性があるものとみなせる化学物質

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。また、ガイダンス値の範囲も同様である。

<誤えん有害性>

JIS 改正 (JIS Z 7252:2014→JIS Z 7252:2019) に伴う「政府による GHS 分類結果」の記載フォーマット変更に伴い、旧名称「吸引性呼吸器有害性」から新名称「誤えん有害性」に変更された。

【定義】

誤えん有害性 (aspiration hazard)

誤えんの後、化学肺炎若しくは種々の程度の肺損傷を引き起こす性質、又は死亡のような重篤な急性の作用を引き起こす性質。

誤えん (aspiration)

液体又は固体の化学品が、口若しくは鼻くう (腔) から直接、又はおう (嘔) 吐によって間接的に気管及び下気道へ侵入すること。注記 “誤えん” は、原因物質が喉頭、咽頭

部分の上気道と上部消化器官との分岐部分に入り込んだ場合、吸気によって引き起こされる。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

ヒトへの誤えん有害性があると知られている化学物質、又はヒトへの誤えん有害性があるとみなされる化学物質を区分 1 に分類している。

区分 1 の判定基準は以下のとおりである。

(a) ヒトに関する信頼度が高く、かつ、質のよい有効な証拠に基づく (注記参照)

(b) 40°C で測定した動粘性率が 20.5 mm²/s 以下の炭化水素

注記 1) 区分 1 に含まれる化学物質の例は、ある種の炭化水素であるテレピン油及びパイン油である。

GHS による分類基準

分類 JIS の区分 1 に加えて、区分 2 (ヒトへの誤えん有害性があると推測される化学物質) を設定している。

B - I - 3. 日本産業衛生学会による許容濃度等の勧告 (2020 年度) ⁶⁾

日本産業衛生学会では、職場における環境要因による労働者の健康障害を予防するための手引きに用いられることを目的として、有害物質の許容濃度、生物学的許容値などの各許容基準を勧告している。関連する事項の抜粋を以下に示す。

<化学物質の許容濃度>

【定義】

許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。曝露時間が短い、あるいは労働強度

が弱い場合でも、許容濃度を越える曝露は避けるべきである。なお、曝露濃度とは、呼吸保護具を装着していない状態で、労働者が作業中に吸入するであろう空気中の当該物質の濃度である。労働時間が、作業内容、作業場所、あるいは曝露の程度に従って、いくつかの部分に分割され、それぞれの部分における平均曝露濃度あるいはその推定値がわかっている場合には、それらに時間の重みをかけた平均値をもって、全体の平均曝露濃度あるいはその推定値とすることができる。

最大許容濃度とは、作業中のどの時間をとっても曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。一部の物質の許容濃度を最大許容濃度として勧告する理由は、その物質の毒性が、短時間で発現する刺激、中枢神経抑制等の生体影響を主とするためである。最大許容濃度を超える瞬間的な曝露があるかどうかを判断するための測定は、厳密には非常に困難である。実際には最大曝露濃度を含むと考えられる 5 分程度までの短時間の測定によって得られる最大の値を考えればよい。

<生殖毒性分類>

【定義】生殖毒性とは、男女両性の生殖機能に対して有害な影響を及ぼす作用または次世代児に対して有害な影響を及ぼす作用とする。女性では妊孕性、妊娠、出産、授乳への影響等、男性では、受精能への影響等とする。生殖器官に影響を示すものについては、上述の生殖機能への影響が懸念される場合に対象に含める。次世代児では、出生前曝露による、または、乳汁移行により授乳を介した曝露で生じる、胚・胎児の発生・発育への影響、催奇形性、乳児の発育への影響とし、離乳後の発育、行動、機能、性成熟、発がん、老化促進などへの影響が明確な場合にも、生殖毒性として考慮する。

生殖毒性物質として、以下の第 1 群、第 2 群、第 3 群に分類する。

第 1 群：ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質。

第 2 群：ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質。

第 3 群：ヒトに対する生殖毒性の疑いがある物質。

<生物学的許容値>

【定義】

労働の場において、有害因子に曝露している労働者の尿、血液等の生体試料中の当該有害物質濃度、その有害物の代謝物濃度、または、予防すべき影響の発生を予測・警告できるような影響の大きさを測定することを「生物学的モニタリング」という。「生物学的許容値」とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

B - I - 4. アメリカ合衆国産業衛生専門官会議（American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; ACGIH）による許容濃度等の勧告（2021 年）⁷⁾

ACGI（American Conference of Governmental Industrial Hygienists：アメリカ合衆国産業衛生専門官会議）は、毎年 3 月～4 月ごろに、化学物質の許容濃度値（Threshold Limit Values）および生物学的モニタリングの指標（Biological Exposure Indices）を公表し頒布している。

<許容限界値>

物質ごとに許容限界値（Threshold Limited Values ; TLVs）等を勧告している。

許容限界値（TLVs）は、通常 1 日 8 時間および 1 週間に 40 時間の労働時間に対する時間荷重平均濃度（Time-Weighted Average ; TWA）（TLV-TWA）として、又は 15 分間の

短時間曝露限界 (Short-Term Exposure Limit ; STEL) (TLV-STEL) として、又は、作業中の曝露のいかなる時でも超えてはならない濃度である上限値 (天井値 Ceiling value) (TLV-C) として表示されている。

<発がん性等>

また、発がん性について、A1 (ヒトに対して発がん性が確認された物質)、A2 (に対して発がん性が疑われる物質)、A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明)、A4 (ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質)、A5 (ヒトに対して発がん性物質として疑えない物質) の 5 段階のカテゴリーに分類している。

さらに、経皮膚浸透物質、感作性物質も示している。

一部の物質については、生物学的曝露指標 (Biological Exposure Indices, BEI) が定められている。

B - II. 気道刺激性および皮膚刺激性に関する不足データの捕捉

B - II- 1 気道刺激性・喘息関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差に関する研究

正常ヒト気道組織由来 Total RNA および正常ヒト肺組織由来 Total RNA (それぞれ 10 Donors) を BioChain 社より購入した。入手した Total RNA の提供者の情報として、気道組織については 21 歳から 44 歳の男性 (平均年齢 : 36.9 ± 11.2 歳)、肺組織については 20 歳から 72 歳の男性 (平均年齢 : 40.8 ± 19.1 歳) であった。

High-Capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems; MultiScribe Reverse Transcriptase, random octamers, and oligo dT-16) を用いて Total RNA から cDNA を合成した。気道過敏性及び喘息に関連することが指摘されている 8 分子 (ADAM33,

MMP9, P2RY12, CYSLTR1, OXGR1, TLR2, TLR3, TLR4) について、その mRNA 発現量を標的遺伝子検出用 FAM 標識 TaqMan MGB Probe と内在性コントロール遺伝子 β -actin 検出用 VIC 標識 TaqMan MGB Probe を用いる duplex real-time RT-PCR 法により定量し、比較 Ct 法により発現個体差を評価した。

B - II- 2 フタル酸エステル類及び代替可塑剤の気道刺激性及び皮膚刺激性に関する情報調査

可塑剤フタル酸エステル類は、国内外で規制が拡大、強化されている。そこで室内濃度指針値の設定されている Dibutyl phthalate、Di(2-ethylhexyl) phthalate、及びその代替可塑剤について、気道刺激性ならびに皮膚刺激性に関する情報を収集するとともに、それらの国内での流通量や用途について調査した。調査対象物質を表 2 に示す。調査対象物質は、国内で出荷されているフタル酸エステル類可塑剤の代表的な 4 物質及びそれぞれのモノエステル類 4 物質である。国内外の代表的な有害性評価、リスク評価の報告書で皮膚刺激性、気道刺激性についての記載を調べた。また、論文検索データベース SciFinder を使って、キーワードとして、調査対象物質の CAS 番号、“irritation” が含まれる論文を抽出し、アブストラクトの内容から情報としての有用性を判断した。

B - II- 3 フタル酸エステル類及び代替可塑剤の国内流通量に関する情報調査

フタル酸エステル類及び代替可塑剤の流通量等について、市場関係の文献および web サイトで業界団体等が公表している情報を収集した。フタル酸エステル類以外の可塑剤として、アジピン酸系、エポキシ系、その他トリメット酸エステル、クエン酸エステルについても調査した。

C 結果と考察

C-I 情報収集

C-I-1. 対象物質

本年度の調査対象物質、すなわち初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質の用途に関する情報⁸⁾を表 3 示す。

C-I-2. GHS 分類結果

本年度調査の対象とした 11 物質について、皮膚腐食性／刺激性、眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性、呼吸器感作性、皮膚感作性、特定標的臓器毒性（単回暴露）、特定標的臓器毒性（反復暴露）、吸引力呼吸器有害性に関する分類結果を表 4-1 および表 4-2 に示す。

<皮膚腐食性／皮膚刺激性>

政府による GHS 分類の結果では、11 物質中 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) のみ区分 2 に、それ以外はいずれも「区分外」に分類されている（表 4-1）。

<眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性>

2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) および 3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3) が「区分 2A（影響が可逆的な眼刺激性）」、区分 2A より軽度な可逆的な眼刺激性、即ち「区分 2B」に 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2)、Diethylene glycol ethyl ether (111-90-0)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) 計 7 物質が分類されている。2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0) および 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0) は「区分外」に分類されている（表 4-1）。

<呼吸器感作性>

11 物質すべてが、「分類できない」と判定されている（表 4-1）。

<皮膚感作性>

Ethyl acetate (141-78-6)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene glycol methyl ether (111-77-3)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6) が「区分外」、それ以外は「分類できない」と判定されている（表 4-2）。

<特定標的臓器毒性（単回ばく露）>

2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) は区分 2（呼吸器）、区分 3（麻酔作用）に分類されている。Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) が「区分 3（気道刺激性、麻酔作用）」、Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2) と Diethylene glycol methyl ether (111-77-3) は「区分 3（麻酔作用）」、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3) は「分類できない」と判定されている（表 4-2）。

<特定標的臓器毒性（反復ばく露）>

Methyl isobutyl ketone (108-10-1) はヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復曝露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質「区分 1（中枢神経系）」と判定されている。Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2) は「区分外」、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene glycol methyl ether

(111-77-3)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、は「分類できない」と判定されている (表 4-2)。

<誤嚥性有害性>

11 物質すべてが、「分類できない」と判定されている (表 4-2)。

C-I-3. 日本産業衛生学会による評価結果

<化学物質の許容濃度>

11 物質のうち、許容濃度が勧告されているのは、2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7)、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) の 4 物質で、それらの許容濃度は、Ethyl acetate (200 ppm) > Butyl acetate (100 ppm) > Methyl isobutyl ketone (50 ppm) > 2-Ethyl-1-hexanol (1 ppm) である (表 5)。

<発がん性分類>

11 物質のうち Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみが分類されており、評価は 2B (第 2 群 B) である (表 5)。「第 2 群」はヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因である。「第 2 群 A」に分類されるのは、証拠が比較的十分な物質・要因で、疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分である。「第 2 群 B」に分類されるのは、証拠が比較的十分でない物質・要因、すなわち、疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない。または、疫学研究からの証拠はないが、動物実験からの証拠が十分な場合である。

なお、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) による発がん性分類についても同様の評価で、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみが 2B に分類されている (2021 年 3 月 18 日現在)⁹⁾。

<生殖毒性分類>

11 物質のうち 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) のみ生殖毒性分類第 3 群と評価されている。

第 3 群の判定基準を以下に示す。ヒトや実験動物において限定的な証拠が示されているものを分類する。この群に分類されるのは、ヒトでの報告や動物実験等により生殖毒性が疑われる場合である。疫学研究等のヒトでの証拠や動物実験での証拠が第 1 群や第 2 群と判断するには不十分であるものの、生殖毒性を示唆する報告が存在する場合、この群への分類を考慮する。

<生物学的許容値>

11 物質のうち Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみに生物学的許容値が勧告されている。Methyl isobutyl ketone の生物学的許容値は、作業終了時に尿中 Methyl isobutyl ketone 濃度として 1.7 mg/L である (表 5)。

C-I-4. ACGIH による評価結果

11 物質のうち、1 日 8 時間、1 週 40 時間の時間荷重平均許容濃度 (TWA-TLV) 許容濃度が勧告されているのは、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) の 3 物質で、Ethyl acetate (400 ppm) > Butyl acetate (50 ppm) > Methyl isobutyl ketone (20 ppm) である (表 6)。15 分間の短時間曝露限界 (STEL-TLV) が勧告されているのは、Butyl acetate (123-66-4) と Methyl isobutyl ketone (108-10-1) の 2 物質で、Butyl acetate (150 ppm) > Methyl isobutyl ketone (75 ppm) である (表 6)。Methyl isobutyl ketone の許容濃度が最も低いことから、対象とした 8 物質の中で Methyl isobutyl ketone の有害性が最も高いと考えられる。

許容濃度の評価根拠としては、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-

4) とともに、上部呼吸器官ならびに眼への刺激性であり、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) では上部呼吸器官の刺激性、めまいおよび頭痛である(表6)。

発がん性については Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみ分類されており、評価は A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明) である(表6)。

生物学的曝露指標 (Biological Exposure Indices, BEI) が規定されているのは 8 物質中 Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみであり、作業終了時に尿中 Methyl isobutyl ketone の濃度として 1 mg/L と勧告されている。

C - II. 気道刺激性および皮膚刺激性に関する不足データの捕捉

C - II- 1 気道刺激性・喘息関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差に関する研究

気管及び肺における気道過敏性及び喘息関連遺伝子の発現個体差に関する研究

喘息の発症ならびに気道過敏性の亢進に関与する病態責任分子であることが報告されている ADAM33 (a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33) に関しては、ヒト気管における mRNA の発現レベルに個体差は認められなかったが、肺組織において個体差が認められた(図1)。さらに、今回評価した 8 分子のなかで OXGR1 および MMP9 の発現レベルには、気管および肺組織において顕著な個体差が認められることが判明した(図1)。OXGR1

(oxoglutarate Receptor 1 ; GPR99) は Leukotriene E4 受容体として気管支収縮や気道粘液の分泌に、また、MMP9 (matrix metalloproteinase 9) は気道のリモデリングに関与することが知られている。従って室内環境因子に対する応答性の個体差を説明する要因として、ADAM33、OXGR1 および

MMP9 が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

C - II- 2 フタル酸エステル類及び代替可塑剤の気道刺激性及び皮膚刺激性に関する情報調査

<気道刺激性>

気道刺激性の有害性評価に関する事例を表7 (Dibutyl phthalate)、表8 (Di(2-ethylhexyl) phthalate)、表9 (Diisononyl phthalate)、表10 (Diisodecyl phthalate)、表11 (Mono(2-ethylhexyl) phthalate) に示す。Monoisononyl phthalate、Monobutyl phthalate、および Monoisodecyl phthalate については、今回の調査では有用な情報は得られなかった。

<皮膚刺激性>

皮膚刺激性の有害性評価に関する事例を表12 (Dibutyl phthalate)、表13 (Di(2-ethylhexyl) phthalate)、表14 (Diisononyl phthalate)、表15 (Diisodecyl phthalate) に示す。Mono(2-ethylhexyl) phthalate、Monoisononyl phthalate、Monobutyl phthalate、Monoisodecyl phthalate に関しては、今回の調査では有用な情報は得られなかった。

今回の調査で得られた情報を表16にまとめた。本研究では、国内で出荷されている可塑剤の代表的なフタル酸エステル類の4物質と、それぞれのモノエステルの4物質を調査対象としたが、モノエステル化合物についての情報は、ほとんど得られなかった。

C - II- 3 フタル酸エステル類及び代替可塑剤の国内流通量に関する情報調査

<国内出荷量>

2011年～2019年における可塑剤の国内出荷量を図2に示す。可塑剤全体の出荷量は年間250千～300千トン程度であり、そのうち、フタル酸エステル類が約8割を占める。それ以外の可塑剤としては、アジピン酸系、

りん酸系、エポキシ系などがある。フタル酸エステル類では、Di(2-ethylhexyl) phthalate、Dibutyl phthalate、Diisononyl phthalate、および Diisodecyl phthalate の4物質が主であるが、そのうち、Di(2-ethylhexyl) phthalate と Diisononyl phthalate がフタル酸エステル類の4~5割を占め、両物質を併せると9割以上となる。Dibutyl phthalate の出荷量は少なく(2019年で678トン)、フタル酸エステル類全体の1%未満しかない。

出荷量の推移を見ると、Di(2-ethylhexyl) phthalate は2014年以降、出荷量は減少傾向にある。一方、Diisononyl phthalate は同年以降、出荷量は上昇傾向にある。

<用途>

フタル酸系可塑剤の用途別出荷量ならびに出荷割合をを表17-1 および17-2に示す。また、用途の具体例を表18に示す¹¹⁻¹⁴⁾。

フタル酸エステル類の可塑剤は、主にポリ塩化ビニル樹脂に柔軟性を与える添加剤として使われている。フタル酸エステル類の主な用途は、建材、電線被覆、一般用フィルム・シート、塗料・顔料・接着剤などである。そのうち、建材、電線被覆の出荷量が半分程度を占める。

物質別に見ると、Di(2-ethylhexyl) phthalate はフィルム、シート、レザー、電線被覆などであり、工業製品に広く使用されている。建材(床材料、壁紙)が半分程度を占め、一般フィルム・シートが2割近くを占める。近年は、塩ビサッシ、自動車内装材への採用が進んでいる。Dibutyl phthalate の用途の4割が塗料・顔料・接着剤である。Diisononyl phthalate は電線用が3~4割を占め、それ以外には、建材(床材料、壁紙)、一般フィルム・シート、塗料・顔料(トナー)・接着剤などに使われている。

<フタル酸エステル類以外の可塑剤>

アジピン酸系

アジピン酸系は、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピルが中心である。耐寒性、低毒性に優れ、塩ビラップフィルム、ストレッチフィルムなどに使用されている^{11,15)}。

エポキシ系

エポキシ系は、他の可塑剤に比べるとコスト的に高く、用途分野が限られているが、安全性に優れた可塑剤であるため、塩ビストレッチフィルムや医療機器などに使用されている。

その他

フタル酸エステル類の代替可能性があると考えられる物質としては、以下のような物質がある。

トリメリット酸エステル：耐熱電線被覆、自動車用合成皮革などに使用されている。

クエン酸エステル：軟質塩ビ玩具への使用が拡大している。

代表的な可塑剤である Di(2-ethylhexyl) phthalate は、国内では室内濃度指針値が強化され、また RoHS 指令、REACH 規制の対象物質でもあり、国内出荷量は減少傾向にある。その一方で、Diisodecyl phthalate は規制を免れており、Di(2-ethylhexyl) phthalate の代替として需要が拡大していると考えられる。また、フタル酸エステル類以外の可塑剤も使用が増えているという情報がある。

D. 結論

本研究では室内環境中から経気道・経皮的に曝露される化学物質の毒性情報を収集することを目的とする。本年度は、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質について、毒性情報を収集し、昨年報告した情報を更新した。情報源として、我が国のGHS分類情報(JP-GHS)、日本産業衛生学会が勧告している許容濃度等の勧告(2020年度)およびアメリカ合衆国産業衛生専門官会議(American Conference of Governmental Industrial Hygienists: ACGIH)が公表してい

る化学物質の許容濃度値（Threshold Limit Values 2021）と生物学的モニタリングの指標（Biological Exposure Indices 2021）を用いた。健康有害性の分類結果、許容濃度および発がん性の分類結果から判断すると、なかでも 2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）、Methyl isobutyl ketone（108-10-1）の有害性が高いことが示唆された。

不足データの補完として、シックハウス症候群の特徴の一つであるヒト個体差の要因をあきらかにする目的で、気道刺激性及び喘息に關与する生体内の 8 分子について、気管及び肺における発現個体差を mRNA レベルで評価した。その結果、発現個体差の大きさから、化学物質に対する感受性の個体差を説明する要因として、気管および肺組織における ADAM33、OXGR1 および MMP9 が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

さらに、可塑剤に関する国内流通量について調査した結果、国内外で規制が強化されている Di(2-ethylhexyl) phthalate の国内出荷量は減少傾向にあり、その一方で規制を免れている Diisononyl phthalate は Di(2-ethylhexyl) phthalate の代替として需要が拡大している。また、フタル酸エステル類以外の可塑剤も使用が増加しており、それら物質の健康影響評価を実施していく必要がある。

E. 参考文献

1. 第 20 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成 28 年 10 月 26 日開催）資料 1-1；室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質の初期暴露評価・初期リスク評価の結果について <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000141170.html>
2. GHS (Rev.8) (2019), <https://unece.org/ghs-rev8-2019>
3. 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) 改訂 8 版国際連合
ニューヨーク ジュネーブ、2019 仮訳附属書 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/ghs_text_8th/GHS_rev8_jp_document.pdf
4. 政府向け GHS 分類ガイダンス (令和元年度改訂版 (Ver.2.0)) 令和 2 年 3 月 GHS 関係省庁等連絡会議 (厚生労働省、経済産業省、環境省、消費者庁、消防庁、農林水産省、国土交通省、外務省、国際連合 GHS 専門家小委員会委員、国際連合 TDG 専門家小委員会委員、独立行政法人製品評価技術基盤機構、日本化学工業協会、OECD タスクフォース委員) https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/GHS_guidance_rev_2020/GHS_classification_guidance_for_government_2020.pdf
5. 事業者向け GHS 分類ガイダンス (令和元年度改訂版 (Ver.2.0)) 令和 2 年 3 月 経 済 産 業 省 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/GHS_guidance_rev_2020/GHS_classification_guidance_for_enterprise_2020.pdf
6. 許容濃度等の勧告 (2020 年度), 2020 年 5 月 25 日, 日本産業衛生学会, 産業衛生学会誌, 資料 2020: 62 (5) : 198-230
7. 2021 TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values (TLVs®) and Biological Exposure Indices (BEIs®), ISBN: 978-1-607261-45-2
8. 2021 年度版 新化学インデックス, 化学工業日報社, 2020 年 8 月 25 日, ISBN978-4-87326-723-4
9. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
10. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リ

- スク研究事業「家庭用品から放散される揮発性有機化合物の気道刺激性及び感受性を指標とするリスク評価 (H22- 化学 - 一般 - 002)」研究代表者 香川聡子, 平成 22 年度~24 年度 総合研究報告書
11. シーエムシー出版「内外化学品資料 D ファイル(有機中間体)」
 12. 可塑剤工業会「可塑剤 50 年史—安全性追求の歩み—」(2007 年)
http://www.kasozai.gr.jp/wordpress/wp-content/uploads/2018/05/kaso_50.pdf
 13. 塩化ビニル環境対策協議会・塩ビ工業・環境協会「塩ビ製品カタログ Ver.2」
https://www.vec.gr.jp/lib/pdf/products_catalog2.pdf
 14. 独立行政法人・製品評価技術基盤機構「フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 中間報告書・要約 (フタル酸ビス(2-エチルヘキシル))」(2003 年 5 月)
<https://www.nite.go.jp/data/000010069.pdf>
 15. 柳瀬広美、森野和貴「事業者団体等からのヒアリング 可塑剤工業会より」(第 5 回食品用器具及び容器包装の規制に関する検討会) (2017 年 1 月 17 日)
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000148824.pdf>
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
- 1) 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. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).
 - 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 50, 906-912 (2020).
 - 3) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.*, 13, 1-5 (2020).
- 学会発表
- 1) 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
 - 2) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
 - 3) 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
 - 4) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の

Ca²⁺およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020年9月

- 5) 香川(田中)聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 千葉真弘, 大貫文, 大泉詩織, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類標準試験法の妥当性評価, 2020年室内環境学会学術大会, 郡山, 2020年12月
- 6) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川(田中)聡子: 空気試験法: 揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取(アクティブ法)ー溶媒抽出ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規), 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 7) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人, フェルラ酸メチルによる TRPA1 活性化の種差に関する研究: 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 8) 金井智久, 中森俊輔, 平岡恵美, 白畑辰弥, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: Nuphar alkaloid の立体構造による TRPV1 活性化能の活性相関, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 9) 古田貴大, 上野朱璃, 川端雄資, 宇津木貴子, 白畑辰弥, 中森俊輔, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: TRPV1 構造活性相関解明に向けた7位-Evodiamine 誘導体の不斉合成研究, 日本薬学会第141年会, 広島,

2021年3月

著書

1. 香川(田中)聡子, 遠藤治, 斎藤育江, 酒井信夫, 神野透人, 鳥羽陽, 中島大介, 空気試験法 有機物質 揮発性有機化合物 捕集剤による乾式採取法(アクティブ法)ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 固相吸着-溶媒抽出ーガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 (2021)
2. 香川(田中)聡子, 水質基準に関する省令の一部改正等について, ファルマシア, 56(12), 1120 (2020).

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

表 1 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質

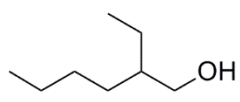
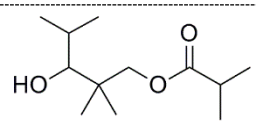
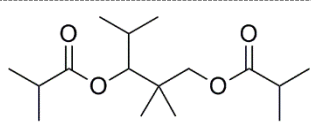
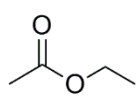
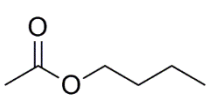
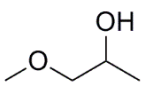
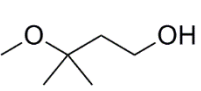
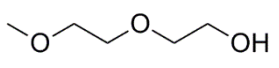
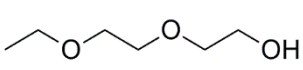
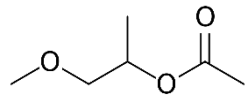
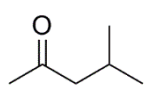
Chemicals	CAS No.	構造式
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	
Ethyl acetate	141-78-6	
Butyl acetate	123-86-4	
Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	
3-methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	
Diethylene glycol methyl ether	111-77-3	
Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0	
Propylene glycol monomethyl ether acetate	108-65-6	
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	

表2 可塑剤類調査対象物質一覧

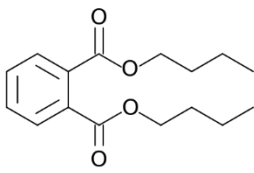
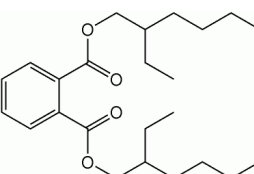
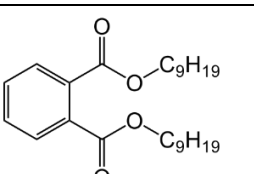
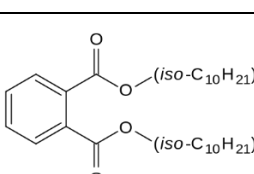
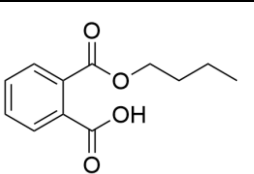
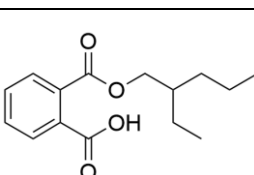
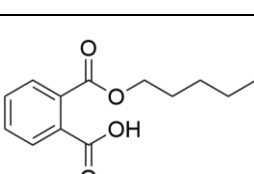
Chemicals	CAS No.	構造式
可塑剤		
Dibutyl phthalate (DBP)	84-74-2	
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	117-81-7	
Diisononyl phthalate (DINP)	68515-48-0 28553-12-0	
Diisodecyl phthalate (DIDP)	26761-40-0	
モノエステル		
Monobutyl phthalate	131-70-4	
Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	4376-20-9	
Monoisononyl phthalate	106610-61-1	

表3 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質に関する用途情報

Chemicals	CAS No.	物質名称	用途*
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	2-エチル-1-ヘキサノール	可塑剤・潤滑油・界面活性剤原料, 溶剤
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート	溶剤, 可塑剤, ラテックス・塗料・接着剤の造膜助剤
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート	塩化ビニル系可塑剤
Ethyl acetate	141-78-6	酢酸エチル	塗料, インク, 接着剤溶剤, 医薬反応・抽出溶媒, 有機合成原料
Butyl acetate	123-86-4	酢酸ブチル	硝酸繊維素原料, 各種溶剤, 医薬抽出剤, 果実エッセンス, 香料
Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	プロピレングリコールモノメチルエーテル	溶剤, レジスト溶剤, 電子材料洗浄剤
3-Methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール	塗料, インキ, シンナー, 染料, 洗浄剤, 可塑剤
Diethylene glycol methyl ether	111-77-3	ジエチレングリコールモノメチルエーテル	各種樹脂溶剤, 塗料溶剤, ブレーキ液
Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0	エチルジグリコール	ブレーキオイル, 各種樹脂溶剤, 可塑剤原料
Propylene glycol monomethyl ether acetate	108-65-6	プロピレングリコールモノメチルエーテルアセタート	溶剤
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	メチルイソブチルケトン	硝酸セルロースおよび合成樹脂, 溶剤

*2021年度版 新化学インデックス, 化学工業日報社

表 4-1 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果

Chemicals	CAS No.	GHS 分類結果 (2021 年 3 月現在)			
		分類年度 最新	皮膚腐食性 ／刺激性	眼に対する重 篤な損傷性／ 眼刺激性	呼吸器感作性
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	平成 25 年度	区分 2	区分 2A	分類できない
2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	平成 29 年度	区分外	区分 2B	分類できない
2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	平成 29 年度	区分外	区分外	分類できない
Ethyl acetate	141-78-6	平成 21 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Butyl acetate	123-86-4	平成 26 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	平成 25 年度	区分外	区分 2B	分類できない
3-Methoxy-3- methylbutanol	56539-66-3	平成 24 年度	区分外	区分 2A	分類できない
Diethylene glycol methyl ether	111-77-3	平成 20 年度	区分外	区分外	分類できない

表 4-1 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果（続き）

Chemicals	CAS No.	GHS 分類結果（2020 年 2 月現在）			
		分類年度 最新	皮膚腐食性 ／刺激性	眼に対する重 篤な損傷性／ 眼刺激性	呼吸器感作性
Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0	平成 30 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether acetate	108-65-6	平成 21 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	平成 27 年度	区分外	区分 2B	分類できない

表 4-2 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果

Chemicals	GHS 分類結果 (2021 年 3 月現在)			
	皮膚感作性	特定標的臓器 毒性 (単回暴露)	特定標的臓器毒 性 (反復暴露)	誤えん有害性
2-Ethyl-1-hexanol	分類できない	区分 2 (呼吸器)、区分 3 (麻酔作用)	分類できない	分類できない
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
Ethyl acetate	区分外	区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	分類できない	分類できない
Butyl acetate	分類できない	区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	分類できない	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether	分類できない	区分 3 (麻酔作用)	区分外	分類できない
3-Methoxy-3-methylbutanol	区分外	分類できない	分類できない	分類できない
Diethylene glycol methyl ether	区分外	区分 3 (麻酔作用)	分類できない	分類できない

表 4-2 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果 (続き)

Chemicals	GHS 分類結果 (2020 年 2 月現在)			
	皮膚感作性	特定標的臓器 毒性 (単回暴露)	特定標的臓器毒 性 (反復暴露)	誤えん有害性
Diethylene glycol ethyl ether	分類できない	-	分類できない	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether acetate	区分外-	区分 3 (麻酔作用、 気道刺激性)	分類できない	分類できない
Methyl isobutyl ketone	分類できない	区分 3 (気道刺激 性、麻酔作 用)	区分 1 (中枢神 経系)	分類できない

表5 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質に関する産業衛生学会による許容濃度等の勧告 2020年度

Chemicals	許容濃度等の勧告（産業衛生学会） 2020年度								
	提案年度	許容濃度		経皮吸収	発がん性分類	感作性分類		生殖毒性分類	生物学的許容値
		ppm	mg/m ³			気道	皮膚		
2-Ethyl-1-hexanol	2016	1	5.3					3	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ethyl acetate	1995	200	720	-	-	-	-	-	-
Butyl acetate	1994	100	475	-	-	-	-	-	-
Propylene glycol monomethyl ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-Methoxy-3-methylbutanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene glycol methyl ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene glycol ethyl ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylene glycol monomethyl ether acetate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methyl isobutyl ketone	1984	50	200	-	2B	-	-	-	1.7 mg/L*

*作業終了時に尿中メチルイソブチルケトンの濃度として

表 6 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) による許容限界値等の勧告 2021

Chemicals	許容限界値と生物学的曝露指標 2021 (ACGIH)				
	Documentation date	TWA-TLV ¹⁾	STEL-TLV ²⁾	Notations	TLV Basis
2-Ethyl-1-hexanol	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentenediol monoisobutyrate	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentenediol diisobutyrate	-	-	-	-	-
Ethyl acetate	1979	400 ppm	-	-	URT & eye irr ³⁾
Butyl acetate	2015	50 ppm	150 ppm	-	Eye & URT irr
Propylene glycol monomethyl ether	-	-	-	-	-
3-Methoxy-3-methylbutanol	-	-	-	-	-
Diethylene glycol methyl ether	-	-	-	-	-
Diethylene glycol ethyl ether	-	-	-	-	-
Propylene glycol monomethyl ether acetate	-	-	-	-	-
Methyl isobutyl ketone	2009	20 ppm	75 ppm	A3 ⁴⁾ ;BEI ⁵⁾	URT irr; dizziness; headache

¹⁾ TWA-TLV : Time-Weighted Average - Threshold Limit Value : 1 日 8 時間、1 週 40 時間の時間加重平均許容限界値

²⁾ STEL-TLV : Short Term Exposure Limite - Threshold Limit Value : 15 分間の短時間曝露限界値

³⁾ URT & eye irr : Upper Respiratory Tract irritation & eye irritation : 上部呼吸器官&眼への刺激性

⁴⁾ A3 : 発がん性分類 A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明)

⁵⁾ BEI : Biological Exposure Indices 生物学的曝露指標, 作業終了時に尿中メチルイソブチルケトンの濃度として 1.0 mg/L

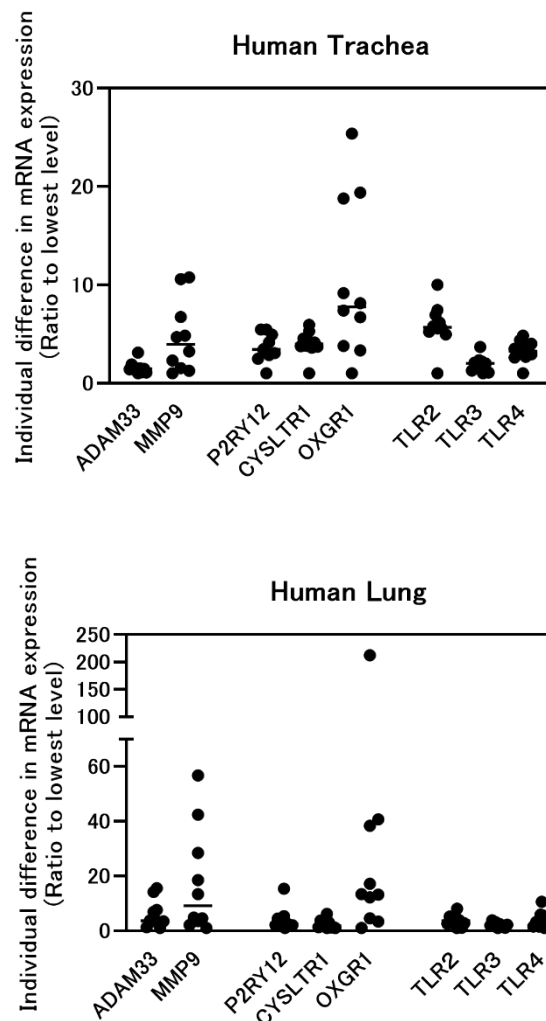


図1 ヒト気管及び肺組織における気道過敏性関連遺伝子の発現個体差

ADAM33:**a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33**(involved in remodelling of airway muscle layers that occurs in severe chronic asthma)

MMP9: **matrix metalloproteinase 9 / 92 kDa gelatinase** (involved in extracellular matrix remodeling)

P2RY12: **purinergic receptor P2Y12**(involved in LTE4-induced airway inflammation)

CYSLTR1:**cysteinyl leukotriene receptor 1**(involved in mediating bronchoconstriction)

OXGR1: **oxoglutarate Receptor 1/GPR99** high-affinity receptor for LTE4(expressed in respiratory epithelial cells, involved in mucin release and submucosal swelling)

TLR2:**toll-like receptor 2**(involved in protection against allergies and allergic asthma)

TLR3:**toll-like receptor 3**(involved in airway inflammation and remodeling in asthma)

TLR4:**toll-like receptor 4**(involved in remodeling in asthma)

表 7 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Dibutyl phthalate (DBP)、CAS 84-74-2]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2004	2004	2004	2004
評価に使われた研究	BIBRA 1987 BUA 1987	BIBRA 1987 BUA 1987	Gamer ら 2000	Gamer ら 2000
動物種	ネコ	マウス	ラット(Wistar)	ラット(Wistar)
ばく露状況	1 mg/L 5.5 時間ばく露	0.25 mg/L 2 時間曝露	液体エアロゾル 509 mg/m ³ (約 0.5 mg/L) 1 日 6 時間、週 5 日で 4 週間、28 日間吸入 頭部-鼻部吸入ばく露	液体エアロゾル 1.18 mg/m ³ (約 0.001 mg/L) 以上 1 日 6 時間、週 5 日で 4 週間、28 日間吸入 頭部-鼻部吸入ばく露
エンドポイント	鼻粘膜刺激	鼻粘膜刺激	鼻吻部に赤色痂皮形成	鼻腔・喉頭に病理組織学的な影響(粘液細胞の過形成) 炎症徴候なし
評価結果	分類を行う必要はない	(同左)	(同左)	(同左)
備考	—	—	—	—
出典	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 with addendum 2004 (2004)
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V29-j.pdf>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.11 フタル酸ジ-n-ブチル(2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/270riskdoc.pdf

表 7 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Dibutyl phthalate (DBP)、CAS 84-74-2] (続き)

番号	5
評価機関等	NEDO, CERi, NITE
評価年	2005
評価に使われた研究	ACGIH 2001
動物種	マウス
ばく露状況	気中濃度 21.6ppm 全身暴露 単回 2 時間
エンドポイント	眼及び上気道に強い刺激性
評価結果	—
備考	「蒸気は気道に強い刺激性を有し、吸入により死亡することがある」と記載あり(p.46)
出典	出典 2(p.26) 8.3.2 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 with addendum 2004 (2004)
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V29-j.pdf>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.11 フタル酸ジ-n-ブチル(2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/270riskdoc.pdf

表 8 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)、CAS 117-81-7]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	NEDO, CERI, NITE	環境省	厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会
評価年	2008	2005	2002	2013
評価に使われた研究	Hüls 1981	—	—	(番号 1 のデータ)
動物種	ラット	—	—	—
ばく露状況	3.39、6.82、10.62 mg/Lに4時間ばく露	—	—	—
エンドポイント	肺に暗赤色の病巣・斑	—	—	—
評価結果	分類できない	「調査した範囲内ではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する報告はない」とされている	「本物質は眼や皮膚、気道を刺激する」と記されている	気道への刺激性は評価できていない 肺障害を引き起こすことが示唆される
備考	—	—	—	—
出典	出典 1(p.340) 4.1.2.3.1 Studies in animals	出典 2(p.28) 8.3.2 刺激性及び腐食性	出典 3(p.366) 3.健康リスクの初期評価	出典 4(p.2) 2 有害性評価の結果 (2) 発がん性以外の有害性 出典 5(p.13) 4.健康影響 (1)実験動物に対する毒性 イ 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7, 2nd Priority List, Volume 80 (2008)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.7 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/272riskdoc.pdf
- 3) 環境省, 化学物質の環境リスク評価第 1 巻/化学物質の環境リスク初期評価(平成 9～12 年度)結果 [29]フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(平成 14)
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/29.pdf>
- 4) 厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会, 初期リスク評価書 No.68(初期) フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)(2013)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r98520000037602.pdf>
- 5) 同 別添 2 有害性評価書(2013)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r9852000003760g.pdf>

表 9 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Diisononyl phthalate (DINP)、CAS 68515-48-0、28553-12-0]

番号	1
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003
評価に使われた研究	—
動物種	—
ばく露状況	—
エンドポイント	軽度の影響(透明鼻汁)または無影響 異なるばく露経路で非反応性を示す
評価結果	DINP は呼吸器刺激を誘発しないと推定
備考	—
出典	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-“isononyl” phthalate (DINP) CAS Nos: 68515-48-0, 28553-12-0, 2nd Priority List, Volume 35 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/83a55967-64a9-43cd-a0fa-d3f2d3c4938d>

表 10 【気道刺激性】有害性評価の事例 Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0]

番号	1
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003
評価に使われた研究	—
動物種	—
ばく露状況	—
エンドポイント	—
評価結果	通常の使用条件下では、呼吸器刺激を誘発しない
備考	動物での急性吸入ばく露後に上気道刺激の兆候は報告されておらず、ヒトでの影響も報告されていない
出典	出典 1 (p.142) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) CAS Nos 68515-49-1, 26761-40-0, 2nd Priority List, Volume 36 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/190cf4c4-b597-4534-9b71-f79fce55050b>

表 11 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)、CAS 4376-20-9]

今回の調査では、本物質については有害性評価の事例は見つからなかったが、有害性に関する論文があったため、その内容を記す。

番号	1
研究機関等	デンマーク化学作業環境局、国立労働衛生研究所
発表年	2004
動物種	マウス(BALB/c)
ばく露状況	0.3～43.6 mg/m ³ に曝露
エンドポイント	上気道刺激作用を示さない
評価結果	NOEL:0.3 mg/m ³
備考	—
出典	出典 1

出典

- 1) S Thor Larsen 1, J Stilund Hansen, M Hammer, Y Alarie, G Damgård Nielsen, Effects of mono-2-ethylhexyl phthalate on the respiratory tract in BALB/c mice, Human & Experimental Toxicology, Nov;23(11):537 (2004)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625780/>

表 12 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Dibutyl phthalate (DBP)、CAS 84-74-2]

番号	1	2	3
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	NEDO, CERI, NITE
評価年	2003	2004	2005
評価に使われた研究	Lehman, 1955	BASF 1990a	BASF 1990
動物種	ウサギ(系統不明)	ウサギ	ウサギ
ばく露状況	経皮投与 90 日間 (現行の標準法ではない)	原液投与 (OECD TG404)	原液投与 0.5 mL 背部皮膚に半閉塞適用(単 回 4 時間) (OECD TG404)
エンドポイント	軽度の皮膚刺激 軽度の皮膚炎	24 時間後にごく軽度の紅斑 48 時間後に紅斑消失	24 時間後に軽度の発赤 48 時間後に軽減
評価結果	—	—	—
備考	—	皮膚刺激性を引き起こさないと考えられた	—
出典	出典 1(p.70) 4.1.2.3.1 Skin irritation	出典 2(p.70) 4.1.2.3.1 Skin irritation	出典 3(p.26) 8.3.2 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/04f79b21-0b6d-4e67-91b9-0a70d4ea7500>
- 2) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 with addendum 2004 (2004)
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V29-j.pdf>
- 3) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.11 フタル酸ジ-n-ブチル(2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/270riskdoc.pdf

表 13 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)、CAS 117-81-7]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	NEDO, CERI, NITE
評価年	2008	2008	2008	2005
評価に使われた研究	BASF 1986	Hüls 1987	Hüls 1981	—
動物種	ウサギ(White Vienna)	ウサギ (Little White Russian)	ウサギ (New Zealand White)	—
ばく露状況	2.5 cm のガーゼパッチを 4 時間貼付 (OECD TG404)	6 cm ² に 4 時間貼付 (OECD TG404)	無傷および擦過皮膚にパッチを 24 時間貼付 (GLP の原則および米国食品医薬品局 (FDA) の推奨方法に準拠)	—
エンドポイント	紅斑・浮腫なし	1 時間後、非常に軽微な紅斑、非常に軽微な浮腫 24 時間後、明確な紅斑 48 時間後、非常に軽微な紅斑 72 時間後、皮膚の乾燥 6 日後、皮膚表面が鱗状	24 時間後、軽度から中等度の反応 72 時間後、反応は見られない	—
評価結果	—	—	—	「調査した範囲内ではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する報告はない」とされている
備考	—	—	—	—
出典	出典 1(p.338) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.338) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.338) 4.1.2.3 Irritation	出典 2(p.28) 8.3.2 刺激性及び腐食性

表 13 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)、CAS 117-81-7] (続き)

番号	5	6
評価機関等	環境省	厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会
評価年	2002	2013
評価に使われた研究	—	(番号 1 のデータ) (GLP のガイドラインと原則に準拠)
動物種	—	—
ばく露状況	—	—
エンドポイント	—	—
評価結果	「本物質は眼や皮膚、気道を刺激する」と記されている	わずかな刺激性あり EU 基準で分類するのに十分なほど強いものではない
備考	—	—
出典	出典 3(p.366) 3.健康リスクの初期評価	出典 4(p.2) 2 有害性評価の結果 (2) 発がん性以外の有害性 出典 5(p.13) 4.健康影響 (1)実験動物に対する毒性 イ 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7, 2nd Priority List, Volume 80 (2008)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.7 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/272riskdoc.pdf
- 3) 環境省, 化学物質の環境リスク評価第 1 巻/化学物質の環境リスク初期評価(平成 9~12 年度)結果 [29]フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(平成 14)
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/29.pdf>
- 4) 厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会, 初期リスク評価書 No.68(初期) フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)(2013)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r98520000037602.pdf>
- 5) 同 別添2 有害性評価書(2013)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r9852000003760g.pdf>

表 14 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisononyl phthalate (DINP)、CAS 68515-48-0、28553-12-0]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003	2003
評価に使われた研究	Exxon Biomedical Sciences 1996	BASF 1981	Huls 1985	Hill Top Research 1995
動物種	ウサギ (New Zealand white)	ウサギ (White Vienna)	ウサギ (white Russian (Chbb-SPF))	ヒト
ばく露状況	剃毛した無傷の皮膚に無希 釈(0.5 cc)で4時間半閉塞塗 布 (OECD TG404)	無傷または擦過皮膚に原液 (0.5 cc)で24時間閉塞 (ドレイズ試験)	剃毛した背部皮膚に原液投 与 ポリエチレンフィルムで覆わ れた保護ガーゼパッド 4時間の曝露後、保護包帯 を外し、温水洗浄 (OECD TG404)	背部の傍脊柱領域に閉塞パ ッチを貼付 原液(0.2 cc) 24時間ばく露
エンドポイント	軽度刺激性 ごく軽度の紅斑(スコア 1)	48、72 時間後、正常皮膚・ 擦過皮膚に軽度の紅斑 48 時間後、軽度の浮腫	刺激性なし 平均紅斑スコア 0.39 (最大値 4.0) 平均浮腫スコア 0.06 (最大値 4.0)	反応は認められない
評価結果	DINP は非常に軽度の皮膚 刺激性物質と考えられ、影響 は短時間で可逆的	(同左)	(同左)	(同左)
備考	使用された物質: MRD-95- 389 (CAS 68515-48-0)	使用された物質: Palatinol CE 5250 (CAS 28553-12-0, DINP2)	使用された物質: Vestinol 9 (CAS 28553-12-0, DINP2)	使用された物質: MRD 95- 140 (CAS 68515-48-0)
出典	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-“isononyl” phthalate (DINP) CAS Nos: 68515-48-0, 28553-12-0, 2nd Priority List, Volume 35 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/83a55967-64a9-43cd-a0fa-d3f2d3c4938d>

表 15 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003	2003
評価に使われた研究	Exxon Biomedical Sciences 1996	BASF 1986	Inveresk Research International 1981	BASF 1979
動物種	ウサギ	ウサギ	ウサギ	ウサギ
ばく露状況	0.5 mL 4 時間暴露 パッチを半閉塞包帯で皮膚 に接触 (GLP 手順)	半閉塞包帯(約 0.5 ml の試 験液を吸収) 4 時間暴露 (OECD TG404)	無傷皮膚・擦過皮膚に閉塞 包帯 24 時間ばく露 (FDA 推奨の方法)	背部皮膚に閉塞包帯 5 分間、2 時間ばく露
エンドポイント	パッチ除去 60 分後、ごく軽 度の紅斑 24、48、72 時間後、他の刺 激徴候は認められない	24、48 時間後、ごく軽度の 紅斑	< 無傷皮膚の場合 > 24 時間後、刺激性は認めら れない < 擦過皮膚の場合 > 24 時間後、非常に軽度の反 応 72 時間後、反応を示す部位 あり	< 5 分間ばく露の場合 > 24、48 時間後、非常に軽度 の紅斑 < 2 時間ばく露の場合 > 24、48 時間後、非常に軽度 の紅斑
評価結果	落屑を伴う刺激性の可逆的 影響がないか中程度	(同左)	(同左)	(同左)
備考	使用物質: 不明	使用物質: Palatinol Z	使用物質: Vestinol DZ	使用物質: Palatinol Z stab. (DIDP + 0.5-1% bisphenol A)
出典	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation

表 15 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0] (続き)

番号	5	6	7	8
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003	2003
評価に使われた研究	BASF 1979	Smyth ら 1962	Lawrence ら 1973	—
動物種	ウサギ	ウサギ	マウス	モルモット
ばく露状況	原液 0.5 mL 無傷皮膚・擦過皮膚に閉塞 包帯 24 時間ばく露	24 時間曝露	—	—
エンドポイント	24 時間後、無傷および瘢痕 化した皮膚に明らかな発赤、 無傷の皮膚に浮腫	腹部に刺激性は認められな い	腹腔内経路では刺激の徴候 が認められない	一貫性がなく、紅斑が認めら れないものから明確なものま で様々
評価結果	落屑を伴う刺激性の可逆的 影響がないか、中程度	(同左)	(同左)	(同左)
備考	使用物質: DIDP	使用物質: DIDP (混合異性 体)	使用物質: DIDP	使用物質: DIDP
出典	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.142) 4.1.2.3 Irritation

表 15 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0] (続き)

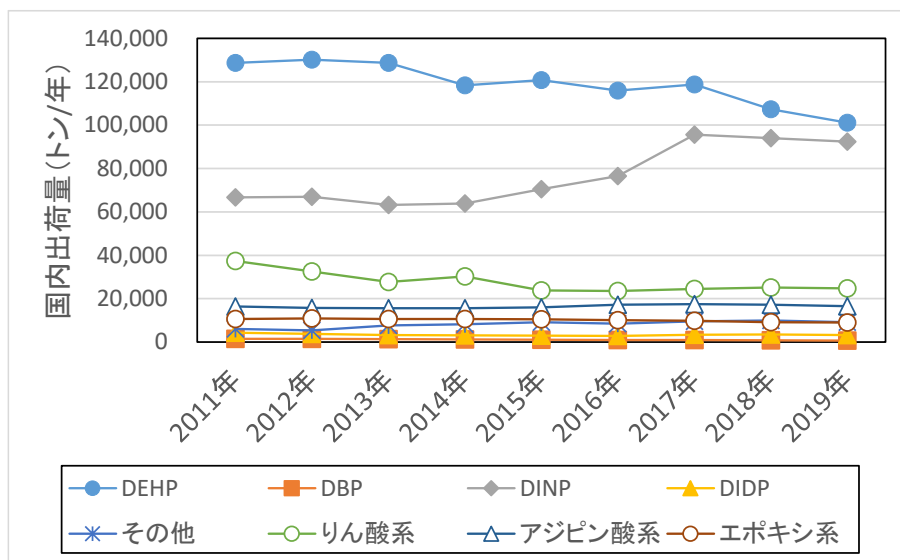
番号	9	10	11
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003
評価に使われた研究	Hill Top Research 1995	フィンランド労働衛生研究所 Kanerva ら 1996	Hill Top Research 1995
動物種	ヒト	—	ヒト
ばく露状況	原液 0.2 mL を 24 時間単回 塗布(閉塞パッチ)	ワセリン中 5%(w/w)の DIDP パッチテスト	反復刺激パッチテスト (修正ドレイズ法)
エンドポイント	パッチ除去 30 分後・24 時間 後、刺激の徴候は認められ ない	刺激反応を示す	刺激の徴候なし
評価結果	刺激性の徴候はない	(同左)	(同左)
備考	使用物質:DIDP	使用物質:DIDP	—
出典	出典 1 (p.143) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.143) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.143) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) CAS Nos 68515-49-1, 26761-40-0, 2nd Priority List, Volume 36 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/190cf4c4-b597-4534-9b71-f79fce55050b>

表 16 皮膚刺激性、気道刺激性についての調査結果のまとめ

物質	皮膚刺激性		気道刺激性	
	動物種	エンドポイント情報	動物種	エンドポイント情報
可塑剤				
Dibutyl phthalate (DBP)	ウサギ	軽度の刺激性ありという情報もあるが、皮膚刺激性は起こさないという情報あり。	ネコ、マウス、ラット	鼻粘膜刺激、痂皮形成、病理組織学的な影響。上気道に強い刺激性。
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	ウサギ	わずかな刺激性ありとされている。	ラット	評価はできていない。
Diisononyl phthalate (DINP)	ウサギ	非常に軽度の刺激性ありとされている。	(不明)	情報は少ないが、軽度の影響または無影響という情報あり。呼吸器刺激を誘発しないと推定されている。
	ヒト	情報は少ないが、反応は認められないという情報あり。		
Diisodecyl phthalate (DIDP)	ウサギ	ごく軽度の紅斑というケースが多い。可逆的影響がないか中程度とされている。	(不明)	通常の使用条件下では、呼吸器刺激を誘発しないとされる。
	ヒト	情報は少なく、刺激反応を示すというケースと、刺激性の徴候はないとするケースあり。	(不明)	通常の使用条件下では、呼吸器刺激を誘発しないとされる。
モノエステル類				
Monobutyl phthalate	—	—	—	—
Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	—	—	マウス	情報は少ないが、上気道刺激作用を示さないという研究結果あり。
Monoisononyl phthalate	—	—	—	—
Monoisodecyl phthalate	—	—	—	—



品目	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	
フタル酸系	DEHP	128,772	130,251	128,703	118,371	120,808	115,936	118,701	107,297	101,194
	DBP	1,531	1,453	1,319	1,171	1,059	995	911	763	678
	DINP	66,772	66,989	63,204	63,845	70,543	76,581	95,585	94,012	92,362
	DIDP	4,316	3,790	3,269	3,079	2,982	2,804	3,342	3,516	3,211
	その他	6,069	5,440	7,672	8,164	9,211	8,537	9,597	9,945	9,102
リン酸系	37,378	32,609	27,718	30,286	23,751	23,472	24,504	25,087	24,795	
アジピン酸系	16,451	15,782	15,616	15,548	15,990	17,266	17,531	17,237	16,561	
エポキシ系	10,669	10,848	10,593	10,603	10,464	10,054	9,831	9,119	9,020	

DEHP: Di(2-ethylhexyl) phthalate, DBP: Dibutyl phthalate
DINP : Diisononyl phthalate, DIDP: Diisodecyl phthalate

図 2 可塑剤品目別の国内出荷量

出典

- 1) 可塑剤工業会, 生産・出荷・在庫統計表
<http://www.kasozai.gr.jp/data/toukei/>
- 2) 経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編
https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html#menu5

表 17-1 フタル酸系可塑剤の用途別出荷量（2016年）[単位：トン]

	用途分類	DEHP	DINP	DBP	DIDP	その他	計
①	一般フィルム・シート	17,300	9,616	106	759	2,094	29,875
②	農業用フィルム	6,583	413	0	0	0	6,996
③	レザー	1,250	663	0	96	0	2,009
④	コンパウンド(電線用)	7,543	15,376	0	867	1,932	25,718
⑤	コンパウンド(一般用)	10,352	8,617	25	203	290	19,487
⑥	車両用アンダーコートシーリング	44	11,712	0	15	0	11,771
⑦	電線被覆	10,512	10,915	0	376	255	22,058
⑧	ホース・ガスカート	3,943	781	33	125	64	4,946
⑨	壁紙	18,994	4,638	0	0	0	23,632
⑩	床材料	30,810	2,029	0	0	40	32,879
⑪	塗料・顔料・接着剤	2,955	9,515	440	169	102	13,181
⑫	履き物	1,549	5	3	0	0	1,557
⑬	その他	4,118	2,300	399	201	3,767	10,785
	計	115,952	76,581	1,006	2,814	8,544	204,897

出典：シーエムシー出版「内外化学品資料[2017年度版] Dファイル(有機中間体)」(2018年)

表 17-2 フタル酸系可塑剤の用途別出荷割合（2016年）

	用途分類	DEHP	DINP	DBP	DIDP	その他
①	一般フィルム・シート	15%	13%	11%	27%	25%
②	農業用フィルム	6%	1%	0%	0%	0%
③	レザー	1%	1%	0%	3%	0%
④	コンパウンド(電線用)	7%	20%	0%	31%	23%
⑤	コンパウンド(一般用)	9%	11%	2%	7%	3%
⑥	車両用アンダーコートシーリング	0%	15%	0%	1%	0%
⑦	電線被覆	9%	14%	0%	13%	3%
⑧	ホース・ガスカート	3%	1%	3%	4%	1%
⑨	壁紙	16%	6%	0%	0%	0%
⑩	床材料	27%	3%	0%	0%	0%
⑪	塗料・顔料・接着剤	3%	12%	44%	6%	1%
⑫	履き物	1%	0%	0%	0%	0%
⑬	その他	4%	3%	40%	7%	44%

出典：表 17-1 を元に算出

DEHP: Di(2-ethylhexyl) phthalate, DBP: Dibutyl phthalate
 DINP : Diisononyl phthalate, DIDP: Diisodecyl phthalate

表 18 フタル酸エステル類の主用途の具体例

用途	具体例
建材	壁紙、床材(塩ビタイル、長尺シート、クッションフロアー、タイルカーペット)などの建物の内装品。
電線被覆	塩ビを使った被覆。室内では家電製品など。
一般用フィルム・シート	衣料品・雑貨品・文房具などの包装材、書籍・雑誌の表装材、電気器具・機械類のカバーなど。また、レインコート・雨傘・ショッピングバッグ・浮き輪・ビーチボールなど。
塗料・顔料・接着剤	塗膜形成・柔軟性向上用途。

令和2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

吸収・分布・代謝・排泄に関する情報収集不足データの補完

研究分担者 埴岡 伸光 横浜薬科大学 教授

研究要旨

近年、室内濃度指針値策定13物質の代替化学物質による室内空気汚染が問題となっているため、シックハウス検討会では、新たな化学物質の室内濃度指針値が検討されている。本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって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する。今年度は、室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、可塑剤を主な発生源とする2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラート(TPDI)、および2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチラート(TPMI)について、薬物代謝酵素との相互作用を*in vitro*系で検討した。我が国では、超高齢化社会に突入し、生活習慣病患者の増加が問題となっていることから、降圧薬など生活習慣病治療薬との相互作用が重要と考え、これらの化合物による降圧薬エナラプリルの代謝過程への影響を、ヒト肝ミクロゾーム(HLM)を用いた反応系で調査した。その結果、HLMにおけるTPDIおよびエナラプリル加水分解活性に対する阻害様式は、いずれも混合的であり、 K_i 値はそれぞれ $297 \pm 27 \mu\text{M}$ および $556 \pm 30 \mu\text{M}$ であった。これらの結果より、TPDIおよびTPMIは、肝薬物代謝酵素に基づく相互作用を引き起こし、降圧薬などの治療効果に影響をおよぼす可能性のあることが示唆された。

A. 研究目的

厚生労働省は室内空気環境汚染化学物質のうち13種類の揮発性/準揮発性有機化学物質に対して室内濃度指針値を定めているが、近年では室内濃度指針値策定13物質の代替化学物質による室内空気汚染が問題となっている。そのため、シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会において、室内濃度指針値の採用を新たに検討すべき化学物質リストが提

案され、それらのばく露評価・リスク評価が室内濃度指針値見直しスキームに基づいて進行中である。

室内濃度指針値の策定に際しては、室内における主要な発生源を特定し、その発生源によってもたらされる定量的なリスクに関する情報を提供する必要がある。

本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって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、室内環境中の多種多様な消費者製品から放散される揮発性有機化合物のうち、全国規模での室内環境汚染物質の実態調査において高頻度または高濃度で検出された化合物について、体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)に関する情報の収集を行った。

B. 研究方法

室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、今年度は、室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、可塑剤を主な発生源とする 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート (TPDI)、およびその代謝物である 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (TPMI) について、薬物代謝酵素との相互作用を *in vitro* 系で検討した。

HLMによるエナラプリルの加水分解活性は、エナラプリル (200-4000 μM)、HLM (0.5 mg protein/mL) を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) の反応液 (200 μL) を 37°C で 60 分間インキュベートし、生成したエナラプリラートを HPLC で定量することにより測定した。阻害試験では、TPDI あるいは 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (TPMI) を反応系に添加し、生成したエナラプリラートを同様に定量した。

C. 結果と考察

HLMによるエナラプリルの加水分解反応は、Michaelis-Menten のモデルに従う速度論的プロファイル (K_m : 1357 \pm 47 μM ;

V_{max} : 9.73 \pm 0.14 nmol/min/mg protein) を示した。HLMにおける TPDI および TPMI のエナラプリル加水分解活性に対する阻害様式は、いずれも混合的であり、 IC_{50} 値はそれぞれ 531 \pm 93 μM および 820 \pm 63.1 μM であった。また、 K_i 値はそれぞれ 297 \pm 27 μM および 556 \pm 30 μM であった (Fig. 1)。これらの結果より、TPDI および TPMI は、エナラプリルと肝薬物代謝酵素に基づく相互作用を引き起こし、降圧薬の治療効果に影響をおよぼす可能性のあることが示唆された。

D. 結論

本研究では、室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、TPDI および TPMI について、薬物代謝酵素との相互作用を *in vitro* 系で検討した。その結果、TPDI および TPMI は薬物代謝酵素の活性を阻害し、薬物による治療効果へ影響をおよぼす可能性が示唆された。

E. 研究発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

- 1) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. *In vitro* glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.* 2020; 13: 1-5.
- 1) Hanioka N*, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans,

monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 2020; 50: 906-912.

2. 学会発表

- 1) 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回 日本毒性学会 学術年会 Web 開催, 2020 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- 2) 近藤 彩乃, 秋山 希, 長 奈都美, 三浦 伸彦, 河村 伊久雄, 森 葉子, 永井 萌子, 磯部 隆史, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回 日本毒性学会 学術年会 Web 開催, 2020 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- 3) 長 奈都美, 近藤 綾乃, 秋山 希, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, Web 開催, 2019 年 9 月 4-5 日
- 4) 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人: フェルラ酸メチルによる TRPA1 活性化の種差に関する研究, 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月 26-29 日

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

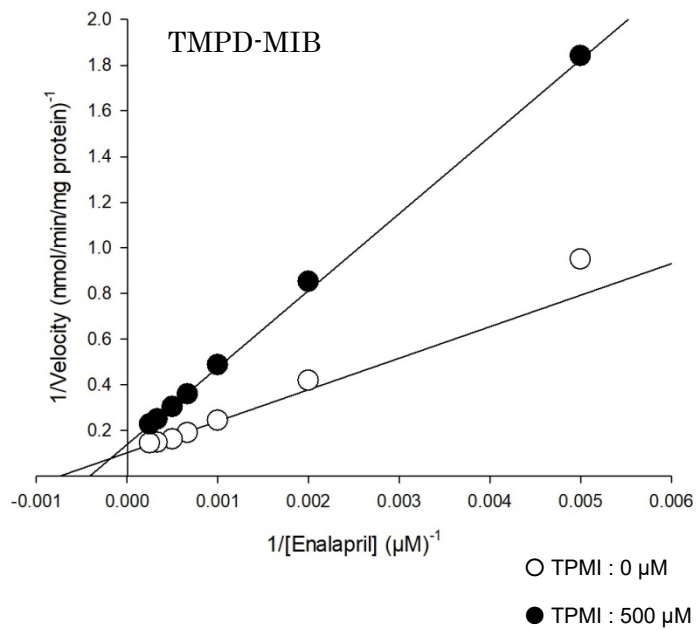
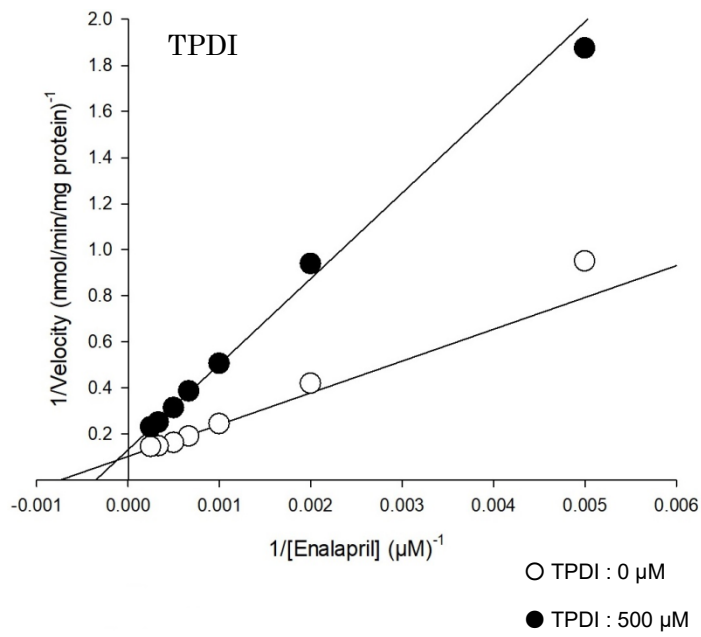


Fig. 1 TPDI および TPMI による HLM のエナラプリル加水分解活性阻害の速度論的解析

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
香川 聡子 遠藤 治 斎藤 育江 酒井 信夫 神野 透人 鳥羽 陽 中島 大介 藤森 英治	4.4 空気試験法 4.4.5 有機物質 13) 揮発性有機化合物 (改訂) (3) 捕集剤による乾式採取法 (アクティブ法) - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量 (3)-1 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量 (新規)	公益社団法人 日本薬学会 環境・衛生部会	衛生試験法 ・注解2020 追補2021	仙台共同印刷	宮城	2021	12-16

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
益崎 慶人 金 炫兌 小金井 真 田辺 新一	実空間モデルにおけるSVOC物質の放散挙動に関する研究	日本建築学会 中国支部 研究発表会	44	345-348	2021
中谷 汐見 金 炫兌 小金井 真 田辺 新一	一般住宅における仕上げ材からの準揮発性有機化合物 (SVOC) の放散速度測定-現場測定法を用いた実態調査-	日本建築学会 中国支部 研究発表会	44	341-344	2021
Kawakami T. Isama K. Ikarashi Y. Jinno H.	Evaluation of the sensitization potential of volatile organic compounds (VOCs) and semi-volatile organic compounds (SVOCs) using the direct peptide reactivity assay (DPRA)	J. Toxicol. Sci	45	725-735	2020

Kawakami T. Isama K. Jinno H.	Skin transferability of phthalic acid ester plasticizers and other plasticizers using model polyvinyl chloride sheets	J. Environ. Sci. Health Part A	55	1163-1172	2020
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	2020
Glorennec P. Shendell DG. Rasmussen PE. Waeber R. Egeghy P. Azuma K. Pelfrêne A. Le Bot B. Esteve W. Perouel G. Pernelet Joly V. Noack Y. Delannoy M. Keirsbulck M. Mandin C.	Towards setting public health guidelines for chemicals in indoor settled dust?	Indoor Air	31	112–115	2021
Hanioka N. Isobe T. Tanaka-Kagawa T. Jinno H. Ohkawara S.	<i>In vitro</i> glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals.	Drug Chem Toxicol.	13	1–5	2020
Hanioka N. Isobe T. Tanaka-Kagawa T. Ohkawara S.	Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice.	Xenobiotica	50	906-912	2020

令和3年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食
所属研究機関長 職名 所長
氏名 合田 幸広

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部・室長
(氏名・フリガナ) 酒井 信夫・サカイ シノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 名城大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 小原 章裕

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反について
 以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部 教授
 (氏名・フリガナ) 神野 透人 (ジンノ ヒデト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月15日

厚生労働大臣 殿

機関名 横浜薬科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 江崎 玲於奈

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部 健康薬学科 環境科学研究室 教授
(氏名・フリガナ) 香川 聡子 (カガワ トシコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年 3月15日

厚生労働大臣 殿

機関名 早稲田大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 田中 愛治

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 化学物質リスク研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 早稲田大学 理工学術院 創造理工学部 建築学科・教授
(氏名・フリガナ) 田中 新一・タナベ シンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年 2月 22日

厚生労働大臣 殿

機関名 山口大
所属研究機関長 職名 学長
氏名 岡 正良

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院創成科学研究科・助教
(氏名・フリガナ) 金 炫兌 ・キム ヒョンテ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品
所属研究機関長 職名 所長
氏名 合田 幸広

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部・室長
(氏名・フリガナ) 河上 強志・カワカミ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 / 月 / 8 日

厚生労働大臣 殿

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 細井 美彦 印

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 東 賢一 (アズマ ケンイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月15日

厚生労働大臣 殿

機関名 横浜薬科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 江崎 玲於奈

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部 健康薬学科 公衆衛生学研究室 教授
(氏名・フリガナ) 埴岡 伸光 (ハニオカ ノブミツ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。