

発がん性以外で選定した物質に係る評価値について

これまでは、発がん性をもとに選定した物質のリスク評価をしてきたことから、「リスク評価の手法」における、リスクの判定方法等の、一次評価（スクリーニング）については、発がん性をもとに、

- ① 発がん性の閾値がないとみなされる場合で、がんの過剰発生率が算定できる場合、
 - ② 発がん性の閾値があると見なされる場合、
- に行うこととしている。（①、②以外は二次評価に移行）

しかしながら、今後は、発がん性以外の有害性から選定した物質のリスク評価をおこなうことになるため、評価値の設定について整理が必要となっている。

このため、平成 22 年度の有害性評価書により収集した物質のデータを参考に、発がん性をもとに選定した物質と同様に一次評価値を設定すべきかの検討を行うこととする。

○ 検討事項

以下の事例における、一次評価値の必要性について

- 1 「2 アルファーメチルスチレン」、「8 2-エチルヘキサン酸」のようにACGIHのTLV-TWAがNOAELを考慮して設定されている場合
- 2 「7 N,N-ジメチルアセトアミド」のようにACGIHに記載されている情報や、日本産業衛生学会誌に記載されている情報をもとに、評価値を計算している場合。
- 3 「9 メチレンビス(4,1-フェニレン)=ジイソシアネート(別名 MDI)」のように ACGIH のTLV-TWA、日本産業衛生学会の許容濃度が、類似物質から示されているもの。
- 4 その他の物質において、一次評価値の必要性。
- 5 選定時、発がん性以外の有害性をもとにリスク評価の対象として物質について、その後、IARCで発がん性の見直し等により、発がん性物質とされた物質についての取扱い。

○ 神経毒性から選定

1 2-アミノエタノール

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
3 ppm (8 mg/m ³)、(TWA) 6 ppm (15 mg/m ³)(STEL) 5～6ppm で 24 時間 60 日間イヌに曝露したところ、5 ppm が凡その閾値と考えられる。しかしラットにおいて急速な排泄が認められていることから、上記の値が推奨された。	3 ppm (7.5 mg/m ³) 上述の実験データならびに 12 人の被験者の 50%が感知しえた濃度は 2.6 ppm (95%信頼限界 2～3.3 ppm)。	0.05 ppm ラット、モルモット、イヌを本物質蒸気 5～25ppm に 40-90 日間吸入ばく露した実験で、自発運動の抑制、脱毛、表皮の菲薄化が観察された。 LOAEL = 5 ppm として計算	1.2 ppm (3mg/m ³) ラット雌(10 匹/群)に本物質 0、50、300、500 mg/kg/dayを妊娠 6-15 日目まで強制経口投与した(略) 胎児では、50 mg/kg/day 以上の群で低体重、吸収胚又は胎児死亡、奇形の発生率等が用量依存的に増加した。(略) LOAEL = 50 mg/kg 体重/日として計算

2 アルファ-メチルスチレン

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
10 ppm (TWA) ラットを用いた慢性吸入毒性試験で雌ラット腎乳頭部への石灰沈着を基にした NOAEL は 100 ppm、ヒトで 200 ppm 以上で眼及び上部気道に刺激性を示す。上部気道への刺激性、腎毒性、生殖発生毒性を最小限にする濃度として勧告した	—	0.56 ppm 雌雄の B6C3F ₁ マウスに 0、75、150、300、600、1,000 ppm (0、368、737、1,473、2,946、4,910 mg/m ³)を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入ばく露した試験で、75 ppm 以上で雌雄の群に鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、雌の群に体重増加抑制(略) 最低用量の 75 ppm で鼻部粘液分泌腺の萎縮及び過形成、嗅上皮の萎縮及び化生、体重増加抑制がみられているため NOAEL は求められず、暫定的な LOAEL を 75 ppm (368 mg/m ³)として計算。	130 ppm (参考) 雌雄 SD ラット 10 匹に 1 群とし、0、40、200、1,000 mg/kg/日を交配前 14 日から交配を経て雄は 43 日間、雌は妊娠期間を通じて哺育 3 日目まで強制経口投与した試験で、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率に異常はみられなかった。しかし、1,000 mg/kg/日群において、(有意ではないが)新生児の軽微な低体重がみられ、2 例の雌では哺育 1 日目ですべての新生児死亡が確認された。その死亡が原因で、結果として 1,000 mg/kg/日群としての新生児の 4 日生存率低下がみられた。(略) 1,000 mg/kg/日で体重増加抑制、副腎束状帯の脂肪滴増加がみられた。これらの結果より、生殖毒性としての NOEL を 1,000 mg/kg/日として計算

3 クメン

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
50 ppm マウスにおいて、呼吸抑制が見られた実験によると、ヒトにわずかに、刺激性を与えると予測される 369 mg/m ³ (75 ppm)より低く、急性の神経系変化をもたらす濃度より低いと考えられる。	—	7.5 ppm ラット、各群 21 匹にクメン 0、100、500、1200 ppm (0、492、2,438、5,909 mg/m ³) を 6 時間/日、5 日間/週、13 週間全身ばく露した試験で、500 ppm 以上の群で自発運動量の有意な減少を認めた。100ppm を NOAEL として計算	90 ppm ラット、各群 25 匹に妊娠 6 日から 15 日にクメン 0、100、500、1200 ppm (0、487、2,401、5,958 mg/m ³) を 6 時間/日全身ばく露した試験で、500 ppm 以上の群で摂餌量の有意な減少、1200 ppm 群で口腔周囲の湿潤と痂皮、食餌低下に伴う体重増加率の有意な低下、肝臓相対体重量の有意な増加が母ラットで見られたが、胎児毒性や発達毒性は見られなかった。1200ppm を NOAEL として計算

○ 生殖毒性、神経毒性から選定

4 一酸化二窒素

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
50 ppm (TWA) ヒト生殖、造血および神経系は一酸化二窒素の毒性の影響を最も受けやすいと考えられる。多くのヒト研究において、ばく露濃度が明らかではなく、用量反応関係は簡単に同定できない。しかしながら、疫学的研究と動物研究の間の影響は類似しており、ヒトばく露安全レベルを推測することは可能である。入手できるデータに基づいて、TLV-TWA を 50 ppm と勧告する。このレベルの規制はヒトにおける胎児毒性（自然流産の危険性の増加をきたす）とばく露された職員における精神運動や認識機能の低下、またはその他の健康に対する有害影響の可能性を最小限にできるはずである。	—	—	5ppm ラットに一酸化二窒素を 0、0.025、0.05 および 0.1 %の濃度で妊娠 1-19 日 (24 時間/日) に吸入ばく露した試験で、0.1%群では胎児数の有意な減少、吸収胚および骨格奇形の有意な増加が認められたが、0.025 および 0.05%群では有害影響はみられなかった NOAEL = 500 ppm として計算

5 クロロメタン(別名塩化メチル)

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
50 ppm (TWA) 100 ppm (STEL) クロロメタンの高濃度の吸入により肝腎臓障害を来し、中枢神経抑制と死を引き起こす。500 ppm 以上の濃度での反復吸入実験ではクロロメタンは、生殖毒性と催奇形性を示した。1,000 ppm に 2 年間反復ばく露された雄マウスでは、腎腫瘍が有意に増加した。Repko らによるヒトでの 100-200ppm での反復ばく露では不可逆性の健康障害を来さなかった。	50 ppm 1)MacDonald は、塩化メチルばく露による 8 症例の中毒発生について報告しているが、そのなかには、最大許容濃度 100ppm を通常上回らない状態で罹患した症例もあることが示されている。(2)Dow Chemical Co.は、多数の工場での調査成績から、塩化メチルの時間加重平均値 30ppm ばく露では何ら影響は認められず、100ppm 以下では十分耐えられるが、安全性を考えて、許容濃度を 50ppm とするよう提唱している。(3)塩化メチルの許容濃度については、わが国では 1965 年に 100ppm(210mg/m ³)を設定して今日に至っている。	30 ppm 男性 8 人、女性 9 人のボランティアに 0、20、100、150 ppm を 6 週間、吸入させ、行動、神経、筋電図、臨床等の広範な検査を行った結果、何ら異常は見いだせなかったが、本物質の呼気や血中濃度などには、数倍の個人差が見られた。(略) NOAEL=150 ppm として計算。	19 ppm マウス雌 75 匹を 1 群とし、(0、516、1,032、1,548 mg/m ³)をマウスと交尾させた後に妊娠 6 日目から 18 日目まで吸入(6 時間/日)させた結果、1,032 mg/m ³ 以上の群の胎仔で心臓欠陥(房室弁、腱索、乳頭筋などへの影響)の発生率に用量に依存した増加を認めた。また、1,548 mg/m ³ 群の母マウスで有意な体重増加の抑制を認め、このうち 7 匹が運動失調、振戦、痙攣、接触や音に対する過敏反応などを示して死亡した。 NOAEL 250 ppm (516 mg/m ³) で計算

○ 生殖毒性から選定

6 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(別名 DEHP)

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
TWA:5 mg/m ³ 動物実験や職域でのコホートでは、中枢性、末梢性神経障害が生じると科学的に断言できる情報はない。したがって、ACGIH は、DEHP の職域での TLV-TWA 勧告値でのばく露により、現在の職場ばく露環境では神経毒性ハザードは生じえないと結論した。TLV はラットでの吸入反復ばく露の NOAEL の 1/10 である。	5 mg/m ³ ヒトについての資料は乏しいが、0.7 mg/m ³ 以下のばく露での健康障害は認められておらず、動物実験の結果では、DEHP は低毒性の部類に属すると考えられるので、その許容濃度として、5 mg/m ³ を提案する。	7 ppm food or 3.2 mg/m ³ 雌雄の SD ラットに DEHP 0、5、50、500、5,000 ppm を 13 週間混餌投与した試験で、5,000 ppm 投与群で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシゾームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化が見られている。(生殖器への影響は 500 ppm food でみられる。) NOAEL=500 ppm food (雄:37.6 mg/kg/日、雌:42.2 mg/kg/日)で計算	11.8 mg/m ³ 雌雄の ICR マウスにフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)0、0.01、0.1、0.3 %(0、14、141、425 mg/kg/日相当)を 106 日間(同居前 7 日間及び 98 日間の同居中)混餌投与した実験では、0.1%投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、(略) NOAEL=14 mg/kg 体重/日で計算

7 N,N-ジメチルアセトアミド

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
TWA 10 ppm (36 mg/m³) 動物実験及び労働現場での経験値に基づき、TLV-TWA を Skin の表記付きで勧告。	10 ppm (36 mg/m³) 諸外国が定めてい TWA 10 ppm については、疑問が残るものの、これより小さい値を提案する情報は、今のところ見いだし得ない。	0.15 ppm (0.53 mg/m³) ACGIH に記載されているラット及びイヌでの制御された実験結果を基に、NOAEL として 40ppm を採用し計算。	0.21 ppm (075 mg/m³) ラットに 281ppm、6 時間/日、妊娠第 6 日～15 日まで反復して吸入ばく露させた場合、胎児の発育が阻害されたとの報告(産衛)等から 281ppm を LOAEL として計算。

8 2-エチルヘキサン酸

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
TWA:5 mg/m³ (1999:設定年) Wistar ラットに骨の奇形を引き起こす最低用量は 100mg/kg bw/day であり、これはこの実験の最低用量であったので NOAEL を決定することができない。しかし、Fischer 344 ラットに経口投与した実験では、骨格奇形形成を指標とした NOAEL を 100mg/kg bw/day と決定できた。このことから、ラットにおける胎児の骨格への影響を指標にした NOAEL が 100mg/kg bw/day 前後であることが示唆される。メカニズム解明の研究では、2-エチルヘキサン酸が母動物の肝臓で亜鉛結合蛋白の合成を誘導し、それが胎児の亜鉛欠乏を引き起こすことが示唆された。この亜鉛結合蛋白の誘導は、母動物に一般的な毒性が見られる用量以下で起こり、その閾値は 100mg/kg bw/day 以上であることも示された。 以上より、動物実験における NOAEL を 100mg/kg bw/day と決定する。そして、呼吸による取り込み 100%、労働時間の呼吸量 10m³、不確実係数 100、体重 50kg(女性)を仮定し、TLV-TWA を 5mg/m³ と勧告する。なお、この値は吸引性粒子および蒸気を合わせた総量に適用する。	—	参考:評価レベル = 51 mg/m³ ラットの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 13 週間投与して影響を観察するとともに、その後、影響が回復するかを投与後 28 日間観察した。これらの投与量は、体重と摂取量から計算すると、雄では 0、61、303、917mg/kg bw。(略) 肝臓の肥大を指標とした NOEL 61 mg/kg bw/day(雄)で、 経口投与試験の結果を吸入ばく露に換算	参考:評価レベル = 6 mg/m³ ラット(各群 20～21 匹)に、0、100、300、600mg/kg bw/day の 2-エチルヘキサン酸を妊娠 6 日目から 19 日まで飲用水に混ぜて投与した。(略) 低用量以上の群では、骨格奇形(内反足)、変異(波状肋骨、頭蓋骨骨化低下)が見られ、投与用量に対応して胎児への影響が増加していた。以上の結果から、ラットに母体毒性がない用量で催奇形性が示された LOAEL = 100 mg/kg 体重/日で、経口ばく露のデータを吸入ばく露に換算

○ その他

9 メチレンビス(4,1-フェニレン)=ジイソシアネート(別名 MDI)

ACGIH	日本産業衛生学会	反復投与毒性	生殖・発生毒生
TWA:0.005 ppm(0.051 mg/m³)、(1988:設定年) 現時点では、MDI は特に呼吸器官に対する感作性や呼吸機能低下に対して TDI によって引き起こされる毒性との違いが明確ではない。TDI と毒性が類似していること、さらに MDI のより明らかなばく露データがないことから、MDI の TLV-TWA は TDI の TLV-TWA である 0.005ppm を勧告する。勧告された MDI の TLV は必ずしも感受性の高い労働者に対して感作性やアレルギー反応を防ぐものではなく、できる限り MDI のばく露濃度は勧告された TLV よりも低く保持すべきである。	0.05 mg/m³ (気道感作性物質 第 1 群 (1993:設定年)) MDI は常温常圧での蒸気圧が TDI より低く、TDI を MDI に代替すると見かけ上、刺激症状、喘息発生頻度、呼吸機能影響は小さくなるために使用量が増加しているが、同一ばく露レベルにおける MDI と TDI の健康影響を比較した報告はない。一方、ばく露レベルは不明であるが、高濃度では反応性の強い有機粒子として過敏性肺臓炎を起こすことは明らかであり、また、DNA に影響を与える可能性も示唆されている。以上より、MDI の許容濃度設定にあたり TDI の許容濃度より低い値に設定する根拠はなく、TDI 許容濃度と対応する等モル濃度の勧告が妥当であるとし、0.05mg/m³(吸入性エアロゾル)を勧告した。	評価レベル = 2.0×10^{-3} mg/m³ 雌ラットを用いた MDI(純度 99.5%) 0.23、0.70、2.05 mg/m³の濃度で 1 日 7 時間、週 5 日、24 か月ばく露を行った。その結果、ばく露濃度に有意に関連した肺胞・細気管支上皮の増生、間質の線維症、粒子を貪食したマクロファージの集積の肺病変が認められた。肺胞上皮細胞の増生は高濃度群で発生率が有意に増加し、量—反応関係を示す傾向があり、高濃度群では呼吸機能の低下と関連していた。すべての群の各評価時点で肺相対重量は有意に増加した。各ばく露濃度で肺相対重量の増加が認められたので、LOAEL を 0.23 mg/m³とした。	—