

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
総合研究報告書

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

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、暫定指針値提案中1物質に関して、有害性情報を網羅的に収集し、今後のリスク評価や既存の指針値の見直しにおいて鍵となる重要なハザード情報をとりまとめることを目的としている。ハザード情報の収集においては、短時間曝露による急性影響と長期間曝露による慢性影響の2項目を調査する。

本研究で得られた成果は、シックハウス（室内空気汚染）問題に対する施策の立案に寄与するものである。

B. 研究方法

B.1 国際的な規制動向の調査

国際機関や国内外の室内環境規制に関する報告書、関連学会の資料、関連論文をインターネットおよび文献データベースで調査した。近年、主だった活動が見受けられた世界保健機関本部（WHO 本部）、世界保健機関欧州地域事務局（WHO 欧州）、ドイツ、フランス、カナダを主な調査対象国とした。また、国際シンポジウムや国際ワークショップに参加し、国際的な動向や諸外国の動向に関する情報収集や情報交換を行った。

B.2 ハザード情報

室内環境化学物質に関して、刺激性や感作性、一般毒性、神経毒性、免疫毒性、生殖発生毒性、発がん性等に関する有害性情報およびこれらの有害性に関する量反応関係に関する科学的知見が記載された国際機関や諸外国の評価文書等を網羅的に収集するとともに、PubmedやTOXLINE等のデータベース検索を行い、各物質の有害性情報をとりまとめた。特に、各物質の評価値の導出に必要なエンドポイント及びNOELやLOAEL等の情報収集を行った。

平成30年度から令和2年度の3年間において有害性データを収集した物質は、以下の通りであった。

平成30年度（8物質）

新規5物質

- ・Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME) (CAS 107-98-2) (プロピレングリコールモノメチルエーテル)
- ・Propylene Glycol Monomethyl Ether

Acetate (PGMEA) (CAS 108-65-6)、(プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート)

・3-Methoxy-3-methylbutanol (MMB) (CAS 56539-66-3) (3-メトキシ-3-メチルブタノール)

・Diethylene Glycol Monomethyl Ether (DGME) (CAS 111-77-3) (ジエチレングリコールモノメチルエーテル)

・Diethylene Glycol Monoethyl Ether (DGEE) (CAS 111-90-0) (ジエチレングリコールモノエチルエーテル)

既存指針値 3 物質

・エチルベンゼン (CAS 100-41-4)

・スチレン (CAS 100-42-5)

・パラジクロロベンゼン (CAS 106-46-7)

令和元年度 (8 物質)

新規 3 物質

・酢酸エチル (CAS 141-78-6)

・酢酸ブチル (CAS 123-86-4)

・メチルイソブチルケトン (CAS 108-10-1)

既存指針値 4 物質

・フタル酸ジ-n-ブチル (CAS 84-74-2)

・フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (CAS 117-81-7)

・ダイアジノン (CAS 333-41-5)

・フェノブカルブ (CAS 3766-81-2)

暫定指針値提案中 1 物質

・ノナナール (CAS 124-19-6)

令和 2 年度 (9 物質)

新規 3 物質 (指針値保留中)

・2-エチル-1-ヘキサノール (CAS 104-76-7)

・2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (TexanolTM, TMPD-MIB, CAS 25265-77-4)

・2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIBTM, TMPD-DIB, CAS 6846-50-0)

既存指針値 6 物質

・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)

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 LOAEL) に対して、不確実係数の適用 (種差や個体差) や、慢性影響では反復曝露から連続曝露への補正係数の適用を行って導出した。不確実係数としては、初期リスク評価で用いることを想定し、LOAEL を用いた場合は 10、曝露期間については動物種と平均寿命から算出した値^{1),2),3)}、種差については 10、個体差 10 とした。これらの数値は、初期リスク評価として、リスクの取りこぼしがないように安全側の不確実係数を用いている。

なお今後、詳細リスク評価や指針値の検討を行う際には、LOAEL に対する不確実係数、種差、個体差に対する不確実係数について、感受性、作用機序、体内動態等を詳細に評価し、必要に応じて改めて検討を行い、室内濃度指針値を設定することができる。本研究で導出した AcRfC 及び ChRfC は、曝露評価で得られた室内濃度の知見に対して、迅速に健康リスクの初期評価を実施するために用いることができる。

(倫理面での配慮)

本研究は、公表されている既存資料を中心とした情報収集を行った後、それらの整理を客観的に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取り扱うものではなく、研究倫理委員会などに諮る必要のある案件ではないと判断している。

C. 研究結果および考察

C.1 国際的な規制動向の調査

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、カナダ保健省等の室内空気指針値に関する情報を収集した。各機関のガイドラインを付属資料1に表などでとりまとめた。

WHO では、空気質ガイドラインの新設はなかったが、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ガイドラインを現在検討中と報告していた。

ドイツ連邦環境庁は、2018年以降も引き続き、室内濃度指針値を定めており、2-フェノキシエタノール、1,2-ジクロロエタン、二酸化窒素、ベンゼン、ベンゾチアゾールの室内濃度指針値を定めていた。

フランスでも引き続き室内空気指針値を新設しており、ホルムアルデヒドとトルエンに対する室内空気指針値が設定された。カナダでは、室内空気質ガイドラインの新設はなかったが、室内空気質ガイドラインが設定されていない物質のリスクを公衆衛生専門家がスクリーニング評価するための評価値として、室内空気評価値（Indoor Air Reference Levels: IARLs）を2018年2月から提供し始めた。この評価値は、これまで25物質に対して設定されている。

欧州連合では、RoHS及びREACHにおいて、フタル酸エステル類の規制が強化された。

RoHS指令では、2015年6月よりフタル酸エステル類の4物質（DEHP、BBP、DBP、DIBP）が規制対象として正式に追加された。EU加盟国は、2016年12月31日までに上記指令に対応する国内法の整備が求められる。

各物質の最大許容濃度は、DEHPが0.1wt%（重量%）、BBPが0.1wt%、DBPが0.1wt%、DIBPが0.1wt%となっている。

REACHでは、DnBP、DiBP、BBzP、DEHPの1つ以上を0.1wt%以上含む全ての成形品（フタル酸エステル類で可塑化された材料）について、欧州の市場に導入することを2020年7月7日から規制することとした。ここでの可塑化された成形品には、塩化ビニル樹脂、塩化ビニリデン樹脂、酢酸ビニル樹脂、ウレタン樹脂、その他の樹脂（シリコーンゴムと天然ラテックスコーティングを除く）、表面コーティング材、滑り止めコーティング材、仕上げコーティング材、ステッカー、印刷材、接着剤、シーラント、塗料、インクが含まれる。但し、ヒトの粘膜に接触しない、またはヒトの皮膚と長時間接触（1日あたり10分を超える持続的な接触、または1日あたり30分以上の断続的な接触）しないことを条件とした産業用、農業用あるいは屋外使用品は規制対象外となっている。なお、自動車と航空機用途に関しては、少し遅れて2024年1月7日から規制が実施される。

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

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情報も収集した。室内空気汚染に関連する物質として、スチレン、メタクリル酸グリシジル、アクロレインがグループ2Aに分類された。

その他、ドイツ連邦環境庁、台湾環境庁、フランスANSESのシンポジウムやワークショップに招聘されて参加し、情報交換を実施した。その結果については、2つの国際雑誌で論文として掲載されている（E. 研究発表、

論文発表 1) 及び 2))。

C.2 ハザード情報

網羅的に収集した有害性情報をもとに、各物質について急性影響と慢性影響のキー研究を選定した。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 2-1～表 2-6）。

（平成 30 年度）

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

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

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

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

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

既存指針値 3 物質については、これらの新しい科学的知見に基づいた室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

（令和元年度）

既存指針値 4 物質のフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ダイアジノン、フェノブカルブでは、その指標となっている慢性影響において、それぞれの室内濃度指針値策定以降に公表された新たな知見はなかったが、指針値策定以前の知見を精査すると、現行の指針値の見直しが可能な新たな知見が見いだされた。

フタル酸ジ-n-ブチルにおいて、2019 年に改正された室内濃度指針値では、ラットの経口投与の実験結果が用いられていたが、欧州連合やドイツの DFG（労働者を対象とした労働現場の許容濃度 MAK を設定している機関）では、Gamer ら(2000)によるラットの吸入曝露実験が用いられており、この実験結果からは、鼻腔組織の変性をエンドポイントとした 1.2 mg/m³の LOAEL が報告されている。

フタル酸ジ-2-エチルヘキシルにおいても、2019 年に改正された室内濃度指針値では、ラットの経口投与の実験結果が用いられていたが、2019 年に米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) が検討している評価書では、Kurahashi ら(2005)と Ma ら(2006)によるラットの吸入曝露実験が用いられており、この実験結果からは、雄の精囊重量の増加、雌の早熟化をエンドポイントとした 5 mg/m³の LOAEL が報告されている。

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

る。

ダイアジノンでは、2001年の室内濃度指針値で採用した知見(MRID 40815002)以降に報告された知見(MRID 41557402)が新たにみつかった。この知見では、ラットの吸入曝露実験結果から、30%程度の赤血球 AChE 活性阻害をエンドポイントとした 1.57 mg/m³ の NOAEL が報告されている。MRID 40815002には不明な点が指摘されており、MRID 41557402 を用いた指針値の見直しが可能と思われる。

フェノブカルブにおいて、2002年の室内濃度指針値では、ラットの経口投与の実験結果が用いられていた。しかし本調査によると、環境省が吸入曝露実験の結果を保有しており、農薬の空中散布の評価書で用いていた。環境省(1998)によるラットの吸入曝露実験からは、脳の AChE 活性阻害をエンドポイントとした 5 mg/m³ の LOAEL が報告されている。室内濃度指針値は、室内空気中の濃度であるため、フェノブカルブにおいても、吸入曝露の実験結果を優先すると、現行の室内濃度指針値よりもさらに低い指針値を検討することが可能となる。

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

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

(令和 2 年度)

室内濃度指針値の策定を保留している TMPD-MIB と TMPD-DIB については、新たな知見は得られなかった。一方、2-エチル-1-ヘキサノールでは、名古屋市立大学医学部上島教授のグループから、マウスを用いた実験結果が報告されており、US EPA が 2019年に公表した PPRTVs でキー研究として採用されている。この研究では、マウスを用いた 3 か月間の吸入曝露実験から、鼻腔の嗅上皮に対する影響をエンドポイントとして、LOAEL 116.5 mg/m³ (21.9 ppm)が得られている。この LOAEL に不確実係数を適用すると、おお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を同じである。WHO の室内空気質ガイドライン以降では、当該ガイドラインの再検討に資する新たな知見はみられなかった。

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

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

クロルピリホスについては、食品安全委員会が 2018 年に評価結果を公表しており、慢

性影響に関しては、ラットの2年間混餌投与試験、ラットの混餌投与による2世代繁殖試験、マウスの強制経口投与による発生毒性試験、イヌの1及び2年間混餌投与の結果から、赤血球または脳のChE活性阻害をエンドポイントとした0.1 mg/kg/dayのNOAELが報告されている。この研究からも、室内濃度指針値の見直しができる可能性が示唆される。

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

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いた。フランスとカナダも同様であった。特にカナダでは、室内空気質ガイドラインが設定されていない物質のリスクを公衆衛生専門家がスクリーニング評価するための評価値として、室内空気評価値を提供しており、これまで25物質に対してこの評価値が設定されている。

なお、吸入曝露のみならず、経口曝露、経皮曝露など多経路曝露を有するフタル酸エステル類に対しては、欧州連合がRoHS及びREACHにおいて規制を強化した。DnBP、DiBP、BBzP、DEHPの1つ以上を0.1wt%以上含む全ての成形品（フタル酸エステル類で可塑化された材料）が規制対象となっている。また、欧州食品安全庁（EFSA）は、共通の毒性が考えられるDBP、BBzP、DEHP、DINPについてグループTDIを設定しているが、これは、毒性が共通する複数の物質の共曝露による毒性影響の相加効果に対するアプ

ローチである。以上のように、多経路曝露のリスクや毒性の相加リスクに対する対応が欧州では始まっている。これらはいずれも共曝露による総体内負荷量を考慮したリスク低減のためのアプローチである。

ハザード情報については、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、暫定指針値提案中1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た。

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.
- 3) 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.

E. 研究発表

論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
 - 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.
 - 5) Araki A, Azuma K, et al. Occupational exposure limits for cumene, 2,4-dichlorophenoxy acetic acid, silicon carbide whisker, benzyl alcohol, and methylamine, and carcinogenicity, occupational sensitizer, and reproductive toxicant classifications. *J Occup Health*; 61(4): 328-330, 2019.
 - 6) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. *室内環境*; 22(2), 203-208, 2019.
 - 7) 東 賢一. 今後の室内化学物質汚染. *空気清浄*; 57(2), 15-20, 2019.
 - 8) 東 賢一. 室内化学物質汚染の現状と対策. *クリーンテクノロジー*; 30(2), 41-45, 2020.
 - 9) Azuma K et al. Effects of low-level inhalation exposure to carbon dioxide in indoor environments: A short review on human health and psychomotor performance. *Environment International* 121:51-56, 2018.
 - 10) Azuma K et al. Occupational exposure limits for ethylidene norbornene, ethyleneimine, benomyl, and 2,3-epoxypropyl methacrylate, and classifications on carcinogenicity. *J Occup Health*; 60(4): 333-335, 2018.
 - 11) 東 賢一. 住環境の健康リスク要因とそのマネジメントに関する国内外の動向. *日本衛生学雑誌*; 73(2), 143-146, 2018.
 - 12) 東 賢一. シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する国内での取り組みについて. *ビルと環境*; 第 161 号, 51-55, 2018.
 - 13) 東 賢一. 室内環境中における二酸化炭素の吸入曝露によるヒトへの影響. *室内環境*; 21(2), 113-120, 2018.
- #### 書籍
- 1) Azuma K. *Guidelines and Regulations for Indoor Environmental Quality, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All.* Springer, Singapore, pp.303-318, 2019.
 - 2) 東 賢一. [対策] 室内汚染対策/室内環境指針値、[物質編] マンガン及びその化合物. *大気環境の事典.* 朝倉書店, 東京, 2019.
 - 3) 東 賢一. WHO、諸外国の空気質ガイドライン. 最新の抗菌・防臭・空気質制御技術. *テクノシステム*, 東京, 2019.
- #### 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.
 - 2) 東 賢一. 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー, 京都, 2019 年 9 月 1 日.
 - 3) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to long-chain aliphatic hydrocarbons and aldehydes, TMB, MCH, and MIBK in indoor environments. The Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for

Environmental Epidemiology, Ottawa, Canada, 26-30 August 2018.

- 4) 東 賢一. WHO や諸外国の取り組みと室内汚染物質の健康リスク 環境科学会 2018 年会シンポジウム, 東京, 2018 年 9 月 10 日.
- 5) Azuma K. Japanese indoor air quality guidelines for selected pollutants: past approach, current status, and future issues. International Conference on Risk Assessment of Indoor Air Chemicals (Indoor Air Toxicology), hosted by the German Federal Environment Agency, Umweltforum, Berlin, Germany, 16-18 September 2018.
- 6) Azuma K. Indoor air quality guidelines and health risk assessment for indoor air pollutants – past approach and future issues in Japan –, Indoor Air Quality International Workshop, National Cheng-Kung University, Tainan, Taiwan, 8-9 November 2018.
- 7) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. 平成 30 年度室内環境学会学術大会, 東京, 2018 年 12 月 6 日-7 日.

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)
予定なし

付属資料 1 : 世界保健機関 (WHO)、ドイツ、フランス、カナダの室内空気質ガイドライン

1. 世界保健機関のガイドライン

WHO は、空気質ガイドラインを今後アップデートするにあたり、近年のエビデンスのレビューを 2015 年に実施し、10 月にボンで開催された専門家会合での評価結果を公表している。そして、昨年度公表された WHO のガイドラインに関する資料の中で、PM₁₀、PM_{2.5}、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素に関する短時間曝露と長時間曝露のガイドラインのアップデートを今後実施すると報告している。2018 年 10 月 30 日から 11 月 1 日にかけてスイスのジュネーブで開催された「大気汚染と健康に関する世界会合 : FIRST GLOBAL CONFERENCE ON AIR POLLUTION AND HEALTH: Improving Air Quality, Combatting Climate Change - Saving Lives」においては、2016 年以降空気質ガイドラインのアップデートを進めており、粒子状物質、二酸化窒素、オゾン、二酸化硫黄、一酸化炭素、自然起源のミネラルダストのガイドラインを現在検討中と報告していた。自然起源のミネラルダストは、粒子状物質に関連して、砂漠のダストを意図しているようであった。

2. ドイツ、フランス、カナダの室内空気質ガイドライン (平成 28 年度神野班報告書以降)

表 1-1 ドイツ連邦環境庁の室内空気質ガイドライン

物質	アセスメントの概要	指針値	キー研究
2-フェノキシエタノール (Cas no: 122-99-6) (2018)	ラットの鼻腔上皮における変性に関する 2 週間吸入曝露試験 LOAEL 246 mg/m ³ NOAEL 48 mg/m ³ 曝露時間係数 5.6 (6 h/5 d→24 h/7 d) 曝露期間係数 6 (亜急性→慢性) 種差 2.5、個体差 10、 子どもの呼吸量 2	・指針値 II (LOAEL から導出) 0.1 mg/m ³ ・指針値 I (NOAEL から導出) 0.03 mg/m ³	Ma-Hock L et al (2007) Phenoxyethanol – Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats – liquid aerosol exposure. BASF AG, Department of Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen
1,2-ジクロロエタン(107-06-2) (2019)	F344 雌ラットにおける乳腺腫瘍に対して閾値無し線形モデルを適用し、BMC ₁₀ として 36.6 mg/m ³ を導出。	100 万分の 1 の過剰発がんリスクに対応する濃度として 0.37 μg/m ³	Nagano et al (2006), AGS (2015), ECHA-RAC (2015)
二酸化窒素 (10102-44-0) (2019)	喘息患者の気道炎症に対する LOEL として 0.5 mg/m ³ を導出、これを LOAEL に換算するために係数 3 を用いて LOAEL として 1.5 mg/m ³ とした。指針値 II につい	・指針値 II (LOAEL から導出) 0.25 mg/m ³ ・指針値 I (LOAEL から導出) 0.08 mg/m ³	WHO (2013), etc

	ては係数として個体差3、子どもの呼吸量2を適用。指針値Iではさらに LOAEL から NOAEL の係数として3を適用。		
ベンゼン (107-06-2) (2020)	複数の職業性曝露の疫学調査より、0.02 mg/m ³ の濃度で 4×10 ⁻⁵ の骨髄性白血病の過剰発がんリスクであることから、職業性曝露を一般環境曝露に換算するため5.7の係数を適用 (20 m ³ d ⁻¹ /10 m ³ d ⁻¹ × 7d/5d × 52w/48w × 75a/40a)	100万分の1の過剰発がんリスクに対応する濃度として約0.1 μg/m ³ 10万分の1の過剰発がんリスクに対応する濃度では約1 μg/m ³	AGS (2012), Roller et al., 2006
ベンゾチアゾール (10102-44-0) (2019)	マウスの実験における刺激影響による235.4 mg/m ³ のRD ₅₀ (Ginsberg G et al., 2011) に対して、不確実係数(種差40、個体差20)を適用して294 μg/m ³ を導出し、さらに刺激影響が出現しないように考慮するための係数として20を適用。	・指針値I(暫定値) 15 μg/m ³	Ginsberg G et al (2011)

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

表1-2 フランスにおける室内空気指針値のまとめ

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

表1-3 カナダにおける室内空気評価値

化学物質 (CAS No.)	IARL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	影響		Reference
		発がん	非発がん	
1,3-ブタジエン (106-99-0)	1.7	白血病	-	EC/HC (2000)
1,4-ジクロロベンゼン (106-46-7)	60	-	鼻腔の変性	ATSDR (2006)
2-ブトキシエタノール (111-76-2)	11 000	-	血液学的影響	EC/HC (2002)
2-エトキシエタノール (110-80-5)	70	-	生殖影響	CalEPA (2000)
3-クロロプロペン (107-05-1)	1	-	神経毒性	US EPA (1991)
アセトン (67-64-1)	70 000	-	発達影響	VCCEP (2003)
アクロレイン (107-02-8)	0.35	-	気道上皮の変性	CalEPA (2008)
アニリン (62-53-3)	1	-	脾臓への影響	US EPA (1990a)
四塩化炭素 (56-23-5)	1.7	副腎腫瘍	-	US EPA (2010)
クロロホルム (67-66-3)	300	-	肝臓と腎臓への影響	CalEPA (2000)
シクロヘキサン (110-82-7)	6000	-	発達影響	US EPA (2003a)
ジクロロメタン (75-09-2)	600	-	肝臓への影響	US EPA (2011)
エピクロロヒドリン (106-89-8)	1	-	鼻腔の変性	US EPA (1994)
エチルベンゼン (100-41-4)	2000	-	腎臓、脳下垂体、肝臓への影響	CalEPA (2000)
酸化エチレン (75-21-8)	0.002	リンパ系がん、乳がん	-	US EPA (2016)
イソプロパノール (67-63-0)	7000	-	腎臓の変性	CalEPA (2000)
イソプロピルベンゼン (98-82-8)	400	-	腎臓と副腎の変性	US EPA (1997)

化学物質 (CAS No.)	IARL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	影響		Reference
		発がん	非発がん	
メチルエチルケトン (78-93-3)	5000	-	発達影響	US EPA (2003b)
メチルイソブチルケトン (108-10-1)	3000	-	心奇形	US EPA (2003c)
プロピオンアルデヒド (123-38-6)	8	-	嗅上皮の萎縮	US EPA (2008)
酸化プロピレン (75-56-9)	2.7	鼻腔がん	-	US EPA (1990b)
スチレン (100-42-5)	850	-	神経毒性	ATSDR (2010)
テトラクロロエチレン (127-18-4)	40	-	神経毒性	US EPA (2012), ATSDR (2014)
トルエンジイソシアネート (26471-62-5)	0.008	-	肺機能の低下	CalEPA (2016)
キシレン (1330-20-7)	100	-	神経毒性	US EPA (2003d)

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

3. 国際シンポジウム、国際ワークショップ

1) ドイツ連邦環境庁主催室内空気汚染物質のリスク評価国際シンポジウム

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

International Conference on Risk Assessment of Indoor Air Chemicals

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

2) 台湾の室内空気質国際ワークショップ

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

表 1-4 台湾室内空気質法における室内空気質基準

化学物質	測定時間	基準値
一酸化炭素	8 時間平均	9 ppm
二酸化炭素	8 時間平均	1000 ppm
オゾン	8 時間平均	0.06 ppm
総揮発性有機化合物 (TVOC)*	1 時間平均	0.58 ppm
ホルムアルデヒド	1 時間平均	0.08 ppm

PM ₁₀	24 時間平均	75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
PM _{2.5}	24 時間平均	35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
細菌	ピーク値	1000 CFU/m ³ または I/O<1.30
真菌	ピーク値	1500 CFU/m ³

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

表 1-5 室内空気質基準の適用場所

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

3) フランス環境労働衛生安全庁 (ANSES) の国際ワークショップ

ANSES は、室内ダスト中化学物質のガイドラインの検討を行っている。但し、その方法論を検討するにあたり、各国の専門家からの意見を収集しており、2019 年 9 月に非公開の国際ワークショップ「Technical workshop on reference values for indoor dust」をパリで開催した。分担研究者の東は、健康リスク評価の専門家として招聘されて本ワークショップに出席した。

ANSES 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 (研究業績の論文、Glorennec et al., 2021)。

4. 欧州連合におけるフタル酸エステル類の規制強化

1) RoHS 及び REACH 規制

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

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

的には使用禁止に相当する措置である。カテゴリー8 および 9 以外の電気・電子機器は 2019 年 7 月 22 日以降上市分から、カテゴリー8 および 9 の医療機器、監視制御機器は 2021 年 7 月 22 日以降の上市分から適用が開始される。

EU はその後、4 種のフタル酸エステル類に関する再評価を行った結果、EU の REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals: 化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則) において規制することを決定した。具体的には、DnBP、DiBP、BBzP、DEHP の 1 つ以上を 0.1wt%以上含む全ての成形品（フタル酸エステル類で可塑化された材料）について、欧州の市場に導入することを 2020 年 7 月 7 日から規制することとした。ここでの可塑化された成形品には、塩化ビニル樹脂、塩化ビニリデン樹脂、酢酸ビニル樹脂、ウレタン樹脂、その他の樹脂（シリコーンゴムと天然ラテックスコーティングを除く）、表面コーティング材、滑り止めコーティング材、仕上げコーティング材、ステッカー、印刷材、接着剤、シーラント、塗料、インクが含まれる。但し、ヒトの粘膜に接触しない、またはヒトの皮膚と長時間接触（1 日あたり 10 分を超える持続的な接触、または 1 日あたり 30 分以上の断続的な接触）しないことを条件とした産業用、農業用あるいは屋外使用品は規制対象外となっている。なお、自動車と航空機用途に関しては、少し遅れて 2024 年 1 月 7 日から規制が実施される。

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

2) 欧州食品安全庁 (EFSA) によるグループ TDI の提案

EFSA は、DBP、BBzP、DEHP には共通の生殖毒性（胎児のテストステロンの減少）が観察され、DINP についても同様にテストステロンへの影響を受けると考えられることから、DBP、BBzP、DEHP、DINP の 4 つのフタレートを対象としたグループ TDI（グループ耐容一日摂取量）を 2019 年 2 月に提案した。これら 4 つの物質の総量（共存曝露）を規制することが目的である。DEHP 等価濃度換算で 50 µg/kg/day をグループ TDI の提案値としている（表 1-6）。以下の式で DEHP 等価濃度が算出される。

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

表 1-6 EFSA による 4 つのフタル酸エステル類に対するグループ TDI

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

5. WHO の国際がん研究機関 (IARC) による発がん性分類のアップデート (2018 年度以降)
 室内空気汚染物質に関連する IARC による発がん性分類のアップデートを表 1-7 に示す。

表 1-7 室内空気汚染物質に関連する発がん性分類のアップデート (2018 年度以降)

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

グループ 1 : ヒトに対して発がん性がある

グループ 2A : ヒトに対しておそらく発がん性がある

グループ 2B : ヒトに対して発がん性があるかもしれない

グループ 3 : ヒトに対する発がん性を分類できない

グループ 4 : ヒトに対しておそらく発がん性がない

付属資料 2 : ハザード情報収集結果

1. RfC の導出

個々の物質の有害性評価結果に基づいて、健康リスク評価値 (Reference Concentration: RfC) を導出した。有害性評価の方法は、拙著の方法を用いた (Azuma et al., 2007; Azuma et al., 2016)。影響量に対して、反復曝露から連続曝露への補正、不確実係数の適用を行って RfC を導出した。不確実係数としては、初期リスク評価であるため、近年欧州化学品庁 (ECHA) が公表している不確実係数を用いた (表 2-7、表 2-8) (ECHA, 2012)。なお、ヒトボランティアによる短時間の曝露データを用いた場合は、試験期間の調整係数を 10 とした。また、LOAEL を用いた場合は 10 とし、初期評価として、リスクの取りこぼしがないように安全側の不確実係数を用いた。詳細リスク評価や指針値の導出を行う際には、LOAEL に対する不確実係数、種差、個体差に対する不確実係数等について、感受性、作用機序、体内動態などに基づいて見直す必要がある。

2. ハザード情報収集結果に基づく各物質のキー研究と RfC の導出

1) 平成 30 年度

表 2-1 室内環境汚染物質の AcRfC 一覧 (急性影響)

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

表 2-2 室内環境汚染物質の ChRfC 一覧 (慢性影響)

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

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

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

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

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

2) 令和元年度

表 2-3 室内環境汚染物質の AcRfC 一覧 (急性影響)

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				AcRfC (mg/m ³)	キー研究
						1	2	3	4		
酢酸エチル	NOAEL	吸入	1468	ヒト	感覚刺激	1	1	1	10	146.8	Kleinbeck et al (2008)
酢酸ブチル	LOAEL	吸入	700	ヒト	気道の刺激、呼吸困難	10	1	1	10	7.0	Iregren et al (1993)
MIBK	LOAEL	吸入	820	ヒト	眼の刺激	10	1	1	10	8.2	Silverman et al (1946)
DnBP	評価可能な知見が得られなかった										
DEHP	評価可能な知見が得られなかった										
ノナール	評価可能な知見が得られなかった										
ダイアジノン	NOAEL	経口	2.5	ラット	20%以上の赤血球、脳の AChE 活性阻害、異常歩行等	1	1	10	10	0.083	US EPA (2000), 農薬抄録 (平成 27 年), JMPR (2016)
フェノブカルブ	評価可能な知見が得られなかった										

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

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

表 2-4 室内環境汚染物質の ChRfC 一覧 (慢性影響)

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				ChRfC (µg/m ³)	キー研究
						1	2	3	4		
酢酸エチル	LOAEL	吸入	1280	ラット	体重増加の抑制、嗅上皮の変性	10	2	10	10	114	Christoph et al (2003), Hansen (1996)
	NOAEL	吸入	1468	ヒト	感覚刺激	1	10	1	10	14680	Kleinbeck et al (2008)
酢酸ブチル	NOAEL	吸入	2400	ラット	体重増加の抑制、運動活性の低下、嗅上皮の壊死	1	2	10	10	2143	Vavid et al (2001), Bernard et al (1996)
	LOAEL	吸入	700	ヒト	気道の刺激、呼吸困難	10	10	1	10	700	Iregren et al (1993)
MIBK	LOAEL	吸入	1845	ラット、マウス	雌ラットの腎症の増悪、雌マウスの肝臓の変性	10	1	10	10	329	Stout (2008), NTP (2007)
	LOAEL	吸入	820	ヒト	眼の刺激	10	10	1	10	820	Silverman et al (1946)
DnBP	LOAEL	経口	2.5	ラット	精母細胞の形成遅	5 [†]	1	10	10	17	Lee et al (2004)

					延、乳腺の組織変性						※2019年改正室内濃度指針値
	LOAEL	吸入	1.2	ラット	鼻腔組織における変性	10	6	2.5	10	0.14	Gamer et al (2000) ※詳細不明
DEHP	NOAEL	経口	3	ラット	雄の仔の AGD 短縮と生殖器官重量の減少	1	1	10	10	100	Christiansen et al (2010) ※2019年改正室内濃度指針値
	LOAEL	吸入	5	ラット	雄の精嚢重量の増加、雌の早熟化	10	1	10	10	0.89	Kurahashi et al (2005), Ma et al (2006) ※ATSDR (2019)で採用
ノナナール	LOAEL	吸入	363	ラット、イヌ	鼻腔の扁平上皮化生	10	2	2.5	10	130	Union Carbide Corporation. (1979,1980)
ダイアジノン	NOAEL	吸入	1.57	ラット	30%程度の赤血球 AChE 活性阻害	1	6	10	10	0.47	Hartman (1990)(MRID 41557402)
	NOAEL	経口	0.1	ラット	20%以上の赤血球 AChE 活性阻害	1	1	10	10	3.3	日本化薬株式会社
フェノブカルブ	LOAEL	吸入	5	ラット	脳 AChE 活性阻害	10	6	10	10	0.21	環境省 (1998)

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

** UF1: LOAEL to NOAEL extrapolation. UF2: Extrapolation across durations. UF3: Interspecies extrapolation UF4: Intraspecies extrapolation. † 室内濃度指針値で設定した係数を適用

3) 令和2年度

表2-5 室内環境汚染物質の AcRfC 一覧 (急性影響)

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				AcRfC (mg/m ³)	キー研究
						1	2	3	4		
2-エチル-1-ヘキサノール	NOAEL	吸入	54	ヒト	気道の覚刺激	1	1	1	10	5.4	Kiesswetter ら (2005)
TMPD-MIB	評価可能な知見が得られなかった										
TMPD-DIB	LOAEL	吸入	5306	ラット	血管拡張	10	1	10	10	5.3	Astill et al (1972)
ホルムアルデヒド	NOAEL	吸入	0.63	ヒト	眼の刺激	1	1	1	5	0.1	WHO (2010) based on Lang et al (2008) and supported by

											Mueller et al (2013)
トルエン	LOAEL	吸入	752	ヒト	視覚識別への影響	10	1	1	10	7.5	Kobald et al (2015)
キシレン	LOAEL	吸入	217	ヒト	努力性肺活量の低下、呼吸器の刺激	10	1	1	10	2.2	Ernstgard et al (2002)
アセトアルデヒド	LOAEL	吸入	142	ヒト (喘息患者)	気管支収縮	10	1	1	10	1.4	Prieto et al (2000)
クロロピリホス	NOAEL	経口	1.0	ヒト	赤血球のAChE活性阻害	1	1	1	10	0.333	未公表(食品安全委員会(2018)に記載あり)
テトラデカン(JP-8)	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 (1985)

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

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

表 2-6 室内環境汚染物質の ChRfC 一覧 (慢性影響)

	指標	曝露経路	影響量*	種	エンドポイント	不確実係数(UF)**				ChRfC (µg/m ³)	キー研究
						1	2	3	4		
2-エチル-1-ヘキサノール	LOAEL	吸入	116.5	マウス	嗅上皮への影響	10	2	2.5	10	55	Miyake et al (2016)
	NOAEL	吸入	8	ヒト	眼の刺激	1	10	1	10	80	Kiesswetter et al (2005), Van Thrierl et al (2007)
TMPD-MIB	NOAEL	経口	100	ラット	体重増加の抑制、肝細胞肥大を伴った肝臓重量の増加	1	6	10	10	556	O'Donoghue et al (1984), Eastman (1992)
TMPD-DIB	NOAEL	経口	30	ラット	肝臓重量の増加	1	6	10	10	167	厚生省監修化学物質毒性試験報告書 (1995)
	NOAEL	経口	150	ラット	肝臓重量の増加	1	2	10	10	2500	MPI Research (2005)
ホルムアルデヒド	NOAEL	吸入	0.63	ヒト	眼の刺激	1	1	1	5	0.1	WHO (2010) based on Lang et al (2008) and supported by Mueller et al (2013)

トルエン	LOAEL	吸入	332	ヒト	自然流産率の上昇	10	1	1	10	790 [†]	Na et al (1992)
	LOAEL	吸入	136	ヒト	色覚への影響	10	1	1	10	324	Campagna et al (2001), Cavalleri et al (2000)
	NOAEL	吸入	162	ヒト	色覚への影響	1	1	1	10	3857	Zavalić et al (1998a), Schäper et al (2004),
	NOAEL	吸入	170	ヒト	神経系への影響 (聴覚、神経行動学的検査)	1	1	1	10	4048	Schäper et al (2003, 2008), Seeber et al (2004), Zupanic et al (2002)
キシレン	LOAEL	吸入	61	ヒト	中枢神経系への影響、眼、鼻、喉への刺激	10	1	1	10	610 ^{††}	Uchida et al (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)
クロルピリホス	NOAEL	経口	0.1	ラット、マウス、イヌ	赤血球または脳のChE 活性阻害	1	1	10	10	3	未公表 (食品安全委員会 (2018) に記載あり)
テトラデカン	NOAEL	吸入	500	ラット	神経毒性 (課題学習能力の低下)	1	6	10	10	149	Ritchie et al (2001)

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

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

† 厚労省室内指針値の詳細評価では、生殖毒性に対する影響の重大性から、さらに不確実係数 3 を掛けていることに留意

†† 体内でのクリアランスが早いいため曝露時間の補正を行っていない、また厚労省室内指針値、ATSDR の詳細評価では、データベース不足からさらに不確実係数 3 を掛けていることに留意 (200 μg/m³ を導出)

※補正係数について

表 2-7 欧州化学品庁によるアセスメント係数のデフォルト値 (ECHA 2012)

		アセスメント係数	
種間差	体重あたりの代謝の差	全身影響	局所影響
	残りの種間差	AS ^{a, b} 2.5	1 ^f 2.5 ^g
種内差	労働者	5	5
	一般人	10 ^c	10 ^c
曝露期間の差	亜急性から亜慢性への外挿	3	3 ^h

	亜慢性から慢性への外挿	2	2 ^h
	亜急性から慢性への外挿	6	6 ^h
曝露経路の差			
量反応関係への懸念、影響の重大性	量反応関係データの信頼性 (NOAEL が得られていないなど)、重大な影響への懸念 (発がん影響など)	1 ^d	1 ^d
データベースの質	不完全なデータ	1 ^d	1 ^d
	選ぶべきデータの信頼性	1 ^e	1 ^e

a: ラットでは4 (表 2-11 参照)。 f,g: 局所影響 (local effect) では AS による補正は不要であり、皮膚、眼、消化管に対する単純な粘膜障害作用については種間差を認めず UF を 1 とする。但し曝露を受ける局所における代謝の結果として皮膚、眼、消化管への影響が現れる場合および呼吸器 (respiratory tract) に対する影響が現れる場合には 2.5 の UF を採用。 d: NOAEL が得られず LOAEL を用いる場合は、実験における曝露量の設定の公比 (dose spacing) (最近の試験では通常 2~4 倍) の大きさ、量反応関係の形や傾き、LOAEL で観察された毒性影響の程度などを勘案して UF を決定するが、ECHA は 3 (通常) ~10 (例外的) の UF を示唆。 f: 皮膚、眼、消化管における膜組織だけの破壊による影響。 g: 局所的な代謝を通じた皮膚、眼、消化管への影響、気道への影響。 h: 気道への影響

表 2-8 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.