リスク評価書 (案) (有害性評価部分)

ビニルトルエン (Vinyl toluene)

目 次

本文・		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	1
別添1	有害性総合評価表	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8
別添2	有害性評価書・・	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	12

```
物理化学的性質(別添2参照)
1
     1
     (1) 化学物質の基本情報
2
              称:ビニルトルエン(異性体混合物)
3
              名:ビニルトルエン、メチルスチレン、メチル(ビニル)ベンゼン、Vinyl
        別
4
                toluene (mixed isomers) , Methyl styrene
                                                         (mixed
                                                                  isomers) ,
5
               Ethenylmethylbenzene (mixed isomers)
6
        化 学 式: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>
7
        構造式:
8
                             CH=CH<sub>2</sub>
                                                  CH=CH<sub>2</sub>
9
10
11
12
13
14
15
16
                           4-VT
        分子量:118.2
17
        CAS番号: 25013-15-4
18
        置換CAS番号: 1321-45-5
19
        労働安全衛生法施行令別表第9(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有
20
        害物) 第464号
21
22
        ビニルトルエンの3つの異性体のCAS番号および名称を以下に示す。
23
          CAS番号: 611-15-4
24
          CAS名称: 1-Ethenyl-2-methylbenzene
25
          IUPAC名称: ortho-Methylstyene
26
          别 名 : 2-Ethenylmethylbenzene;
                                          2-methylstyene;
                                                        1-methyl-2-vinylbenzene;
27
                 2-vinyltoluene; ortho-vinyltoluene
28
29
          CAS番号: 100-80-1
30
          CAS名称: 1-Ethenyl-3-methylbenzene
31
          IUPAC名称: meta-Methylstyene
32
          別名: 3- Ethenylmethylbenzene、3-methylstyrene、1-methyl-3-vinylbenzene、
33
                  3-vinyltoluene, meta-vinyltoluene
34
35
          CAS番号: 622-97-9
36
          CAS名称: 1-Ethenyl-4-methylbenzene
37
          IUPAC名称: para-Methylstyene
38
          别名: 4-Ethenylmethylbenzene、4-methylstyene、1-methyl-4-vinylbenzene、
39
                  1-para-tolylethene, 4-vinyltoluene, para-vinyltoluene
40
```

(2) 物理的化学的性状 42

外観:特徴的な臭気のある無色の液 引火点 (C.C.):45~53℃

発火点:489~515℃

比重 (水=1):0.90~0.92

溶解性(水): 0. 0089 g/100 g (25℃) 沸 点:170~173℃ オクタノール/水分配係数 log Pow: 3.58

蒸気圧: 0.15kPa (20℃)

換算係数:1 ppm=4.83 mg/m³ (25℃)

蒸気密度(空気=1):4.1

 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.207 \text{ ppm } (25^{\circ}\text{C})$

融 点:-77℃

嗅覚閾値:-

43 44

45

46

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入数量:情報なし

用 途:塗料用改質剤、絶縁強化剤、医薬品、農薬中間体

製造業者:情報なし、 輸入:ダウ・ケミカル日本 (ダウ・ケミカル)

47 48

50

51

53

 $_{\rm lo}\,52$

- 2 有害性評価の結果(別添1及び別添2参照) 49
 - (1) 発がん性
 - ○ヒトに対する発がん性は判断できない

根拠:ビニルトルエンの発がん性に関してヒトの知見はないが、ラット、マウ スを用いた吸入試験では発がん性を示唆する結果は得られていない。IARC はグループ3に、ACGIHはA4に分類している。

54 55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67 68

69

(各評価区分)

IARC: 3(ヒト発がん性について分類できない) (1994年設定)

産衛学会:情報なし EU CLP:情報なし NTP 14th:情報なし

ACGIH: A4(ヒト発がん性因子として分類できない) (1996年設定)

根拠: 雌雄のF334ラットとB6C3F1マウスを用いたビニルトルエンの生涯吸 入試験が実施された。ラットは100および300 ppm、マウスは10および 25 ppmのビニルトルエンにばく露された。ビニルトルエンの発がん性 の証拠はなかった。NTPは、"発がん性がみられなかった理由は不明 であるが、ラットおよびマウスの鼻腔にみられた毒性と体重減少から、 ラットおよびマウスが高濃度に耐容性があるため発がん性がみられな かったとは考えられない"と述べている。したがって、ビニルトルエ ンに、A4 "ヒト発がん性因子として分類できない"の発がん性の表記 が指定された。

70 71

72	DFG MAK:情報なし
73	
74	(2) 発がん性以外の有害性
75	○急性毒性
76	致死性
77	<u>ラット</u>
78	吸入:>3,500 ppm/4h
79	経口:LD50 =2,255 mg/kg体重、4,000 mg/kg体重
80	経皮:LDLo=4,500 mg/kg体重
81	
82	マウス
83	吸入: $LC_{50} = 3,020 \text{ mg/m3} (625 \text{ ppm})/4 \text{h} \sim 29,500 \text{ mg/m3} (6,107 \text{ ppm})/4 \text{h}$
84	経口:LD50 =3,160 mg/kg体重
85	
86	経皮:LDLo=4,500 mg/kg体重
87	
88	<u>ウサギ</u>
89	経皮毒性:LD ₅₀ =4,500 mg/kg体重
90	
$_{\omega}$ 91	○皮膚刺激性/腐食性:あり
92	根拠:
93	・ヒトで400 ppmより高い濃度で皮膚への刺激性がある。
94	・ウサギの皮膚に100%のビニルトルエンを塗布した結果、中程度の刺激性がみ
95	られた。
96	
97	○眼に対する重篤な損傷性/刺激性:あり
98	根拠:
99	・ヒトで400 ppmで眼に刺激を感じる。
100	・ウサギの眼に90 mgのビニルトルエンを適用した結果、軽度の刺激性がみら
101	れた。
102	
103	○皮膚感作性:判断できない
104	根拠:スチレンの皮膚アレルギー患者において、ビニルトルエンの3つの異性
105	体すべてに交差反応がみられた。
106	3-および 4-ビニルトルエンの混合物を用いた、モルモット 15 匹での
107	maximization 試験での陰性結果が報告されている。2.5%及び5%の本混合
108	物アセトン溶液で、皮内および局所誘導を行った。0.5%混合物溶液でトリ
109	ガーした時、15匹のいずれも陽性反応を示さなかった。
110	
111	○呼吸器咸作性・調査した範囲内では 報告は得られていたい

115

116

117

118

119

120

121

122

123

113 ○ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)

114 LOAEL= 10 ppm

根拠: B6C3F1マウス (雌雄各 50 匹/群)に 0、10、25 ppm のビニルトルエン (純度、約99%; 65-71% メタ体、32-35% パラ体)を、6 時間/日、5 日/週、103週間吸入ばく露させた。生存率に変化は無く、8 週後に 25 ppm 群の平均体重は対照群に比べ、10~23%低い値となった。一方、10 ppm 群では体重減少は 10%未満であった。25 ppm 群の雄の生存率は対照群に比し有意に高かった。25 ppm 群の雌および 10 ppm 群の雌雄の生存率は対照群と差はなかった。両ばく露群で、鼻腔粘膜の退行性および炎症性変化の発生数が増加し、これらの病変には呼吸上皮の限局性慢性活動性炎症やびまん性の過形成が含まれる。ばく露群の多くのマウスに細気管支の慢性活動性炎症が見られたが、対照群ではそれらの変化はみられなかった。

124125126

127128

129

130

不確実係数 UF = 100

根拠: 種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)

労働補正:労働時間補正6/8

評価レベル = $0.075 \text{ ppm } (0.36 \text{ mg/m}^3)$

計算式:10×6/8×1/100=0.075 ppm

131 132

133

134

135

136

138

139

140

141

○生殖毒性:判断できない

根拠:モルモットを用いた吸入ばく露試験で奇形がみられたとの報告やラット を用いた腹腔内投与試験で胚の死亡が増加したとの報告、さらに経口投与 試験で母動物の体重抑制や胎児の体重減少の報告があるが、明確な生殖毒 性を示す情報が少なく判断できない。

137 (参考)

LOAEL = 50 mg/kg

根拠: 妊娠 COBS-CD ラット (25 匹/群) に、4-ビニルトルエン 0、50、300、600 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 19 日に強制経口投与した。母動物は用量依存的に体重増加が抑制され、胎児は用量依存的に平均体重が低かったことから、4-ビニルトルエンの LOAEL は 50 mg/kg とされた。

142143

144

145

146

不確実係数 UF = 100

根拠: 種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)

評価レベル = 0.621 ppm

計算式: 50 mg/kg 体重/日×60 kg 体重/ $10 \text{ m}^3 \times 1/100 = 3 \text{ mg/m}^3$ (0.621 ppm)

147148149

150

151

○遺伝毒性:判断できない

根拠: In vitro でネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は S9 mix 添加の有無に関わらず陰性、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常

152試験おより153L5178Y154球を用いた155性であった156を用いた157験は陽性

試験および姉妹染色分体交換試験も陰性であった。一方、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた TK 試験で S9 非添加の最高濃度で陽性、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験も S9 非添加で陽性であった。また、ビニルトルエンのメタ体およびパラ体もヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性であった。*In vivo* ではマウス小核試験は陽性であったが、ショウジョウバエの伴性劣性致死突然変異試験は陰性であった。

○神経毒性:あり

根拠:ヒトにおいて、400 ppm より高い濃度の長期ばく露で中枢神経系を抑制 する。ラットを用いた吸入試験において、知覚および運動神経伝導速度の 低下、軸索の変性がみられている。

NOAEL = 50 ppm

根拠: Wistar ラットに、50、100、300 ppm のビニルトルエン (メタ体 70%、パラ体 30%)を、6 時間/日、5 日/週、15 週間の吸入試験で、100 ppm 以上の群で軸索の変性を示す電気泳動の変化とおよび軸索タンパクの変化がみられた。50 ppm 群ではこれらの変化はみられなかった。

不確実係数 UF=10

根拠:種差 (10)

評価レベル=3.75 ppm (18.11 mg/m³)

計算式:50×6/8 ×1/10=3.75 ppm

(3) 許容濃度等

ACGIH TLV-TWA: 50 ppm (242 mg/m³) (1981年設定)、

TLV-STEL: 100 ppm (483 mg/m³) (1981年設定)

根拠:ビニルトルエンの毒性はスチレンの毒性と似ており、TLV-TWA: 50 ppm、TLV-STEL 100 ppmはスチレンとの類似性とビニルトルエンとのデータの一貫性およびビニルトルエンの特性から勧告された。これらの勧告は、ばく露労働者における粘膜と眼の刺激を最小化し、職場においてビニルトルエンばく露によって生じる臭いによる不快感を減少させる。ビニルトルエンを吸入したラットでみられた軸索タンパクの変性は、ビニルトルエンと同程度の濃度のスチレンを吸入したラットでみられた軸索たんぱくの変性より顕著であること、およびスチレンのTLV-TWAが20 ppm、TLV-STELが40 ppmに改訂された根拠の一つが、スチレンの職業ばく露による神経学的変化の報告であったことから、ビニルトルエンのTLVをスチレンとの類似性に基づいて再検討中である。

日本産業衛生学会:設定なし

DFG MAK: 20 ppm (98 mg/m³) (2016年設定)

根拠:マウスでのビニルトルエンによる2年間の吸入試験での最低濃度10 ppmは、呼吸器上皮における炎症および過形成および肺または細気管支 における炎症を、そしてラットでの100 ppmは、嗅覚器官 および気道上 皮における嚢胞および過形成をもたらす。次に高い濃度であるマウスの 25 ppmまたはラットの300 ppmでは体重増加の抑制が見られるため、全 身性NOAECはマウスでは10 ppm、ラットでは100 ppmである。ビニルト ルエンの代謝はスチレンの代謝と同様である。スチレンに関して記述さ れているように、鼻でのスチレンのエポキシドへの酸化はラットとマウ スでほぼ同じ速度であるが、ラットでは加水分解酵素とグルタチオンに よるエポキシドの解毒は約10倍速い。またin vitroでのヒト鼻組織との比 較では、ヒトでは酸化はほとんど起こらないが、エポキシド加水分解酵 素およびGSH-トランスフェラーゼの活性はラットのそれにほぼ相当す ることを示している。したがって、ヒトはラットおよびマウスよりも鼻 への影響に対して感受性が低い。これらの種差はビニルトルエンについ ても想定される。ラットにおける局部的影響についての、ビニルトルエ ンのLOAEC 100 ppmに基づいて、NAEC 33 ppmが算出される。この試験 は長期試験であるため、経時的な影響の増加については考慮されない。 おそらくヒトの鼻では、ラットに対しはるかに敏感ではないので、この 場合、NAECは2で除算されない。したがってNAEC 33 ppmからのより安 全側のアプローチにより、ビニルトルエン(すべての異性体)のMAK 値 20 ppmが得られる。1956年の課題研究で、ビニルトルエンおよびス チレンは400 ppmで強い刺激性があったが、200 ppmでは過度の不快感を 引き起こさないことから、臭気閾値は50 ppmとしている。ヒトではスチ レンおよびビニルトルエンの感覚刺激影響は類似していると結論付ける ことができる。またスチレンのMAK値は、20 ppmであり、これはビニル トルエンのMAK値を追加的に支持する。

217218219

220

221

216

NIOSH REL: 100 ppm (480 mg/m³) OSHA PEL: 100 ppm (480 mg/m³)

UK HSE : 設定なし OARS : 設定なし

222223224

225

226 227

228229

230

231

(4) 評価値

○一次評価値: 0.075ppm (0.36mg/m³)

反復投与毒性の欄参照

※一次評価値:労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。閾値のない発がん性の場合は過剰発生率10⁻⁴に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

○二次評価値: 50 ppm (242 mg/m³)

232	米国産業衛生専門家会議(ACGIH)が勧告している TLV-TWA を二次評価値と
233	した。
234	※二次評価値:労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
235	当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
236	る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づ
237	き、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用してい
238	ప 。
239	