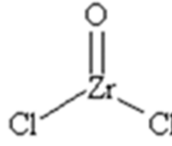


ばく露実態調査対象物質の評価値について
(平成 29 年度第 1 回有害性評価小検討会後の修正)

ばく露実態調査対象物質の評価値について

二塩化酸化ジルコニウム

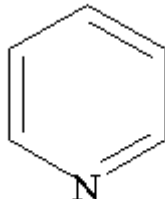
物質名	化学式 構造式	物理化学的性 状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
〈名称、別名、CASNo.〉 名 称：二塩化酸化 ジルコニウム 別 名：オキシ塩化 ジルコニウム CAS 番号：7699-43-6	〈化学式〉 化 学 式：Cl ₂ OZr 構造式 	〈外観、沸点、 融点、蒸気圧〉 外観：白色結晶 又は白色固体 融点：約 60 °C (ZrOCl ₂ ・8H ₂ O、 分解) 密度：1.91 g/cm ³ (ZrOCl ₂ ・8H ₂ O) 溶解性(水)：冷 水に極めてよく 溶 け る >1,000g/L (熱 水、中和により 分解)	〈生産量、輸入量、用途〉 製 造 輸 入 量：13,827 トン (2013) (経産省) 輸入量：19,074 トン (2013) (化工日) 用 途：ジルコニル石鹼(塗 料乾燥剤、各種撥水剤)、レー キ顔料、触媒、紙・パルプ排 水中の微細物の凝集除去と有 色物質の無色透明化による公 害処理用、その他ジルコニウ ム化合物の原料	○発がん性：判断できない 根拠：ヒト、動物とも調査した範囲では報告は得られていない。 ACGIH は、ジルコニウム及びジルコニウム化合物について A4 (ヒト に対する発がん性は判断できない) に分類している。 (各評価区分) IARC：情報なし 産衛学会：情報なし EU CLP：情報なし NTP 13th：情報なし ACGIH：A4 (ヒト発がん性について分類できない物質) (1996)	○生殖毒性：判断できない 根拠：調査した範囲内では、報告は得られていない。 ○神経毒性：判断できない 根拠：調査した範囲では、報告は得られていない。 ○遺伝毒性：あり 根拠： <i>in vitro</i> の試験系では、ネズミチフス菌で S9 の添加の有無 にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかったが、ヒト末梢血白 血球では 10 及び 20 μg/mL で染色体異常及び姉妹染色分体交換の 増加が見られた。 <i>in vivo</i> 試験系では、マウス (Swiss albino、雌 雄) に LD ₅₀ の 1/20、1/6 及び 1/2 (雄：225、750 及び 2,250 mg/kg 体重、雌：220、733 及び 2,200 mg/kg 体重) の二塩化酸化ジルコ ニウム水溶液を単回経口投与した試験で、骨髓細胞の染色体異常 が増加した。
○閾値の有無：なし 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする ○反復投与毒性に関する動物試験データ LOAEL = 6 mg Zr/m ³ 根拠：ネコ (4 匹)、イヌ (8 匹)、モルモット (20 匹)、ウサギ (20 匹) 及びラット (72 匹) (いずれも系統、性別不明) に水に溶かした 塩化ジルコニウム (エアロゾル、平均粒径 0.6 μm) 6mg Zr/m ³ を 6 時 間/日、5 日/週で 60 日吸入ばく露した。塩化ジルコニウムは水と反応 して二塩化酸化ジルコニウムとなっており、それを吸入した動物で は、イヌの 2 カ月でヘモグロビン値及び赤血球数の僅かな低下が見ら れた (3 匹で測定、最大低下量：ヘモグロビン 1.6～3.4 g/100mL、赤 血球 0.5～1.8×10 ⁶ mm ³)。ラット及びモルモットでは呼吸器感染によ ると思われる死亡の増加が認められた (ラット 8/72、モルモット 3/20)。肺の組織検査では軽度のうっ血、浮腫及び出血が認められた。 不確実係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10) 評価レベル = 0.16 mg/m ³ (Cl ₂ OZr・8H ₂ O として) 計算式：6 mg/m ³ (LOAEL) × 1/(8/6) (時間補正) × 1/100=0.045 mg Zr/m ³ Cl ₂ OZr・8H ₂ O に換算：0.045×322.25/91.22= 0.16 mg/m ³			許容濃度等		評価値 (案)
			ACGIH TLV-TWA：5 mg/m ³ (ジルコニウム及びその化合物、Zr として) (1956) TLV-STEL：10 mg/m ³ (ジルコニウム及びその化合物、Zr として) (1976) 根拠：吸入試験では、塩化ジルコニウム 6 mg Zr/m ³ 、2 カ月ばく露 (水中で二塩化酸化ジルコニウ ムに転化) により、ラット、モルモットでは死亡率がやや増加したが、ウサギ、ネコ又はイヌでは 死亡率は増加しなかった。塩化ジルコニウム 3.5 mg Zr/m ³ を 1 年間吸入ばく露した試験では、動 物に悪影響は見られなかった。以上のことから、TLV-TWA 値として 5 mg/m ³ を、TLV-STEL 値として 10 mg/m ³ を勧告する。ラットへのジルコニウム長期投与 (硫酸ジルコニウム (IV)) で発がん率に 影響はなかったことから、ジルコニウム及びジルコニウム化合物の発がん性は A4 (ヒトに対する 発がん性は分類できない) とする。Skin 又は SEN を勧告する十分なデータはない。		○一次評価値 (リスクが十分に低いか否かの指標→行政指導の参考として活 用) 一次評価値 なし (理由) 発がん性を示すとする情報がなく、可能性があり、遺伝 毒性が判断できない場合で、生涯過剰発がん 1×10 ⁻⁴ レベルに相当 するばく露濃度が設定できないため。
			日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：1 mg/m ³ (吸入性画分) (1998) ピークばく露限度カテゴリー I (2002) Sah (1998) (ジルコニウム金属、合金及び水不溶性化合物、水溶性化合物については、MAK は制定さ れていない) NIOSH REL:TWA 5 mg Zr/m ³ 、STEL 10 mg Zr/m ³ (1994) (ジルコニウム化合物、Zr として) OSHA PEL:TWA 5 mg Zr/m ³ 、STEL 10 mg Zr/m ³ (1989) (ジルコニウム化合物、Zr として)		○二次評価値 (健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標) 二次評価値 5 mg/m ³ (Zr として) (理由) ACGIHが勧告している許容濃度を二次評価値とした。

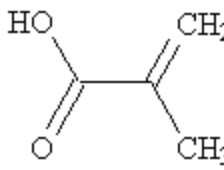
ばく露実態調査対象物質の評価値について

ニッケル（金属及び合金）

物質名	化学式 構造式	物理化学的性状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
〈名称、別名、CASNo.〉 名 称：ニッケル（金属） 別 名：NICKEL CAS 番号：7440-02-0 名称：ニッケル合金 注：この評価書では合金中ニッケル含有率 0.1%以上で、粉じんとして吸入される可能性がある場合、対象としている。	〈化学式〉 化 学 式：Ni	〈外観、沸点、融点等〉 外観：様々な形状をした銀色の金属固体 比重：8.9 沸点：2,730℃ 融点：1,455℃ 溶解性（水）：溶けない	〈生産量、輸入量、用途〉 生産量：46,418 トン（2013） 輸入量：35,238 トン（2013） （いずれも金属ニッケル） 用 途：特殊鋼、鋳鍛鋼品、合金ロール、電熱線、電気通信機器、洋白、メッキ、貨幣等（ニッケル地金の 90%は合金に、そのうちの 2/3 はステンレス鋼に用いられる）	○発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC は金属ニッケルをグループ 2B としている。Wistar ラットへの金属ニッケルの吸入試験及び腹腔内への注入試験で発がん性が確認されている報告がある。 （各評価区分） IARC：金属ニッケル 2B(1990)、※ニッケル化合物 1(2012) 産衛学会：ニッケル製錬粉じん 第 1 群(2011) ※これ以外のニッケル化合物 第 2 群 B(2011) EU CLP：粒径 1mm 未満 2(2008) NTP 13th：金属ニッケル 合理的にヒト発がん性因子であることが予測される ※ニッケル化合物 ヒト発がん性因子であることが知られている ACGIH：金属ニッケル A5 ※不溶性ニッケル、二硫化三ニッケル A1 水溶性ニッケル A4（1998）	○生殖毒性：判断できない 根拠：調査した範囲内では、報告は得られていない。 ○神経毒性：判断できない 根拠：調査した範囲では、報告は得られていない。 ○遺伝毒性：判断できない 根拠：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、金属ニッケル粉末は染色体異常の増加を示さなかったとの報告があるが、判断する十分な情報とはいえない。
○閾値の有無：判断できない 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする ○反復投与毒性に関する動物試験データ LOAEL = 0.1 mg Ni/m³ 根拠：雌雄 Wistar ラット（各群 50 匹）に 0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/m³ 金属ニッケル粉末(MMAD=1.8 μm, GSD=2.4 μm)を 6 時間/日、5 日/週で 103 週吸入ばく露し、130 週間観察したところ、対照群と比較し、雄 0.1 mg Ni/m³ 群で赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットで平均値が 7～8%上昇し、統計学的有意差を認めた。 不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL(10) 評価レベル = 7.5×10 ⁻⁴ mg Ni/m³ 計算式：0.1mg Ni/m³ (LOAEL) ×6/8（時間補正）×1/100= 7.5×10 ⁻⁴ mg Ni/m³				許容濃度等	評価値（案）
				ACGIH TLV-TWA：金属ニッケル 1.5 mg/m³ (2001) ※不溶性ニッケル 0.2 mg/m³ ※水溶性ニッケル 0.1 mg/m³ ※二硫化三ニッケル 0.1 mg/m³ 根拠：上記は、吸引性粒子に対する職業ばく露の許容濃度であり、実験動物で報告された肺がん、鼻腔がんや肺の炎症性変化が生じる可能性を最小限とすることを意図したもの。金属ニッケルは A5（ヒトに対する発がん性があるとは考えにくい物質）、不溶性ニッケルと二硫化三ニッケルは A1（ヒトに対する発がん性が確認された物質）、水溶性ニッケルは A4（データ不足により、ヒトに対する発がん性について評価できない物質）と分類される。Skin、SEN、TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。 日本産業衛生学会：ニッケル 許容濃度 1 mg/m³(1967)、 気道感作性第 2 群、皮膚感作性第 1 群、生殖毒性第 3 群(2014) ※ニッケル化合物（製錬粉じん）評価値(2009) 10 ⁻³ 過剰発がん生涯リスクレベル 10 μgNi/m³ 10 ⁻⁴ 過剰発がん生涯リスクレベル 1 μgNi/m³ 製錬粉じん職場以外での許容濃度(吸入性粒子)(2009) 水溶性ニッケル化合物 0.01 mgNi/m³ 水溶性以外のニッケル化合物 0.1 mgNi/m³ 気道感作性第 2 群、皮膚感作性第 1 群、生殖毒性第 3 群(2014) DFG MAK：設定なし NIOSH REL：0.015 mg Ni/m³	○一次評価値 （リスクが十分に低いかな否かの指標→行政指導の参考として活用） 一次評価値 なし （理由）発がん性を示す可能性があり、遺伝毒性が判断できない場合で、生涯過剰発がん 1×10 ⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。 ○二次評価値 （健康障害防止措置の規制等が必要かな否かの指標） 二次評価値 1-1.5 mg/m³ （理由）ACGIH が勧告している許容濃度を二次評価値とした。日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。

ピリジン

物質名	化学式 構造式	物理化学的性状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
〈名称、別名、CASNo.〉 名 称：ピリジン 別 名：アザベンゼン CAS 番号：110-86-1	〈化学式〉 化 学 式：C ₅ H ₅ N 構造式 	〈外観、沸点、融点、蒸気圧〉 外観：特徴的な臭気のある、無色の液体 沸 点：115℃ 融 点：-42 ℃ 蒸気圧：2.0 kPa（20℃） 比重：0.98（水＝1） 蒸気密度（空気＝1）: 2.73	〈生産量、輸入量、用途〉 製造・輸入量：4,000t（2012） 用 途： 医薬品（スルホンアミド剤、抗ヒスタミン剤）無水金属塩の溶剤及び反応媒介剤、医薬品原料、界面活性剤、加硫促進剤、鎮静剤、アルコールの変性	○ 発がん性 : <u>ヒトに対する発がん性が疑われる判断できない</u> 根拠：IARC は、 <u>発がん性に関するヒトでの明らかなデータはないものの、英国での男性労働者のコホート調査をデータが不十分と指摘しており、雌雄の-B6C3F1 マウス雌雄での肝細胞がん及び肝芽腫、雄の-F344 ラット雄での腎細胞腺腫あるいは腎細胞癌（合計）および雌での単核球性白血病の発生率が有意に増加したことから、sufficient 雄のWistar ラットでの発がん試験の所見についても、limited evidence と判断し、機序からも発がん性が否定できないため Group 2B</u> としている。また、ACGIH でも A3（確認された動物発がん性物質ではあるが、ヒトとの関連性は不明である）に分類している。 （各評価区分） IARC： <u>32B（200017）</u> ACGIH：A3（2004） 産衛学会：情報なし DFG MAK：3B（2009） EU CLP：情報なし NTP RoC12 th ： 情報なし	○ 生殖毒性 ：判断できない 根拠：調査した範囲内で、生殖毒性に関する十分な報告は得られていない。 ○ 神経毒性 ：あり LOAEL= 6 ppm 根拠：ピリジンの蒸気濃度が6～12 ppm（19.4～38.9 mg/m ³ ）の範囲にある化学工場の 7 人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化管トラブルが見られ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退が見られた。 ○ 遺伝毒性 ：なし 根拠：ヒトにおける遺伝毒性に関する情報は得られていない。 <i>in vitro</i> 試験系では微生物の復帰及び前進突然変異試験、ほ乳類細胞の姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験でほとんど陰性を示し、酵母の染色体異常試験は陽性であった。 <i>in vivo</i> 試験系では、マウスの小核試験、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験で陰性、ショウジョウバエの伴性劣勢致死試験では陰性あるいは陽性であった。
○ 閾値の有無 ：あり 根拠：遺伝毒性なし （参考） LOAEL＝15 mg/kg 体重/日 根拠：B6C3F1 マウス（7 週齢、1 群雌雄各 50 匹）にピリジン（純度 99.8%）を雄に 0、250、500、1,000 ppm（0、35、65、110mg/kg/日相当）で 104 週間、雌に 0、125、250、500 ppm（0、15、35、70mg/kg/日相当）で 105 週間経口（飲水）投与した実験で、雄の 250ppm 以上及び雌の 125、1,000ppm 以上で肝細胞腺腫がん、雌雄の 250ppm 以上で肝細胞がん及び肝芽腫の発生率が有意に増加した。		許容濃度等 ACGIH： TLV-TWA：1 ppm（3.1 mg/m ³ ）（設定年 2004） 根拠：ラットの短期間吸入ばく露試験で最低濃度の 5 ppm で嗅上皮の障害が見られた。ラット及びマウスでの反復経口投与の影響が検討された。2 年間の飲水投与試験の最も低い NOEL は、F344 ラットで 7 mg/kg、Wistar ラットで <8 mg/kg、マウスで <15 mg/kg であった。7 mg/kg/日の経口用量は、仕事中の 70 kg の男性が 10 m ³ の空気を呼吸するとして、49 mg/m ³ （15 ppm）の吸入用量に相当する。 これを 5 ppm でのラットの鼻組織の病変が生じたデータと統合すると、TWA として 1 ppm を守れば障害を最小化することが示唆される。経皮 LD ₅₀ はかなり高い（1,000～2,000 mg/kg）が、Skin の標記の基になるデータは十分でない。 日本産業衛生学会： 設定なし DFG MAK： 設定なし。H（2008） NIOSH：TWA 5 ppm（15 mg/m ³ ） UK：Long-term exposure limit 5 ppm（16 mg/m ³ ） Short-term exposure limit 10 ppm（33 mg/m ³ ）			評価値（案） ○ 一次評価値 （リスクが十分に低いか否かの指標→行政指導の参考として活用） 一次評価値 0.04 ppm 根拠：閾値の有無欄の（参考）参照 ○ 二次評価値 （健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標） 二次評価値 1 ppm （理由）米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が <u>勧告している許容濃度を二次評価値とした。発生毒性への影響を予防するために1 ppmを勧告しているため。</u>
○ ヒト反復投与毒性に関するデータ LOAEL= 6 ppm 根拠：神経毒性に同じ					

メタクリル酸					
物質名	化学式 構造式	物理化学的性状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
〈名称、別名、CASNo.〉 名 称：メタクリル酸 別 名：2－メチルプロ ペン酸 CAS 番号：79-41-4	〈化学式〉 化 学 式：C ₄ H ₆ O ₂ 構造式 	〈外観、沸点、融点、 蒸気圧〉 外観:特徴的な臭気 のある、無色の液体 又は無色の結晶 比重（水＝1）：1.02 沸点：159～163 ℃ 融点：16 ℃ 蒸気圧： 130 Pa (25 ℃) 溶解性（水）： 8.9g/100ml (25 ℃)	〈生産量、輸入量、用途〉 製造・輸入量：158,304 トン （2013） 用 途：熱硬化性塗料、接着 剤、ラテックス改質剤、共重 合によるプラスチック改質、 イオン交換樹脂、紙・織物加 工材、皮革処理剤	○ 発がん性 ：ヒトに対する 発がん性は判断できない 根拠：ヒト、動物ともに試験・調査事例の報告がない。 （各評価区分） IARC： 情報なし 産衛学会：情報なし EU CLP：情報なし NTP 13th: 情報なし ACGIH：情報なし	○ 生殖毒性 ：判断できない 根拠：調査した範囲内ではヒトでの調査報告例なし。動物実験に よる検討例も 4 件あるが判断材料に乏しい。 （参考） NOAEL（ 母体毒性 ）＝300 ppm 根拠：SD ラット雌 22 又は 23 匹を一群とし、メタクリル酸 0、50、 100、200、300 ppm を妊娠 6 日から 20 日まで吸入(6 時間/日)さ せた結果、300 ppm 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、着床 や生存胎仔の数、死亡胚や吸収胚の発生率、胎仔の体重に影響は なく、奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった。 不確実性係数 UF=10 根拠：種差（10） 評価レベル＝22.5 ppm(79.2 mg/m ³) 計算式：300 ppm×6/8（労働時間補正）×1/10(UF)=22.5 ppm ○ 神経毒性 ：判断できない 根拠：ヒトでの報告事例が 1 件あるが、「他の化学物質との複合 ばく露の可能性が除外できない」とされている。この他は動物試 験の報告もない。 ○ 遺伝毒性 ：判断できない 根拠： <i>in vitro</i> 試験系において、細菌の遺伝子突然変異試験で陰 性、DNA 付加体形成試験で陽性と報告されているが、 <i>in vivo</i> 試 験データは、調査した範囲で報告がなく、判断できない。
○ 閾値の有無 ：判断できない 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする ○ 反復投与毒性に関する動物試験データ NOAEL – <u>LOAEL</u> =20 ppm(70 mg/m ³) 根拠： F344/N ラット（雌雄各 10 匹/群）、SD ラット（雌雄各 10 匹/群）にメタク リル酸（純度 99%以上）0、20、100、300 ppm(0、70.4、352、1,056mg/m ³) を 6 時間/日、5 日/週、90 日間吸入ばく露した試験において、最小用量と した 20 ppm 以上のばく露群で雌雄ともに、鼻腔上皮の変性が見られた。 不確実係数 UF = 10 根拠：LOAEL→NOAEL(10) 種差に関しては、マウスなどの齧歯類は鼻粘膜 刺激に対してヒトよりも感受性が高く、不確実性係数は 1 を採用すること が妥当と考える。 評価レベル = 1.5 ppm(5.3 mg/m ³) 計算式：20 ppm (NOAEL)×6/8（労働時間補正）×1/10=1.5 ppm			許容濃度等		評価値（案）
			ACGIH TWA： 20 ppm(70 mg/m ³) (2005) 根拠：限定的な動物及びヒトのデータを基に、眼及び皮膚に刺激性変化が生じる可能性を最小限 にすることを意図したもの。メタクリル酸の刺激性は、類似物質であるアクリル酸のそれよりも 小さいと考えられることから設定に際しては、アクリル酸の閾限度値（TLV-TWA 2ppm）との類似 性も考慮されている。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する十分なデータはない。 日本産業衛生学会： 2 ppm(7 mg/m ³) (2012) 根拠：マウス、ラットの慢性吸入ばく露試験から得られた LOAEL 20 ppm から、NOAEL 変換への 不確実係数 10、種差は齧歯類はヒトより感受性が高いことから不確実係数 1 を採用することが 妥当と考えられ、以上を基に計算すると 20 ppm×1/10×1＝2 ppm DFG MAK：5 ppm(18 mg/m ³)、妊娠リスクグループ C(2005) NIOSH REL:TWA 20 ppm(70 mg/m ³) (2014)	○ 一次評価値 （リスクが十分に低いか否かの指標→行政指導の参考として活用） 一次評価値 なし （理由） 発がん性を示すとする情報がなく、遺伝毒性が判断でき ない場合で、発がん性を示す可能性があり、遺伝毒性が判断でき ない場合で、 生涯過剰発がん 1×10 ⁻⁴ レベルに相当するばく露濃 度が設定できないため。 ○ 二次評価値 （健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標） 二次評価値 2 ppm （理由）日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値 とした。	