

室内空気汚染に係るガイドライン案について
—室内濃度に関する指針値の改定案—

- 1 キシレンについては、最新の国内外の評価機関における評価結果を考慮して、ヒトにおける長期間曝露の疫学研究に関する知見から、耐容気中濃度を基に算出し、室内濃度指針値を $870 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.20 ppm) から $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05 ppm) へと改定した。
- 2 エチルベンゼンについては、最新の国内外の評価機関における評価結果を考慮して、マウス、ラットに対する吸入曝露した発がん性試験における非発がん影響に関する知見から、LOAEL を基に算出し、室内濃度指針値を $3,800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.88 ppm) から $58 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.01 ppm) へと改定した。
- 3 フタル酸ジ-n-ブチルについては、最新の国内外の評価機関における評価結果を考慮して、ラットを用いた生殖・発生毒性の用量反応関係に関する知見から、LOAEL を基に算出し、室内濃度指針値を $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02 ppm) から $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.5 ppb) へと改定した。
- 4 フタル酸ジ-2-エチルヘキシルについては、最新の国内外の評価機関における評価結果を考慮して、ラットの雄生殖器系への影響に関する知見から、NOAEL を基に算出し、室内濃度指針値を $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (7.6 ppb) から $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (6.3 ppb) へと改定した。

1. キシレンの室内濃度に関する指針値（改定）

ごく最近までのキシレンに関する毒性研究報告について調査したところ、以下のような結論を得た。

- (1) キシレンには、*o*-キシレン、*m*-キシレン及び *p*-キシレンの3種の構造異性体が存在し、多くの場合、これらは混合物として市販されている¹⁾。
- (2) 遺伝子傷害性については、細菌及びほ乳類の細胞 (*in vivo* 及び *in vitro* 試験) を用いた変異原性試験が行われているが、いずれの結果も陰性であった¹⁾。

In vivo 試験においては、ショウジョウバエに対する劣性形質致死試験で疑陽性の結果が見られたのみであった¹⁾。

遺伝子傷害性に関し、他に注目すべき知見を示唆する最近の研究報告は、特に見いだされていない。

- (3) 発がん性に関しては、ヒトでの疫学的研究において、キシレン曝露による発がん性を明確に裏付ける知見は認められていない²⁾。

また、マウス及びラットを用いた強制経口投与による発がん性試験では、いずれの結果も、動物への発がん性ありと結論づけるに足るデータを示していない^{2),3)}。

なお、個々の異性体に着目したデータはない²⁾。

以上により、ヒト及び実験動物におけるキシレンの発がん性については十分な知見がないことから、IARC では、ヒトに対してキシレンが発がん性であるとは分類できない（グループ3）と評価されている²⁾。

発がん性に関し、他に注目すべき知見を示唆する最近の研究報告は、特に見いだされていない。

- (4) これらのことから、WHO では、ヒトに対してキシレンが発がん性であるとは分類できないものの、遺伝子傷害性を示さないとみなされることから、キシレンの室内濃度に関する指針値については非発がん性影響を指標とし、TDI を求める方法で算出するのが適当と判断されている¹⁾。

- (5) 一般毒性については、ヒトがキシレンに曝露された場合、眼や咽喉への刺激、呼吸抑制、肝臓及び腎臓の変化、脳への影響などが引き起こされる⁸⁾。眼や咽喉への刺激性については、2,000 又は 3,000 mg/m³ (460 又は 690 ppm) のキシレンに15分間曝露された6人のボランティアのうち4人と、1,000 mg/m³ (230 ppm) に曝露された1人が眼刺激性を訴えたことが報告されている一方、423,852 又は 1,705 mg/m³ (98,196 又は 392 ppm) のキシレン混合物に30分間曝露されても、眼、鼻又は咽喉への刺激性は認めら

れなかったとの報告もなされている³⁾。

- (6) 動物実験データとしては、Mongolian gerbils (ラットの一種) を用いて 3ヶ月間の吸入曝露を実施したところ、その後4ヶ月目の時点で、被験動物の脳領域の大部分に astroglial protein の濃度上昇が認められ、glia の増殖が示唆された。glia の増殖は種々の神経障害の発現に特徴的である可能性があり、トリクロロエチレン、エタノール、テトラクロロエチレンなど他の溶剤に曝露された動物にも同様の所見が認められていることから、キシレンの潜在的な神経毒性を示すことが示唆される³⁾。
- (7) キシレン曝露によって、中枢神経系における感覚系、運動系及び情報処理機能が影響を受ける可能性のあることが、ボランティアによる実験的研究の結果として報告されている³⁾。4時間以上にわたって 435~870 mg/m³ (100~200 ppm) のキシレン曝露を受けると、外部刺激に対する反応にわずかな異常が生ずるとしている研究もある³⁾が、*p*-キシレン 300 mg/m³ (69 ppm) を4時間曝露させても何ら異常は認められなかったとする報告もある⁵⁾。以上により、4時間曝露の NOAEL は 300 mg/m³ (69 ppm) とされている³⁾。
- (8) 生殖発生毒性については、キシレンが胎盤経由で母動物から胎児へ移行することがヒト及び実験動物によって示されている³⁾。

催奇形性試験の結果、キシレンは、母動物への毒性を引き起こさない濃度か、わずかに引き起こす濃度でも、胎児の体重減少と骨形成の遅延を引き起こし得る。齧歯類各種における LOAEL は、1日当たりの曝露時間の長さ (6~24時間/日) によって 500~2,175 mg/m³ (115~500 ppm) が報告されているが³⁾、胎児の体重減少に関する LOAEL は、マウスでの 500 mg/m³ (115 ppm) が最小値である⁶⁾。なお、骨形成の遅延については、骨形成に関する評価基準が明確化されていないことから、この変化を適切に評価することは不可能であった³⁾。

一方、870 mg/m³ (200 ppm) のキシレンにラット母動物を曝露させ (1日6時間、妊娠4日目から20日目まで) た後に生まれた仔ラットの出生後発育に関する研究報告では、特に雌の仔ラットで、中枢神経系発達への影響を示唆する行動異常 (Rotarod performance の低値) が認められた⁷⁾。

- (9) 平成12年の評価では、以上の知見からヒトの曝露に関する研究報告がより重要なものと考え、上記(7)における曝露濃度 300mg/m³ (69 ppm) が NOAEL とされることであるが、この数値は4時間曝露という短時間の曝露に基づくものであり、長期間曝露される状況に外挿するには適切とは考え難いと判断した。よって、上記(8)におけるラットでの中枢神経系発達への影響が示唆された 870 mg/m³ (200 ppm) を LOAEL と考え³⁾、LOAEL を UF (1000) で除すことによつて、870 μg/m³を設定した。

- (10) 一方、ATSDR (2007) の評価⁸⁾では、以下の研究結果にもとづいて、吸入曝露の慢性 MRL (Minimum Risk Level : 最小リスクレベル) を求めている。

職業曝露に基づいた疫学調査研究において、Uchida ら (1993) は中国のゴム長靴製造、プラスチックで被覆した導線の製造、印刷業の労働者のなかから、キシレンに曝露した労働者 (溶剤への曝露のうち 70%以上がキシレンの 3 異性体である者) として 175 人 (男性 107 人、女性 68 人) を調査した結果を報告している。曝露群、対照群ともに勤続年数平均 7 年であり、勤続期間中に職場内の変化がなく、年齢、飲酒の頻度、喫煙習慣が同程度であった。キシレンへの曝露は 3 異性体を併せて幾何平均で 14 ppm、最大で 175 ppm であった。異性体のうち、*m*-体への曝露が約 50%、次いで *p*-体が 30%以下、*o*-体が 15%以下であった。労働者らは、エチルベンゼン (幾何平均 3.4 ppm)、トルエン (幾何平均 1.2 ppm) にも曝露していた。溶剤曝露量における男女差はほとんどなかった。男女の曝露群で主観的症状の有病率が対照群に比べて有意に上昇した ($p < 0.01$)。眼及び鼻の炎症、咽頭痛、浮遊感の増加に加え、吐気、睡眠中の悪夢、不安感、健忘、集中力の欠如、突然の起立後の失神、食欲不振、握力低下、手足の筋力低下、肌荒れが増加した。曝露群をキシレンの曝露濃度 (1~20 ppm, >21 ppm) で分類した場合、勤務の間に報告された症状として、眼の刺激、咽頭痛、浮遊感が濃度に依存して増加した。血液学的、臨床生化学的パラメータ、尿検査結果については曝露群と対照群で有意差はなかった⁹⁾。

- (11) ATSDR の評価では、上記 (10) の疫学調査研究における幾何平均曝露濃度として 14 ppm で平均 7 年間の曝露条件で観察された不安、健忘、集中力の低下等の影響を LOAEL 14 ppm (61 mg/m^3) と設定している⁸⁾。この LOAEL に不確実係数 100 (LOAEL の使用 10; 個体差 10) と調整係数 3 (慢性の神経毒性影響に関する知見の不足) を適用して、慢性、吸入曝露の MRL が求められた。

$$14 \text{ ppm} / 100 / 3 = 0.05 \text{ ppm} \quad (61 / 300 = 200 \text{ } \mu\text{g/m}^3)^{8)}$$

- (12) 最近の国際的な評価結果を考慮すると、動物実験結果より算定された耐容気中濃度 $870 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ を採用するより、ヒトにおける長期間曝露の疫学研究によって算出された MRL に基づき、キシレンの室内濃度に関する指針値を $200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (0.05 ppm; 25°C における換算値) と設定することが適当とされた。

(参照文献)

- 1) WHO 飲料水水質ガイドライン (第 2 版) 第 2 巻 健康クライテリアと関連情報 (日本語版) 1999 年 5 月 18 日 (原題: Guidelines for drinking-water

- quality, 2nd edition, Volume 2, Health criteria and other supporting information. 1996)
- 2) IARC. Xylenes (in Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999; 71: 1189-1208
 - 3) IPCS. Xylenes. Environmental health criteria 1997; 190
 - 4) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Xylene. Tox FAQs 1996; Internet address: <http://www.atsdr.cdc.gov>
 - 5) Anshelm Olson B., Gamberale F. and Iregren A. Coexposure to toluene and *p*-xylene in man. *British journal of industrial medicine* 1985; **42**: 117-122
 - 6) Ungvary G. and Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Archives of Toxicology* 1985; **8** (Supplement): 425-430
 - 7) Hass U. and Jakobsen B. M. Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: A teratogenicity and postnatal study. *Pharmacology and Toxicology*. 1993; **73**: 20-23
 - 8) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Xylene. 2007.
 - 9) Uchida Y. Nakatsuka H. Ukai H. Watanabe T. Liu YT. Huang MY. Wang YL. Zhu FZ. Yin H. Ikeda M. 1993. Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylene. *Int Arch Occup Environ Health*. **64**: 597-605.

エチルベンゼンの室内濃度に関する指針値（改定）

ごく最近までのエチルベンゼンに関する毒性研究報告について調査したところ、以下のような結論を得た。

- (1) 発がん性に関して、マウスとラットへの各吸入曝露実験において、雄マウスの肺腺腫の発生増加、雌マウスの肝腺腫の発生増加、また雄ラットの尿細管腺腫・癌腫の発生増加が報告されている。
- (2) 工場でエチルベンゼンに曝露されている可能性のある作業者を対象にした2つの調査では、発がん率や発がんによる死亡率が特に増加したという知見は得られていない。
- (3) 変異原性に関して、細菌、酵母、昆虫細胞では陰性であった。チャイニーズハムスター胚細胞では染色体異常を誘発せず、培養ヒトリンパ球でも非常に弱い陽性を示す程度であった。シリアンハムスター胚細胞では陽性であったものの、*in vivo*では微小核を誘発しなかった。
- (4) 以上のことから、エチルベンゼンの発がん性については、実験動物においては十分な証拠が認められるものの、遺伝毒性は多くの実験系において陰性であり、またヒトにおいては発がん性を示唆する証拠は得られていないことから、エチルベンゼンの指針値の策定には、その他の毒性指標を基に、耐容一日摂取量を算出して求める方法が適切と判断した。
- (5) エチルベンゼンは、動物及びヒトに対し、中枢神経系に対する毒性並びに鼻粘膜や眼に対する刺激性を示す。これらは、ヒトへの単回曝露の場合、430～860 mg/m³の濃度より現れる。
- (6) Wistar 系雌ラットにエチルベンゼン 0, 13.6, 136, 408 及び 680 mg/kg/day を、週5日6ヶ月間、胃に強制経口投与した結果、408 及び 680 mg/kg 投与群にて、肝・腎重量の僅かな増加や一部の肝細胞の僅かな肥大等の変化が認められた。
- (7) ラット (F-344/N) 及びマウス (B6C3F1) に、エチルベンゼン 0, 430, 1,075, 2,150, 3,225 及び 4,300 mg/m³ を、1日6時間、週5日、13週間、吸入曝露した結果、3,225 及び 4,300 mg/m³ 投与群にて、マウスの雄雌において、用量相関性のある肝臓絶対重量の増加が見られた他、4,300 mg/m³ では、雌マウスの腎臓相対重量の増加が観察された。雄ラットにおいては、3,225 及び 4,300 mg/m³ 投与群にて、肝臓・腎臓の絶対及び相対重量の増加が見られた。雌ラットでは、2,150, 3,225 及び 4,300 mg/m³ 投与群にて、肝臓・腎臓の絶対重量の増加が見られたが、相対重量の増加は観察されなかった。いずれの場合もエチルベンゼンに関係した組織学的変化は認めら

れなかった。他の臨床生化学検査にも異常は認められず、精子や膣粘膜上皮細胞にも変化は見られなかった(NTP 1992)³⁾。

- (8) 慢性吸入試験としては、B6C3F1 マウスの雌雄各 50 匹/群にエチルベンゼン 0, 75, 250, 750 ppm (0, 326, 1,086, 3,257 mg/m³) を 103 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した発がん性試験で、非腫瘍性変化として、75 ppm 以上の群の雄で肝臓に合胞細胞化が認められ、250 ppm 以上の群の雌に腺下垂体 (pars distalis) の過形成、750 ppm 群で雌雄に甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成、雄に肺胞上皮細胞の細気管支細胞化生、肝細胞肥大の出現増加、雌の肝臓に好酸性変異肝細胞巣の発生増加が観察された。また、F344/N ラットの雌雄各 50 匹/群にエチルベンゼン 0, 75, 250, 750 ppm (0, 326, 1,086, 3,257 mg/m³) を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露した発がん性試験では、非腫瘍性変化として、75 ppm 以上の群で雌に尿細管の過形成を伴う腎症の増悪化が認められ、750 ppm 群の雄に生存率の有意な低下と尿細管過形成の有意な増加、血管壁及び胃の鉍質沈着が認められた。雄ラットでは 750ppm 群で腎の尿細管腺腫と尿細管がんの増加は有意であった(NTP 1999)⁴⁾。これらの結果から、マウス、ラット共に LOAEL は 75 ppm (326 mg/m³) と判断できる。
- (9) ラット (Wistar 系) の妊娠 1～19 日まで、及びウサギ (ニュージーランド白) の妊娠 1～24 日まで、0, 430 及び 4,300 mg/m³ のエチルベンゼンを、1 日 6～7 時間吸入曝露させた場合、ウサギでは、2 用量群において対照群に比し有意に (p < 0.05) 生存胎児数が減少したが、胎児着床数、死亡及び吸収胚数には対照群との間に有意差はみられなかった。ラットでは、4,300 mg/m³ 投与群にて母動物の肝臓、腎臓及び脾臓重量の増加が見られ、また胎児において、2 用量群とも有意な (p < 0.05) 肋骨数の増加が観察された。
- (10) ラット (CFY) の妊娠 7～15 日まで 600, 1,200 及び 2,400 mg/m³ のエチルベンゼンを 1 日 24 時間連続曝露させた結果、2,400 mg/m³ で骨格形成遅延、肋骨数の増加、胎児発育率の減少が見られた。ウサギ (ニュージーランド白) の妊娠 7～20 日まで 500 及び 1,000 mg/m³ のエチルベンゼンを連続曝露させた場合は、1,000 mg/m³ で流産による胎児数の減少が観察された。ラット胚をエチルベンゼン含有キシレン下で培養した実験では、用量依存的な胚の成長阻害が認められたものの、催奇形成は認められなかった。
- (11) 職業曝露に関する多くの疫学的調査が実施されているが、これらは、エチルベンゼンを含む溶媒混合物への曝露を調査しているため、観察された異常がエチルベンゼンに由来するものなのかどうかの特定は困難である。なお、エチルベンゼン生産工場の 200 人の作業者を対象にした 20 年間の

健康医学調査が実施されているが、血液学的な異常は観察されていない。
この際の、マンデル酸濃度から推定したエチルベンゼンの最大曝露濃度は
86 mg/m³、平均曝露濃度は 8.6 mg/m³であった。

- (12) ヒト曝露データからは、(10)より NOEL が 8.6~86 mg/m³の間にあると推定されるが、このデータからは用量相関性が導けないため、指針値の推定に用いることは適切ではない。平成12年の室内空気指針値設定時には、(7)の短期の動物試験において用量相関性のある毒性発現における無作用量 (NOEL)を基に設定したところであるが、その後の慢性吸入試験でより低い濃度から毒性が認められていることが報告されたことを考慮し、この試験の LOAEL (326 mg/m³)を基にして指針値を求めることが適当であると判断した。1日24時間及び週7日に平均化し、不確実係数1,000(種差10, 個体間差10, LOAELの使用10)を考慮すると、エチルベンゼンの室内濃度指針値 = $\frac{326 \text{ mg/m}^3 \times 6/24 \times 5/7 \times 1/1000}{1} = 0.058 \text{ mg/m}^3 (= 58 \mu\text{g/m}^3; 0.01 \text{ ppm}; 25^\circ\text{C}$ における換算値)と推定された。

(参考文献)

- 1) IPCS Environmental Health Criteria 186, ETHYLBENZENE, World Health Organisation, Geneva 1996
- 2) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 77, ETHYLBENZENE, World Health Organisation International Agency for Research on Cancer, Lyon 2000
- 3) NTP (1992) Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), US Department of Health and Human Services, National Toxicology Programme, NIH Publication No.92 - 3129
- 4) NTP. (1999) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). U. S. NTP, Research Triangle Park, North Carolina. (Tech. Rep. Ser. No. 466; NIH Publication No. 99-3956).

フタル酸ジ-n-ブチルの室内濃度に関する指針値（改定）

ごく最近までのフタル酸ジ-n-ブチル(以下「DBP」という。)に関する毒性研究報告について調査したところ、以下のような結論を得た。

- (1) 遺伝子傷害性については、細菌における変異原性試験が行われているが、陰性の結果が得られている¹⁾。

L5178Y マウスを用いた lymphoma cell assay では、非代謝活性化条件における最高用量で変異体の発現頻度の増加が認められたものの、当該試験については偽陽性の結果が得られやすいという特徴がある²⁾。

CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞においては娘染色体交換及び染色体異常が引き起こされなかったものの³⁾、チャイニーズハムスター線維芽細胞においては、非代謝活性化条件下で、疑陽性の結果が報告されている⁴⁾。

マウスを用いた *in vivo* の小核試験では陰性を示しており²⁾、その他の遺伝毒性試験においても、概ね陰性の結果が得られている¹⁾。

遺伝子傷害性に関しては、最近の研究報告においても、特に注目すべき知見は得られていない。

- (2) 発がん性試験は実施されていないが、2種類の1年間反復投与試験では、いずれも腫瘍の過剰発生は認められていない^{5),6)}。発がん性に関しては、最近の研究報告においても、特に注目すべき知見は得られていない。

- (3) これらのことから、ヒトに対して DBP が発がん性であるかどうかは明白でないが、遺伝子傷害性を示さないことから、DBP の室内濃度に関する指針値については非発がん性影響を指標とし、TDI を求める方法で算出するのが適当と考えられる。

- (4) 一般毒性では、マウス及びラットに対する急性毒性は弱いが、高用量では通常行動の抑制、呼吸困難、運動調和の欠如等が認められている¹⁾。ヒトに対する感作性が数例報告されているものの、動物に対する皮膚又は眼への刺激性はほとんど認められておらず¹⁾、感作性についてもほとんど認められていない¹⁾。ヒトに対する偶発的な大量曝露では、悪心、嘔吐感や目眩に引き続き、頭痛、眼の痛みと刺激、流涙、羞明感と結膜炎が引き起こされ、尿検査においても色調の異常や、潜血などの所見が認められている⁷⁾。

- (5) 短期間の反復投与毒性に関しては、ラットに 420 mg/kg/day 以上の用量で経口投与を行ったところ、ペルオキシゾームの増加及び肝腫大等、被験物質の投与影響が認められている¹⁾。

- (6) いくつかの長期反復投与毒性試験が行われているが、多くは経口投与によるものである。吸入曝露による毒性関連情報は限られており、毒性評価

を行うに際し必ずしも十分なものとは言い難いことから、経口投与による毒性情報が評価の対象とされる¹⁾。例えば、ラットに3ヶ月間、強制経口投与を行ったところ、120 mg/kg/day以上の用量で肝相対重量の増加が認められている⁶⁾。また、ラットを用いた混餌投与による13週間の反復投与毒性試験において、体重増加抑制、肝腫脹、精巣及び精巣上体の重量減少、肝細胞変性、ペルオキシゾームの増加、精巣の胚細胞変性など、肝臓及び精巣が標的と考えられる投与影響が認められる。LOELはペルオキシゾームの増加で356 mg/kg/day、それ以外の肝臓と精巣の変化で720 mg/kg/dayとされている²⁾。さらに妊娠ラットを用いた混餌投与試験においても類似の変化が認められており、この場合のNOELは雄で138 mg/kg/day、雌で294 mg/kg/dayとされている²⁾。特に精巣への影響については種差が大きく、マウス及びハムスターでは発現の程度が弱いことが示唆されている¹⁾。なお、マウスを用いた亜慢性毒性試験では、体重及び臓器重量への影響や肝臓の病理組織学的変化が報告されており、NOELは353 mg/kg/dayとされている¹⁾。

- (7) 作業環境条件下における疫学的な調査がいくつか行われているが、全般的な傾向として、勤続年数が長くなるに伴い、疼痛や知覚異常などが次第に持続していく労働者の割合が増えていくことが示唆されている¹⁾。
- (8) 一般毒性に関しては、最近の研究報告においても、特に注目すべき知見は得られていない。
- (9) 生殖発生毒性に関する知見がいくつか存在する。全体として、精巣等の顕著な重量減少、精母細胞数の減少、精細管の変性、精巣中における亜鉛及び鉄の含有レベルの低下、テストステロンの血清中濃度の減少及び精巣中濃度の増加、コハク酸脱水素酵素の活性の低下、亜鉛の尿中排泄量の減少等の投与影響が、250 mg/kg/day以上の用量で認められている¹⁾。
- (10) 実施された生殖発生毒性試験の中では、ラットを用いた世代試験の結果が注目される。DBPの混餌投与が、対照群と3投与群（それぞれ雌雄の平均値で66, 320及び651 mg/kg/dayに相当⁸⁾）に対して行われており、320 mg/kg/day群では、母動物の体重変動は認められないが第1世代の児動物で体重減少が認められており、これは被験物質の投与影響と考えられる。また、すべての投与群において、生存児動物数の減少が統計学的に有意に認められている。

一方、第2世代の児動物における影響はより大きく、すべての投与群において児動物の体重減少が認められている。また、320 mg/kg/day群以上で陰核又は陰茎の奇形、精細管の変性、精巣上体の欠如又は発育不全などの異常所見が認められたことに加え、親動物には見られない、651 mg/kg/day群で

の精子形成能への軽微でない影響が認められている。

- (11) 平成12年のDBPの室内空気指針値設定時では上記(10)の生殖発生毒性試験のLOAEL (66mg/kg/day) を基に室内空気指針値が設定された。
- (12) その後、平成26年6月に報告された食品安全委員会によるDBPの食品健康影響評価書⁹⁾において、精巣毒性を含め生殖・発生毒性のより低用量における用量反応関係が検討された。NOAEL又はLOAELのうち、最も低い用量が得られた試験は、雌ラットの妊娠15日から出産後21日までの混餌投与試験 (Lee *et al.* 2004)¹⁰⁾であった。本試験では、精母細胞の形成遅延がみられた児動物及び乳腺の組織変性がみられた雌雄の児動物が、最低用量投与群から増加したことに基づき、LOAELを母動物の用量として1.5~3.0 mg/kg/day (飼料中濃度20 ppm) と評価された⁹⁾。TDI算出に用いるLOAELとして全投与期間のDBP摂取量の加重平均 (2.5 mg/kg/day) が用いられた⁹⁾。一方、不確実係数については、LOAEL設定根拠所見である雄の乳腺の腺房細胞の空胞変性及び腺房萎縮は、生後20週でも持続していたこと、一方、より重篤な影響に結び付く可能性のある雌の乳腺の腺房乳芽及び雄の生殖細胞 (精母~精細胞) にみられた形成遅延は、生後11週には回復していたことから、これらの毒性の程度を総合的に判断した結果、種差10、個体差10に、さらにLOAELを用いたことによる係数5を追加した500とすることが適切と判断された⁹⁾。
- (13) 以上の最新の評価結果に基づき、食品安全委員会において評価されたDBPのTDI (LOAEL 2.5 mg/kg/day / 500 =) 0.005mg/kg/dayより室内濃度指針を設定することが妥当であると考えられた。
- (14) 日本人の平均体重を50 kg、1日当たりの呼吸量を15 m³とすると¹¹⁾、
$$0.005 \text{ (mg/kg/day)} \times 50 \text{ (kg)} / 15 \text{ (m}^3\text{/day)} = 0.017 \text{ mg/m}^3 = 17 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$
となる。
これをppbに換算すると、1.5 ppbとなる。
- (15) よって、ラットにおける生殖発生への影響に基づき、DBPの室内濃度に関する指針値は 17 μg/m³ (1.5 ppb; 25℃における換算値)と設定することが妥当と考えられる。

(参照文献)

- 1) IPCS (International Programme on Chemical Safety). Di-n-butyl Phthalate. Environmental Health Criteria 1997; 189
- 2) NTP (National Toxicology Program). NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed

- to F344/N rats and B6C3F1 mice 1995; Toxicity Series No. 30
- 3) Abe, S. and Sasaki, M. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *Journal of the National Cancer Institute* 1977; **58** (6): 1635-1641
 - 4) Ishidate, M. and Odashima, S. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro - a screening for chemical carcinogens. *Mutation Research* 1977; **48** (3/4): 337-354
 - 5) Smith, CC. Toxicity of butyl stearate, dibutyl sebacate, dibutyl phthalate and methoxyethyl oleate. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine* 1953; **7**: 310-318
 - 6) Nikonorow, M., Mazur, H. and Piekacz, H. Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1973; **26**: 253-259
 - 7) Sandmeyer, EE. and Kirwin, CJ. Esters. In: Clayton GD and Clayton FE ed. Patty's industrial hygiene and toxicology 1981; Volume 2A: Toxicology, 3rd rev ed. New York, John Wiley and Sons Inc., 2345-2346
 - 8) NTP. Final report on the reproductive toxicity of di-n-butyl phthalate (CAS No. 84-74-2) in Sprague-Dawley rats 1991; Report No. T-0035C; NTIS Publication No. PB92-111996
 - 9) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書フタル酸ジブチル (DBP) 平成26年6月
 - 10) Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M.: Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology*. 2004; **203**: 221-238
 - 11) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室. 「パラジクロロベンゼンに関する家庭用品専門家会議 (毒性部門) 報告書」. 平成9年8月28日

フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの室内濃度に関する指針値（改定）

ごく最近までのフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(以下「DEHP」という。)に関する毒性研究報告について調査したところ、以下のような結論を得た。

- (1) 動物実験の結果、急性毒性は低い。動物を用いた経口投与による主な症状として下痢が認められている¹⁾。
- (2) ヒトにおいては、志願者による経口投与実験で 10,000 mg で軽度の胃腸障害及び下痢が認められている²⁾。
- (3) 変異原性については、*in vitro*での、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験や、チャイニーズハムスターの肝細胞を用いた遺伝子突然変異試験で一部陽性の結果が得られているものの、細菌やほ乳類培養細胞などを用いた各種試験では、基本的には陰性の結果が得られている。また、*in vivo*試験においては、陰性の結果が報告されている³⁾。
- (4) DEHP については、平成12年6月に食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会において安全性評価が行われ、TDI を 40~140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と設定している。この時の評価の概要については以下のとおりである⁴⁾。

1) 毒性影響における種差

DEHP の安全性評価においては動物の種による感受性の差が問題となる。げっ歯類においては、共通して肝臓及び精巣への影響が認められるが、カニクイザル等の霊長類では影響は認められていない。

2) 肝臓への影響

DEHP のげっ歯類の肝臓への影響として、ラット及びマウスの2年間の反復投与における肝腫瘍の発生が挙げられる。

2000年のIARC（国際がん研究機関）専門家会合における検討⁵⁾においては、

- (i) DEHP はペルオキシゾーム増殖作用を介するメカニズムで肝腫瘍を発生させること
- (ii) マウス及びラットの発がん性研究においてペルオキシゾーム及び肝細胞の増殖が観察されたこと
- (iii) DEHPに曝露したヒト肝培養細胞及び霊長類の肝臓でペルオキシゾームの増殖が認められなかったこと

から、肝発がんの主なメカニズムは PPAR α を介した経路によるもので、PPAR α に関してはげっ歯類とヒトでの種差が大きいことから、DEHP の発がん性の分類を従来のグループ 2 B（ヒトに対して発がん性を有する可能性がある）からグループ 3（ヒトに対して発がん性があると分類で

きない。)に変更された。しかし、PPAR α 欠損マウスでも DEHP 投与によって肝腫瘍が生じることやげっ歯類における発がん作用には PPAR α 以外にも CAR 等の核内受容体の関与するなど、複数の作用経路が提唱されていることから、IARC は 2011 年に再評価⁶⁾を行い、グループ 2 B に分類し直している。

3) 精巣及び生殖毒性

DEHP に関するラット及びマウスの精巣毒性及び生殖毒性に関する多くの試験成績のうち明確な無毒性量 (NOAEL) の得られている数少ない実績を見ると、まず、マウスによる生殖発生毒性試験 (Lamb ら、1987)⁷⁾における NOAEL は、生殖発生に関する明確な有害影響 (母体当たりの出生児数及び生児出生率の低下等) を指標として 14 mg/kg/day である。

次に比較的低用量の DEHP をラットに投与した時の影響を見た報告 (Poon ら、1997)⁸⁾における NOAEL は、精巣の病理組織学的変化を指標として 3.7 mg/kg/day である。

ラットに低用量の DEHP を投与したもう一つの報告 (Arcadi ら、1998)⁹⁾については低用量でも精巣毒性が確認されているが、DEHP の投与量が不明で、毒性についても不明確であるなど報告に不備がある。

4) 内分泌かく乱性

フタル酸エステル類については、ホルモン様の作用及びそれに基づく生体障害の可能性が問われているが、フタル酸エステル類全般についてヒト乳がん細胞 (MCF-7) を用いた試験報告では DEHP は増殖活性が認められていない。また、酵母の系でも活性は認められていない。他方、MCF-7 の増殖活性で見た別の報告によれば用量相関性の増加が認められており、その最低濃度は 10 μ M (= 3.9 mg/kg) であった。

その他の *in vitro* 試験成績を含めて検討すると、DEHP における内分泌かく乱の可能性の如何については今後の研究を待たなければならないが、*in vitro* 試験から求められる最小作用濃度 (10 μ M) でも、従来の精巣毒性で求められている NOAEL 値に較べて著しく低用量とはいえ、さしあたり一般毒性についてはこれまでの毒性試験の評価方法で判断することは差し支えない。

5) 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会における評価では、上記のような検討の結果として、DEHP の TDI については、精巣毒性及び生殖毒性試験における NOAEL 3.7 mg/kg/day 及び 14 mg/kg/day から不確実係数 100 を適用して、当面の TDI を 40~140 μ g/kg/day とすることが適当であるとされた⁴⁾。

(5) 平成 13 年の DEHP の室内空気指針値設定時では、それまでの最新情報を

検討したが、平成12年の食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会での安全性評価の結果を見直す必要に足る新規情報は得られておらず、当該安全性評価の結果を基本とすることが適当と考えられた。その結果、TDIのより低い値、すなわち3.7 mg/kg/dayをDEHPのNOAELと考え、これにUF = 100を適用して得られたTDI = 0.037 mg/kg/dayを基に指針値が設定された。

- (6) その後、平成25年に食品安全委員会からDEHPの食品健康影響評価書¹⁰⁾が報告され、以下のように評価された。

げっ歯類において雌雄の生殖器系に対する影響が示されており、特に妊娠期及び授乳期の母動物を介したDEHPの曝露によって、雄児の生殖器系に対する影響が比較的低用量から認められている。このような生殖毒性に関しては、抗アンドロゲン作用をはじめ様々な機序が提唱されているが、いずれも仮説の段階である。発生毒性に関しても、PPAR α の関与が示唆される知見があるものの、現段階で確立された作用機序はない。実験動物に対する生殖・発生毒性の用量反応関係を検討したところ、複数の試験において、おおよそ10 mg/kg/dayで雄生殖器系への影響がみられていた。このうち、最も低いNOAELが得られた試験はラットの妊娠7日から分娩後16日までの強制経口投与試験であった(Christiansen *et al.* 2010)¹¹⁾。雄出生児におけるAGD短縮及び生殖器官の重量減少に基づくNOAELは3 mg/kg/day、LOAELは10 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会では、調査した動物試験のうち生殖・発生毒性を指標とした最も低いNOAEL 3 mg/kg/dayを不確実係数100(種差10, 個体差10)で除した0.03 mg/kg/dayをDEHPのTDIと設定した。

- (7) 最新の評価結果に基づき、平成25年に食品安全委員会において評価されたDEHPのTDI(0.03mg/kg/day)より室内濃度指針を設定することが妥当であると考えられた。

- (8) 日本人の平均体重を50 kg、1日当たりの呼吸量を15 m³とすると¹²⁾、
 $0.03 \text{ (mg/kg/day)} \times 50 \text{ (kg)} / 15 \text{ (m}^3\text{/day)} = 0.1 \text{ mg/m}^3 = 100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$
となる。

これをppbに換算すると、6.3 ppbとなる。

- (9) 以上により、ラットの雄生殖器系への影響に関する評価に基づき、DEHPの室内濃度に関する指針値は100 $\mu\text{g/m}^3$ (6.3 ppb; 25°Cにおける換算値)と設定することが適当と考えられる。

(参考文献)

- 1) Hodge H.C. Acute toxicity for rats and mice of

- di(2-ethylhexyl)phthalate with a note upon the mechanism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1943; **53**: 20-23.
- 2) Shaffer C. B., Carpenter C. P., Smyth H. F. Jr. Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 1945; **27**: 130-135.
 - 3) IPCS (International Programme on Chemical Safety). Diethylhexyl Phthalate. Environmental Health Criteria 1992; 131.
 - 4) 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会. 資料6 「フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) の安全性評価結果について」. 平成12年6月14日.
 - 5) IARC: Di (2-ethylhexyl) phthalate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2000; **77**: 41-148
 - 6) IARC: Di (2-ethylhexyl) phthalate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2013; **101**: 149-284
 - 7) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR: Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; **88**: 255-269
 - 8) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I: Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997; **35**: 225-239
 - 9) Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M, et al. : Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 1998; **36**: 963-970
 - 10) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) 平成25年2月
 - 11) Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, et al. : Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol* 2010; **30**: 313-321
 - 12) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室. 「パラジクロロベンゼンに関する家庭用品専門家会議(毒性部門)報告書」. 平成9年8月28日.