

## 資料 2

# 新規検討対象物質の物質別の調査結果

※ 別紙表中の GHS 分類欄の「区分外」の表記は、JIS Z 7252:2019（GHS に基づく化学品の分類方法）における「区分に該当しない」に相当する。

物質名		1,2,3,4,5,6-ヘキサクロロシクロヘキサン（別名：リンデン）	CASRN	58-89-9
詳細調査の要否		<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要		
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.2（単位：mg/m <sup>3</sup> ） 短時間濃度基準値：（単位：） <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) Rivett, K.F., Sortwell, R.J., Spicer, E.J.F., Cheshire, P.J., Street, A.E. & Burrows, I.E. (1971) Lindane toxicity studies in beagle dogs (initial studies in dietary intake for 104 weeks). Unpublished report No. 4187/71/345. Cited in Lindane, Pesticide residues in food - 2002: toxicological evaluations. 2002:117-164. 2) Amyes, S.J. (1990) Lindane: Combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to Wistar rats for 104 weeks. Unpublished report No. 90/CIL002/0839. Cited in Lindane, Pesticide residues in food - 2002: toxicological evaluations. 2002:117-164.		
	コメント	<p>雌雄ビーグル犬各群4匹にリンデンを0、25、50、100 ppmの用量で104週間混餌投与を行ったところ、100ppm投与群の1匹が痙攣発症後に死亡した。50 ppm以上投与群では投与開始後1月から血小板数の増加、100 ppm投与群では投与開始後6月からアルカリフォスファターゼの上昇が認められた。全ての投与群で脾臓の絶対重量及び相対重量が増加した。病理組織学的変化は副腎（細胞質の空胞化の増加）と下垂体（前葉における嚢胞発生率の増加）において、50 ppm投与群で認められていることより、NOAELは雌雄とも25 ppm（0.83 mg/kg bw/d）としている1）。</p> <p>雌雄Wistarラット各群50匹にリンデンを0、1、10、100、400 ppmの用量で1年間混餌投与したところ、100 ppm投与群の雌雄で脾臓および肝臓の絶対/相対重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また400 ppm投与群では体重増加抑制（雄）、赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値の低下（雌雄）、血中無機リンおよびカルシウム濃度の増加（雌雄）、総コレステロール値および尿素窒素値の増加（雌）、アルブミン/グロブリン比の減少（雌）、痙攣の出現（雌）、死亡率の増加（雌）が認められた。10 ppm以下の投与群では毒性所見が認められなかったことから、NOAELは10 ppm（雄；0.47 mg/kg/日、雌；0.59 mg/kg bw/d）としている2）。</p> <p>以上より、動物試験の結果から、ラットにおける肝毒性（肝細胞の肥大）、血液毒性（貧血）、神経毒性（痙攣）を臨界影響とした10 ppm（雄；0.47 mg/kg bw/d）をNOAELとして、不確実係数等を考慮した0.2 mg/m<sup>3</sup>を八時間濃度基準値として提案する。</p>		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他（ ）		
その他のコメント		<p>GHS発がん性区分1Aであるが、遺伝毒性があるとの知見が十分ではないことから、閾値のある有害性として評価した。なお、近年生殖毒性・発生毒性の知見があることから、今後早期に確認・検討が必要である。</p> <p>25℃の飽和蒸気圧における濃度換算0.147 mg/m<sup>3</sup>と濃度基準値0.2 mg/m<sup>3</sup>との比が0.74であることから、粒子と蒸気の両方を捕集できる捕集方法が必要である。</p>		

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	1,2,3,4,5,6-ヘキサクロロシクロヘキサン（別名：リンデン）				
2.	CAS番号	58-89-9				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	508			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2016年度 (平成28年度)		
		急性毒性（経口）	区分3	区分3		
		急性毒性（経皮）	区分2	区分3		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類対象外		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分4	区分4		
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B	区分2B		
		呼吸器感受性	分類できない	分類できない		
		皮膚感受性	区分外	区分外		
		生殖細胞変異原性	区分外	分類できない		
		発がん性	区分2	区分1A		
		生殖毒性	区分外	区分1B		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（神経系）	区分1（神経系）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（肝臓、腎臓）、区分2（精巣）	区分1（神経系、血液系）		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	0.5 mg/m <sup>3</sup> (1996)			
		ACGIH TLV-STEL	-			
		② 産業衛生学会 許容濃度	-			
		産業衛生学会 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	0.1 mg/m <sup>3</sup> I (1998)			
		DFG Peak lim	II (8) (2000)			
		④ OSHA TWA	0.5 mg/m <sup>3</sup>			
		OSHA STEL	-			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

物質名	ニトロメタン	CASRN	75-52-5
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：10 (単位：ppm)		
	短時間濃度基準値：(単位：) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有・無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nitromethane (CAS No. 75-52-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1997 Feb;461:1-289.</p> <p>2) Lewis TR, Ulrich CE, Busey WM. Subchronic inhalation toxicity of nitromethane and 2-nitropropane. J Environ Pathol Toxicol. 1979 May-Jun;2(5):233-49. cited in IARC monograph vol.77.</p> <p>3) Griffin TB, Coulston F, Stein AA. Chronic inhalation exposure of rats to nitromethane. Ecotoxicol Environ Saf. 1996 Jul;34(2):109-17. cited in IARC monograph vol.77.</p> <p>4) 化学物質の環境リスク初期評価第13巻. [12]ニトロメタン pp11-20.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1)～3) はいずれも実験デザイン等より信頼性が高いと判断した。</p>		
濃度基準値の提由	<p>雌雄 F344/N ラット各群 50 匹にニトロメタンを 0、94、188、375 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、103 週間、吸入ばく露した。雌雄ともに、全ばく露濃度で発がん性以外の影響については認められなかった。一方、発がん性については、雄では認められなかったものの、雌において 188 および 375 ppm ばく露群で乳腺線維腺腫単独、線維腺腫、腺腫または癌（合算）の発生率は、対照群よりも有意に高かった。さらに、375 ppm 群における乳腺癌の発生率は対照よりも有意に高かった。これらの結果より、雌ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠（Clear evidence）が得られたと報告されている 1)。</p> <p>雌雄 B6C3F1 マウス各群 50 匹にニトロメタンを 0、188、375、750 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、103 週間、吸入ばく露した。188 ppm ばく露以上の雄で嗅上皮の変性が有意に認められ、雌で嗅上皮化生、気道上皮のヒアリン変性が有意に認められた。発がん性については、375 ppm 以上の群の雌雄のハーダー腺で腺腫または癌（合算）、750 ppm 群の雄の肺で肺胞/細気管支癌、750 ppm 群の雌の肺で肺胞/細気管支の腺腫または癌（合算）、188 および 750 ppm 群の雌マウスは、対照群よりも肝細胞腺腫、肝細胞腺腫または癌腫（合算）の発生率が有意に高かった。肝臓の好酸性変異細胞巣の発生率はばく露濃度の増加とともに増加し、375 および 750 ppm 群の発生率は対照の発生率より有意に高かった。これらの結果より、雌雄のマウスに対するがん原性を示す明らかな証拠（Clear evidence）が得られたと報告されている 1)。</p> <p>50 匹の雄 SD ラットと 15 匹の雄 NZ-White ウサギを 98 ppm または 745 ppm のニトロメタンに 7 時間/日、5 日/週、24 週間吸入ばく露（蒸気）した結果、ラットでは両ばく露群とも甲状腺の絶対重量が増加し、745 ppm ばく露群では体重増加抑制及び甲状腺の相対重量の増加が見られた。ウサギでは両ばく露群ともに血清サイロキシンレベルの低下が認められ、745 ppm ばく露群では甲状腺の絶対重量の増加が見られた。なお、ばく露に関連した肉眼的、顕微鏡的变化は見られなかった 2)。</p> <p>雌雄の Long-Evans ラット各群 40 匹に 100 または 200 ppm のニトロメタン蒸気を 1 日 7 時間、週 5 日、2 年間ばく露した結果、両ばく露群の雌ラットの体重増加抑制が認められた。血液学的検査、臓器重量、ばく露に関連した非腫瘍性または腫瘍性の病理学的所見に有意差は認められなかった 3)。</p> <p>なお、遺伝子傷害性について in vitro および in vivo 試験において陰性の結果が多く 4)、閾値を設定できる発がん物質と考えられる。</p> <p>以上より、動物(ラット)試験の結果から、乳腺線維腺腫、線維腺腫、腺腫または癌を臨界影響とした NOAEL 94 ppm と判断し、不確実係数等を考慮した 10ppm を八時間濃度基準として提案する。この値であれば、動物試験で見られた甲状腺障害の予防も可能と考えられる。</p>		
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	ニトロメタン				
2.	CAS番号	75-52-5				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	429			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2017年度 (平成29年度)		
		急性毒性（経口）	区分4	区分4		
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	区分3	区分外		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2A-2B	区分2		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	分類できない	分類できない		
		生殖細胞変異原性	区分外	分類できない		
		発がん性	区分2	区分2		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（肝臓）、区分2（腎臓）、区分3（気道刺激性）	区分1（肝臓）、区分2（中枢神経系）、区分3（気道刺激性、麻酔作用）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分2（肝臓、血液、呼吸器、神経系）	区分1（呼吸器）、区分2（血液系、神経系、肝臓）		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	20 ppm (50 mg/m <sup>3</sup> ) (2000)			
		② 日本産業衛生学会 許容濃度 最大許容濃度	設定なし			
		③ DFG MAK Peak lim	設定なし			
		④ OSHA TWA STEL	100 ppm (250 mg/m <sup>3</sup> ) -			
		⑤ NIOSH TWA STEL	設定なし -			
		⑥ UK WEL TWA STEL	100 ppm (254 mg/m <sup>3</sup> ) 150 ppm (381 mg/m <sup>3</sup> )			
		⑦ EU IOEL TWA STEL	設定なし -			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				



## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	ニトロエタン				
2.	CAS番号	79-24-3				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	421			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2014年度 (平成26年度)		
		急性毒性（経口）	区分4	区分4		
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	区分4		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分外	区分2B		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	分類できない	分類できない		
		生殖細胞変異原性	区分外	分類できない		
		発がん性	分類できない	分類できない		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（血液）、区分3（気道刺激性、麻酔作用）	区分1（血液系）、区分3（気道刺激性、麻酔作用）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	分類できない	分類できない		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	100 ppm (307 mg/m <sup>3</sup> ) (1986)			
		ACGIH TLV-STEL	-			
		② 産業衛生学会 許容濃度	-			
		産業衛生学会 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	10 ppm (31 mg/m <sup>3</sup> ) (2016)			
		DFG Peak lim	II (4) (2016)			
		④ OSHA TWA	100 ppm (310 mg/m <sup>3</sup> )			
		OSHA STEL	-			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の動向 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日： 2023/10/20

物質名	フタル酸ジエチル (DEP)		CASRN	84-66-2
詳細調査の要否	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要			
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値 : 30 (単位: mg/m <sup>3</sup> ) IFV 短時間濃度基準値 : (単位: ) <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) Brown D, Butterworth KR, Gaunt IF, Grasso P, Gangolli SD. Short-term oral toxicity study of diethyl phthalate in the rat. Food Cosmet Toxicol. 1978 Oct;16(5):415-22. as cited in IRIS,EPA <a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=226">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=226</a>		
	コメント	<p>CD ラット (雌雄 15 匹) に 0、0.2、1.0、5.0% の DEP (雄 : 0、150、770、3,160 mg/kg/日、雌 : 0、150、750、3,710 mg/kg/日) を 16 週間混餌投与した。追加でラット (5 匹/性/群) に 2 週間または 6 週間混餌投与した。行動の変化や臨床兆候は観察されなかった。5% DEP を与えた雌雄 (雄 : 3,160 mg/kg/日、雌 : 3,710 mg/kg/日) では対照群と比べて体重増加が 15-25% 抑制され、また、1% DEP を与えた雌 (750 mg/kg/日) では対照群と比べて体重増加が 5-8% 抑制され、試験期間中の体重増加抑制が有意に認められた。尿検査または血液学の結果において、用量または時間に関連した有意な傾向は認められなかった。脳、心臓、脾臓、腎臓の絶対重量は、5% DEP を与えた雌雄 (雄 : 3,160 mg/kg /日、雌 : 3,710 mg/kg/日) とともに減少した。また、5% DEP 群では、脳、肝臓、腎臓、胃、小腸、盲腸全体の相対重量は、16 週間後には雌雄とも有意に高かった。投与による組織学的変化は認められなかった 1)。</p> <p>以上より、動物試験の結果から、体重増加抑制を臨界影響として NOAEL を 150 mg/kg/日と判断し、不確実係数等を考慮した八時間濃度基準値 30 mg/m<sup>3</sup> を提案する。なお、短時間濃度基準値については、文献が不十分であることから設定しないことを提案する。</p>		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他 ( )		
その他のコメント		25℃の飽和蒸気圧における濃度換算値 19.7 mg/m <sup>3</sup> と濃度基準値 30 mg/m <sup>3</sup> との比が 0.66 であることから、粒子と蒸気の両方を捕集できる捕集方法が必要である。		

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	フタル酸ジエチル				
2.	CAS番号	84-66-2				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	478			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2018年度 (平成30年度)		
		急性毒性（経口）	区分外	区分外		
		急性毒性（経皮）	区分外	区分外		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分外	区分外		
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分2		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B	区分2B		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	区分1	区分1		
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない		
		発がん性	区分外	区分外		
		生殖毒性	区分外	区分外		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分3（気道刺激性、 麻酔作用）	区分3（気道刺激性、 麻酔作用）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分外	区分外		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	5 mg/m <sup>3</sup> (1999)			
		ACGIH TLV-STEL	-			
		② 産業衛 生学会 許容濃度	5 mg/m <sup>3</sup> (1995)			
		最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	-			
		Peak lim	-			
		④ OSHA TWA	-			
STEL	-					
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	無水フタル酸	CASRN	85-44-9
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.002（単位：mg/m <sup>3</sup> ） 短時間濃度基準値：（単位：） □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Sarlo K, Clark ED, Ferguson J, Zeiss CR, Hatoum N. Induction of type I hypersensitivity in guinea pigs after inhalation of phthalic anhydride. J Allergy Clin Immunol. 1994 Oct;94(4):747-56.</p> <p>2) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. Occup Environ Med. 1998 Oct;55(10):684-91.</p> <p>3) Wernfors M, Nielsen J, Schutz A, Skerfving S. Phthalic anhydride-induced occupational asthma. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 79 (1): 77-82.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1は動物試験として信頼性がある。文献2-3は同じ職場での職域コホートであり、ヒトの感作性にかかる定性的な記述として有用であると判断した。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>Hartley-smooth-haired 雌モルモット 8 匹からなる 2 つのグループをそれぞれ 0.5 または 1.0 mg/m<sup>3</sup> の無水フタル酸ガストに 3 時間/日、連続 5 日間ばく露した。さらに 16 匹の動物からなる 2 つのグループをそれぞれフィルターでろ過した空気（対照群）または 5.0 mg/m<sup>3</sup> の無水フタル酸粉じんと同様にばく露した。粉じんの質量空気力学的直径中央値（MMAD）は 3.12-3.91µm で 90% 以上レスピラブル（吸入性）の範囲であった。最後のばく露から 2 週間後、モルモットに無水フタル酸粉じん（5 mg/m<sup>3</sup>）または無水フタル酸モルモット血清アルブミン（PA-GPSA）結合体粉じん（2.0 mg/m<sup>3</sup>）をばく露した（チャレンジテスト）。その結果、5 mg/m<sup>3</sup> ばく露群への無水フタル酸粉じんチャレンジでは呼吸数の変化は対照群と有意差は見られなかったが、0.5 または 1.0 mg/m<sup>3</sup> ばく露群への PA-GPSA 結合体チャレンジでは 0.5 mg/m<sup>3</sup> グループの 1 匹と 5 mg/m<sup>3</sup> グループの 4 匹で対照群と比較して呼吸数が増加した。また、同じく PA-GPSA 結合体チャレンジでは、0.5mg/m<sup>3</sup> ばく露群で前述の呼吸数が増加した 1 匹と 1mg/m<sup>3</sup> ばく露群の 1 匹、5.0mg/m<sup>3</sup> ばく露群の 3 匹が、対照群と比較してプレチスモグラフィ圧が有意に上昇する呼吸反応が持続した。ELISA では IgG は 0.5 mg/m<sup>3</sup> 群から有意な上昇を示し、用量反応関係も有意であった。PCA テスト（同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験）では PA-GPSA に対する特異的抗体（IgA1a）に有意差は見られず、また PA-GPSA に対する IgE 抗体は検出されなかった。病理組織学的検査では、5 mg/m<sup>3</sup> ばく露群に無水フタル酸粉じんチャレンジをした 8 匹すべてに肺の出血巣が観察され（平均値：115 個、対照群平均値：1 個）、IgG 抗体活性と病巣数には関連が見られた。出血巣の数および IgG 活性は、対照群に無水フタル酸粉じんチャレンジをした結果よりも有意に多く、また PA-GPSA 結合体粉じんチャレンジをしたモルモットには肺の上記所見は認められなかった 1）。</p> <p>フタル酸（PA）、マレイン酸（MA）、無水トリメリット酸（TMA）にばく露された労働者 506 人に職歴、呼吸器症状、喫煙習慣に関する質問票を実施した。皮膚プリックテストは AA-HSA 結合体および一般的な吸入性アレルゲンで行った。酸無水物へのば</p>		

	<p>く露は調査時に測定され、レトロスペクティブなばく露評価を実施した。その結果、401人（79%）の労働者から情報を得た。34人（8.8%）が酸無水物を扱う作業中に初めて発症した業務関連の呼吸器症状を有し、12人（3.2%）が感作され、AA-HSA 結合体に対して直ちに皮膚プリックテスト反応を示した。酸無水物への感作は、作業に関連した呼吸器症状および酸無水物へのばく露時の喫煙と関連していた。全被験者を対象とし、3種類の酸無水物すべてを考慮に入れた場合、ばく露量との反応関係を示す一貫した証拠はなかったが、TMAのみが使用されている工場に限定して分析したところ、酸無水物への感作および作業関連呼吸器症状の有病率は、作業時間の増加に伴って増加した。この関係は、<math>40\mu\text{g}/\text{m}^3</math>という現在の職業ばく露基準の範囲内で明らかであった。喫煙やアトピーによる有意な変化は見られなかった<sup>2</sup>）。</p> <p>アルキド樹脂および/または多価不飽和ポリエステル樹脂を製造する4つの工場で無水フタル酸(PA)粉じん<sup>3</sup>に2ヶ月以上ばく露された労働者118人のうち、28人(24%)に業務に関連する鼻炎、13人(11%)に慢性気管支炎、21人(28%)に喘息が認められた。11人の喘息のうち3人が皮膚検査でPA陽性であった。2人の被験者では、抗体の存在がブラウスニッツ・キュストナー試験<sup>#1</sup>によって証明された。喘息を持たない高濃度<sup>3</sup>にばく露された被験者25人のうち4人に非特異的な気管支の過剰な反応が見られた。鼻炎や喘息に関しては、healthy worker effect<sup>#2</sup>は示されなかった。慢性気管支炎は現従業員よりも元従業員の間でより一般的であり、このことは工場内では感受性が低い作業者がセレクトされていることを示している。2つのプラントにおける作業環境濃度の時間加重平均値は、直接PAを取り扱う作業環境中は<math>3\text{--}13\text{ mg}/\text{m}^3</math>であり、他の種類の作業では<math>0.3\text{ mg}/\text{m}^3</math>未満であった<sup>3</sup>）。</p> <p>以上より、動物実験の知見から感作による呼吸器への影響についてLOELを<math>0.5\text{ mg}/\text{m}^3</math>と判断し、不確実係数等を考慮した<math>0.002\text{ mg}/\text{m}^3</math>を八時間濃度基準値として提案する。</p> <p>注) #1:アトピー性皮膚炎の検査 #2:健康労働者効果</p>
その他のコメント	<p>すでに感作された労働者については、濃度基準値よりも低い値であっても喘息発作等を引き起こす可能性がある点に留意する必要がある。</p>

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	無水フタル酸				
2.	CAS番号	85-44-9				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	553			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2012年度 (平成24年度)	2014年度 (平成26年度)	
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	区分4	
		急性毒性（経皮）	分類できない	区分外	区分外	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない	分類対象外	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分外	区分外	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	区分2A	区分2A	
		呼吸器感作性	区分1	区分1A	区分1A	
		皮膚感作性	区分1	区分1	区分1	
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない	分類できない	
		発がん性	区分外	分類できない	分類できない	
		生殖毒性	区分2	分類できない	分類できない	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分3（気道刺激性）	区分2（全身毒性）、 区分3（気道刺激性）	区分3（気道刺激性、 麻酔作用）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（呼吸器）	区分1（呼吸器）	区分1（呼吸器）	
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	0.002 mg/m <sup>3</sup> (0.0003 ppm) (IFV) (2017)			
		ACGIH TLV-STEL	0.005 mg/m <sup>3</sup> (0.0009 ppm) (IFV) (2017)			
		② 産業衛 生学会 許容濃度	-			
		最大許容濃度	2.0 mg/m <sup>3</sup> (0.33 ppm) (1998)			
		③ DFG MAK	-			
		Peak lim	-			
		④ OSHA TWA	12 mg/m <sup>3</sup> (2 ppm)			
		STEL	-			
⑤ NIOSH TWA	6 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm)					
STEL	-					
⑥ UK WEL TWA	4 mg/m <sup>3</sup>					
STEL	12 mg/m <sup>3</sup>					
⑦ EU IOEL TWA	-					
STEL	-					
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日： 2023/12/26

物質名	N-ビニル-2-ピロリドン	CASRN	88-12-0
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値： 0.01 (単位： ppm)		
	短時間濃度基準値： (単位： ) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Klimisch HJ, Deckardt K, Gembaradt C, Hildebrand B, Küttler K, Roe FJ. Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. Food Chem Toxicol. 1997 Oct-Nov;35(10-11):1041-60.</p> <p>&lt;理由&gt; 被検動物数も多く、また高い死亡率に対する考察もされていることから、濃度基準値のキー論文として有用と考えられる。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>37-39 日齢の雌雄 SD ラット各群 60 匹に 0、5、10、20 ppm の用量で 6 時間/日、週 5 日で 3 ヵ月（サテライト 1：各群 20 匹）、12 ヵ月（サテライト 2：各群 10 匹）、18 ヵ月（サテライト 3：各群 10 匹）24 ヵ月間（メイン：各群 60 匹）を全身吸入ばく露（蒸気）した結果、ばく露後 1-2 週間目以降にすべてのばく露で雌雄ともに有意な体重増加抑制が濃度依存的に認められ、ばく露後 3 ヵ月の体重増加抑制は、20ppm ばく露群では対照群に対して雄 11%、雌 5%の低下であった。生存率は雌雄ともにばく露後 65 週間までは 90%前後であったが、24 ヵ月では雄 30～49%、雌 25-29%であり、投与量との関連は見られなかった。血液検査では 3 ヵ月ばく露群で雄 10 ppm ばく露群及び雌雄 20 ppm ばく露群で肝臓のグルタチオン（GSH）濃度の有意な低下を認め、12 ヵ月ばく露群では雄の 5 ppm ばく露群でも有意な低下を認めた。24 ヵ月ばく露群では 5 ppm ばく露群以上の雌に赤血球の多染性および大小不同を認め、臓器重量は雌雄 20 ppm ばく露群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。組織学的には 24 ヵ月ばく露群において、雄の 5 ppm ばく露群以上で、雌では 10 ppm 以上ばく露群で鼻腔腺腫および肝細胞癌の有意な増加が用量依存的に見られ、また、鼻腔の腺癌は雄 10 ppm 以上ばく露群で用量依存的に、雌の 20 ppm ばく露群で有意な増加を認めた。20 ppm の雌雄で喉頭の扁平上皮癌、20 ppm ばく露群の雄に肺腺腫が有意に増加した。また、各群で 18 ヵ月以前に死亡した動物では雄の 5 ppm 以上ばく露群で鼻腔腺腫と肝細胞癌、また雄 10 ppm 以上ばく露群で鼻腔腺癌、雌 10 ppm 群で鼻腔腺腫の用量依存的な増加を認め、20 ppm ばく露群で雌の鼻腔腺癌の有意な増加を認めた。なお、遺伝毒性は認められない 1)。</p> <p>以上より、動物試験から肝細胞癌および鼻腔の腫瘍の有意な増加を臨界影響とした 5 ppm を LOAEL と判断し、不確実係数等を考慮した 0.01 ppm を八時間濃度基準値として提案する。</p>		
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	N-ビニル-2-ピロリドン				
2.	CAS番号	88-12-0				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	464の2（R6.4.1以降は464の3）			
4.	GHS分類	有害性項目	2007年度 (平成19年度)	2008年度 (平成20年度)	2015年度 (平成27年度)	
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	区分4	
		急性毒性（経皮）	区分3	区分3	区分3	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分4	区分4	区分4	
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外	区分外	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	区分1	区分1	
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚感作性	区分外	区分外	区分外	
		生殖細胞変異原性	区分外	区分外	分類できない	
		発がん性	区分2	区分2	区分2	
		生殖毒性	区分外	分類できない	分類できない	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分3（麻酔作用、気道刺激性）	区分1（中枢神経系）	区分2（中枢神経系、呼吸器、肝臓）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（呼吸器、肝臓、造血系）	区分1（気道、肝臓、血液）	区分1（呼吸器、肝臓、血液系）	
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	0.05 ppm (0.23 mg/m <sup>3</sup> ) (2003)			
		② 産業衛生学会 許容濃度 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK Peak lim	0.01 ppm (0.047 mg/m <sup>3</sup> ) (2017) II (2) (2017)			
		④ OSHA TWA STEL	-			
		⑤ NIOSH TWA STEL	-			
		⑥ UK WEL TWA STEL	-			
		⑦ EU IOEL TWA STEL	-			
		6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)		
② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)						
③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>						
④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>						
⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>						
⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>						
⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>						

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日：2023/6/28→11/24→12/8

物質名	p-ニトロアニリン	CASRN	100-01-6
詳細調査の要否	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要		
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：3 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値：設定しない (単位： ) <input type="checkbox"/> 天井値	
	根拠論文等	1) Nair RS, Johannsen FR, Levinskas GJ, Terrill JB. Subchronic inhalation toxicity of p-nitroaniline and p-nitrochlorobenzene in rats. Fundam Appl Toxicol. 1986 May;6(4):618-27. 2) Nair RS, Auletta CS, Schroeder RE, Johannsen FR. Chronic toxicity, oncogenic potential, and reproductive toxicity of p-nitroaniline in rats. Fundam Appl Toxicol. 1990 Oct;15(3):607-21. 3) National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of p-Nitroaniline (CAS No. 100-01-6) in B6C3F1 Mice (Gavage Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1993 May;418:1-203.	
	コメント	<p>雌雄 SD ラット各群 10 匹に p-ニトロアニリン(PNA) 0、13、42、136 mg/m<sup>3</sup> を 6 時間/日、5 日/週で 4 週間吸入ばく露(エアロゾル/蒸気)した結果、血中メトヘモグロビンは 42mg/m<sup>3</sup> ばく露群で雌雄それぞれ 3.6±1.1%および 3.1±1.4%、136mg/m<sup>3</sup> ばく露群で雌雄それぞれ 5.5±2.1%および 3.8±1.34%と用量依存的に増加した。なお、ばく露群での脾臓重量の増加が見られたが用量依存的ではなかった。脾臓での髄外造血およびヘモジリン沈着は 42mg/m<sup>3</sup> ばく露群以上で見られた。なおヘモジリン沈着は他の臓器では見られず、また臓器障害は認められなかった 1)。同実験系での二世代生殖毒性実験では異常は見られなかった 2)。</p> <p>雌雄 B6C3F1 マウス各群 20 匹に 0、1、3、10、30 及び 100mg/kg bw/d の PNA を 5 日/週で 13 週間強制経口投与した結果、30 mg/kg 以上ばく露群で脾臓重量の増加を雌雄で認め、また 30 mg/kg 以上ばく露群でメトヘモグロビンの用量依存的な増加 (30 mg/kg ばく露群；雌雄それぞれ 1.25±0.09 および 0.42±0.04g/dl (事務局注：7.9 及び 2.6%)、100 mg/kg ばく露群；雌雄それぞれ 3.07±0.31 および 1.06±0.11g/dl (事務局注：19.2 及び 6.6%) ) と、ヘマトクリット値および赤血球数の低下が見られた。また雌雄 B6C3F1 マウス各群 70 匹に 0、3、30 及び 100mg/kg bw/d の PNA を 5 日/週で 2 年間強制経口投与した結果、9 か月目及び 15 か月目の 30 mg/kg 以上ばく露群で、メトヘモグロビンの用量依存的な増加 (9 か月目：30 mg/kg ばく露群；雌雄それぞれ 0.58±0.06 および 0.49±0.12g/dl (事務局注：3.7 及び 3.2%)、100 mg/kg ばく露群；雌雄それぞれ 1.49±0.16 および 0.83±0.12g/dl (事務局注：9.6 及び 5.4%) ) とヘマトクリット値および赤血球数の低下が見られた。なお、雄 100 mg/kg で肝血管肉腫が増加したが、肝細胞腺腫と癌種は減少しており、雌では腫瘍増加は見られなかったことから、腫瘍発生のエビデンスについてはまだ曖昧であるとしている 3)。</p> <p>以上より、動物試験の結果から血中メトヘモグロビン濃度の増加を臨界影響とした NOAEL を 3 mg/kg bw/d と判断し、不確実係数等を考慮した 3 mg/m<sup>3</sup> を八時間濃度基準値として提案する。</p>	
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他 ( )	
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	p-ニトロアニリン				
2.	CAS番号	100-01-6				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	444			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2014年度 (平成26年度)	2021年度 (令和3年度)	
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	区分4	
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外	区分外	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	分類できない	分類できない	分類できない	
		呼吸器感受性	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚感受性	区分外	区分外	区分外	
		生殖細胞変異原性	区分外	区分外	区分外	
		発がん性	区分外	区分外	分類できない	
		生殖毒性	区分2	区分2	区分2	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（血液）、区分3（麻酔作用）	区分1（血液）、区分3（麻酔作用）	区分1（血液）、区分3（麻酔作用）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（血液）	区分1（血液）	区分1（血液）	
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	3 mg/m <sup>3</sup> (1996)			
		ACGIH TLV-STEL	-			
		② 産業衛生学会 許容濃度	3 mg/m <sup>3</sup> (1995)			
		産業衛生学会 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	-			
		DFG Peak lim	-			
		④ OSHA TWA	1 ppm (6 mg/m <sup>3</sup> )			
		OSHA STEL	-			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	塩化ベンジル	CASRN	100-44-7
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：設定できない（単位：） 短時間濃度基準値：（単位：） □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Lijinsky W. Chronic bioassay of benzyl chloride in F344 rats and (C57BL/6J x BALB/c)F1 mice. J Natl Cancer Inst. 1986 Jun;76(6):1231-6.</p> <p>2) Roloff, M.V. (1984): Twenty-seven week inhalation toxicity of benzyl chloride vapor to male and female rats and male guinea pigs. OTS0557187.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1は亜慢性・慢性の経口投与試験、文献2は亜慢性の吸入ばく露試験であり、共に信頼性が高いと考えられる。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>Fischer344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、15、30、62、125、250 mg/kg/day を 26 週間（3 日/週）強制経口投与した結果、125 mg/kg/day 以上の群の雌及び 250 mg/kg/day 群の雄の全数が 2 週間以内に、125 mg/kg/day 群の雄の全数が 3 週間以内に死亡し、主な死因は潰瘍を伴った重度の前胃の炎症、心筋壊死、心臓の水腫であった。また、30 mg/kg/day 以上の群の雌で前胃に角質増殖がみられ、62 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、雌で心筋の壊死、前胃で過形成を認めた 1)。</p> <p>雌雄 Fischer344 ラット各群 52 匹に 0、15、30 mg/kg/day を 2 年間（3 日/週）強制経口投与した結果、雌では 15 mg/kg/day 以上の群で甲状腺 C 細胞腺腫及びがんの発生率が用量に依存して増加し、30 mg/kg/day 群で有意であった。この他、30 mg/kg/day 群では雄で前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん、雌で口腔の扁平上皮乳頭腫の発生もみられた。雌雄 B6C3F1 マウス各群 52 匹に 0、50、100 mg/kg/day を 2 年間（3 日/週）強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 群の雌雄で前胃の乳頭腫及びがん、雄で循環器系の血管腫及び血管肉腫の発生率に有意な増加を認め、雌では肺胞－細気管支移行部腺腫及びがんもみられた。さらに、雄では 50 mg/kg/day 群で肝細胞腺腫及びがんの発生率に有意な増加を認めたが、100 mg/kg/day 群での発生率は 50 mg/kg/day 群よりも少なかった 1)。</p> <p>Sprague-Dawley ラット雌雄 30 匹、Ducan-Hartley モルモット雄 30 匹を 1 群とし、0、5、62、148 mg/m<sup>3</sup> を 27 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、148 mg/m<sup>3</sup> 群のラットの雌雄で腎臓重量、雌で脾臓重量の有意な増加を認め、モルモットの雄で腎臓重量の有意な増加、平均赤血球容積の有意な低下を認めた以外には、影響はなかった。この結果から、NOAEL はラット及びモルモットで 62 mg/m<sup>3</sup> であった 2)。</p> <p>以上より、動物実験の結果より最小投与量でがんを含む腫瘍性病変が認められており、また遺伝毒性についてその可能性が疑われる<sup>#1#2)</sup> ことから、八時間濃度基準値は「設定できない」を提案する。</p> <p>#1:平成18年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書,p12および参考1-2 有害性総合評価表。 #2:新エネルギー・産業技術総合開発機構有害性評価書 Ver. 1.0, No.122, ベンジルクロリド</p>		
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	塩化ベンジル				
2.	CAS番号	100-44-7				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	101			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2009年度 (平成21年度)	2018年度 (平成30年度)	
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	-	
		急性毒性（経皮）	分類できない	区分外	-	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	-	
		急性毒性（吸入：蒸気）	区分1	区分1	-	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	-	
		皮膚腐食性／刺激性	区分1A-1C	区分1	-	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	区分1	-	
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない	-	
		皮膚感作性	区分1	分類できない	-	
		生殖細胞変異原性	区分外	区分外	-	
		発がん性	区分2	区分2	区分1B	
		生殖毒性	区分2	分類できない	-	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（呼吸器、神経系）	区分1（呼吸器、神経系）	-	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（神経系、呼吸器）、区分2（心臓、肝臓、甲状腺）	区分1（肝臓、神経系、呼吸器系）、区分2（心臓）	-	
誤えん有害性	分類できない	分類できない	-			
5.	職業ばく露限界値の有無(④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	1 ppm(5.2 mg/m <sup>3</sup> ) (1996)			
		ACGIH TLV-STEL	-			
		② 日本産業衛生学会 許容濃度	設定なし			
		最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	-			
		Peak lim	-			
		④ OSHA TWA	1ppm(5 mg/m <sup>3</sup> )			
OSHA STEL	-					
⑤ NIOSH TWA	-					
NIOSH STEL	C1 ppm(C5 mg/m <sup>3</sup> )					
⑥ UK WEL TWA	-					
UK WEL STEL	-					
⑦ EU IOEL TWA	-					
EU IOEL STEL	-					
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日：2023/11/24→12/8

物質名		N-メチルアニリン	CASRN	100-61-8
詳細調査の要否		<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要		
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：2 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値：設定しない (単位： ) <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) TREON JF, SIGMON HE, WRIGHT H, HEYROTH FF, KITZMILLER KV. The toxic properties of xylidine and monomethylaniline; II The comparative toxicity of xylidine (C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> [CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) and monomethylaniline (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N[H]CH <sub>3</sub> ) inhaled as vapor in air by animals. Arch Ind Hyg Occup Med. 1950 May;1(5):506-24. 2) NIHS Japan (undated) N-Methylaniline – Repeated dose 28-day oral toxicity study (Japanese, English tables). Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides, Shizuoka, Japan, 2291 (115-027), National Institute of Health and Safety of Japan, Tokyo, Japan,		
	コメント	<p>ウサギ、モルモット、ネコに N-メチルアニリンを吸入ばく露した試験で、7.6ppm および 2.4ppm を 130 日間ばく露されたネコで期間中それぞれ 30% 前後および 5% 前後の濃度のメトヘモグロビン血症を認め、26.6、7.6 および 2.4ppm にばく露されたウサギのメトヘモグロビン濃度はそれぞれ 6.3、5.2 および 1.7% であった。なお高濃度ばく露による死亡例では浮腫から間質性肺炎に至る肺の病変、心筋細胞の変性、小葉中心性肝細胞壊死、中程度の腎臓障害がみられた 1)。</p> <p>SD ラット各群 5 匹に 0、5、25 および 125mg/kg bw/d の N-メチルアニリンを 4 週間強制経口投与した結果、雌雄の 125mg/kg bw/d 投与群でチアノーゼが観察され、25 および 125mg/kg bw/d 群で雌雄ともにヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数の低下および網状赤血球率の増加が認められた。雄の 125mg/kg bw/d 投与群及び雌の 25mg/kg bw/d 投与群以上で脾臓の絶対および相対重量の増加、雄の 25mg/kg bw/d 投与群以上で腎臓相対重量の増加が見られた。組織所見では脾臓の充血、脾臓及び骨髄の造血亢進、肝臓の髓外造血等が被験物質投与群で多く観察された。これらの結果から、雌雄ともに病理組織学的に MtHb 血症の代償作用と考えられる変化が認められ、NOEL を 5mg/kg bw/d としている 2)。</p> <p>以上の結果より、動物実験の知見から、髓外造血を臨界影響として、NOAEL を 5mg/kg bw/d と判断し、不確実係数等を考慮した 2mg/m<sup>3</sup>(0.5ppm) を八時間濃度基準値として提案する。</p>		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他 ( )		
その他のコメント				

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	N-メチルアニリン				
2.	CAS番号	100-61-8				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	565			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2014年度 (平成26年度)	2017年度 (平成29年度)	
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	区分4	
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分2	分類できない	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2A-2B	区分2A-2B	分類できない	
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚感作性	分類できない	分類できない	分類できない	
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない	分類できない	
		発がん性	分類できない	分類できない	分類できない	
		生殖毒性	分類できない	分類できない	分類できない	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（血液系、腎臓）、区分2（神経系）、区分3（気道刺激性）	区分1（血液系、腎臓）、区分2（神経系）、区分3（気道刺激性）	区分1（血液系、腎臓）、区分2（神経系）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（血液系）	区分1（血液系）	区分1（血液系、呼吸器、肝臓、腎臓）	
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	0.5 ppm (2.2 mg/m <sup>3</sup> ) (1992)			
		② 産業衛生学会 許容濃度 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK Peak lim	0.5 ppm (2.2 mg/m <sup>3</sup> ) (1987) II (2) (1987)			
		④ OSHA TWA STEL	2 ppm (9 mg/m <sup>3</sup> )			
		⑤ NIOSH TWA STEL	0.5 ppm (2 mg/m <sup>3</sup> )			
		⑥ UK WEL TWA STEL	0.5 ppm (2.2 mg/m <sup>3</sup> )			
		⑦ EU IOEL TWA STEL	-			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/8

物質名	N-イソプロピル-N'-フェニル-p-フェニレンジアミン (別名：IPPD)	CASRN	101-72-4
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：10 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値： (単位： ) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Biodynamics Inc, BD-88-389 (1988b) A sub-chronic (3 month) oral toxicity study with Santoflex IP in the rat via dietary admixture. Cited in OECD SIDS N-ISOPROPYL- N'-PHENYL-PHENYLENEDIAMINE, 11月28日アクセス  <a href="https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=7b63976e-35f2-4170-89cf-a202982098fa">https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=7b63976e-35f2-4170-89cf-a202982098fa</a>.</p> <p>&lt;理由&gt;            国際的な評価書である SIDS に記載の情報であり、混餌投与ではあるがばく露期間が3か月の亜慢性試験であったことから採用した。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>雌雄ラット各群 10 匹に IPPD を 0、180、360、720 ppm (0、15、29、57 mg/kg/d) の用量で 3 か月間、混餌投与した。試験中に死亡例はなく、体重や摂食量に対する投与に関連した影響も認められなかった。また、毒物学的に重大な血液学的および臨床的变化も観察されなかった。高用量 (57 mg/kg/d) の雄と雌の肝臓の相対重量は対照群よりそれぞれ 41%と 52%増加し、肝臓の絶対重量は、それぞれ 35%と 48%増加した。高用量 (57 mg/kg/d) の雌では、腎臓と脾臓の相対重量がそれぞれ 20%と 26%増加した。なお、これらの臓器重量の変化は病理学的変化を伴わなかった 1)。</p> <p>以上より、動物試験の結果から、肝臓の相対重量増加を臨界影響とした NOAEL を 360 ppm (29 mg/kg/d)と判断し、不確実係数等を考慮した八時間濃度基準値 10 mg/m<sup>3</sup>を提案する。</p>		
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	N-イソプロピル-N'-フェニル-p-フェニレンジアミン				
2.	CAS番号	101-72-4				
3.	政令番号	労働安全衛生規則別表第2	177 (R7.4.1施行)			
4.	GHS分類	有害性項目	2008年度 (平成20年度)	2016年度 (平成28年度)	2017年度 (平成29年度)	
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	区分4	
		急性毒性（経皮）	区分外	区分外	区分外	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外	区分外	
		眼に対する重篤な損傷性 ／眼刺激性	区分2B	区分外	区分2B	
		呼吸器感受性	分類できない	分類できない	分類できない	
		皮膚感受性	区分1	区分1A	区分1	
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない	分類できない	
		発がん性	分類できない	分類できない	分類できない	
		生殖毒性	分類できない	分類できない	分類できない	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分2（肝臓、腎臓、血液系）	区分2（肝臓、腎臓、血液系）	区分2（肝臓、腎臓、血液系）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分2（肝臓、血液系）	区分1（肝臓）、区分2（血液系、腎臓）	区分1（肝臓、血液系）、区分2（腎臓）	
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH	TLV-TWA	設定なし		
			TLV-STEL	-		
		② 日本産業衛生学会	許容濃度	設定なし		
			最大許容濃度	-		
		③ DFG	MAK	2 mg/m <sup>3</sup> I (2012)		
			Peak lim	II (2)(2012)		
		④ OSHA	TWA	設定なし		
			STEL	-		
		⑤ NIOSH	TWA	設定なし		
			STEL	-		
		⑥ UK WEL	TWA	設定なし		
			STEL	-		
		⑦ EU IOEL	TWA	設定なし		
			STEL	-		
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	p-フェニレンジアミン	CASRN	106-50-3
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.1 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値：(単位：) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) National Toxicology Program. Bioassay of p-phenylenediamine dihydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979;174:1-107.</p> <p>2) Marzulli FN, Maibach HI. The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. Food Cosmet Toxicol. 1974 Apr;12(2):219-27.</p> <p>3) Jain IS, Jain GC, Kaul RL, Dhir SP. Cataractogenous effect of hair dyes: a clinical and experimental study. Ann Ophthalmol. 1979 Nov;11(11):1681-6.</p> <p>4) Toxicol Laboratories, Limited. (1995): Paraphenylenediamine: 13 week oral (gavage) toxicity study in the rat. Volume I and II. (LRL/44/94). cited in Provisional peer-reviewed toxicity values for p-phenylenediamine (CASRN 106-50-3. Ledbury, England. US EPA (2016)</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1はNCIが実施した発がん性試験で、結果より信頼性は高い。文献2はヒトを対象とした、被検者数の多い試験目づ複数用量での感作性にかかる調査であり有用である。文献3は白内障にかかる疫学知見と、その検証のための動物ばく露試験である。動物ばく露試験は全身吸入ばく露ではないが、ヒトの知見で高頻度に見られていること、動物への皮膚への塗布による長期ばく露と水晶体混濁との関連を重視した。文献4はEPAの評価書で引用されているOECD-TG 準拠の知見である。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>用量設定試験として、雌雄のF344ラットおよびB6C3F1マウス各群5匹にp-フェニレンジアミン二塩酸塩を68ppm-3,160ppmまでの11用量および対照群(0ppm)を7週間投与した結果、1,000ppmばく露群以上で用量依存的な体重増加抑制(10%以上)が認められた1)。</p> <p>雌雄のF344ラットおよびB6C3F1マウス各群50匹(対照群は雌雄各20匹)に0,625および1,250ppmのp-フェニレンジアミン二塩酸塩eを103週間混餌投与した結果、生存率の低下は見られず、雌ラットでは用量依存的な体重増加抑制がわずかに認められ、1,250ppmばく露群では雄ラットと雌のマウスで僅かな体重増加抑制が認められた。白血病または悪性リンパ腫発生までの時間分析を含め、雌雄いずれのラットまたはマウスにおいても、いずれの部位の統計学的検定も、化合物投与と腫瘍発生率との間に有意な正の関連を示さなかった。このバイオアッセイの条件下では、p-フェニレンジアミン二塩酸塩の摂餌投与がFischer 344ラットまたはB6C3F1マウスに対して発がん性を有するという説得力のある証拠はなかった1)。</p> <p>健常男性ボランティア各群98人に対して、Draize試験を実施した。感作導入期(3-5週間)に0.01、0.10、1.00%のp-フェニレンジアミンを上腕外側に塗布し閉塞パッチでの被覆(48-72時間)を10回連続で実施し、2週間の休薬の後、チャレンジ期では導入期の3濃度に対してそれぞれ0.01、1.00、1.00%のp-フェニレンジアミンパッチを適用して評価した結果、それぞれの反応は7.2、11.2、53.4%であり、1%溶液による結果からこの物質が強力な皮膚感作物質である可能性があることを示している2)。</p>		

	<p>大学病院眼科受診患者のうち、1年以上にわたり毛染め剤を使用している男女 200 名（男性 40 人、女性 160 人）、および年齢性別でマッチングした対照群 200 名による横断調査の結果、使用者群では 89%に水晶体の異常がみられ（対照群、23%）、7% に早期の老視が見られ、また皮膚のアレルギー（6.5%）、目のアレルギー（16%）が高頻度に認められた。アルビノラットとアルビノウサギを対象とした動物実験（10 匹/群）のラット 3 群にそれぞれ 5、10、15%の p-フェニレンジアミンを 1 日 1 回点眼（最大 3 ヶ月）、10 匹のラットには頭部と腹部の皮膚に 4%の p-フェニレンジアミンを毎週塗布（1 年間）、5 匹のウサギに p-フェニレンジアミン溶液を毎週結膜下注射（11 ヶ月、総投与量 350mg）では、それぞれ角膜混濁、水晶体混濁および白内障の発生がみられ、長期の局所及び全身ばく露による角膜への有害性が示された 3）。</p> <p>Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、2、4、8、16 mg/kg/d を 13 週間連続強制経口投与した結果、死亡例はなく、一般状態や体重、眼、血液、血液生化学、尿への影響もなかった。16 mg/kg/d にばく露された雄の絶対および相対肝重量は、統計的に有意に 12%増加した。16 mg/kg/d にばく露された雌の絶対肝重量も 12%増加した。8 mg/kg/d にばく露した雌の相対肝重量は有意に 11%増加した。雌では、腎臓の絶対重量および相対重量は、8 mg/kg/d 以上で統計学的に有意に増加した。絶対腎臓重量は 8 mg/kg/d および 16 mg/kg/d でそれぞれ 8%および 16%増加した。相対腎臓重量は 8 mg/kg/d と 16 mg/kg/day でそれぞれ 12%と 14%増加した。さらに、甲状腺の絶対重量および相対重量は、すべてのばく露群の雄ラットで統計的に有意に増加した。しかし、対照群の甲状腺重量は異常に低かったため、甲状腺重量の増加は p-フェニレンジアミンばく露の影響とは考えなかった。雌ラットでは甲状腺重量に変化はなかった。どのばく露群においても、肉眼的または顕微鏡的な病理組織所見の発生率に、投与に関連した増加は見られなかった。高用量ラットの雌雄各 1 匹および対照ラットの雌雄各 1 匹で、骨格筋の最小限の筋変性が観察された。EPA は、雌ラットの相対腎臓重量および相対肝臓重量の 10%以上の増加に基づき、NOAEL は 4 mg/kg/d としている 4）。</p> <p>以上より、動物試験の結果から肝臓・腎臓の相対重量増加を臨界影響とした 4 mg/kg bw/d を NOAEL と判断し、また、ヒトの疫学に基づく感作性や白内障の知見が見られていることも含め、不確実係数を考慮した、0.1 mg/m<sup>3</sup>を八時間濃度基準値として提案する。</p>
その他のコメント	<p>なお、皮膚感作性物質ではあるが、本物質は全身影響の可能性のある事から、すでに感作された労働者については、濃度基準値よりも低い吸入濃度であっても喘息発作等を引き起こす可能性がある点に留意する必要がある。</p>

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	p-フェニレンジアミン			
2.	CAS番号	106-50-3			
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	472		
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2011年度 (平成23年度)	2019年度 (令和元年度)
		急性毒性（経口）	区分3	区分3	区分3
		急性毒性（経皮）	区分外	区分外	分類できない
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない	分類できない
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分5	区分3	区分3
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分2	区分外
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	区分2B	区分2B
		呼吸器感受性	区分1	区分1	区分1
		皮膚感受性	区分1	区分1A	区分1A
		生殖細胞変異原性	区分外	区分外	区分外
		発がん性	区分外	分類できない	分類できない
		生殖毒性	区分外	分類できない	分類できない
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（筋肉、腎臓）	区分1（心臓、筋肉、腎臓）	区分1（心臓、腎臓、筋肉）
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（肝臓、神経系、心臓）、区分2（骨格筋）	区分1（肝臓、神経系、腎臓）、区分2（心臓、筋肉）	区分1（心臓、筋肉）
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない		
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	0.1 mg/m <sup>3</sup> (1996)		
		ACGIH TLV-STEL	-		
		② 産業衛生学会 許容濃度	0.1 mg/m <sup>3</sup> (1997)		
		産業衛生学会 最大許容濃度	-		
		③ DFG MAK	0.1 mg/m <sup>3</sup> I (1992)		
		DFG Peak lim	II (1) (1983)		
		④ OSHA TWA	0.1 mg/m <sup>3</sup>		
		OSHA STEL	-		
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)			
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)			
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>			
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>			
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>			
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>			
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>			

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日：2023/10/20

物質名	2-メチル-2,4-ペンタンジオール（別名：ヘキシレングリコール）		CASRN	107-41-5
詳細調査の要否	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要			
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：120（単位：mg/m <sup>3</sup> ）IFV 短時間濃度基準値：（単位：） <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) Fabreguettes, C. (1999) Hexylene glycol: 13-week study by oral administration (gavage) to rats followed by a four-week treatment-free period. Report from CIT study number 15837 TSR (and addendum) to Elf Atochem SA, France. Cited in OECD (2001). <a href="https://hvpchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=3c2a8190-8500-467c-af27-a636e6636c38">https://hvpchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=3c2a8190-8500-467c-af27-a636e6636c38</a> （検索日：2023年9月25日）。		
	コメント	SD ラット（種、系統および匹数不明）にヘキシレングリコールを0、50、150、450 mg/kg/日で90日間、強制経口投与した。試験はOECD TG408に従い実施された。150 mg/kg/日の雄および450mg/kg/日の雌雄において、肝肥大を伴う肝臓重量の増加が認められた。また、150 mg/kg/日以上雄で腎重量増加および組織病理学的所見（尿細管上皮に好酸性顆粒）が認められた。しかし、染色の結果、雄ラット特異的α2u-グロブリン腎症であることが示唆された。さらに、150 mg/kg/日以上雌雄において、前胃に過形成、過角化症、炎症性細胞浸潤、粘膜および粘膜下層の浮腫が、腺胃に炎症性細胞浸潤、粘膜下の浮腫が認められた1)。 以上より、動物試験の結果から、肝肥大を伴う肝臓重量の増加を臨界影響としたNOAELを50 mg/kg/日と判断し、不確実係数等を考慮した120 mg/m <sup>3</sup> を八時間濃度基準値として提案する。		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他（ ）		
その他のコメント		25℃の飽和蒸気圧における濃度換算値81.1 mg/m <sup>3</sup> と濃度基準値120 mg/m <sup>3</sup> との比が0.67であることから、粒子と蒸気の両方を捕集できる捕集方法が必要である。		

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	2-メチル-2,4-ペンタンジオール（別名：ヘキシレングリコール）			
2.	CAS番号	107-41-5			
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	593		
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2018年度 (平成30年度)	
		急性毒性（経口）	区分外	区分外	
		急性毒性（経皮）	区分外	区分外	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2A	区分2A	
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない	
		皮膚感作性	区分外	区分外	
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない	
		発がん性	分類できない	分類できない	
		生殖毒性	区分外	区分外	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分3（麻酔作用、気道刺激性）	区分3（麻酔作用、気道刺激性）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分外	区分外	
誤えん有害性	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	25 ppm (V) (2017)		
		ACGIH TLV-STEL	50 ppm (V), 10 mg/m <sup>3</sup> (I, H) (2017)		
		② 産業衛生学会 許容濃度	-		
		最大許容濃度	-		
		③ DFG MAK	10 ppm (49 mg/m <sup>3</sup> ) (1997)		
		Peak lim	I (2) (1997)		
		④ OSHA TWA	-		
		STEL	-		
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)			
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)			
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>			
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>			
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>			
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>			
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>			

物質名		2,4,6-トリニトロトルエン	CASRN	118-96-7
詳細調査の要否		<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要		
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.05 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) IFV 短時間濃度基準値：(単位： ) <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) Morton AR, Ranadive MV, Hathaway JA. Biological effects of trinitrotoluene from exposure below the threshold limit value. Am Ind Hyg Assoc J. 1976 Jan;37(1):56-60. 2) Savolainen H, Tenhunen R, Härkönen H. Reticulocyte haem synthesis in occupational exposure to trinitrotoluene. Br J Ind Med. 1985 May;42(5):354-5. 3) Härkönen H, Kärki M, Lahti A, Savolainen H. Early equatorial cataracts in workers exposed to trinitrotoluene. Am J Ophthalmol. 1983 Jun;95(6):807-10.		
	コメント	<p>2,4,6-トリニトロトルエン(TNT) の気中レベルが 0.3~0.8 mg/m<sup>3</sup> の弾薬工場で 5 カ月間従事した作業員 43 名の健康調査をした結果、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)と乳酸脱水素酵素(LDH)が有意に増加したが、ヘモグロビンは有意な低下が見られなかった。異常 LDH (&lt;100 ユニット) の作業員をばく露から外した結果、1~3 週間で正常値に戻った 1)。</p> <p>爆薬製造工場の TNT ばく露労働者 9 名(女性 3 名、男性 6 名、平均年齢 40.4±13.6 歳、平均ばく露期間 14.0±8.7 年)のうち 4 名が包装部門 0.35 mg/m<sup>3</sup> (0.31-0.39)、5 名が合成工程室 0.10 mg/m<sup>3</sup> (0.02-0.19) で働いていた。7-27 年間ばく露の 7 名に視力や視野を妨げない軽度の白内障が見られ、9 名のδ-アミルプリン酸合成酵素とヘム合成酵素活性は 25 名のコントロールに比べ有意に低下していたが貧血は見られなかった 2)。</p> <p>TNT の溶解作業で 0.14~0.58 mg/m<sup>3</sup> の TNT ばく露を受けた労働者 12 名(女性 3 名、男性 9 名、平均年齢 39.5±4.7 歳、平均ばく露期間 6.8 ±4.7 年)のうち 6 名に視力や視野を妨げない両側末梢白内障が認められた 3)。</p> <p>以上のばく露労働者の検査結果から、視力や視野を妨げない軽度の白内障を臨界影響として LOAEL を 0.1 mg/m<sup>3</sup> と判断し、八時間濃度基準値 0.05 mg/m<sup>3</sup> を提案する。</p>		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他 ( )		
その他のコメント		<p>25℃の飽和蒸気圧における濃度換算値 <math>8.02 \times 10^{-6}</math> mg/m<sup>3</sup> と濃度基準値 0.05 mg/m<sup>3</sup> との比が 1.96 であることから、粒子と蒸気の両方を捕集できる捕集方法が必要である。</p> <p>GHS 発がん性区分 1 B であるが、遺伝毒性があるとの知見が十分ではないことから、閾値のある有害性として評価した。なお、発がんについては高濃度ばく露での発生であることから、根拠論文には採用をしなかったが、引き続き、最新の情報を収集・評価する必要がある。</p>		

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	2,4,6-トリニトロトルエン			
2.	CAS番号	118-96-7			
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	399		
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2013年度 (平成25年度)	2020年度 (令和2年度)
		急性毒性（経口）	区分4	区分4	区分4
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない	分類できない
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	区分に該当しない
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類対象外	分類できない
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	分類できない
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分2	区分2
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2A	区分2	区分2
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない	分類できない
		皮膚感作性	区分1	区分1	区分1
		生殖細胞変異原性	区分外	分類できない	区分に該当しない
		発がん性	区分外	分類できない	区分1B
		生殖毒性	区分2	区分2	分類できない
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（血液、肝臓）、区分3（気道刺激性）	区分1（血液系、肝臓）、区分3（気道刺激性）	区分1（血液系）、区分3（気道刺激性）
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（血液、肝臓、眼、心臓、末梢神経系）	区分1（血液系、肝臓、眼、心臓、末梢神経系）	区分1（眼、神経系、心血管系、血液系、造血系、肝臓）
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない		
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	0.1 mg/m <sup>3</sup> (IFV) (2019)		
		② 産業衛生学会 許容濃度 最大許容濃度	-		
		③ DFG MAK Peak lim	-		
		④ OSHA TWA STEL	1.5 mg/m <sup>3</sup>		
		⑤ NIOSH TWA STEL	0.5 mg/m <sup>3</sup>		
		⑥ UK WEL TWA STEL	0.5 mg/m <sup>3</sup>		
		⑦ EU IOEL TWA STEL	-		
		6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)	
② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)					
③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>					
④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>					
⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>					
⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>					
⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>					

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日：2023/11/24→12/8

物質名	N,N-ジメチルアニリン		CASRN	121-69-7
詳細調査の要否	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要			
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：25 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) IFV 短時間濃度基準値：(単位：) <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) Abdo KM, Jokinen MP, Hiles R. Subchronic (13-week) toxicity studies of N,N-dimethylaniline administered to Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. J Toxicol Environ Health. 1990;29(1):77-88.		
	コメント	<p>雌雄の Fischer 344 ラットおよび B6C3F1 マウス各群各 10 匹に N,N-ジメチルアニリン 0, 31.25, 62.5, 125, 250 および 500 mg/kg bw/d を 13 週間 (1 回/日, 5 回連続/週) 強制経口投与した。その結果、臨床所見として運動機能低下が雌雄ラットおよび雌のマウスの 125mg/kg bw/d ばく露群以上、及び雄のマウス全ばく露群で認められた。250mg/kg ばく露群以上の雌雄ラットでチアノーゼが認められた。雌雄ラットの全ばく露群および 125mg/kg bw/d 以上の全マウスで脾腫を認めた。31.25 mg/kg bw/d 以上において、雌雄ラットの脾臓に軽度から中等度の髄外造血やヘモシデリンを用量依存的に認め、また 62.5 mg/kg bw/d 以上の雌ラットで腎臓のヘモシデリン、雌雄ラットの肝臓及び骨髄の過形成が用量依存的に認められた。メトヘモグロビン濃度は測定されていないが、脾臓の変性等は認められないことから、脾臓への影響はメトヘモグロビン形成に伴う赤血球の破壊や血中酸素の低下がその原因と考えられる 1)。</p> <p>以上より、動物試験の結果から髄外造血を臨界影響とした LOAEL を 31.25mg/kg bw/d と判断し、不確実係数等を考慮した 25 mg/m<sup>3</sup> 八時間濃度基準値とすることを提案する。</p> <p>なお、短時間濃度基準値については、それに資する情報が十分ではないことから設定しない。</p>		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他 ( )		
その他のコメント		25℃の飽和蒸気圧における濃度換算値 158.85 mg/m <sup>3</sup> と濃度基準値 25 mg/m <sup>3</sup> との比が 6.35 であることから、粒子と蒸気の両方を捕集できる捕集方法が必要である。		

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	N,N-ジメチルアニリン				
2.	CAS番号	121-69-7				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	285			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2017年度 (平成29年度)		
		急性毒性（経口）	区分4	区分4		
		急性毒性（経皮）	区分4	区分4		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	区分2		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分4	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	区分3	区分外		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2A	区分2A		
		呼吸器感受性	分類できない	分類できない		
		皮膚感受性	分類できない	分類できない		
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない		
		発がん性	区分外	区分2		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（血液系、神経系）、区分3（麻酔作用）	区分1（中枢神経系、血液系）、区分3（麻酔作用）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（血液、脾臓、肝臓）	区分1（血液系）		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	5 ppm (25 mg/m <sup>3</sup> ) (1996)			
		ACGIH TLV-STEL	10 ppm (50 mg/m <sup>3</sup> ) (1996)			
		② 産業衛生学会 許容濃度	5 ppm (25 mg/m <sup>3</sup> ) (1993)			
		最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	5 ppm (25 mg/m <sup>3</sup> ) (1990)			
		Peak lim	II (2) (2001)			
		④ OSHA TWA	5 ppm (25 mg/m <sup>3</sup> )			
OSHA STEL	-					
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日： 2023/8/21

物質名	2-シアノアクリル酸メチル (MCA)		CASRN	137-05-3
詳細調査の要否	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要			
不要の場合	濃度基準値の提案	八時間濃度基準値： 0.2 (単位： ppm ) 短時間濃度基準値： 1 (単位： ppm ) <input type="checkbox"/> 天井値		
	根拠論文等	1) McGee WA, Oglesby FL, Raleigh RL, Fassett DW. The determination of a sensory response to alkyl 2-cyanoacrylate vapor in air. Am Ind Hyg Assoc J. 1968 Nov-Dec;29(6):558-61. 2) Goodman M, Paustenbach D, Sipe K, Malloy CD, Chapman P, Burke ML, Figueroa R, Zhao K, Exuzides KA. Epidemiologic study of pulmonary obstruction in workers occupationally exposed to ethyl and methyl cyanoacrylate. J Toxicol Environ Health A. 2000 Feb 11;59(3):135-63.		
	コメント	<p>男女計 14 名のボランティアに、2-シアノアクリル酸メチル(MCA)を約 1-60 ppm、60 分間ばく露した試験（5 分ごとに濃度測定と自覚症状を調査）で、嗅覚閾値は 1-3 ppm、鼻腔の刺激開始は約 3 ppm、眼刺激は 5 ppm、流涙・鼻汁は 20 ppm 以上の濃度でみられた。50-60 ppm では眼や鼻腔への強い刺激、ばく露後にも遅発性（ばく露後数時間後に発症、約 2 時間継続）の一過性の視覚への影響（眼のかすみ）が 2 名の被験者に認められた 1)。</p> <p>シアノアクリル酸による職業性喘息（閉鎖性肺機能障害）等に係る多数の症例報告に基づき計画された疫学研究として、接着剤製造工場、MCA と 2-シアノアクリル酸エチル(ECA)の双方にばく露した作業員 450 名（平均従事期間 9.4 年、男性 72%、女性 28%）を対象とした 17 年間のコホート研究が実施された。ボトリング・パッケージングに従事する 116 人の個人ばく露測定値（480 分）は幾何平均値 0.05ppm および最大値 0.5ppm、またミキシング・保管作業に従事する 3 人の個人ばく露測定値（15-30 分）は幾何平均値 0.2ppm および最大値 1.5ppm であった。両群を含めたばく露群 126 人と非ばく露群との比較において閉塞性肺機能障害（一秒率 &lt;70%）の発生リスクは認めず、症例対照研究でもばく露と閉塞性肺機能障害および鼻炎・結膜炎との関連は認めなかった 2)。</p> <p>なお MCA、ECA 単独の全身毒性としての知見に乏しいこと、刺激性にかかる知見は両物質の類似性が高いと考えられることから、両物質を同等と見なし評価した。</p> <p>以上より、ヒトの知見から閉塞性肺機能障害を臨界影響とした八時間濃度基準値 0.2 ppm、眼および上気道刺激を臨界影響とした短時間濃度基準値 1.0 ppm を提案する。</p>		
要の場合	その理由	<input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため <input type="checkbox"/> その他 ( )		
その他のコメント		<p>なお、すでに感作された労働者については、濃度基準値よりも低い吸入濃度であっても喘息発作等を引き起こす可能性がある点に留意する必要がある。</p>		

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	2-シアノアクリル酸メチル			
2.	CAS番号	137-05-3			
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	206		
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2015年度 (平成27年度)	2018年度 (平成30年度)
		急性毒性（経口）	区分4	区分外	区分外
		急性毒性（経皮）	区分外	区分外	区分外
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	分類対象外
		急性毒性（吸入：蒸気）	区分2	区分2	区分2
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	分類できない
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分外	分類できない
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B	区分2B	区分2B
		呼吸器感作性	区分1	分類できない	区分1
		皮膚感作性	区分外	分類できない	区分1
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない	分類できない
		発がん性	分類できない	分類できない	分類できない
		生殖毒性	分類できない	分類できない	分類できない
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分3（気道刺激性）	区分3（気道刺激性）	区分3（気道刺激性）
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	分類できない	分類できない	分類できない
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない		
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	0.2 ppm (1 mg/m <sup>3</sup> ) (2018)		
		ACGIH TLV-STEL	1 ppm (5.1 mg/m <sup>3</sup> ) (2018)		
		② 産業衛生学会 許容濃度	-		
		最大許容濃度	-		
		③ DFG MAK	2 ppm (9.2 mg/m <sup>3</sup> ) (1978)		
		Peak lim	I (1) (1978)		
		④ OSHA TWA	-		
		STEL	-		
⑤ NIOSH TWA	-				
STEL	-				
⑥ UK WEL TWA	-				
STEL	0.3 ppm (1.4 mg/m <sup>3</sup> )				
⑦ EU IOEL TWA	-				
STEL	-				
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)			
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)			
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>			
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>			
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>			
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>			
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>			

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	2-アミノエタノール（別名：モノエタノールアミン）	CASRN	141-43-5
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：20（単位：mg/m <sup>3</sup> ）		
	短時間濃度基準値：（単位：） □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター「2-アミノエタノールのラットを用いた経口投与によるがん原性試験（混水試験）報告書。試験番号：0641」（2010）</p> <p>&lt;理由&gt; GLP 機関で、OECD TG 451 に準じた試験であり信頼性は高い。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>雌雄 F344/DuCrIj ラット各群 50 匹に 0、800、2,400 及び 7,200 ppm（重量比 w/w）の 2-アミノエタノール混水経口投与による 104 週間の試験を実施した結果、雄の生存率は対照群と同様であった。雌は 7,200 ppm 群の生存率が対照群よりやや低値であったが、投与に関連した死因の増加は認められず、投与による影響ではないと判断した。一般状態の観察では、尿による外陰部周囲の汚染、褐色尿及び赤色尿が雌の 7,200 ppm 群に認められた。体重増加の抑制が、雌雄の 7,200 ppm 群に認められた。摂餌量の低値が、雌雄の 7,200 ppm 群で全投与期間を通して認められた。また、摂水量の低値が、雄では 7,200 ppm 群で全投与期間を通して、2,400 ppm 群でも多くの週に認められた。雌でも摂水量の低値が 7,200 ppm 群で投与開始から 90 週まで認められ、2,400 ppm 群にも散見された。雌雄とも、投与群に腫瘍の発生増加及び腫瘍に関連した病変の発生増加は認められなかった。腫瘍以外の影響として、腎臓の乳頭壊死の発生増加が雌雄の 2,400 ppm 以上の群に、腎臓の尿路上皮の過形成が雌 7,200 ppm 群に認められた。その他、腎臓への影響を示唆する変化として、尿素窒素の高値と尿潜血の陽性例の増加が雌の 2,400 ppm 以上の群に、腎臓重量の増加が雄は 7,200 ppm 群、雌は 2,400 ppm 以上の群に認められた。雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、2-アミノエタノールのラットに対する発がん性はないと結論した。従って、2-アミノエタノールのラットに対する 2 年間の混水経口投与における無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも腎臓への影響をエンドポイントとして 800 ppm（雄 42、雌 69 mg/kg bw/d）であると考えられた 1）。</p> <p>以上より、動物試験の結果から腎障害を臨界影響とした NOAEL を 800 ppm（雄 42、雌 69 mg/kg bw/d）と判断し、雄の 42 mg/kg を基に不確実係数等を考慮した 20 mg/m<sup>3</sup> を八時間濃度基準値として提案する。なお、短時間濃度基準値はそれに資する情報に乏しいことから提案しない。</p>		
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	2-アミノエタノール				
2.	CAS番号	141-43-5				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	21			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2007年度 (平成19年度)	2014年度 (平成26年度)	
		急性毒性（経口）	区分5	-	区分外	
		急性毒性（経皮）	区分3	-	区分4	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	-	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	-	分類できない	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	-	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分1A	-	区分1A	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	-	区分1	
		呼吸器感受性	区分1	分類できない	分類できない	
		皮膚感受性	区分1	区分1	区分1	
		生殖細胞変異原性	区分外	-	分類できない	
		発がん性	分類できない	-	分類できない	
		生殖毒性	区分2	分類できない	分類できない	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（神経系、肝臓）	-	区分1（中枢神経系、呼吸器、肝臓）、区分3（麻酔作用）	
特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（神経系、精巣、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器）	-	区分1（中枢神経系）、区分2（呼吸器）			
誤えん有害性	分類できない	-	分類できない			
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH	TLV-TWA	3 ppm (8 mg/m <sup>3</sup> ) (1965)		
			TLV-STEL	6 ppm (15 mg/m <sup>3</sup> ) (1976)		
		② 日本産業衛生学会	許容濃度	3 ppm (7.5 mg/m <sup>3</sup> ) (1965 : 提案年)		
			最大許容濃度	-		
		③ DFG	MAK	0.2 ppm(0.51 mg/m <sup>3</sup> )(2015)		
			Peak lim	I (1)(2015)		
		④ OSHA	TWA	3 ppm(6 mg/m <sup>3</sup> )		
			STEL	-		
⑤ NIOSH	TWA	3 ppm(8 mg/m <sup>3</sup> )				
	STEL	6 ppm(15 mg/m <sup>3</sup> )				
⑥ UK WEL	TWA	-				
	STEL					
⑦ EU IOEL	TWA	1(2.5)2006				
	STEL	3(7.6)2006				
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	ジスルホトン	CASRN	298-04-4
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.02 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値：(単位：) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Thyssen JT. 1980. Disulfoton (S 276). The active ingredient of di-syston subacute inhalation study on rats. Wuppertal-Elberfeld, Germany: Bayer AG, Institute of Toxicology. 83-T-80. Bayer Report No. 9065. Mobay ACD Report No. 69361. cited in ATSDR.2022.</p> <p>2) Shiotsuka RN. 1989. Subchronic inhalation toxicity study of technical grade disulfoton (DI-SYSTON) in rats. Study No. 88-141-UA. Report No. 99648. Stilwell, KS: Mobay Corporation, Corporate Toxicology Department. cited in ATSDR 2022 and IPCS INCHEM, <a href="https://incchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr10.htm">https://incchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr10.htm</a>, (参照 2023/12/01) .</p> <p>3) Hayes RH. 1985. Chronic feeding/oncogenicity study of technical disulfoton (Di-Syston) with rats. Study no. 82-271-01. Stilwell, KS: Mobay Chemical Corporation, Corporate Toxicology Department. cited in ATSDR and EPA-IRIS.</p> <p>4) Jones, R.D. and T.F. Hastings (1997): Technical grade Disulfoton: A chronic toxicity feeding study in the Beagle dog. Bayer Corporation, Stillwell, KS. Study Number 94-276-XZ. Report No. 107499. February 5, 1997. MRID No. 44248002. cited in: U.S.EPA (1998): Reregistration Eligibility Decision (RED). Disulfoton and ATSDR.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1) は亜急性、文献2) は亜慢性の吸入ばく露（動物試験）であり、また文献3) 4) は長期ばく露による動物試験である。いずれも研究デザインや結果から信頼性に足る知見と判断した。なお、全文献ともインハウスデータに基づく二次文献によるものである。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>雌雄 Wistar ラット各群 10 匹に 0.1、0.5、3.7 mg/m<sup>3</sup> のジスルホトンを 6 時間/日、5 日/週、3 週間吸入ばく露した結果、3.7 mg/m<sup>3</sup> ばく露群では、雄雌共に 1 週目に筋振戦、痙攣、唾液分泌増加、呼吸困難がみられ、赤血球アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性阻害は雌雄それぞれ 24-28%、27-32% であり、脳 AChE 活性阻害は雌雄それぞれ 48%、58% であった。また 0.5 mg/m<sup>3</sup> ばく露群での脳 AChE 活性阻害は雌 30% であった。また、雌 0.5 mg/m<sup>3</sup> ばく露群で気道の炎症性変化（喉頭、気管）および気腫性変化等を認めた 1)。</p> <p>雌雄 F344 ラット各群 12 匹にジスルホトン（純度 97.8%）0、0.018、0.16、1.4 mg/m<sup>3</sup> を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露（鼻部ばく露）した結果、1.4 mg/m<sup>3</sup> ばく露の雌雄において 14-31% の血清 AChE 活性阻害、22-34% の赤血球 AChE 活性阻害、28-29% の脳 ChE 活性阻害が認められ、また雄では 1.4mg/m<sup>3</sup> ばく露群で鼻甲介の炎症性所見を認めた。一方、他のばく露濃度においては、いずれも臨床症状、死亡率の増加、臨床化学検査、血液検査および尿検査では、有害性影響は認められず、肉眼的な病理検査および臓器重量もまた関連する有害影響を示さなかった 2)。</p> <p>F344 ラット雌雄各 50 匹に雄:0、0.05、0.18、0.75; 雌: 0、0.06、0.21、1.02 mg/kg/d のジスルホトンを 2 年間混餌投与した結果、雌ラットの 0.06mg/kg/d 投与群</p>		

	<p>で赤血球 AChE 活性 24%抑制、0.21mg/kg/d 投与群で赤血球 AChE 活性 57-77%抑制、脳 AChE 活性 53%抑制および視神経の変性が認められた 3)。</p> <p>雌雄ビーグル犬各群 4 匹に雄 0、0.015、0.121、0.321、雌 0、0.013、0.094、0.283 mg/kg/d のジスルホトン を 1 年間混餌投与した結果、雌の 0.094 mg/kg/d 以上の群で脳 AChE 活性の 22%抑制が見られ、またばく露 91 日目に雌の 0.283 mg/kg/d ばく露群で 60%以上の赤血球 AChE 活性阻害がみられた 4)。</p> <p>以上より、ラットの動物試験の結果から、AChE 活性阻害および気道の炎症性所見を臨界影響とした NOAEL を 0.16mg/m<sup>3</sup>と判断し、不確実係数等を考慮した八時間濃度基準値 0.02 mg/m<sup>3</sup>を提案する。</p>
その他のコメント	

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	ジチオリン酸 O,O-ジエチル-S-(2-エチルチオエチル) (別名：ジスルホトン)				
2.	CAS番号	298-04-4				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	265			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2017年度 (平成29年度)		
		急性毒性（経口）	区分1	区分1		
		急性毒性（経皮）	区分1	区分1		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類対象外	分類できない		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分1	区分1		
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分2		
		眼に対する重篤な損傷性 ／眼刺激性	区分外	分類できない		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	区分外	分類できない		
		生殖細胞変異原性	区分外	分類できない		
		発がん性	区分外	分類できない		
		生殖毒性	区分2	区分2		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（神経系）	区分1（神経系）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（神経系）	区分1（神経系、呼吸器）		
		誤えん有害性	分類できない	分類できない		
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH	TLV-TWA	0.05 mg/m <sup>3</sup> (IFV) (2002)		
			TLV-STEL	-		
		② 日本産業衛生学会	許容濃度	設定なし		
			最大許容濃度	-		
		③ DFG	MAK	設定なし		
			Peak lim	-		
		④ OSHA	TWA	設定なし		
			STEL	-		
⑤ NIOSH	TWA	0.1 mg/m <sup>3</sup>				
	STEL	-				
⑥ UK WEL	TWA	設定なし				
	STEL	-				
⑦ EU IOEL	TWA	設定なし				
	STEL	-				
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-1,4,4a,5,8,8a-ヘキサヒドロ- エキノ-1,4-インド-5,8-ジメタノナフタレン（別名：アルドリン）	CASRN	309-00-2
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.001（単位：mg/m <sup>3</sup> ） 短時間濃度基準値：（単位：） □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) FITZHUGH OG, NELSON AA, QUAIFFE ML. CHRONIC ORAL TOXICITY OF ALDRIN AND DIELDRIN IN RATS AND DOGS. Food Cosmet Toxicol. 1964 Nov;2:551-62.</p> <p>2) 農薬評価書, アルドリン及びディルドリン（第2版）, 2013年8月, 食品安全委員会, <a href="https://www.fsc.go.jp/fscisci/evaluationDocument/show/kya20130612246">https://www.fsc.go.jp/fscisci/evaluationDocument/show/kya20130612246</a>.</p> <p>3) National Toxicology Program. Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1978;21:1-184.</p> <p>&lt;理由&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・文献1は慢性ばく露試験であり、被検動物数はやや少ないが6用量で実施されていることや、実験結果の記載内容から信頼性が高いと考えられた。</li> <li>・文献3はNCIによる発がん性試験であり、実験結果の記載からも信頼性は高い。</li> </ul>		
濃度基準値の提案の理由	<p>雌雄 Osborne-Mendel ラット各群 24 匹（雄 12 匹、雌 12 匹）に、0、0.5、2、10、50、100 または 150ppm(0、0.025、0.1、2.5、5、7.5mg/kg/d)のアルドリンを含む飼料を2年間混餌投与した結果、成長に影響を与えなかった。50ppm 以上ばく露群の生存率は低下し、24ヵ月目の生存率は両物質とも50ppm ばく露群で25%、100ppm ばく露群で13-17%、150ppm ばく露群で4%であった。ほぼすべての投与群で肝臓の相対重量が有意に増加し、解剖の結果50ppm ばく露群以上で肝臓の肥大および膀胱の膨張と出血、腎炎の発生率の増加がみられた。腫瘍の発生は肺のリンパ肉腫（lympho-sarcoma）をはじめ複数の臓器にわたり認められ、0.5ppm（0.025 mg/kg/d）群でも多く認められた。すべての投与量のラットで肝臓に塩素系殺虫剤に特異的な組織学的変化が認められ、50ppm 以上のラットでは、この変化は顕著であった1,2)。</p> <p>各群50匹の雌雄 Osborne-Mendel ラットおよび B6C3F1 マウスに0、30 および 60ppm（ラット；0、1.5 および 3.0mg/kg/d、マウス；0、4.5 および 9.0mg/kg/d）のアルドリンを、雄に74週、雌は80週、混餌投与し112週目に解剖した結果、アルドリンはラットおよび雄マウスの死亡率に有意な影響を与えなかったが、雌マウスの死亡率には用量に関連した傾向がみられ、主に60ppm ばく露群の早期死亡が原因であった。平均体重は、試験1年目は対照群と同程度であったが、試験2年目には平均体重が対照群を下回った。雌雄ラット共に甲状腺の濾胞細胞腺腫と癌の複合発生率が増加した。これらの発生率は、対照群と比較した場合、雄雌のいずれにおいても、30ppm ばく露群では有意であったが、60ppm ばく露群では有意ではなかった。副腎の皮質腺腫はアルドリン投与ラットでも、60ppm ばく露群の雌では有意な割合で観察されたが、30ppm ばく露群の雌では観察されなかった。これらの発生率の増加は、対照群と比較した場合には一貫して有意ではなかったため、これらの副腎腫瘍の発生率が実験と関連しているかどうかは疑問である。雄マウスでは、30ppm（1.5 mg/kg/d）投与群以上で肝細胞がんの発生率に用量に関連した有意な増加が認められた3)。</p> <p>以上より、ラットの動物試験の結果から肝障害を臨界影響とした0.025 mg/kg/dをLOAELと判断し、不確実係数等を考慮した0.001mg/m<sup>3</sup>を八時間濃度基準値として提案する。</p>		
その他のコメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GHS 発がん性区分1Bであるが、遺伝毒性があるとの知見が十分ではないことから、閾値のある有害性として評価した。</li> <li>・キー論文2編ともラット混餌投与量がppmで記載されていることから、GHS 政府分類ガイドランスに記載されている方法に基づきmg/kg bw/dに単位換算した。</li> <li>・近年生殖毒性・発生毒性の知見があることから、今後早期に確認・検討が必要である。</li> </ul>		

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-1,4,4a,5,8,8a-ヘキサヒドロ-エキノ-1,4-エンド-5,8-ジメタナフタレン（別名：アルドリン）				
2.	CAS番号	309-00-2				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	512			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2020年度 (令和2年度)		
		急性毒性（経口）	区分2	区分2		
		急性毒性（経皮）	区分2	区分2		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	区分に該当しない		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分1	区分1		
		皮膚腐食性／刺激性	区分3	区分に該当しない		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B [48%乳剤について]	分類できない		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	区分外 [48%乳剤について]	分類できない		
		生殖細胞変異原性	区分2	区分に該当しない		
		発がん性	区分2	区分1B		
		生殖毒性	区分2	区分1B、授乳に対する または授乳を介した影響 に関する追加区分		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（神経系）	区分1（神経系）、区 分3（気道刺激性）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（神経系、肝 臓、腎臓）	区分1（神経系、肝 臓、腎臓）		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	0.05 mg/m <sup>3</sup> (IFV) (2007)			
		② 産業衛 許容濃度	-			
		② 生学会 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK Peak lim	0.25 mg/m <sup>3</sup> I (1966) II (8) (2002)			
		④ OSHA TWA STEL	0.25 mg/m <sup>3</sup> -			
		⑤ NIOSH TWA STEL	0.25 mg/m <sup>3</sup> -			
		⑥ UK WEL TWA STEL	- -			
		⑦ EU IOEL TWA STEL	- -			
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	酢酸 sec-ペンチル 酢酸 n-ペンチル 酢酸イソペンチル 酢酸 2-メチルブチル	CASRN	626-38-0 628-63-7 123-92-2 624-41-9
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：50（単位：ppm） 短時間濃度基準値：100（単位：ppm） □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) von Oettingen WF (1960) The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential dangers. AMA Arch Ind Health 21: 28-65.</p> <p>2) Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. J Ind Hyg Toxicol 1943; 25: 282-285.</p> <p>3) Union Carbide (1994) Developmental study of primary amyl acetate vapor in Fischer 344 rats. Bushy Run Research Center, Report 91U0079 (unpublished report)</p> <p>&lt;理由&gt; 文献 1 および 2 は刺激性の知見であり短時間濃度基準値の設定に有用である。文献 3 は他の異性体（酢酸 n-ペンチルと酢酸イソペンチル）のばく露によるものであるが、酢酸ペンチルの異性体の類似性が近いと考えられることから採用した（その他のコメント欄参照）。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>ヒトでは 5,000 ppm または 10,000 ppm の短時間ばく露であっても、非常に嫌な臭いおよび目と鼻腔に刺激が見られ、2,000 ppm でも非常に不快であった。ヒトに酢酸 n-ペンチル 188 ppm を 1 時間半吸入ばく露すると喉頭の刺激および咳、粘膜の刺激および鼻汁増加が見られた 1)。</p> <p>ウサギ（頭数、系統不明）に 4,890 ppm の酢酸 n-ペンチルを毎日 1 時間、40 日間連日吸入ばく露した結果、二次性貧血、軽度の高血糖、低カルシウム血症、低カリウム血症、血中のリンの上昇を認め、また病理学的には脾髄のうっ血、脾臓の濾胞の肥大、小葉中心血管及び脾柱系全体の硬化、気管支炎、心筋と肝臓の脂肪変性、糸球体のうっ血と腎尿細管の変性が生じた。モルモット（頭数、系統不明）に酢酸 sec-ペンチルをばく露した実験では、2,000 ppm を 810 分間ばく露しても異常な所見は見られなかったが、5,000 ppm では 1 分で眼および鼻の刺激、5 分で流涙、90 分で協調運動障害、300-540 分でナルコーシスを起こした 1)。</p> <p>酢酸ペンチルは、200 ppm で軽度の眼と鼻への影響、重度の喉への刺激を引き起こし、100ppm ではわずかな喉の不快感が認められたが、被験者の大多数が 8 時間ばく露で認容できる酢酸ペンチルの最高濃度は 100 ppm と推定した 2)。</p> <p>妊娠 F344 ラットに 0、500、1,000、1,500 ppm を各群 25 匹ずつ、酢酸ペンチル類（65%の酢酸 n-ペンチルと 35%の酢酸 2-メチルブチル）を 6h/day、妊娠後 6～15 日目に吸入ばく露（蒸気）した結果、1,000 ppm と 1,500 ppm のばく露群では雌胎仔の体重が対照群に比較して有意に低く、骨格異常の増加が見られたが、500 ppm では影響は見られなかった 3)。</p> <p>以上より、動物実験の結果より生殖および生殖毒性を臨界影響とした NOAEL を 500 ppm と判断し、不確実係数等を考慮した 50 ppm を八時間濃度基準値として提案する。また、ヒトの刺激性にかかる知見より 100 ppm を短時間濃度基準値として提案する。</p>		

その他のコメント	<p>・酢酸ペンチル類はすみやかに代謝されてペンチルアルコール類と酢酸になり、異性体間の差はほとんど見られないと考えられる。</p> <p>Mary Ann Liebert, Inc., Publishers. Final Report on the Safety Assessment of Amyl Acetate and Isoamyl Acetate. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY Volume 7, Number 6,1988.</p>
----------	---

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	酢酸sec-ペンチル				
2.	CAS番号	626-38-0				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	184			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2018年度 (平成30年度)		
		急性毒性（経口）	区分外	区分外		
		急性毒性（経皮）	区分外	区分外		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	区分外	区分外		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B	区分2B		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	区分1	区分1		
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない		
		発がん性	分類できない	分類できない		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分2（呼吸器系）、 区分3（麻酔作用）	区分2（呼吸器系）、 区分3（麻酔作用）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（視神経）、区 分2（脾臓、腎臓、肝 臓）	区分1（視神経）、区 分2（脾臓、腎臓、肝 臓）		
	誤えん有害性	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	50 ppm (266 mg/m <sup>3</sup> ) (2000)			
		ACGIH TLV-STEL	100 ppm (532 mg/m <sup>3</sup> ) (2000)			
		② 産業衛 生学会 許容濃度	50 ppm (266.3 mg/m <sup>3</sup> ) (2008)			
		最大許容濃度	100 ppm			
		③ DFG MAK	50 ppm (270 mg/m <sup>3</sup> ) (1996)			
		Peak lim	I (1) (1996)			
		④ OSHA TWA	-			
		STEL	-			
⑤ NIOSH TWA	-					
STEL	-					
⑥ UK WEL TWA	-					
STEL	-					
⑦ EU IOEL TWA	50 ppm (270 mg/m <sup>3</sup> ) (2000)					
STEL	100 ppm (540 mg/m <sup>3</sup> ) (2000)					
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	水酸化カルシウム	CASRN	1305-62-0
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.2 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値：(単位：) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	(有) ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Torén K, Brisman J, Hagberg S, Karlsson G. Improved nasal clearance among pulp-mill workers after the reduction of lime dust. Scand J Work Environ Health. 1996 Apr;22(2):102-7.</p> <p>2) ECHA study report Unnamded 2016, <a href="https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16188/7/6/3">https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16188/7/6/3</a>.</p> <p>3) Cain WS, Jalowayski AA, Schmidt R, Kleinman M, Magruder K, Lee KC, Culver BD. Chemesthetic responses to airborne mineral dusts: boric acid compared to alkaline materials. Int Arch Occup Environ Health. 2008 Jan;81(3):337-45.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1は石灰粉じんのヒトの疫学であり、ばく露濃度と呼吸器の影響を検討している。硫酸法にかかる記述がある事から酸化カルシウムばく露が主体と考えられ、長期ばく露の知見としては有用と考えられる。文献2は水酸化カルシウムの知見である。著者不明であるがOECD-TG412 準拠した試験であり信頼性があると判断した。文献3はヒトの短時間ばく露であり、刺激性にかかる知見として引用した。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>石灰粉じんにはばく露されたパルプ工場（注：硫酸法を使っているパルプ工場では、加熱中に炭酸カルシウムを酸化カルシウムと二酸化炭素に分解する石灰窯がある）の労働者15人と同数の非ばく露群に、質問票、鼻腔ピーク呼気流量、サッカリン試験、鼻腔洗浄、上気道の臨床検査を行った。調査は、パルプ工場が再建された1年後に繰り返された。粉じんレベルは定置式サンプリングと個人サンプリングで測定された。個人サンプリングされた1992年の総粉じんレベルは1.2 mg/m<sup>3</sup>であり、サッカリン試験では、ばく露された労働者の鼻腔通過時間は、対照群の鼻腔通過時間と比較して有意に増加した。1年後、粉じんレベルは0.2 mg/m<sup>3</sup>に減少し、鼻腔通過時間の差は改善した。石灰粉じんにはばく露された労働者は、粘膜繊毛機能に影響が認められた。この影響はおそらく石灰のアルカリ性によるものと考えられた1)。</p> <p>雌雄 Wistar ラット各群5匹に0、0.025、0.050および0.107 mg/Lの水酸化カルシウムを6時間/日、5日/週、14日間（ばく露は10日）吸入ばく露（粉じん、鼻部ばく露）した結果、0.107 mg/Lでわずかな体重増加抑制、食欲の低下およびBAL中のALP、GGT、LDHの増加と軽度の好中球の増加を認めた（これらは物質関連の影響だが毒性影響ではないと考えられた）。ラットの水酸化カルシウムへの亜急性ばく露に対するNOAECは0.107 mg/Lとされた2)。</p> <p>12名のボランティアに、酸化カルシウムのみを2.5 mg/m<sup>3</sup>の濃度で40分間ばく露し、運動中の生理学的パラメーターや刺激性を検討した。酸化カルシウムのみでも、ばく露30分後に軽度の刺激性が認められ、LOAECは2.5 mg/m<sup>3</sup>であった3)。</p> <p>以上より、ヒトの知見から、気道刺激症状を臨界影響としたNOAELを0.2mg/m<sup>3</sup>と判断し、0.2mg/m<sup>3</sup>を八時間濃度基準値として提案する。なお短時間濃度基準値はそれに資する情報に乏しいことから設定しない。</p>		
その他のコメント			

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	水酸化カルシウム			
2.	CAS番号	1305-62-0			
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	317		
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2014年度 (平成26年度)	
		急性毒性（経口）	区分外	区分外	
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない	
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外	
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類対象外	
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない	
		皮膚腐食性／刺激性	区分2	区分2	
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	区分1	
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない	
		皮膚感作性	分類できない	分類できない	
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない	
		発がん性	分類できない	分類できない	
		生殖毒性	分類できない	分類できない	
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（呼吸器系）	区分1（呼吸器）	
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分2（肺）	分類できない	
誤えん有害性	分類できない	分類できない			
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	5 mg/m <sup>3</sup> (1979)		
		ACGIH TLV-STEL	-		
		② 産業衛 生学会 許容濃度	-		
		最大許容濃度	-		
		③ DFG MAK	1 mg/m <sup>3</sup> I (2012)		
		Peak lim	I (2) (2012)		
		④ OSHA TWA	15 mg/m <sup>3</sup> (Total dust)		
		STEL	-		
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	⑤ NIOSH TWA	5 mg/m <sup>3</sup>		
		STEL	-		
		⑥ UK WEL TWA	5 mg/m <sup>3</sup> , 1 mg/m <sup>3</sup> (respirale fraction)		
		STEL	- 4 mg/m <sup>3</sup> (respirale fraction)		
		⑦ EU IOEL TWA	1 mg/m <sup>3</sup> (2017)		
		STEL	4 mg/m <sup>3</sup> (2017)		
		① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)			
② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)					
③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>					
④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>					
⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>					
⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>					
⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>					

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	生石灰（別名：酸化カルシウム）	CASRN	1305-78-8
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.2（単位：mg/m <sup>3</sup> ） 短時間濃度基準値：（単位：） <input type="checkbox"/> 天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) Torén K, Brisman J, Hagberg S, Karlsson G. Improved nasal clearance among pulp-mill workers after the reduction of lime dust. Scand J Work Environ Health. 1996 Apr;22(2):102-7.</p> <p>2) ECHA study report Unnamded 2016, <a href="https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16188/7/6/3">https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16188/7/6/3</a>.</p> <p>3) Cain WS, Jalowayski AA, Schmidt R, Kleinman M, Magruder K, Lee KC, Culver BD. Chemesthetic responses to airborne mineral dusts: boric acid compared to alkaline materials. Int Arch Occup Environ Health. 2008 Jan;81(3):337-45.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献1は石灰粉じんのヒトの疫学であり、ばく露濃度と呼吸器の影響を検討している。硫酸法にかかる記述がある事から酸化カルシウムばく露が主体と考えられ、長期ばく露の知見としては有用と考えられる。文献2は水酸化カルシウムの知見である。著者不明であるがOECD -TG412 準拠した試験であり信頼性があると判断した。文献3はヒトの短時間ばく露であり、刺激性にかかる知見として引用した。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>石灰粉じんにはばく露されたパルプ工場（注：硫酸法を使っているパルプ工場では、加熱中に炭酸カルシウムを酸化カルシウムと二酸化炭素に分解する石灰窯がある）の労働者15人と同数の非ばく露群に、質問票、鼻腔ピーク呼気流量、サッカリン試験、鼻腔洗浄、上気道の臨床検査を行った。調査は、パルプ工場が再建された1年後に繰り返された。粉じんレベルは定置式サンプリングと個人サンプリングで測定された。個人サンプリングされた1992年の総粉じんレベルは1.2 mg/m<sup>3</sup>であり、サッカリン試験では、ばく露された労働者の鼻腔通過時間は、対照群の鼻腔通過時間と比較して有意に増加した。1年後、粉じんレベルは0.2 mg/m<sup>3</sup>に減少し、鼻腔通過時間の差は改善した。石灰粉じんにはばく露された労働者は、粘膜繊毛機能に影響が認められた。この影響はおそらく石灰のアルカリ性によるものと考えられた1)。</p> <p>雌雄 Wistar ラット各群5匹に0、0.025、0.050および0.107 mg/Lの水酸化カルシウムを6時間/日、5日/週、14日間（ばく露は10日）吸入ばく露（粉じん、鼻部ばく露）した結果、0.107 mg/Lでわずかな体重増加抑制、食欲の低下およびBAL中のALP、GGT、LDHの増加と軽度の好中球の増加を認めた（これらは物質関連の影響だが毒性影響ではないと考えられた）。ラットの水酸化カルシウムへの亜急性ばく露に対するNOAECは0.107 mg/Lとされた2)。</p> <p>12名のボランティアに、酸化カルシウムのみを2.5 mg/m<sup>3</sup>の濃度で40分間ばく露し、運動中の生理学的パラメーターや刺激性を検討した。酸化カルシウムのみでも、ばく露30分後に軽度の刺激性が認められ、LOAECは2.5 mg/m<sup>3</sup>であった3)。</p> <p>以上より、ヒトの知見から、気道刺激症状を臨界影響としたNOAELを0.2mg/m<sup>3</sup>と判断し、0.2mg/m<sup>3</sup>を八時間濃度基準値として提案する。なお短時間濃度基準値はそれに資する情報に乏しいことから設定しない。</p>		
その他のコメント			

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	生石灰（別名：酸化カルシウム）				
2.	CAS番号	1305-78-8				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	190			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2016年度 (平成28年度)		
		急性毒性（経口）	区分5	区分外		
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類対象外		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	区分1C	区分2		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1	区分1		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	区分外	分類できない		
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない		
		発がん性	分類できない	分類できない		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（呼吸器系）、 区分2（全身毒性、消化器）	区分1（呼吸器）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（呼吸器系）	区分1（呼吸器）		
誤えん有害性	区分1	分類できない				
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	2 mg/m <sup>3</sup> (1990)			
		ACGIH TLV-STEL	-			
		② 産業衛生学会 許容濃度	-			
		産業衛生学会 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK	1 mg/m <sup>3</sup> I (2013)			
		DFG Peak lim	I (2) (2013)			
		④ OSHA TWA	5 mg/m <sup>3</sup>			
		OSHA STEL	-			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	アルミニウム	CASRN	7429-90-5
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：設定できない（単位： ） 短時間濃度基準値： （単位： ） <input type="checkbox"/> 天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	(有) ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<理由>		
濃度基準値の提案の理由	アルミニウムにかかる有害性の知見は、アルミニウムと他の粉じんととの混合ばく露、またはアルミニウム化合物による知見が殆どであり、アルミニウム単独での疫学研究は乏しく、また動物試験では単回ばく露等による知見はあるが反復ばく露による評価をした知見に乏しい。 以上のことよりアルミニウムとしての濃度基準値は「設定できない」を提案する。		
その他のコメント	次年度以降、一部のアルミニウム化合物の濃度基準値設定が予定されていることより、その際に改めて、各化合物をアルミニウムとして評価する等の方法で検討することが望ましい。		

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	アルミニウム				
2.	CAS番号	7429-90-5				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	37			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2015年度 (平成27年度)		
		急性毒性（経口）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない	分類対象外		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	分類できない	分類できない		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	分類できない	分類できない		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	分類できない	分類できない		
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない		
		発がん性	分類できない	分類できない		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	分類できない	区分1（呼吸器）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（肺）	区分1（呼吸器）		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	1 mg/m <sup>3</sup> (R) (2008)			
		② 産業衛生学会 許容濃度 最大許容濃度	-			
		③ DFG MAK Peak lim	4 mg/m <sup>3</sup> I, 1.5 mg/m <sup>3</sup> R (1997)			
		④ OSHA TWA STEL	15 mg/m <sup>3</sup> (Total dust), 5 mg/m <sup>3</sup> (respirable fraction)			
		⑤ NIOSH TWA STEL	10 mg/m <sup>3</sup> (Total dust), 5 mg/m <sup>3</sup> (respirable fraction)			
		⑥ UK WEL TWA STEL	10 mg/m <sup>3</sup> (inhalable dust), 4 mg/m <sup>3</sup> (respirable dust)			
		⑦ EU IOEL TWA STEL	-			
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 初期調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	アルシン（別名：ヒ化水素）	CASRN	7784-42-1
詳細調査の要否	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要		
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：設定できない（単位： ）		
	短時間濃度基準値：0.1（単位：ppm） <input type="checkbox"/> 天井値		
不要の場合	根拠論文等	1) 環境庁大気保全局企画課監修. IC 産業関連物質の生体影響. 東京：公害対策研究センター 1988: 39-45 2) Henderson Y, Haggard HW: Noxious Gases, and the PRINCIPLES OF RESPIRATION INFLUENCING THEIR ACTION, Second and Revised Edition (1943). American Chemical Society Monograph Series. REINHOLD PUBLISHING CORPORATION: pp241-2. 3) Pakulska D, Czerczak S. Hazardous effects of arsine: a short review. Int J Occup Med Environ Health. 2006;19(1):36-44. 4) Yoshimura Y, Endo Y, Shimoda Y, Yamanaka K, Endo G. Acute arsine poisoning confirmed by speciation analysis of arsenic compounds in the plasma and urine by HPLC-ICP-MS. J Occup Health. 2011;53(1):45-9. 5) Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA. Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. Fundam Appl Toxicol. 1990 May;14(4):776-87.	
	コメント	<p>アルシン中毒は、偶発的に発生したアルシンによるものが大部分であり、非常に強い溶血性を有し、急性中毒の典型症状は、腹痛、血色素尿、黄疸である。初期症状としては頭痛、倦怠感、脱力感、めまい、腹部痙痛、嘔気、嘔吐、4～6時間後に血色素尿、重篤な場合溶血後のヘモグロビンや赤血球が腎に沈着し腎不全を起こし、乏尿、無尿に到る1)。</p> <p>アルシンの急性ばく露の愁訴はばく露後数時間後に徐々に発生する。ヒトへの250ppmの30分ばく露は致命的であり、16-60ppmの30分-1時間ばく露では重篤である。重症化を伴わない吸入ばく露濃度の最大値は1時間で6-30ppmであり、3-10ppmの数時間ばく露でも愁訴が見られることから、連続してばく露する場合の最大許容濃度は1ppmとしている2)。</p> <p>アルシンの低濃度長期間ばく露による影響は急性中毒と概ね同様であり、それ以外の遅発性影響は確認されていない3)。</p> <p>GaAs 半導体リサイクル工場で発生した急性アルシン中毒（アルシン2時間ばく露、推定ばく露レベル約28-39 mg/m<sup>3</sup> (9-12 ppm)）の症例報告では、作業終了3時間後に血尿を自覚し、34時間後に入院した。入院時（ばく露後2日目）所見は、貧血、血尿、腎臓・肝機能障害であり、ばく露後3日目のHb 5.9 g/dl が最低値で、輸血と5日間の透析後に改善を示し、ばく露後68日目に所見は改善した4)。</p> <p>雌 B6C3F1 マウス 5 匹に対して、0.5、2.5、5.0ppm の 6 時間単回ばく露では、2.5 ppm 以上で造血系に影響がみられたが、0.5ppm で造血系に影響は観察されなかった5)。</p>	

		<p>以上から、アルシンの急性毒性である溶血を臨界影響とした短時間濃度基準値を適用することが適当と考え、ヒトの知見および動物の単回吸入ばく露試験の結果より、0.1 ppm を短時間濃度基準値として提案する。なお、八時間濃度基準値については、溶血以外の長期ばく露に関する知見に乏しいこと、および代謝により発生するヒ素（Ⅲ）に遺伝毒性があると考えられることから、「設定できない」を提案する。</p>
要の場合	その理由	<p><input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文の量反応関係が、同じ標的健康影響において大幅に異なり、無毒性量等の検討に際して追加の文献調査が必要であるため</p> <p><input type="checkbox"/> レビュー文献間におけるキー論文のばく露シナリオ・標的健康影響が異なり、今回のエンドポイント設定に際して追加の文献調査が必要であるため</p> <p><input type="checkbox"/> その他（ ）</p>
その他のコメント		<p>・ヒ素化合物の中で溶血はアルシン特有の影響であること、急性中毒予防が重要と判断できることから、短時間濃度基準値の提案とした。</p>

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	アルシン（別名：ヒ化水素）			
2.	CAS番号	7784-42-1			
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	458		
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)		
		急性毒性（経口）	分類できない		
		急性毒性（経皮）	分類できない		
		急性毒性（吸入：ガス）	区分1		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類対象外		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類対象外		
		皮膚腐食性／刺激性	分類できない		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	分類できない		
		呼吸器感受性	分類できない		
		皮膚感受性	分類できない		
		生殖細胞変異原性	分類できない		
		発がん性	区分1A		
		生殖毒性	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（中枢神経系、 血液系、心血管系、呼 吸器、肝臓、腎臓）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（血液系）		
誤えん有害性	分類対象外				
5.	職業ばく露限界 値の有無  (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA TLV-STEL	0.005 ppm (0.01 mg/m <sup>3</sup> ) (2007)		
		② 産業衛 生学会 許容濃度 最大許容濃度	-		
		③ DFG MAK Peak lim	-		
		④ OSHA TWA STEL	0.05 ppm (0.2 mg/m <sup>3</sup> )		
		⑤ NIOSH TWA STEL	-		
		⑥ UK WEL TWA STEL	C 0.002 mg/m <sup>3</sup> (15 min)		
		⑦ EU IOEL TWA STEL	0.05 ppm (0.16 mg/m <sup>3</sup> ) as Se		
		⑦ EU IOEL TWA STEL	-		
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)			
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)			
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>			
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>			
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>			
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>			
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>			

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	塩化ホスホリル	CASRN	10025-87-3
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：0.6 (単位：mg/m <sup>3</sup> ) 短時間濃度基準値：(単位：) □天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) OECD-SIDS Initial Assessment Report For SIAM 19, 2004. Phosphoryl trichloride. 2.2.3 Stability in Water.</p> <p>2) CIIT (1984). Ninety-day inhalation toxicity study of hydrogen chloride gas in B6C3F1 mice, Sprague-Dawley and Fischer-344 rats. ToxiGenics 420-1087.cited in OECD-SIDS Initial Assessment Report For SIAM 19, 2004. Phosphoryl trichloride.</p> <p>3) NIER (National Institute of Environmental Research), Korea. 2008f. Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of Phosphoric acid in rats (Study No. B08008). Tested by Biototech.cited in OECD-SIDS Initial Assessment Report For SIAM 28, 2009. PHOSPHORIC ACID.</p> <p>&lt;理由&gt; 文献 2 は塩化ホスホリルの水解物である塩化水素による亜慢性動物試験であり、内容から信頼性があると判断した。文献 3 は OECD-TG に基づくりん酸の動物ばく露試験であり、実験結果等からも信頼性があると判断した。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>塩化ホスホリル単独ばく露による知見に乏しい。塩化ホスホリルは水と反応してリン酸と塩化水素に加水分解することから、両者の健康影響に基づき評価した。なお 1 モルの塩化ホスホリルは加水分解により 1 モルのりん酸および 3 モルの塩化水素を速やかに生成する (<math>\text{POCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O} = \text{PO}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl}</math>)。なお、pH に対する影響の殆どは塩化水素によるものとしている 1)。</p> <p>B6C3F1 マウス、SD ラットおよび F344 ラット (動物種、系統種ごとに雌雄各群 31 匹) に 0、10、20、50 ppm (0、15、30、75 mg/m<sup>3</sup>) の塩化水素を 6 時間/日、5 日/週で 90 日間全身吸入ばく露した結果、50 ppm ばく露群で雌雄マウスと雄 F344 ラットで有意な体重増加抑制が認められた。血液学、臨床生化学および尿分析での影響は無かった。病理学的検査では SD ラットおよび F344 ラットの全てのばく露群で鼻腔の炎症性変化を認め、病変は鼻腔前方部分で観察され、濃度と時間依存的な変化であった。50 ppm に 90 日間ばく露したマウスでは、口唇炎と周辺組織でのマクロファージの集積が観察された。マウスではすべてのばく露群で鼻組織の上皮内層に好酸球が増えていた。すべての調査結果は最初の接触部分に限定されて、酸の刺激性/腐食性の特徴によるものと考えられる。全身性の毒性の兆候は報告されていないため、全身的な影響はないと推測される 2)。</p> <p>雄 SD ラット各群 13 匹に交配 2 週間前から交配後 2 週間 (42 日) まで、SD 雌ラットに交配 2 週間前から分娩後 4 日目 (40-52 日) まで、リン酸を 0、125、250 および 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した結果、体重、摂餌量、尿検査、血液検査及び生化学検査の部分項目には若干の差異が認められたが、被験物質投与による変化は認められなかった。また、臓器重量においても被験物質投与による差は認められなかった。剖検および病理組織学的検査において自発的な変化が不定期に認められたが、被験物質による病理学的変化は認められなかった。しかし、500 mg/kg 投与群では 2 匹の雌が死亡し、消化管のガス膨張所見が観察され</p>		

	<p>た。また、500 mg/kg 投与群の雄 1 例に粘液便、軟便、鼻汚れの所見が認められた。以上の結果より、250 mg/kg 以下では雌雄ともに被験物質の影響は認められなかったことから、NOAEL はすべての雌雄で 250 mg/kg とした 3)。</p> <p>以上より、吸入試験によるラット及びマウスの動物実験の結果から、塩化ホスホリル（リン酸）の加水分解物のうち有害性が高いと判断される塩化水素について、気道の炎症性所見を臨界影響とした LOAEL を 10ppm (15mg/m<sup>3</sup>) と判断する。なお、塩化ホスホリル（リン酸）の加水分解物であるリン酸の刺激性に関する知見はヒトでは乏しいが動物試験で認められていること、また刺激性を含めたりん酸の有害性は塩化水素のそれを上回らないと考えられることから、臨界影響を同じ上気道の刺激症状として、塩化水素とリン酸の刺激性を同等として塩化ホスホリル（リン酸）に換算した LOAEL は 2.5ppm であり、不確実係数等を考慮した 0.6 mg/m<sup>3</sup> を八時間濃度基準値として提案する。</p>
その他のコメント	

## 報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	塩化ホスホリル				
2.	CAS番号	10025-87-3				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	103			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2014年度 (平成26年度)		
		急性毒性（経口）	区分4	区分2		
		急性毒性（経皮）	分類できない	区分3		
		急性毒性（吸入：ガス）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：蒸気）	区分1	区分1		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない	分類できない		
		皮膚腐食性／刺激性	区分1A-1C	区分1		
		眼に対する重篤な損傷性 ／眼刺激性	区分1	区分1		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	分類できない	分類できない		
		生殖細胞変異原性	分類できない	分類できない		
		発がん性	分類できない	分類できない		
		生殖毒性	分類できない	分類できない		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（中枢神経系、 呼吸器系）	区分1（中枢神経系、 呼吸器系）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（中枢神経系、 呼吸器系、腎臓）	区分1（中枢神経系、 呼吸器系、腎臓）		
誤えん有害性	分類できない	分類できない				
5.	職業ばく露限界値 の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH	TLV-TWA	0.1 ppm (0.63 mg/m <sup>3</sup> ) (1982)		
			TLV-STEL	-		
		② 日本産業 衛生学会	許容濃度	設定なし		
			最大許容濃度	-		
		③ DFG	MAK	0.02 ppm (0.13 mg/m <sup>3</sup> ) (2015)		
			Peak lim	I (1)(2000)		
		④ OSHA	TWA	-		
			STEL	-		
⑤ NIOSH	TWA	0.1 ppm (0.6 mg/m <sup>3</sup> )				
	STEL	0.5 ppm (3 mg/m <sup>3</sup> )				
⑥ UK WEL	TWA	0.2 ppm (1.3 mg/m <sup>3</sup> )				
	STEL	0.6 ppm(3.8 mg/m <sup>3</sup> )				
⑦ EU IOEL	TWA	0.01 ppm (0.064 mg/m <sup>3</sup> ) (2019)				
	STEL	0.02 ppm (0.12 mg/m <sup>3</sup> ) (2019)				
6.	原著論文等の収 集に用いた公的 機関等のレビュー 文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				

# 詳細調査結果評価

専門家会議付議日：2023/12/26

物質名	オゾン	CASRN	10028-15-6
濃度基準値の提案	八時間濃度基準値：(単位：)		
	短時間濃度基準値：0.1 (単位：ppm) <input type="checkbox"/> 天井値		
追加で収集した根拠論文の有無	有 ・ 無		
濃度基準値の設定として採用した根拠論文と、その理由	<p>1) McDonnell WF, Smith MV. Description of acute ozone response as a function of exposure rate and total inhaled dose. J Appl Physiol (1985). 1994 Jun; 76(6): 2776-84.</p> <p>&lt;理由&gt; ヒトの知見は殆どが急性ばく露によるものであるが、労働負荷のある知見があることから、これをキー論文した。</p>		
濃度基準値の提案の理由	<p>若年男性ボランティア 291 人に、トレッドミルによる平均 37 L/min 呼吸量の運動負荷で、0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30 および 0.40 ppm のオゾン を 2 時間 (各濃度につき 64, 40, 89, 21, 23, 53 人) ばく露した結果、1 時間目と 2 時間目の一秒量(FEV1) は、時間依存的・濃度依存的に低下し、0.40 ppm を 2 時間ばく露した結果は、18.9% の低下であった。ただし、1 時間目、2 時間目ともに 0.12 ppm ばく露群において、FEV1 は対照群とほぼ差はなかった。また、若年男性ボランティア 83 人に、37 L/min 呼吸量の運動負荷で、0, 0.08, 0.10 および 0.12 ppm のオゾン を 6.6 時間 (各濃度につき 78, 62, 32, 40 人) ばく露した結果、FEV1 は、時間依存的・濃度依存的に低下し、6.6 時間ばく露後は、0.08 ppm で-7.9%、0.10 ppm で-8.8%、0.12 ppm で-10.8%であった 1)。</p> <p>以上より、ヒト知見の結果より、1 時間ばく露時の FEV1 の低下を臨界影響とした 0.12 ppm を NOAEL と判断し、0.1 ppm を短時間濃度基準値として提案する。</p>		
その他のコメント			

報告書様式（初期調査）

1.	化学物質名	オゾン				
2.	CAS番号	10028-15-6				
3.	政令番号	労働安全衛生法施行令別表第9	116			
4.	GHS分類	有害性項目	2006年度 (平成18年度)	2014年度 (平成26年度)		
		急性毒性（経口）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（経皮）	分類できない	分類できない		
		急性毒性（吸入：ガス）	区分1	区分1		
		急性毒性（吸入：蒸気）	分類対象外	分類対象外		
		急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類対象外	分類対象外		
		皮膚腐食性／刺激性	分類できない	分類できない		
		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2A-2B	区分2A-2B		
		呼吸器感作性	分類できない	分類できない		
		皮膚感作性	分類できない	分類できない		
		生殖細胞変異原性	区分2	区分2		
		発がん性	区分外	区分外		
		生殖毒性	区分2	区分2		
		特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分1（呼吸器系）	区分1（呼吸器系）		
		特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分1（肺、気管支）	区分1（肺、気管支）		
誤えん有害性	分類対象外	分類対象外				
5.	職業ばく露限界値の有無 (④～⑦は参考)	① ACGIH TLV-TWA	Heavy work 0.05 ppm (0.1 mg/m <sup>3</sup> ) Moderate work 0.08 ppm 0.16 mg/m <sup>3</sup> ) Light work 0.10 ppm (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) Heavy, moderate or light workloads (≦ 2 hr. 0.20 ppm (0.4 mg/m <sup>3</sup> ) (1999)			
		② 産業衛生学会	TLV-STEL	-		
		③ DFG	許容濃度	0.1 ppm (0.2 mg/m <sup>3</sup> ) (1963)		
			最大許容濃度	-		
		④ OSHA	MAK	-		
			Peak lim	-		
		⑤ NIOSH	TWA	0.1 ppm (0.2 mg/m <sup>3</sup> )		
			STEL	-		
6.	原著論文等の収集に用いた公的機関等のレビュー文献のリスト	① ACGIH TLV® and BEIs® Based on the Documentation of the threshold Limit Values & Biological Exposure Indices (2022) ACGIH TLV® and BEIs® with 9th edition documentation (2021)				
		② 産業衛生学雑誌 64 (5) 253-285 (2022) 許容濃度等の勧告 (2022年度)				
		③ List of MAK and BAT Values 2022 <a href="https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf">https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2022/Iss2/Doc002/mbwl_2022_eng.pdf</a> The MAK-Collection for Occupational Health and Safety <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418</a>				
		④ OSHA Occupational Chemical Database <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/569">https://www.osha.gov/chemicaldata/569</a>				
		⑤ CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: <a href="https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html">https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0006.html</a>				
		⑥ UK HSE (Health and Safety Executive) EH40/2005 Workplace exposure limits <a href="https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf">https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf</a>				
		⑦ EU COMMISSION DIRECTIVE 2000/39/EC, establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work <a href="https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values">https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/directive-2000-39-ec-indicative-occupational-exposure-limit-values</a>				