

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～R7 年度年度終了報告書

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。令和 5 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を収集し、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。その結果、トルエンの吸入曝露による慢性影響については、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。シクロヘキサンの吸入曝露による慢性影響については、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。令和 6 年度以降は、2024 年 7 月の家庭用品安全対策調査会において、長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が承認されたため、長期影響の検討対象物質リストに掲載された 9 物質のうち、ポリヘキサメチレンビグアナイド（PHMB）、二ヨウ素、エチレンオキシド（EO）について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理を行い、導出が可能な場合は有害性評価値案の提案を行った。その結果、PHMB については、得られた有害性情報の多くは詳細を確認できない等が原因で参考資料扱いとなったが、定量的評価に資すると考えられた情報に基づき評価した結果、吸入及び経皮経路は一般毒性のみ、経口曝露は一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について各々有害性評価値を提案することができた。二ヨウ素については、化学的形態（分子状ヨウ素及びヨウ化物イオン）毎に有害性情報を整理し、可能な場合は無毒性量（NOAEL）を判断したが、家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路の有害性情報は無かった。EO については、化審法で既にリスク評価（評価Ⅱ）が実施されているため、評価Ⅱ以降に公表された有害性情報を確認したが、本検討において新たに評価すべき有害性情報は無いと判断し、EO の吸入および経口経路の各

毒性項目の有害性については、評価Ⅱの有害性情報の詳細資料に示された評価内容及び有害性評価値を本評価でも採用するのが妥当であると考えた。

ただし、本検討による評価結果については一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で審議する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。

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、家庭用品規制法におけ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。

令和5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を収集し、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、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。

家庭用品安全対策調査会において、検討対象物質選定スキームを活用した今後の家庭用品の安全対策について議論され、2024年7月に長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が承認された。この検討対象物質選定スキームに従って選定された物質につ

いては、詳細評価（分析法開発、実態調査（国内流通品の分析、国内外での使用実態に関する詳細調査等）、曝露評価、曝露経路に応じた有害性評価値設定等）を行い、規制の必要性の有無やリスク管理方法について議論されることとなった。

そこで、検討対象物質選定スキームに基づき選定され、詳細評価に向けた予備調査を経て作成された長期影響の検討対象物質リストに掲載された9物質のうち、令和6年度はポリヘキサメチレンビグアナイド（PHMB）について、令和7年度は二ヨウ素とエチレンオキシド（EO）について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理を行い、導出が可能な場合は有害性評価値案の提案を行った。

B. 研究方法

B1. トルエン、シクロヘキサン

令和5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、曝露経路毎（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 分類ガイダンス（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、暴露経路（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暴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、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。

令和 6 年度は、PHMB 類について、長期影響（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）に関する有害性情報を収集し、内容の詳細を毒性項目及び暴露経路毎にまとめ、有害性評価値案の導出（特に家庭用品からの暴露経路として想定される吸入経路について）を試みた。

B2. PHMB

令和 6 年度の対象物質である PHMB については、異なる CAS 番号が付された複数の物質が該当することから、各 CAS 番号の物質を国内外の評価機関がどのように評価しているかを確認した上で、対象物質を決定することとした。

有害性情報の収集は、信頼性が担保された情報を得るため、基本的には「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.2））」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源」とした。有害性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（OECD eChemPortal 等）も調査の対象とした。

収集した有害性情報については、毒性項目毎、暴露経路毎に整理した。定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価し、有害性評価値を導出可能な場合は、有害性評価値案を提案した。

B3. ニヨウ素

令和 7 年度の対象物質であるニヨウ素の有害性情報収集、整理、評価については、

PHMB と同様の方法で行った。なお、二ヨウ素は、国内に流通する製品に含有することが確認されているものの、製品中での化学的形態（分子状ヨウ素またはヨウ化物イオン）を確認できていない。そのため、本検討では化学的形態毎に有害性情報を整理し、可能な場合は各毒性試験の無毒性量（NOAEL）等を判断し、有害性評価値案の算出は実製品中の化学的形態に関する情報が得られた後に行うこととした。

B4. EO

令和 7 年度の対象物質である EO については、2018 年 3 月に化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）の評価Ⅱ（リスク評価）が行われた経緯があるため、本検討では、2018 年以降に公表された情報源（国内外のリスク評価機関等が公表した評価資料）の有無を調査し、評価Ⅱで参照していない情報源があった場合は、評価Ⅱで参照していない毒性試験結果等の有無を調査した。新たな有害性情報（毒性試験結果等）があった場合は、その内容を精査・評価した。吸入及び経口経路については、評価Ⅱにより導出された各曝露経路の有害性評価値の更新が必要かどうかを検討した。経皮経路については、評価Ⅱの対象外であるため、各毒性項目について有害性情報があった場合は評価し、導出が可能な場合は有害性評価値を求めた。

C. 結果及び考察

C1. 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。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/210903_No.46_04_hazardous_properties_humanhealth.pdf)

(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 LC_{50} はラットで 28.1 mg/L (4 時間)、
経口経路の LD_{50} はラットで 2,600 ~
7,530 mg/kg、経皮経路の LD_{50} 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、
 RD_{50} 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、空气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气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.jstage.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。

③ ATSDR (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。

C2. 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受性については、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）、皮膚感受性については、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見られたことに基づき、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、シクロヘキサンのこの閾値は、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、シクロヘキサンに発がん性はない (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/m³)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 分間に 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 (PATY (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 時間の観察時間の間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してされていた。

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 週間曝露した試験 (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にはなかった。

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ない。

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。

C3. PHMB

（１）有害性情報の収集

本検討により入手できた PHMB 類に関する評価書及び各評価書が評価対象としていた CAS 番号は表 1 の通りである。

（２）本検討で評価対象とする CAS 番号

前述の通り、PHMB 類に関する各国リスク評価機関による評価書等の文書を確認した結果、評価対象とされた物質の CAS 番号は、評価書によって異なっていた。

EU バイオサイド規則に基づく Biocides Assessment Report (2015) は、CAS 番号 27083-27-8 について、当該 CAS 番号は特性データに基づくものではないとされ、異なる PHMB (当該評価書で評価した PHMB の規格から外れる重量分布をもつもの等) であっても、CAS 番号からは当該 PHMB を区別できないとしている。SCCS (2017)、RAC Background Document (2011, 2014)、Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023) は、CAS 番号 27083-27-8 及び CAS 番号 32289-58-0 について、ポリマーの表記方法に基づき付与された番号との説明があり、CAS 番号 27083-27-8 は、N,N'''-1,6-ヘキサンジイルビス (N'-シアノグアニジン) 及び 1,6-ヘキサンジアミンを原料モノマーとするポリマーとして、CAS 番号 32289-58-0 は、生成され

たポリマーとして表記している。Biocides Assessment Report (2017) は、CAS 番号 32289-58-0 及び CAS 番号 1802181-67-4 について、CAS 番号 1802181-67-4 のほうが、活性物質を正確に表現していることからより適切であると記載している。

本検討において有害性情報収集の対象とする PHMB 類は、表 1 に示す得られた全ての CAS 番号に相当する物質とした。

(3) 家庭用品への使用状況と想定される家庭用品からの曝露経路

有害性評価にあたり、本物質の家庭用品からの曝露経路等がある程度把握するため、海外の情報ではあるが、本物質の家庭用品への使用状況（使用されている製品）を調査した。

欧州の SCCS (2017)によると、PHMB は、殺菌剤として使用されている。また、本物質は防腐剤・抗菌剤として、化粧品、パーソナルケア製品、柔軟剤、コンタクトレンズ洗浄液、ハンドウォッシュなどに使用されている。化粧品としては、防腐剤として水性製品に広く使用されている。その他、ウェットティッシュの保存、繊維製品の臭気抑制、創傷洗浄および滅菌包帯の微生物汚染防止、医療/歯科用器具およびトレイ、農機具、動物の飲料水、食品取扱施設や病院の硬質表面の消毒、掃除機およびトイレの消臭にも使用されている。さらに、本物質はオゾンの代替として、抗菌ハンドウォッシュおよび擦式消毒剤、空気フィルター処理に使用されている。PHMB は様々な微生物に有効な塩素を含まないポリマー消毒剤として、レクリエーション用水処理にも使用されている。

欧州と同様の製品に国内でも PHMB が使用されていると仮定すると、それらの主な曝露経路は経皮曝露であると考えられた。また、国内における PHMB 含有家庭用品について、インターネット上のオンラインストアでは、スプレータイプを含めた除菌剤の販売が確認できた。そのため、スプレー製品に使用されている場合は吸入曝露、乳幼児がウェットティッシュ等を口でしゃぶるような場合は経口曝露が想定されることから、本検討では全ての曝露経路について有害性を評価することとした。

(参考) 欧州での規制状況

欧州の SCCS (2017)に示された作用や用途に関するコメントによると、PHMB は ECHA によって殺生物剤としての使用について評価された (ECHA の 2015 年 6 月 17 日および 2016 年 10 月 12 日の意見)。PHMB の殺生物剤としての使用は、委員会実施決定 (EU) 2016/124 および (EU) 2016/125) によって、製品タイプ (PT) 2 (一般消毒剤)、3 (獣医衛生)、4 (食品接触面)、および PT 11 (液体冷却および処理システム用防腐剤) で承認されている。消費者への暴露は限られているが、製品タイプ (PT) 1 (ヒト衛生)、5 (ヒトおよび動物の飲料水)、6 (保管中の製品用防腐剤)、および PT9 (繊維、皮革、ゴム、および重合材料の保存) は承認されていない。これらの製品タイプからヒトへの曝露量は、大きくなる可能性があるものの、これらの製品タイプへの使用が承認されていないため、欧州委員会実施決定 (EU) 2016/109 によれば、消費者が殺生物剤と

しての PHMB に曝露される可能性は大幅に低下するとされている。また、SCCS (2017)では、化粧品の保存料として使用する場合は 0.1%までの濃度であれば安全であること、スプレー製品としての使用は推奨しないことについて合意した。Commission Regulation (EU) 2019/831 では、最終ユーザーの肺に吸入される可能性がある用途で使用してはならないと規定している。

(4) 毒性評価

本評価では、CAS 番号に関わらず、各毒性項目について曝露経路毎に各情報源に記載された有害性情報に基づき評価した。

4-1. 一般毒性

4-1-1. 吸入

2) ヒト

PHMB の反復曝露による一般毒性に関する情報はなかった。

以下に、PHMB の関連物質であるポリヘキサメチレングアニジンリン酸 (PHMG-P) の吸入曝露による事故に関する報告を、参考情報として記載する。

Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023)によると、PHMG-P が、韓国において、加湿器の消毒剤として使用された結果、少なくとも 258 人に健康被害を引き起こし、そのうち 113 人が死亡した原因物質であるとされた(Kim, 2016)。この事故の発生時点では、PHMG-P の吸入曝露に関するデータを入手できなかったため、韓国の公衆衛生当局は、PHMB の動物試験データ(Kim et al. 2016、

Kim et al. 2017)に基づき結論付けた。PHMG-P と PHMB の毒性機序の類似性を考慮して、韓国の公衆衛生当局は、PHMB の既知の吸入曝露による有害性を推定して、吸入曝露につながる可能性のある PHMG-P の使用を禁止できると考えた。PHMB を吸入曝露したヒト (Song et al. 2018) 及び PHMG-P を吸入曝露した実験動物 (Kim et al. 2017) の病理組織学的検査結果では、肺の細気管支周囲、血管周囲、胸膜下領域における炎症細胞浸潤、細気管支および肺胞上皮細胞の過形成およびアポトーシス/壊死、細気管支の粘液栓、肺実質におけるコラーゲン沈着など、同様の病理学的特徴が認められた。これら 2 つの物質の類似性を考慮すると、ヒトが PHMB を吸入すると、PHMG-P の場合と同様の影響が生じると考えられる。

2) 動物

以下の試験で認められた毒性影響は、エアロゾルによる刺激性に起因したものと考えられる。Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023)によると、PHMB が誘発する呼吸器影響の機序は、刺激、細胞毒性、炎症 (NF- κ B シグナル伝達経路の活性化) によるものであると示唆していた (Kim et al., 2016)。

① ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Noakes, 2006): OECD TG412 準拠、GLP 試験

雌雄 Alpk:Apf SD ラット (5 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液から調整) を 0 (対照群), 0.0239 (MMAD^{*1} range – 0.32-1.30 μ m), 0.257 (MMAD range – 1.70-4.03

μm), 2.47 mg/m³ (MMAD range – 1.88-2.40 μm)の濃度^{*2}で1日6時間、週5日、28日間局所（鼻部）吸入曝露した。回復群として、対照群、低濃度群、高濃度群の各5匹については、投与終了後13週間無処置で飼育した。その結果、途中死亡や臨床症状はみられなかった。雄の中濃度以上の群で体重および摂餌量のわずかな低値（2週及び4週目のみ）が認められた（統計学的有意差については記載なし）。血液学的、血清生化学的検査では投与による毒性影響はみられなかった。高濃度群では、雌雄の肺重量のわずかな高値、雄の胸腺重量のわずかな低値がみられた（統計学的有意差については記載なし）。病理組織学検査において、雌雄の中濃度以上の群に喉頭の扁平上皮化生が、最高濃度群に気管炎が認められたが、回復期間終了時には最高濃度群に同所見は認められなかった。気管支炎及び肺炎は、雌雄の高濃度群に認められ、回復期間終了後もみられた。肺炎については、回復期間終了後は重篤度がわずかに低下していた。肺炎と気管支炎は高濃度群のみに認められたことから、これらは刺激性に起因するものと考えられた。雄の高濃度群にみられた胸腺重量の高値は、病理組織学的所見を伴っていなかったため、毒性学的意義が不明とされていたが、本評価では、ストレスによる萎縮の可能性を考えた。

以上の結果から、本評価では、この試験のNOAELを0.0239 mg/m³と判断した。

^{*1} MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter (微粒子のエアロゾルの空気動力学的中央粒子径)

^{*2} SCCS (2014)の換算によると各々0.0239 mg/m³, 0.257 mg/m³, 2.47 mg/m³

② <参考>ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Carney, 1976):

雌雄 Alderley Park SPF albino ラット（4匹/群/性）に PHMB (20%水溶液から調整、微粒子の平均径は不明) を 0, 0.025, 0.25, 2.75, 12.5, 26 mg/L の濃度で1日6時間、週5日、28日間局所（鼻部）吸入曝露した。この試験は、1群当たりの動物数が不足し、動物の飼育環境に関する情報の報告や、血液学的・血清生化学的検査、病理組織学的検査が不十分であった。試験の結果、0.25 mg/L 以上の群で死亡例がみられた。12.5 mg/L 以上の群では、高度な鼻腔刺激と呼吸困難が生じ、初回の曝露後または4日目までに全例が死亡した。2.75 mg/L 群では、高濃度群よりは軽度ではあったが鼻腔刺激と呼吸困難が生じた。曝露3回目までにほとんどの動物に体重増加はみられず、2日間の休薬後の4回目後に体重が劇的に低下し、曝露5回目後には摂餌、飲水しなかった。曝露6回目までに、雄3例、雌1例が死亡したため、曝露を停止し生存個体を解剖した。血液検査の結果、血液濃縮とメトヘモグロビン増加（5-10%：ハインツ小体については情報なし）、正常芽球数の低値や好中球数の高値がみられた。血清生化学的には著変はなかった。病理組織学的に、中等度～高度の肺炎や高度のリンパ球消失により正常構造を失った胸腺が認められた。その他、雌の1例に片側性腎盂腎炎が認められた。0.25 μg/L 群では、中等度の鼻腔刺激と呼吸数増加がみられた。13回目の曝露までに、雄の摂餌量は低値のままであり、ほとんどの雌雄動物の体重が低下し、雄の1例が死亡したため、その曝露

後に全例を解剖した。血液学的に、全ての動物にメトヘモグロビンの増加 (3-7%) や血液濃縮が認められた。血清生化学的検査では著変はなかった。病理組織学的に、軽度～中程度 (moderately severe) の肺炎や胸腺の萎縮 (皮質の非薄化とリンパ球消失)、一部の動物に気管上皮細胞の絨毛の部分的消失や精細管変性が認められた。0.025 µg/L 群では、死亡例や臨床症状は認めず、体重の増加は不規則で低値であったが、摂餌量や飲水量は対照群と同等であった。曝露終了後の血液学的検査や尿検査では著変はなかった。また、病理組織学的検査においても毒性影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は 0.025 µg/L であると考えられたが、本試験は、検査項目が不十分であるため、本評価では参考扱いとした。

<考察 (一般毒性 (吸入経路))>

動物を用いた試験のうち、一般毒性を評価できたのは①ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Noakes, 2006)のみであった。この試験の NOAEL を連続曝露補正した値 ($0.0239 \times 6/24 \times 5/7 = 0.00427 \text{ mg/m}^3$) を POD として、有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

$\text{NOAEL } 0.00427 \text{ mg/m}^3 \div \text{不確実係数積 (UFs)} 1,000 (\text{種差 } 10, \text{個体差 } 10, \text{試験期間の不足 } 10) = 0.00427 \text{ } \mu\text{g/m}^3$

本評価では、②の試験を参考扱いとしたが、その NOAEL は①よりやや高値であったことから、この有害性評価値であれば、2つの試験でみられた毒性影響がヒトに生じる可能性は低いと考えられた。

4-1-2. 経皮

① ラット 30 日間反復曝露試験 (Lees and Leah, 1993): OECD TG 410 と類似のプロトコールで実施、GLP 試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (Wistar 系由来: 5 匹/群/性) に PHMB (20.2%水溶液、不純物<0.76%) を 0, 20, 60, 200 mg/kg の濃度で剃毛した無傷皮膚に 1 日 6 時間、週 5 日、計 30 日間 (実際の適用は 21 回) 閉塞適用した。その結果、60 mg/kg/day 以上で軽度の皮膚刺激 (ただし、試験終了時に回復)、200 mg/kg/day で中等度の皮膚刺激が全個体に認められ、試験終了まで持続して観察された。臨床症状や体重、摂餌量、臓器重量、血液及び血清生化学的検査、臓器重量、肉眼及び病理組織病理学検査では、毒性所見は認められなかった。

以上の結果から、本評価では、この試験の全身影響に関する NOAEL を 200 mg/kg/day、皮膚の局所影響に関する NOAEL を 20mg/kg/day と判断した。

② <参考>4 週間反復曝露試験: GLP 試験 (原著の詳細不明: Biocides Assessment Report_PT01 (2017)より引用)

動物 (動物種、性別等の情報なし) に PHMB P100 PC (おそらく 20%水溶液) を最高 300 mg/kg/day の用量 (100mg/kg/day 群も設定されたことが確認できたが、他の用量については不明) で 1 日 6 時間、4 週間経皮曝露した。その結果、全身影響はいずれの群にもみられなかった。皮膚の局所刺激性については、雌の 300 mg/kg/day で確認された。

以上の結果から、本評価では、全身影響

に関する NOAEL は 300 mg/kg/day、局所皮膚刺激性については NOAEL 100 mg/kg/day であると判断した。ただし、動物種など詳細が不明な試験であったことから、本評価では参考扱いとした。

③ <参考>ウサギ 21 日間反復曝露試験 (Elks and Hope, 1972)

雌性ウサギ(6羽/群)に PHMB を 12,000 ppm の濃度で剃毛した背部皮膚に毎日 23 時間非閉塞適用した。毎回の適用後、皮膚を石鹼と水で洗浄し、その 1 時間後に新たな適用を行った。このような方法で 21 日間曝露した結果、全身毒性および皮膚刺激性は認められなかった。

この試験は 1 用量で実施され、古い試験であることから、本評価では参考扱いとした。

<考察 (一般毒性 (経皮経路)) >

動物を用いた試験のうち、一般毒性を評価できたのは①ラット 30 日間反復曝露試験 (Lees and Leah, 1993)のみであった。この試験の全身影響及び局所影響の NOAEL を連続曝露補正した値 ($200 \times 6/24 \times 5/7 = 35.7$ mg/kg/day、 $20 \times 6/24 \times 5/7 = 3.57$ mg/kg/day) を POD として、各々の有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

- ・全身影響 : NOAEL 35.7 mg/kg/day $\div$ UFs 1000 (種差 10、個体差 10、試験期間の不足 10) = 0.036 mg/kg/day
- ・皮膚の局所影響 : NOAEL 3.57 mg/kg/day $\div$ UFs 1000 (種差 10、個体差 10、試験期間の不足 10) =

0.0036 mg/kg/day

全身影響については、①および②の試験では最高用量 (200 または 300 mg/kg/day) であっても全身影響は認められなかった。経皮曝露では、本物質の刺激性のため、これ以上の用量で反復曝露することができないため、高用量が比較的 low に設定されたものと考えられる。得られた試験情報 (曝露期間は 4 週間前後) に基づくと、経皮曝露による全身影響は認められなかったが、曝露期間の長期化により何らかの毒性影響が発生する可能性があると考え、追加の不確実係数 (試験期間の不足) を適用した。導出した有害性評価値は、比較的 low な値となったが、全身毒性影響が発生しなかった最高用量が基点になっていることに留意が必要である。

局所影響については、本物質の刺激性に起因した変化が皮膚に認められた。この影響は、曝露期間より曝露用量が発生あるいは悪化の要因になると考えられたが、より長期曝露の試験情報が無く判断できなかったことから、局所影響の有害性評価値についても、試験期間の不足に関する追加の不確実係数を適用した。

4-1-3. 経口

①<参考>ラット 28 日間反復投与試験 (Horner, 1992a: 2 年間飲水投与試験の用量設定試験)

雌雄 Alpk:APfSD ラット (8 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液) を 0, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 mg/mL の濃度で 28 日間飲水投与した。その結果、最高用量群の雌雄各 1 匹に体

重減少と状態悪化がみられたため、投与4日後に途中解剖した。投与初日に体重/体重増加量の減少や飲水量・摂餌量の減少が用量依存的にみられたが、一時的であったため、嗜好性によるものだと考えられた。最高用量群で血清コレステロールとALP, AST活性の増加や肝重量の減少、1.0 mg/mL 群で肝重量の増加が認められ、全ての投与群で腎重量の用量依存的な増加が認められた。SCCS (2017)では、本試験のLOAELは最低用量の0.1 mg/mL (100 ppm, 10 mg/kg/day に相当)としていた。

この試験は、元文献が非公開の試験報告書であり、各検査結果の数値を確認できず、肝臓や腎臓の重量変化に毒性学的意義があるかを判断できなかったため、本評価ではNOAELを判断せず参考扱いとした。

②<参考>マウス 28 日間反復投与試験
(Horner,1992b: 2 年間飲水投与試験の用量設定試験)

雌雄 C57BL/10JfAP/Alpk マウス (10 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液) を 0, 0.1, 0.3, 0.6, 1.2 mg/mL の濃度で 28 日間飲水投与した。その結果、0.3 mg/mL 群の雄 1 例が試験 13 日目に死亡した。投与初期の用量依存的な体重減少や飲水量・摂餌量の減少及び継続的にみられた体重減少や飲水量の低下は、嗜好性によるものだと考えられた。雄の 0.6 及び 1.2 mg/mL 群で血清 ALT 低値と肝重量の低下がみられたが、これらの変化は低栄養によるものだと考えられた。体重及び飲水量への影響が投与全群にみられたことから、SCCS (2017)では本試験のLOAELを最低用量の

0.1 mg/mL (100 ppm)としていた。

この試験は、元文献が非公開の試験報告書であり、各検査結果の数値を確認できず、低用量での体重や飲水量の低値に毒性学的があるかを判断できなかったため、本評価ではNOAELを判断せず参考扱いとした。

③<参考>ラット 28 日間反復投与試験：
OECD TG407 準拠

Wistar ラットに PHMB P100 を 28 日間飲水投与した(投与用量の詳細は不明)。その結果、雄に統計学的に有意な体重減少(-58.6%)が認められた(その他の詳細は不明)。

Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、本試験のNOAELを1000 mg/L (1000 ppm:雄 54.9 mg/kg/day、雌 61.3 mg/kg/day に相当)としていたが、試験の詳細を確認できないため、本評価では参考扱いとした。

④<参考>反復投与毒性・生殖/発生毒性スクリーニング併合試験：OECD TG422 準拠、GLP 試験

PHMB P100 を 1500 mg/L の濃度で 90 日間反復投与した結果、体重減少と脾臓、腎臓、脳、精巣、子宮の比重量が増加した。本試験はOECD TG422 準拠のGLP試験であるが、試験の詳細を確認できないため、参考扱いとした。

⑤<参考>ラット 90 日間または1年間反復投与試験

慢性毒性・発がん性併合試験の予備試験として実施した試験において、1500

mg/L の濃度で 1 年間曝露された雌雄ラットの肝臓に、色素沈着と出血が認められた。Biocides Assessment Report_PT01 (2017) では、高用量群 (1500 mg/L) でみられた体重、摂餌量、臨床症状、臓器重量、病理組織学的変化に基づき、3 か月飲水投与した場合の NOAEL は 1000 mg/L (1000 ppm: 雄 95 mg/kg/day、雌 102 mg/kg/day に相当) としていたが、試験の詳細を確認できないため、参考扱いとした。

⑥<参考>ラット 90 日間反復投与試験 (Horner, 1993a) : OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験、慢性毒性試験の予備試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (12 匹/群/性 : うち 4 匹は 29 日目に途中解剖) に PHMB (20.2 %水溶液) を 0, 1000, 2000, 4000, 6000 ppm (雄 0, 83.9, 171.5, 373.0, 556.1 mg/kg/day、雌 0, 92.3, 192.9, 409.8, 617.4 mg/kg/day に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。その結果、2000 ppm 以上の群で低栄養を示唆する臨床症状を伴う体重減少が認められた。2000 ppm 以上の群では、雄にヘモグロビンとヘマトクリットの高値や、雌雄に尿量の減少及び尿比重の増加がみられた。尿の変化は 29 日目にも観察され、雄の方が顕著であった。最終解剖時の 4000 ppm 以上の群では、雄の腎重量が増加していたが、病理組織学的検査は実施していなかった。1000 ppm 以上の群では、ALP, ALT, AST の高値が雌雄の途中解剖群及び／または最終解剖群でみられた。肉眼的に、最終解剖の最高用量群の消化管、肝臓、肝臓近くのリンパ節に明らかな変化を認めたが、詳細な検査は行われていなかった。

SCCS (2017) によると、本試験の報告者は、1000 ppm (雄 83.9 mg/kg/day、雌 92.3 mg/kg/day に相当) を NOAEL と判断していたとしていたが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、結果の詳細を確認できず検査内容が不十分であることから、本評価ではこの試験の NOAEL を判断せず、参考扱いとした。

⑦<参考>マウス 90 日間反復投与試験 Horner SA (1993b) : OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験、慢性毒性試験の予備試験

雌雄 C57BC57BL/10JfCD-1 マウス (12 匹/群/性: うち 4 匹は 29 日目に途中解剖) に PHMB (20.2 %水溶液) を 0, 1000, 2000, 4000 ppm (雄 0, 162, 328, 736 mg/kg/day、雌 0, 224, 445, 963 mg/kg/day に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。6000 ppm の用量も設定したが、死亡率が高いためこの群の試験は 11 日目に中断した。その結果、投与初期に雄の摂餌量が減少した。雄の 2000 ppm 群で体重減少がみられ、4000 ppm の雌雄に顕著な体重増加抑制がみられた。肝臓と腎臓には臓器重量の変動や肉眼的・病理組織学的変化は認められなかった。

SCCS (2017) によると、本試験の報告者は、1000 ppm (雄 162 mg/kg/day、雌 224 mg/kg/day に相当) を NOAEL と判断していたとしていたが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、結果の詳細を確認できないことから、本評価ではこの試験の NOAEL を判断せず、参考扱いとした。

⑧<参考>ラット 90 日間反復投与試験

(Griffiths et al., 1966a):テストガイドライン
非準拠

Alderley Park Wistar ラット (1 群当たり
の動物数等は不明) に PHMB (25 %水溶
液)を 0, 625, 1250 ppm の濃度で 90 日間混
餌投与した。その結果、死亡はみられず、
高用量群で嗜好性による影響と考えられ
る摂餌量減少が原因と考えられる体重増
加抑制が認められた。また、この用量群の
雌では、鉄色素が肝細胞やクッパー細胞
に沈着していた。625 ppm 群では、投与に
よる影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は
625 ppm であると考えられるが、この試験
は元文献が非公開の試験報告書であり、
試験条件や結果の詳細を確認できないた
め、本評価では本試験を参考扱いとした。

⑨<参考>イヌ 90 日間反復投与試験
(Griffiths et al., 1966b) : テストガイドライ
ン非準拠

雌雄ビーグル犬 (4 匹/群/性) に PHMB
(25 %水溶液)を 0, 1375, 2750 ppm の濃度
で 90 日間混餌投与した。その結果、いず
れの用量においても死亡率や全身毒性を
示唆する所見はみられなかった。唯一認
められたのは、毒性学的意義がわからな
い好中球の軽微な低値だけであった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は
2750 ppm であると考えられるが、この試
験は元文献が非公開の試験報告書であり、
試験条件や結果の詳細を確認できないた
め、本評価では本試験を参考扱いとした。

⑩<参考>マウス 90 日間反復投与試験
(Horner, 1992c)

C57BL/10JfAP/Alpk マウス (10 匹/群)
に PHMB (20%水溶液)を飲水投与した。
1 週目に 0.1 mg/mL、2 週目に 0.3 mg/mL、
3 週目から試験終了まで 0.3 mg/mL を投
与した。体重と肉眼的検査のみ行われた
結果、0.1 mg/mL 群では 1 週目に、0.3
mg/mL 群では 2 週目以降に試験期間を通
して、体重増加抑制が認められた。その他
に、用量依存的な飲水量の減少も認めら
れた。肉眼所見はなかった。

この試験は元文献が非公開の試験報告
書であり、検査項目が不足し、試験条件や
結果の詳細を確認できないため、本評価
では本試験を参考扱いとし、NOAEL を判
断しなかった。

⑪ 1 年間イヌ反復投与試験 (Horner,
1995 ; CIR 2017)

ビーグル犬 (1 頭/群/性) に PHMB を 0,
300, 1500, 4500 ppm (両性共に 0, 11, 54, 169
mg/kg/day に相当)の用量で 1 年間混餌投
与した。最高用量は、陰囊皮膚の著しい発
赤/剥離、食欲不振、体重減少、肝臓への
影響を示唆する血清 ALT, AST 値の高値が
みられたため、11 または 12 週目に 3000
ppm (108 mg/kg/day に相当)に変更した。
最高用量群でみられた所見は以下の通
り: 死亡 (雄 3 頭、雌 1 頭)、皮膚炎 (陰
囊、顎、四肢)、陰囊皮膚に軽度の単核細
胞浸潤と棘細胞腫、肝細胞に好酸性細胞
質内封入体 (全例)、軽度の単細胞壊死 (途
中解剖の雄 1 例)、軽微~軽度の肝細胞腫
大 (全死亡例、最終解剖の雌 1 例)、腎尿
細管上皮の硝子滴顆粒 (途中死亡の雄 3
例)、軽微な精細管変性 (両側性、途中死
亡の雄 1 例)、中等度の間細胞過形成を伴

う高度な精細管変性（両側性、最終解剖の雄1例）。1500 ppm 群では、毒性学的所見はみられなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の NOAEL を 1500 ppm (54 mg/kg/day) と判断した。

⑫ラット 2 年間反復投与試験 (Horner, 1996)

Alpk:APfSD ラット (64 匹/群/性) に PHMB を 0, 200, 600, 2000 ppm (雄 12.1, 36.3, 126.1 mg/kg /day、雌 14.9, 45.3, 162.3 mg/kg/day に相当) を 2 年間混餌投与した。高用量群では、雌雄ともに体重減少が認められ、雌の方が顕著であった。臨床症状はみられなかった。高用量群では、血清 ALP の軽微な高値、肝細胞の脂肪化や肝海綿状変性の発生増加が雄にみられた。また、高用量群の雌に血管肉腫の発生増加があった。

以上の結果から、本評価では、本試験の非発がん影響の NOAEL を 600 ppm (36.3 または 45.3 mg/kg/day) と判断した。

⑬マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) : US EPA guideline 準拠 (後述の発がん性試験と同じ試験)

雌雄 C57BL/10JfCD-1 マウス (55 匹/群/性) に PHMB を 400, 1200, or 4,000 ppm (雄 54.7, 167, 715 mg/kg/day、雌 69, 216.5, 855.5 mg/kg/day に相当) を 2 年間混餌投与した。その結果、最大耐容用量を超える高用量群では、12 週目までに体重の低値、体重増加抑制、摂餌量増加、摂餌効率の低下がみられ、2 年目の体重は対照群に比し雄で 20%、雌で 15% 低値であった。また、

高用量群の 53-79 週目の体重増加抑制は、雄 35-42%、雌 22-33% であった。同群の雌雄に、摂餌量の増加と摂餌効率の低下が認められた。死亡率は高用量群の雌で 26 週目から試験期間を通して増加し、雄では試験終了時の生存動物数は対照群と同等であった。高用量群では、臨床症状として、特徴的に肛門周囲の浮腫が認められた。また、同群の雌雄に不規則呼吸の発生増加が観察された。雌の投与全群では、病理組織学的変化とは関連しない異常呼吸音の発生が増加した。また、雄の高用量群に眼の分泌物の発生増加が、400 及び 1200 ppm 群に耳の裂傷や脱毛が認められた。最終解剖時の血液検査において、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の増加が雌雄の高用量群でみられ、雌では 1200 ppm 群にもみられた。これらの所見は、軽度の脱水による影響が考えられた。

非腫瘍性病変については、肝臓に臓器重量の変化を伴わない軽度から中等度肝細胞肥大と倍数性の増加(increased ploidy) が両性の全投与群でみられ、用量相関性をもって発生増加していた（統計学的解析結果はない）。両所見が明らかに発生増加したのは、中間用量以上であった。また、肝細胞の色素沈着（リポフスチンまたはヘモジデリン：特殊染色による確認は未実施）が雄の高用量群と雌の全投与群にみられ、雌では用量依存的に発生増加し（統計学的解析結果はない）、中間用量以上で明らかに増加していた。軽微な肝炎が対照群を含む全群にみられ、雄では高用量群、雌では中間用量群以上で明らかに発生増加していた。また、雌雄の高用量

群の肝臓に軽微～中等度の髄外造血が発生増加していた。

胆嚢では、高用量群の雌雄に腔拡張が発生増加し、その程度は中等度または高度であった。また、1200 ppm 以上の雌雄に胆嚢上皮の過形成が用量依存的に発生増加した。脾臓では、高用量群の雌雄に髄外造血の明らかな亢進が認められた。直腸肛門接合部では、解剖時に高用量で認められた肛門周囲の浮腫は、組織学的に扁平上皮細胞の過形成を伴う炎症細胞浸潤によるもので、一部の動物には肛門腺の扁平上皮化生が認められた。これらの所見は、雌雄ともに 1200 ppm 以上の群で発生頻度や程度が増加・高度化していた。そのほかに、雄の高用量群で直腸の扁平上皮化生や過形成の発生があった。飼料から摂取された PHMB はほとんど吸収されず、排泄前に直腸—肛門部で滞留するため、肛門や直腸にみられた所見は、PHMB の刺激性によるものだと考えられる、なお、上記に記載はないが雄の 2 例に観察された胆嚢上皮乳頭腫も、胆汁排泄される際の刺激によるものと考えられる。

以上の結果より、明らかに毒性影響と考えられる所見が発生増加していたのは中間用量以上であったことから、本評価では、本試験の非発がん影響の NOAEL を 400 ppm（雄 54.7 mg/kg/day、雌 69 mg/kg/day に相当）であると判断した。

< 考察（一般毒性（経口経路）） >

①～③の 28 日間試験は、試験の詳細を確認できず参考扱いとしたが、他機関の報告書によれば最小の NOAEL/LOAEL は、①②ラットまたはマウス 28 日間反復投与

試験（Horner, 1992a and b）の LOAEL 100 ppm であった。ただし、その根拠の毒性学的意義は確認できなかった。

⑤～⑩の 90 日間試験は、いずれも試験の詳細を確認できず参考扱いとしたが、他機関の報告書によれば最小の NOAEL/LOAEL は、⑧ラット 90 日間反復投与試験（Griffiths et al., 1966a）における NOAEL 625 ppm であった。ただし、この試験は古く、信頼性がより低いと考えられる。次に NOAEL が低値であったのは、試験⑤⑥⑦における NOAEL 1000 ppm であった。⑥⑦の試験は、OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験であることから、情報の信頼性は比較的高いと思われる。

⑪⑫⑬の 1 年間または 2 年間の試験の中で、最小の NOAEL は、⑬マウス 2 年間発がん性試験（Milburn, 1996）の NOAEL を 400 ppm（雄 54.7 mg/kg/day、雌 69 mg/kg/day に相当）であった。この試験は US EPA guideline 準拠試験であることから、信頼性は高めだと考えた。この試験でみられた主な毒性影響は、体重、摂餌量（低値）、肝臓（倍数性の増加を伴う肝細胞肥大、肝細胞への色素沈着、肝炎の発生増加）、胆嚢（上皮過形成、腔拡張）、脾臓（髄外造血亢進）、直腸及び肛門（刺激性による浮腫、化生、過形成）であった。

⑪のイヌ、⑫のラット試験でも、所見は異なるが肝臓への影響が認められた。

本評価で設定する有害性評価値は、一生涯曝露を想定したものであることを前提に、⑬の試験の NOAEL 400 ppm を POD として有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

$\text{NOAEL } 400 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100 = 4 \text{ ppm (雄)}$

0.55 mg/kg/day, 雌 0.69 mg/kg/day に相当)

この値であれば、複数の 90 日間試験で求められた毒性影響を予防できると考えられる。28 日間試験の最小 LOAEL が 100 ppm であったが、前述のとおり信頼性が低い試験の結果であり、短期間曝露の結果であることから、本評価ではより長期の曝露期間の信頼性が高い試験結果に基づく有害性評価値を採用するのが妥当と考えた。

4-2. 生殖発生毒性

4-2-1. 吸入

ヒト、動物共に、吸入曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

4-2-2. 経皮

ヒト、動物共に、経皮曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

4-2-3. 経口

1) ヒト

ヒトへの経口曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

2) 動物

①ラット 2 世代生殖発生毒性試験 (OECD TG416 準拠)

雌雄 Wistar ラットに PHMB P100 を 0, 500, 1000, 1500 ppm の用量で飲水投与した。その結果、親動物の高用量群に卵巣、膈、子宮重量の低値や脾臓重量の高値が認められたため、親動物の一般毒性に関する NOAEL は 1000 ppm と判断された。また、生殖機能及び児動物への影響は認

められなかったことから、生殖発生毒性に関する NOAEL は 1500 ppm と考えられた。(Biocides Assessment Report_PT01 (2017)のみに掲載、これ以上の情報を確認することはできなかった)

②ラット 2 世代生殖発生毒性試験 (Milburn GM, 1995 非公開試験報告書): GLP 試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (26 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 600, 2000 ppm (雄 0, 23-24, 70-71, 239-249 mg/kg/day, 雌 0, 25-26, 77-79, 258-270 mg/kg/day に相当)の用量で交配前 10 週から混餌投与した。その結果、高用量群の親動物の交配前期間に体重と摂餌量の減少、飼料効率の低下がみられた。また、高用量群を含む全群に、生殖発生毒性に関する影響は認められなかった。

以上の結果より、本評価では本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL を最高用量の 2000 ppm と判断した。

③ラット 3 世代生殖発生毒性試験 (Trutter and Reno, 1977):非公開試験報告書) : US EPA テストガイドラインほぼ準拠、非 GLP 試験

雌雄 SD ラット (雄 10 匹、雌 20 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 650, 1300 ppm の用量で親動物の交配前 9 週間～3 世代目の離乳まで混餌投与した。その結果、体重や摂餌量については投与の影響はみられなかった。いずれの世代においても、生殖発生毒性影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL は、1300 ppm (130

mg/kg/day に相当) であると考えられた。

④ラット反復投与毒性試験・生殖／発生毒性スクリーニング併合試験 (OECD TG422 準拠、GLP 試験)

雌雄の生殖能(生殖腺機能、交尾行動、受胎、胎児の発達、出産)を検査するため、雌雄 Wistar ラットに PHMB P100 を 0, 500, 1000, 1500 ppm の用量で経口投与した。その結果、高用量群においても生殖や受胎に関する指標に影響はみられなかった。

本調査では、本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL を 1500 ppm (雄 50.55 mg/kg/day, 雌 262.39 mg/kg/day に相当) と判断した。

⑤ラット発生毒性試験 (OECD TG414 準拠、非 GLP 試験 (1976 年実施のため))

Alderly Park 系ラット (20 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 1000, 2000 ppm (0, 13, 54, 112 mg/kg /day に相当)を妊娠 1-20 日の期間に混餌投与した。その結果、いずれの群にも死亡や臨床症状はみられなかった。1000 ppm 以上の群の母動物に体重増加抑制や摂餌量の有意な減少が認められた。妊娠は全動物で確認され、着床痕数や着床前および着床後の胚損失について投与群に有意な影響はなかった。胎児体重および 1 腹あたりの平均胎児体重には、投与による影響は認められなかった。高用量群の胎児に過剰肋骨が認められたが、この用量の母動物にみられた体重増加抑制の二次的影響と考えられた。

1000 ppm 以上の群の母動物に体重増加抑制や摂餌量の有意な減少がみられたが、1000 ppm では妊娠の維持や胎児への

影響に関する確認可能な指標に投与による影響が認められなかったことから、この用量での母動物の体重および摂餌量の変化は生殖発生毒性を評価する上で毒性的意義は低いと考えられた。

以上の結果から、本評価では、本試験の母動物及び胎児への影響に関する NOAEL を 1000 ppm (54 mg/kg/day に相当) と判断した。

⑥<参考>ラット発生毒性試験 (OECD TG414 準拠)

ラット (系統、1 群当たりの動物数は不明) に PHMB を 0, 300, 1000 ppm の用量で妊娠期間中 (投与期間不明) 経口投与した。その結果、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数、着床前および着床後の胚損失などについては、対照群と投与群の間に差はなかった。また、一腹あたりの平均産仔数や雌雄胎児数にも差はなかった。

Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、母動物への影響に関する NOAEL は 1000 ppm (112.45 mg/kg /day に相当)と判断していた。胎児については、外表異常に対照群との差はなかったが、300 ppm で第 6 胸骨の不完全骨化の発生増加が、1000 ppm で胎児あたり及び一腹あたりの過剰肺葉の発生増加が認められた。催奇形性は認められなかった。

以上の結果から、Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、胎児への影響に関する LOAEL は 300 ppm (113 mg/kg/day に相当)であることが示されていたが、Pore (2010)の試験は 2014-2017 年に複数回修正された経緯があり、それらを併せて保守的に評価すると、上記試験の胎児に

関する NOAEL は、最高用量でみられた肺や骨格変異に基づく 12 mg/kg/day が提案されていた（ただし、この数値の根拠は確認できない）。

本評価では、本試験は OECD TG 準拠試験であるものの、試験条件や結果の詳細を確認できないこと、Pore (2010) の報告後の修正内容等が確認できないこと、Biocides Assessment Report_PT01 (2017) に記載があった mg/kg/day 換算の数値の信頼性が担保できないことから、本試験を参考扱いにすることとした。

⑦マウス発生毒性試験 (OECD TG414 準拠、1976 年実施のため非 GLP 試験)

Alderly Park 系マウス（対照群 25 匹、投与群 47-49 匹/群）に PHMB（20%水溶液）を 0, 10, 20, 40 mg/kg/day の用量（溶媒は 0.5 % aqueous Tween 80）で妊娠 6-15 日に経口（おそらく強制経口）投与した。その結果、高用量群の母動物に死亡動物数の増加（6 例）、摂餌量の減少（妊娠 8-14 日目に 23%減）、体重増加抑制が認められた。死亡動物には、肉眼的に胃や盲腸に刺激性による炎症が認められた。投与が終了した後は状態が回復し、摂餌量が増加し、最終体重は対照群との間に差はなかった。これらの所見より、高用量群の母動物の死亡数増加や摂餌量、体重増加量の減少は、妊娠に関連するものではなく、被験物質の刺激性による一時的な一般毒性影響であると考えられた。胎児では、40 mg/kg/day 群で着床前胎児損失のわずかな増加（対照群 21.8 ± 25.6 に対し 13.1 ± 15.2 ）や 20 mg/kg/day 群で着床後胎児損失の有意な増加（対照群 $11.4 \pm 19.7\%$ に対し

$6.1 \pm 8.4\%$ ）が認められた以外は、PHMB 投与が胎児の数、成長、または子宮内生存に影響を及ぼさなかった。ただし、40 mg/kg/day 群での着床前胎児損失の差は統計的に有意ではなく、投与期間が着床後に始まったため、PHMB と関連づけることはできなかった。20 mg/kg/day 群での着床後胎児損失は最高用量では見られず、用量依存性が認められなかったため、この所見は投与による影響とはしなかった。催奇形性はみられなかった。高用量群では、第 5 胸骨の骨化不全や第 4 胸骨と第 5 胸骨の癒合がみられた胎児の割合が増加したが、PHMB 投与に関連する胎児の発生・発達に変化が見られなかったため、この所見は物質に関連するものではないと考えられた。

以上の結果から、本評価では、本試験の母動物の生殖（妊娠の維持）に関する NOAEL 及び胎児に対する影響の NOAEL はともに 40 mg/kg/day と判断した。

⑧＜参考＞ウサギ発生毒性試験（非ガイドライン準拠、非 GLP 試験）

White New Zealand ウサギ（14-15 羽/群）に PHMB を 0, 10, 40 and 160 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。その結果、160 mg/kg/day 群の母動物に、着床や早期胎児影響、胚吸収、死亡胎児の発生が認められた。

以上の結果から、本試験の NOAEL は母動物及び胎児の NOAEL を 40 mg/kg/day と考えられるが、非ガイドライン試験であることから、本評価においては、本試験については参考扱いとした。

その他の試験について EPA Pesticides RED (2004)あるいは Biocides Assessment Report_PT01 (2015)に言及されていたが、詳細を確認できないため、この報告書には記載しなかった。

<考察（生殖発生毒性）>

本物質に関する吸入または経皮経路の生殖発生毒性に関する情報はなかったため評価できなかった。経口経路については動物試験に基づき評価可能であった。

①～④の経世代影響を検査可能な試験は、一部は詳細情報を確認できず、信頼性が十分担保できないものであったが、いずれの試験においても最高用量で生殖発生毒性影響は認められなかった。これらの試験のうち最小の NOAEL は③ラット 3 世代生殖発生毒性試験の 1300 ppm (130 mg/kg/day に相当) であった。

⑤～⑧の発生毒性試験のうち、参考扱いとしなかった試験 (⑤及び⑦) において、母動物の生殖に関する NOAEL 及び胎児に対する影響の NOAEL の最小値は、いずれも ⑦マウス発生毒性試験の 40 mg/kg/day であった。この値を生殖発生毒性の POD として採用し有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

$\text{NOAEL } 40 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 100 \text{ (種差 } 10、\text{ 個体差 } 10) = 0.4 \text{ mg/kg/day}$

化審法のスクリーニング評価では、発生毒性試験に基づき評価値 (D 値)を求める際、追加の UF(試験の質 10)を適用する。これは、発生毒性試験では経世代影響が評価できないため、試験の質(情報不足)が起因する不確実性があると考ええるためで

ある。しかし、本物質については経世代試験があり、いずれの試験においても経世代影響が認められなかったことから、発生毒性試験に基づく有害性評価値の導出に、追加の UF を適用しなかった。

胎児に対する NOAEL として POD に採用したものより低い値 (12 mg/kg/day : Biocides Assessment Report_PT01 (2017)による)が、参考扱いとした⑤ラット発生毒性試験に基づき提案されていた。しかし、本評価で提案した有害性評価値 0.4 mg/kg/day は、⑤の試験の NOAEL の 1/30 であり有害性評価値より低い値だと考えられたことから、全ての試験の結果 (参考扱いした試験情報含む) を考慮できている評価値であると考えた。

なお、本物質が吸入曝露された場合、経口経路と同様に吸入、分布、代謝、排泄されると仮定して、経口経路の有害性評価値を化審法のスクリーニング評価での方法*を利用して単位換算し、吸入曝露の値にすると、以下の通りとなる。

$0.4 \text{ mg/kg/day} \div \text{マウスの一日呼吸量 } 0.05 \text{ m}^3/\text{day} \times \text{マウスの体重 } 0.03 \text{ kg} = 0.24 \text{ mg/m}^3$

ppm への換算には分子量が必要になるが、本物質の分子量は特定できないことから、換算を行わなかった。

*以下の式や値を利用して、mg/kg/day→mg/m³に換算した。下記の換算式は「化審法における 人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について【改訂第2版】」(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria03.pdf) に示されている。
経口換算毒性値 (mg/kg/day) = 毒性値 [mg/m³] × 試験動物の一日呼吸量 [m³/day] / 試験動物の体重 [kg] × 曝露時間 [hour] /

24[hour] × 曝露日数[day] / 7 [day] × 吸収率 (1.0)
マウス体重 0.03 kg、呼吸量 0.05 m³/day と
して計算。

4-3. 遺伝毒性

入手できた遺伝毒性試験情報によると、PHMB は *in vitro* では代謝活性化の有無に関わらず Ames 試験陰性(ただし、Hastwell ら (1979)による試験では、S9 mix 非添加の TA1538 で弱陽性)、染色体異常試験陰性、マウスリンフォーマ試験陰性であった。また、*in vivo* では小核試験陰性、不定期 DNA 合成試験陰性であった。以上の結果より、PHMB には変異原性を含む遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

ただし、本物質は殺菌剤として使用されていることから、細菌を用いた Ames 試験結果は信頼性が低いかもしれない。

4-4. 発がん性

4-4-1. 吸入

ヒト、動物共に、吸入曝露による発がん性に関する情報はなかった。

4-4-2. 経皮

1) ヒト

ヒトの吸入曝露による発がん性に関する情報はなかった。

2) 動物

① マウス 80 週間反復経皮投与試験 (Clapp, 1977b): 非 GLP 試験

雌雄 Alpk:APfCD-1 マウスの剃毛した背部皮膚に PHMB を 0, 0.2%, 2.0%, 10.0%

(0, 15, 150, 750 mg/kg/day に相当)の用量で週 5 日 80 週間塗布した。その結果、高用量群で死亡率が高く (試験終了前までに 76-78%が死亡)、雌雄とも体重減少 (最大 50%) や強い皮膚刺激性が確認された。中間用量群では、25 週目に一時的な皮膚刺激性が雄にみられ、18 週目から体重減少 (最大 7%) がみられたが、2 年目には認められなくなった。腫瘍性病変については、低・中間用量群では発生増加が認められず、高用量群では肝臓に肝細胞腺腫 (雌雄不明: 対照群 1 例に対し高用量群 4 例) のほか、血管腫 (対照群 0 例に対し、高用量群の雄 2/50 例、雌 1/49 例)、血管肉腫 (雄は対照群、高用量群ともに 1/50 例、雌は対照群 0 例に対し 2/49 例で EPA による pair-wise comparison により統計学的有意差あり) の軽微な発生増加が認められた。なお、この試験では高用量群の多くの動物に *Helicobacter hepaticus* 感染による肝炎が認められ、ヘリコバクター属の感染は肝炎や肝腫瘍の発生と関連することが知られているが、本試験では肝細胞腺腫が対照群を含む全群にみられ、高用量群ではわずかには増加しただけ、さらに肝細胞がんの発生は認められなかったことから、*H. hepaticus* 感染は本試験での発がん性には関連性がないと考えられた。

以上の結果より、本評価では本試験の発がん性に関する NOAEL を 150 mg/kg/day と判断した。

4-4-3. 経口

1) ヒト

ヒトへの経口曝露による発がん性に関

する情報はなかった。

2) 動物

①ラット 2 年間発がん性試験 (APVMA 2011)

雌雄 Wistar ラット(64 匹/群/性)に PHMB を 200, 600, 2,000 ppm(雄 12.1, 36.3, 126.1 mg/kg/day, 雌 14.4, 45.3, 162 mg/kg/day に相当)を 2 年間混餌投与した。その結果、雌の高用量群で生存率の低下(13%)、体重減少、血清中 ALP 高値が認められた。腫瘍性病変として、高用量群に血管腫(雌雄とも各 2/64 例)、血管肉腫(雌 1/64 例)が認められた。本試験の結果の詳細は確認できず、これらの腫瘍の背景値は示されていないが、比較的最近実施され、信頼性がある情報源 (Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023), AICIS IMAP (2016))が採用していたことから、本評価でも採用することとした。

本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 600 ppm (36.3 mg/kg/day)と判断した。

②マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) : US EPA guideline 準拠

雌雄 C57BL/10JfCD-1 マウス(55 匹/群/性)に PHMB を 400, 1200, or 4,000 ppm (雄 54.7, 167, 715 mg/kg/day、雌 69, 216.5, 855.5 mg/kg/day に相当)を 2 年間混餌投与した。その結果、最大耐容用量を超える高用量群では、12 週目までに体重の低値、体重増加抑制、摂餌量増加、摂餌効率の低下がみられ、2 年目の体重は対照群に比し雄で 20%、雌で 15%低値であった。また、高用量群の 53-79 週目の体重増加抑制は、

雄 35-42%、雌 22-33%であった。同群の雌雄に、摂餌量の増加と摂餌効率の低下が認められた。死亡率は高用量群の雌で 26 週目から試験期間を通して増加し、雄では試験終了時の生存動物数は対照群と同等であった。高用量群では、特徴的に肛門周囲の浮腫が認められた。腫瘍性病変については、高用量群の雌雄に肝臓の血管肉腫と直腸肛門接合部の扁平上皮がんが発生増加し、同群の雄 2 例に胆嚢上皮細胞の乳頭腫が、雄 1 例に直腸肛門接合部の腺がんが発生した。

本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 1200 ppm (167 mg/kg/day)と判断した。

③<参考>マウス 80 週間反復投与試験 (Clapp et al., 1977a)

雌雄 Swiss 系由来マウス(雄 30 匹/群、雌 60 匹/群)に PHMB を 0, 100, 200, 1000 ppm の用量で交配 1 週前から交配中、雌は妊娠中及び哺育期間中に混餌投与した。児動物が 5 週齢になった時点で、各群の雌雄各 50 匹に同じ用量を混餌投与し、80 週目に 10 匹を、死亡率が 80%に達した時点(児動物を選定してから 97 週後)に残りの動物を解剖した。その結果、腫瘍性病変として肝臓及びその他の臓器・組織に血管系腫瘍の発生がみられた。具体的には、死亡例では、高用量群の雄 1/29 例、雌 1/30 例の肝臓に血管肉腫が、中間用量群の雄 1/24 例の腸間膜リンパ節及び雌 1/29 例の脾臓に血管腫が、低用量群の雌 2/25 例の子宮に血管腫が認められた。また、80 週後の途中解剖例では、中間用量群の雌雄各 1/10 例の肝臓に血管腫が認め

られた。97 週後の最終解剖例では、高用量群の雌 1/6 例の肝臓に血管腫が、中間用量群の雄 2/15 例の腸間膜リンパ節に血管肉腫が認められた。試験実施施設の同系統マウスの肝臓における血管系腫瘍の背景データ (1974/75 年)は、雄 2/118 例(1.7%)、雌 1/118 例(0.85%)であった。

本試験は、発がん性試験のプロトコールとして標準的ではないこと、最初の 6 か月以内に闘争により雄の死亡率が高く死亡動物数が報告されていなかったこと (雄の生存動物数が明らかではなかったこと) から、信頼性に欠けるため、本評価では参考扱いとした。

④<参考>ラット 124 週間反復投与試験 (Berry et al., 1977)

雌雄ラット (系統不明: 60 匹/群/性) に PHMB を 0.200, 1000, 2000 ppm の用量で混餌投与した。52 週及び 104 週後に途中解剖し、死亡率が 80%を超えた 124 週後に最終解剖を行った。本試験期間中、対照群、投与群に関わらず呼吸器感染症が 2 回発生 (70 週後及び 103 週後) し、死亡率が増加した (群間に差は無し)。腫瘍性病変については、投与による発生増加は認められなかった。血管肉腫については、52 週解剖群の低用量群の雄の腸間膜リンパ節または頸部リンパ節に各 1/12 例、104 週解剖群の中間用量群の雄 2/12 例の腸間膜リンパ節と低用量群の雌 1/8 例の子宮に、最終解剖群の中間用量群の雄 1/20 例の腸間膜リンパ節と高用量群の雄 1/19 例の脾臓に発生した。また、血管肉腫が 104 週解剖群の高用量群の雄 1/21 例の腸間膜リンパ節に発生した。この試験は、

前述の通り感染症が発生し生存率が 50%を下回ったことから、発がん性を評価するには信頼性が低いと考え、本評価では参考扱いとした。

⑤<参考>ラット発がん性試験 (詳細不明: Biocides Assessment Report_PT01 (2017) より引用)

ラットへの混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験について、中間用量 (1000 mg/L, 69 mg/kg/day に相当)以上でみられた体重、摂餌量、臨床症状、臓器重量、肉眼及び病理組織学的変化 (詳細は記載なし) に基づき、NOAEL 500 mg/L (雄 36 mg/kg/day, 雌 43 mg/kg/day に相当)とされていた。この試験における腫瘍性病変について、肝臓の過誤腫が誘発されたこと、肝細胞腺腫 (雌では背景データよりわずかに低い発生頻度)、甲状腺濾胞上皮細胞腫 (雄) が 2 高用量群で背景データに比し高い発生頻度であったとされ、本物質を「発がん性あり」と区分する根拠になっていた。また、この試験では、低い発生頻度ではあるものの、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節に血管腫あるいは血管肉腫の発生が認められ、肝臓には用量相関性はないものの血管腫との境界病変と考えられている血管拡張が認められていた。その他、肝臓では嚢胞変性、出血、色素沈着、血管の内側過形成 (medial hyperplasia of blood vessels) の発生率も増加していた。本試験については、元文献や詳細を確認できないため、本評価では参考扱いとした。

<考察 (発がん性)>

遺伝毒性について、得られた試験結果はすべて陰性であったことから、本物質に遺伝毒性の懸念はないと考えられたが、前述の通り Ames 試験の結果の妥当性に懸念があることから、遺伝毒性の専門家の客観的な評価が必要である。

本評価では、「本物質に突然変異性はない（＝発がん性に閾値あり）」と仮定して発がん性の有害性評価値を導出することとした。

本物質に関する吸入または経皮経路の発がん性に関する情報はなかったため評価できない。そのため、経口経路の動物試験に基づき評価した。

いずれの発がん性試験においても、発生頻度は高くないものの血管腫あるいは血管肉腫の発生が認められたことから、本物質の発がん標的は血管内皮細胞であることが考えられた。

参考扱い以外の試験情報①、②のうち、低い NOAEL を示したのは①ラット 2 年間発がん性試験 (APVMA 2011)における 600 ppm (36.3 mg/kg/day)であった。この値を POD として採用し、有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

$\text{NOAEL } 36.3 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 100 = 0.36 \text{ mg/kg/day}$

化審法の評価 I では、閾値あり発がん性の有害性評価値を求める場合、影響の重篤性（発がん性あり）として追加の UF 10 を適用する。しかし、根拠とした試験では、血管腫あるいは血管肉腫の発生頻度は低く、影響の重篤性は大きくはないと判断したため、本評価では追加の UF を適用しなかった。

（５）体内動態

毒性評価の参考とするため、以下に PHMB の体内動態についてまとめた。

SCCS (2017)の体内動態に関する結論によると、異なる分子量の PHMB を単回経口（強制経口）投与したトキシコキネティクス試験の結果から、低分子量分画が最も生体利用性が高い分画であると考えられ、雄では尿中に 7.8 %、糞便中に 94.1 % を排泄し、雌では尿中に 2.6 %、糞便中に 93.5 % 排泄される。また、肝臓と腎臓に多く分布し、カーカス（臓器、組織等を除いた動物の遺体）には、投与量の 0.22% または 0.28% が検出された。この結果から、投与量の最大 8.5%（約 10%）が、生体に利用されたものと考えられる。反復混餌投与した場合も、主な排泄経路は糞便中であつた。尿中への排泄量は 2.3% で生体利用率は 4.7% であつた。大部分は最初の 24 時間以内に排泄され、排泄は 1 日以内でほぼ完了した。経口試験で総放射能の吸収率が最大 8.5 % に達したため、SCCS は PHMB を生体利用能の低い物質とは見なしていない。SCCS は、最大 8.5 % の吸収率はポリマー物質としては非常に高いと指摘している。ただし、経口及び経皮吸収試験でも適切な構造同定は行われていないため（これらの研究では総放射能のみが測定された）、ポリマーの高い吸収率は物質の分解によるものである可能性があるとしていた。

EU Biocides Assessment Report (2015) や Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023)のトキシコキネティクスに関する記載によると、経口曝露した PHMB の

0.3%~8%が吸収されるが、リスク評価では低用量の混餌投与試験から得られた値（4%：関連する経口 NOAEL が決定された試験の実験条件に最も近い条件に相当する）を活用する。PHMB の経皮吸収率は、経皮吸収に関する EFSA ガイダンス (2012) に基づいてデフォルトで 4% と決定され、経口吸収値に対応している。PHMB の吸入による吸収に関する情報は入手できないため、吸収率 100%と仮定するとされていた。

C4. ニヨウ素

分子状ヨウ素及びヨウ化物の有害性について、得られた有害性情報を整理し、別添 1 及び 2 にまとめた。

ニヨウ素に関する有害性情報は、American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)、Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) など複数の情報源から有害性情報を得ることができた。

分子状ヨウ素及びヨウ化物いずれについても、吸入及び経皮曝露の慢性影響（一般毒性、生殖発生毒性、発がん性）に関する有害性情報はなかった。

経口曝露による一般毒性として、甲状腺への影響が確認された。分子状ヨウ素は、曝露経路に関わらず、生体内に入り吸収されるとヨウ化物イオンになることが確認されているが、同用量を曝露したラットにおいて、分子状ヨウ素とヨウ化物イオンの甲状腺への影響が異なることが確認された研究報告があり (Sherer et al., 1991)、WHO の水質ガイドライン値設定において、ヨウ化物に関するラットを用

いた飲水投与試験データに基づいてヨウ素の飲用水の健康基準値を導出することは適切ではないとしている。この WHO の判断は、今後、家庭用品に使用されるニヨウ素の有害性評価値を導出する際に、ヨウ素の化学的形態や種差を考慮する必要がある可能性を示している。

分子状ヨウ素の生殖発生毒性については、反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験では親動物及び児動物ともに影響はみられず NOAEL は最高用量の 10 mg/kg/day、マウスの発生毒性試験では胎児の骨格への影響に基づき LOAEL 1500 µg/L であると判断した。

ヨウ化物の生殖発生毒性については、試験情報はあったものの、1 用量の試験であることや試験結果の詳細を確認できないことを理由に、NOAEL を判断することはできなかった。

遺伝毒性については、分子状ヨウ素及びヨウ化物ともに、in vivo 試験の情報は無いものの、in vitro 試験で陰性であったことから、総合的に判断して本物質に遺伝毒性（変異原性）はないと判断した。

発がん性については、分子状ヨウ素の発がん性について検索した試験はなく、ACGIH (2008) では、分子状ヨウ素及びヨウ化物としての発がん性区分を A4 (ヒトでの発がん物質として分類できない) としていた。ヨウ化物の発がん性については、ヒトでの甲状腺腫瘍についての複数の疫学研究報告があったが、家庭用品から曝露されるヨウ素について評価するために適切な有害性情報ではないと判断した。また、ラットを用いた 2 年間飲水投与試験 (Takegawa et al. 1998) があったが、甲

状腺腫瘍は増加せず、最高用量群のみに顎下腺の扁平上皮癌の発生増加（性別の統計学的解析では有意差なし）がみられたただけだった。

C5. EO

本物質に関する結果は、別添 3 の通りである。

結果の概要は以下の通りである。

化審法の評価Ⅱの実施年（2018 年）以降に公表された情報源（国内外のリスク評価機関等が公表した評価資料）の有無を調査した結果、米国毒性物質疾病登録庁 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) による Toxicological Profile for Ethylene Oxide (2022) が確認された。その他、評価Ⅱでは参照していなかった以下の情報源も確認された。

・ National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition (2021)

・ 豪州 the National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) Oxirane: Human health tier II assessment (2014)

・ 欧州化学品庁(ECHA) Dossier

そのため、ATSDR (2022) 及びその他の 3 つの情報源について内容を精査し、評価Ⅱにおいて評価していなかった毒性情報の有無を確認することとした。その結果、いずれの情報源においても、吸入および経口経路の人健康に関する有害性について新たに評価すべき有害性情報はなかったため、EO の吸入および経口経路の各毒

性項目の有害性については、評価Ⅱの有害性情報の詳細資料に示された評価内容及び有害性評価値を本評価でも採用するのが妥当であると考えた。

なお、評価Ⅱにおける有害性評価値は、吸入経路については、ラット 2 年間吸入試験 (Snellings et al., 1984, Garman et al., 1985, Garman et al., 1986) においてみられた単核球性白血病及び原発性脳腫瘍の発生増加をエンドポイントとした 10^{-5} 発がんリスクレベル $9.20 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ (閾値なし (= 変異原性あり) 発がん物質として評価) が、経口経路については、本物質が常温でガスであるため、有害性評価値の導出ができないことから、吸入経路の有害性評価値から換算された $3.68 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ が導出されていた。

EO の経皮曝露による有害性については、本物質には皮膚刺激性があるため、慢性曝露 (反復曝露) した場合は皮膚傷害を誘発する可能性が高いが、得られた情報源を調査した結果、本物質の慢性曝露による皮膚刺激性について、閾値を設定できるような情報はなかった。また、ヒト及び動物における一般毒性、生殖発生毒性については、経皮経路の有害性情報はなかった。発がん性については、マウスに週 3 回 493 日間曝露した試験があり、発がん性は確認されなかったが、曝露の際に化学物質の揮発性により減退した可能性があるため、結果の信頼性は低いと考えた。以上のことから、現時点では、経皮経路の一般毒性、生殖発生毒性、発がん性に関する有害性評価値を導出することはできな

いと判断した。

D. まとめ

D1. トルエン及びシクロヘキサン

令和5年度の本検討により、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。

D2. PHMB

本検討では、PHMBの一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性について評価し、一般毒性、生殖発生毒性、発がん性については可能な限り有害性評価値を導出した。その結果、導出できた各毒性項目の曝露経路毎の有害性評価値案は、以下の通りとなった。

＜一般毒性（吸入経路）＞

0.00427 µg/m³

＜一般毒性（経皮経路）＞

・全身影響：0.036 mg/kg/day

・皮膚の局所影響：0.0036 mg/kg/day

＜一般毒性（経口経路）＞

4 ppm（雄 0.55 mg/kg/day, 雌 0.69 mg/kg/day に相当）

＜生殖発生毒性（経口）＞

0.4 mg/kg/day

＜発がん性（経口経路）＞

0.36 mg/kg/day

吸入経路については、一般毒性しか評価できなかった。本物質の刺激性による呼吸器系への影響が主な毒性影響であっ

た。動物への慢性曝露については評価できないが、28日間試験のNOAELに基づく有害性評価値を下回る濃度であれば、より長期間の曝露であっても呼吸器系への毒性影響の悪化や細胞傷害が起因となる発がん性等を予防できると考えられた。

吸入経路の生殖発生毒性は情報が無く評価できなかったが、経口経路の試験では特記すべき生殖発生毒性が確認されていないことから、体内動態が経口経路と同様と仮定して単位換算した場合に得られる0.24 mg/m³を下回る濃度であれば、吸入曝露により生殖発生毒性影響が生じる可能性は低いと考えた。発がん性については、情報が無いため評価できないが、本物質の刺激性を考えると発がん性試験の実施が困難なことが予想される。試験を実施し発がん性を検出できたとしても、おそらく刺激性による細胞傷害に起因する呼吸器系の腫瘍が発生することが予想される。経口曝露でみられた血管腫、血管肉腫と機序が同じかどうかは確認できず、標的臓器も異なるため、経口曝露でみられた血管腫、血管肉腫の結果から換算し吸入曝露の発がん性に関する有害性評価値を導出するのは適切ではないと考えた。

なお、EU Biocides Assessment Report (2017)によると、PMHBの家庭用品からの吸入曝露は、本物質に揮発性は無いため、エアロゾルが発生するスプレー製品を使用した場合に生じうる。そのため、本物質の吸入曝露に関するリスク評価を行う際は、国内での使用実態や使用方法（空間に噴霧するのか、物品に対して噴霧するのか等）を考慮した曝露評価が必要になると考えた。

経皮曝露についても、一般毒性（全身及び局所影響）しか評価できず、その他の毒性項目については情報が無いため評価できず、有害性評価値を求めることができなかった。得られた有害性情報からは、全身影響は認められず、皮膚刺激性が懸念されたため、皮膚に曝露可能な用量の範囲であれば、経皮経路で考慮すべき毒性は皮膚刺激性のみである可能性がある。

経口経路では特記すべき生殖発生毒性は認められなかったことから、経口と経皮経路で曝露された後、同様の体内動態を示すと仮定すると、本物質が経皮曝露で生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えた。発がん性については、経口曝露と同様の体内動態を示すと仮定すると、血管内皮細胞を標的とした腫瘍を誘発する可能性がある。そのため、経皮経路の発がん性に関する有害性評価値として、経口経路の評価値を暫定的に採用することで、発がん性を予防できると考えられる。

経口経路については、一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について有害性評価値を提案することができた。そのうち、最も低い値となったのは、発がん性に基づく 0.36 mg/kg/day であったことから、経口経路を代表する有害性評価値としては、この値を採用するのが妥当であると考えられた。ただし、家庭用品に含有する本物質が経口経路で曝露される可能性がある対象（例：乳幼児）や曝露シナリオ（含有製品を口でしゃぶる等）を踏まえ、有害性評価において考慮が必要か（例：乳幼児における毒性影響の高感受性など）を検討する必要があるかもしれない。

本検討では、PHMB の長期影響（一般

毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）を評価するため、得られた有害性情報を毒性項目毎及び曝露経路毎に整理し、各試験情報の有用性（信頼性）評価、有害性評価（NOAEL 判断含む）、有害性評価値の提案を行った。

D3. ヨウ素

ヨウ素については、化学的形態（分子状ヨウ素とヨウ化物イオン）毎に有害性について情報を整理した。ヨウ素は、家庭用品には、殺菌作用を期待してスプレー製品や加湿器のタンク除菌剤に使用されていると考えられる。したがって、主な曝露経路は吸入曝露が想定される。しかしながら、本検討では経口曝露の有害性情報しか得ることができなかった。また、ヨウ素は化学的形態や曝露経路に関わらず、体内に入り吸収されるとヨウ化物イオンになることが確認できたが、吸収される前の化学的形態（例：粘膜や皮膚に接触すると分子状ヨウ素はヨウ化物イオンになるか等）については、各評価書の記載が様々であったため、明確に確認することができなかった。家庭用品の製品中でのヨウ素の化学的形態の確認が必要な状況であるが、家庭用品由来のヨウ素の有害性評価（有害性評価値導出を含む）において、どの化学的形態に着目すべきか判断することは、今後の検討課題になると考える。また、本検討では一生涯曝露を前提とした評価を試みているが、製品からの曝露シナリオを特定し、家庭用品からの曝露を想定した曝露期間を特定することも、今後の検討課題になると考える。今後、ヨウ素に関する有害性評価値を設定する

場合は、ヨウ素が必須元素であることから、ヒトの健康維持に必要とされるレベルを下回らないよう注意する必要がある。ATSDR (2004)、CICAD (2009)では経口経路の Minimal Risk Level (MRL) または Tolerable Daily Intake (TDI) を 0.01 mg/kg/day と設定していたが、この値は、過剰なヨウ素摂取からヒト健康を保護することと、食餌由来の必須摂取レベルと矛盾しないことの両方の要件を満たしているとしていた。家庭用品のための有害性評価値を導出する際は、生体内のヨウ素の背景レベルや必須摂取量を考慮することも、忘れてはならない。

D4. EO

本検討では、長期影響の評価物質選定スキームによって選定されたエチレンオキシドの有害性について、吸入および経口経路については化審法の評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値の見直しの要否を、経皮経路については有害性評価値導出に資する有害性情報の有無を確認した。その結果、吸入および経口経路については、新たに評価すべき有害性情報は確認されなかったため、評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値を本評価でも採用することが妥当であると考えた。また、経皮経路については、有害性評価値導出の根拠に資する有害性情報はなかったため、有害性評価値を導出することはできなかった。

以上に示した各物質の評価結果は、分担研究者一名による判断結果であるため、

今後、厚労省が家庭用品のための有害性評価、リスク評価を行う場合は、第三者（複数の毒性学専門家）による客観的レビューを行う必要がある。また、評価時期によっては、本検討で行った通り、他機関による最新の評価結果あるいは有害性情報の有無を確認した上で、本評価結果の更新の要否を判断することに留意が必要である。

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：APO．第 60 回全国衛生化学技術協議会年会（ポスター発表）
- 2) 井上薫，田原麻衣子，河上強志．実態調査により家庭用品から検出された未規制物質の有害性評価．第 61 回全国衛生化学技術協議会年会，大阪，2024 年 11 月 21 日（ポスター発表）
- 3) 井上薫，田原麻衣子，河上強志．家庭用品に使用されるポリヘキサメチレンビグアナイドの長期影響に関する有害性評価．第 62 回全国衛生化学技術協議会年会，高崎，2025 年 11 月 7 日（ポスター発表）

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 B6C3F₁ 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/chrip_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

3. PHMB に関する他機関の評価資料等は、表 1 の通り。なお、本文中に記載した試験報告書や科学論文は、各機関の評価資料からの二次引用である。

4. ニヨウ素及び EO に関する他機関の評価資料等は、別添 1～3 に示した通り。なお、別添中に記載した科学論文は、各機関の評価資料からの二次引用である。

表 1. 入手した PHMB に関する有害性情報源と各評価資料が対象とした CAS 番号

入手できた評価資料	対象としていた CAS 番号
米 国 環 境 保 護 庁 Reregistration Eligibility Decision (EPA RED), 2004	32289-58-0
欧州化学物質庁リスク評価委員会 The Committee for Risk Assessment (EU RAC Background Doc., 2011, 2014)	32289-58-0, 27083-27-8
欧州消費者安全科学委員会 Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), 2014, 2017	32289-58-0, 27083-27-8, 28757-47-3, 133029-32-0
欧州殺生物性製品規則 (Biocidal Products Regulation) Biocides Assessment Report, 2015 ^a , 2017 ^b .	32289-58-0, 27083-27-8, 1802181-67-4
Health Canada Screening assessment - Other polymers group (Canada CMP (Final Screening Assessment, 2023)	32289-58-0、 27083-27-8
Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme, the Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation (AICIS IMAP), 2016	27083-27-8, 28757-47-3

^a: 数平均分子量 (Mn): 1610、重量平均分子量 (Mw): 2986の物質 (CAS番号 32289-58-0, 27083-27-8)が対象。

^b: 数平均分子量 (Mn): 1415、重量平均分子量 (Mw): 6629 の物質 (CAS番号 32289-58-0、1802181-67-4)が対象。

別添 1: ニヨウ素（分子状ヨウ素）の有害性

【はじめに】

ヨウ素は天然に存在する元素であり、甲状腺ホルモンの構成成分としてヒトの生理機能に不可欠な必須微量元素である。

毒性はヨウ素の化学形態に依存する。ATSDR (2004)によると、分子状ヨウ素 (I_2) は比較的強力な酸化剤であり、タンパク質との酸化還元反応により傷害を引き起こすため、この I_2 の作用が局所消毒剤および飲料水用抗菌消毒剤として使用される根拠となっている。また、ニヨウ素はポビドンヨード (PVP-I) 等のポリマー複合体やヨードホルム (Iodophor) の形態で、実際の殺生物活性を担う「遊離ヨウ素」を供給する製剤としても広く使用されている。高濃度の I_2 蒸気に曝露されると、上気道刺激および酸化損傷を引き起こす可能性がある。曝露後に吸収されるヨウ素の化学的形態に関わらず、甲状腺にはヨウ化物イオンとして取り込まれるため、分子状ヨウ素曝露による影響は、甲状腺がヨウ化物イオンに曝露されることから生じるとしている。したがって、吸収された後の影響としては、甲状腺および甲状腺ホルモンへの影響、発がんなどが挙げられる。

ATSDR (2004)によると、ヒトにおいて、吸入曝露された分子状ヨウ素は吸収され、ヨウ化物イオンになると、経口曝露後に吸収されたヨウ化物と同様の影響を及ぼすとされている。また、WHO CICAD72 (2009)によると、吸収されたヨウ素の代謝は、無機ヨウ素の曝露経路に関わらず類似しており、経口摂取したヨウ化ナトリウム、吸入したヨウ化メチル (CH_3I)、および分子状ヨウ素はすべて、速やかにヨウ化物イオンに変換されると示されていた。つまり、吸入曝露したときの化学形態が分子状であっても、吸収後はヨウ化物イオンになり、その毒性影響はヨウ化物を経口曝露した場合と同様であると考えられる。しかし、後述するラットを用いたニヨウ素およびヨウ化物による毒性の比較試験 (Sherer et al. (1991))において、甲状腺重量や甲状腺ホルモンへの影響が曝露時のヨウ素の化学形態により異なっていたことから、消化管における代謝物はヨウ素とヨウ化物で異なる可能性があり、ニヨウ素が曝露された場合の甲状腺への影響はヨウ化物が曝露された場合とは同じとは限らない可能性があることに留意しなければならない。Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、評価当時、ヨウ素による甲状腺毒性（甲状腺ホルモンの過剰産生）の誘発を根拠としたヒト及び動物の閾値を同定するために利用可能な毒性情報が不十分であるため、水質ガイドライン値を導出することができなかったとしている。また、ヒトとラットでは甲状腺ホルモンの不均衡に対する感受性が異なるため (McClain, 1992)、動物データに基づきガイドライン値を導出することは適切ではないことや、血液中の甲状腺ホルモン濃度に対するヨウ素の影響は、ヨウ化物による影響とは異なるため (Thrall & Bull, 1990 年 ; Sherer, Thrall & Bull, 1991 年 ; Robison et al., 1998 年)、ヨウ化物に関するラットを用いた飲水投与試験データに基づいてヨウ素の飲用水の健康基準値を導出することは適切ではないとしている。この WHO の判断は、今後、家庭用品に使用されるニヨウ素の有害性評価値を導出する際に、ヨウ素の化学形態や種差を考慮する必要がある可能性を示している。

＜参考＞長期影響スキームからニヨウ素が選択された根拠

本物質が、長期影響スキームにより選定された根拠は、ACGIH が 2008 年に設定した TVL-TWA 0.01 ppm (0.1mg/m³) (分子状ヨウ素及びヨウ化物、吸入可能な分画及び蒸気として) で

あった。この値の根拠は、過剰に食品中ヨウ素を摂取した場合に懸念される健康影響が甲状腺機能低下であり、全米医学アカデミーが設定したヨウ素摂取量の上限が 1.1 mg/day であること、推奨される 1 日摂取量は 150 µg/day であるが、上限量との差である安全マージンが約 1 mg/day あり、この値から成人の一日呼吸量を 10 m³/day として求めた値 0.1 mg/m³ (0.01 ppm) を経口及び吸入経路からの吸収を考慮した TVL-TWA としていた。

なお、ACGIH では、TLV-STEL（短時間ばく露限界値：作業者が 1 日の作業時間のうち、どの 15 分間においても超えてはいけない化学物質の平均ばく露濃度）として 0.1 ppm (1 mg/m³、分子状ヨウ素蒸気として)を設定していたが、この値はヒトや動物における上部気道や粘膜への刺激性を根拠としていた。

【二ヨウ素の水溶性について】

分子状ヨウ素が生体内でどのような化学的形態になるかの参考とするため、水との反応性（水溶性）について調査した。

Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、分子状ヨウ素（I₂）を水に加えると、pH に依存した加水分解反応が起こり、次亜ヨウ素酸（HOI）とヨウ化物イオン（I⁻）が生成される。pH 2～7 におけるヨウ素加水分解は、以下のとおりである。



また、ACGIH (2008)によると、分子状ヨウ素は水にわずかに溶解し（0.034 g/100 mL, 25°C）、クロロホルム、アルコール、氷酢酸、グリセロールオイルなどの有機溶媒に可溶とされている。ヨウ化カリウムまたは他のヨウ化物の濃水溶液にも溶解する。

【有害性情報の収集】

二ヨウ素については、以下の情報源から有害性情報を収集することができた。二ヨウ素やヨウ素酸塩（ヨウ素酸カリウム（KIO₃）等）はヨウ化物イオンとなりほぼ完全に吸収される。そのため、多くの機関で二ヨウ素およびヨウ化物を対象として評価書等をまとめていた。本検討では、二ヨウ素またはヨウ素添加水¹等を用いた試験情報を中心に整理した。

- ACGIH (2008): American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Iodine and Iodides: TLVs and BEIs Documentation.
- ATSDR (2004): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile for Iodine.
- DFG (2017): Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentations: Iodine and inorganic iodides.
- European Chemicals Agency (ECHA) Dossier (access on Apr. 29, 2026)
- 日本産業衛生学会 許容濃度 ヨウ素 (1968):
- 政府による GHS 分類結果 (2014)

¹ ヨウ素添加水（Iodinated water）：飲用水の消毒を目的として、分子状ヨウ素（I₂）や、それを放出する化合物を添加した「水（媒体）」を指す。

- US EPA (2006): United States Environmental Protection Agency (US EPA), Reregistration Eligibility Decision (RED) for Iodine and Iodophor Complexes. (Docket: EPA-HQ-OPP-2006-0599)
- WHO (2020): World Health Organization (WHO), Iodine in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- WHO/IPCS (2009): World Health Organization (WHO), Concise International Chemical Assessment Document 72 (CICAD 72): Iodine and Inorganic Iodides: Human Health Aspects.
- WHO/JECFA (1989): World Health Organization (WHO), Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (WHO Food Additives Series 24).

【分子状ヨウ素の有害性】

本検討では、分子状ヨウ素が曝露されたことが明らかな有害性情報について、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。また、可能な場合は無毒性量（NOAEL）を判断した。

1. 一般毒性

二ヨウ素の一般毒性については、経口曝露のみ疫学研究及び動物試験が得られ、主に甲状腺への影響を検索していた。本評価では、慢性影響を評価することを目的とするため、曝露期間が14日以下の試験は評価の対象外とした。

1-1. 経口

(1) ヒト

ヒトの甲状腺機能に対する浄水用ヨウ素錠剤（過ヨウ化水素酸テトラグリシン：曝露されたヨウ素の化学形態として分子状ヨウ素とヨウ化イオン）の影響を調べた試験（LeMar et al. 1995：WHO CICAD 72 (2009)、US EPA RED (2006)、ATSDR (2004)、WHO (2020) から二次引用）では、健康な成人ボランティア8名（男性7名、女性1名）を対象に、1錠あたり8mgの遊離ヨウ素を放出する過ヨウ化水素酸テトラグリシン錠剤を1日4回（合計32mg/day、体重換算で約0.46mg/kg/day）90日間経口投与し、投与開始前・投与7日後・投与28日後・投与90日後に採血した。その結果、投与開始7日目までに、血清中の甲状腺刺激ホルモン

（TSH）値に統計学的に有意な上昇が認められ、投与期間を通じて高値が維持された。一方、血清総T4および総T3濃度については、わずかな減少が観察されたものの、統計学的に有意な変化は認められなかった。また、超音波測定の結果、甲状腺体積が投与前に比し有意に増加し、投与開始35日目までにベースラインから平均37%増加した。これらの変化（TSHの上昇および甲状腺の肥大）はすべて可逆的であり、投与中止後7ヶ月以内に投与前の状態まで完全に回復した。なお、投与期間中、臨床的な甲状腺機能低下症や機能亢進症を発症した被験者はいなかった。この結果に基づき、US EPA RED (2006) では、本試験におけるNOAELを0.46mg/kg/day未満、甲状腺肥大を伴う不顕性甲状腺機能低下症に基づくLOAELを0.46mg/kg/dayと判断していた。また、ATSDR (2004)では、LOAEL (less serious)を0.46mg/kg/day, NOAELを0.0039mg/kg/day（計算過程は不明）としていた。本評価でも本試験のLOAEL 0.46mg/kg/dayと判断するが、本試験サンプル数が少なく、曝露されたヨウ素の化学形態が分子状だけではないため、今後行う有害性評価値の導出においては本試験を根拠とはせず、参考扱いにするのが妥当であると考えた。

以下は、投与期間が14日間であるが、ヒトでの分子状ヨウ素とヨウ化物の影響を比較することを目的に実施した試験であるため、参考情報として示す。

ヒトの甲状腺機能に対するヨウ素 (I_2) とヨウ素イオン (I^-) の影響を比較した試験

(Robison et al. 1998 : WHO CICAD 72 (2009)、ATSDR (2004) より二次引用) では、甲状腺関連疾患の罹患歴がない健康な成人男性のボランティア 33 名 (1 群 6 または 7 例) に分子状ヨウ素 (I_2) またはヨウ素イオン (I^-) を 300 $\mu\text{g I/kg/day}$ または 1000 $\mu\text{g I/kg/day}$ の用量で 14 日間経口投与した。尿中へのヨウ素イオン排泄率の測定結果に基づくと、投与前のヨウ化物摂取量は約 100 $\mu\text{g/day}$ であると考えられた。両化学形態の高用量群で、投与終了 24 時間後の甲状腺刺激ホルモン (TSH) が、対照群 (塩化ナトリウム投与群) と比較して軽微だが統計的に有意な上昇を示し、投与終了 10 日後には対照群レベルに回復していた。血清中の総 T4、総 T3 レベルには統計学的有意差はなかった。分子状ヨウ素投与群では、感覚的な喉の刺激性 (burned throat) が観察されたが、臨床的には咽頭部の傷害を示す所見は認められなかった。また、ヨウ化イオン投与群では喉の刺激性は認められなかった。一方、低用量群では、TSH、T4、T3 レベルの有意な変動は認められなかった。この報告では、ヨウ素の化学的形態によるヒトの甲状腺への影響に差異はないことが示唆されているが、ATSDR (2004) によると、この報告は 1 群当たりの例数が少なく統計学的解析の検定力が弱いため、統計学的解析結果の解釈には留意が必要とされていた。試験全体の結果の解釈についても、精査が必要だと考えられる。

(2) 実験動物

ラットを用いた二ヨウ素の反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験

(OECD 422 ガイドライン準拠) (ECHA 登録ドシエ(2010)) では、雌雄 Wistar Han ラット (10 例/群/性) に二ヨウ素 (純度 99.8%) を 0、0.3、3 および 10(30) mg/kg/day の用量で、雄は 29 日間、雌は 41-47 日間 (交配前 2 週間～哺乳 4 日目まで) 強制経口投与 (溶媒 : DMSO) した。当初、高用量として 30 mg/kg/day が設定されたが、投与開始からわずか 2 日で雌 1 例が瀕死状態に陥り、安楽死処置した。この個体には、1 日で 10% に及ぶ急激な体重減少が認められたほか、病理組織検査において、十二指腸・空腸・盲腸の絨毛萎縮および胃粘膜の萎縮といった重篤な消化管粘膜の傷害が確認された。また、30 mg/kg/day の投与により、他の雌 1 例でも背を丸める姿勢や被毛の直立が、10 例中 5 例に体重減少といった毒性の徴候が認められた。これらの刺激性に起因すると考えられた毒性影響を受け、投与 4 日目から、最高用量群の投与量は 10 mg/kg/day に変更された。変更後の用量で試験を継続した結果、雌雄の親動物では、甲状腺を含むいずれの臓器、組織においても臓器重量、血清生化学的検査、病理組織学的検査において毒性影響は認められなかった。以上の結果より、本評価では、本試験の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/day と考えられた。

以下は、ラットを用いた二ヨウ素およびヨウ化物による毒性の比較試験 (Sherer et al. (1991) : CICAD 72 (2009)、ECHA 登録ドシエ、WHO (2020)、DFG、ATSDR(2004) から二次引用) として実施されたため、本評価では、NOAEL を判断しなかった。この試験では、分子状ヨウ素 (二ヨウ素) と無機塩のヨウ化ナトリウム (NaI) を雌雄 SD ラット (6 匹/群/性) に二ヨウ素または NaI を 0、1、3、10、100 mg/L の濃度 (MAK (2017) によると、体重 400 g、一日飲水量 50 ml とした場合、0、0.125、0.375、1.25、12.5 mg/kg/day に相当) で 100 日間飲水投与した。その結果、全ての雄の NaI 投与群で甲状腺重量が対照群に比べて統計学的有意に増加し、雌では最高濃度群のみに甲状腺重量の有意な減少が観察された。一方、二ヨウ素投与群では、雌雄ともに甲状腺重量の変動は認められなかった。血中ホルモンへの影響について

は、二ヨウ素投与群では、血清トリヨードサイロニン（T3）濃度の減少、およびサイロキシニン/トリヨードサイロニン比（T4/T3 比）の有意な上昇を誘発し、ホルモンの不均衡が認められた。この変化は、雄よりも雌においてより低い濃度から認められ、統計学的解析（一元配置分散分析および Tukey の多重比較検定）の結果、雄では最高濃度群のみ有意な変化が認められたのに対し、雌では、より低い濃度（10 mg/L）から統計学的有意差（ $p \leq 0.05$ ）が検出された。一方、NaI 投与群においては、同等のヨウ素濃度においても血漿甲状腺ホルモンプロファイルへの影響は軽微であり、雄では T4/T3 比に有意な影響はなく、雌においても二ヨウ素に比べて変化の幅は小さく、1 mg/L と 100 mg/L で統計学的有意差が認められたものの、用量依存性は認められなかった。

この試験結果は、二ヨウ素が消化管内でヨウ化物に還元されるプロセスが知られているものの、二ヨウ素が消化管内で特有の反応産物を生成する可能性や、脱ヨード酵素

（Deiodinase）²を阻害する等、ヨウ化物とは異なる機序を持つことを示唆しており、二ヨウ素が曝露された場合の甲状腺への影響は、ヨウ化物が曝露された場合とは必ずしも同じではないことを証明している。したがって、二ヨウ素の有害性評価値をヨウ化物の有害性に基づき導出することを検討する場合は、この試験結果を考慮する必要がある。

2-2. 吸入

(1) ヒト

中長期間の吸入曝露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

中長期間の吸入曝露による実験動物の一般毒性に関する情報は得られなかった。

2-3. 経皮

(1) ヒト

中長期間の経皮曝露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

中長期間の経皮曝露による実験動物の一般毒性に関する情報は得られなかった。

2. 生殖毒性試験

3-1 経口

(1) ヒト

経口曝露によるヒトの生殖毒性に関する情報は得られなかった。

² 脱ヨード酵素（Deiodinase）：甲状腺ホルモンの代謝回転を制御するセレン含有酵素群。主に肝、腎、甲状腺等に発現する I 型（D1）は、循環血中の T3 供給の主要源であり、外因性物質によるその活性変化は血漿ホルモンプロファイルに直接的な影響を及ぼす。

(2) 実験動物

ラットを用いた二ヨウ素の反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験（OECD 422 ガイドライン準拠：ECHA 登録ドシエ(2010)）では、Wistar Han ラットに二ヨウ素を 0、0.3、3 および 10 (30) mg/kg/day の用量で強制経口投与した。当初、高用量として 30 mg/kg/day が設定されたが、投与開始からわずか 2 日で雌ラット 1 匹が瀕死状態に陥り、安楽死処置した。そのため、投与 4 日目から、この最高用量群の投与量は 10 mg/kg/day に下方修正された。雄は交配前 2 週間から解剖まで（計 29 日間）、雌は交配前 2 週間、交配期間、妊娠期間を経て授乳 4 日目まで（計 41～47 日間）投与した。その結果、生殖能（交配、不妊指数、受胎指数、交配前期間、黄体数、着床数）への影響は認められなかった。また、次世代（F1）への影響（妊娠期間、出生児の生存数、性比、体重、外形的異常など）に関しても影響はみられず、授乳行動や早期の新生児発育についても異常は認められなかった。以上の結果より、本評価では、親動物の生殖毒性および児動物の発生毒性に関する NOAEL はともに 10 mg/kg/day と判断した。

マウスを用いた発生毒性試験（Yang et al., 2006：ECHA 登録ドシエから二次引用）では、Balb/c マウスに、二ヨウ素を 0, 1500, 3000, 6000, 12,000, 24,000 µg/L の濃度で、妊娠前～妊娠期間を通じて 4 か月間（妊娠 19 日目に解剖されるまで）継続的に飲水投与した。その結果、母動物では、3000 µg/L 以上で血清中 T4 レベルの有意な増加及び T3 レベルの有意な低下が認められた。また、胎児では、6000 µg/L 以上の群の雌の胎児に体重低値が認められた。いずれの投与群の胎児にも、明らかな外見上の変化や内臓奇形は認められなかった。投与群では、最低濃度から用量依存的に胎児の生存率や吸収胚、骨格変異の発生率が増加し、骨格変異については 3000 µg/L 以上の群で統計的に有意であった。骨格の変化として、過剰肋骨、胸骨形成不全、中手骨および中足骨の骨化不全、後頭骨の上部癒合異常、椎体の位置異常が認められた。以上の結果より、本評価では、本試験の母動物の甲状腺ホルモンへの影響に関する NOAEL を 1,500 µg/L、胎児の発生毒性に関する LOAEL を 1,500 µg/L と考えられた。

3-2 吸入

(1) ヒト

吸入曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

吸入曝露による実験動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3-3 経皮

(1) ヒト

経皮曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

経皮曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3. 変異原性（遺伝毒性）

ATSDR (2004)によると、分子状ヨウ素（0.1～10 mg/mL）は、L5178Y マウスリンパ腫細胞

において変異原性を示さず、培養した Balb/c 3T3 細胞においても形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980; Merkle and Zeller 1979)。0.38 mg/mL の分子状ヨウ素は、ショウジョウバエに致死突然変異を誘発しなかった (Law 1938)。分子状ヨウ素は酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の His⁺復帰変異体アッセイで変異原性活性を示さなかった (Mehta and von Borstel 1982a)。また、ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₃) は、Ames 試験、マウス骨髄小核試験、ショウジョウバエ (*D. melanogaster*) の劣性致死試験において変異原性を示さなかった (Eckhardt et al. 1982)。ヨウ素酸ナトリウムは放射線増感作用を有し、細菌におけるガンマ線誘発性一本鎖 DNA 切断数を増加させることが示されている (Myers and Chetty 1973)。ヨウ素酸塩はヨウ化物よりも放射線増感作用が強い (Kada 1970; Kada et al. 1970; Noguti et al. 1971)。

Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、分子状ヨウ素はマウス TK アッセイで陰性、SHE 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陰性であった (EVM, 2003)。また、ポビドンヨード、分子状ヨウ素、ヨウ化カリウムは、代謝活性化なしの L5178 Y マウスリンパ腫アッセイで陰性であったが、代謝活性化ありの場合にはヨウ素とポビドンヨードはわずかな活性を示した (Kessler et al. 1980)。ポビドンヨード、ヨウ素、ヨウ化カリウムは、Balb/c 3T3 形質転換アッセイにおいて有意な形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980)。

以上の通り、分子状ヨウ素そのものの遺伝毒性試験結果は限られており、in vivo 試験の結果は確認できなかった。得られた試験結果からは、分子状ヨウ素は少なくとも in vitro では変異原性を有さないと考えられた。

4. 発がん性

二ヨウ素には刺激性があるため、そのものを長期間投与することが化学的にも生物学的にも難しいと考えられる。そのため、二ヨウ素そのものを曝露した疫学研究データ及び動物を用いた発がん性試験データはなかった。比較的新しく本物質を網羅的に評価していた評価資料である ACGIH (2008) によると、分子状ヨウ素の発がん性について検索した試験はないとされていた。また、ATSDR (2004) にも、分子状ヨウ素をヒト及び動物に曝露した毒性情報はなかった。ただし、食餌等からヨウ素を摂取したヒトを対象とした甲状腺の増殖性病変の発生に関する疫学研究については複数報告があり、また、ACGIH による発がん性区分 (後述) の根拠となったラットの発がん性試験についても報告があるが、これらはヨウ化物が曝露あるいはヨウ化物として吸収された結果と考えられたため、本文書には示さないこととした。

ACGIH (2008) では、安定した (非放射性) 分子状ヨウ素に曝露された労働者における発がんリスクの増加に関する報告はなく、ヒトでの過剰なヨウ素の摂取と甲状腺がんのリスク増加との間に相関がないこと、ラットの 2 年間発がん性試験において最高 1000 ppm のヨウ化ナトリウムを飲水投与しても甲状腺腫瘍の増加はみられず、唾液腺腫瘍が有意差なしで増加しただけであったことを踏まえ、分子状ヨウ素及びヨウ化物としての発がん性区分を A4 (ヒトでの発がん物質として分類できない) としていた。また、日本政府による GHS 分類結果 (2014) では、ACGIH で A4 に分類されているため「分類できない」とされていた。

別添 1: ニヨウ素（分子状ヨウ素）の有害性

【はじめに】

ヨウ素は天然に存在する元素であり、甲状腺ホルモンの構成成分としてヒトの生理機能に不可欠な必須微量元素である。

毒性はヨウ素の化学形態に依存する。ATSDR (2004)によると、分子状ヨウ素 (I_2) は比較的強力な酸化剤であり、タンパク質との酸化還元反応により傷害を引き起こすため、この I_2 の作用が局所消毒剤および飲料水用抗菌消毒剤として使用される根拠となっている。また、ニヨウ素はポビドンヨード (PVP-I) 等のポリマー複合体やヨードホルム (Iodophor) の形態で、実際の殺生物活性を担う「遊離ヨウ素」を供給する製剤としても広く使用されている。高濃度の I_2 蒸気に曝露されると、上気道刺激および酸化損傷を引き起こす可能性がある。曝露後に吸収されるヨウ素の化学的形態に関わらず、甲状腺にはヨウ化物イオンとして取り込まれるため、分子状ヨウ素曝露による影響は、甲状腺がヨウ化物イオンに曝露されることから生じるとしている。したがって、吸収された後の影響としては、甲状腺および甲状腺ホルモンへの影響、発がんなどが挙げられる。

ATSDR (2004)によると、ヒトにおいて、吸入曝露された分子状ヨウ素は吸収され、ヨウ化物イオンになると、経口曝露後に吸収されたヨウ化物と同様の影響を及ぼすとされている。また、WHO CICAD72 (2009)によると、吸収されたヨウ素の代謝は、無機ヨウ素の曝露経路に関わらず類似しており、経口摂取したヨウ化ナトリウム、吸入したヨウ化メチル (CH_3I)、および分子状ヨウ素はすべて、速やかにヨウ化物イオンに変換されると示されていた。つまり、吸入曝露したときの化学形態が分子状であっても、吸収後はヨウ化物イオンになり、その毒性影響はヨウ化物を経口曝露した場合と同様であると考えられる。しかし、後述するラットを用いたニヨウ素およびヨウ化物による毒性の比較試験 (Sherer et al. (1991))において、甲状腺重量や甲状腺ホルモンへの影響が曝露時のヨウ素の化学形態により異なっていたことから、消化管における代謝物はヨウ素とヨウ化物で異なる可能性があり、ニヨウ素が曝露された場合の甲状腺への影響はヨウ化物が曝露された場合とは同じとは限らない可能性があることに留意しなければならない。Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、評価当時、ヨウ素による甲状腺毒性（甲状腺ホルモンの過剰産生）の誘発を根拠としたヒト及び動物の閾値を同定するために利用可能な毒性情報が不十分であるため、水質ガイドライン値を導出することができなかったとしている。また、ヒトとラットでは甲状腺ホルモンの不均衡に対する感受性が異なるため (McClain, 1992)、動物データに基づきガイドライン値を導出することは適切ではないことや、血液中の甲状腺ホルモン濃度に対するヨウ素の影響は、ヨウ化物による影響とは異なるため (Thrall & Bull, 1990 年 ; Sherer, Thrall & Bull, 1991 年 ; Robison et al., 1998 年)、ヨウ化物に関するラットを用いた飲水投与試験データに基づいてヨウ素の飲用水の健康基準値を導出することは適切ではないとしている。この WHO の判断は、今後、家庭用品に使用されるニヨウ素の有害性評価値を導出する際に、ヨウ素の化学形態や種差を考慮する必要がある可能性を示している。

＜参考＞長期影響スキームからニヨウ素が選択された根拠

本物質が、長期影響スキームにより選定された根拠は、ACGIH が 2008 年に設定した TVL-TWA 0.01 ppm (0.1mg/m³) (分子状ヨウ素及びヨウ化物、吸入可能な分画及び蒸気として) で

あった。この値の根拠は、過剰に食品中ヨウ素を摂取した場合に懸念される健康影響が甲状腺機能低下であり、全米医学アカデミーが設定したヨウ素摂取量の上限が 1.1 mg/day であること、推奨される 1 日摂取量は 150 µg/day であるが、上限量との差である安全マージンが約 1 mg/day あり、この値から成人の一日呼吸量を 10 m³/day として求めた値 0.1 mg/m³ (0.01 ppm) を経口及び吸入経路からの吸収を考慮した TVL-TWA としていた。

なお、ACGIH では、TLV-STEL（短時間ばく露限界値：作業者が 1 日の作業時間のうち、どの 15 分間においても超えてはならない化学物質の平均ばく露濃度）として 0.1 ppm (1 mg/m³、分子状ヨウ素蒸気として)を設定していたが、この値はヒトや動物における上部気道や粘膜への刺激性を根拠としていた。

【二ヨウ素の水溶性について】

分子状ヨウ素が生体内でどのような化学的形態になるかの参考とするため、水との反応性（水溶性）について調査した。

Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、分子状ヨウ素（I₂）を水に加えると、pH に依存した加水分解反応が起こり、次亜ヨウ素酸（HOI）とヨウ化物イオン（I⁻）が生成される。pH 2～7 におけるヨウ素加水分解は、以下のとおりである。



また、ACGIH (2008)によると、分子状ヨウ素は水にわずかに溶解し（0.034 g/100 mL, 25°C）、クロロホルム、アルコール、氷酢酸、グリセロールオイルなどの有機溶媒に可溶とされている。ヨウ化カリウムまたは他のヨウ化物の濃水溶液にも溶解する。

【有害性情報の収集】

二ヨウ素については、以下の情報源から有害性情報を収集することができた。二ヨウ素やヨウ素酸塩（ヨウ素酸カリウム（KIO₃）等）はヨウ化物イオンとなりほぼ完全に吸収される。そのため、多くの機関で二ヨウ素およびヨウ化物を対象として評価書等をまとめていた。本検討では、二ヨウ素またはヨウ素添加水¹等を用いた試験情報を中心に整理した。

- ACGIH (2008): American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Iodine and Iodides: TLVs and BEIs Documentation.
- ATSDR (2004): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile for Iodine.
- DFG (2017): Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentations: Iodine and inorganic iodides.
- European Chemicals Agency (ECHA) Dossier (access on Apr. 29, 2026)
- 日本産業衛生学会 許容濃度 ヨウ素 (1968):
- 政府による GHS 分類結果 (2014)

¹ ヨウ素添加水（Iodinated water）：飲用水の消毒を目的として、分子状ヨウ素（I₂）や、それを放出する化合物を添加した「水（媒体）」を指す。

- US EPA (2006): United States Environmental Protection Agency (US EPA), Reregistration Eligibility Decision (RED) for Iodine and Iodophor Complexes. (Docket: EPA-HQ-OPP-2006-0599)
- WHO (2020): World Health Organization (WHO), Iodine in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- WHO/IPCS (2009): World Health Organization (WHO), Concise International Chemical Assessment Document 72 (CICAD 72): Iodine and Inorganic Iodides: Human Health Aspects.
- WHO/JECFA (1989): World Health Organization (WHO), Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (WHO Food Additives Series 24).

【分子状ヨウ素の有害性】

本検討では、分子状ヨウ素が曝露されたことが明らかな有害性情報について、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。また、可能な場合は無毒性量（NOAEL）を判断した。

1. 一般毒性

二ヨウ素の一般毒性については、経口曝露のみ疫学研究及び動物試験が得られ、主に甲状腺への影響を検索していた。本評価では、慢性影響を評価することを目的とするため、曝露期間が14日以下の試験は評価の対象外とした。

1-1. 経口

(1) ヒト

ヒトの甲状腺機能に対する浄水用ヨウ素錠剤（過ヨウ化水素酸テトラグリシン：曝露されたヨウ素の化学形態として分子状ヨウ素とヨウ化イオン）の影響を調べた試験（LeMar et al. 1995：WHO CICAD 72 (2009)、US EPA RED (2006)、ATSDR (2004)、WHO (2020) から二次引用）では、健康な成人ボランティア8名（男性7名、女性1名）を対象に、1錠あたり8mgの遊離ヨウ素を放出する過ヨウ化水素酸テトラグリシン錠剤を1日4回（合計32mg/day、体重換算で約0.46mg/kg/day）90日間経口投与し、投与開始前・投与7日後・投与28日後・投与90日後に採血した。その結果、投与開始7日目までに、血清中の甲状腺刺激ホルモン

（TSH）値に統計学的に有意な上昇が認められ、投与期間を通じて高値が維持された。一方、血清総T4および総T3濃度については、わずかな減少が観察されたものの、統計学的に有意な変化は認められなかった。また、超音波測定の結果、甲状腺体積が投与前に比し有意に増加し、投与開始35日目までにベースラインから平均37%増加した。これらの変化（TSHの上昇および甲状腺の肥大）はすべて可逆的であり、投与中止後7ヶ月以内に投与前の状態まで完全に回復した。なお、投与期間中、臨床的な甲状腺機能低下症や機能亢進症を発症した被験者はいなかった。この結果に基づき、US EPA RED (2006) では、本試験におけるNOAELを0.46mg/kg/day未満、甲状腺肥大を伴う不顕性甲状腺機能低下症に基づくLOAELを0.46mg/kg/dayと判断していた。また、ATSDR (2004)では、LOAEL (less serious)を0.46mg/kg/day, NOAELを0.0039mg/kg/day（計算過程は不明）としていた。本評価でも本試験のLOAEL 0.46mg/kg/dayと判断するが、本試験サンプル数が少なく、曝露されたヨウ素の化学形態が分子状だけではないため、今後行う有害性評価値の導出においては本試験を根拠とはせず、参考扱いにするのが妥当であると考えた。

以下は、投与期間が14日間であるが、ヒトでの分子状ヨウ素とヨウ化物の影響を比較することを目的に実施した試験であるため、参考情報として示す。

ヒトの甲状腺機能に対するヨウ素 (I_2) とヨウ素イオン (I^-) の影響を比較した試験

(Robison et al. 1998 : WHO CICAD 72 (2009)、ATSDR (2004) より二次引用) では、甲状腺関連疾患の罹患歴がない健康な成人男性のボランティア 33 名 (1 群 6 または 7 例) に分子状ヨウ素 (I_2) またはヨウ素イオン (I^-) を 300 $\mu\text{g I/kg/day}$ または 1000 $\mu\text{g I/kg/day}$ の用量で 14 日間経口投与した。尿中へのヨウ素イオン排泄率の測定結果に基づくと、投与前のヨウ化物摂取量は約 100 $\mu\text{g/day}$ であると考えられた。両化学形態の高用量群で、投与終了 24 時間後の甲状腺刺激ホルモン (TSH) が、対照群 (塩化ナトリウム投与群) と比較して軽微だが統計的に有意な上昇を示し、投与終了 10 日後には対照群レベルに回復していた。血清中の総 T4、総 T3 レベルには統計学的有意差はなかった。分子状ヨウ素投与群では、感覚的な喉の刺激性 (burned throat) が観察されたが、臨床的には咽頭部の傷害を示す所見は認められなかった。また、ヨウ化イオン投与群では喉の刺激性は認められなかった。一方、低用量群では、TSH、T4、T3 レベルの有意な変動は認められなかった。この報告では、ヨウ素の化学的形態によるヒトの甲状腺への影響に差異はないことが示唆されているが、ATSDR (2004) によると、この報告は 1 群当たりの例数が少なく統計学的解析の検定力が弱いため、統計学的解析結果の解釈には留意が必要とされていた。試験全体の結果の解釈についても、精査が必要だと考えられる。

(2) 実験動物

ラットを用いた二ヨウ素の反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験

(OECD 422 ガイドライン準拠) (ECHA 登録ドシエ(2010)) では、雌雄 Wistar Han ラット (10 例/群/性) に二ヨウ素 (純度 99.8%) を 0、0.3、3 および 10(30) mg/kg/day の用量で、雄は 29 日間、雌は 41-47 日間 (交配前 2 週間～哺乳 4 日目まで) 強制経口投与 (溶媒 : DMSO) した。当初、高用量として 30 mg/kg/day が設定されたが、投与開始からわずか 2 日で雌 1 例が瀕死状態に陥り、安楽死処置した。この個体には、1 日で 10% に及ぶ急激な体重減少が認められたほか、病理組織検査において、十二指腸・空腸・盲腸の絨毛萎縮および胃粘膜の萎縮といった重篤な消化管粘膜の傷害が確認された。また、30 mg/kg/day の投与により、他の雌 1 例でも背を丸める姿勢や被毛の直立が、10 例中 5 例に体重減少といった毒性の徴候が認められた。これらの刺激性に起因すると考えられた毒性影響を受け、投与 4 日目から、最高用量群の投与量は 10 mg/kg/day に変更された。変更後の用量で試験を継続した結果、雌雄の親動物では、甲状腺を含むいずれの臓器、組織においても臓器重量、血清生化学的検査、病理組織学的検査において毒性影響は認められなかった。以上の結果より、本評価では、本試験の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/day と考えられた。

以下は、ラットを用いた二ヨウ素およびヨウ化物による毒性の比較試験 (Sherer et al. (1991) : CICAD 72 (2009)、ECHA 登録ドシエ、WHO (2020)、DFG、ATSDR(2004) から二次引用) として実施されたため、本評価では、NOAEL を判断しなかった。この試験では、分子状ヨウ素 (二ヨウ素) と無機塩のヨウ化ナトリウム (NaI) を雌雄 SD ラット (6 匹/群/性) に二ヨウ素または NaI を 0、1、3、10、100 mg/L の濃度 (MAK (2017) によると、体重 400 g、一日飲水量 50 ml とした場合、0、0.125、0.375、1.25、12.5 mg/kg/day に相当) で 100 日間飲水投与した。その結果、全ての雄の NaI 投与群で甲状腺重量が対照群に比べて統計学的有意に増加し、雌では最高濃度群のみに甲状腺重量の有意な減少が観察された。一方、二ヨウ素投与群では、雌雄ともに甲状腺重量の変動は認められなかった。血中ホルモンへの影響について

は、二ヨウ素投与群では、血清トリヨードサイロニン（T3）濃度の減少、およびサイロキシニン/トリヨードサイロニン比（T4/T3 比）の有意な上昇を誘発し、ホルモンの不均衡が認められた。この変化は、雄よりも雌においてより低い濃度から認められ、統計学的解析（一元配置分散分析および Tukey の多重比較検定）の結果、雄では最高濃度群のみ有意な変化が認められたのに対し、雌では、より低い濃度（10 mg/L）から統計学的有意差（ $p \leq 0.05$ ）が検出された。一方、NaI 投与群においては、同等のヨウ素濃度においても血漿甲状腺ホルモンプロファイルへの影響は軽微であり、雄では T4/T3 比に有意な影響はなく、雌においても二ヨウ素に比べて変化の幅は小さく、1 mg/L と 100 mg/L で統計学的有意差が認められたものの、用量依存性は認められなかった。

この試験結果は、二ヨウ素が消化管内でヨウ化物に還元されるプロセスが知られているものの、二ヨウ素が消化管内で特有の反応産物を生成する可能性や、脱ヨード酵素

（Deiodinase）²を阻害する等、ヨウ化物とは異なる機序を持つことを示唆しており、二ヨウ素が曝露された場合の甲状腺への影響は、ヨウ化物が曝露された場合とは必ずしも同じではないことを証明している。したがって、二ヨウ素の有害性評価値をヨウ化物の有害性に基づき導出することを検討する場合は、この試験結果を考慮する必要がある。

2-2. 吸入

(1) ヒト

中長期間の吸入曝露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

中長期間の吸入曝露による実験動物の一般毒性に関する情報は得られなかった。

2-3. 経皮

(1) ヒト

中長期間の経皮曝露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

中長期間の経皮曝露による実験動物の一般毒性に関する情報は得られなかった。

2. 生殖毒性試験

3-1 経口

(1) ヒト

経口曝露によるヒトの生殖毒性に関する情報は得られなかった。

² 脱ヨード酵素（Deiodinase）：甲状腺ホルモンの代謝回転を制御するセレン含有酵素群。主に肝、腎、甲状腺等に発現する I 型（D1）は、循環血中の T3 供給の主要源であり、外因性物質によるその活性変化は血漿ホルモンプロファイルに直接的な影響を及ぼす。

(2) 実験動物

ラットを用いた二ヨウ素の反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング併合試験（OECD 422 ガイドライン準拠：ECHA 登録ドシエ(2010)）では、Wistar Han ラットに二ヨウ素を 0、0.3、3 および 10 (30) mg/kg/day の用量で強制経口投与した。当初、高用量として 30 mg/kg/day が設定されたが、投与開始からわずか 2 日で雌ラット 1 匹が瀕死状態に陥り、安楽死処置した。そのため、投与 4 日目から、この最高用量群の投与量は 10 mg/kg/day に下方修正された。雄は交配前 2 週間から解剖まで（計 29 日間）、雌は交配前 2 週間、交配期間、妊娠期間を経て授乳 4 日目まで（計 41～47 日間）投与した。その結果、生殖能（交配、不妊指数、受胎指数、交配前期間、黄体数、着床数）への影響は認められなかった。また、次世代（F1）への影響（妊娠期間、出生児の生存数、性比、体重、外形的異常など）に関しても影響はみられず、授乳行動や早期の新生児発育についても異常は認められなかった。以上の結果より、本評価では、親動物の生殖毒性および児動物の発生毒性に関する NOAEL はともに 10 mg/kg/day と判断した。

マウスを用いた発生毒性試験（Yang et al., 2006：ECHA 登録ドシエから二次引用）では、Balb/c マウスに、二ヨウ素を 0, 1500, 3000, 6000, 12,000, 24,000 µg/L の濃度で、妊娠前～妊娠期間を通じて 4 か月間（妊娠 19 日目に解剖されるまで）継続的に飲水投与した。その結果、母動物では、3000 µg/L 以上で血清中 T4 レベルの有意な増加及び T3 レベルの有意な低下が認められた。また、胎児では、6000 µg/L 以上の群の雌の胎児に体重低値が認められた。いずれの投与群の胎児にも、明らかな外見上の変化や内臓奇形は認められなかった。投与群では、最低濃度から用量依存的に胎児の生存率や吸収胚、骨格変異の発生率が増加し、骨格変異については 3000 µg/L 以上の群で統計的に有意であった。骨格の変化として、過剰肋骨、胸骨形成不全、中手骨および中足骨の骨化不全、後頭骨の上部癒合異常、椎体の位置異常が認められた。以上の結果より、本評価では、本試験の母動物の甲状腺ホルモンへの影響に関する NOAEL を 1,500 µg/L、胎児の発生毒性に関する LOAEL を 1,500 µg/L と考えられた。

3-2 吸入

(1) ヒト

吸入曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

吸入曝露による実験動物の生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3-3 経皮

(1) ヒト

経皮曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

経皮曝露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

3. 変異原性（遺伝毒性）

ATSDR (2004)によると、分子状ヨウ素（0.1～10 mg/mL）は、L5178Y マウスリンパ腫細胞

において変異原性を示さず、培養した Balb/c 3T3 細胞においても形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980; Merkle and Zeller 1979)。0.38 mg/mL の分子状ヨウ素は、ショウジョウバエに致死突然変異を誘発しなかった (Law 1938)。分子状ヨウ素は酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の His⁺復帰変異体アッセイで変異原性活性を示さなかった (Mehta and von Borstel 1982a)。また、ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₃) は、Ames 試験、マウス骨髄小核試験、ショウジョウバエ (*D. melanogaster*) の劣性致死試験において変異原性を示さなかった (Eckhardt et al. 1982)。ヨウ素酸ナトリウムは放射線増感作用を有し、細菌におけるガンマ線誘発性一本鎖 DNA 切断数を増加させることが示されている (Myers and Chetty 1973)。ヨウ素酸塩はヨウ化物よりも放射線増感作用が強い (Kada 1970; Kada et al. 1970; Noguti et al. 1971)。

Iodine in drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (2020)によると、分子状ヨウ素はマウス TK アッセイで陰性、SHE 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陰性であった (EVM, 2003)。また、ポビドンヨード、分子状ヨウ素、ヨウ化カリウムは、代謝活性化なしの L5178 Y マウスリンパ腫アッセイで陰性であったが、代謝活性化ありの場合にはヨウ素とポビドンヨードはわずかな活性を示した (Kessler et al. 1980)。ポビドンヨード、ヨウ素、ヨウ化カリウムは、Balb/c 3T3 形質転換アッセイにおいて有意な形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980)。

以上の通り、分子状ヨウ素そのものの遺伝毒性試験結果は限られており、in vivo 試験の結果は確認できなかった。得られた試験結果からは、分子状ヨウ素は少なくとも in vitro では変異原性を有さないと考えられた。

4. 発がん性

二ヨウ素には刺激性があるため、そのものを長期間投与することが化学的にも生物学的にも難しいと考えられる。そのため、二ヨウ素そのものを曝露した疫学研究データ及び動物を用いた発がん性試験データはなかった。比較的新しく本物質を網羅的に評価していた評価資料である ACGIH (2008) によると、分子状ヨウ素の発がん性について検索した試験はないとされていた。また、ATSDR (2004) にも、分子状ヨウ素をヒト及び動物に曝露した毒性情報はなかった。ただし、食餌等からヨウ素を摂取したヒトを対象とした甲状腺の増殖性病変の発生に関する疫学研究については複数報告があり、また、ACGIH による発がん性区分 (後述) の根拠となったラットの発がん性試験についても報告があるが、これらはヨウ化物が曝露あるいはヨウ化物として吸収された結果と考えられたため、本文書には示さないこととした。

ACGIH (2008) では、安定した (非放射性) 分子状ヨウ素に曝露された労働者における発がんリスクの増加に関する報告はなく、ヒトでの過剰なヨウ素の摂取と甲状腺がんのリスク増加との間に相関がないこと、ラットの 2 年間発がん性試験において最高 1000 ppm のヨウ化ナトリウムを飲水投与しても甲状腺腫瘍の増加はみられず、唾液腺腫瘍が有意差なしで増加しただけであったことを踏まえ、分子状ヨウ素及びヨウ化物としての発がん性区分を A4 (ヒトでの発がん物質として分類できない) としていた。また、日本政府による GHS 分類結果 (2014) では、ACGIH で A4 に分類されているため「分類できない」とされていた。

家庭用品のためのエチレンオキシドに関する有害性評価（案）

【目的】

本検討では、長期影響の評価物質選定スキームによって選定されたエチレンオキシド（以下、EO、CAS 番号：75-21-8、別名：オキシラン、酸化エチレン）を対象に、曝露経路（吸入、経皮、経口）毎に一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する有害性評価を行う。有害性評価の結果、定量的評価に資する有害性情報があった場合は、曝露経路毎の有害性評価値案を導出する。

【方法】

本物質については、2018 年 3 月に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）のリスク評価（評価Ⅱ）が行われた経緯があるため、本検討では、2018 年以降に公表された情報源（国内外のリスク評価機関等が公表した評価資料）の有無を調査し、評価Ⅱで参照していない情報源があった場合は、評価Ⅱで参照していない毒性試験結果等の有無を調査した。新たな有害性情報（毒性試験結果等）があった場合は、その内容を精査・評価した。吸入及び経口経路については、評価Ⅱにより導出された各曝露経路の有害性評価値の更新が必要かどうかを検討した。経皮経路については、評価Ⅱの対象外であるため、各毒性項目について有害性情報があった場合は評価し、導出が可能な場合は有害性評価値を求めた。

【結果】

1. 本評価にて精査すべき情報源の有無

本物質の「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」

(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/180323_No.19_04_hazardous_properties.pdf)によると、この詳細資料作成にあたり参照した情報源は、以下の通りであった。

- ・ NITE 初期リスク評価書（2005）
- ・ 環境省：化学物質の環境リスク初期評価（2003）
- ・ 環境省：発がん性の定量的なリスク評価の結果（2003）
- ・ 日本産業衛生学会 許容濃度提案理由書及び許容濃度等の勧告（1990, 1996, 2013）
- ・ WHO 国際がん研究機関（IARC）IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risk to humans（IARC Monographs）（1994, 2008, 2012）
- ・ 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances（化学物質許容濃度文書）（2001）
- ・ 米国毒性物質疾病登録局（ATSDR）Toxicological Profile（1990）

- ・ 米国環境保護庁 (EPA) Reregistration Eligibility Decision (2008)
- ・ EPA Integrated Risk Information System (IRIS) (2016)
- ・ WHO Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 54 (2003)
- ・ WHO Environmental Health Criteria (EHC) 55 (1985)
- ・ カナダ環境保護法 (CEPA1999) (2001)

2018 年以降に公表された情報源の有無を調査した結果、以下を得ることができた。

- ・ ATSDR (2022) <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp137.pdf>

その他、評価Ⅱでは参照していなかった以下の情報源も確認された。

- ・ National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition (2021)
<https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/roc/content/profiles/ethyleneoxide.pdf>
- ・ 豪州 the National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) Oxirane: Human health tier II assessment (2014)
https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Oxirane_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf
- ・ 欧州化学品庁(ECHA) Dossier

以上のことから、吸入および経口経路については、評価Ⅱでは参照していなかった ATSDR (2022) 及びその他の 3 つの情報源について内容を調査し、評価Ⅱにおいて評価していなかった毒性情報の有無を確認することとした。また、経皮経路については、列挙した全ての情報源の内容を確認し、経皮曝露に関する有害性情報があった場合は抽出し、評価することとした。

2. 評価すべき有害性情報の有無

ATSDR (2022) を精査し、評価Ⅱで参照していない有害性情報の有無を調査した。動物を用いた毒性試験や疫学研究の元文献の発行年が、評価Ⅱを実施した 2018 年から 3 年遡った 2015 年以降であるものを調査した結果、以下に示した疫学研究以外に、吸入及び経口経路の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する新たな有害性情報はなかった。

前述の通り、ATSDR (2022) には、吸入曝露によるヒトでの発がん性に関するメタ解析による疫学研究結果 (Marsh et al., 2019) があった。この疫学研究では、EO への職業曝露とリンパ造血器系がん及び乳がんのリスクに関する体系的な文献レビューを実施し 13 件の研究結果に基づきメタ分析を行い、国レベルまたは広域地理的ながん死亡率または罹患率 (例: SMR/SIR) の比較を行っていたが、この研究結果は、ATSDR が設定する Minimal Risk Level (MRL) 設定の根拠となっていないことから、評価Ⅱの吸入経路に関す

る有害性評価値の更新に資するものではないと判断した。

National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition (2021)を精査した結果、吸入および経口経路の人健康に関する有害性について新たに評価すべき有害性情報はなかった。評価Ⅱでは参照していなかった AU NICNAS (2014)についても、吸入および経口経路の人健康に関する有害性について新たに評価すべき有害性情報を調査した結果、本検討のために追加すべき有害性情報はなかった。ECHA Dossier についても確認したが、吸入および経口経路に関する新たに追加すべき有害性情報はなかった。

3. 吸入および経口経路の有害性評価値

前述の通り、評価Ⅱ以降に公表された情報源には、吸入および経口経路に関する新たに追加すべき有害性情報はなかったことから、吸入および経口経路の各毒性項目の有害性については、評価Ⅱの有害性情報の詳細資料に示された評価内容及び有害性評価値を本評価でも採用するのが妥当であると考えた。

なお、評価Ⅱにおける吸入および経口経路の有害性評価値とその根拠は以下の通り。

○吸入経路

EO は、ヒトの労働環境における発がん性の可能性及びマウス及びラットに発がん性が認められていた。また、EO は、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で陽性結果が示されているため、閾値のない発がん物質として 10^{-5} 発がんリスクレベルが有害性評価値として導出されていた。

有害性評価値の根拠試験は、ラット 2 年間吸入試験 (Snellings et al., 1984, Garman et al., 1985, Garman et al., 1986) で、単核球性白血病及び原発性脳腫瘍をエンドポイントとし、各腫瘍の BMDL₁₀ から直線外挿して求めたユニットリスク (UR) を合算し、その値から 10^{-5} 発がんリスクレベル $9.20 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ が求めてられていた。なお、この有害性評価値は動物試験に基づく値であるが、評価Ⅱでは、ヒトでの発がん性についても検討した上で動物試験を根拠試験として選定していた。

○経口経路

EO は常温でガスであるため、一般毒性、生殖発生毒性及び発がん性のいずれについても、経口経路の有害性評価値を算出できず、吸入経路の有害性評価値から換算したものを有害性評価値としていた。上記の吸入経路の有害性評価値を単位換算した値は、 $3.68 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ であった。

4. 経皮曝露による有害性

本物質には皮膚刺激性があるため、慢性曝露（反復曝露）した場合は皮膚傷害を誘発する可能性が高い。Health Canada (2001)によると、本物質で滅菌した器具やガーゼ等の布

製品との接触によって皮膚刺激性が生じることがあり、軽度の皮膚刺激性は1%水溶液の皮膚への接触により生じる(Sexton and Henson, 1949)としていた。しかしながら、得られた情報源を調査した結果、本物質の慢性曝露による皮膚刺激性について、閾値を設定できるような情報はなかった。また、ヒト及び動物における一般毒性、生殖発生毒性については、経皮経路の有害性情報はなかった。なお、急性毒性については、雌雄ウサギへの皮下投与した試験に基づき LD₅₀ は 200 mg/kg であった (ACGIH 1990)。また、AU NICNAS (AICIS 2014)によると、本物質のガスまたは水溶液は皮膚から吸収され、全身に均一に分布するとされている。

ATSDR (2022)によると、本物質の経皮経路からの慢性曝露による有害性情報は限られており、ヒトと動物の皮膚および眼に対し刺激物質であるとされていた。ATSDR (2022)には、本物質によるヒト及び動物の皮膚への影響についての複数の症例報告や動物実験に関する記述があったが、いずれも事故による高濃度曝露や皮膚刺激性を短時間検索した試験結果についての内容であり、慢性曝露による影響については、以下の情報のみだった。

- ・ NTP (1987) による最長 102 週間のマウスへの反復吸入曝露試験 (EO 蒸気：最大濃度 100ppm) では、皮膚への影響は認められなかった。
- ・ マウス (1 群 30 例) への生涯にわたる皮膚塗布試験 (週 3 回、493 日) では、背部に EO の 10% 溶液を塗布しても皮膚腫瘍は発生しなかった (Van Duuren *et al.* 1965)。ただし、この試験では塗布後に本物質が揮発した可能性があるとされていた。

経皮経路からの曝露による発がん性については、以下に示す通り、マウスにおける試験結果があった (概要は前述の通り)。ただし、発がん性試験としては試験条件 (投与頻度、投与用量群の設定等) が十分ではなく、揮発により実際の曝露量を確認できないことから、本評価では、この試験結果は参考扱いとするのが妥当であると判断した。

【経皮曝露による発がん性試験】

雌性 Swiss Millerton マウス (30 例/群) に EO10%溶液 (アセトン溶液) (約 100mg) を週 3 回、493 日間曝露した結果、皮膚腫瘍は発生しなかった。剃毛した背部皮膚に塗布した用量は、化学物質の揮発性により減退した可能性がある (Van Duuren *et al.*, 1965: IPCS, AU NICNAS (2014), Health Canada (2001)より二次引用)。

また、皮下投与による発がん性試験の情報 (下記) があったが、皮下投与であるため、参考扱いとした。

雌性 NMRI マウス (6~8 週齢、100 例/群) に無処置または溶媒対照群 (溶媒は tricaprylin)、あるいは 0.1、0.3、1.0 mg /動物の EO (純度 99.7%) を週 1 回、95 週間皮下投与した試験で、投与局所に腫瘍 (主に線維肉腫の用量に依存した増加) が認められ

た。最初の腫瘍の発現は 50 週後であった。皮下肉腫の頻度は、未処置、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0 mg/動物の群でそれぞれ 0/200、4/200、5/100、8/100、11/100 であり (Cochran Armitage test for trend: $p < 0.001$)、600 日で補正した腫瘍発生率に対して用量依存関係が認められた (Dunkelberg, 1981)。

【経皮曝露による有害性：まとめ】

EO は刺激性を有することから、曝露濃度や曝露期間によっては皮膚及び全身に毒性影響が生じる可能性があるものの、本物質の経皮経路からの慢性曝露による影響を評価できる情報はなかった。そのため、経皮経路の一般毒性、生殖発生毒性、発がん性に関する有害性評価値を導出することはできないと判断した。本評価では慢性曝露を前提にしているが、刺激性による皮膚局所への影響や皮膚から吸収された本物質による全身影響は、短期影響（皮膚刺激性等）について評価する際に改めて検討する必要がある。

5. 各情報源から得られた EO の用途、曝露、規制状況

今後のリスク評価の参考とするため、本物質の用途やヒトへの曝露に関する情報について、各情報源（国内外の評価資料等）の記載を調査した。

AU NICNAS (2014)によると、豪州での産業目的以外では、貯蔵農作物の害虫防除や病院及び獣医学施設での用具の滅菌が本物質の用途として示されていた。また、国際的には、産業目的以外の用途として、熱や放射線に非耐性の手術器具の滅菌、燻蒸剤が報告されていた。その他、市販のポリグリコールエーテル製剤を含むスキンケア製品に、最大 1ppm (0.08~1.5mg/L) の残留濃度で汚染物質として存在するとの報告 (Filser JG et al., 1994) や、タバコ 1 本あたり 7 μ g の濃度で存在すること (IARC, 2012) についても報告されていた。また、本物質は、the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN)、カナダ、EU、ニュージーランド国内では、化粧品に含まれてはならない物質として指定されている。

EPA による hazard summary (2018)によると、EO は、主にエチレングリコール（不凍液）、繊維、洗剤、ポリウレタンフォーム、溶剤、医薬品、接着剤などの製品の製造における化学中間体として使用されることが示されていた。

Health Canada (2001)によると、EO は、消費者製品にはタバコやスキンケア製品の汚染物質として存在する可能性があるとしている。WHO Environmental Health Criteria (EHC) 55 (1985) も、一般人への曝露は食品やタバコからであることが示されていた。ATSDR (2022)によると、ヒトは以下の経路で EO に曝露されるとしている。

- ・ 製造施設および使用施設付近での汚染された空気の吸入
- ・ 滅菌／燻蒸作業中の汚染された空気の吸入
- ・ タバコの煙の吸入
- ・ 滅菌／燻蒸作業中の皮膚接触

- ・EO で滅菌された医療機器および化粧品の使用
- ・EO で滅菌された食品の調理および摂取
- ・EO の製造中、および他の化学物質の製造へのEO の関与中
- ・滅菌／燻蒸作業におけるEO の使用後
- ・タバコの煙で汚染された空気の吸入

6. まとめ

本検討では、長期影響の評価物質選定スキームによって選定されたEOの有害性について、吸入および経口経路については化審法の評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値の見直しの可否を、経皮経路については有害性評価値導出に資する有害性情報の有無を確認した。その結果、吸入および経口経路については、新たに評価すべき有害性情報は確認されなかったため、評価Ⅱにおいて設定された有害性評価値を本評価でも採用することが妥当であると考えた。また、経皮経路については、有害性評価値導出の根拠に資する有害性情報はなかったため、有害性評価値を導出することはできなかった。

本評価結果は、分担研究者一名による判断結果であるため、今後、家庭用品に含有する物質の有害性評価、リスク評価を行う場合は、第三者による客観的レビューが必要である。また、評価時期によっては、本検討で行った通り、他機関による最新の評価結果あるいは有害性情報の有無を確認した上で、本評価結果の更新の可否を判断することに留意が必要である。

