

令和2年度 厚生労働行政推進調査事業費 補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究

気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集・不足データの補完

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

研究要旨：本研究では室内環境中から経気道・経皮的に曝露される可能性のある化学物質の気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集を実施した。最終年度である今年度は、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質、すなわち 2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate（CAS No:25265-77-4）、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate（CAS No:6846-50-0）、Ethyl acetate（CAS No: 141-78-6）、Butyl acetate（123-66-4）、Propylene glycol monomethyl ether（107-98-2）、3-Methoxy-3-methylbutanol（56539-66-3）、Diethylene glycol methyl ether（111-77-3）、Diethylene glycol ethyl ether（111-90-0）、Propylene glycol monomethyl ether acetate（108-65-6）、Methyl isobutyl ketone（108-10-1）を調査対象として、気道刺激性および皮膚刺激性等に関する情報を収集した。また、不足データの補完として、シックハウス症候群の特徴の一つであるヒト個体差の要因をあきらかにする目的で、喘息関連遺伝子として知られている ADAM33 をはじめ気道過敏性に関わる生体内要因の発現個体差を評価した。さらに、規制が拡大、強化されている可塑剤フタル酸エステル類及び代替可塑剤について、気道刺激性ならびに皮膚刺激性に関する情報を収集するとともに、それらの国内での流通量について調査した。

研究協力者：

埴岡伸光，大河原晋，磯部隆史，近藤彩乃，
長 奈都美，秋山希，河村伊久雄，三浦伸彦
（横浜薬科大学）

A. 研究目的

室内環境中の化学物質は、シックハウス症候群や喘息などの病因あるいは増悪因子となることから、厚生労働省では揮発性/準揮発性有機化合物 13 物質に室内濃度指針値を定めている。現在、それら物質についてはシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（シックハウス検討会）において指針値の見直しが行われ、さらに、それ以外の物質について新規に室内濃度指針値を策定

する必要性の有無が議論されているところである。本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって厚生労働行政施策の円滑な進行に貢献することを目的として、化学物質の有害性のうち気道刺激性および皮膚刺激性等に注目して情報収集を行った。

評価対象物質としては、初期曝露評価および初期リスク評価が実施され第 20 回 シックハウス検討会（平成 28 年 10 月 26 日開催）において審議され、詳細リスク評価を進めることが妥当であるとして示された 11 物質¹⁾ すなわち、2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate（CAS No:25265-

77-4)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、Ethyl acetate (CAS No: 141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene glycol methyl ether (111-77-3)、Diethylene glycol ethyl ether (111-90-0)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) とした (表 1)。

B. 研究方法

B - I. 情報収集

B - I - 1. 情報源

以下のデータベースより情報を抽出した。

1. 政府による GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類結果 ; 2020 年 6 月更新 , http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_download.html
2. 許容濃度等の勧告 (2020 年度) ; 2020 年 5 月 25 日 日本産業学会, 産業衛生学雑誌, 2020:62 (5) : 198-230
3. TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs®) 2021 ; アメリカ合衆国産業衛生専門官会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; ACGIH)

B - I - 2. 政府による GHS 分類

GHS 国連文書は 2 年に 1 度改訂されており、GHS 関係省庁等連絡会議が翻訳して仮訳が作成され、原文へのリンクとともに厚生労働省や環境省等のウェブサイト公表されている。2021 年 3 月における最新版は、GHS 国連文書 改定 8 版 : 2019 年²⁻³⁾である。

GHS 分類関係者 (事業者など) が分類作業を正確かつ効率的に実施するための手引きとして、関係省庁によって GHS 分類ガイドランスが作成されている。2019 年 5 月に JIS Z 7252:2014 が改正され、新たに JIS Z 7252:2019 に置き換えられたことを踏まえ、政府向け⁴⁾及び事業者向け⁵⁾GHS 分類ガイドランス (令和元年度改訂版 (Ver2.0)) が作成された。なお、定義に関しては国連 GHS 改訂 6 版が使用されている。

<皮膚腐食性/皮膚刺激性>

【定義】

皮膚腐食性 (skin corrosion, dermal corrosion) 化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に対して不可逆的な損傷を発生させる性質。注記 不可逆的な損傷は、皮膚組織の破壊 [表皮から真皮に至る視認可能なえ (壊死)] として認識される。

皮膚刺激性 (skin irritation, dermal irritation) 化学品の 4 時間以内の皮膚接触で、皮膚に可逆的な損傷を発生させる性質。

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

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

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

GHS における分類基準

分類 JIS に加えて、区分 3 (軽度の皮膚刺激性) を設定している。

<眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性>

【定義】

眼に対する重篤な損傷性 (serious eye damage)

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

眼刺激性 (eye irritation)

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

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

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

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。

<呼吸器感作性又は皮膚感作性>

【定義】

呼吸器感作性 (respiratory sensitization)

化学品の吸入によって気道過敏症を引き起こす性質。

皮膚感作性 (skin sensitization)

化学品の皮膚接触によってアレルギー反応を引き起こす性質。

注記“皮膚感作性”は、“接触感作性 (contact sensitization)”ともいう。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

呼吸器感作性は、「ヒトに対し当該物質が特異的な呼吸器過敏症を引き起こす証拠がある」あるいは「適切な動物試験によって陽性結果が得られている」のいずれかの場合、呼吸器感作性物質区分 1 に分類される。デー

タが十分にある場合には、区分 1A (強い呼吸器感作性物質) 又は区分 1B (他の呼吸器感作性物質) に細区分される。

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

GHS による分類基準

分類 JIS と同一の区分を採用している。

<特定標的臓器毒性 (単回ばく露) >

【定義】

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

単回ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性^{注)}の毒性。

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

^{注)} 非致死性の作用となっているものの、死亡動物で観察されたことをもって該当しないと判断することは不適切。瀕死など全身状態が悪化した状態で生じる 2 次的影響は除外が適当であるが、非致死用量でも影響が生じるかどうか重要。例えば神経毒性や麻酔作用を示す物質でも大量投与すれば致死的となり、これらは特定標的臓器毒性として分類すべきである。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。

分類 JIS による分類基準

下記の通り区分 1 から区分 3 が示されている。

区分 1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学

物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて単回ばく露によってヒトに対して重大な毒性を示す可能性がある」とみなせる化学物質

区分2:実験動物を用いた試験の証拠に基づき単回ばく露によってヒトの健康に有害である可能性がある」とみなせる化学物質

区分3:一時的な特定臓器への影響

GHSによる分類基準

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

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

- (a) 咳、痛み、息詰まり、呼吸困難等の症状で機能を阻害する(局所的な赤化、浮腫、かゆみあるいは痛みによって特徴付けられる)ものが気道刺激性に含まれる。この評価は、主としてヒトのデータに基づく」と認められている。
- (b) 主観的なヒトの観察は、明確な気道刺激性(RTI)の客観的な測定により支持されうる(例:電気生理学的反応、鼻腔又は気管支肺胞洗浄液での炎症に関する生物学的指標)。
- (c) ヒトにおいて観察された症状は、他に見られない特有の反応又は敏感な気道を持った個人においてのみ誘発された反応であることより、むしろばく露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。「刺激性」という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外すべきである。
- (d) 明確に気道刺激性を扱う検証された動物試験は現在存在しないが、有益な情

報は、単回及び反復吸入毒性試験から得ることができる。例えば、動物試験は、毒性の症候(呼吸困難、鼻炎等)及び可逆的な組織病理(充血、浮腫、微少な炎症、肥厚した粘膜層)について有益な情報を提供することができ、上記で述べた特徴的な症候を反映しうる。このような動物実験は証拠の重みづけに使用できるであろう。

- (e) この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な臓器への影響は観察されない場合にのみ生じるであろう。

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

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

<特定標的臓器毒性(反復ばく露)>

【定義】

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

反復ばく露によって起こる特定臓器に対する特異的な非致死性^(註)の毒性。

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

^註非致死性の作用となっているものの、死亡動物で観察されたことをもって該当しないと判断することは不適切。瀕死など全身状態が悪化した状態で生じる 2 次的影響は除外が適当であるが、非致死用量でも影響が生じるかどうか重要。例えば神経毒性や麻酔作用を示す物質でも大量投与すれば致死的となり、これらは特定標的臓器毒性として分類すべきである。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

下記の通り区分 1 と区分 2 が示されている。

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

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

GHS による分類基準

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

<誤えん有害性>

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

【定義】

誤えん有害性 (aspiration hazard)

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

誤えん (aspiration)

液体又は固体の化学品が、口若しくは鼻くう (腔) から直接、又はおう (嘔) 吐によって間接的に気管及び下気道へ侵入すること。注記 “誤えん” は、原因物質が喉頭、咽頭

部分の上気道と上部消化器官との分岐部分に入り込んだ場合、吸気によって引き起こされる。

【分類基準】

分類 JIS による分類基準

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

区分 1 の判定基準は以下のとおりである。

(a) ヒトに関する信頼度が高く、かつ、質のよい有効な証拠に基づく (注記参照)

(b) 40°C で測定した動粘性率が 20.5 mm²/s 以下の炭化水素

注記 1) 区分 1 に含まれる化学物質の例は、ある種の炭化水素であるテレピン油及びパイン油である。

GHS による分類基準

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

B - I - 3. 日本産業衛生学会による許容濃度等の勧告 (2020 年度) ⁶⁾

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

<化学物質の許容濃度>

【定義】

許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。曝露時間が短い、あるいは労働強度

が弱い場合でも、許容濃度を越える曝露は避けるべきである。なお、曝露濃度とは、呼吸保護具を装着していない状態で、労働者が作業中に吸入するであろう空気中の当該物質の濃度である。労働時間が、作業内容、作業場所、あるいは曝露の程度に従って、いくつかの部分に分割され、それぞれの部分における平均曝露濃度あるいはその推定値がわかっている場合には、それらに時間の重みをかけた平均値をもって、全体の平均曝露濃度あるいはその推定値とすることができる。

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

<生殖毒性分類>

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

生殖毒性物質として、以下の第 1 群、第 2 群、第 3 群に分類する。

第 1 群：ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質。

第 2 群：ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質。

第 3 群：ヒトに対する生殖毒性の疑いがある物質。

<生物学的許容値>

【定義】

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

B - I - 4. アメリカ合衆国産業衛生専門官会議（American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; ACGIH）による許容濃度等の勧告（2021 年）⁷⁾

ACGI（American Conference of Governmental Industrial Hygienists：アメリカ合衆国産業衛生専門官会議）は、毎年 3 月～4 月ごろに、化学物質の許容濃度値（Threshold Limit Values）および生物学的モニタリングの指標（Biological Exposure Indices）を公表し頒布している。

<許容限界値>

物質ごとに許容限界値（Threshold Limited Values ; TLVs）等を勧告している。

許容限界値（TLVs）は、通常 1 日 8 時間および 1 週間に 40 時間の労働時間に対する時間荷重平均濃度（Time-Weighted Average ; TWA）（TLV-TWA）として、又は 15 分間の

短時間曝露限界 (Short-Term Exposure Limit ; STEL) (TLV-STEL) として、又は、作業中の曝露のいかなる時でも超えてはならない濃度である上限値 (天井値 Ceiling value) (TLV-C) として表示されている。

<発がん性等>

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

さらに、経皮膚浸透物質、感作性物質も示している。

一部の物質については、生物学的曝露指標 (Biological Exposure Indices, BEI) が定められている。

B - II. 気道刺激性および皮膚刺激性に関する不足データの捕捉

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

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

High-Capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems; MultiScribe Reverse Transcriptase, random octamers, and oligo dT-16) を用いて Total RNA から cDNA を合成した。気道過敏性及び喘息に関連することが指摘されている 8 分子 (ADAM33,

MMP9, P2RY12, CYSLTR1, OXGR1, TLR2, TLR3, TLR4) について、その mRNA 発現量を標的遺伝子検出用 FAM 標識 TaqMan MGB Probe と内在性コントロール遺伝子 β -actin 検出用 VIC 標識 TaqMan MGB Probe を用いる duplex real-time RT-PCR 法により定量し、比較 Ct 法により発現個体差を評価した。

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

可塑剤フタル酸エステル類は、国内外で規制が拡大、強化されている。そこで室内濃度指針値の設定されている Dibutyl phthalate、Di(2-ethylhexyl) phthalate、及びその代替可塑剤について、気道刺激性ならびに皮膚刺激性に関する情報を収集するとともに、それらの国内での流通量や用途について調査した。調査対象物質を表 2 に示す。調査対象物質は、国内で出荷されているフタル酸エステル類可塑剤の代表的な 4 物質及びそれぞれのモノエステル類 4 物質である。国内外の代表的な有害性評価、リスク評価の報告書で皮膚刺激性、気道刺激性についての記載を調べた。また、論文検索データベース SciFinder を使って、キーワードとして、調査対象物質の CAS 番号、“irritation” が含まれる論文を抽出し、アブストラクトの内容から情報としての有用性を判断した。

B - II- 3 フタル酸エステル類及び代替可塑剤の国内流通量に関する情報調査

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

C 結果と考察

C-I 情報収集

C-I-1. 対象物質

本年度の調査対象物質、すなわち初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質の用途に関する情報⁸⁾を表 3 示す。

C-I-2. GHS 分類結果

本年度調査の対象とした 11 物質について、皮膚腐食性／刺激性、眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性、呼吸器感作性、皮膚感作性、特定標的臓器毒性（単回暴露）、特定標的臓器毒性（反復暴露）、吸引力呼吸器有害性に関する分類結果を表 4-1 および表 4-2 に示す。

<皮膚腐食性／皮膚刺激性>

政府による GHS 分類の結果では、11 物質中 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) のみ区分 2 に、それ以外はいずれも「区分外」に分類されている（表 4-1）。

<眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性>

2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) および 3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3) が「区分 2A（影響が可逆的な眼刺激性）」、区分 2A より軽度な可逆的な眼刺激性、即ち「区分 2B」に 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2)、Diethylene glycol ethyl ether (111-90-0)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) 計 7 物質が分類されている。2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0) および 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0) は「区分外」に分類されている（表 4-1）。

<呼吸器感作性>

11 物質すべてが、「分類できない」と判定されている（表 4-1）。

<皮膚感作性>

Ethyl acetate (141-78-6)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene glycol methyl ether (111-77-3)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6) が「区分外」、それ以外は「分類できない」と判定されている（表 4-2）。

<特定標的臓器毒性（単回ばく露）>

2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) は区分 2（呼吸器）、区分 3（麻酔作用）に分類されている。Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) が「区分 3（気道刺激性、麻酔作用）」、Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2) と Diethylene glycol methyl ether (111-77-3) は「区分 3（麻酔作用）」、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3) は「分類できない」と判定されている（表 4-2）。

<特定標的臓器毒性（反復ばく露）>

Methyl isobutyl ketone (108-10-1) はヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復曝露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質「区分 1（中枢神経系）」と判定されている。Propylene glycol monomethyl ether (107-98-2) は「区分外」、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene glycol methyl ether

(111-77-3)、Propylene glycol monomethyl ether Acetate (108-65-6)、は「分類できない」と判定されている (表 4-2)。

<誤嚥性有害性>

11 物質すべてが、「分類できない」と判定されている (表 4-2)。

C-I-3. 日本産業衛生学会による評価結果

<化学物質の許容濃度>

11 物質のうち、許容濃度が勧告されているのは、2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7)、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) の 4 物質で、それらの許容濃度は、Ethyl acetate (200 ppm) > Butyl acetate (100 ppm) > Methyl isobutyl ketone (50 ppm) > 2-Ethyl-1-hexanol (1 ppm) である (表 5)。

<発がん性分類>

11 物質のうち Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみが分類されており、評価は 2B (第 2 群 B) である (表 5)。「第 2 群」はヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因である。「第 2 群 A」に分類されるのは、証拠が比較的十分な物質・要因で、疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分である。「第 2 群 B」に分類されるのは、証拠が比較的十分でない物質・要因、すなわち、疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない。または、疫学研究からの証拠はないが、動物実験からの証拠が十分な場合である。

なお、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) による発がん性分類についても同様の評価で、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみが 2B に分類されている (2021 年 3 月 18 日現在)⁹⁾。

<生殖毒性分類>

11 物質のうち 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) のみ生殖毒性分類第 3 群と評価されている。

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

<生物学的許容値>

11 物質のうち Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみに生物学的許容値が勧告されている。Methyl isobutyl ketone の生物学的許容値は、作業終了時に尿中 Methyl isobutyl ketone 濃度として 1.7 mg/L である (表 5)。

C-I-4. ACGIH による評価結果

11 物質のうち、1 日 8 時間、1 週 40 時間の時間荷重平均許容濃度 (TWA-TLV) 許容濃度が勧告されているのは、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-4)、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) の 3 物質で、Ethyl acetate (400 ppm) > Butyl acetate (50 ppm) > Methyl isobutyl ketone (20 ppm) である (表 6)。15 分間の短時間曝露限界 (STEL-TLV) が勧告されているのは、Butyl acetate (123-66-4) と Methyl isobutyl ketone (108-10-1) の 2 物質で、Butyl acetate (150 ppm) > Methyl isobutyl ketone (75 ppm) である (表 6)。Methyl isobutyl ketone の許容濃度が最も低いことから、対象とした 8 物質の中で Methyl isobutyl ketone の有害性が最も高いと考えられる。

許容濃度の評価根拠としては、Ethyl acetate (141-78-6)、Butyl acetate (123-66-

4) とともに、上部呼吸器官ならびに眼への刺激性であり、Methyl isobutyl ketone (108-10-1) では上部呼吸器官の刺激性、めまいおよび頭痛である(表6)。

発がん性については Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみ分類されており、評価は A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明) である(表6)。

生物学的曝露指標 (Biological Exposure Indices, BEI) が規定されているのは 8 物質中 Methyl isobutyl ketone (108-10-1) のみであり、作業終了時に尿中 Methyl isobutyl ketone の濃度として 1 mg/L と勧告されている。

C - II. 気道刺激性および皮膚刺激性に関する不足データの捕捉

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

気管及び肺における気道過敏性及び喘息関連遺伝子の発現個体差に関する研究

喘息の発症ならびに気道過敏性の亢進に関与する病態責任分子であることが報告されている ADAM33 (a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33) に関しては、ヒト気管における mRNA の発現レベルに個体差は認められなかったが、肺組織において個体差が認められた(図1)。さらに、今回評価した 8 分子のなかで OXGR1 および MMP9 の発現レベルには、気管および肺組織において顕著な個体差が認められることが判明した(図1)。OXGR1

(oxoglutarate Receptor 1 ; GPR99) は Leukotriene E4 受容体として気管支収縮や気道粘液の分泌に、また、MMP9 (matrix metalloproteinase 9) は気道のリモデリングに関与することが知られている。従って室内環境因子に対する応答性の個体差を説明する要因として、ADAM33、OXGR1 および

MMP9 が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

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

<気道刺激性>

気道刺激性の有害性評価に関する事例を表7 (Dibutyl phthalate)、表8 (Di(2-ethylhexyl) phthalate)、表9 (Diisononyl phthalate)、表10 (Diisodecyl phthalate)、表11 (Mono(2-ethylhexyl) phthalate) に示す。Monoisononyl phthalate、Monobutyl phthalate、および Monoisodecyl phthalate については、今回の調査では有用な情報は得られなかった。

<皮膚刺激性>

皮膚刺激性の有害性評価に関する事例を表12 (Dibutyl phthalate)、表13 (Di(2-ethylhexyl) phthalate)、表14 (Diisononyl phthalate)、表15 (Diisodecyl phthalate) に示す。Mono(2-ethylhexyl) phthalate、Monoisononyl phthalate、Monobutyl phthalate、Monoisodecyl phthalate に関しては、今回の調査では有用な情報は得られなかった。

今回の調査で得られた情報を表16にまとめた。本研究では、国内で出荷されている可塑剤の代表的なフタル酸エステル類の4物質と、それぞれのモノエステル類の4物質を調査対象としたが、モノエステル化合物についての情報は、ほとんど得られなかった。

C - II- 3 フタル酸エステル類及び代替可塑剤の国内流通量に関する情報調査

<国内出荷量>

2011年～2019年における可塑剤の国内出荷量を図2に示す。可塑剤全体の出荷量は年間250千～300千トン程度であり、そのうち、フタル酸エステル類が約8割を占める。それ以外の可塑剤としては、アジピン酸系、

りん酸系、エポキシ系などがある。フタル酸エステル類では、Di(2-ethylhexyl) phthalate、Dibutyl phthalate、Diisononyl phthalate、および Diisodecyl phthalate の4物質が主であるが、そのうち、Di(2-ethylhexyl) phthalate と Diisononyl phthalate がフタル酸エステル類の4~5割を占め、両物質を併せると9割以上となる。Dibutyl phthalate の出荷量は少なく(2019年で678トン)、フタル酸エステル類全体の1%未満しかない。

出荷量の推移を見ると、Di(2-ethylhexyl) phthalate は2014年以降、出荷量は減少傾向にある。一方、Diisononyl phthalate は同年以降、出荷量は上昇傾向にある。

<用途>

フタル酸系可塑剤の用途別出荷量ならびに出荷割合をを表17-1 および17-2 に示す。また、用途の具体例を表18 に示す¹¹⁻¹⁴⁾。

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

物質別に見ると、Di(2-ethylhexyl) phthalate はフィルム、シート、レザー、電線被覆などであり、工業製品に広く使用されている。建材(床材料、壁紙)が半分程度を占め、一般フィルム・シートが2割近くを占める。近年は、塩ビサッシ、自動車内装材への採用が進んでいる。Dibutyl phthalate の用途の4割が塗料・顔料・接着剤である。Diisononyl phthalate は電線用が3~4割を占め、それ以外には、建材(床材料、壁紙)、一般フィルム・シート、塗料・顔料(トナー)・接着剤などに使われている。

<フタル酸エステル類以外の可塑剤>

アジピン酸系

アジピン酸系は、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピルが中心である。耐寒性、低毒性に優れ、塩ビラップフィルム、ストレッチフィルムなどに使用されている^{11,15)}。

エポキシ系

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

その他

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

トリメリット酸エステル：耐熱電線被覆、自動車用合成皮革などに使用されている。

クエン酸エステル：軟質塩ビ玩具への使用が拡大している。

代表的な可塑剤である Di(2-ethylhexyl) phthalate は、国内では室内濃度指針値が強化され、また RoHS 指令、REACH 規制の対象物質でもあり、国内出荷量は減少傾向にある。その一方で、Diisodecyl phthalate は規制を免れており、Di(2-ethylhexyl) phthalate の代替として需要が拡大していると考えられる。また、フタル酸エステル類以外の可塑剤も使用が増えているという情報がある。

D. 結論

本研究では室内環境中から経気道・経皮的に曝露される化学物質の毒性情報を収集することを目的とする。本年度は、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質について、毒性情報を収集し、昨年報告した情報を更新した。情報源として、我が国のGHS分類情報(JP-GHS)、日本産業衛生学会が勧告している許容濃度等の勧告(2020年度)およびアメリカ合衆国産業衛生専門官会議(American Conference of Governmental Industrial Hygienists: ACGIH)が公表してい

る化学物質の許容濃度値（Threshold Limit Values 2021）と生物学的モニタリングの指標（Biological Exposure Indices 2021）を用いた。健康有害性の分類結果、許容濃度および発がん性の分類結果から判断すると、なかでも 2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）、Methyl isobutyl ketone（108-10-1）の有害性が高いことが示唆された。

不足データの補完として、シックハウス症候群の特徴の一つであるヒト個体差の要因をあきらかにする目的で、気道刺激性及び喘息に關与する生体内の 8 分子について、気管及び肺における発現個体差を mRNA レベルで評価した。その結果、発現個体差の大きさから、化学物質に対する感受性の個体差を説明する要因として、気管および肺組織における ADAM33、OXGR1 および MMP9 が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

さらに、可塑剤に関する国内流通量について調査した結果、国内外で規制が強化されている Di(2-ethylhexyl) phthalate の国内出荷量は減少傾向にあり、その一方で規制を免れている Diisononyl phthalate は Di(2-ethylhexyl) phthalate の代替として需要が拡大している。また、フタル酸エステル類以外の可塑剤も使用が増加しており、それら物質の健康影響評価を実施していく必要がある。

E. 参考文献

1. 第 20 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成 28 年 10 月 26 日開催）資料 1-1；室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質の初期暴露評価・初期リスク評価の結果について <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000141170.html>
2. GHS (Rev.8) (2019), <https://unece.org/ghs-rev8-2019>
3. 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) 改訂 8 版国際連合ニューヨーク ジュネーブ、2019 仮訳附属書 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/ghs_text_8th/GHS_rev8_jp_document.pdf
4. 政府向け GHS 分類ガイダンス (令和元年度改訂版 (Ver.2.0)) 令和 2 年 3 月 GHS 関係省庁等連絡会議 (厚生労働省、経済産業省、環境省、消費者庁、消防庁、農林水産省、国土交通省、外務省、国際連合 GHS 専門家小委員会委員、国際連合 TDG 専門家小委員会委員、独立行政法人製品評価技術基盤機構、日本化学工業協会、OECD タスクフォース委員) https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/GHS_guidance_rev_2020/GHS_classification_guidance_for_government_2020.pdf
5. 事業者向け GHS 分類ガイダンス (令和元年度改訂版 (Ver.2.0)) 令和 2 年 3 月 経 済 産 業 省 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/GHS_guidance_rev_2020/GHS_classification_guidance_for_enterprise_2020.pdf
6. 許容濃度等の勧告 (2020 年度), 2020 年 5 月 25 日, 日本産業衛生学会, 産業衛生学会誌, 資料 2020: 62 (5) : 198-230
7. 2021 TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values (TLVs®) and Biological Exposure Indices (BEIs®), ISBN: 978-1-607261-45-2
8. 2021 年度版 新化学インデックス, 化学工業日報社, 2020 年 8 月 25 日, ISBN978-4-87326-723-4
9. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
10. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リ

- スク研究事業「家庭用品から放散される揮発性有機化合物の気道刺激性及び感受性を指標とするリスク評価 (H22- 化学 - 一般 - 002)」研究代表者 香川聡子, 平成 22 年度~24 年度 総合研究報告書
11. シーエムシー出版「内外化学品資料 D ファイル(有機中間体)」
 12. 可塑剤工業会「可塑剤 50 年史—安全性追求の歩み—」(2007 年)
http://www.kasozai.gr.jp/wordpress/wp-content/uploads/2018/05/kaso_50.pdf
 13. 塩化ビニル環境対策協議会・塩ビ工業・環境協会「塩ビ製品カタログ Ver.2」
https://www.vec.gr.jp/lib/pdf/products_catalog2.pdf
 14. 独立行政法人・製品評価技術基盤機構「フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 中間報告書・要約 (フタル酸ビス(2-エチルヘキシル))」(2003 年 5 月)
<https://www.nite.go.jp/data/000010069.pdf>
 15. 柳瀬広美、森野和貴「事業者団体等からのヒアリング 可塑剤工業会より」(第 5 回食品用器具及び容器包装の規制に関する検討会) (2017 年 1 月 17 日)
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000148824.pdf>
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
- 1) Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. *Int J Hyg Environ Health*. 225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).
 - 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 50, 906-912 (2020).
 - 3) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.*, 13, 1-5 (2020).
- 学会発表
- 1) 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
 - 2) 森葉子, 永井萌子, 大河原晋, 磯部隆史, 青木明, 岡本誉士典, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月
 - 3) 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020 年 9 月
 - 4) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の

Ca²⁺およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020年9月

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

2021年3月

著書

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

表 1 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質

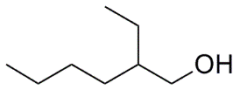
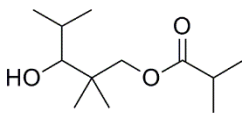
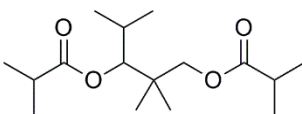
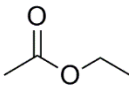
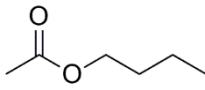
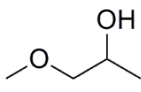
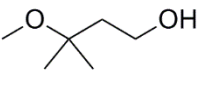
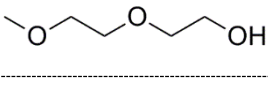
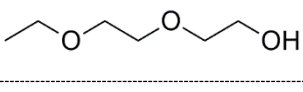
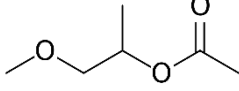
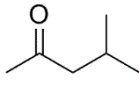
Chemicals	CAS No.	構造式
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	
Ethyl acetate	141-78-6	
Butyl acetate	123-86-4	
Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	
3-methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	
Diethylene glycol methyl ether	111-77-3	
Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0	
Propylene glycol monomethyl ether acetate	108-65-6	
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	

表2 可塑剤類調査対象物質一覧

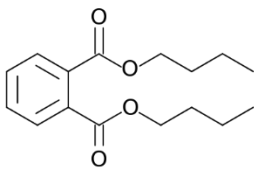
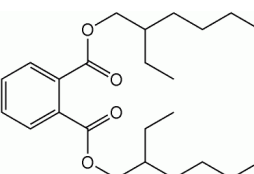
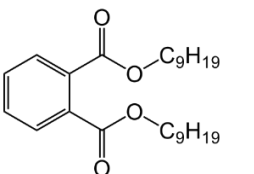
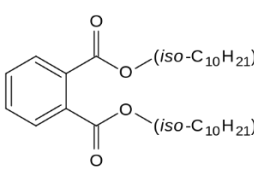
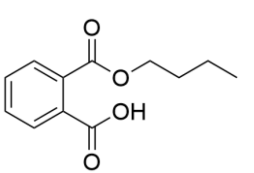
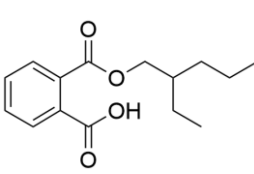
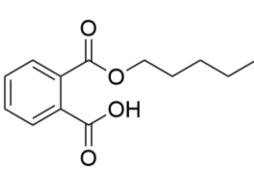
Chemicals	CAS No.	構造式
可塑剤		
Dibutyl phthalate (DBP)	84-74-2	
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	117-81-7	
Diisononyl phthalate (DINP)	68515-48-0 28553-12-0	
Diisodecyl phthalate (DIDP)	26761-40-0	
モノエステル		
Monobutyl phthalate	131-70-4	
Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	4376-20-9	
Monoisononyl phthalate	106610-61-1	

表3 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質に関する用途情報

Chemicals	CAS No.	物質名称	用途*
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	2-エチル-1-ヘキサノール	可塑剤・潤滑油・界面活性剤原料, 溶剤
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート	溶剤, 可塑剤, ラテックス・塗料・接着剤の造膜助剤
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート	塩化ビニル系可塑剤
Ethyl acetate	141-78-6	酢酸エチル	塗料, インク, 接着剤溶剤, 医薬反応・抽出溶媒, 有機合成原料
Butyl acetate	123-86-4	酢酸ブチル	硝酸繊維素原料, 各種溶剤, 医薬抽出剤, 果実エッセンス, 香料
Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	プロピレングリコールモノメチルエーテル	溶剤, レジスト溶剤, 電子材料洗浄剤
3-Methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール	塗料, インキ, シンナー, 染料, 洗浄剤, 可塑剤
Diethylene glycol methyl ether	111-77-3	ジエチレングリコールモノメチルエーテル	各種樹脂溶剤, 塗料溶剤, ブレーキ液
Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0	エチルジグリコール	ブレーキオイル, 各種樹脂溶剤, 可塑剤原料
Propylene glycol monomethyl ether acetate	108-65-6	プロピレングリコールモノメチルエーテルアセタート	溶剤
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	メチルイソブチルケトン	硝酸セルロースおよび合成樹脂, 溶剤

*2021年度版 新化学インデックス, 化学工業日報社

表 4-1 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果

Chemicals	CAS No.	GHS 分類結果 (2021 年 3 月現在)			
		分類年度 最新	皮膚腐食性 ／刺激性	眼に対する重 篤な損傷性／ 眼刺激性	呼吸器感作性
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	平成 25 年度	区分 2	区分 2A	分類できない
2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	平成 29 年度	区分外	区分 2B	分類できない
2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	平成 29 年度	区分外	区分外	分類できない
Ethyl acetate	141-78-6	平成 21 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Butyl acetate	123-86-4	平成 26 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether	107-98-2	平成 25 年度	区分外	区分 2B	分類できない
3-Methoxy-3- methylbutanol	56539-66-3	平成 24 年度	区分外	区分 2A	分類できない
Diethylene glycol methyl ether	111-77-3	平成 20 年度	区分外	区分外	分類できない

表 4-1 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果（続き）

Chemicals	CAS No.	GHS 分類結果（2020 年 2 月現在）			
		分類年度 最新	皮膚腐食性 ／刺激性	眼に対する重 篤な損傷性／ 眼刺激性	呼吸器感作性
Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0	平成 30 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether acetate	108-65-6	平成 21 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	平成 27 年度	区分外	区分 2B	分類できない

表 4-2 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果

Chemicals	GHS 分類結果 (2021 年 3 月現在)			
	皮膚感作性	特定標的臓器毒性 (単回暴露)	特定標的臓器毒性 (反復暴露)	誤えん有害性
2-Ethyl-1-hexanol	分類できない	区分 2 (呼吸器)、区分 3 (麻酔作用)	分類できない	分類できない
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
Ethyl acetate	区分外	区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	分類できない	分類できない
Butyl acetate	分類できない	区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	分類できない	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether	分類できない	区分 3 (麻酔作用)	区分外	分類できない
3-Methoxy-3-methylbutanol	区分外	分類できない	分類できない	分類できない
Diethylene glycol methyl ether	区分外	区分 3 (麻酔作用)	分類できない	分類できない

表 4-2 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果 (続き)

Chemicals	GHS 分類結果 (2020 年 2 月現在)			
	皮膚感作性	特定標的臓器 毒性 (単回暴露)	特定標的臓器毒 性 (反復暴露)	誤えん有害性
Diethylene glycol ethyl ether	分類できない	-	分類できない	分類できない
Propylene glycol monomethyl ether acetate	区分外-	区分 3 (麻酔作用、 気道刺激性)	分類できない	分類できない
Methyl isobutyl ketone	分類できない	区分 3 (気道刺激 性、麻酔作 用)	区分 1 (中枢神 経系)	分類できない

表5 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質に関する産業衛生学会による許容濃度等の勧告 2020年度

Chemicals	許容濃度等の勧告（産業衛生学会） 2020年度								
	提案 年度	許容濃度		経皮 吸収	発がん 性分類	感作性分類		生殖 毒性 分類	生物学的 許容値
		ppm	mg/m ³			気道	皮膚		
2-Ethyl-1-hexanol	2016	1	5.3					3	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ethyl acetate	1995	200	720	-	-	-	-	-	-
Butyl acetate	1994	100	475	-	-	-	-	-	-
Propylene glycol monomethyl ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-Methoxy-3-methylbutanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene glycol methyl ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene glycol ethyl ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylene glycol monomethyl ether acetate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methyl isobutyl ketone	1984	50	200	-	2B	-	-	-	1.7 mg/L*

*作業終了時に尿中メチルイソブチルケトンの濃度として

表 6 初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) による許容限界値等の勧告 2021

Chemicals	許容限界値と生物学的曝露指標 2021 (ACGIH)				
	Documentation date	TWA-TLV ¹⁾	STEL-TLV ²⁾	Notations	TLV Basis
2-Ethyl-1-hexanol	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentane diol monoisobutyrate	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentane diol diisobutyrate	-	-	-	-	-
Ethyl acetate	1979	400 ppm	-	-	URT & eye irr ³⁾
Butyl acetate	2015	50 ppm	150 ppm	-	Eye & URT irr
Propylene glycol monomethyl ether	-	-	-	-	-
3-Methoxy-3-methylbutanol	-	-	-	-	-
Diethylene glycol methyl ether	-	-	-	-	-
Diethylene glycol ethyl ether	-	-	-	-	-
Propylene glycol monomethyl ether acetate	-	-	-	-	-
Methyl isobutyl ketone	2009	20 ppm	75 ppm	A3 ⁴⁾ ;BEI ⁵⁾	URT irr; dizziness; headache

¹⁾ TWA-TLV : Time-Weighted Average - Threshold Limit Value : 1 日 8 時間、1 週 40 時間の時間加重平均許容限界値

²⁾ STEL-TLV : Short Term Exposure Limite - Threshold Limit Value : 15 分間の短時間曝露限界値

³⁾ URT & eye irr : Upper Respiratory Tract irritation & eye irritation : 上部呼吸器官&眼への刺激性

⁴⁾ A3 : 発がん性分類 A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明)

⁵⁾ BEI : Biological Exposure Indices 生物学的曝露指標, 作業終了時に尿中メチルイソブチルケトンの濃度として 1.0 mg/L

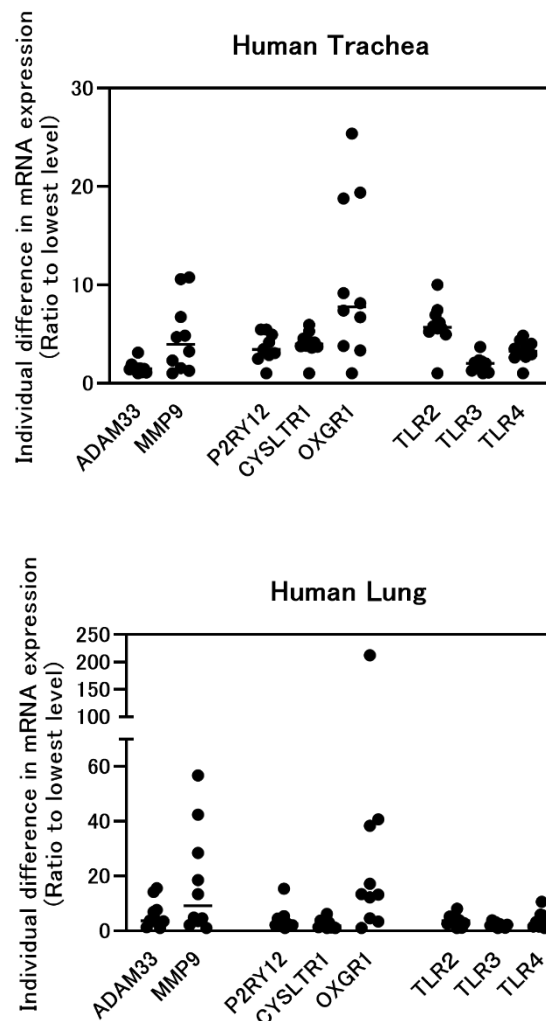


図1 ヒト気管及び肺組織における気道過敏性関連遺伝子の発現個体差

ADAM33:**a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33**(involved in remodelling of airway muscle layers that occurs in severe chronic asthma)

MMP9: **matrix metalloproteinase 9 / 92 kDa gelatinase** (involved in extracellular matrix remodeling)

P2RY12: **purinergic receptor P2Y12**(involved in LTE4-induced airway inflammation)

CYSLTR1:**cysteinyl leukotriene receptor 1**(involved in mediating bronchoconstriction)

OXGR1: **oxoglutarate Receptor 1/GPR99** high-affinity receptor for LTE4(expressed in respiratory epithelial cells, involved in mucin release and submucosal swelling)

TLR2:**toll-like receptor 2**(involved in protection against allergies and allergic asthma)

TLR3:**toll-like receptor 3**(involved in airway inflammation and remodeling in asthma)

TLR4:**toll-like receptor 4**(involved in remodeling in asthma)

表 7 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Dibutyl phthalate (DBP)、CAS 84-74-2]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2004	2004	2004	2004
評価に使われた研究	BIBRA 1987 BUA 1987	BIBRA 1987 BUA 1987	Gamer ら 2000	Gamer ら 2000
動物種	ネコ	マウス	ラット(Wistar)	ラット(Wistar)
ばく露状況	1 mg/L 5.5 時間ばく露	0.25 mg/L 2 時間曝露	液体エアロゾル 509 mg/m ³ (約 0.5 mg/L) 1 日 6 時間、週 5 日で 4 週間、28 日間吸入 頭部-鼻部吸入ばく露	液体エアロゾル 1.18 mg/m ³ (約 0.001 mg/L) 以上 1 日 6 時間、週 5 日で 4 週間、28 日間吸入 頭部-鼻部吸入ばく露
エンドポイント	鼻粘膜刺激	鼻粘膜刺激	鼻吻部に赤色痂皮形成	鼻腔・喉頭に病理組織学的な影響(粘液細胞の過形成) 炎症徴候なし
評価結果	分類を行う必要はない	(同左)	(同左)	(同左)
備考	—	—	—	—
出典	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract	出典 1(p.71) 4.1.2.3.3 Irritation of respiratory tract

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 with addendum 2004 (2004)
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V29-j.pdf>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.11 フタル酸ジ-n-ブチル(2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/270riskdoc.pdf

表 7 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Dibutyl phthalate (DBP)、CAS 84-74-2] (続き)

番号	5
評価機関等	NEDO, CERl, NITE
評価年	2005
評価に使われた研究	ACGIH 2001
動物種	マウス
ばく露状況	気中濃度 21.6ppm 全身暴露 単回 2 時間
エンドポイント	眼及び上気道に強い刺激性
評価結果	—
備考	「蒸気は気道に強い刺激性を有し、吸入により死亡することがある」と記載あり(p.46)
出典	出典 2(p.26) 8.3.2 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 with addendum 2004 (2004)
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V29-j.pdf>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.11 フタル酸ジ-n-ブチル(2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/270riskdoc.pdf

表 8 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)、CAS 117-81-7]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	NEDO, CERI, NITE	環境省	厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会
評価年	2008	2005	2002	2013
評価に使われた研究	Hüls 1981	—	—	(番号 1 のデータ)
動物種	ラット	—	—	—
ばく露状況	3.39、6.82、10.62 mg/Lに4 時間ばく露	—	—	—
エンドポイント	肺に暗赤色の病巣・斑	—	—	—
評価結果	分類できない	「調査した範囲内ではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する報告はない」とされている	「本物質は眼や皮膚、気道を刺激する」と記されている	気道への刺激性は評価できていない 肺障害を引き起こすことが示唆される
備考	—	—	—	—
出典	出典 1(p.340) 4.1.2.3.1 Studies in animals	出典 2(p.28) 8.3.2 刺激性及び腐食性	出典 3(p.366) 3.健康リスクの初期評価	出典 4(p.2) 2 有害性評価の結果 (2) 発がん性以外の有害性 出典 5(p.13) 4.健康影響 (1)実験動物に対する毒性 イ 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7, 2nd Priority List, Volume 80 (2008)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.7 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/272riskdoc.pdf
- 3) 環境省, 化学物質の環境リスク評価第 1 巻/化学物質の環境リスク初期評価(平成 9～12 年度)結果 [29]フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(平成 14)
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/29.pdf>
- 4) 厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会, 初期リスク評価書 No.68(初期) フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)(2013)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r98520000037602.pdf>
- 5) 同 別添2 有害性評価書(2013)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r9852000003760g.pdf>

表 9 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Diisononyl phthalate (DINP)、CAS 68515-48-0、28553-12-0]

番号	1
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003
評価に使われた研究	—
動物種	—
ばく露状況	—
エンドポイント	軽度の影響(透明鼻汁)または無影響 異なるばく露経路で非反応性を示す
評価結果	DINP は呼吸器刺激を誘発しないと推定
備考	—
出典	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-“isononyl” phthalate (DINP) CAS Nos: 68515-48-0, 28553-12-0, 2nd Priority List, Volume 35 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/83a55967-64a9-43cd-a0fa-d3f2d3c4938d>

表 10 【気道刺激性】有害性評価の事例 Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0]

番号	1
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003
評価に使われた研究	—
動物種	—
ばく露状況	—
エンドポイント	—
評価結果	通常の使用条件下では、呼吸器刺激を誘発しない
備考	動物での急性吸入ばく露後に上気道刺激の兆候は報告されておらず、ヒトでの影響も報告されていない
出典	出典 1 (p.142) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) CAS Nos 68515-49-1, 26761-40-0, 2nd Priority List, Volume 36 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/190cf4c4-b597-4534-9b71-f79fce55050b>

表 11 【気道刺激性】有害性評価の事例 [Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)、CAS 4376-20-9]

今回の調査では、本物質については有害性評価の事例は見つからなかったが、有害性に関する論文があったため、その内容を記す。

番号	1
研究機関等	デンマーク化学作業環境局、国立労働衛生研究所
発表年	2004
動物種	マウス(BALB/c)
ばく露状況	0.3～43.6 mg/m ³ に曝露
エンドポイント	上気道刺激作用を示さない
評価結果	NOEL:0.3 mg/m ³
備考	—
出典	出典 1

出典

- 1) S Thor Larsen 1, J Stilund Hansen, M Hammer, Y Alarie, G Damgård Nielsen, Effects of mono-2-ethylhexyl phthalate on the respiratory tract in BALB/c mice, Human & Experimental Toxicology, Nov;23(11):537 (2004)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625780/>

表 12 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Dibutyl phthalate (DBP)、CAS 84-74-2]

番号	1	2	3
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	NEDO, CERI, NITE
評価年	2003	2004	2005
評価に使われた研究	Lehman, 1955	BASF 1990a	BASF 1990
動物種	ウサギ(系統不明)	ウサギ	ウサギ
ばく露状況	経皮投与 90日間 (現行の標準法ではない)	原液投与 (OECD TG404)	原液投与 0.5 mL 背部皮膚に半閉塞適用(単 回 4 時間) (OECD TG404)
エンドポイント	軽度の皮膚刺激 軽度の皮膚炎	24 時間後にごく軽度の紅斑 48 時間後に紅斑消失	24 時間後に軽度の発赤 48 時間後に軽減
評価結果	—	—	—
備考	—	皮膚刺激性を引き起こさないと考えられた	—
出典	出典 1(p.70) 4.1.2.3.1 Skin irritation	出典 2(p.70) 4.1.2.3.1 Skin irritation	出典 3(p.26) 8.3.2 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/04f79b21-0b6d-4e67-91b9-0a70d4ea7500>
- 2) European Union Risk Assessment Report, dibutyl phthalate CAS No: 84-74-2, 1st Priority List, Volume 29 with addendum 2004 (2004)
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V29-j.pdf>
- 3) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.11 フタル酸ジ-n-ブチル(2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/270riskdoc.pdf

表 13 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)、CAS 117-81-7]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	NEDO, CERI, NITE
評価年	2008	2008	2008	2005
評価に使われた研究	BASF 1986	Hüls 1987	Hüls 1981	—
動物種	ウサギ(White Vienna)	ウサギ (Little White Russian)	ウサギ (New Zealand White)	—
ばく露状況	2.5 cm のガーゼパッチを 4 時間貼付 (OECD TG404)	6 cm ² に 4 時間貼付 (OECD TG404)	無傷および擦過皮膚にパッチを 24 時間貼付 (GLP の原則および米国食品医薬品局 (FDA) の推奨方法に準拠)	—
エンドポイント	紅斑・浮腫なし	1 時間後、非常に軽微な紅斑、非常に軽微な浮腫 24 時間後、明確な紅斑 48 時間後、非常に軽微な紅斑 72 時間後、皮膚の乾燥 6 日後、皮膚表面が鱗状	24 時間後、軽度から中等度の反応 72 時間後、反応は見られない	—
評価結果	—	—	—	「調査した範囲内ではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する報告はない」とされている
備考	—	—	—	—
出典	出典 1(p.338) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.338) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.338) 4.1.2.3 Irritation	出典 2(p.28) 8.3.2 刺激性及び腐食性

表 13 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)、CAS 117-81-7] (続き)

番号	5	6
評価機関等	環境省	厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会
評価年	2002	2013
評価に使われた研究	—	(番号 1 のデータ) (GLP のガイドラインと原則に準拠)
動物種	—	—
ばく露状況	—	—
エンドポイント	—	—
評価結果	「本物質は眼や皮膚、気道を刺激する」と記されている	わずかな刺激性あり EU 基準で分類するのに十分なほど強いものではない
備考	—	—
出典	出典 3 (p.366) 3.健康リスクの初期評価	出典 4 (p.2) 2 有害性評価の結果 (2) 発がん性以外の有害性 出典 5 (p.13) 4.健康影響 (1) 実験動物に対する毒性 イ 刺激性及び腐食性

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7, 2nd Priority List, Volume 80 (2008)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.7 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (2005)
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/272riskdoc.pdf
- 3) 環境省, 化学物質の環境リスク評価第 1 巻/化学物質の環境リスク初期評価(平成 9~12 年度)結果 [29]フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(平成 14)
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/29.pdf>
- 4) 厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会, 初期リスク評価書 No.68(初期) フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) (2013)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r98520000037602.pdf>
- 5) 同 別添 2 有害性評価書(2013)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000375tx-att/2r9852000003760g.pdf>

表 14 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisononyl phthalate (DINP)、CAS 68515-48-0、28553-12-0]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003	2003
評価に使われた研究	Exxon Biomedical Sciences 1996	BASF 1981	Huls 1985	Hill Top Research 1995
動物種	ウサギ (New Zealand white)	ウサギ (White Vienna)	ウサギ (white Russian (Chbb-SPF))	ヒト
ばく露状況	剃毛した無傷の皮膚に無希 釈(0.5 cc)で4時間半閉塞塗 布 (OECD TG404)	無傷または擦過皮膚に原液 (0.5 cc)で24時間閉塞 (ドレイズ試験)	剃毛した背部皮膚に原液投 与 ポリエチレンフィルムで覆わ れた保護ガーゼパッド 4時間の曝露後、保護包帯 を外し、温水洗浄 (OECD TG404)	背部の傍脊柱領域に閉塞パ ッチを貼付 原液(0.2 cc) 24時間ばく露
エンドポイント	軽度刺激性 ごく軽度の紅斑(スコア 1)	48、72 時間後、正常皮膚・ 擦過皮膚に軽度の紅斑 48 時間後、軽度の浮腫	刺激性なし 平均紅斑スコア 0.39 (最大値 4.0) 平均浮腫スコア 0.06 (最大値 4.0)	反応は認められない
評価結果	DINP は非常に軽度の皮膚 刺激性物質と考えられ、影響 は短時間で可逆的	(同左)	(同左)	(同左)
備考	使用された物質: MRD-95- 389 (CAS 68515-48-0)	使用された物質: Palatinol CE 5250 (CAS 28553-12-0, DINP2)	使用された物質: Vestinol 9 (CAS 28553-12-0, DINP2)	使用された物質: MRD 95- 140 (CAS 68515-48-0)
出典	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation	出典 1(p.70) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-“isononyl” phthalate (DINP) CAS Nos: 68515-48-0, 28553-12-0, 2nd Priority List, Volume 35 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/83a55967-64a9-43cd-a0fa-d3f2d3c4938d>

表 15 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0]

番号	1	2	3	4
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003	2003
評価に使われた研究	Exxon Biomedical Sciences 1996	BASF 1986	Inveresk Research International 1981	BASF 1979
動物種	ウサギ	ウサギ	ウサギ	ウサギ
ばく露状況	0.5 mL 4 時間暴露 パッチを半閉塞包帯で皮膚 に接触 (GLP 手順)	半閉塞包帯(約 0.5 ml の試 験液を吸収) 4 時間暴露 (OECD TG404)	無傷皮膚・擦過皮膚に閉塞 包帯 24 時間ばく露 (FDA 推奨の方法)	背部皮膚に閉塞包帯 5 分間、2 時間ばく露
エンドポイント	パッチ除去 60 分後、ごく軽 度の紅斑 24、48、72 時間後、他の刺 激徴候は認められない	24、48 時間後、ごく軽度の 紅斑	< 無傷皮膚の場合 > 24 時間後、刺激性は認めら れない < 擦過皮膚の場合 > 24 時間後、非常に軽度の反 応 72 時間後、反応を示す部位 あり	< 5 分間ばく露の場合 > 24、48 時間後、非常に軽度 の紅斑 < 2 時間ばく露の場合 > 24、48 時間後、非常に軽度 の紅斑
評価結果	落屑を伴う刺激性の可逆的 影響がないか中程度	(同左)	(同左)	(同左)
備考	使用物質: 不明	使用物質: Palatinol Z	使用物質: Vestinol DZ	使用物質: Palatinol Z stab. (DIDP + 0.5-1% bisphenol A)
出典	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation

表 15 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0] (続き)

番号	5	6	7	8
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003	2003
評価に使われた研究	BASF 1979	Smyth ら 1962	Lawrence ら 1973	—
動物種	ウサギ	ウサギ	マウス	モルモット
ばく露状況	原液 0.5 mL 無傷皮膚・擦過皮膚に閉塞 包帯 24 時間ばく露	24 時間曝露	—	—
エンドポイント	24 時間後、無傷および瘢痕 化した皮膚に明らかな発赤、 無傷の皮膚に浮腫	腹部に刺激性は認められな い	腹腔内経路では刺激の徴候 が認められない	一貫性がなく、紅斑が認めら れないものから明確なものま で様々
評価結果	落屑を伴う刺激性の可逆的 影響がないか、中程度	(同左)	(同左)	(同左)
備考	使用物質: DIDP	使用物質: DIDP (混合異性 体)	使用物質: DIDP	使用物質: DIDP
出典	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.141) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.142) 4.1.2.3 Irritation

表 15 【皮膚刺激性】有害性評価の事例 [Diisodecyl phthalate (DIDP)、CAS 26761-40-0] (続き)

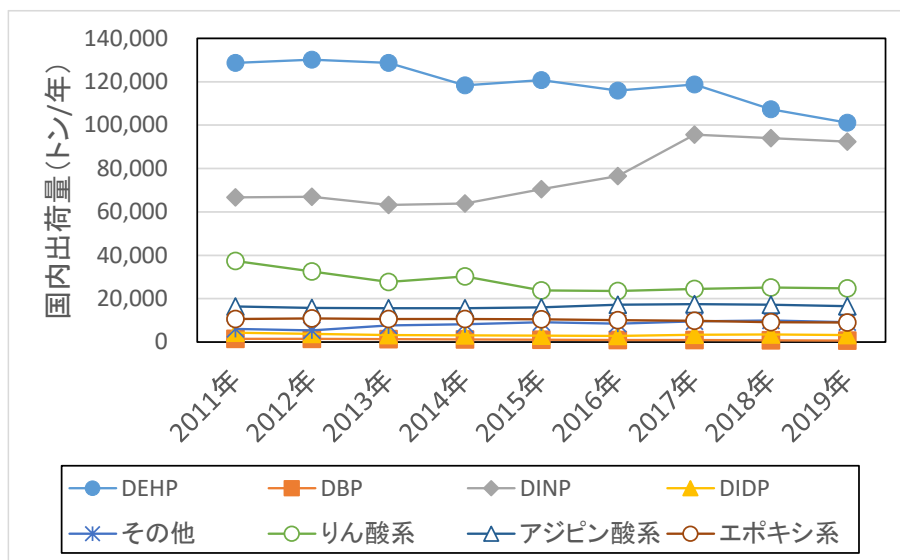
番号	9	10	11
評価機関等	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre	欧州委員会 Joint Research Centre
評価年	2003	2003	2003
評価に使われた研究	Hill Top Research 1995	フィンランド労働衛生研究所 Kanerva ら 1996	Hill Top Research 1995
動物種	ヒト	—	ヒト
ばく露状況	原液 0.2 mL を 24 時間単回 塗布(閉塞パッチ)	ワセリン中 5%(w/w)の DIDP パッチテスト	反復刺激パッチテスト (修正ドレイズ法)
エンドポイント	パッチ除去 30 分後・24 時間 後、刺激の徴候は認められ ない	刺激反応を示す	刺激の徴候なし
評価結果	刺激性の徴候はない	(同左)	(同左)
備考	使用物質:DIDP	使用物質:DIDP	—
出典	出典 1 (p.143) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.143) 4.1.2.3 Irritation	出典 1 (p.143) 4.1.2.3 Irritation

出典

- 1) European Union Risk Assessment Report, 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) CAS Nos 68515-49-1, 26761-40-0, 2nd Priority List, Volume 36 (2003)
<https://echa.europa.eu/documents/10162/190cf4c4-b597-4534-9b71-f79fce55050b>

表 16 皮膚刺激性、気道刺激性についての調査結果のまとめ

物質	皮膚刺激性		気道刺激性	
	動物種	エンドポイント情報	動物種	エンドポイント情報
可塑剤				
Dibutyl phthalate (DBP)	ウサギ	軽度の刺激性ありという情報もあるが、皮膚刺激性は起こさないという情報あり。	ネコ、マウス、ラット	鼻粘膜刺激、痂皮形成、病理組織学的な影響。上気道に強い刺激性。
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	ウサギ	わずかな刺激性ありとされている。	ラット	評価はできていない。
Diisononyl phthalate (DINP)	ウサギ	非常に軽度の刺激性ありとされている。	(不明)	情報は少ないが、軽度の影響または無影響という情報あり。呼吸器刺激を誘発しないと推定されている。
	ヒト	情報は少ないが、反応は認められないという情報あり。		
Diisodecyl phthalate (DIDP)	ウサギ	ごく軽度の紅斑というケースが多い。可逆的影響がないか中程度とされている。	(不明)	通常の使用条件下では、呼吸器刺激を誘発しないとされる。
	ヒト	情報は少なく、刺激反応を示すというケースと、刺激性の徴候はないとするケースあり。	(不明)	通常の使用条件下では、呼吸器刺激を誘発しないとされる。
モノエステル類				
Monobutyl phthalate	—	—	—	—
Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	—	—	マウス	情報は少ないが、上気道刺激作用を示さないという研究結果あり。
Monoisononyl phthalate	—	—	—	—
Monoisodecyl phthalate	—	—	—	—



品目	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	
フタル酸系	DEHP	128,772	130,251	128,703	118,371	120,808	115,936	118,701	107,297	101,194
	DBP	1,531	1,453	1,319	1,171	1,059	995	911	763	678
	DINP	66,772	66,989	63,204	63,845	70,543	76,581	95,585	94,012	92,362
	DIDP	4,316	3,790	3,269	3,079	2,982	2,804	3,342	3,516	3,211
	その他	6,069	5,440	7,672	8,164	9,211	8,537	9,597	9,945	9,102
リン酸系	37,378	32,609	27,718	30,286	23,751	23,472	24,504	25,087	24,795	
アジピン酸系	16,451	15,782	15,616	15,548	15,990	17,266	17,531	17,237	16,561	
エポキシ系	10,669	10,848	10,593	10,603	10,464	10,054	9,831	9,119	9,020	

DEHP: Di(2-ethylhexyl) phthalate, DBP: Dibutyl phthalate
 DINP : Diisononyl phthalate, DIDP: Diisodecyl phthalate

図 2 可塑剤品目別の国内出荷量

出典

- 1) 可塑剤工業会, 生産・出荷・在庫統計表
<http://www.kasozai.gr.jp/data/toukei/>
- 2) 経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編
https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html#menu5

表 17-1 フタル酸系可塑剤の用途別出荷量（2016年）[単位：トン]

	用途分類	DEHP	DINP	DBP	DIDP	その他	計
①	一般フィルム・シート	17,300	9,616	106	759	2,094	29,875
②	農業用フィルム	6,583	413	0	0	0	6,996
③	レザー	1,250	663	0	96	0	2,009
④	コンパウンド(電線用)	7,543	15,376	0	867	1,932	25,718
⑤	コンパウンド(一般用)	10,352	8,617	25	203	290	19,487
⑥	車両用アンダーコートシーリング	44	11,712	0	15	0	11,771
⑦	電線被覆	10,512	10,915	0	376	255	22,058
⑧	ホース・ガスカート	3,943	781	33	125	64	4,946
⑨	壁紙	18,994	4,638	0	0	0	23,632
⑩	床材料	30,810	2,029	0	0	40	32,879
⑪	塗料・顔料・接着剤	2,955	9,515	440	169	102	13,181
⑫	履き物	1,549	5	3	0	0	1,557
⑬	その他	4,118	2,300	399	201	3,767	10,785
	計	115,952	76,581	1,006	2,814	8,544	204,897

出典：シーエムシー出版「内外化学品資料[2017年度版] Dファイル(有機中間体)」(2018年)

表 17-2 フタル酸系可塑剤の用途別出荷割合（2016年）

	用途分類	DEHP	DINP	DBP	DIDP	その他
①	一般フィルム・シート	15%	13%	11%	27%	25%
②	農業用フィルム	6%	1%	0%	0%	0%
③	レザー	1%	1%	0%	3%	0%
④	コンパウンド(電線用)	7%	20%	0%	31%	23%
⑤	コンパウンド(一般用)	9%	11%	2%	7%	3%
⑥	車両用アンダーコートシーリング	0%	15%	0%	1%	0%
⑦	電線被覆	9%	14%	0%	13%	3%
⑧	ホース・ガスカート	3%	1%	3%	4%	1%
⑨	壁紙	16%	6%	0%	0%	0%
⑩	床材料	27%	3%	0%	0%	0%
⑪	塗料・顔料・接着剤	3%	12%	44%	6%	1%
⑫	履き物	1%	0%	0%	0%	0%
⑬	その他	4%	3%	40%	7%	44%

出典：表 17-1 を元に算出

DEHP: Di(2-ethylhexyl) phthalate, DBP: Dibutyl phthalate
 DINP : Diisononyl phthalate, DIDP: Diisodecyl phthalate

表 18 フタル酸エステル類の主用途の具体例

用途	具体例
建材	壁紙、床材(塩ビタイル、長尺シート、クッションフロアー、タイルカーペット)などの建物の内装品。
電線被覆	塩ビを使った被覆。室内では家電製品など。
一般用フィルム・シート	衣料品・雑貨品・文房具などの包装材、書籍・雑誌の表装材、電気器具・機械類のカバーなど。また、レインコート・雨傘・ショッピングバッグ・浮き輪・ビーチボールなど。
塗料・顔料・接着剤	塗膜形成・柔軟性向上用途。