

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）
R5 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
「未規制物質の有害性評価に関する研究」

研究分担者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部室長

要旨

本分担研究は、家庭用品規制法による未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。今年度は、先行研究による実態調査にて家庭用品から検出された未規制物質（トルエン、シクロヘキサン）について、信頼性がある有害性情報の収集し、内容の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめた。また、慢性影響（一般毒性、生殖発生毒性、発がん性）については、有害性評価値案の導出（特に家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路について）を試みた。さらに、可能な範囲で、刺激性及び感作性について定量的評価が可能かを検討した。

その結果、トルエンの吸入曝露による慢性影響（一般毒性、生殖発生毒性、発がん性）については、化審法の評価Ⅱにより設定された有害性評価値 0.1 ppm (0.383 mg/m^3) を、家庭用品の有害性評価においても採用することが妥当であると考えられた。また、トルエンの吸入曝露により懸念される気道刺激性については、上記の有害性評価値以下の曝露量であれば、発生する懸念はないと考えられた。EU RAR (2003)による消費者曝露を想定したリスク評価で判断された眼刺激性、頭痛等の症状を根拠とした NOAEC 150 mg/m^3 (40 ppm) は、本研究においてトルエンの短期間曝露影響（眼刺激性、頭痛等の症状）を想定したリスク評価を行うこととなった場合に、活用できる値となるかもしれない。また、トルエンには皮膚刺激性があることが確認されたが、現状では定量的評価ができない状況であるため、本研究により曝露評価を行う際は、家庭用品からの曝露で経皮曝露及び皮膚刺激性を考慮するべきかを判断する必要がある。トルエンに感作性の懸念はないため、リスク評価の際には考慮に入れる必要はないと考えられた。

シクロヘキサンの吸入曝露による慢性影響（一般毒性、生殖発生毒性、発がん性）については、化審法のスクリーニング評価により設定された有害性評価値 0.5 ppm (1.7 mg/m^3) を、家庭用品の有害性評価においても採用することが妥当であると考えられた。また、シクロヘキサンの吸入曝露あるいはスプレー製品を用いた場合に懸念される有害性として、気道刺激性、眼刺激性、皮膚刺激性が挙げられるが、気道刺激性以外については、閾値を設定できる毒性情報はなかった。気道刺激性については、ACGIH (2002)がヒトにみられた喉の痛みを根拠の一つとして TLV-TWA を 100 ppm （連続曝露換算する

と、 $100 \times 8/24 \times 5/7 = 23.8$ ppm) と設定しているが、前述の慢性影響に関する有害性評価値よりも高値となっている。眼刺激性について、他機関は評価値等を設定していないが、EU-RAR (2004) に記載があったボランティアにおける眼の炎症に関する調査では、 17.5 mg/m^3 (5 ppm) のシクロヘキサン蒸気に 90 秒間曝露されても、ほとんどの被験者に眼に影響はなかった。以上を踏まえると、気道刺激性及び眼刺激性については、慢性影響に関する有害性評価値 0.5 ppm (1.7 mg/m^3) を下回る量であれば、生じる可能性は低いと考えた。皮膚刺激性については、定量的評価に資する毒性情報がないため、閾値について言及できないが、家庭用品からの本物質の曝露状況 (スプレー製品からの曝露) を考えると、気道、眼、皮膚いずれにおいても使用時に本物質への接触を防ぐ対策 (手袋、ゴーグル、マスクの着用等) をすれば刺激性が生じる懸念は低くなることが考えられるため、使用時の注意を製品に表示することで、刺激性の発生を回避できると考えた。本物質の感作性については、得られた情報からは本物質が感作性を有する可能性は低いことが示唆された。

A. 研究目的

家庭用品に使用される化学物質については、昨今の生活様式の多様化に伴い、新たな形態の家庭用品や化学物質が使用されており、未規制物質による健康被害が懸念されている。そこで、本分担研究は、家庭用品規制法による未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。

今年度は、先行研究による実態調査にて家庭用品から検出された未規制物質 (トルエン、シクロヘキサン) について、信頼性がある有害性情報の収集し、内容の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめた。また、慢性影響 (一般毒性、生殖発生毒性、発がん性) については、有害性評価値案の導出 (特に家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路について) を試みた。さらに、可能な範囲で、刺激性及び感作性について定量的評価が可能かを検討した。

B. 研究方法

今年度の対象物質であるトルエン (CAS 番号 108-88-3) については、2021 年に化審法の評価Ⅱにおいて人健康影響が評価され、暴露経路毎 (経口及び吸入) の有害性評価値が導出されている。また、シクロヘキサン (CAS 番号 110-82-7) については、化審法のスクリーニング評価において人健康評価が実施された。そのため、本分担研究での有害性情報収集の範囲は、化審法の評価対象外である暴露経路 (経皮) 及び毒性項目 (急性毒性 (経口、吸入、経皮暴露)、刺激性及び腐食性 (眼及び皮膚、気道)、感作性 (皮膚及び呼吸器) に関するヒトの知見を含んだ毒性情報) に関する情報を新たに収集した。

有害性情報の収集のための情報源は、基本的には「政府向け GHS 分類ガイドンス (令和元年度改訂版 (Ver. 2.1))」の図表

3.1.2に記載されている「List 1の情報源」としたが、情報が少ない場合等は、信頼性があると考えられるその他の情報源も調査の対象とした（例：EU ECHAのReliability 2以下の情報等）。また、最新の評価書作成年以降に公開された科学論文についても、有用な有害性情報があれば収集し、整理した。

入手できた有害性情報は、ヒト及び動物にみられた毒性影響について毒性項目別、曝露経路（吸入、経口、経皮）毎に整理し、内容を精査した。そして、両物質共に、家庭用品からの主要な曝露経路である吸入経路については、慢性影響に関する有害性評価値の導出を試みた。トルエンについては、化審法の評価Ⅱにより既に有害性評価値が決定しているため、新たな吸入経路の慢性影響に関する有害性情報の有無を確認し、化審法の評価Ⅱによる評価値を採用することが妥当かを検討した。また、シクロヘキサンについては、化審法のスクリーニング評価のために収集された有害性情報の他に、新たな情報の有無を確認し、得られた吸入経路の有害性情報に基づき、慢性影響に関する有害性評価値の導出を試みた。さらに、可能な範囲で、刺激性及び感作性について定量的評価が可能かを検討した。

C. 結果及び考察

C-1. トルエン

(1) 有害性情報の収集

化審法の評価Ⅱにおいて評価された吸入および経口経路の慢性影響以外の曝露経路（経皮）あるいは毒性項目に関する有害性情報を調査した結果、経皮曝露による一般

毒性、生殖発生毒性についての情報は得られず、評価できなかった。発がん性（経皮）については、11件の情報が得られた。化審法の評価対象外である急性毒性（経口・吸入・経皮）、刺激性・腐食性（眼・皮膚・気道）、感作性（皮膚）については、複数の有害性情報があった。また、ヒトにおける知見は67件得られた。その他、化審法の評価Ⅱ以降に公表された吸入または経口曝露による一般毒性、生殖発生毒性、発がん性に関する新たな有害性情報の有無を確認した結果、新しい情報はなかった。以降のトルエンの毒性に関する記載内容は、本文中またはG.引用文献に示した他機関による評価資料等を参照して整理した。

(2) 慢性影響の有害性評価値（吸入経路）吸入曝露に関する新たな有害性情報がなかったことから、吸入曝露による慢性影響（一般毒性、生殖発生毒性、発がん性）に関する有害性評価値は、化審法の評価Ⅱで判断された値（**0.1 ppm (0.383 mg/m³)**）を採用することが妥当であると考えた。なお、この値は、職業暴露の疫学研究から、Seeber及びSchäper et al.(2003-2008)の疫学研究をキースタディに選定し、神経学的影響（聴覚、色覚及び脳認知機能など）を指標としたNOAEL 45 ppm から連続曝露量へ換算した値 10.7 ppm を、個人差 10、影響の重大性（中枢神経系への影響）10の不確実係数 100 で除して導出されたものである。

（参照：優先評価化学物質のリスク評価（一次）人健康影響に係る評価Ⅱ 有害性情報の詳細資料 トルエン

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/

(3) 経皮暴露の慢性影響(一般毒性、生殖発生毒性、発がん性)

前述の通り、経皮暴露による一般毒性、生殖発生毒性についての情報は得られず、評価できなかった。経皮暴露による慢性影響のうち唯一情報を得られた発がん性については、マウスを用いた複数の試験結果が得られた。しかし、投与頻度が週 2 または 3 回で発がん性試験の投与条件としては不十分であり、腫瘍の発生が確認された試験であってもその頻度は毒性学的に有意ではなかった。以上より、得られた情報からは、トルエンに経皮暴露による発がん性があるとは言えない。

(4) 急性毒性

トルエンの急性毒性について、吸入経路の LC₅₀ はラットで 28.1 mg/L (4 時間)、経口経路の LD₅₀ はラットで 2,600~7,530 mg/kg、経皮経路の LD₅₀ はラットで 12,000 mg/kg、ウサギで 12,400 mg/kg との報告があったことから、家庭用品に由来する本物質の曝露を想定した場合、いずれの経路においても本物質の急性毒性(致死)については、懸念は低いと考えられた。なお、急性毒性について、政府による GHS 分類結果では、区分 4 (吸入:蒸気) または区分外 (経口、経皮) とされている。

(5) 刺激性

1) 気道刺激性

トルエンの気道刺激性については、マウスに高濃度を吸入曝露した試験の結果、

RD₅₀ 値 (50%呼吸数抑制濃度) は 15,590 mg/m³ (3,357 ppm)~19,875 mg/m³ (5,300 ppm)であったこと、政府による GHS 分類結果 (2012)において 200 ppm の本物質曝露によりボランティアに一過性の軽度の上気道刺激が確認されたことに基づき区分 3 (気道刺激性) とされていたことから、高濃度のトルエンは気道刺激性を有することが示されていたが、気道刺激性が生じない濃度の閾値については具体的な情報がなかった。化審法の評価Ⅱのための有害性情報の詳細資料を確認したところ、ラット及びマウスを用いた 2 年間または 15 か月間吸入曝露試験において、600 ppm 以上のトルエンに曝露された雌雄ラットに鼻腔粘膜上皮の変性や炎症等、1,200 ppm のトルエンに曝露された雌性マウスの一部に気管支上皮の過形成がみられた。これら動物への慢性曝露による試験に基づき気道への影響に関する NOAEL を設定するならば、ラット及びマウス各々に対して 300 ppm 及び 600 ppm であると考えられた。しかし、前述の評価Ⅱにおいて設定された吸入経路の有害性評価値の根拠となったヒトへの影響に基づく NOAEL 45 ppm の方が、ラット及びマウスの気道への影響に基づく NOAEL より低値であることから、慢性的な曝露による気道の刺激性については、評価Ⅱの有害性評価値を採用すれば予防できると考えられた。

ヒトへの比較的短時間曝露によるトルエンの気道刺激性について確認した。Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 米国毒性物質疾病登録庁, 2017)には、ヒトへの短時間吸入曝露による気道刺激性についていくつかの報告が

表形式(Table 3-1)で記載されており、そのうち低濃度で気道刺激性が確認されていたのは、以下の3件の報告であった：ヒトへの48 ppm、2時間の吸入曝露で粘膜の刺激性 (Orbaek et al., 1998; Osterberg et al., 2003)；ヒト(男性20名)への50 ppm、4.5時間曝露で喉頭の刺激性 (Muttray et al., 2005)。現時点では、これらの有害性情報の詳細を確認していないため、これらの人での結果に基づき短時間吸入曝露による気道刺激性の閾値を設定することはできないが、化審法の評価Ⅱで設定された有害性評価値0.1 ppm (0.383 mg/m³)と48あるいは50 ppmとの比は100以上あるため、この有害性評価値を採用すれば、数時間曝露によるヒトへの気道刺激性についても予防できる可能性は高いと考えた。

2) 眼刺激性

政府によるGHS分類結果(2012)によると、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性については、EU Risk Assessment Report (EU RAR, 2003)に記載されたウサギを用いた試験において軽度の刺激性が確認されたことを根拠に、区分2Bとしていた(ウサギの根拠試験の結果は、後述の通り)。

本検討により入手できた複数の動物を用いた眼刺激性試験の情報のうち、OECDテストガイドライン405に準拠して実施されたことが確認できたのは2試験のみであり、そのうち、比較的新しい試験(Exxon, 1995: GLP試験)では、ウサギ(雄4匹、雌2匹)の右目に0.1 mlのトルエン(液体)を処置した結果、1時間後に全例に発赤、結膜浮腫、排出が生じ、24時間および48時間後もこれらの症状の全てまたは一部が持

続し、72時間後は発赤のみが4/6例にみられ、7日後には全ての動物の眼への刺激性は消失した。また、虹彩反応は1時間後に3/6例にみられた。その他の複数のウサギを用いた試験(適用条件は様々)でも、軽度～重度の眼刺激性が確認されていた。

動物での試験結果と同様、ヒトでも眼刺激性が報告されていた。

EU RAR (2003)によると、リスク判定(risk characterization)の段階において、トルエン蒸気によるヒトの眼への刺激性に関するLOAEC 281 mg/m³ (75ppm)、NOAEC 150 mg/m³ (40 ppm)としていた。この値は、16名の学生ボランティアに最高100 ppm (375 mg/m³)の濃度のトルエンを6時間吸入曝露した結果、頭痛、めまい、酩酊感、目や鼻の刺激が高頻度に報告され、150 mg/m³ (40 ppm)以下の濃度ではこれらの症状が報告されなかったこと(Andersen et al., 1983)、42名の学生ボランティアに最高562 mg/m³ (150 ppm)のトルエンを1日7時間、3日間吸入曝露させ、記憶や行動に関する試験を行った結果、281 mg/m³ (75 ppm)の濃度で眼の刺激性を申告した対象者がわずかに増加し、562 mg/m³ (150 ppm)の濃度で記憶力の低下や頭痛、粘膜刺激、眠気の程度が用量依存的に高まったこと(Echeverria et al., 1989)など、複数のヒトでの試験結果に基づいていた。なお、EU RAR (2003)では、このNOAECは、眼刺激性だけでなく、他の急性毒性の指標(頭痛、めまい、酩酊感、眠気)に対してもリスク判定において適用できるとしている。また、EU RAR (2003)では、スプレー式塗料や絨毯の敷設の際に人(消費者)がトルエン蒸気を吸入曝露ある

いは眼に直接曝露した結果、頭痛等の症状や眼刺激性が生じる懸念があるとして、各々の曝露シナリオ (Spray painting (scenario U2) and for Carpet laying (scenario U4)) に基づきリスク評価 (Margin of Safetyの導出)を行い、
conclusion (iii) There is a need for limiting the risks; risk reduction measures which are already being applied shall be taken into account (リスクを制限する必要あり ; 既に適用されているリスク低減策を考慮すべき) と判断していた。

3) 皮膚刺激性

政府による GHS 分類結果 (2012)によると、皮膚腐食性/刺激性については、EU RAR (2003)に記載されたウサギを用いた試験において中等度の刺激性が確認されたことを根拠に、区分 2 としていた。

本検討により入手できた複数の動物を用いた皮膚刺激性試験の情報のうち、OECD テストガイドライン 404 に準拠して実施されたことが確認できた試験は 1 件 (Guillot et al., 1982) だけだった。この試験では、ウサギを用いた試験で 0.5 mL のトルエンを皮膚に 4 時間処置した結果、軽度の刺激性が確認されている。

ATSDR (2017)では、モルモットやマウス等を用いてトルエン原液を反復処置した皮膚刺激性試験の結果から、トルエンには軽度から中等度の皮膚刺激性があると判断していた。

また、EU RAR (2003)では、動物試験の結果から、トルエンを皮膚刺激性物質であると判断していた。しかし、皮膚刺激性につ

いては閾値が不明であることから、定量的評価はできないと判断していた。

なお、ヒトにおける皮膚刺激性については報告がないが、EU RAR (2003)には、反復曝露の結果、接触性皮膚炎が生じる可能性が示唆されていた。

(6) 感作性

1) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (EU guideline B6 (Skin sensitisation), 準拠、GLP 試験)の結果によると、いずれも陰性であった。また、ヒトの皮膚感作性に関する情報はなかった。

これらの結果から、EU RAR (2003)では、トルエンはヒトの皮膚感作性物質ではないと判断していた。政府による GHS 分類結果 (2012)でも、上記のモルモット試験の結果及び Patty (5th, 2001)の結論 (ヒトにおいて、トルエンは皮膚感作性物質ではない)に基づき、区分外としていた。

2) 呼吸器感作性

トルエンによる呼吸器感作性に関する情報はなかった。

(7) その他

1) 各機関が設定した有害性評価値等

①米国環境保護庁 (EPA) による急性ばく露ガイドライン濃度 (AEGLs)

AEGLs は、空気中に多くの化学物質が偶発的もしくは意図的に放出された緊急時に対応するために、健康影響が発生する可能性のある空気中の化学物質の濃度を表したものである。

トルエンについて、著しい不快感、炎症

や無症状の非感覚的な影響があるが、そこまで深刻ではなく一時的な影響にすぎないレベル (AEGL-1) は **67 ppm (8 時間曝露：連続曝露換算すると 22.3 ppm)** と設定されていた。この値は、ヒトにおいて頭痛など AEGL-1 とする影響の閾値に近いこと、あるいは検出可能な神経学的影響 (中等度の意識障害、単純反応時間の増加) の発生レベルに近いこと等に基づき、証拠の重みづけを行い、**200 ppm (8 時間曝露)** をヒトに有害影響を及ぼさない濃度と判断し、この値を基点に不確実係数 3 (個人差) で除して導出されていた。

②日本産業衛生学会 許容濃度 (2013): **50 ppm (188 mg/m³)**

この値は、以下のヒトに観察された神経系への影響から考察すると当初の値 (100 ppm) が高すぎたことから、1994 年に改訂されたものである。

①ヒトでの急性曝露実験では、トルエン 75ppm から 100ppm 以上の曝露濃度によって自覚症状の増加と神経心理学的テストによる中枢神経機能の変化が生じる。

②職場で慢性曝露を受けている労働者の調査では、トルエン 50ppm から 80ppm 以上の曝露濃度によって明らかな自覚症状の増加、神経心理学的テストによる中枢神経機能の変化が認められる。

③嗜癖者で高濃度のトルエンを吸入していたものでは、中枢神経系の機能障害と同時に脳の萎縮、脳の白質の変化など中枢神経系の形態学的変化、腎障害などが生じる。

④動物実験では 80ppm から 100ppm 以上の曝露濃度で視機能、脳波、睡眠の変化、海馬の組織形態学的変化、神経伝達物質等の

変化が認められる。

(参照：許容濃度暫定値 (1994) の提案理由

https://www.istage.jst.go.jp/article/joh1959/36/4/36_4_261/pdf-char/ja)

また、2013 年に再評価されたが、改訂の必要はないと判断されていた。

③ATSDR (2017) MRL for acute-duration (14 days or less) inhalation exposure: **2 ppm (7.6 mg/m³)**

この値は、Little ら(1999)による研究において、溶剤への曝露歴とトルエンへの有害反応を示したことがある人 (臨床的にトルエンに対して高感受性) に対して、15 ppm のトルエンを 20 分間曝露した前後に神経生理学的検査を実施した結果、記憶や認知機能等の低下が確認されたことから、**LOAEL 15 ppm** と判断され、この値を不確実係数 9 (LOAEL 採用 3、個人差 3) で除して導出されたものである。

上記の各機関が設定した値は、短期間の曝露を想定したものであるが、いずれもヒトにおける神経系への影響に基づいていた。

2) その他の規制状況等 (参考)

- ・毒劇法：トルエンは劇物として指定されている。
- ・安衛法：作業環境評価基準で定める管理濃度 **20 ppm**
- ・大気汚染防止法：有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質 (優先取組物質)
- ・水質汚濁防止法：指定物質

(8) まとめ

本検討により入手したトルエンの有害性情報についてレビューした結果、本物質の吸入曝露による慢性影響(一般毒性、生殖発生毒性、発がん性)については、化審法の評価Ⅱにより設定された有害性評価値 0.1 ppm (0.383 mg/m³)を、家庭用品の有害性評価においても採用することが妥当であると考えられた。

また、トルエンの吸入曝露により懸念される有害性として、気道刺激性及び眼刺激性が挙げられるが、気道刺激性については高濃度曝露の場合に発生することが確認されており、上記の有害性評価値以下の曝露量であれば、発生する懸念はないと考えられた。

EU RAR (2003)によればスプレー式塗料やカーペットの敷設により消費者に急性影響(頭痛等の症状)や眼刺激が生じる懸念があるとされ、NOAEC 150 mg/m³(40 ppm)を基点としたリスク評価 (Margin of Safety の導出)が行われていた。このNOAEC は、本研究におけるトルエンの短期間曝露影響(眼刺激性、頭痛等の症状)を想定したリスク評価を行うこととなった場合に、活用できる値となるかもしれない。

トルエンには皮膚刺激性があることが確認されたが、現状では定量的評価が可能な閾値は設定できない状況である。したがって、本研究によりいずれ曝露評価を行う際は、家庭用品からの曝露で経皮曝露及び皮膚刺激性を考慮するべきかを判断し、必要に応じてどのようなリスク評価・リスク管理が可能かを検討する必要がある。

トルエンについては、感作性の懸念はないため、リスク評価の際には考慮に入れる

必要はないと考えられた。

C-2. シクロヘキサン

(1) 有害性情報の収集

本物質は、令和4年度に化審法のスクリーニング評価が終了している(参考：https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/20221118_043.pdf)。スクリーニング評価のために収集した有害性情報と、本分担研究にて収集した有害性情報を比較した結果、スクリーニング評価以降に新たな評価書等の有害性情報はなかった。したがって、吸入経路の慢性影響については、スクリーニング評価のために収集・整理した有害性情報に基づき評価し、吸入経路の有害性評価値を求めることとした。

化審法のスクリーニング評価において評価された吸入および経口経路の慢性影響以外の曝露経路(経皮)あるいは毒性項目に関する有害性情報を調査した結果、経皮経路の生殖発生毒性及び呼吸器感作性については、情報を得られなかった。また、経皮経路の一般毒性及び発がん性、急性毒性(経口・吸入・経皮)、刺激性・腐食性(眼・皮膚・気道)、皮膚感作性については、毒性項目により1件~複数の情報を得ることができた。以降のシクロヘキサンの毒性に関する記載内容は、本文中またはG. 引用文献に示した他機関による評価資料等を参照して整理した。

(2) 慢性影響の有害性評価値(吸入経路)

吸入曝露による慢性影響(一般毒性、生殖発生毒性、発がん性)に関する新たな有害

性情報がなかったことから、化審法のスクリーニング評価のために得た有害性情報に基づき、有害性評価値の導出を行うこととした。

一般毒性及び生殖発生毒性について、得られた有害性情報は、動物を用いた吸入曝露試験あるいは他機関が設定した一般人又は労働者向けの有害性評価値または許容濃度であり、いずれも吸入経路の曝露に基づくものだった。したがって、一般毒性及び生殖発生毒性に関する吸入経路の有害性評価値は、化審法のスクリーニング評価のために導出し採用された値を、本評価でも採用することが妥当であると考えた。スクリーニング評価では、一般毒性については、ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 米国産業衛生専門官会議)が2000年に提案したThreshold Limit Value - Time-Weighted Average (TLV-TWA: 曝露限界濃度のうち、時間加重平均濃度) 100 ppm (2020年の再評価でも変更なし)をPoint of Departureとして採用していた(注:スクリーニング評価では、経口経路の値(mg/kg/day)に換算するため、前掲の審議会資料の値とは異なる)。この値を連続曝露補正すると、 $100 \text{ ppm} \times 8/24 \times 5/7 = 23.8 \text{ ppm}$ となり、個人差のUF 10で除すると**2.4 ppm**となるため、本検討では、この値を慢性吸入曝露の一般毒性に関する有害性評価値として提案する。

なお、TLV-TWAの設定根拠は、Malleyら(2000)による最高7000 ppmのシクロヘキサンを1日6時間、週5日13-14週間ラットとマウスに吸入曝露した試験において、2000 ppm以上で鎮静がみられ、NOAEL 500 ppmとしていたこと、Lammersら

(2009)による試験において、シクロヘキサンを250 ppmの濃度で男性12名に4時間吸入曝露した結果、頭痛や眼刺激、喉の乾燥が25 ppm曝露時より高頻度に生じたことに基づき、眼と上部気道への刺激性及び中枢神経系への影響を抑制することとされていた。また、ACGIHによると、シクロヘキサンのにおいの閾値は、複数の報告の著者から25 ppmが提案されているとしていた。

生殖発生毒性については、妊娠雌ラットに最高7000 ppmのシクロヘキサンを妊娠6日目から15日目まで吸入曝露した発生毒性に試験(Haskell Laboratory 1997: EU EAR (2004), EPA IRIS(2003)より二次引用)において、2000 ppm以上群の母動物にみられた音への反応性低下を根拠としたNOAEL 500 ppm (1720 mg/m³)をPODとして、不確実係数積1000(種差10、個体差10、試験の質の不足10)で除した値**0.5 ppm (1.7 mg/m³)**を有害性評価値としていた。音への反応性は、本来は生殖発生毒性ではなく一般毒性に相当するが、一般毒性試験でみられた同所見よりも低い濃度で妊娠動物に認められたことから、母動物の妊娠に伴う体内環境の変化が影響している可能性が否定できないことを理由に、生殖発生毒性のエンドポイントとして扱っていた。

(注:化審法のスクリーニング評価では、吸入経路による試験結果を経口換算(mg/kg/day)するが、本検討では吸入経路の試験結果(単位はppmまたはmg/m³)をそのまま採用した。)

発がん性については、化審法のスクリーニング評価では定性的評価のみを行うため、

有害性評価値は導出されていない。スクリーニング評価における評価では、本物質の発がん性区分については、いずれの情報源 (IARC, US EPA IRIS, NTP, ACGIH, 日本産業衛生学会, EU, GHS)においても情報なし (GHS は分類できない) としており、EPA IRIS では、"Data are inadequate for an assessment of human carcinogenic potential" (U.S. EPA, 1999)としていた。このような状況から、発がん性に関する定量的評価は難しい状況がうかがえた。

そこで、スクリーニング評価のために収集された評価書等における発がん性に関する情報を精査した。EU RAR (2004)によると、発がん性についてはマウスにシクロヘキサンを経皮暴露した二段階発がんモデルを用いた試験 (Gupta et al., 1990)しかないとされていた。当該試験では、マウス (1群 20 匹) に 0.2 ml のアセトンに溶解した 0.2 μmol (51.2 μg) の DMBA をイニシエーターとして局所に適用し、その7日後に 100 μl のシクロヘキサンをプロモーターとして週3回投与し、45週間目に腫瘍の発生を検索した結果、2匹 (10%) に腫瘍の発生がみられたことから、原著の著者らは、本物質には弱い発がんプロモーター作用があるとしていた。しかし、この試験は試験条件の設定が不十分であった等の理由で、EU RAR は有害性情報としての信頼性には疑問があるとしていた。また、本物質の遺伝毒性については、利用可能な *in vitro*, *in vivo* いずれの遺伝毒性試験においても結果が陰性だったため、遺伝毒性物質ではないと判断されている。そのため、EU RAR (2004)では、シクロヘキサンの発がん性はない (unlikely to be carcinogenic)と判断されていた。

以上のとおり、シクロヘキサンの発がん性については、定量的評価に資する発がん性情報はなく、遺伝毒性の懸念もないことから、本検討における有害性評価値導出の必要性は低いと判断した。

したがって、吸入経路のシクロヘキサン曝露による慢性影響の有害性評価値は、一般毒性または生殖発生毒性の有害性評価値から選択することになる。前述の通り、生殖発生毒性に関する有害性評価値 0.5 ppm (1.7 mg/m^3)の方が一般毒性の値より低値となるため、本検討では、この値をシクロヘキサン慢性影響の有害性評価値として提案する。

(3) 経皮曝露の慢性影響 (一般毒性、生殖発生毒性、発がん性)

シクロヘキサンの経皮曝露による慢性影響について調査した結果、発がん性については、前項に記載した通りであり、定量的評価に資する情報はなかった。また、一般毒性、生殖発生毒性についても、反復投与による影響を報告する情報はなかった。以上より、シクロヘキサンの経皮曝露による慢性影響について、現時点では評価できないと判断した。

(4) 急性毒性

シクロヘキサンの急性毒性については、経口、吸入、経皮いずれの曝露経路についても複数の試験結果があった。LD₅₀が導出されている試験結果によると、>5,000 mg/kg (経口)、>9,500 ppm (吸入)、>2,000 ppm (経皮)であったことから、本物質の急性毒性は弱いことが示唆されていた。

(5) 刺激性

1) 気道刺激性

政府による GHS 分類結果 (2013)では、気道刺激性についてヒトにおいて気道刺激性があるとの記述 (ACGIH (7th, 2002))に基づき、区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)とされていた。ACGIH (2020)及び EU RAR (2004)によると、4 匹のマウスに 32.88 mg/l の濃度のシクロヘキサン蒸気を 1 時間に 2 回、10 分間隔で曝露した結果、1/4 匹の呼吸数が微減 (11.2%, 5.8%)し、軽度な呼吸休止がみられた。また、ヒト (12 名) に 250 ppm のシクロヘキサンを 4 時間曝露した結果、軽度の喉の刺激性が 5 例に確認された。以上の結果から、EU RAR では、マウスにみられた呼吸休止を軽微な気道刺激性としていたが、気道刺激性に関して分類する必要はないと判断していた。ACGIH (2002)では、ヒトでみられた気道刺激性を TLV-TWA の根拠の一つにしていた ((2) 慢性影響の有害性評価値 (吸入経路) 参照)。なお、ACGIH による TLV-TWA の値 (2002 年に設定) は、2020 年の再評価においても変更されることはなかった。

2) 眼刺激性

政府による GHS 分類結果 (2013)では、ウサギで角膜混濁、虹彩炎、結膜充血・浮腫がいずれも可逆的にみられた (EU-RAR (2004)) ほか、動物及びヒトで眼に刺激性があるとの記載 (PATTY (6th, 2012)、EU-RAR (2004)、ICSC (J) (1994)、HSDB (Access on July 2013)) があることから、区分 2 (眼刺激性) とされていた。EU-RAR (2004) によると、上記のウサギにおける試験 (Phillips Petroleum

Company, 1982e; 1982f)において、本物質を適用後に洗浄していない群では、点眼後 1 時間に角膜の最大 25% に及ぶ角膜混濁が 1 例に、虹彩炎が 1 例に認められた。また、5 例に結膜の発赤が認められ、1 例に結膜浮腫が認められた。これらすべての眼病変は 24 時間以内に消失し、全 6 例いずれにも結膜分泌物は認められなかった。また、ヒトにおける報告については、EU-RAR (2004) によると、ボランティアにおける眼の炎症に関する自己申告を含む調査では、ほとんどの被験者が 17.5 mg/m³ (5 ppm) のシクロヘキサン蒸気に 90 秒間曝露されても、眼に影響はないと報告した。非常に軽度の眼刺激を報告した人もいたが、詳細はあまり報告されていなかった(HSE, 1991)。その他、250 ppm (875 mg/m³) のシクロヘキサンに曝露されたボランティアは、25 ppm (87.5 mg/m³) の同物質を処置されたボランティアよりも頻繁に眼と喉の炎症を訴えたとの報告もある (TNO study, 1998c)。

3) 皮膚刺激性

政府による GHS 分類結果 (2013)では、ウサギ及びヒトにおいて回復性がある皮膚刺激性 (DFGOT vol.13 (1999)、EU-RAR (2004)、ACGIH (7th, 2002)、ICSC (J) (1994)) に基づき、区分 2 (皮膚刺激性) とされていた。ウサギでは反復投与により皮膚に亀裂を生じ出血を認めたが、投与終了後 1 週間では軽快し (DFGOT vol.13 (1999))、ヒトに原液を 1 時間付着させた場合、発赤とみみずばれを生じたとの記載 (EU-RAR (2004)) があったが、回復性の障害と判断されていた。

EU-RAR (2004) によると、ウサギを用いた 2 件の試験結果 (Phillips Petroleum Company, 1982d; Jacobs and Martens, 1987)がある。1 つ目の試験では、半閉塞包帯の下で、24 時間および 72 時間の一次刺激スコアはゼロだった。もう 1 つの試験はチャンバー内にて半閉塞条件下で行われたもので、適用後 24 時間および 72 時間の平均紅斑スコアは、皮膚刺激性ありと分類するための閾値 (1.93) を下回っていた。しかし、適用後 5 日目に紅斑反応が最大重症度レベルに達した(平均スコア 2.56)。さらに 144 時間の観察時間の中に皮膚反応が徐々に悪化した (2.83)。この他、ウサギを用いた反復皮膚適用試験が報告されている(Treon et al.,1943a)。非閉塞皮膚部位に未希釈のシクロヘキサンを 14 日間反復塗布した結果、初期に紅斑反応が生じ、塗布を続けると徐々に皮膚の硬化、亀裂、出血が進行した。しかし、シクロヘキサンの適用を中止すると 1 週間以内に病変が治癒した。さらに、EU-RAR (2004) によると、ヒトにおいて、シクロヘキサンの原液を皮膚に 1 時間塗布した結果、紅斑と水疱が形成されたとの報告があった。

ただし、EU-RAR (2004) では、反復適用でみられた皮膚刺激性は、シクロヘキサンの脱脂作用によるものとしていた。

(6) 感作性

1) 皮膚感作性

政府による GHS 分類結果 (2013)では、データ不足のため分類できないとされていた。

EU-RAR (2004) によると、以下の動物

試験の報告がある。

20 匹のモルモット (雄 9 匹、雌 11 匹) に、エタノール中の 10% シクロヘキサン (純度 99.98%) を用いて皮膚惹起し、10%シクロヘキサン (溶媒:アセトン) を適用した修正ビューラー試験 (White Eagle Toxicology Laboratories, 1996) の結果、惹起段階中の反応は、発赤なし (20 匹中 14 匹) または一部の試験動物で非常にかすかな発赤 (20 匹中 6 匹でわずかな反応あり) がみられた。感作適用後 24 時間で、1/20 の試験動物で非常にかすかな発赤が観察されたが、他の試験動物または陰性対照では観察されなかった。しかし、適用した濃度が低いことや反応が弱かったことから、EU-RAR (2004) ではこの試験の重要性は低いと判断されていた。ヒトでの皮膚感作性については報告がなかったが、EU-RAR (2004) ではヒトに皮膚感作性があったとしても非常に弱い可能性があるとされていた。

また、ACGIH (2020)では、ヒトでの感作性に関する情報はなく、上記のモルモットの試験で陰性だったことから、本物質が感作性物質であるという提案はしていなかった。

2) 呼吸器感作性

政府による GHS 分類結果 (2013)では、データ不足のため分類できないとされていた。

EU-RAR (2004) にも、気道感作性に関する情報はなかった。

(7) その他

1) 各機関が設定した有害性評価値等

① 米国環境保護庁 (EPA) Integrated Risk Information System (IRIS)による参照濃度 (RfC)

EPA IRIS (2003)では、ラット二世代生殖発生毒性試験(DuPont HLR, 1997a)において F1, F2 世代の児動物に認められた体重減少を指標とした NOAEL 6,886 mg/m³を基点とし、連続暴露換算した値 1,722 mg/m³ をヒト濃度に換算した NOAEL (NOAEL_{HEC})とし、さらに得られた BMCL_(1SD) 1,822mg/m³を UF 300(種差3、個体差10、データ不足(慢性毒性試験に関する情報不足)10)で除した 6 mg/m³を RfCとして採用していた。

② ドイツ学術振興会(DFG)による MAK value (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen, 最大職場濃度)

毒性情報が限られている状況ではあるが、ウサギに 10 週間暴露した試験 (Treon et al. 1943b)において認められた肝臓及び腎臓のわずかだが明確ではない影響を根拠とした LOEL 790 ml/m³が最小値であったこと、得られた毒性試験結果から本物質の全身毒性は弱いと考えられること、200 ml/m³であればヒトの精子毒性の懸念はないことから、DFGは暫定 MAK value を 200 ml/m³(ppm)=700 mg/m³と設定した (1996年)。

③ ACGIH

ACGIH は、本物質で誘発される以下の各所見が生じる懸念を最小限にするため、1日8時間、1週40時間の時間荷重平均濃度 (TWA) に関する作業環境許容濃度 (Threshold Limit Value, TLV-TWA) を

100 ppm に設定した (2002年)。

- ・鎮静：ラット及びマウス亜慢性毒性試験にみられた本所見の NOEL は 500 ppm であった。また、PBPK モデルを用いた推定では、1200 ppm であればヒトでは鎮静が生じないと報告されていた。
- ・神経行動学的影響：ヒトへの吸入試験で 250 ppm であれば、軽度な症状 (頭痛や喉の痛み (気道刺激性)) は認められたものの神経行動学的影響はみられなかった。
- ・全身影響：ラット及びマウスの亜慢性毒性試験で、軽度で回復性がある肝重量の増加等は高濃度 (7000 ppm) 曝露の場合しか認められなかった。

なお、前述の通り、2020年の再評価では、この TLV-TWA の値を変更することはなかった。

④ 日本産業衛生学会による許容濃度 (1970)

日本産業衛生学会では、以下の情報等を参考資料として、許容濃度を 150 ppm (520 mg/m³) としていた。ただし、いずれの資料も非常に古いものであった。

- ・Treon ら (1943)によるウサギを用いた試験において、434 ppm の濃度で1日8時間、週5日、26週間連続曝露した結果、病的変化を認めていない。
- ・Gerade (1960)によると、300 ppm がシクロヘキサンの臭覚閾値であり、眼や粘膜への刺激閾値である。

・ACGIH (1966)では、以上の資料と Patty の判断を参考に、300 ppm を許容量としていた。

2) その他の規制状況等 (参考)

本物質については、他法令で基準値等の設定はなかった。

(8) まとめ

本検討により入手したシクロヘキサンの有害性情報についてレビューした結果、本物質の吸入曝露による慢性影響 (一般毒性、生殖発生毒性、発がん性) については、化審法のスクリーニング評価により設定された有害性評価値 **0.5 ppm (1.7 mg/m³)**を、家庭用品の有害性評価においても採用することが妥当であると考えられた。

また、シクロヘキサンの吸入曝露あるいはスプレー製品を用いた場合に懸念される有害性として、気道刺激性、眼刺激性、皮膚刺激性が挙げられるが、気道刺激性以外については、閾値を設定できる毒性情報は無い。

気道刺激性については、ACGIH (2002) がヒトにみられた喉の痛みを根拠の一つとして TLV-TWA を 100 ppm (連続曝露換算すると、 $100 \times 8/24 \times 5/7 = 23.8$ ppm) と設定しているが、前述の慢性影響に関する有害性評価値よりも高値となっている。眼刺激性について、他機関は評価値等を設定していないが、EU-RAR (2004) に記載があったボランティアにおける眼の炎症に関する調査では、17.5 mg/m³ (5 ppm) のシクロヘキサン蒸気に 90 秒間曝露されても、ほとんどの被験者に眼に影響はなかった。以上を踏まえると、気道刺激性及び眼刺激性に

ついては、慢性影響に関する有害性評価値 **0.5 ppm (1.7 mg/m³)**を下回る量であれば、生じる可能性は低いと思われる。

皮膚刺激性については、定量的評価に資する毒性情報がないため、閾値について言及することはできない。しかしながら、家庭用品からの本物質の曝露状況 (スプレー製品からの曝露) を考えると、気道、眼、皮膚いずれにおいても使用時に本物質への接触を防ぐ対策 (手袋、ゴーグル、マスクの着用等) をすれば刺激性が生じる懸念は低くなることが考えられるため、使用時の注意を製品に表示することで、刺激性の発生を回避できると考えた。

本物質の感作性については、データ不足のため定性的及び定量的評価ができないが、得られた情報からは本物質が感作性を有する可能性は低いことが示唆されていた。

なお、EU-RAR (2004) では、消費者を対象とした曝露評価は行っていない。その理由は、市販製品中のシクロヘキサン含有量に関するデータは、化学業界からも文献調査からもほとんど得られないためとされていた。しかし、消費者への曝露は、主に吸入経路であるとされ、シクロヘキサンを含む接着剤の使用が消費者曝露の主な原因であり、最も暴露が高いと予想される曝露シナリオは、カーペット敷設であった。EU-RAR (2004) では、このシナリオを想定し、急性影響 (神経行動影響) を踏まえたリスク評価を行っていたが、その結果は「リスクを制限する必要がある」とされていた。EU-RAR (2004) では、最終的に、消費者がシクロヘキサンを DIY 製品の溶剤として使用する場合、他の溶剤によっても引火の危険性があることから 唯一可能な予防策は、

使用中に喫煙しないこと、換気の良い場所で火気や火花を避けて使用することなど、使用者自身が講じる予防措置だけであり、この注意喚起情報は、容器のラベルに記載する必要があるとされていた。

D. まとめ

家庭用品から曝露されるトルエン及びシクロヘキサンについては、以上のとおり、吸入曝露による慢性影響に関する有害性評価値は、各々**0.1 ppm (0.383 mg/m³)**、**0.5 ppm (1.7 mg/m³)**を採用することが妥当であると考えられた。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 井上薫・河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明 家庭用品規制法における新たな基準値設定に向けた有害性評価値導出の試み：TDBPP, 第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023年6月21日
- 2) 井上薫, 河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明 家庭用品規制法における新たな基準値設定に向けた有害性評価値導出の試み：APO, 第60回全国衛生化学技術協議会年会, 福島, 2023年11月10日

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

G. 引用文献

1. トルエンに関する他機関の評価資料等
 - 1) EU/RAR (2003) Information from the Existing Substances Regulation (ESR), European Union Risk Assessment Report (RAR), PL-2 Vol.30, Toluene
<https://echa.europa.eu/documents/10162/24a34bd6-55cd-4e28-ae24-5bae281bf3c2>
 - 2) NITE (2006) (独)製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.87 トルエン
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/227riskdoc.pdf
 - 3) WHO INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. 1986. ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 52. Toluene.
<https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc52.htm>
 - 4) WHO International Agency for Research on Cancer. 1989. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 47.
<https://publications.iarc.fr/65>
 - 5) ACGIH (2007) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure

- indices, 7th Edition: Toluene
- 6) ATSDR (2017) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service/Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for Toluene <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp56.pdf>
 - 7) DFG MAK (1996) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Toluene [MAK Value Documentation, 1996] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb10888e0007>
 - 8) NTP (1990) U. S. Department of Health and Human Services/National Toxicology Program (NTP), Technical Report Series No. 371, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS NO. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3Fi mice (Inhalation Studies) https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr371.pdf
 - 9) 環境省 (2002) 環境省環境リスク評価室化学物質の環境リスク初期評価 第1巻 [24] トルエン <http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/24.pdf>
 - 10) 食安委 (2008) 内閣府食品安全委員会 清涼飲料水評価書 トルエン (府食第1194号、平成20年11月6日) <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-toluene.pdf>
 - 11) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1981) Toxicological monograph on Toluene. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je24.htm>
 - 12) Australian Government (2017) National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. IMAP Single Assessment Report. Benzene, methyl-: Human health tier II assessment. https://cdnservices.industrialchemicals.gov.au/statements/IMAP_75%20-%20IMAP%20Assessment%20-%2027%20October%202017.pdf
 - 13) US EPA (2014) Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals. Volume 17. https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/toluene_final_v17_jun_2014.pdf
 - 14) 産衛学会 (2013) 日本産業衛生学会 許容濃度暫定値の提案理由 トルエン 産業衛生学雑誌 55巻 221-225頁 https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chr_ip_search/dt/pdf/CI_04_002/OEL_108883.pdf
 - 15) 政府による GHS 分類結果 (2012) <https://www.nite.go.jp/chem/ghs/12-mhlw-2003.html>

2. シクロヘキサンに関する他機関の評価資料等

1) US EPA (2003) Toxicological review of cyclohexane (CAS No. 110-82-7). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_document_s/documents/toxreviews/1005tr.pdf

2) EU/RAR (2004) European Union Risk Assessment Report (RAR), 1st Priority List, Vol. 41. Vol.30, cyclohexane.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/d99cee39-82e6-4754-aac1-497106c9bd7c>

3) ACGIH (2020) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices: Cyclohexane.

4) Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation (1999) The

MAK Collection for Occupational Health and Safety, Cyclohexane

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb11082e0013>

5) 政府による GHS 分類結果 (2013)

<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/13-mhlw-2027.html>

6) US EPA (2003) Integrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary, Cyclohexane; CASRN 110-82-7.

https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=1005

7) 産衛学会 (1970) 日本産業衛生学会 許容濃度暫定値の提案理由 シクロヘキサン

https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_04_002/OEL_110827.pdf