

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

酸化チタン（ナノ粒子）

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：酸化チタン （ナノ粒子）</p> <p>別名：酸化チタン （ナノ粒子）</p> <p>CAS 番号：酸化チタン： 13463-67-7</p> <p>ルチル型： 1317-80-2</p> <p>アナターゼ 型：1317-70-0</p>	<p>化学式 化学式：TiO₂</p> <p>構造式</p>	<p>外観、沸点、融点、 蒸気圧 外観：無色～白色の結 晶性粉末</p> <p>沸点：2500～3000</p> <p>融点：1855</p> <p>密度：3.9～4.3 g/cm³</p> <p>溶解性（水）：溶けな い</p>	<p>生産量、輸入量、 用途 生産量：（ナノ酸化 チタン（ルチル型、 アナターゼ型合計） 13,490 トン（2010 年）</p> <p>用途：（ルチル型） 化粧品、塗料、トナ ー外添剤、ゴム充填 剤、反射防止膜 （アナターゼ型）光 触媒、工業用触媒担 体塗料</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>IARC で 2B と分類している。（ナノ粒子に限らない） 根拠：疫学的研究：不十分な証拠（1 報告でわずかに肺がん発症が 増加、2 報告では、有意な発症を認めない） 動物試験：十分な証拠 メカニズム：二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍をひきおこす かもしれない。 以上より、疫学的研究にて不十分な証拠、動物試験では十分な証拠 であること、腫瘍発生の機序としての証拠は強くはないことから、 Group 2B と判断した。</p> <p>（各評価区分） IARC：2B（ヒトに対する発がんの可能性がある）（2010） 産衛学会：設定なし（産衛 2013） EU Annex VI：設定なし（CLP 2008） NTP 12th：設定なし（NTP 2011） ACGIH：A4（ヒト発がん性について分類できない物質）（1996） DFG MAK：発がん性区分 3A（inhalable fraction: except for ultrafine particles）（DFG 2010）</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：生理的ばく露とは異なる手法や投与量で行われている方法が ほとんどであるので、必ずしも信頼できる評価レベルとはいえない ことから、生殖毒性については、判断できないとした。</p> <p>神経毒性：判断できない</p> <p>根拠：二酸化チタンナノ粒子 2.5、5、10 mg/kg/日 を CD-1 マウス の鼻腔に、90 日間連続投与（ばく露量が明瞭に記載されていない が、おそらくこの量と思われる）し、脳障害を検討したところ、 二酸化チタンナノ粒子は脳内に蓄積し、脳内のグリア細胞の増殖亢 進や壊死領域を認めたこと、海馬細胞のアポトーシスを認めた（Ze et al. 2014）。また、同著者の同じ実験デザインの論文により、マ ウスの脳で、酸化ストレスの亢進と神経膠細胞の増殖亢進や出血 巣を認めた（Ze et al. 2013）。これらの論文は、過剰投与してい ることが考えられること、また論文の内容に関して、問題点も指摘 されていることから判断できない。</p> <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：複数の in vitro の小核試験、in vivo の小核試験および遺 伝子欠失試験で陽性を認めるので、遺伝毒性ありと考える。但し、 TiO₂ のように難溶解性の粒子における遺伝毒性は、核に対する直 接作用よりは、フリーラジカルが引き起こす間接的（2 次的）遺伝 毒性が関与する。</p>
<p>閾値の有無：あり</p>		<p>許容濃度等</p>			<p>評価値（案）</p>
<p>根拠：遺伝毒性試験で in vitro および in vivo で陽 性反応が得られているが、2 次的な遺伝毒性と考えら れること、および肺内保持量が overload を超えてお り、閾値をもって肺腫瘍発生率が増加することから閾 値ありと考えた。</p> <p>発がん性試験に関する動物試験データ</p> <p>LOAEL = 10.4 mg/m³</p> <p>根拠：Wistar ラットに二酸化チタンナノ粒子（21 nm） を乾式分散により、18 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間 全身吸入ばく露（平均：10.4 mg/m³）し、腫瘍発生ラ ット数は 19/100 であり、非ばく露群（1/217）より有 意に高かった。二酸化チタンのクリアランスに関する データはないが、おそらく過負荷の状態であり、腫瘍 形成には、粒子の過負荷が関与すると考える。しかし、 唯一の長期吸入ばく露試験であるので、LOAEL として 採用した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000、根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 0.023 mg/m³ 計算式：10.4 mg/m³ × 18/8(時間補正) × 1/1,000(UF) = <u>0.023mg/m³</u></p>		<p>ACGIH TLV-TWA：10 mg/m³（二酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子に限らない。）（1992）</p> <p>根拠：ラットに二酸化チタン粉末を 0、10、50、250 mg/m³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m³ 投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めた。なお 10mg/m³ の投与群では肺の既存の構築は保たれて おり、線維化の進行や不可逆的な病変も認められない。疫学的調査では、二酸化チタンのばく露と呼吸器疾患と の間には関連性がなかったと報告されている。さらに二酸化チタンへの職業ばく露が肺の線維化、発がん、もし くは他の健康影響との関連を示す確実な証拠は無い。以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m³ を勧告する。 二酸化チタンの発がん性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに 二酸化チタンを A4 に分類する。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。</p> <p>日本産業衛生学会 0.3 mg/m³（二酸化チタンナノ粒子）（2013）</p> <p>根拠：二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動物ばく露試験では、10 mg/m³ の長期吸入ばく露によ り、ラットでは肺腫瘍の発生が増加したがマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは overload により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものであると考えられるので、採用しない。 Bermudez らの亜慢性試験（13 週間）において、2 mg/m³ のばく露濃度は、overload ではないこと、肺にほとん ど影響もないことから NOAEL と考えた。ILSI Workshop report に基づいて種差の不確実係数を 3 としたこと、 さらにばく露期間が短いことによる不確実係数を 2 とすると、ヒトに影響を及ぼさないばく露濃度は、0.33 mg/m³ と推定される。 以上の疫学的研究や動物ばく露研究から、総合的に判断して、二酸化チタンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m³ と設定する。</p> <p>NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度（PL:時限）：0.6 mg/m³ NIOSH：Recommended Exposure Limit (REL): 0.3 mg/m³ EC：Derived No Effect Level (DNEL)：0.017 mg/m³</p>			<p>一次評価値</p> <p>（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 0.023mg/m³</p> <p>（理由）閾値のある発がん性の場合で、発がん性に関する動物試験 により導き出された最小毒性量（LOAEL）から不確実係数を考慮し て算定した評価レベル</p> <p>二次評価値</p> <p>（健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標）</p> <p>二次評価値 0.3 mg/m³</p> <p>（理由）日本産業衛生学会が疫学的研究や動物曝露研究から、総合 的に判断して、許容濃度として 0.3mg/m³ を勧告している。</p>

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

塩化アリル

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：塩化アリル</p> <p>別名：アリルクロリド、3-クロロ-1-プロペン、3-クロロプロペン、クロロアリレン、3-クロロプロピレン</p> <p>CAS 番号：107-05-1</p>	<p>化学式 化学式：CH₂=CHCH₂Cl</p> <p>構造式</p> 	<p>外観、沸点、融点、蒸気圧 外観：刺激臭のある無色の液体。</p> <p>沸点：45</p> <p>蒸気密度（空気 = 1）：2.6</p> <p>融点：-135</p> <p>比重（水 = 1）：0.94</p> <p>蒸気圧：39.3 kPa（20）</p>	<p>生産量、輸入量、用途 製造・輸入量：6万トン</p> <p>用途：エピクロロヒドリン、アリルエーテル、アリルアミン、ジアリルフタレートなどのアリル誘導体化合物、除草剤、殺虫剤などの農薬原料、鎮静剤、麻酔剤などの医薬原料、香料原料、その他有機合成原料</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：発がん性分類：IARC：Group 3、EU CLP：Carc. Cat. 2、ACGIH：A3、DFG：3B</p> <p>塩化アリルの投与によって、F344/DuCrj（Fischer）ラットでは、雄の膀胱に移行上皮がんの発生増加が認められ（100 ppm）、がん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。また、甲状腺の濾胞状腺腫の発生増加も認められた（100 ppm）。雌には、腫瘍の発生増加は認められなかった。Crj：BDF1 マウスでは、雌（50 ppm）雄（100 ppm）ともハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、がん原性を示唆する証拠であると考えられた。</p> <p>（各評価区分） IARC：Group 3（1987：設定年） 産衛学会：設定なし EU CLP：Carc. Cat. 2 NTP 12th：設定なし ACGIH：A3（1996：設定年） DFG：3B（1978：設定年）</p>	<p>生殖毒性：判断できない 根拠：300 ppm の吸入ばく露で胎児の化骨遅延（ラット）及び吸収胚の増加（ウサギ）がみられたが、母動物に対する毒性影響に起因するもので塩化アリルの直接的影響ではないとされており、他の試験報告からも塩化アリルの生殖毒性の有無は判断できない。その他、調査した範囲では生殖毒性が明確にあるとする情報はない。</p> <p>神経毒性：あり 根拠：アリルスルホン酸ナトリウム製造工場における塩化アリルへの慢性ばく露で、慢性多発神経障害が認められた。</p> <p>遺伝毒性：あり 根拠：ネズミチフス菌、大腸菌、UDS 試験で陽性、CHL 染色体異常試験で強い陽性、in vivo の優性致死試験でも陽性を示したことから、「変異原性あり」と判断する。 塩化アリルは労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果、変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>
許容濃度等				評価値（案）	
<p>閾値の有無：なし 根拠：ネズミチフス菌、大腸菌、UDS 試験で陽性、CHL 染色体異常試験で強い陽性、in vivo の優性致死試験でも陽性を示したことから、「変異原性あり」と考えられるため。</p> <p>生涯過剰発がん 1×10⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度 厚生労働省は「化学物質による労働者の健康障害防止措置に係る検討会」の資料で、塩化アリルの「がん原性試験から算定した評価参考値（作業環境測定の指針値）について」で、塩化アリルのラットでの吸入ばく露発がん性試験の結果における雄の膀胱の良性、悪性腫瘍の合計（移行上皮癌、移行上皮乳頭腫）をエンドポイントとして、閾値のない評価での生涯過剰発がん 1×10⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度を 0.056 ppm と算定している。</p> <p>反復投与毒性に関する動物試験データ NOAEL = 100 ppm 根拠：F344 ラット（1 群雌雄各 25 匹）に塩化アリルを 0、50、100、250 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、90 日間吸入ばく露した試験で、雌雄ラットの 100、250 ppm に腎臓の皮質尿管上皮細胞の細胞質の顆粒（物質）の軽度の増加及びエオシン染色性の増加、尿管の障害がみられ、250 ppm では尿管の壊死がみられた。著者は 100 ppm でみられた変化は生理的適応反応の範囲とみなし、ラットの NOAEL を 100 ppm としている。 不確実性係数 UF = 10、根拠：種差（10） 評価レベル = 7.5 ppm（23 mg/m³） 計算式：100 ppm × 6/8 × 1/10 = 7.5 ppm</p>		<p>ACGIH TWA 1 ppm（3 mg/m³）（1963：設定年）、STEL 2 ppm（6 mg/m³）（1976：設定年）、Skin（経皮吸収に注意）（2010 の Notice of intended change に記載されている） 根拠：労働環境でのばく露から推奨されている。この値は、動物への吸入ばく露実験（3-8 ppm）において、肝毒性と腎毒性が認められていることによる。STEL はまた、肺と眼への刺激を最小限とする。</p> <p>日本産業衛生学会 設定なし 根拠：-</p> <p>DFG MAK：MAK 値は設定できない、H（経皮吸収の危険性） NIOSH：TWA 1 ppm（3 mg/m³）、ST 2 ppm（6 mg/m³） OSHA：TWA 1 ppm（3 mg/m³）</p>		<p>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 0.056 ppm （発がん性を考慮した場合で閾値のない場合において、ユニットリスクを用いたがんの過剰発生率（1×10⁻⁴ レベル）に相当する濃度）</p> <p>（参考）動物試験より導き出された無毒性量（NOAEL）から不確実係数を考慮して算定した評価レベルについて二次評価値の十分の一以上である。</p> <p>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）は塩化アリルによる肝毒性及び腎毒性の予防のため 1ppm を勧告している。</p>	

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

クロロホルム

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：クロロホルム</p> <p>別名：トリクロロメタン、Methane trichloride、Formyl trichloride</p> <p>CAS 番号：67-66-3</p>	<p>化学式 化学式：CHCl₃</p> <p>構造式</p> 	<p>外観、沸点、融点、蒸気圧 外観：特徴的な臭気のある、揮発性、無色の液体。</p> <p>沸点：62</p> <p>蒸気圧：21.2 kPa(20)</p> <p>融点：-64</p> <p>比重(水=1)：1.48</p> <p>蒸気密度(空気=1)：4.12</p>	<p>生産量、輸入量、用途 製造・輸入数量：48,782 t (2012 年度)</p> <p>用途：フッ素系冷媒、フッ素樹脂の製造、溶剤(ゴム、グッタペルカ、鉱油、ロウ、アルカロイド、酢酸、メチルセルロース、ニトロセルロース)、有機合成、アニリンの検出、血液防腐用、医薬反応溶媒、農薬反応溶媒、試薬</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC (1999) ではグループ 2B に分類している。クロロホルムの発がん性に関するヒトでの信頼できるデータはみあたらないが、動物実験では、マウス、ラットでの腎尿細管の腫瘍や、肝細胞腫瘍が認められており、実験動物ではクロロホルムの発がん性を示す多くの証拠が得られている。</p> <p>(各評価区分) IARC：2B(ヒトに対する発がんの可能性がある)(IARC 1999) 産衛学会：2B(ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる)(2005) ACGIH：A3(動物発がん性が確認され、ヒトとの関連が不明な物質)(1996) DFG：4(MAK 2002) EU CLP：2(EU CLP) NTP RoC13th：R(ヒト発がん物質であると合理的に予測される)(NTP 2011)</p>	<p>生殖毒性：あり 根拠：妊娠 6~15 日目の Wistar ラットに、クロロホルム 0、3、10、30、100、300ppm を 7 時間/日吸入ばく露した試験(Baeder et al. 1988, Baeder et al. 1991)では、母体の体重増加の抑制が 10ppm で認められた。胎児では、30ppm から体重と頭腎長の減少が認められた。</p> <p>神経毒性：あり 根拠：中枢神経の機能低下が急性吸入毒性のおもな症状であり、430ppm に 4 時間吸入ばく露したラットで明らかな(significant)半麻酔状態が認められた。また、マウスでの経口投与では、主要な変化として、運動失調、鎮静及び麻酔等の急性の神経症状がみられた。</p> <p>遺伝毒性：なし 根拠：マウスでの腹腔内投与による骨髓細胞の小核試験では陰性、ラットでの腹腔内及び経口投与による骨髓細胞の染色体異常試験では陽性であった。Salmonella typhimurium や Escherichia coli を用いた変異原性試験では、ほとんどが陰性であった。総合して、遺伝毒性なしと判断する。</p>
			許容濃度等	評価値(案)	
<p>閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性物質に該当しないため。 NOAEL =5 ppm 根拠：雌雄の BDF 1 マウスと F344 ラットにクロロホルム 0、5(マウス)、10(ラット)、30、90 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入ばく露した試験で、雄マウスの 30(7/50)と 90ppm 群(12/48)で腎細胞腺腫・がん発生数の合計が、90ppm 群(11/48)で腎がん発生数が有意に増加した。NOAEL は 5ppm。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF =100、根拠：種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル =0.037ppm 計算式：5(NOAE)ppm × 6/8 × 1/10 × 1/10 = 0.0375ppm</p> <p>生殖毒性に関する動物試験データ NOAEL =10ppm 根拠：妊娠 6~15 日目の Wistar ラットに、クロロホルム 0、3、10、30、100、300ppm を 7 時間/日吸入ばく露した試験で、母体の体重増加の抑制が 10ppm から認められた。胎児では、300ppm で生存胎児数が減少し、30ppm から体重と頭腎長の減少が認められた。胎児の体重減少と頭腎長の減少の結果に基づき、吸入ばく露の児の発生毒性に関する NOAEL として 10ppm を採用した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 7/8 不確実性係数 UF =10、根拠：種差(10) 評価レベル =1 ppm 計算式：10ppm × 1/10 = 1 ppm</p> <p>神経毒性に関する動物試験データ 調査した範囲内で評価値を設定できる情報は得られていない。</p>			<p>ACGIH ACGIH TLV-TWA：10ppm (49 mg/m3) (1978 年設定) 根拠：ラットに 7 時間/日、5 日/週、6 か月間クロロホルムを吸入ばく露した試験(Torkelson et al. 1976)で、25~30ppm では臓器の毒性は生じなかったが、50ppm では、腎障害と肝障害が生じ始めた。10ppm はこの臓器障害が始まる 50ppm の 1/5 の値である。</p> <p>日本産業衛生学会 3ppm (14.7 mg/m3) (2005 年提案)、皮 根拠：量反応関係を明らかにした疫学知見はないことから、げっ歯類の吸入毒性試験における肝臓または腎臓の非腫瘍性病変を予防すべき影響とし、2 年間の毒性試験の無毒性量から許容濃度値を求めることとする。肝臓を標的臓器とした場合、無毒性量がマウス(雌雄)ラット(雌)ともに 30ppm(脂肪性変化)である。(中略) クロロホルムの毒性の発現には CYP2E1 による代謝産物の生成が重要である。ミクロソームを用いた代謝実験や生理学的 PBPK モデルによれば、内部曝露量としてのクロロホルム代謝産物生成能は、肝臓、腎臓とも、マウス>ラット>ヒトであった。比較的低い曝露レベルでの動物実験では、特にマウスの腎臓で代謝産物の生成能が高い一方、ヒトの腎臓ミクロソームでの実験ではクロロホルム代謝活性は検出されず、腎臓の CYP2E1 の mRNA の発現も、肝臓より相対的に低いとされることから、ヒトノ標的臓器は肝臓と考えられる。 以上、動物実験の結果は、種・性・曝露期間による差が大きく、クロロホルムの毒性の原因である代謝産物生成能はヒトで最も低いと考えられることから、許容濃度値 3ppm(時間加重平均値)を提案する。 DFG MAK：0.5ppm (2.5 mg/m3)、H、妊娠リスクグループ C (1999 年設定) NIOSH：REL：Ca、STEL 2 ppm (9.78 mg/m3) [60-minute] OSHA PEL：CEILING 50 ppm (240 mg/m3) UK：8h TWA：2ppm(9.9 mg/m3) Sk</p>	<p>一次評価値 (リスクが十分に低いのか否かの指標 行政指導の参考として活用) 一次評価値 0.037ppm</p> <p>(理由) 発がん性に関する動物試験により導き出された無毒性量(NOAEL)から不確実係数を考慮して算定した評価レベル。</p> <p>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 3ppm</p> <p>(理由) 日本産業衛生学会が肝臓への影響を考慮して勧告している許容濃度 3ppm を二次評価値とした。</p>	

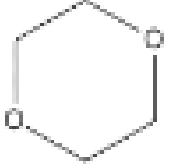
平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

四塩化炭素

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：四塩化炭素</p> <p>別名：テトラクロロメタン、四クロロメタン、四塩化メタン、パークロロメタン、ベンジノホルム</p> <p>CAS 番号：56-23-5</p>	<p>化学式 化学式：CCl₄</p> <p>構造式</p> 	<p>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</p> <p>沸点：76.5</p> <p>蒸気圧：12.2 kPa (20)</p> <p>融点：-23</p> <p>比重(水=1)：1.59</p> <p>蒸気密度(空気=1)：5.3</p>	<p>生産量、輸入量、用途 生産量：5,342 トン (2012 年) (経産省 2013) 輸入量：314 トン (2012 年) (経産省 2013)</p> <p>用途：ワックス樹脂の製造</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：日本バイオアッセイ研究センターによる試験で、ラット及びマウスに対する吸入ばく露の試験系において、25ppm 以上の濃度のばく露群で肝臓腫瘍(肝細胞腺腫/肝細胞がん)の発生が認められており、マウスではさらに吸入ばく露の試験系において 25ppm 以上の濃度のばく露群で肝臓腫瘍(肝細胞腺腫/肝細胞がん)と副腎褐色細胞腫、5ppm ばく露群で肝細胞腺腫(雌のみ)の発生が認められている。 また、IARC で 2B に分類されている。</p> <p>(各評価区分) IARC： Group 2B (1987) 産衛学会： 第 2 群 B (1991) EU CLP： Category 2 (2008) (EU CLP) NTP 12th： R (1981) (NTP 2011) ACGIH： A2 (1993)</p>	<p>生殖毒性：判断できない 根拠：吸入ばく露や経口投与により胚・胎児に影響がみられたが、明らかな母体毒性による二次的な影響と考えられることから、生殖毒性ありとは判断できない。</p> <p>神経毒性：あり 根拠：ヒトに四塩化炭素を 20 mg/L (3,200 ppm)の濃度にて 5 分間ばく露したところでは異常を認めなかったが、30 mg/L (4,800 ppm)濃度の 2.5 分間ばく露では 5 分後に傾眠、40 mg/L (6,400 ppm)濃度の 3 分間ばく露では振戦、傾眠、その後よろめき歩行が認められた。さらに、最高濃度である 89 mg/L (14,100 ppm)濃度の 0.8 分間ばく露では意識が喪失した。</p> <p>遺伝毒性：判断できない 根拠：In vitro 試験の多くは陰性であるが、ガス状態の四塩化炭素をばく露した場合は Ames 陽性、in vivo 試験の多くは陰性であるが、ラットの肝臓で小核陽性であった。</p>
				許容濃度等	評価値(案)
<p>閾値の有無：判断できない 根拠：本物質は、遺伝毒性は判断することはできず、閾値についてないとはいえないため。</p> <p>神経毒性に関する動物試験データ 調査した範囲内で評価値を設定できる情報は得られていない。</p> <p>(参考) 発がん性に関する動物試験データ LOAEL = 5 ppm 根拠：F344 系ラット(1 群雌雄各 50 匹)及び BDF1 マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、四塩化炭素(99.8%)の蒸気を 0、5、25 および 125 ppm (0、31.5、157 および 786 mg/m³)の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 104 週間全身ばく露した。ラットでは肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が 125 ppm ばく露群の雌雄で有意に増加した。25 ppm ばく露群の雌における肝細胞がんの発生頻度(6%)は、統計学的に有意ではなかったものの、試験施設における背景データの範囲(0~2%、2 例/1797 例)を超えていた。NOAEL は 5 ppm であった。マウスでは 25 ppm 以上のばく露群で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が雌雄ともに有意に増加し、5 ppm ばく露群の雌では肝細胞腺腫の発生頻度 8/49 例(16%)が対照群(前述)より有意に増加し、背景データの範囲(2~10%)を超えるものであった。さらに 25ppm 以上のばく露群雄と 125 ppm ばく露群雌で副腎褐色細胞腫が有意に増加した。5 ppm ばく露群では、雌マウスの肝細胞腺腫を除いて、これらの腫瘍の発生頻度は対照群と同等であった。</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000 根拠：種差 10、LOAEL NOAEL 変換 10、がんの重大性 10 評価レベル = 0.005 ppm 計算式：5/1,000 = 0.005</p>		<p>ACGIH：TWA 5 ppm (31 mg/m³)、STEL 10 ppm (63 mg/m³) (1993 年設定) Skin(1961 年設定) 根拠：5 ppm の TLV-TWA が推奨される。これは、(1) げっ歯類、霊長類及びヒトにおける研究で肝臓がもっとも感受性の高い組織であることが判明しており、10 ~ 20 mg/kg 未満あるいは 10 ppm 未満では肝臓毒性が認められていない。(2) 血中動態の検査から肝臓毒性を予測できる。さらに、(3) Paustenbach et al. (1990)の PBPK モデル計算より、げっ歯類で肝臓毒性の徴候が認められない用量と同等の職業ばく露は 5 ppm 濃度であったことによる。アルコール飲料の消費や肝臓疾患を有した労働者では該当しないが、10 ppm の TLV-STEL は 10 mg/kg 以下の用量で発がん性が認められていないことに基づく。Stewart らの皮膚吸収データは Skin の表記を支持する。</p> <p>日本産業衛生学会 5 ppm (31 mg/m³) (1991 年提案) 皮 根拠：6 時間/日×数週間反復ばく露した試験系で、ラット、イヌ、サルは 10 ppm、モルモットは 5 ppm で肝臓の脂肪化が認められたが、1 ppm ではモルモットでも肝障害は認められなかった。さらに、四塩化炭素を数十 ppm 濃度で吸入する職場において中毒を示した事例では、作業環境を 10 ppm 以下に抑制したところ異常を認めなくなった。四塩化炭素は、健康な人の皮膚を通して吸収されることが確認されている。これらの結果から、肝障害を指標として、5 ppm (皮)が提案された。さらに、肝障害が肝がんの発生に先行することから、肝障害の防止が肝がん発生も防止できると考えられる。生殖毒性に関しては、母親に対する肝臓毒性を指標にして胎児毒性を予防できるかどうかは判断できない。</p> <p>DFG MAK：0.5 ppm (3.2 mg/m³) (2000 年設定) NIOSH：ST 2 ppm (12.6 mg/m³) [60-minute] (NIOSH 2011) OSHA PEL：TWA 10 ppm、C 25 ppm、200 ppm (5-minute maximum peak in any 4 hours) General Industry：10 ppm TWA; 25 ppm、Ceiling for 5 minutes in any 3 hours; 200 ppm Peak Construction Industry：10 ppm、65 mg/m³ TWA; Skin Maritime：10 ppm、65 mg/m³ TWA; Skin UK WEL：TWA 2 ppm (13 mg/m³)、Sk (UK HSE 2011)</p>		<p>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</p> <p>(理由)発がん性を示す可能性があり、遺伝毒性が判断できず、閾値も不明なため。</p> <p>(参考)(発がん性(LOAEL)を考慮する場合) 0.005ppm：発がん性に関する動物試験により導き出された最小毒性量(LOAEL)から不確実係数を考慮して算定した評価レベル</p> <p>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)</p> <p>二次評価値 5 ppm</p> <p>(理由)米国産業衛生専門家会議(ACGIH)及び日本産業衛生学会が肝臓毒性を最小限に抑制する濃度として、TLV-TWA 及び許容濃度として 5 ppm を勧告している。</p>	

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

1, 4 - ジオキサン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外	
<p>名称、別名、CASNo. 名称：1,4-ジオキサン</p> <p>別名：1,4-ジエチレンジオキソド、ジオキサン、パラ-ジオキサン</p> <p>CAS 番号：123-91-1</p>	<p>化学式 化学式：C₄H₈O₂</p> <p>構造式</p> 	<p>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</p> <p>沸点：101</p> <p>蒸気圧：3.9 kPa (20)</p> <p>融点：12</p> <p>比重 (水=1)：1.03</p> <p>蒸気密度 (空気=1)：3.0</p>	<p>生産量、輸入量、用途 製造・輸入量：2261 トン(化工日 2014) (経産省 2012)</p> <p>用途：洗浄剤、合成皮革用、反応用の溶剤、塩素系溶剤用、医薬品用、農薬用</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ヒトへのばく露では報告がないが、動物実験で発がん性が報告されている。 IARC では 2B に分類されている。</p> <p>(各評価区分) IARC：グループ 2B(ヒトに対する発がんの可能性がある) 産衛学会：第 2 群 B(ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる) EU CLP：2 NTP 12th：Reasonably anticipated to be a human carcinogen. First listed in the Second Annual Report on Carcinogens (1981) ACGIH：A3</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：胎児毒性として NOAEL=500 mg/kg が報告されているが、母体毒性のある濃度での影響であり、「生殖毒性あり」と判断する明確な証拠とはならない。</p> <p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：ヒトや動物実験で急性の麻酔作用等中心の神経毒性の報告がある。</p> <p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：In vitro、in vivo においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。ヒトでの報告はない。</p>	
許容濃度等				評価値 (案)		
<p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：本物質は、遺伝毒性がなしと判断されたため。</p> <p>神経毒性に関する動物試験データ 調査した範囲内で評価値を設定できる情報は得られていない。</p> <p>発がん性に関する動物試験データ NOAEL = 250ppm (ラット、吸入、104 週間試験) 根拠：雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 1,4-ジオキサン蒸気を 0, 50, 250, 1250ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週吸入ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮がん (6/50) と肝細胞腺腫 (21/50) が 1250ppm 群で、腹膜の中皮腫が 250 ppm 群 (14/50) と 1250 ppm 群 (41/50) で統計学的に有意な発生増加を示した。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、がんの重大性に基づく不確実係数(10) 評価レベル = 6.75 mg/m³ 計算式：250 × 6/8 × 1/100 = 1.875ppm(6.75 mg/m³)</p>		<p>ACGIH：TWA：20 ppm (72 mg/m³) (1999 年設定)、Skin(1965 年設定)</p> <p>根拠：1,4-ジオキサンの職業ばく露の許容濃度として TLV-TWA 20 ppm (72 mg/m³) が勧告される。この値は、肝臓、腎臓への毒性影響、眼・呼吸器系への刺激症状を最小化することを意図している。Skin の表記は、動物 (ウサギ、モルモット) 皮膚から急速に吸収され、協調運動失調、昏睡を引き起こすことが報告されており指定された。SEN (感作性) もしくは TLV-STEL を勧告するに十分なデータは利用可能ではなかった。</p> <p>日本産業衛生学会 10 ppm (36 mg/m³) (1984 年提案)、皮</p> <p>根拠：ラットを 1,4-ジオキサン蒸気に 111ppm × 7 時間/日 × 5 日/週 × 2 年間ばく露した実験で催腫瘍性を見出さなかったことから、この 1/10 である 10ppm を許容濃度として提案している。さらに、技術的に可能なかぎりいっそう低濃度とすることを求めている。1,4-ジオキサンは経気道的に吸収される以外に動物実験によれば、経皮的にも中毒量が吸収されることより、皮マークが付されている。</p> <p>なお、2015 年に許容濃度 1 ppm が提案されている (暫定値)。</p> <p>DFG MAK：20 ppm (72 mg/m³) (1996 年設定) NIOSH：TWA REL Ca C 1ppm (3.6 mg/m³) [30-minute] OSHA：TWA PEL 100ppm (360 mg/m³) [skin] UK：TWA Long-term exposure limit：20ppm (72 mg/m³) Comments: Skin</p>			<p>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)</p> <p>一次評価値 1.875ppm</p> <p>(理由) 発がん性があり、閾値がある場合で、発がん性に関する動物試験により導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベル。</p> <p>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)</p> <p>二次評価値 10ppm</p> <p>(理由) 日本産業衛生学会が催腫瘍性を考慮して設定した許容濃度 10ppm を二次評価値とした。</p>	

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

1,2-ジクロロエタン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：1,2-ジクロロエタン</p> <p>別名：二塩化エチレン、1,2-二塩化エチレン、二塩化エタン</p> <p>CAS 番号：107-06-2</p>	<p>化学式 化学式：ClCH₂CH₂Cl / C₂H₄Cl₂</p> <p>構造式</p> 	<p>外観、沸点、融点、蒸気圧 外観：特徴的な臭気のある、無色の粘稠性液体。空気、湿気、光に暴露すると暗色になる。</p> <p>沸点：83.5 蒸気圧：8.7 kPa(20) 融点：-35.7 比重(水=1)：1.235 蒸気密度(空気=1)：3.42</p>	<p>生産量、輸入量、用途 生産量：2,921,934 トン(2011 年) 輸入量：140,182 トン(2011 年)</p> <p>用途：塩ビモノマー原料、エチレンジアミン、合成樹脂原料(ポリアミノ酸樹脂)、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品(ビタミン抽出)、くん蒸剤、イオン交換樹脂</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：IARC (1999) ではグループ 2B に分類している。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で実施したラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験(1991)で発がん性が認められている。</p> <p>(各評価区分) IARC：2B(ヒトに対する発がんの可能性がある)(IARC 1999) 産衛学会：2B(ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる) EU CLP：Cat. 2(ヒトに対する発がん性が疑われる)(EU CLIP) NTP 12th：R(ヒト発がん物質であると合理的に予測される)(NTP 2011) ACGIH：A4(ヒトへの発がん性物質として分類できない)(ACGIH 1996) MAK：Cat. 2(動物に対して発がん性を示す証拠がある)(MAK 2014)</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトでの疫学データは少なく、本物質の汚染地域における調査で得られたオッズ比に統計学的な有意性が認められていない。また、動物実験で催奇形性があったとした証拠がなく、吸入ばく露および経口投与のいずれでも母動物及び胎児への明らかな生殖毒性が認められていない。ただし、全胚吸収と胎児死亡の報告もあるため、生殖毒性については判断できない。</p> <p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：ラットの急性吸入ばく露試験では、中枢神経系の抑制作用による挙動変化が認められている。ヒトでは、急性および慢性ばく露で神経心理学的検査の成績低下やいくつかの神経系症状が報告されている。</p> <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：本物質は、in vitro 試験系では、遺伝子突然変異試験や DNA 結合性試験等で陽性を示し、in vivo 試験系の不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験、姉妹染色体分体交換試験(SCE)のいずれにおいても陽性を示していることから、遺伝毒性を有すると判断できる。</p>
許容濃度等				評価値(案)	
<p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：ヒト、動物及び真核細胞を用いた遺伝子障害性試験では、in vivo 及び in vitro のいずれの試験系においても、遺伝子障害性を示す十分な証拠がある。</p> <p>生涯過剰発がん 1×10⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度</p> <p>吸入によるユニットリスク (UR) = 6.3 × 10⁻⁶ / (µg/m³) (松本ら 2006) 発がんの過剰発生リスク(10⁻⁴)に相当するばく露濃度= 16 µg/m³ 計算式：1×10⁻⁴ ÷ (6.3×10⁻⁶) = 16 µg/m³ 当リスク評価事業における前提条件(呼吸量 10m³/日、ばく露日数 240 日/年、労働年数 45 年)に基づいて労働補正換算すれば以下となる。 計算式：16 µg/m³ / (10/20) × (240/365) × (45/75) = 81 µg/m³ 労働補正後の発がんの過剰発生リスク(10⁻⁴)に相当するばく露濃度=81 µg/m³(0.02ppm)</p> <p>神経毒性に関する動物試験データ</p> <p>調査した範囲内で評価値を設定できる情報は得られていない。</p>	<p>ACGIH ACGIH TLV-TWA：10 ppm (40 mg/m³) (1980 年設定)</p> <p>根拠：ヒトにおいて誤飲や自殺目的等による経口摂取での中毒例や、産業現場等で高濃度のガスにばく露された場合には強い急性毒性を示し、死に至る場合がある。ヒトでの報告で、肝毒性や催眠影響を最小限に見積もる許容濃度として、10ppm を推奨する。TLV-STEL を設定するのに十分なデータは得られていない。</p> <p>日本産業衛生学会 10 ppm (40 mg/m³) (1984 年提案)</p> <p>根拠：ラットおよびマウスの 69 78 週反復経口投与と実験では、ラットでは前胃・乳腺の癌と各種臓器の血管肉腫が認められ(47、95mg/kg/日)、マウスでは肺・リンパ腫の悪性腫瘍、肝細胞癌、子宮癌、乳癌の発生がみられた(97、149、195、299 mg/kg/日; NCI 1978)。マウス・ラットへの吸入ばく露実験では、150ppm を日に 7 時間、週 5 日間、計 78 週反復ばく露しても、催腫瘍性は認められなかった。人でも肝毒性、腎毒性が報告されていることを考慮して、許容濃度を 10ppm と提案した。</p> <p>DFG 許容濃度の設定なし NIOSH：1ppm (4 mg/m³; REL-TWA) OSHA：50ppm (PEL-TWA) UK：5ppm (21 mg/m³) Skin</p>	<p>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)</p> <p>一次評価値 0.02 ppm</p> <p>(理由)発がん性を示す可能性があり、閾値がなく、遺伝毒性がある場合で、1,2-ジクロロエタンの吸入によるユニットリスクから、発がんの過剰発生リスク(10⁻⁴)に相当するばく露濃度を算定した評価レベル</p> <p>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)</p> <p>二次評価値 10 ppm</p> <p>(理由)米国産業衛生専門家会議(ACGIH)が肝毒性や催眠影響を最小限に抑制する濃度として、また、日本産業衛生学会が肝毒性、腎毒性を考慮して、TLV-TWA 及び許容濃度として 10 ppm を勧告している。</p>			

ジクロロメタン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：ジクロロメタン</p> <p>別名：二塩化メチレン、ジクロロメタン</p> <p>CAS番号：75-09-2</p>	<p>化学式 化学式：CH₂Cl₂</p> <p>構造式</p> 	<p>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</p> <p>沸点：40</p> <p>蒸気圧：47.4 kPa (20)</p> <p>融点：-95.1</p> <p>比重(水=1)：1.3</p> <p>蒸気密度(空気=1)：1.9</p>	<p>生産量、輸入量、用途 製造輸入量：51,984 トン(H24年度)(経産省2013)</p> <p>用途：ペイント剥離剤、プリント基板洗浄剤、金属脱脂洗浄剤、ウレタン発泡剤、エアゾール噴射剤、低沸点用有機溶剤(不燃性フィルム、油脂、アルカロイド、樹脂、ゴム、ワックス、セルロースエステルおよびエーテル用混合剤)、ポリカーボネートの反応溶媒、冷媒、ラッカー用、織物および皮革、香料の抽出、分析用、リノリウム、インキ</p>	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：IARCは1999年に2B(ヒトに対する発がん性が疑われる)に分類していたが、2014年6月の専門家による会議で、ヒトで胆管がんおよび非ホジキンリンパ腫を起こす限られた証拠があり、動物で発がん性の十分な証拠(雌雄マウスでの悪性の肺がん及び肝細胞がん)があることから、2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある)に分類した。産衛学会、ACGIH、NTPは、ヒトに対する発がん性が疑われるとして、それぞれ2B、A3、Rに分類している。MAKは3A(ヒトに対して発がん性が懸念されるが、データが不足して結論できない)、EUは2としている。</p> <p>(各評価区分) IARC：2A (Lancet Oncology 2014) 日本産業衛生学会：2B (提案年1996) (産衛1999) EU CLP Annex VI Tab. 3.1:2 (2008) (EU CLP) NTP 12th: R (2002) (NTP 2011) ACGIH: A3 (1996) DFG MAK: 3A (2000) NIOSH: Ca (職業性発がん物質)として指定(指定発がん物質数は132種)注釈(Appendices)で、取扱いに当たって遵守すべき労働衛生管理(呼吸保護具、作業環境測定法、応急処置等)を勧告(NIOSH)。</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：中枢神経機能障害で来院した同一工場34名のジクロロメタンばく露作業者を調査した。8名(年齢20~47歳、ばく露期間0.4~2.9年)が精巣、精巣上体、前立腺痛を訴えた。精液採取に協力した4名の精子数は、1mlあたり200万~2,600万個と明らかに減少し、運動精子数は2,000万個以下、精子奇形率も高かった。動物試験では、調査した範囲で生殖毒性を示す情報はなかった。</p> <p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：中枢神経の抑制作用と麻酔作用がある。 ・ジクロロメタン急性ばく露時の標的臓器は、中枢神経系の麻酔作用である。嗅覚閾値は100~300 ppm、2,000 ppm 30分以上のばく露で吐気、めまいなどの軽い麻酔症状、7,000~10,000 ppmで四肢のしびれ、20,000 ppm 30分で深麻酔状態になる。ジクロロメタンの常温常圧における飽和蒸気圧は高く、換気不十分な状況では容易に致死濃度に達する。 ・ボランティアによる急性ばく露実験では、200 ppm1.5-3時間ばく露で注意力の低下、300 ppm 95分ばく露で神経系への影響、700 ppm 1時間ばく露で視覚誘発電位増加が観察されている。</p> <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：In vitro 試験では、ネズミチフス菌又は大腸菌による復帰突然変異試験において、ガス状ジクロロメタンばく露の条件下でS9添加及び不添加にかかわらず陽性結果を示している。In vivo 試験では、マウスへの腹腔内、皮下投与では骨髄細胞に染色体異常の誘発はみられていないが、吸入ばく露では骨髄細胞及び肺細胞で軽度の染色体異常が観察されている。</p>
許容濃度等				評価値(案)	
<p>閾値の有無：なし 根拠：本物質は、遺伝毒性があるため、閾値無しと判断した。</p> <p>生涯過剰発がん 1×10⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度 US EPA IRISに吸入でのユニットリスクが記載されている。 ユニットリスク(UR) = 1×10⁻⁸ (µg/m³)⁻¹ RL(10⁻⁴) = 10 mg/m³ 計算式：1/(1×10⁻⁸)/10⁴ = 1×10⁴ µg/m³ = 10 mg/m³ この値をもとに労働補正(呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75)を行う。 労働補正 RL = 51 mg/m³ (14.3 ppm) 計算式：RL(10⁻⁴)/(10/20×240/365×45/75) = 51 mg/m³ (14.3 ppm)</p> <p>神経毒性に関する動物試験データ 調査した範囲内で評価値を設定できる情報は得られていない。</p>		<p>ACGIH TLV-TWA：50 ppm (1996) 根拠：短期間ばく露はカルボキシヘモグロビンの増加とよく相関する。ACGIHは非喫煙者においてカルボキシヘモグロビンが3.5%以上に増加すると狭心症あるいは虚血発現までの運動時間の短縮が起きると結論した。TWA 46 ppm、55 ppm、66 ppmでの平均カルボキシヘモグロビンは2.9%、3.3%、3.6%であり、55 ppmまでは心臓血管への影響は十分保護される。ジクロロメタン200 ppm以上、3時間ばく露で神経行動学的影響がみられる。ヒトのCNS抑制のNOAELは分かっていないが、容量反応曲線の傾きから、安全係数は4で十分と考えられる。従って、ジクロロメタンについてTLV-TWA 50 ppmとするよう勧告する。</p> <p>日本産業衛生学会：50 ppm;40mg/m³ (産衛1999)、皮 根拠：疫学的には発がんの証拠は不十分であること、明らかな発がんを示すB6C3F1マウスとヒトでは、発がんの原因となる中間代謝産物を産生するGST代謝活性に大差があり、B6C3F1マウスで観察された発がんをヒトに外挿することは妥当と考えられないこと、ヒトでの遺伝子毒性発現はゼロとは言えないものの発現に要する濃度は非常に高いことから、許容濃度を設定するにあたっては発がん性をcritical endpointとすることは妥当性を欠く。しかし一方では、ジクロロメタンの飽和蒸気圧は400 mmHgと高いために、産業現場では容易に高濃度ばく露が発生する可能性があり、その場合にはGST1遺伝子が欠損していない労働者の遺伝子毒性リスクは高くなるであろう。以上より、COHb生成による中枢神経への影響を防止し、遺伝子毒性発現リスクおよび発がんリスクが実質的に無視できる濃度として、許容濃度50 ppm、最大許容濃度100 ppmを提案する。</p> <p>NIOSH REL：設定なし(NIOSH) OSHA PEL TWA：25 ppm STEL：125 ppm (OSHA 1988)</p>		<p>一次評価値 (リスクが十分に低い否かの指標 行政指導の参考として活用)</p> <p>一次評価値 14.3ppm</p> <p>(理由)発がん性を示す可能性があり、閾値がなく、遺伝毒性がある場合で、ジクロロメタンのEPAのユニットリスクから、発がんの過剰発生リスク(10⁻⁴)に相当するばく露濃度を算定した評価レベル。</p> <p>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)</p> <p>二次評価値 50 ppm</p> <p>(理由)米国産業衛生専門家会議(ACGIH)が心臓血管への影響を抑制する濃度として、また、日本産業衛生学会がCOHb生成による中枢神経への影響を防止し、遺伝子毒性発現リスクおよび発がんリスクが実質的に無視できる濃度として、TLV-TWA及び許容濃度として50 ppmを勧告している。</p>	

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

スチレン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：スチレン</p> <p>別名：スチロール、フェニルエチレン、ビニルベンゼン、エテニルベンゼン</p> <p>CAS 番号：100-42-5</p>	<p>化学式 化学式：C₈H₈ / C₆H₅CHCH₂</p> <p>構造式</p> 	<p>外観、沸点、融点、蒸気圧 外観：無色～黄色の油状液体</p> <p>沸点：145</p> <p>蒸気圧：0.67 kPa(20)</p> <p>融点：-30.6</p> <p>比重(水=1)：0.91</p> <p>蒸気密度(空気=1)：3.6</p>	<p>生産量、輸入量、用途 生産量：2,739,045 トン(2011年) 輸入量：219 トン(2011年) 製造・輸入量：2,429,955 トン(2012年)</p> <p>用途：ポリスチレン樹脂、合成ゴム、不飽和ポリエステル樹脂、AS樹脂、ABS樹脂、イオン交換樹脂、合成樹脂塗料</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：IARC ではスチレンを 2B (ヒトに対する発がんの可能性はある)に分類している。スチレンのヒト及び実験動物において「発がん性の限定的な証拠」しかないが、代謝産物であるスチレン 7,8-オキドは実験動物における発癌性の十分な証拠があると評価し、2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある)に分類している。 (各評価区分) IARC：2B ヒトに対する発がんの可能性はある (2002) 産衛学会：2B ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質 (証拠が比較的十分でない) (産衛 1999) EU CLP：設定なし (EU CLP) NTP 12th：R ヒト発がん物質であることが合理的に予測される (NTP 2011) ACGIH：A4 人に対し発がん性物質として分類できない物質 DFG：5 発がん性及び遺伝毒性はあるが、その発がん作用は低いと考えられる物質 (MAK 2012)</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>根拠：妊娠 6-20 日にスチレン 0、50 及び 300 ppm を 6 時間/日吸入ばく露した Wistar ラット(親動物 9-14 匹/群)を用いた生殖毒性試験において、300 ppm ばく露の親動物における、体重増加抑制、妊娠期間の延長及び死産児の増加がみられ、その F1 群 (雌雄各 4 匹/親動物)における、大脳のコモバニリン酸及び 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の減少と共に、空中立ち直り反射、切歯萌出、開眼の遅延が認められた。</p> <p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：スチレン濃度が 50 ppm を超えた場合は神経影響が持続する。スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は、中枢神経系における神経路の機能低下を反映している。球後視神経炎は希なケースに限定される。濃度影響関係としては、20-100 ppm のスチレンばく露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる。</p> <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：スチレンに ばく露した労働者において、リンパ球の染色体異常、DNA 一本鎖切断、赤血球 GPA の突然変異等が確認されたため。なお、in vitro ではネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化なしで陰性、代謝活性化ありで陰性と陽性の結果が得られている。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験で代謝活性化なしで陽性を示している。In vivo では、姉妹染色分体交換試験については、マウスで陽性、ラットで陰性又は陽性の結果が得られている。染色体異常試験ではマウス、ラットの骨髄細胞、もしくはリンパ球で何れも陰性の結果が得られている。マウス骨髄細胞による小核試験では陰性又は陽性の結果がみられた。DNA 損傷性については、マウスの骨髄及びリンパ球で陰性、腎、肝、精巣及び脳細胞で陽性であった。マウス肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であった。</p>
許容濃度等				評価値 (案)	
<p>閾値の有無：なし 根拠：本物質は、遺伝毒性があるため、閾値無しと判断した。</p> <p>生涯過剰発がん 1×10⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度 調査した範囲内では報告は得られていない</p> <p>神経毒性に関するデータ LOAEL = 50 ppm 根拠：スチレン濃度が 50 ppm を超えた場合は影響が持続する。スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は、中枢神経系における神経路の機能低下を反映している。球後視神経炎は希なケースに限定される。濃度影響関係としては、20-100 ppm のスチレンばく露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 5 ppm 計算式：50 ppm × 8/8 (時間補正) × 5/5 (日数補正) × 1/10 (UF) = 5 ppm</p>	<p>ACGIH TLV-TWA：20 ppm (85 mg/m³)、TLV-STEL：40 ppm (170 mg/m³) (1997：設定年) 根拠：ヒトを対象とした管理された吸入試験及び労働環境におけるスチレンばく露による中枢および末梢神経系への影響に関する研究結果をもとに、刺激の可能性を最小限にするために、TLV-TWA として 20 ppm を、TLV-STEL として 40ppm を推奨する。スチレンばく露と関連する利用できる動物及びヒトの発がん性データを根拠に、「A4、ヒト発がん物質と分類できない物質」とした (ACGIH 2013)。ACGIH では 2001 年に、Biological Exposure Index (BEI) はマンデル酸 + フェニルグリオキシル酸の合計で 400 mg/g クレアチニンを推奨している。</p> <p>日本産業衛生学会 20 ppm (85 mg/m³) (1999：設定年) (産衛 1999) 根拠：職場のスチレンばく露で障害が起きるとい研究結果をまとめると、1) 50 ppm またそれ以上のばく露では、末梢神経伝達速度の遅れが起こり得る。2) 25-50ppm 以上のばく露では神経行動テストバッテリーのうち、数字符号テストや反応時間の遅れが現れる。3) 50 ppm 以下の比較的低濃度のばく露でも後天性の色覚障害が起こりうる。色覚障害を引き起こす閾値は 4 ppm という報告もあるが、これは数学モデルによるものなので、実測データからは 30-50 ppm 程度と推定するのが妥当であろう。色覚障害は 1-2 ヶ月間のばく露の減少があれば改善されるという意味で、固定的ではないが障害は持続する。視覚や末梢神経及び中枢神経系の機能障害が、平均的なばく露濃度または最大ピーク濃度のどちらと密接に関連しているのかは、現在までのところ必ずしも明らかでない。以上のデータに基づいて、ばく露による神経機能障害を引き起こす可能性がないであろう濃度として 20 ppm を提案する。 DFG MAK：20 ppm (86 mg/m³) (1987：設定年) (MAK 2012) NIOSH REL：TWA 50 ppm (215 mg/m³)、STEL 100 ppm (425 mg/m³) (NIOSH 2011) OSHA PEL：TWA 100 ppm、STEL /C 200 ppm、Acceptable maximum peak 600 ppm (5 minutes in any 3 hours) (OSHA) UK：TWA 100 ppm (430 mg/m³)、STEL 250 ppm (1080 mg/m³) (UK/HSE 2011)</p>	<p>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)</p> <p>一次評価値 なし</p> <p>(理由) 発がん性を示す可能性があり、閾値がなく、遺伝毒性がある場合で、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。</p> <p>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)</p> <p>二次評価値 20 ppm</p> <p>(理由) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が中枢および末梢神経系への影響に関する研究結果をもとに、刺激の可能性を最小限とする濃度として、また、日本産業衛生学会では神経機能障害を引き起こす可能性がないであろう濃度として、TLV-TWA 及び許容濃度として 20 ppm を勧告している。</p>			

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

テトラクロロエチレン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：テトラクロロエチレン</p> <p>別名：1,1,2,2-テトラクロロエチレン、パークロロエチレン、テトラクロロエテン</p> <p>CAS 番号：127-18-4</p>	<p>化学式 化学式：C₂Cl₄ (Cl₂C=CCl₂)</p> <p>構造式</p> 	<p>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</p> <p>沸点：121</p> <p>蒸気圧：1.9 kPa (20)</p> <p>融点：-22</p> <p>比重(水=1)：1.6</p> <p>蒸気密度(空気=1)：5.8</p>	<p>生産量、輸入量、用途 生産量：11,798 トン (2012 年) 輸入量：55 トン (2012 年)</p> <p>用途：ドライクリーニング溶剤、フロンガス製造、原毛洗浄、溶剤(医薬品、香料、ゴム、塗料)、セルロースエステルおよびエーテルの混合物溶剤、金属機械部品などの脱油脂洗浄</p>	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：IARC は 2013 年に 2A の分類を与えており、日本産業衛生学会は 1972 年に 2B、ACGIH は 2010 年に A3 に分類している。</p> <p>(各評価区分) IARC：2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) (2013) 産衛学会：2B (1972) (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断出来る物質) EU CLP Annex VI：2 NTP 12th：R (ヒト発がん性があると合理的に予測される物質) ACGIH：A3 (1993) EPA：ヒト発がん性の可能性が高い物質</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトの疫学調査からは明確な生殖毒性は判断できない。動物実験による生殖毒性試験結果では、胚・胎児への軽度な影響がみられたが、母体毒性もみられている。産業衛生学会では生殖毒性第 3 群に分類されている。以上から生殖毒性ありとは判断できない。</p> <p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：米国で 2 つのばく露の可能性のある集団、即ち、ドライクリーニング業者が入居している 2 つのアパートの住民及びドライクリーニング業者が入居しているデイケア施設の従業員について、神経学的機能が評価された。ドライクリーニング営業時に終日捕集された大気中のテトラクロロエチレン濃度の中央値は、アパートでは 1.4 mg/m³、デイケア施設では 2.2 mg/m³であった。対照の抽出によるバイアスの可能性はあるが、視覚コントラスト感度の平均スコアは、ばく露群(アパート住民とデイケア従業員)で、それぞれの対照群よりも有意に低かった。</p> <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：トリクロロエチレンが微量混入したテトラクロロエチレンに職業的にばく露したヒトにおいて、リンパ球の染色体異常の頻度は高く、陽性と判断される。一方、invitro の復帰突然変異試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験等、また、in vivo の小核試験、染色体異常試験等多くの試験で陰性の結果が得られている。なお、哺乳動物における代謝物は Ames 試験で陽性を示した。</p>
許容濃度等				評価値(案)	
<p>閾値の有無：なし 根拠：本物質は、遺伝毒性があることから、閾値無しと判断した。</p> <p>生涯過剰発がん 1×10⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度 ユニットリスク (UR) = 2.6×10⁻⁷ per µg/m³ 発がんの過剰発生リスク (10⁻⁴) に相当するばく露濃度=384 µg/m³ 計算式：1×10⁻⁴ ÷ (2.6×10⁻⁷) = 384 µg/m³ この値を基に労働補正(呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75= 0.2)を行う。 労働補正後の発がんの過剰発生リスク (10⁻⁴) に相当するばく露濃度=1.92 mg/m³ (0.282 ppm) 計算式：労働補正後の発がんの過剰発生リスク (10⁻⁴) に相当するばく露濃度/0.2 = 384 µg/m³ / 0.2 ×1000 = 1.92 mg/m³ (0.282 ppm)</p> <p>(参考) 神経毒性に関するデータ LOAEL=1.4 mg/m³ (0.2 ppm) 根拠：米国で 2 つのばく露の可能性のある集団、即ち、ドライクリーニング業者が入居している 2 つのアパートの住民及びドライクリーニング業者が入居しているデイケア施設の従業員について、神経学的機能が評価された。ドライクリーニング営業時に終日捕集された大気中のテトラクロロエチレン濃度の中央値は、アパートでは 1.4 mg/m³、デイケア施設では 2.2 mg/m³であった。対照の抽出によるバイアスの可能性はあるが、視覚コントラスト感度の平均スコアは、ばく露群(アパート住民とデイケア従業員)で、それぞれの対照群よりも有意に低かった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10、根拠：LOAEL NOAEL 変換 (10) 評価レベル = 0.14 mg/m³ (0.02 ppm) 計算式：1.4 mg/m³ × 1/10(LOAEL NOAEL) = 0.14 mg/m³</p>		<p>ACGIH TWA 25 ppm (170 mg/m³) STEL 100 ppm (685 mg/m³)(設定年 1993) 根拠：100-200 ppm での長期のばく露から生じるかも知れない不快症状や自覚症状(例えば、頭痛、眩暈、眠気、協調運動失調)の可能性を最小化して安全マージンを提供するために、テトラクロロエチレンに TLV-TWA 25 ppm が勧告される。麻酔様作用のリスクを最小化するために TLV-STEL 100 ppm がさらに勧告される。これらの勧告値は、潜在する肝臓の障害を防ぐ際に広い安全マージン提供する。肝臓の障害は 30 日間継続してテトラクロロエチレンを与えられたマウスの 9ppm の濃度でみられたが、このばく露パターンは、職業的場面でみられたばく露を代表するものではなかった。テトラクロロエチレンは、相対的に高い用量でマウス及びラットにおいて発がん性を有しており、A3(確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連性は不明)の表記が本物質に割り当てられた。テトラクロロエチレンを用いた試験から遺伝毒性は皆無かそれに近いと報告されてきた。テトラクロロエチレンは、実験動物種に特有な生理学に基づいた薬物動態的ベースを有する、多くの塩素化したエタン類及びエチレン類に共通の部位特異的な腫瘍を起こす。そして、入手できる疫学研究がばく露されたヒトにおいてがんのリスクの増加を確認していない。NTP のがんバイオアッセイ研究の解釈に関しては依然不一致のままである。</p> <p>日本産業衛生学会 許容濃度検討中、皮(設定年 2009)、生殖毒性第 3 群 (設定年 2014) 根拠：テトラクロロエチレンのヒトについてのクリーニング従事者において生殖影響についての症例報告や疫学研究はあるが、この物質のばく露との関連は明確ではない。また、動物実験においては影響が認められたとの報告があるが、否定的な結果も報告されており、第 2 群とする程明らかな影響があるとは言い難いと判断する。よって、テトラクロロエチレンを生殖毒性第 3 群とする。</p> <p>DFG MAK：設定されず(発がん性分類 3B のため)、H NIOSH：Ca Minimize workplace exposure concentration OSHA：TWA 100ppm、CEIL 200；300* (*5-min peak in any 3hr)</p>		<p>一次評価値 (リスクが十分に低いのか否かの指標 行政指導の参考として活用)</p> <p>一次評価値 0.282 ppm</p> <p>(理由)発がん性を示す可能性があり、閾値がなく、遺伝毒性がある場合で、テトラクロロエチレンのユニットリスクから、発がんの過剰発生リスク(10⁻⁴)に相当するばく露濃度を算定した評価レベル</p> <p>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)</p> <p>二次評価値 25 ppm</p> <p>(理由)米国産業衛生専門家会議(ACGIH)が不快症状や自覚症状を抑制する濃度として、TLV-TWA として 25 ppm を勧告している。</p>	

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

トリクロロエチレン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称： トリクロロエチレン</p> <p>別名：三塩化エチレン、三塩化エテン、エチレントリクロライド、トリクロロエテン、1,1,2-Trichloroethylene、Trichloroethene、Ethylene trichloride、Acetylene trichloride</p> <p>CAS 番号：79-01-6</p>	<p>化学式 化学式： <chem>C1CH=CCl2</chem></p> <p>構造式</p> 	<p>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：87 蒸気圧：7.8 kPa(20) 融点： -73 比重（水 = 1）：1.5 蒸気密度（空気 = 1）：4.5</p>	<p>生産量、輸入量、用途 生産量：42,936 トン（平成 24 年度） 輸入量：3,463 トン（平成 24 年度） 用途：金属機械部品などの脱油脂洗浄、フロンガス製造、溶剤（生ゴム、塗料、油脂、ピッチ）、羊毛の脱脂洗浄、皮革・接着剤の洗剤、繊維工業、抽出剤（香料）、繊維素エーテルの混合。</p>	<p>発がん性：ヒトに対して発がん性がある 根拠：ヒト疫学調査において、トリクロロエチレン作業者に腎臓がん、肝臓がん、非ホドキンリンパ腫が増加した等の報告がある。実験動物においては、マウスに肝細胞がんや肺腫瘍、ラットに腎尿管腺腫/腺がんが生ずることが示されている。IARC は 1 に分類している。 （各評価区分） IARC：1（IARC 2014） 産衛学会：2B（産衛 2014） EU CLP Annex VI：1B（EU CLIP） NTP 13th：R（ヒト発がん性があると合理的に予測される物質）（NTP 2014） ACGIH：A2（2007） EPA：ヒト発がん性物質（IRIS 2011） DFG：1（MAK 2014）</p>	<p>生殖毒性：判断できない 根拠：ヒトの症例や疫学研究で、トリクロロエチレンの生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。一部の動物実験においては催奇形性、次世代影響等も認められているものの、トリクロロエチレンの生殖毒性は明らかではないという報告も多い。産業衛生学会では生殖毒性第 3 群に分類されている。 神経毒性：あり 根拠：スイスのトリクロロエチレン脱脂槽を用いる作業所の 50 人の作業者の健康調査が実施された。多くの場合、脱脂槽の近くのトリクロロエチレンの濃度は 20-40 ppm であったが、測定場所や時間によりばらつきがあり、濃度範囲は 1-335 ppm であった。多くの作業者において、中枢神経系関連の所見、即ち、眩暈、疲労、頭痛、錯感覚、情緒不安、記憶消失、アルコール不寛容に加え、痙攣、歩行失調、視覚障害、眼振、皮膚の感受性低下も報告された。自律神経系への影響を示唆するような障害も報告され、過呼吸、循環器、心拍動及び消化管の異常が含まれた。精神状態の検査において、何らかの精神機能の低下、記憶の低下、情緒不安定が指摘された。それらは、40 ppm（平均 85 ppm）以上の濃度のトリクロロエチレンにばく露された場合に高い頻度で生じた。 遺伝毒性：なし 根拠：トリクロロエチレンの遺伝毒性試験では、in vitro で復帰突然変異試験や遺伝子突然変異試験などで代謝活性化なしで陰性、代謝活性化ありで陽性、陰性の両方の結果が、姉妹染色分体交換試験で弱い陽性、染色体異常試験で陰性であった。in vivo では、姉妹染色分体交換試験、小核試験、不定期 DNA 試験などでいずれも陰性であった。ヒトにおいてトリクロロエチレンばく露で姉妹染色分体交換が増加した報告もあるが、症例数が少なく、陰性の報告もある。以上の結果より本評価表では遺伝毒性なしと判断する。</p>
<p>閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性なしと判断されたため。 神経毒性に関する試験データ LOAEL = 20 ppm 根拠：スイスのトリクロロエチレン脱脂槽を用いる作業所の 50 人の作業者の健康調査による。 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL NOAEL（10）、神経毒性の重要性（1） 評価レベル = 2 ppm（10.7 mg/m³） 計算式：20 ppm × 1/10 = <u>2 ppm</u>（10.7 mg/m³） 発がん性に関するデータ LOAEL = 50 ppm 根拠：フランスにおいて、腎細胞がん患者 86 人と、年齢と性でマッチングさせた対照群 316 人を対象として、腎細胞がんトリクロロエチレンばく露との関連性が分析された。潜在的交絡因子として BMI（Body Mass Index）、喫煙、切削油や他の油類への職業ばく露を考慮した。喫煙及び BMI で調整した腎細胞がんのオッズ比は、トリクロロエチレンばく露（8 時間シフト中の平均ばく露量）85 ppm 以上で 1.62（95%CI：0.77 - 3.42）、50 ppm 以上で 2.80（95%CI：1.12 - 7.03）、75 ppm 以上で 2.92（95%CI：0.85 - 10.09）であった。また、ばく露濃度 50 ppm 以上の場合に、BMI、喫煙及び切削油でない他の油類への職業ばく露で調整したオッズ比は 2.70（95%CI：1.02 - 7.17）であった。 不確実性係数 UF = 100 根拠：LOAEL NOAEL（10）、がんの重大性（10） 評価レベル = 0.5 ppm（2.69 mg/m³） 計算式：50 ppm × 1/100 = 0.5 ppm（2.69 mg/m³）</p>	<p style="text-align: center;">許容濃度等</p> <p>ACGIH TLV-TWA：10 ppm（54 mg/m³）、STEL：25 ppm（設定年 2007） 根拠：トリクロロエチレンは、すべてのばく露経路において非常に低い急性毒性を有する。トリクロロエチレンの慢性ばく露は、主にラットにおいて腎臓毒性と腫瘍、マウスにおいて肝臓と肺の腫瘍を引き起こす。また、それら以外の部位での腫瘍についてのいくつかの報告がある。トリクロロエチレンは、チトクローム P450 とグルタチオン抱合体による生物活性化により <i>in vitro</i> で弱い遺伝毒性を示す。高用量のトリクロロエチレンは、妊娠ラットにおいていくらかの発生毒性を引き起こした。トリクロロエチレンのヒトばく露は、100 ppm 以上の濃度で眩暈や倦怠のような可逆性の中枢神経系の影響を引き起こした。トリクロロエチレンにばく露した作業者の大規模な疫学コホート研究は、がん発生率の有意な増加を示さないが、症例 - 対照研究は、トリクロロエチレンの高濃度（数百から数千 ppm）の長期間のばく露は、腎臓がんの発生頻度を増加させる。TLV-TWA の 10 ppm（54 mg/m³）は、トリクロロエチレンの中枢神経系影響及び腎毒性とがんを含む他の影響の可能性から保護する。トリクロロエチレンの中枢神経系の影響はピークばく露に関連して現れるため、TLV-STEL の 25 ppm（135 mg/m³）を勧告する。 日本産業衛生学会 25 ppm、発がん分類：第 2 群 B（設定年 1997） 根拠：トリクロロエチレン（TRI）の許容濃度の設定に当たっては以下の報告を重視した。 1) Ahlmark と Forrsman は、TRI のばく露を受けているスウェーデンの作業者に対して医師による問診調査を行った。その結果、尿中トリクロロ酢酸（TCA）の排泄量が 11~20 mg/L の作業者では 21 人中 5 人に "actual effect"、7 人の "positive effect" が認められたとしながらも、TCA の排泄量が連続して 20 mg/L 以下であれば TRI の明らかな自覚的神経影響は現れないと結論した。Ahlmark と Forrsman は早朝尿を TCA の測定に用いた。したがって、20 mg/L の TCA は TRI として 10 ppm 以上 30ppm 以下のばく露濃度に相当するものと考えられる。事実、Ahlmark と Friberg は尿中 TCA の分析に基づいて 30 ppm を TRI の許容濃度とすることを提案している。 2) Liu は、中国の工場において、TRI にばく露している 103 名の男女労働者について自覚症状の聞き取り調査を行い、その結果をばく露量に応じた 3 群（1~10 ppm、11~50 ppm、51~100 ppm）に分けて評価した。その結果、頭重感、記憶低下、四肢振せん、口内乾燥感を訴えるものが 51~100 ppm 群に多かった。一方、悪心を訴えるものは量 - 反応的に増加し、11~50 ppm > 1~10 ppm であった。著者らは TRI の中枢神経系に対する影響が 50 ppm 近辺で現れると述べている。 3) Rujjten らは、TRI にばく露している印刷工 31 名と対照者 28 名について神経学的検査を行った。その結果、ばく露群で腓腹神経電導度の遅延と反応潜時の延長、咬反射の潜伏時間の延長が認められた。著者らは、これらの結果に基づいて、長時間のわたる 35 ppm の TRI ばく露で腓腹神経と三叉神経が影響を受ける可能性があるとして述べている。 これらの研究報告から、日本産業衛生学会が勧告している現行の TRI の許容濃度 50ppm では神経影響の現れる可能性が大きいと判断し、TRI の許容濃度を 25 ppm に改定することを提案する。 DFG MAK：許容濃度設定なし、発がん性：1、生殖細胞変異原性：3B NIOSH REL:Ca OSHA PEL:TWA 100 ppm、C 200 ppm、300 ppm (5-minute maximum peak in any 2 hours) UK WEL 8h TWA ST:100 ppm、15 minute reference period:150 ppm、Carc, Sk</p>	<p style="text-align: center;">評価値（案）</p> <p>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 0.5ppm （理由）腎細胞がんトリクロロエチレンばく露との関連性の分析から算定した評価レベル</p> <p>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 10 ppm （理由）米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が中枢神経系影響及び腎毒性とがんを含む他の影響の可能性から保護する濃度として勧告している、TLV-TWA 10 ppm を二次評価値とした。</p>			

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

メチルイソブチルケトン

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 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>名称、別名、CASNo. 名称：メチルイソブチルケトン</p> <p>別名： Methyl isobutyl ketone、 4-Methyl-2-pentanone、 Isopropylacetone、 Hexone</p> <p>CAS 番号：108-10-1</p>	<p>化学式 化学式：C₆H₁₂O / CH₃COCH₂CH(CH₃)₂</p> <p>構造式</p> 	<p>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</p> <p>沸点：117～118</p> <p>蒸気圧：2.1 kPa (20)</p> <p>融点：-84.7</p> <p>比重(水=1)：0.80</p> <p>蒸気密度(空気=1)：3.45</p>	<p>生産量、輸入量、用途 生産量：57,442 t (2011年) 輸入量：792 t (2011年)</p> <p>用途：硝酸セルロース及び合成樹脂、磁気テープ、ラッカー溶剤、石油製品の脱ロウ溶剤、脱油剤、製薬工業、電気メッキ工業、ペニシリン抽出剤</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC は 2012 年に 2B の分類を与えており、ACGIH は 2010 年に A3 に分類している。</p> <p>(各評価区分) IARC：2B (IARC 2012) ACGIH：A3 (ACGIH 2010) 産衛学会：情報なし DFG：情報なし (MAK 2013) EU CLP：情報なし (EU CLP) NTP RoC12th：情報なし (NTP 2011)</p>	<p>生殖毒性：判断できない 根拠：ラット及びマウスによる催奇形性試験の報告では、重度の母体毒性が認められた濃度 (3,000 ppm) で、胎児毒性がみられたが、催奇形性はみられなかった。一方、ラットでの二世世代試験の報告では、母動物に影響がみられた濃度 (2,000 ppm) で、F1 及び F2 世代に影響はみられなかった。以上のことからメチルイソブチルケトンの生殖毒性は判断できない。</p> <p>神経毒性：あり 根拠：多数の試験において、ヒト被験者に高濃度のメチルイソブチルケトン蒸気をばく露した場合に、一時的な麻酔作用が観察された。</p> <p>遺伝毒性：なし 根拠：In vitro 試験系において、細菌を用いた復帰突然変異試験 (5 種類のネズミチフス菌、大腸菌) で代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であった。L5178Y/TK+/-マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系添加で陰性であったが、無添加では高用量で遺伝子突然変異の発生頻度が有意に増加したものの用量相関はなかった。ラット初代培養肝臓細胞を用いる不定期 DNA 合成試験及びラット肝臓細胞 RL4 を用いる染色体異常試験でも陰性であった。一方、in vivo 試験系では、マウスを用いた小核試験で、骨髄細胞に小核を誘発しなかった。</p>
			許容濃度等		評価値 (案)
<p>閾値の有無：あり 根拠：本物質は、遺伝毒性がないと考えられるため。</p> <p>発がん性に関する動物試験データ NOAEL = 900 ppm 根拠：1 群 50 匹の雌雄 F334/N ラットに、0、450、900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトン、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間、全身吸入ばく露をした。その結果、腎尿細管腺腫及び、腎尿細管腺腫又は腎尿細管がん (その合計) が、1,800 ppm の雄で有意に増加した。1 群 50 匹の雌雄 B6C3F1 マウスに、0、450、900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトン、1 日 6 時間、週 5 日、105 週間、全身吸入ばく露をした。その結果、肝細胞腺腫及び、肝細胞腺腫又は肝細胞がん (その合計) は、1,800 ppm の雌雄で有意に増加した。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10) がんの重大性 (10) 評価レベル = 6.75 ppm 計算式：900 ppm × 1/100 (種差及びがんの重大性) × 6/8 (労働時間) = 6.75 ppm</p> <p>(参考) 神経毒性に関するデータ 調査した範囲内で評価値を設定できるデータは得られていない。</p>			<p>ACGIH TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m³)、TLV-STEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010：設定年) 根拠：ポランティアにおける軽い運動中のメチルイソブチルケトンばく露試験で、200 mg/m³ (49 ppm) の 90 ~ 120 分のばく露後、中枢神経系と刺激性の症状に関する 17 の質問の中で、中枢神経系症状の発生とその強さの増加がみられたので、それを防ぐために、勧告された。また、被験者 12 人によるメチルイソブチルケトンの 15 分間ばく露実験で、200 ppm では目に対して刺激性であり、200 ppm を超えると、鼻と喉に対しても刺激性であり、8 時間耐えることのできる最高濃度は 100 ppm であるとの報告に基づき、短期ばく露に関連した粘膜の刺激を防ぐために、勧告された。</p> <p>日本産業衛生学会 許容濃度 50 ppm (200 mg/m³) (1984：設定年) 根拠：常温で無色の液体で、塗料及びシンナーに高頻度に含有されている。200 ppm、15 分間ばく露で不快を感じる人が多数である。臭いの閾値は 8 ppm で、15 ppm で明らかな臭いがする。1 日 8 時間のうち 20 ~ 30 分間の遠心分離作業でばく露を受けていた労働者の過半数が、脱力感、頭痛、眼の灼熱感、胃痛、悪心嘔吐、咽頭痛を訴えた。5 年後の再調査で、気中濃度は減少していたが、一部の労働者になお同様の症状が残り、かつ 14 名中 2 名に軽度の肝臓腫大が認められた。ラットにメチルイソブチルケトン 24 時間/日で 2 週間ばく露した実験では、100 ppm 群で腎臓重量の絶対的及び相対的増加、200 ppm で肝臓と腎臓の絶対的及び相対的増加、90 日ばく露でも肝臓及び腎臓の相対的増加が認められた。メチルイソブチルケトンはメチルブチルケトンと異なり体内で神経毒性である 2,5-ヘキサジオンを、生成しない。ラットをメチルイソブチルケトンに 1,500 ppm、6 時間/日、5 日/週で 5 か月間ばく露した実験では、末梢神経障害を生じなかった。ちなみに平行して行われたラットをメチル n-ブチルケトンに 1,300ppm、6 時間/日、5 日/週で 4 か月ばく露した実験では明らかな末梢神経障害が観察されている。</p> <p>DFG MAK：MAK Value 20 ppm (82 mg/m³) (1996：設定年) BAT Value 1 mg/L (2014：設定年) NIOSH：REL 50 ppm (205 mg/m³) UK：Long-term exposure limit (8-hr TWA reference period) 50 ppm (208 mg/m³) Short-term exposure limit (15 minute TWA reference period) 100 ppm (416 mg/m³)</p>		<p style="text-align: center;">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 6.75ppm</p> <p>(理由) 閾値のある発がん性の場合で、発がん性に関する動物試験により導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベル。</p> <p>(参考)(神経毒性)を考慮する場合 0.6ppm：神経毒性に関する観察データより導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベル</p> <p style="text-align: center;">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 20 ppm</p> <p>(理由) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が中枢神経系の症状を防ぐために勧告した TLV-TWA 20 ppm を二次評価値とした。</p>