

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（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）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<sup>1,2)</sup>、種差については 10、個体差 10 とした。これらの数値は、初期リスク評価として、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、 $0.02 \text{ mg/m}^3$  の濃度で  $4 \times 10^{-5}$  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、 $1 \times 10^{-6}$  の過剰発がんリスクで約  $0.1 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  を指針値として算出している。 $1 \times 10^{-5}$  の過剰発がんリスクでは約  $1 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  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  $15 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  (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  $235.4 \text{ mg}/\text{m}^3$  の  $\text{RD}_{50}$

(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  $294 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  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  $15 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> の濃度で4×10 <sup>-5</sup> 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 <sup>3</sup> d <sup>-1</sup> /10 m <sup>3</sup> d <sup>-1</sup> × 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 <sup>3</sup>  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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup> のRD <sub>50</sub> （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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup>	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](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 (Texanol<sup>TM</sup>, TMPD-MIB、CAS 25265-77-4)
- ・ 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB<sup>TM</sup>, 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.) 評価機関	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 (AEGIs)	×	×	×
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 (AEGLs)	● 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  $638.4 \text{ mg/m}^3$  以上としていたのに対し、後者は局所影響の LOAEL を  $21.9 \text{ ppm}$  (評価は  $\text{BMCL}_{1SD}$  で  $1.11 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $0.0004 \text{ mg/m}^3$  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 <sup>3</sup> )	LOAEL 21.9 ppm	—	NOAEL 1.5 ppm	NOAEC 638.4 mg/m <sup>3</sup> (120 ppm) 以上	NOAEL 10 ppm	NOAEL 1.5 ppm	LOAEC 54 mg/m <sup>3</sup> NOAEC 8 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	×1/6 (×4/24)	8/24×5/7 = 5.21 ppm (27.7 mg/m <sup>3</sup> )	—	1	6/24×5/7 =114 mg/m <sup>3</sup>	—	—	—
dosimetry 補正	—	×0.1505 HEC = 4.17 mg/m <sup>3</sup>	—	—	—	—	—	—
POD	1.3 mg/m <sup>3</sup>	BMCL <sub>1SD</sub> = 1.11 mg/m <sup>3</sup>	54 mg/m <sup>3</sup>	1.5 ppm	114 mg/m <sup>3</sup>	10 ppm	1.5 ppm	54 mg/m <sup>3</sup> 8 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	10 (UF <sub>H</sub> 10)	3,000 (UF <sub>A</sub> 3、UF <sub>DB</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 1、UF <sub>S</sub> 10)	1,000 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	30 (UF <sub>H</sub> 5、UF <sub>S</sub> 6)	50 (UF <sub>A</sub> 2.5、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 2)	2 (UF <sub>H2</sub> )	—	60 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 6)

リスク評価値	0.13 mg/m <sup>3</sup> (0.02 ppm)	0.0004 mg/m <sup>3</sup>	0.054 mg/m <sup>3</sup>	0.3 mg/m <sup>3</sup> (1.5/30 = 0.05 ppm = 0.27 mg/m <sup>3</sup> )	2.3 mg/m <sup>3</sup> (114/50 = 2.28 mg/m <sup>3</sup> )	5 ppm (26.6 mg/m <sup>3</sup> )	1 ppm	RW II: 1 mg/m <sup>3</sup> (= 54/60 = 0.9 mg/m <sup>3</sup> ) RW I: 0.1 mg/m <sup>3</sup> (= 8/60 = 0.13 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sup>3</sup> BMCL <sub>1SD</sub> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sub>L</sub> 10)
リスク評価値	10 ppm (54 mg/m <sup>3</sup> )	54 mg/m <sup>3</sup>	0.6 mg/m <sup>3</sup>	1 ppm (5.3 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sub>A</sub> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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)OAE	—	NOAEL 10 ppm	—
連続曝露補正	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—
POD	54 mg/m <sup>3</sup>	10 ppm	—
不確実係数	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	2 (UF <sub>H</sub> 2)	—
リスク評価値	0.54 mg/m <sup>3</sup>	5 ppm (26.6 mg/m <sup>3</sup> )	0.6 mg/m <sup>3</sup> (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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	—	$\times 1/1.15$ = 870 mg/m <sup>3</sup>	—
POD	243 mg/m <sup>3</sup>	1,335.8 mg/m <sup>3</sup>	87 mg/m <sup>3</sup>	—	870 mg/m <sup>3</sup>	臭気閾値の 10 パーセン タイル値
不確実係数	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 10)	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 3、UF <sub>DB</sub> 3)	100 (UF <sub>A</sub> 2.5、UF <sub>H</sub> 10、 UF <sub>S</sub> 2、UF <sub>RR</sub> 2)	30	60	—
リスク評価値	0.24 mg/m <sup>3</sup> (0.03 ppm)	1.3 mg/m <sup>3</sup>	0.85 mg/m <sup>3</sup> (87/100 = 0.87 $\div$ 0.85)	14.5 mg/m <sup>3</sup>	14.5 mg/m <sup>3</sup> (870/60 = 14.5)	0.002 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> を POD とし、UF 300 (UF <sub>A</sub>	ラットの 24 時間呼 吸量 1.15 m <sup>3</sup> /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 <sup>3</sup> 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。	
--	---------------	---	----	------------------	---	--

UFA: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生(発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>
不確実係数	300 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 3)
リスク評価値	3.4 mg/m <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> を POD とし、UF 100 (UF <sub>A</sub> を 3 に変更) で除して 13 mg/m <sup>3</sup> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、  
UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、  
UF<sub>RR</sub>: 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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 LC<sub>50</sub> から短期間のリスク評価値を算出する係数 ( $8.3 \times 10^{-5}$ ) 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 <sub>50</sub> ) (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 <sup>3</sup> )	NOAEL 150 mg/kg/day	NOAEL 300 mg/kg/day	—
連続曝露補正	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	× 50 kg / 15 m <sup>3</sup> = 100 mg/m <sup>3</sup>	—	× 1/1.15 = 130.43 mg/m <sup>3</sup>	× 1/1.15 × 0.50 = 130.43 mg/m <sup>3</sup> (0.50 は吸収率 50%)	—
POD	100 mg/m <sup>3</sup>	5,306 mg/m <sup>3</sup>	130.43 mg/m <sup>3</sup>	130.43 mg/m <sup>3</sup>	臭気閾値の 10 パーセントイル値
不確実係数	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 10)	Grant ら(2007)による係数 8.3 × 10 <sup>-5</sup> × 1/10	100 (UF <sub>A</sub> 2.5、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 2、UF <sub>DB</sub> 2)	30 (UF <sub>A</sub> 3、UF <sub>H</sub> 10)	—
リスク評価値	0.1 mg/m <sup>3</sup> (0.0085 ppm)	0.044 mg/m <sup>3</sup>	1.3 mg/m <sup>3</sup> (130.43/1,000 = 1.3043)	4.35 mg/m <sup>3</sup>	0.003 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> /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 $8.3 \times 10^{-5}$ 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sub>50</sub> ) (原著では血管拡張)
N(L)OAEL	LOAEL 453 ppm (5,306 mg/m <sup>3</sup> )
連続曝露補正	—
dosimetry 補正	—
POD	5,306 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	Grant ら(2007)による係数 $8.3 \times 10^{-5}$
リスク評価値	0.44 mg/m <sup>3</sup>
備考	暫定 Short-term の Effects Screening Levels (ESLs) として設定。  Grant ら(2007)による係数 $8.3 \times 10^{-5}$ は LC <sub>50</sub> から短期間のリスク評価値を算出する係数。

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	NOAEL 0.1 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.1 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.63 mg/m <sup>3</sup>	—	LOAEL 0.24 ppm	NOAEL 0.98 ppm	NOAEL 0.09 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.63 mg/m <sup>3</sup>	BMCL10 17 ppb NOAEL 33 ppb NOAEL 28 ppb	0.24 ppm	0.98 ppm	0.09 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	—	—	—	5	3~9	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3)	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>A</sub> 3)	10 (UF <sub>C</sub> 10)

リスク評価値	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (0.63/5 = 0.12 mg/m <sup>3</sup> )	2.8 ppb~11 ppb (0.0034~0.013 mg/m <sup>3</sup> )	0.008 ppm (0.0098 mg/m <sup>3</sup> )	0.03 ppm (0.037 mg/m <sup>3</sup> )	0.009 mg/m <sup>3</sup> (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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	—	NOAEL 0.09 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.09 mg/m <sup>3</sup>	—	NOAEC 15 ppm (18 mg/m <sup>3</sup> )	NOAEC 1 ppm (1.2 mg/m <sup>3</sup> )	NOAEC 0.3 ppm
連続曝露補正	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×5/7	—	—	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×5/7	—	×6/24×5/7	(×6/24×5/7)	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.032 mg/m <sup>3</sup> (0.09×10/20×5/7 = 0.0321)	—	0.09 mg/m <sup>3</sup>	0.03 mg/m <sup>3</sup> (0.09×10/20×5/7 = 0.0321 ≒ 0.03)	0.12 mg/m <sup>3</sup> (WHO indoor air の ガイドライン 値)	3.2 mg/m <sup>3</sup> (18×6/24×5/7 = 3.21)	(0.21 mg/m <sup>3</sup> ) (1.2×6/24×5/7 = 0.214)	0.3 ppm
不確実係数	3 (UF <sub>H</sub> 3)	—	10 (UF <sub>C</sub> 10)	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>C</sub> 3)	—	1	(2 (UFA 2))	—

リスク評価値	0.011 mg/m <sup>3</sup> (0.0089 ppm)	0.004 mg/m <sup>3</sup>	0.009 mg/m (0.007 ppm)	0.001 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	3.2 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.3 ppm (0.369 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sup>3</sup> . と記載がある程度。RfC 欄の単位は µg/m <sup>3</sup> 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 <sub>F</sub> 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<sub>F</sub>A: 種差、U<sub>F</sub>H: 個体差、U<sub>F</sub>S: 慢性曝露補正、U<sub>F</sub>L: LOAEL→NOAEL、U<sub>F</sub>DB: データベース不足、U<sub>F</sub>SE: 影響の重症度、U<sub>F</sub>C: 子供などの高感受性集団、U<sub>F</sub>t: 腫瘍発生 (発がん性)、U<sub>F</sub>RR: 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 <sup>3</sup>	LOAEL 0.3 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.3 ppm	—	LOAEL 0.3 mg/m <sup>3</sup> (0.25 ppm)	NOAEL 0.369 mg/m <sup>3</sup>	—	NOAEL 0.1 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.63 mg/m <sup>3</sup>	0.3 mg/m <sup>3</sup>	0.3 ppm	—	0.3 mg/m <sup>3</sup>	0.369 mg/m <sup>3</sup>	—	0.1 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	5 (UF <sub>H</sub> 5)	10	—	—	2 (UF <sub>H</sub> 2)	3 (UF <sub>H</sub> 3)	—	100 (UF <sub>C</sub> 10、UF <sub>L</sub> ・UF <sub>t</sub> 10)
リスク評価値	0.1 mg/m <sup>3</sup> (30 分間値)	0.03 mg/m <sup>3</sup>	0.3 ppm (0.37 mg/m <sup>3</sup> )	0.3 ppm (0.37 mg/m <sup>3</sup> )	0.15 mg/m <sup>3</sup> (0.12 ppm)	0.123 mg/m <sup>3</sup>	0.06 mg/m <sup>3</sup>	0.001 mg/m <sup>3</sup>
備考		Sagunski (2006) による評価を引用している。				丸めて 0.1 mg/m <sup>3</sup> 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)		
--	--	--	--	--	--	------------------------------------	--	--

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	—	—	LOAEL 0.17 ppm LOAEL 0.1~1.1 ppm	NOAEL 0.1 mg/m <sup>3</sup>	10 <sup>-4</sup> のリスクレベル 0.008 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.24 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> / 20 mg <sup>3</sup>	—
POD	5 ppm	0.06 mg/m <sup>3</sup>	—	—	—	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.04 mg/m <sup>3</sup> (0.033 ppm)	0.22 mg/m <sup>3</sup> (0.24×22/24 = 0.22)



不確実係数	6.4 (UF <sub>H</sub> 3.2、UF <sub>L</sub> 2)	—	—	—	—	(10)	—	200 (UF <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 2)
リスク評価値	0.08 ppm (0.5/3.2/2 = 0.078)	0.05 mg/m <sup>3</sup> (0.04 ppm)	0.065 mg/m <sup>3</sup>	0.065 mg/m <sup>3</sup> (0.053 ppm)	0.1 ppm (0.12 mg/m <sup>3</sup> )	(0.01 mg/m <sup>3</sup> )	0.033 ppm	0.0011 mg/m <sup>3</sup>
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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sub>05</sub> 0.44 ppm	LOAEL 0.5 mg/m <sup>3</sup> (0.4 ppm)	BMCL <sub>10</sub> 0.53 mg/m <sup>3</sup>	—
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 <sup>3</sup>	0.53 mg/m <sup>3</sup>	—
不確実係数	1	1	10 (UF <sub>A</sub> 3、UF <sub>H</sub> 3)	10 (UF <sub>H</sub> 3、UF <sub>L</sub> 3)	10 (UF <sub>C</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 3、UF <sub>L</sub> 3)	10 (UF <sub>C</sub> 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 <sup>3</sup> )	0.05 mg/m <sup>3</sup> (0.041 ppm)	0.05 mg/m <sup>3</sup>	0.3 ppm (0.37 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sup>3</sup> ×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> <math>(350 \text{ ppm}/10)^3 \times 240 \text{ 分} = 10,290,000 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}</math>  <math>10,290,000 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}</math> 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<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	ピークとして NOAEC 0.6 ppm	LOAEL 1.0 mg/m <sup>3</sup>	NOAEC 0.369 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.1 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 0.615 mg/m <sup>3</sup>	—	—
連続曝露補正	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×5/7	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	0.03 mg/m <sup>3</sup> (0.09×10/20×5/7 = 0.0321 ≒ 0.03)	0.6 ppm	0.90 ppm	0.369 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.615 mg/m <sup>3</sup>	—	—
不確実係数	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>C</sub> 3)		2 (UF <sub>L</sub> 2)	3 (UF <sub>H</sub> 3)	10 (UF <sub>C</sub> 10)	(5)	—	—
リスク評価値	0.001 mg/m <sup>3</sup>	0.6 ppm (0.738 mg/m <sup>3</sup> )	0.5 mg/m <sup>3</sup> (0.42 ppm)	0.123 mg/m <sup>3</sup>	0.01 mg/m <sup>3</sup>	0.123 mg/m <sup>3</sup> (0.1 ppm)	0.2 ppm (0.24 mg/m <sup>3</sup> )	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 <sub>H</sub> と思われる。	許容濃度の2倍の値。	
--	---------------------------------	--	--	--	--	------------------------------------	------------	--

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 Asessment 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 <sup>3</sup> (88 ppm)	LOAEL 332 mg/m <sup>3</sup> (88 ppm)	—	NOAEL 34 ppm (128 mg/m <sup>3</sup> )	—	NOAEL 45 ppm	BMCL <sub>05</sub> 45.1 mg/m <sup>3</sup> (12 ppm)	NOAEL 32 ppm
連続曝露補正	× 8/24 × 5/7	× 8/24 × 5/7	—	× 10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> × 5/7	—	× 8/24 × 5/7	× 10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> × 5/7	× 10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> × 5/7
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	79 mg/m <sup>3</sup> (332 × 8/24 × 5/7 = 79.0)	79 mg/m <sup>3</sup> (332 × 8/24 × 5/7 = 79.0)	—	46 mg/m <sup>3</sup> (128 × 10/20 × 5/7 = 45.7)	46 mg/m <sup>3</sup>	10.7 ppm (45 × 8/24 × 5/7 = 10.7)	16.2 mg/m <sup>3</sup> (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 <sub>H</sub> 10, UF <sub>L</sub> 10, UF <sub>SE</sub> 3)	300 (UF <sub>H</sub> 10, UF <sub>L</sub> 10, UF <sub>SE</sub> 3)	—	10 (UF <sub>H</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 10)	39 (UF <sub>H-k</sub> 3.9, UF <sub>H-d</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 10)
リスク評価値	0.26 mg/m <sup>3</sup> (79/300 = 0.2633)	0.26 mg/m <sup>3</sup> (79/300 = 0.2633)	0.26 mg/m <sup>3</sup> (1 週間平均) 1 mg/m <sup>3</sup> (30 分間)	5 mg/m <sup>3</sup>	5 mg/m <sup>3</sup>	1 ppm (3.8 mg/m <sup>3</sup> )	0.42 mg/m <sup>3</sup> (0.11 ppm)	1.1 ppm (4.1 mg/m <sup>3</sup> )



			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 <sup>3</sup> は第 2 版、 1 mg/m <sup>3</sup> 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 <sub>H</sub> の内容 ・UF <sub>H-k</sub> : Toxicokinetic ・UF <sub>H-d</sub> : Toxicodynamic  ×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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, Baltés 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 <sup>3</sup> )	—	LOAEL 36 ppm LOAEL 42 ppm LOAEL 88 ppm	LOAEL 132 mg/m <sup>3</sup>	LOAEC 123 mg/m <sup>3</sup> (32 ppm)	50 ppm (192 mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL 60 ppm (230 mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL 337 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×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 <sup>3</sup> (128×10/20×5/7=45.7)	—	—	約 30 mg/m <sup>3</sup> (132×8/24×5/7=31.4)	29 mg/m <sup>3</sup> (123×8/24×5/7=29.3)	96 mg/m <sup>3</sup>	—	80 mg/m <sup>3</sup> (337×8/24×5/7=80.2)
不確実係数	10 (UF <sub>H</sub> 10)	—	—	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 5、UH <sub>L</sub> 2)	1.7 (UF <sub>H</sub> 1.7)	—	20 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>C</sub> 2)
リスク評価値	5 mg/m <sup>3</sup>	4 mg/m <sup>3</sup>	20 ppm (75 mg/m <sup>3</sup> )	0.3 mg/m <sup>3</sup>	2.9 mg/m <sup>3</sup>	56.5 mg/m <sup>3</sup>	50 ppm (192 mg/m <sup>3</sup> )	4 mg/m <sup>3</sup> →3 mg/m <sup>3</sup>

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 <sub>H</sub> 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 <sup>3</sup> /kg ・公衆 : 0.288 m <sup>3</sup> /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 <sup>3</sup> 、RW I は 0.3 mg/m <sup>3</sup>
----	---	-------------------	--	-----------------------	--------------------------	--	-------------------------------------	--

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup> )	—	LOAEL 332 mg/m <sup>3</sup> (88 ppm)	NOAEC 123 mg/m <sup>3</sup> (32 ppm)	LOAEL 9 ppm (35 mg/m <sup>3</sup> )	NOAEC 約 130 mg/m <sup>3</sup>	—
連続曝露補正	—	—	—	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×5/7	PBPK モデルで調整	×1/4.2 (= 1/(8/24×5/7))	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	—	—	—	119 mg/m <sup>3</sup> (332×10/20×5/7=118.6)	96 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)	2.1 ppm (9/4.2 = 2.1)	130 mg/m <sup>3</sup>	—
不確実係数	—	—	—	300 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 3)	5 (UF <sub>H</sub> 5)	10 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	—	—
リスク評価値	0.03 mg/m <sup>3</sup>	50 ppm (190 mg/m <sup>3</sup> )	50 ppm (190 mg/m <sup>3</sup> )	0.4 mg/m <sup>3</sup> (119/300 = 0.397)	19 mg/m <sup>3</sup> (5 ppm)	0.075 mg/m <sup>3</sup> (0.02 ppm)	0.7 mg/m <sup>3</sup>	0.4 mg/m <sup>3</sup>
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<sub>F<sub>A</sub></sub>: 種差、U<sub>F<sub>H</sub></sub>: 個体差、U<sub>F<sub>S</sub></sub>: 慢性曝露補正、U<sub>F<sub>L</sub></sub>: LOAEL→NOAEL、U<sub>F<sub>DB</sub></sub>: データベース不足、U<sub>F<sub>SE</sub></sub>: 影響の重症度、U<sub>F<sub>C</sub></sub>: 子供などの高感受性集団、U<sub>F<sub>t</sub></sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、U<sub>F<sub>RR</sub></sub>: 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 <sup>3</sup>	NOAEL 98 mg/m <sup>3</sup>	—	—	LOAEL 50~80 ppm	LOAEL 332 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 300 ppm (1,125 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sup>3</sup>	23 mg/m <sup>3</sup> (98×8/24× 5/7=23.3)	—	—	—	79 mg/m <sup>3</sup> (332×8/24×5/7=79.0)	201 mg/m <sup>3</sup> (1,125×6/24× 5/7=200.9)
不確実係数	10 (UF <sub>H</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 10)	—	—	—	(100 (UF <sub>H</sub> 10、 UF <sub>L</sub> 10))	100 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10)
リスク評価値	3.75 mg/m <sup>3</sup>	2.3 mg/m <sup>3</sup> (0.6 ppm)	2 mg/m <sup>3</sup>	0.4 mg/m <sup>3</sup> (0.106 ppm)	50 ppm (188 mg/m <sup>3</sup> )	(0.79 mg/m <sup>3</sup> )	2 mg/m <sup>3</sup>
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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	NOAEL 40 ppm	NOAEL 370 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 150 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> (40ppm)	40 ppm	370 mg/m <sup>3</sup>	150 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	3 (UF <sub>H</sub> 3)	3 (UH <sub>A</sub> 1、UF <sub>H</sub> 3)	3 (UH <sub>A</sub> 1、UF <sub>H</sub> 3)	9 (UF <sub>H</sub> 3、UF <sub>L</sub> 3)	30 (UF <sub>H-k</sub> 3、UF <sub>H-d</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 10)	10	10 (UF <sub>H</sub> 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 <sup>3</sup> ) (15/9=1.67)	5 mg/m <sup>3</sup> (1.3 ppm)	15 mg/m <sup>3</sup> (4 ppm)	37 mg/m <sup>3</sup>	15 mg/m <sup>3</sup>



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 <sub>H</sub> の内容 ・UF <sub>H-k</sub> : Toxicokinetic ・UF <sub>H-d</sub> : Toxicodynamic			
----	-----------------------------	--	--	--	---	--	--	--

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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, Møhlave 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 <sup>3</sup> )	NOAEL 300 mg/m <sup>3</sup> (80 ppm)	LOAEL 752 mg/m <sup>3</sup> (200 ppm)	NOAEL 151 mg/m <sup>3</sup>	—
連続曝露補正	—	—	PBPK モデルで調整	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—
POD	384 mg/m <sup>3</sup>	—	323 mg/m <sup>3</sup> (86 ppm)	151 mg/m <sup>3</sup>	—
不確実係数	1.7 (UF <sub>H</sub> 1.7)	—	15 (UF <sub>H</sub> 5、UF <sub>L</sub> 3)	10 (UF <sub>H</sub> 10)	—
リスク評価値	226 mg/m <sup>3</sup> (384/1.7=225.9)	100 ppm (384 mg/m <sup>3</sup> )	21 mg/m <sup>3</sup> (6 ppm) (323/15=21.5)	15 mg/m <sup>3</sup> (4 ppm)	1.88 mg/m <sup>3</sup> (0.499 ppm)
備考	UF <sub>H</sub> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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, Blaszkewicz 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 <sup>3</sup> )	LOAEL 870 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL 870 mg/m <sup>3</sup> (200 ppm)	NOAEL 50 ppm (217 mg/m <sup>3</sup> )	NOAEL 50 ppm (217 mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL 14 ppm (61 mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL 50 ppm	LOAEL 14.2 ppm
連続曝露補正	—	—	—	×6/24×5/7	×6/24×5/7	—	—	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×5/7
dosimetry 補正	—	—	—	1	1	—	—	—
POD	14 ppm	870 mg/m <sup>3</sup>	870 mg/m <sup>3</sup>	39 mg/m <sup>3</sup> (217×6/24×5/7=38.8)	39 mg/m <sup>3</sup> (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 <sub>H</sub> 10、 UF <sub>L</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 3)	1,000	1,000 (UFA 10、 UFH 10、UFL 10)	300 (UFA 3、UF <sub>H</sub> 10、 UF <sub>S</sub> 3、UF <sub>DB</sub> 3)	100 (UFA 3、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 3)	300 (UF <sub>H</sub> 10、 UF <sub>L</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 3)	90 (UFA 3、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3)	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3)

リスク評価値	0.05 ppm (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) (14/300=0.047)	0.87 mg/m <sup>3</sup>	0.87 mg/m <sup>3</sup> (0.2 ppm)	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.4 mg/m <sup>3</sup>	0.05 ppm	0.6 ppm (50/90=0.56)	0.2 ppm (0.7 mg/m <sup>3</sup> ) (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 <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> 、UFを60として24時間値の4.8 mg/m <sup>3</sup> も設定。	連続曝露補正せず（理由の記載なし）  LOAEL 870 mg/m <sup>3</sup> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	LOAEL 14.2 ppm	221 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL 100 ppm (442 mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL 440 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	—	—	—	×10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> ×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 <sup>3</sup>	3.39 ppm	111 mg/m <sup>3</sup>	100 ppm (442 mg/m <sup>3</sup> )	79 mg/m <sup>3</sup> (440/5.6=78.6)
不確実係数	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3、UF <sub>DB</sub> 3)	300 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3、UF <sub>DB</sub> 3)	—	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	30 (UF <sub>H</sub> 5、UF <sub>L</sub> 3、UF <sub>S</sub> 2)	1.7 (UF <sub>H</sub> 1.7)	2 (UF <sub>L</sub> 2)	100 (UF <sub>A</sub> 2.5、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 2、UF <sub>C</sub> 2)
リスク評価値	0.14 ppm (0.61 mg/m <sup>3</sup> )	0.05 ppm (0.22 mg/m <sup>3</sup> )	100 ppm (434 mg/m <sup>3</sup> )	0.2 mg/m <sup>3</sup>	0.5 mg/m <sup>3</sup> (3.39/30=0.113 ppm)	65.3 mg/m <sup>3</sup>	50 ppm (221 mg/m <sup>3</sup> )	RW II: 0.8 mg/m <sup>3</sup> (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かったが、推測して記載。		UF <sub>H</sub> 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 <sup>3</sup> /kg ・公衆 : 0.288 m <sup>3</sup> /kg		RW II を 1/10 して丸めた値を RW I に設定。  RW I: 0.1 mg/m <sup>3</sup>
----	--------------------------------	---	--	--------------------------------	--	---	--	---

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生(発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	NOAEL 217 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	—	LOEL 250 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	—	—	—	—	—	×6/24×5/7	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	1	—	×(0.11/0.35)/(12/27)
POD	—	—	—	—	870 mg/m <sup>3</sup>	38.75 mg/m <sup>3</sup> (217×6/24×5/7=38.75)	—	180 mg/m <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup>	0.009 mg/m <sup>3</sup>	50 ppm (220 mg/m <sup>3</sup> )	50 ppm (220 mg/m <sup>3</sup> )	0.87 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (0.03 ppm)	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.18 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> )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 <sup>3</sup> /day)/0.35 kg ヒト (5~11 歳) (12 m <sup>3</sup> /day)/27 kg
--	--	--	--	--	----------------------	-------------	----------------------------	---

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	NOAEL 50 ppm (221 mg/m <sup>3</sup> )
連続曝露補正	—	—	—	×8/24×5/7	×6/24×5/7
dosimetry 補正	—	—	—	—	—
POD	—	—	—	22 mg/m <sup>3</sup> (91×8/24×5/7=21.7)	39 mg/m <sup>3</sup> (221×6/24×5/7=39.46)
不確実係数	—	—	—	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	500 (UF <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 5)
リスク評価値	0.73 mg/m <sup>3</sup>	0.7 mg/m <sup>3</sup> (0.161 ppm)	50 ppm (217 mg/m <sup>3</sup> )	0.22 mg/m <sup>3</sup>	0.078 mg/m <sup>3</sup> (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。		
--	--	--	---------	--	--

U<sub>F</sub>A: 種差、U<sub>F</sub>H: 個体差、U<sub>F</sub>S: 慢性曝露補正、U<sub>F</sub>L: LOAEL→NOAEL、U<sub>F</sub>DB: データベース不足、U<sub>F</sub>SE: 影響の重症度、U<sub>F</sub>C: 子供などの高感受性集団、U<sub>F</sub>t: 腫瘍発生（発がん性）、U<sub>F</sub>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 <sup>3</sup> (100 ppm)	LOAEL 50 ppm	NOAEL 430 mg/m <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup> (50 ppm)	—	—	—
不確実係数	3 (UF <sub>H</sub> 3)	3 (UF <sub>A</sub> 1、UF <sub>H</sub> 3)	3 (UF <sub>A</sub> 1、UF <sub>H</sub> 3)	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3)	10 (UF <sub>H</sub> 10)	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3)	10	—
リスク評価値	AEGL-1: 130 ppm (560 mg/m <sup>3</sup> )	10 分 AEGL-2: 2,500 ppm	10 分 AEGL-3: 7,200 ppm	2 ppm (50/30=1.67)	22 mg/m <sup>3</sup> (5 ppm)	1.7 ppm (7.4 mg/m <sup>3</sup> ) (50/30=1.67)	43 mg/m <sup>3</sup>	150 ppm (651 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sup>3</sup>	—	LOAEL 100 ppm (442 mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL 50 ppm (217 mg/m <sup>3</sup> )	—	—
連続曝露補正	×30 分/60 分	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—
POD	200 mg/m <sup>3</sup>	100 ppm (442 mg/m <sup>3</sup> )	—	50 ppm	—	—
不確実係数	10 (UF <sub>H</sub> 10)	1.7 (UF <sub>H</sub> 1.7)	—	30 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 3)	—	—
リスク評価値	20 mg/m <sup>3</sup>	260 mg/m <sup>3</sup> (442/1.7=260)	100 ppm (442 mg/m <sup>3</sup> )	2 ppm (8.7 mg/m <sup>3</sup> ) (50/30=1.67)	3 mg/m <sup>3</sup>	2.3 mg/m <sup>3</sup> (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 <sub>H</sub> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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<sub>05</sub>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 <sup>3</sup>	NOAEL 275 mg/m <sup>3</sup>	NOEL 275 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 273 mg/m <sup>3</sup> (150 ppm)	BMC <sub>05</sub> 178 mg/m <sup>3</sup> (99 ppm)	NOAEL 273 mg/m <sup>3</sup> (150 ppm)	LOAEL 45 mg/m <sup>3</sup>	NOAEC 275 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> (270×6/24×5/7=48.2)	(48 mg/m <sup>3</sup> )	275 mg/m <sup>3</sup>	8.7 mg/m <sup>3</sup> (48.75×0.18=8.78)	43.2 mg/m <sup>3</sup> (176×6/24×5/7×1.36=43.2)	8.7 mg/m <sup>3</sup> (48.75×0.18=8.78)	45 mg/m <sup>3</sup>	49.1 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> ・UF <sub>t</sub> 10)	1,000	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> ・UF <sub>t</sub> 10)	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> ・UF <sub>DB</sub> 10)	300 (UF <sub>A</sub> 3、UF <sub>F</sub> 3、UF <sub>S</sub> 3、UF <sub>C</sub> 10)	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> ・UF <sub>t</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 10)	200 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 2)	40 (UF <sub>A</sub> 2、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 2)

リスク評価値	0.048 mg/m <sup>3</sup> (0.03 ppm)	0.05 mg/m <sup>3</sup>	0.3 mg/m <sup>3</sup>	0.009 mg/m <sup>3</sup>	0.14 mg/m <sup>3</sup> (0.08 ppm)	0.009 mg/m <sup>3</sup>	0.2 mg/m <sup>3</sup> (45/200=0.225)	1.2 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> (24時間平均)も設定している。	ヒトの刺激のNOEL 45 mg/m <sup>3</sup> を20 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 2)で除した2 mg/m <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> /day Sa: 11.6 m <sup>2</sup> MVh: 20 m <sup>3</sup> /day Sh: 177 cm <sup>2</sup> (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 <sup>3</sup> をUF 100で除した0.5 mg/m <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生(発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 経路間外挿の補正

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman 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 <sup>3</sup> (150 ppm)	—	—	—	NOAEC 90 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	BMCL <sub>05</sub> 218 mg/m <sup>3</sup>	NOAEC 89 mg/m <sup>3</sup>	—
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 <sup>3</sup>	—	—	—	12 mg/m <sup>3</sup> (6.5 ppm)	39 mg/m <sup>3</sup> (218×6/24×5/7=38.9)	21 mg/m <sup>3</sup> (89×1.36=121 121×6/24×5/7=21.6)	—
不確実係数	40 (IF <sub>A</sub> 1、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 2、UF <sub>C</sub> 2)	—	—	—	75 (UF <sub>A</sub> 2.5、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 3)	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>A</sub> 10)	75 (UF <sub>A</sub> 2.5、UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 3)	—
リスク評価値	RW II: 1 mg/m <sup>3</sup> (48.2/40=1.2)	0.054 mg/m <sup>3</sup>	50 ppm (91 mg/m <sup>3</sup> )	50 ppm (91 mg/m <sup>3</sup> )	0.16 mg/m <sup>3</sup> (0.09 ppm) (12/75=0.16)	0.39 mg/m <sup>3</sup>	0.28 mg/m <sup>3</sup> (0.157 ppm) (21/75=0.28)	0.5 mg/m <sup>3</sup>

備考	RW II を 1/10 した値を RW I に設定。 RW I: 0.1 mg/m <sup>3</sup>  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 <sub>A</sub> 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 <sup>3</sup> /day Sa: 15 m <sup>2</sup> MVh: 20 m <sup>3</sup> /day Sh: 200 cm <sup>2</sup> (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 <sub>L</sub> の考慮は不要と判断している。	NOAEL 89 mg/m <sup>3</sup> から NOAEL <sub>HEC</sub> 120 mg/m <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> となり、若干大きかったため、切り捨てか。DAF が 1.35 とと思われる。	
----	---	--	--	--------------	--	--	--	--

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup> )	NOEL 275 mg/m <sup>3</sup>	10 <sup>-4</sup> のリスクレベル 0.05 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL 150 ppm (270 mg/m <sup>3</sup> )
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 <sup>3</sup> /20 mg <sup>3</sup>	—
POD	—	8.9 ppm (16 mg/m <sup>3</sup> ) (50×6/24×5/7=8.93)	49 mg/m <sup>3</sup> (275×6/24×5/7=49.1)	0.25 mg/m <sup>3</sup> (0.14 ppm)	48 mg/m <sup>3</sup> (270×6/24×5/7=48.2)
不確実係数	—	125 (UF <sub>A</sub> 2.5、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>t</sub> 5)	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>s</sub> 10))	—	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>s</sub> 10))
リスク評価値	0.09 mg/m <sup>3</sup> (0.05 ppm)	0.12 mgm <sup>3</sup> (16/125=0.128)	0.049 mg/m <sup>3</sup>	0.14 ppm	0.048 mg/m <sup>3</sup>
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<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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 <sub>05</sub> 5,295 ppm	LOAEL 142 mg/m <sup>3</sup> (79 ppm)	LOAEL 25~50 ppm	LOAEL 45 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL 142.3 mg/m <sup>3</sup> (79 ppm)	LOAEL 142 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	—	—	—	—	—	—	—	—
dosimetry 補正	—	—	—	—	—	—	—	—
POD	134 ppm	1,500 ppm	5,295 ppm	142 mg/m <sup>3</sup>	—	45 mg/m <sup>3</sup>	142.3 mg/m <sup>3</sup>	142 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	3 (UF <sub>H</sub> 3)	10 (UF <sub>H</sub> 3) (NOEL のため UF <sub>A</sub> 1)	10 (UF <sub>A</sub> 3、UF <sub>H</sub> 3)	300 (UF <sub>C</sub> 30、UF <sub>L</sub> 10)	—	200 (UF <sub>H</sub> 10、 UF <sub>L</sub> 10、UF <sub>DB</sub> 2)	45 (UF <sub>H</sub> 3、 UF <sub>L</sub> 5、UF <sub>DB</sub> 3))	100 (UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)
リスク評価値	AEGL-1: 45 ppm (81 mg/m <sup>3</sup> )	10 分 AEGL-2: 340 ppm (620 mg/m <sup>3</sup> )	10 分 AEGL-3: 1,100 ppm (1,900 mg/m <sup>3</sup> )	0.47 mg/m <sup>3</sup> (0.26 ppm) (142/300=0.473)	25 ppm (45 mg/m <sup>3</sup> )	0.2 mg/m <sup>3</sup> (45/200=0.225)	3 mg/m <sup>3</sup> (1.7 ppm) (142.3/45=3.16)	1.42 mg/m <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup> は 1 秒量の 20% 低下(PC <sub>20</sub> )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 <sup>3</sup> の算出 は、ネブライザ	LOAEL 142.3 mg/m <sup>3</sup> 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><math>C^3 \times t = k</math> の関係式から 6 時間の曝露時は</p> <p><math>(1,500 \text{ ppm}/10)^3 \times 360 \text{ 分} =</math>  <math>1,215,000,000 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}</math>  <math>1,215,000,000 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}</math> 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><math>C^3 \times t = k</math> の関係式から 4 時間の曝露時は</p> <p><math>(5,295 \text{ ppm}/10)^3 \times 240 \text{ 分} =</math>  <math>35,629,451,370 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}</math>  <math>35,629,451,370 \text{ ppm}^3 \cdot \text{分}</math> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	50 ppm (90 mg/m <sup>3</sup> )	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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 (AEGLS) for NAS/COT Subcommittee for AEGLS.
- 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 <sup>3</sup> 13~49 歳女: 6.15 mg/m <sup>3</sup>	—	NOAEL 0.3~0.4 mg/m <sup>3</sup>	—	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 <sup>3</sup> /day) = 1	—	—	—	—	×1/4 ×70 kg/(10 m <sup>3</sup> -8hr)	—
POD	1 mg/m <sup>3</sup>	2.37 mg/m <sup>3</sup> 6.15 mg/m <sup>3</sup>	—	—	—	2 mg/m <sup>3</sup> (1×7/5/4×70/10=2.45)	0.1 mg/kg/day
不確実係数	1,000 (UF <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>L</sub> 10)	10 (UF <sub>H</sub> 10、FQPA 1)	—	—	—	9 (UF <sub>A</sub> ・UF <sub>H</sub> 9)	100 (UF <sub>A</sub> 10、UF <sub>H</sub> 10)
リスク評価値	0.001 mg/m <sup>3</sup>	(0.2 mg/m <sup>3</sup> ) (0.6 mg/m <sup>3</sup> )	0.001 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.2 mg/m <sup>3</sup>	0.2 mg/m <sup>3</sup>	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<sub>C</sub> 10 を更に追加して、0.0001 mg/m<sup>3</sup> 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 m<sup>3</sup>/day)だと、 1/4 × 50/15/9 = 0.09 mg/m<sup>3</sup> 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 m<sup>3</sup>/day で経口換算すると、0.001 × 50/15 = 0.003 mg/m<sup>3</sup> となる。</p>
----	--	--	--	--	--	---	--

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、UF<sub>RR</sub>: 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 <sub>H</sub> 10)
リスク評価値	0.1 mg/kg/day
備考	

UF<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>t</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、UF<sub>RR</sub>: 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/m<sup>3</sup>、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/m<sup>3</sup>)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 <sub>A</sub> 10、 UF <sub>H</sub> 10、UF <sub>S</sub> 10)	—	
リスク評価値	0.33 mg/m <sup>3</sup> (0.041 ppm) (100/1,000×50kg/(15m <sup>3</sup> /day) = 0.333)	0.35 mg/m <sup>3</sup>	0.004 mg/m <sup>3</sup>
備考	TPHCW の RfD 0.1 mg/kg/day を体重 50 kg、呼吸量 15 m <sup>3</sup> /day で吸入換算して 0.33 mg/m <sup>3</sup> を算出。	上記を 10 倍した 3.5 mg/m <sup>3</sup> 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<sub>A</sub>: 種差、UF<sub>H</sub>: 個体差、UF<sub>S</sub>: 慢性曝露補正、UF<sub>L</sub>: LOAEL→NOAEL、UF<sub>DB</sub>: データベース不足、  
UF<sub>SE</sub>: 影響の重症度、UF<sub>C</sub>: 子供などの高感受性集団、UF<sub>T</sub>: 腫瘍発生（発がん性）、  
UF<sub>RR</sub>: 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 <sup>3</sup>	RD <sub>50</sub> 2,876 mg/m <sup>3</sup>	LOAEL 3,430 ~5,000 mg/m <sup>3</sup>
連続曝露補正	×6/24×5/7	—	—
dosimetry 補正	—	—	—
POD	89 mg/m <sup>3</sup> (500×6/24×5/7=89.3)	2,876 mg/m <sup>3</sup>	3,430~5,000 mg/m <sup>3</sup>
不確実係数	30 (U <sub>HA</sub> 3、U <sub>FH</sub> 10)	10 (耐えることを考慮)	3 (U <sub>FA</sub> 1、U <sub>FH</sub> 3)
リスク評価値	3 mg/m <sup>3</sup> (89/3=2.97)	AEGL-1: 290 mg/m <sup>3</sup>	AEGL-2: 1,100 mg/m <sup>3</sup> (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 <sub>FS</sub> ) 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<sub>FA</sub>: 種差、U<sub>FH</sub>: 個体差、U<sub>FS</sub>: 慢性曝露補正、U<sub>FL</sub>: LOAEL→NOAEL、U<sub>DB</sub>: データベース不足、U<sub>SE</sub>: 影響の重症度、U<sub>FC</sub>: 子供などの高感受性集団、U<sub>FT</sub>: 腫瘍発生 (発がん性)、U<sub>FR</sub>: 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 <math>1.3 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> と算出している。<math>10^{-5}</math> のリスクレベルの濃度は <math>0.77 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> 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 <math>6.6 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> 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 <math>1.1 \times 10^{-4}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> を提案している。<math>10^{-5}</math> のリスクレベルの濃度は <math>0.15 \mu\text{g}/\text{m}^3</math>、<math>0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> 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 <math>6.0 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> と算出している。<math>10^{-5}</math> のリスクレベルの濃度は <math>1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> 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 <math>6.6 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> を採用し、従来の <math>1.3 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> 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 <math>\text{TC}_{05}</math> を <math>9.5 \text{ mg}/\text{m}^3</math> と算出し、大気中濃度を <math>\text{TC}_{05}</math> 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 <math>0.05/\text{TC}_{05} = 5.3 \times 10^{-6}</math> であるため、<math>10^{-5}</math> のリスクレベルの濃度は <math>1.9 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> となる。</p>
31	<p>環境省・初期評価 2003 IRIS 1989 のユニットリスク <math>1.3 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)</math> を採用して初期評価を行っている。また、カナダの <math>\text{TC}_{05} 9.5 \text{ mg}/\text{m}^3</math> 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 $2.2 \times 10^{-6}$ を採用している。
08	ミネソタ州 2002 $2.2 \times 10^{-6}$ 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 $\text{TC}_{05}$ 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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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  $0.1 \text{ mg/m}^3$  ( $0.08 \text{ ppm}$ ) 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  $0.3 \text{ ppm}$  ( $0.375 \text{ mg/m}^3$ )、急性影響 (ピーク曝露) では NOAEL  $0.6 \text{ ppm}$  ( $0.75 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $0.075 \text{ mg/m}^3$ 、 $0.15 \text{ mg/m}^3$  が得られ、WHO の室内空気質ガイドライン  $0.1 \text{ mg/m}^3$  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  $752 \text{ mg/m}^3$  ( $200 \text{ ppm}$ ) 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  $15 \text{ ppm}$  (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  $45 \text{ ppm}$  ( $170 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $88 \text{ ppm}$  ( $332 \text{ mg/m}^3$ ) を採用しているが、Seeber ら(2004)と Zupanic ら(2002)の研究で  $45 \text{ ppm}$  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  $36 \text{ ppm}$  ( $136 \text{ mg/m}^3$ )、 $42 \text{ ppm}$  ( $158 \text{ mg/m}^3$ ) と判断している。また、Ng ら(1992)の研究から自然流産の LOAEL を  $88 \text{ ppm}$  ( $332 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $32 \text{ ppm}$  ( $123 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $43 \text{ ppm}$  ( $123 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $88 \text{ ppm}$  ( $332 \text{ mg/m}^3$ ) 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  $217 \text{ mg/m}^3$  ( $50 \text{ ppm}$ ) 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/m<sup>3</sup>) 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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup>) 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/m<sup>3</sup> が報告されている。LOAEL 3430mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> )	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/m<sup>3</sup>). 経口 (mg/kg/day). 経口換算では体重 50kg 及び呼吸量 15 m<sup>3</sup>/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 <sup>3</sup> )	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 <sup>†</sup>	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 <sup>††</sup>	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/m<sup>3</sup>). 経口 (mg/kg/day). 経口換算では体重 50kg 及び呼吸量 15 m<sup>3</sup>/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/m<sup>3</sup>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 <sup>a, b</sup> 2.5	1 <sup>f</sup> 2.5 <sup>g</sup>
種内差	労働者	5	5
	一般人	10 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>
曝露期間の差	亜急性から亜慢性への外挿	3	3 <sup>h</sup>
	亜慢性から慢性への外挿	2	2 <sup>h</sup>
	亜急性から慢性への外挿	6	6 <sup>h</sup>
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 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
データベースの質	不完全なデータ	1 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
	選ぶべきデータの信頼性	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>

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.