

有害性総合評価表

1

2 物質名：ビニルトルエン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット 吸入：>3,500 ppm/4h 経口：LD₅₀ = 2,255 mg/kg 体重、4,000 mg/kg 体重 経皮：LDLo=4,500 mg/kg 体重</p> <p>マウス 吸入：LC₅₀ = 3,020 mg/m³(625 ppm)/4h ~ 29,500 mg/m³(6,107 ppm)/4h 経口：LD₅₀ = 3,160 mg/kg 体重</p> <p>経皮：LDLo=4,500 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経皮：LD₅₀ >4,500 mg/kg</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。
イ 刺激性／ 腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトに対し 400 ppm より高い濃度で皮膚への刺激性がある。 ・ 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られた。 <p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトに対し 400 ppm で眼に刺激を感じる。 ・ 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れた。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 つの異性体すべてに交差反応がみられた。 ・ 3-及び 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 maximization 試験での陰性結果が報告されている。 2.5%及び 5%の本混合物アセトン溶液で、皮内及び局所誘導を行った。 0.5%混合物溶液でトリガーした時、15 匹のいずれも陽性反応を示さなかった。 <p>呼吸器感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性／ 遺伝毒性／発	<p>LOAEL= 10 ppm</p> <p>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</p>

<p>がん性／神経毒性は別途記載)</p>	<p>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群の雌及び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。</p> <p>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</p> <p>評価レベル = 0.075 ppm (0.36 mg/m³) 計算式：10×6/8×1/100= 0.075 ppm</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>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。</p> <p>(参考)</p> <p>LOAEL = 50 mg/kg</p> <p>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。</p> <p>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 m³ × 1/100 = 3 mg/m³ (0.621 ppm)</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> 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試験及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及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及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。<i>In vivo</i></p>

	<p>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。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性は判断できない</p> <p>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。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>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、知覚及び運動神経伝導速度の低下、軸索の変性がみられている。</p> <p>NOAEL=50 ppm</p> <p>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及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。</p> <p>不確実係数 UF=10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル=3.75 ppm (18.11 mg/m³)</p> <p>計算式：50 式：50×6/8×1/10=3.75 ppm</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA：50 ppm (242 mg/m³) (1981 年設定)、</p> <p>TLV-STEL：100 ppm (483 mg/m³) (1981 年設定)、A4 (1996 年設定)</p> <p>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及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、及びスチレンの 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。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 及び 300 ppm、マウスは 10 及び 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、ラット及びマウスの鼻腔にみられた毒性と体重減少から、ラット及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</p>

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。

日本産衛学会：設定なし

DFG MAK：20 ppm (98 mg/m³) (設定年：2016)

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及び過形成及び肺又は細気管支における炎症を、そしてラットでの100 ppmは、嗅覚器官及び気道上皮における嚢胞及び過形成をもたらす。次に高い濃度であるマウスの25 ppm又はラットの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及びグルタチオン-S-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、ヒトはラット及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。

ラットにおける局所的影響についての、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、ビニルトルエン及びスチレンは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。ヒトではスチレン及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。

NIOSH REL：100 ppm (480 mg/m³)

OSHA PEL：100 ppm (480 mg/m³)