基発第0306005号
平成19年3月6日

中央労働災害防止協会
会長　　御手洗　冨士夫　殿

厚生労働省労働基準局長

「化学物質による労働災害防止対策事業」の成果の公表について

平成１９年２月２８日付け中災防発第５６４号により申請のあった件については、申請のとおり承認する。

平成１８年度
職場における化学物質のリスク評価推進事業
報告書

平成１９年３月

中央労働災害防止協会

はじめに

平成１６年５月に厚生労働省から公表された「職場における労働者の健康確保のための化学物質管理のあり方検討会報告書」においては、「職場における化学物質は、その種類が多様で、かつ化学物質を取り扱う作業も多岐にわたり、また変化する傾向にあること等を踏まえると、事業場において、事業者が自らの責務として、個々の事業場でのばく露状況等に基づきリスクを評価し、その結果に基づき、ばく露防止対策を講じること等の自律的な化学物質管理が重要であり、また、化学物質管理の基本である」とされ、その上で、「しかし、これらの自律的な取組は、現状においては、化学物質管理体制の整備状況等から見て中小企業等を中心に必ずしも十分でないこと、労働者がばく露すると重篤な健康障害発生のおそれがある物質が多数存在すること等を考慮すると、全ての化学物質管理を事業者の自律的な対応に委ねることは困難であり、国自らも、必要に応じて、リスク評価を行い、健康障害発生のリスクが特に高い作業等については、製造等の禁止、特別規則による規制を行うなどの国によるリスク管理の実施が必要である」とし、国自らも必要に応じリスク評価を行う必要があることを指摘している。また、平成１６年１２月にとりまとめられた労働政策審議会の「今後の労働衛生対策について（建議）」においても、国によるリスク評価の必要性について指摘されているところである。

このようなことを受けて、平成１７年５月には労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会の報告書が取りまとめられ、平成１８年１月には労働安全衛生規則が改正され、有害物ばく露作業報告制度が設けられた。

このように化学物質に係るリスク評価に係る体制の整備が進む中、中央労働災害防止協会においては、平成１８年度、厚生労働省から職場における化学物質のリスク評価推進事業の委託を受け、学識経験者、業界代表からなる検討委員会を設け、職場における化学物質のリスク評価の検討を行ったので、その結果をここに提出する。

目　次

第１　リスク評価事業の概要 …… 1
　１－１　趣旨及び目的 …… 1
　１－２　委員会、各タスクフォースの活動 …… 1
　１－３　委員名簿 …… 3
　１－４　リスク評価対象物質の選定 …… 5
　１－５　リスク評価方法の概要 …… 5
第２　平成１８年度リスク評価結果の概要 …… 6
　２－１　平成１８年度リスク評価対象物質の選定 …… 6
　２－２　発がん性詳細評価結果 …… 6
　２－３　ばく露評価結果 …… 7
　２－４　リスクの判定 …… 8
第３　平成１８年度有害性評価結果 …… 13
　３－１　有害性評価実施物質と評価結果の概要 …… 13
第４　評価対象物質の測定分析方法の検討 …… 14
第５　がん原生物質の作業環境の調査 …… 15

添付資料

1-1 発がん性詳細評価結果報告書
1-2 TLV 設定での発がん性考慮
2-1　有害物ばく露報告分析方法
2-2　平成 18 年度ばく露評価実施事業所
3　エピクロロヒドリンリスク評価書
　3-1　エピクロロヒドリン有害性総合評価表、　3-2　同有害性評価書
4　塩化ベンジル　リスク評価書
　4-1　塩化ベンジル有害性総合評価表、　4-2　同有害性評価書
5　1,3-ブタジエン　リスク評価書
　5-1　1,3-ブタジエン有害性総合評価表、　5-2　同有害性評価書
6　ホルムアルデヒド　リスク評価書
　6-1　ホルムアルデヒド有害性総合評価表、　6-2　同有害性評価書
7　硫酸ジエチル　リスク評価書
　7-1　硫酸ジエチル有害性総合評価表、　7-2　同有害性評価書
8-1　塩化ベンゾイル有害性総合評価表、　8-2　同有害性評価書
9-1　ニッケル化合物有害性総合評価表、　9-2　同有害性評価書

10-1 砒素及びその化合物有害性総合評価表、　　10-2 同有害性評価書
11-1 弗化ビニル有害性総合評価表、　　11-2 同有害性評価書
12 2,3-エポキシ-1-プロパノールの分析測定法に関する検討結果報告書
13 塩化ベンゾイルの分析測定法に関する検討結果報告書
14 トルイジンの分析測定法に関する検討結果報告書
15 ニッケル及びその化合物の分析測定法に関する検討結果報告書
16 フェニルオキシランの分析測定法に関する検討結果報告書
17 ブロモエチレンの分析測定法に関する検討結果報告書
18 作業環境の調査結果
19 1,2-ジクロロプロパンの拡散型サンプラー分析・捕集方法検討結果

第１　リスク評価事業の概要

１－１　趣旨及び目的

我が国の産業界では、多数の化学物質、化学物質を含有する製剤その他のもので労働者に健康障害を生ずるおそれのあるもの（以下「化学物質等」という。）が使用されているが、これらの化学物質等の中には労働者がばく露することにより健康障害を生ずるものも存在する。

一方、我が国においては、特定化学物質等障害予防規則等の法令で規制していない化学物質等（以下「未規制物質」という。）による職業性疾病はその半数程度を占めており、また、近年、国際的には化学品の分類及び表示に関する世界調和システム（GHS）の推進、化学物質に関する条約の締結、ＥＵにおける化学物質に対する規制の検討等、化学物質による健康問題が社会的に大きな関心を集めるようになっている。

このような状況のもと、人への健康障害が懸念される未規制物質を取り扱う事業者は、あらかじめ有害性等を調査し、対策を講ずることが求められているが、中小企業等においては、自律的な管理が必ずしも十分に行われていない状況にある。

職場における化学物質のリスク評価推進事業は、化学物質固有の有害性及びばく露の程度に基づくリスク評価を推進するため、リスク評価対象物質選定のための情報の収集、特定の化学物質のリスク評価のための情報収集等を行うものである。

１－２　委員会、各タスクフォースの活動

本事業は、以下のような委員会等を設け実施した。

(1) 職場における化学物質のリスク評価委員会

「化学物質等による労働者の健康障害防止に係るリスク評価に関する方法及び考え方について」の検討、各タスクフォースから報告される有害性評価結果、ばく露評価結果の審議及びリスク評価を実施するもの。

平成18年度の委員会開催結果

第1回：平成18年7月18日

第2回：平成18年12月19日

第3回：平成19年2月27日

第4回：平成19年3月13日

(2) 物理的危険性評価のためのタスクフォース

有害性評価書に記載する「物理的化学的性状」及び「物理的化学的危険性」記載事項の検討を実施するもの。

平成18年度の委員会開催結果

第1回：平成19年1月30日

(3) ばく露評価手法検討のためのタスクフォース

評価対象化学物質の取扱作業場の事前調査、実態調査（測定）結果の評価、ばく露評価書の作成、評価対象物質の測定分析方法の検討を行うもの。

平成18年度の委員会開催結果

第1回：平成18年8月16日

第2回：平成19年2月1日

第3回：平成19年3月8日

(4) 健康影響評価のためのタスクフォース

対象物質の有害性の評価及び量－反応関係の検討、有害性評価書、有害性総合評価表の作成を行うもの。

平成18年度の委員会開催結果

第1回：平成18年7月25日

第2回：平成18年10月30日

第3回：平成19年2月2日

第4回：平成19年3月5日

(5) 職業がん専門検討グループ

評価対象化学物質の発がん性について専門的立場で検討するもの。

平成18年度の委員会開催結果

第1回：平成18年7月31日

第2回：平成18年10月18日

第3回：平成19年1月26日

1－3 委員名簿

(1) 職場における化学物質のリスク評価委員会委員名簿

（五十音順　○は委員長）

嵐谷　奎一　　産業医科大学　産業保健学部　第二環境管理学　教授
内山　巌雄　　京都大学大学院　工学研究科　都市環境工学専攻
　　環境衛生学講座　教授
江馬　眞　　国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター
　　総合評価研究室　室長
太田　久吉　　北里大学　医療衛生学部　衛生管理学・産業保健学　教授
大西　純一　　（社）日本化学物質安全・情報センター　調査部長
○ 大前　和幸　　慶応義塾大学　医学部　衛生学公衆衛生学教室　教授
久米　政文　　（社）日本塗料工業会　常務理事
清水　英佑　　東京慈恵会医科大学　環境保健医学講座　教授
菅谷　芳雄　　（独）国立環境研究所　リスク研究センター
　　生態リスク評価研究室　主任研究官
中西　良文　　（独）労働安全衛生総合研究所　産業医学総合研究所
　　有害性評価研究グループ　総括研究員
福光　保典　　（社）日本化学工業協会　環境安全部　部長
本間　健資　　（社）日本作業環境測定協会　研修センター　所長
宮川　宗之　　（独）労働安全衛生総合研究所　産業医学総合研究所
　　健康障害予防研究グループ　上席研究員
吉田　喜久雄　（独）産業技術総合研究所　化学物質リスク管理研究センター
　　リスク解析研究チーム　チームリーダー

(2) 物理的危険性評価のためのタスクフォース委員名簿

（五十音順　○は座長）

○ 安藤　隆之　　（独）産業安全研究所　化学安全研究グループ　部長
古積　博　　総務省　消防大学校　消防研究センター　技術研究部
　　危険性物質研究室長
中川　貫次　　宇部興産（株）環境安全部　主席部員（（社）日本化学工業協会推薦）

(3) ばく露評価手法検討のためのタスクフォース委員名簿

（五十音順　○は座長）

芦田　敏文　　（財）神奈川県予防医学協会　環境科学部　部長
菅野　誠一郎　（独）労働安全衛生総合研究所　産業医学総合研究所
　　環境計測管理研究グループ　総括研究員
原　邦夫　　久留米大学　医学部　環境医学講座　講師
保利　一　　産業医科大学　産業保健学部　第一環境管理講座　教授
山田　憲一　　中央労働災害防止協会　労働衛生調査分析センター　副所長

山室　朗　　花王株式会社　品質保証本部　技術法務センター
化学品技術法務室　課長（(社) 日本化学工業協会推薦）
○　吉田　喜久雄　(独) 産業技術総合研究所　化学物質リスク管理研究センター
リスク解析研究チーム　チームリーダー

(4) 健康影響評価のためのタスクフォース委員名簿
（五十音順　○は座長）
江馬　眞　　国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター
総合評価研究室　室長
圓籐　陽子　(独) 労働者健康福祉機構　東京労災病院
産業中毒センター　センター長
菅谷　芳雄　(独) 国立環境研究所　環境リスク研究センター
生態リスク評価研究室　主任研究員
津田　修治　岩手大学　農学部　獣医学科　獣医公衆衛生・毒性学教室　教授
那須　民江　名古屋大学大学院　医学系研究科　環境労働衛生学　教授
西村　浩　　住友化学（株）生物環境科学研究所　化学品評価グループ
リスク評価チーム　主席研究員　（(社) 日本化学工業協会推薦）
能美　健彦　国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター
変異遺伝部　第二室長
藤田　和己　(社) 日本化学物質安全・情報センター　調査部　課長代理
○　宮川　宗之　(独) 労働安全衛生総合研究所　産業医学総合研究所
健康障害予防研究グループ　上席研究員
毛利　一平　(独) 労働安全衛生総合研究所　産業医学総合研究所
有害性評価研究グループ　主任研究員

(5) 職業がん専門検討グループ委員名簿
（五十音順　○は座長）
加藤　貴彦　宮崎大学　医学部　社会医学講座　公衆衛生学　教授
○　清水　英佑　東京慈恵会医科大学　環境保健医学講座　教授
津田　洋幸　名古屋市立大学大学院　医学研究科　分子毒性学分野　教授
（平成 18 年 10 月辞任）
竹下　達也　和歌山県立医科大学　医学部　公衆衛生学教室　教授
森永　謙二　(独) 産業医学総合研究所　環境計測管理研究グループ　部長
（平成 18 年 10 月辞任）

1－4 リスク評価対象物質の選定

リスク評価事業対象物質の選定対象は、労働安全衛生法第57条の2に定めるMSDS通知対象物質対象とし、以下の手順で選定する。

(1) 評価対象物質をMSDS通知対象物質とする。

ア 特化則、有機則等で既に規制対象となっている物質は従来と同様に除外する。

(2) 事業対象物質の有害性評価、リスク評価の優先順位は以下の原則に従う。

ア 公示対象物質（使用企業に使用実態の報告義務が課されるもの）

イ 有害性が高いもの

(ｱ) 発がん性についてはIARC分類の1、2A、2Bのもの。

(ｲ) 発がん性以外については、GHS分類による区分が上位のもの。

(ｳ) 日本産業衛生学会の提案している許容濃度、米国産業衛生専門家会議（ACGIH）で定める時間加重平均濃度（TLV―TWA）の値がある場合には当該値の小さいもの。これらの値がない場合には、無毒性量（NOAEL）の小さいもの。

ウ 取扱量が多く、広汎な用途で使用されるもの

(ｱ) 製造量、又は使用量の多いもの、また幅広い用途のあるもの

(ｲ) 開放作業が多い、曝露作業が多い、曝露作業者が多いもの

エ 実施可能性に係る指標

作業環境測定を実施する場合の化学物質の捕集剤の存在の有無、及び測定方法にかかる文献の有無、個人モニタリングを実施する際の捕集剤の有無等の測定に係る手法が確立しているもの。

オ 有害性害評価書が充実しているもの

日本産業衛生学会、化学物質評価研究機構（CERI）、ACGIH等による評価書が存在しているもの。

1－5 リスク評価方法の概要

リスク評価は、平成１７年５月の「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」に沿って実施した。（参考資料）

リスク評価方法の概略は、化学物質等の有害性の特定、労働者の当該物質へのばく露の程度の把握（以下「ばく露評価」という。）、ばく露の程度に応じて生ずるおそれのある健康障害の可能性及びその程度（以下「量―反応関係」という。）について把握することにより、スクリーニング的なリスクの判定を行う。その結果、リスクが高いと判定された場合には、データ等について詳細に検証し、再度リスクの判定を行うものである。

第２　平成１８年度リスク評価結果の概要

２－１ 平成１８年度リスク評価対象物質の選定

平成１８年度のリスク評価は、平成１６年度、１７年度に有害性評価を実施した物質より厚生労働省が選定した以下の物質について実施した。

- エピクロロヒドリン（政令番号：87、CAS 番号：106-89-8）
- 塩化ベンジル（政令番号：101、CAS 番号：100-44-7）
- 1,3-ブタジエン（政令番号：476、CAS 番号：106-99-0）
- ホルムアルデヒド（政令番号：548、CAS 番号：50-00-0）
- 硫酸ジエチル（政令番号：615、CAS 番号：64-67-5）

２－２ 発がん性詳細評価結果

リスク評価対象物質について、リスク評価における有害性評価レベルの根拠となるユニットリスクの算出根拠、労働補正及び TLV・許容濃度の設定根拠等について検討した。（添付資料-1-1、同-1-2）

(1) 閾値がないと考えられる発がん物質について発がん性のユニットリスク及び RL(10^{-4})による評価の妥当性の検討をしたが環境の分野や労働の分野でも一部適用されており、この考え方を軽々に否定できない。

(2) ユニットリスクの情報源の信頼性について、例えばカリフォルニア EPA のデータであっても IRIS と同様の根拠で評価しているものも多く一概に否定できない。また、吸入以外のばく露経路のデータを吸入に換算している事に関しても全て否定することは出来ない。

(3) 閾値がない発がん性の「評価レベル」として生涯過剰発がんリスクレベル 10^{-4} に対応する生涯ばく露濃度［RL(10^{-4})］の労働補正方法を検討し、リスク評価事業における、発がん性の労働補正方法は以下とする。

・労働時間補正は呼吸量補正で代表する。

（$10m^3$：労働時間中の呼吸量）÷（$20m^3$：一日の呼吸量）＝0.50

・労働日数補正（240 日：労働日数）÷（360 日：年間日数）＝0.67

・就業日数補正（45 年：就業年数）÷（75 年：生涯年数）＝0.60

より、補正値の合計を、0.50×0.67×0.60＝0.20　とする。

検討の結果設定された有害性の「評価レベル」を表-1にまとめる。

表-1：リスク評価のための有害性の「評価レベル」一覧

	評価レベル： 労働補正 RL(10^{-4})	参考：ACGIH TLV-TWA	参考：産衛学会 許容濃度
	ppm	ppm	ppm
エピクロロヒドリン	0.11	0.5	設定なし
塩化ベンジル	0.005	1	設定なし
1,3-ブタジエン	0.007	2	設定なし
ホルムアルデヒド	0.033	0.3 天井値	0.5
硫酸ジエチル	情報なし	情報なし（0.1*）	情報なし（0.1*）

*参考として類似性の高い硫酸ジメチルの値を示す。

2-3 ばく露評価結果

リスク評価対象物質について、労働安全衛生規則第95条の6の規定による平成18年度の「有害物ばく露作業報告」結果に基づき、「有害物ばく露作業報告に基づくばく露状況等調査の実施について」（添付資料-2-1）に基づき厚生労働省が選定した約30事業場（添付資料-2-2）についてばく露評価（測定）を実施した。

測定結果を表-2にまとめる。

表-2：平成18年度リスク評価対象物質ばく露評価結果（用途別全作業）

用途	対象事業場数	作業場環境測定結果（A測定準拠）、ppm				B測定結果、ppm			スポット測定結果、ppm			個人ばく露測定結果、ppm		
		単位作業場数(*1)	平均(*2)	標準偏差	最大値(*3)	単位作業場数	平均(*4)	最大値(*5)	単位作業場数	平均(*6)	最大値	測定数	平均(*7)	最大値
エピクロロヒドリン														
1.対象物の製造	1	3	0.055	0.01	0.060	3	0.167	0.400	4	0.096	0.190	7	0.011	0.170
2.他の製剤の製造原料としての使用	6	16	0.063	0.03	0.139	11	0.336	2.300	6	0.565	2.710	20	0.018	0.240
エピクロロヒドリン計	7	19	0.062	0.03	0.139	14	0.300	2.300	10	0.377	2.710	27	0.016	0.240
塩化ベンジル														
2.他の製剤の製造原料としての使用	5	9	0.048	0.10	0.301	9	0.148	0.816	7	0.025	0.073	16	0.007	0.115
12.その他（輸入品の荷姿の変更）	1	2	0.001	0.00	0.001	2	0.001	0.001	2	0.004	0.005	2	0.005	0.007
塩化ベンジル計	6	11	0.036	0.09	0.301	11	0.121	0.816	9	0.021	0.073	18	0.007	0.115
1,3-ブタジエン														
1.対象物の製造	2	1	0.152	-	0.152	1	0.579	0.579	-	-	-	9	2.606	65.19
2.他の製剤の製造原料としての使用	3	5	0.092	0.08	0.238	3	36.95	109.8	2	0.067	0.090	19	0.163	11.92
12.その他（荷受、貯蔵、出荷）	1	1	0.044	-	0.044	-	-	-	1	0.044	0.044↓	2	0.010	0.01↓
1,3-ブタジエン計	6	7	0.093	0.07	0.238	4	27.86	109.8	3	0.059	0.090	30	0.162	65.19
ホルムアルデヒド														
1. 対象物の製造	3	2	0.067	0.09	0.163	2	0.162	0.279	3	0.222	0.369	2	0.073	0.123
2.他の製剤の製造原料としての使用	4	4	0.567	0.85	0.148	4	0.366	0.898	9	0.160	0.890	17	0.071	0.448
6.表面処理を目的とした使用	1	1	0.021	-	0.021	1	0.018	0.018	-	-	-	6	0.028	0.042
7.塗料としての使用	2	12	0.215	0.40	1.428	10	0.465	3.453	6	0.162	0.249	30	0.141	0.888
8.殺菌を目的とした使用	1	3	0.229	0.21	0.437	3	0.355	0.820	1	0.113	0.113	1	0.016	0.016
ホルムアルデヒド計	11	22	0.170	0.30	1.428	20	0.384	3.453	19	0.168	0.890	56	0.091	0.888
硫酸ジエチル														
1.対象物の製造	1	1	0.015	-	0.015	1	0.015	0.015	-	-	-	4	0.003	0.004↓
2.他の製剤の製造原料としての使用	4	9	0.030	0.03	0.093	10	0.163	1.127	7	0.028	0.150	17	0.007	0.964
硫酸ジエチル計	5	10	0.028	0.03	0.093	11	0.150	1.127	7	0.028	0.150	21	0.006	0.964

*1：A測定準拠で測定した単位作業場数
*2：単位事業場の測定値の幾何平均値を当該事業場の推定気中濃度とし、それを平均した値
*3：単位作業場の気中濃度（幾何平均値）の最大値
*4：測定した単位作業場の測定値の最大値を代表値とし、その平均
*5：単位作業場の代表値の最大値
*6：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場ごとの平均を代表値とし、その平均
*7：測定値の幾何平均値
*8：定量下限未満のデータは定量下限の値を用いて処理した

以下に、測定結果について考察する。

- 作業者のばく露評価を目的としており、個人ばく露測定結果を優先して評価する。
- A 測定/B 測定（屋内）、スポット測定（短時間開放作業の作業時間に亘る測定）、個人ばく露測定（原則としてシフト時間に亘る測定）を実施したが、それぞれの測定条件、作業環境等が異なるため、それぞれの測定結果を個々に対比して評価することは出来ない。
- 全ての測定方法について、用途ごとの測定結果に差異があるかに見えるが、測定数が少なく、実施作業の差異、屋外環境の差異等他の要因との交絡も考えられ、検証は困難である。
- この表では読み取れないが、用途、製品、工程、取扱い方法等が異なり、データ数も少ないため、単位作業ごとの環境濃度差を特定できなかった。

2-4 リスクの判定

リスク評価対象物質について、有害性の評価レベルとばく露評価結果を対比してリスク評価を行うために。表-3 に A 及び個人ばく露測定結果（平均値、最大値）と有害性評価レベルに適合した比率（有害性評価レベルを下回ったデータ数の比率）をまとめる。

表-3：平成18年度リスク評価対象物質ばく露評価結果（有害性評価レベル対比）

対象物質	用途	事業所数	A測定結果 単位作業場数	A測定結果 幾何平均値の平均、ppm（＊1）	A測定結果 適合率VS評価レベル、%（＊2） RL(10^{-4})	A測定結果 適合率VS評価レベル、%（＊2） ACGIH	A測定結果 適合率VS評価レベル、%（＊2） 産衛学会	個人ばく露測定結果 測定数	個人ばく露測定結果 測定値の幾何平均値、ppm（＊3）	個人ばく露測定結果 適合率VS評価レベル、%（＊1） RL(10^{-4})	個人ばく露測定結果 適合率VS評価レベル、%（＊1） ACGIH	個人ばく露測定結果 適合率VS評価レベル、%（＊1） 産衛学会
エピクロロヒドリン			評価レベル、ppm		0.11	0.5	–			0.11	0.5	–
	対象物製造	1	3	0.055	100	100		7	0.011	85.7	100	
	他用途使用	6	16	0.063	87.5	100		20	0.018	90.0	100	
	合計	7	19	0.062	89.5	100		27	0.016	88.9	100	
塩化ベンジル			評価レベル、ppm		0.005	1	–			0.005	1	–
	他用途使用	6	11	0.036	36.4	100		19	0.007	31.6	100	
1,3-ブタジエン			評価レベル、ppm		0.007	2	–			0.007	2	–
	対象物製造	2	1	0.152	0	100		9	2.606	0	50.0	
	他用途使用	4	6	0.084	0	100		21	0.049	0	95.2	
	合計	6	7	0.093	0	100		30	0.162	0	80.0	
ホルムアルデヒド			評価レベル、ppm		0.033	0.3（＊4）	0.5			0.033	0.3（＊4）	0.5
	対象物製造	3	2	0.067	0	100	100	2	0.073	0.0	66.7	100
	他用途使用	8	20	0.177	40.0	85.0	95.0	54	0.091	24.1	74.1	92.6
	合計	11	22	0.170	36.4	86.4	95.5	56	0.091	23.2	75.0	92.9
硫酸ジエチル			評価レベル、ppm		–	0.1（＊5）	–			–	0.1（＊5）	–
	対象物製造	1	1	0.015		100		4	0.003		100	
	他用途使用	4	9	0.030		100		17	0.007		82.4	
	合計	5	10	0.028		100		21	0.006		85.7	

＊1：単位作業場の測定値の幾何平均値を代表値としその算術平均値

＊2：達成率は、各有害性評価レベル未満の測定値数の率、評価レベルは、ユニットリスクに基づくがんの過剰発生リスク10-4に対応する濃度[RL(10-4)]、ACGIHのTLV、日本産業衛生学会の許容濃度とする。　＊3：個人ばく露測定値の幾何平均値、　＊4：天井値、＊5：本物質のTLVの設定が無いため、硫酸ジメチルのACGIH TLVを参考とする。

表中に示される個々の物質のリスク評価の結果を以下に考察する。

(1) エピクロロヒドリン（添付資料-3）

この物質については、製造部門及び他の製剤の製造原料（本物質を原料とするエポキシ樹脂、香料中間体等の製造）での取扱い５事業場におけるばく露評価を実施した。

- 全用途について、個人ばく露の測定結果は、閾値のない発がん性を有するこの物質の有害性の評価レベルである、生涯過剰発がんリスク 10^{-4} に対応する濃度（RL(10^{-4})）＝0.11ppm に対し、データ数比で約 10%が適合していない。但し、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）0.5ppm に対しては 100%適合している。
- A 測定結果についても同様に、(RL(10^{-4})) に対してデータ数比で約 10%が適合していない。但し、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）に対しては 100%適合している。
- 従って、リスクは高いと判定され、詳細リスク評価対象とした。

(2) 塩化ベンジル（添付資料-4）

この物質は全量輸入されているため、他の製剤の製造原料（本物質を原料とする金属表面処理成分、カチオン、逆性石鹸、農薬中間体等の製造）、その他（輸入品の荷姿変更）での取扱い６事業場におけるばく露評価を実施した。

- 全用途について、個人ばく露の測定結果は、閾値のない発がん性を有するこの物質の有害性の評価レベルである、生涯過剰発がんリスク 10^{-4} に対応する濃度（RL(10^{-4})）＝0.005ppm に対し、データ数比で約 70%が適合せず、更に平均測定値でも適合していない。但し、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）1ppm に対しては 100%適合している。
- A 測定結果については、(RL(10^{-4})) に対してデータ数比で約 60%が適合せず、更に平均測定値でも適合していない。但し、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）に対しては 100%適合している。
- 従って、リスクは高いと判定され、詳細リスク評価対象とした。

(3) 1,3-ブタジエン（添付資料-5）

この物質については、製造部門及び他の製剤の製造原料（本物質を原料とする合成ゴム、1,4-ブタンジオールの製造、カーボンブラック助燃剤）、その他（荷受、貯蔵、出荷）での取扱い４事業場におけるばく露評価を実施した。

- 全用途について、個人ばく露の測定結果は、閾値のない発がん性を有するこの物質の有害性の評価レベルである、生涯過剰発がんリスク 10^{-4} に対応する濃度（RL(10^{-4})）＝0.007ppm に対し、全てのデータが適合していない。但し、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）2ppm には製造部門の平均測定値のレベルで不適合となっている。これは、特定の事業場における数件の測定データが異状に高い値を示したことが影響している。
- A 測定結果については（RL(10^{-4})）に対して全てのデータが適合していない。但し、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）に対しては 100%適合している。
- 従って、リスクは高いと判定され、詳細リスク評価対象とした。

(4) ホルムアルデヒド（添付資料-6）

この物質については、製造部門及び他の製剤の製造原料（本物質を原料とするフェノール樹脂、ポリアミド樹脂、1，4-ブタンジオール)、表面処理（メッキ液成分)、塗装（塗料)、殺菌（燻蒸）での取扱い８事業場におけるばく露評価を実施した。

- 全用途について、個人ばく露の測定結果は、閾値のない発がん性を有するこの物質の有害性の評価レベルである、生涯過剰発がんリスク 10^{-4} に対応する濃度（RL(10^{-4})）＝0.033ppm に対し、平均測定値のレベルでも適合していない。また、参考評価レベル（ACGIH 天井値）0.3ppm に対しデータ数比で 25%が、(日本産業衛生学会の許容濃度）0.5ppm には対してはデータ数比で約 10%が不適合を示した。
- A 測定結果については、(RL(10^{-4})）に対して平均測定値が適合していない。また、参考評価レベル（ACGIH TLV-TWA）に対しては約 15%、日本産業衛生学会の許容濃度）には約 5%が適合していない。
- 従って、リスクは高いと判定され、詳細リスク評価対象とした。

(5) 硫酸ジエチル（添付資料-7)

この物質については、製造部門及び他の製剤の製造原料（本物質を原料とするカシュー樹脂、染料中間体、工業薬品中間体、殺虫剤等の製造）での取扱い６事業場におけるばく露評価を実施した。

- 閾値のない発がん性を有するこの物質の有害性の評価レベルである、生涯過剰発がんリスク 10^{-4} に対応する濃度（RL(10^{-4})）が定量的な有害性情報が無く算出できないため、構造が類似している硫酸ジメチルの（ACGIH TLV-TWA）0.1ppm を参考評価レベルとした。この値に対し、全用途について、個人ばく露の測定結果は、データ数比で約 15%が適合していない。
- 但し、A 測定結果については、参考評価レベル（硫酸ジメチルの ACGIH TLV-TWA）に対しては 100%適合している。
- 従って、定量的なリスク評価は出来ないが、高いと判定され、詳細リスク評価対象とした。

第３　平成１８年度有害性評価結果

平成１７年度有害性評価対象４物質について有害性評価書と有害性総合評価表を作成し、有害性の評価を実施した。

有害性評価書は、対象となる化学物質等の有害性に関する情報を一定の既存の評価文書、文献等から入手し、GHS の有害性項目毎に取りまとめたものである。

有害性総合評価表は、有害性評価書に基づいて、リスク評価検討会報告書（参考資料）に従って、有害性の種類及び程度の特定、量一反応関係、ばく露限界等を把握して、例えば、発がん性や特定標的臓器（反復ばく露）のように比較的低いばく露濃度でその有害性が発現する可能性のある有害性の種類「エンドポイント」を特定し、さらに、ACGIH 等の許容濃度、NOAEL（実験動物に対する無毒性量）等の労働環境で有害性が発現しないであろうばく露濃度「評価レベル」を求めたものである。

３-1　有害性評価実施物質と評価結果の概要

有害性評価物質と評価結果の概要を以下にまとめる。（添付資料･8～11）

(1) 有害性評価物質

以下の物質について有害性評価を実施した。

- 塩化ベンゾイル（政令番号：102、CAS 番号：98-88-4）
- ニッケル及びその化合物（政令番号：418）
- 砒素及びその化合物（政令番号：458）
- 弗化ビニル（政令番号：486、CAS 番号：75-02-5）

(2) 有害性評価結果の概要

有害性評価結果の概要を以下にまとめる。

有害性評価結果の概要

物質名		エンドポイント項目
1	砒素及びその化合物	発がん性
2	ニッケル及びその化合物	発がん性
3	塩化ベンゾイル	確定できない（参考:ACGIH TLV-TWA）
4	弗化ビニル	発がん性

第４ 評価対象物質の測定分析方法の検討

リスク評価の対象となる以下の物質について、測定分析方法を検討した。
（添付資料-12～17）

1　2, 3-エポキシ-1-プロパノール（政令番号：90、CAS 番号：556-52-5）
2　塩化ベンゾイル（政令番号：102、CAS 番号：98-88-4）
3　トルイジン（政令番号：406、CAS 番号：95-53-4；オルト-トルイジン）
4　ニッケル及びその化合物（政令番号：418）
5　フェニルオキシラン（政令番号：469、CAS 番号：96-09-3）
6　ブロモエチレン（政令番号：498、CAS 番号：593-60-2）

第５ がん原性物質の作業環境の調査

厚生労働省では、職場で問題となるがん原性が疑われる化学物質についてがん原性試験を実施し、その結果について職業がん対策専門検討会等で評価・検討を行っている。同検討会において行政対応が必要とされたものについては、関係労働者の健康障害防止対策の効果的実施を図るため、労働安全衛生法第 28 条第 3 項に基づき「化学物質による労働者の健康障害を防止するための指針」を策定し、公表している。

また、当該指針には、健康障害防止対策の一つとして、作業環境測定の実施を規定しており、その結果を評価するために使用する濃度（以下「基準濃度」という。）を併せて示している。

そこで、平成１８年度がん原性試験評価に係わる専門家会議において、がん原性があって行政対応が必要と評価された化学物質の 1,2-ジクロロプロパンについて、基準濃度、作業環境測定方法について検討を行うための資料として、当該物質を取り扱っている作業場の作業環境の調査を実施するとともに測定法の検討も行った。（添付資料-18～19）

添　付　資　料

添付資料1－1

発がん性詳細評価結果：職業がん専門検討グループ

1. 評価対象物質

H18年度リスク評価対象の以下の5物質を対象として評価した。

(1) エピクロロヒドリン
(2) 塩化ベンジル
(3) 1,3-ブタジエン
(4) ホルムアルデヒド
(5) 硫酸ジエチル

2. 評価事項

(1) 物質共通事項

① 発がん性評価について
- ユニットリスク及びRL(10^{-4})（生涯過剰発がんリスク「10^{-4}」に相当する気中濃度）による評価の妥当性
- ユニットリスクの情報源の信頼性
- ユニットリスク及びRL(10^{-4})の労働補正方法
- 発がん性評価について、NOAELに基づく評価レベルの検討

② 公知で信頼の置けるTLVを評価レベルとする検討
- 発がん性を根拠としているか否か

③ 主要国の規制値を評価レベルとする検討
- 規制値の根拠

(2) 個々の物質の評価

① ホルムアルデヒドについてIARC　グループ-1の根拠となるモノグラフを参照し評価する。

② 硫酸ジエチルについてH16、17の事業で求められなかったエンドポイントと評価レベルを推定する。
- 情報の追加
- 主要機関のTLV、主要国の規制値等の検証
- 類似物質の有害性等の調査

3. 評価結果

(1) 共通事項

① 発がん性評価について
- ユニットリスク及びRL(10^{-4})による評価の妥当性
  - ➢ 環境の分野や労働の分野でも一部適用されており、この考え方を軽々に否定は出来ない。
  - ➢ 産業衛生学会の許容濃度の提案（ベンゼン、石綿等）では、RL(10^{-4})に固定せず、RL(10^{-4})、RL(10^{-3})を併記している。

- ユニットリスクの情報源の信頼性
  - 例えカリフォルニアEPAのデータであってもIRISと同様の根拠で評価しているものも多く一概に否定できない。また、吸入以外のばく露経路のデータを吸入に換算している事に関しても全て否定することは出来ない。
  - 従って、リスク評価事業での有害性評価にあっては、以上の3点についてデータの善し悪しを論ぜず、情報のあるものは全て、データの出所、元になるデータのばく露経路等明確にし、併記することとし、判断は上部委員会に委ねる。
- 発がん性評価レベルRL(10^{-4})の労働補正方法
  - ディーゼル排気粒子では、職業曝露を一般環境での生涯曝露から転用している（ディーゼル排気微粒子リスク評価検討委員会平成13年度報告）。労働時間の比からその係数を求めたものであり、生涯年数75年に対し、従業年数45年として、換算係数＝(8h/24h)×(5日/7日)×(48週/52週)×(45年/75年)=0.13を補正値としている。

    (5日/7日)×(48週/52週)は、リスク評価事業の労働日数と同等であり、違いは1日あたりの曝露時間を、①呼吸量をもとに（10/20）とするか、1日あたりの労働時間をもとに(8h/24h)とするという点と、②従業年数を換算するかの違いである。従業年数に関しては、砒素の呼吸器がんの発癌リスク評価においては、45年ではなく40年を用いている。

    また、体重補正（IRIS、カリフォルニアEPA共70kgに対しリスク評価事業は60kg）は、補正数値が小さいこと、補正値妥当性の検証を要すことより、敢えて補正しない。
  - 以上に基づき、リスク評価事業における、発がん性の労働補正方法は以下とする。
    - 労働時間補正は呼吸量補正で代表する。

      （$10m^3$：労働時間中の呼吸量）÷（$20m^3$：一日の呼吸量）＝0.50
    - 労働日数補正（240日：労働日数）÷（360日：年間日数）＝0.67
    - 就業日数補正（45年：就業年数）÷（75年：生涯年数）＝0.60

    より、補正値の合計を、0.50×0.67×0.60＝0.20　とする。
- 発がん性評価について、NOAELに基づく評価レベルの検討
  - 最近の環境省の有害性評価書などでは、閾値の有無にかかわらず、ユニットリスクに基づく評価レベル、NOAELに基づく評価レベルとも情報があれば併記しており、リスク評価事業においても同様とする。

② 公知で信頼の置けるTLVを評価レベルとする検討
- 信頼できる機関が、規制又は提案する値であって、参照文献、設定年度等が妥当であれば、評価レベルの選択肢として併記する。

③ 主要国の規制値を評価レベルとする検討
- 主要国が規制する値であって、参照文献、設定年度等が妥当であれば、評価レベルの選択肢として併記する。

(2) 個々の物質の評価

① ホルムアルデヒドについてIARC　グループ-1の根拠となるモノグラフを参照し評価する。
  - モノグラフの発行が3月に予定されているが、時間が逼迫しており、本年度の事業

からは除外する。

② 硫酸ジエチルについて H16、17 の事業で求められなかったエンドポイントと評価レベルを推定する。

- 調査したが、定量的な情報が無いので、独、英の許容濃度又は類似物質の有害性に基づく評価レベルを選択肢として併記する。

4. 評価結果のまとめ

上記に基づき評価結果を別表にまとめた。

以上

H18 年度リスク評価対象物質の有害性評価基準値（評価レベル）

	物質名	エピクロロヒドリン	塩化ベンジル	1,3-ブタジエン	ホルムアルデヒド	硫酸ジエチル	(参考)硫酸ジメチル
	CAS 番号	106-89-8	100-44-7	106-99-0	50-00-0	64-67-5	77-78-1
	換算係数：1ppm＝＿＿＿mg/m³	3.78	5.18	2.21	1.27	6.31	5.16
発がん性	IARC	2A	2A	2A	1	2A	2A
	閾値	なし	なし	なし	なし	なし	未評価
	ユニットリスク(μg/m³)⁻¹	1.2×10^{-6}	4.9×10^{-5}	3.0×10^{-5}	1.3×10^{-5}	情報なし	情報なし
	-RL(10^{-3})に対応する濃度、ppm	0.21(0.80mg/m³)	0.010(0.053mg/m³)	0.014(0.030mg/m³)	0.065(0.080mg/m³)	同上	同上
	-RL(10^{-4})に対応する濃度、ppm	0.021	0.0010	0.0014	0.0065	同上	同上
	(引用)	(IRIS) ＊1	(IRIS、経口)	(IRIS)	(IRIS)	ー	ー
	労働補正(10/20「呼吸量」×240/360「日数」×45/75「就業年数」)後の						
	-RL(10^{-3})に対応する濃度、ppm	1.1(4.0mg/m³)	0.050(0.27mg/m³)	0.070(0.15mg/m³)	0.33(0.40mg/m³)	情報なし	情報なし
	-RL(10^{-4})に対応する濃度、ppm	0.11	0.0050	0.0070	0.033	同上	同上
	NOAEL に基づく評価レベル、ppm	情報なし	0.11	情報なし	0.015	情報なし	情報なし
その他	他の有害性の分野	反復ばく露/生殖毒性	反復/生殖毒性	反復/生殖毒性	単回/生殖毒性	情報なし	未評価
	NOAEL に基づく評価レベル、ppm	0.21/0.37	0.19/0.58	0.046/0.3	0.01/1.5		
TLV	TLV-TWA ACGIH、ppm	0.5	1	2	0.3(天井値)	設定なし	0.1
	根拠	生殖影響、鼻の刺激	目/鼻/喉の刺激,肺水腫	発がん	目、上気道の刺激		一義的には刺激、生殖、発がんにも有効
	許容濃度 産衛学会、ppm	設定なし	設定なし	設定なし	0.5	設定なし	0.1
	根拠				感作性		ACGIH と同等
	MAK 独、ppm	設定なし	設定なし	設定なし	0.3	設定なし	設定なし
	REL NIOSH、ppm	設定なし	設定なし	設定なし	0.016	設定なし	0.1
規制値	PEL（TWA）、OSHA、ppm	設定なし	1	1	0.75	設定なし	1
	WEL（TWA）＊2 UK、ppm	0.5	0.5	10	2	0.05	0.05
	TRK（TWA）＊3 独、ppm	3	0.039	5	設定なし	0.03	0.02/0.04(製造/使用)
	管理濃度（安衛法）	—	—	—	—	—	0.1
	職域における屋内空気中のホルムアルデヒド濃度低減のためのガイドライン	—	—	—	0.08、0.25（特定）根拠：WHO 欧州委員会：鼻、喉の刺激を根拠とするが、上気道がんのリスクも軽減するレベルである。	—	—

＊1：US EPA Integrated Risk Information System 、＊2：WEL：英国の HSE が規制する（旧 MEL）から移行した値で、技術的、コスト的に可能と考えられる目標作業環境濃度（TWA）、＊3：TRK：独 TRGS900 で規定する「技術水準濃度」で現在の技術水準で低減されうる目標作業環境濃度（TWA）

許容濃度等に係る用語の意味

1. ホルムアルデヒドについて

(1) WHO 欧州地域専門家委員会の健康影響評価により、ホルムアルデヒドの気中濃度ガイドラインとして、「0.1 mg/m³（0.08ppm、30 分間平均値）」を勧告し、このガイドライン値は「鼻腔粘膜の細胞毒性の推定閾値より 1 桁低い値であるので、ヒトにおける上部気道がんのリスクを無視しうるばく露レベルである」を参照し、わが国では居住環境におけるホルムアルデヒドの室内濃度指針値として同値が適当であるとしており、同値を「評価レベル」として併記している。

(2) 職域においても、「職域における屋内空気中のホルムアルデヒド濃度低減のためのガイドライン」により 0.08ppm 以下、特定作業場（ホルムアルデヒド等を製造し、又は取扱う作業場であって、作業の性質上ホルムアルデヒドの濃度を 0.08ppm 以下とすることが著しく困難な作業場）については 0.25ppm 以下とする」とされている。

2. 海外主要国、機関による、許容濃度、規制値について

(1) MAK（Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen；最大職場濃度）Value
DFG（Deutsche Forschungsgemeinschaft：独研究基金で大学や公的資金に基づく研究を推進する中心的組織であり、活動分野の一つである MAK Commission（職場における化学物質の健康影響を調査する機能）が提案するばく露限界値で、物質の健康影響を根拠とした許容値

(2) TRK（Technishe Richtkonzentration；技術標準濃度）
独の「危険物質に関する技術規則(TRGS 900)」で規定する「空気限界値)」で、現在の技術水準で到達され得る作業環境濃度と定義されている。

(3) REL（Recommendable Exposure Limit；勧告ばく露限界）
米国 NIOSH（National Institute for Occupational Safety and Health；国立労働安全衛生研究所）が勧告するばく露限界で、物質の健康影響を根拠とした許容値

(4) PEL（Permissible Exposure Limit；許容ばく露限界）
米国 OSHA(Occupational Safety and Health Administration；労働安全衛生庁)が規定する許容濃度で、物質の健康影響のみでなく、行政的な考慮も加えた規制値

(5) WEL（Work Place Exposure Limit；職場ばく露限界）
英国 HSE（Health and Safety Executive；英国安全衛生庁）は 05 年に化学物質の許容濃度についての変更を行い、従来の OES の一部と MEL の殆どを WEL に移行した。OES（Occupational Exposure Standard）は許容濃度で、閾値がある物質で実際的な管理が可能な濃度レベルにあるものについて設定される。また、MEL(Maximum Exposure Limit)は HSE が行政的に設定する法定の上限濃度で、科学的根拠のみでは（低濃度すぎて）現実的な管理指標(経済性も含め)にならないものについて行政的に設定され、この濃度以下に管理するだけでなく、可能であれば更に低い濃度での管理が求められる。

以上

許容濃度、TLVにおける発がん性の考慮について

物質名	TLV及び許容濃度	発がん性の考え方
エピクロロヒドリン	0.5ppm （ACGIH：2001年）	動物については鼻腔の扁平上皮細胞のがんの証拠あり、 人間について後ろ向きコホート死亡率研究（retrospective cohort mortality study）において、 1〜5ppm/8hour のばく露を受けた作業者で呼吸器系のがんのリスク増加がみられなかったことより人間の発がんの証拠はこの濃度レベルでは確認できなかったとしてA3が割り当てられた。
塩化ベンジル	1ppm （ACGIH：2001年）	塩化ベンジルをマウスに強制経口投与した結果、前胃で乳頭腫とがん腫が統計的に有意な増加していることと遺伝毒性データに基づいて、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんに関する研究が無いためＡ３が割り当てられた。 許容濃度の提案根拠は眼への急性の刺激性
1,3-ブタジエン	2ppm （ACGIH：2001年）	ヒトの疫学研究から lymphopoietic cancer や白血病が優位に増加することからＡ２が割り当てられた。 許容濃度の 2ppm については上述の研究のばく露濃度が25ppm以上であることより十分なマージンを取っているとしている。実際の許容濃度のターゲットは急性毒性

物質名	TLV 及び許容濃度	発がん性の考え方
ホルムアデヒド	0.3ppm （TLV-CEILING） （ACGIH：2001 年）	1)ラットとマウスを使った動物吸入慢性試験において、扁平上皮変質形成、鼻腔乳頭状過形成、扁平上皮細胞の悪性腫瘍などを示すいくつかの報告がある。 2)ホルムアルデヒドにばく露した労働者の疫学調査では、発がんリスク増加は疑わしいかあるいは不十分ではあるが、この研究は、ホムアルデヒドの発がん性を排除するものではない。 という 2 点の観点から A2が割り当てられた。 許容濃度については主に眼および上気道に対する刺激性の可能性を減らすために推奨されている。TLV は大多数の労働者を保護するために推奨されるものであるが、この物質の低い環境濃度（<0.25ppm）でも感じやすい層（10%－20%）の労働者、例えば、パーティクルボード、断熱剤、カーペットなどにホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド含有製品を使用する学校、事務所、研究所、その他職場の従業には、この勧告値が十分な保護にはならないこと勧告には記載されている。 また、発がんリスクを低減するために可能な限りホルムアルデヒド濃度を低減することを併せて提案している。
	0.5ppm （日本産業衛生学会：1988 年）	発がん性分類第２群 A 許容濃度提案理由は眼、鼻、呼吸器に対する刺激症状からの保護であり、提案理由の中に発がんは考慮されていない。

物質名	TLV 及び許容濃度	発がん性の考え方
硫酸ジメチル	0.1ppm （TLV-CEILING） （ACGIH：2001 年）	ジメチル硫酸のラットへの吸入試験、皮下投与試験および静脈内投与試験の結果によるラットの悪性腫瘍の発生はヒトの硫酸ジエチルへのばく露によって発がんが起こる可能性を示唆しているが、ヒトの発がんに関する研究において限定的で信頼性が不十分な結果しか得られていないことより A3 が割り当てられた。 許容濃度については主に眼および皮膚に対する刺激性の可能性を減らすためと生殖毒性の可能性を低減するために推奨されている。
	0.1ppm （日本産業衛生学会：1980 年）	1）ラットでの吸入実験(ばく露濃度：10ppm、3ppm)の結果から悪性腫瘍の発生が認められた。 2）ヒトでのコホート調査（ばく露濃度 1ppm 以上）では眼へ及び皮膚への火傷の痕跡は確認されたが死亡率の変化は無かった。 3）ACGIH（1977 年）が TLV を 1ppm から 0.1ppm に変更した提案理由に、実験的発がんを考慮した濃度として提案された。 上記の 3 点より発がんを考慮しても 0.1ppm が妥当であると提案されている。

添付資料２－１

有害物ばく露作業報告に基づくばく露状況等調査の実施について

1　調査の目的

リスク評価対象物質について、ばく露作業報告からばく露によるリスクが高いと推定される作業を把握し、対象事業場を選定してばく露の状況等について調査を行う。

2　対象の選定

（１）各対象物質について、基礎資料として別添の整理表を作成する。

（２）これらの作業のうちから次の事項等を考慮し、作業環境測定等の調査を行う作業の選定を行う。

①　「対象物の量」、「作業従事労働者数」及び「作業従事時間」（の積）の多いものを、リスクが高い作業として考慮する。

なお「対象物の量」は、例えば、塗装作業ではほぼすべて消費される量になるが、サンプリング作業ではごく一部しか直接取り扱かわないものであるので、作業の種類を考慮する必要がある。

②　作業の態様ごとに考えられる発散の程度を考慮する。

③　「事業場数」の多いものは、広範に使用されている可能性があるので、対象選定に当たって考慮する。

④　「用途」の多い物質については広範に使用されている可能性があるので、対象選定に当たって考慮する。

⑤　「取扱温度」の高いものは、蒸散の可能性が高いのでよりリスクが高いと評価する。

⑥　労働者一人当たりの作業時間の長いものは、ばく露のリスクが高いと考えられるので考慮する。

⑦　「性状」による蒸散のしやすさの程度を考慮する。

⑧　その他、別添整理表のデータで、特筆すべきものがあれば考慮する。

（３）リスクが高いと評価された作業の中から作業環境等の測定を実施する事業場を選定するに当たっては、可能な限り換気設備の設置の有無のそれぞれの事業場について選定し、その効果について評価する。

また、可能な範囲で事業場規模にも配慮する。

（４）「保護具使用状況」については、リスク評価を踏まえ、対策の必要性を検討する上で考慮する。

3　測定等の実施

選定した事業場において、ばく露作業に関して次の事項について調査を行う。

①　個人ばく露測定の実施

②　作業環境測定の実施

③　作業態様、作業時間、換気設備等の関連情報の把握

添付資料２－２

平成１８年度ばく露状況調査実施事業場一覧

【エピクロロヒドリン】

	用途	作業の種類	対象物の量（トン）	従事労働者数（人）	性状	対象物温
1	01 対象物の製造	34 サンプリング等	34000	41	液体	1 （<50℃
		35 充填又は袋詰め	34000	4	液体	1 （<50℃
		47 保守、点検等	34000	7	液体	1 （<50℃
2	02 他の製剤等の製造（エポキシ樹脂）	33 計量、配合、注入等	415.2	24	液体	1 （<50℃
3	02 他の製剤等の製造（合成ゴム）	38 清掃、廃棄物処理	8316.7	8	液体	1 （<50℃
		38 清掃、廃棄物処理	3147.1	8	液体	1 （<50℃
		34 サンプリング等	114	8	液体	1 （<50℃
		38 清掃、廃棄物処理	114	8	液体	1 （<50℃
		38 清掃、廃棄物処理	225.7	2	液体	1 （<50℃
		34 サンプリング等	742.8	8	液体	1 （<50℃
		38 清掃、廃棄物処理	742.8	8	液体	1 （<50℃
		38 清掃、廃棄物処理	470.6	2	液体	1 （<50℃
4	02 他の製剤等の製造（香料成分）	33 計量、配合、注入等	16.6	13	液体	1 （<50℃
		49 ろ過、混合、撹拌等	16.6	13	液体	1 （<50℃
5	02 他の製剤等の製造（エポキシ樹脂）	33 計量、配合、注入等	1	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	3.4	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	8.3	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	7.1	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	4.1	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	1.3	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	4.4	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	1.5	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	5.2	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	4.6	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	0.1	11	液体	1 （<50℃
		33 計量、配合、注入等	0.2	11	液体	1 （<50℃

ばく露状況調査事業場

	対象物温度	従事時間	換気装置				備考
			局排	プッシュ	全換	その他	
	1 (<50℃)	1 (～20)	1				【対象物の製造】 労働者数 101 人
	1 (<50℃)	2 (21～50)	1				
	1 (<50℃)	1 (～20)	1				
	1 (<50℃)	1 (～20)	1				【エポキシ樹脂の製造、換気有】 労働者数 248 人
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	【エポキシ樹脂の製造、換気無】 労働者数 100 人
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)	1				【エポキシ樹脂以外の製品の製造、換気有】労働者数 181 人
	1 (<50℃)	1 (～20)	1				
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	【エポキシ樹脂の製品の製造、換気無】労働者数 179 人
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	
	1 (<50℃)	1 (～20)				1	

【塩化ベンジル】

	用途	作業の種類	対象物の量（トン）	従事労働者数（人）	性状	対象物温度
1	02 他の製剤等の製造（メッキ液成分）	49 ろ過、混合、撹拌等	3.1	2	液体	2（50～100）
		49 ろ過、混合、撹拌等	2.2	2	液体	2（50～100）
2	02 他の製剤等の製造（カチオン）	33 計量、配合、注入等	68	11	液体	1（＜50℃）
3	12 その他（荷姿変更）	33 計量、配合、注入等	666.1	1	液体	1（＜50℃）
	12 その他（荷姿変更）	33 計量、配合、注入等	666.1	2	液体	1（＜50℃）
4	02 他の製剤等の製造（金属表面処理剤）	33 計量、配合、注入等	4.3	2	液体	1（＜50℃）
5	02 他の製剤等の製造（逆性石けん）	33 計量、配合、注入等	36	12	液体	1（＜50℃）
6	02 他の製剤等の製造（農薬）	33 計量、配合、注入等	10.3	26	液体	1（＜50℃）
		33 計量、配合、注入等	593.4	174	液体	1（＜50℃）

対象物温度	従事時間	換気装置				備考
		局排	プッシュ	全換	その他	
2 (50～100)	1 (～20)	1				【温度】 労働者数 5 人
2 (50～100)	1 (～20)	1				
1 (<50℃)	1 (～20)			1		【従事労働者数】 労働者数 355 人
1 (<50℃)	4 (101～)	1				【従事時間】 労働者数 100 人
1 (<50℃)	4 (101～)	1				【従事時間】 労働者数 52 人
1 (<50℃)	3 (51～100)	1		1		【従事時間】 労働者数 13 人
1 (<50℃)	1 (～20)	1		1		労働者数 350 人
1 (<50℃)	1 (～20)	1				【従事労働者数】 労働者数 273 人
1 (<50℃)	2 (21～50)				1	

【1,3-ブタジエン】

	用途	作業の種類	対象物の量（トン）	従事労働者数（人）	性状	対象物温度
1	01 対象物の製造	50 その他	202950	4	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	1060	1	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	12600	1	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	10070	1	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	12150	1	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	204048	1	気体	1 （<50℃）
2	12 その他	47 保守、点検等	180498	2	気体	1 （<50℃）
	02 他の製剤等の製造（合成ゴム、1,4-ブタンジオール、燃料）	34 サンプリング等	339	20	気体	1 （<50℃）
		47 保守、点検等	339	20	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	43173	19	気体	1 （<50℃）
		47 保守、点検等	43173	19	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	86	32	気体	1 （<50℃）
		47 保守、点検等	28086	32	気体	1 （<50℃）
		47 保守、点検等	28086	51	気体	1 （<50℃）
	12 その他	47 保守、点検等	13519	2	液体	1 （<50℃）
3	01 対象物の製造	34 サンプリング等	197400	17	気体	1 （<50℃）
	02 他の製剤等の製造（合成ゴム）	34 サンプリング等	105604.7	101	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	44632.2	39	気体	1 （<50℃）
		34 サンプリング等	29459	25	気体	2 （50～100）
4	02 他の製剤等の製造（合成ゴム）	34 サンプリング等	92167	52	液体	1 （<50℃）
		38 清掃、廃棄物処理	30730	45	気体	1 （<50℃）

対象物温度	従事時間	換気装置				備考
		局排	プッシュ	全換	その他	
1 (<50℃)	1 (～20)					【対象物の製造】
1 (<50℃)	1 (～20)					労働者数 466 人
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)				1	【作業工程多い】
1 (<50℃)	1 (～20)				1	労働者数 1053 人
1 (<50℃)	1 (～20)	1				
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)	1				
1 (<50℃)	1 (～20)	1				
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)				1	【対象物の製造】
1 (<50℃)	2 (21～50)	1			1	労働者数 311 人
1 (<50℃)	2 (21～50)				1	
2 (50～100)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)					【従事労働者数】
1 (<50℃)	1 (～20)					労働者数 251 人

【ホルムアルデヒド】

	用途	作業の種類	対象物の量（トン）	従事労働者数（人）	性状	対象物
1	01 対象物の製造	34 サンプリング等	2569.7	12	液体	1 (<5
		35 充填又は袋詰め	12.7	1	液体	1 (<5
		31 掻き落とし、剥離等	7.1	10	液体	2 (50～
		34 サンプリング等	2588.6	12	液体	1 (<5
		31 掻き落とし、剥離等	7.1	10	液体	2 (50～
	02 他の製剤等の製造（フェノール樹脂）	34 サンプリング等	15	10	液体	1 (<5
		34 サンプリング等	2622.3	10	液体	1 (<5
		33 計量、配合、注入等	8	10	固体	1 (<5
	01 対象物の製造	34 サンプリング等	8	10	液体	1 (<5
	02 他の製剤等の製造（フェノール樹脂）	49 ろ過、混合、撹拌等	8	10	液体	1 (<5
	01 対象物の製造	35 充填又は袋詰め	0.8	13	液体	1 (<5
2	01 対象物の製造（1,4-ブタンジオールの製造もあり）	34 サンプリング等	12258.5	18	気体	2 (50～
		34 サンプリング等	3921.3	18	気体	2 (50～
3	01 対象物の製造	34 サンプリング等	1937.7	5	液体	1 (<5
		34 サンプリング等	613.1	5	液体	1 (<5
		34 サンプリング等	498.9	5	液体	1 (<5
		34 サンプリング等	3359.6	5	液体	1 (<5
	02 他の製剤等の製造（フェノール樹脂）	34 サンプリング等	1989	12	液体	1 (<5
		34 サンプリング等	1322.4	17	液体	1 (<5
		33 計量、配合、注入等	351.6	17	固体	1 (<5
		49 ろ過、混合、撹拌等	16.6	13	液体	1 (<5
4	08 除草、殺菌、殺虫、防腐、漂白等（燻蒸成分）	33 計量、配合、注入等	1	11	液体	1 (<5
		33 計量、配合、注入等	3.4	11	液体	1 (<5
		33 計量、配合、注入等	8.3	11	液体	1 (<5
5	07 顔料、染料、塗料、インキとしての使用（自動車塗装）	46 吹き付け作業	1.9	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	1.7	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	1	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	0.6	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	0.5	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	0.4	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	0.4	50	液体	1 (<5
		46 吹き付け作業	0.3	50	液体	1 (<5

対象物温度	従事時間	換気装置				備考
		局排	プッシュ	全換	その他	
1 (<50℃)	1 (~20)	1			1	【対象物の製造】
1 (<50℃)	1 (~20)				1	労働者数 21 人
2 (50~100)	1 (~20)				1	
1 (<50℃)	1 (~20)	1			1	
2 (50~100)	1 (~20)				1	
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
2 (50~100)	1 (~20)	1				【対象物の製造】
2 (50~100)	1 (~20)	1				労働者数 21 人
1 (<50℃)	1 (~20)			1		【対象物の製造】
1 (<50℃)	1 (~20)			1		労働者数 49 人
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)		1	1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1				
1 (<50℃)	1 (~20)				1	【08 用途】
1 (<50℃)	1 (~20)				1	労働者数 905 人
1 (<50℃)	1 (~20)				1	
1 (<50℃)	2 (21~50)			1		【吹き付け】
1 (<50℃)	2 (21~50)			1		労働者数 5284 人
1 (<50℃)	2 (21~50)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		

		46 吹き付け作業	0.3	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0.2	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0.1	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0.1	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0.1	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0.1	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0.1	50	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	50	液体	1 (<50
6	07 顔料、染料、塗料、インキとしての使用（輸送機器塗装）	46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	1	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	2	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	1	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	1	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		46 吹き付け作業	0	13	液体	1 (<50
		42 吹き付け塗装以外の塗装	0	6	液体	1 (<50
7	06 表面処理（メッキ液成分として）	48 めっき等	9.9	6	液体	1 (<50
		48 めっき等	0.5	6	液体	1 (<50
8	02 他の製剤等の製造（ポリアミド系塗料樹脂）	33 計量、配合、注入等	40.6	10	液体	1 (<50
		33 計量、配合、注入等	7.3	18	固体	1 (<50
		33 計量、配合、注入等	5.7	18	固体	1 (<50
		33 計量、配合、注入等	3	18	固体	1 (<50

1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	4 (100~)	1				労働者数 5200 人 【吹き付け】
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	4 (100~)	1				
1 (<50℃)	1 (~20)			1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		労働者数 150 人 【自動車部品メッキ】
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		労働者数 317 人 【固体・粉体】
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		

		33 計量、配合、注入等	3.5	18	固体	1 (<50°
		33 計量、配合、注入等	1.2	18	固体	1 (<50°
		33 計量、配合、注入等	1.2	10	液体	1 (<50°
		49 ろ過、混合、撹拌等	1.8	10	粉体	1 (<50°
		49 ろ過、混合、撹拌等	0.6	10	粉体	1 (<50°
		49 ろ過、混合、撹拌等	1.3	10	粉体	1 (<50°

1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1		1		
1 (<50℃)	1 (~20)	1				
1 (<50℃)	1 (~20)	1				
1 (<50℃)	1 (~20)	1				

【硫酸ジエチル】

	用途	作業の種類	対象物の量（トン）	従事労働者数（人）	性状	対象
1	01 対象物の製造	34 サンプリング等	7432	3	気体	1 (<
		50 その他	7432	1	気体	1 (<
		50 その他	7432	1	気体	1 (<
		38 清掃、廃棄物処理	7432	4	気体	1 (<
		34 サンプリング等	7432	1	気体	1 (<
2	02 他の製剤等の製造（ブレーキ用摩擦材）	33 計量、配合、注入等	125	12	液体	2 (50
3	12 その他	35 充填又は袋詰め	2172.7	1	気体	1 (<
		34 サンプリング等	2161.6	2	気体	1 (<
		50 その他	2161.6	5	気体	1 (<
		50 その他	2161.6	5	気体	1 (<
		34 サンプリング等	3188.4	2	気体	1 (<
		50 その他	3188.4	1	気体	1 (<
4	02 他の製剤等の製造（感圧／感熱染料）	50 その他	592.2	34	液体	1 (<
5	02 他の製剤等の製造（医薬品等中間体）	33 計量、配合、注入等	150.4	43	液体	1 (<
6	02 他の製剤等の製造（農薬中間体）	50 その他	140.5	23	液体	1 (<

対象物温度	従事時間	換気装置				備考
		局排	プッシュ	全換	その他	
1 (<50℃)	1 (～20)					【対象物の製造】 労働者数 466 人
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)					
1 (<50℃)	1 (～20)					
2 (50～100)	2 (21～50)			1		【温度】 労働者数 70 人
1 (<50℃)	2 (21～50)	1			1	【作業工程多い】 労働者数 25 人
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	1 (～20)				1	
1 (<50℃)	2 (21～50)				1	
1 (<50℃)	3 (51～100)	1		1		【従事時間】 労働者数 73 人
1 (<50℃)	1 (～20)	1		1		【従事労働者数】 労働者数 711 人
1 (<50℃)	1 (～20)				1	【従事労働者数】 労働者数 450 人

リスク評価書

物質名：エピクロロヒドリン
ＣＡＳ番号：106-89-8
労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第87号

1. 物質に関する基本的情報

(1) 分子式・分子量

分子式：C_3H_5OCl

分子量：92.52

(2) 物理的化学的性状

外 観: 特徴的な臭気のある、無色液体
融点：－48℃
沸点：116℃
引火点：31℃（C.C.）
発火点：385℃
蒸気圧：1.6 kPa（20℃）
20℃での蒸気／空気混合気体の相対密度（空気＝1）：1.05

蒸気密度（空気＝1）：3.2
比重（水＝1）：1.2
爆発限界（容量%）上限：21.0 下限：3.8
溶解性　水への溶解度：6g/100ml、
ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 logPow：0.26
換算係数：1ppm=3.85@20℃、3.78@25℃
1mg/m3＝0.26@20℃、0.26@25℃

2. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：111千トン（2003年）
輸入量：11千トン（2003年）
輸出量：17千トン（2003年）
用途：エポキシ樹脂、合成グリセリン、グリシジルメタクリレート、界面活性剤、イオン交換樹脂などの原料、繊維処理剤、可塑剤、安定剤、殺虫殺菌剤、医薬品原料、有機合成中間体、輸出、中間体、合成樹脂、防染剤、樹脂用

3. 有害性評価

エピクロロヒドリンの有害性評価の結果を表-1に示す。(添付資料-3-1)

表-1：エピクロロヒドリン有害性評価結果

発がん性評価 IARC	2A
急性毒性（LC_{50}）	500ppm（ラット）GHS 区分：2(吸入、ラット)
皮膚腐食性/刺激性	あり、GHS 区分：1
眼の損傷性/刺激性	あり、GHS 区分：1
皮膚感作性	あり、GHS 区分：1
呼吸器感作性	報告なし、GHS 区分：分類できない
生殖細胞変異原性 評価レベル	やや疑われる、GHS 区分：2 求まらない
発がん性 評価レベル（RL(10^{-4})）	あり、GHS 区分：1B、閾値なし 0.11ppm（0.4mg/m³）（労働補正後）*
生殖毒性 評価レベル	あり、GHS 区分：2（推定） 0.37ppm（1.4mg/m³）
特定臓器毒性(単回ばく露) 評価レベル	GHS 区分：1(肝、中枢神経)、3（呼吸器刺激） 2.0ppm（0.53 mg/m³）
特定臓器毒性(反復ばく露) 評価レベル	GHS 区分：1(腎臓、血液、心臓、脳) 0.21 ppm（0.80 mg・m³）
ACGIH TLV-TWA 日本産業衛生学会　許容濃度	0.5 ppm（1.9 mg/m³） 設定なし

*（RL(10^{-4})）：閾値がない発がん性のユニットリスクの基づく生涯過剰発がんリスク（10^{-4}）に対応するばく露濃度を労働補正した値「労働時間呼吸量（10m³/20m³）、労働日数(240 日)/年、就業年数（45 年/75 年）」

有害性評価の結果よりエピクロロヒドリンについてのエンドポイントを閾値のない発がん性とし、リスク判定のための「評価レベル」を 0.11ppm（0.4mg/m³）、ACGIH　TLV-TWA0.5ppm（1.9 mg/m³）を「参考評価レベル」とした。

4. エピクロロヒドリンのばく露評価

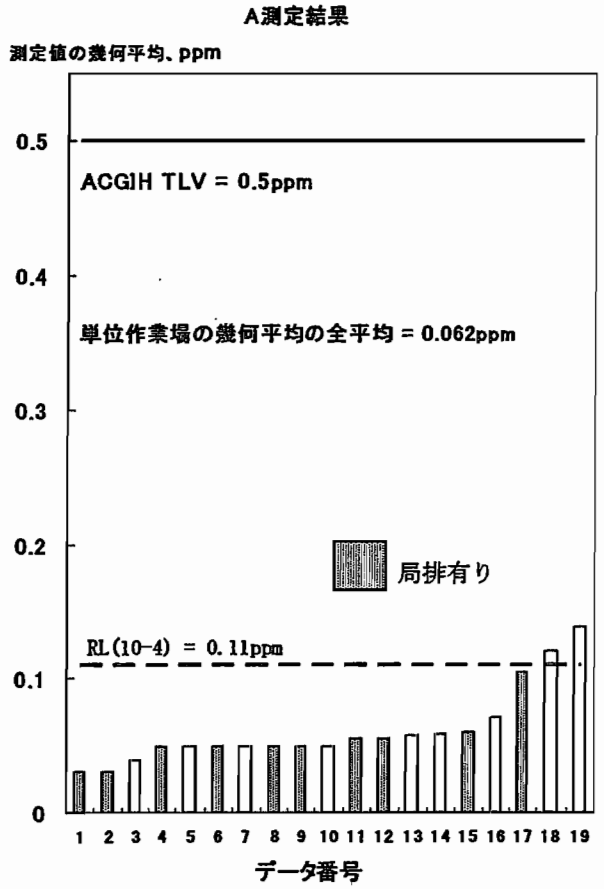
エピクロロヒドリンのばく露評価は、当該物質の製造 1 事業場および当該物質の他製剤の製造原料としての使用 6 事業場に含まれる 19 の単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定を行うとともに、開放作業に従事する 27 人の労働者に対する個人ばく露測定を行ったところ、A測定における測定結果の幾何平均値は 0.062ppm、最大値は 0.139ppm であった。また、個人ばく露測定結果の幾何平均値は 0.016ppm、最大値は 0.240ppm であった。

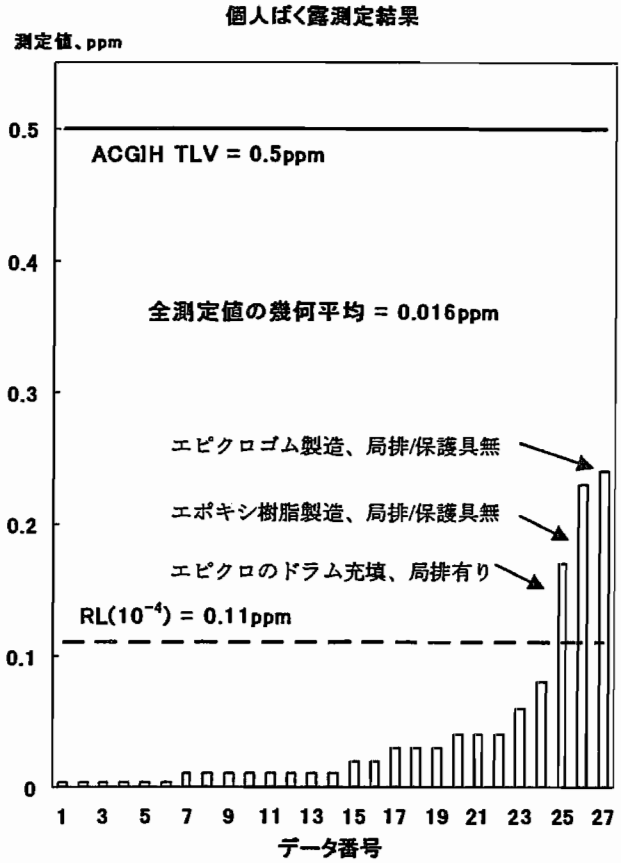
なお、データ数の制約もあり、用途ごとの測定値の有意差の有無を検証できなかった。

また、、測定結果を「評価レベル」「参考評価レベル」と対比して評価すると、個人ばく露測定、A 測定全てのデータは「参考評価レベル」（ACGIH　TLV-TWA＝0.5ppm）の 50%未満であったが、27 データ中 3 データが、A 測定値では 19 データ中 2 データが「評価レベル」(RL(10^{-4})＝0.11ppm）を超えており、当該物質の取扱い事業場全体としては評価レベルを超えるばく露が存在するものと推定した。(図－1)

図·1：エピクロロヒドリンばく露測定結果

		A測定、ppm			個人ばく露測定、ppm		
用途	事業場数	単位作業場数	平均	最大値	測定数	幾何平均	最大値
1.対象物の製造	1	3	0.055	0.060	7	0.011	0.170
2.他の製剤製造原料	6	16	0.063	0.139	20	0.018	0.240
エピクロロヒドリン計	7	19	0.062	0.139	27	0.016	0.240





5. リスクの判定

本物質は閾値が認められない発がん物質であるが、有害性の「評価レベル」（RL(10^{-4})）をばく露測定結果の一部で超えており労働者の健康障害リスクの平成１７年５月の「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」に示されるリスクの判定方法（参考資料）に従って、当該物質の取扱い作業場の「詳細リスク評価」の対象とした。

以上

<u>添付資料</u>

3·1：エピクロロヒドリン有害性総合評価表

3·2：エピクロロヒドリン有害性評価書

有害性総合評価表

物質名：エピクロロヒドリン

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC_{50}＝LC_{50}＝3000 ppm(2h) 500 ppm(4h) 624 ppm(4h)　354 ppm(6h) 360 ppm(6h)　250 ppm(8h)（ラット）、780 ppm(2h)　（マウス）、561 ppm(4h)（モルモット）、445 ppm(4h)（ウサギ） 試験内容：詳細は不明。ばく露時間による補正（平方根反比例計算）で 4 時間ばく露相当とするとラットの 354 ppm が最小値となり、区分２に該当。 経口毒性：LD_{50}＝40-260mg/kg　（ラット）、195-238 mg/kg　（マウス）、178-280mg/kg（モルモット）、345 mg/kg（ウサギ） 試験内容：詳細は不明。最小値のラット 40mg/kg を採用するとＧＨＳ区分２となる。 経皮毒性：LD_{50} ＝ 250mg/kg（マウス）、300-1038 mg/kg（ウサギ）、区分３に相当 試験内容： GHS 区分：２（吸入・経口）
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり　　GHS 区分：１ 根拠：ウサギの皮膚に対しては強度の刺激性を有し、浮腫を伴う壊死及びその周囲に紅斑、点状の出血が認められる。本物質を綿実油で5%に希釈した場合強度の刺激性を有するが、0.3%に希釈した場合には刺激性は認められない。[2)] 皮膚接触により熱傷を生じ、かゆみを伴った紅斑、浮腫、丘疹、水疱形成、びらんや潰瘍形成が認められ、これらの症状は接触後数時間経て遅延性に発症することもあるとされる。[2)]
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　　GHS 区分：１ 根拠：ウサギの眼に対し中等度から強度の刺激性を有し、眼瞼及び眼粘膜の充血及び水腫、角膜の混濁、散発性の瞬目、縮瞳等の可逆性の影響が認められる。本物質を綿実油で 20%に希釈した場合でも同様の刺激性を有するが、10%ではほとんど刺激性は認められない。[2)] ヒトでは眼に対する影響として角膜の混濁や壊死を生じるとの報告もある。[2)]
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：あり　　GHS 区分：1 根拠：実験動物ではマキシマイゼーション法及びドレイズ法のいずれにおいても感作性が認められている。[2)] ヒトではエポキシ樹脂の合成や加工を行う工場労働者で接触性皮膚炎が認められている。これらの工場労働者にパッチテストを行ったところ、エピクロロヒドリンに対する陽性反応がみられ、エポキシ樹脂によるアレルギー性接触性皮膚炎と関連することが示されている。[2)] 被験者に対して 0.1-1.0%のエピクロロヒドリン溶液を２日間閉塞塗布し、8-11 日後に惹起ばく露を行ったところ、0.1%溶液で陽性反応がみられたとの報告がある。 エポキシ樹脂の成分であるビスフェノール A とエピクロロヒドリンのオリゴマーが強い感作性を有することも報告されている。[2)] 呼吸器感作性：報告なし　　GHS 区分：分類できない 根拠：ヒトおよび実験動物において呼吸器感作性を確認した報告は見当たらない。
オ 生殖細胞変	生殖細胞変異原性：やや疑われる　　GHS 区分：2 根拠：in vivo somatic cell mutation tests（マウス骨髄の SCE と染色体異常）で陽性。

GHS 区分	評　価　結　果
異原性	in vitro mutagenicity tests(微生物を用いる復帰変異試験、げっ歯類細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換(SCE)試験、DNA 鎖切断試験や突然変異試験)でも陽性。
カ 発がん性	発がん性：あり　　GHS 区分：1B 根拠：IARC　2A 閾値の有無の判断：閾値なし 根拠：*in vitro* 、*in vivo* では多くの試験で陽性の結果を示す。[2)] 閾値がない場合 ユニットリスクの算出 RL(10^{-4})＝　80μg/m^3（0.021ppm） UR＝1.2×10^{-6}　per　μg/m^3 根拠：EPA の IRIS [11)]に掲載された、吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル(RL(10^{-4}))、および吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値に基づく。 なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m^3/日、ばく露日数を 365 日/年としており、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量：10m^3/日、ばく露日数：240 日/年、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})＝ 0.4 mg/m^3　(0.11 ppm) 計算式 労働補正 RL (10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 0.4 mg/m^3
キ 生殖毒性	生殖毒性：　　GHS 区分：2（推定） 試験で得られた LOAEL＝5 ppm（18.9mg/m^3） 根拠：雄ラットを 0、 5、25、50 ppm に 6 時間/日×5 日/週×10 週間ばく露した実験で 25、50 ppm 群の雄と交配した無処置雌で着床数が減少し、50 ppm では授精率低下が認められている。[4)] 不確実性係数　UF＝ 10 根拠：LOAEL 評価レベル＝ 18.9 mg/m^3 × (6/8 × 5/5) ÷ 10＝1.4 mg/m^3（0.37 ppm）
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分：1(肝、中枢神経)および3(呼吸器刺激) 試験で得られた LOAEL＝　20 ppm 根拠：　ヒトの大量ばく露例では黄疸を伴った肝肥大と中枢神経障害が報告されている[2)]ことから、区分 1 とした。被験者に対する約0.08 ppm(0.3 mg/m3)の18分間のばく露により、脳波検査においてα波のスパイク電位の変化がみられたとする報告[2)]があるが、これを中枢神経障害のLOAELとするのは適当でないと考えられた。気道に対して刺激性を有し、20 ppm(76 mg/m^3)のばく露で眼や鼻粘膜に一過性の焼灼感をもたらし、40 ppm（151 mg/m^3）のばく露では咽頭への刺激性も認められ、症状は2 日間にわたって持続することが報告されている[3)] ことから、呼吸器への刺激のLOAELである20 ppmを用いた。 動物実験の死亡例では肺、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺の病理的変化が認められているが、単回ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった[2)]。 不確実係数：10

GHS 区分	評　価　結　果
	根拠：ヒトの吸入ばく露の LOAEL 評価レベル：2 .0ppm
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分：1 （腎臓、血液、心臓、脳） 試験で得られた NOAEL ＝ 0.5 ppm (1.9 mg/m^3) 根拠：ここでは以下のデータのうち、吸入試験の最小の NOAEL を採用した。 ラットに 6 時間/日×5 日/週×13 週間ばく露した実験で、50 ppm で尿細管上皮の障害、肝臓の退色、体重の減少、25 ppm 以上で鼻甲介の炎症、変性がみられているが、5 ppm では変化はみられていない [2, 3, 11]とする報告がある。US EPA では 5ppm を NOAEL として RfC を算出している [11]。 一方、ラットに 0.2、1.9、19.8 mg/m^3 (0.05、0.5、5.2 ppm) を 98 日 (24 時間連続) 吸入させた結果、19.8 mg/m^3 群で体重増加抑制、尿中コプロポルフィリンの増加、肺気腫、肺水腫、気管支肺炎、腎臓の近位曲尿細管上皮の混濁腫脹、心臓の間質の出血及びうっ血、延髄、アンモン角(海馬)及び小脳の病変等の所見を認めた [3, 10] という報告がある。環境省は吸入ばく露について、信頼性のあるデータが得られないとして、無毒性量 (NOAEL) 等を決定していない [3]。 経口投与では、Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1、5、25 mg/kg/day を飲水に添加して 90 日間投与した結果、25 mg/kg/day 群で肝臓及び腎臓の相対重量の増加と貧血を認めた。また、5 mg/kg/day 以上の群では前胃の粘膜質の過形成と角化を認めている [3]。GDWQ (1996) では、ラットへの 2 年間 (5 日/週) の強制経口投与によって、2 mg/kg/day 群で前胃に過形成を認めた結果から、2 mg/kg/day を LOAEL として TDI を求めている [3,)]。 環境省は経口ばく露について、信頼性のあるデータが得られないとして、無毒性量 (NOAEL) 等を決定していない [3]。 不確実性係数　UF＝　10 根拠：(GHS ｶﾞｲﾀﾞﾝｽに示された標準的な試験期間である)13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた NOAEL を使用するため。期間に対する係数を 1 とするとともに、(24 時間/8 時間×7 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。すなわち、UF として、種差 (10)、NOAEL の使用 (1)、期間 (1)の積を用いる。 評価レベル＝　1.9 mg/m^3 × (24/8×7 /5) ／100 ＝ 0.80 mg/m^3 (2.1×10^{-1}ppm) 参考：GHS 区分：区分 1 (腎臓、肝臓)、区分 3 (呼吸器刺激) 試験で得られた NOAEL ＝ 5 ppm (18.9 mg/m^3) 根拠：ここでは以下のデータのうち、労働ばく露条件に近い週 5 日ばく露の吸入試験の NOAEL を採用した。 ラットに 6 時間/日×5 日/週×13 週間ばく露した実験で、50 ppm で尿細管上皮の障害、肝臓の退色、体重の減少、25 ppm 以上で鼻甲介の炎症、変性がみられているが、5 ppm では変化はみられていない [2, 3, 11]とする報告がある。US EPA では 5ppm を NOAEL として RfC を算出している [11]。 一方、ラットに 0.2、1.9、19.8 mg/m^3 (0.05、0.5、5.2 ppm) を 98 日 (24 時間連続) 吸入させた結果、19.8 mg/m^3 群で体重増加抑制、尿中コプロポルフィリンの増加、肺気腫、肺水腫、気管支肺炎、腎臓の近位曲尿細管上皮の混濁腫脹、心臓の間質の出

GHS 区分	評　価　結　果
	血及びうっ血、延髄、アンモン角(海馬)及び小脳の病変等の所見を認めた[3, 10]という報告がある。環境省は吸入ばく露について、信頼性のあるデータが得られないとして、無毒性量（NOAEL）等を決定していない[3]。 経口投与では、Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1、5、25 mg/kg/day を飲水に添加して 90 日間投与した結果、25 mg/kg/day 群で肝臓及び腎臓の相対重量の増加と貧血を認めた。また、5 mg/kg/day 以上の群では前胃の粘膜質の過形成と角化を認めている[3]。GDWQ（1996）では、ラットへの 2 年間（5 日/週）の強制経口投与によって、2 mg/kg/day 群で前胃に過形成を認めた結果から、2 mg/kg/day を LOAEL として TDI を求めている[3]。 環境省は経口ばく露について、信頼性のあるデータが得られないとして、無毒性量（NOAEL）等を決定していない[3]。 不確実性係数　UF＝　10 根拠：(GHS ｶﾞｲﾀﾞﾝｽに示された標準的な試験期間である)13 週間のばく露期間の動物試験で得られた NOAEL を使用するため。期間に対する係数を 1 とするとともに、(6 時間/8 時間×5 日/5 日）を乗じて労働ばく露への補正を行う。すなわち、UF として、種差（10)、NOAEL の使用（1)、期間（1)の積を用いる。 評価レベル＝ 18.9 mg/m^3 ×（6/8×5 /5）／10 ＝ 1.4 mg/m^3（3.8×10^{-1}ppm）
コ 許容濃度の設定	許容濃度等 ACGIH(2004 年)　TLV-TWA：0.5ppm、経皮吸収 根拠：エピクロロヒドリンへの職業ばく露について、TLV-TWA として 0.5ppm を勧告する。この値は雌雄のラットについて報告された生殖への影響及び鼻の刺激の可能性を最小限とする意図で設定された。[10]
水環境有害性	急性毒性・魚類　：LC_{50}＝10.6 mg/L 96-h)：致死 急性毒性・甲殻類：EC_{50}＝24 mg/L (48-h)：致死 環境残留性：生分解性＝　生分解性＝67.9%（２週間、BOD）3-クロロ-1, 2-プロパンジオール 生物濃縮性：BCF＝ 報告なし　　log P o/w＝0.26 GHS 区分：急性３ 根拠：本物質は水溶解度が高く主な分布は水中であるが、水中で速やかに加水分解して 3-クロロ-1, 2-プロパンジオールとなる。この分解物の生分解性から良分解であると判断される。生物濃縮の懸念は低い。本物質は、魚類、甲殻類に対しては有害であり、藻類に対しては、別に Raphidocellis subcapitataus　のデータ（信頼性は高くない）があり毒性値 16-17mg/L（96h）があり、藻類に対しても有害である可能性がある。よって環境中濃度が高い場合は急性的影響が懸念されるが、慢性影響の懸念は低い。
健康影響評価ＴＦ結論	選択した評価レベル：発がん性 根拠：IARC　2A 閾値の有無の判断：閾値なし 根拠：*in vitro* 、*in vivo* では多くの試験で陽性の結果を示す。[2] 閾値がない場合 参考：ユニットリスクの算出 RL(10^{-4}) ＝　80 μg/m^3（0.021ppm） UR＝1.2×10^{-6}　per μg/m^3 根拠：EPA の IRIS [11]に掲載された、吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル

GHS 区分	評　価　結　果
	(RL(10^{-4}))、および吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値に基づく。 なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m³/日、ばく露日数を 365 日/年としており、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、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})＝ 0.4 mg/m³ （ 0.11 ppm 計算式 労働補正(10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75）＝ 0.4 mg/m³ 参考：許容濃度等 ACGIH(2004 年)　TLV-TWA：0.5ppm、経皮吸収 根拠：エピクロロヒドリンへの職業ばく露について、TLV-TWA として 0.5ppm を勧告する。この値は雌雄のラットについて報告された生殖への影響及び鼻の刺激の可能性を最小限とする意図で設定された。[10]

有害性評価書

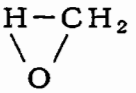
物質名：エピクロロヒドリン

1. 化学物質の同定情報

名　称：エピクロロヒドリン

化学式：C_3H_5OCl

構造式：



分子量：92.52

CAS 番号：106-89-8

労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 87 号

2. 物理的化学的性状 8)

外 観：特徴的な臭気のある、無色液体

融点：－48℃

沸点：116℃

引火点：31℃（C.C.）

発火点：385℃

蒸気圧：1.6 kPa（20℃）

20℃での蒸気／空気混合気体の相対密度（空気=1）：1.05

蒸気密度（空気＝1）：3.2

比重（水＝１）：1.2

爆発限界（容量%）上限：21.0 下限：3.8

溶解性　水への溶解度：6g/100ml、

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 logPow：0.26

換算係数：1ppm=3.85@20℃、3.78@25℃

1mg/m3＝0.26@20℃、0.26@25℃

3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：111 千トン（2003 年）[1)]

輸入量：11 千トン（2003 年）[1)]

輸出量：17 千トン（2003 年）[1)]

用途：エポキシ樹脂、合成グリセリン、グリシジルメタクリレート、界面活性剤、イオン交換樹脂などの原料、繊維処理剤、可塑剤、安定剤、殺虫殺菌剤、医薬品原料、有機合成中間体[1)]、輸出、中間体、合成樹脂、防染剤、樹脂用[7)]

4. 有害性データ

1) 健康影響

ア　急性毒性（致死性）[2)]

	ラット	マウス	モルモット	ウサギ
吸入 LC50	3,000 ppm(2h)	780 ppm(2h)	561 ppm(4h)	445 ppm(4h)

	500 ppm(4h) 624 ppm(4h) 354 ppm(6h) 360 ppm(6h) 250 ppm(8h)			
経口 LD50	40-260 mg/kg	195-238 mg/kg	178-280 mg/kg	345 mg/kg
経皮 LD50	—	250 mg/kg	—	300-1,038 mg/kg
静脈内 LD50	154 mg/kg	—	—	—
腹腔内 LD50	133 mg/kg	154 mg/kg	118 mg/kg	118 mg/kg
皮下 LD50	150 mg/kg	—	—	—

経口、吸入、経皮投与の急性毒性では中枢神経障害や呼吸障害が死亡原因とされている。死亡例では肺、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺の病理的変化が見られている。経口及び吸入ばく露によりラットで出血と激しい水腫を伴う急性の呼吸器の炎症が報告されている。

イ　皮膚腐食性／刺激性

ウサギの皮膚に対しては強度の刺激性を有し、浮腫を伴う壊死及びその周囲に紅斑、点状の出血が認められる。本物質を綿実油で5%に希釈した場合強度の刺激性を有するが、0.3%に希釈した場合には刺激性は認められない。[2)]

ヒトへの影響

エピクロロヒドリンは皮膚に対して刺激性を有し、20 ppm(76 mg/m^3)のばく露によって鼻粘膜に一過性の焼灼感をもたらす。[2)]

皮膚接触により熱傷を生じ、かゆみを伴った紅斑、浮腫、丘疹、水疱形成、びらんや潰瘍形成が認められ、これらの症状は接触後数時間経て遅延性に発症することもあるとされる。[2)]

ウ　眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

ウサギの眼に対し中等度から強度の刺激性を有し、眼瞼及び眼粘膜の充血及び水腫、角膜の混濁、散発性の瞬目、縮瞳等の可逆性の影響が認められる。本物質を綿実油で 20%に希釈した場合でも同様の刺激性を有するが、10%ではほとんど刺激性は認められない。[2)]

ヒトへの影響

眼に対する影響として角膜の混濁や壊死を生じるとの報告もある。[2)]

エピクロロヒドリンは眼に対して刺激性を有し、20 ppm(76 mg/m^3)のばく露によって眼に一過性の焼灼感をもたらす。[2)]
本物質の高濃度の蒸気は眼を刺激する。[3)]

エ　呼吸器感作性または皮膚感作性　[2)]
マキシマイゼーション法及びドレイズ法のいずれにおいても感作性が認められている。

ヒトへの影響
この物質の蒸気を吸入すると、喘息様反応を起こすことがある。[8)]
エポキシ樹脂の合成や加工を行う工場労働者で接触性皮膚炎が認められている。これらの工場労働者にパッチテストを行ったところ、エピクロロヒドリンに対する陽性反応がみられ、エポキシ樹脂によるアレルギー性接触性皮膚炎と関連することが示されている。また、エポキシ樹脂の成分であるビスフェノールAとエピクロロヒドリンのオリゴマーが強い感作性を有することも報告されている。なお、被験者に対して0.1-1.0%のエピクロロヒドリン溶液を2日間閉塞塗布し、8-11日後に惹起ばく露を行ったところ、0.1%溶液で陽性反応がみられたとの報告もある。
エピクロロヒドリンは気道に対して刺激性を有することが報告されている。20 ppm(76 mg/m^3)のばく露によって鼻粘膜に一過性の焼灼感をもたらし、40ppm(151 mg/m^3)のばく露では喉頭への刺激性も認められ、症状は2日間にわたり持続することが報告されている。
事故による大量急性全身ばく露の例では、眼及び咽喉への刺激性をはじめ、顔面腫脹、悪心、嘔吐、頭痛、労作呼吸、さらには黄疸を伴った肝肥大が認められている。本例ではばく露2年後においても機能障害を伴う肝の脂肪変性がみられ、また慢性の喘息性気管支炎が認められている。

オ　生殖細胞変異原性
報告なし

生殖細胞変異原性/遺伝毒性/発がん性参考資料
*In vitro*ではほとんどの試験で陽性の結果を示す。ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化法の有無に関わらず陽性を示し、その他酵母あるいは細菌を用いる突然変異試験やDNA損傷試験でも陽性である。げっ歯類細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換(SCE)試験、DNA鎖切断試験や突然変異試験においても陽性を示し、ラットの胃粘膜UDS試験あるいはマウスを用い

た宿主経由試験において陽性を示している。また、ヒトリンパ球細胞を用いる染色体異常試験、SCE試験、不定期DNA合成(UDS)試験においても陽性の結果である。C3H10T1/2細胞を用いる形質転換試験で弱い陽性を示すことも報告されている。[2)]

*In vivo*では、一部に陰性の結果を示す報告があるものの、多くの試験で陽性の結果を示す。マウスの骨髄細胞では、小核は誘発しないがSCEの誘発及び染色体異常がみられている。ショウジョウバエの劣性致死試験も陽性と報告されている。[2)]

遺伝毒性に関しては、0.5～5.0 mg/m^3 に職業的にばく露された労働者で染色体の異常を認めたとする報告がある一方で、認めなかったとする報告もある。*in vitro* では、ほとんどの試験で陽性を示し、*in vivo* でも一部に陰性の結果を示す報告があるものの、多くの試験で陽性の結果が報告されている(IARC, 1999)。本物質は、直接の変異原性を示しており、またイニシエーターとの説もあり、閾値のない場合を考慮する必要性もあるが、IARC はヒトの発がん性に対しては不十分な証拠しかないと指摘している。[3)]

本物質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強い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。[9)]

カ　発がん性

(1) 吸入ばく露

雄のSDラットを10、30 ppmに6時間/日×5日/週×生涯ばく露、または100 ppmに6時間/日×5日/週×30日間ばく露した実験で、30 ppm以上の群において鼻腔に乳頭腫及び扁平上皮がんが発生している。[2)]

Sprague-Dawley ラットに対して114 mg/m^3 (30 ppm) の吸入により鼻腔の扁平上皮がん等が認められているが、38 mg/m^3 (10 ppm) では腫瘍性病変は認められていない。[3)]

(2) 経口投与

雄のWistarラットに29、52、89 mg/kg/day(375、750、1,500 ppm)を81週間飲水投与した実験では、52 mg/kg/day以上の群で前胃の乳頭腫及び扁平上皮がんが発生している。雌雄のWistarラットに2、10 mg/kg/dayを5日/週×104週間強制経口投与した実験では、雌雄とも投与群で前胃の扁平上皮がんが発生している。[2)]

(3) 経皮投与

雌のICR/HA Swissマウスを用いたイニシエーション/プロモーション試験では、

エピクロロヒドリン2 mgを単回塗布し2週間後からphorbolmyristate acetate(PMA)2.5 g μ を3回/週×385日間塗布した群で9例に皮膚の乳頭腫、1例に皮膚がんが発生している。PMAのみ塗布した対照群では3例に皮膚の乳頭腫が発生している。[2)]

(4) 皮下投与

雌のICR/HA Swissマウスに1 mgを1回/週×580日間投与した実験では、投与部位で肉腫及び腺がんが発生している。

(5) 腹腔内投与

雌のICR/HA Swissマウスに1 mgを1回/週×450日間投与した実験では、肺腫瘍の発生率が増加している。[2)]

ヒトへの影響

多くの疫学研究が実施され、呼吸器系腫瘍とばく露との関連性を示唆する報告もあるが、実際のばく露濃度や調査対象者の喫煙歴などの要因の解析が適切になされておらず、さらに軽微な発がん性を検出するには症例数も十分ではないことから結論には至っていない。[2)]

エピクロロヒドリンの慢性ばく露では、末梢リンパ球の染色体異常が増加することが報告されている。チェコスロバキアのエピクロロヒドリン製造工場での疫学調査では、0.13-1.3ppm(0.5-5.0 mg/m3)に 2 年間ばく露された工場労働者において、細胞当たりの染色分体及び染色体の切断数の増加ならびに異常細胞数の増加が認められている。また、同一集団において、平均ばく露濃度を 0.13 ppm(0.5 mg/m3)未満とし、2 年後に再評価を行ったところ、異常細胞数のわずかな増加のみが認められている。さらに平均ばく露濃度を 0.11 ppm(0.4 mg/m3)へ下げて 4 年後に再度検討したところ、有意な染色体構造異常誘発作用は認められなかったとの報告がある。米国での調査においても 5 ppm(18.9 mg/m3)未満の濃度でばく露を受けた工場労働者で染色体異常の増加が認められている。[2)]

本物質は直接変異原性物質であり、アルキル化剤である。ヒト発がん性については末梢リンパ球の染色体異常頻度は統計的有意に上昇していた報告、肺がんとの間に弱い関連性の報告もあるが、ヒトに対する発がん性は不十分な証拠しかない。[2)]

ヒトの発がん性に関しては職業ばく露に基づく研究が実施されており、肺がんの過剰死亡がみられるコホートで、ばく露量と肺がん死亡との間に弱い関連性が見られたものの、リスクとばく露量との間には相関関係がなかったと報告されている。さらに同じコホートを対象にした研究では、ばく露量と中枢神経系のがんとの間に弱い関連性がみられたとの報告もある。また、化学工場の労働者を対象とした調査で、本物質のばく露によって肺がんが有意に減少していることを認めたという報告もある。なお、これらの結果は比較的少数の調査によって導かれたも

のである（IARC 1999）。[3)]

発がん性評価

IARC　2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある。[5)]

日本産業衛生学会（2004年）2A: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠がより十分な物質、

ACGIH　A3:動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質

定量的リスク評価

EPA　IRISの資料[11)]には、吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル RL(10^{-4}))の値は80μg/m^3、および、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は1.2×10^{-6} per μg/m^3 と記載されている

キ　生殖毒性

(1) 吸入ばく露

雄ラットを100 ppmに4時間単回ばく露した実験で精巣上体中精子の運動速度が減少している。また、雄ラットを25、50 ppmに6時間/日×5日/週×10週間ばく露した実験では25、50 ppmで着床数が減少し、50 ppmではさらに一時的不妊が認められている。雌ラットを50 ppmに6時間/日×5日/週×10週間以上ばく露した実験で生殖能に異常はみられず、25 ppmに7時間/日で妊娠6-15日の10日間ばく露した実験で、母動物で体重の増加及び摂餌量の減少がみられたが、奇形はみられていない。[2)]

オスおよびメスラットに0、5、25、50ppmのエピクロロヒドリンを1日6時間、1週間5日間で10週間ばく露を行った後、ばく露を行わない期間が10週間設けられた。実験期間中ばく露したラットとばく露していないラットを交配させた。ばく露期間中、50ppmばく露群のオスラットに受精能力の有意な低下が、25および50ppmばく露群のオスラットと交配させたばく露させていないメスラットに着床数に減少が認められた。これらの影響は10週間の非ばく露期間語には回復していた。ばく露群のメスラットに生殖に対する影響は認められなかった。[4)]

ウサギを25 ppmに7時間/日で妊娠6-15日の10日間ばく露した実験で奇形はみられていない。また、雄ウサギを50 ppmに6時間/日×5日/週×10週間ばく露した実験で体重は減少したが、生殖能に異常はみられていない。[2)]

Sprague-Dawley 雄30 匹を1群とし、0、19、95、189 mg/m^3 (0、5、25、50 ppm)を10 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた後、無ばく露の雌30 匹の群と交配させた場合、逆に、雌30 匹を1群として同条件で吸入させた後、無ばく

露の雄30 匹の群と交配させた場合について、その妊娠率（着床率）を比較した結果、95 mg/m^3 以上の濃度を雄にばく露した場合に妊娠率の低下を認めた。[3]

(2) 経口投与

雄マウスに20 mg/kgを単回投与した実験で生殖能の低下がみられている。また、雄マウスに80、120及び160 mg/kg/dayを妊娠6-15日の10日間投与した実験で120及び160 mg/kg/dayで胎児の体重が減少したが、奇形はみられていない。この実験では母動物は160mg/kg/dayで死亡率が上昇し、80-160 mg/kg/dayで肝臓重量が増加している。同様に、雄ラットに80、120及び160 mg/kg/dayを妊娠6-15日の10日間投与した実験で120及び160 mg/kg/dayで胎児の体重が減少したが、奇形はみられていない。この実験では母動物は160 mg/kgで死亡率の上昇、肝臓重量の増加がみられ、80-160 mg/kg/dayで体重が減少している。[2]

雄ラットでは、15 mg/kg/dayの投与で7日以内で不妊、20 mg/kgの単回投与で一時的不妊、100 mg/kgの単回投与で不妊、50 mg/kg/dayの5日間投与で不妊がみられている。また、雄ラットに25、50 mg/kgの単回投与で25 mg/kgで精子数の減少と、50 mg/kgで奇形精子の増加がみられている。[2]

Long-Evans hooded ラット雄20 匹を1群とし、0、6.25、12.5、25 mg/kg/dayをコーン油に溶解して23 日経口投与し、その19 日目及び22 日目に無投与の雌20 匹の群と各々交配させ、18 時間後に受精卵を、14 日後に着床数を検討した。その結果、最低用量の6.25mg/kg/day を含む全投与群で受精卵及び着床数の低下を認めた。[3]

(3) 腹腔内投与

雄マウスに5 mg/kgを単回投与または1 mg/kgを5日間投与した実験で生殖能の低下がみられている。 [2]

(4) 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（日本バイオアッセイ研究所）[6]

雄・雌のCD（SD）ラットを用いたOECDテストガイドライン422に基づく吸入による試験において次のような結果が得られている。

＜一般毒性学的影響＞

雌雄の 50ppm 以上での体重と摂餌量の低下、雄の 25ppm 異常での鼻咽喉の変化から、無影響量は雌雄ともに 12.5ppm と判断した。

＜生殖発生毒性学的影響＞

100ppm 群での性周期以上と交尾率低下、25ppm 群での出生児数の減少から、無影響量は雌雄ともに 12.5ppm 未満と判断した。

ヒトへの影響

1 ppm(3.8 mg/m3)のばく露でホルモンレベル(FSH、LH及びテストステロン)、及び精子数、精子運動性や精子形態に影響は認められていない。[2)]

ク　特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

ヒトへの影響

事故による大量急性全身ばく露の例では、眼及び咽喉への刺激性をはじめ、顔面腫脹、悪心、嘔吐、頭痛、労作呼吸、さらには黄疸を伴った肝肥大が認められている。本例ではばく露2年後においても機能障害を伴う肝の脂肪変性がみられ、また慢性の喘息性気管支炎が認められている。その他、被験者に対する約0.08 ppm(0.3 mg/m3)の18分間のばく露により、脳波検査においてα波のスパイク電位の変化がみられたとする報告がある。なお、100 ppm(380 mg/m3)以上の濃度では肺水腫を生じ、50 mg/kg体重の摂取により死亡するとされる。[2)]

吸入すると、中枢神経障害（頭痛、めまい、嘔吐）をおこす。ばく露から数時間後に激しい頭痛、胸痛、昏睡、死に至ることもある。[3)]

本物質の高濃度の蒸気は眼、気道、皮膚に対して刺激性を有し、20 ppm(76 mg/m^3)のばく露で眼や鼻粘膜に一過性の焼灼感をもたらし、40 ppm (151 mg/m^3)のばく露では咽頭への刺激性も認められ、症状は2 日間にわたって持続することが報告されている。[3)]

ケ　特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

Sprague-Dawley ラット雌雄各10 匹を1 群とし、0、1、5、25 mg/kg/day を飲水に添加して90 日間投与した結果、25 mg/kg/day 群で肝臓及び腎臓の相対重量の増加と貧血を認めた。また、5 mg/kg/day 以上の群では前胃の粘膜質の過形成と角化を認めた。なおGDWQ（WHOのGuideline for Drinking Water Quality）（1996）では、ラットへの2 年間（5 日/週）の強制経口投与によって、2 mg/kg/day 群で前胃に過形成を認めた結果を引用し、2 mg/kg/day をLOAEL としてTDI を求めている。[3)]

F334 ラット及びSprague-Dawley ラット、B6C3F1 マウス雌雄各20 匹を1 群とし0、19、95、189 mg/m^3（0、5、25、50 ppm）を3 ヶ月間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、95mg/m^3 以上の群で用量に依存した鼻甲介の組織学的変化（過形成、異形成及び炎症細胞浸潤を認めた。[3)]

ラットに0.2、1.9、19.8 mg/m^3（0.05、0.5、5.2 ppm）を98 日（24 時間連続）吸入させた結果、19.8 mg/m^3 群で尿中コプロポルフィリンの増加と体重増加抑制等の所見を認めたが、1.9 mg/m^3 以下の群では影響を認めなかった。[3)]

コ　許容濃度等

ACGIH(2004 年)　TLV-TWA：0.5ppm、経皮吸収

根拠：エピクロロヒドリンへの職業ばく露について、TLV-TWA として 0.5ppm を勧告する。この値は雌雄のラットについて報告された生殖への影響及び鼻の刺激の可能性を最小限とする意図で設定された。[10]

2)　水生環境有害性

ア　生態毒性データ [2]

	生物名	急性毒性 L(E)C50(mg/L) (ばく露時間):指標	慢性毒性 NOEC(mg/L) (ばく露時間):指標	GHS 分類基準
藻類	―	―	―	―
甲殻類	*Daphnia magna* (オオミジンコ)	24(48-h):致死	―	急性 3
魚類	*Cyprinodon variegates* (シープヘッドミノー) *Pimephales promelas* (ファットヘッドミノー)	11.8(96-h)：致死 10.6(96-h)：致死	―	急性 3
その他	*Photobacterium Phosporeum* (光合成細菌)	670(30-m)：活性阻害		分類基準なし

イ　環境運命 [2]

分解性

好気的

良分解　(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
18 %*		

* 試験終了後の試験液及び非生物コントロール液中の残存エピクロヒドリンは3-クロロ-1, 2-プロパンジオールに加水分解されていた。

3-クロロ-1, 2-プロパンジオールの化審法分解試験での分解性

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	100 mg/L	30 mg/L
BODから算出した分解度		
67.9 %*		

河川水、海水中、3日間でそれぞれ60%、8%分解されたとの報告がある。

嫌気的

報告なし。

生物蓄積性　　log Pow＝0.26

ウ　環境分布・モニタリングデータ [12]

昭和61年度　水質　0/27（検出数/検体数）

平成11年度　　大気　7/10　（検出数/検体数）　1.0～2.8 ng/m³（検出範囲）

5.　物理的化学的危険性 [8]

火災危険性：引火性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

爆発危険性：34℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：加熱あるいは強酸、塩基の影響下で重合する。燃焼すると、有毒で腐食性のフューム(塩化水素、塩素を生成する。強力な酸化剤と激しく反応する。アルミニウム、亜鉛、アルコール、フェノール、アミン(とくにアニリン)、有機酸と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。水が存在するとスチールを侵す。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997)、化学物質評価研究機構（CERI)）を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

1)　14705の化学商品（2005)、化学工業日報社、他

2)　既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(1997)、化学物質評価研究機構(CERI)

3)　化学物質の環境リスク初期評価（2003)、環境省

4)　Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1997)（和訳)、ACGIH

5)　IARC Monograph Vol.71（1999)

6)　エピクロロヒドリンのラットを用いた吸入による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験結果概要、日本バイオアッセイ研究所

7)　化学物質の製造・輸入量に関する実態調査結果報告(平成 13 年度実績の確報値報告（2003)、経済産業省

8)　国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　ICSC番号0043（2003)、IPCS

9)　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データ集」

(1998)、(社) 日本化学物質安全・情報センター

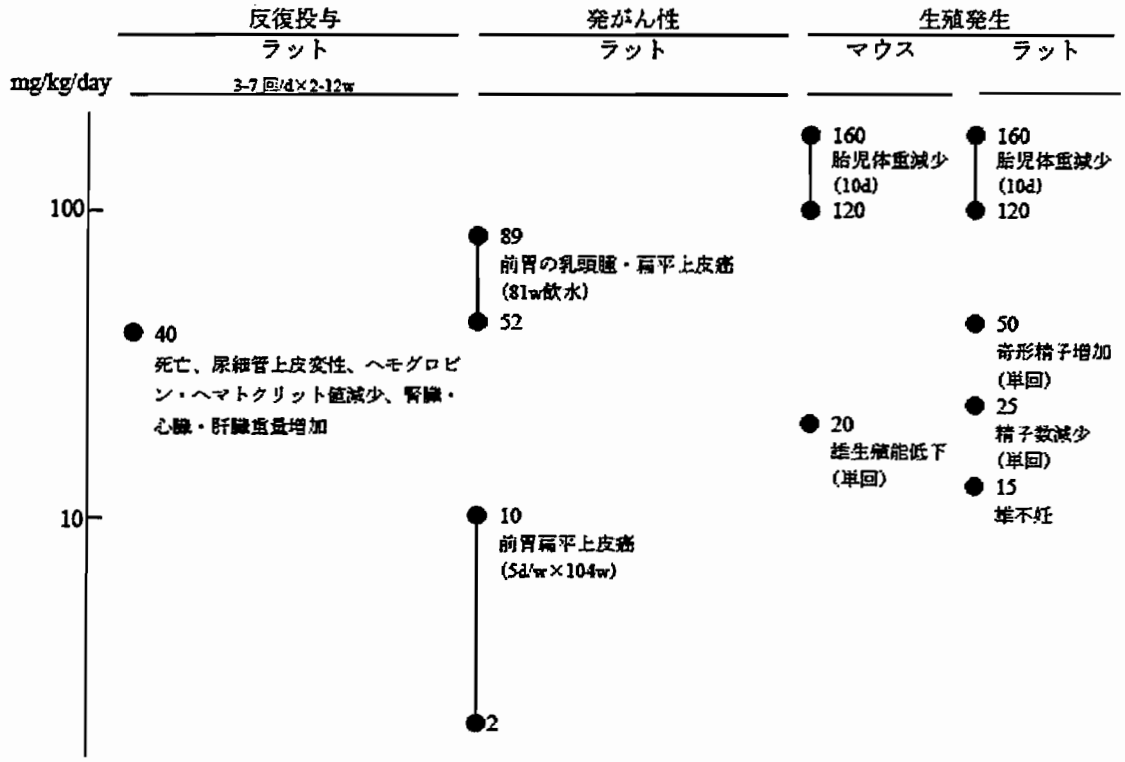
10) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001).

11) Integrated Risk Information System (IRIS) , Epichlorohydrin (CASRN 106-89-8) (1994)、US EPA

12) 平成16年度(2004年度)版「化学物質と環境」(冊子のpdf版) 平成17年度 環境省 http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf

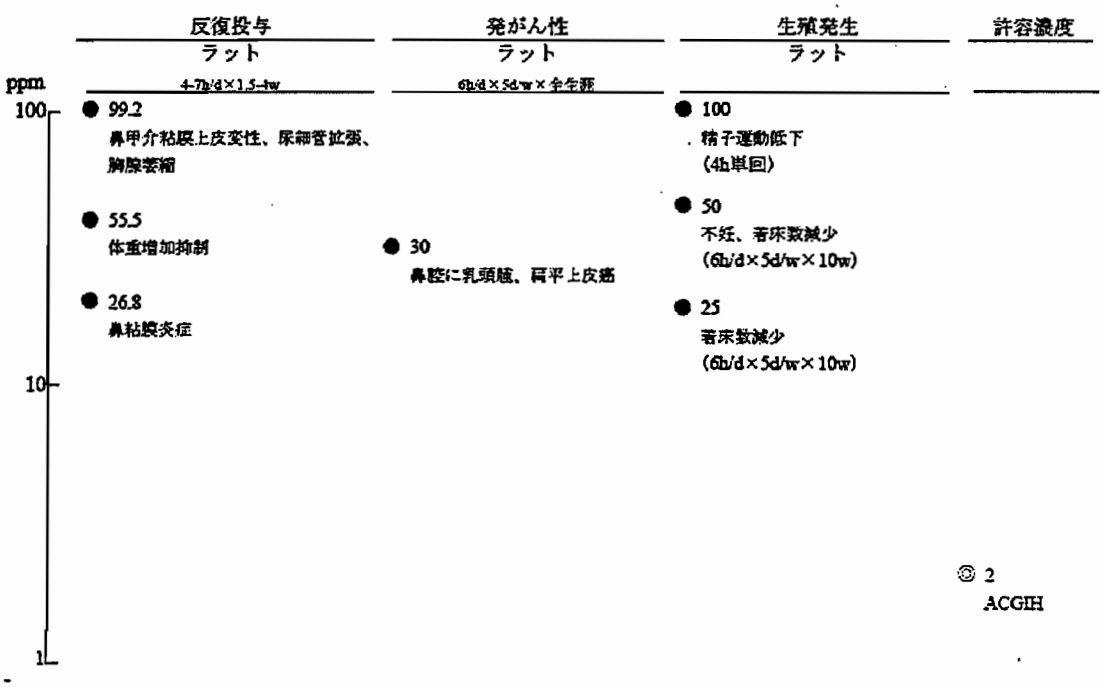
参考資料 2)

ほ乳動物毒性図(経口投与)

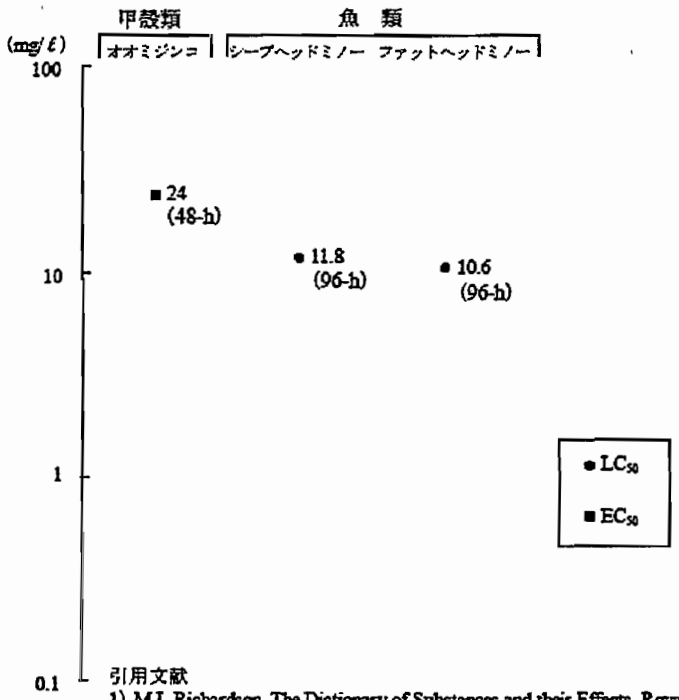


ほ

ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



生態毒性図



引用文献
1) M.L.Richardson, The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry (1992-1994).
2) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co. (1983).
3) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine (1995).
4) BUA Report, 90 (1992).

リスク評価書

物質名：塩化ベンジル
ＣＡＳ番号：100-44-7
労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 101 号

1. 物質に関する基本的情報

(1) 分子式・分子量

分子式：C_7H_7Cl/$C_6H_5CH_2Cl$

分子量：126.6

(2) 物理的化学的性状

外観：刺激臭のある無色の液体
比重（水＝1）：1.1
沸　点：179℃
蒸気圧：120Pa（20℃）
蒸気密度（空気＝1）：4.4
融　点：-43℃
引火点（CC）：67℃

発火点：585℃
爆発限界（容量%）下限：1.1 上限：14.0
溶解性（水）： 0.1g/100ml
ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow:2.3
換算係数：
1ppm＝5.26mg/m³@20℃、5.18@25℃
1mg/m³＝0.190ppm@20℃、0.193@25℃

2. 生産･輸入量、使用量、用途

生産量：7,759 トン/ 平成５年度（現時点では全て輸入との情報がある）
輸入量：122 トン/　平成５年度
用途：有機合成原料（*N,N*-ジメチルアニリン、*m*-ジメチルアミノフェノール、キナルジン、イソキノリン、ピロガロール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム)、染料原料（マラカイトグリーン、ローダミン、キノリンレッド、アリザリンイエローA)、合成タンニン原料、写真現像薬、ガソリン重合物生成防止剤[1)]

3. 有害性評価

塩化ベンジルの有害性評価の結果を表･1に示す。(添付資料･4･1)

表･1：塩化ベンジル有害性評価結果

発がん性評価 IARC	2A
急性毒性（LC_{50}）	75･80ppm（2h/マウス）GHS 区分：1(吸入、マウス)
皮膚腐食性/刺激性	あり、GHS 区分：2
眼の損傷性/刺激性	あり、GHS 区分：1
皮膚感作性	あり、GHS 区分：1
呼吸器感作性	報告なし、GHS 区分：分類できない
生殖細胞変異原性 評価レベル	報告なし、GHS 区分：分類できない 求まらない
発がん性 評価レベル（RL(10^{-4})）	あり、GHS 区分：1B、閾値なし 0.005ppm（26.5μg/m³）（労働補正後）*
生殖毒性 評価レベル	あり、GHS 区分：区分外（推定） 0.58ppm（3mg/m³）
特定臓器毒性(単回ばく露) 評価レベル	GHS 区分：1(消化器、呼吸器、神経系)、3（呼吸器刺激性、麻酔性） 求まらない
特定臓器毒性(反復ばく露) 評価レベル	GHS 区分：ヒト 1(全身性)、動物 2（肝臓） 0.19 ppm（0.98 mg･m³）
ACGIH TLV-TWA 日本産業衛生学会　許容濃度	1 ppm（5.2 mg/m³） 設定なし

* (RL(10^{-4})：閾値がない発がん性のユニットリスクの基づく生涯過剰発がんリスク（10^{-4}）に対応するばく露濃度を労働補正した値「労働時間呼吸量（10m³/20m³)、労働日数(240 日)/年、就業年数（45 年/75 年)」

有害性評価の結果より塩化ベンジルについてのエンドポイントを閾値のない発がん性とし、リスク判定のための「評価レベル」を 0.005ppm (0.265μg/m³)、ACGIH　TLV-TWA1ppm (5.2 mg/m³) を「参考評価レベル」とした。

4. 塩化ベンジルのばく露評価

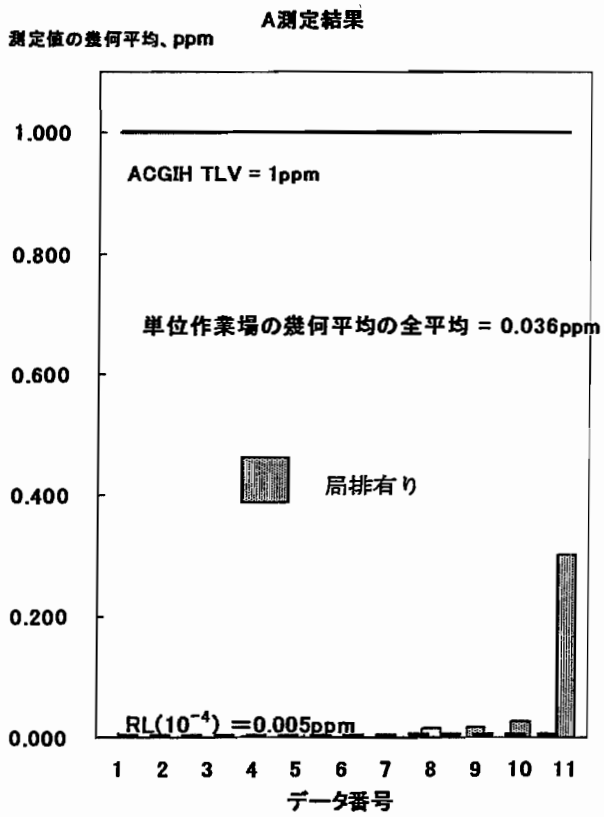
塩化ベンジルのばく露評価は、当該物質の他製剤の製造原料としての使用 5 事業場、その他（輸入品の荷姿変更、貯蔵、容器充填等）の 1 事業場に含まれる 11 の単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定における測定結果の幾何平均値は 0.036ppm、最大値は 0.301ppm であった。また、個人ばく露測定結果の幾何平均値は 0.007ppm、最大値は 0.115ppm であった。

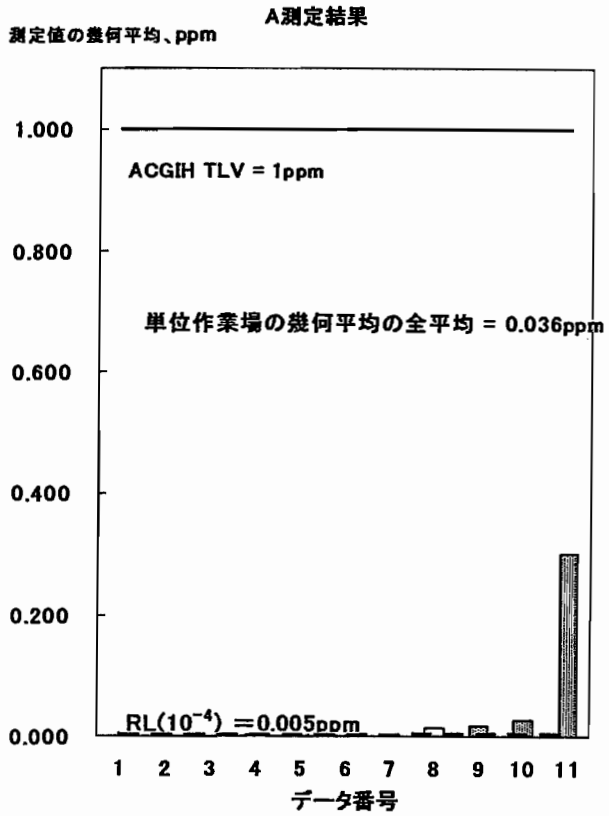
なお、データ数の制約もあり、用途ごとの測定値の有意差の有無を検証できない。

また、測定結果を「評価レベル」、「参考評価レベル」と対比して評価すると、個人ばく露測定、A測定全てのデータは「参考評価レベル」(ACGIH　TLV-TWA＝1ppm）に対し十分に低かったが、「参考評価レベル」とほぼ同等か高いばく露レベルを示した。(図－1)

図-1：塩化ベンジルばく露測定結果

		A測定、ppm			個人ばく露測定、ppm		
用途	事業場数	単位作業場数	平均	最大値	測定数	幾何平均	最大値
2.他の製剤製造原料	5	9	0.048	0.301	16	0.007	0.115
12.その他（荷姿変更）	1	2	0.001	0.001	2	0.005	0.007
塩化ベンジル計	6	11	0.036	0.301	18	0.007	0.115





5. リスクの判定

本物質は閾値が認められない発がん物質であるが、有害性の「評価レベル」（RL(10^{-4})）をばく露測定結果の一部で超えており労働者の健康障害リスクの平成１７年５月の「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」に示されるリスクの判定方法（参考資料）に従って、当該物質の取扱い作業場の「詳細リスク評価」の対象とした。

以上

<u>添付資料</u>

4-1：塩化ベンジル有害性総合評価表

4-2：塩化ベンジル有害性評価書

有害性総合評価表

物質名：塩化ベンジル

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC_{50} ＝143-150 ppm(2h)(ラット)、75-80 ppm(2h)(マウス) 試験内容：2 時間ばく露のためＧＨＳ方式で 4 時間に換算すると、101-106 ppm（ラット)、53-57 ppm（マウス）に相当。 経口毒性：LD_{50} ＝625-1,660 mg/kg(ラット)、780-1,620 mg/kg(マウス) 試験内容： 経皮毒性：LD_{50} ＝データなし 試験内容： GHS 区分：吸入区分：１（マウスのデータを採用)、経口区分：４
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり　　GHS 区分：２ 根拠：(ヒト) 皮膚、眼、粘膜に対する刺激性が極めて強く、催涙性がある。[1)]
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　　GHS 区分：１ 根拠：(ヒト) 皮膚、眼、粘膜に対する刺激性が極めて強く、催涙性がある。[1)] ネコを 380 ppm にばく露した実験では眼に対して即座に刺激性を示し、7.5 時間ばく露した場合で角膜混濁を生じる。[1)]
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：あり　　GHS 区分：1 根拠：モルモットで強い皮膚感作性を有する。また、ラットにおいても感作性があり、最少感作量は 30 日間の経口投与で 0.6μｇ/ｋｇ である。[1)] 呼吸器感作性：報告なし　GHS 区分：分類できない
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：報告なし　　GHS 区分：分類できない 根拠：in vitro mutagenicity tests で陽性の報告はあるが、in vivo mutagenicity test の小核試験で陰性と報告されており他の in vivo 試験でも陽性の報告はない。 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）＝得られない
カ 発がん性	発がん性：あり（経口ばく露）　　GHS 区分：1B 根拠：IARC:2A、ACGIH:A3 日本産業衛生学会　第２群Ｂ 閾値の有無：無し 根拠：in vitroでネズミチフス菌TA1535,TA100及び大腸菌WP2hcrを用いる突然変異及びマウスリンホーマ細胞を用いる突然変異試験で代謝活性化の有無にかかわらず陽性と報告されている。また齧歯類培養細胞を用いる染色体異常試験、SCE試験DNA鎖切断試験並びにHela細胞を用いるDNA損傷試験、ヒト繊維芽細胞を用いるUDS試験で陽性と報告されている。 閾値がない場合 UR＝4.9×10^{-5} $(\mu g/m^3)^{-1}$ RL(10^{-4})＝ 5.3μg/m³ (0.001ppm) 計算根拠: [13)] Oral slope factor (IRIS)=1.7E-1$(mg/kg\text{-}day)^{-1}$ Unit risk (IRIS の SLPOPE Factor より算出)= 4.9×10^{-5} $(\mu g/m^3)^{-1}$

	なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m³/日、ばく露日数を 365 日/年としており、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、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})＝ 26.5μg/m³ （5×10^{-3}ppm） 計算式 労働補正 RL (10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 26.5 μg/m³ 参考：閾値がある場合 試験で求められた NOAEL=15mg/kg 根拠：マウスに 50,100mg/kg を 3 回/週 104 週間強制経口投与した実験では雌雄の 100mg/kg 群で前胃の乳頭腫及び癌の発生率が有意に増加している。またラットに 15,30mg/kg を 3 回/週 104 週間強制経口投与した実験では雌の 30mg/kg 群で甲状腺の C 細胞腺腫または癌の発生率が有意に増加している。 不確実性係数 UF＝100 根拠：種差、がんの重大性 評価レベル＝15 mg/kg × 60 kg / 10 m³ × 3 日/5 日／100＝0.54mg/kg (0.11 ppm)
キ 生殖毒性	生殖毒性：あり（軽微） GHS 区分：区分外（推定） 試験で得られた NOAEL ＝ 50 mg/kg/day 根拠：50, 100 mg/kg/day を妊娠 6-15 日に経口投与したところ、100 mg/kg/day で胎児長の低下がみられた。 不確実性係数 UF ＝ 10 根拠：種差 評価レベル ＝ 5 mg/kg/day x 60 kg/10 m³ x 1/10 = 3 mg/m³ (0.58 ppm)
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分 1 （消化器、呼吸器、神経系）、区分：３ （呼吸器刺激性、麻酔性） 試験で得られた LOAEL＝得られない 根拠：ヒトの高濃度ばく露では中枢神経抑制作用を示す。吸入により咳や、めまいを伴う上部呼吸器への強い刺激性を示し、高濃度吸入により肺水腫、四肢麻痺、意識喪失を起こす。経口摂取では、消化管への強い刺激と嘔吐や下痢等を起こす。以上のことから、ヒトへの消化器毒性および呼吸器刺激性とがある [1] ので、区分 1 および区分３（呼吸器刺激性、麻酔性）に該当する。1.5ppm に 5 分間ばく露で軽度の結膜炎、9.6-19.2ppm で流涙、眼瞼の軽度の攣縮が見られるという報告 [1] および催涙剤で眼と粘膜刺激が強い、2ppm のばく露ではヒトは 1 分間耐えられないと言う報告 [4] があるが、いずれも局所刺激であるので全身ばく露の指標として妥当ではない。動物においては吸入、経口ルートによる LD_{50} のデータは報告されている [1]が、単回ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはない。

ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分： ヒト１（全身性）、動物　2(肝臓) ヒトデータから得られた　LOAEL=1.9 ppm 根拠：1.9 ppm 以上の濃度にばく露された労働者では衰弱、疲労感、頭痛、易刺激性、熱感、不眠、食欲の喪失、皮膚の掻痒感等を訴え、一方臨床的検査の結果では、無力症、過剰発汗、眼瞼や指のふるえ、ロンベルグテストの不安定性、デルマトグラフにおける変化がみられている。また、血中ビリルビン含量の増加、Takata-Ara テスト及び Weltmann テストで陽性、白血球減少、風邪やアレルギー性鼻炎等の疾患に罹患しやすい傾向が報告されている。 不確実性係数 UF ＝ 10 根拠：ヒトの労働ばく露データの LOAEL を用いる。すなわち、UF として、LOAEL →NOAEL の変換の(10) を用いる。 評価レベル=1.9 ppm／10 ＝ 0.19 ppm 参考：試験で得られた　NOAEL=25 mg/kg 根拠：マウスに 6.3、12.5、25、50、100 mg/kg を 3 回/週×26 週間強制経口投与した実験では、肝臓の病理検査では 50 mg/kg で軽度、まれに重度の過形成、100 mg/kg で高頻度で重度の過形成# がみられている。死亡はみられていない[1)]。 なお、吸入経路では評価に適切なデータは得られていない。 # hyperplasia of the liver　HSDB 不確実性係数 UF ＝ 10 根拠：13 週間以上の経口投与試験で得られた NOAEL を使用する。 すなわち、UF として、種差 (10)、NOAEL の使用 (1)、期間 (1)の積を用いるとともに、(60kg／10m³×3 日/5 日）を乗じて労働ばく露への補正を行う。 評価レベル= 25 mg/kg/day ×（60/10×3 /5）／10 ＝ 9 mg/m³ (1.7 ppm)
コ 許容濃度の設定	許容濃度等 ACGIH　TWA： 1ppm ACGIH Documentation (2001)　要旨[5)] 　塩化ベンジルの職業的ばく露に対して 1ppm(5.2mg/m³)の TLV－TWA が推奨される。この値は、急性の眼、鼻、喉刺激性および慢性ばく露による肺水腫の可能性を最小限にするために定めた。塩化ベンジルを胃管法で与えたマウスの前胃で乳頭腫とがん腫が統計的に有意な増加していることと遺伝毒性データに基づいて、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとするＡ３注記が割り当てられた。Skin または SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。
水環境有害性	

分類		毒性値	毒性区分
急性毒性	魚類	LC_{50} ＝ 1.9 mg/L(96-h)	急性Ⅱ
	甲殻類	EC_{50} ＝ 3.2 mg/L(48-h)遊泳阻害	急性Ⅱ
	藻類	ErC_{50} ＝	
	その他	EC_{50} ＝	
慢性毒性	魚類	NOEC ＝	>1 or ≦1
	甲殻類	NOEC ＝0.1 mg/L(21-d) 繁殖*、**	
	藻類	NOEC ＝	
	その他	NOEC ＝	

環境残留性：生分解性＝

	生物濃縮性：BCF＝ ７１％（BOD、２週間）、log Po/w＝ 2.30 GHS 区分：急性区分：Ⅱ、慢性区分：区分外 根拠：藻類への毒性値は面積法を用いた試験であり GHS 分類では使用しない。甲殻類および魚類について信頼性のあるデータが得られており、急性毒性の最低値はメダカに対する LC50(96 h): 1.9 mg/L であった。ここから、急性区分はⅡに該当する。本物質は，水中で不安定であり、半減期は pH 7 ～9 では 10 時間未満であり、ベンジルアルコールに変化し、しかも生分解性では良分解である。また LogPow 値から本物質は生物濃縮の懸念は低い。従って慢性区分は区分外に該当する。
健康影響評価ＴＦ結論	選択した評価レベル：発がん性 閾値の有無：無し 根拠：in vitroでネズミチフス菌TA1535,TA100及び大腸菌WP2hcrを用いる突然変異及びマウスリンホーマ細胞を用いる突然変異試験で代謝活性化の有無にかかわらず陽性と報告されている。また齧歯類培養細胞を用いる染色体異常試験、SCE試験DNA鎖切断試験並びにHela細胞を用いるDNA損傷試験、ヒト繊維芽細胞を用いるUDS試験で陽性と報告されている。 閾値がない場合 UR＝4.9×10^{-5} (μg/m^3)$^{-1}$ RL(10^{-4})＝ 5.3μg/m^3 (0.001ppm) 計算根拠: [13] Oral slope factor (IRIS)=1.7E-1(mg/kg-day)$^{-1}$ Unit risk (IRIS の SLPOPE Factor より算出)= 4.9×10^{-5} (μg/m^3)$^{-1}$ なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m^3/日、ばく露日数を 365 日/年としており、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量：10m^3/日、ばく露日数：240 日/年、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})＝ 26.5μg/m^3 （5×10^{-3} ppm） 計算式 労働補正 RL (10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 26.5 μg/m^3 参考：許容濃度等 ACGIH TWA： 1ppm ACGIH Documentation (2001) 要旨 [5] 塩化ベンジルの職業的ばく露に対して 1ppm(5.2mg/m^3)の TLV－TWA が推奨される。この値は、急性の眼、鼻、喉刺激性および慢性ばく露による肺水腫の可能性を最小限にするために定めた。塩化ベンジルを胃管法で与えたマウスの前胃で乳頭腫とがん腫が統計的に有意な増加していることと遺伝毒性データに基づいて、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとするＡ３注記が割り当てられた。Skin または SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。

有害性評価書

物質名：塩化ベンジル

1. 化学物質の同定情報

名　称：塩化ベンジル(Benzyl chloride)

別　名：アルファーークロロトルエン(alpha-Chlorotoluene)、（クロロメチル）ベンゼン(Chloromethyl)benzene)

化学式：C7H7Cl/C6H5CH2Cl

分子量：126.6

CAS 番号：100-44-7

労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 101 号

2. 物理的化学的性状 [2)]

外観：刺激臭のある無色の液体

比重（水＝1）：1.1

沸　点：179℃

蒸気圧：120Pa（20℃）

蒸気密度（空気＝1）：4.4

融　点：-43℃

引火点（CC）：67℃

発火点：585℃

爆発限界（容量%）下限：1.1 上限：14.0

溶解性（水）： 0.1g/100ml

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow:2.3

換算係数：

1ppm＝5.26mg/m³@20℃、5.18@25℃

1mg/m³＝0.190ppm@20℃、0.193@25℃

3. 生産･輸入量、使用量、用途

生産量：7,759 トン/ 平成５年度 [1)]

輸入量：122 トン/　平成５年度 [1)]

用途：有機合成原料（*N,N*-ジメチルアニリン、*m*-ジメチルアミノフェノール、キナルジン、イソキノリン、ピロガロール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム)、染料原料（マラカイトグリーン、ローダミン、キノリンレッド、アリザリンイエローA)、合成タンニン原料、写真現像薬、ガソリン重合物生成防止剤 [1)]

製造業者：呉羽化学、東京応化、保土ヶ谷化学 [7)]

4. 有害性データ

(1) 健康影響

ア　急性毒性（致死性）[1)]

	マウス	ラット
吸入 LC50	75-80 ppm(2h)	143-150 ppm(2h)
経口LD50	780-1,620 mg/kg	625-1,660 mg/kg
経皮LD50	−	−
皮下LD50	1,000 mg/kg	−

イヌを380 ppm に8 時間ばく露した実験で死亡が報告されている。

イ　皮膚腐食性／刺激性[1)]

皮膚、眼、粘膜に対する刺激性が極めて強く、催涙性がある。

ウ　眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性[1)]

ネコを380 ppm にばく露した実験では眼に対して即座に刺激性を示し、7.5 時間ばく露した場合で角膜混濁を生じる。

エ　呼吸器感作性または皮膚感作性[1)]

モルモットで強い皮膚感作性を有する。また、ラットにおいても感作性があり、最少感作量は30日間の経口投与で0.6μg/kg である。

オ　生殖細胞変異原性

報告なし

<u>生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料</u>

In vitro では、ネズミチフス菌 TA1535、TA100 及び大腸菌 WP2hcr を用いる突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験で代謝活性化の有無に関わらず陽性と報告されている。また、げっ歯類培養細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換(SCE)試験、DNA 鎖切断試験並びに Hela 細胞を用いる DNA 損傷試験、ヒトの線維芽細胞を用いる不定期 DNA 合成(UDS)試験で陽性を示すと報告されている。一方、ヒトの培養細胞を用いる染色体異常試験及び UDS 試験では陰性の報告もされている。[1)]

In vivo では、マウスを用いる小核試験では陰性と報告され、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験で陽性と報告されている。[1)]

IARC の塩化ベンジルについての総説において、in vivo 塩化ベンジル投与マウスにおいて小核誘発はみられなかったことが報告された。培養ヒト細胞において、塩化ベンジルによって DNA 鎖断裂は誘発されたが、不定期 DNA 合成または染色体異常は引き起こされなかった。ヒト細胞における姉妹染色分体交換誘導について、相反する結果が得られている。[4)]

本物質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。[8)]

カ　発がん性[1)]

(1) 吸入ばく露

報告なし。

(2) 経口投与

NCI で実施した(C57BL/6J×BALB/c)F_1 マウスに50、100 mg/kg を3 回/週×104 週間強制

経口投与した実験では、雌雄の100 mg/kg 群で前胃の乳頭腫及び癌の発生率が有意に増加している。

同様にNCI で実施したF344 ラットに15、30 mg/kg を3 回/週×104 週間強制経口投与した実験では、雌の30 mg/kg 群で甲状腺のC 細胞腺腫または癌の発生率が有意に増加している。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC　2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある。[12]

(α-Chlorinated toluenes (benzal chloride [98-87-3], benzotrichloride [98-07-7], benzyl chloride [100-44-7]) and benzoyl chloride [98-88-4]) への混合ばく露

ACGIH　A3：動物に発がん性を示す物質。

日本産業衛生学会　第 2 群 A：ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質で、証拠が比較的十分な物質

発がん性の定量的リスク評価 [13]

EPA/IRIS では、吸入ばく露によるデータとして以下を記載している。

Slope Factor)=1.7E-1(mg/kg-day)-1

キ　生殖毒性 [1]

(1) 吸入ばく露

報告なし。

(2) 経口投与

ラットに50、100 mg/kg/day を妊娠6 日目から15 日目までの10 日間投与した実験では、母動物では毒性はみられず、100 mg/kg/day で胎児長の低下がみられたが奇形はみられていない。

ク　特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

ヒトへの影響 [1]

皮膚、眼、粘膜に対する刺激性が極めて強く、催涙性がある。高濃度では中枢神経抑制作用を示す。1.5 ppm に5 分間ばく露された場合で軽度の結膜炎を起こす。また、9.6-19.2 ppmでは流涙、眼瞼の軽度の攣縮がみられる。吸入により咳や、めまいを伴う上部呼吸器への強い刺激性を示し、高濃度吸入により肺水腫、四肢麻痺、意識喪失を起こす。経口摂取した場合には口腔、喉、胃腸に激しい灼熱感があり、嘔気、嘔吐、痙攣、下痢を起こす。[1]

1.5ppmに5分間ばく露で軽度の結膜炎、9.6-19.2ppmで流涙、眼瞼の軽度の攣縮が見られるという報告[1] および催涙剤で眼と粘膜刺激が強く、2ppmのばく露ではヒトは1分間耐えられないと言う報告[4] がある)。

ケ　特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）[1]

(1) 経口投与

マウスに6.3、12.5、25、50、100 mg/kg を3 回/週×26 週間強制経口投与した実験では、肝臓の病理検査では50 mg/kg で軽度、まれに重度の過形成、100 mg/kg で高頻度で重度の過形成がみられている。死亡はみられていない。

ラットに15、30、62、125、250 mg/kg を3 回/週で雄には37 週間、雌には27 週間強制経口投与した実験で、250 mg/kg の雌雄及び125 mg/kg の雌で2 週間以内に、125 mg/kg の雄で3 週間以内に全例の死亡がみられている。主な死亡の原因として、前胃の潰瘍を伴う急性及び慢性の炎症がみられ、高頻度に心臓の心筋の壊死及び水腫がみられている。62mg/kg の雌の生存例で前胃の粘膜上皮の過形成及び心筋の壊死がみられている。また、62mg/kg の雄では有意な体重の減少がみられている。30 mg/kg の雌で前胃の粘膜上皮の角化亢進がみられている。

(2) 吸入ばく露

ラットを19.34 ppm に1 ヵ月間ばく露した実験では、体重の減少に伴って自発運動の低下がみられている。

ヒトへの影響

1.9 ppm 以上の濃度にばく露された労働者では衰弱、疲労感、頭痛、易刺激性、熱感、不眠、食欲の喪失、皮膚の掻痒感等を訴え、一方臨床的検査の結果では、無力症、過剰発汗、眼瞼や指のふるえ、ロンベルグテストの不安定性、デルマトグラフにおける変化がみられている。また、血中ビリルビン含量の増加、Takata-Ara テスト（事務局注：髄液たんぱく質の質的、量的変化を膠質反応によって調べ、中枢神経系疾患の診断に利用する検査法）及びWeltmann テスト（事務局注：非特異性血清タンパク凝固反応の一つ）で陽性、白血球減少、風邪やアレルギー性鼻炎等の疾患に罹患しやすい傾向が報告されている。

コ 許容濃度の設定

ACGIH(2004 年) TWA 1ppm [3)]

日本産業衛生学会 設定なし

ACGIH Documentation (2001) 要旨 [5)]

塩化ベンジルの職業的ばく露に対して 1ppm(5.2mg/m^3)の TLV－TWA が推奨される。この値は、急性の眼、鼻、喉刺激性および慢性ばく露による肺水腫の可能性を最小限にするために定めた。塩化ベンジルを胃管法で与えたマウスの前胃で乳頭腫とがん腫が統計的に有意な増加していることと遺伝毒性データに基づいて、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとするＡ３注記が割り当てられた。Skin または SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。

(2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ [1)]

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C_{50}(mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間)：影響指標	毒性区分＊
藻類	*Selenastrum capricornutum*[10)]	EbC 19.3 mg/L(72-h) 生長阻害（面積法）		急性Ⅱ
甲殻類	*Daphnia magna* （オオミジンコ）	EC50 1.3mg/L(24-h) 遊泳阻害 EC50 3.2 mg/L(48-h) 遊泳阻害[10)，11)]	0.1 mg/L(21-d) 繁殖[10)]	
	Penaeus setiferus (ホワイトシュリンプ)	LC50 3.9mg/L(96-h)		
魚類	*Brachydanio Rerio* （ゼブラフィッシュ）	LC50 4mg/L(96-h)		急性Ⅱ
	Orizias latipes[10)] （メダカ）	LC50 1.9 mg/L(96-h)		
	Pimephales Promelas (ファットヘッドミノー)	LC50 5mg/L(96-h)		
	Poecilia reticulata[11)] （グッピー）	LC50 0.39 mg/L(14-d)		

＊：GHS 分類基準に基づく区分。

イ 環境運命 [1)]

分解性：好気的

良分解（化審法）

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	100mg/L	30mg/L
BOD から算出した分解度		
71%		

嫌気的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数= 2.8×10^{-12} cm^3/分子・sec(25℃)で[12)]、OH ラジカル濃度を5.0×105～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は2.9～5.7 日と計算される。

オゾンとの反応性

流圏大気中では、速度定数 ＜ 6×10^{-20} cm^3/分子・sec(25℃)で[12)]、オゾン濃度を7.0×10^{11}分子/cm^3 とした時の半減期は191 日以上と計算される。

生物蓄積性 log Pow：2.30（実測値）、 2.70(計算値)

濃縮性　　報告なし。

ウ　環境分布・モニタリングデータ [9)]

平成元年　水質　0/63（検出数/検体数）

大気　5/21（検出数/検体数）　6.4～8.3ng/m3（検出範囲）

5. 物理的化学的危険性 [2)]

ア　火災危険性　：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

イ　爆発危険性　：67℃以上では、蒸気／空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ　物理的危険性：この物質の蒸気は空気より重い。

エ　化学的危険性：ニッケル、鉛を除くすべての一般金属の影響下で重合して、腐食性のフューム（塩化水素）を放出し、火災または爆発の危険性を伴う。燃焼すると有毒で腐食性のフューム（塩化水素）を生成する。強酸化剤と激しく反応する。水の存在下で多くの金属を侵す。

備考

この有害性評価書は、「既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997)、化学物質評価研究機構（CERI)」を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

1)　既存化学物質安全性（ハザード）評価シート（1997)、化学物質評価研究機構（CERI)

2)　国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　ICSC 番号 0016（2001)、IPCS

3)　Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004)、ACGIH

4) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1991)、和訳 ACGIH

5) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH

6) 許容濃度の勧告　日本産業衛生学雑誌　46 巻（2004)、日本産業衛生学会

7) 新化学インデックス　2003 年版(2002)　化学工業日報社

8) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質　変異原性試験データ集　補遺 3 版(2005) JETOC

9)　平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版）　平成 17 年度　環境省 http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf

10) SIDS 初期リスク評価文書（UNEP, 1998)

11) Hot Spots Risk and Cancer Potency Values, California EPA http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spts/pdf/TSDlookup2002.pdf

12) IARC モノグラフ Vol. 29, Suppl. 7, Vol. 71（1999)、IARC

13) EPA IRIS http://www.epa.gov/iris/subst/0393.htm

リスク評価書

物質名：1,3-ブタジエン
ＣＡＳ番号：106-99-0
労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 476 号

1. 物質に関する基本的情報

(1) 分子式・分子量

分子式：C_4H_6

分子量：54.1

(2) 物理的化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス

比重(水＝1)：0.6

沸点：-4℃

融点：-109℃

蒸気圧（20℃）：245 k Pa

相対蒸気密度（空気＝1）：1.9

引火点：-76℃

発火点：414℃

爆発限界（空気中 vol%）：1.1～16.3

溶解性（水）：溶けない（0.1g/100ml）

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow：：1.99

換算係数：1ppm=2.25@20℃、2.21@25℃、1mg/m3=0.44@20℃、0.45@25℃

2. 生産･輸入量、使用量、用途データ数比

生産量：868 千トン（1993 年）、1062 千トン(2003 年) [1)]

輸入量：17 千トン（1993 年）

用途：大半が合成ゴム（SBR、NBR など）の原料であるが、ABS 樹脂、ナイロン 66 の原料にも使用される。

3. 有害性評価

1,3-ブタジエンの有害性評価の結果を表-1に示す。(添付資料-5-1)

表-1：1,3-ブタジエン有害性評価結果

発がん性評価 IARC	2A
急性毒性（LC_{50}）	129,000ppm（4h/ラット）GHS 区分：該当しない
皮膚腐食性/刺激性	報告なし、GHS 区分：分類できない
眼の損傷性/刺激性	あり、GHS 区分：2B(推定)
皮膚感作性	報告なし、GHS 区分：分類できない
呼吸器感作性	報告なし、GHS 区分：分類できない
生殖細胞変異原性 評価レベル	疑われる、GHS 区分：1B 求まらない
発がん性 評価レベル（RL(10^{-4})）	あり、GHS 区分：1B、閾値なし 0.007ppm（15μg/m³）（労働補正後）*
生殖毒性 評価レベル	不明、GHS 区分：分類されない 求まらない
特定臓器毒性(単回ばく露) 評価レベル	GHS 区分：分類されない 求まらない
特定臓器毒性(反復ばく露) 評価レベル	GHS 区分：1(卵巣) 0.046ppm（0.10mg/m³）
ACGIH TLV-TWA 日本産業衛生学会　許容濃度	2 ppm（4.4 mg/m³） 設定なし

*（RL(10^{-4})）：閾値がない発がん性のユニットリスクの基づく生涯過剰発がんリスク（10^{-4}）に対応するばく露濃度を労働補正した値「労働時間呼吸量（10m³/20m³）、労働日数(240 日)/年、就業年数（45 年/75 年）」

有害性評価の結果より 1,3-ブタジエンについてのエンドポイントを閾値のない発がん性とし、リスク判定のための「評価レベル」は 0.007ppm（15μg/m³）、ACGIH　TLV-TWA　2ppm（4.4 mg/m³）を「参考評価レベル」とした。

4. 1,3-ブタジエンのばく露評価

1,3-ブタジエンのばく露評価は、当該物質の製造 2 事業場および当該物質の他製剤の製造原料としての使用 3 事業場、その他(船荷受、貯蔵、ライン出荷)に含まれる 7 の単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定を行うとともに、開放作業に従事する 30 人の労働者に対する個人ばく露測定を行ったところ、A測定における測定結果の幾何平均値は 0.093ppm、最大値は 0.238ppm であった。また、個人ばく露測定結果の幾何平均値は 0.162ppm、最大値は 65.19ppm であった。

なお、データ数の制約もあり、統計的な検証は出来ないが、1,3—ブタジエンの製造部門での測定値が明らかに高い値を示している。

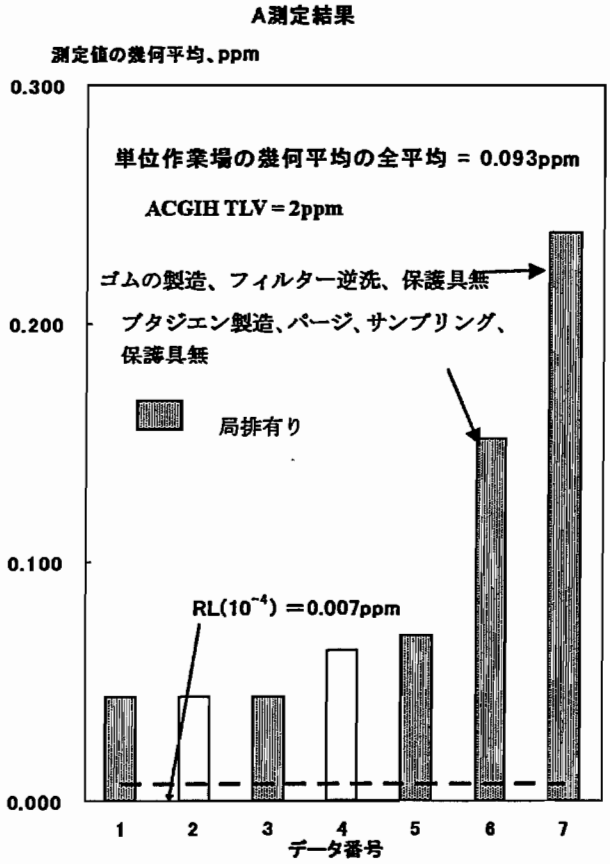
また、測定結果を「評価レベル」「参考評価レベル」と対比して評価すると、A測定全てのデータは「評価レベル」（RL(10^{-4})＝0.007ppm）を超えているが、「参考評価レベル」（ACGIH TLV-TWA＝2ppm）を十分に下回っている。個人ばく露測定データについては、データ数の半数以上が「評価レベル」を、30 データ中 6 データが、「参考評価レベル」をそれぞれ超えた値

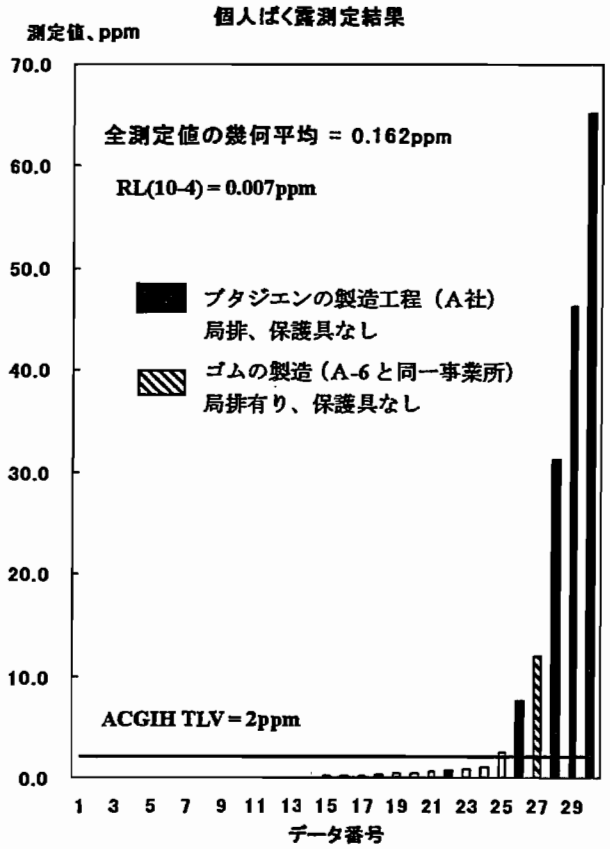
を示した。

個人ばく露測定では、5件の極めて高い値が測定されたが、この内4件は、1,3-ブタジエンガスの製造工程における、ガスパージ、サンプリング作業で、1件については、ゴム合成工程でのストレーナーが逆洗（ストレーナーに目詰まりしたゴムを逆流で洗う）工程で示された、何れも屋外の作業で保護具の装着が無く早急に改善が求められるものである。但し、このように高ばく露に曝される作業（若しくは不満足な作業管理の下での作業）は、今回の調査で観察した当該物質の取扱い工程の中ではまれな例と考えられる。（図－1）

図-1：1,3-ブタジエンばく露測定結果

		A測定、ppm			個人ばく露測定、ppm		
用途	事業場数	単位作業場数	平均	最大値	測定数	幾何平均	最大値
1.対象物の製造	2	1	0.152	0.152	9	2.606	65.19
2.他の製剤製造原料	3	5	0.092	0.238	19	0.163	11.92
12.その他（荷受、貯蔵）	1	1	0.044	0.044	2	0.010	0.01未満
1,3-ブタジエン計	6	7	0.093	0.238	30	0.162	65.19





5. リスクの判定

本物質は閾値が認められない発がん物質であるが、有害性の「評価レベル」（RL(10^{-4})）をばく露測定結果の一部で超えており労働者の健康障害リスクの平成１７年５月の「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」に示されるリスクの判定方法（参考資料）に従って、当該物質の取扱い作業場の「詳細リスク評価」の対象とした。

以上

<u>添付資料</u>

5-1：1,3-ブタジエン有害性総合評価表

5-2：1,3-ブタジエン有害性評価書

有害性総合評価表

物質名：1,3-ブタジエン

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC_{50}＝129000 ppm(4h)（ラット）、121000－122170 ppm(2h)（マウス） 試験内容：ＧＨＳ区分に該当せず。 経口毒性：LD_{50}＝ 5480-5500 mg/kg （ラット）、3200-3210 mg/kg （マウス） 試験内容：マウスデータを採用すればＧＨＳ区分５の検討対象となる。ラットのデータからはクラスに該当せず（文献３では区分５と記載） GHS 区分：５（マウス経口）
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：報告なし　GHS 区分： 分類できない 根拠：
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　GHS 区分：２Ｂ（推定） 根拠：実験動物での報告はない。 ヒトで 2,000 ppm に７時間、4,000 ppm に６時間ばく露した場合に眼への刺激とぼやけが報告されている。
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：報告なし　GHS 区分：分類できない 根拠： 呼吸器感作性：報告なし　GHS 区分：分類できない 根拠：
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：疑われる　GHS 区分：1B 根拠：マウス優性致死試験は、in vivo heritable germ cell mutagenicity test に分類されており、本試験において陽性結果が得られている。 この他、in vivo somatic cell mutagenicity tests（マウス骨髄染色体異常試験、マウススポットテスト、マウス小核試験)において、いずれも陽性が報告されている。また in vitro mutagenicity tests（バクテリアを用いる復帰変異試験、マウス L5178Y 遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験）でも、代謝活性化の存在下で陽性となっている。

GHS 区分	評　価　結　果
カ 発がん性	発がん性：あり　　GHS 区分：1B 根拠：IARC　2A 閾値の有無の判断：閾値なし 根拠：*In vitro* 試験では、代謝活性化系を添加した場合で陽性の報告が多い。サルモネラ菌を用いる試験では非代謝活性化系の場合には陰性であるが、代謝活性化系では陽性の結果が得られている。*In vivo* 試験では、B6C3F1 マウスで骨髄細胞における染色体異常の有意な増加が認められ、また小核の誘発に用量相関性が認められている。[3)] 閾値がない場合 参考：ユニットリスクの算出 RL(10^{-4}) = 3.0 μg/m^3（0.0014ppm） UR＝ 3×10^{-5} per μg/m^3 根拠：EPA の IRIS [15)] に掲載された、吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル(RL(10^{-4}))、および、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)に基づく。 なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m^3/日、ばく露日数を 365 日/年としており、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量：10m^3/日、ばく露日数：240 日/年、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})＝ 15.0 μg/m^3　（7×10^{-3} ppm） 計算式 労働補正 RL (10^{-4})=RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 15.0 μg/m^3
キ 生殖毒性	生殖毒性：　　GHS 区分：分類されない 参考 試験で得られた NOAEL ＝ ＜40 ppm（88.3mg/m^3） 根拠：マウスの妊娠 6-15 日の 10 日間、6 時間/日、40、200、1,000 ppm の吸入ばく露により、母動物の 200 ppm 以上で母体毒性、雄胎児の 40 ppm 及び雌胎児の 200 ppm 以上で低体重、1,000 ppm 以上で過剰肋骨、胸骨骨化減少などがみられたが、奇形は認められなかった（引用文献３）。 不確実性係数　UF＝ 100 根拠： 評価レベル＜ 88.33 mg/m^3× 6/8 × 1/100 = 0.66 mg/m^3（0.3ppm）
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分：分類されない。 根拠：1, 3-ブタジエンの主な急性影響は刺激性であるが、その影響は数千 ppm 以上の高濃度でないと現れない [12)] とされている。 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL、UR）＝　得られない。 根拠：実験動物への 0.45-1,000 ppm のばく露で、肝臓、腎臓、脾臓、鼻咽腔及び心臓に形態的な変化、免疫及び神経系機能の変化等が報告されている [12)] が、単回ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。

GHS 区分	評　価　結　果
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分：1（卵巣） 試験で得られた LOAEL=6.25 ppm (13.8 mg/m³)　1ppm=2.21 mg/m³ 根拠：ブタジエン 0, 6.25, 20, 62.5, 200 , 625 ppm を 6 時間/日, 5 日/週の頻度でマウスに 2 年間ばく露した NTP 発がん性試験の追加試験で、6.25 ppm 以上の用量群に卵巣萎縮の用量相関のある発現頻度増加がみられた [11、13]。 なお、EU では本化合物の毒性発現においては種差が大きく、ラット、マウスのデータからヒトの定量的リスクアセスメントを実施することは適切ではないとしている。[11] 不確実性係数　UF=100 根拠：(GHS ｶﾞｲﾀﾞﾝｽに示された標準的な試験期間である)13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた LOAEL を使用するため係数を 10、期間に対する係数を 1 とする。すなわち、UF として、種差 (10)、LOAEL (10)、期間 (1)の積を用いるとともに、(6 時間/8 時間×5 日/5 日）を乗じて労働ばく露への補正を行う。 評価レベル= 13.8 mg/m³ ×（6/8×5 /5）／100 ＝ 0.10 mg/m³（0.046 ppm）
コ 許容濃度の設定	許容濃度等 TLV-TWA：2 ppm/m³)　ACGIH(2004) 設定の根拠：1,3-ブタジエンの職業ばく露について、TLV-TWA として 2 ppm（4.4 mg/m³）を勧告する。火災や爆発に対する対策を講じることが本物質の急性影響の顕在化を抑制することになるとの理由で、急性影響より、むしろ、不一致ではあるが動物とヒトのデータから求まる仮定に基づく発がんの可能性を最小化する意図でこの TLV を勧告する。[19]
水環境有害性	急性毒性・魚類　：LC_{50}=71.5 mg/L (24-h)：致死 急性毒性・甲殻類：EC_{50}=(33.3 mg/L：48hEC50、QSAR 推定)　EU-RAR 急性毒性・藻類　：ErC_{50}=(32.6 mg/L：72hErC50、QSAR 推定)　EU-RAR 生物濃縮性：BCF ＝ 報告なし　　log P o/w=1.99 GHS 区分：急性 3 根拠：本物質は環境中で比較的高い濃度にばく露された場合水生生物（魚類）に有害な影響を与える可能性がある。ただし揮発性が高く環境中では水中に残留する懸念は低い。 また、生物濃縮性から判断して生物に濃縮するおそれも低いことから慢性的な影響の懸念は低い。

GHS 区分	評　価　結　果
健康影響評価ＴＦ結論	選択した評価レベル：発がん性 根拠：IARC　2A 閾値の有無の判断：閾値なし 根拠：*In vitro* 試験では、代謝活性化系を添加した場合で陽性の報告が多い。サルモネラ菌を用いる試験では非代謝活性化系の場合には陰性であるが、代謝活性化系では陽性の結果が得られている。*In vivo* 試験では、B6C3F1 マウスで骨髄細胞における染色体異常の有意な増加が認められ、また小核の誘発に用量相関性が認められている。[3)] 閾値がない場合 参考：ユニットリスクの算出 RL(10^{-4}) = 3.0μg/m^3（0.0014ppm） UR＝ 3×10^{-5} per μg/m^3 根拠：EPA の IRIS [15)] に掲載された、吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル(RL(10^{-4}))、および、吸入ばく露によるユニットリスク(UR)に基づく。 なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m^3/日、ばく露日数を 365 日/年としており、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量：10m^3/日、ばく露日数：240 日/年、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})＝ 15.0μg/m^3　（7×10^{-3} ppm） 計算式 労働補正 RL (10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 15.0 μg/m^3 参考：許容濃度等 TLV-TWA：2 ppm　ACGIH(2004) 設定の根拠：1,3-ブタジエンの職業ばく露について、TLV-TWA として 2 ppm（4.4 mg/m^3）を勧告する。火災や爆発に対する対策を講じることが本物質の急性影響の顕在化を抑制することになるとの理由で、急性影響より、むしろ、不一致ではあるが動物とヒトのデータから求まる仮定に基づく発がんの可能性を最小化する意図でこの TLV を勧告する。[19)]

添付資料５－２

有害性評価書

物質名：1,3-ブタジエン

1. 化学物質の同定情報

名称：1,3-ブタジエン（1,3-butadien）

別名：ブタジエン、ビニルエチレン

化学式：C_4H_6

分子量：54.1

CAS 番号：106-99-0

労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 476 号

2. 物理的化学的性状[4)]

外観：特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス

比重(水＝1)：0.6

沸点：-4℃

融点：-109℃

蒸気圧（20℃）：245 kPa

相対蒸気密度（空気＝1）：1.9

引火点：-76℃

発火点：414℃

爆発限界（空気中 vol%）：1.1～16.3

溶解性（水）：溶けない（0.1g/100ml）

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow：1.99

換算係数：1ppm=2.25@20℃、2.21@25℃、1mg/m3=0.44@20℃、0.45@25℃

3. 生産･輸入量、使用量、用途

生産量：868 千トン（1993 年）[3)]、1062 千トン(2003 年)[1)]

輸入量：17 千トン（1993 年）[3)]

用途：大半が合成ゴム（SBR、NBR など）の原料であるが、ABS 樹脂、ナイロン 66 の原料にも使用される。[1)]

製造業者：東燃化学、ＪＳＲ、日本ゼオン、新日本石油化学、東部ブタジエン、岡山ブタジエン、千葉ブタジエン[1)]

4. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性（致死性）[3)]

	ラット	マウス
経口 LD50	5,480-5,500 mg/kg	3,200 -3,210 mg/kg
吸入 LC50	129,000 ppm(4-h)	121,000 -122,170 ppm(2-h)
経皮 LD50	－	－

イ　皮膚腐食性／刺激性

報告なし。

ウ　眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

ヒトへの影響

1，3-ブタジエンの主な急性影響は刺激性であるが、その影響は数千 ppm 以上の高濃度でないと現れない。吸入によるばく露の報告が多く、合成ゴム工場で職業的ばく露を受けた労働者に咳を伴う眼、鼻道、喉頭及び肺への刺激が報告されている。また、2,000 ppm に 7 時間、4,000 ppm に 6 時間ばく露した場合に眼への刺激とぼやけ、10,000 ppm に 5 分間ばく露した場合には鼻及び口への刺激と渇きが報告されている。

エ　呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし。

オ　生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 [3)]

In vitro 試験では、代謝活性化系を添加した場合で陽性の報告が多い。ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では非代謝活性化系の場合には陰性であるが、代謝活性化系では陽性の結果が得られている。マウスL5178Y細胞を用いる遺伝子突然変異試験でも、非代謝活性化系で陰性、代謝活性化系で陽性の結果が示されている。また、CHO細胞を用いる姉妹染色分体交換試験でも代謝活性化系の場合に弱いながらも陽性を示している。SDラット及びB6C3F1 マウスを10,000 ppmにばく露した実験で肝臓では不定期DNA合成は認められなかった。

In vivo 試験では、B6C3F1 マウスを6-625 ppmに6時間/日×5日間/週×90日間のばく露で骨髄細胞における染色体異常の有意な増加が認められ、B6C3F1 マウスを62.5-625 ppmに6時間/日×5日間/週×14日間ばく露で小核の誘発に用量相関性が認められている。また、NMRI雄マウスを10及び500 ppmに23時間ばく露により小核の誘発がみられ、B6C3F1 雌マウスを50-1,300 ppmに6時間/日×5 日間のばく露でも骨髄細胞及び末梢血に小核の誘発が認められている。ただし、SD雄ラットを10-10,000 ppmにばく露した実験では骨髄細胞に小核の誘発は認められなかった。マウススポットテスト、CD-1マウス、(102/E1×C3H/E1)F1 マウスを用いる優性致死試験で陽性の結果が報告されている。

本物質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強い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。[17)]

カ　発がん性[3)]

(1) 吸入ばく露

① 雌雄のB6C3F1 マウスを6.25、20、62.5、200、625 ppmに6時間/日×5日/週×2 年間ばく露した実験では、ばく露群でリンパ腫、心臓の血管肉腫、肺胞/細気管支腺腫及びがん、前胃の乳頭腫及びがん、ハーダー腺の腺腫及び腺がん、包皮腺の腺腫及びがん、肝細胞腺腫及びがん、乳腺の腺がん、卵巣の良性及び悪性顆粒膜細胞腫の発生率が対照群に比べ有意に増加している。各腫瘍の発生率に有意差がみられたばく露濃度は次のとおりである。

リンパ腫：62.5 ppm以上(雄)、20 ppm以上(雌、62.5 ppmを除く)
心臓の血管肉腫：62.5 ppm以上(雄)、200 ppm以上(雌)
肺胞/細気管支腺腫及びがん：62.5 ppm以上(雄)、全ばく露群(雌)
前胃の乳頭腫及びがん：200 ppm以上(雌雄)
ハーダー腺の腺腫及び腺がん：62.5 ppm以上(雌雄)
包皮腺の腺腫及びがん：200 ppm(雄)
肝細胞腺腫及びがん：200 ppm(雄)、20 ppm以上(雌、625 ppmを除く)
乳腺の腺がん：62.5 ppm以上(雌)
卵巣の良性及び悪性顆粒膜細胞腫：62.5 ppm以上(雌、625 ppmを除く)

② 雄のB6C3F1 マウスを200 ppmに40週間、625 ppmに13週間、312 ppmに52週間、625 ppmに26週間ばく露(6 時間/日×5 日/週)した実験では、全ばく露群でリンパ腫、心臓の血管肉腫、肺胞/細気管支腺腫及びがん、前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん、ハーダー腺の腺腫及び腺がんの発生率が対照群に比べ有意に増加し、312及び625 ppm群では包皮腺のがんの発生率が有意に増加している。

③ B6C3F1 マウスを625、1,250 ppmに雄は60週間、雌は61週間ばく露(6時間/日×5日/週)した実験では、雌雄とも全ばく露群で心臓の血管肉腫、悪性リンパ腫、肺胞/細気管支腺腫及びがん、前胃の乳頭腫及びがんの発生率が対照群に比べ有意に増加している。雌では肝細胞腺腫及びがん、卵巣の顆粒膜細胞腫の発生率がばく露群で有意に増加し、乳腺の腺房細胞がんの発生率が1,250 ppm群で有意に増加している。

④ SDラットを1,000、8,000 ppmに雄は111週間、雌は105週間ばく露(6時間/日×5日/週)した実験では、雄の8,000 ppm群で膵臓外分泌腺の腺腫及びがん、精巣の間細胞腫の発生率が対照群に比べ有意に増加している。雌では8,000 ppm群で甲状腺のろ胞細胞腺腫及びがん、1,000、8,000 ppm群で乳腺の線維腺腫及び悪性乳腺腫瘍の発生率が有意に増加している。

⑤マウスでは5,000 ppm に6時間/日×5日/週×14日間のばく露や625 ppm に6時間/日×5日/週×61週間のばく露で死亡率の増加がみられている。また、悪性腫瘍が原因と考えられる死亡率の増加が20 ppm に6時間/日×5日/週×65週間のばく露でみられている。ラットでは、8,000 ppm に6時間/日×5日/週×105-111週間のばく露で死亡率の増加がみられている。

<u>ヒトへの影響</u>

疫学調査によりブタジエン工場、スチレンとブタジエンのゴム工場の従業員に1，3-ブタジエンの影響と思われる白血病による死亡率の増加が報告されている。死亡した従業員は高濃度の1，3-ブタジエンに長期にわたりばく露されていた。[3)]

1, 3-ブタジエンのヒト発がん性の評価は、一つの大きなかつ充分管理された調査と、二つのやや小い調査からの白血病リスクに関する証拠による。米国とカナダの大調査は、SB ゴム工業の従業員は過度の白血病を経験し、明らかに 1, 3-ブタジエン高ばく露のヒトは、低ばく露のヒトより高いリスクがあった。この調査の証拠は、有害性を強力に示唆するが、統計的評価のための質的問題および、他の要因の交絡ばく露もあり、SB ゴム工業にがんのリスク増加があるとしても、1, 3-ブタジエン以外の職業ばく露による可能性が残る。本物質のヒトに対する発がん性は限られた証拠がある、また実験動物に対する発がん性は十分な証拠があることから、1, 3-ブタジエンは恐らくヒトに対して発がん性である。(分類 2A)[14]

<u>発がん性評価</u>

- IARC(1999 年) 2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある[10]
- ACGIH(2004 年)　A2：ヒトに対する発がん性が疑わしい物質[6]
- EPA(1996 年) B2：ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で発がん性の十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質
- EU(1996 年) カテゴリー2：ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質
- NTP(1994 年)　K　：ヒトに対して発がん性があることが知られている物質
- 日本産業衛生学会(2004 年)　1：人間に対して発がん性がある物質[8]

<u>定量的リスク評価</u>

EPA　IRIS の資料[12]には、疫学研究報告[15、16]に基づく、吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル（RL(10^{-4})）の値は 3μg/m³、および吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は 3×10^{-5} per μg/m³ と掲載されている。

キ　生殖毒性[3]

<u>吸入ばく露</u>

マウスでは、40、200、1,000 ppmに6時間/日×妊娠6-15日への10日間ばく露で、母動物に毒性がみられ、雄の胎児では40 ppm、雌の胎児では200 ppm以上で低体重、1,000 ppm以上で過剰肋骨、胸骨骨化減少などの骨格変異が増加したが、奇形は出現しなかった。 200、1,000、5,000 ppmに6時間/日×5日間ばく露した雄で奇形精子が増加した。

200、1,000、5,000 ppmに6時間/日×5日間または1,250 ppmに6時間/日×5日/週×10週間ばく露した雄で生殖障害はなかった。625、1,250 ppmに60-61週間のばく露により卵巣の萎縮、過形成、腫瘍の発生及び精巣の萎縮がみられた。

ラットでは、1,000 ppmに6時間/日×妊娠6-15日への10日間ばく露で、母動物では体重増加の抑制がみられたが、胎児毒性及び催奇形性はともにみられていない。8,000 ppm に6時間/日×妊娠6-15日への10日間ばく露で、胎児で低体重、波状肋骨、肋骨骨化不全がみられ、母動物では体重増加の抑制が認められた。

ク　特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）[3]

マウスを200,000 ppmに6-10分間の吸入ばく露により、麻酔状態がみられている。400,000 ppm

では1分以内に麻酔状態がみられ、11-14分間のばく露で死亡がみられている。
ラットを 129,000 ppm に 1 時間の吸入ばく露により、深い麻酔状態がみられている。0.45-1,000 ppm のばく露では、肝臓、腎臓、脾臓、鼻咽腔及び心臓に形態的な変化がみられ、免疫及び神経系機能の変化もみられた。

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）[3)]

吸入ばく露

マウスでは5,000 ppmに6時間/日×5日/週×14日間のばく露や625 ppmに6時間/日×5日/週×61週間のばく露で死亡率の増加がみられている。また、悪性腫瘍が原因と考えられる死亡率の増加が20 ppmに6時間/日×5日/週×65週間のばく露でみられている。ラットでは、8,000 ppmに6時間/日×5日/週×105-111週間のばく露で死亡率の増加がみられている。
呼吸器に対する影響として、マウスを1,250 ppmに6時間/日×5日/週×61週間のばく露により鼻腔の慢性炎症、線維化、軟骨及び骨化生、嗅上皮の萎縮がみられている。62.5 ppmに6時間/日×5日/週×65週間のばく露でも鼻腔の呼吸上皮の過形成がみられている。
血液・造血器に対する影響として、マウスを1,250 ppmに6時間/日×6日/週×3-24週間ばく露した実験で巨赤芽球性貧血がみられている。62.5 ppmに6時間/日×5日/週×40週間のばく露でも赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少並びに平均赤血球容積の増加がみられている。
免疫系に対する影響として、マウスを1,250 ppmに6時間/日×5日/週×24週間ばく露した実験で脾臓細胞密度の減少及び胸腺皮質のリンパ球の減少がみられている。
このほか、マウスでは62.5 ppmに6時間/日×5日/週×61週間のばく露で心臓の血管内皮細胞の過形成がみられ、625 ppmでは肝臓の壊死がみられている。ラットでは1,000 ppmに6時間/日×5日/週×105-111週間のばく露で肝臓の相対重量の増加がみられ、8,000 ppmに6時間/日×5日/週×111週間ばく露した場合に腎症がみられている。
ブタジエン 0, 6.25, 20, 62.5, 200 , 625 ppm を 6 時間/日, 5 日/週の頻度でマウスに 2 年間ばく露した NTP 発がん性試験の追加試験で、6.25 ppm 以上の用量群に卵巣萎縮の用量相関のある発現頻度増加がみられた [11,13)]。
なお、EU では本化合物の毒性発言においては種差が大きく、ラット、マウスのデータからヒトの定量的リスクアセスメントを実施することは適切ではないとしている [11)]。

コ 許容濃度の設定

ACGIH（2004 年）[6)] TLV-TWA : 2 ppm

設定の根拠：1,3-ブタジエンの職業ばく露について、TLV-TWA として 2 ppm（4.4 mg/m^3）を勧告する。火災や爆発に対する対策を講じることが本物質の急性影響の顕在化を抑制することになるとの理由で、急性影響より、むしろ、不一致ではあるが動物とヒトのデータから求まる仮定に基づく発がんの可能性を最小化する意図でこの TLV を勧告する。[19)]

日本産業衛生学会（2004 年）[8)]　設定されていない。

2) 水生環境有害性 3)

ア 生態毒性データ

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C_{50}(mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間):影響指標	毒性区分
藻類	―		―	―
甲殻類	―		―	―
魚類	*Lagodon rhomboidis* (ピンパーチ)	71.5 (24-h)		急性区分 3

― :データなし

イ 環境運命

(1) 分解性:

好気的　揮発性が高いため標準試験法は適用できない。*Norcadia sp.* 249が1, 3-ブタジエンを炭素エネルギー源として分解することが報告されている。

嫌気的　報告なし。

(2) 濃縮性

ファットヘッドミノーに304 日間ばく露した時の生物濃縮係数は13との報告がある8)。

生物蓄積性　log Pow: : 1.99

ウ 環境分布・モニタリングデータ 18)

昭和 52 年度　水質　0/6 (検出数/検体数)

5. 物理的化学的危険性 4)

ア 火災危険性:引火性がきわめて高い。

イ 爆発危険性:気体/空気の混合気体は爆発性である。この蒸気は抑制されておらず、貯蔵タンクの排気孔や火災防止器内で重合体を生成し、排気孔を詰まらせることがある。

ロ 物理的危険性:この気体は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。液体は水面に浮かび沸騰する。

ハ 化学的危険性:特定の状況下で過酸化物を生成して爆発的に重合を開始することがある。加温すると重合することがあり、火災や爆発の危険を伴う。銅やその合金(このガスの配管材料は銅を 63%以上含有してはならない)により、衝撃に敏感な化合物を生じる。加圧下急速に加熱すると爆発的に分解する。酸化剤他多くの物質と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書(既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(2002)、化学物質評価研究機構(CERI))を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

1) 14705の化学商品（2005)、化学工業日報社、他

2) 経産省製造・輸入量実態調査

3) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997年)、化学物質評価研究機構（CERI)

4) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　ICSC番号0017（2000)、IPCS

5) 化学物質の環境リスク初期評価（2002年)、環境省

6) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004)、ACGIH

7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1996)、(和訳) ACGIH

8) 許容濃度の勧告　日本産業衛生学雑誌46巻（2004)、日本産業衛生学会

9) 許容濃度提案理由書（2001年)、日本産業衛生学会

10) IARC Monograph Vol. 71 (1999)

11) European Communities (2002) European Union Risk Assessment Report 1,3-BUTADIENE (CAS No: 106-99-0) RISK ASSESSMENT

12) Integrated Risk Information System　1,3-Butadiene (CASRN 106-99-0) (2002) 、US EPA

13) NTP (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 434, NIH Pub. No. 93-3165. Research Triangle Park, NC.

14) IARC Monograph Vol. 71 (1999)

15) Delzell, E; Sathiakumar, N; Macaluso, M.; et al. (1995) A follow-up study of synthetic rubber workers. Submitted to the International Institute of Synthetic Rubber Producers. University of Alabama at Birmingham. October 2, 1995

16) Macaluso, M; Larson, R; Delzell, E. (1996) Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. Toxicology 113:190-202

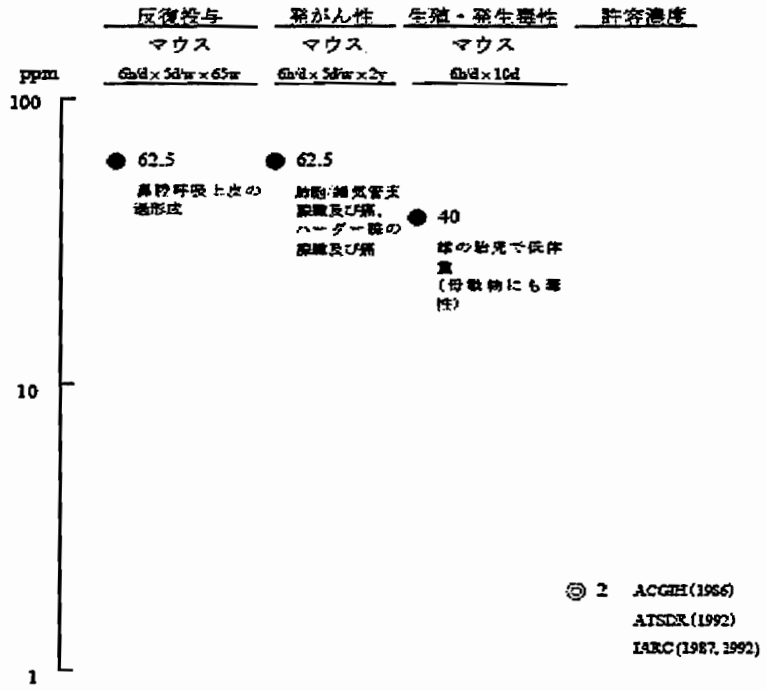
17) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質　変異原性試験データ集　補遺2版(2000)、JETOC

18) 平成16年度(2004年度)版「化学物質と環境」（冊子のpdf版）　平成17年度　環境省 http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf

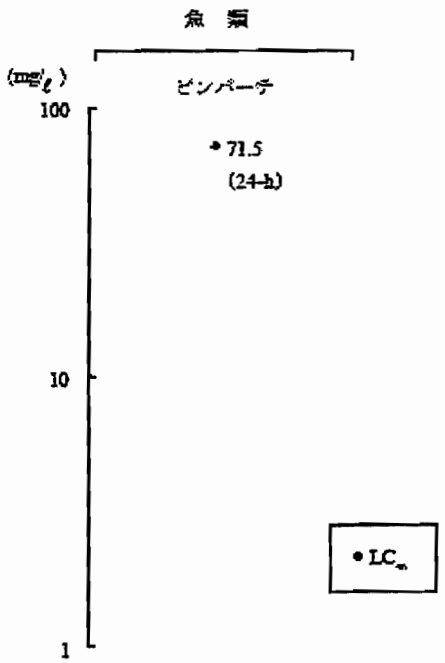
19) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2001)、ACGIH

参考資料 3)

ほ乳動物毒性図（吸入暴露）



生態毒性図



引用文献
1) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd Ed., Van Nostrand Reinhold Co.

リスク評価書

物質名：ホルムアルデヒド
ＣＡＳ番号：50-00-0
労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 548 号

1. 物質に関する基本的情報

(1) 分子式・分子量

分子式：H_2CO

分子量：30.0

(2) 物理的化学的性状

外観：無色の液体

比重（水＝1）：1.1g/cm3（25℃）

沸　点：98℃

引火点（CC）：83℃

発火点：430℃

爆発限界（容量%）下限：7 上限：73（ホルムアルデヒドとして）

溶解性（水）：非常によく溶ける

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow:　データ数比

0. 35(実測値)、0. 35(計算値)

換算係数：

1ppm＝1.25mg/m³@20℃　1.27@25℃

1mg/m³＝0.801ppm@20℃ 0.815@25℃

2. 生産･輸入量、使用量、用途

生産量：1,103,573トン/2003年

輸入量：1,264 トン/2003 年

用途：石炭酸系・尿素系・メラミン、キレート、フェノール系合成樹脂原料、ポリアセタール樹脂原料、界面活性剤、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール原料、リグニン抽出剤、メッキ用薬品、農薬、消毒剤、その他一般防腐剤、有機合成原料、ビニロン、パラホルムアルデヒド

3. 有害性評価

ホルムアルデヒドの有害性評価の結果を表-1に示す。(添付資料-6-1)

表-1：ホルムアルデヒド有害性評価結果

発がん性評価 IARC	1
急性毒性（LC_{50}）	0.4 mg/L(4h)（ラット）、0.45 mg/L(4h)（マウス） GHS 区分：1（吸入、ラット、マウス）
皮膚腐食性/刺激性	あり、GHS 区分：1(暫定)
眼の損傷性/刺激性	あり、GHS 区分：1(暫定)
皮膚感作性	あり、GHS 区分：1
呼吸器感作性	有り、GHS 区分：分類できない
生殖細胞変異原性 評価レベル	判断できない、GHS 区分：1B 求まらない
発がん性 評価レベル（RL(10^{-4})）	あり、GHS 区分：1B、閾値なし 0.033ppm（0.04mg/m³）（労働補正後）*
生殖毒性 評価レベル	あり、GHS 区分：区分外（推定） 0.37ppm（0.45mg/m³）
特定臓器毒性(単回ばく露) 評価レベル	GHS 区分：1(腎障害)、3(呼吸器刺激) 0.01ppm（0.012 mg/m³）
特定臓器毒性(反復ばく露) 評価レベル	GHS 区分：1(呼吸器刺激性、全身毒性) 0.39 ppm（0.48mg/m³）
ACGIH TLV-TWA 日本産業衛生学会　許容濃度	0.3 ppm（0.38 mg/m³）（天井値） 0.5 ppm（0.64 mg/m³）

* (RL(10^{-4})：閾値がない発がん性のユニットリスクの基づく生涯過剰発がんリスク（10^{-4}）に対応するばく露濃度を労働補正した値「労働時間呼吸量（10m³/20m³)、労働日数(240 日)/年、就業年数（45 年/75 年)」

有害性評価の結果より、ホルムアルデヒドについてのエンドポイントを閾値のない発がん性とし、リスク判定のための「評価レベル」を 0.033ppm (0.04mg/m³)、ACGIH　TLV-TWA0.3ppm (0.38 mg/m³) 及び日本産業衛生学会　許容濃度　0.5ppm (0.64 mg/m³) を「参考評価レベル」とした。

4. ホルムアルデヒドのばく露評価

ホルムアルデヒドのばく露評価は、当該物質の製造3事業場、当該物質の他製剤の製造原料としての使用4事業場、表面処理を目的とした使用1事業場、塗料としての使用2事業場及び殺菌を目的とした使用1事業場に含まれる22の単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定を行うとともに、開放作業に従事する56人の労働者に対する個人ばく露測定を行ったところ、A測定における測定結果の幾何平均値は0.170 ppm、最大値は1.428 ppmであった。また、個人ばく露測定結果の幾何平均値は0.091 ppm、最大値は0.888 ppmであった。

なお、データ数の制約もあり、統計的な検証はしないが「他の製剤製造原料」及び「塗料」の用途でA測定値、個人ばく露測定値共高い値を、「殺菌」のA測定値が高い値を示したが、個人ばく露測定値は低い値を示しており、継続的な高ばく露は認められないと推定した。

また、測定結果を「評価レベル」、「参考評価レベル」と対比して評価すると、個人ばく露測定、A測定殆ど全てのデータは「評価レベル」(0.033データ数比 ppm)を上回る値を示した。

更に、A測定値で1件、個人ばく露測定値で4件のデータが「参考評価値」である0.5 ppmを超えているが、これらは、塗装ラインでの測定であり、全ての作業者が保護具を装着しており、この値が実際のばく露レベルを示すものではない。(表-2、図－1)

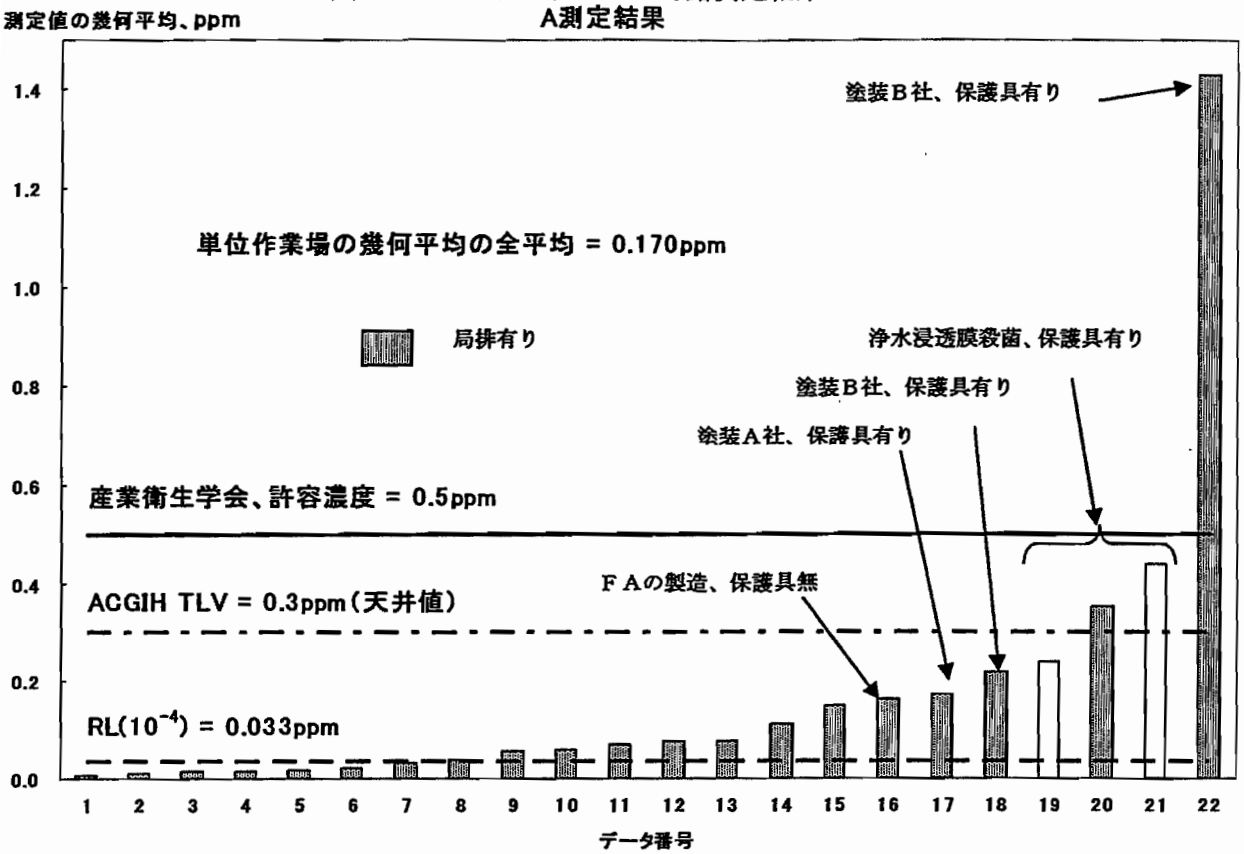
表-3に平成13年度から17年度「職域におけるシックハウス対策事業のばく露実態調査」の中でA測定準拠、スポット測定で得られたデータを参考としてまとめたが、殆ど全てのデータが、「評価レベル」(RL(10^{-4})) 0.033 ppmを超えており、測定した各業種の最大値は、参考評価レベル」(産衛学会の許容濃度) 0.5 ppmをほぼ全て超えていた。

表-2：ホルムアルデヒドばく露測定結果

		A測定、ppm			個人ばく露測定、ppm		
用途	事業場数	単位作業場数	平均	最大値	測定数	幾何平均	最大値
1.対象物の製造	3	2	0.067	0.163	2	0.073	0.123
2.他の製剤製造原料	4	4	0.567	0.148	17	0.071	0.448
6.表面処理に使用	1	1	0.021	0.021	6	0.028	0.042
7.塗料として使用	2	12	0.215	1.428	30	0.141	0.888
8.殺菌目的で使用	1	3	0.229	0.437	1	0.016	0.016
ホルムアルデヒド計	11	22	0.170	1.428	56	0.091	0.888

図-1：ホルムアルデヒドばく露測定結果

A測定結果



個人ばく露測定結果

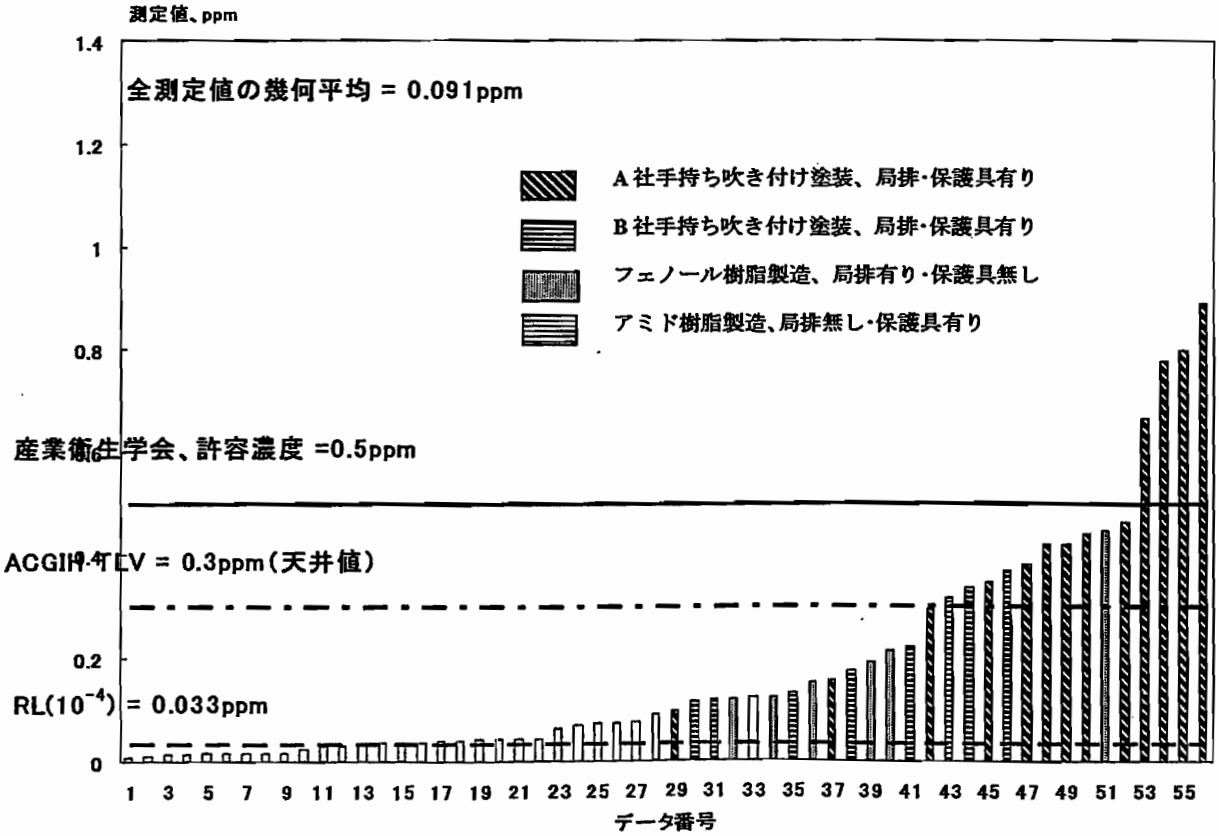


表-3:ホルマリンの用途、業種別気中濃度測定結果(全作業)

用途	業種:*1	作業場環境測定結果(A測定準拠)、ppm				スポット測定結果、ppm*5		
		単位作業場数*2	平均*3	標準偏差	最大値*4	測定数	平均	最大値
1.対象物の製造	ホルマリン製造	2	0.094	0.059	0.136	2	0.289	0.336
	化成品製造	7	0.045	0.042	0.125	2	0.288	0.382
対象物の製造計		9	0.056	0.047	0.136	4	0.288	0.382
2.他の製剤の製造原料	化成品製造	53	0.043	0.082	0.347	33	0.672	9.718
	ポリアセタール樹脂製造	21	0.192	0.301	1.112	24	0.505	7.214
他の製剤の製造原料計		74	0.085	0.185	1.112	57	0.602	9.718
6.表面処理、防錆	メッキ処理	40	0.072	0.077	0.414	13	0.084	0.402
7.顔料、染料、塗料	塗料製造	30	0.040	0.034	0.150	27	0.080	0.350
9.試験、分析用試薬	病理検査	21	0.162	0.163	0.563	34	0.388	2.410
10.接着	化成品製造	3	0.006	0.002	0.008	−	−	−
	フェノール樹脂製造	29	0.078	0.106	0.546	49	0.365	4.646
接着計		32	0.071	0.103	0.546	49	0.365	4.646
11.建材の原料	MDF製造	20	0.213	0.201	0.876	13	0.244	0.898
	集成材製造	31	0.144	0.250	1.336	46	0.359	2.240
	グラスファイバー製造	66	0.044	0.048	0.215	68	0.125	1.921
	ロックウール製造	16	0.041	0.067	0.286	2	0.011	0.014
	フェノール樹脂製造	3	0.360	0.127	0.484	3	4.950	11.831
建材の原料		136	0.098	0.165	1.336	132	0.326	11.831
12.その他	ガラス長繊維製造	5	0.042	0.029	0.074	−	−	−
ホルマリン製造以外計		338	0.088	0.149	1.336	312	0.358	11.831
総合計		347	0.087	0.148	1.336	316	0.357	11.831

*1:シックハウス事業の中での業種分類　*2:A測定準拠で測定した単位作業場数
*3:単位事業場のポイント測定数値の幾何平均値を当該事業場の推定気中濃度の平均
*4:単位作業場の気中濃度(幾何平均値)の最大値
*5:単位作業場毎に気中濃度が高いと考えられるポイントでのB測定値又は短時間測定値

0.3ppmを超えたもの
0.5ppmを超えたもの

5. リスクの判定

本物質は閾値が認められない発がん物質であるが、ばく露評価レベルは有害性の「評価レベル」(RL(10^{-4})) を明らかに超えており労働者の健康障害リスクの平成１７年５月の「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」に示されるリスクの判定方法（参考資料）に従って、当該物質の取扱い作業場の「詳細リスク評価」の対象とした。

以上

<u>添付資料</u>

6-1：ホルムアルデヒド有害性総合評価表

6-2：ホルムアルデヒド有害性評価書

有害性総合評価表

物質名：ホルムアルデヒド

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC_{50} ＝ 0.4 mg/L(4h)（ラット）、＝0.45 mg/L(4h)（マウス） [11] 試験内容：ホルムアルデヒドとしての試験・濃度と推定される（RTECS には試験物質の濃度は記載されていない） 経口毒性：LD_{50} ＝100 mg/kg（ラット）、＝42～500 mg/kg（マウス）、＝260 mg/kg（モルモット） 試験内容： 経皮毒性：LD_{50} ＝270 mg/kg（ウサギ） 試験内容： GHS 区分：吸入区分：1、経口区分：3（ラット・マウスのデータを採用） 経皮区分：3
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり　　GHS 区分：1（暫定） 根拠：ホルムアルデヒド水溶液は眼及び皮膚に対して刺激性を示す。 0.1-20%水溶液はウサギ、モルモットいずれに対しても中程度の刺激性を示す。[1] （ヒト）蒸気または液体との接触により表面凝血性壊死が起こる場合がある。[7]
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　　GHS 区分：1（暫定） 根拠：ホルムアルデヒド水溶液は眼及び皮膚に対して刺激性を示す。 0.1-20%水溶液はウサギ、モルモットいずれに対しても中程度の刺激性を示す。[1] GHS 分類マニュアルでは、眼刺激性試験のデータがないが皮膚腐食性物質は重篤な眼の損傷を与える物質とされる。
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：あり　　GHS 区分：1 根拠：ホルムアルデヒド水溶液はラット及びモルモットに対して皮膚感作性を示し、蒸気ばく露では吸入感作性も認められている。[1] 呼吸器感作性：あり　　GHS 区分：分類できない 根拠：ホルムアルデヒド水溶液はラット及びモルモットに対して皮膚感作性を示し、蒸気ばく露では吸入感作性も認められている。[1] 日本産業衛生学会は気道感作性２群に分類している。
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：判断できない　　GHS 区分：分類できない 根拠：in vivo heritable germ cell mutagenicity test であるマウス優性致死試験で陽性との報告もあるが陰性の結果もあり結論できない。ショウジョウバエに対しては強い変異原性を示す。in vitro mutagenicity tests ではヒトリンパ球、チャイニーズハムスター培養細胞などで陽性の結果が報告されているが、in vivo somatic cell mutagenicity tests（小核試験等）の結果の報告がなく評価できない。 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）＝得られない
カ 発がん性	発がん性：あり（経口ばく露）　　GHS 区分：1B 根拠：IARC:1、ACGIH:A2、日本産業衛生学会：第２群 A IARCは2004年に本物質の分類を2Aから1に変更したがモノグラフは平成18年3月時点では発行していない。

	閾値の有無：無し 根拠：ホルムアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果が報告されている。ホルムアルデヒドはネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において復帰突然変異を誘発し、CHO細胞及びヒトリンパ球でSCEの誘発、ヒト由来Hela 細胞で UDS、色素性乾皮症患者由来の細胞で致死作用の増強などが認められている。In vivo 試験では、ショウジョウバエで混餌投与により強度の変異原性を示した。 また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られており、吸入ばく露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜でDNA-タンパク質との架橋形成がみられている。 参考：閾値がない場合 RL(10^{-4}) ＝ 8.0 μg/m^3 (6.5×10^{-3}ppm) UR = 1.3 × 10^{-5} per mg/m^3 根拠：EPA IRIS [12] に記載される吸入ばく露によるユニットリスク、リスクレベル10^{-4}の値を引用した。 なお、IRISにおける過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を20m^3/日、ばく露日数を365日/年としており、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量：10m^3/日、ばく露日数：240日/年、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正RL(10^{-4})＝ 4.0×10^{-2}mg/m^3 (3.3×10^{-2}ppm) 計算式 労働補正RL (10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 0.04 mg/m^3 なお、「WHO 欧州地域専門家委員会の健康影響評価により、ホルムアルデヒドの気中濃度ガイドラインとして、「0.1 mg/m^3 (0.08ppm、30分間平均値)」を勧告し、このガイドライン値は鼻腔粘膜の細胞毒性の推定閾値より1桁低い値であるので、ヒトにおける上部気道がんのリスクを無視しうるばく露レベルである」を参照し、わが国の居住環境におけるホルムアルデヒドの室内濃度指針値として同値が適当であるとしており、同値を評価レベルとして併記する。 評価レベル ＝ 0.1 mg/m^3 (0.08ppm、30分間平均値) 参考：閾値がある場合 吸入ばく露でのNOAEL＝2ppm 根拠：マウスを2,0, 5,6, 14,3ppmに6時間/日5日/週24ヶ月ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮癌が雄の14,3ppm 投与群に2/120の割合で見られた。SD雄ラットを14,2ppm に6時間/日5日/週588日以上ばく露した実験で鼻腔の扁平上皮癌が有意に増加していた。ラットをホルムアルデヒドと塩化水素ガスに混合ばく露したとき鼻腔の扁平上皮癌及び腺癌が見られたが、ホルムアルデヒド単独ばく露に比べて有意な増加はなかった。雌雄のF344ラットを2,0, 5.6, 及び14.3ppm に6時間/日5日/週24ヶ月ばく露した実験では,鼻腔の扁平上皮癌が5.6ppm 投与群において1/119, 雌で1/116にみられ, 14,3ppm 投与群においては雄で51/117, 雌で52/115に見られた。 また雌の2ppm 投与群でポリープ様腺腫に類似した良性腫瘍が、雄では全ての投与群にみられた。

	UF＝100 根拠：種差、がんの重大性 評価レベル：2ppm×6/8×1/100＝0.015ppm
キ 生殖毒性	生殖毒性：あり　　GHS 区分：区分外（推定）？ 試験で得られた NOAEL ＝ 6 mg/m3 (5 ppm) ラットの妊娠 6～15 日にホルムアルデヒド 2、5、10 ppm (2.4、6、12 g/m3 相当）を、1 日あたり 6 時間吸入ばく露したところ、10 ppm 群の母動物に体重増加抑制がみられたが、発生毒性は認められなかった。 不確実性係数 UF ＝ 10 根拠：種差 評価レベル ＝ 6 mg/m3 x 6/8 x 1/10 = 0.45 mg/m^3 (0.37ppm) 参考：試験で得られた NOAEL ＝ 24.0 mg/m3 (20 ppm) 根拠：ラットの妊娠 6～20 日に 0、5.2、9.9、20、39 (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m3)ppm を 1 日 6 時間で吸入ばく露したところ、39 ppm 群で母動物の体重増加抑制、胎児体重の低値がみられた。 不確実性係数 UF ＝ 10 根拠：種差 評価レベル ＝ 24.0 mg/m3 x 6/8 x 1/10 = 1.8 mg/m^3 (1.5 ppm)
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分：1（腎障害）および 3（呼吸器の刺激） 試験で得られた（LOAEL）＝0.12 mg/m^3 根拠：ヒトの吸入ばく露では 0.12 mg/m^3 で呼吸器の刺激が報告されている [1)]ので区分 3 に該当する。経口摂取では、中枢神経抑制、消化器及び呼吸器の刺激、腎障害が報告されているが、濃度に関する記載はない [1)]、しかしながら、ヒトにおける報告なので区分 1 に該当する。 不確実性係数 UF ＝10 根拠：ヒトの吸入ばく露の LOAEL 評価レベル ＝0.012 mg/m^3 (0.01ppm)
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分（可能であれば）：1 （呼吸器刺激性、全身毒性） 根拠：ホルムアルデヒドが接着剤として用いられている建材が使用されている家屋に居住する 1,726 人と、対照群 720 人に対して、健康アンケート、肺機能、嗅覚、鼻の表面細胞学試験が行われた (Broder et al., 1988)。年齢層は 16 才以上、10 才未満、10~15 才がそれぞれ 80%、10%、10%で、10 才未満の子供にはアンケートのみが行われた。ホルムアルデヒドのモニタリングは、連続した 2 日間、これらの居住者の家で行われ、ホルムアルデヒドの平均濃度は 0.038 ppm (0.046mg/m^3)、対照群の家の平均濃度は 0.031 ppm (0.040 mg/m^3) であった。ホルムアルデヒドの室内濃度が 0.12 ppm (0.14 mg/m^3) 以上の住宅の居住者で鼻粘膜の扁平上皮化生の発生率が僅かに増加したが、調査された他のパラメータに対して影響はみられなかった。以上より、ホルムアルデヒドによるヒトの眼、上気道への刺激、呼吸器系への影響がみられる濃度には、試験条件、個人差等により大きな幅がみられ、明確な閾値を求めることが難しい。国際化学物質安全性計画（IPCS）は、一般のヒトに対して鼻、喉への刺激がみ

	られる濃度を、0.1～3.1 mg/m3 の間にあると推定している。[14] 一般の健康なヒトの上気道への刺激に対する NOAEL を 0.1 mg/m³ と推定する。 なお、健常者をホルムアルデヒド 0.39-0.60 mg/m³ に 8 時間/週×8 週間以上吸入ばく露した場合、頭痛、眼粘膜の炎症、喉の痛みなどの症状を示したとの報告がある。ホルムアルデヒド製造工場の労働者 40%に鼻腔の閉塞による鼻炎がみられたことも報告されている。 ヒトの事例で得られた推定 NOAEL ＝ 0.1 mg/m³ UF ＝ 1 根拠：ヒトの推定 NOAEL 評価レベル ＝ 0. 1 mg/m³ ＝0.082ppm 試験で得られた NOAEL ＝ 1 ppm (1.27 mg/m³) 根拠：ラットおよびサルに 0.2, 1, 3 ppm を 22 hr／day×7 day／wks×26 wks ばく露した実験で、3 ppm に扁平上皮化生が発生した。 不確実性係数 UF ＝10 根拠：13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた NOAEL を使用する。 すなわち、UF として、種差 (10)、NOAEL の使用 (1)、期間 (1)の積を用いるとともに、(22 時間/8 時間×7 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。 評価レベル ＝ 1.25 mg/m³ × (22/8×7/5) ／10 ＝0.48 mg/m³ (0.39ppm)
コ 許容濃度の設定	許容濃度等 ACGIH C：0.3ppm 感作性 ACGIH Documentation (2001) 要旨 [7] ホルムアルデヒドによる職業ばく露に対して 0.3ppm(0.37mg/m³)の TLV－天井値が推奨される。この値は、主に眼および上気道に対する知覚刺激の可能性を減らすために推奨されている。TLV は大多数の労働者を保護するために推奨されるものであるが、この物質の低い環境濃度 (<0.25ppm) でも感じやすい層 (10%－20%) の労働者、例えば、パーティクルボード、断熱剤、カーペットなどにホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド含有製品を使用する学校、事務所、研究所、その他職場の従業には、この勧告値が十分な保護にはならないことを ACGIH は承知している。アレルギー反応／感作性の報告があることから、ホルムアルデヒドによる職業的あるいは非職業的ばく露に対して感作性 (SEN) 注記が付けられた。下記の理由により、人に対して発がん性の疑われる物質Ａ２注記が付けられた； ・ラットとマウスを使った動物吸入慢性試験において、扁平上皮変質形成、鼻腔乳頭状過形成、扁平上皮細胞の悪性腫瘍などを示すいくつかの報告がある。 ・ホルムアルデヒドにばく露した労働者の疫学調査では、発がんリスク増加は疑わしいかあるいは不十分ではあるが、この研究は、フォルムアルデヒドの発がん性を排除するものではない。 交絡ばく露 (例えば、木材粉塵、ベンゼン、フェノールなど他の化学物質との同時ばく露)、サンプルサイズが小さいこと、喫煙あるいは飲酒習慣、環境ばく露データ、あるいは不十分な統計処理などの理由により、引用した疫学調査は疑わしいと考えられる。 この示唆に富むヒトの発がんリスクに関する疫学調査データと動物での陽性の発がんデータに基づいて、作業場の環境中のホルムアルデヒド濃度を、設備管理機の機能の可能な限り低くすることを推奨する。

	日本産業衛生学会　TWA：0.5ppm、感作性：(気道２群/皮膚１群)
水環境有害性	

分類		毒性値	毒性区分
急性毒性	魚類	LC_{50} ＝ 6.7 mg/L (96-h)	急性Ⅱ
	甲殻類	EC_{50} ＝ 2.0 mg/L (48-h)	急性Ⅱ
	藻類	ErC_{50} ＝	分類できない
	その他	EC_{50} ＝ 4.5 mg/L (48-h)	急性Ⅱ
慢性毒性	魚類	NOEC ＝	>1 or ≦1
	甲殻類	NOEC ＝	
	藻類	NOEC ＝	
	その他	NOEC ＝	

環境残留性：生分解性＝ 91%（BOD、２週間）
生物濃縮性：BCF＝　　、log Po/w＝ 0.35
GHS 区分：急性区分：Ⅱ、慢性区分：区分外
根拠：藻類に対するガイドライン試験結果は入手できない。藻類に対する毒性値 0.3、14.7 mg/L はあるが、GHS 分類には用いることはできない。
本物質の甲殻類に対する毒性値 2.0mg/L から、急性Ⅱに該当する。
本物質は、生分解性が高く、かつ、logPow0.35 から判断して生物濃縮性の懸念は低いため、慢性区分は区分外に該当する。

健康影響評価ＴＦ結論

選択した評価レベル：発がん性

閾値の有無：無し
根拠：in vitro 試験で CHO 細胞及びヒトリンパ球で SCE の誘発、ヒト由来 Hela 細胞で UDS、色素性乾皮症患者由来の細胞で致死作用の増強などが認められている。
In vivo 試験では、ショウジョウバエで混餌投与により強度の変異原性を示した。

閾値の有無：無し
根拠：ホルムアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果が報告されている。ホルムアルデヒドはネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において復帰突然変異を誘発し、CHO 細胞及びヒトリンパ球で SCE の誘発、ヒト由来 Hela 細胞で UDS、色素性乾皮症患者由来の細胞で致死作用の増強などが認められている。
In vivo 試験では、ショウジョウバエで混餌投与により強度の変異原性を示した。
また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られており、吸入ばく露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で DNA-タンパク質との架橋形成がみられている。

参考：閾値がない場合
RL(10^{-4}) ＝ 8.0 μg/m³ (6.5×10^{-3}ppm)
UR = 1.3 × 10^{-5} per mg/m³
根拠：EPA IRIS [12] に記載される吸入ばく露によるユニットリスク、リスクレベル 10^{-4} の値を引用した。

なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を 20m³/日、ばく露日数を 365 日/年としており、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、就業年数/生涯年数：45/75）に基づいて換算すれば以下となる。

	労働補正 RL(10^{-4})＝ 4.0×10^{-2}mg/m^3 （3.3×10^{-2} ppm） 計算式 労働補正 RL (10^{-4})＝RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 0.04 mg/m^3 参考：許容濃度等 ACGIH　C：0.3ppm　感作性 ACGIH Documentation (2001)　要旨 [7] ホルムアルデヒドによる職業ばく露に対して 0.3ppm(0.37mg/m^3)の TLV－天井値が推奨される。この値は、主に眼および上気道に対する知覚刺激の可能性を減らすために推奨されている。TLV は大多数の労働者を保護するために推奨されるものであるが、この物質の低い環境濃度（<0.25ppm）でも感じやすい層（10%－20%）の労働者、例えば、パーティクルボード、断熱剤、カーペットなどにホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド含有製品を使用する学校、事務所、研究所、その他職場の従業には、この勧告値が十分な保護にはならないことを ACGIH は承知している。 産衛学会　0.5ppm なお、「WHO 欧州地域専門家委員会の健康影響評価により、ホルムアルデヒドの気中濃度ガイドラインとして、「0.1 mg/m^3（0.08ppm、30 分間平均値）」を勧告し、このガイドライン値は鼻腔粘膜の細胞毒性の推定閾値より 1 桁低い値であるので、ヒトにおける上部気道がんのリスクを無視しうるばく露レベルである」を参照し、わが国の居住環境におけるホルムアルデヒドの室内濃度指針値として同値が適当であるとしており、同値を評価レベルとして併記する。 評価レベル　＝　0.1 mg/m^3（0.08ppm、30 分間平均値）

有害性評価書

物質名：ホルムアルデヒド

1. 化学物質の同定情報

名　称：ホルムアルデヒド (Formaldehyde)

別　名：メタナール、メチルアルデヒド、オキソメタン、オキシメチレン、メチレンオキシド
水溶液；ホルマリン、モルホル
Methanal、Methyl aldehyde、Methylene oxide

化学式：H_2CO

分子量：30.0

CAS 番号：50-00-0

労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第５４８号

2. 物理的化学的性状（37%水溶液）

外観：無色の液体

比重（水＝1）：1.1g/cm3（25℃）[10]

沸　点：98℃ [2]

引火点（CC）：83℃ [2]

発火点：430℃ [10]

爆発限界（容量%）下限：7 上限：73（ホルムアルデヒドとして）

溶解性（水）：非常によく溶ける [2]

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow: [1]
0.35(実測値)、0.35(計算値)

換算係数：
1ppm＝1.25mg/m³@20℃　1.27@25℃
1mg/m³＝0.801ppm@20℃ 0.815@25℃

3. 生産･輸入量、使用量、用途

生産量：1,103,573トン/2003年 [3]

輸入量：1,264 トン/2003 年 [3]

用途：石炭酸系・尿素系・メラミン、キレート、フェノール系合成樹脂原料、ポリアセタール樹脂原料、界面活性剤、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール原料、リグニン抽出剤、メッキ用薬品、農薬、消毒剤、その他一般防腐剤、有機合成原料、ビニロン、パラホルムアルデヒド [3]

製造業者：広栄化学工業、住友化学、住友ベークライト、東邦理化、三井化学、三菱ガス化学、日本化成、ユタカケミカル、住友精化、クラレ、大日本インキ化学工業 [3]

4. 有害性データ

(1) 健康影響

ア 急性毒性（致死性）

	ラット	マウス	ウサギ	モルモット
経口 LD50 [11]	100 mg/kg	42～500mg/kg	—	260 mg/kg
経口 LD50 [14]	800 mg/kg	660 mg/kg	—	260 mg/kg
吸入 LC50 [11]	0.4 mg/L (4-h)	0.45 mg/L (4-h)	—	—
吸入 LC50 [14]	471ppm (4h)	405ppm (4h)	—	—
経皮 LD50 [1), 11]	—	—	270 mg/kg	—
皮下 LD50 [14]	420 mg/kg	300 mg/kg	—	—
腹腔内 LD50 [14]	87mg/kg	—	—	—

吸入ばく露により、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、視床下部の変化が観察されている。ばく露濃度が100 ppm を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている。[1]

イ 皮膚腐食性／刺激性

ホルムアルデヒド水溶液は眼及び皮膚に対して刺激性を示す。 0. 1-20%水溶液はウサギ、モルモットいずれに対しても中程度の刺激性を示す。[1]

ヒトへの影響

溶液に長期間接触した場合に、皮膚への刺激あるいはアレルギー性の接触性皮膚炎を生じることが知られている。[1]

高濃度の吸入後には重度の気管支炎が起こり、蒸気または液体との接触により表面凝血性壊死が起こる場合がある。[7]

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

ホルムアルデヒド水溶液は眼及び皮膚に対して刺激性を示す。 0. 1-20%水溶液はウサギ、モルモットいずれに対しても中程度の刺激性を示す。[1]

ヒトへの影響

健常者をホルムアルデヒド0.39-0.60 mg/m3 に8 時間/週×8 週間以上吸入ばく露した場合、頭痛、眼粘膜の炎症、喉の痛みなどの症状を示したとの報告がある。[1]

眼への刺激性は1.0 mg/m³ (0.8 ppm) 以上で認められた。[14]

室内のホルムアルデヒド濃度と居住者の健康影響との関連を検討するために、米国ミネソタでは、移動住宅と従来型住宅の約2,000人の居住者をホルムアルデヒドの屋内濃度によって、低ばく露 (0.1 ppm [0.12 mg/m³]未満)、中ばく露 (0.1～0.3 ppm [0.12～0.36 mg/m³])、高ばく露 (0.3 ppm[0.36 mg/m³]超) に分類し、アンケート方式の健康調査 (眼、鼻、喉への刺激、頭痛および吹き出物の有無) が行われた (Ritchie and Lehnen, 1987)。高ばく露集団では調査項

目それぞれに対して重篤な影響を訴える居住者が多く（集団の71～99%）、低ばく露集団でも少数ながら、眼、鼻、喉への刺激、頭痛を訴える居住者がいた（眼への刺激:1～2%、鼻、喉への刺激:0～11%、頭痛:2～10%）。[14]

エ　呼吸器感作性または皮膚感作性

ホルムアルデヒド水溶液はラット及びモルモットに対して皮膚感作性を示し、蒸気ばく露では吸入感作性も認められている。[1]

反復または長期の接触により皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により喘息様の症状を起こすことがある。[2]

ホルムアルデヒドの感作性試験結果を表 7-6に示す。異なる系統種のモルモットを用いて、2か所(コペンハーゲンとストックホルム)の研究所で行われた皮膚アレルギー性試験、マキシマイゼーション（maximization）法で、両系統種共に陽性の結果を示した（Andersen et al., 1985)。その他のモルモットを用いたマキシマイゼーション法、Epicutaneous法、Cumulative contact enhancement法で、いずれも陽性であった（Guillot and Gonnet,1985; Maibach, 1983; Tsuchiya et al., 1985）[14]

表 7-6　ホルムアルデヒドの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
モルモット 15匹/群	Maximization法 異なる系統種を用いて、2か所(コペンハーゲンとストックホルム)の研究所で実施	ND	感作：0.01-3% 惹起：0.1、1%	両系統種共に陽性	Andersen et al., 1985
モルモット	Epicutaneous法 開放系	ND	感作：0.1、0.3、1、3、10、30% 惹起：1%	陽性 (0/6、2/6、2/6、3/8、5/8、2/7)	Maibach, 1983
モルモット	Maximization法 epicutaneous法	ND	感作：5% 惹起：5%	陽性 (7/20)	Guillot & Gonnet, 1985
モルモット 9匹	Cumulative contact enhancement法	ND	感作：0.2、1、5、10% 惹起：1%	陽性 (0/10、0/10、2/10、3/10)	Tsuchiya et al., 1985
			感作：0.2、1、5、10% 惹起：0.2%	陽性 (0/0、0/0、0/10、1/10)	

ND: データなし

ヒトへの影響

溶液に長期間接触した場合に、皮膚への刺激あるいはアレルギー性の接触性皮膚炎を生じることが知られている。[1]

建材の接着剤に用いられるホルムアルデヒドは、室内空気中で検出される揮発性有機化合物である。ホルムアルデヒドは、化学物質の室内空気汚染等により、新築・改築後の住宅やビルの居住者に様々な体調不良が生じる、所謂、シックハウス症候群及びシックビルディング症候群の原因物質として社会的に大きな関心が集まっている（厚生省, 1997)。[14]

空気中のホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド溶液によって眼粘膜のアレルギー反応が誘発されるとするデータはないが、ホルムアルデヒドによって気管支喘息の兆候が誘発され

たとの事例がある。ホルムアルデヒド溶液との長時間の接触、あるいはそれが繰り返されると皮膚刺激またはアレルギー性接触皮膚炎を引き起こす場合がある。ホルムアルデヒド溶液はアレルギー性接触皮膚炎を誘発する一次皮膚感作物質である（IV型、遅延型T 細胞介在性）が、またアレルギー性接触蕁麻疹（I 型、免疫グロブリン介在性）を引き起こす可能性もある(IPCS,1989)。[14]

日本産業衛生学会は、気道感作性：第2群、皮膚感作性：第1群物質としている。[7]

オ　生殖細胞変異原性 [14]

職場等でホルムアルデヒドに吸入ばく露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞の染色体異常やDNA損傷が調べられている。ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例（1）遺伝毒性を表 7-2（次ページ）に示す。

ヒトの末梢血リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換試験では、陽性を示す報告がある(Bauchinger and Schmid, 1985; Dobias et al., 1988; Kitaeva et al., 1996; Yager et al., 1986, 1989)。 一方で、陰性を示す報告も多数ある（Fleig et al., 1982; Thomson et al., 1984; Vasudeva and Anand,1996)。

それに対して、口腔・鼻粘膜細胞の小核試験では、大部分の報告で小核細胞の出現頻度の増加が認められており（Ballarin et al., 1992; Kitaeva et al., 1996; Suruda et al., 1993; Titenko-Hollandet al., 1996; Ying et al., 1997)、ばく露されたヒトに対する遺伝毒性は全身よりばく露（接触）部位でより明確な証拠が得られた。

表 7-2　ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例　(1) 遺伝毒性

対象集団 性別・人数	暴露状況・暴露量	試験系	試験材料	結果	文献
合板工場作業者 非喫煙者 15 人	製造部分: 0.1 mg/m^3 倉庫部分: 0.39 mg/m^3	小核	鼻粘膜細胞	+	Ballalrin et al., 1992
死体防腐保存学 (mortuary science) の学生男性 22 人、女性 7 人 平均年齢 23.6 才	平均 1.75 mg/m^3 0.2-5.4 mg/m^3 8 時間 TWA 値: 0.4 mg/m^3) 9 週間実習前後	小核	末梢血リンパ球 口腔細胞 鼻粘膜細胞	(+) + −	Suruda et al., 1993
死体防腐保存学 (mortuary science)の学生 男性 28 人、女性 7 人	0.2-1.2 mg/m^3	小核	口腔細胞 鼻粘膜細胞	+ −	Titenko-Holland et al., 1996
解剖実習 男子学生 15 人 女子学生 12 人	寮: 0.012 mg/m^3 実習室: 0.508 mg/m^3	小核	鼻粘膜細胞	+	Ying et al., 1997
解剖学教室のスタッフ	ND	小核	口腔細胞	+	Kitaeva et al., 1996
解剖実習の受講学生	ND	小核	口腔細胞	+	
窒素肥料工場従業員	ND	染色体異常	末梢血リンパ球	+	
製糸工場従業員 勤務年数 2-30 年	ND	染色体異常 姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	+ −	Bauchinger & Schmid, 1985
解剖学学生	ND	姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	+	Yager et al., 1986
作業員 30 人 (樹脂加工作業員 15 人) 平均年齢: 50 才 平均勤務年数: 28 年	1971 年以前：6.3 mg/m^3 未満 1971 年以降：1.3 mg/m^3 未満	染色体異常	末梢血リンパ球	−	Fleig et al., 1982
病理検査スタッフ 6 人	ND	染色体異常 姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	− −	Thomson et al., 1984
木材加工工場 20 人	0.55-10.36 mg/m^3	染色体異常	末梢血リンパ球	−	Vagova et al., 1992
子供 20 人 (1984 年調査) 16 人 (1985 年調査)	0.32 mg/m^3 (1984 年) 0.13 mg/m^3 (1985 年)	染色体異常	末梢血リンパ球	+	Dobias et al., 1988, 1989
解剖実習 女子学生 30 人	1.3 mg/m^3 未満	染色体異常	末梢血リンパ球	−	Vasudeva & Anand, 1996

ND: データなし、　+: 陽性、　−: 陰性、　(+): 弱陽性

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 [1)]

In vitro の試験では、CHO 細胞及びヒトリンパ球細胞で姉妹染色分体交換(SCE)の誘発、ヒト由来Hela 細胞で不定期DNA 合成(UDS)、色素性乾皮症患者由来の細胞で致死作用の増強などが認められている。マウスBALB/c 3T3 細胞を用いた形質転換の試験で陽性反応が認められたが、C3H/10T1/2 Cl 8 細胞を0.1-2.5 μg/ml のホルムアルデヒドで24 時間処理した実験では、形質転換の頻度に有意差は生じなかったとの報告もある。[1)]

In vivo の試験では、ショウジョウバエで混餌投与により強度の変異原性を示し、早期の幼若精母細胞の抑制、染色体欠失、優性致死を引き起こした。液体状態でのばく露により成熟精子に突然変異を生じたが、蒸気ばく露では影響は認められなかった。16-40 mg/kg のホルムアルデヒドを腹腔内投与したICR/Ha マウスでは、優性致死は認められなかったとの報告がある。Q マウス系では50 mg/kg の腹腔内投与により、ばく露された雄の精母細胞における染色体異常は観察されなかったが、着床前死亡の増加が認められている。[1)]

ホルムアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果が報告されている。ホルムアルデヒドはネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において復帰突然変異を誘発し

(Connor et al., 1983; Haworth et al., 1983; Le Curieux et al., 1993; Marnett et al., 1985; Nishioka, 1973; O'Donovan and Mee, 1993; Pool et al., 1984; Schmid et al., 1986; Takahashi et al., 1985)、V79細胞やヒト細胞で遺伝子突然変異を誘発した (Crosby et al., 1988; Grafström, 1990; Goldmacher and Thilly, 1983; Grafström et al., 1993; Liber et al., 1989)。[14] またCHO細胞及びヒトリンパ細胞で姉妹染色分体交換が認められ (Basler et al., 1985; Kreiger and Garry, 1983; Natarajan et al., 1983; Obe and Beek, 1979; Schmid et al., 1986)、染色体異常の誘発が認められた (Dresp and Bauchinger, 1988; Ishidate et al., 1981; Levy et al., 1983; Miretskaya and Shvartsman, 1982; Natarajan et al., 1983; Schmid et al., 1986)。[14]

*in vivo*試験系では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及び優性致死試験において陽性を示した (表7-9) (Auerbach and Moser, 1953; Khan, 1967; Ratnayake, 1970; Sram, 1970)。ホルムアルデヒドを吸入ばく露したラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で、DNA-タンパク質との架橋形成が認められ (Casanova et al., 1987, 1989; Casanova et al., 1991; Cosma et al., 1988; Heck et al., 1989; Lam et al., 1985)、吸入ばく露したラットの肺細胞で染色体異常を示し (Dallas et al., 1992)、経口投与されたラットの胃腸管の細胞で、小核細胞の出現頻度の増加がみられた(Migliore et al., 1989)。一方、吸入ばく露あるいは腹腔内投与したげっ歯動物のリンパ球や骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (Kligerman et al., 1984)、染色体異常試験 (Dallas et al., 1992; Kligerman et al., 1984; Fontignie-Houbrechts, 1981; Natarajan et al., 1983) 及び小核試験 (Gocke et al., 1981; Natarajan et al., 1983) が陰性を示し、ばく露されたヒトの末梢血リンパ球、ヒトの口腔・鼻腔細胞を用いた試験結果と同様に、ばく露 (接触) 部位でより明確な遺伝毒性が認められた。[14]

以上、ホルムアルデヒドは *in vitro*で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られており、*in vivo*では吸入ばく露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜でDNA-タンパク質との架橋形成がみられている。したがって、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。[14]

(ホルムアルデヒドの遺伝毒性試験結果は原報[14] p32-35　表 7-9に示されている。)

カ　発がん性

(1) 吸入ばく露

6 週齢の雌雄B6C3F1 マウスを2.0、5.6、14.3 ppm に6 時間/日×5 日/週×24 カ月間ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮癌が雄の14.3 ppm 投与群に2/120 の割合でみられた。[1]

9 週齢の雄SD ラットを14.2 ppm に6 時間/日×5 日/週×588 日以上(382 回)ばく露した実験で、鼻腔の扁平上皮癌が10/100 の割合でみられ、対照群に比べ有意に増加していた。同様にホルムアルデヒド14.3 ppm 及び塩化水素ガス10 ppm の混合ばく露(374 回)により、鼻腔の扁平上皮癌が12/100、ホルムアルデヒド14.1 ppm 及び塩化水素ガス9.5 ppm の混合ばく露(378 回)では鼻腔の扁平上皮癌が5/100、腺癌が1/100 の割合でみられたが、ホルムアルデヒド単独ばく露に比べ発生率の有意な増加はなかった。[1]

8 週齢の雄SD ラットをホルムアルデヒド14.7 ppm 及び塩化水素ガス10.6 ppm に6 時間/日×5 日/週で死亡するまでばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮癌が25/99、乳頭腫が3/99

の割合でみられた。[1)]

雌雄のF344 ラット(7 週齢)を2.0、5.6 及び14.3 ppm に6 時間/日×5 日/週×24 カ月間ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮癌が5.6 ppm 投与群において雄で1/119、雌で1/116にみられ、14.3 ppm 投与群においては雄で51/117、雌で52/115 にみられた。またポリープ様腺腫に類似した良性腫瘍が、雌では2 ppm 投与群でみられたが、雄では全ての投与群にみられた。[1)]

ラットを用いた吸入ばく露試験において鼻腔に腫瘍の発生が報告されている。雌雄のF344ラット（7週齢）にホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.9、17.6mg/m3)を24か月間（6時間/日、5日/週）吸入ばく露した実験で、14.3 ppm投与群のみに鼻腔に扁平上皮がんの発生が、雄で117例中51例、雌で115例中52例みられた（Kerns et al., 1983)。[14)]

雄F344ラットにホルムアルデヒド 0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m3)を24か月間（6時間/日、5日/週）吸入ばく露した実験で、鼻腔の扁平上皮がんが6 ppm投与群に90例中1例、10 ppm投与群に90例中20例、15 ppm投与群に147例中69例みられた。本実験では上皮細胞における細胞増殖活性の亢進がばく露3、6、12、18か月後、鼻腔内の数か所で認められ、扁平上皮がんの発生部位とよく一致した（Monticello et al., 1996)。

ラットを用いた吸入ばく露による他の発がん試験でも鼻腔に扁平上皮がんの発生が認められている（Sellakumar et al.,1985; Tobe et al., 1989; Kamata et al., 1997)。[14)]

一方、マウスを用いた吸入ばく露試験では、14.3 ppm投与群で投与に関連した腫瘍とみられる2例の鼻腔の扁平上皮がんの発生がみられたのみであった（Kerns et al., 1983)。マウスにホルムアルデヒドを吸入ばく露した実験で、ラットに比べて鼻腔の扁平上皮がんの発生が非常に少ないのは、吸入ばく露されたマウスの方がより著しく分時拍出量が減少し、ばく露量が減少することに起因すると考えられた（Barrow et al., 1983; Chang et al., 1983)。

またハムスターを用いた吸入ばく露試験では投与に関連した腫瘍の発生はみられていない(Dalbey, 1982)。[14)]

既知の発がん物質の発がん性に対するホルムアルデヒドの影響を調べる試験が行われている。CBAマウスにN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）と共にホルムアルデヒドを経口投与した実験では、NDMA単独投与群に比べて肝臓、腎臓、肺に腫瘍の発生増加がみられた(Litvinov et al.,1984)。[14)]

マウスに7,12-ジメチルベンズアントラセン（DMBA）をイニシエーターとした実験では、ホルムアルデヒドのプロモーター活性は陰性であったが、扁平上皮がん等の皮膚の腫瘍の潜伏期間を減少させた（Iversen, 1986)。[14)]

N-メチルN'-ニトロN-ニトロソグアニジン（MNNG）とホルムアルデヒドをラットに飲水投与した実験では、腺胃がん（glandular stomach、adenocarcinoma）の発生を増加させた(Takahashi et al., 1986)。[14)]

ハムスターにN-ニトロソジエチルアミン（NDEA）の皮下投与後、ホルムアルデヒドを吸入ばく露した実験で、気管支において腫瘍の発生増加がみられた（Dalbey, 1982)。[14)]

(2) 経口投与

Wistar ラット(雄、1.2、15、81 mg/kg ; 雌、1.8、21、109 mg/kg)に2 年間混水投与した実

験では、投与に関連した腫瘍の発生はなかった。同じく10、50、300 mg/kg を2 年間混水投与した実験においても、腫瘍発生の有意な増加はみられなかった。雄のWistar ラットを用いた2 段階胃発がん実験では、*N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン(MNNG)を100 mg/l で8 週間混水投与した後、0.5 %ホルムアルデヒド溶液を32週間与えた群で腺胃の腺癌発生率が増加した。なお前胃の扁平上皮乳頭腫の発生率は、イニシエーションに関係なくホルムアルデヒドを投与した群で有意に増加したと報告されている。[1)]

SDラットにホルムアルデヒド0～1,500 ppmを104週間経口投与（飲水）した実験で、用量に依存した白血病（リンパ芽球性白血病及びリンパ肉腫、及び免疫芽球性リンパ肉腫等)の発生率の増加がみられた（Soffritti et al., 1989）が、他のラットに対する経口投与（飲水）試験では投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった（Til et al., 1989; Tobe et al., 1989)。[14)]

(3) 経皮投与

マウスを用いたイニシエーション/プロモーション2 段階皮膚発がん実験で、ホルムアルデヒドは完全発がん物質でもイニシエーターでもないことが明らかにされている。ベンゾ[a]ピレンあるいはジメチルベンズアントラセン(DMBA)をイニシエーターとした実験では、ホルムアルデヒドのプロモーター活性は、陰性あるいは不確定の結果であった。[1)]

<u>ヒトへの影響</u> [14)]

（表 7-3、表 7-4は原報[14)] p22-p25 を参照）

ホルムアルデヒドばく露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能なデータを用いてメタ分析が行われている。表 7-3に発がん性に関する疫学調査及び事例のうちケースコントロール研究について、表 7-4にコホート研究について示す。[14)]

大部分の疫学研究は、ホルムアルデヒドばく露と上気道がん（鼻咽頭がん；nasopharyngealcancer、鼻の扁平上皮がん；nasal squamous cell carcinomas、鼻腔腺がん；adenocarcinoma of the nasalcavity、肺がん；lung cancer）との関連性を指摘しているが、数件のケースコントロール研究やコホート研究では、気道以外のがん（多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、眼の黒色腫や、脳、結合組織、膵臓、白血性、リンパ性、造血性及び大腸原発の腫瘍）の発生増加を報告している。しかし、ホルムアルデヒドばく露と気道以外のがんとの間には一貫性がみられず、散発的に報告されているのみである。また、ヒトと実験動物に対するホルムアルデヒドの代謝とトキシコキネティクスに関する試験結果は、吸入されたホルムアルデヒドの大部分が上気道に沈着し、吸収されることを示しており、よって、気道以外の部位の腫瘍形成は、一貫性あるいは、生物学的妥当性といった疫学研究における因果関係を示す基準を満たしていない（IPCS, 2002)。以下にホルムアルデヒドばく露と気道がんとの相関を検討した研究をまとめる。

（e-1. 鼻咽頭がん、鼻の扁平上皮がん、及び鼻腔腺がん）

ケースコントロール研究では、鼻咽頭がんのリスク増加が、勤続10～25年の高ばく露群でみられたとの報告がある（Roush et al., 1987; Vaughan et al., 1986a, b; West et al., 1993)。しかし、リスク増加がみられなかったとの報告もあり（Olsen and Asnaes, 1986)、ホルムアルデヒドばく露と鼻咽頭がんとの相関は明確でない。

その他、鼻の扁平上皮がんや鼻腔腺がんとホルムアルデヒドばく露との相関が検討されているが、有意なリスク増加が認められないか、木材粉塵ばく露による寄与を排除できなかった（Hayes et al., 1986; Luce et al., 1993; Olsen and Asnaes, 1986)。
コホート研究では、米国の10か所のプラントに1966年以前に従事していた26,561人の労働者(その内の4%が2 ppmにばく露)に対する最大規模の調査で、鼻咽頭がんによる死亡率が増加した(Blair et al., 1986)。しかし、追調査の結果、7例のうち5例が微粒子にもばく露されており、また7例のうち4例が特定の1か所のプラントで起きていたことが明らかになった（Blair et al., 1987;Collins et al., 1988; Marsh et al., 1996)。さらに、7例のうち3例は、ばく露1年未満の従業員に鼻咽頭がんが発生し（Collins et al., 1988)、特定のプラントで発生した4例は1年未満及び1年以上のばく露集団それぞれに等しく起きており（Marsh et al., 1996)、ホルムアルデヒドばく露と鼻咽頭がんとの因果関係は本調査では明らかにならなかった。
その他、解剖学者や死体防腐処理者を対象とした小規模な調査（Hayes et al., 1990; Stroup et al., 1986）や、産業労働者を対象とした調査（Hansen and Olsen, 1995)では、鼻咽頭がんのリスク増加はみられなかったが、後者の研究では、鼻腔がん（cancers of the nasal cavity)のリスク増加が高ばく露群でみられた(Hansen and Olsen, 1995)。しかし、11,030人の衣料メーカーの労働者に対するコホート研究では、鼻腔がんのリスク増加は認められなかった(Stayner et al., 1988)。
（e-2. 肺がん及びその他の呼吸器系がん）
ケースコントロール研究では、ばく露濃度・期間別に用量関係が調べられた調査もあるが、いずれの報告でも肺がんによる死亡率の増加はみられなかった（Andjelkovich et al., 1994; Bond et al., 1986; Brownson et al., 1993; Gérin et al., 1989; Partanen et al., 1990)。
コホート研究では、産業労働者を対象とした小規模な調査で、気管、気管支または肺のがんの有意な増加はなかった（Andjelkovich et al., 1995; Hayes et al., 1990)。
その他、上顎洞、咽頭(Andjelkovich ey al., 1995; Hayes et al., 1990; Matanoski, 1989)、肺(Bertazziet al., 1989; Hansen and Olsen, 1995; Stroup et al., 1986）または、呼吸器系(Matanoski, 1989）のがんの有意な増加はなかった。
しかし、11,030人の衣料メーカーの労働者を対象としたコホート研究では、口腔及び結合組織のがんに死亡率の増加がみられた（Stayner et al., 1988)。
英国6か所の化学品製造工場の従業員（14,000人; その内、35%が2 ppmを超えるホルムアルデヒドにばく露)を対象としたコホート研究で、肺がんの有意な増加はみられなかった。1か所のプラントの高濃度でばく露している下位集団だけで、肺がんの標準化死亡比（SMR）が有意に増加したが、従事期間や累積ばく露との相関はなかった。その他、口腔及び咽頭がんの増加もなかった（Gardner et al., 1993)。
米国10か所のプラントに1966年以前に従事していた25,561人の労働者（その内の4%が2 ppmにばく露)に対する最大規模の調査で、20年以上のばく露群で、肺がんによる死亡の有意な増加がみられた。しかし、このばく露集団の追加調査では、他の物質との複合ばく露が示唆され、用量相関に関する追加の証拠は得られていない（Blair et al., 1986, 1990a; Blair and Stewart, 1994; Callas et al., 1996; Marsh et al., 1996)。
（e-3. メタ分析）

1975年から1991年の間に報告された疫学データを利用して、メタ分析が行われた（Blair et al., 1990b; Partanen, 1993)。BlairらとPartanenの両研究では高ばく露群で鼻咽頭がんの累積相対リスクの増加がみられた［Blairら: RR=2.1 (95%信頼区間CI=1.1～3.5)、Partanen: RR=2.7 (95%のCI=1.4～5.6)]。一方、両研究共に肺がんリスクの増加はみられなかった。また、Blairらが中ばく露群と高ばく露群で、鼻部のがん（nasal cancer）の累積相対リスクの増加がみられなかったと評価した（中ばく露群:RR=0.8、高ばく露群:RR=1.1）のに対して、Partanenは、高ばく露群で、副鼻腔がん（dinonasal cancer）の累積相対リスクの増加がみられた（RR=1.75）と評価した。

最近、Collinsらは、1975年から1995年の間に報告されたケースコントロール研究及びコホート研究データを利用してメタ分析を行い、鼻部、鼻咽頭、及び肺がんの累積相対リスクを評価した（Collins et al., 1997)。その結果、ホルムアルデヒドばく露に関連づけられる鼻咽頭がんのリスク増加は認められなかったと結論した。BlairらとPartanenがホルムアルデヒドばく露と鼻咽頭がんとの相関を認めたのに対して、Collinsらが否定的であったのは、より最近のコホート研究(特にGardnerの報告）がリスク増加を否定したことと、未報告データを調査し、採用したことによる。その他、産業労働者、病理学者及び死体防腐処置者に対する肺がんの累積相対リスクは各々、1.1 (95%のCI=1.0～1.2)、0.5 (95%のCI=0.4～0.6)、1.0 (95%のCI=0.9～1.1)と評価され、鼻部のがんの累積相対リスクは各々、0.3 (95%信頼区間CI=0.1～0.9）、1.8 (95%のCI=1.4～2.3）と評価された。

ホルムアルデヒドばく露と最も有力視される鼻咽頭がんとの因果関係は、より最近のメタ分析が否定的に評価した。また高ばく露群においてホルムアルデヒドのばく露と副鼻腔がんとの相関が指摘されているが、明確な証拠は得られていない。

<u>発がん性評価</u>

IARC　1：ヒトに対して発がん性がある [9]

IARCは2004年に本物質の分類を2Aから1に変更したがモノグラフは平成18年3月時点では発行していない。

ACGIH　A2：ヒトに対する発がん性が疑わしい物質（動物実験の証拠が十分であるがヒトについての証拠は限られている物質）[5]

日本産業衛生学会　第2群A: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠がより十分な物質 [8]

<u>発がん性の定量的評価</u>

EPA IRISは吸入ばく露によるユニットリスク、リスクレベル10^{-4}の値を以下としている。[12]

生涯ばく露過剰発がんのユニットリスク：1.3×10^{-5} per mg/m^3　8.0 μg/m^3

10^{-4}生涯ばく露過剰発がん濃度を：8.0 μg/m^3

米国EPAは、ホルムアルデヒドを閾値のない発がん物質として、用量反応関係の低用量外挿に線形多段階モデルを適用し、F344ラットの吸入ばく露試験の結果に基づき、発がんの

ユニットリスクを1.3×10^{-5}/(μg/m^3)、10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度を0.08μg/m3、同じく10^{-5} の大気中濃度を0.8μg/m^3 と報告している（U.S. EPA, 2002b)。[14]

ホルムアルデヒドについて、厚生省生活衛生「快適で健康的な住宅に関する検討会議　健康住宅関連基準策定専門部会化学物質小委員会報告書（平成9年6月)」の要旨では、「WHO欧州地域専門家委員会の健康影響評価により、ホルムアルデヒドの気中濃度ガイドラインとして、「0.1 mg/m^3（0.08ppm、30分間平均値)」を勧告し、このガイドライン値は備考粘膜の細胞毒性の推定閾値より1桁低い値であるので、ヒトにおける上部気道がんのリスクを無視しうるばく露レベルである」を参照し、わが国の居住環境におけるホルムアルデヒドの室内濃度指針値として同値が適当であるとしている。[16]

ほ乳動物毒性シート（発がん性）

動物種・系統	投与経路	投与期間	用量	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）	文献
マウス（B6C3F1）	吸入	24ヵ月（6時間/日×5日/週）	(ppm) 0, 2.0, 5.6, 14.3	雄: 0, 2.0, 5.6, 14.3 雌: 0, 2.0, 5.6, 14.3 鼻腔 扁平上皮癌: 雄 0/120, 0/120, 0/120, 2/120; 雌 0/120, 0/120, 0/120, 0/120	1) 2)
ラット（SD）	吸入	588日間（6時間/日×5日/週）	♂ (ppm) ①ホルムアルデヒド14.3 塩化水素 10.0 ②ホルムアルデヒド14.1 塩化水素 9.5 ③ホルムアルデヒド14.2 ④塩化水素 10.2 ⑤空気	雄: ①, ②, ③, ④, ⑤ 鼻腔 扁平上皮癌: 12/100, 5/100, 10/100, 0/100, 0/100 腺癌: 0/100, 1/100, 0/100, 0/100, 0/100	1) 2)
ラット（SD）	吸入	生涯（6時間/日×5日/週）	♂ (ppm) ①ホルムアルデヒド14.7 塩化水素 10.6 ②無処置	雄: ①, ② 鼻腔 扁平上皮癌: 25/99, 0/50 乳頭腫: 3/99, 0/50	1) 2)
ラット（F344）	吸入	24ヵ月（6時間/日×5日/週）	(ppm) 0, 2.0, 5.6, 14.3	雄: 0, 2.0, 5.6, 14.3 雌: 0, 2.0, 5.6, 14.3 鼻腔 扁平上皮癌: 雄 0/118, 0/118, 1/119, 51/117; 雌 0/114, 0/118, 1/116, 52/115 ポリープ様腺腫: 雄 1/118, 4/118, 6/119, 4/117; 雌 0/114, 4/118, 0/116, 1/115	1) 2)

引用文献
1) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 29 (1982).
2) IPCS, Environmental Health Criteria 89 (1989).

キ　生殖毒性

(1) 経口投与

マウスに妊娠6-15 日の期間投与した実験で、185 mg/kg で母動物に毒性が現れるが、胎児毒性及び催奇性は認められていない。[1]

その他、雌CD-1マウスにホルムアルデヒド 0、74、148、185 mg/kg/dayを妊娠6～15日に飲水投与した実験が報告されているが、ホルムアルデヒドによる明確な生殖・発生毒性はみられていない（Marks, 1980)。[14]

（2）吸入ばく露

SDラットの妊娠6～20日にホルムアルデヒド 0、5.2、9.9、20、39 ppm (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m3相当）を1日6時間で吸入ばく露し、21日に帝王切開した実験で、39 ppm群で母動物に、体重増加抑制がみられ、胎児に平均体重の低値（21%）がみられた。それ以外の生

存児数、吸収胚数に影響がみられなかった（Saillenfait et al., 1989）。[14]

雌SDラットの妊娠6～15日にホルムアルデヒド 2、5、10 ppm（2.4、6、12 g/m3相当）を、1日あたり6時間吸入ばく露した実験で、10 ppm群の母動物に、体重増加抑制がみられた。奇形や骨格異常を持つ胎児数にばく露の影響はみられなかった。また胎児毒性への指標（生存児数、吸収胚数）に対してもばく露による影響はみられなかった（Martin, 1990）。

(2) 腹腔内投与

マウスに30、40 及び50 mg/kg を妊娠7-14 日の期間投与した実験で、口蓋裂及び四肢の奇形が出現している。

(3) 経皮投与

ハムスターの妊娠 8～11 日に 37%ホルムアルデヒド溶液 0.5 mL を経皮投与した実験では、ホルムアルデヒドによる明確な生殖・発生毒性はみられていない（Overman, 1985）。[14]

ク　特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

ヒトへの影響

ヒトでのホルムアルデヒドの主なばく露経路は、大気中に存在するガス状のホルムアルデヒドの吸入、溶液との直接接触による経皮吸収、誤飲などによる経口吸収が挙げられる。吸入ばく露による影響としては、0.06 mg/m3 以上で眼粘膜刺激、0.12 mg/m3 で気管への刺激、0.5 mg/m3 以上で呼吸障害につながる鼻腔への影響が報告されている。また、誤飲によりめまい、抑うつ、昏睡などの中枢神経の抑制、消化管および呼吸器への刺激症状、腎臓の障害による排尿障害、無尿症、膿尿症、血尿などが誘発され、肺浮腫、呼吸器の障害、循環性ショックなどによる死亡例の報告もある。[1]

ケ　特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

(1) 吸入ばく露

マウスでは10-40 ppm に6 時間/日×5 日/週×13 週間のばく露により、鼻の組織に扁平上皮化生及び炎症を生じ、20 及び40 ppm では喉頭に扁平上皮化生及び炎症がみられ、一部では気管管腔にまで影響が及ぶ例もあった。40 ppm ではさらに気管支上皮の化生がみられ、呼吸困難、不穏、背彎姿勢、死亡、体重減少がみられている。また、他の実験では40 ppm に6 時間/日×5 日/週×13 週間のばく露により、雌雄とも鼻甲介粘膜に潰瘍あるいは壊死がみられ、少数ではあるが雄で気管支粘膜に潰瘍及び壊死がみられている。[1]

ラットでは1 ppm に6 時間/日×5 日/週×13 週間ばく露した実験で、鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生が疑われ、10 ppm では化生がみられている。20 ppm では一過性の興奮及び非協調性運動、成長遅延、血漿タンパクの減少、いくつかの血漿酵素活性の増加、鼻腔における呼吸上皮及び嗅上皮の扁平上皮化生、喉頭上皮の扁平上皮化生を生じ、40 ppm になると鼻甲介粘膜の潰瘍あるいは壊死、気管支粘膜の潰瘍及び壊死がみられている。この他同様の条件で行われた実験において、0.3 ppm で鼻腔呼吸上皮細胞の交代率が一過性に軽度の増加を示している。3 ppm に22 時間/日×7 日/週×26 週間のばく露により、体重増加の抑制、鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生及び基底細胞の過形成がみられている。[1]

モルモットでは1 ppm に6 時間/日×5 日/週×8 週間のばく露により、鼻腔の角化亢進がみられている。[1)]

サルでは1 ppm に22 時間/日×7 日/週×26 週間のばく露により、鼻甲介の扁平上皮化生が6例中1 例にみられ、3 ppm では同様の所見が6 例全例にみられている。また、6 ppm に6時間/日×5 日/週×1 週間あるいは6 週間のばく露によって、鼻腔、気管及び気管支の軽度な変性及び扁平上皮化生が6 例全例にみられている。[1)]

マウス及びラットにホルムアルデヒドを吸入ばく露した中期・長期試験の大部分で、ばく露(接触) 部位である上気道に刺激による炎症性の病変 (潰瘍、過形成、扁平上皮化生、配列不正disarrangement 等) がみられた。これらの病変は1～2 ppm (1.2～2.4 mg/m^3) の吸入ばく露ではみられていない。最も低濃度で影響が確認されたのは、雄のF344 ラットにホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m^3) を6 時間/日、5 日/週で、24 か月間吸入ばく露した実験で、2 ppm 以上に鼻腔と近位気管 (proximal trachea) の限定した範囲で、鼻炎 (rhinits)、扁平上皮異形成、化生がみられ、ばく露量が増加するに従い、病変の範囲は広がり、程度は大きくなった (Kerns et al., 1983)。[14)]

同様に、雄のF344 ラットにホルムアルデヒド 0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m^3) を6 時間/日、5 日/週で、28 か月間吸入ばく露した実験で、鼻腔に過形成を伴わない扁平上皮化生、化生を伴う扁平上皮過形成が2 ppm で認められた (各々5 例、7 例)。15 ppm では化生を伴う扁平上皮過形成が29 例で認められた他、上皮細胞角化亢進 (hyperkeratosis)、洗顔行動、咳、うずくまり、流涙、毛の変色、摂餌量減少、肝臓重量減少、トリグリセリド量減少がみられた。NOAEL は0.3 ppm と報告されている (Kamata et al., 1997)。[14)]

サルにホルムアルデヒド 0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m^3) を26 週間吸入ばく露した実験で、1ppm 以上で鼻甲介粘膜において扁平上皮化生がみられた (Rusch et al., 1983) 。本評価書ではNOAEL を0.2 ppm(0.24 mg/m^3)と判断する。また、鼻粘膜の細胞増殖活性試験が行われ、鼻粘膜の特定部位における細胞増殖活性 ([3H]チミジン取り込み率) の亢進が報告されている。鼻粘膜の部位別に増殖性変化を調べた細胞増殖活性試験では、6 ppm 以上の群で前方側鼻道、後方側鼻道及び前方中部鼻中隔に有意な細胞増殖活性の亢進が認められ、扁平上皮がんが発生した部位と非常に良く一致した (Monticello et al., 1996)。[14)]

サルに対してホルムアルデヒド 0、6 ppm (0、7.4 mg/m^3) を1 週間あるいは6 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した実験では、投与群で鼻腔から気管及び気管支に至る広範囲な領域で病理組織学的変化がみられた。また鼻腔、気管及び気管軟骨で認められた細胞増殖活性の亢進は、6 週間ばく露した方がより鼻腔の広範囲の領域で認められた (Monticello et al., 1989)。ラットに比べて気管及び気管支に至る広範囲の領域で影響がみられたのは、げっ歯動物と霊長類との呼吸様式の違いにより、霊長類では気管のより深い場所にも沈着するためと推察されている(IPCS, 2002)。[14)]

また、鼻粘膜の組織病理学的変化及び細胞増殖活性の亢進と、ばく露濃度及び時間との関係が調べられている。雄のWistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、10 ppm を4 週間 (8 時間/日) 連続吸入ばく露した実験とホルムアルデヒド 10、20 ppm を1 日あたり30 分ばく露と30 分休憩を8回繰り返した間欠試験では、すべてのばく露群で鼻粘膜の組織病理学的変化と細胞増殖活性の亢進がみられたが、ばく露濃度が高いほどより影響が大きく、ばく露総量

よりピークばく露濃度の方が鼻粘膜における炎症性病変と密接に関連していると考えられた(Wilmer et al., 1986)。[14]

以上の結果より、ホルムアルデヒドの反復投与毒性では、ばく露（接触）部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられている。吸入ばく露試験では、雄のF344 ラットを用いた28 か月間吸入ばく露試験のNOAEL が0.3 ppm (0.36 mg/m3) (Kamata et al., 1997) である。また、サルを用いた26 週間吸入ばく露試験のNOAEL が0.2 ppm (0.24 mg/m3) (Rusch et al., 1983)である。[14]

ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的変化がみられ、Wistar ラットを用いた2 年間経口投与（飲水）試験のNOAEL は15 mg/kg/日（Til et al., 1989）である。[14]

<u>ヒトへの影響</u>

ホルムアルデヒドが接着剤として用いられている建材が使用されている家屋に居住する1,726人と、対照群720人に対して、健康アンケート、肺機能、嗅覚、鼻粘膜の擦過診が行われた（Broder et al., 1988)。年齢層は16才以上、10才未満、10~15才がそれぞれ80%、10%、10%で、10才未満の子供にはアンケートのみが行われた。ホルムアルデヒドのモニタリングは、連続した2日間、これらの居住者の家で行われ、ホルムアルデヒドの平均濃度は0.043ppm (0.052mg/m^3)、対照群の家の平均濃度は0.035ppm (0.042mg/m^3、外気はいずれも0.005ppm)であった。ホルムアルデヒドの室内濃度が0.12 ppm (0.14 mg/m^3) 以上の住宅の居住者で鼻粘膜の扁平上皮化生の発生率が僅かに増加したが、調査された他のパラメータに対して影響はみられなかった。以上より、ホルムアルデヒドによるヒトの眼、上気道への刺激、呼吸器系への影響がみられる濃度には、試験条件、個人差等により大きな幅がみられ、明確な閾値を求めることが難しい。国際化学物質安全性計画（IPCS）は、一般のヒトに対して鼻、喉への刺激がみられる濃度を、0.1～3.1 mg/m^{3}の間にあると推定している。[14]

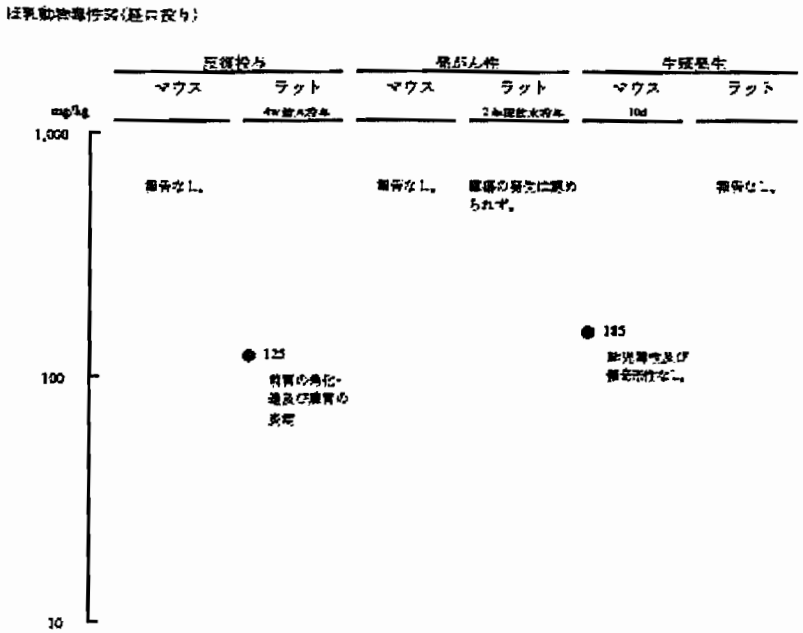
(2) 経口投与

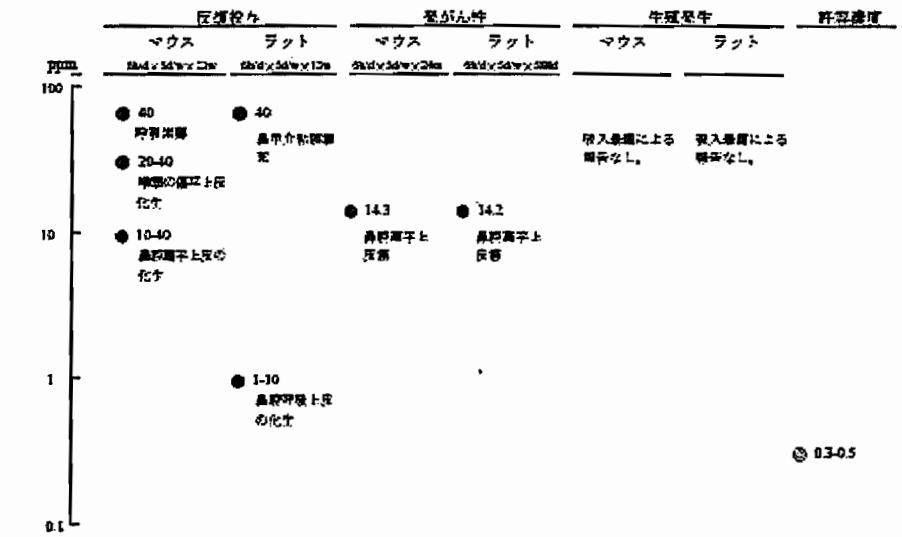
ラットでは125 mg/kg の4 週間飲水投与により血漿タンパクの減少、前胃の角化亢進及び腺胃の炎症が観察されている。150 mg/kg の13 週間飲水投与ではわずかに成長が抑制されたが、胃に変化はみられなかった。[1]

イヌでは100 mg/kg の13 週間混餌投与でわずかに成長が抑制されたが、胃に変化はみられなかった。[1]

雌雄のWistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、25、125 mg/kg/日相当を4 週間経口投与（飲水)した実験では、125 mg/kg 投与群で血漿タンパクの減少、前胃の角化亢進及び腺胃の炎症が観察された（Til et al., 1988)。また同著者らが行った雌雄のWistar ラットに0、20、260、1,900 mg/L(0、1.2、15、82 mg/kg/日相当）を2 年間経口投与（飲水）した実験では、1,900 mg/L 投与群で腺胃の過形成、前胃の限局性角化亢進が観察された。NOAEL は260 mg/L (15 mg/kg/日相当）と報告されている（Til et al., 1989)。[14]

その他、雌雄のSDラットにホルムアルデヒド 0、50、100、150 mg/kg/日を13週間経口投与（飲水）した実験、及び雌雄のイヌにホルムアルデヒド0、50、75、100 mg/kg/日を90日間経口投与（飲水）した実験では最高投与群でわずかに成長が抑制されたが、胃には変化がみられなかった(Johannsen et al., 1986)。[14]





ヒトへの影響 1)

健常者をホルムアルデヒド0.39-0.60 mg/m3 に8 時間/週×8 週間以上 吸入ばく露した場合、頭痛、眼粘膜の炎症、喉の痛みなどの症状を示したとの報告がある。（事務局注：原典：EHC 89 (1989) が引用した文献「Triebig G. et al. Arbeits-Sozial-Praeventivmed., 15, 264- 266 (1980)では「53名の医学生に0.3～0.6ppm（0.39～0.69mg/m3）のホルムアルデヒドに8時間/週、８週以上（１回の平均ばく露時間は3時間）ばく露した場合、９名の学生に眼粘膜の炎症、喉の痛み、嗅覚の不快感などの症状を示したと記載されていることを確認した。）

ホルムアルデヒド製造工場の労働者40%に鼻腔の閉塞による鼻炎がみられたことも報告され

ている。

溶液に長期間接触した場合に、皮膚への刺激あるいはアレルギー性の接触性皮膚炎を生じることが知られている。

血液透析装置の消毒に使用したホルムアルデヒドの残留物がアナフィラキシーショックを引き起こした症例が報告されている。血液透析中に126±50 mg のホルムアルデヒドにばく露された10 名の患者で、骨髄細胞の染色体に異数性、構造異常などが認められている。

コ　許容濃度の設定

ACGIH C：0.3ppm 、感作性 (2004) [5]

日本産業衛生学会　TWA：0.5ppm (2005) 感作性（気道 2、皮膚 1） [8]

ACGIH Documentation (2001) 要旨 [7]

ホルムアルデヒドによる職業ばく露に対して 0.3ppm(0.37mg/m^3)の TLV－天井値が推奨される。この値は、主に眼および上気道に対する知覚刺激の可能性を減らすために推奨されている。TLV は大多数の労働者を保護するために推奨されるものであるが、この物質の低い環境濃度（<0.25ppm）でも感じやすい層（10%－20%）の労働者、例えば、パーティクルボード、断熱剤、カーペットなどにホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド含有製品を使用する学校、事務所、研究所、その他職場の従業には、この勧告値が十分な保護にはならないことを ACGIH は承知している。アレルギー反応／感作性の報告があることから、ホルムアルデヒドによる職業的あるいは非職業的ばく露に対して感作性 (SEN) 注記が付けられた。下記の理由により、人に対して発がん性の疑われる物質Ａ２注記が付けられた；

- ラットとマウスを使った動物吸入慢性試験において、扁平上皮変質形成、鼻腔乳頭状過形成、扁平上皮細胞の悪性腫瘍などを示すいくつかの報告がある。
- ホルムアルデヒドにばく露した労働者の疫学調査では、発がんリスク増加は疑わしいかあるいは不十分ではあるが、この研究は、フォルムアルデヒドの発がん性を排除するものではない。

交絡ばく露（例えば、木材粉塵、ベンゼン、フェノールなど他の化学物質との同時ばく露)、サンプルサイズが小さいこと、喫煙あるいは飲酒習慣、環境ばく露データ、あるいは不十分な統計処理などの理由により、引用した疫学調査は疑わしいと考えられる。　この示唆に富むヒトの発がんリスクに関する疫学調査データと動物での陽性の発がんデータに基づいて、作業場の環境中のホルムアルデヒド濃度を、設備管理機の機能の可能な限り低くすることを推奨する。

(2)水生環境有害性

ア　生態毒性データ（注：追加した情報 [14] は各生物種のデータの内、最小値のみ記載した。）

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C_{50}(mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間)：影響指標	毒性区分 *

藻類	*Scnedesmus. sp* (セネデスムス) [1]		0.3(24-h)：成長速度	分類できない
	Scenedesmus quadricauda (緑藻、セデスムス) [14]	14.7 (24-h) (O_2生産)		
甲殻類	*Cypridopsis sp. [sl]* (貝虫類) [1]	1.05 (24-h)		急性区分Ⅱ
	Daphnia magna (オオミジンコ) [1]	2.0 (48-h)		
	Daphnia magna (オオミジンコ) [14]	14 (48-h) (遊泳阻害)		
	Daphnia pulex (ミジンコ) [14]	5.8 (48-h) (遊泳阻害)		
魚類	*Oncorhynchus mykiss* (ニジマス) [1]	73.5 (96-h)	*Oncorhynchus mykiss* (ニジマス) 28 日間 NOEC 15.0 mg/L (成長、致死)	急性区分Ⅱ
	Oncorhynchus mykiss (ニジマス) [14]	47.2 (96-h)		
	Lepomis macrochirus (ブルーギル) [1]	100 (96-h)		
	Lepomis macrochirus (ブルーギル) [14]	25.2 (96-h)		
	Morne saxatilis (Striped bass) [1]	6.7 (96-h)		
	Micropterus dolomieui (コクチバス) [14]	54.4 (96-h)		
	Micropterus salmoides (オオクチバス) [14]	57.2 (96-h)		
	Salvelinus namaycush (レークトラウト) [14]	40.0 (96-h)		
	Ictalurus punctatus (アメリカナマズ) [14]	25.5 (96-h)		
	Ictalurus melas (ブラックブルヘッド) [14]	24.8 (96-h)		
	Chilomonas paramecium (原生動物) [1]	4.5 (48-h)		
その他	*Corbicula sp.* (シジミ) [1]	126 (96-h)		急性区分Ⅱ
	Notonecta sp. (マツモムシ) [1]	835 (96-h)		
	E.coli (大腸菌群) [1]	約 1 (−)		

*：GHS 分類基準に基づく区分

環境中の生物への影響（まとめ）[14]

藻類の生長阻害試験では、セネデスムスの酸素生産（炭酸同化速度）を指標とした24 時間EC_{50}は14.7 mg/Lであった。また同属で0.3mg/Lは生長速度阻害を指標としているものの影響の閾値でありともにGHS区分の判定には利用できず．藻類生長阻害試験結果からの分類はできない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種を用いた96時間LC_{50}あるいは48時間EC_{50}（遊泳阻害）

は、ミジンコ類、巻貝、二枚貝、淡水エビ、昆虫類に対してそれぞれ5.8～29、32、43、160、287 mg/Lで、ミジンコに対する48時間EC_{50}（遊泳阻害）の5.8 mg/LはGHS急性毒性有害性区分Ⅱに相当し、強い有害性を示す。なお貝中類の１種で1.1 mg/L との毒性値が得られているが，他の同属の種の毒性値と大きくかけ離れているため分類の根拠としない。

魚類に対する急性毒性は、淡水魚としてブルーギル、ニジマス、カワマス、レークトラウト、アメリカナマズ、ブラックブルヘッド、大西洋サケ、ブラウンマス等、海水魚としてストライプトバス、アジ科の一種に関する急性毒性データ（24～96 時間）があり、そのうちの最小値は、ストライプトバスに対する96 時間LC_{50}の6.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分Ⅱ に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、OECD テストガイドライン215に準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした28 日間NOECは15.0 mg/L であった。

その他、陸生生物に関しては、菌類、植物、無脊椎動物の試験報告がある。

以上から、ホルムアルデヒドの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対してGHS急性毒性有害性区分Ⅱ に相当し、強い有害性を示す。得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるミジンコに対する48 時間LC_{50} の5.8 mg/L である。

イ　環境運命

分解性 [1]：

好気的　　良分解（化審法既存物質点検）

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100mg /l	30mg/l
BOD から算出した分解度		
91 %		

嫌気的 [14]

ホルムアルデヒドは嫌気条件下においても、微生物によって48 時間で分解されるとの報告がある（Kamata, 1966)。

蓄積性（BCF 又は

log Pow：0. 35（実測値）、0. 35（計算値）　[1]

BCF（計算値）：3.2　[14]

ウ　環境分布・モニタリングデータ [13]

平成７年度　水質　0/33（検出数/検体数）

5. 物理的化学的危険性 [2]

ア　火災危険性　：可燃性。

イ　爆発危険性　：情報なし

ウ　物理的危険性：情報なし

エ　化学的危険性：酸、アルカリ金属、強酸化剤と反応する。

6. 事故事例 [15]

発生年月	被災者数	発生状況
平成14年11月	中毒2名	航空機の後方貨物室において、荷（ホルマリン標本）からホルマリンが漏れたため、ガーゼマスクを着用してふき取り作業を行ってところ、ホルマリンの蒸気を吸入して中毒となったもの。
平成16年8月	中毒1名	当該事業所の試験室、調整室等のくん蒸（殺菌）作業を外部業者に委託して、ホルマリン（ホルムアルデヒド38%含有）を使用して行っていた際、密閉したくん蒸中の試験室等からホルマリンの蒸気が漏れ、隣接した部屋で作業をしていた労働者がホルマリンの蒸気を吸入し、のどの痛みを訴えた。翌日、くん蒸が終了した試験室等からホルマリンの蒸気を屋外にダクトで排出していた際、ダクトの途中が外れ、漏えいしたホルマリンの蒸気を昨日の被災者が吸入し、倒れたもの。

備考

この有害性評価書は、主として「既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート」(2002)、化学物質評価研究機構（CERI）および(独)製品評価技術基盤機構「有害性評価書」(2005）を原文のまま引用したものである。

引用文献

1) 既存化学物質安全性（ハザード）評価シート（1997)、化学物質評価研究機構（CERI）
2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC番号0695（2000）IPCS/UNEP/ILO
3) 化学工業日報社「14705の化学商品」(2005)
4) 経済産業省 化学物質の製造・輸入に関する実態調査（平成13年度実績）の確報値
5) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004)、ACGIH
6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1992)、和訳 ACGIH
7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
8) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 47巻（2005)、日本産業衛生学会
9) IARC Monograph Vol.88 (2004), IARC
10) Hazardous Chemical Data Book, G.Weiss, 2nd Ed.
11) RTECS NIOSH (ISCS card)
12) Integrated Risk Information System(IRIS)、US EPA （1991、Reassessed in1997) http://www.epa.gov/iris/subst/index.html
13) 平成16年度(2004年度)版「化学物質と環境」(冊子のpdf版） 平成17年度 環境省 http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf
14) (独)製品評価技術基盤機構「有害性評価書」http://www.safe.nite.go.jp/pdf/No-71_1.1.pdf
15) 中央労働災害防止協会「労働衛生のしおり」(2003、2005)

16) 快適で健康的な住宅に関する検討会議　健康住宅県連基準策定専門部会化学物質小委員会(要旨)
(平成９年)

リスク評価書

物質名：硫酸ジエチル
ＣＡＳ番号：64-67-5
労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 615 号

1. 物質に関する基本的情報

(1) 分子式・分子量

分子式：$C_4H_{10}O_4S$

分子量：154.19

(2) 物理的化学的性状

外観：特徴的な臭気のある油状で無色の液体。空気にばく露すると茶色になる

比重：1.2

沸点：209℃（分解）

蒸気圧（20℃）：20 Pa

蒸気密度（空気＝1）：5.3

融点：-25℃

引火点（CC）：104℃

発火点：436℃

爆発限界（容量%）上限：？、下限：4.1

溶解性（水、25℃）：0.7g/100 ml

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow：1.14

換算係数：1ppm＝6.41@20℃、6.31@25℃
1mg/m3=0.16@20℃、0.16@℃

2. 生産･輸入量、使用量、用途

製造・輸入量：1 千トン～1 万トン、平成 13 年

用途：輸出、紙

エチル化剤で、染料医薬品、農薬、ファインケミカル工業で広範に使われる。

反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係（難溶化合物溶剤）

硫酸ジエチルはエチレンと硫酸から製造される。染料、顔料、繊維用化学品製造の中間体（エチル化剤）及び繊維製品の仕上げ剤として主に使用されている。また、この物質はエチレンから合成エタノール製造の間接水和（強酸）プロセスにおいて生成する中間体である。

3. 有害性評価

硫酸ジエチルの有害性評価の結果を表-1に示す。(添付資料-7-1)

表-1：硫酸ジエチル有害性評価結果

発がん性評価 IARC	2A
急性毒性（LD_{50}）	708 mg/L(4h)（経皮、ウサギ） GHS 区分：3(経皮、ウサギ)
皮膚腐食性/刺激性	あり、GHS 区分：1
眼の損傷性/刺激性	あり、GHS 区分：2A
皮膚感作性	報告なし、GHS 区分：分類できない
呼吸器感作性	報告なし、GHS 区分：分類できない
生殖細胞変異原性 評価レベル	疑われる、GHS 区分：1B 求まらない
発がん性 評価レベル（RL(10^{-4})）	あり、GHS 区分：1B、閾値なし 求まらない
生殖毒性 評価レベル	あり、GHS 区分：1B 求まらない
特定臓器毒性(単回ばく露) 評価レベル	報告なし、GHS 区分：分類できない 求まらない
特定臓器毒性(反復ばく露) 評価レベル	報告なし、GHS 区分：分類できない 求まらない
ACGIH TLV-TWA 日本産業衛生学会　許容濃度	設定なし 設定なし

* (RL(10^{-4})：閾値がない発がん性のユニットリスクの基づく生涯過剰発がんリスク（10^{-4}）に対応するばく露濃度を労働補正した値「労働時間呼吸量（$10m^3/20m^3$)、労働日数(240 日)/年、就業年数（45 年/75 年)」

有害性評価の結果より硫酸ジエチルについてのエンドポイントが求まらないため、当該物質と構造が類似する「硫酸ジメチル」の、ACGIH　TLV-TWA　0.1ppm（0.52 mg/m^3）を「参考評価レベル」とした。

4. 硫酸ジエチルのばく露評価

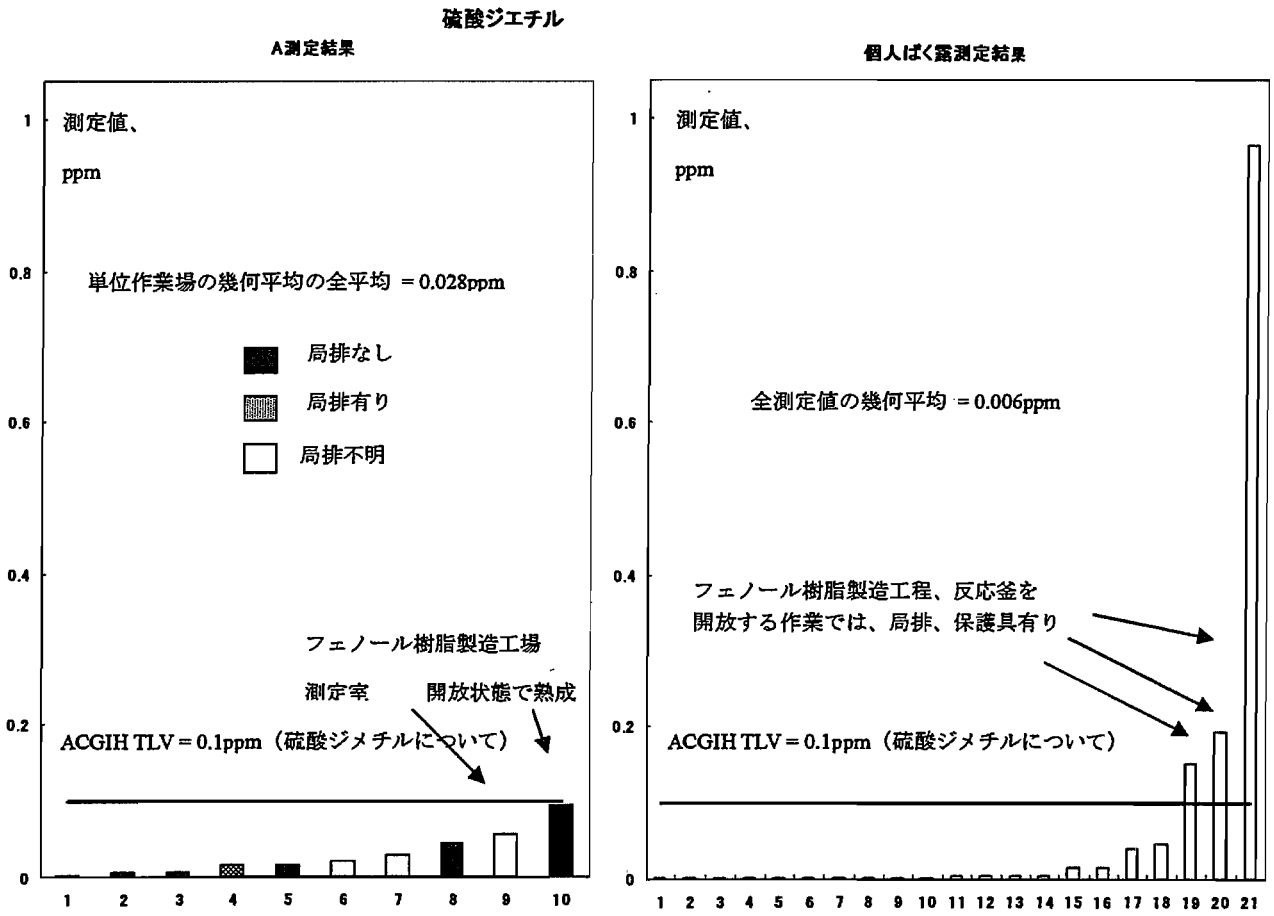
硫酸ジエチルのばく露評価は、当該物質製造1事業場、他製剤の製造原料としての使用4事業場に含まれる 10 の単位作業場における作業環境測定基準に基づくA測定結果の幾何平均値は 0.028ppm、最大値は 0.093ppm であった。また、個人ばく露測定結果の幾何平均値は 0.006ppm、最大値は 0.964ppm であった。

なお、データ数の制約もあり、統計的推定は行っていないが、他製剤の製造原料の用途での取扱が少し高い値を示した。これは、特定1事業所（フェノール樹脂の製造）で反応槽より樹脂を取り出し、開放工程で行われる熟成、硬化の工程での作業でのばく露が貢献している。

また、測定結果を「参考評価レベル」と対比して評価すると、個人ばく露測定の3データ（上述フェノール樹脂製造工程）が「参考評価レベル」（硫酸ジメチルの ACGIH　TLV-TWA＝0.1ppm）より高い値を示した。（図－1）

図-1：硫酸ジエチルばく露測定結果

		A測定、ppm			個人ばく露測定、ppm		
用途	事業場数	単位作業場数	平均	最大値	測定数	幾何平均	最大値
1.対象物の製造	1	1	0.015	0.015	4	0.003	0.004 未満
2.他の製剤製造原料	4	9	0.030	0.093	17	0.007	0.964
硫酸ジエチル計	5	10	0.028	0.093	21	0.006	0.964



5. リスクの判定

本物質は閾値が認められない発がん物質であるが、有害性の「評価レベル」（RL(10^{-4})）は情報がなく求められない。ばく露測定結果の一部が「参考評価レベル」（硫酸ジメチルのACGIH TLV-TWA＝0.1ppm）を超えており労働者の健康障害リスクの平成１７年５月の「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」に示されるリスクの判定方法（参考資料）に従って、当該物質の取扱い作業場の「詳細リスク評価」の対象とした。

以上

添付資料

7-1：硫酸ジエチル有害性総合評価表

7-2：硫酸ジエチル有害性評価書

有害性総合評価表

物質名：硫酸ジエチル

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	経口毒性：LD_{50}＝ 880 mg/kg （ラット）、 647 mg/kg （マウス） 試験内容：GHS 区分４ 経皮毒性：LD_{50}＝ 708 mg/kg （ウサギ） 試験内容： GHS 区分：3（ウサギ経皮）
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり　GHS 区分：１ 根拠：ウサギでは適用 24 時間後に中等度の眼刺激性を生じ、皮膚では原液の適用によって壊死を生じる。[3]
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　GHS 区分：２A 根拠：ウサギでは適用 24 時間後に中等度の眼刺激性を生じ、皮膚では原液の適用によって壊死を生じる。[3]
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：報告なし　GHS 区分：分類できない 根拠： 呼吸器感作性：報告なし　GHS 区分：分類できない 根拠：
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：疑われる　GHS 区分：1B 根拠：in vivo heritable germ cell mutagenicity tests（マウス優性致死試験[3]と特定座位試験）で陽性（Mutat Res 199, 191, 1988）。
カ 発がん性	発がん性：あり　GHS 区分：1B 根拠：硫酸ジエチルのヒト発がん性については不十分な証拠しかなく、動物発がん性については十分な証拠(経口および皮下ばく露)がある。硫酸ジエチルは強力なエチル化剤で DNA をエチル化する。その結果、生体内ばく露した哺乳動物の体細胞と生殖細胞に対して、殆ど全ての試験システムで遺伝毒性であった。以上より、IARC は 2A と評価している。[8] 閾値の有無の判断：閾値なし 根拠：*In vitro*, *In vivo* の種々の変異原性試験で陽性、またヒト細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陽性である。[3] 閾値がない場合 ユニットリスク＝ 情報なし。 コメント： 動物試験から得られる LOAEL は、UF>1000 になるためヒトリスク評価のための参考値を得ることもできなかった。
キ 生殖毒性	生殖毒性：報告なし　GHS 区分：分類できない 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）＝　得られない。） 根拠：

GHS 区分	評　価　結　果
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分：分類できない。 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL、UR）＝　得られない。 根拠：経口、経皮投与による LD_{50} のデータは報告されているが [3]、単回ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分：分類できない。 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）＝　得られない。 根拠：ラットに経口投与あるいは皮下投与して発がん性を調べた実験が報告されているが、反復ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。
コ 許容濃度の設定	許容濃度等 設定なし。 根拠：
水環境有害性	生態毒性データ：報告なし 環境残留性：生分解性＝　49 以上～89%（28 d、BOD） 生物濃縮性：BCF＝ 報告なし　　log Po/w＝　1.14 GHS 区分：分類できない。 本物質は、水生生物に対して有害であることを示唆する試験データはあるが、信頼できるデータがないため、有害性の判断はできない。なお、本物質は水環境中では徐々に加水分解してアルコールと硫酸に分解し、生分解性が高く、かつ低濃縮と判断され、もし急性的に有害性が確認された場合でも慢性区分には該当しない。
健康影響評価ＴＦ結論	選択した評価レベル：求められない。 この物質については信頼できる情報が限られており、十分な評価が得られないため更に検討を要する。

有害性評価書

物質名：硫酸ジエチル

1. 化学物質の同定情報

名称：硫酸ジエチル（Diethyl Sulfate）

別名：ジエチル硫酸、硫酸エチル

化学式：$C_4H_{10}O_4S$

分子量：154.19

CAS 番号：64-67-5

労働安全衛生法施行令別表９(名称を通知すべき有害物)第 615 号

2. 物理的化学的性状[6)]

外観：特徴的な臭気のある油状で無色の液体。空気にばく露すると茶色になる

比重：1.2

沸点：209℃（分解）

蒸気圧（20℃）：20 Pa

蒸気密度（空気＝1）：5.3

融点：-25℃

引火点（CC）：104℃

発火点：436℃

爆発限界（容量%）上限：？、下限：4.1

溶解性（水、25℃）：0.7g/100 ml

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow：1.14

換算係数：1ppm＝6.41@20℃、6.31@25℃

1mg/m3=0.16@20℃、0.16@℃

3. 生産･輸入量、使用量、用途

製造・輸入量：1 千トン～1 万トン、平成 13 年[2)]

用途：輸出、紙[2)]

エチル化剤で、染料医薬品、農薬、ファインケミカル工業で広範に使われる。

反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係（難溶化合物溶剤）[1)]

硫酸ジエチルはエチレンと硫酸から製造される。染料、顔料、繊維用化学品製造の中間体（エチル化剤）及び繊維製品の仕上げ剤として主に使用されている。また、この物質はエチレンから合成エタノール製造の間接水和（強酸）プロセスにおいて生成する中間体である。[8)]

4. 有害性データ

1） 健康影響

ア 急性毒性（致死性）[3)]

	ラット	マウス	ウサギ
経口 LD_{50}	880 mg/kg	647 mg/kg	－
経皮 LD_{50}			708 mg/kg
皮下 LD_{50}	350 mg/kg	－	－

イ　皮膚腐食性／刺激性

ウサギでは適用24 時間後に中等度の眼刺激性を生じ、皮膚では原液の適用によって壊死を生じる。[3)]

ウ　眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

ウサギでは適用 24 時間後に中等度の眼刺激性を生じ、皮膚では原液の適用によって壊死を生じる。[3)]

エ　呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし。[3)]

オ　生殖細胞変異原性

報告なし

<u>生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料</u>

In vitro では、細菌を用いた復帰突然変異試験、げっ歯類細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、突然変異試験及びDNA 鎖切断試験、またヒト細胞を用いた不定期DNA 合成(UDS)試験で陽性である。[3)]

In vivo では、マウスの経胎盤染色体異常試験及び優性致死試験、ショウジョウバエにおける伴性劣性致死試験及び染色体異常試験、昆虫での突然変異試験で陽性と報告されている。[3)]

本物質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強い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。[7)]

カ　発がん性

(1) 経口投与

BD ラットに25、50 mg/kg を1 回/週×81 週間経口投与した実験では、前胃の乳頭腫がみられている(6/24)ほか、各群で1 例ずつ前胃の扁平上皮がんが発生している。[3)]

硫酸ジエチルのヒト発がん性については不十分な証拠しかなく、動物発がん性については十分な証拠(経口および皮下ばく露)がある。硫酸ジエチルは強力なエチル化剤で DNA をエチル化する。その結果、生体内ばく露した哺乳動物の体細胞と生殖細胞に対して、殆ど全ての試験システムで遺伝毒性であった。以上より、IARC は 2A と評価している。[8)]

(2) 皮下投与

BD ラットに25、50 mg/kg を1 回/週×49 週間皮下投与した実験では、50 mg/kg 群で投与部位に紡錘型細胞肉腫、線維肉腫、筋肉腫、多形細胞肉腫、起源不明の腺状がん、25 mg/kg群で投与部位に紡錘型細胞肉腫、線維肉腫、筋肉腫が発生している。[3), 8)]

(3) 経胎盤投与

妊娠 15 日の BD ラットに 85 mg/kg を単回皮下投与した実験では、出生児で悪性神経鞘腫

(2/30、1 例は馬尾、1 例は腰神経)が発生している。[3)]

(事務局注：原典：IARC　Monograph Vol 54では、ラット：硫酸ジエチル[純度明記されず；担体(vehicle)は落花生油である可能性が強い]85 mg/kg bw (LD_{50}の25%)を3匹の妊娠BDラット［日齢明記されず]に対して、妊娠15日目に単回皮下注射した。ラットの内の1匹は、742日齢に複数の乳腺がんで死亡した。死亡までに30匹の仔（性別明記されず）が観察されたが、その内、2匹；1匹（285日齢で死亡したラット）の馬尾(cauda equine)と1匹（541日齢で死亡したラット）の腰神経(lumbal nerve)において悪性の神経鞘種.が観察された。未処理の対照群のBDラットにおいては、この種の腫瘍の自然発生はこれまで観察されていない。(Druckrey et al., 1970).［ワーキンググループは試験された妊娠雌の数が少ないことと、試験対照群をおいてないことを注記している］[8)])

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果（腫瘍部位、発生頻度、タイプなど）	文献
ラット (BD)	皮下	用量：25、50 mg/kg 投与期間：1回/週×49週間	(雌雄不明) (mg/kg)　25　50 投与部位 扁平細胞肉腫　2/12　3/11 線維肉腫　3/12　3/11 筋肉腫　1/12　3/11 多形細胞肉腫　0/12　1/11 腺管状癌(原発不明)　0/12　1/11	1) 2)
ラット (BD)	経胎盤	用量：85 mg/kg 投与期間：妊娠15日に単回	出生児で悪性神経鞘腫(2/30)が発生	1) 2)

引用文献
1) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 54 (1992).
2) Hazardous Substance Data Bank (HSDB), US National Library of Medicine (1996).

ヒトへの影響

1979 年に実施した米国の疫学調査において、強酸を製造する工場の作業者で喉頭がん、咽頭がん、口腔がんの発生率の増加が報告され、また石油化学工場作業者での脳腫瘍の発生について硫酸ジエチルとの関連が示唆されたが、これらの調査が行われた工場での生産過程における硫酸ジエチルの濃度は不明であり、がん発生と硫酸ジエチルの影響の関連についての評価は難しいとされている。[3)]（事務局注：原典：IARC　Monograph Vol 54では［本疫学調査の対象となった産業施設での硫酸ジエチルのばく露測定値ははなされておらず、そのため、硫酸ジエチルの発がんリスク増加への寄与度を評価することは困難である。更に、硫酸を主とする無機強酸のミスト、蒸気へのばく露が発がんリスク増に何らかの役割を果たしているのではないか、としている。])

発がん性評価

IARC　2A　ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質　[5)]

日本産業衛生学会　2A　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で、証拠がより十分な物質[4)]

キ　生殖毒性

(1) 吸入ばく露

報告なし。[3)]

(2) 経口投与

報告なし。[3)]

(3) 腹腔内投与

マウスに 225 mg/kg を妊娠 10 日に投与した実験では分娩時の産児数に異常はみられていない。[3)]

成熟雌(C3H/R1 X 101/R1) F_1 群の腹腔内に硫酸ジエチル 150 mg/kg bw を、未処理の雄との交尾前 4 日以内、または、交尾後 1、6、9 あるいは 25 時間に単回投与した。対照群は担体（0.1mL ジメチルスルフォキシド）のみで、交尾前 4 日以内、または、交尾後 6 あるいは 25 時間に投与した。対照と処置した雌を賭殺し、また、交尾後 17-18 日の尿中濃度を検査した。吸収胚は交尾後 1、6、9 時間に処置した群で有意($p < 0.01$) に増加した（それぞれ 30%, 24%、14%）が、対照群の頻度は 4.1%、10% 、3.9%であった。交尾前または交尾後 25 時間での処置では効果はなかった。妊娠中期および後期の死亡は、1 時間後処理(それぞれ 15%及び 14%) 、6 時間後の処置（それぞれ 16%及び 21%）で有意に増加したが、対照群での頻度は、それぞれ 0.9%と 1.3%であった。その他の時間での処置では影響はみられていない。 生まれた仔の奇形発生率（カッコ内は調査した仔の数）は、交尾前では対照群 0.6% (388)、処置群 0.2% (441)；交尾後 1 時間処置では対照群 0.3% (371)、処置群 15% (113)；6 時間後処置 25% (157)；9 時間後処置 3% (213)；25 時間後処置 2% (314)であった。本物質は、同様の DNA に結合する傾向を持つがばく露した接合体に対する効果の異なる他のアルキル化剤と対比して、決定標的として認識しうるような、アルキル化の位置を特定する生成物は観察されなかった。著者は、致死的効果は初期胚形成期における遺伝子発現の後成的な（非遺伝的な）崩壊によると推測している。(Generoso et al., 1991) [9)]

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

報告なし

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

報告なし

コ 許容濃度の設定

ACGIH、日本産業衛生学会は設定していない。

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし

イ 環境運命 [3)]

分解性

好気的：

良分解（化審法）

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/l	30 mg/l
BODから算出した分解度		
49*、89%		

*　4週間目で分解度は上昇傾向を示していた。

嫌気的：報告なし。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =1.8×10-12 cm3/分子・sec で9)、OH ラジカル濃度 =5.0×105～1×106 分子/cm3 とした時の半減期は4.5～8.9 日と計算される。

水蒸気との反応性

対流圏大気中では、速度定数 = < 2.3×10-23 cm3/分子・sec で、半減期は1 日以内と計算されている。

生物蓄積性（BCF又はlog Pow）：

5. 物理的化学的危険性[6)]

火災危険性：可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

爆発危険性：情報なし

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：加熱すると分解し、引火性で有毒なフュームを生じる。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997)、化学物質評価研究機構（CERI））を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

1)　14705の化学商品（2005)、化学工業日報社、他

2)　経産省製造・輸入量実態調査

3)　既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997)、化学物質評価研究機構（CERI）

4)　許容濃度の勧告　日本産業衛生学雑誌46巻（2004)、日本産業衛生学会

5)　IARC Monograph IARC Monograph Vol.71（1999)

6)　国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　ICSC番号0570（1999)、IPCS

7)　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データ集」(1998)、(社）日本化学物質安全･情報センター

8)　IARC Monograph Vol.54（1992)

9)　IARC Monograph Vol.71（1999)

有害性総合評価表

物質名：No.43_塩化ベンゾイル

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC_{50} =1,450mg/m³（247 ppm）－ 1,980 mg/m³（377 ppm）以上 試験内容：4 時間・ラット 経口毒性：LD_{50} =1,140mg/kg － 2,618mg/kg（ラット） 経皮毒性：LD_{50} =790 － 2,000 mg/kg 以上（ウサギ） GHS 区分、：経口区分４・経皮区分３・吸入蒸気区分２
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり　　GHS 区分：1 根拠：実験動物及びヒトにおいて、皮膚及び粘膜に対して「非常に強い」ないし「強い」刺激性を持つと評価されている。ただしその刺激性の強さについて、主要な評価書において詳細な記述は見当たらない。 塩化ベンゾイルはウサギの眼と皮膚に対し、きわめて強い刺激性を有する。
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　　GHS 区分（可能であれば）：1 根拠：実験動物及びヒトにおいて、皮膚及び粘膜に対して「非常に強い」ないし「強い」刺激性を持つと評価されている。ただしその刺激性の強さについて、主要な評価書において詳細な記述は見当たらない。 塩化ベンゾイルはウサギの眼と皮膚に対し、きわめて強い刺激性を有する。 <u>ヒトへの影響</u> 塩化ベンゾイルの蒸気は、強力な催涙物質であり、また眼や粘膜に対して刺激性を持つことが知られている。ヒトは 2ppm、1 分間のばく露に耐えられないと報告されており、いくつかの塩化ベンゾイル製造者らは内部のばく露基準を、0.17 ppm (1 mg/m³) に設定している。米国産業衛生協会(AIHA)による 1987 年の作業環境ばく露限界濃度(WEEL)では、15 分間の時間加重平均値(TWA)として 1ppm を採用しているが、これは眼と粘膜の重度の炎症を予防するためのものである。 [AIHA-WEEL] 1ppm (15-minuites TWA)
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性　：報告なし 呼吸器感作性：報告なし
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：　　GHS 区分：分類できない 根拠：塩化ベンゾイルは *in vitro* で遺伝毒性陰性との報告があるが、*in vivo*(動物実験)の結果は限られており、GHS 区分をつけられない。
カ 発がん性	発がん性：不明　　GHS 区分：区分外 IARC はα-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの複合ばく露について 2A と分類し

	ており、塩化ベンゾイル単独では評価していない。一方 ACGIH は「塩化ベンゾイル製造従事者にがんが多いのは、おそらくベンゾトリクロリドへの過剰ばく露と工場での衛生環境が劣悪なためではないかと考えられるが、なお、不確かさが残る」として A4 に分類している。よって、GHS 分類は ACGIH に基づき、区分外とした。 閾値の有無について：不明 塩化ベンゾイルは、代謝活性化非存在下でサルモネラ TA98 に対して変異原性を示すことが報告された。しかし、論文に示されたデータが、このことを裏付けるようには考えられない。他の試験では、サルモネラ TA98、TA100、TA1535 および TA1538、大腸菌ならびに枯草菌（*Bacillus subtilis*）において、代謝活性化の有無に関わらず、突然変異誘発活性は示されなかった。水溶液中で塩化ベンゾイルは加水分解されると考えられることから、塩化ベンゾイルの変異原性試験から陰性が示されても、それだけで結論にいたるとは考えられない。 発がん性 動物： ５０℃で気化した塩化ベンゾイル（濃度は明記されていない）を 30 分/日、2 日/週で 5 か月間ばく露したマウス（系統、匹数、年齢および性別は明記せず）に、肺腫瘍が発生率 10.7%（3/28）、皮膚腫瘍が発生率 7.1%（2/28）で発症した。しかし、これらの発生率に、対照との統計的有意差は認められないと報告されている。 ヒト： ・症例報告および疫学研究に基づき、塩化ベンゾイル製造の従業員は肺がんのリスクが高いとされている。しかし、このようにがんの事例が多いのは、おそらくは、ベンゾトリクロリドの過剰なばく露および工場での衛生環境が劣悪なためではないかと考えられる。それでも、ヒト発がん性の判断には多くの不確かさが残っている。 ・IARC は、α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルのヒトに対する発がん性に関するモノグラフで、以下の疫学研究を報告している。 ・ 日本：2 箇所の塩化ベンゾイル製造工場における気道がんの報告。 ・ 英国：塩化トルエン、塩化ベンゾイルばく露とがんの関連の報告。 ・ 職業肺がんと喫煙の関連のネスティッド症例対照研究の報告。 ・ 米国：塩素化処理工場の従業員についてベンゾトリクロリド、塩化ベンジル、塩化ベンゾイルばく露とがんの関連を調査し、トルエンの塩素化の過程と気道がんのリスク増加に関連性が認められたと結論付けた。（IARC 作業委員会はこの研究からでは、単一原因物質のばく露を特定する正確な情報は得られないと述べている。） 以上に基づき IARC モノグラフは下記のように結論している。 α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルのヒトに対する発がん性は限られた証拠がある。塩化ベンゾイルの実験動物に対する発がん性は不適切な証拠しかない。 α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの複合ばく露は恐らくヒトに対して発がん性である。（分類２A） 閾値がある場合：動物試験から適切なデータは得られない。 閾値がない場合：情報なし
キ 生殖毒性	生殖毒性：報告なし　　GHS 区分：分類できない

ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分：1，標的臓器は不明 試験で得られた（LOAEL）＝　2ppm 根拠：ヒトの１分間のばく露は"intolerable"との報告あり 不確実性係数　ＵＦ　＝　10 根拠：ヒトの LOAEL 評価レベル　＝　0.2ppm
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分：分類できない 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）＝　得られない 根拠：　反復ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。
コ 許容濃度の設定	許容濃度等 ACGIH　TLV-Ceiling　0.5 ppm (2.8 mg/m^3) ACGIH 勧告要旨 TLV-Ceiling　0.5 ppm (2.8 mg/m^3)は、塩化ベンゾイルの職業的ばく露に対する勧告値である。この勧告値は、眼、粘膜、気道に対する著しい刺激性を最小にするために設定された。塩化ベンゾイルは催涙物質である。マウスの発がん試験で肺と皮膚に腫瘍形成反応が見られた。発がん率は統計的に有意ではないが、塩化ベンゾイルは弱い発がん性物質であると考えられており、A4 (Not Classifiable as a Human Carcinogen）に分類される。Skin または SEN 表記を勧告するための十分なデータは得られてない。 日本産業衛生学会（2005）　許容濃度記載なし MAK（2005）　許容濃度記載なし

水環境有害性

分類		毒性値	毒性区分
急性毒性	魚類	LC_{50} =34.1 mg/L (ファトヘッドミノー，96h)	急性３
	甲殻類	LC_{50} =0.12 mg/L(グラスシュリンプ,96ｈ)	急性１
	藻類	ErC_{50} =	
	その他	EC_{50} =	
慢性毒性	魚類	NOEC ＝	
	甲殻類	NOEC ＝	
	藻類	NOEC ＝	
	その他	NOEC ＝	

環境残留性：生分解性＝ 加水分解して易分解物質の安息香酸を生じるため，本物質は急速分解性のある物質である．

生物濃縮性：BCF＝　　、log Pow＝1. 44（PHYSPROP Database、2005）

GHS 区分：急性区分：１、慢性区分：区分外

根拠：海産甲殻類への急性毒性値 96hLC50=0.12mg/L が知られており

	（ECETOC,2003 データベース），本物質は水生生物に対して極めて有害性が高いと推定される．ただし，本物質は水中で速やかに加水分解し塩酸と安息香酸を生じる．安息香酸は易分解であり（生分解性試験結果；85%，BOD，２週間），従って本物質は急速分解性がある物質と判定される．さらに，本物質の logPow は 1.44 であることから生物蓄積の可能性は低い．この事から本物質は慢性影響の懸念は低く，慢性分類区分は区分外が適当である．
健康影響評価ＴＦ結論	許容濃度等 ACGIH　TLV-Ceiling　0.5 ppm (2.8 mg/m^3) 勧告要旨 TLV-Ceiling　0.5 ppm (2.8 mg/m^3)は、塩化ベンゾイルの職業的ばく露に対する勧告値である。この勧告値は、眼、粘膜、気道に対する著しい刺激性を最小にするために設定された。塩化ベンゾイルは催涙物質である。マウスの発がん試験で肺と皮膚に腫瘍形成反応が見られた。発がん率は統計的に有意ではないが、塩化ベンゾイルは弱い発がん性物質であると考えられており、A4（Not Classifiable as a Human Carcinogen）に分類される。Skin または SEN 表記を勧告するための十分なデータは得られてない。

有害性評価書

物質名：No.43_塩化ベンゾイル

1. 化学物質の同定情報

名　称：BENZOYL CHLORIDE

別　名：Benzenecarbonyl chloride

Benzoic acid chloride

alpha-Chlorobenzaldehyde

分子量：140.57

化学式：C7H5ClO

CAS 番号：98-88-4

労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物）第 102 号

2. 物理的化学的性状 [1]

外観：刺激臭のある発煙性の無色の液体

比重（水＝1）：1.21

沸　点：197.2℃

蒸気圧：50 Pa（20℃）

蒸気密度（空気＝1）：4.88

融　点：－1℃

凝固点：　　℃

引火点：72℃（CC）

発火点：197.2℃

爆発限界：2.5～27vol%

溶解性（水）：反応する

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow

換算係数：

1ppm＝　　mg/m³@20℃、　@25℃

1mg/m³＝　　ppm@20℃、　　@25℃

3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：千～1 万トン未満（平成 13 年度実績）[3]

用途：有機過酸化物原料、染料原料、香料原料、ベンゾイル基導入剤、その他有機合成用 [2]

製造業者：川口薬品、日本軽金属、輸入：オキシデンタル・ケミカル、ランクセス [2]

4. 有害性データ

（1）健康影響

ア　急性毒性（致死性）

ラットにおいて報告されている塩化ベンゾイルの経口の LD_{50} の値の範囲は、1,140 mg/kg から 2,618mg/kg である。ラットの 4 時間吸入による LC_{50} の範囲は、1,450mg/m³（247ppm）から 1,980mg/m³（377ppm）以上となっている。皮膚からの吸収による、ウサギに対する LD_{50} の値の範囲は 790 mg/kg から 2,000mg/kg 以上となっている。[4]

イ　皮膚腐食性／刺激性

塩化ベンゾイルはウサギの眼と皮膚に対し、きわめて強い刺激性を有する。[4]

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

塩化ベンゾイルはウサギの眼と皮膚に対し、きわめて強い刺激性を有する。[4)]

ヒトへの影響

塩化ベンゾイルの蒸気は、強力な催涙物質であり、また眼や粘膜に対して刺激性を持つことが知られている。ヒトは2ppm、1分間のばく露に耐えられないと報告されており、いくつかの塩化ベンゾイル製造者らは内部のばく露基準を、0.17 ppm (1 mg/m^3) に設定している。米国産業衛生協会(AIHA)による 1987 年の作業環境ばく露限界濃度(WEEL)では、15 分間の時間加重平均値(TWA)として 1ppm を採用しているが、これは眼と粘膜の重度の炎症を予防するためのものである。[4)]

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし。

オ 生殖細胞変異原性

ヒトへの影響

情報を入手できなかった。

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

塩化ベンゾイルは、サルモネラ菌の種 TA98 に対して代謝活性化なしでは変異原性を示すと報告されているが、論文にて報告されているデータは、この結論を支持するものであるとは考えられない。他の研究では、大腸菌、枯草菌、サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 の種に対して代謝活性化のあるなしに関わらず突然変異性は観測されていない。水媒体内では塩化ベンゾイルは加水分解を起こす可能性が考えられるため、塩化ベンゾイルに変異原性陰性の結果が得られたとしても、それだけで結論に至ることは不可能である。[4)]

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露

・50℃で気化した塩化ベンゾイル（濃度は明記されていない）を 30 分／日、2 日／週、5 ヶ月間投与したマウス(種、数、年齢、性別は特定されていない)において、肺腫瘍が発生率 10.7%(3/28)、皮膚腫瘍が発生率 7.1%(2/28)で観測された。しかし、これらの発生率に対照との統計的な有意差は認められていないとされている。[4)]

(2) 経皮投与

・一連の皮膚への塗布実験を行い、10 匹の雌の ICR マウスにおいて、10μL(8.8mg)のベンゼン(対照)、10μL(12.1mg)の塩化ベンゾイルもしくは 50%の塩化ベンゾイルのベンゼン溶液 10μL(6.1mg)を、週に 3 回、4 週間与え、その後、週に 2 回、43 週間与えた。塗布の後、マウスの

眼、皮膚、および気道において顕著な炎症が観察された。投与量の少ないグループ(全用量533mg/匹)の2匹のマウスそれぞれに皮膚腫瘍(乳頭腫および扁平上皮（細胞）がん)が観察された。投与量の高いグループ(全用量1065mg/匹)では、肺腺腫が3例観察された。ベンゼンでの対照グループでは、このような腫瘍は観察されなかった。[4)]

・第二の実験で、20匹の雌のICRマウスの2つのグループに対し、週2回の25μL(22mg)のベンゼン(対照)もしくは9.2%の塩化ベンゾイルのベンゼン溶液25μL(2.8mg)を、50週にかけて皮膚に塗布した(全用量278mg/匹)。テストグループの2匹のマウスに対して、皮膚に扁平上皮（細胞）がんが観察され、対照グループでは何も観察されなかった。肺腺腫は塩化ベンゾイルを与えたグループで5例、対照グループで2例観察された。両実験においても、テストグループでの腫瘍の発生率は、統計学的に有意な程度には達していない。しかし、著者らは塩化ベンゾイルには弱い発がん性があると結論付けを行っている。[4)]

・20匹のICR-SLCの雌のマウスに150μgのベンゾ(a)ピレンを投与し、続いて2.27μLの塩化ベンゾイルを週に2回、50週の投与を行ったところ(全用量275mg/匹)、塩化ベンゾイルは発がんプロモーターの性質を示さなかった。[4)]

ヒトへの影響

・塩化ベンゾイルの遺伝毒性および慢性に関する動物実験の研究は限られており、変異原性および発がん性の分類を行うには不十分である。症例報告および疫学的な研究に基づき、塩化ベンゾイルの製造に従事している作業員は肺がんにかかるリスクが高いとされている。しかし、このようにがんの事例が多いのは、おそらくはベンゾトリクロリドへの過剰なばく露および工場での衛生環境が劣悪なためではないかと考えられる。それでも、ヒトに対して塩化ベンゾイルが発がん性を持つ可能性および、刺激性を示す用量を決定することさえ、依然、多くの不確かさが残っている。[4)]

・日本の小さな2つの工場において、塩化ベンゾイルの製造に携わった作業員の間で気道がんが観察された例が6例ある。年齢はみな44歳以下であり、そのうちの3名は非喫煙者であった(IARC, 1982, 1987)。[6)]

・潜在的に種々の塩化トルエンおよび塩化ベンゾイルにばく露していた953名の作業員の死亡率に関する調査が英国の工場で行われた(Sorahan et al., 1983)。調査の対象となったのは1961年から1970年にかけて6ヶ月以上勤務を行っており、1976年までに生命にかかわる状態となった作業員である。標準化死亡比(SMR)が英国およびウェールズの死亡率を比較対象として用いて計算された。特定の塩化トルエンに対してばく露を受けていた作業員の評価を行うことは出来なかったが、塩化トルエンに対して低く(n=153)および高く(n=163)ばく露を受けていたグループは職種から特定された。高いばく露を受けていた全てのグループの死亡において顕著な超過(SMR, 1.6; 25obs./15.4 exp.)が観察されたが、低いばく露のグループ(SMR, 1.2; 66obs./56.1 exp.)では観察されなかった。高いばく露のグループではまた、全てのがん(SMR, 2.5; 10/40)、消化器系がん(SMR, 4.0; 5/1.2)、呼吸器系がん(SMR, 2.8; 5/1.8)に対しても著しい過剰が観察された。低いばく露のグループでは、口腔および咽喉のがんに対して顕著な超過が観測された。[6)]

・SorahanおよびCatheart(1989)は1984年、母集団の再調査を行い、肺がんのネスティド・症

例対照研究を実施し、職業上の発がん率に関するより詳細なデータの取得および可能性として挙げられる喫煙による交絡の調整を試みた。26 例の肺がんがそれぞれ雇用開始年および年齢によって分けられた 3 つの対照とそれぞれ適合された。肺がんに関しては著しい過剰が、高いばく露のグループ(SMR, 3.3; 10/3.0)では観察されたが、ばく露の低いグループ(SMR, 1.4 ; 16/11.5)で観察されなかった。症例対照研究データのロジスティック回帰分析により、相対リスクはベンゾトリクロリドに対して 1.4(95%信頼区間(CI), 0.4-4.2)、他の塩素化トルエンに対して 1.1(95%信頼区間(CI), 0.3-4.2)、および喫煙に対して 3.0(95%信頼区間(CI), 0.3-25.8)であると判明した。化学物質に対しての相対リスクはばく露を受けた雇用の 10 年ごとに表される。[6)]

・米国テネシー州の塩素処理工場において 697 名の従業員(白人 610 名、白人と予想される 11 名)を対象に死亡率の調査が行われた(Wong, 1988)。母集団は、1943 年から 1980 年にかけて工場で働いていた全ての従業員である。ほとんどの従業員は、職業上、本質的にベンゾトリクロリド、塩化ベンジル、および塩化ベンゾイルのばく露(一部は重複して)の可能性がある。死亡率のデータは、1940 年から 1982 年の間の 5 年間の、年齢と死因がはっきりしている米国の死亡率との比較が行われた。気道がんの死亡率は、全母集団(2.8 の予測に対し 6 例のがんを含む 7 症例 ; SMR, 2.5 ; 95% CI,1.0-5.0)、および白人だけの母集団(2.7 の予測に対し 7 症例、SMR,2.7 ; 95% CI, 1.1-5.5)で高いことが観察された。気道がんの死亡率は、3 種の化学物質へのばく露を受けたサブグループに対しても同様に高かった。その値はそれぞれ、ベンゾトリクロリド SMR、2.6($p<0.05$) ; 塩化ベンジルまたは塩化ベンゾイル SMR、2.6($p<0.05$)であった。コホートは更に雇用年数（15 年以上、15 年以下）に応じて分けられた。気道がんの SMR はそれぞれ 1.3 と 3.9（$p<0.05$）であった。著者らは、このデータにより、工場におけるトルエンの塩素化の過程と呼吸器系がんのリスクの増加の間には、関係があることが分かったと結論付けた。[IARC 作業委員会は、この研究からでは、単一の原因物質のばく露を特定するこれ以上正確な情報は得られないと述べている。] [6)]

評価：

α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルのヒトに対する発がんは限られた証拠がある。塩化ベンゾイルの実験動物に対する発がん性は不適切な証拠しかない。

結論：

α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの複合ばく露は、恐らくヒトに対して発がん性である。[6)]

<u>発がん性評価</u>

IARC　2A : (α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの複合ばく露）ヒトに対しておそらく発がん性がある

ACGIH　A4 : ヒト発がん物質として分類できない

MAK　Category 3B : 得られた発がん性に関する証拠が不十分なため他のカテゴリーのいずれかに分類できない。

キ 生殖毒性

塩化ベンゾイルについては、生殖毒性についても発達毒性についてもデータはない。[6)]

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

データなし

<u>ヒトへの影響</u>

2ppm で 1 分間のばく露は "intolerable" であると報告されている。[4)]

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

データなし。

コ 許容濃度の設定

ACGIH（2005） TLV-Ceiling 0.5 ppm (2.8 mg/m^3)

ACGIH 勧告要旨

TLV-Ceiling 0.5 ppm (2.8 mg/m^3)は、塩化ベンゾイルの職業的ばく露に対する勧告値である。

この勧告値は、眼、粘膜、気道に対する著しい刺激性を最小にするために設定された。塩化ベンゾイルは催涙物質である。マウスの発がん試験で肺と皮膚に腫瘍形成反応が見られた。発がん率は統計的に有意ではないが、塩化ベンゾイルは弱い発がん性物質であると考えられており、A4（Not Classifiable as a Human Carcinogen）に分類される。Skin または SEN 表記を勧告するための十分なデータは得られてない。

日本産業衛生学会（2005） 許容濃度記載なし

MAK（2005） 許容濃度記載なし

(2) 水生環境有害性（データがある場合のみ）

ア 生態毒性データ

	生物種	急性毒性値 L(E)C$_{50}$(mg/L) （ばく露時間）	GHS 分類
急性毒性	魚類	LC$_{50}$ =34.1 mg/L（ファトヘッドミノー，96h）	急性区分 3

	甲殻類	EC_{50} =0.12 mg/L(グラスシュリンプ,96h)	急性区分1
	藻類	ErC_{50}	
慢性毒性	魚類	NOEC	
	甲殻類	NOEC	
	藻類	NOEC	

環境残留性：生分解性＝ 加水分解して易分解物質の安息香酸を生じるため，本物質は急速分解性のある物質である．なお他の加水分解産物である塩酸は酸性物質であり、高濃度の場合にはpH 変動を起こすものの生分解性試験では中性に調製されるため無害化されている。 実環境中においては緩衝作用により pH の変動は一時的もしくは起こらないと考えられる。

イ 環境運命

分解性：

生物濃縮性：BCF＝　　、log Pow＝1.44(PHYSPROP Database、2005)

GHS 区分：急性区分 I、慢性区分 区分外

根拠：海産甲殻類への急性毒性値 96hLC50=0.12mg/L が知られており（ECETOC,2003 データベース)、本物質は水生生物に有害性が高いと推定される．ただし，本物質は水中で速やかに加水分解し塩酸と安息香酸を生じる．安息香酸は易分解であり（生分解性試験結果；85%，BOD，２週間)。かつ塩酸は pH 変化を起こすものの実環境中では有害性は低く、従って本物質は急速分解性がある物質と判定される．さらに、本物質の logPow は 1.44 であることから生物蓄積の可能性は低い。この事から本物質は慢性影響の懸念は低く、慢性分類区分は区分外が適当である。

5. 物理的化学的危険性 [1)]

ア 火災危険性 ：可燃性。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性 ：72℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：この物質は空気より重い。

エ 化学的危険性：高温面や炎に触れると分解して、非常に有毒で腐食性のガス(ホスゲン、塩化水素)を生成する。加熱やアルカリ、アルコール、アミン、ジメチルスルホキシドへの接触により急速に分解し、火災や爆発の危険をもたらす。強酸化剤と激しく反応する。水または水蒸気と反応し、熱や腐食性のフューム(塩化水素を生成する。多くの金属を侵し、引火性の水素ガスを生成する。金属塩と接触しても同様である。

付記事項

この有害性評価書は参照文献（主として二次評価書）に記載された情報をそのままままとめたものであり、全ての情報について原典に遡り検証したものではない。

引用文献

1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 1015 (2000)
2) 化学工業日報社「14906 の化学商品」(2006)
3) 経産省・輸入量実態調査（平成 13 年度実績）経済産業省
4) Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (CD-ROM 2005)、ACGIH
5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
6) IARC Monograph Vol.71 (1999)、IARC

添付

塩化ベンゾイル有害性総合評価表

有害性総合評価表

物質名：No.41_ニッケルおよびその化合物

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入：報告なし 経口：　LD_{50} ＝ >2,000 mg/kg (塩基性炭酸ニッケル（II）四水和物・ラット) 試験内容：　塩基性炭酸ニッケル（II）四水和物を 0.5%CMC/Na 水溶液に溶解した試料 2000mg/kg を IGS ラットに強制経口単回投与で、5 日後に死亡は 6 例中 1 例。（GHS 区分 5） 経口：　LD_{50}=350mg/kg（酢酸ニッケル・ラット）・420mg/kg（酢酸ニッケル・マウス） 試験内容： （GHS 区分 4） 経皮毒性：報告なし
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：報告なし　　GHS 区分：分類できない 根拠：
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　　GHS 区分（可能であれば）：2B 根拠：ニッケル電気分解槽のエアロゾルにばく露する作業者の眼に対する刺激はよく知られているが、ニッケルに特異な眼症状はなく、この種のエアロゾルはニッケルというより酸を含んでいるためと考えられる。水溶性ニッケルは軽い眼刺激症状があると考えるべきである。
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：あり　　GHS 区分：1 根拠：有害性評価書において、「ニッケルが皮膚感作性を有することはよく知られているが、その主要な原因はニッケル合金への非職業性のばく露であるとされている」と記載されている。 呼吸器感作性：あり　　GHS 区分：1 根拠：ニッケルへのばく露歴を有する喘息患者を対象とした誘発試験において、アレルギー反応を確認した報告が複数存在する。このことを根拠として、DFG は「皮膚および気道に対して感作性あり（Sah)」と区分している。
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：おそらく「陰性」、報告なし　　GHS 区分：分類できない 根拠：in vivo の作業者での研究では他の化学物質のばく露もあり、ニッケル化合物のばく露に帰することにできる明確な結果は得られていない。In vitro の研究では、細胞を用いた試験で、ニッケル化合物は一般に変異原性を示さない（Environmental Health Criteria 108, IPCS 1991）が、ニッケルの化学形態に関わらず、種々の培養細胞で形質転換を引き起こすことが報告されている（IARC 1989, IPCS 1991)。また、哺乳類の培養細胞では DNA 合成障害、染色体障害,SCE、形質転換等の突然変異が認められる。他の発がん物質の遺伝子障害の機

	序に関係すると考えられている酸素ラジカルの産生が、ニッケルを用いた様々な系で確認されている(有害性評価書より)。 動物を用いた *in vivo* の試験結果は少なく、GHS 区分をつけられない。
カ 発がん性	発がん性：あり　　GHS 区分：ニッケル化合物　1（IARC　1） ニッケル金属　2（IARC　2B） 閾値の有無：　閾値無し *In vitro* の研究では、細菌を用いた試験でニッケル化合物は一般に変異原性を示さない（EHC108）が、ニッケルの化学形態に係わらず、種々の培養細胞で形質転換を引き起こすことが報告されている（IARC1989、IPCS1991)。また、哺乳類の培養細胞では DNA 合成障害、染色体傷害、SCE、形質転換等の突然変異が認められる。他の発がん物質の遺伝子傷害の機序に関係すると考えられている酸素ラジカルの産生が、ニッケルを用いたさまざまな系で確認されている。　以上から、閾値はないと考えられる。 ヒトにおける発がん ニッケルに起因して発がんが確認されたのは、ニッケル精錬所においてのみである。特に、硫化ニッケル鉱の高温焼結工程に従事する作業者の肺と鼻腔のがんリスクは非常に高い。 ニッケル精錬作業者の呼吸器がんは、精錬粉塵中のニッケル酸化物と二硫化三ニッケルの 10mg/m³ 以上の高濃度のばく露によると考えられるが、ニッケル硫化物濃度が低くても肺と鼻腔のがんは起こる。水溶性のニッケルはこれより少ない 1mg/m³ 程度のばく露でもこれらのがんが起こり、また水溶性ニッケルは難溶性ニッケルの発がん性を高める可能性がある。一方、金属ニッケルが肺と鼻腔のがんに関与するという証拠は無い。 なお、動物実験では肺がんを引き起こす可能性を示す証拠が 2～3 あるが、否定的な報告もあり、確実な証拠と言えない状況にある。 閾値がない場合 化合物をまとめて扱うことについて （ニッケル化合物の発がん性評価の際の化学形態別区分は、評価機関(WHO,IARC,ACGIH,EPA)により違いがある。） IARC のモノグラフではニッケル化合物は標的臓器の標的細胞に於いて、ニッケルイオンを生じるという考え方を今日考慮に入れ、ニッケル化合物をひとつのグループとして評価し、ニッケル化合物をグループ 1 に、金属ニッケルをグループ 2B と総合評価している。以上から、ニッケルのがんリスクを基準に、ニッケル化合物を評価することに矛盾はないと考える。 定量的評価 ニッケル精錬所以外ではヒトの発がん性に関する報告が無いこと、発がんに関連するニッケル化合物の化学形態が決定されていないことなど、いくつかの問題点はあるものの、3 つのニッケル精錬所で働く労働者を対象とした研究より、WHO(2000)はニッケル化合物の発がんに対するユニットリスク値(UR)として 3.8×10^{-4} $(\mu g/m^3)^{-1}$ を算出しており、これを採用することが適当と考える。 ニッケル化合物の指針値は、生涯リスクレベル 10^{-5} (RL(10^{-5})) に相当する値として年平均 0.025 μgNi/m³ 以下とする。 以上よりニッケル化合物（ニッケルとして）の生涯ばく露における UR と RL は以下を採用する。

	UR=3.8 × 10^{-4} ($\mu g/m^3$)$^{-1}$、RL(10^{-5})= 2.5 × 10^{-2} $\mu g/m^3$ WHO(2000) これより、 RL(10^{-4})= 2.5 × 10^{-1} $\mu g/m^3$ RL(10^{-3})= 2.5 $\mu g/m^3$ なお、WHO における過剰発がんリスクが、呼吸量を 20m³/日、生涯ばく露を前提としていると考えられ、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、就業年数 45 年、生涯 75 年）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10^{-4})= 1.3 $\mu g/m^3$ RL(10^{-3})= 1.3×10 $\mu g/m^3$ 計算式 労働補正(10^{-4}) = RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) = 0.25 $\mu g/m^3$ /0.2 = 1.3 $\mu g/m^3$ 労働補正(10^{-3}) = RL(10^{-4})×10 = 1.3×10 $\mu g/m^3$
キ 生殖毒性	生殖毒性：あり、 GHS 区分：2 試験で得られた（LOAEL）=1.3 mg/kg/日（10 ppm Ni/L） 根拠:ラットの交配 11 週前から、F 1 及びF 2 の離乳まで塩化ニッケル(0, 10, 50, 250 ppm Ni)（0, 1.3, 6.8, 31.6 mg/kg/day)を飲水投与した。10 ppm 以上でF 2 死亡仔数の有意な増加がみられた。(Smith MK. et al. Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. Environ Res, 61, 200-211 (1993)) 不確実性係数 UF =100 根拠：種差、LOAEL 評価レベル =1.3 mg/kg/day × 60 kg/10 m³ × 1/100 = 7.8 ×10^{-2} mg/m³
ク 特定標的臓器／全身毒性（単回ばく露）	GHS 区分：記載がないので分類できない 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）= 根拠：
ケ 特定標的臓器／全身毒性（反復ばく露）	GHS 区分：1（呼吸器） 根拠：職業的にニッケル酸化物や金属ニッケルの 0.04 mg/m³ 以上の濃度にばく露している労働者は、呼吸器疾患で死亡する確率が高いとされ、また、ニッケル精錬とニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の報告がある。 ＜Ni_3S_2＞不溶性 試験で得られた NOAEL（$BMCL_{10}$）=0.0017 mg Ni/m³ 根拠：ラットに Ni_3S_2 を 2 年間吸入（0, 0.11, 0.73 mg Ni/m³）させた NTP 試験（TR453, 1996）で、ばく露群に肺線維化がみられ、雄の所見をもとに $BMCL_{10}$=0.0017 mg Ni/m³ が算出された。

<table>
<tr><td></td><td>＜NiO＞不溶性
試験で得られた NOAEL＝0.3 mg/m³
根拠：雄ラットに NiO のエアロゾル 0.3 および 1.2 mg/m³（径 0.6μm）を 7h/d, 5d/wks で 12 ヵ月間ばく露した実験で、有意な病理組織学的変化はみられなかった。

＜$NiSO_4 \cdot 6H_2O$＞可溶
試験で得られた LOAEL＝0.03 mg Ni/m³
根拠：ラットに $NiSO_4 \cdot 6H_2O$ を 2 年間吸入（0, 0.03, 0.06, 0.11 mgNi/m³）させた NTP 試験（TR454, 1996）で、ばく露群に肺の慢性炎症がみられた。

不確実性係数　ＵＦ　＝10
根拠：Ni_3S_2 のラット 2 年間吸入試験を評価レベルの根拠データとする。すなわち、UF として、種差（10）、LOAEL→ NOAEL への変換（1）、期間（1）の積を用いると共に（6 時間/8 時間×5 日間/5 日間）を乗じて労働ばく露補正を行う。

評価レベル ＝1.7 ×10⁻³ mg Ni/m³ ×（6/8×5 /5）／10 ＝ 1.3 ×10⁻⁴ mg Ni/m³</td></tr>
<tr><td>コ
許容濃度の設定</td><td>許容濃度等
ACGIH　“Nickel and inorganic compounds, including Nickel subsulfide”
(Inhalable nickel particle mass, as Ni)
Elemental and Metal　1.5mg/m³
Soluble Ni compounds　0.1 mg/m³
Insoluble Ni compounds　0.2 mg/m³
Nickel subsulfide　0.2 mg/m³
ACGIH Documentation（2001）勧告要旨
TLV-TEA の勧告は、無機ニッケルへの職業的ばく露に対して出されている。これらの値は Inhalable particulate として測定された Ni として示されている。
・Elemental and Metal に対する 1.5mg/m³ は、皮膚炎、塵肺の可能性を最小限にするためである。
・Soluble Ni compounds に対する 0.1 mg/m³ は、肺疾患の可能性と同時に、皮膚炎と発がん性の疑いのリスクを最小限にするためである。
・Insoluble Ni compounds に対する 0.2 mg/m³ は、鼻腔がんおよび肺がんの可能性を最小限にするためである。
・Nickel subsulfide の勧告値 0.2 mg/m³ は、鼻腔がんおよび肺がんの可能性を最小限にするためである。
産業衛生学会（ニッケル）　1 mg/ m³</td></tr>
<tr><td>水環境有害性</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">分　類</th><th>毒　性　値</th><th>毒性区分</th></tr>
<tr><td rowspan="4">急性毒性</td><td>魚類</td><td>LC_{50} ＝　3.1　mg/L</td><td>急性　2</td></tr>
<tr><td>甲殻類</td><td>EC_{50} ＝　0.013　mg/L</td><td>急性　1</td></tr>
<tr><td>藻類</td><td>ErC_{50} ＝　0.75　mg/L</td><td>急性　1</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>EC_{50} ＝</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">慢性毒性</td><td>魚類</td><td>NOEC ＝</td><td></td></tr>
<tr><td>甲殻類</td><td>NOEC ＝</td><td></td></tr>
<tr><td>藻類</td><td>NOEC ＝</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>NOEC ＝</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	環境残留性：生分解性＝金属の無機物質であるため、急速分解性なしと判断される。 生物濃縮性：BCF　＜31（硫酸ニッケル，使用生物：コイ、６週間）、 logＰo/w 値は低いものの、金属であるため、低濃縮性の根拠とならない。 GHS 区分：急性区分：１、慢性区分：１ <u>根拠：</u> 魚類，甲殻類および藻類への毒性は、*Pimephales promelas*（魚類）で硫酸ニッケルの 96hLC50=3.1mg/L、*Ceriodaphia dubia*（甲殻類）で硫酸ニッケルの 48 時間 LC50=0.013mg/L および *Pseudokirchneriella subcapitata*（藻類）の塩化ニッケルの 72hErC50=0.66mg/L がある。 これらの毒性は，急性区分２（魚類）または区分１（甲殻類，藻類）に該当し、全体としては急性区分１に分類される。 本物質群は金属無機化合物であり急速分解性に関しては分解性なしと判断される．また、生物濃縮性に関しては硫酸ニッケル・７水和物についてのみ試験データがありその値は、31 倍以下であった。慢性毒性値は入手出来なかったため，慢性毒性区分は、急性毒性と急速分解性の判断結果より区分１に該当する。
健康影響評価ＴＦ結論	1. 選択した有害性：発がん性 発がん性：あり　　GHS 区分：ニッケル化合物　1（IARC　1） ニッケル金属　　2（IARC　2B） 閾値の有無：　閾値無し 根拠： *In vitro* の研究では、細菌を用いた試験でニッケル化合物は一般に変異原性を示さない（EHC108）が、ニッケルの化学形態に係わらず、種々の培養細胞で形質転換を引き起こすことが報告されている（IARC1989、IPCS1991）。また、哺乳類の培養細胞では DNA 合成障害、染色体傷害、SCE、形質転換等の突然変異が認められる。他の発がん物質の遺伝子傷害の機序に関係すると考えられている酸素ラジカルの産生が、ニッケルを用いたさまざまな系で確認されている。　以上から、閾値はないと考えられる。 閾値がない場合： UR＝3.8 × 10^{-4} ($\mu g/m^3$)$^{-1}$、RL(10^{-5})＝ 2.5 × 10^{-2} $\mu g/m^3$　WHO(2000) 根拠： ニッケル精錬所以外ではヒトの発がん性に関する報告が無いこと、発がんに関連するニッケル化合物の化学形態が決定されていないことなど、いくつかの問題点はあるものの、3 つのニッケル精錬所で働く労働者を対象とした研究より、WHO(2000)はニッケル化合物の発がんに対するユニットリスク値(UR)として 3.8×10^{-4} (ug/m^3)$^{-1}$ を算出しており、これを採用することが適当と考える。 ニッケル化合物の指針値は、生涯リスクレベル 10^{-5}(RL(10^{-5}))に相当する値として年平均 2.5 × 10^{-2} μgNi/m^3 以下とする。 これより RL(10^{-4})＝ 2.5 × 10^{-1} $\mu g/m^3$ RL(10^{-3})＝ 2.5 $\mu g/m^3$ なお、WHO における過剰発がんリスクが、呼吸量を 20m^3/日、生涯ばく露を前提としていると考えられ、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10m^3/日、ばく露

日数 240 日/年、就業年数 45 年、生涯 75 年）に基づいて換算すれば以下となる。

労働補正 RL(10^{-4}) ＝ 1.3 μg/m³
RL(10^{-3}) ＝ 13 μg/m³

計算式

労働補正(10^{-4}) ＝ RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75)
＝ 0.25 μg/m³ /0.2 = 1.3 μg/m³

労働補正(10^{-3}) ＝ RL(10^{-4})×10 ＝13 μg/m³

2 許容濃度等

ACGIH "Nickel and inorganic compounds, including Nickel subsulfide"
(Inhalable nickel particle mass, as Ni)

Elemental and Metal	1.5mg/m³
Soluble Ni compounds	0.1 mg/m³
Insoluble Ni compounds	0.2 mg/m³
Nickel subsulfide	0.2 mg/m³

ACGIH Documentation（2001）勧告要旨

TLV-TEA の勧告は、無機ニッケルへの職業的ばく露に対して出されている。これらの値は Inhalable particulate として測定された Ni として示されている。

- Elemental and Metal に対する 1.5mg/m³ は、皮膚炎、塵肺の可能性を最小限にするためである。
- Soluble Ni compounds に対する 0.1 mg/m³ は、肺疾患の可能性と同時に、皮膚炎と発がん性の疑いのリスクを最小限にするためである。
- Insoluble Ni compounds に対する 0.2 mg/m³ は、鼻腔がんおよび肺がんの可能性を最小限にするためである。
- Nickel subsulfide の勧告値 0.2 mg/m³ は、鼻腔がんおよび肺がんの可能性を最小限にするためである。

産業衛生学会（ニッケル） 1 mg/m³

有害性評価書

物質名：No.41_ニッケルおよびその化合物

1. 化学物質の同定情報

名　称：ニッケル及びその化合物（この評価書では、金属ニッケルおよび特定化学物質等障害予防規則で規制されるニッケルカルボニルを除いて評価した。）

化学式：複数物質であるため特定できない。

分子量：同上

CAS 番号：同上

労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物）第 418 号（ニッケル及びその化合物）

2. 物理的化学的性状

	ニッケル金属 [2]	硫酸ニッケル [2]	炭酸ニッケル [2]	硝酸ニッケル [14]	塩化ニッケル [14]
CAS 番号	7440-02-0	7786-81-4	3333-67-3	13478-00-7	7791-20-0
分子量	58.7	154.8	118.7	290.8	237.7
外観	銀色金属固体	黄色～緑色の結晶	淡緑色の結晶	緑色の結晶	緑色の結晶
比重　(水＝1)	8.9(密度)	3.7(密度)	2.6(密度)	2.05	3.55
沸点　℃	2730				
蒸気圧 Pa(℃)					
蒸気密度(空気＝1)					
融点　℃	1455	848(分解)	融点以下で分解する		
凝固点　℃					
引火点　℃		不燃性	不燃性	不燃性	不燃性
爆発限界　下限 (容量%)　上限					
水への溶解性	溶けない	よく溶ける (29.3 g/100 ml、0℃)	溶けない		

3. 生産･輸入量、使用量、用途 [3]

ニッケル

生産量：33 千トン/2004 年

輸入量：52 千トン/2004 年

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

製造業者：（メタル）エス・サイエンス、住友金属鉱山（フェロニッケル）日本冶金工業、太平洋金属、住友金属鉱山（酸化ニッケル）インコ東京ニッケル

スルファミン酸ニッケル

用途：電気メッキ、電鋳

製造業者：日本化学産業、日鉱メタルプレーティング、昭和化学

硫酸ニッケル

輸入量：3千トン/2004年

輸出量：4千トン/2004年

用途：メッキ、触媒、媒染剤、亜鉛・真ちゅう黒色着色剤、ペンキ・ワニス、窯業顔料、アルミ着色剤、電池

製造業者：関西触媒化学、エス・サイエンス、住友金属鉱山、正同化学工業、日本化学産業、三井金属鉱山

炭酸ニッケル

生産量：3千トン/2004年（推定）

用途：触媒、窯業顔料、うわ薬、ニッケル塩原料、電気メッキ

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、米山薬品工業、生駒薬化学工業、日鉱メタルプレーティング、松が垣薬品工業、正同化学工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

硝酸ニッケル

用途：各種触媒原料、金属表面処理剤、メッキ工業用原料、電池

製造業者：日本化学工業、関西触媒化学、日鉱メタルプレーティング、田中化学研究所、圓商産業

塩化ニッケル

用途：電気メッキ、試薬

製造業者：住友金属鉱山、日本化学産業、伊勢化学工業、日鉱メタルプレーティング、関西触媒科学、稀産金属、エス・サイエンス、上村工業

4. 有害性データ

(1) 健康影響

ア 急性毒性（致死性）

ニッケル塩

酢酸ニッケルの経口 LD_{50} はラットが 350 mg/kg[体重]、マウスが 420 mg/kg[体重]であり、腹腔内投与での LD_{50} はラットが 23 mg/kg[体重] である (National Research Council, 1975)。ICR マウスへの酢酸ニッケルの腹腔内投与による LD_{50} は、3 週齢の第 3 日と第 5 日においては雌が 97 mg/kg[体重]、雄が 89 mg/kg[体重]であり、9 週齢と 14 週齢では雌雄ともに 39～54 mg/kg[体重]であった (Hogan, 1985)。塩化ニッケルの腹腔内投与による LD_{50} については、雌ウイスターラットでニッケル量として 6～9.3 mg/kg[体重] (Mas et al, 1985)、ラットで 11 mg/kg [体重]、マウスで 48 mg/kg [National Research Council]という値が報告されている。[11)]

塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物（CAS No.39430-27-8）

塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物を 0.5%CMC/Na 水溶液に溶解した試料 300 及び 2000 mg/kg-bw を CD(SD)IGS 系(SPF)ラットに単回強制経口投与した試験において、死亡は 2000

mg/kg 群で投与後 5 日に 6 例中 1 例見られたが、300 mg/kg 群では認められなかった。一般状態の観察ではいずれの動物にも異常は認められなかった。生存動物の体重は順調な増加を示した。死亡した動物の病理解剖では死後変化と考えられる胃と小腸の自己融解が見られたが、観察期間終了時（14 日）の解剖においてはいずれの生存動物にも異常は認められなかった。以上の結果から、本試験条件において塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物の LD_{50} 値は 2000 mg/kg 以上であり、GHS 分類の区分 5 に該当した。[12]

ニッケル粉塵

ニッケル転炉マットの粉塵（硫化ニッケル 58%、金属ニッケル 11%、一酸化ニッケル 2%、銅 1%、コバルト 0.5%、水溶性ニッケル塩 0.2%)、ニッケル濃縮物（総ニッケル 67%、硫化ニッケル 57%)、2 種類のニッケル-銅マット（硫化ニッケル 27～33%、金属ニッケル 3%以下、銅 23～36%)を、シロネズミとマウスに、吸入、胃内、気管内、腹腔内の経路および皮膚表面に投与した。気管内投与での LD_{50} は、マットが 200～210 mg/kg[体重]、ニッケル濃縮物が 220 mg/kg[体重]であった。腹腔内投与での LD_{50} は、ニッケル濃縮物の 940 mg/kg[体重]、ニッケル-銅マットの 1000 mg/kg[体重]、そしてニッケルマットの 1100 mg/kg[体重]というふうにばらつきがあった。マウスとラットの感受性はほぼ等しかった。ラットとマウスに同量の粉塵を吸入でばく露させると、気管支炎、血管周囲炎、気管支肺炎、線維化が起きた。腎臓には出血巣と萎縮が認められた（Saknyn et al., 1976)。[11]

イ 皮膚腐食性／刺激性

報告はない。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

ヒトへの影響

ニッケル電気分解槽のエアロゾルにばく露する作業者の眼に対する刺激はよく知られているが、ニッケルに特異な眼症状はなく、この種のエアロゾルはニッケルというより酸を含んでいるためと考えられる。水溶性ニッケルは軽い眼刺激症状があると考えるべきである。[1]

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

・1989 年までに、動物実験によるニッケルの感作能を評価するための、25 以上の異なる手法が記述されている(Wahlberg 1989)。Dunkin-Hartley 種モルモットの皮膚に、1%と 3%の硫酸ニッケルを含有するラノリンを開放適用したところ、それぞれ 14 匹中 9 匹、14 匹中 12 匹で陽性反応が認められた。賦形剤としてハイドロキシプロピルセルロースを用いると、0.3%の硫酸ニッケルでは 12 匹中 5 匹が、1%では 12 匹中 7 匹が、3%では 12 匹中 4 匹が、それぞれ陽性反応を示した。皮膚の炎症は、ハイドロキシプロピルセルロースよりもラノリンでより多く認められた(Nielsen et al. 1992)。[13]

ヒトへの影響

皮膚感作性

ニッケルが皮膚感作性を有することはよく知られているが、その主要な原因はニッケル合金への非職業性のばく露であるとされている。[1)]

接触性皮膚炎の患者では、ピアスや腕時計のバンドが主に問題となっている。職業性の患者の比率は低いが、職業性の場合には湿式作業を行うものが多い。ニッケルの経口摂取により非接触部位に皮膚炎が生じることがある。[1)]

ニッケルは一般的な皮膚のアレルゲンである－最近の研究では、ニッケルは女性の接触性皮膚炎で最大の原因であり、男性では最もありふれた原因のひとつである。すなわち、女性の10-15%、男性の1-2%がニッケル負荷に対しアレルギー反応を示すのである（Peltonen, 1979; Menne et al., 1982)。ニッケルの免疫系への影響はニッケルイオン単独によるものと考えられている（Wahlberg, 1976)。感作は主に若年者において、通常ニッケル合金への非職業性皮膚ばく露によって生じるものと思われる（Menne et al., 1982)。手の湿疹の二次的誘発は職業性のばく露、とりわけニッケルを含有する液体や溶液へのばく露によって生じる可能性がある（Rystedt & Fischer, 1983)。感作された個体においては、低用量のニッケルの経口摂取が、接触性皮膚炎を誘発する可能性がある（Veien et al., 1985)。[11)]

呼吸器感作性

呼吸困難を主訴とし、以前接触性皮膚炎と診断されたことがあるという理由で受診した患者が、ニッケルのプリックテストで陽性を示した。同時に行われたパッチテストは陰性であった。気管支誘発試験では1秒量（FEV1）の低下を伴う即時型反応が認められた。これにより、ニッケルによって誘発されたアレルギー性喘息と診断された(Block and Yeung 1982)。ヒト血清アルブミンに結合した硫酸ニッケルの特異的IgE抗体が、放射性アレルギー吸着試験（RAST）によって一人の労働者から検出された(Davies 1986)。さまざまな研究によって、(ニッケルに)ばく露された喘息患者の血清から、ニッケル-HASに対する特異的IgE抗体が検出されている。蕁麻疹様皮膚発疹が手と脚に認められたある労働者では、硫酸ニッケルによる吸入誘発試験（10mg/ml、60秒間）で、即時型の気管支閉塞が誘発された。このとき、対照群では反応が認められなかった。プリックテストも陽性であった。IgE抗体量は対照群に比べて多くはなかった。対照群に比べて高い値を示したのは、RAST法で測定されたニッケル-HAS量であった(Malo et al. 1982)。1%硫酸ニッケルによる吸入誘発試験の後、超硬合金喘息を有する8人の労働者の内7人で、20%以上の1秒量の低下が認められ、さらにそのうち4人で即時型反応が、3人で遅延型反応が認められた。2%硫酸ニッケル溶液によるプリックテストとパッチテストでも、これらの喘息患者の内5人と2人がそれぞれ陽性となった。ニッケル-HASとCo-HSAに対する特異的抗体が、RAST法によって4人の患者で検出された(Shirakawa et al. 1990)。超硬合金喘息を有する13人の別の労働者の内、2人でRAST法によるニッケル-HAS陽性反応が認められた。この研究ではニッケルに対するIgE抗体以外に、コバルトに対するIgE抗体も検出された。硫酸ニッケルによる誘発試験は、これらの患者に対しては行われなかった(Shirakawa et al. 1992)。[13)]

2.5%の硫酸ニッケルを含むワセリンを用いたパッチテストで陽性となったある女性の事例では、アレルギー性喘息以外にも、アレルギー性接触性蕁麻疹、接触性皮膚炎や鼻炎が認められた。1ml 当たり 10mg の硫酸ニッケルによるプリックテストと、RAST および RAST 抑制試験の結果、ニッケルに対する IgE 介在性反応が確認された。気管支誘発試験では硫酸ニッケルに対する遅延型反応が認められた(Estlander et al. 1993)。ステンレス鋼溶接において発生するフュームもまた、少量のニッケルを含んでいる(Keskinen et al. 1980)。クロムとニッケルを含む溶接フュームにばく露された二人の溶接工が、これらの金属に対する特異的なアレルギー性過敏症を有することが、誘発試験によって確認された（Cirla et al. 1982)。[13]

オ 生殖細胞変異原性

・ニッケルおよびニッケルの不溶性物質および溶解物が使用された *in vivo* の研究では、遺伝毒性は観測されなかった。この研究では、小核の形成、染色体異常、優性致死、遺伝子突然変異、劣性致死に関しても試験が行われた。しかし、DNA の損傷、姉妹染色分体交換、染色体異常、細胞形質転換に関して行われたインビトロの研究では、たびたび陽性と観測された。[7]

ヒトへの影響

情報を入手できなかった。[11]

塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物（CAS No.39430-27-8）について[12]

① 細菌を用いる復帰変異試験

塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物について細菌を用いる復帰変異試験を実施した。

試験菌株として、*Salmonella typhimurium*（TA100、TA98、TA1535、TA1537）および *Escherichia coli*（WP2uvrA）の 5 菌株を用いた。用量設定試験においては S9 mix 無添加群及び添加群の各試験菌株において 8.19～5,000μg/plate の 8 用量、本試験では S9 mix 無添加群及び添加群の各試験菌株において 156～5,000μg/plate の 6 用量で試験を実施した。その結果、S9 mix 添加群の TA1535 株を除きいずれも復帰変異コロニーの増加は認められなかった。S9 mix 添加群の TA1535 株においては、用量設定試験では復帰変異コロニー数の増加は認められなかったが、本試験においては陰性対照の 2 倍以上に増加した。従って、156～5,000μg/plate の 6 用量で確認試験を実施したが、復帰変異コロニー数の明確な増加は認められなかった。これらの試験結果は、用量設定試験、本試験あるいは確認試験により再現性が確認された。以上の結果より、本試験条件下では、塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物は変異原性を有しない（陰性）と結論した。

② チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験

塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物の培養細胞に及ぼす細胞遺伝学的影響について、チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU）を用いて染色体異常試験を実施した。

細胞増殖抑制試験結果をもとに、短時間処理法 S9 mix 非存在下では 400μg/ml を最高処理能力とした 47.1～400μg/ml の濃度範囲で 7 用量、S9 mix 存在下では 3,040μg/ml を最高処理能力とした 95.0～3,040μg/ml の濃度範囲で 6 用量、連続処理法では 190μg/ml を最高

処理能力とした5.94～190μg/mlの濃度範囲で6用量を設定した。しかしながら、短時間処理法S9 mix存在下では評価対象群が3用量得られなかったことから追加試験を実施し、500μg/mlを最高処理能力とした84.0～500μg/mlの濃度範囲で6用量を設定した。短時間処理法においては、S9 mix非存在下及び存在下で6時間処理（18時間の回復時間）後、連続処理法においてはS9 mix非存在下で24時間連続処理後、標本を作製し、検鏡することにより染色体異常誘発性を検討した。短時間処理法S9 mix非存在下では47.1、67.2、96.0μg/mlの3用量（公比10/7）、S9 mix存在下では120、172、245、350μg/mlの4用量（公比10/7）、連続処理法では5.94、11.9、23.8、47.5μg/mlの4用量（公比2）について顕微鏡観察を実施した。その結果、いずれの処理群においても、染色体異常（構造異常ならびに数的異常）の誘発作用は認められなかった。倍数性細胞については、短時間処理法S9 mix存在下においてCochran Armitageの傾向検定で有意差が認められたが、最大の出現頻度でも1.5%と低く、生物学的に有意な増加ではないと判断した。以上の結果より、本試験条件下では、塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物は染色体異常を誘発しない（陰性）と結論した。

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

in vivoの作業者での研究では他の化学物質のばく露もあり、ニッケル化合物のばく露に帰することにできる明確な結果は得られていない。*in vitro*の研究では、細菌を用いた試験で、ニッケル化合物は一般に変異原性を示さない（Environmental Health Criteria 108, IPCS 1991）が、ニッケルの化学形態に関わらず、種々の培養細胞で形質転換を引き起こすことが報告されている（IARC 1989, IPCS 1991）。また、哺乳類の培養細胞ではDNA合成障害、染色体傷害SCE、形質転換等の突然変異が認められる。他の発がん物質の遺伝子傷害の機序に関係すると考えられている酸素ラジカルの産生が、ニッケルを用いた様々な系で確認されている。[1)]

カ　発がん性

ヒトへの影響

これまでニッケルに起因して発がんが確認されたのは、ニッケル精錬所においてのみである。特に、硫化ニッケル鉱の高温焼結工程に従事する作業者の肺と鼻腔のがんのリスクは非常に高い。[1)]

ニッケル精錬作業者の呼吸器がんは、精錬粉塵中のニッケル酸化物と二硫化三ニッケルの10mg/m³以上の高濃度のばく露によると考えられるが、ニッケル硫化物濃度が低くても肺と鼻腔のがんは起きる。水溶性のニッケルはこれより少ない1mg/m³程度のばく露でもこれらのがんが起こり、また水溶性ニッケルは難溶性のニッケルの発がん性を高める可能性がある。一方、金属ニッケルが肺と鼻腔のがんに関与するという証拠はない。したがって、EPA（IRIS 1992）はニッケル精錬粉塵、二硫化三ニッケルをClass A（human carcinogen）、ニッケルカルボニルをClass B2（probable human carcinogen）としているが、他の化学形態のニッケルは判定していない。なお、動物実験の吸入ばく露では肺がんを引き起こす可能性を示す証拠が2～3あるが、否定的な報告もあり、確実な証拠といえない状況にある。[1)]

IARCのモノグラフ（1989）では、ニッケル化合物は問題となる臓器の標的細胞においてニッケルイオンを生じるという考え方を考慮に入れ、ニッケル化合物をひとつのグループとして評

価し、ニッケル化合物をグループ１（ヒトに発がん性を持つ）、金属ニッケルをグループ２Ｂ（おそらくヒトに発がん性を持つ）と総合評価している。[1)]

WHO 欧州大気質ガイドライン（Air Quality Guidelines for Europe; WHO 2000）では、ノルウェイ、カナダ、英国の 3 つのニッケル精錬所の情報からユニットリスク（UR）を算定している。すなわち、

・Kristiansand 精錬所のデータ（Magnus ら　1982）によると、鼻と咽頭のがんの平均の相対危険度は 3.7 となる。初期のばく露濃度は、1970 年代前半の測定値の 0.1～0.8mg/m3 よりはるかに高く 3mg/m^3 以上であった可能性が高い。更にばく露期間が一生の 4 分の 1 とすると平均の一日当り生涯ばく露濃度は 164ug/m^3 となる。そこで Kristiansand 精錬所のデータによる UR は 5.9×10^{-4}/ug/m^3 である。

・Copper Cliff 精錬所のデータ（Chovil ら　1981）でも上と同じように計算できる。すなわち相対危険度は 8.7 で、平均ばく露期間が 6 年で、時間加重平均で 100mg/m^3 程度のばく露を毎日 8 時間受けると、平均の一日当たり生涯ばく露濃度は 1.9mg/m^3 となる。そこで UR は $1.5\times10^{-4}/\mu$g/m^3 である。

・さらに Cludach 精錬所の疫学データ（Doll ら　1977）では平均のばく露期間が 10.5 年、平均ばく露濃度が 10mg Ni/m^3 以上とすると、平均の一日当たり生涯ばく露濃度は 329μg/m^3 となる。肺がんの相対危険度は 6.2 と推定されている（Doll ら　1977）から、ニッケルによる肺がんによる死亡の増加 UR は 5.7×10^{-4}/ug/m^3 である。

以上から 3 ヶ所の精錬所のデータから計算された UR の範囲は 1.5×10^{-4}～$5.9\times10^{-4}/\mu$g/m^3 で比較的近い値であり、これらの幾何平均値を求め、ニッケル精錬粉塵の 1μg/m^3 に対して、生涯リスクを $3.8\times10^{-4}\mu$g/m^3 としている（10^{-5} リスクは $2.5\times10^{-2}\mu$g/m^3）。[1)]

指針値算出の考え方

ニッケル精錬所以外ではヒトの発がんに関する報告がないこと、発がんに関連するニッケル化合物の化学形態が決定されていないことなど、いくつかの問題点はあるものの、3 つのニッケル精錬所で働く労働者を対象とした研究より、WHO（2000）はニッケル化合物の発がんに対するユニットリスク値として $3.8\times10^{-4}/\mu$g/m^3 を算出しており、これを採用することが適当と考える。[1)]

指針値

以上よりニッケル化合物の指針値は、生涯リスクレベル 10^{-5} に相当する値として年平均値 $2.5\times10^{-2}\mu$g Ni/m^3 以下とする。[1)]

<u>発がん性評価</u>

ACGIH "Inhalable nickel particle mass"

(Elemental/Metal)　A5 (Not suspected as a Human carcinogen)

(Soluble compounds)　A4 (Not classifiable as a Human carcinogen)

(Insoluble compounds)　A1 (Confirmed Human carcinogen)

(Nickel subsulfide)　A1 (Confirmed Human carcinogen)

産業衛生学会（金属ニッケル）　第 2 群 B（人間に対しておそらく発がん性があると考え

キ 生殖毒性

(1) 吸入ばく露

・0.4mgNi/m³ 以下の濃度の硫酸ニッケル、1.8mgNi/m³ 以下の濃度の二硫化三ニッケル、7.9mgNi/m³ 以下の濃度の酸化ニッケルに 13 週間ばく露したラットやマウスでは、精子数、精子運動性、精子の形態、または性周期に量反応関係を持った影響は示されなかった。[1)]

・マウスおよびラットに、硫酸ニッケル、酸化ニッケル、ニッケル亜硫化物を、最大濃度 7.9mg/m³ にて 13 週間、吸入させたところ、精子数、精子形態、精子運動性、および発情周期に関して、悪影響は観測されなかった。Benson らは、雄ラットに硫酸ニッケルを 1.6mg Ni/m³ にて日に6時間／日、12 日間ばく露させたところ、精巣上皮細胞の変性がみられたが、0.7mg/m³ では、変化は観測されなかったと報告している。濃度 1.8mg Ni/m³ にてニッケル亜硫化物にばく露させたところ、ラットおよびマウスに精巣変性が観察されたが、どちらの種でも 0.9mg Ni/m³ では変性は観察されなかった。酸化ニッケルおよびニッケル塩の吸入ばく露および経口ばく露では、催奇形性はみられなかった。塩化物および亜硫化物を親ラットに注射したところ、胚致死作用が示されたが、TLV (限界値) を算出するには不適切なばく露方法であると考えられる。[7)]

(2) 経口投与

・2 世代試験 (RTI, 1987) において、0、50、250 および 500ppm の塩化ニッケル (0、7.3、30.8、51.6mg/kg/日) を、交配前 90 日間にわたり、雌雄の CD ラット (30／性／群) に飲水投与した (10／性／群を非繁殖投与群とした)。500ppm の P_0 では、有意な母体重の減少、肝臓の絶対および相対重量の減少が観測された。これらのことから、P_0 に対する NOAEL は 250ppm (30.8mg/kg／日) となった。肝臓、腎臓、肺、心臓、下垂体、副腎および生殖器に対して組織病理学検査を行ったところ、NOAEL は、Ambrose ら (1976) による慢性毒性試験および亜慢性の強制経口投与試験 (ABC, 1986) から得られた NOAEL よりも高かった。[4)]

・上記の RTI (1987) 試験では、500ppm の F1a の生後 1-4 日において、生存仔数の有意の減少、仔死亡率の有意の上昇、仔体重の有意の減少が観察された。同様な影響が、500ppm の F1b においても観察されている。50 および 250ppm では F1b で仔死亡率上昇および仔生存率の低下が認められている。しかし、妊娠から生後にかけて室温が通常よりも 10° F ほど高かった傾向があり、湿度も低かったことから、F1b でみられた影響には疑問が残る。胎仔期に室温が 10° F 以上高くなると、悪影響を及ぼすと云う報告もある (Edwards, 1986) ことから、上記の 50 および 250ppm で観測された影響は投与による結果ではないと考えられる。

・同じく RTI (1987) 試験の雌雄の F1b を生後 70 日に無作為に交配させ、その仔 (F2a および F2b) を生後 21 日まで調べた。また、F2b 胎仔の催奇形性についても検討した。500ppm にて、母仔の体重の有意な減少が観察され、新生仔死亡率が上昇した。250ppm では、妊娠

中の母体重増加および飲水量の一時的な減少がみられた。50ppm で肋骨短小を有する F2b 胎児の頻度が有意に上昇した（11%）。しかし、この作用は 250 および 500 ppm では観測されなかったので、生物学的に意義のあるものとは考えられない。[4]

・Schroeder および Mitchener（1971）の 3 世代試験では、5mg の Ni/L（0.43 mg/kg bw）を含む飲水を 5 対の交配ラットに与えた。Ni 投与群で新生仔死亡数および矮小仔数が有意に増加した。しかしながら、結果が全 5 対の交配に基づいていることはこの試験の大きな欠点である。交配は無作為に行われたわけではなく、雄のローテーションは行われていなかった。この試験は、環境を制御した施設において、最小限のレベルの必須微量金属を含む餌と飲水を与えて行われた。ニッケルと他の微量金属との相互作用のため、微量金属がニッケルの毒性に影響を及ぼした可能性がある。[4]

・Smith ら（1990）もまた、ニッケルの生殖発生毒性を検討した。34 匹の雌 Long-Evans ラットに 0、10、50、および 250ppm（0、1.3、6.8、31.6mg/kg/日）を含む飲水を交配前の 11 週間、連続した 2 妊娠期間（G1、G2）および授乳期（L1、L2）に与えた。母体重増加は、50 および 250 ppm において G1 期間に減少した。繁殖成績には影響はなかった。仔出生時体重には投与による影響は見られなかった。雄仔体重増加は、L1 時期に 50ppm で減少した。最も顕著な毒物所見は、周産期の死亡率の増加であり、児死亡率は、L1 時期の 250 ppm、L2 時期の 10 および 250 ppm で上昇した。この試験でみられた仔周産期死亡は他のニッケルの他の生殖試験の所見と一致するものであるが、低用量での明確な用量反応関係がみられないため、NOAEL および LOAEL を設定するのは困難である。[4] Smith ら(1993)は、本研究を論文化し、10 ppm Ni が LOAEL であると結論している。[4-1)]

<u>塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物（CAS No.39430-27-8）</u>

0（溶媒対照、0.5%CMC/Na 水溶液）、0.4、2.0 及び 10 mg/kg(無水物換算)の塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物を Sprague-Dawley 系ラット（各 12 匹/群）に反復経口投与した。交配 2 週間前から検体を投与し、雄は交配（最長 2 週間）終了後 2 週に剖検し、雌は交配後自然分娩させて母動物は哺育 5 日に、出生仔は生後 4 日に剖検した。また、0 及び 10 mg/kg 投与群の各群 5 匹及び雌のサテライト群（0 及び 10 mg/kg）は 42 日間投与した後、14 日間休薬させて剖検した。10 mg/kg 投与群の雌の 1 例が 40 回投与後の妊娠 23 日の分娩中に死亡し、外陰部の被毛の汚れ、脾臓ならびに胸腺の小型化が認められた。肺に水腫がみられ、肺胞内に限局性の泡沫細胞の集簇が観察された。これらの所見はいずれも直接の死因とは考えられなかったものの、被験物質投与の影響を否定し得なかった。詳細な症状観察では、投与期間終了末期において、雄ではケージからの出し入れ時や取扱い時に抵抗を示す動物の数が若干増加する傾向が認められたが、被験物質投与の影響と断定できなかった。その他、体重推移、食餌量、血液学検査、血液性化学検査、病理学検査の結果に披験物質投与の影響は認められなかった。2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg 投与群においては、雄及び雌とも被験物質投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。また、生殖発生影響に関しては、親動物の性周期、妊娠および分娩に関する指標、仔の一般状態、生死、体重に影響は認められず、何れの仔にも形態異常は観察されなかった。以上の結果より、塩基性炭酸ニッケル(II)四水和物の反復投与毒性の NOAEL は 2 mg/kg/day と考えられ、生殖発生毒性の NOAEL は 10

mg/kg/day と考えられる。[12]

(3) その他の経路による投与

ラット：8 匹の妊娠 Fischer 344 ラット（生後 120 から 150 日）に、20mg の α-ニッケル亜硫化物をプロカインペニシリン G 懸濁液にて妊娠中の 6 日間与え、残りの妊娠期間に徐々にニッケル亜硫化物が溶解するようにした。比較対照群には、賦形剤のみを与えた。投与を受けた母ラットの 50 匹の仔および、26 ヶ月の 53 匹の対照群の仔の間で、良性および悪性の腫瘍の発生率の差は観測されなかった（Sunderman et al., 1981)。[作業委員会は単一の服量のみが用いられ、それは胎仔に対して毒性を持つものではなかったと述べている。] [11]

(4) 遺伝的およびそれに関連した影響 [11]

ニッケル化合物の遺伝的性質に関しては、多くの概説が出版されている。
(Heck & Costa, 1982; Christie & Costa, 1984; Costa & Heck, 1984; Hansen & Stern, 1984; Reith & Brogger, 1984; Costa & Heck, 1986; Fairhurst & Illing, 1987; Sunderman,1989)
種々のニッケル化合物に対し、その遺伝的性質は 5 つのカテゴリへと分類される。(i)金属ニッケル、(ii)酸化ニッケルおよび水酸化ニッケル、(iii)結晶硫化ニッケル、結晶ニッケル亜硫化物、および硫酸ニッケルのアモルファス、(iv)塩化ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケル、硝酸ニッケル、および(v)炭酸ニッケル、ニッケロセン、ニッケルシアン化カリウム、ニッケル亜セレン化物。このような化合物に対する研究は、この巻の補遺 1 に要約されている。

(i)金属ニッケル

ニッケル粉末は、培養ヒト末梢リンパ球[詳細は与えられていない]において染色体異常を引き起こさないことが報告されている(Paton & Allison, 1972)。
平均粒径 4 から 5μm 程度にまですり潰された濃度 5、10、20μg/ml のニッケル粉末は、シリアンハムスターの胚細胞の形質転換を用量依存的に促進させる作用を持つ(Costa et al., 1981b)。濃度 20μg/ml では、ニッケル粉末は 3%の割合で形質転換を引き起こし、結晶ニッケル亜硫化物および結晶硫化ニッケル(10 から 20μg/ml)は、10 から 13%の形質転換を引き起こした。一方で、5 および 10μg/ml の硫酸ニッケルのアモルファスには、そのような作用は観測されなかった。フロー・サイトメトリー法で測定されたように、ニッケル粉末は、チャイニーズハムスターの卵巣細胞の S 期の進行を阻害する(Costa et al., 1982)。
Hansen および Stern の報告によると、ニッケル粉末により、BHK21 細胞の形質転換が引き起こされた[この分析に関しては、概論を参照]。評価項目としては、軟寒天中での細胞増殖が用いられた。同様の毒性を持つ用量でニッケル粉末および結晶ニッケル亜硫化物は同様の形質転換能力を有することが報告されている。200μg/ml のニッケル粉末の毒性は、10μg/ml のニッケル亜硫化物の毒性に相当するものである。

(ii)酸化ニッケル

水中で拡散した一酸化ニッケルおよび三酸化ニッケルは、5 から 50mM の濃度範囲の毒性を測定した枯草菌 *rec* アッセイにて、陰性の結果となった(Kanematsu et al., 1980)。[作業委員会は、そのような粒子のニッケル化合物は比較的不溶性であり、哺乳類細胞へと浸入させるには食作用が必要であるので(Costa & Mollenhauer, 1980a,b,c)、バクテリア内には入りそう

にもないと述べている。]
インビトロの一酸化ニッケルの研究では、ヒト末梢リンパ球において染色体異常は観測されなかった[詳細は与えられていない](Paton & Allison, 1972)。
一酸化ニッケルおよび三酸化ニッケルは、濃度5から20μg/mlで、シリアンハムスターの胚細胞を形質転換させた。三酸化物の活性は、一酸化物のほぼ2倍であり、金属ニッケルとはほぼ同等、結晶硫化ニッケルのおよそ20%程度であった(Costa et al., 1981a,b)。
低温で焼成した一酸化ニッケルは、この系において、濃度5から10μg/mlで高温にて焼成したものよりも高い形質転換活性を有しており、結晶硫化ニッケルとほぼ同等であった。このようなニッケル化合物の細胞形質転換活性は、ラットの前癌性変化を引き起こす能力とよく相関性があると報告されている(Sunderman et al., 1987)。
シリアンハムスターBHK21細胞は一酸化ニッケルおよび$NiO_{1\text{-}4}(3H_2O)$として知られる酸化ニッケル触媒により変質された。同様の毒性を持つ用量では、一酸化ニッケルは、ニッケル亜硫化物と同等の形質転換活性を有している[この分析に関しては、概論を参照]。酸化ニッケル触媒$NiO_{1\text{-}4}$はニッケル亜硫化物と同等の毒性および形質転換活性を有している(Hansen & Stern, 1983, 1984)。
50μMの一酸化ニッケルの主要なヒト2倍体包皮線維芽細胞での足場非依存性増殖を引き起こす能力は、10μMのニッケル亜硫化物もしくは酢酸ニッケルのものと同等である。この用量で引き起こされる足場非依存性のコロニーの絶対数は、一酸化ニッケルに対して26、ニッケル亜硫化物に対して67、硫化ニッケル(10μM)に対して79、酢酸ニッケルに対しておおよそ42であり、対象となっていない細胞とは比較されるものではない。一酸化ニッケルによって引き起こされる足場非依存性増殖の頻度はニッケル亜硫化物の1/3であるが、酢酸ニッケルに相当する程度である。変質した細胞は寒天内で、親細胞と比較し、33倍から429倍のコロニー形成率を有している。足場非依存性は、8代継代のみ安定であった(Biedermann & Landolph, 1987)。
フロー・サイトメトリー法で測定されたように、酸化ニッケルは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞のS期の進行を阻害する(Costa et al., 1982)。
(iii)硫化ニッケル(結晶硫化ニッケル、結晶ニッケル亜硫化物、アモルファスの硫化ニッケル)
結晶硫化ニッケルおよびニッケル亜硫化物は、組織培養へと添加された後、初期の段階で細胞によって積極的に食菌される。食作用は媒介のカルシウム濃度(Abbracchio et al., 1982a)および粒子サイズ(粒径5から6μm以上のものは、それ以下のものと比較し、取り込まれる効率および毒性が弱い)に依存している(Costa & Mollenhauer, 1980a,b,c)。粒子は、活性細胞が波打つ部位において取り入れられ、内部へ取り込まれ、跳躍運動のように細胞内を動き回る。リソソームは核周辺領域および時には細胞質内空胞内部で、繰り返し粒子と相互作用を起こし、そこで粒子はゆっくりと溶解し、ニッケルイオンを放出する(Evans et al., 1982)。リソソームと硫化ニッケルの粒子の相互作用により、粒子がリソソームの酸性部位へのばく露が起こり、これによって細胞内での結晶硫化ニッケルのニッケルイオンへの溶解が加速されることになる(Abbracchio et al., 1982a)。対照的に、アモルファスの硫化ニッケルおよびニッケル粒子はインビトロでは細胞によって意味があるほどは取り込まれることはない(Costa et al.,1981a)。結晶硫化ニッケル粒子は、表面に負の電荷を持っているという点でアモルファ

ス粒子とは異なっている。このことは、Z-電位測定および粒子を対となる電荷を示すろ紙ディスクへと繋げることで示される(Abbracchio et al., 1982b)。アモルファスの硫化ニッケルの粒子の正電荷を、水素化アルミニウムリチウムで変化させると、食作用が活性化された(Abbracchio et al., 1982b; Vosta 1983)

結晶硫化ニッケルは、原生動物のヨツヒメゾウリムシにより活性的に食菌され、親細胞に致死性の遺伝損傷を引き起こす。ニッケル亜硫化物の活性は、硫化ニッケルよりもさらに一貫したものであるが、どちらの化学種も、比較対象として用いられたガラス玉に比べ高い変異原作用を示した。用いられた濃度は0.5から54μg/mlであり、どちらの化学種においても最大の変異原性は 0.5μg/ml で得られ、それ以上の濃度では毒性が観測された(Smith-Sonneborn et al., 1983)

濃度5、10、50μg/mlの結晶ニッケル亜硫化物は、ラットの肝上皮細胞系T51BでDNA合成を阻害する働きがある(Swierenga & McLean, 1985)。フロー・サイトメトリー法で測定されたように、ニッケルあ硫化物は、チャイニーズハムスターの卵巣細胞のS期の進行を阻害する(Costa et al., 1982)。

結晶硫化ニッケルおよびニッケル亜硫化物は、培養哺乳類細胞でDNA損傷を引き起こす。結晶硫化ニッケルはラットの初代肝細胞でDNA鎖切断(Sina et al., 1983)および、濃度1から20μg/mlで、培養チャイニーズハムスター卵巣細胞でトリチウムで標識されたDNAの一本鎖切断を引き起こす。これはアルカリショ糖密度勾配によって得られた(Robison & Costa, 1982)。同様の手法を用いて、Robison et al.(1982)は、結晶ニッケル亜硫化物もまたDNA鎖の切断を促し、一方で細胞によるとりこみを受けないアモルファスの硫化ニッケルはそのような促進作用は見られないことを示した。アルカリ溶出分析で観測されるように、結晶硫化ニッケルは、2種の損傷ーー本鎖切断およびDNA-たんぱく質架橋ーを引き起こした(Costa et al., 1982; Patierno & Costa, 1985)。初代シリアンハムスターの胚細胞に結晶ニッケル亜硫化物を濃度10μg/mlで投与、また、チャイニーズハムスターの卵巣細胞に結晶硫化ニッケルを1から5μg/mlで投与したところ、DNA修復が観測された。これは塩化セシウム密度勾配によって得られた。どちらの細胞に対しても、アモルファスの硫化ニッケルでは効果は得られなかった(Robison et al., 1983)。

結晶ニッケル亜硫化物およびアモルファスの硫化ニッケルには、チャイニーズハムスターの卵巣細胞の hprt(6-チオグアニンおよび 8-アザグアニン耐性)の遺伝子座において、突然変異反応を引き起こす作用を持つ(Costa et al., 1980)。

8-アザグアニン耐性への突然変異は、微粒子状の結晶ニッケル亜硫化物を濃度範囲5から50μg/mlで処理されたラットの培養肝上皮細胞T51Bにおいて引き起こされた。非細胞毒性の用量では、変異原作用はバックグラウンドの4倍、細胞毒性の用量では、バックグラウンドの20倍となった。こうした微粒子の溶解生成物(濃度12.5から20μg/ml)の変異原性は、非細胞毒性の用量のバックグラウンドのおおよそ2倍であり、細胞毒性の用量のバックグラウンドに対しては20倍であった。濃度範囲2から27μg/mlでは、溶解したニッケル亜硫化物も微粒子状のニッケルも、ラットの初代肝細胞にて不定期 DNA 合成は引き起こさなかった(Swierenga & McLean, 1985)。しかし、ニッケル亜硫化物は、メタンスルホン酸メチルによって、ラットの初代肝細胞にて引き起こされた不定期DNA合成を阻害する作用があると報告

されている[詳細は与えられていない](Swierenga & McLean, 1985)。0.5 から 10μM の濃度のニッケル亜硫化物は、ヒト初代線維芽細胞 8-アザグアニンおよび 6-チオグアニン耐性を引き起こさなかった。

結晶硫化ニッケル(0.1 から 0.8μg/cm²)は、突然変異による内因性 hprt 遺伝子の不活性化および細菌性 gpt 遺伝子の単一コピーの挿入が行われた、チャイニーズハムスターV79 細胞の単層培養にて変異原性を示す(Christie et al., 1990)。

培養ヒトリンパ球にニッケル亜硫化物を濃度 1 から 10μg/ml で投与したところ、姉妹染色分体交換の頻度が上昇した(Saxholm et al., 1981)。

濃度 $4\text{-}8\times10^{-4}$ の結晶硫化ニッケルを溶剤に溶解、ろ過を行い、マウス乳癌培養細胞 Fm3A に投与したところ、染色体異常が引き起こされた。初期の染色体異常は、多くのギャップによるものであった。投与の後の比較対象の溶剤にて再度培養を行うと、ギャップ、切断、交換、およびその他のタイプの異常が観測された(Nishimura & Umeda, 1979; Umeda & Nishjimura, 1979) [作業委員会はこの研究で扱われたニッケルの化学形態は不明であると述べている。]。

チャイニーズハムスターの卵巣細胞へ結晶硫化ニッケルを濃度 5 から 20μg/ml で 6 から 48 時間にかけて投与したところ、染色体異常の頻度に、用量依存性、時間依存性の増加が観測された。それは異質染色質に対して選択的なものであり、大部分はギャップや切断であり、一部には交換や二動原体なども含まれていた(Sen & Costa, 1985)。濃度 1 から 10μg/ml の結晶硫化ニッケルは、姉妹染色分体交換の頻度も用量依存的に増加し、チャイニーズハムスター卵巣細胞(Sen & Costa, 1986b)およびマウスの C3H/10T1/2(Sen et al., 1987)異質染色体質の両種に対して選択的なものであった。

濃度 1 から 5μg/ml の結晶ニッケル亜硫化物の 9 日間の投与(DiPaolo&Casto, 1979)、および濃度 0.1 から 10μg/ml の結晶硫化ニッケルおよびニッケル亜硫化物の 48 時間の投与(Costa et al., 1979; Costa, 1980; Costa & Mollenhauer, 1980a,b,c; Costa et al., 1981a,b,1982)の結果、初代シリアンハムスターの胚細胞にて、形質転換の用量依存的な増加が観測された。同等の用量の範囲でも、アモルファスの硫化ニッケルではそのような影響は無かった。形質転換細胞に由来するクローンは、コロニー形成率、飽和密度および増殖速度が通常の細胞と比較して高い。そうしたクローンはオルニチンデカルボキシラーゼの誘発性も高く、軟寒天内で増殖する能力を持ち、ヌードマウスにおいて発癌性を示す。

C3H/10T1/2 細胞は、濃度 0.001、0.001 および 0.1μg/ml の結晶ニッケル亜硫化物により、同等の頻度で形質転換が起こる。1μg/ml よりも高い濃度においては、細胞溶解および細胞死による変質は観測されなかった。形質転換細胞により、長い微絨毛も観測された。ヌードマウスにおいて腫瘍を形成するという能力および足場非依存性の増殖へと帰属されるものではない(Saxholm et al., 1981)[作業委員会は、濃度 0.001μg/ml という低い結晶ニッケル亜硫化物の濃度による変質の誘発について疑問を掲げている。]。

結晶ニッケル亜硫化物により、サイトケラチンの損傷に関連するラットの肝上皮細胞 T51B の性質が変質した。ニッケル亜硫化物の浸出液(300μg/ml Ni を含む)から作成された溶液により、核近傍のサイトケラチンがばく露から 24 時間以内に凝集した。それは化合物を取り除いた後も持続し、娘細胞へと伝えられた。2.5μg/ml の結晶ニッケル亜硫化物(溶解生成物)へ

と長時間のばく露の後、そうした損傷は、分化マーカーおよび変形標識、密度依存性の損失、カルシウム不足の媒体中で成長する能力、および成長率の増加に付随する誘発に関連するものであった。変化を受けた細胞は、ヌードマウスの分化良性腫瘍を形成した(Swierenga et al., 1989)。

濃度 5 から 20μg/ml の結晶ニッケル亜硫化物は、シリアンハムスターBHK21 細胞の足場非依存性の増殖に対して変質を引き起こした(Hansen & Stern, 1983) [この分析に関しては、概論を参照]。

結晶ニッケル亜硫化物によって足場非依存性の増殖に対して変質されたヒト皮膚線維芽細胞は、通常の細胞よりもはるかに高いコロニー形成率を示した。表現型は 8 代継代に渡り安定であった(Biedermann & Landolph, 1987)

結晶硫化ニッケル(アモルファス状ではない)は、1 から 20μg/ml の用量にて、マウス胚線維芽細胞において、ポリ I:C の刺激による α/β ウィルス抑制因子の生成を阻害した(Sonnenfeld et al., 1983)。

異質染色質の異常が、結晶ニッケル亜硫化物による、マウスの横紋筋肉腫の細胞の初期継代の培養にて観測された(Christie et al., 1988)。

(iv)ニッケル塩(塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケルおよび酢酸ニッケル)

最大作用の 0.04mM の酢酸ニッケルにより、大腸菌 WP2s 内の λ プロファージが誘発された(Rossmann et al., 1984)。300μg/ml の硫酸ニッケルでは T4 ファージにて前進突然変異は現れなかった(Corbett et al., 1970)。

1 から 10mM の塩化ニッケルにより、ポリ C 鋳型を用いて DNA ポリメラーゼの正確性が減少した(Sirover & Loeb, 1976, 1977)。酢酸ニッケルはマウス乳癌細胞 Fm3A 細胞での DNA 合成を阻害した(Nishimura & Umeda, 1979)。

200 から 1000μM の塩化ニッケルにより、大腸菌 WP2(野生型)、修復欠損誘導体 WP67(*uvrA*⁻, *polA*⁻)および CM871(*uvrA*⁻、*recA*⁻、*lexA*⁻)を用いる種々の killing assay において、遺伝毒性反応が得られた(Tweats et al., 1981)。De Flora et al.(1984)は、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケルに関して、液体マイクロメソッドで同じ種を用いたところ、外因性代謝システムの有無に関わらず、陰性の結果が得られたことを報告している。

塩化ニッケルは濃度 5 から 500mM では、枯草菌 H17rec⁺(arg⁻、trp⁻)、M45 rec⁻(arg⁻、trp⁻)では特異的毒性は示さなかった(Nishioka, 1975; Kanematsu et al., 1980)。濃度 0.1 から 100mM の塩化ニッケルでは、ネズミチフス菌 LT2 および TA100 において変異原性を示めさなかった(Tso & Fung, 1981)。また、塩化ニッケル、酢酸ニッケル、硝酸ニッケルでは、ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA97、TA98 および TA100 において変異原性は引き起こされなかった(De Flora et al., 1984)。さらに、塩化ニッケル、硝酸ニッケルでは、トリメチルホスフェートがオルトフォスフェートに置換され、ニッケルが溶剤中で可溶となるようにした場合、ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA98 および TA100 において変異原性は観測されなかった(Arlauskas et al., 1985)。たとえニッケルの実質的な量が細菌内に浸入する程度であると実証された場合でも、濃度 0.5 から 2mM の範囲では、*ネズミチフス菌* TA1535、TA1538、TA1975 および TA1978 では変異原性反応は観測されなかった。しかし、Pikalek および Necasek(1983)は濃度 0.5 から 10μg/ml の塩化ニッケルにおいて、ホ

モセリンに依存するコリネバクテリア sp887にて変異原作用を示すことが彷徨試験により実証された。Dubins および La Belle(1986)はアルカリ化剤の存在下でチフスネズミ菌 TA100、および大腸菌 WP2 および WP2uvrA の中で、塩化ニッケルの共-突然変異生成を実証した。また、Ogawa et al.(1987)は 9-アミノアクリジンの存在下で共-突然変異生成を実証した。100 μM までの酢酸ニッケルには、紫外光照射のもとでの大腸菌での共-突然変異生成（comutagenesis）は観測されなかった(Rossman & Molina, 1986)。可溶のニッケル塩は、濃度 50mg/kg にて、NMRI マウスのネズミチフス菌 G46、およびマウスの*セラチア・マルセッセンス A21* を用いた宿主経由試験にて、陰性であると示された(Buselmaier et al., 1972)。濃度 3 および 10mM の塩化ニッケルは 24 時間で、出芽酵母にて遺伝子変換を引き起こした(Fukunaga et al., 1982)。また、同様に 13 出芽酵母の半数体でも、かすかな突然変異を引き起こした(Egilsson et al., 1979)。

濃度 0.21mM(Rasmuson, 1985)、4.2mM(Vogel, 1976)の塩化ニッケルおよび硝酸ニッケル 0.14mM(Rasmuson, 1985)を用いた、キイロショウジョウバエの目の色の試験(zeste 突然変異)では、陰性の結果が得られた。

濃度 200、300、400ppm の硫酸ニッケルを用いると、キイロショウジョウバエに伴性劣性致死突然変異が引き起こされた。また、性染色体の損失が、最大濃度で観測された。注入量は明記されていないが、LD_{50} は 400ppm であった(Rodriguez-Arnaiz & Ramos, 1986)。3.4 から 6.9mM の硝酸ニッケルでは、キイロショウジョウバエの伴性劣性致死突然変異は引き起こされなかった(Rasmuson, 1985)

濃度 1 から 10 μg/ml の塩化ニッケルを 2 時間ばく露したところ、チャイニーズハムスターの卵巣細胞にて、鎖切断の頻度が増加した(Robison & Costa, 1982)。また、10 から 100 μM で 16 時間および 48 時間のばく露を行うと、DNA の平均分子量の 7.2 から 5.7×10^7Da の減少も観測された(Robison et al., 1982)。0.5 から 5mM の塩化ニッケルでは、一本鎖切断と DNA とタンパク質の架橋が、同じ細胞系で観測された。架橋の程度は、異質染色質の DNA の複製が行われた細胞周期の後期 S 期にて最大となった(Patierno & Costa, 1985; Patierno et al., 1985)。

塩化ニッケルを濃度 0.05mM で 30 分間の投与を行っても、アルカリの巻き戻しによって評価されるようなヒトリンパ球の DNA の鎖切断は引き起こされなかった(McLean et al., 1982)[作業委員会はばく露期間は非常に短いものであり、用量も非常に低いものであると述べている]。250 μg/ml の硝酸ニッケルは、ヒト線維芽細胞にて DNA の単一鎖切断を引き起こさなかった(Ag 1522)(Fornance, 1982)。

濃度 0.1 から 1mM の塩化ニッケルにより、成長阻害能が大きく修復合成がほとんど起こらないチャイニーズハムスターの卵巣細胞および初代シリアンハムスターの胚細胞で、DNA の修復合成が引き起こされた(Robison et al., 1983,1984)。それは濃度 1.0 μg.ml で、初代ラットの胚細胞(Basrur & Gilman, 1967)および T51B ラットの肝上皮細胞において、DNA 合成を阻害する(Swierenga & McLean, 1985)。

ふたつのヒト細胞系、HeLa および 2 倍体胎児線維芽細胞へのばく露、およびチャイニーズハムスターの V79 細胞および L-A マウスの線維芽細胞をインビトロで塩化ニッケルへとばく露させると、増殖速度および分裂速度の用量依存的な減少が観測された。生存率への影響は

DNA、タンパク質の減少に付随するものであり、それより依存性は少ないが RNA 合成にも関係する。G1 の細胞および初期の S 期は最も反応性が高い(Skreb & Fischer, 1984)。塩化ニッケルはまた、チャイニーズハムスターの卵巣細胞内の S 期において細胞周期の進行も選択的に阻害した(Harnett et al., 1982)。濃度 40 から 120μM の塩化ニッケルを、1 日から数日にかけてばく露したところ、チャイニーズハムスターの卵巣細胞の S 期を延長させる結果となった(Costa et al., 1982)

濃度 0.4 から 0.8mM の塩化ニッケルを 20 時間ばく露したところ、0.8mM では非常に弱い突然変異反応しか得られなかったにもかかわらず、チャイニーズハムスターの V79 細胞で 8-アザグアニン耐性異変が引き起こされた(Miyaki et al., 1979)。濃度 0.5 から 2.0mM の塩化ニッケルは、チャイニーズハムスターV79 細胞において、6-チオグアニン耐性の変異の頻度を用量依存的に増加させた。2mM では、細胞の生存率は 50%であり、突然変異の割合はバックグラウンドの 8.6 倍であった(Hartwig & Beyersmann, 1989)。濃度 0.17 から 0.71mM の塩化ニッケルに 3 時間ばく露させると、L5178Y $tk^{+/-}$ マウスのリンパ腫細胞においてトリフルオロチミジン耐性異変が発生した。突然変異の頻度において用量依存的な 2 から 5 倍の増加が観測され、生存率は 5 から 33.5%であった(Amacher & Paillet, 1980)。

0.1mM の硫酸ニッケルにより、トランスフェクト細菌 gpt 遺伝子を含むチャイニーズハムスターV79 細胞(G12)において、6-チオグアニン耐性の変異の頻度がバックグラウンドの 2 倍に増加した。しかしながら、5μg/ml の硫酸ニッケルのばく露を受けた初代シリアンハムスターの胚細胞において、ウアバイン耐性に関する遺伝子突然変異は見られなかった(Rivedal & Sanner, 1980)。

P-85gag-mos ウィルスタンパクの合成に対する変異突然試験で分かったように、濃度 20 から 160μM の塩化ニッケルにより、MuSVts 110 に感染したラットの腎細胞(6m2 細胞系)内の v-mos 遺伝子の発現が観測された(Biggart & Murphy, 1988)。

濃度 0.01 から 0.05mM の塩化ニッケルにより、チャイニーズハムスター卵巣細胞の姉妹染色分体交換の発生率が上昇した(Sen et al., 1987)。、濃度 0.1mM の硫酸ニッケルを用いても頻度の上昇が観測された。

こうした頻度の上昇は、P33 8D1 のマクロファージ細胞系にて濃度 0.1mM の硫酸ニッケルで(Andersen, 1983)、チャイニーズハムスターの Don 細胞にて 0.13mM で(Ohno et al., 1981)、シリアンハムスターの胚細胞で 0.004 から 0.0019mM で(Larramendy et al., 1981)、チャイニーズハムスターの卵巣細胞で 0.75μg/ml(0.003mM)で(Deng&Ou, 1981)、およびヒトリンパ球にて 0.01mM にて(Andersen, 1983)観測された。用量依存的な姉妹染色分体交換の増加が、ヒト末梢リンパ球にて、濃度 0.01mM および 0.019mM (Larramendy et al., 1981)、および 0.0023 から 2.33mM(Wulf, 1980)、0.95 から 2.85μM(Deng & Ou, 1981) の硫酸ニッケルにて観測された。

塩化ニッケルは、Fm3A マウス乳癌細胞で染色体異常を引き起こした(Nishimura&Umeda, 1979; Umeda&Nishimura, 1979)。また、濃度 0.001 から 1mM で、チャイニーズハムスターの卵巣細胞(特に異質染色質の領域)においても、異常(ギャップ、切断、交換)を引き起こした(Sen&Costa, 1985, 1986b; Sen et al., 1981)。また、シリアンハムスターの胚細胞においても、0.019mM で異常が引き起こされた。こうした頻度の上昇は、同じく硫酸ニッケル六水和

物にばく露されたヒト末梢血リンパ球(0.019mM)、シリアンハムスターの胚細胞(0.019mM)(Larramendy et al., 1981)、および酢酸ニッケルのばく露を濃度 0.6mM で 48 時間(Umeda & Nishimura, 1979)、および濃度 1mM で 24 時間受けた(Nishimura & Umeda,1979) Fm3A マウス乳癌細胞においても報告されている。

濃度 1.0mM の硫酸ニッケルは、ヒトリンパ球の平均染色体長を減少させた。これは、致死レベル以下では強力な紡錘体阻害剤として働く作用があることを示唆している(Andersen, 1985)。

硫酸ニッケル六水和物および塩化ニッケルはシリアンハムスターの胚細胞にて、形質転換の濃度依存性の増加を引き起こした(Pienta et al., 1977; DiPaolo & Costo, 1979[2.5 から 10μg/ml]; Zhang & Barrett, 1988)。硫化ニッケルは濃度 5μg/ml においてシリアンハムスターの胚細胞を形質転換させ(Rivedal & Sanner, 1980; Rivedal et al., 1980; Rivedal & Sanner, 1981, 1983)、また、濃度 10 から 40μg/ml(38 から 154mM)にて、Molony マウス肉腫ウィルスに感染したラットの腎細胞の形質転換を高めた(Wilson & Khoobyarian, 1982)。

濃度 100 から 400μg/ml の酢酸ニッケルは、シリアンハムスターの BHK21 細胞を形質転換させた(Hansen & Stern, 1983) [この分析に関しては、概論を参照]。酢酸ニッケルおよび硫酸ニッケルは濃度 10μM にて、初代ヒト包皮線維芽細胞の足場依存性の増殖へと形質転換を起こした(Biedermann & Landolph, 1987)。

通常の培養ヒト気管支上皮細胞に対し、濃度 5 から 20μg/ml の硫酸ニッケルに対して連続的にばく露を行ったところ、コロニー形成能が 30 から 80%減少した。培養から 40 日が経過して後、加速的成長、扁平上皮への分化、クローン性増殖に対する上皮細胞増殖因子への必要性が減少することを示す 12 の細胞系が生成した。異数性が誘発され、マーカー染色体が観測された。しかしながら、こうした変質した培養のうち、足場非依存性のもの、および無胸腺ヌードマウスに対する投与で腫瘍が生成されたものは皆無であった(Lechner et al., 1984)。ヒトの胎児の腎臓皮質の外植片が、継続的に 5μg/ml の硫酸ニッケルに対してばく露された。70 から 100 日が経過して後、不死化細胞系が観測された。血清依存性の減少、コロニー形成能力、飽和密度および軟寒天中での生長能力の上昇も観測された。しかし、それらは発癌性ではなかった(Tveito et al., 1989)。

硫酸ニッケルは、NIH3T3 細胞にて、細胞間情報伝達を用量依存的に混乱させる作用を持つ。その程度は 0.5mM での基準レベル 98%から、5mM では、2%となる。こうした濃度による違いは、細胞の生存には影響を及ぼさない(Miki et al., 1987)[作業委員会は、細胞の生存を決定する手法に関しては記述されていないと述べている]。

LD_{50}の濃度 15 から 30%の硫化ニッケルを CBA マウスへとインビボで腹腔内投与すると、肝上皮細胞および腎臓での DNA 合成が抑制された(Amlacher & Rudolph, 1981)。筋肉内投与によって濃度 20mg/kg bw Ni の塩化ニッケルがラットへと投与され、腎臓内での DNA 合成が阻害された(Hui & Sunderman, 1980)

濃度 25mg/kg bw の塩化ニッケルおよび 56mg/kg bw の硝酸ニッケルを、腹腔内投与を行ったところ、多染性赤血球は、BALB/c マウスにおいて引き起こされなかった(Deknudt & Leonard, 1982)。

3 および 6mg/kg bw の硫酸ニッケルの腹腔内投与を行ったところ、骨髄細胞および雄のシロ

ネズミの精原細胞での染色体異常の頻度は増加しなかった。動物は、投与の7日から14日後に死亡した(Mathur et al., 1978)

塩化ニッケルを濃度 LD_{50} で 4-20%で腹腔内投与を受けたチャイニーズハムスターの骨髄細胞(Chorvatovicova,1983)、および塩化ニッケルを6、12、24mg/kg bw で同じく腹腔内投与を受けたスイスマウスの骨髄細胞(Mohanty, 1987)で染色体異常の頻度が増加した。

12.5から100mg/kg bw の塩化ニッケルおよび28-224mg/kg bw の硝酸ニッケルを BALB/c マウスに腹腔内投与を行ったところ、優性致死性突然変異は観測されなかった(Deknudt & Leonard, 1982)。

(v)他のニッケル化合物

ニッケル[II]およびニッケル[III]のテトラグリシンとの複合体および分子状酸素の存在下で、DNA-タンパク質の架橋が仔ウシ胸腺ヌクレオヒストンにて、インビトロで観測された。同じく同様の化合物によって、ヒストンのランダム重合がインビトロにおいて観測された(Kasprzak & Bare, 1989)。

Haworth et al.(1983)は、濃度 666μg/ml のニッケロセンのばく露の後、ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、および TA98 において、突然変異は観測されなかったことを報告している。

濃度0.2から1.6mM のニッケルシアン化カリウムを48時間投与したところ、Fm3A マウス乳癌細胞において染色体異常の頻度が増加していることが報告されている(Nishimura & Umeda, 1979; Umeda & Nishimura, 1979)。

フロー・サイトメトリー法で測定されたように、結晶ニッケル亜硫化物は濃度1から5μg/ml にて、S期の細胞進行を阻害する(Costa et al., 1982)。5から20μg/ml の結晶ニッケル亜硫化物は初代シリアンハムスターの胚細胞の変質を引き起こした(Costa et al., 1981a,b; Costa & Mallenhauer, 1980c)。

ニッケルカルボニルを濃度 20mg/kg bw Ni にてラットに対して静脈投与を行ったところ、腎臓および肝臓での DNA 合成が阻害された(Hui & Sunderman, 1980)。

アルカリ溶出分析で検出されたように、濃度10から40mg/kg bw の炭酸ニッケルを腹腔内投与して20時間後、DNA-タンパク質の架橋および一本鎖の切断がラットの腎臓核にて観測された(Ciccarelli et al., 1981)。3から20時間後、一本鎖の切断が肺および腎臓の核で検出され、DNA-タンパク質の架橋および DNA 鎖間架橋が腎臓核で観測された。肝臓および胸腺において、DNA の損傷は観測されなかった(Ciccarelli & Wetterhahn, 1982)[作業委員会は試験が行われた化合物はおそらくは塩基性の炭酸ニッケルであると述べている]

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

データなし。

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

(1) 吸入ばく露

・US DHHS NTP Technical Report 453 によると、97%以上の純度を持つ二硫化三ニッケル（平均径 2.4± 2.2 μm）各群 2.5 mg Ni/m³ まで4段階以上、1日6時間、週5日で、16日、

13 週、２年まで吸入ばく露した結果、F344/N ラット（雌雄）で気管支の腺腫やがんと副腎髄質の良性および悪性の褐色細胞腫の発生の増加が見られ、明らかな発がん性が確認された。

・一方、B6C3F1 マウスの場合、0.6 または 1.2 mg Ni/m³ のばく露で雌雄とも発がん性は見られなかった。非腫瘍性の変化として、雄ラットでは肺の炎症と過形成線維化が、鼻では嗅上皮の炎症と萎縮が観察された。この研究を基に、Haber ら(2000)は非がん毒性の非水溶性ニッケル化合物の RfC として 0.17μg Ni/ m³ を算出した。この研究では Benchmark Dose 法（ヒト等価濃度）を適用して得られた最も低い値（$BMCL_{10}$）が 0.0017mg Ni/ m³ であり、これを UF 10 で除している。[1)]

・米国国家毒性プログラム(NTP)は、2 年間に渡り、雌雄両方の F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスに対して硫酸ニッケル六水和物($NiSO_4 \cdot 6H_2O$)を吸入ばく露させた研究を行った。ラットは濃度 0、0.12、0.25、0.5mg/m³(それぞれ 0、0.03、0.06、0.11mg Ni/m³ に相当)の硫酸ニッケルに、マウスは 0、0.25、0.5、1.0mg/m³(それぞれ 0、0.06、0.11、0.22mg Ni/m³ に相当)の硫酸ニッケルに対してばく露を受けた。この濃度は最大耐用濃度を表す。濃度 0.06 および 0.11 mg Ni/m³ のばく露を受けたラットは慢性活動性の肺炎症、マクロファージの過形成、肺胞タンパク症、線維症、気管支リンパ節の過形成、嗅上皮の萎縮が観測された。類似の炎症性変化は、濃度 0.11 および 0.22 mg Ni/m³ のばく露を受けたマウスにおいても観測された。このように、炎症性変化を引き起こすのに十分な生涯ばく露を受けたが、硫酸ニッケルからは発癌性を示す根拠は得られなかった。[7)]

・緑色の酸化ニッケル(II)(粒径 0.6μm)を 12 ヶ月間、濃度 0.3 および 1.2mg/m³ で日に 7 時間、週に 5 日間、ばく露を受けたウィスター系ラットにおいては、顕著な病理組織学的な変化は得られなかった(Tanaka et al., 1988)。[11)]

<u>ヒトへの影響</u>

・職業的にニッケル酸化物や金属ニッケルの 0.04mg/m³ 以上の濃度にばく露している労働者は、呼吸器疾患で死亡する確立が高い。ニッケル精錬とニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の報告があるニッケル粉塵やヒュームにばく露する作業者には、後述する喘息のほか、肺繊維症がある。またニッケル合金を使っている溶接工の肺浮腫の症例もしばしばみられるが、これらの作業では通常、窒素酸化物、オゾン、フッ素等その他の呼吸器刺激物との混合ばく露であり、ニッケルのみの影響を確定するのは困難である。この他、水溶性ニッケルがヒトの尿細管機能に影響するという報告もある。[1)]

コ　許容濃度の設定

ACGIH　“Inhalable nickel particle mass as Ni”

(Elemental and Metal)	1.5mg/m³
(Soluble Ni compounds)	0.1 mg/m³
(Insoluble Ni compounds)	0.2 mg/m³
(Nickel subsulfide)	0.2 mg/m³

ACGIH “Nickel and inorganic compounds, including Nickel subsulfide”勧告要旨

TLV-TEA の勧告は、無機ニッケルへの職業的ばく露に対して出されている。これらの値は

Inhalable particulate として測定された Ni として示されている。

・Elemental and Metal に対する 1.5mg/m³ は、皮膚炎、塵肺の可能性を最小限にするためである。

・Soluble Ni compounds に対する 0.1 mg/m³ は、肺疾患の可能性と同時に、皮膚炎と発がん性の疑いのリスクを最小限にするためである。

・Insoluble Ni compounds に対する 0.2 mg/m³ は、鼻腔がんおよび肺がんの可能性を最小限にするためである。

・Nickel subsulfide の勧告値 0.2 mg/m³ は、鼻腔がんおよび肺がんの可能性を最小限にするためである。

産業衛生学会（ニッケル）　　1 mg/m³

(2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

ニッケル及びその化合物の生態毒性に関して CAS ベースで７物質についての情報があり、以下に GHS 分類に利用できる毒性値を物質および試験生物ごとにその最低値を示す。

CAS	分類群	種類	試験期間	影響		毒性値 (mg/L)	出典	発表年
1313-99-1	甲殻類	*Daphnia magna*	48 時間	遊泳阻害	EC_{50}	>100	IUCLID	2000
1313-99-1	魚類	*Danio rerio*	96 時間	致死	LC_{50}	>100L	IUCLID	2000
1313-99-1	藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	72 時間	生長阻害	ErC_{50}	>127	IUCLID	2000
7786-81-4	藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	72 時間	成長阻害	EC_{50}	0.75	CERI ハザードデータ	1997
7786-81-4	甲殻類	*Daphnia magna*	48 時間	遊泳阻害	EC_{50}	5.3	CERI 有害性評価書（暫定版）	2006
7786-81-4	魚類	*Cyprinus carpio*	96 時間		LC_{50}	6.16	CERI ハザードデータ	1997
13138-45-9	甲殻類	*Moina macrocopa*	48 時間		LC_{50}	0.46	CERI 有害性評価書（暫定版）	2006
13138-45-9	甲殻類	*Daphnia magna*	48 時間		LC_{50}	2.85	CERI 有害性評価書（暫定版）	2006
13138-45-9	魚類	*Morone saxatilis*	96 時間		LC_{50}	19	CERI 有害性評価書（暫定版）	2006
7718-54-9	藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	72 時間	生長阻害	ErC_{50}	0.66	IUCLID	2000
7718-54-9	甲殻類	*Ceriodaphia*	48 時間	致死	LC_{50}	0.013	ECETOC	2003
7718-54-9	甲殻類	ミシッドシュリンプ	96 時間	致死	LC_{50}	0.51	ECETOC	2003
7718-54-9	甲殻類	*Daphnia magna*	48 時間	遊泳阻害	EC_{50}	1.1	CERI 有害性評価書（暫定版）	2006
7718-54-9	魚類	*Pimephales promelas*	96 時間	致死	LC_{50}	3.1mg/L	ECETOC	2003

酸化ニッケル（II）　CAS　1313-99-11、　　塩化ニッケル（II）　CAS　7718-54-9

硫酸ニッケル（II）　CAS　7786-81-4、　　硝酸ニッケル（II）　CAS　13138-45-9

魚類，甲殻類および藻類への毒性は，*Pimephales promelas*（魚類）で硫酸ニッケルの

96hLC50=3.1mg/L、*Ceriodaphia dubia*(甲殻類)で硫酸ニッケルの48時間LC50=0.013mg/Lおよび*Pseudokirchneriella subcapitata*（藻類）の塩化ニッケルの72hErC50=0.66mg/Lがある。

慢性毒性区分は、慢性毒性試験結果が得られず、急性毒性と急速分解性なしとの判断より区分1に該当する。

イ 環境運命

環境残留性：生分解性＝金属の無機物質であるため，急速分解性はなしと判断される

生物濃縮性：BCF ＜31（硫酸ニッケル，使用生物：コイ，6週間)、

logPowは低いものの、金属であるため，低濃縮性の根拠とならない.

5. 物理的化学的危険性 2)、14)

	ニッケル金属	硫酸ニッケル	炭酸ニッケル	硝酸ニッケル	塩化ニッケル
火災危険性	粉塵は引火性である。火災時に有毒なフュームが発生することがある。	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	不燃性。火災時に有毒なガスを放出することがある。	不燃性
爆発危険性	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。				
物理的危険性	粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。				
化学的危険性	粉末状の場合、チタン粉末、過塩素酸カリウム、硝酸アンモニウムなどの酸化剤と激しく反応して、火災や爆発の危険をもたらす。非酸化性の酸と徐々に反応し、酸化性の酸と急速に反応する。ニッケルが関わる火災により、ニッケルカルボニルなどの有毒なガスや蒸気が発生することがある。	加熱すると848℃で分解して、有毒なフューム(三酸化イオウ、一酸化ニッケル)を生じる。水溶液は弱酸である。	加熱や酸との接触により分解し、二酸化炭素を生じる。アニリン、硫化水素、引火性溶剤、ヒドラジン、金属粉末(とくに亜鉛、アルミニウム、マグネシウム)と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。	木材や紙との接触で発火することがある。	

付記事項

本物質について、EUが提出したリスク評価結果を、2007年4月にSIAMにおいて評価することになっているが、本有害性評価書はそれ以前にまとめられており、SIAMでの評価結果を反映していない。

この有害性評価書は参照文献（主として二次評価書）に記載された情報をそのままままとめたものであ

り、全ての情報について原典に遡り検証したものではない。

引用文献

1) 「アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀、ニッケル化合物に係る健康リスク評価について　ー　ニッケル化合物に係る健康リスク評価について」　中央環境審議会大気環境部会健康リスク総合専門委員会（2003）
2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　〔ニッケル：ICSC 番号 0062（2001)、硫酸ニッケル（II）：ICSC 番号 0063（2001)、酸化ニッケル（II）：ICSC 番号 0926（2000)、炭酸ニッケル：ICSC 番号 0927（2000)〕
3) 化学工業日報社「14906 の化学商品」(2006)
4) Integrated Risk Information System (IRIS) , "Nickel, soluble salts" (CASRN Various) (1987) 、"Nickel carbonyl" (CASRN 13463-39-3) (2002)、"Nickel subsulfide" (CASRN 12035-72-2) (2002)　US EPA　4-1) Smith et al, Environ Res, 61, 200-211 (1993)
5) Environmental Health Criteria　(EHC 108) "Nickel"　(1991)　.
6) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2005)　ACGIH
7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices　"Nickel and Inorganic compounds, including Nickel subsulfide" (2001)
8) 許容濃度の勧告　日本産業衛生学雑誌　47 巻（2005)、日本産業衛生学会
9) 許容濃度提案理由書　日本産業衛生学雑誌　14 巻（1967)、日本産業衛生学会
10) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
11) IARC Monograph Vol.49 (1997), IARC
12) 化学物質毒性試験報告 Vol.13(2006) p-357-389、化学物質点検推進連絡協議会
13) MAK value documentation Vol. 22
14) Hazardous Chemical Data Book, G.Weiss, 2-nd Ed.

添付

ニッケルおよびその化合物有害性総合評価表

有害性総合評価表

物質名：No.42_砒素及びその化合物

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：ＬＣ$_{50}$＝500 mg/m^3（2.4 分後・マウス・アルシン）、3900 mg/m^3（時間不明・ジメチルアルシン酸・雌ラット）、250 ppm（30 分・アルシン・ヒト・区分１）、390 mg/ m^3（10 分・アルシン・ラット・区分１）、650 mg/ m^3（10 分・アルシン・ウサギ・区分１）、250 mg/ m^3（10 分・アルシン・マウス・区分１）、350 mg/ m^3（10 分・アルシン・イヌ・区分１） 試験内容： 経口毒性：ＬＤ$_{50}$＝15.1 mg/kg（三酸化砒素・ラット・区分 2）、39.4 mg/kg（三酸化砒素・マウス・区分２）、約 2800 mg/kg（メタンアルソン酸ジナトリウム塩・ラット・区分５）、約 700 mg/kg（メタンアルソン酸モノナトリウム塩・ラット・区分４）、＞1000mg/kg（アルサニル酸・ラット）、55 mg/kg（五酸化砒素 As(ｖ)・マウス・区分３）、8 mg/kg（五酸化砒素 As(ｖ)・ラット・区分２）、48mg/kg（砒酸 As(ｖ)・ラット・区分２）、41 mg/kg（亜砒酸ナトリウム As(Ⅲ)・ラット・区分２）、14 mg/kg（亜砒酸カリウム As(Ⅲ)・ラット・区分２）、20 mg/kg（砒酸カルシウム As(ｖ)・ラット・区分２）、961 mg/kg（モノメチルアルソン酸・ラット・区分４）、100 mg/kg（砒酸鉛・ラット・区分３）、22 mg/kg（アセト亜砒酸銅・ラット・区分２）、 試験内容： 経皮毒性：ＬＤ$_{50}$＝150 mg/kg（亜砒酸カリウム As(Ⅲ)・ラット・区分２）、2400 mg/kg（砒酸カルシウム As(ｖ)・ラット・区分５） 試験内容： GHS 区分、（可能であれば）：
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり　　GHS 区分：１ 根拠：三塩化砒素に関しては、ヒトにおける高濃度のばく露で潰瘍形成など皮膚腐食性を示唆する記録があるものの、他の物質に関する情報は乏しい。
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり　　GHS 区分：１ 根拠：皮膚腐食性／刺激性に関する情報と重複している。空気中の刺激性を有する砒素化合物では粘膜、特に鼻中隔において穿孔を生じる場合があり、眼に対しても重篤な損傷性があると考えるべきである。この他の物質に関する情報は乏しい。
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	呼吸器感作性：報告なし　GHS 区分：分類できない 皮膚感作性：報告なし　　GHS 区分：分類できない 根拠：実験動物では感作性を示唆する報告はなく、ヒトに関する報告も確かなものは見当たらない。 亜砒酸ナトリウムや砒酸ナトリウムはモルモットを用いた maximization 試験で陰性であった（アレルギー反応を示さなかった）。 実験動物におけるアルシンの皮膚や呼吸器に対する感作性に関しては、データがない。

オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：可能性を否定できない　GHS 区分：2 根拠：砒素は染色体異常、小核、異数性、核内倍化および遺伝子増幅を誘発する。砒素は点変異を誘発する能力を持つとしてもわずかである。メチル化された三価の砒素分子はin vitroで細胞のDNA損傷を誘発する強力な形態であり、in vitroでDNA損傷（活性酸素種により媒介される反応）を起こす唯一の砒素の形態である。砒素化合物へのばく露のためDNAに起こる損傷はすべて間接的に(活性酸素を介して)発生する。 亜砒酸ナトリウム(Sodium arsenite)と亜砒酸カリウム(Potassium arsenite)は、マウス小核試験で陽性の報告がある。
カ 発がん性	発がん性：あり　GHS 区分：砒素および砒素化合物１A 根拠：IARC：１，ACGIH：A1, 産業衛生学会　第１群 閾値の有無：閾値無し 根拠：ヒトにおいて砒素は染色体突然変異を示し、点突然変異誘発性は限られていると思われる。砒素にばく露されたヒトの末梢リンパ球や尿路上皮細胞に小核、染色体異常、異数性の増加が認められた。In vitro において砒素は細菌に点突然変異を起こさなかった。哺乳動物細胞において砒素は様々なタイプの染色体突然変異、異数性を示した。砒素は紫外線など多くの遺伝毒性物質と相乗的な共同変異物質として作用した。 発がん性： ヒト： ヒトで発がん性を有する十分な証拠がある。砒素によりヒトで皮膚上皮内がんであるBowen病、有棘細胞がん、基底細胞がんが多発することは多くの疫学研究で明らかにされている。肺がんは経気道ばく露した労働者集団で多発しており証拠が十分あるとされている。その他、肝血管肉腫、腎・尿路・膀胱がん、髄膜腫など、多くの臓器発がんの事例、皮膚がんを中心とした重複がんの事例が多く報告され、標的が多臓器に亘っている。 動物： 無機砒素の実験動物における発がん性に関する証拠は限られている。 ジメチルアルシン酸の発がん性については十分な証拠がある。亜砒酸ナトリウム、砒酸カルシウム、亜砒酸の実験動物における発がん性の証拠は限られている。 仮に閾値があると仮定した場合： 実験動物による吸入実験の結果がなく、情報が限られている。 閾値がない場合 $UR=1.5\times10^{-3}(\mu g/m^3)^{-1}$、$RL(10^{-4})=6.6\times10^{-2}\mu g/m^3$ 根拠：米国とスウェーデンのヒトへの暴露のデータから直線性を仮定して算出。[18] なお、上記ユニットリスクは、呼吸量を 20m³/日、生涯ばく露を前提としていると考えられ、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、就業年数 45 年、生涯 75 年）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 $RL(10^{-4})=3.3\times10^{-1}\mu g/m^3$

	RL(10^{-3})= 3.3μg/m³ 計算式 労働補正(10^{-4}) ＝ RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75) ＝ 6.6×10^{-2}μg/m /0.2 = 3.3×10^{-1}μg/m³ 労働補正(10^{-3}) ＝ RL(10^{-4})×10 = 3.3μg/m³ 参考：EPA ではユニットリスク 4.3×10^{-3}(μg/m³)$^{-1}$ を採用しており、これによれば労働補正(10^{-4})=1.2×10^{-1}μg/m³ となる。また、日本産業衛生学会は労働補正(10^{-4})=0.3μg/m³ を提案している。
キ 生殖毒性	生殖毒性：あり　　GHS 区分：1B 試験で得られた（LOAEL）=0.025 mg/kg/day 根拠：0.4 ppm の砒酸ナトリウムを含む飲水 10 ml/day（0.025 mg/kg/day）を 28 日間与えた雌ラットで卵巣、子宮及び膣重量の低下、血漿中ＬＨ及びエストロゲン・レベルの低下が観察された。(Chattopadhyay S. et al, Effect of sodium arsenite on plasma levels of gonadotropins and ovarian steroidogenesis in mature albino rats: Duration-dependent response. J Toxicol Sci, 24, 425-431, 1999) 不確実性係数　ＵＦ ＝100 根拠：種差、LOAEL 評価レベル ＝0.025 mg/kg/day×60 kg/10m³/day×1/100=1.5×10^{-3} mg/m³
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS 区分：１，呼吸器、消化器、造血系 試験で得られた（LOAEL）=3～10 ppm 根拠：ヒトにおけるアルシン数時間ばく露による中毒症状の発現濃度 不確実性係数　ＵＦ ＝10 根拠：ヒトにおける LOAEL 評価レベル ＝0.3 ～1.0ppm
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS 区分：1（血管、血液、肺） 砒素を含む水を飲料水として長期に摂取する地域で、手掌足底の角化、末梢血管の障害による烏足病が特徴的である。その他、貧血、呼吸器に対する影響がみられる。 <ガリウム砒素> 試験で得られた LOAEL=0.01 mg/m³ 根拠：ラットにガリウム砒素の 0, 0.01, 0.1, 1.0 mg/m³ を 6 時間／日、5 日／週 で 105 週間ばく露した NTP 試験で、0.01 mg/m³ 以上で肺胞上皮過形成、慢性活動性炎症、蛋白症、肺胞の化生がみられた。 不確実性係数　ＵＦ ＝100 根拠：ガリウム砒素のラット 2 年間吸入試験を評価レベルの根拠データとする。すなわち、UF として、種差（10)、LOAEL→ NOAEL への変換（10)、期間（1）の積を用いると共に (6 時間/8 時間×5 日間/5 日間) を乗じて労働ばく露補正を行う。

評価レベル ＝1.0 ×10^{-2}mg/m³ × (6/8×5 /5) ／100 ＝ 7.5 ×10^{-2}mg/m³ (GaAs として)

<アルシン>
試験で得られた LOAEL=0.025ppm (0.08 mg/m³)
根拠：マウスにアルシン 0, 0.025, 0.5, 2.5 ppm を 12 週間 (6 時間／日、5 日／週) 吸入させた実験で、0.025ppm 以上に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット低下、脾臓重量増加 (溶血による髄外造血亢進) がみられた。

不確実性係数 ＵＦ ＝1000
根拠:アルシンをマウスに 12 週間吸入させた実験を評価レベルの根拠データとする。すなわち、UF として、種差 (10)、LOAEL→ NOAEL への変換 (10)、期間 (10) の積を用いると共に (6 時間/8 時間×5 日間/5 日間) を乗じて労働ばく露補正を行う。

評価レベル ＝0.08 mg/m³× (6/8×5 /5) ／1000 ＝ 6 ×10^{-5}mg/m³ (AsH_3 として)

コ 許容濃度の設定

許容濃度等
ACGIH TLV-TWA(2005)
"Arsenic and its Inorganic compounds" TLV-TWA 0.01 mg/m³ as As
"Arsine" TLV-TWA 0.05 ppm (0.16 mg/m³)
"Gallium Arsenide" (Respirable particulate mass)
TLV-TWA 0.3 μg/m³ (0.0003 mg/m³)

ACGIH 勧告要旨
- Arsenic and its inorganic compounds の勧告値 0.01 mg/m³ as As は、皮膚、肝臓、末梢血管、上気道および肺に対するがんを含む有害作用の可能性を最小限にするために設定された。
- Arsine の勧告値 0.05 ppm (0.16 mg/m³)は、貧血症、溶血性、赤血球の溶解および腎臓障害の可能性を最小限にするために設定された。
- Gallium Arsenide に対するヒトでの数量的データおよび動物の 0.01mg/m³ レベルでの NOAEL データが不足しているが、試験動物での肺に対する影響の重大性の観点から、ガリウム砒素の職業的ばく露による肺の炎症を防ぐために、勧告値 0.3 μg/m³ (0.0003mg GaAs/m³) (as respirable particulate mass)が設定された。

産業衛生学会 砒素および砒素化合物 (As として)
(生涯リスクレベル) 10^{-3} 3 μg/m³
(〃 〃) 10^{-4} 0.3 μg/m³

水環境有害性

分類		毒性値	毒性区分
急性毒性	魚類	LC_{50} ＝ 26 mg/L	急性 3
	甲殻類	EC_{50} ＝ 1.7 mg/L	急性 2
	藻類	ErC_{50} ＝ 0.69 mg/L	急性 1
	その他	EC_{50} ＝	
慢性	魚類	NOEC ＝	
	甲殻類	NOEC ＝ 0.63 mg/L	

	その他	NOEC ＝	

環境残留性：金属の無機物質であるため、急速分解性はなしとみなす。
生物濃縮性：金属化合物であるため，オクタノール水分配係数は生物濃縮性推定の根拠とならない。魚類を用いた生体濃縮性試験データは入手できない。

GHS 区分：急性区分：１、慢性区分：１
根拠：
魚類では *Pimephales promelas* への砒酸の 96hLC50 = 26mg/L，甲殻類のミシッドシュリンプで砒酸水素二ナトリウム 96 時間 LC_{50} = 1.7mg/L および藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する砒酸三ナトリウムの 72hEC_{50} = 0.69mg/L が各生物群の最低値として得られている。この毒性値はそれぞれ、急性毒性区分３（魚類）、区分２（甲殻類），及び区分１（藻類）に該当し、全体としては急性毒性区分１に分類される。
慢性毒性区分は、急性毒性区分と急速分解性の判断結果より区分１に該当する。なお、甲殻類ミシッドシュリンプの慢性毒性値 36dNOEC（生存率／繁殖）＝ 0.63mg/L はあるがこの分類の変更を要しない。

健康影響評価ＴＦ結論

1. 選択した有害性：発がん性
発がん性：あり　GHS 区分：砒素および砒素化合物１Ａ
根拠：IARC：１，ACCIH：A1，産業衛生学会　第１群

閾値の有無：閾値無し
根拠：砒素の遺伝毒性は主として３価の砒素による。ヒトにおいて砒素は染色体突然変異を示し、点突然変異誘発性は限られていると思われる。砒素にばく露されたヒトの抹消リンパ球や尿路上皮細胞に小核、染色体異常、異数性の増加が認められた。In vitro において砒素は細菌に点突然変異を起こさなかった。哺乳動物細胞において砒素は様々なタイプの染色体突然変異、異数性を示した。砒素は紫外線など多くの遺伝毒性物質と相乗的な共同変異物質として作用した。

閾値がない場合
ＵＲ=$1.5\times10^{-3}(\mu g/m^3)^{-1}$、RL($10^{-4}$)=$6.6\times10^{-2}\mu g/m^3$
根拠：米国とスウェーデンのヒトへのばく露のデータから直線性を仮定して算出[18]。

なお、上記ユニットリスクは、呼吸量を 20m³/日、生涯ばく露を前提としていると考えられ、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、就業年数 45 年、生涯 75 年）に基づいて換算すれば以下となる。
労働補正 RL(10^{-4})＝ $3.3\times10^{-1}\mu g/m^3$
RL(10^{-3})＝ $3.3\mu g/m^3$
計算式
労働補正(10^{-4}) ＝ RL(10^{-4})/(10/20×240/365×45/75)
＝ $6.6\times10^{-2}\mu g/m$ /0.2 = $3.3\times10^{-1}\mu g/m^3$
労働補正(10^{-3}) ＝ RL(10^{-4})×10 = $3.3\mu g/m^3$

2 許容濃度を用いる場合
ACGIH TLV-TWA(2005)

	"Arsenic and its Inorganic compounds" TLV-TWA 0.01 mg/m³ as As "Arsine" TLV-TWA 0.05 ppm (0.16 mg/m³) "Gallium Arsenide" (Respirable particulate mass) TLV-TWA 0.3 μg/m³ (3×10⁻⁴ mg/m³) ACGIH 勧告要旨 ・Arsenic and its inorganic compounds の勧告値 0.01 mg/m³ as As は、皮膚、肝臓、末梢血管、上気道および肺に対するがんを含む有害作用の可能性を最小限にするために設定された。 ・Arsine の勧告値 0.05 ppm (0.16 mg/m³)は、貧血症、溶血性、赤血球の溶解および腎臓障害の可能性を最小限にするために設定された。 ・Gallium Arsenide に対するヒトでの数量的データおよび動物の 0.01mg/m³ レベルでの NOAEL データが不足しているが、試験動物での肺に対する影響の重大性の観点から、ガリウム砒素の職業的ばく露による肺の炎症を防ぐために、勧告値 0.3 μg/m³ (0.3 μg GaAs/m³) (as respirable particulate mass)が設定された。 産業衛生学会 砒素および砒素化合物（As として） (生涯リスクレベル) 10^{-3} 3 μg/m³ (〃 〃) 10^{-4} 0.3 μg/m³

有害性評価書

物質名：No.42_砒素およびその化合物

1. 化学物質の同定情報

名　称：砒素及びその化合物（この評価書では、特定化学物質障害予防規則で規制される三酸化砒素を除いて評価した。）

化学式：複数物質であるため特定できない。

分子量：同上

CAS 番号：同上

労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物）第 458 号

2. 物理的化学的性状 [1)]

	砒素	砒酸（80％水溶液）	亜砒酸（三酸化二砒素）	アルシン
CAS 番号	7440-38-2	7778-39-4	1327-53-3	7784-42-1
分子量	74.9	141.94	197.8	77.9
外観	無臭、脆く、灰色、金属様外観の結晶	無色の粘稠な吸湿性液体	白色又は透明な塊状物、結晶性粉末	臭気のある、無色の圧縮液化ガス
比重　(水＝1)	5.7(密度)		3.7～4.2	
沸点　℃	613(昇華)	120℃	457～465	－62
蒸気圧　kPa(20℃)				1043
蒸気密度（空気＝1）				2.7
融点　℃			275～313	－116
凝固点　℃				
引火点　℃				引火性ガス
爆発限界　下限 (容量%)　上限				4.5 78
水への溶解性 (20℃)	溶けない	非常によく溶ける	1.2～3.7g/100ml	20ml/100ml

3. 生産･輸入量、使用量、用途 [2)]

砒素

生産量：40 トン/2005 年（推定）

用途：半導体（高純度）、合金添加元素（低純度）

製造業者：古河電子

砒酸

生産量：50 トン/2005 年

用途：木材防腐剤、砒酸塩、砒酸石灰/砒酸鉛原料、医薬品原料、染料原料

製造業者：十条合成化学研究所、松垣薬品工業

亜砒酸

用途：触媒、農薬（砒酸鉛、砒酸石灰）、ガラスの脱色用、脱硫剤、殺鼠剤、顔料、染料原料、媒染剤、魚網/皮革防腐剤、医薬品原料、金属砒素/砒素化合物原料、散弾鉛硬化剤

製造業者：住友金属鉱山

アルシン

用途：拡散、エピタキシャルガス、イオン注入、化合物半導体用ガス(発光ダイオード)

製造業者：住友電工、岩谷産業、太陽日酸、日本化学工業、ジャパン・エア・ガシス、高千穂化学工業、輸入：住友電工

4. 有害性データ

（1）健康影響

ア 急性毒性（致死性）

・他の金属の毒と同様に、砒素化合物の毒性（特に急性の毒性）は、水に対する溶解性に関連している。三価の亜砒酸塩は、一般的に五価の砒酸塩よりも急性の毒性が高いと考えられている。ほとんどの砒酸塩および亜砒酸塩は急性の毒物であるが、硫化物はおそらくは急性という点では毒性は低いと考えられる。しかし、長期のばく露を考慮すると、その危険性は他と同等である。単体の砒素は、まれな物質である黄色砒素（yellow arsenic）をのぞけば、急性の毒性は酸化物よりも低い。黄色砒素は毒性が高く、黄リンと同様の性特性を持つ。有機砒素化合物に関しては、急性毒性も慢性毒性もよく判っていない。 [5)]

・砒素化合物に対する毒性および LD_{50} の値は、化学形態や酸化状態により、かなりばらつきのあるものであった。三価の化合物の毒性は、五価の化合物のものに比べて非常に高い。ラットおよびマウスにおける経口 LD_{50} は、(五価の) 砒酸塩 (arsenate As[V]) では、おおよそ 100mg/kg、(三価の) 亜砒酸塩 (arsenite As[Ⅲ]) ではおおよそ 10mg/kg であった (Schroeder&Balassa, 1966)。ラットにおける腹腔内投与後 48 時間の砒酸塩（arsenate）の LD_{75} は 14 から 18mg/kg bw であった（Franke&Moxon,1936)。マウスにおける亜砒酸ナトリウム（sodium arsenite As[Ⅲ]）の腹腔内投与による LD_{50} はおおよそ 5mg/kg bw であった（Levvy, 1947)。ラットにおいて、23.6mg/kg bw および 15.1mg/kg bw という急性経口投与による LD_{50} 値が、未精製の三酸化砒素および精製された三酸化砒素について、それぞれ測定された。対応するマウスでの値は 42.9 mg/kg bw および 39.4mg/kg bw であった（Harrisson et al., 1958)。[12)]

・ラットのメタンアルソン酸ジナトリウム塩の経口投与では、急性の LD_{50} はおおよそ 2800mg/kg bw であり、メタンアルソン酸モノナトリウム塩ではおおよそ 700mg/kg bw であった（Berg, 1979)。メタンアルソン酸ジナトリウム塩に対する腹腔内投与の LD_{50} は雄および雌のマウスに対してそれぞれ 600 mg/kg bw および 681mg/kg bw であり、雄および雌のラットに関してはそれぞれ 600 mg/kg bw および 561mg/kg bw であった。ジメチルアルシン酸に対する腹腔内投与の LD_{50} は、雄および雌のマウスに対して、それぞれ 520 mg/kg bw と 600mg/kg であり、ラットに対しては雄、雌で、それぞれ 720 mg/kg bw、520mg/kg bw であった。雌のラットに対するジメチルアルシン酸の吸入ばく露に対する LC_{50} は 3,900mg/m^3 であった（Stevens et al., 1979)。[12)]

・ラットにおいて、アルサニル酸の経口での LD_{50} は生後 1-3 日のラットでは 216mg/kg bw、そ

して成体のラットでは1,000mg/kg bw以上であった。[12]

・五酸化砒素 As(V)では、マウスの経口投与で LD_{50} は55mg/kg、ラットの経口投与でLD50は8mg/kgである。[9]

・砒酸 As(V)では、ラットの経口投与でLD50は48mg/kg、イヌの経口投与でLDLoは10mg/kg、ウサギの経口投与でLDLoは5mg/kgである。[9]

亜砒酸ナトリウム As(Ⅲ)では、ラットの経口投与で LD_{50} は41mg/kg、ウサギのLDLoは12mg/kgである。[9]

・亜砒酸カリウム As(Ⅲ)では、ラットの経口投与で LD_{50} は14mg/kg、イヌの経口投与でLDLoは3mg/kgである。[9]

・砒酸ナトリウム As(V)では、ウサギの経口投与でLDLoは51mg/kgである。[9]

・砒酸カルシウム As(V)では、ラットの経口投与で LD_{50} は20mg/kg、マウスの経口投与で LD_{50} は794mg/kg、イヌの経口投与で LD_{50} は38mg/kg、ウサギの経口投与でLDLoは50mg/kgである。[9]

・モノメチルアルソン酸MMAAでは、ラットの経口投与で LD_{50} は961mg/kgである。[9]

砒酸鉛では、ラットの経口投与で LD_{50} は100mg/kg、ウサギの経口投与でLDLoは75mg/kgである。[9]

・エメラルドグリーン（アセト亜砒酸銅：$Cu(CH_3CO_2)_3 \cdot 3CuO(AsO_2)_2$）では、ラットの経口投与で LD_{50} は22mg/kgである。[9]

・亜砒酸カリウム As(Ⅲ)では、ラットの経皮投与で LD_{50} は150mg/kgである。[9]

・砒酸カルシウム As(V)ではラットの経皮投与で LD_{50} は2,400mg/kgである。[9]

<u>アルシン</u>

・10分間ばく露における LC_{50} は、ラット390mg/m3、ウサギ650mg/m3、マウス250mg/m3、イヌ350mg/m3、サルの10分間ばく露のLCLoは600mg/m3、ヒトでは250ppm30分ばく露で致死的であり、3～10ppm数時間ばく露で中毒症状を来す。[9]

・マウスのアルシンに対する吸入ばく露の LC_{50} の値は、0.67mg/kgもしくは0.5mg/l（2.4分後）であると推測された（Levvy, 1947）。250ppm（75mg/m³）に対して30分間のばく露を行うと、致死量に達すると考えられる（Luckey&Venugopal, 1977）。マウスにおいて腹腔内投与による LD_{50} の値はおおよそ2.5mg/kg bwであった（Levvy, 1946））。[12]

<u>ヒトへの影響</u>

1)吸入

・急性の中毒を引き起こした時のばく露濃度データは少ないが、HendersonおよびHaggarは、ヒトにおけるアルシンの致死量は250ppmで30分であり、3ppm－10ppmの数時間ばく露で中毒症状が現れると報告している。Morse および Setterlind は、死亡例では事故後の測定で70ppm－300ppm であったと報告している。[6]・高濃度の亜砒酸を吸入した場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することもある。[9]

2) 経口

・人体において、三酸化砒素の致死量は 70 から 180mg の範囲であると報告されている。人体が経口で大量に無機の砒素を摂取したときに観測される兆候としては、嘔吐および下痢（多くは血液が含まれる）を含む重度の胃腸障害が挙げられる。筋肉の痙攣、顔面浮腫、および心臓の異常もしばしば観測される。ショックはおそらくは脱水の結果として急速に生じる。賦形剤や、粉末の溶解性および粒子サイズにより、そうした兆候は数分以内に起こる場合もあれば数時間と遅れる場合もある（Vallee et al., 1960）[12]

・亜砒酸ナトリウム As(Ⅲ)の小児の経口最小中毒量は 1mg/kg である。小児の経口最小致死量は 2mg/kg である。[9]

・亜砒酸カルシウム As(Ⅲ) のヒト経口最小致死量は 5mg/kg である。[9]

・亜砒酸カリウム As(Ⅲ) のヒト経口最小致死量は 74mg/kg である。[9]

・砒酸鉛のヒトでの最小致死量は経路不明で 1,050mg/kg である。[9]

・シェーレグリーン（アセト亜砒酸銅）では、ヒト経口致死量は約 0.4g である。[9]

イ　皮膚腐食性／刺激性

実験動物におけるアルシンの皮膚や眼に対する刺激性に関しては、データがない。[16]

ヒトへの影響

25℃における蒸気圧が気中濃度 140,000mg/m³ に十分達するような場合に、三塩化砒素へのばく露によって、接触による炎症や潰瘍形成が生じ得る。また、皮膚から吸収される可能性もあり、その場合には致命的な結果をもたらし得る（Delepine, 1923; US Department of Health, Education, & Welfare, 1975）。[12]

空気中の、三酸化砒素など刺激性を有する砒素化合物へのばく露は、呼吸器系の粘膜やばく露された皮膚を急性的に損傷しうる。この作用は結膜炎や皮膚炎だけでなく、鼻粘膜や咽頭、気管支、外耳道についても重度の炎症を生じさせうる (Holmqvist, 1951; Pinto & McGill, 1953)。鼻中隔穿孔が 2 週間以内に生じる可能性がある。[15]

ウ　眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

実験動物におけるアルシンの皮膚や眼に対する刺激性に関しては、データがない。[16]

ヒトへの影響

空気中の、三酸化砒素など刺激性を有する砒素化合物へのばく露は、呼吸器系の粘膜やばく露された皮膚を急性的に損傷しうる。この作用は結膜炎や皮膚炎だけでなく、鼻粘膜や咽頭、気管支、外耳道についても重度の炎症を生じさせうる。鼻中隔穿孔が 2 週間以内に生じる可能性がある。[15]

エ　呼吸器感作性または皮膚感作性

亜砒酸ナトリウムや砒酸ナトリウムはモルモットを用いた maximization 試験で陰性であった（アレルギー反応を示さなかった）（Wahlberg & Boman, 1986）。[14]

実験動物におけるアルシンの皮膚や眼に対する刺激性、あるいは皮膚や呼吸器に対する感作性

に関しては、データがない。[16]

オ　生殖細胞変異原性

<u>生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料</u>

・三価の砒素も五価の砒素も、エイムス試験において陽性でなかった。[5]

・細菌を用いた変異原性試験では陰性である。チャイニーズハムスターV79 細胞で DMAA に 4 倍体形成と分裂補足性が認められる。また V79 細胞で、TMAO に 4 倍体形成と分裂補足性が、MMAA に分裂補足性が認められ、As(Ⅲ)、As(V)、AsBe、アルセノコリンには認められない。DMAA はヒトリンパ球においても分裂補足性と染色体数の異常が認められている。またマウスに 300mg/kgDMAA を静注した in vivo 実験でも骨髄細胞の染色体に異数性が見られる。[9]

・砒素に対して種々のバクテリア試験が行われているが、通例は単一の用量に対してのみである。ゆえに、用量反応データは得られていない。[12]

・亜砒酸ナトリウムは、2 種の大腸菌 WP2 に対し、0.16 から 0.8mmol で点変異を引き起こし、コロニー形成の生存率は 40%であり、recA⁻では陰性の結果が得られている。三塩化砒素および砒酸ソーダは 2.5μmol/プレートを用いた枯草菌の *rec* アッセイで陽性の結果が得られている(Nishioka, 1975)。同様の試験では、0.05M の三酸化砒素を用いても陽性の結果が得られている(Kada et al., 1980)。亜砒酸塩(As[Ⅲ])(用量および何の化合物であるかは明記されていない)は、サルモネラ菌/ミクロソーム試験において陰性であった(Lofroth & Ames, 1978)。[12]

・亜砒酸ナトリウム(0.1mM)は、紫外照射を受けた組換修復を有する大腸菌 WP2 の種の生存率および変異を減少させたが、有しない種においては生存率に変化はなかった。よって、砒素化物により、紫外照射による DNA の損傷を回復する能力が阻害されるのではないかと考えられる(Rossman et al., 1975, 1977)。[12]

・亜砒酸カリウム(0.5 から 1μM)は、培養ヒト末梢リンパ球にて、細胞核分裂停止および染色体異常(染色分体のギャップ、切断、転位、二動原体および環状)を引き起こした(Oppenheim & Fishbein, 1965)。[12]

・濃度範囲 3×10^{-9} から 6×10^{-8}M の亜砒酸ナトリウムにより、培養ヒト末梢リンパ球およびヒト 2 倍体線維芽細胞 WI.38 および MRC5 細胞系にて、染色体の異常(染色分体の切断、交換)が観測された(Paton & Allison, 1972)。[12]

・5 匹のマウスのグループが 10 もしくは 100mg/l の亜砒酸ナトリウムを 8 週間、飲み水にて与えられた。そのうち、いくつかのグループには、2mg/kg bw のトリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (TEPA) を腹腔内投与した。砒素だけを投与した場合では、骨髄細胞での染色体異常は微かなものであった。より高い濃度の砒素を用いることにより、TEPA による染色体異常の影響が現れた。100mg/l の亜砒酸ナトリウムを飲み水にて 8 週間投与したところ、やはり 1mg/kg bw の TEPA による染色体異常の影響を受けた雄のマウスの優性致死の頻度が上昇した。しかし、砒素のみでは、頻度は顕著には増加しなかった(Sram, 1976)。[12]

・日に 0.25、0.5、1mg/kg bw の亜砒酸塩をマウスに経口投与したところ、着床前および着床後の発生率および全体の優性致死の増加は観測されなかった(Gencik et al., 1977)。[12]

・砒酸塩(As[V])(用量および化合物が何かは明記されていない)は、サルモネラ菌/ミクロソーム試

験で陰性であった(Lofroth & Ames, 1978)。陽性の結果は 0.05M の五酸化砒素を用いた枯草菌の *rec* アッセイで得られている(Kada et al., 1980)。メタンアルソン酸ナトリウムは、この試験では陰性であった(Shirasu et al., 1976)。[12)]

・濃度範囲 6×10^{-9} から 6×10^{-8}M の砒酸ナトリウムにより、培養ヒト末梢リンパ球にて、少数の染色体異常を引き起こした(Paton & Allison, 1972)。[12)]

・10^{-4}M の亜砒酸ナトリウムにより、シリアンハムスターのシミアンアデノ・ウイルス SA7 による二次胚細胞の形質転換が引き起こされた[悪性形質転換の発生率を確認するために行う形質転換細胞を適切な宿主へと注入する試験は行われなかった]。[12)]

・抄録には、メタンアルソン酸、モノナトリウムおよびジナトリウム塩はサルモネラ菌/ミクロソーム試験、大腸菌および枯草菌の DNA 修復試験、および出芽酵母の有糸分裂組み換え分析において陰性であったと報告されている(Simmon et al., 1976)。メタンアルソン酸、モノナトリウム塩は、サルモネラ菌スポット試験にて(代謝活性なしでは)変異原性を示さない多くの砒素の誘導体の一つである。(Andersen et al., 1972) [12)]

(IARC　Vol.84)

4.4.2　実験系

(a) in vitro 研究

・三価砒素のメチル化状態が、in vitro で DNA 損傷を起こす唯一の砒素類である (Mass et al.2001; Nesnow et al.2002)。 [13)]

・砒素（亜砒酸ナトリウム）は大腸菌にトリプトファン復帰突然変異を、チャイニーズハムスターの肺（V79)、卵巣または胚の細胞（Lee et al.1985a）にウアバインまたは 6-チオグアニン耐性突然変異を誘発しなかった。さらに亜砒酸ナトリウムによる SOS 修復の誘発は大腸菌 *PQ37* では検出されなかった。しかし亜砒酸ナトリウムと砒酸ナトリウムはマウスのリンパ腫 L5178Y 細胞で変異原性が観察され、トリフルオロチミジン耐性変異を誘発した。 [13)]

・亜砒酸ナトリウムはチャイニーズハムスターの卵巣細胞やシリアンハムスターの胚細胞における姉妹染色分体交換頻度を有意に上昇させた。砒酸ナトリウムは姉妹染色分体交換の誘発において、亜砒酸ナトリウムより効力が 1 桁小さかった。砒酸ナトリウムは、サイトカラシン B を用いた細胞質分裂阻害小核試験において、V79 細胞にサイトカラシン B が存在しない場合と同様に、チャイニーズハムスターの卵巣細胞および V79 細胞における小核の形成を誘発し、また哺乳類の細胞でも染色体異常を誘発した。[13)]

・亜砒酸ナトリウムは姉妹染色分体交換の頻度を有意に高め、分離したヒトの末梢リンパ球およびサイトカラシン B による細胞質分裂阻害後の血液全体において、小核形成を有意に促進した。また染色体ギャップ、細分化、核内倍化、染色体切断などの染色体異常をヒトの白血球、リンパ球、初代臍帯線維芽細胞で誘発した。さらに、亜砒酸ナトリウムで in vitro 処理したヒトの末梢リンパ球に異数性誘発が観察されており、この染色体異常誘発剤は弱い異数性誘発性を示す可能性があることを示唆している。[13)]

・ヒト、マウスおよびラットの白血球が、モルモット細胞株の白血球よりも亜砒酸ナトリウム投与後の小核の誘発に敏感になっていることを示す若干の証拠がある（Peng et al.2002)。砒素による小核誘発にそのような差異があることを、亜砒酸塩のメチル化に種によって差があるという事実で説明することはできないだろう。これら 4 種の白血球は砒素をエチル化することがで

きたが、砒素をメチル化する能力と小核誘発との間に明白な相関関係は存在しなかった。 13)

・マウスのリンパ球 L5178Y 細胞を使った試験では、砒酸塩（As^{v}）、MMA^{V}、DMA^{V}は *Tk* 座位で突然変異を誘発し、染色体異常と小核を誘発した。海産物における主要な砒素化合物であるアルセノベタインは、マウスの線維芽細胞 BALB/3T3 細胞で悪性形質転換を誘発しなかった。13)

・ヒトの臍帯の線維芽細胞における染色体異常の有意の増加は砒酸塩、MMA^{V}、DMA^{V}、酸化トリメチルアルシン、アルセノシュガー、アルセノコリン、アルセノベタイン、テトラメチルアルソニウムイオダイトなどによって誘発された。MMA^{V}と比較してDMA^{V}による染色体異常の誘発力が高いのは、おそらく無機砒素により DMA^{V} のサンプルが汚染されているからだろう(Eguchi et al.1997)。それにもかかわらず、Eguchi et al.(1997)は、MMA^{V}ではなく純粋なDMA^{V}がチャイニーズハムスターの V79 細胞で 4 倍体を誘発したことを立証した。 13)

・MMA^{III}と DMA^{III}はヒトのリンパ球を用いて単一細胞ゲルアッセイ（コメットアッセイ）で検討された。低用量において、このようにメチル化された三価砒素化合物は DNA の損傷による彗星のような尾を示した。この研究ではAs^{III}も Asv も、メチル化された五価砒素化合物も、メチル化された三価砒素化合物と比較して、DNA に有意のニック、鎖切断、アルカリ脆弱損傷を発生させなかった。13)

・DNA の低メチル化も高メチル化も、ヒトの肺 A549 細胞および腎臓 UOK 細胞の培養液における砒素へのばく露と関係していた (Zhong & Mass, 2001)。これは、砒素へのばく露による DNA メチル化の変化が、ある遺伝子を活性化させある遺伝子を抑制するという説と一致するかもしれない。13)

(b)in vivo 研究

・三酸化砒素（亜砒酸塩やAs^{III}とも呼ばれる）をスイスアルビノマウスに経口投与すると、単一細胞ゲルアッセイ（コメットアッセイ）で白血球中の DNA の尾の長さが最低試験用量で有意に増加した。

・DNA 一本鎖の切断の誘発は、DMA^{V}を経口投与して 12 時間後の ICR(CD-1)マウスの肺で見いだされたが、肝臓、腎臓、脾臓では見いだされなかった。DNA への損傷は 12 時間の間隔を空けると完全に修復された。 13)

・5 日間毎日亜砒酸塩（As^{III}）またはDMA^{V}を腹腔内注射した後、雄トランスジェニック Muta™ マウスの肺、腎臓、膀胱または骨髄に、*lacZ* 遺伝子の有意の突然変異は観察されなかった。しかし、亜砒酸塩は末梢血の網状小核赤血球の頻度を有意に高めたが、DMA^{V} にはそのような効果はなかった。〔ワーキンググループは、DMA^{V}を用いた他の研究と比較すると、ここで試験された用量は 1 桁以上低いことを特記している〕 13)

・亜砒酸ナトリウムを水に溶かし、CBA マウス、BALB/c マウスおよび C57BL マウスに腹腔内投与すると、B6C3F1 マウスに経口投与し場合と同様、多染性赤血球に小核の有意な誘発が見られた。亜砒酸カリウムは C57BL マウスでのみ試験されたが、多染性赤血球での小核試験で「陽性」の結果が出た。硫化砒素（石黄と呼ばれる）は定量化できるレベルの小核を誘発することはなかった。石黄を投与したマウスの血中砒素濃度の上昇から見て、石黄の溶解度とバイオアベイラビリティが低かったことが原因と思われる。連続 1 日、6 日または 30 日間、亜砒酸ナトリウムを経口投与または皮下投与すると、スイスアルビノマウスの骨髄細胞に染色体異常の頻

度の上昇が見られた。[13)]

・DMA^Vを腹腔内投与したICR(CD-1)マウスの骨髄細胞に、異数性細胞の数の有意の増加が観察された。 [13)]

・砒素による点変異を検知するための試験で、処女のC57BL/6Jマウスと雌メタロチオネイン・ノックアウト・ヌル・マウス($MT^{-/-}$)を最高26ヶ月間、500μg/Lの砒素を含む飲み水にばく露した（Ng et al.2001)。処女C57BL/6Jマウス12匹のうち9匹（75%)、$MT^{-/-}$マウス11匹のうち8匹(72.72%)が*p53*遺伝子のエクソン5に1つまたは複数の突然変異を生じた。C57BL/6JマウスおよびMT$^{-/-}$マウスの試験された組織のうちそれぞれ9/12(75%)および10/14(71.4%)で、最も顕著な突然変異（変異ホットスポット）はエクソン5のコドン163に表れた。 [13)]

・メチルの不足した餌を与えられたC57BL/6Jマウスは130日間にわたり、1日に体重1kgあたり0mg, 2.6mg, 4.3mg, 9.5mg, 14.6mgの用量で、亜砒酸塩を飲み水に入れて投与された。亜砒酸塩の投与により、用量に応じてゲノムのメチル化が低下し、Ha-*ras*遺伝子のプロモーター部位内の複数のシトシン部位でメチル化の頻度が減少した（Okoji et al., 2002)。 [13)]

(砒素の助変異原性/助遺伝毒性)

・三価砒素は、紫外線を含む多くの遺伝毒性物質と組み合わせて、相乗的助突然変異原として作用することが実証されている。 [13)]

・例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞に紫外線と亜砒酸ナトリウムを組み合わせて同時に投与した場合、染色分体や染色体異常および*Hprt*突然変異が相乗的に増加した。その上、低用量の紫外線とAs^{III}を組み合わせて投与すると姉妹染色分体交換の相加的効果が観察されたが、高用量の紫外線と砒素を組み合わせて投与してもそういった効果は見られなかった（Lee et al.,1985b)。チャイニーズハムスター卵巣細胞に、DNAアルキル化剤メチル・メタンスルホン酸塩で培養した後に亜砒酸ナトリウムを投与しても、染色体異常誘発性と*Hprt*変異原性が相乗的に増加した（Lee et al.,1986a)。しかし、亜砒酸ナトリウムで前処理するとメチル・メタンスルホン酸塩の変異原性が減少した。さらに、チャイニーズハムスター卵巣細胞を亜砒酸ナトリウムで後処理すると紫外線およびアルキル化剤の誘発する染色体異常が増加し（Huang et al.,1986)、またDNA架橋剤の染色体異常誘発性も増加する結果となった（Lee et al.,1986b)。亜砒酸ナトリウムが存在すると、ヒトの末梢リンパ球で、γ線の誘発する染色体異常の頻度が増強された（Jha et al.,1992)。紫外線照射したヒトのVH16線維芽細胞を亜砒酸ナトリウムで後処理することにより、小核が相乗的に増加した（しかし姉妹染色分体交換は増加しなかった）（Jha et al.,1992)。著者たちによれば、この研究に紫外線の誘発する姉妹染色分体交換の相乗効果が見られないのは、細胞を取り除いて分離する前に亜砒酸ナトリウムが洗い流されてしまったからであろう。 [13)]

44.5　機序の考察

・砒素の誘発する発がん性については様々なメカニズムが提案されており、三価種のメカニズムの大部分はこの中に含まれる（米国学術研究会議 1999,2001; Simeonova & Luster, 2000; Kitchin, 2001; Hughes, 2002)。ただし三価種は五価砒素へのばく露後に生体内で形成される点に注意が必要である。メチル化された三価砒素は三価無機砒素より毒性も遺伝毒性も強い。対照的に、メチル化された五価砒素は五価無機砒素より毒性も遺伝毒性も弱い。 [13)]

(IARC　Vol84、4.5.1　遺伝毒性)

・砒素は染色体異常、小核、異数性、核内倍化および遺伝子増幅を誘発する。これらは、砒素投与によるゲノム不安定性の原因となる可能性がある。砒素は点変異を誘発する能力を持つとしてもわずかである（米国学術研究会議 1999、2001）。メチル化された三価の砒素分子は、in vitro で細胞の DNA 損傷を誘発する強力な形態であり、in vitro で DNA 損傷（活性酸素種により媒介される反応）を起こす唯一の砒素の形態である（Yamanaka & Okada, 1994; Nesnow et al.,2002; Kitchin & Ahmad, 2003）。 [13)]

4.5.2 DNA 修復の変化

・三価砒素（As^{III}）は、修復プロセスの複数の段階に作用することにより、UVC の誘発したヒトの線維芽細胞の DNA 損傷のヌクレオチド除去修復を抑制する。低濃度では切断を阻害し、高濃度では結合を阻害する（Hartwig et al.,1997）。 [13)]

・As^{III} は DNA リガーゼ I および II を含む複数の DNA 修復酵素を抑制し（Li & Rossman, 1989; Lee-Chen et al.,1992）、ジスルフィド共有結合を持ったジンクフィンガー蛋白質がこの金属のターゲットである可能性がある。ジンクフィンガーDNA 修復酵素のひとつである PARP の作用は、ヒトの T 細胞リンパ腫由来のモルト 3 細胞株および HeLa 細胞で、低濃度の砒素（それぞれ 5μM, 10M）により阻害される（Yager & Wiencke, 1997; Hartwig et al.,2003）。しかし、哺乳類色素性乾皮症グループ A 蛋白質や細菌性ホルムアミド - ピリミジン - DNA グリコシラーゼなど、その他の亜鉛フィンガーDNA 修復酵素は As^{III} によって阻害されない（Asmuss et al.,2000）。 [13)]

4.5.3 酸化性ストレスの誘発

・砒素へのばく露により in vitro、in vivo を問わず、活性酸素種が生成される。これらが、As^{III} 、MMA^{III}、DMA^{III} の DNA 損傷作用に関与していると考えられる証拠がある。砒素種、特に DMA^{III} はフェリチンから鉄を遊離させる（Ahmad et al.,2000）。この遊離鉄がフェントン反応および/または Haber-Weiss 反応により活性酸素種を生成することがある。活性酸素種は、砒素（As^{III}）にばく露したヒト-ハムスター雑種細胞や（Liu, S.X. et al.,2001）、in vitro で MMA^{III} または DMA^{III} 存在下でインキュベートした φX174DNA で検出される（Nesnow et al.,2002）。また活性酸素種は、DNA や遺伝子の発現を変え得るストレス反応にも関与している。例えば、酸化 DNA 損傷の評価のマーカーとして最も一般的に用いられる 8-OHdG 生成とシクロオキシゲナーゼ Cox-2 の発現は、ジメチルアルシン酸塩を投与したラットの膀胱がんで増加している（Wei et al.,2002）。DMA^{V} を投与したラットの尿で in vivo で生成された DMA^{III} と（Cohen et al.,2002）それに続く活性酸素種の生成は、これらの動物で観察される砒素により誘発された膀胱がんの重要な要因である可能性がある（Wei et al.,2002）。 [13)]

4.5.4 メチル化 DNA の変化

・砒素による DNA のメチル化の変化も、がんの発達に関連している。in vivo および in vitro での研究により、砒素の発がん性は、過剰メチル化か低メチル化のいずれかによる DNA のメチル化状態の変化によって左右される場合があることがわかっている（Mass & Wang, 1997; Zhao et al.,1997; Okoji et al.,2002）。 [13)]

4.5.5 細胞形質転換

・砒素はシリアンハムスターの胚細胞、BALB/3T3 細胞、およびラットの肝臓細胞株 TRL1215 で細胞形質転換を誘発する。TRL1215 をヌードマウスに埋め込むと悪性腫瘍が発生する（肺の

線維肉腫および転移）（Lee et al.,1985a; Bertolero et al.,1987; Zhao et al.,1997）。 13)

4.5.6　細胞増殖の変化

・砒素へのばく露後、細胞増殖が増えることが、様々な実験系で直接または間接的に実証されてきた（Germolec et al.,1997; Kitchin, 2001; Hughes,2002）。 13)

・細胞増殖のバイオマーカーであるODC作用の増進が、砒素を投与したラットの腎臓や肝臓で観察されている（Yamamoto et al.,1995; Brown & Kitchin, 1996）。正常なヒトの表皮角化細胞をin vitroで砒素処理すると細胞増殖が刺激されることが示されている（Germolec et al.,1997）。 13)

・DMA^Vを投与したラットの膀胱で過形成が観察されている（Cohen et al.,2002）。 13)

4.5.7　細胞シグナル伝達の変化

・砒素は、MAPキナーゼに属するJunキナーゼの作用を刺激し、DNAと転写因子AP-1の結合を高める。砒素はまた、C-JUN、C-FOS、C-MYCなどのプロトオンコジーンや腫瘍成長因子-αの発現を誘発する（Cavigelli et al.,1996; Germolec et al.,1998; Simeonova et al.,2000; Chen et al.,2001）。mdm_2蛋白質レベルの増加に伴って起こるP53蛋白質レベルの低下は、砒素を投与したケラチノサイト(HaCaT)細胞株でも観察された。砒素に関連する皮膚の発がん作用のモデルとして、P53-MDM_2ループ制御による細胞周期停止の阻止が指摘されてきた（Hamadeh et al.,1999）。 13)

4.5.8　ステロイド受容体の結合および遺伝子発現の変化

・砒素はグリココルチコイド受容体へのステロイド結合を抑制するが、リガンドのアンドロゲン、エストロジェン、鉱質コルチコイドまたはプロゲステロン受容体への結合に対しては抑制効果を持たなかった。この特異的抑制は、乳がん組織のプロゲステロン受容体含有量の試験で、砒素を使ってグルココルチコイド受容体を選択的にブロックする方法を提供する可能性がある（Lopez et al.,1990）。MCF-7細胞で、エストラジオールのエストロゲン受容体-αへの結合は砒素によりブロックされる（Stoica et al.,2000）。さらに、砒素はER-αの発現を抑制するが、乳がん細胞株のER-βの発現には影響を及ぼさなかった（Chen et al.,2002）。よって、著者たちは、ER-αの発現における砒素の役割はER-α陽性乳がんへの新たな治療方法を提供すると結論づけた（Chen et al.,2002）。 13)

4.5.9　遺伝子増幅

・砒素は、マウス3T6細胞のジヒドロ葉酸還元酵素（*DHFR*）遺伝子の増幅を促進する。遺伝子増幅が、砒素の発がん性のメカニズムである可能性があると示唆されている（Lee et al.,1988）。 13)

<u>ヒトへの影響</u>

・31名の比較対象(乾癬患者14名、健康な者17名)と比べ、広く砒素化合物のばく露を受けた31名の患者(乾癬患者14名、ブドウ栽培者17名)の培養リンパ球において、染色体異常(二次くびれ、染色分体のギャップ、切断、無動原体および二動原体)の発生率が有意に増加した。ばく露を受けたグループは皆、典型的な砒素による過角化が発症し、切除された皮膚に砒素による皮膚癌が観測されたものもいた。いくつかのケースにおいても、砒素化合物によるばく露を終えてから、数十年が経過していた(Petres et al., 1977)。 12)

・予備の結果では、溶鉱炉で砒素にばく露した9名の作業員の短期培養リンパ球での染色体異常の

発生頻度は、819の有糸分裂のうち87であり、1012中13という"健康な人物"に対して、明らかに有意義に増加していることが示された。著者らが指摘するところによると、作業員は同時に他の種類の物質にもばく露していることが想定されるという(Beckman et al., 1977)。

・Nordenson et al.(1978)は、同様の溶鉱炉で砒素に被爆した39名の作業員の培養末梢リンパ球にて、染色体異常(ギャップ、染色分体および染色体の異常)が増加していることを報告した。砒素の尿中レベルは170から390μgの値であるが、異常が発生する頻度と砒素へのばく露の間の相関関係はむしろ乏しい。砒素へのばく露および喫煙がともに染色体異常の増加へと関連していることが研究結果により示されている。[12)]

・Nordenson et al.(1979)は16名の乾癬患者の培養末梢リンパ球(72時間)の染色体を調べた。そのうちの7名は全体として300から1200mg、1名は不明な量の砒素を研究が始まる9から16年前に受けていた。投与を受けた患者の乾癬の平均的な期間は29年、投与を受けていない患者では16年であった。投与を受けていない乾癬患者は健康な比較対象と比べても有意に染色分体のギャップが多かった。さらに、ギャップが発生する頻度は投与を受けていない患者と比べ、砒素の投与を受けた患者のほうが有意に多かった。染色分体および染色体の切断は、二種のグループにて有意な差異は観測されなかった。しかし、もし染色分体および染色体の切断のデータが統合されると、砒素の投与を受けたグループでは異常の頻度が有意に増加していることになる。異常が起こる頻度は、年齢、砒素の投与量、投与の期間、および乾癬の兆候の頻度に対しては特に関連性はないように観測された。乾癬患者の二種のグループにおいて、姉妹染色分体交換の頻度には違いは見られなかった。[12)]

・培養末梢リンパ球での姉妹染色分体交換の比率の増加が、4ヶ月から27年の間、喘息、乾癬、不安神経症に対して1%の亜砒酸カリウム(ファウラー溶液)のばく露を受けた6名の患者において観測された。ばく露は、この研究の時期より1から56年前に終わっていた。6名の患者全てに皮膚癌および砒素角化症が観測された。3名には高いX線へのばく露歴があった。ばく露を受けたグループは、平均して、1つの有糸分裂に対して14の姉妹染色分体交換が観測された。通常の個人においては、その比率は44に対して5.8である。二種のグループにおいて、染色体異常の発生率に違いは見られなかった(Burgdorf et al., 1977)。[12)]

・砒素中毒の患者のリンパ球でも染色体異常がみられている。[9)]

カ　発がん性

1) 吸入ばく露

評価に有効なデータはなかった。

2) 経口投与

<u>マウス</u>：

・飲料水中砒素濃度が5 μg/ml に相当する亜砒酸ナトリウムを生涯投与したスイスマウスの処理は、対照群よりも10倍を超える摂取を示すが、自発的腫瘍発生は減少し、かつその他の催腫瘍性は認められなかった。処理されたオスの18ヶ月の時点での生存数は対照群より低かった(Kanisawa & Schroeder, 1967)[作業グループはこの実験において用いられた投与量が非常に低いと判断した]。[12)]

・18 匹のオスと 18 匹のメス（C57BL/6 x C3H/Anf)F_1 (B6C3F_1)マウス、および 18 匹のオスと 18 匹のメス（C57BL/6 x AKR)F_1 (B6AKF_1)マウスのグループに、7 日齢から 28 日齢までの間、46.4 mg/kg bw のジメチルアルシン酸を毎日混餌投与した（体重変化に応じて投与量は毎日調整した)。次に、その時点で生存していた B6C3F_1 マウスの 11 匹のオスと 18 匹のメス並びに B6AKF_1 マウスの 17 匹のオスと 16 メスに、18 ヶ月の間、当該化合物を食餌 1 kg あたり 121mg を含んでいるものを給餌した。それぞれの無処置対照群及び全ての対照群を合わせたものと比較しても腫瘍発生の増大は認められなかった(Innes et al., 1969; National Technical Information Service, 1968)。 [12]

・飲料水に継続的に 10 mg/l の亜砒酸ナトリウムを添加投与した 30 匹のメスの C3H/St マウスにおいて、自発的な乳がんの発生頻度は減少したが、腫瘍を発生したそれらのマウスにおける腫瘍の生長率は顕著に増大した（Schrauzer & Ishmael, 1974)。 [12]

・30 匹のメスの STS マウスの 2 グループに、5μg の DMBA を一回皮膚塗布 1 週間後に、食餌の 1 kg あたり 500、次いで 250 mg のアルサニル酸、あるいは食餌の 1 kg あたり 338、次いで 169 mg の亜砒酸カリウムを４８週間経口投与した。その 2 週間後から試験終了まで、毎週クロトン油の 0.5% ベンゼン溶液の 25μl の皮膚適用もなされた。砒素処理されたこれら 2 つのグループにおける乳頭腫の発生は、DMBA およびクロトン油のベンゼン溶液を塗布された 20 匹の対照群と異ならなかった（Boutwell, 1963)。 [12]

・6 週齢の A/J 雄マウス 24 匹のグループに 25 週間（各グループにつき 10 匹）または 50 週間（各グループにつき 14 匹)、飲み水として水道水（対照群)、ジメチルアルシン酸(DMA^V)50ppm、200ppm または 400ppm(μg/mL)を与えた。25 週後の肺腫瘍の発生率は対照群、50ppm 群、200ppm 群、400ppm 群でそれぞれ 2/10(20%)、3/10(30%)、4/10(40%)、3/10(30%)であり、マウス 1 匹あたりの腫瘍の平均数はそれぞれ 0.2±0.42、0.3±0.48、0.5±0.71、0.4±0.70 であった。有意な差異は見られず、平均腫瘍寸法にも有意な差はなかった(それぞれ 0.9mm、0.5mm、1.4mm、1.1mm)。50 週後、肺腫瘍の発生率の有意ではない増加（各グループの 14 匹にそれぞれ 50%、71.4%、64.3%、78.6%)、多発性の有意の増加(それぞれ 0.5±0.52、1.07±1.0、1.07±1.07、1.36±1.01。400ppm 群では $p<0.05$)、平均直径の増加（それぞれ 1.0mm、1.2mm、1.4mm、1.5mm）が観察された。乳頭状肺腫瘍および/または腺がんの生じたマウスは 50 週で 2 匹、5 匹、7 匹、10 匹であり（200ppm 群および 400ppm 群で $P=0.002$)、DMA^V の投与量の増加と共に増加した。DMA^V を 0ppm、50ppm、200ppm または 400ppm 投与された動物では、胞状腺腫の数は処置グループあたり 3/14 から 5/14 までであった（Hayashi et al., 1998)。 [13]

・7 週齢の K6/ODC トランスジェニックマウス 20～30 匹のグループに 5 ヶ月間、飲み水に混ぜて 10ppm または 100ppm の DMA^V を、または砒酸ナトリウム 10ppm を投与した。扁平皮膚腫瘍の発生率は対照群で 0%、DMA10ppm 群および 100ppm 群ではそれぞれ 8%と 22%、砒素群では 15%であった（Chen et al., 2000)。 [13]

・(C57BL/6J を遺伝的背景に持つ) P53+/-ヘテロ接合または p53+/+雄マウス 29 匹または 30 匹のグループに 80 週間、0ppm、50ppm、200ppm（μg/mL）の DMA^V を投与した。P53+/+マウスでは、試験終了殺処分時に腫瘍全体の発生率（各グループの 30 匹で対照群 10%、50ppm：30%($p<0.05$)、200ppm：30%($p<0.05$)）および多発性（マウス 1 匹あたりの腫瘍数がそれぞれ 0.2、0.6($p<0.02$)、0.6(p,0.02)）の有意の増加が観察されたが、用量依存性は見られなかった。

ヘテロ接合型では、発生率の有意でない増加が観察された（対照群 14/29(48.3%)、50ppm：18/29(62.1%)、200ppm：19/30(63.3%)）が、マウス 1 匹あたりの腫瘍数は 200ppm($p<0.05$)で有意に増加した（対照群 0.8、50ppm：1.1、200ppm：1.2)。担腫瘍動物 1 匹あたりの腫瘍数については、ヘテロ接合型マウスにも p53+/+マウスにも影響が観察されなかった（ヘテロ接合型マウスで対照群 1.6、50ppm：1.8、200ppm：1.9; p53+/+マウスで対照群 2、50ppm：1.9、200ppm：2)。どの臓器または組織部位でも、腫瘍の進行に対する有意な影響は認められなかった。P53+/-ヘテロ接合型マウスに生じた腫瘍は主として悪性リンパ腫または白血病（対照群 8/29(28%)、50ppm：13/29(45%)、200ppm：10/30(33%))、線維肉腫（5/29(17%), 8/29(28%), 10/30(33%))、および骨肉腫（3/29(10%), 2/29(8%), 4/30(13%)）であり、低い発生率で肝細胞がん、甲状腺濾胞腺がん、皮膚の扁平上皮がん腫、肺腺腫などその他の腫瘍も生じた。P53+/+マウスでは、腫瘍は主として悪性リンパ腫または白血病（2/30(7%), 9/30(30%), 9/30(30%)）であり、他の種類の腫瘍の発生率は非常に低かった。P53+/+マウスには線維肉腫も骨肉腫も発見されなかった。DMA^Vを投与した p53+/-ヘテロ接合型マウスおよび p53+/+マウスの腫瘍潜伏曲線は、処置を施していない対照群と比較して、早期誘発への用量に応じた有意の移行($p<0.03$)を示した（Salim et al.,2003)。 [13]

<u>ラット</u>：

・5 種類の発がん物質で前処理した F344/DuCrj ラットに 50,100,200,400ppm のジメチルアルシン酸（DMAA）を 24 週間飲料水として経口投与した多臓器短期発がん試験の結果、50ppm 以上の群で膀胱、200 以上の群で腎臓、400ppm 群で甲状腺、200 以上の群で肝臓においてそれぞれがんの誘導が認められた。また、発がん物質を N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine にのみにし、2,10,25,50,100ppm の DMAA を 32 週間飲料水として投与したところ、10ppm 以上の投与群で、膀胱の乳頭腫およびがん腫が有意に多発した。さらに発がん物質の前投与なしに 12.5,50,200ppm の DMAA を 2 年間飲料水として投与したところ、50ppm 以上の群で膀胱がんが認められた。これらのこのことから DMAA は単独の発がん物質であり、またプロモーターとしての作用があると考えられる。[9]

・ラット（性および系統は非特定）に、2 年間、毎日動物 1 匹あたり 10 mg の砒酸鉛（ラット数：49 匹)、 あるいは同量の砒素を含む砒酸カルシウム（ラット数：99 匹)を混餌投与した。無処理対照ラットを 24 匹用いた。1 年後の生存数はそれぞれ 27、51、および 20 であり発がん性の証拠は何も得られなかった（Fairhall & Miller, 1941)。 [12]

・亜砒酸ナトリウム （給餌砒素濃度：0, 15.6, 31.2, 62.5, 125 あるいは 250 mg/kg） あるいは砒酸ナトリウム(給餌砒素濃度：0, 31.2, 62.5, 125, 250 あるいは 400 mg/kg）のいずれかを 25 匹のオスおよび 25 匹のメスのオズボーン・メンデルラットからなるグループに 2 年間混餌投与した。。投与グループにおける 4～15 匹の生存ラットはそれぞれの無処置対照群における 8～12 匹の生残ラットに比べて腫瘍の増加を示さなかった。最高投与量において、生存率が低下した（Byron et al., 1967)。 [12]

・オスおよびメスの 91 匹のロング・エバンス ラットからなるグループはそれらの生存期間に亘って、飲料水中の 5 mg/l の亜砒酸ナトリウムを摂取した。腫瘍発生は、無処置対照群のそれと同様であった（kanisawa& Schroeder, 1969) [作業グループはこの実験において用いられた用量が非常に低いことを指摘した]。 [12]

・48～80 匹のオスおよびメスのウィスター ラットのグループに、給餌 1 kg あたり 463 および 1850 mg のレベルの砒酸鉛、あるいは 416 mg のレベルの砒酸ナトリウムのいずれかを、29 ヶ月間混餌投与した。40 匹のオスと 40 匹メスのラットの 2 つのグループが、給餌 1 kg あたり 463 mg の砒酸鉛、あるいは 416 mg の砒酸ナトリウムを、動物 1 匹あたり 5μg の用量の N-ニトロソジエチルアミン(NDEA)と組み合わせて、29 ヶ月までの間、5 日/週で、胃管によって投与された。一方は未処理、もう一方は NDEA によって処理された、110 匹のオスとメスのラットの 2 つの対照群が用いられた。給餌 1 kg あたり 1850 mg の砒酸鉛を投与されたグループは当実験の 26 週間の後に死亡率の著しい上昇を示し、また、同じグループにおいて、腎皮質腺腫および胆汁腺管がんが認められた。その他のグループの間では、腫瘍の発生時期及び頻度のいずれにも差はなかった (Kroes et al., 1974)。 [12)]

・10 週齢のフィッシャー344/DuCrj 雄ラット 36 匹のグループに 104 週間、飲み水に入れて 0ppm、12.5ppm、50ppm、200ppm の DMA^V〔μg/mL〕〔純度 100%〕を与えた。104 週目で各グループに体重や生存率 (25 匹、28 匹、28 匹、24 匹) の有意の相違は見られなかった。97 週に、DMA^V 200ppm 群の 1 匹の膀胱に最初の腫瘍が観察された。有効数を、97 週に生存しているマウスの数と考えた。膀胱腫瘍の発生率はそれぞれ 0/28, 0/33, 8/31 (26%; 乳頭腫 2、がん腫 6、$p<0.01$、フィッシャーの直接確率法) および 12/31 (39%; 乳頭腫 2、がん腫 12、$p<0.001$、フィッシャーの直接確率法) であり、最高量を投与された 2 匹は多発性であった。病理組織学的には、発生したがん腫は移行細胞がんであった。実験中、尿 pH にグループ間で差はなかった。膀胱結石はいずれのラットにも観察されなかった (Wei et al.,1999, 2002)。同じ動物で膀胱をより精緻に検査すると、0ppm 群、12.5ppm 群、50ppm 群、200ppm 群でそれぞれ 0/28 匹、0/33 匹、12/31 匹(39%; $p<0.01$)、14/31 匹(45%; $p<0.01$)に前がん病変部 (乳頭状過形成または結節性過形成) が観察された。膀胱腫瘍以外の腫瘍の発生率は、DMA^V を投与したすべての群で、対照群と異ならなかった (Wei et al.,2002)。 [13)]

犬：

・それぞれ生後 6 ヶ月の 3 匹のオスと 3 匹のメスのビーグル犬からなる 8 つのグループが、2 年の間、飼料 1 kg あたり 5, 25, 50, あるいは 125 mg の砒素濃度の給餌によって亜砒酸ナトリウムあるいは砒酸ナトリウムを摂取した。2 年の時点で生存犬は殺された。腫瘍は全く認められなかった。最高レベルの亜砒酸ナトリウムで処理されたグループにおいては、死亡時期が早まり体重減少が認めれられた。最高レベルを投与された 6 匹の犬は 19 ヶ月までに死に、また 5 mg/kg を投与された 1 匹のメスは 3 ヶ月で死んだ (Byron et al., 1967) (作業グループは当該実験期間の短いことを指摘した]。 [12)]

3) 経皮投与

・14 匹の S マウスは、10 週の間、毎週一回、亜砒酸カリウムの 1% メタノール溶液を塗布され (総量、30 mg)、かつ 25 日後から始まって、毎週 1 回、クロトン油の 0.17% あるいは 0.085% アセトン溶液を塗布された。3 匹のマウスが皮膚乳頭腫を発症したが、クロトン油の処理を受けた 19 匹の中の 4 匹の対照マウスも皮膚腫瘍を生じた (Salaman & Roe, 1956)。 [12)]

・20 匹のメスのロックランド 多目的マウスの 2 つのグループが用いられた。第 1 のグループのマウスは、5 日間に亘って、80% エタノールに溶解した亜砒酸カリウムの 0.4% 溶液を 8 回塗布さ

れ（用量合計：マウス1匹あたり1.24 mg）、次いで、腫瘍イニシエーションの検討のために、2日後から、毎週2回、クロトン油の2% ベンゼン溶液の25µlが皮膚に適用された。第2のグループは腫瘍プロモーションの検討に用いられ、25µlのアセトン中で75µg DMBAを1回適用され、次いで1週間後に80%のエタノールによる亜砒酸カリウムの0.4% 溶液が毎日2回、29週間に亘って皮膚に塗布された（合計用量、1週あたりマウス1匹あたり2.2 mg）。発がん性は観察されなかった（Boutwell、1963）。 [12)]

4) その他の経路

・マウス：24匹のメスのスイス マウスに、妊娠期間を通じて、砒酸ナトリウムの0.005% 水溶液として0.5 mg/kg bw の砒素を毎日皮下注射した（全部で20回の注射）。それらの中の11匹は当該実験開始後24ヶ月以内にリンパ性白血病あるいはリンパ腫を発症した。反対に、同じ期間の間に死んだ20匹の無処置のマウスのどれもそのような腫瘍を発症しなかった。砒酸塩処置された母マウスの子孫の何匹かが無処置のままにしておかれ、その他には、ナトリウム塩水溶液として砒素の0.5 mg/kg bw の毎週1回の皮下注射の20回が与えられた。当該実験が報告された時点で、24ヶ月までこれらのマウスのすべてが観察されたが、12/71の無処置子孫および7/97の砒素処置子孫はまだ生きていた。この期間の間に、13/71の無処置子孫および41/97の処置子孫はリンパ腫あるいはリンパ性白血病を発症した。砒素処置されたメスのどれも24ヶ月は生きなかったことを除き、オスおよびメスの子孫は同様に反応した。生後4週目の非処理の35匹のオスおよび20匹のメスの対照群うちで、それぞれ、20匹および16匹は、当該報告書発行の時点で死亡した。3匹のオスがリンパ性白血病あるいはリンパ腫を発症した。そのような腫瘍を持つマウスの死亡時期は、いくつかの事例においては無処置の対照オスの場合よりも処置マウスの場合に短かったが、必ずそうというわけではなかった（Osswald & Goerttler, 1971）[この実験は解釈が難しい。何故ならば、報告の時点で、対照マウスの19/55および処置マウスの幾匹かがまだに生きていたからである]。 [12)]

・18匹のオスおよび18匹のメスの（C57BL/6 x C3H/Anf)F_1マウス並びに18匹のオスおよび18匹のメスの（C57BL/6 x AKR)F_1マウスのグループが、生後28日目に、ジメチルアルシン酸水溶液の4641 mg/kg bw を、1回、皮下注射された。18ヶ月の時点では、1番目の系統の10匹のオスおよび18匹のメス、並びに2番目の系統の14匹のオスおよび15匹のメスがまだ生きていた。無処置対照群及び合計の対照群と比べて、腫瘍発生の増大は全く観察されなかった（National Technical Information Services、1968）。 [12)]

・砒酸ナトリウムの0.005% の水溶液として与えられた0.5 mg/kg bw の砒素の毎週の静脈注射の20回の後で、19匹のメスのスイス マウスの中の11 匹がリンパ腫、あるいはリンパ性白血病を発症した（Osswald & Goerttler, 1971）。 [12)]

・妊娠したC3Hマウス10匹のグループに、妊娠8～18日の間に0ppm、42.5ppm、85ppm〔mg/mL〕を含む飲み水を無制限に与えた。子供を4週目に親から引き離し、雄25匹、雌25匹の別々のグループに分けた。子供はその後は74週間（雄）または90週間（雌）、それ以上の砒素を投与されなかった。実験中、砒素への経胎盤ばく露によってどのグループの子供の体重も減らなかった。雄の子供では、用量に応じて、肝細胞がんの発生率が著しく増加し（対照群：3/24(12%)、42.5ppm：8/21(38%)、85ppm：14/23(61%)、傾向 p=0.00006、両側カイ二乗検定）マウスあた

りの多発性も増加した（対照群：0.13－0.07、42.5ppm：0.42－0.13、85ppm：1.30－0.28；傾向 p=0.003)。また用量に応じた副腎皮質細胞がんの発生率（対照群：9/24(37.5%), 42.5ppm：14/21(66.7%), 85ppm：21/23(91.3%); 傾向 p=0.001）と多発性（対照群：0.71－0.20、42.5ppm：1.10－0.22、85ppm：1.57－0.32、傾向 p=0.016）の増加も見られた。雌の子供では、用量に応じた卵巣腫瘍の発生率の著しい増加が見られた。良性・悪性も含めた腫瘍全体の発生率は対照群：2/25(8%)、42.5ppm：6/23(6%)、85ppm：9/24(38%))（傾向 p=0.015）であった。対照群では腺腫 1 件と良性の顆粒膜細胞腫瘍 1 件が発生した。42.5ppm を投与したグループでは腺腫 3 件、腺がん 1 件、良性の顆粒膜細胞腫瘍 1 件、悪性の顆粒膜細胞腫瘍 1 件が発生した。85ppm を投与したグループでは腺腫 7 件、黄体腫 1 件、血管肉腫 1 件を生じた。肺がんは用量に応じて発生した（対照群：0/25(0%)、42.5ppm：1/23(4%)、85ppm：5/24(21%)、傾向 p=0.0086)。どの砒素投与量でも、少なくとも 1 つの腫瘍を持つラットの数（雄については対照群：11/24、42.5ppm：17/21、85ppm：22/23、傾向 p=0.0006。雌については対照群：12/25、42.5ppm：17/21、85ppm：16/24、傾向 p<0.172）と、少なくとも 1 つの悪性腫瘍を持つラットの数（雄については対照群：3/24、42.5ppm：9/21、85ppm：14/23、p<0.0001；雌については対照群：2/25, 42.5ppm：9/23、85ppm：8/24、p<0.042）に有意な増加が見られた。砒素へのばく露により、子宮および卵管の過形成の発生率も増加した。この実験では、腫瘍または過形成を生じた器官のうち 4 つはホルモンの影響を受けやすい器官であった（副腎、肝、卵巣、子宮）（Waalkes et al.,2003)。[13)]

・21～24 日齢の雌スイスマウス 30～32 匹のグループに 15 週間、濃度 0μg/L、10μg/L、50μg/L、100μg/L の砒酸ナトリウムまたは亜砒酸ナトリウムを飲み水に入れて投与した。マウスは 3 週目に、体重 1kg あたり 1.5mg のウレタンを含む生理的食塩水を 1 回腹腔内投与された。15 週目に殺された時点で、マウス 1 匹あたりの肺腺腫の数は、0μg/mL、10μg/mL、50μg/mL、100μg/mL の砒酸ナトリウムを投与したグループでそれぞれ 29.0±5.4、21.4±2.6、15.7±1.8、16.0±2.1(傾向 p=0.0185)であり、0μg/mL、10μg/mL、50μg/mL、100μg/mL の亜砒酸ナトリウムを投与したグループでそれぞれ 20.1±1.8、25.7±4.0、19.5±2.1、10.8±1.6(傾向 p=0.00082)であった〔どちらの形の砒素も抑制作用を発揮したことを示唆している〕。砒酸塩、亜砒酸塩共に 100μg/mL で、対照群のマウス(0.74±0.01, 0.71±0.02)に比べて腫瘍サイズ(0.64±0.01, 0.65±0.02; p<0.05)を有意に減少させた（Blakley,1987)。[13)]

・2 段階の手順で、6 週齢の雄 ddY マウス 9～13 匹のグループに体重 1kg あたり 10mg の 4-ニトロキノリン 1-オキシド（4NQO）の皮下注射を 1 度行った後、水道水、5%グリセロール溶液または 200ppm か 400ppm〔μg/mL〕の DMA^V 溶液を 25 週間投与した。肺腫瘍を生じたマウスの発生率はそれぞれ 2/9(22%)、5/10(50%)、8/13(62%)、10/13(77%)であり、マウス 1 匹あたりの腫瘍数は 0.22±0.15、1.40±0.62、3.92±1.79、4.38±1.07 であった（p<0.05, Cochran-Cox t テスト)。従って DMA^V は 4NQO がイニシエートした肺がんをプロモートする効果があった（Yamanaka et al.,1996)。〔著者は乳頭状の腺腫から腺・扁平上皮癌への移行があったことを述べているが、定量的データは提供していない〕[13)]

・ 6 週齢の雌 Hos:HR-1 ヌードマウス 10～11 匹のグループに 25 週間、飲み水に混ぜた 0ppm、400pp または 1000ppm〔μg/mL〕の DMA^V を投与し、週 2 回 2kj/m² の紫外線 B(UVB)の照射を行った。DMA^V は体重増加に何の影響も及ぼさなかった。13 週から 19 週まで、マウス 1 匹あたりの皮膚腫瘍の数は 1000ppm の DMA^V 投与時には 0ppm の値と比べて有意に増加し、担腫瘍マ

ウスの発生率も 12 週と 13 週には有意に増加した〔表形式になっていないので正確なデータは明らかではない〕。その後の時点では（25 週まで）まったく差異は認められず（16 週までに全グループで 100%の発生率)、DMA^V 投与後の腫瘍の早期誘発への移行を示している。悪性腫瘍は、1000ppm 群の 2 匹で観察されただけだった（Yamanaka et al.,2000)。 13)

・ 21 日齢の雌 Crl: SK1-hrBR ヌードマウス 15 匹のグループに、飲み水に混ぜて 0mg/L または 10mg/L の砒酸ナトリウムを与え、週に 3 度、太陽灯で 1.7J/m^2 の照射を行った（ランプ出力：UVB レンジが 85%、UVC が 1%未満、UVA が 4%、残りが可視光線)。UVR 投与量は最小紅斑線量の約半分になるよう決められた。マウス 5 匹の対照群 2 グループは、亜砒酸ナトリウムのみを投与されるか、まったく何も投与されなかった。亜砒酸ナトリウムは体重増加に影響を与えなかった。亜砒酸ナトリウムのみの群と無投与の群では皮膚腫瘍は観察されなかった。亜砒酸ナトリウムと UVR を併用した場合は 8 週間後に最初の腫瘍が表れたが、UVR のみの場合は 12 週間後だった（有意に早期の出現)。UVR 投与を受けたマウスはすべて 26 週の時点で最低 1 つの腫瘍に罹患していた。しかし UVR へのばく露の 19 週間後、UVR と亜砒酸ナトリウムの併用の場合は発生率 100%、UVR のみの場合は発生率 33%となった。UVR のみ投与したグループ（15 匹）の腫瘍数合計は 53 個であり、UVR と亜砒酸ナトリウムを併用したグループ（15 匹）の腫瘍数合計は 127 個であった。UVR と亜砒酸ナトリウム併用グループのマウスでは 64/127(50.4%)の腫瘍が高侵襲性の扁平上皮がんであり、一方 UVR のみのマウスでは 14/53(26.4%)の腫瘍が高侵襲性の扁平上皮がんであった(p-0.003)(Rossman et al.,2001)。 13)

・6 週齢の雌 Hos:HR-1 ヌードマウスに、アセトンに溶かした 7,12-ジメチルベンゾアントラセン(DMBA)200nmol を 1 度局所投与し、その後飲み水で 0ppm, 400ppm, 1000ppm〔μg/mL〕の DMA^V を投与し、および/または週 2 回 0.3kj/m^2 の UVB 照射を行った。50 週後にすべてのマウスは殺処分された。DMA^V を投与したグループでは皮膚腫瘍の発生が速かった。UVB なしで DMA^V のみ投与したグループでは皮膚腫瘍の発生率が増加したが（20～22 週で $p<0.05$）用量依存性はなかった。UVB を併用した場合、特に 1000ppm で、より大きな影響が見られた〔表がないので正確なデータは明らかではない〕。UVB なしで DMA^V を投与したマウスの乳頭腫の発生率は 0ppm 群, 400ppm 群, 1000ppm 群でそれぞれ 1/10、9/10、7/10 であり、扁平上皮がんの発生率はそれぞれ 2/10、0/10、0/10 であった。DMA^V と UVB を併用したマウスの乳頭腫の発生率は 0ppm 群, 400ppm 群, 1000ppm 群でそれぞれ 0/10、7/10、7/10 であり、扁平上皮がんの発生率はそれぞれ 0/10、3/10、1/10 であった（Yamanaka et al.,2001)。 13)

・10～14 週齢の雌ケラチン 1（K6）/ODC トランスジェニックマウス 7～8 匹のグループに、まず 50μg の DMBA を入れた 200μg のアセトンから始めて 1 週間後、3.6mg の DMA^V を入れた中性クリームまたは、5μg の 12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセトン(TPA)を入れた 200μL のアセトンを 2 週間塗布した。DMA^V の投与後、皮膚腫瘍の発達速度が有意に速まった（DMA^V を投与したマウスでは 8 週目に最初の腫瘍が、対照群では 11 週目に最初の腫瘍が生じた)。開始後 20 週間で、腫瘍の数が増加した(マウス 1 匹あたり、対照群の 9.7±3.5 に比較して平均 19.4±10.2)。促進作用は 5μg の TPA(20.7±8.4)を週 2 回塗布した場合に得られる促進作用と類似していた。微視的には腫瘍のほとんどは扁平乳頭腫であった。ただし DMA^V や TPA を投与したラットの中にも扁平上皮がんを生じたものがあったが（Morikawa et al.,2000)。 13)

・ラット：30% の砒酸カルシウムを含有するパラフィンペレット(250 mg)が 60 匹の無作為交配の

オスのアルビノラットに皮下移植された。追加の実験においては、0.5 ml のひまわり油に溶解された砒酸カルシウムの 100 mg が 50 匹のラットに皮下注射された。2.5 年後に如何なる腫瘍も報告されなかった（Arkhipov, 1968）。 [12]

・N-ニトロソジエチルアミン（NDEA）をラットに腹腔内投与すると、亜砒酸ナトリウムが腎臓腫瘍の発生率を高めることが報告された（Shirachi et al.,1983）。その後のこの研究の再評価で、亜砒酸ナトリウムのみならず砒酸ナトリウムも NDEA の誘発した腎臓腫瘍を増進させることが判明した（Smith et al.,1992）。[13]

・6 週齢の雄フィッシャー344/DuCrj ラット 20 匹のグループに、体重 1kg あたり 100mg の NDEA を 1 度腹腔内注射し、その後 5 日目、8 日目、11 日目および 14 日目に体重 1kg あたり 20mg の N-メチル-N-ニトロソウレアを腹腔内注射、18 日目、22 日目、26 日目および 30 日目に体重 1kg あたり 50mg の 1,2-塩化ジメチルヒドラジンを皮下注射した。同時にラットは最初の 2 週間、0.05%の N-ブチル-N-(-4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン（BBN）を入れた飲み水を、次の 2 週間は 0.1%の N-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミンを与えられた(いわゆる DMBDD モデル処置)。2 週間の間隔を置いて、ラットは 6 週目から 30 週目まで 0ppm、50ppm、100ppm、200ppm、400ppm〔μg/mL〕の DMA^V を入れた飲み水を与えられ、30 週目に屠殺された。DMA^V は膀胱（乳頭腫および移行上皮がん）、腎臓（腺腫および腺がん）、肝臓（肝細胞がん腫）および甲状腺（腺腫）で腫瘍の発生率を有意に増加させた（表 27 を参照）。膀胱における乳頭状過形成または結節性過形成、腎臓における異型細管、肝臓における変性肝細胞病巣などの前がん病変部の値も有意に増加した。肺や鼻腔には促進効果は観察されなかった（Yamamoto et al.,1995）。[13]

・上記の結果を確認し、膀胱および肝臓の発がんにおける DMA の低用量効果を評価するため、以下の 2 つの研究が行われた。6 週齢の雄フィッシャー344 ラット 20 匹のグループに 4 週間、0.05%の BBN を入れた飲み水を与え、その後 32 週間 0ppm、2ppm、10ppm、25ppm、50ppm、100ppm〔μg/mL〕の DMA^V を投与した。膀胱における前がん病変部および腫瘍（乳頭状過形成または結節性過形成、乳頭腫およびがん腫）の発達は用量に応じて増加した（表 28 を参照）。25ppm、50ppm、100ppm の投与により膀胱の乳頭腫およびがん腫の発生率(%)および多発性（ラット 1 匹あたりの数）が増加した。10ppm の DMA^V という低い投与量($p<0.05$)でも腫瘍全体（乳頭腫およびがん腫）の多発性の有意の増加が観察された。0ppm : 0.20、2ppm : 0.20、10ppm : 0.55、25ppm : 1.47、50ppm : 2.30、100ppm : 2.40。対照群と比較して、50ppm または 100pm の投与は乳頭状過形成または結節性過形成の発生率を有意に増加させた（Wanibuchi et al.,1996）。[13]

・6 週齢の雄フィッシャー344 ラット 10 匹のグループに、体重 1kg あたり 0mg（対照群）または 200mg の NDEA を入れた生理的食塩水を 1 度腹腔内注射し、その 2 週間後に 0ppm、25ppm、50ppm, 100ppm〔μg/mL〕の DMA^V を入れた飲み水を 6 週間与えた。3 週目の終わりに、すべてのラットに部分肝切除を施した。最終体重は用量に応じて減少したが有意ではなかった。相対的肝臓重量に有意の変化は認められなかった。NDEA の初期投与後、肝臓における胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST-P）陽性のフォーカスの数も面積も、用量に応じた有意の増加を示した。有意性は、数については 50ppm および 100ppm の投与量($p<0.01$)で明白であり、面積については 3 つすべての投与量で明白であった（$p<0.05$ または $p<0.01$）〔図のため正

確な数値は列挙されなかった〕。NDEA の初期投与を行わなかったグループでは GST-P 陽性のフォーカスは観察されなかった（Wanibuchi et al.,1997）。 [13]

・9～14 週齢の雄 NCl-ブラックライターラット（α2u-グロブリンが欠如）8 匹のグループに、4 週間 0.05%の BBN を入れた飲み水を与え、その後 32 週間 0ppm または 100ppm〔μg/mL〕の DMA^V を与えた。36 週の終わりにと殺されたとき、膀胱の乳頭状過形成または結節性過形成の発生率および多発性は、BBN のみ投与されたラット(0/8(0%); ラット 1 匹あたりの数 0)と比較すると、DMA^V を投与したラットで有意の増加を示していた（6/8(75%); $p<0.05$; ラット 1 匹あたりの数 1.1±1.0, $p<0.05$）。DMA^V を投与したラットでは膀胱乳頭腫またはがん腫の発生率は 38%であったが対照群では見られなかった（Li et al.,1998）。 [13]

・10 週齢の雄フィッシャー344 ラット 20 匹のグループに体重 1kg あたり 200mg の NDEA を 1 度腹腔内注射し、その 2 週間後 DMA^V、モノメチルアルソン酸(MMA)または酸化トリメチルアルソン(TMAO)を 100ppm 入れた飲み水を 6 週間与えた。対照群と比較して、MMA、DMA^V、TMAO を投与したラットで肝臓における GST-P 陽性のフォーカスの数は有意に増加した。GST-P 陽性のフォーカスの面積も、対照群と比較して、MMA、DMA^V、TMAO を投与したラットで有意に増加した(Nishikawa et al.,2002)。 [13]

・骨髄注射：ラノリン中に懸濁した約 0.43 mg の金属砒素を右大腿骨に注射され、次いで 10 ヶ月後に同様の注射を左大腿骨に為された 25 匹のオスのオズボーン・メンデル ラットの中の 13 匹は 1 年以上生き延び、1 匹は 21 ヶ月後に、注射部位において紡錘細胞肉腫を発症した。ラノリンのみを注射され、1 年後に生きていた 19 匹の基準グループの中の 1 匹は局所的線維肉腫を発症した（Hueper, 1954)。ラノリン中の 0.64mg の*金属砒素*の骨髄注射を 1 回受けた 6 匹のうさぎのどれも腫瘍を発症しなかった。ラノリンのみによって処理された 2 匹の対照うさぎは局所的腫瘍を全く発症せず、その 1 匹は 44 ヶ月生きた（Hueper, 1954)。 [12]

5) 変異原性

（オ　生殖細胞変異原性　<u>生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料</u>　の項を参照）

<u>ヒトへの影響</u>

・砒素がヒトの発がん物質であるというきわめて重要かつ決定的な証拠により、砒素を A1、即ちヒトに対する発がん性が確認されている物質に指定することが確認された。[5]

・全身性の砒素中毒は産業においてはめったに見られなく、また重篤なものはさらに稀である。ハミルトンおよびハーディによれば、工業用砒素と非工業用砒素との間の毒性の差は説明が困難であるが、そのような差がすべての工業国で記録されている。作業員に対する通常の効果は局部的、例えば、皮膚および粘膜に対してである。嗄声が砒素関係作業員に特徴的で、また鼻中隔に穿孔が、白色砒素粉塵あるいはヒュームの長期間吸入の結果どちらにも認められる。慢性の上気道疾患が一般的である。職業的砒素ばく露の結果としての肝硬変の症例の記録が少しある。最高のばく露は砒素含有鉱石の溶解、および殺虫剤散布の際に起こりそうである。[5]

・肺、皮膚、および肝臓に対する効果に加えて、飲料水経由での砒素ばく露は末梢血管障害に関与している。[5]

・多くの証拠が示すところによれば、無機砒素はヒトの発がん物質であり、皮膚および肺について

は確かであり、また肝臓については可能性がある。砒素が皮膚発がん物質であることの証拠は幾つかの症例から得られる。乾癬およびその他の疾患のためにファウラー溶液（亜砒酸カリウムの芳香族溶液）で処理された患者の症例履歴は異常に多くの皮膚がんを示し、それらは多発性であり、典型的には手掌および足裏に発症する。ほかの一連の症例研究は薬あるいは飲料水経由での砒素摂取に関係していて、皮膚がんを伴っている。モートンらは、飲料水が高レベルの砒素を含んでいるが大半の試料が 50 ppb（台湾での研究の場合の約 1/30）未満であった米国の地方において、皮膚がんの過剰は全く認めなかったと報告している。皮膚がんは砒素系殺虫剤を使用したブドウ園農夫においても報告されている。砒素にばく露した人々の疫学的研究は、ボーエン病（皮膚の表皮内の扁平上皮がん）と薬物および砒酸鉛製造からの砒素ばく露との間の関係も示している。幾つかの研究は砒素の職業ばく露と肺がんとの間の関係を見出した。これらの研究にはそれぞれ弱点があり、かつそれらの研究の幾つかは同じ工場で為されているが、それらは全体的に見て整合性がるので砒素ばく露と肺がんとの間の因果関係があると思われる。[5)]

・最も初期の疫学的研究は亜砒酸ナトリウムを生産する小さな工場における作業員の proportional mortality study であった。砒素ばく露の最も多い作業員において、がん死亡率の proportional excess があった。砒素ばく露作業員において、その他の人に比べて最も多い 2 つの死因は呼吸器がんおよび皮膚がんであった。砒素ばく露領域における気中砒素濃度は包装作業領域における中央値 70μg/m³ から粉砕作業領域における中央値 700μg/m³ までに及んでいた。[5)]

・オットーらは、殺虫剤製造工場の作業員の proportional mortality study を行った。これらの作業員は主として砒酸鉛および砒酸石灰にばく露した。呼吸器がんの増加は時間加重平均ばく露量に関連付けられた。[5)]

・マブチらはメリーランド州ボルチモア市の殺虫剤製造・包装工場における 1400 人の作業員団のコホート研究で死亡率を検討した。砒酸鉛、砒酸カルシウム、亜砒酸ナトリウム、亜砒酸亜鉛、マグネシウム亜砒酸塩、およびアセト亜砒酸銅（パリスグリーン）を製出するために、出発物質として三酸化砒素が使用された。この研究は呼吸器がんの顕著な過剰発現を見出した。この工場では非砒素系殺虫剤が扱われたので、当該過剰が他のばく露によった可能性がある。[5)]

・モンタナの銅製錬所が、今日まで、5 つの疫学的研究のためのデータ源となっている。この製錬所での最初の研究において、8000 人の作業員について、1938 年から 1963 年までの間の死亡率が追跡された。結核、呼吸器がん、心疾患、および肝硬変について、顕著な超過死亡が認められた。三酸化砒素および二酸化硫黄の両者によるばく露が、肺がんリスクの過剰と明確に関連していた。三酸化砒素および二酸化硫黄よるばく露を、ばく露の程度とばく露期間によって分類すると、両者ともに肺がんリスクとの因果関係が認めれた。この研究者たちはこれらの 2 つのばく露の中でどちらが主原因であるかを見分けることはできなかった。[5)]

・ウェルチらの研究に対する追試が死亡率の期間を 40 年（1938 年～1977 年)に延長して行われた。砒素および二酸化硫黄よるばく露が定性的に推定され、他方、期間は最初の採用年および雇用年数によって分類された。1925 年より前に雇用された 1338 名（男性）の場合に、114 名が呼吸器がんで死亡し、これに比べて期待値は 23.5 である［標準化死亡比（SMR)=484; $p < 0.01$]。最初の採用年が 1925 年後のコホートにおいてはより小さい SMR が認められた。すべての期間グループを一まとめにすると、呼吸器がんについての SMR が、ばく露が重度と分類された場合には

514 であり、これに比べて軽度のばく露の場合には 231 であった。高度あるいは中程度の砒素ばく露を受けた作業員は高度あるいは中程度の二酸化硫黄ばく露も受けているので、砒素ばく露は二酸化硫黄ばく露によって影響を受けていた可能性があった。したがって、肺がんの過剰が砒素によるか、二酸化硫黄によるか、あるいは両者の共同作用によるかを決定することは不可能であった。1964 年～1977 年の死亡率の別の解析結果は、肺がん過剰の原因が二酸化硫黄ばく露よりは砒素ばく露にありそうであるという仮説に合致していた。[5)]

・もとのコホートからの 1800 人の作業員の標本の研究は、喫煙履歴情報と産業衛生サンプリングデータとを含んでいた。ばく露は 1943 年と 1965 年の間で採取された 818 の産業衛生測定から推定された；しかし、どれも 8 時間の個人標本ではなく、たいていは、粉塵管理を評価するために採取されたものであった。これらの理由およびその他の理由により、データは用量と作用相関の評価に、高い信頼度の下で使用することはできなかった。ばく露を大まかな分類（非常に高い, >5000 μg/m³;高い, 500～4999 μg/ m³;中程度、100～499 μg/m³;および低い, < 100 μg/m³）でグループ分けすることによって、ばく露についての SMR の傾向を確認した。呼吸器がんの場合に、SMR は最低 138 から最高ばく露グループについての 704 にまで及んでいた。この研究は、肺がん過剰の原因として、喫煙を除外することができたが、共存する二酸化硫黄ばく露による交絡を克服することはできなかった。ブラウンおよびチューによる数学的モデル化研究も、砒素が最も可能性のある原因剤であり、たぶん促進剤として作用すると結論した。[5)]

・ワシントン州タコマ市の銅製錬所の 2800 人の作業員の後ろ向きコホート死亡率研究は呼吸器がんの過剰を見出した。空気中の砒素レベルと呼吸器がんとの間の相関性の解析のために、環気中から採取された砒素が尿中の砒素と関連付けられた。時間重み付けされた砒素ばく露と SMR によって測定された肺がんリスクとの間の関係は陽性であった。集団をばく露期間とばく露平均レベルに分割すると、SMR パターンは因果関係を示した。最低ばく露群（平均ばく露量:0.2 mg/m³）の作業員でさえも、呼吸器がん過剰の危険性の増大を示した。喫煙履歴を除いた後でも、過剰リスクは残っていた。[5)]

・肺がん過剰に関しての喫煙と砒素ばく露の間の相互作用は、砒素がプロモータとして作用すると解釈されている。[5)]

・肝がんと砒素ばく露との関係について情報はより不完全である。Tokudome and Kuratsune(徳留および倉恒)は、銅製錬所作業員の後ろ向きコホート研究において、肝がん過剰を見出した。症例報告において、2 つの肝臓肉腫と 3 つの肝がんがブドウ園農夫に由来するとされた。総合すると、これらの研究は肝がん過剰が砒素ばく露に関連する可能性を示唆している。 砒素は、生物学的ばく露指数(BEIs)が勧告されている物質である。(砒素、元素的、かつ可溶性無機化合物についての BEI 文書資料参照)。[5)]

・砒素によりヒトで皮膚上皮内がんである Bowen 病、有棘細胞がん、基底細胞がんが多発することは多くの疫学研究で明らかにされている。肺がんは経気道ばく露した労働者集団で多発しており証拠が十分あるとされている。その他、肝血管肉腫、腎・尿路・膀胱がん、髄膜腫など、多くの臓器発がんの事例、皮膚がんを中心とした重複がんの事例が数多く報告され、標的が多臓器にわたっている。 [9)]

・Wall によるとスエーデンの銅精錬工場従業員 3,919 名を対象にした疫学調査の結果、砒素ばく露作業者では、肺がんと胃がんの発生が有意に高く、ばく露期間の長さと発生率とが比例して

いた。 9)

・モンタナ州の銅精錬工場従業員 8,047 名のうち 1,800 名を対象にした疫学調査によると、TWA が 100μg/m³ 未満の作業者においては肺がんの SMR は 1.38 と有意でないが、100-499μg/m³ では SMR は 3.03、500-4,999μg/m³ では SMR は 3.75、5,000μg/m³ 以上では SMR は 3.75、5,000μg/m³ 以上では SMR は 7.04 と有意に上昇していた。また、累積ばく露量では 2,000-12,000μg/m³・Y の群で SMR が 4.00 と有意な上昇がみられた。 9)

・ワシントン州の銅精錬工場従業員 2,802 名を対象にした疫学調査は過去何回か行われており累積砒素ばく露量と肺がん死亡率（SMR）とは相関していることが報告されているが、1986 年まで追跡した報告によると、肺、大腸および骨のがんが有意に高く、SMR が 150 以上だったのは口腔咽頭、直腸、腎がんである。累積ばく露量と呼吸器のがんの SMR は、0－750μg/ m³・Y（平均累積ばく露量 405μg/ m³・Y）の群で 1.540 と有意でないが、750－1,999μg/m³・Y（1,305μg/ m³・Y）の群で 1.755、2,000－3,999μg/m³・Y(2,925μg/ m³・Y)で 2.097、4,000－7,999μg/m³・Y(5,708μg/ m³・Y)で 2.117、8,000－19,999μg/m³・Y(12,334μg/m³・Y)で 2.520、20,000－44,999μg/ m³/Y(28,336μg/m³・Y)で 2.840、45,000μg/m³・Y 以上群（58,957μg/m³・Y）で 3.157 とそれぞれ有意であった。 9)

・中国の錫鉱山労働者のケース-コントロール研究によると、累積砒素ばく露濃度と肺がん発生のオッズ比との間には有意な正の相関があり、累積ばく露量の平均が 0, 11.5, 46.4, 97.5mg/ m³×月の群のみ有意であった。40 年勤続した人が 11.5 mg/m³×月になるのは TWA が 24μg/ m³ のときである。彼らは砒素のほかにたばこ（water pipe）とラドンにばく露されているが、これらを補正してもオッズ比は累積ばく露濃度と正の相関を示した。またこの結果では、ばく露強度よりもばく露期間の方が肺がん発生の危険因子としてより重要であった。 9)

・環境中の砒素濃度が 0.3μg/m³ で 20-50μg　As/L の砒素を含有する飲料水を摂取している一般人においては、がんによる過剰死亡は見られなかった。 9)

・経口からの砒素摂取量と皮膚がん発生との関係を 5 論文による検討した報告では、これらに直線関係が見られ、その閾値は約 100ppb であったとされている。 9)

・乾癬の治療に砒素を使用していた 8 名のリンパ球に染色体異常が見られている。彼らの総砒素投与量は 300-1,200mg であった。砒素剤治療群は染色体の切断（gapsand breaks）が無処置群に比べ有意に増加していた。同様に砒素ばく露労働者でもリンパ球の染色体異常が報告されている。 9)

・砒素薬についてのレビューが入手可能である（Schmahl et al., 1977)。無機の 3 価の砒素化合物、および特に、ファウラー水は、さまざまな病気（皮膚病を含む）のために広くもちいられてきて、いくつかの国々では今なお使われる。大量を体内に取り入れると、過度の色素沈着および角化症のような皮膚の慢性変化（アルセニシズム)に至る。皮膚の“その場”および侵食性がんを伴った慢性の皮膚アルセニシズムの同時発生が、143 の症例において、Neubauer（1947）およびその他（Bartak & Kejda, 1972 ; Ehlers, 1968 ; Jackson & Grainger, 1975 ; Minkowitz, 1964 ; Sanderson, 1963 ; Sommers and McManus,、1953)によりレビューされた。特徴として、当該皮膚がんは多発症で、日光に曝されていない体の領域を含み、また手掌および足裏のような変則的な位置で起き、他方、アルセニシズムに関係のない皮膚がんは、日光に曝された領域、あるいは、例えばタール、エックス線、あるいはラジウムが作用した場所に起きた単一病変であ

ること通例である。治療開始から腫瘍発症までの期間は5～60年（平均、18年）であって、ほとんどのがんは当該の薬が適用されてから比較的長い時間をおいて、はじめて発症した：症例の90%は当該の薬を1年より長く使用しており、また60%は5年より長く使用していた。平均用量は28 g（範囲：0.2～121 g）であった。当該がんが認めれた時に、患者は比較的若かった：3分の1は40歳未満で、ほぼ4分の3は50歳未満であった。その母が妊娠中にファウラー溶液を摂取したヒトにおける皮膚の多発症基底細胞がんの症例を、Aldick & Fabry (1973) が報告した。Calnan (1954) はファウラー水による乾癬治療を数年の間受けたヒトにおける気管支がんを伴った皮膚の基底細胞上皮腫の1症例を報告した。[12)]

・慢性の皮膚障害の治療のためにファウラー溶液で治療を受けた262名の患者からの知見を、Fierz (1965) がレビューした：40%は手掌および足裏上に角化を有し、8%は皮膚がんを有した。砒素総用量との用量/作用相関性ががん患者が受けた用量は0.1～26 gの範囲の砒素と治療後6～26年（平均、14年）で観察された腫瘍との間に認められた。[12)]

・大抵、ぜんそくの治療のために用いられた硫化砒素を含むハーブ（薬草）調合剤の摂取によって引き起こされた砒素中毒にかかった74名の人々の間でのがんの発症を、Tay & Seah (1975) が報告した。6名の被験者が皮膚がんと診断された。その内4名は内部癌を有していた(肺がんのあるもの2名、胆嚢がんのあるもの1名、および肝臓の血管肉腫のあるもの1名)、さらに3つの肝臓血管肉腫の症例（Dalderup et al., 1976; Lander et al., 1975; Regelson et al., 1968; Roth, 1955)、および肺の扁平上皮細胞がんを伴った肝がんの1つの症例（Goldman, 1973）が、ファウラー溶液ばく露との関連の下に報告されている。[12)]

・ファウラー溶液あるいはその他の砒素系薬剤を受けた患者において、皮膚以外のがんの特異な例が報告されている：Nurse (1978) は首と腎臓のがんを、Prystowsky et al., (1978) は鼻咽頭がんの1症例を、またCalnan (1954) とRobson & Jelliffe (1963) は肺がんの7つの症例を報告した。Neubauer (1947) は、胃、舌、および口腔粘膜、子宮、尿管および膀胱、食道および乳房のがんに関連した皮膚がんの症例、並びに、皮膚がんを伴わない乳がんと膵臓がんとのそれぞれ1症例を報告した［作業グループは、治療的砒素ばく露とこれらの場所における腫瘍との関連性の証拠はないと考えた］。[12)]

・症例対照研究において、皮膚がんの様々な組織学的種類を持つ419名の患者（204名の男性および215名の女性）が皮膚がんのない200名の対照患者（両性それぞれ100名）と比較された。これらの2つのグループは年齢、職業、および都市/地方の居住地の点で同等であった。砒素化合物にばく露した人々の割合は、ボーエン病（上皮腫）または表面の基底細胞がんを持つ患者のグループにおいて（36%)、対照グループにおけるそれ（14%）よりもかなり高かった。扁平上皮細胞がんも見られた。すべてのグループにおける症例の85%より多くが医薬用砒素にばく露していた（Fritsch et al., 1971)。[12)]

・Reymann et al, (1978) は、砒素薬で治療された多重基底細胞がん、ボーエン病、乾癬、扁平疣贅、あるいは扁平苔癬を有する患者のグループを追跡することによって、砒素化合物の摂取と内部の悪性新生物（それ以上には特記されていない）の発生の間にあり得る関係を研究した。観察された発生率がデンマークがん登記所から入手可能な全国的な比率に基づいて内部悪性新生物の期待発生率と比較された。1つのサブグループ（多重基底細胞がんを持った女性:予想値の1.2に比べて、5が観察された）を除いて、内部悪性新生物の統計的に有意な過剰は全く見られ

なかった。[12]

・長期間にわたる飲み水からの砒素摂取の遺伝毒性効果について調査した研究はいくつかあるが、職業性の砒素ばく露に関する研究はほとんど見当たらない。ばく露は主として無機砒素に対してであったが、砒素は人体内でメチル化するので、無機砒素とメチル化砒素の両方のばく露が体内では主に起こっている。MMA および DMA(ナトリウム塩として)は殺虫剤に使われてきたが、そういった用途は現在減少してきており、これらの化合物に対する職業性のばく露を経たヒトへの生物学的影響をモニターした研究は入手できなかった。[13]

・メキシコにおける予備試験的研究で、高濃度の砒素（390μg/L, 推定 10 年未満）を含む井戸水を利用していた女性 9 人と男性 2 人は、低濃度の砒素を摂取していた対照群（女性 11 人と男性 2 人。井戸水に 19～60μg/L の砒素）と比較しても、染色体異常や姉妹染色分体交換の頻度の有意の増加を示さなかった。両グループの年齢幅は 21 歳～62 歳であった。高濃度群で HPRT ローカスの突然変異の頻度は上昇したが、有意ではなかった（Ostrosky-Wegman et al.,1991)。それより新しい研究では 408μg/L の砒素を含む（推定 10 年未満）井戸水を利用していたメキシコ人 35 人を 34 人の対照群（井戸水の濃度：砒素 29.9μg/L）と比較した。2 つのグループの平均年齢は 40.6 歳（ばく露群）と 39.0 歳（対照群）であり、性分布はほぼ同一であると言われていた〔正確なデータは示されなかった〕。高濃度群では染色体異常は有意に増加した。細胞 1 個あたり染色体異常 0.03（対照群）に対し 0.08（ばく露群）であった。さらに、口腔細胞および尿路上皮細胞の小核の頻度も有意に増加した（平均/細胞 1000 個、それぞれ 2.21vs0.56、2.22vs0.48）(Gonsebatt et al.,1997)。ばく露を受けた人のうち、男性の方が女性より染色体異常が多く、また小核の頻度も高かった。この差は、男性の方が女性より多くの水を飲むという事実に起因する可能性がある。この研究の行われた国では男性は畑で働き、気候が乾燥しているので、女性より多くの水を飲む。喫煙者の割合もばく露群で 29%、対照群で 33%であり、両グループで同じであった。喫煙は、染色体異常や小核の発生率の増加とは有意の関係はなかった。職業的に遺伝毒性物質にばく露されていると疑われる人や薬物療法を受けた人は研究から除かれた。[13]

・ネバダ（合衆国）で飲み水に含まれる中程度の分量の砒素にばく露された被験者の末梢リンパ球において、姉妹染色分体交換(対照群 83 に対しばく露群 98)および染色体異常（対照群 86 に対しばく露群 104）の頻度に差は見られなかった。平均濃度 109μg/L の砒素を含む飲み水がそれまでに少なくとも 5 年間は消費されていた。対照被験者も 12μg/L の砒素を含む水を飲んできていた（Vig et al.,1984)。統計的評価では、性別、年齢、喫煙、推定職業性ばく露などは織り込まれた。研究対象となった人々がばく露された砒素濃度は、今日研究対象となる人々がばく露されるよりはるかに低いものであったし、砒素が造血臓器のがんと関連があることは立証されていない。[13]

・ネバダ（合衆国）で行われたより最近の研究では、18 人（飲み水による平均量のばく露：砒素 1312μg/L、1 年未満）が、年齢、性別、喫煙状態は同じだが低濃度の砒素にばく露されている（飲み水によるばく露：砒素 16μg/L。細胞 1,000 個につき 1.57）対照被験者 18 人と比較して、膀胱剥離細胞における小核の頻度(細胞 1,000 個につき 2.79)がより高かった(Warner et al.,1994)。職業は交絡変数として含まれていた。対照的に、これほど高濃度の砒素でも、小核口腔細胞の増加は見られなかった。[13]

・中間濃度 410μg/L の砒素を含む飲み水を長期間にわたって摂取した後のフィンランド人被験者 32 人（年齢 15～83 歳、平均 52 歳）につき、末梢リンパ球での染色体異常の頻度を判断し(Maki-Paakkanen et al.,1998)、1μg/L 未満の濃度の砒素を含む飲み水を摂取していた同じ村の 8 つの対照群（年齢 37～76 歳、平均 50 歳）の頻度と比較した。砒素の生涯推定累積摂取量の中央値はそれぞれ 455mg および 7mg であった。喫煙の習慣、性別、海産物の消費、居住歴などは評価の交絡因子として含まれていた。調査結果の生データからは、砒素にばく露された被験者（対照群 8.6 に対しばく露群 6.9）や喫煙者（非喫煙者 6.9 に対し元喫煙者・現喫煙者 6.0）で染色体異常の頻度の増加は見られなかった。ただし、未加工の直線回帰分析および調整直線回帰分析では、染色体異常の数は現在の利用者の尿中砒素濃度と有意に関連していた（それぞれ r^2=0.25、p=0.08 および r^2=0.27、p=0.04）。 [13)]

・内蒙古における予備試験的研究で、17 年（グループ平均）にわたって飲み水の砒素（527.5μg/L）にばく露されてきた住民 19 人を、低濃度の砒素 4.4μg/L にばく露された対照被験者 13 人と比較した(Tian et al.,2001)。喫煙の習慣、職業、食事、人口統計的要因、年齢、医学的状態などのデータは織り込まれた。気道上皮から採取した痰や口腔粘膜細胞の小核の頻度は有意に（3～4 倍）高かった。膀胱細胞で観察された増加はそれより小さく、全被験者を見た場合は対照群の 2～7 倍で、非喫煙者を見た場合は対照群の 2～4 倍であった。喫煙者を高濃度群と対照群から外すと、砒素の影響は口腔粘膜細胞および痰中細胞においてのみより大きくなり、小核の頻度が 6 倍にも増加した。[13)]

・中国・台湾の、烏足病の蔓延した地域において nested case-control study が行われた（Liou et al.,1999)。686 人の住民から成るコホートを集めると、4 年後に 31 人ががんを発病した。コホート研究の当初にこれらの被験者から採取した 22 の血液サンプルは適正に処理された。比較対照群はがんを発病しなかったコホートの構成員の中から、性別、年齢、居住歴（居住している村)、掘り抜き井戸水の利用暦、喫煙暦の一致する者が選ばれた。グループ間で、姉妹染色分体交換の全体的な頻度に差はなかった。染色体異常の頻度は患者の方が優位に高かった。この異常は染色分体タイプではなく染色体タイプの異常を導入したためであった。〔ワーキンググループは、患者と対照群とで、砒素へのばく露（掘り抜き井戸水を飲んでいた期間の長さの平均）に差はないことに注目した〕 [13)]

・インドの西ベンガルでの研究では、皮膚に砒素中毒の兆候を示す被験者 45 人（飲み水に 368μg/L の砒素）を、砒素に侵されていない 2 地域に住む健康な人 21 人を対照群として（飲み水に 5.50μg/L の砒素）比較した（Basu et al.,2002)。対照被験者に比べばく露被験者の方が、口腔粘膜細胞（細胞 1000 個あたり 5.15vs0.07)、尿路上皮細胞（細胞 1000 個あたり 5.74vs0.56)、末梢リンパ球（細胞 1000 個あたり 6.40vs0.53）の小核の頻度が有意に高かった。2 グループで年齢分布と社会経済状態はほぼ同じであると報告されている。ばく露被験者の、飲み水による砒素へのばく露はおそらく平均 11 年にわたって続いてきたと考えられる。 [13)]

・別の研究では、ヒトの末梢リンパ球における姉妹染色分体交換/細胞の平均頻度は、亜砒酸カリウム 0.15g の自発的摂取や、三酸化砒素 1g、10g または 20g による中毒でも影響を受けなかったことが示されている。砒素にばく露されたことによる労働者の遺伝子の損傷について扱った研究はほとんどない。さらに、これらの被験者は他の遺伝毒性物質にもばく露されていた。砒素および他の化合物にばく露された精錬所の労働者 9 人の末梢リンパ球では、染色体損傷の有

意の増加が見られた(対照群では有糸分裂1012回中に異常13回であるのに対し、有糸分裂819回中に異常87回)(Beckman et al.1977)。この予備的報告では、ばく露期間や労働者の年齢に関するデータは示されなかった。さらに別の研究では、砒素および他の毒性化合物にばく露された銅精錬所の男性労働者33人(年齢20～62歳)を調査して、末梢リンパ球における遺伝子異常を判断しようとした(Nordenson & Beckman, 1982)。砒素への内部ばく露は尿で分析されたが、分析方法は示されていない。遺伝子異常の頻度は年齢、喫煙あるいは砒素へのばく露程度のいずれとも連関しなかった。遺伝子異常の頻度の有意の増加が見られたのは、砒素または他の毒物への既知の職業性ばく露のない男性労働者15人(年齢26～60歳)と比較した場合のみであった(ギャップについては細胞100個あたり異常2.1に対し5.4、染色体切断については細胞100個あたり異常0.1に対し[18]。染色分体切断はそれより低い有意性レベルを示した(細胞100個あたり1.3vs0.6〔$p<0.05$〕)。[13]

・砒素による生体内染色体損傷が異数性異常か染色体異常かを調査した研究もある(Dulout et al.1996; Moore,L.E. et al.1996; 1997)。どちらの損傷も砒素により生じたが、砒素へのばく露が高い場合は染色体異常誘発性が上回った(Moore,L.G. et al.1996, 1997)。[13]

・Ostrosky-Wegman et al.(1991)の予備試験的研究の他には、銅焙焼工場のチリ人男性労働者15人(年齢24～66歳)に対する追加研究でHPRT突然変異の誘発は見られなかった。これらの労働者は仕事の種類により、「低レベル」「中レベル」「高レベル」の砒素ばく露に分類された。彼らの工場での平均雇用期間は43ヶ月であった。個々のばく露は尿中の砒素レベルの分析により確認された。非常に高レベルのばく露を受けている労働者(内部用量、尿中砒素 260μg/L)でも、末梢リンパ球におけるHPRT突然変異の誘発は立証されなかった。著者たちは、HPRT試験は生体内の砒素の遺伝毒性の検出には低い感度しか持たないようであると結論づけた(Harrington-Brock et al.1999)。[13]

・飲料水中の600μg/Lの砒素に長期間ばく露されてきたチリ人男性70人と、頻度の一致する対照被験者(飲み水に15μg/Lの砒素)55人に対するもうひとつの調査で、膀胱の細胞に小核が確認された(Biggs et al.1997; Moore L.E. et al.1997a)。一致する基準は年齢、喫煙状態、地元居住歴(平均して高ばく露、19.3年)、教育、民族であった。ばく露に関連した小核の頻度の増加は、ばく露した人を5分割したグループの第2～第4グループのばく露で見られ(尿中砒素 54～729μg/L)たが、第5グループでは見られなかった(尿中砒素 729μg/L未満)。セントロメア陽性の小核の存在率は第4グループで3.1倍に増え(95%Cl, 1.4～6.6)、セントロメア陰性の小核の存在率は第3階級で7.5倍に増加しており(95%Cl, 2.8～20.3)、染色体切断が小核形成の主要原因であることを示唆している。この調査の砒素にばく露されたチリ人男性34人のサブセットに対し、介入研究が実施された。砒素に汚染された(600μg/L)飲み水供給源を、45μg/Lの砒素を含む水に換えた。8週間後、すべての個人につき、膀胱細胞の小核の存在率は介入前の細胞1,000個あたり2.63から介入後は細胞1,000個あたり1.80まで減少した。剥離膀胱細胞の小核の存在率は、喫煙者の場合、介入前の細胞1,000個あたり4.45から介入後は細胞1,000個あたり1.44まで有意の減少を遂げたが非喫煙者についてはそれほどでもなく(細胞1,000個あたり1.90に対し細胞1,000個あたり2.05)、喫煙者の膀胱の細胞は砒素により生じる遺伝子の損傷に対し、より敏感なのではないかということを示唆している(Moore, L.E. et al.1997b)。[13]

・飲料水中の 200μg/L の砒素に生涯にわたってばく露されてきたアンデス山脈の女性 12 人および子供 10 人の小核の頻度を、0.7μg/L の砒素にばく露されている女性 10 人および子供 12 人と比較した。喫煙、アルコールやコカの葉の消費などといった推定交絡変数は評価に含まれていた。末梢リンパ球の二核細胞 1000 個あたりの小核の頻度は、対照群と比較して砒素ばく露群で有意に増加した（それぞれ女性 41 対 8.5、子供 35 対 5.6）(Dulout et al.1996)。さらに異数性の頻度も有意に増加した(0.21%対 0%; ばく露群 12 対対照群 [18]。対照的に、砒素ばく露群で姉妹染色分体交換の頻度は影響を受けなかった（ばく露群および対照群の女性で 5.7 対 5.5、ばく露群および対照群の子供で 4.4 対 4.6）し、具体的な染色体転座も影響を受けなかった。 [13]

・アルゼンチンで井戸水の砒素（130μg/L 超）に 20 年ばく露された被験者の末梢リンパ球に、姉妹染色分体交換の誘発が見られた（Lerda,1994)。他の遺伝毒性化合物への推定ばく露も、研究において考慮に入れられたことがわかっている。姉妹染色分体交換の平均頻度は、20 年以上 20μg/L 未満の砒素を含む水を飲んでいた対照被験者 155 人（ボランティアの男女）で 1 細胞あたり 7.50 であったのに対し、ばく露を受けた男女（うち 282 人は非喫煙者）では 1 細胞あたり 10.50 であった。ばく露被験者は対照群より有意に年上であった（平均年齢 56.71 歳対 38.90 歳)。更なる評価では、ばく露群の年齢を均質化するため、50 歳以上の参加者は分析から除外された。若年サブセットでは、姉妹染色分体交換と性別、あるいは姉妹染色分体交換と年齢の相関関係は発見されなかった。若年サブセットでは姉妹染色分体交換はわずか 100μg/L の低濃度の砒素によっても誘発された。さらに、男性でも女性でも、飲料水中の砒素含有量は姉妹染色分体交換の頻度と相関関係があったが、性別による影響はなかった。〔ワーキンググループは、統計評価が詳細に報告されていないため、この研究の価値が減じていることに注目した。さらに尿中素の定量法は感度の低い比色分析法であった〕 [13]

IARC Monograph Volume 84(2004) 5 報告データおよび評価の概要 [13]

5.1 ばく露データ

飲料水に含まれる高レベルの砒素ばく露は、ある地域特に中国、台湾(中国)および中央・南アメリカの国々において数十年にわたって確認されてきた。さらに近年では、それ以外の多くの国々でも飲料水が砒素にひどく汚染されていることがわかった。これらの地域の大半では、砒素を多く含んだ地層で自然に汚染された地下水が飲料水源である。飲料水に高濃度の砒素が検出された主な地域には、バングラデシュ、中国および西ベンガル州(インド)の広い地域、そしてアルゼンチン、オーストラリア、チリ、メキシコ、台湾（中国）、アメリカ合衆国、およびベトナムの狭い地域が含まれる。日本、メキシコ、タイおよびその他の国々では、採鉱、製錬およびその他の産業活動が、水源に含まれる砒素の濃度を引き上げる原因となっている地域もある。被害地域の砒素濃度は、1リットル当り数十から数百、または数千マイクログラムにもなることがあり、それに対して被害を受けてない地域では、その濃度は、1リットル当り大体数マイクログラム程度である。世界保健機関の定める飲料水水質ガイドラインでは、飲料水中の砒素濃度は1リットル当り10マイクログラムを超えてはならないと勧告している。還元環境ではかなりの濃度の亜砒酸塩（AsIII）が報告されているが、砒素は飲料水中で主に砒酸塩(Asv)として存在する。微量のメチル化砒素が一般的に飲料水に見つかり、生体系においてより高濃度のメチル化砒素が見つかった。無機砒素（砒酸塩＋亜砒酸塩）が飲料水に含まれる砒素の主なものある。

砒素による飲料水の汚染が報告されている多くの地域では、さまざまな介入によって現在のばく露は軽減されている。

5.2　ヒトに対する発癌性データ

以前の研究論文で、ファウラー溶液を使った治療および採鉱・製錬作業者の吸入ばく露などの砒素および砒素化合物にばく露されたヒトに対する発癌性の証拠は十分であると評価された。飲料水に含まれる砒素に関連した有益な癌の疫学研究には、生態学的研究および小数の症例対照研究やコホート研究が含まれる。その他のヒト発癌性物質のほとんどについては、因果的証拠の主なソースが症例対照研究およびコホート研究に基づくもので、生態学的研究に基づくものはほとんどない。それに対して、飲料水に含まれる砒素については、原因の推定に対する重要な情報が生態学的研究に基づいている。その理由には、広範囲のばく露対照と限られた人口移動が含まれる。地方や地域の水源に広がったばく露のために、生態学的測定が個人のばく露に関する強い情報を与える。さらに、砒素の場合、相対リスクの生態学的推定値が非常に高いため、既知の原因因子に対する交絡因子の影響と除外できる。従って、以後の概説において、生態学的研究が詳しく説明されている。

膀胱癌

作業グループは、台湾(中国)、チリ、アルゼンチンおよびオーストラリアで行われた生態学上の研究、台湾、日本およびアメリカ合衆国で行われたコホート研究、そして台湾、アメリカ合衆国およびフィンランドで行われた症例対照研究に対する評価を行った。

飲料水中の砒素による膀胱癌のリスク増加についての証拠は多数ある。高度の長期間にわたるばく露を受けた人々についての研究すべてにおいて、膀胱癌に対する危険性がかなり増加することがわかった。主な証拠は台湾およびチリで行われた生態学上の研究から得たものである。台湾では、その根拠は飲料水中の砒素濃度との用量反応関係を証拠づけるばく露地域内での症例対照研究およびコホート研究に基づいている。チリでの膀胱癌による死亡率の増加の証拠は、汚染地域の主要都市や町における砒素にばく露された多数の人々から得られたものである。

また、工場からの砒素廃棄物で高度に汚染された井戸水を飲んでいた人々に関する日本での小規模なコホート研究、そして井戸水に含まれる砒素への中等度ばく露でのアルゼンチンの生態学的研究に基づく膀胱癌のリスク増加の証拠がある。砒素への低濃度ばく露を調査する二つの症例対照研究によって、複数のサブグループでばく露の増加に伴ったリスク増加が明らかになった。

総合的に考慮すると、原因を偶然または交絡とすることはできない、また一貫性があり、高濃度ばく露の人々に強い関連性を有する。

ばく露された人々に用量反応関係の証拠がある。

肺癌

作業グループは、台湾(中国)、チリ、アルゼンチンおよびオーストラリアで行われた死亡率データを使った生態学上の研究、台湾、日本およびアメリカ合衆国で行われたコホート研究、そして台湾およびチリで行われた症例対照研究に対する評価を行った。

台湾、日本、チリおよびアルゼンチンにおいて、生態学上の研究、症例対照研究およびコホート研究において肺癌にかかる高いリスクが一貫して観察された。飲料水に含まれる砒素と肺癌リスクの用量反応関係の証拠もまた、台湾およびアルゼンチンで行われた生態学上の研究、台

湾の南西部および北西部と日本で行われたコホート研究、そして台湾の南西部およびチリで行われた症例対照研究において認められた。タバコの喫煙の交絡効果の可能性は台湾およびチリの研究における直接的・間接的証拠によって取り除かれた。
総合的に考慮すると、原因を偶然または交絡とすることができない、また一貫性があり、高濃度ばく露の人々に強い関連性を有する。
ばく露された人々に用量反応関係の証拠がある。
皮膚癌
作業グループは、台湾(中国)、メキシコ、チリおよびアメリカ合衆国で行われた生態学上の研究、台湾で行われたコホート研究、そしてアメリカ合衆国で行われた1例の症例対照研究に対する評価を行った。
砒素に発癌の可能性があるという認識は、医薬用の砒素、砒素系残留農薬および砒素に汚染されている飲料水の摂取後に皮膚癌が発症したことから始まった。皮膚癌は、砒素を含む飲料水の汚染でよく見られる悪性腫瘍である。砒素による特徴的な皮膚腫瘍には、角化腫瘍(非黒色腫型皮膚癌）、特にボーエン病を含む扁平上皮癌や多発性基底細胞癌が含まれる。
主に台湾の南西部で行われた生態学上の研究は、砒素によって高度に汚染された飲料水によって皮膚癌の発生率、有病率および死亡率がかなり増加したことを示している。生態学上の研究結果は、台湾の砒素に汚染された地域で行われた2例のコホート研究によって実証された。皮膚癌による死亡率の増加はチリにおいて認められた。メキシコの農村地域では、皮膚癌を含む皮膚病変の有病率が高かった。皮膚癌のリスク差が、アメリカ合衆国の飲料水に含まれる砒素の濃度が低い地域で行われた症例対照研究において確認された。台湾の南西部で行われたコホート研究では、血清中β-カロテンレベルと尿中の砒素代謝産物における差異が、砒素誘発性の皮膚癌のリスクを変化させる可能性があると報告されている。
肝臓癌
作業グループは、台湾(中国)、チリ、アルゼンチンおよびオーストラリアで行われた死亡率データを使った生態学上の研究、台湾、日本およびアメリカ合衆国で行われたコホート研究、そして台湾で行われた死亡証明書から肝臓癌であると確認された症例を用いた1例の症例対照研究に対する評価を行った。
肝臓癌による死亡率の増加は、台湾で行われた砒素への高濃度ばく露を受けた多数の人々の生態学上の研究において確認された。飲料水に含まれる砒素と肝臓癌死亡率の用量反応関係に関する証拠は、台湾での生態学上の研究および症例対照研究において確認された。また、危険性の増加も台湾および日本での小規模なコホート研究において確認された。中国での生態学的研究で認められたされた肝臓癌に起因する死亡率には一貫性がなかった。
これらの結果の解釈は、肝臓癌の症例数が少ない、死亡診断書における肝臓癌の診断が正確性に欠ける、そして慢性肝炎に対する感染または他の要因の交絡や修飾効果の可能性などの理由によって制限されている。
腎臓癌
作業グループは、台湾(中国)、チリ、アルゼンチンおよびオーストラリアで行われた生態学上の研究、台湾およびアメリカ合衆国によるコホート研究に対する評価を行った。
高度の長期間にわたるばく露を受けた人々についての研究すべてにおいて、腎臓癌に対する危

険性の増加が明らかになった。主な証拠は台湾およびチリで行われた生態学上の研究から得たものである。台湾では、その証拠は烏足病の患者に対する小規模のコホート研究によって補足されている。チリでの腎臓癌による死亡率の増加の証拠は、汚染地域の主要都市や町で砒素へのばく露を受けた多数の人々から得られたものである。また、井戸水に含まれる砒素への中等度ばく露を受けたアルゼンチンの人々における腎臓癌のリスク増加の証拠もある。
腎臓癌に対する相対危険度の推定値は、一般的に膀胱癌よりも低かった。また、個々のばく露評価に基づいた用量反応関係の報告は現在までなされていない。
その他の癌
作業グループは、台湾(中国)、チリおよびアメリカ合衆国で行われた生態学上の研究、日本およびアメリカ合衆国で行われたコホート研究、そしてカナダおよびアメリカ合衆国それぞれで行われたそれぞれの症例対照研究に対する評価を行った。
前立腺癌による超過死亡率は台湾の南西部で確認された。その他の癌に関しては、矛盾した結果が報告された。
5.3　動物での発癌データ
マウスおよびラットの飲料水にジメチルアルシン酸を投与して、発癌性に対する試験を行った。マウスとラットのイニシエーションとプロモーションの二段階発がん試験も行った。ラットの膀胱とマウスの肺において完全な発癌性が確認された。ジメチルアルシン酸は、p53+/–およびp53+/+のマウスの自然発生腫瘍を増加させた。
ジメチルアルシン酸は、マウスの皮膚および肺において、またラットの肝臓、膀胱、腎臓および甲状腺における腫瘍のプロモーターである。
5.4 その他の関連データ
飲料水に含まれる砒素は、消化管から良く吸収される。３価の砒素は5価砒素へのばく露後*in vivo*で形成される。砒素は一連の酸化還元およびメチル化反応によって代謝される。メチル化3価砒素は、3価無機砒素よりも毒性が強く、遺伝毒性が弱い。それに対して、メチル化5価砒素は、5価無機砒素よりも毒性が弱く、遺伝毒性も弱い。代謝は動物種間集団間および個体間に大きな差がある。無機砒素とそのメチル化代謝物は両方とも尿中に排泄される。
砒素の摂取による急性影響は、ショック、筋けいれんおよび心臓異常を伴う激しい嘔吐や下痢を特徴とする。亜急性ばく露は主に呼吸器系、消化器系、心臓血管系、神経系および造血系に影響を及ぼす。
慢性砒素中毒の研究報告では、胴体や四肢に発生する脱色を伴う色素沈着および手足に発生する角化症などの皮膚症状に焦点が当てられている。慢性肺疾患、末梢神経障害、肝腫大および末梢血管の障害は、砒素への慢性ばく露の症例で頻繁に報告されている。砒素へのばく露は糖尿病の高いリスクと関連付けられてきた。その他の全身症状には心臓血管系への影響、腹痛、拒食症、嘔吐、下痢、脳血管疾患、手足や四肢の非圧痕性浮腫、貧血および全身衰弱などが含まれる。台湾（中国)で行われた１研究では、台湾の一般人や烏足病を風土病として持つ地域で影響を受けていない住民と比べて、烏足病の患者の心臓血管系および末梢血管障害による死亡率が非常に高いことが報告された。
3価砒素の急性毒性は5価砒素の急性毒性よりも強い。マウスの経口による三酸化砒素の50%致死量は、15～48 mg/kg bwであるのに対して、ヒトの急性致死量は1～３ mg/kg bwである。慢

性毒性に関する研究では、砒素はミトコンドリア呼吸を抑制し、ミトコンドリア膜電位の損失を伴うアポトーシスを誘導する。メタロチオネインは、砒素毒性に対する保護作用を持つと考えられている。
砒素は、動物およびヒトのでポルフィリンの尿中排泄を変化させる可能性がある。、またヘム生合成経路の酵素活性を妨げる。慢性的に砒素にばく露されているヒトの尿中ポルフィリン排泄における主な異常は以下のとおりである。(a) コプロポルフィリノーゲンオキシダーゼIに対するコプロポルフィリノーゲンオキシダーゼIIIの比率の低下に至るコプロポルフィリンIIIの排泄における顕著な減少、(b) ウロポルフィリン排泄の顕著な増加。
亜砒酸塩や砒酸塩へのばく露によって、実験動物およびヒトの細胞内で還元型酸素種が発生した。in vivoまたはin vitroでの砒素化合物への様々な様式のばく露は、熱ショックタンパク質などの多数のストレスタンパクファミィリーを誘導する。最近の動物研究では、砒素の急性投与後の遺伝子発現の変化が立証され、それらにはDNA修復遺伝子、AP-1などの転写因子の活性化および炎症性サイトカインの増加が含まれている。これらの全てが砒素の毒性に関与する可能性がある。
砒素の免疫毒性に関していくつかの研究が行われた。マウス脾臓細胞で評価された全ての砒素化合物は、羊の赤血球にプラークを形成する反応とマイトジェンに対する増殖反応を抑制した。さらに、in vitroで、砒素はヒトリンパ球の刺激および増殖を妨げた。最近の研究はアポトーシスが砒素誘発性免疫抑制の重要なメカニズムであるかもしれないと示唆している。
動物実験によって３価砒素、５価砒素、モノメチルアルソン酸およびジメチルアルシン酸の発達毒性が証明された。限られたヒトのデータが、飲料水に含まれた高濃度の砒素への妊娠中のばく露は、胎児および新生児の死亡率を増加することがあると示唆している。
砒素の遺伝毒性は、主として３価の砒素化合物による。ヒトにおいて、砒素は染色体突然変異原である（複数の遺伝子の突然変異を誘発する物質であり、大きな欠失または再編成が典型）。砒素は点突然変異を誘発しにくいようである。高頻度の小核、染色体異常および異数性が、高濃度の砒素にばく露された人々の末梢リンパ球や尿路上皮細胞、またはその両方に検出された。*in vitro*のバクテリアにおいて砒素は点突然変異原ではなかった。哺乳類細胞では、砒素はさまざまな型の染色体突然変異と異数性を引き起こした。紫外線を含む多くの遺伝毒性物質との組み合わせにおいて、砒素は相乗的な共突然変異原であった。*in vitro*では、亜砒酸塩はマイクロモル濃度で遺伝毒性を示した。砒酸塩は亜砒酸塩と比べておよそ１桁弱く、ジメチルアルシン酸とモノメチルアルソン酸はミリモル濃度で遺伝毒性を誘発した。
メチルアルソン酸とジメチルアルシン酸は、砒素のメチル化における中間代謝産物である。これらの遺伝毒性は完全には確立されていないが、最近の研究結果によると、ラットの膀胱癌の誘発にこれらの代謝産物および還元型(活性)酸素種が重要な役割を果たしているとされている。

5.5　評価

飲料水に含まれる砒素が、ヒトにおいて膀胱癌、肺癌および皮膚癌などの癌を引き起こす十分な証拠がある。また、動物実験でジメチルアルシン酸の発癌性の十分な証拠得られている。
亜砒酸ナトリウム、砒酸カルシウムおよび三酸化砒素の発癌性に対する実験動物における証拠は限られている。砒酸ナトリウム、砒酸カルシウムおよび三硫化砒素の発癌性に対する実験動物における証拠は不十分である。総合すると、無機砒素の実験動物における発癌性の証拠は限

られている。

総合的評価

飲料水に含まれる砒素はヒトに対して発癌性がある。（グループ1）

諸外国における規制値または勧告値

・WHO は飲料水中の砒素濃度と皮膚がんの発生率から、多段階モデルにより生涯リスクを算出している。それによると皮膚がんになる生涯過剰リスク 10^{-5} に対応する飲料水中砒素濃度は 0.17μg/L とされている。そして暫定ガイドラインとして 10μg/L を採用した。

・米国 EPA は閾値なし・低濃度直線モデルを用いて生涯の過剰発がんリスクを水道水中の砒素濃度が 1μg/L では 5×10^{-5} と算出している。EPA の最大汚染レベルとして 50μg/L は発がんではなく慢性毒性の予防のために設定されている。

・米国 OSHA は 8-hrTWA として 10μg/m³ を設定しているが、NIOSH は発がん物質として天井値 2μg/m³ を勧告している。

米国 ACGIH は許容濃度として 10μg/ m³ を設定し、発がん性については Al(ヒトでの発がん物質)に分類している。なお、アルシンの許容濃度は、0.05ppm (160μg/m³) から 1999 年に 0.002ppm (6.4μg/ m³) に変更するよう提案されている。

・ドイツは無機砒素化合物を Al（ヒトでの発がん物質）に分類し、TRK として 100μg/ m³（総粉塵）を設定している。

・イギリスはヒ化水素を除く砒素化合物を対象とし、発がん性を考慮した最大許容濃度（MEL）として 100μg/m³を設定し、三酸化砒素を発がん性物質のリストに入れている。

(IARC)

"Arsenic and Arsenic compounds"(vol.23)
"Arsenic in drinking-water"
"Gallium Arsenide"
Group 1(Known to be Human Carcinogens)

(Air Quality Guidelines 2nd Ed., WHO Reginal Iffice for Europe)

・砒素はヒトの発がん物質である。現在のリスク推定値は、米国とスウェーデンでばく露したヒト集団の研究から導かれたものである。線形の用量反応関係があると仮定すると、吸入ばく露による安全限界値を勧告することはできない。空気中の濃度が 1μg/m³ の時の生涯リスク推定値は 1.5×10^{-3} である。すなわち、空気中の濃度がおよそ 66 ng/ m³、6.6 ng/m³、0.66 ng/m³ の時の生涯リスクの増え方は、それぞれ 1:10,000、1:100,000、1:1000,000 であることを意味する。[18]

(日本産業衛生学会許容濃度提案)

砒素の毒性として最も問題になるのは発がん性である。ヒトでは無機砒素のばく露したことに起因しがんが発生していること、無機砒素は哺乳類の体内でメチル化されること、DMAA 投与ラットでがんが発生すること、DMAA に染色体異常がみられることから、最終発がん物質は DMAA ないしその近縁物質と考えられる。従って、DMAA に代謝するすべての砒素化合物を規制対象とすることが妥当と考えられる。また、当該因子による過剰死亡リスクを 10^{-3} あるいは 10^{-4} に設定し、リスク評価には累積ばく露量を基にした閾値なしの直線モデルが適当と考えられる。

（砒素ばく露集団における生涯の砒素による過剰呼吸器がん死亡リスク）＝（対照とした標準集団における呼吸器がんの全死因に占める割合：PMR）×（（標準化死亡比：SMR）－ 1）

であるので、労働年数を 40 年間、過剰死亡リスクを 10^{-3} とするばく露量は次式から求められる。

過剰死亡リスクを 10^{-3} とするばく露量 ＝

$$\frac{\text{累積ばく露量}}{40\text{年}} \times \frac{1}{\text{生涯の過剰呼吸器がん死亡リスク}} \times \frac{1}{1000}$$

標準集団における呼吸器がんの全死因に占める割合（PMR）は、次のように書き換えてもよい。

（呼吸器がんの全死因に占める割合：PMR）＝（呼吸器がん死亡の期待値）／（全死因での期待値）

過剰死亡リスクを 10^{-3} とするばく露量 ＝

$$\frac{\text{累積ばく露量}}{40\text{年}} \times \frac{1}{\text{SMR}-1} \times \frac{\text{全死因での期待値}}{\text{呼吸器がん死亡の期待値}} \times \frac{1}{1000}$$

このリスク評価に用いるデータには、累積ばく露量と SMR が必要とされる。これらが記載されている Enterline らの報告を用いて過剰に発がんリスクを算出する。全死因の期待値が 1028.5 に対し、呼吸器系の悪性新生物の期待値が 54.91 であるので、平均累積ばく露量が 405μg/m³・Y の群の呼吸器がんの SMR の 1.54 から過剰発がんリスクを求めると、0.35μg/m³ となる。ただしこの SMR は有意ではない。1,305μg/m³・Y の群の呼吸器がんの SMR の 1.755 から過剰発がんリスクを求めると、0.81μg/m³ となる。同様に、2,925μg/m³・Y の群の SMR2.097 からは 1.25μg/m³ が、5,708μg/m³・Y の群の SMR2.117 から 2.39μg/m³ が、12,334μg/m³・Y の群の SMR の 2.520 から 3.80μg/m³ が、28,336μg/m³・Y の群の SMR の 2.840 から 7.21μg/m³ が、58,957μg/ m³・Y の群の SMR の 3.157 から 8.94μg/ m³ がそれぞれ求められる。 [9]

平均累積ばく露量が 405μg/ m³・Y の群は有意な SMR でないので除外し、0.81, 1.25, 2.39, 3.8, 7.21, 8.94μg/ m³ をもとにすると、平均は 4.07μg/m³、幾何平均は 2.90μg/m³、それぞれの値に期待値をかけての荷重平均は 2.65μg/m³ となる。平均、幾何平均、荷重平均のどれを採用するのがもっとも合理的かの合意はなく、これらを総合して 3μg/m³ とするのが妥当である。

砒素は呼吸器がんのみならず全てのがんに対してリスクとなる。従って全死因での死亡率、全がん死亡率の比は、その集団の全死亡の期待値と全がんの期待値の比から求められるので次の式が成り立つ。

$$\frac{\text{累積ばく露量}}{40\text{年}} \times \frac{1}{\text{SMR}-1} \times \frac{\text{全死因での期待値}}{\text{全がんの期待値}} \times \frac{1}{1000}$$

しかし残念ながら、累積ばく露量群別の全がんの SMR の記載がなく計算ができない。

砒素に汚染された飲料水を長時間飲み、皮膚がんが多発したデータから、リスク評価もされているが、経気道ばく露による呼吸器がん対策として経気道ばく露によるリスク評価を優先する。

DMAA が動物でプロモーターとして作用、単独で発がん作用が認められるが、リスク評価としてはヒトでのデータを優先する。[9]

アルシンの急性中毒を予防する意味から独自に最大ばく露濃度を設けることも考えられるが、ヒトでの最小毒性濃度が提案値より 100～3,000 倍高く、必要性は少ない。

以上のことから、砒素を発がん分類第 1 群とし、過剰死亡リスクを 10^{-3} に対して 3μg/ m³、

10^{-4}に対して 0.3μg/m³を提案する。[9]

(米国 EPA　IRIS)

生涯ばく露についての発がん性評価

吸入ばく露からの発がん危険性の定量的推定

リスクアセスメントの要約 [3]

吸入 unit risk　：4.3E-3／(μg/m³)

外挿法　　：absolute –risk linear model

各リスクレベルにおける大気濃度：

リスクレベル	濃度
E-4(1/10,000)	2E-2 μg/m³
E-5(1/100,000)	2E-3 μg/m³
E-6(1/1,000,000)	2E-4 μg/m³

発がん性、吸入ばく露についての"用量／反応"データ [3]

腫瘍の種類 ー 肺がん

試験動物 – ヒト、男性

経路 - 吸入、職業ばく露

環境 unit risk 推定(μg/m³ あたり)				
ばく露源	研究	unit risk	幾何平均 unit risk	最終推定幾何平均 unit risk
Anaconda 製錬所	Brown and Chu Lee-Feldstein Higgins 他	1.25E-3 2.80E-3 4.90E-3	2.56E-3	4.29E-3
ASARCO 製錬所	Enterline and Marsh	6.81E-3 7.60E-3	7.19E-3	4 .29E-3

キ　生殖毒性

・妊娠ハムスターおよびラットの感受期に、毒性量に近い砒素化合物にばく露すると、催奇性作用がみられる。亜砒酸塩はより急性毒性が強く発現するが、砒酸塩は胎児奇形を惹起する可能性がある。メチル化された代謝物は、無機の亜砒酸塩および砒酸塩と比較して、より毒性が低いと考えられている。[5]

(1) 経口投与

・ICR マウスの妊娠の 9、10 または 11 日に 1 日 1 回 40mg/kg bw の服量のヒ化ナトリウムを経口投与したとき、吸収胚数は増加したが、奇形数の有意な上昇は見られなかった (Matsumoto et al., 1973)。[12]

・CD-1 マウスの妊娠 7-15 日に砒酸ナトリウムを強制経口投与した。120mg/kg bw の砒酸塩を強制経口投与したときには、吸収胚数は増加し、特に妊娠 11 日の投与で顕著であった (Hood et al., 1978)。[12]

・0.4 ppm の砒酸ナトリウムを含む飲水 10 ml/day (0.025 mg/kg/day) を 28 日間与えた雌ラットで卵巣、子宮及び膣重量の低下、血漿中ＬＨ及びエストロゲン・レベルの低下が観察された

(Chattopadhyay et al., 1999)。

(2) その他の経路

・Swiss-Webster マウスの妊娠 6-11 日の間のいずれかの 1 日に、45 mg/kg bw の砒酸ナトリウムを、1 回腹腔内注射したとき、吸収胚、成長遅延および種々の奇形（主に肋骨の融合および分岐、外脳症、短顎、眼瞼開存および無眼など）の発現率の上昇がみられた（Hood&Bishop, 1972)。[12)]

・Swiss-Webster マウスの妊娠 9-12 日の間のいずれかの 1 日に、10 および 12mg/kg bw の砒酸ナトリウムを、1 回腹腔内注射したとき、吸収胚および眼、肋骨、尾または脳奇形を有する生存胎児の発現が高頻度にみられた（Hood, 1972)。[12)]

・Swiss-Webster マウスの妊娠 9 日に 40mg/kg bw の砒酸ナトリウム腹腔内注射の (i) 4 時間前、(ii) 同時、(iii) 4 時間後に、50mg/kg bw の 2,3-ジメルカプトプロパノールをで皮下投与した。その結果、砒酸ナトリウム単独投与した場合と比べ、奇形の発現頻度および重篤度が上昇した。骨格奇形については、同時投与したときに、より影響が強かったが、すべての奇形で比べた場合には、投与方法による違いは顕著ではなかった（Hood&Pike, 1972）[12)]

・CD-1 マウスの妊娠の 9-10 日に 40mg/kg bw を腹腔内投与したところ、奇形の発現率が有意に上昇し、短顎、眼瞼開存、曲尾および外脳症が主な異常であった。(Hood et al., 1978)。[12)]

・ウィスターラットの妊娠 8-12 日に、、20-40mg/kg bw の砒酸ナトリウムを腹腔内投与したところ、高頻度での奇形胎児が観察された。主な奇形は、眼異常、外脳症、性腺／腎無形成、肋骨および椎骨の異常であった。高用量では、吸収胚率が急激に上昇した（Beaudoin, 1974)。砒素による腎無形成は、ウィスターラットの妊娠 10 日に 45mg/kg bw のヒ化ナトリウムの単回腹腔内投与を行って、詳細に研究が行われており、中腎管の尿管芽形成能が失われ、それに続く後腎芽体誘導の障害が観察されている（Burk&Beaudoin, 1977)。[12)]

・ゴールデンハムスターの妊娠 8 日に 20mg/kg bw のヒ化ナトリウムを静脈内注射したところ、高頻度で外脳症が観察され、高頻度で吸収胚がみられたが、5mg/kg bw では、催奇形性は観察されなかった（Ferm&Carpenter, 1968)。奇形の型は、15-25mg/kg bw のヒ化ナトリウムを静脈内投与した時間（妊娠 8 日の午前 9 時、午後 3 時、午後 9 時）によって異なっていた。無脳症、必尿生殖器系の異常および肋骨の奇形、高頻度の吸収胚が観察され、吸収胚および奇形の発現率は、用量の増加と共に上昇した（Ferm et al., 1971)。ゴールデンハムスターの妊娠 8 日に 20mg/kg bw のヒ化ナトリウムを静脈内投与したところ、催奇性作用は、ヒ化ナトリウム投与の直前、同時もしくは直後に、2mg/kg bw の亜セレン酸ナトリウムの投与により、有意に減弱した（Holmberg&Ferm, 1969)。[12)]

<u>ガリウム砒素</u>

・生殖毒性

Omura らは、雄ウィスターラットに、ガリウム砒素、インジウム砒素および酸化砒素の気道内注入を週に 2 回、8 週間以上行い、精巣毒性を検討した。ガリウム砒素およびインジウム砒素の投与量は 7.7mg/kg であり、三酸化砒素（As_2O_3）の投与量は 1.3mg/kg であった。三酸化砒素の投与量は 1.0mg As/kg を含み、ガリウム砒素の投与量は 4.0mg As/kg、インジウム砒素

の投与量は3.0mg As/kgを含んでいる。血清中砒素レベルは、ガリウム砒素投与群では三酸化砒素投与群の約2倍であったが、インジウム砒素投与群では三酸化砒素投与群の半分以下であった。ガリウムおよびインジウムのモル濃度は、砒素よりも、それぞれ10から20倍高かった。ガリウム砒素は、精子完成期の後半に、精子細胞頭部の形成を阻害し、精子形成を障害する。ヒ化インジウムは、精巣毒性はガリウム砒素に比べると比較的弱いが、精巣上体精子数の減少を引き起こす。ガリウム砒素およびインジウム砒素の恐らく溶解生成物である三酸化砒素の精巣毒性は観察されていない。Omuraらは、同様の気管内ばく露をハムスターに対して行った（7.7mg/kgのガリウム砒素およびインジウム砒素、1.3mg/kgの三酸化砒素を週に2回、8週間）。ガリウム砒素は精巣の精子細胞滞留および精巣上体の精子滞留を引き起こすが、ハムスターにおいてはラットよりもその程度が低かった。インジウム砒素および三酸化砒素では精巣毒性を引き起こさなかった。ガリウム砒素投与動物の血清砒素の濃度は、精巣毒性が認められなかった三酸化砒素投与動物の血清砒素の半分以下であった。血清中のガリウムのモル濃度は、ガリウム砒素を投与した母体砒素の32倍であった。著者らは、実験動物の生殖毒性を引き起こす主要な原因物質はガリウムであるかも知れないと結論している。[7]

NTPの14週間試験のラット[14]では、37および75mg/m³を投与した雄のラットの精巣、精巣上体および精巣上体尾部の重量は対照群よりも低値であった。精子細胞頭部および精子細胞数は75mg/m³で有意に減少し、精巣上体精子の死亡率は10mg/m³以上のばく露により結いに減少した。マウスでは、10mg/m³以上で精巣萎縮および精巣上皮の低精子数が観察された。0.1または1.0mg/m³のばく露レベルでは、雄ラットおよびマウスに変化は観察されなかった。[7]

・発生毒性

Mastらは、Sprague-DawleyラットのCD-1（スイス）マウスの妊娠4-19日および妊娠4-17日に0、10、37および75mg/m³のガリウム砒素を6時間／日、7日／週にばく露して発生毒性を検討した。ラットでは母体の肺毒性がみられ、母体の肺に対する無毒性量（NOAEL）は、少なくとも10mg/m³であることが示された。マウスでは、37および75mg/m³で明確な母体の肺毒性が観察され、また10mg/m³でも弱い肺毒性が観察され、母体に対するNOAELを設定できなかった。ラットにおける発生毒性のＮＯＡＥＬは、統計学的に有意な胎仔体重の減少および骨格変異の増加に基づいて、10mg/m³とされたが、胎仔致死作用および催奇形性は認められなかった。マウスにおいては、発生毒性は全てのばく露レベルで観察され、発生毒性に対するNOAELも設定できなかった。胚死亡、胎仔成長遅延、胎仔の変異の発現率の有意な上昇がみられ、胎仔奇形の発現率もわずかに上昇した。ラットにおいては、75mg/m³のばく露による母体血中の砒素濃度は、20日には170μg/gに達しているが、胎仔ではわずか2.2μg/gに過ぎなかった。母体血液中の砒素は強固にヘモグロビンと結合しており、胎盤移行がないと著者らは推測している。母体および胎仔において、ガリウムの濃度は砒素の濃度に比べてはるかに低かったが、ガリウム濃度は母体に比べて胎仔中で有意に高かった。75mg/m³のばく露レベルでの20日のガリウムは胎仔で1.3μg/g、母体で0.5μg/gであった。[7]

ヒトへの影響

・環境中へと、鉛、砒素、二酸化硫黄など、'潜在的に遺伝毒性を持つ'物質を放出する製錬所によって、発生毒性の危険性があるということは、多くの論文により扱われている。作業員の子供

(3,392±526g, n=323)、および製錬所の近郊の2つの地域の住民の子供(3,394±528g, n=1157および3,411±536g, n=689)において、体重の有意な減少が観測された(3,460±554g, n=2,700 in controls living in Umea; P<0.05)。妊娠の後期では特に影響を強く受ける。さらには、精錬所の近郊に住んでいる女性では、遠くに住んでいる女性と比較し、自然流産の頻度が高いことも知られている(精錬所の近郊の女性にて、最初の妊娠時にて10.1%、全妊娠時にて11%。離れてすんでいる女性ではそれぞれ5.1%、および7.6%。)。これに関与している毒性危険物の相関性は得られていない。多発奇形の発生率も、母親が雇用されている期間に出生した253名の子供において高く(4例+1つのダウン症:20%)、この地域で雇用されていない母親から出生した24018名のうち、多発奇形が観測されたのは4.6%であり、精錬所での雇用前、および雇用後に出生した727名の子供においては、全く観測されなかった(Nordstrom et al., 1978a,b,c,d)。[12]

ク　特定臓器毒性／全身毒性(単回ばく露)

ヒトにおいては、アルシン3-10 ppm数時間ばく露で中毒症状を来す。

高濃度の亜砒酸を吸入した場合は呼吸器への刺激性と腐食性による障害が起こり、経口摂取した場合は嘔吐及び下痢を含む重度の胃腸障害が起こる。

亜砒酸ナトリウムの小児における最少中毒量は1 mg/kgである。

雌マウスにおいては、アルシン0.5 ppm6時間ばく露で造血系に影響が見られた。

ケ　特定臓器毒性／全身毒性(反復ばく露)

<u>アルシン</u>

・Hongらは、B6C3F1雌マウスを用い、0.5, 2.5, 5ppmアルシン亜急性ばく露(6時間／日、14日間)、0.025, 0.5, 2.5ppmアルシン亜急性ばく露実験(6時間日／、12週間)を実施した。その結果、末梢血検査でばく露量に依存した赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下がばく露終了14日後までに観察されたが、3時間後には回復した。脾では、ばく露濃度に依存した脾重量の有意な増加が0.025ppm亜急性ばく露マウスでも観察され、組織学的には著名な赤血球系造血の昂進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージ中のヘモジデリンの沈着が観察された。大腿骨骨髄の顆粒球ーマクロファージ系芽球の活性は0.5ppm以上の亜急性ばく露群でばく露終了後2日目で有意に低下し、赤芽球コロニー形成細胞は0.5ppmばく露以上の亜急性ばく露群ではばく露終了後3日目、5ppmの亜急性ばく露群ではばく露終了後24日目、2.5ppmの亜慢性ばく露群でばく露終了後24日目，2.5ppmの亜急性ばく露群ではばく露終了後21日目で有意に低下していた、と報告している。これらの結果からHongらは、マウスではアルシンばく露による髄外造血が脾で昂進し、脾腫大の原因となっていると結論している。[10]

ガリウム砒素

・NTPが行ったラットおよびマウスの2年間吸入試験では、空気力学的質量中央径(MMAD)が0.8～1.0μmのガリウム砒素(純度98%以上)粒子が使用された。ラット(50匹/群)には、6時間/日、5日/週の頻度で0、0.01、0.1、1 mg/m³を105週間、マウス(50匹/群)には6時間/日、5日/週の頻度で0、0.1、0.5、1 mg/m³を105週間(雄)あるいは106週間(雌)ばく露した。

ばく露ラットおよびマウスの生存率は、対照群と同等であった。高用量群（1 mg/m³）の平均体重は、雄ラットについては試験期間を通じて対照群より低く、同群の雌でも2年目には対照群よりわずかに低かった。マウスについては、雄の平均体重はばく露群と対照群と同等であったが、ばく露群雌では13週目から試験終了時まで対照群より高値を示した。肺におけるばく露に関連する非腫瘍性の病理学的変化として、雌雄とも、異型過形成（atypical hyperplasia）、肺胞上皮過形成（alveolar epithelial hyperplasia）、慢性活動性炎症、蛋白症がみられた。ラットでは、0.01 mg/m³のばく露において全例に肺胞変質形成がみられたが、マウスでは、本試験における最低濃度である 0.1 mg/m³ において、これらの変化が存在した。0.01mg/m³（10 μg/m³)のばく露レベルでは、雄ラットは、呼吸量140 ml/分を用いると、2.5 μg/kg/日を吸入すると考えられる。1 mg/m³ レベルにおいて、雄ラットの喉頭は、過形成、慢性活動性炎症、扁平化生、および喉頭蓋過形成（epiglottal hyperplasia）の有意な増加を示した。 1 mg/m³ のばく露群の雌ラットにおいてのみ、肺胞/細気管支腫瘍、腺腫、腺がんの僅かではあるが有意な増加が観察された。同じ用量では、単核細胞白血病の有意な増加および褐色細胞腫の増加もあった。マウスでは、腫瘍形成は見られなかった。ガリウム砒素にばく露された動物モデルにおける発がん性および白血病誘発性は、健康影響が砒素濃度のみで決定できないことを示している。[7]

ヒトへの影響

・一般症状として脱力感、易疲労感、体重減少、易刺激性、消化器症状として悪心、下痢、腹痛がある。最も特異的所見は皮膚にみられ、接触皮膚炎、砒素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌足底の角化、皮膚潰瘍がある。次に特異的な所見は末梢合、粘膜刺激症状がみられ、鼻中隔は炎症、びらん、壊死の結果、穿孔をきたし、呼吸器に対する影響として慢性気管支炎が起きる。[9]

・年齢および用量が増加するにつれて、烏足病の発生率が増加することが Tseng(1977)によって報告されたデータにより、示された（Tseng,W.P. 1977. 砒素による皮膚癌および烏足病の影響および用量反応関係 Environ. Health Perspect. 19:109-119.)。烏足病は、顕著な有害作用である。低い用量での、1000人中の有病率は、男女を合わせて、20から39歳のグループでは4.6人、40から59歳のグループでは10.5人、60歳以上のグループでは、20.3人である。さらに、どの年齢層のグループにおいても、烏足病の発生率は、用量が増加するにつれて高まった。しかし、近年の研究により、これは厳密には砒素による原因であるとはいえないことが示唆された(Lu, 1990)。Tseng et al.(1968)のデータによると、色素沈着増加および角化症もまた、年齢が上がるにつれて発生率が増加していることが示されている。ばく露を受けたグループにおける、色素沈着増加および角化症の全体の有病率は1000人中、それぞれ184および71であった。この試験によると、発生率は用量と共に増加するが、個人ごとの用量に関するデータは得られていない（Tseng, W.P., H.M.Chu, S.W. How, J.M. Fong, C.S.Lin and S.Yeh. 1968. 台湾の慢性的な砒素中毒流行地域での皮膚癌の有病率 Natl. Cancer Inst. 40: 453-463)。このデータは、皮膚損傷がより敏感な評価項目であることを示している。Tseng(1977)の研究での低用量は、LOAEL に相当すると考えられている。Tseng et al.(1968)の用いた対照群では、皮膚の損傷および烏足病の兆候はみられなかったされなかった。ただし、後者については明言

はされていない。この用量は、NOAELであると考えられる。NOAELの人々によって使用された井戸の砒素濃度の相加平均は、9ug/L(1から17μg/Lの範囲)であった(Abernathy et al., 1989)。LOAEL群の人々によって使用された井戸の砒素濃度の相加平均は、170ug/Lであった(Tseng, 1977; 図4)。Abernathy et al.(1989)によって得られた推定を用いると、食物および水に対するNOAELおよびLOAELの値は、以下のようになる。

LOAEL－[170μg/L×4.5L/日+2μg/日(食物の寄与)]×(1/55 kg)=14μg/kg/日

NOAEL－[9μg/L×4.5L/日+2μg/日(食物の寄与)]×(1/55 kg)=0.8μg/kg/日

対照群は2552人いるが、957人(おおよそ38%)しか20歳を超えておらず、431人(おおよそ17%)しか40歳を超えていない。皮膚損傷の発生率は、20歳を超える個人において急速に増加し、烏足病の発生率は、40歳を超える個人において急速に増加する(Tseng, 1968;)。この研究は、当初に思われていたほどの意義は持たない。しかし、ヒトの砒素のばく露という点では、最も有力な研究であることは確かだろう。

この研究では、高用量において22%(64/296)に、低い用量で2.2% (7/318)に皮膚損傷がみられている。高用量の井戸の平均砒素濃度は410μg/Lであり、低用量では5μg/L(Cebrian et al., 1983; 図2および表1)もしくは7μg/Lであった(要約より引用)。一日の平均的な水の摂取量は男性において3.5L、女性では2.5Lであった。この研究において、男女数はほぼ等しかった。それ故、水摂取量を日に3Lであると仮定して以下の用量の推定を行った。被検者の体重、および食物からのばく露に関するデータは得られていない(ゆえに体重に関しては55kgであると仮定した)。この論文が示すところによれば、75%のケースにおいて、ばく露期間は生活年齢に直接関連するものであるとされている。参加者のおよそ35%が20歳を越えていた。

ばく露の推定(水のみ)：

高用量－　410μg/L×3L/日×(1/55kg)=22μg/kg/日

低用量－　5～7μg/L×3L/日×(1/55kg)=0.3から0.4μg/kg/日

高用群では明らかに皮膚損傷の発症が増加しており、ゆえに、LOAELとみなした。低用量がNOAELであるかLOAELであるかは、疑問が残る。というのも、砒素へのばく露をまったく受けていない人々の皮膚損傷の発生率を知る方法がないからである。低用量群の用量はより低い(0.8に対し、0.4μg/kg/日)にもかかわらず、2.2%という皮膚損傷の発生率は、Tseng et al.(1968)の比較対照の人々で報告された値と比べても高い。

Southwick et al.(1983)らの研究で、砒素にばく露した人々で種々の皮膚損傷(手のひらおよび足の裏の角化症および広範性の過角化、広範性の色素沈着、動脈の機能不全)の発生率がわずかに上昇したことが報告されている。発生率は比較対照において2.9%(3/105)、ばく露群において6.3%(9/144)である。ばく露群の人々に、わずかで統計学的にも有意でないが、神経伝達の異常の割合が増加したことが報告されている(13/83に対し8/67、もしくは16%に対し12%)(Southeick et al., 1983; 表8)。神経伝達の研究を行うに当たっては、47歳を超えた個人は全て除外されている。この年齢層は、砒素に最も長期間ばく露を受けている可能性がある。皮膚損傷および神経伝達の異常の増加は、どちらも統計学的に有意なものではないが、こうした影響は生物学的には有意なものであるといえる。なぜなら、同様の異常が、他の研究においてもより高い用量にて起こっているからである。この研究で扱われた人数は、統計学的な有意性を確立するほど十分なものではない。表3(Southwick et al., 1983)は、飲み水の

摂取による年間の砒素ばく露を示している。被験者の体重、および食物からのばく露に関するデータは得られていない(体重に関しては 70kg であると仮定した)。ばく露の期間に関しては明確には定義されていないが、5 年以上であり、ばく露群はそのばく露の範囲内で示した。

ばく露の推定(水のみ)：

ばく露を受けたグループ－152.4mg/年×1 年/365 日×(1/70kg)=6μg/kg/日

比較対照のグループ－24.2mg/年×年/365 日×(1/70kg)=0.9μg/kg/日

同様に、砒素のばく露を受けていないグループのデータがないので、比較対照のグループが NOAEL であるのか LOAEL に相当するのかを決定するにはやや問題が残る。このグループでの皮膚損傷の発生率は、Cebrian et al.(1983)の研究での低い用量のものとほぼ同じである。一方、神経伝達の異常の発生率に関しては、比較対照のグループの方が、以下に述べる Hindmarshet al.(1977)の低用量グループよりも高かった。比較対照の用量は Tseng et al.(1968)および Hindmarsh et al.(1977)の研究にて比較対照とした用量と同程度である。比較対照と比べたときに統計学的に有意な影響は報告されていないため、投与群が LOAEL であるかどうかは定かではない。この研究では、砒素の用量が増えるにつれ、異常な臨床所見および筋電図異常の発生率が増加することが示された(Hindmarsh et al., 1977; 表Ⅲおよび VI)が、サンプルサイズは極端に小さい。砒素に起因すると考えられる異常な臨床的所見の比率は、低用量、中間用量、高用量のそれぞれで 10、16 および 40%であった。筋電図異常は同じく 3 つのグループで、0、17 および 53%であった。

Hindmarsh et al.(1977)の論文では正確な用量は与えられていないが、いくつかの井戸の砒素濃度データが表Ⅴに報告されている。高用量および中間の用量の井戸の砒素濃度の相加平均は、それぞれ 680 および 70ug/L である。図 1(Hindmarsh et al., 1977)により、低用量の井戸の平均砒素濃度はおよそ 25ug/L である。食物からの砒素のばく露に関するデータは得られていない。よって、毎日の水摂取を 2L、体重を 70kg であると仮定した。ばく露の期間に関しては明記されていない。

ばく露の推定(水のみ)：

低用量－25μg/L×2L/日×(1/70kg)=0.7μg/kg/日

中程度の用量－70μg/L×2L/日×(1/70kg)=2μg/kg/日

高用量－680μg/L×2L/日×(1/70kg)=19μg/kg/日

低用量は筋電図異常に対しては影響のない範囲である。しかし、砒素にまったくばく露していないバックグランド集団での異常な臨床所見の発生率の情報がないため、低用量が、NOEL であるのか、わずかに影響を及ぼしている異常な臨床所見を示してのかを計り知る手段はない。低い用量は、Tseng(1977)および Southwick et al.(1983)の研究で比較対照群の用量とほぼ同じであった。

中間用量での反応に統計学的に有意な増加は観測されなかったが、一部では統計学的に有意な傾向および生物学的な意義があった。この用量が NOAEL であるか LOAEL である かも定かではない。高い用量のほうは、両反応においてはっきりと LOAEL である。

前述したように、Cebrian et al.(1983)、Southwick et al.(1983)および Hindmarsh et al.(1977)の研究での低い用量が皮膚損傷および神経伝達の異常に関して NOAEL であるかどうかを知る手法はない。しかし、Southwick および Hindmarsh の研究で、その次に高い用量では、3

から 7 倍の用量でわずかな変化しか示さなかったので、この研究での低用量は NOAEL であると、米 EPA は考えている。

ゆえに、Tseng(1977)および Tseng et al.(1968)の研究は参照用量（RfD）を決定する上ではより優れていると考えられ、敏感なエンドポイントに対しての NOAEL を示すものである。20 歳未満の年齢の人々を除外したとしても、比較対照グループとなる 957 名は長期間砒素にばく露し続け、皮膚損傷の根拠が得られていない。

以下に、種々の研究で用いられた用量を mg/kg·日単位で記述する。

1)Tseng(1977):NOAEL=8E-4; LOAEL=1.4E-2

2)Cebrian et al.(1983):NOAEL=4E-4; LOAEL=2.2E-2

3)Southwick et al.(1983):NOAEL=9E-4; LOAEL=無し(6E-3 で不明確な影響)

4)Hindmarsh et al.(1977):NOAEL=7E-4; LOAEL=1.9E-2 (2E-3 で不明確な影響) [3)]

コ　許容濃度の設定

上気道、皮膚、肝臓、および周辺脈管構造に対する効果に加えて、多数の疫学的研究から、肺がん過剰を製錬所作業員および殺虫剤作業員の職業ばく露と結び付け、また皮膚がん過剰を医療上の理由から砒素系化合物を使用した人と、あるいは砒素に汚染された水を飲んだ人と結び付ける矛盾のない証拠がある。これらの証拠から、砒素は人の発がん物質であると結論される。Enterline らが提示した定量的な空気モニタリングデータは平均レベル 0.2 mg/m³ の砒素に曝された作業員の場合の肺がん危険性の有意な過剰を示している。これは 213 なる SMR に基づいていて、その場合に、47 人の肺がん死者が観察された。それがヒトにおいてがんの危険性過剰が認められた最低レベルである。いくらかの安全手段が許されるように、砒素については、砒素として 0.01 mg/m³ なる TLV-TWA、およびヒトの発がん物質であることが確認されたことを表す記号 A1 を勧告する。Skin あるいは SEN なる記号、あるいは TLV-STEL を勧告するのに十分なデータは得られなかった。[5)]

ACGIH　"Arsenic and its Inorganic compounds"　TLV-TEA　0.01 mg/m³　as As

"Arsine"　TLV-TEA　0.05 ppm (0.16 mg/m³)

"Gallium Arsenide"　(Respirable particulate mass)

TLV-TWA 0.3 μg/m3 (0.0003 mg/m³)

ACGIH　勧告要旨

- Arsenic and its inorganic compounds の勧告値 0.01 mg/m³ as As は、皮膚、肝臓、末梢血管、上気道および肺に対するがんを含む有害作用の可能性を最小限にするために設定された。
- Arsine の勧告値 0.05 ppm (0.16 mg/m³)は、貧血症、溶血性、赤血球の溶解および腎臓障害の可能性を最小限にするために設定された。
- Gallium Arsenide に対するヒトでの数量的データおよび動物の 0.01mg/m³ レベルでの NOAEL データが不足しているが、試験動物での肺に対する影響の重大性の観点から、ガリウム砒素の職業的ばく露による肺の炎症を防ぐために、勧告値 0.3μg/m³ (0.0003mg GaAs/m³) (as respirable particulate mass)が設定された。

産業衛生学会　砒素および砒素化合物（As として）

(生涯リスクレベル) 10^{-3}　3 μg/m³

（　〃　　〃　）10^{-4}　0.3 μg/m³

（2）水生環境有害性（データがある場合のみ）

ア　生態毒性データ

亜砒酸（三酸化砒素）を除く砒素および砒素化合物の生態毒性試験データは比較的多い。その内、GHS 分類に利用可能な情報を以下に示す。

CAS	生物群	生物種	期間	影響		毒性値 (mg/L)	出典	発行年
13464-38-5	藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	96 時間	生長阻害	EC50	0.69	AQUIRE	2003
13464-38-5	甲殻類	*Daphnia magna*	48 時間	致死	LC50	2.8	AQUIRE	2003
7778-43-0	甲殻類	ミシッドシュリンプ	96 時間	致死	LC50	1.7	ECETOC	2003
7778-43-0	甲殻類	ミシッドシュリンプ	36 日間	致死/繁殖	NOEC	0.63	ECETOC	2003
1300-33-9	甲殻類	ホワイトシュリンプ	96 時間	致死	LC50	25	EHC	2001
1300-33-9	魚類	*Pimephales promelas*	96 時間	致死	LC50	135	ECETOC	2003
1303-28-2	魚類	*Morone saxatilis*	96 時間	致死	LC50	30	EHC	2001
1303-28-2	魚類	ギンザケ　（海水）	96 時間	致死	LC50	59	EHC	2001
1303-28-2	魚類	マスノスケ　（海水）	96 時間	致死	LC50	67	EHC	2001
7778-39-4	甲殻類	ミシッドシュリンプ	96 時間	致死	LC50	2	AQUIRE	2003
7778-39-4	甲殻類	*Daphnia magna*	48 時間	致死	LC50	6.6	AQUIRE	2003
7778-39-4	魚類	*Pimephales promelas*	96 時間	致死	LC50	26	IUCLID	2000

五酸化二砒素　CAS　1303-28-2、　硫化第二砒素（As2S3）　CAS 1300-33-9
砒酸　（H3AsO4）　CAS　7778-39-4、　砒酸水素二ナトリウム　CAS　7778-43-0
砒酸三ナトリウム　CAS 13464-38-5

魚類では *Pimephales promelas* への砒酸の 96hLC50=26mg/L，甲殻類のミシッドシュリンプで砒酸水素二ナトリウム 96 時間 LC50=1.7mg/L および藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する砒酸三ナトリウムの 72hEC50=0.69mg/L が各生物群の最低値として得られている．この毒性値はそれぞれ，急性毒性区分３（魚類）、区分２（甲殻類），及び区分１（藻類）に該当し，全体としては急性毒性区分１に分類される．

イ　環境運命

環境残留性：生分解性＝金属の無機物質であるため，急速分解性はなしと判断される。

生物濃縮性：BCF、log Pow＝金属化合物であるため，オクタノール水分配係数は生物濃縮性推定の根拠とならない。

5.　物理的化学的危険性　[1)]

	砒素	砒酸（８０％水溶液）	亜砒酸（三酸化二砒素）	アルシン

火災危険性	可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		不燃性である。 火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	引火性がきわめて高い。爆発性。
爆発危険性	微粉末あるいは粉塵状で高温面や炎にさらされた場合、火災や爆発の危険性がわずかにある。			気体/空気の混合気体は爆発性である。
物理的危険性				この気体は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。流動、撹拌などにより、静電気が発生することがある。
化学的危険性	加熱すると、有毒なフュームを生じる。強酸化剤、ハロゲンと激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。酸と反応し、有毒なアルシンガスが発生する。	加熱すると分解し、有毒で腐食性のフュームを生じる。この物質は強力な酸化剤であり、可燃性物質や還元性物質と反応する。この物質は中程度の強酸である。金属を侵し、有毒で引火性のアルシンを生成する。	水溶液は弱酸であり、還元剤と反応し非常に有毒なガス(アルシン)を生じることがある。	加熱、光や水分の影響により分解して、有毒な砒素フュームを生じる。強酸化剤と反応し、爆発の危険をもたらす。衝撃、摩擦、または振動を加えると、爆発的に分解することがある。

付記事項

この有害性評価書は参照文献（主として二次評価書）に記載された情報をそのままままとめたものであり、全ての情報について原典に遡り検証したものではない。

引用文献

1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 〔砒素：ICSC 番号 0013（1999)、砒酸（８０％水溶液）：ICSC 番号 1625（2005)、亜砒酸（三酸化二砒素）：ICSC 番号 0378（1997)、アルシン：ICSC 番号 0222（2001)〕
2) 化学工業日報社「15107 の化学商品」(2007)
3) Integrated Risk Information System（IRIS）, "Arsenic, inorganic" (CASRN 7440-38-2)（1998)、"Arsine" (CASRN 7784-42-1)（2002） US EPA
4) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2005） ACGIH
5) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices、"Arsenic and its Inorganic Compounds", "Arsine" （2001） ACGIH
6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices、"Arsine"（2001） ACGIH
7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices、"Gallium

arsenide" (2005) ACGIH
8) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 47巻 (2005)、日本産業衛生学会
9) 許容濃度提案理由書 日本産業衛生学雑誌 42巻 (2000)、日本産業衛生学会
10) 許容濃度提案理由書(アルシン) 日本産業衛生学雑誌 34巻 (1992)、日本産業衛生学会
11) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
12) IARC Monograph Vol. 23 (1998)
13) IARC Monograph Vol. 84 (2004) "Arsenic in drinking-water"、 IARC
14) Environmental Health Criteria (オンライン版), No.224, "Arsenic and Arsenic Compounds" (2001) WHO
15) Environmental Health Criteria (オンライン版), No.18, "Arsenic" (1981) WHO
16) Concise International Chemical Assessment Document (オンライン版), No.47,"Arsine: Human Health Aspects" (2002) IPCS
17) Methylated Arsenicals: The implementations of methabolism and carcinogenicity studies in Rhodents to Human Risk Assessment. Samuel M. Cohen and Lora L. Arnold, et al., Critical Review in Toxicology; Feb 2006,
18) Air Quality guidelines Second Edition, WHO Regional Oddice for Europe, denmark, 2000

添付

砒素およびその化合物有害性総合評価表

有害性総合評価表

物質名：No.44_弗化ビニル

GHS 区分	評　価　結　果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC_{50} => 80,000 ppm 試験内容：(12.5 時間ガス吸入・ラット) 経口毒性：報告なし 経皮毒性：報告なし GHS 区分：ガス吸入区分外
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：報告なし 根拠：
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：報告なし 根拠：
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：報告なし 根拠： 呼吸器感作性：報告なし 根拠：
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：可能性を否定できない　GHS 区分：2 根拠：弗化ビニルは in vitro で変異原性を示し、高用量で雌ラットに小核を誘発する。 マウスおよびラットの肝臓に DNA 付加体を形成する。
カ 発がん性	発がん性：あり　GHS 区分：1B 根拠：ACGIH A2 閾値の有無：閾値なし 根拠：代謝活性条件下でネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)に対して弱い変異原性を示す。CHO/HGPRT assay において 20, 40, 60, 80, 100%のいずれの濃度においても S9 存在下で CHO の HGPRT 部位に変異を生ずる。 離乳前のラットを 25, 250, 2,500ppm の濃度にばく露すると肝臓の DNA 付加体 S 字状の濃度反応カーブを持って増加する。またマウスでも 2,500ppm ばく露により DNA 付加体が増加する。このように種々の試験において変異原性が確認されている。 発がん性 ヒト： ヒトでの発がん性を示すデータはないがヒト発がん物質である塩化ビニルや臭化

	ビニルと類似の構造を有しており、これらの化学物質と同様にP450で酸化されてDNAをアルキル化する中間代謝物となる。 動物： 0, 25, 250, 2500ppmで6時間/日、5日/週、2年（ラット）、18ヶ月（マウス）ばく露すると、いずれの動物種でも最低濃度で腫瘍発生がみとめられ、その種類は塩化ビニルや臭化ビニルと同様であった。 試験で得られたLOAEL＝　25ppm 仮に閾値があると仮定した場合 不確実性係数　ＵＦ　＝1000 根拠：種差10，発がんの重要性10，LOAEL10 評価レベル 0.019ppm(0.010mg/m³) 計算：評価レベル　＝25×６/8/1000＝0.019ppm(0.010mg/m³) 閾値がない場合 情報無し
キ 生殖毒性	生殖毒性：報告なし　　GHS区分：分類できない 試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL）＝
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	GHS区分：区分２（肝臓）、３（麻酔作用） 試験で得られた（LOAEL）＝ラットへの10,000 ppm、 根拠：４時間ばく露で肝臓への影響が見られているが、前投与薬がPCBと肝毒性の或る物質なのでその影響も加味されているとは考えられる。中枢神経系への影響は60%からである。 不確実性係数　ＵＦ　＝100 根拠：ラットへのLOAEL 評価レベル　＝100 ppm
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	GHS区分（可能であれば）：2　（肝臓） 試験で得られたLOAEL　＝　200 ppm 根拠：ラット、マウスに6時間／日、5日／週、13週間ばく露した実験で、ばく露群（200ppm以上）に濃度依存的に肝細胞の増殖が認められた。 不確実性係数　ＵＦ＝100 根拠：13週間のばく露期間の動物試験で得られたLOAELを使用する。 すなわち、UFとして、種差（10)、LOAELの使用（10)、期間（1)の積を用いるとともに、(6時間/8時間×5日/5日）を乗じて労働ばく露への補正を行う。 評価レベル　＝　106 mg/m³　×（6/8×5/5）／100　＝　0.80 mg/m³ (1.46 ppm)

<table>
<tr><td>コ
許容濃度の設定</td><td>許容濃度等
ACGIH TLV-TWA　1 ppm (1.9 mg/m³) (2005)
ACGIH 勧告要旨
弗化ビニルの職業的曝露に対する勧告の大部分は、塩化ビニルおよび臭化ビニルの TLV-TWA からの類推である。勧告値 1 ppm (1.9 mg/m³)は、25ppm で曝露したげっ歯類での試験で観察と塩化ビニルからの類推による肝がんの可能性を最小限にするために設定された。
弗化ビニルに曝露したげっ歯類での肝臓の血管肉腫の証拠と臭化ビニルと塩化ビニルの TLV でそれぞれ A1、A2 の注記がされていることから類推して、弗化ビニルに A2 (Suspected Human Carcinogens)の注記を付ける。
Skin、SEN または TLV-STEL の注記を付けるにはデータが不十分である。

日本産業衛生学会　未設定</td></tr>
<tr><td>水環境有害性</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">分　類</th><th>毒　性　値</th><th>毒性区分</th></tr>
<tr><td rowspan="4">急性毒性</td><td>魚類</td><td>LC_{50} =</td><td></td></tr>
<tr><td>甲殻類</td><td>EC_{50} =</td><td></td></tr>
<tr><td>藻類</td><td>ErC_{50} =</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>EC_{50} =</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">慢性毒性</td><td>魚類</td><td>NOEC =</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>甲殻類</td><td>NOEC =</td></tr>
<tr><td>藻類</td><td>NOEC =</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>NOEC =</td></tr>
</table>
環境残留性：生分解性=
生物濃縮性：BCF=　　、log P ow=

GHS 区分　　：急性区分：分類できない、慢性区分　分類できない
根拠：本物質は常温で気体であり，かつ水溶解度が極めて低いため，水生生物を用いた生態毒性試験は不可能であり，毒性データは入手できない．また，生分解性試験および魚類を用いた蓄積性試験データも同様の理由で入手できない．</td></tr>
<tr><td>健康影響評価ＴＦ結論</td><td>1. 選択した有害性：発がん性

発がん性：あり　GHS 区分：1B
根拠：ACGIH A2

閾値の有無：閾値なし
根拠：代謝活性条件下でネズミチフス菌(Salmonella typhimurium)に対して弱い変異原性を示す。CHO/HGPRT assay において 20，40，60，80，100%のいずれの濃度においても S9 存在下で CHO の HGPRT 部位に変異を生ずる。
離乳前のラットを 25，250，2,500ppm の濃度にばく露すると肝臓の DNA 付加体 S 字状の濃度反応カーブを持って増加する。またマウスでも 2,500ppm ばく露により DNA 付加体が増加する。このように種々の試験において変異原性が確認されている。

閾値が無い場合：
ユニットリスクに関する情報なし</td></tr>
</table>

	参考：閾値がある場合： 　不確実性係数　ＵＦ　＝1000 根拠：種差 10，発がんの重要性 10，LOAEL10 評価レベル 0.019ppm(0.010mg/m³) 計算：評価レベル　＝25× 6 /8/1000＝1.9 × 10^{-2} ppm (0.010mg/m³) 2 許容濃度を用いる場合 　ACGIH TLV-TWA　1 ppm (1.9 mg/m³) (2005) 　勧告要旨 　弗化ビニルの職業的曝露に対する勧告の大部分は、塩化ビニルおよび臭化ビニルの TLV-TWA からの類推である。勧告値 1 ppm (1.9 mg/m³)は、25ppm で曝露したげっ歯類での試験で観察と塩化ビニルからの類推による肝がんの可能性を最小限にするために設定された。 　弗化ビニルに曝露したげっ歯類での肝臓の血管肉腫の証拠と臭化ビニルと塩化ビニルの TLV でそれぞれ A1、A2 の注記がされていることから類推して、弗化ビニルに A2 (Suspected Human Carcinogens)の注記を付ける。 　Skin、SEN または TLV-STEL の注記を付けるにはデータが不十分である。

有害性評価書

物質名：No.44_弗化ビニル

1. 化学物質の同定情報

名　　称：弗化ビニル
別　　名：Vinyl fluoride、Fluroloethylene
化 学 式：C2H3F
分 子 量：46.05
CAS 番号：75-02-5
労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物）第 486 号

2. 物理的化学的性状 1)、2)、8)

外観：特徴的な臭気のある無色の圧縮液化ガス　凝固点：　　℃
比重（0℃）：0.707（液体）
沸　点：－72.2℃
初留点：　　℃
蒸留範囲：　　℃ ～ 　℃
蒸気圧：　26.06 atm（25℃）
蒸気密度（空気＝1）：1.6
融　点：－161℃

引火点（OC/CC）：引火性ガス
発火点：385℃
爆発限界（容量%）下限：2.6 上限：21.7
溶解性（水）：水に不溶
ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow:
換算係数：
1ppm＝　0.531 mg/m³@25℃
1mg/m³＝ 1.883 ppm@25℃

3. 生産･輸入量、使用量、用途
4. 生産量：
輸入量：
用　途：弗化ビニル単重合体や他の弗化物と共重合体の生産原料
製造業者：
製造・輸入量：
用途：

5. 有害性データ

(1) 健康影響

ア 急性毒性（致死性）

(1)吸入

・12.5 時間の弗化ビニルのばく露を受けたラットでは、800,000ppm 以上が致死濃度となることが報告されている。弗化ビニルを濃度 100,000 で日に 7 時間、週に 5 日、30 日間にかけてラットへとばく露させたところ、死亡および他の毒性の兆候は観測されていない。4)

・弗化ビニルの急性致死性は非常に低く、酸素(濃度)が限界となる点まで濃度が増加しうる

(Lester&Greenberg, 1950; Kopecny et al., 1964; Clayton, 1967) [6]

(2)経口

報告なし

(3)経皮

報告なし

イ 皮膚腐食性／刺激性

皮膚腐食性／刺激性に関する報告は見当たらない。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関する報告は見当たらない。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

感作性に関する報告は見当たらない。

オ 生殖細胞変異原性

<u>生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料</u>

- 弗化ビニルは、代謝活性化系の存在下において、ネズミチフス菌に対してかすかに突然変異性を示す。試験が行われた全濃度(20, 40, 60, 80, 100%の弗化ビニルガス)において、弗化ビニルはAlochlorラット肝細胞由来S9分画による代謝活性化条件下では、チャイニーズハムスター卵巣細胞のヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)をコードする遺伝子座の変異、および他の染色体の異常を著しく促した。弗化ビニルはまた、*in vivo*の小核試験において191,000もしくは388,000ppmのばく露を受けた雌のラットにおいて、多染性の小核赤血球の数をも増加させた。しかしながら、50もしくは100ppmのばく露を受けたラットにおいてはそのような現象は観測されなかった。[4]
- 弗化ビニルは50%の濃度において、キイロショウジョウバエの雄生殖細胞で伴性の劣性突然変異を引き起こした。しかしながら、弗化ビニルは、20,000ppmでばく露しても、(1)ラットの精母細胞での不定期DNA合成、(2)ラットの睾丸でのDNA一本鎖の切断およびDNA架橋、および(3)ラットの優性致死の変異に関しては、陰性の結果が得られた。[4]
- 25、250、2,500ppmの弗化ビニルのばく露を受けた離乳前のマウスの肝臓において、比較対照群と比べ、DNA付加体[7-(2'-oxoethyl) guanineおよびN^2,3-ethenoguanine]は上方にカーブした用量ー反応曲線を示し、代謝の飽和を示唆するものである。同様に、N^2,3-ethenoguanineの濃度は2,500ppmの弗化ビニルのばく露を受けたマウスの肝臓内で上昇したことが報告されている。[4]

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露

・弗化ビニルの発がん可能性を評価するための研究で、雄と雌のラットとマウスに、2年間（ラット）または18ヶ月間（マウス）、週に5日間、1日6時間にわたり0ppm、25ppm、250ppmまたは2,500ppmの弗化ビニルを吸入投与した。弗化ビニルはどちらの種でも、最低のばく露レベル（25ppm)で発がん性を示した。腫瘍の種類は塩化ビニルや臭化ビニルにより誘発される腫瘍と類似していた（塩化ビニルと臭化ビニルについては「TLVドキュメンテーション」を参照のこと)。肝血管肉腫がラットの特徴的病変であった。0ppm群、25ppm群、250ppm群、2500ppm群におけるラットの肝血管肉腫の合計発生率は、雄についてはそれぞれ0/80, 5/80, 30/80, 20/80であり、雌についてはそれぞれ0/80, 8/80, 19/80, 15/80であった。ラットにおける他の病変には肝細胞腫および肝細胞がん、肝細胞の淡明化及び塩基性化、肝類洞拡張、転移性肺腫瘍、ジンバル腺腫瘍などがあった。気管支肺胞線腫がマウスの特徴的病変と考えられた。18ヶ月までの0ppm群、25ppm群、250ppm群、2,500ppm群における原発肺腫瘍の全体的な発生率は、雄についてはそれぞれ11/81, 45/80, 52/80, 56/81であり、雌についてはそれぞれ9/81, 24/80, 47/80, 53/81であった。マウスにおける他の病変には気管支肺胞線腫および過形成、血管拡張と紫斑を伴う肝血管肉腫および肝細胞過形成、乳腺の腺がんおよび過形成などがあった。BrdUの2時間のパルス投与を用いて増殖細胞にラベリングしたが、弗化ビニルにつき弱い肝臓増殖作用しか観察できず（以前の90日試験では、より大きい肝臓増殖作用が観察された)、遺伝子毒性作用が弗化ビニルの発がんの主要因ではないかと示唆した。[4)]

・それ以前の研究で、生まれたばかりのウィスターラットに、出生の日から14週まで週に5日間、1日8時間にわたり、2,000ppmの弗化ビニルを吸入投与した。肝臓におけるATPアーゼ欠損型肝細胞の割合を定量化した。ばく露されていない対照群と比較してばく露群での方が、ATPアーゼ欠損細胞群がはるかに顕著で、数も多かったが、2,000ppmの塩化ビニルまたは臭化ビニルにばく露された新生ラットよりは少なかった。[4)]

・弗化ビニルの代謝および毒性を検証した（Kennedy. 1990)。
弗化ビニルは吸入後速やかに吸収され、ラットでは吸気の濃度の90%にあたる組織中濃度に達する（Filser & Bolt, 1979, 1981)。代謝は可飽和で、かつ用量に依存し、75ppm（>140mg/m^3）未満の濃度で浸透が起きる（Filser & Bolt, 1979)。薬物動態学的データは、弗化ビニルの生体内変換率は塩化ビニルの約5分の1であることを示唆している（Bolt et al.,1981)。[6)]

・弗化物は弗化ビニルの代謝物だと考えられる。投与ばく露後6日目の尿に発見できるからである(Dilley et al.,1974)。約90日間、週に5日、1日6時間にわたり弗化ビニルを0ppm、200ppm、2,000ppm、20,000ppm〔373、3733、37,333mg/m^3〕吸入投与した45日後および90日後、ラットの尿中の弗化物濃度が増加しているのが発見された。約2,000ppm〔3,733mg/m^3〕で停滞期が観察され、弗化ビニルの代謝が飽和状態に達したことを示唆している（Bogdanffy et al.,1990)。ラットとマウスにそれぞれ2年間と18ヶ月間、弗化ビニル（純度99.94%未満）を0ppm、25ppm、250ppm、2,500ppm〔0、47、470、4,700mg/m^3〕投与した場合、尿中の弗化物排出量の停滞期は250ppm以上で見られた（Bogdanffy et al.,1995)。[6)]

(2) 変異原性

変異原性が認められた化学物質一覧に記載された物質ではない。

（オ　生殖細胞変異原性　生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料　の項を参照)

ヒトへの影響

（ACGIH TLV recommendation 抄訳）

弗化ビニルはヒトの発がん物質である塩化ビニルや発がん性が疑われる臭化ビニルと類似の構造を有しており、これらの化学物質と同様にP450で酸化されてDNAw pアルキル化する中間代謝物となる。また、飽和点に達するが濃度依存性に肝血管肉腫を実験動物に誘発する。ヒトでの発がん性を示すデータは無いが塩化ビニルと同様の毒性・発がん性を示すことから、弗化ビニルは臭化ビニルと同様にA2（suspected human carcinogen）と分類される。[4)]

弗化ビニルは塩化ビニルよりも代謝が遅く、C-F（carbon-fluorine）結合はC-Cl（carbon-chlorine）結合よりも結合力が強い事を考え合わせると、発がん性は塩化ビニルほど強くはないと思われる。弗化ビニルと臭化ビニルの発がん性はラットを使用して同様の方法で検索されているので比較できる。弗化ビニルは25ppm, 6hr/days/week for 2yearの実験で肝血管肉腫は雌雄あわせて13／160（8%）発生した。この結果は臭化ビニル10ppm, 6hr/days/week for 2yearばく露で雌雄合わせて17／240（7%）に肝血管肉腫が発生したのと同様である。重量モルでは弗化ビニル 25ppmは約1 m mol/m2であり、臭化ビニル10ppmは0.42 m mol/m2に相当するので、臭化ビニルは弗化ビニルの2倍の発がん性があるとみなされる。従って、現在の臭化ビニルTLV-TWAは0.5ppmであるから弗化ビニルのTLV-TWAは1ppmが妥当である。[4)]

皮膚刺激性、感作性および短期間ばく露TLV（TLV-STEL）を表記設定するにはデータが不十分である。

・実験動物における発がん性の十分な証拠があるため、弗化ビニルはヒトの発がん性物質であると当然予期される。弗化ビニルを吸入投与した雄ラットと雌ラットは、肝血管肉腫、細気管支肺胞上皮の線腫またはがん、肝細胞線腫、ハーダー腺腺腫の罹患率の上昇を示した。雌マウスでは乳腺がんの罹患率も上昇した（Bogdanffy et al.,1995, IARC,1995）。[4)]

・弗化ビニルに対する実験動物の腫瘍反応は、既知のヒトの発がん性物質である塩化ビニル（IARC, 1987）や、ヒトの発がん性物質である可能性のある臭化ビニル（IARC, 1986）に対する反応と類似している。塩化ビニルの発がん性に独自の特徴は、塩化ビニルは珍しい肝血管肉腫を実験動物に誘発するという点であり、ばく露労働者の疫学的研究における肝血管肉腫の過剰なリスクと因果関係がある。弗化ビニル、塩化ビニルおよび臭化ビニルがすべて珍しい肝血管肉腫を実験動物に誘発し、類似したDNA付加体の形成を誘発しているという事実は、これら3つの化学物質すべてに共通する発がん性のメカニズムが存在する可能性を示唆している。[4)]

弗化ビニルへのばく露とヒトのがんとの関係についての適当なヒトの研究は見当たらなかった。[4)]

発がん性評価

IARC　2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある

ACGIH　A2：ヒトに対する発がん性が疑わしい物質（動物実験の証拠が十分であるがヒトについての証拠は限られている物質）

キ　生殖毒性

吸入ばく露

報告なし。

ク　特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

・ラットを空気中濃度 30%の弗化ビニルにばく露すると軽い中毒症状を呈し、60%の弗化ビニルでは姿勢反射 (postural reflex) の消失、70%の弗化ビニルでは立直り反射 (righting reflex) の消失を示すが、新鮮空気に戻すと急速に意識を回復する。[4)]

・空気中濃度 30%の弗化ビニルのばく露を受けたラットでは、軽度な中毒が観測された。60%では姿勢反射が、70%では立ち直り反射が失われたが、通常の新鮮な空気へと移行させると、速やかに意識は回復した。Arochlor 1254 を 3 日間予備投与した後に、10,000ppm の弗化ビニルの 4 時間ばく露を行ったラットにおいて、病理組織学的には急性肝毒性の所見である相対肝重量の増加および血清アラニンα-ケトグルタル酸トランスアミナーゼ濃度の増加が観測された。[4)]

ラットを 3,000ppm[5,640mg/m^3]の弗化ビニルに 30 分間ばく露し、7 日間観察したところ、尿排出量およびカリウムの排泄が増加することが、時折観測されている (Dilley et al., 1974)。[6)]

<u>ヒトへの影響</u>

・弗化ビニルには、皮膚および目を損傷させ、頭痛および眩暈を引き起こす可能性がある（米国国立医学図書館, 1994）[4)]

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

・ラット及びマウスを 0, 200, 2,000 および 20,000ppm で 6 時間／日、5 日／週、13 週間ばく露した。ばく露 45 日と 90 日に血液、臨床生化学、組織検査を行ったところ、両動物で、いずれの検査でも、弗化ビニルに起因すると思われる変化は認められなかった。いずれの動物種でも濃度依存的に肝細胞の増殖が認められ、およそ 2,000ppm でプラトーに達した。また、ラットでは濃度依存的に尿中弗化物の排泄が上昇し、これも 2,000ppm でプラトーに達した。[4)]

コ　許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA　1 ppm (1.9 mg/m^3) (2005)

ACGIH 勧告要旨

弗化ビニルの職業的ばく露に対する勧告の大部分は、塩化ビニルおよび臭化ビニルの TLV-TWA からの類推である。勧告値 1 ppm (1.9 mg/m^3)は、25ppm でばく露したげっ歯類での試験で観察と塩化ビニルからの類推による肝がんの可能性を最小限にするために設定された。

弗化ビニルにばく露したげっ歯類での肝臓の血管肉腫の証拠と、臭化ビニルと塩化ビニルの TLV でそれぞれ A1、A2 の注記がされていることから類推して、弗化ビニルに A2 (Suspected Human Carcinogens)の注記を付ける。

Skin、SEN または TLV-STEL の注記を付けるにはデータが不十分である。

(2) 水生環境有害性

本物質は水溶解度の極めて低いガス状物質であるため，生態毒性および環境運命データは入手できない。

ア 生態毒性　データなし

イ 環境運命　データなし

6. 物理的化学的危険性 [1)]

ア 火災危険性　：引火性がきわめて高い。

イ 爆発危険性　：気体/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性がある。

エ 化学的危険性：自然に重合することがある。加熱や燃焼により分解し、有毒なガス（弗化水素）を生じる。

付記事項

この有害性評価書は、参照文献（主として二次評価書）に記載された情報をそのままままとめたものであり、全ての情報について原典に遡り検証したものではない。

引用文献

1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版　ICSC 番号 0598（1997）IPCS

2) SRC PhysProp Database

3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2005）、ACGIH

4) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2001）ACGIH

5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC

6) IARC Monograph Vol.63 (1995), IARC

7) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition

8) Hazardous Chemical Data Book, G.Weiss, 2-nd Ed.

添付

弗化ビニル有害性総合評価表

添付資料 12

2,3-エポキシ-1-プロパノール（グリシドール）の分析測定法に関する検討結果報告書

中央労働災害防止協会

中国四国安全衛生サービスセンター

目　次

◇予備検討　P3～

1．　文献調査
2．　誘導体化の検討
3．　予備実験
　3．1　カラムの選定
　3．2　脱着率（脱着溶媒と捕集材の選定）
　3．3　添加回収率（捕集材の決定）

◇2,3-エポキシ-1-プロパノール（グリシドール）
【作業環境測定方法】　P12～

1．　捕集及び分析方法
2．　テストガス発生
3．　検量線
4．　脱着率
5．　回収率
6．　クロマトグラム
7．　検出下限及び定量下限
8．　保存性

◇（別紙 1）2,3-エポキシ-1-プロパノール（グリシドール）の分析法
【作業環境測定方法】　P20

◇2,3-エポキシ-1-プロパノール（グリシドール）
【個人ばく露濃度測定方法】　P21～

1．　捕集容器及び捕集材
2．　脱着率
3．　サンプリング速度
4．　保存性

◇（別紙 2）2,3-エポキシ-1-プロパノール（グリシドール）の分析法
【個人ばく露濃度測定方法】　P24

【予備検討】

目標定量下限値（0.001ppm）が作業環境測定基準に準じ 10 分間の捕集で測定できる方法について、文献調査及び予備実験を行った。

1．文献調査

現在、2,3-エポキシ-1-プロパノール（以下、グリシドールとする）についての作業環境測定法及びその分析方法に関する公定法として示されているのは、OSHA methods (No.07) と NIOSH methods (No.1608)である。さらに他のエポキシ環を持つ物質についても調査した（表 1)。

その結果、誘導体化による定量が今回の目標定量下限値を得やすいと考え、OSHA methods 50 に示される酸化エチレンの分析法を参考に検討を行うこととした。

表１　エポキシ環を持つ物質の文献等の概要

分析法	物質	ｻﾝﾌﾟﾗｰ	脱着溶媒	濃度範囲 定量下限値	特記事項
OSHA No.07	GD,ECH, GIE,GPE, BGE,	活性炭	二硫化炭素	—	
OSHA(NIOSH303)	SO	Tenax GC	酢酸エチル	—	
OSHA No. 50	EO	臭化水素ｺｰﾃｨﾝｸﾞ活性炭	ﾄﾙｴﾝ / ｱｾﾄﾆﾄﾘﾙ(50/50)	5.4mg/m³(24L)	臭素酸でｴﾎﾟｷｼ環を開環後 HFBI で誘導体化
NIOSH No.1608	GD	活性炭	ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾌﾗﾝ	73～310mg/m³(50L)	
NIOSH No.1010	ECH	活性炭	二硫化炭素	12～43mg/m³(20L)	
NIOSH No.1620	GIE	活性炭	二硫化炭素	121～484mg/m³(10L)	
NIOSH No.1619	GPE	活性炭	二硫化炭素	31～121mg/m³(50L)	
NIOSH No.2545	AGE	Tenax GC	ｼﾞｴﾁﾙｴｰﾃﾙ	19～87mg/m³(3L)	
NIOSH No.1616	BGE	活性炭	二硫化炭素	133～542mg/m³(10L)	
薮田ら（作業環境 Vol.25 No.4 2004)	GD	ｼﾘｶｹﾞﾙ	ﾒﾀﾉｰﾙ	1.47ng	
中村ら(第 41 回労働衛生工学会抄録集: 2001)	GD	活性炭	20%ｼﾞｸﾛﾛﾒﾀﾝ-ｱｾﾄﾆﾄﾘﾙ	74ng/ml	HPLC 法で分析 1-ｱﾝｽﾛｲﾙﾆﾄﾘﾙで誘導体化
谷口ら(第 42 回労働衛生工学会抄録集: 2002)	GD	XAD-4	ｱｾﾄﾆﾄﾘﾙ	—	HPLC 法で分析 1-ｱﾝｽﾛｲﾙﾆﾄﾘﾙで誘導体化
化学物質分析法開発報告書：1983（環境庁環境保健部保健調査室）	GD	—	ｼﾞｸﾛﾛﾒﾀﾝ	0.05μg/ml	塩酸でエポキシ環を開環（水試料）
化学物質分析法開発報告書：1985（環境庁環境保健部保健調査室）	ECH	—	ｼﾞｸﾛﾛﾒﾀﾝ	1.1μg/ml	塩酸でエポキシ環を開環後 TMS で誘導体化（水試料）
化学物質分析法開発報告書：1983（環境庁環境保健部保健調査室）	BGE, GPE	—	ｼﾞｸﾛﾛﾒﾀﾝ	0.001μg/ml 0.002μg/ml	塩酸でエポキシ環を開環後 TMS で誘導体化（水試料）
化学物質分析法開発報告書：1996（環境庁環境保健部保健調査室）	EO,PO	臭化水素ｺｰﾃｨﾝｸﾞ活性炭	ﾄﾙｴﾝ / ｱｾﾄﾆﾄﾘﾙ(50/50)	0.01μg/m³(1000L) 0.005μg/m³(1000L)	臭素酸でｴﾎﾟｷｼ環を開環

【表中の略語について】グリシドール；GD，エピクロロヒドリン；ECH，グリシジルイソプロピルエーテル；GIE，グリシジルフェニルエーテル；GPE，アリルグリシジルエーテル；AGE，ブチルグリシジルエーテル；BGE，スチレンオキサイド；SO，エチレンオキサイド；EO，プロピレンオキシド；PO と略す

２．誘導体化の検討

OSHA methods No.50 で示される酸化エチレンの分析方法は、酸化エチレンのエポキシ環を臭素酸で開環させ 2-ブロモ-エタノールとし OH 基を heptafluorobutyrylimidazole（HFBI）でアシル化する方法である。したがって、グリシドールもエポキシ環を持つため同じ反応が起こると考えた。

グリシドールは臭素酸によりエポキシ環が開環すると２つの異性体(3-ブロモ-1,2-プロパンジオール，2-ブロモ-1,3-プロパンジオール）が生成されることが予想される（図 1)。しかし、捕集時に存在する水によって加水分解を生ずることが予想され（図 2)、実際にグリシドール標準液に臭化水素酸を添加したクロマトグラム（図 3）においても、3-ブロモ-1,2-プロパンジーオールは NIST ライブラリーとも一致したものの、多数の unknown ピークが確認され、現時点では全てのピークを同定することはできなかった。また、ピークの同定が可能であるとしても、標準液と実際のサンプルの反応が同じ挙動を示すか不確かであり、それによる回収率の低下も予想される。

したがって、今回は誘導体化せずグリシドールそのものの形で定量することとした。

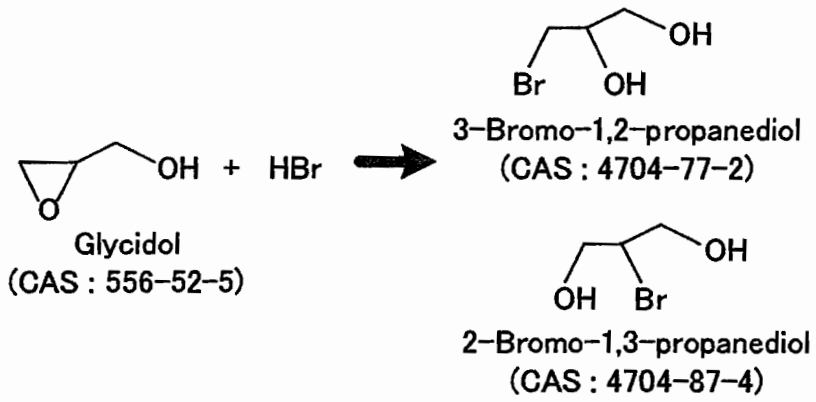


図１　グリシドールと臭素酸の反応

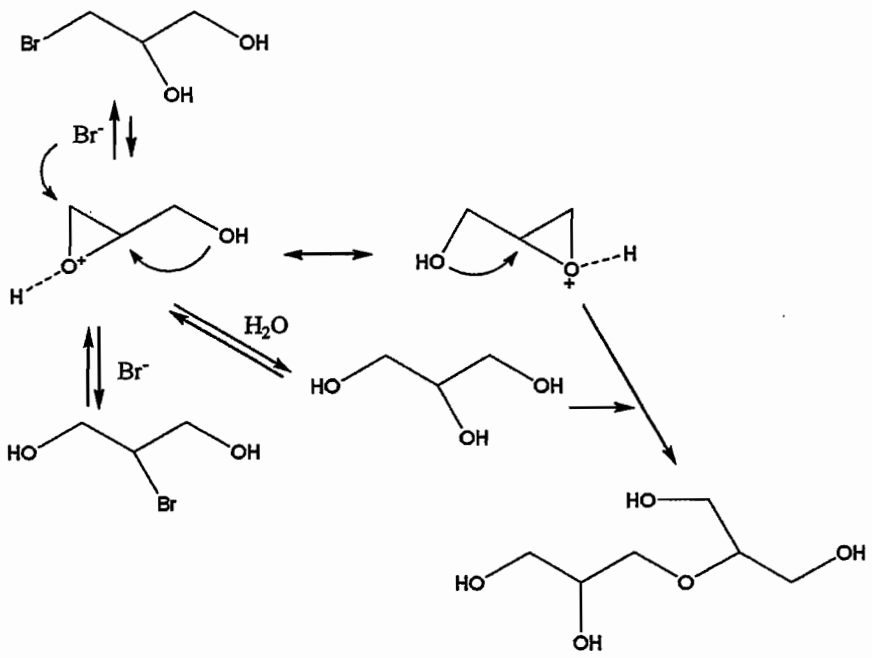


図２　加水分解等による反応生成物

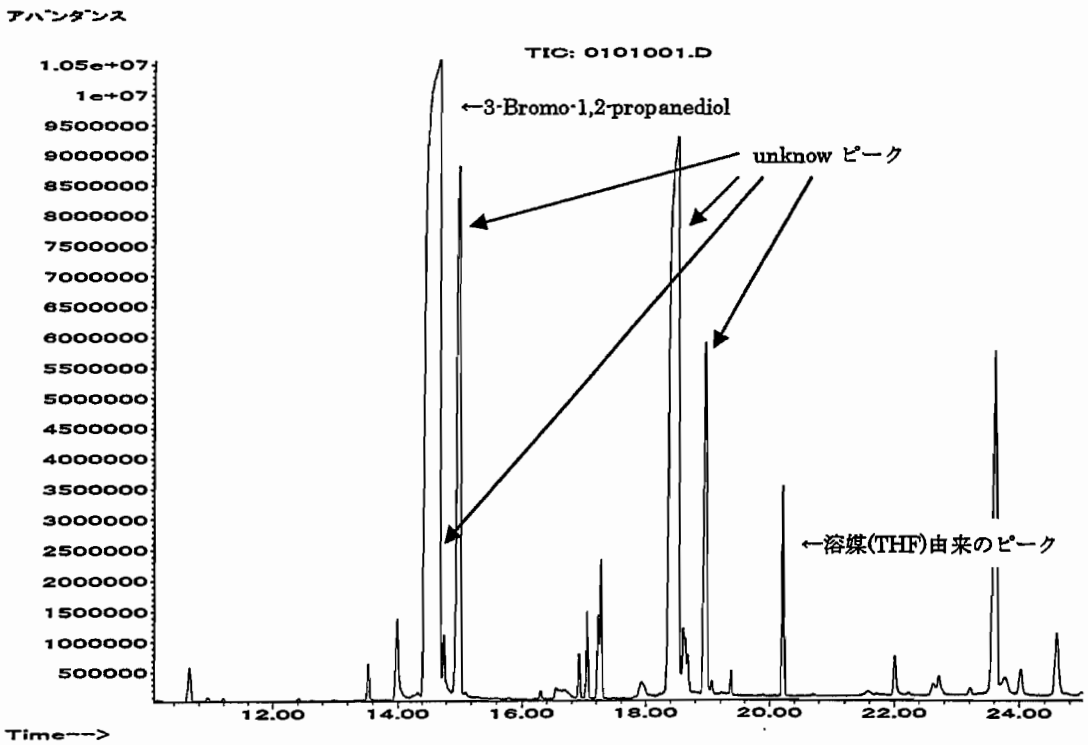


図３　グリシドールのエポキシ環を HBr で開環したクロマトグラム（SCAN）

3．予備実験

文献調査よりグリシドール（GD）に加え、MSDS 通知対象物質に含まれるエポキシ環を持つ物質｛グリシジルイソプロピルエーテル（GIE），エピクロロヒドリン（ECH），アリルグリシジルエーテル（AGE），ブチルグリシジルエーテル（BGE），スチレンオキサイド（SO），グリシジルフェニルエーテル（GPE）｝の一斉分析を検討した。なお、ブチレンオキシドは溶媒ピークと重なるため、また、エチレンオキシド，プロピレンオキシドは常温で気体のため検討から外した。

捕集材は文献等で示されているヤシ殻活性炭，シリカゲル，XAD-7，Tenax を用いた。

脱着溶媒については文献等で示されている溶媒及び、脱着溶媒として一般的によく利用される溶媒[アセトン（ACE），メタノール（MeOH），ジクロロメタン（DCM），テトラヒドロフラン（THF），アセトニトリル（AN），酢酸エチル（ET-ACE）]を用いた。

各捕集材と各脱着溶媒について計 24 の組み合わせで実験を行った。

3．1　カラムの選定

カラムはグリシドールが極性基をもつため DB-WAX とし、下記の条件で分析した。なお、分析は内部標準物質として t-ブチルグリシジルエーテル（t-BGE）を用い、内部標準法で行った。その結果、8 成分の分離及び良好なピーク形状を得ることができた。

表 2　分析条件

装置	HP 6890 Series GC System (検出器；FID)
カラム	DB-WAX 30m×0.25mm, 0.5μm
カラム温度	40℃(1min.)－5℃/min.－210℃(1min.)
注入方法	パルスドスプリットレス；パルス圧 25psi
注入量	1μl
注入口温度	250℃
検出器温度	250℃
キャリアーガス	He 1.00mL/min.

3．2　脱着率（脱着溶媒と捕集材の選定）

100ppm の標準溶液（脱着液量 1ml；シリカゲルのみ 2ml）について各 3 サンプルずつ分析を行い、相平衡法により脱着率を求めた（表 3）。なお、Tenax は、DCM、THF に溶解したため、脱着率は求められなかった。

その結果、全物質において良好な結果（脱着率 90～110%）が得られた組み合わせは、XAD-7/ACE，XAD-7/DCM，XAD-7/THF，XAD-7/AN，XAD-7/ET-ACE，Tenax/ACE，

Tenax/AN，Tenax/ET-ACE であり、XAD-7，Tenax 両捕集材において良好な結果が得られた溶媒はアセトニトリル，アセトン，酢酸エチルであった。

また、目標定量下限値が低いため、クロマトグラム上で溶媒中に含まれる共雑ピークの影響が大きいと考えられる。したがって、GC-MS により、アセトニトリル，アセトン，酢酸エチルの共雑ピークを確認したところ（図 4-1,2,3）、アセトニトリルがもっとも共雑ピークが少なかったため、溶媒はアセトニトリルにすることとした。

表 3　脱着率（%）

捕集材	溶媒	GIE	ECH	AGE	BGE	GD	SO	GPE
ﾔｼ殻活性炭	ACE	99	102	95	92	101	44	36
	MeOH	101	118	86	71	103	26	21
	DCM	102	106	100	98	87	36	65
	THF	98	95	68	87	86	22	21
	AN	101	113	96	81	99	20	24
	ET-ACE	99	101	96	95	88	30	29
シリカゲル	ACE	99	100	99	101	87	85	100
	MeOH	99	87	99	101	94	83	99
	DCM	94	248	117	130	16	46	235
	THF	99	98	98	100	86	92	99
	AN	99	104	101	102	80	66	116
	ET-ACE	96	104	99	103	58	84	106
XAD-7	ACE	***100***	***99***	***99***	***100***	***101***	***98***	***97***
	MeOH	100	100	98	99	96	91	86
	DCM	***101***	***98***	***99***	***100***	***93***	***101***	***100***
	THF	***100***	***96***	***99***	***100***	***101***	***99***	***98***
	AN	***100***	***99***	***100***	***100***	***102***	***98***	***98***
	ET-ACE	***100***	***97***	***99***	***101***	***99***	***99***	***98***
Tenax	ACE	***100***	***99***	***100***	***100***	***99***	***99***	***99***
	MeOH	100	97	97	96	102	89	85
	DCM	—	—	—	—	—	—	—
	THF	—	—	—	—	—	—	—
	AN	***100***	***99***	***100***	***100***	***101***	***101***	***100***
	ET-ACE	***100***	***99***	***100***	***100***	***99***	***100***	***99***

N=3

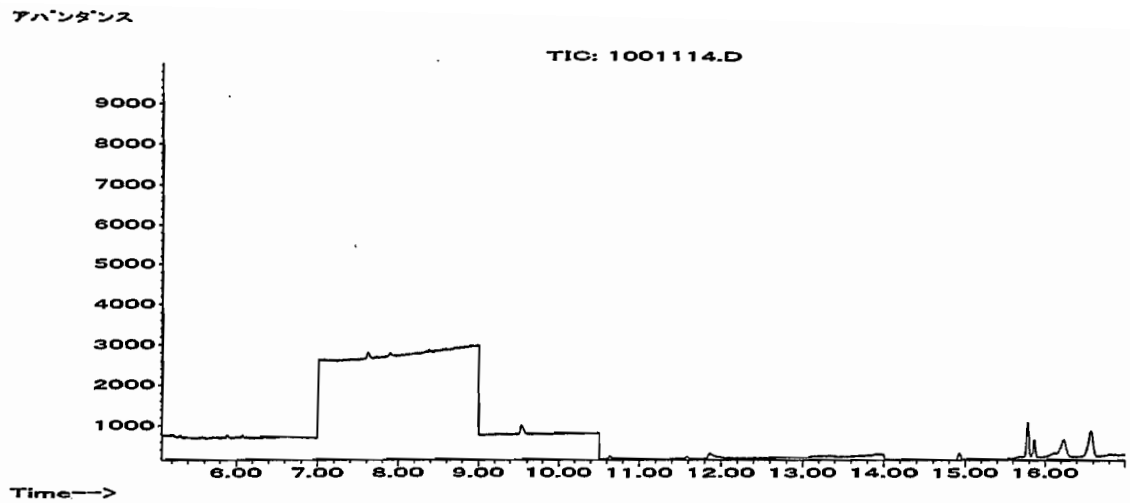


図 4-1　アセトニトリル-クロマトグラム

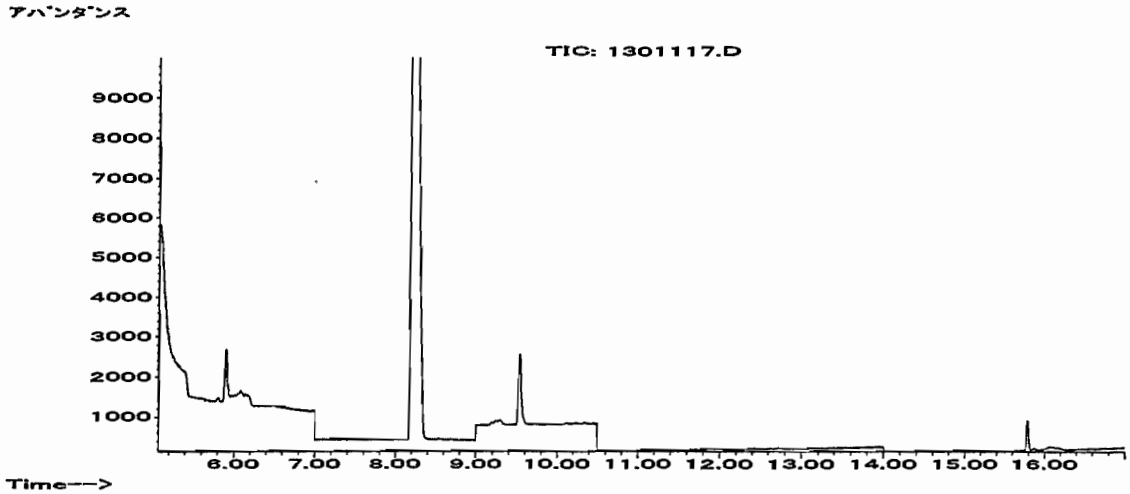


図 4-2　アセトン-クロマトグラム

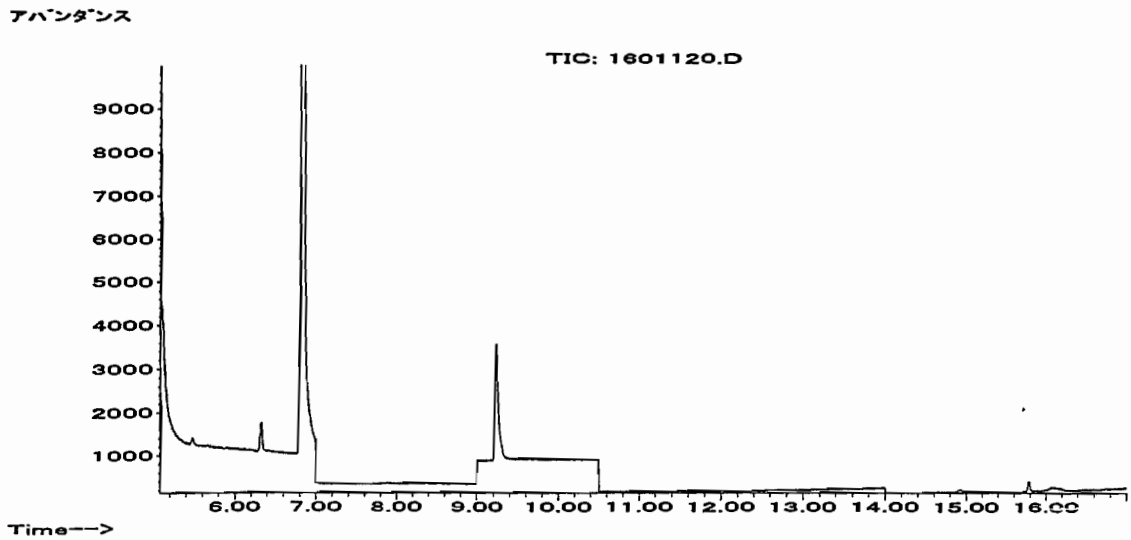


図 4-3　酢酸エチル-クロマトグラム

3．3　添加回収率（捕集材の決定）

相平衡にて良好な結果が得られた捕集材XAD-7とTenaxについて標準液のスパイク法による添加回収率を求めた。なお、同時にサンプリング流量の影響（0.2L/min.，1.0L/min.）と湿度の影響（DRY：約10～15%，WET：80%）の確認を行った。

DRYは窒素ガスのみを、WETは小型ガス吸収管に蒸留水6ml加えアルミヒートブロックで加温（90℃）しながら窒素ガスを通気させた際の湿度とした。

気中濃度が1.65ppmになるような標準溶液（0.2L/min.の時0.2%濃度，1.0L/min.の時1%濃度）を各5μlずつ添加し、窒素ガスを10分間した後、アセトニトリルで脱着及び、分析を行った。

その結果、表4-1，2に示すようにサンプリング流量が0.2L/minではXAD-7、Tenaxともに良好な結果が得られたが、1.0L/minではTenaxにおいて、DRY，WETともに2層目への破過が見られる物質が多く、XAD-7においても、一部の物質で2層目への破過が確認された。この現象はWETの際より顕著となった。

したがって、捕集材はXAD-7とすることとした。

表4-1　添加回収率（%）[XAD-7]

湿度(%)	ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ流量 (L/min.)		GIE	ECH	AGE	BGE	GD	SO	GPE
10～15 (DRY)	0.2	1層目	100	99	99	99	104	105	89
		2層目	2	0	0	0	0	0	0
	1.0	1層目	100	84	99	99	99	101	94
		2層目	1	11	0	0	2	0	0
80 (WET)	0.2	1層目	100	97	99	99	111	113	97
		2層目	3	1	0	0	0	0	0
	1.0	1層目	93	33	95	98	97	104	94
		2層目	7	20	3	0	7	1	0

N=3

表 4-2　添加回収率（%）[Tenax]

湿度(%)	ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ流量 (L/min.)		GIE	ECH	AGE	BGE	GD	SO	GPE
10～15 (DRY)	0.2	1層目	99	98	98	98	97	102	94
		2層目	2	0	0	0	0	0	0
	1.0	1層目	63	12	96	100	7	102	98
		2層目	26	19	4	1	14	0	0
80 (WET)	0.2	1層目	98	95	98	97	102	107	97
		2層目	2	2	0	0	2	0	0
	1.0	1層目	54	10	84	95	8	106	100
		2層目	33	18	21	10	13	3	0

N=3

【グリシドール（作業環境測定方法）】

予備検討の結果から、グリシドールの分析方法検討はXAD-7捕集、アセトニトリル脱着で行い、感度・精度の高いGC-MS法を採用し、内部標準法で行った。

1．捕集及び分析方法（表5）

表5　捕集及び分析条件

捕集材	XAD-7（100/50mg）；SKC社製（No.226-95）
脱着溶媒	1ml　アセトニトリル（高速液体クロマトグラフ用）
脱着時間	30分室温放置
内部標準物質	tert-butylglycidyl ether(t-BGE)；0.87μg/ml
装置	Agilent GC6890N+Agilent5973inert
カラム	DB-WAX　30m×0.25mm, 0.5μm
カラム温度	60℃(1min)－10℃/min.－220℃(0min.)
注入方法	パルスドスプリットレス；パルス圧 25psi(1min.)
注入量	1μl
注入口温度	250℃
MSｲﾝﾀｰﾌｪｲｽ温度	230℃
MSイオン源温度	230℃
m/z	定量イオン；44，確認イオン；31
	(t-BGE 定量イオン；57，確認イオン；115)
キャリアーガス	He 1.00ml/min.

2．テストガス発生

ガステック社製パーミエーター（PD-1B）を用い、ディフュージョンチューブ法によりグリシドールガスを発生させた。なお、希釈ガスは窒素を用いた。テストガス発生装置を図5，6に示す。

拡散量と希釈ガス流量から求めた発生設定濃度（理論値）に対する実際の発生濃度（実測値）の割合をガスクロマトグラフで確認したところ、設定濃度に対して約 80%のガスしか発生していないことが確認された。これは、同装置を用いた藪田らの報告と一致する。

したがって、各検討を行う際にはガスクロマトグラフで実濃度を確認しながら行うこととした。また、安定したガスを供給できるまでには約3時間要した（図7）。

なお、テストガス濃度の測定で用いたガスクロマトグラフ分析条件及び各検討で使用したテストガスの発生条件を表6，7に示す。

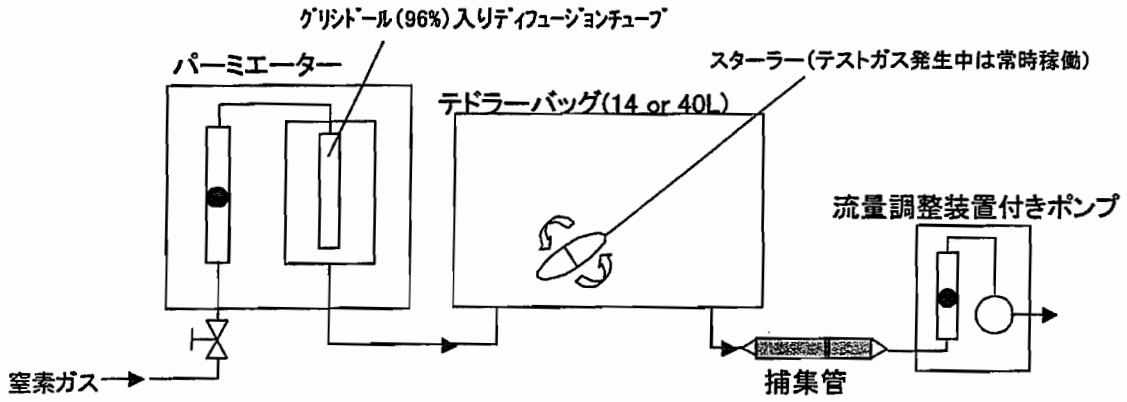


図5　テストガス発生装置（アクティブサンプラー実験時）

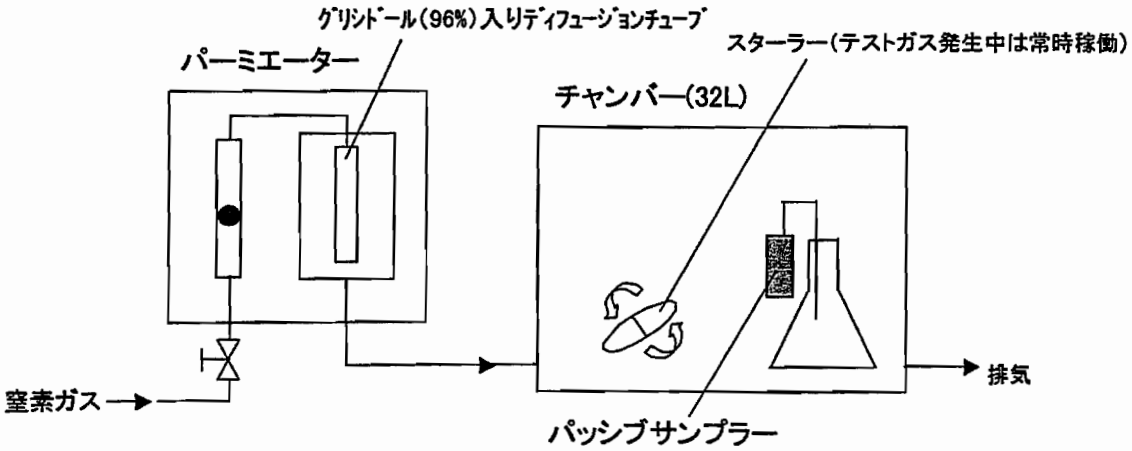


図6　テストガス発生装置（パッシブサンプラー実験時）

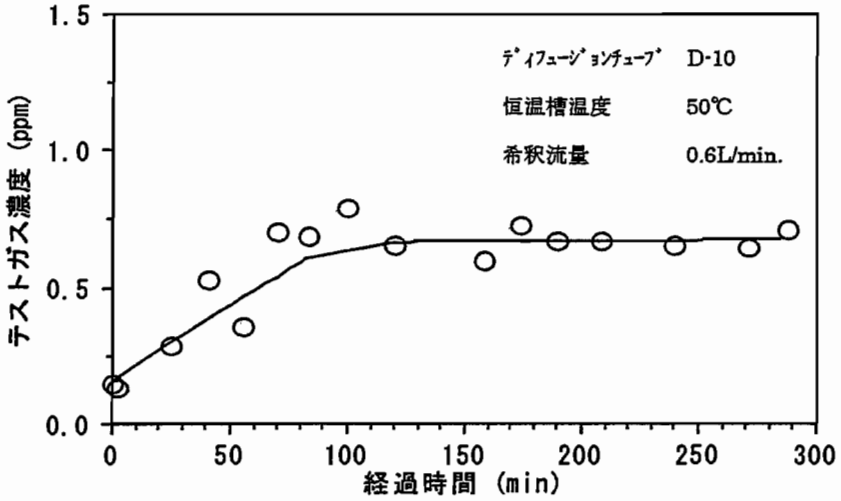


図７　テストガス発生の安定性

表６　分析条件

装置	島津製作所社製　GC-14B（GC-FID）
カラム	ガラスカラム，3.2mmID×2.1m
	PEG600（60/80mesh）
	Chromosorb W AW
カラム温度	90℃
注入方法	直接注入
注入量	1ml
注入口温度	150℃
検出器温度	150℃
キャリアガス	N_2 100kPa

表７　テストガス濃度及び発生条件

テストガス濃度（ppm）	0.18	0.96	1.45
ディフュージョンチューブ	D-10	D-10	D-30
恒温槽温度（℃）	30	50	50
希釈流量（L/min.）	0.6	0.5	2.0

3．検量線

グリシドールを内部標準入りアセトニトリル溶液で 10.704mg/ml に希釈し、標準原液とする。これを希釈して、0.003～107.040μg/ml の範囲で 9 段階の標準系列を調整し、検量線の直線性について確認を行った。その結果、0.000～107.040μg/ml の範囲（図 9）では直線性は得られず、 0.000～10.704μg/ml の範囲（図 8）で直線性を示した。

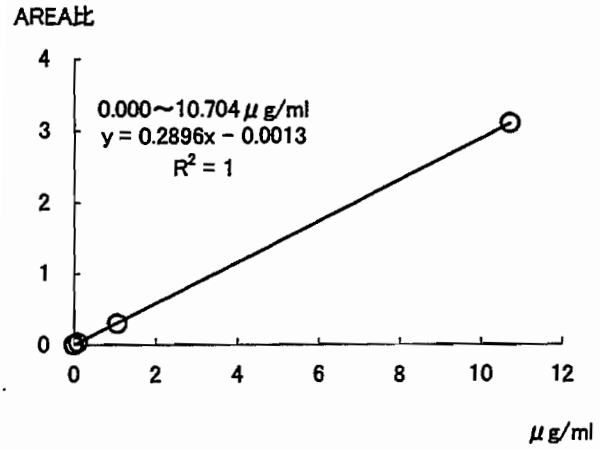


図 8　グリシドール検量線
(0.000～10.704μg/mL)

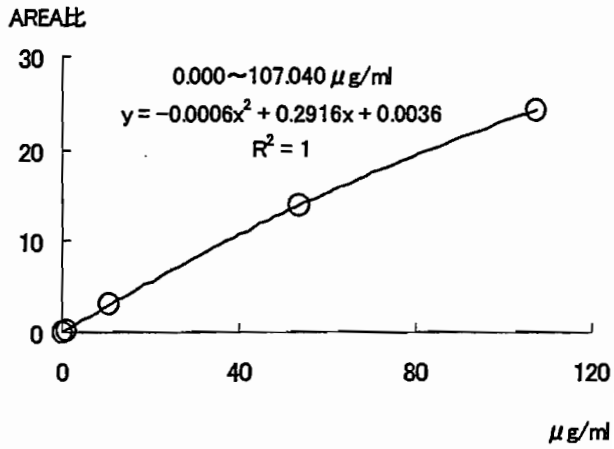


図 9　グリシドール検量線
(0.000～100.704μg/mL)

4．脱着率

4 濃度（0.011～10.704μg/ml）の標準溶液について各 5 サンプルずつ分析を行い、相平衡法にて求めた脱着率は 99～118%であった。また、0.011～10.704μg/ml の範囲では、脱着率は 99%となった（表 8）。

表 8　脱着率（相平衡法）

濃度（μg/ml）	脱着率	
	mean.(%)	RSD(%)
0.011	118	3.9
0.107	101	0.9
1.070	102	1.0
10.704	99	1.3
Total（0.011～10.704μg/ml）	99%	

N=5

5．回収率

0.18，0.96，1.45ppm のグリシドールガスを吸引流量 0.2L/min.に校正したポンプで 10 分間吸引した後脱着及び分析を行った。その結果、回収率は 97～107%であった。また、0.18～1.45ppm の範囲では、回収率は 105%となった（表 9）。

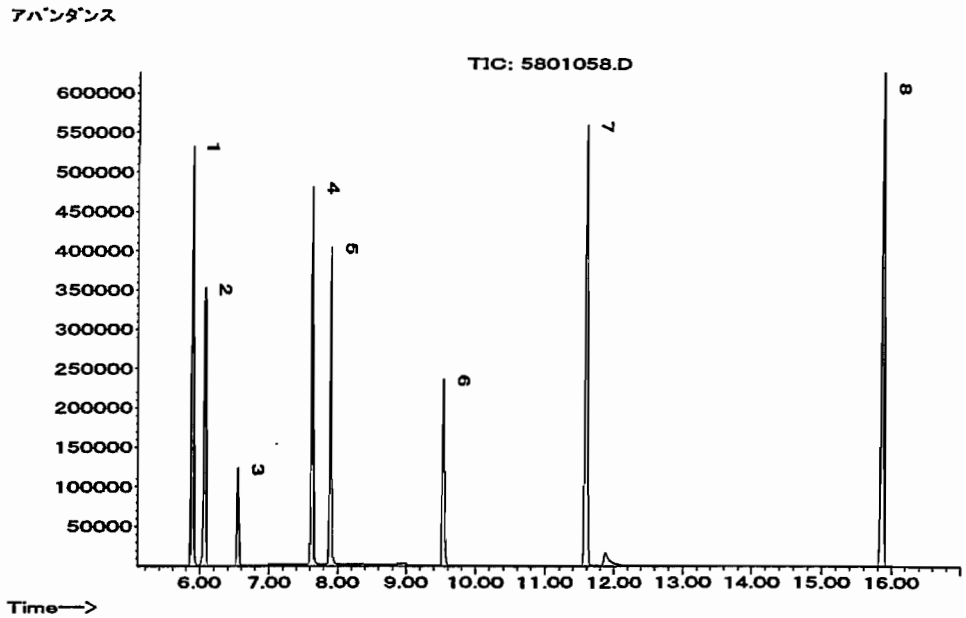
表 9　回収率

テストガス濃度（実測値）(ppm)	分析値 mean(ppm)	分析値 RSD(%)	回収率(%)
0.18	0.18	3.92	105
0.96	0.92	6.26	96
1.45	1.55	2.73	107
Total (0.18～1.45ppm)　105%			

N=6

6．クロマトグラム

8 種混合標準溶液（各 10ppm，I.S. 1ppm ; GD 10.704 μg/ml）のクロマトグラムを図 10 に示す（なお、他のエポキシ環を持つ物質のピークとも分離可能）。



1.GIE　2.ECH　3.t-BGE(I.S.)　4.AGE　5.BGE　6.GD　7.SO　8.GPE

図 10　8 種混合標準液クロマトグラム

7．検出下限及び定量下限

溶媒ブランク及びサンプラーブランクにおいて、グリシドールのリテンションタイム及び定量イオン(44)にピークが認められた（グリシドールかどうかの同定は不可能だった）（図11-1，2，3）。したがってサンプラーの脱着液を5サンプル分析し、GD/t-BGEを求め、その標準偏差（SD）を算出した。得られた標準偏差から、次式より検出下限及び定量下限を求めた（表10）。

検出下限（μg/ml）=3SD / a　　定量下限（μg/ml）=10SD / a

※aは検量線の傾き

その結果、検出下限0.013μg/ml，定量下限0.033μg/mlとなり、0.2L/min.で10分間捕集したと仮定して気中濃度を計算するとそれぞれ0.002ppm，0.005ppmとなった。

残念ながら目標定量下限値(0.001ppm)を得ることはできなかったもののほぼ同レベルで測定が可能である。

表10　検出・定量下限

	XAD-7ブランクからの検出・定量下限	
	検出下限（3SD）	定量下限（10SD）
溶液濃度（μg/ml）	0.013	0.033
2L採気時の気中濃度（ppm）	0.002	0.005

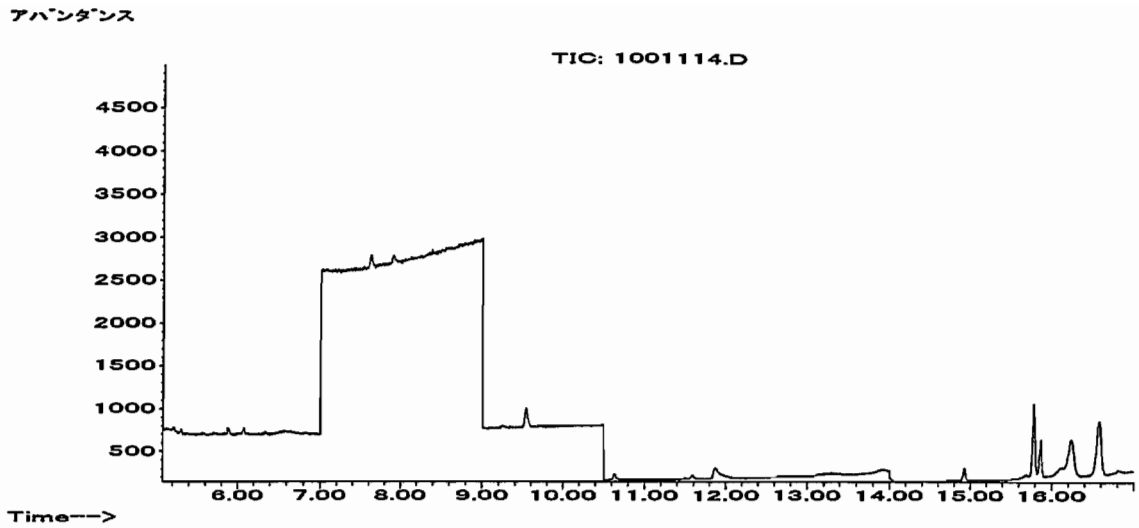


図 11-1　アセトニトリルブランク

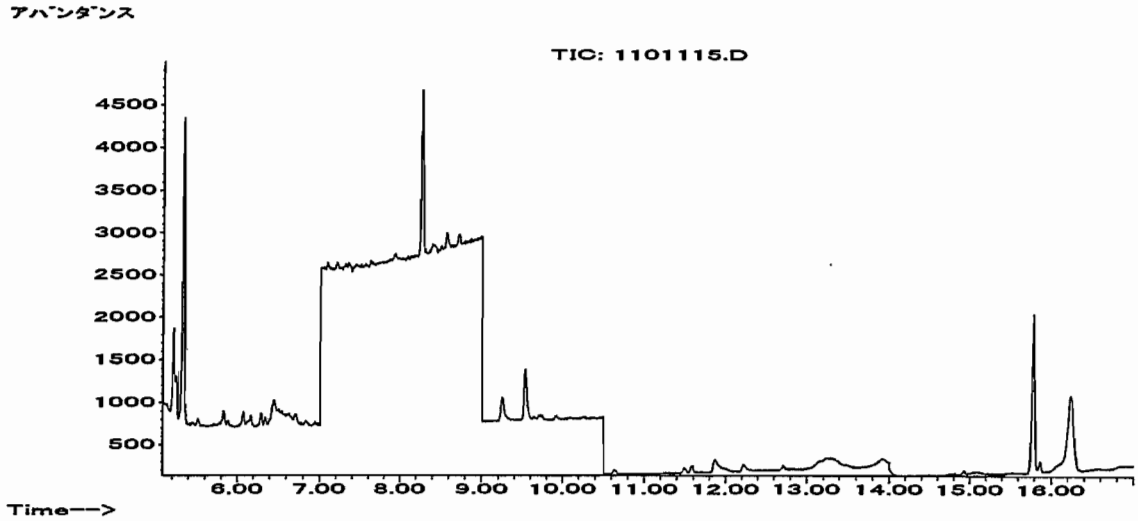


図 11-2　XAD-7 ブランク

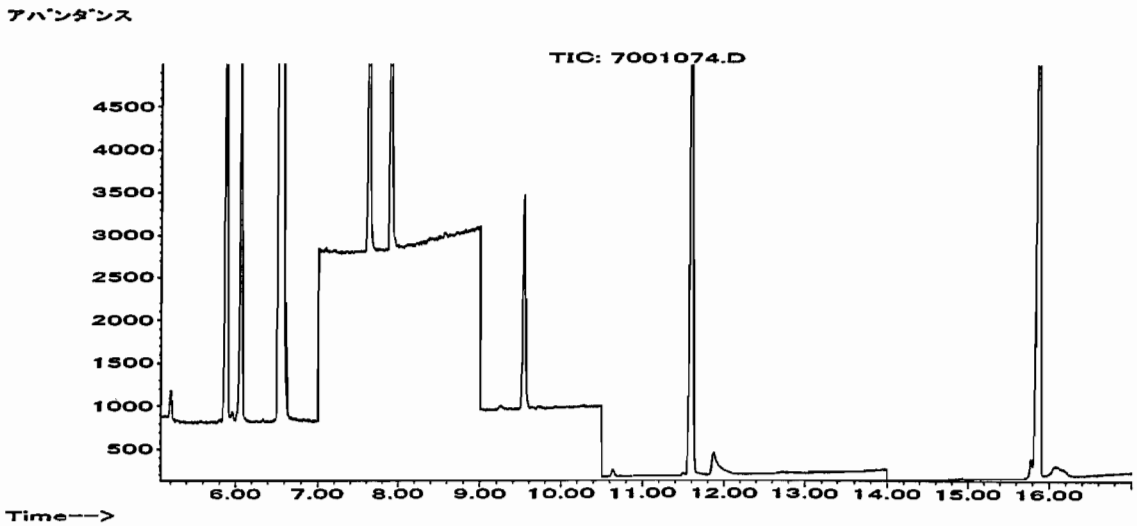


図 11-3　標準液（0.1ppm）

8．保存性

0.18ppm，1.45ppm のグリシドールガスを吸引流量 0.2mL/min.に校正したポンプで 10 分間採取後、速やかに両端にキャップをし、冷蔵保存した。このサンプルを捕集直後（0 日）を基準として、1，3，5 日目の保存性を確認した。その結果、両濃度において少なくとも 5 日目までは保存可能であることが確認された（表 11、図 12，13）。

表 11　保存性

保存日数	テストガス濃度			
	0.18ppm		1.45ppm	
	保存率（%）	RSD（%）	保存率（%）	RSD（%）
0	100	6.72	100	3.39
1	99	9.05	99	6.34
3	103	2.42	107	3.97
5	104	1.23	107	1.34

N=3

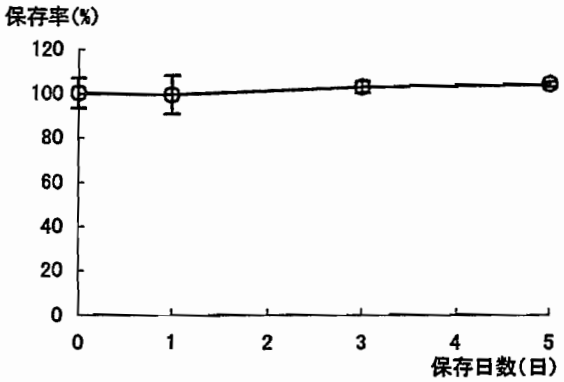


図 12　保存性
（テストガス濃度 0.18ppm）

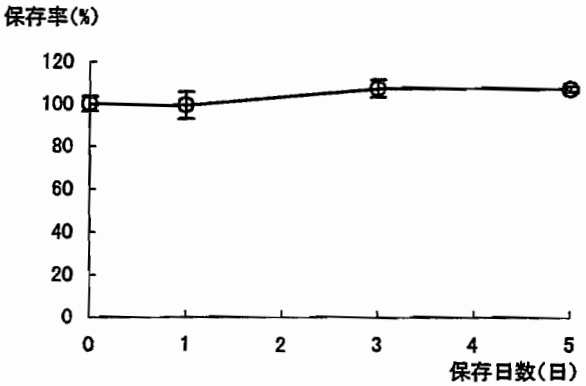


図 13　保存性
（テストガス濃度 1.45ppm）

添付資料 13

塩化ベンゾイル (Benzoyl Chloride)

分析・捕集方法の検討

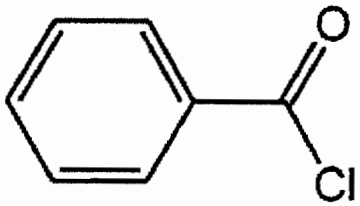
2007 年 2 月 15 日

大阪労働衛生総合センター

塩化ベンゾイル（Benzoyl Chloride）

別名　ベンゼンカルボニルクロライド（Benzene carbonyl chloride）
　　α-クロロベンズアルデヒド（α-Chloro benzaldehyde）

CAS No.　98-88-4
官報公示整理番号（化審法）3-1387
対象物質の構造式



化学式：　C_6H_5COCl

物理化学的性状

分子量	140.6
状態	発煙性の無色の液体
臭い	刺激臭
融点（℃）	－1℃
沸点（℃）	
蒸気圧(kPa)	50 Pa (20℃)
蒸気密度	（空気 ＝1）：　4.88
比重	1.21
LogPow	1.44
引火点（℃）	72℃

管理濃度　設定されていない
ばく露指標

日本産衛学会	（2006 年版）	設定されていない		
ＡＣＧＩＨ	（2006 年版）	TLV-STEL C	0.5ppm	A4

1．分析法

（1）分析概要

m－キシレン溶液を吸収液とした小型ガス吸収管を用い、気体試料を吸収液に捕集し、吸収液を試料液としてガスクロマトグラフ-ECD 検出器で分析する。

（2）試薬・器具

a. 試薬

目的物質	塩化ベンゾイル	和光純薬
捕集溶液	m-キシレン	和光純薬
内部標準溶液	ジクロロベンゼン	東京化成
ポンプ	ポケットポンプ	SKC
小型ガス吸収管		

b. 試薬の安定性

安定性　：　熱に不安定で分解する。

アルカリ、アルコール、アミン、ジメチルスルホキシド、金属塩との接触により急速に分解する。

注）塩化ベンゾイルは空気中に拡散すると空気中の成分によって反応が始まり、ホスゲン、塩化水素を発生し、安息香酸になる。

（3）分析方法

a.試料の捕集方法

小型ガス吸収管にm－キシレン(内部標準入り：ジクロロベンゼン 1μl/500m-キシレン）5ｍｌを加え 100ml/min で吸引して塩化ベンゾイルを捕集する。

b.標準液の調製

塩化ベンゾイルを正確に秤り取り、m-キシレンに溶解し、標準原液とする。この標準原液を m-キシレンで順次希釈し、標準液を作製する。塩化ベンゾイルはふたを開けると分解し刺激的な臭気があるので注意する。今回は一定容量定量し比重と試薬純度から重量を求めた。

c.分析

捕集溶液を直接 GC/ECD に導入する。

c-1.分析条件

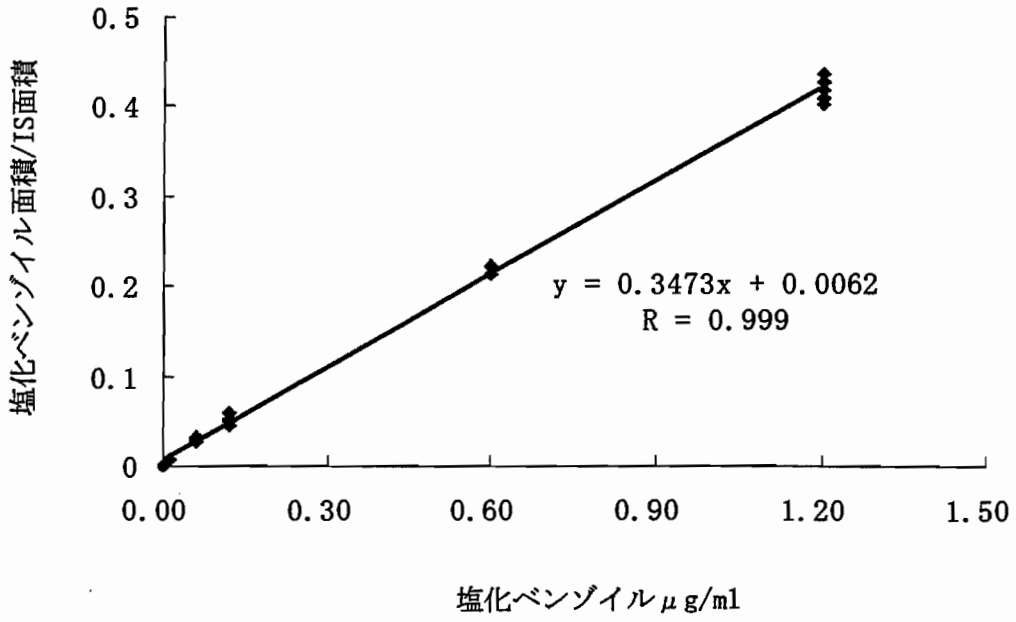
ガスクロマトグラフ	HEWLETPACKARD 5890 SERIES II
カラム	DB-1， 60m＊0.53mm＊1.5μm (J&W)
カラム温度	150℃
キャリーアーガス	N_2 40cm/sec
注入法	スプリットレス
注入口	200℃
検出器	300℃ ECD
分析方法	直接方（内部標準法）
注入量	2μl

c-2. 定量

採取した試料溶液を、GC/ECD に導入し、ピーク面積/IS 面積より試料中の塩化ベンゾイル濃度を測定する。

注）1. 検量線

検量線濃度は 0.00、0.012、0.060、0.120、0.600、1.200μg/ml の 5 濃度を作製した。



c-3. 濃度の算出

$$C\ (\mu g/m^3) = ((As - At) \times 5)/(v \times 293/(273 + t) \times P/101.3)$$

C ： 20℃における大気中の測定物質の濃度（μg/m³）
As ： 試料中の測定対象物質の重量（μg/ml）
At ： 測定対象物質のトラベルブランク値（μg/ml）
操作ブランクと同等とみなせる場合は操作ブランク値を用いる。
5 ： 吸収液量(ml)
v ： 試料採取量（l）
t ： 試料採取時における平均気温（℃）
P ： 試料採取時における平均大気圧（kPa）

c-4 下限値

(a) 装置検出下限値（IDL : Instrument Detection Limit）

感度は装置検出下限値（IDL : Instrument Detection Limit）で評価した。最低濃度の検量線作成用標準液の 5 倍濃度の標準液を 5 回測定し、得られた測定値から標準偏差を求め、その 2 倍（t 検定片側、危険率 5%）を IDL とする。

(b) 検出下限値（MDL : Method Detection Limit）

分析法の検出下限値（MDL : Method Detection Limit）

試料中濃度に換算し、標準偏差(s)から、次式により MDL を算出する。

$$MDL = t(n-1, 0.05) \times SD = 2.132 \times SD$$

ここで、t(n-1,0.05)は自由度 n-1 の危険率 5%（片側）の t 値である。

5 回測定なので 2.132 となる。

(c) 定量下限値（LOQ: Limit of Quantitation）

MDL の 3 倍値を測定方法の定量下限値とした。

検出下限の算出

物質名	塩化ベンゾイル	
注入濃度(μg /mL)	0.06	
装置注入量 (μ l)	0.2	
結果1		0.06
	2	0.06
	3	0.07
	4	0.06
	5	0.07
平均		0.064
標準偏差		0.0027
IDL (SD*2)		0.0055
MDL(SD*2.132)		0.0058
LOQ(MDL*3)		0.0175

c-5.捕集効率

以下の検討に用いた塩化ベンゾイル（気体）は、窒素を充填したテトラバックに、シリンジで塩化ベンゾイル（液体）を少量注入し、気化させることにより作製した。このテトラバックに小型ガス吸収管を繋ぎ、気化した塩化ベンゾイルを液体捕集した。

捕集速度 50ml/min と 100ml/min で捕集率の差を比較することにより、適切な捕集速度を求めた。吸収管後方への漏れがないことは、2 本の小型ガス吸収管を直列に繋ぎ、前方管（A)と後方管（B)の捕集率の差により確認した。

捕集速度 100ml/min でも捕集率は 98%以上であり、この速度を採用した。

捕集効率

No.	前 (A)	後 (B)	捕集率
小型吸収ビン 50ml/min			
1	0.034	0.001	97.4
2	0.061	0.001	98.5
3	0.255	0.001	99.6
4	0.138	0.001	99.3
小型吸収ビン 100ml/min			
1	5.669	0.006	99.9
2	0.870	0.018	98.0
3	0.781	0.005	99.4

捕集% (E)　E=(1-B/A)*100 で計算

データは塩化ベンゾイル面積/ＩＳ面積値であ

c-６.保存

小型ガス吸収管での捕集は捕集後に吸収液を別の捕集ビンに移し替えることが一般的である。ここでは測定後、吸収液をガスクロ用のバイアルビンに移し替え、密栓することを前提としている。

実験では小型ガス吸収管捕集後室温で一日室温保存の変化を調べた。

室温保存で変化は認められない。

保存性

	捕集後１時間以内	室温 24 時間後	保存率
1	17.589	17.331	98.5
2	2.670	2.751	103.0
3	2.394	2.308	96.4
4	15.786	15.644	99.1

データは塩化ベンゾイル面積/ＩＳ面積値であ

c-7．捕集時間における定量下限値

小型ガス吸収管に100ml/minで捕集した場合の下限濃度を求める。
短時間測定として10分間、通常測定として30分測定の例を示す。
LOQは0.0175μg/mlが得られている。キシレンの吸収液量は5mlであるので、捕集量としては0.0875μgとなる。これを気中濃度に換算すると10分間測定で0.015ppm、３０分測定で0.005ppmとなる。

気中濃度への換算

LOQ(MDL*3)	0.0175μg/ml
捕集溶液5ml	0.0875μg
10分100m/min	1 l
30分100m/min	3 l
10分測定の場合	87.5μg/m^3　0.015ppm
30分測定の場合	29.2μg/m^3　0.005ppm

C-9 その他

塩化ベンゾイルは気中に拡散すると分解し始め、ホスゲン・塩化水素と安息香酸となる。
これは、次の方法で実験的に確かめられた。

分解により生じる気体物質については、ガスクロマトグラフーECD検出器により確認を行なった。

純粋空気を充填したテトラバックに塩化ベンゾイル（液体）を注入し、気化させる。直後にその空気をシリンジで採取し、ガスクロマトグラフ分析するとホスゲン（？）ピーク（面積が小さい）と塩化ベンゾイルピーク（大きな面積）がみられる。

時間が経過（30分後）すると逆転してホスゲン（？）ピークが大きくなり、塩化ベンゾイルピークが小さくなる。

窒素を充填したテトラバックで同様の操作を行なった場合、塩化ベンゾイルの大きなピークが長時間（5時間）持続し、ホスゲン（？）ピークは無視できるほどに小さい。

分解により生じる固体物質については、液体クロマトグラフーUV検出器により確認を行なった。

塩化ベンゾイルを水と混合し、析出した白い結晶を少量とってアセトニトリルに溶解し、液体クロマトグラフで分析すると安息香酸と同じリテンションタイムにピークが見られた。

以上の実験結果から、気中の塩化ベンゾイル測定時には有害なホスゲン等と同時に測定することが必要であると考える。

2.結論

1) 塩化ベンゾイルの捕集は液体捕集方法で行なう。
キシレン 5ml を小型ガス吸収管に入れ、100ml/min で捕集

2) 10 分間測定で、0.015ppm、30 分間測定で 0.005ppm まで定量できる。

3) 塩化ベンゾイルは空気中で分解するので、ホスゲン等濃度を同時に測定することが必要である。

3.調査担当者

大阪労働衛生総合センター　河合　俊夫
永滝　陽子

添付資料 14

トルイジンの分析測定法に関する検討結果報告書

中央労働災害防止協会

中国四国安全衛生サービスセンター

目　次

◇予備検討　P3～

1．　文献調査
2．　予備実験
　2．1　分析条件
　2．2　抽出率
　2．3　誘導体化の確認
　2．4　誘導体化条件
　2．5　HFAA 誘導体の安定性

◇作業環境測定方法（o-トルイジンについて）　P17～

1．　捕集及び分析方法
2．　添加回収率
3．　保存性
4．　検量線
5．　検出下限及び定量下限

◇（別紙 1）o-トルイジンの分析法（作業環境測定方法）　P21

◇個人ばく露濃度測定方法（o-トルイジンについて）　P22

◇（別紙 2）o-トルイジンの分析法（個人ばく露濃度測定方法）P23

【予備検討】

目標定量下限値（0.01ppm）が作業環境測定基準に準じ、10 分間の捕集で測定できる方法について、文献調査及び予備実験を行った。

1．文献調査

現在、o-トルイジンの作業環境測定法及びその分析方法に関する公定法として示されているのは OSHA methods（No.73）と NIOSH methods（No.2002）である。さらに、他の芳香族アミンについても調査した（表 1）。

OSHA 法は、NIOSH 法の問題点（検出感度及びサンプル安定性など）を改善した方法である。

トルイジンは、アミノ基を持つ化合物（アミン）であるため、OSHA 法は、①アミンが硫酸塩によりアミン塩へと変換される性質と、②アミン塩がアルカリ溶液中でフリーのアミンに変換される性質を利用している。

すなわち、捕集は硫酸含浸フィルターを用いて行う（この際、捕集されたアミンはフィルター上でより揮発性の低いアミン塩に変換され、サンプリング中の損失を防いでいる）。そして、アルカリ溶液を用いて抽出し（再びフリーのアミンに変換する）、その後トルエンによる液-液抽出を行う。さらに、トルイジンのアミノ基を Heptafluoro butyric Anhydride（HFAA）でアシル化（図 1）することで感度の向上をはかっている。

したがって、誘導体化による定量が今回の目標定量下限値を得やすいと考え、OSHA methods73 を参考に検討を行うこととした。

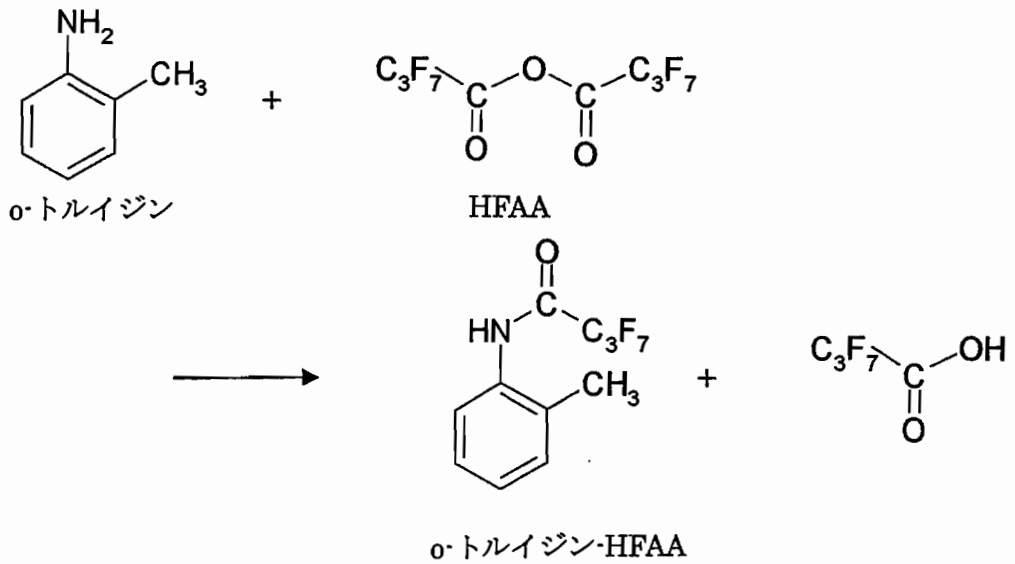


図 1　o-トルイジンと HFAA の反応

表１　芳香族アミンの文献概要

分析法	物質	ｻﾝﾌﾟﾗｰ	脱着溶媒	濃度範囲 定量・検出下限値	特記事項
OSHA　No.73	o-toluidine	硫酸含浸	水酸化ナトリウ	0.97μg/ml(100L)	HFAA で誘導
	m-toluidine	ﾌｨﾙﾀｰ	ﾑ，ﾄﾙｴﾝ	0.79μg/ml(100L)	体化
	p-toluidine			0.55μg/ml(100L)	
NIOSH No.2002	amines	ｼﾘｶｹﾞﾙ	95%ｴﾀﾉｰﾙ	11.7-46.9mg/m³(50L)	
	aromatic				
NIOSH No.2017	aniline	硫酸含浸	ｴﾀﾉｰﾙ	31～255μg	
	o-toluidine	ﾌｨﾙﾀｰ/ｼﾘｶｹﾞﾙ		30～252μg	
	nitorobenzene			27～460μg	
化学物質分析法開発	o-toluidine	リン酸処理	ｴｰﾃﾙ	5pg(100L)	臭素酢酸で誘
報告書：1985（環境	m-toluidine	SEP-PAK^{R}C$_{18}$			導体化
庁環境保健部保健調	p-toluidine				
査室）					
化学物質分析法開発	aniline	Tenax-TA	―	4.6ng/m³(10L)	加熱脱着法
報告書：1997（環境					
庁環境保健部保健調					
査室）					
化学物質分析法開発	aniline	リン酸処理	ｴﾁﾙｱﾙｺｰﾙ	6pg	
報告書：1990（環境	2,3-Xylidine	SEP-PAK^{R}C$_{18}$		1pg	
庁環境保健部保健調	2,4-Xylidine			1pg	
査室）	3,4-Xylidine			1pg	
	N-Methylaniline			0.5pg	
	N-Ethylaniline			0.5pg	
	N,N-Dimethylaniline			0.5pg	

2．予備実験

文献調査からより o-トルイジンに加え、MSDS 通知対象物質 638 物質に含まれる芳香族アミン（m,p-トルイジン，キシリジン，アニリン）の一斉分析を検討した。

2．1　分析条件

抽出率実験時の分析条件（表 2）及び誘導体化実験時の分析条件（表 3）を示す。

表 2　分析条件（抽出率実験）

装置	Agilent GC6890N+Agilent5973inert
カラム	DB-WAX　30m×0.25mm, 0.5μm
カラム温度	40℃(1min)－10℃/min.－220℃(0min.)
注入方法	パルスドスプリット(10:1)；パルス圧 25psi(1min.)
注入量	1μl
注入口温度	250℃
MS ｲﾝﾀｰﾌｪｲｽ温度	220℃
MS イオン源温度	230℃
m/z	アニリン（93，66）
（定量ｲｵﾝ，確認ｲｵﾝ）	o-トルイジン（107，106）
	m-トルイジン　（107，106）
	p-トルイジン（107，106）
	2,6-キシリジン（121，120）
	2,5-キシリジン（121，120）
	2,4-キシリジン（121，120）
	3,5-キシリジン（121，120）
	2,3-キシリジン（121，120）
	3,4-キシリジン（121，120）
	(o-エチルアニリン；106，121)
キャリアーガス	He 1.00ml/min.

表 3　分析条件（誘導体化実験）

装置	Agilent GC6890N+Agilent5973inert
カラム	InertCap 1MS　30m×0.25mm, 0.25μm
カラム温度	60℃(1min)－10℃/min.－200℃(0min.)
注入方法	パルスドスプリット(10:1)；パルス圧 25psi(1min.)
注入量	1μl
注入口温度	250℃
MS ｲﾝﾀｰﾌｪｲｽ温度	280℃
MS イオン源温度	230℃
m/z	アニリン-HFAA（289，120）
（定量ｲｵﾝ，確認ｲｵﾝ）	o-トルイジン-HFAA（303，134）
	m-トルイジン-HFAA（303，134）
	p-トルイジン-HFAA（303，134）
	2,6-キシリジン-HFAA（317，148）
	2,5-キシリジン-HFAA（317，148）
	2,4-キシリジン-HFAA（317，148）
	3,5-キシリジン-HFAA（317，148）
	2,3-キシリジン-HFAA（317，148）
	3,4-キシリジン-HFAA（317，148）
	(o-エチルアニリン-HFAA；317，148)
キャリアーガス	He 1.00ml/min.

2．2　抽出率

10成分一斉分析を行うに当たって、抽出溶媒の選定を行った。HFAA誘導体化に最も妨害となるのは、反応系に水分が含まれることである。したがって、水と混和せず、かつ水より比重の軽い（後の分取操作が簡便となる）溶媒として、トルエン及びヘキサンで検討を行った。

0.17N水酸化ナトリウム溶液3mlに、1～10000ppmの10種混合標準液（6.5N硫酸ベース）を20μl添加し、各溶媒（2ml）で抽出を行い、HFAA誘導体化せずにそのままGC-MSで分析した。なお、内部標準物質には、MSDS通知対象物質638物質に含まれず、トルイジンおよびキシリジンと構造の近いo-エチルアニリンを用いた。

その結果、全ての物質に対して、n-ヘキサンは低い抽出率（36～88%）を示した（表4-1）が、トルエンは良好な結果（76～100%）を示した（表4-3）。また、o-エチルアニリンを用いた内部標準補正を行うことにより、より抽出率が向上した（n-ヘキサン；43～104%，トルエン；84～110%）（表4-2,4）。

以上のことから、抽出溶媒としてトルエンが、内部標準物質（I.S.）としてo-エチルアニリンが適していることが確認された。

表4-1　n-ヘキサン抽出率（絶対検量線法）

濃度（ppm）	抽出率；%（RSD；%）									
	ｱﾆﾘﾝ	o-ﾄﾙｲｼﾞﾝ	p-ﾄﾙｲｼﾞﾝ	m-ﾄﾙｲｼﾞﾝ	2,6-ｷｼﾘｼﾞﾝ	2,4-ｷｼﾘｼﾞﾝ	2,5-ｷｼﾘｼﾞﾝ	3,5-ｷｼﾘｼﾞﾝ	2,3-ｷｼﾘｼﾞﾝ	3,4-ｷｼﾘｼﾞﾝ
1	38	70	70	70	91	87	87	85	83	82
	(3.0)	(2.7)	(2.6)	(2.9)	(2.7)	(2.9)	(2.6)	(2.6)	(2.8)	(2.2)
10	37	70	69	69	91	87	87	86	83	87
	(1.6)	(1.6)	(1.8)	(1.7)	(1.6)	(1.7)	(1.7)	(2.0)	(1.6)	(2.0)
100	36	69	67	67	88	85	85	84	81	88
	(3.0)	(3.2)	(3.2)	(3.2)	(3.4)	(3.3)	(3.3)	(3.3)	(3.2)	(3.1)
Total (1～100ppm)	36	69	67	67	88	85	84	84	81	88

N=6

表 4-2　n-ヘキサン抽出率（内部標準法）

濃度（ppm）	アニリン	o-トルイジン	p-トルイジン	m-トルイジン	2,6-キシリジン	2,4-キシリジン	2,5-キシリジン	3,5-キシリジン	2,3-キシリジン	3,4-キシリジン
	抽出率；%（RSD；%）									
1	41	76	77	76	99	94	94	93	90	90
	(3.0)	(2.7)	(2.6)	(2.9)	(2.7)	(2.9)	(2.6)	(2.8)	(2.8)	(2.3)
10	40	77	76	76	100	96	96	95	91	96
	(1.1)	(1.2)	(1.5)	(1.3)	(1.3)	(1.4)	(1.3)	(1.7)	(1.3)	(1.8)
100	43	81	78	78	104	99	99	98	95	103
	(2.1)	(2.4)	(2.5)	(2.4)	(2.5)	(2.4)	(2.4)	(2.5)	(2.3)	(2.5)
Total (1～100ppm)	43	81	78	78	104	99	99	98	95	103

N=6

表 4-3　トルエン抽出率（絶対検量線法）

濃度（ppm）	アニリン	o-トルイジン	p-トルイジン	m-トルイジン	2,6-キシリジン	2,4-キシリジン	2,5-キシリジン	3,5-キシリジン	2,3-キシリジン	3,4-キシリジン
	抽出率；%（RSD；%）									
1	103	114	122	115	120	118	117	121	116	132
	(1.1)	(1.0)	(1.4)	(1.1)	(1.0)	(1.1)	(1.1)	(1.3)	(1.0)	(1.9)
10	84	92	99	93	97	96	95	98	94	109
	(2.5)	(2.3)	(2.9)	(2.5)	(2.3)	(2.6)	(2.4)	(2.8)	(2.5)	(3.3)
100	76	85	90	85	90	89	87	89	86	100
	(4.8)	(4.6)	(4.7)	(4.5)	(4.4)	(4.3)	(4.3)	(4.3)	(4.4)	(4.1)
Total (1～100ppm)	76	85	89	85	89	88	87	89	86	100

N=6

表 4-4　トルエン抽出率（内部標準法）

濃度（ppm）	アニリン	o-トルイジン	p-トルイジン	m-トルイジン	2,6-キシリジン	2,4-キシリジン	2,5-キシリジン	3,5-キシリジン	2,3-キシリジン	3,4-キシリジン
	抽出率；%（RSD；%）									
1	85	94	100	95	99	98	96	99	95	109
	(1.1)	(1.0)	(1.5)	(1.1)	(0.9)	(1.1)	(1.0)	(1.3)	(0.9)	(2.0)
10	84	93	100	94	98	97	96	99	95	110
	(2.1)	(2.0)	(2.6)	(2.2)	(1.9)	(2.2)	(2.1)	(2.5)	(2.1)	(3.2)
100	84	93	99	93	99	98	96	98	95	110
	(3.7)	(3.5)	(4.0)	(3.6)	(3.3)	(3.4)	(3.3)	(3.6)	(3.4)	(4.1)
Total (1～100ppm)	84	93	99	93	99	98	96	98	95	110

N=6

2．3　誘導体化の確認

11 種混合標準液（10ppm）を Heptafluoro butyric Anhydride を用いて誘導体化したクロマトグラム（図 2）及びマススペクトル（図 3-1～11）示す。その結果、各物質の HFAA 誘導体の分子イオンが検出され、誘導体化が行われていることが確認された。

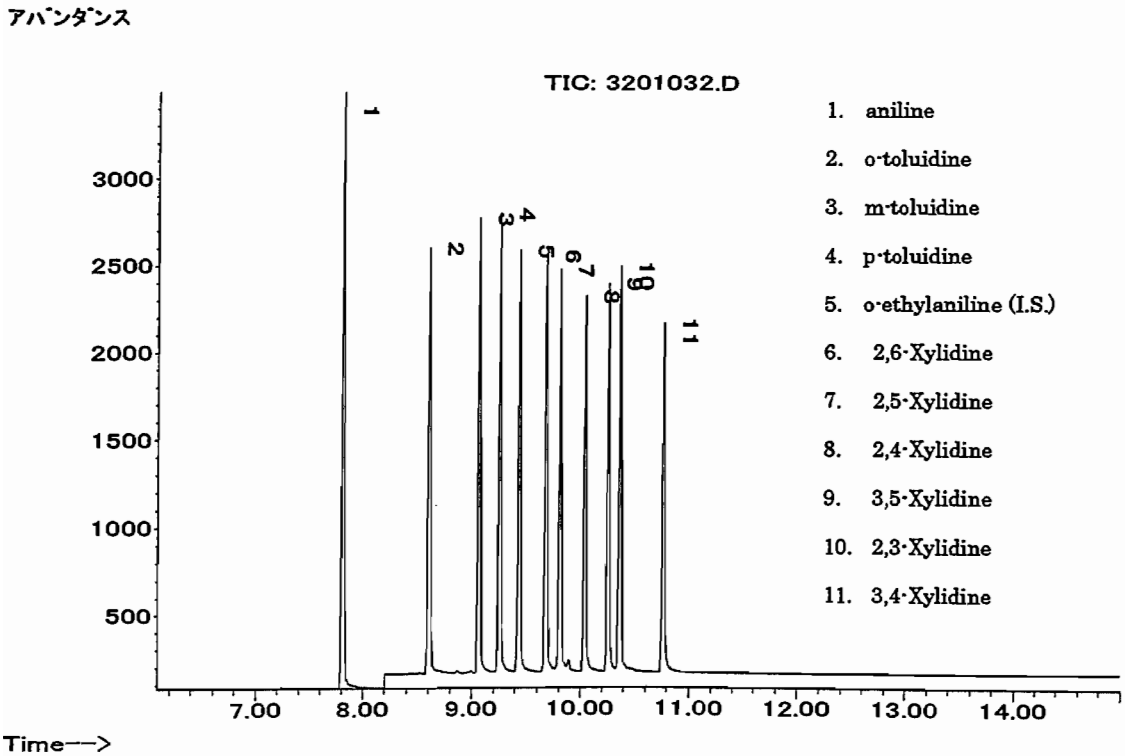


図 2　11 種混合標準液（誘導体化）クロマトグラム

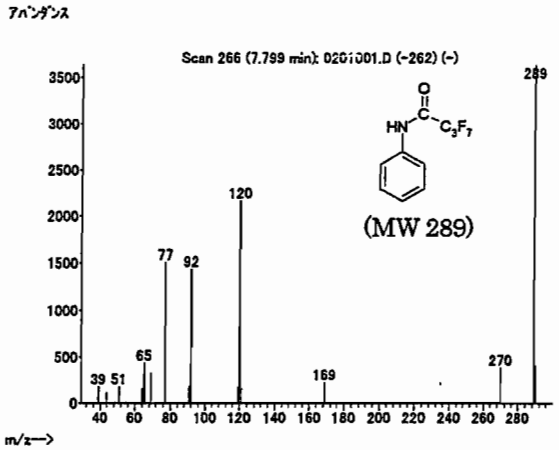


図 3-1　ｱﾆﾘﾝ-HFAA ﾏｽｽﾍﾟｸﾄﾙ

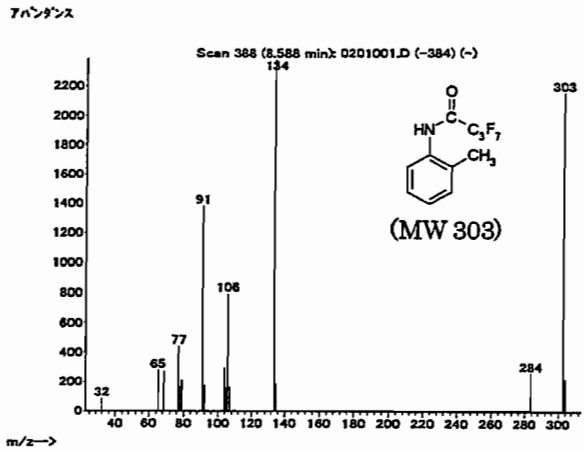


図 3-2　o-ﾄﾙｲｼﾞﾝ-HFAA ﾏｽｽﾍﾟｸﾄﾙ

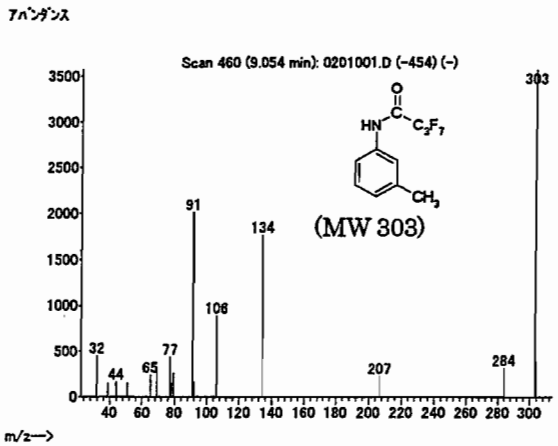


図 3-3　m-ﾄﾙｲｼﾞﾝ-HFAA ﾏｽｽﾍﾟｸﾄﾙ

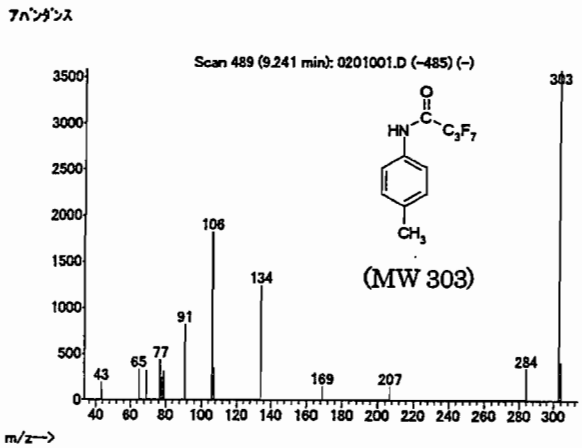


図 3-4　p-ﾄﾙｲｼﾞﾝ-HFAA ﾏｽｽﾍﾟｸﾄﾙ

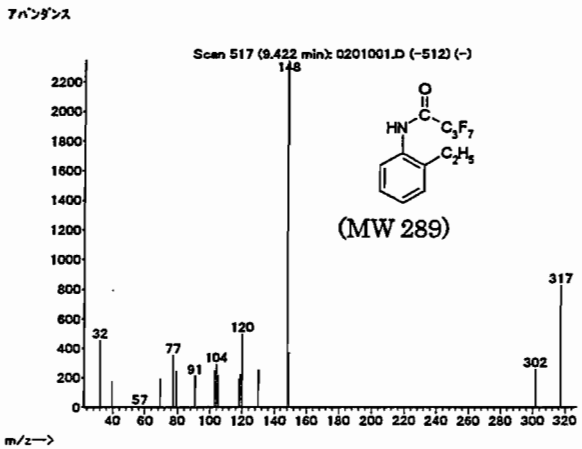


図 3-5　o-ｴﾁﾙｱﾆﾘﾝ-HFAA ﾏｽｽﾍﾟｸﾄﾙ

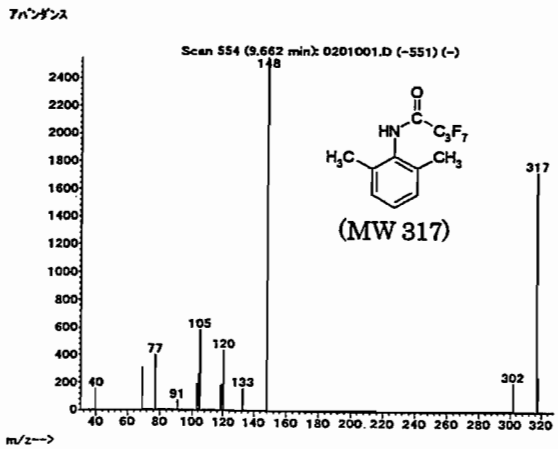


図 3-6　2,6-ｷｼﾘｼﾞﾝ-HFAA ﾏｽｽﾍﾟｸﾄﾙ

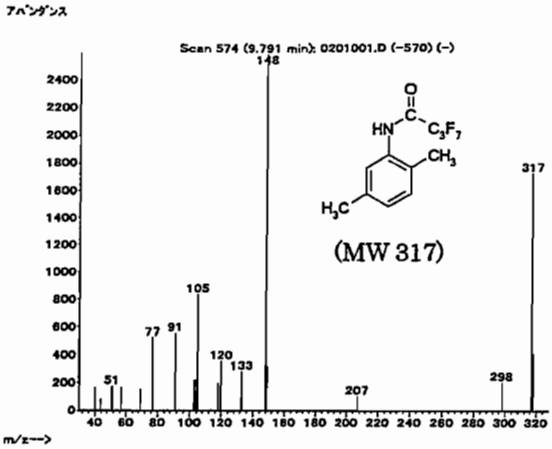


図 3-7　2,5-キシリジン-HFAA マススペクトル

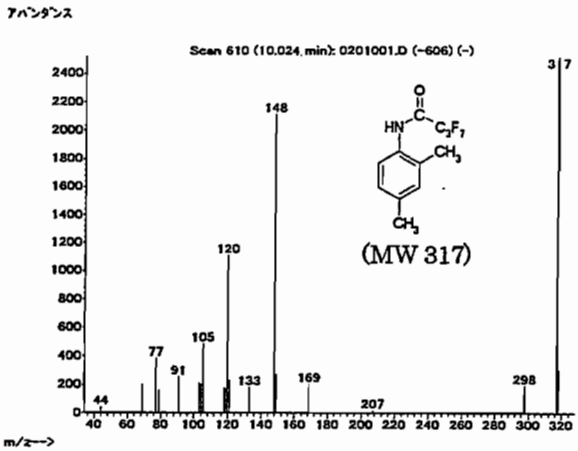


図 3-8　2,4-キシリジン-HFAA マススペクトル

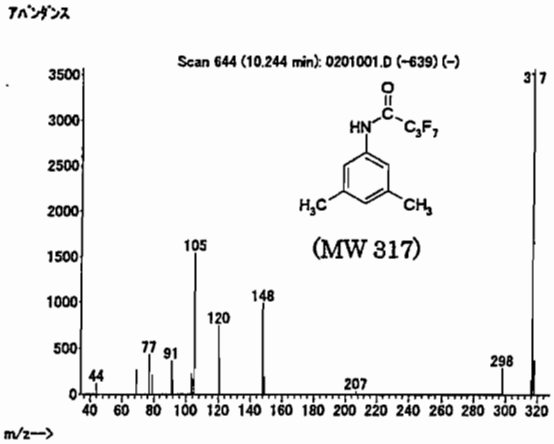


図 3-9　3,5-キシリジン-HFAA マススペクトル

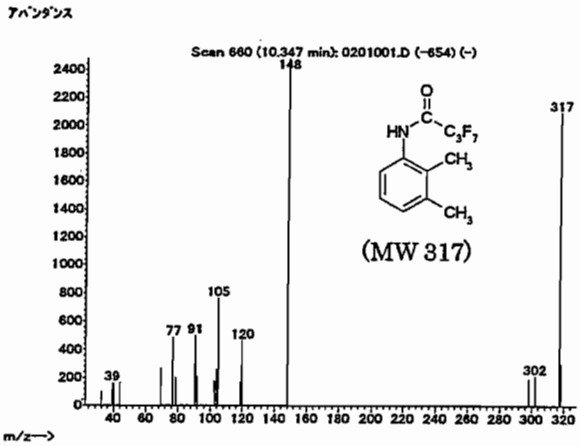


図 3-10　2,3-キシリジン-HFAA マススペクトル

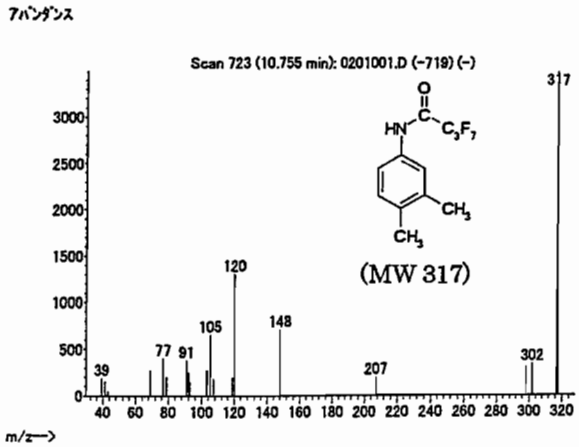


図 3-11　3,4-キシリジン-HFAA マススペクトル

２．４　誘導体化条件

誘導体化の最適化を行うために、以下の要因について検討を行った。

① 誘導体化試薬添加量

② 反応温度

③ 反応時間

なお、注入誤差および装置コンディションを補正するための外部標準物質として適当な物質が見あたらなかったために、結果は全てAREAのみで評価した。

① 誘導体化試薬添加量

標準液（10ppm）をトルエン（2ml）に添加し（25μl）、誘導体化試薬添加量を変化させ（10～50μl）誘導体化（反応温度：室温，反応時間：30分間）を行った。

その結果、全ての物質において、10μl添加時と25μl添加時には、差は見られなかったが、50μl添加時には若干低値を示した。したがって、誘導体化試薬添加量は25μlを選択した。

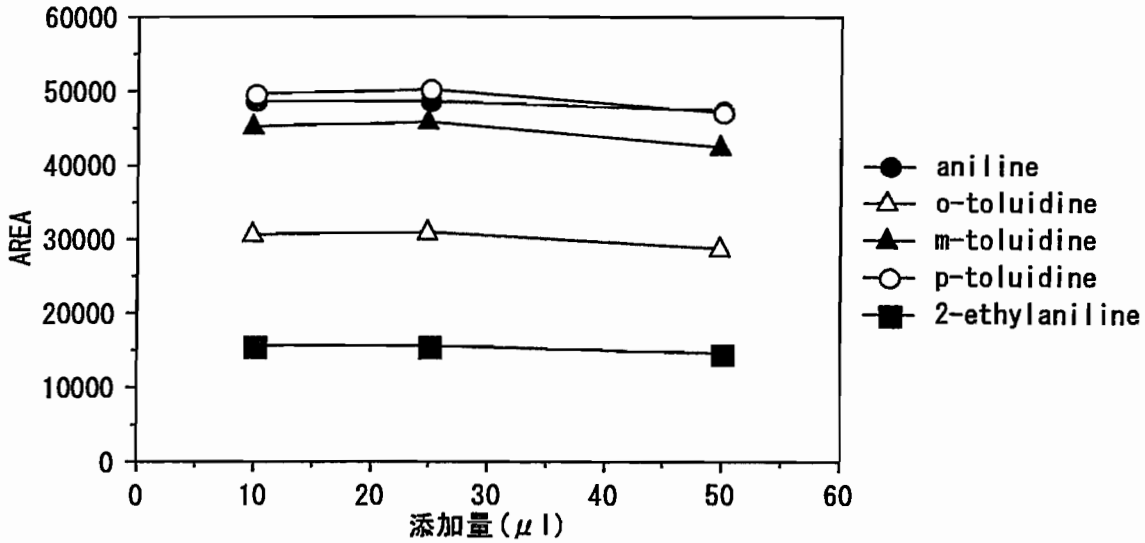


図 4-1　誘導体化試薬添加量

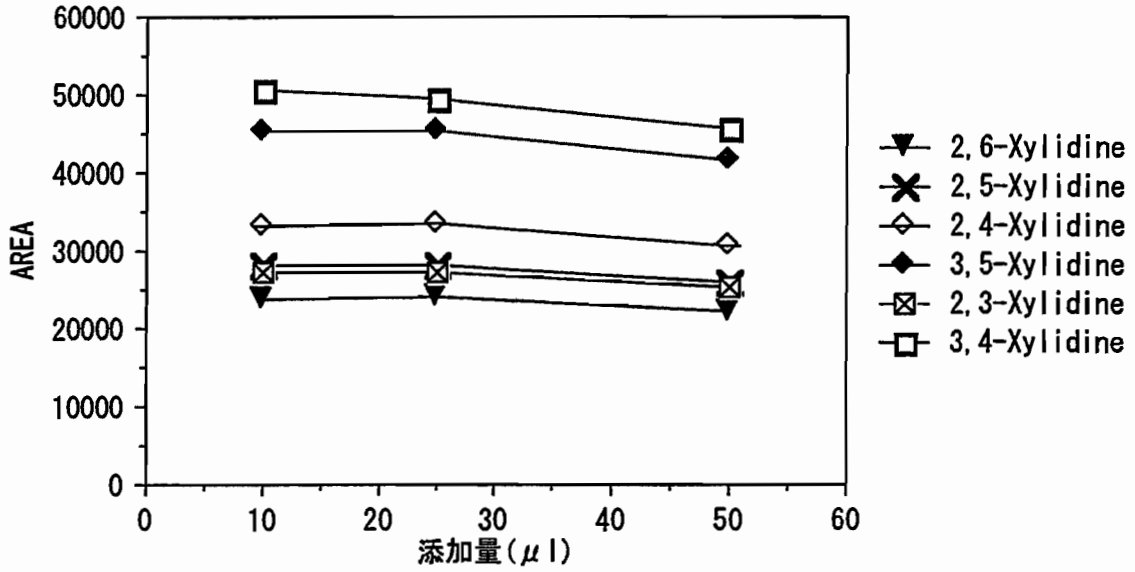


図 4-2　誘導体化試薬添加量

② 反応温度

標準液（10ppm）をトルエン（2ml）に添加し（25μl）、反応温度を変化させ（室温(25℃)～80℃）誘導体化（誘導体化試薬添加量：25μl，反応時間：30 分間）を行った。

その結果、反応温度が高くなるにしたがって、若干 AREA は小さくなる傾向を示した。従って、反応温度は室温(25℃)に決定した。

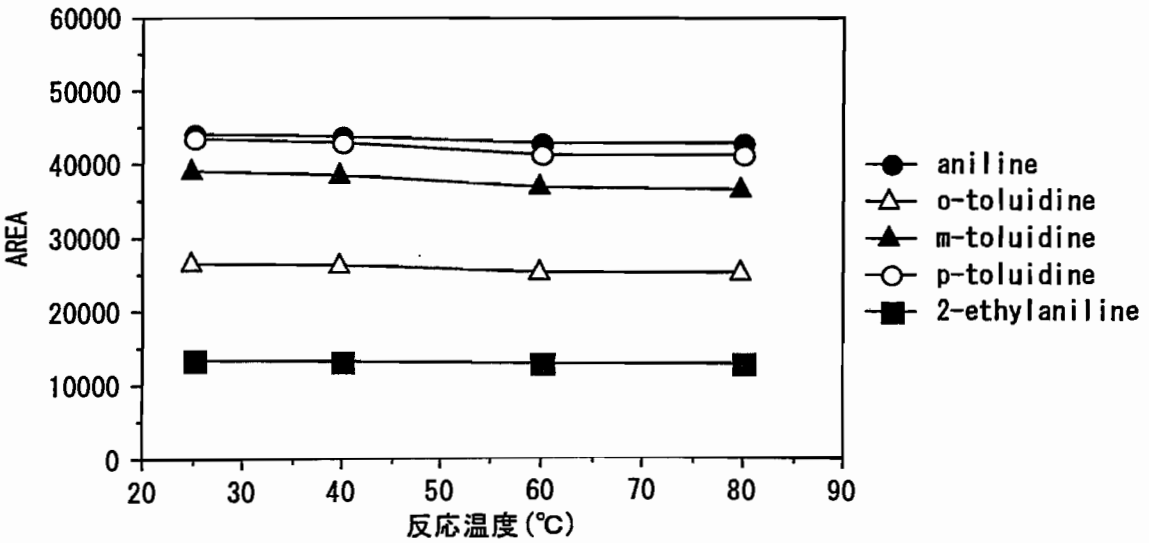


図 5-1　反応温度

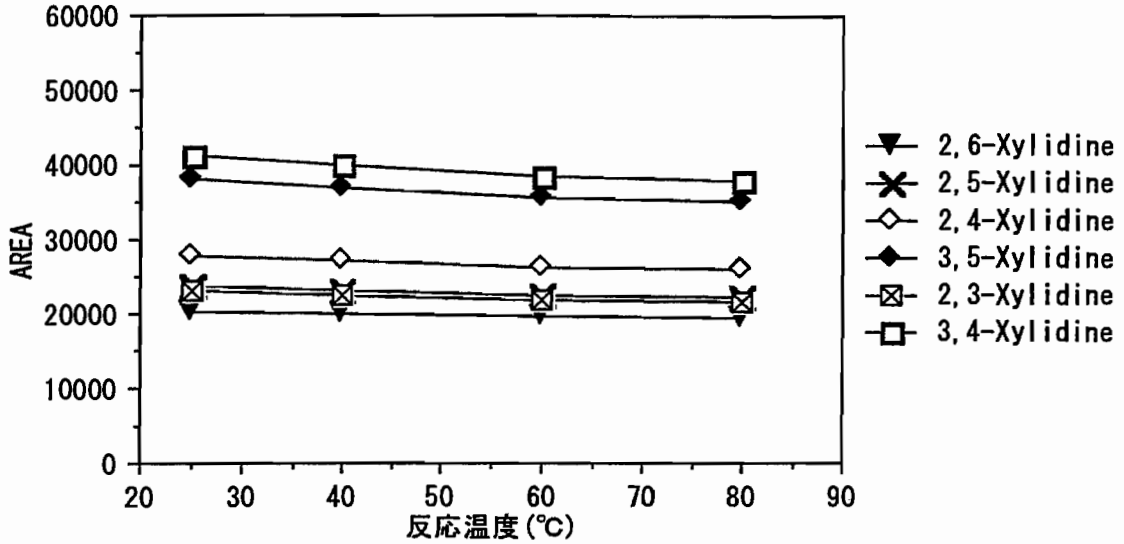


図 5-2　反応温度

③　反応時間

標準液（10ppm）をトルエン（2ml）に添加し（25μl）、反応時間を変化させ（0～60分間）誘導体化（誘導体化試薬添加量：25μl，反応温度：室温(25℃)）を行った。

その結果、誘導体化試薬添加後、直ちに反応は完了するものと思われた。従って、反応時間は5分間に決定した。

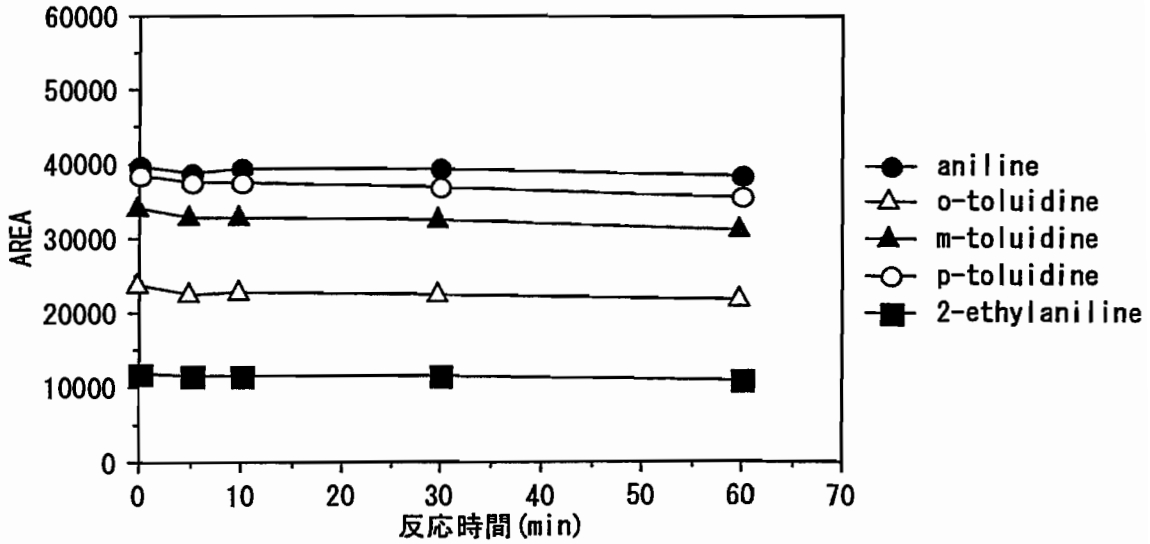


図 6-1　反応時間

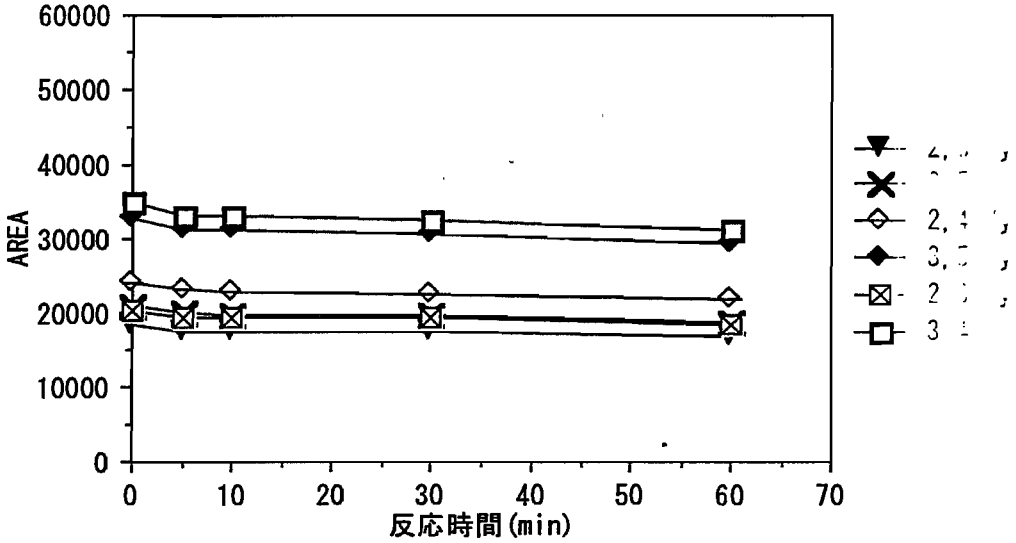


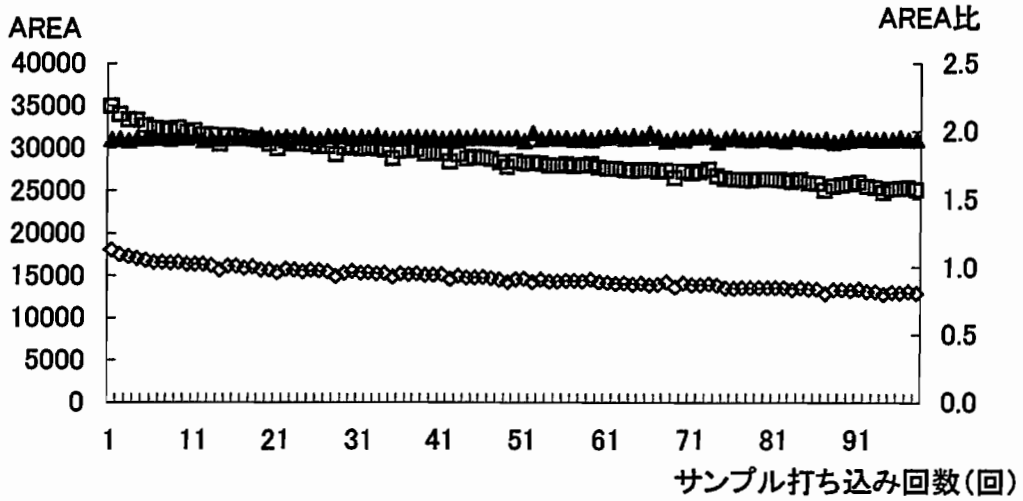
図 6-2　反応時間

以上のことから、誘導体化条件は誘導体化試薬添加量 25 μl，反応温度 [illegible]
応時間 5 分間に決定した。

2．5　HFAA 誘導体の安定性

o-トルイジン標準溶液（9.8μg/ml）を定量操作にしたがって誘導体化し、このサンプルを 100 回連続して分析し（約 33 時間）、HFAA 誘導体の安定性を確認した。

その結果、o-トルイジン-HFAA 誘導体及び o-エチルアニリン-HFAA 誘導体は、ともに打ち込み回数が増えるにしたがって減衰したが、AREA 比は一定であった（図 7）。このことから、内部標準物質の添加は必要であることが確認された。なお、他の物質についても同様の傾向が確認された。



□；AREA (o-toluidine),　◇；AREA (o-ethylaniline),　▲；AREA 比 (o-toluidine/ o-ethylaniline)

図 7　HFAA 誘導体安定性

【o-トルイジン（作業環境測定方法）】

予備検討の結果から、o-トルイジンの分析方法はOSHA法を参考に行い、より感度・精度の高いGC-MS法を採用し、内部標準法で行った。

1．捕集及び分析方法（表5，図8）

表5　捕集及び分析条件

捕集材	硫酸含浸フィルター；SKC社製（No.225-9004）
抽出液	3ml　0.17N水酸化ナトリウム溶液
	2ml　トルエン（特級）
誘導体化試薬	Heptafluorobutyric Anhydride　(HFAA)
内部標準物質	o-ethylaniline；9.5μg/ml
装置	Agilent GC6890N+Agilent5973inert
カラム	InertCap 1MS　30m×0.25mm, 0.25μm
カラム温度	60℃(1min)－10℃/min.－200℃(0min.)
注入方法	パルスドスプリット(10:1)；パルス圧 25psi(1min.)
注入量	1μl
注入口温度	250℃
MSインターフェイス温度	280℃
MSイオン源温度	230℃
m/z	定量イオン；303，確認イオン；134
	(o-ethylaniline 定量イオン；317，確認イオン；148)
キャリアーガス	He 1.00ml/min.

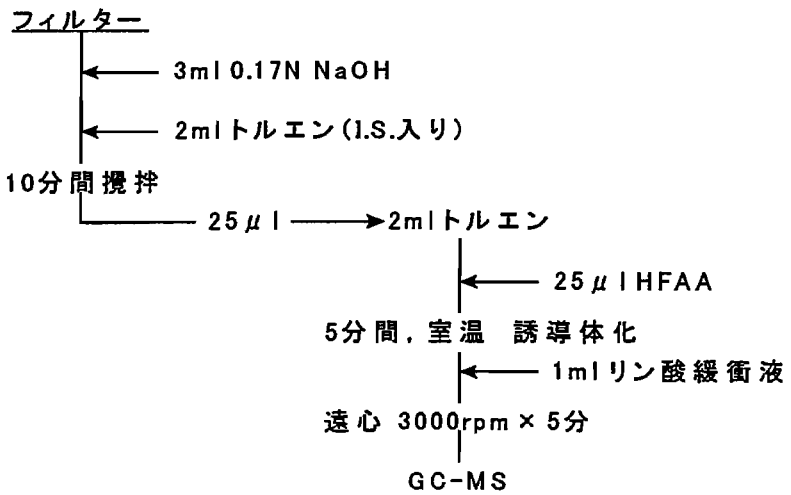


図8　前処理フローチャート

2．添加回収率

硫酸含浸フィルターに、標準溶液（0.098，0.980，9.800mg/ml）を添加（20μl）し、窒素ガスを 1.0L/min.で 10 分吸引した後、抽出・誘導体化及び分析を行った。

その結果、回収率は 91～92%であった。また、1.960～196.000μg の範囲では、回収率は 94%となった（表 6）。

表 6　添加回収率

添加量（μg）	回収量（μg）	回収率	
		mean.(%)	RSD(%)
1.960	1.795	92	1.82
19.600	17.825	91	2.47
196.000	179.803	92	1.41
Total(1.960～196.000μg)		94%	

N=5

3．保存性

硫酸含浸フィルターに、標準溶液（0.980，9.800mg/ml）を添加（20μl）し、窒素ガスを 1.0L/min.で 10 分吸引した後、速やかに両端にキャップをし、冷蔵保存した。このサンプルを捕集直後（0 目）を基準として、1，3，5 日目の保存性を確認した。その結果、両濃度において少なくとも 5 日目までは保存可能であることが確認された（表 7，図 9，10）

表 7　保存性

保存日数	添加量（μg）			
	19.600μg		196.000μg	
	保存率（%）	RSD（%）	保存率（%）	RSD（%）
0	100	1.30	100	2.33
1	108	0.37	103	1.65
3	100	4.87	98	2.24
5	106	1.54	99	1.95

N=3

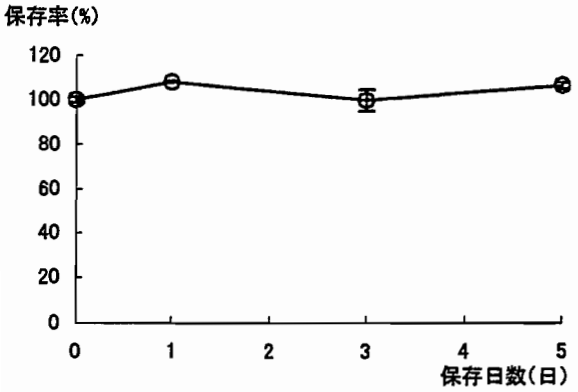


図 9　保存性（添加量 19.600μg）

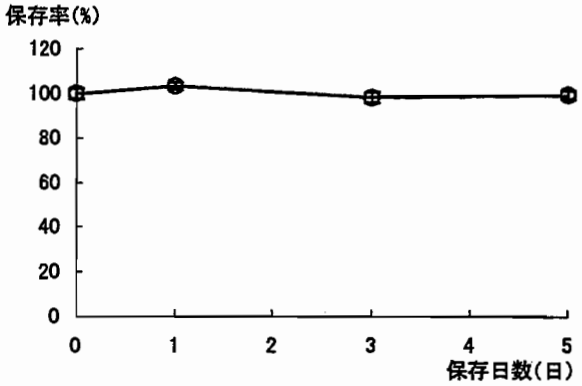


図 10　保存性（添加量 196.000μg）

4．検量線

o-トルイジンを内部標準物質入りトルエン溶液で9.800mg/mlに希釈し、標準原液とする。これを希釈して 0.098～98.000μg/ml の範囲で８段階の標準系列を調整し、誘導体化操作行い検量線の直線性について確認を行った。その結果、0.000～98.000μg/ml の範囲で直線を示した。

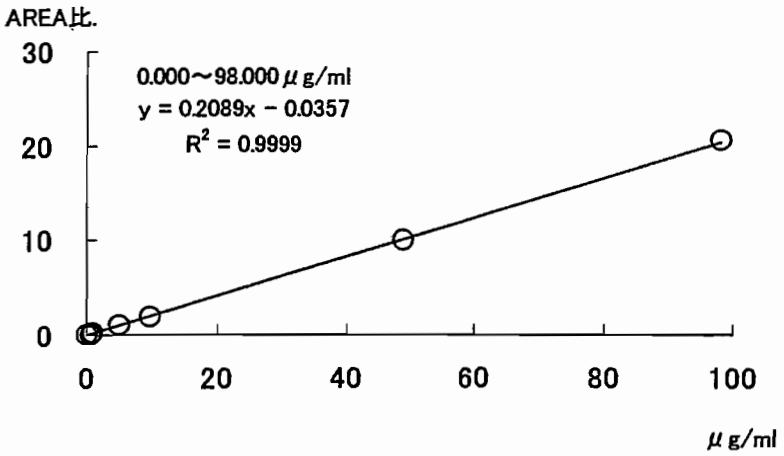


図 11　o-トルイジン検量線（0.000～98.000μg/ml）

5．検出下限及び定量下限

検量線作成で調製した標準溶液の最低濃度 0.098μg/ml（1.0L/min.で 10 分間測定した場合、気中濃度 0.004ppm に相当）を 5 サンプル分析し、o-トルイジン/ o-エチルアニリンを求め、その標準偏差（SD）を算出した。得られた標準偏差から検量線を用い、次式より検出下限及び定量下限を求めた（表 8）。

検出下限（μg/ml）= 3SD / a　　定量下限（μg/ml）= 10SD / a

※ a は検量線の傾き

その結果、検出下限 0.031μg/ml，定量下限 0.103μg/ml となり、1.0L/min.で 10 分間測定したと仮定して気中濃度を計算するとそれぞれ 0.001ppm，0.005ppm となった。

したがって、今回の方法を用いると目標定量下限値（0.01ppm）の 1/2 まで測定可能である。

表 8　検出・定量下限

	検出下限値（3SD）	定量下限値（10SD）
溶液濃度（μg/ml）	0.031	0.103
10L 採気時の気中濃度（ppm）	0.001	0.005

N=5

添付資料 15

No.

ニッケル及びニッケル化合物分析測定法に関する検討結果報告書（案）

平成 19 年 3 月 20 日

中央労働災害防止協会

労働衛生調査分析センター

1. 検討の目的

ニッケル化合物(ニッケルカルボニルは除く)はその形態により、金属、酸化物、硫化物、水溶性の4つに分けられ、発がん性等の健康リスクはその形態によって異なる。日本産業衛生学会の許容濃度は1mg/m³、ACGIHのTLVは金属として1mg/m³、可溶性化合物として0.1 mg/m³、不溶性化合物として0.2 mg/m³、硫化ニッケルとして0.1 mgNi/m³となっている。また、環境省の有害大気汚染物質としてのニッケル化合物の指針値は0.025μgNi/m³である。

いずれも総ニッケルとしての評価を行っていることから、本検討では、各形態のニッケル化合物を総ニッケルとして定量可能で、かつ最も濃度の低い環境省の指針値を充分に定量できる分析測定法の検討を行った。

2. ニッケル化合物について

検討に用いるニッケル化合物として、各形態別に以下のものとした。

表1　ニッケル化合物について

形態	種類
金属	ニッケル(粉末)
酸化物	酸化ニッケル(Ⅱ)、酸化ニッケル(Ⅲ)
硫化物	硫化ニッケル(Ⅰ)、硫化ニッケル(Ⅱ)
水溶性	硫酸ニッケル(Ⅱ)、塩化ニッケル(Ⅱ)

3. 捕集方法および分析方法について

ニッケル化合物は硝酸等の酸に容易に溶解できることから、大気中のニッケル化合物をセルロースエステル系のメンブランフィルター(47mmφ・AAWP04700・日本ミリポア㈱)に捕集(ろ過捕集)し、捕集したニッケル化合物を硝酸・過塩素酸・弗化水素酸を用いて溶解させ、定量感度に優れているICP-MS分析装置にて定量することとした。分析条件を以下に示す。

溶解方法はNIOSH、OSHA、有害大気汚染物質測定方法マニュアル(環境省)を参考に、以下のように行うこととした。

① 捕集したフィルターをテフロン製ビーカーに入れる。
② 超純水5mL・硝酸9mL・過塩素酸1mLを加えた後、ホットプレート上(230℃)で30分間加温する。
③ 弗化水素酸1mLを加え、過塩素酸の白煙が出るまでホットプレート上(230℃)で加温する。
④ 冷却後、酸溶液(9%硝酸・1%過塩素酸)で20mLに定容する。

表2　ICP-MS分析条件

ICP-MS	Agilent 7500 i
RFパワー	1400W
RFマッチング	1.7V
キャリアーガス	アルゴン：1.0L/min
測定質量数(m/z)	60(ニッケル)
積分時間	0.1sec(3回繰り返し)

4. 検討項目

4.1. 検量線の直線性の確認

ニッケル濃度として0ng/mL～100ng/mLを検量線範囲として直線性を確認した。

4.2. 検出下限値、定量下限値の確認

標準系列の内最も低い濃度を10回繰り返し測定し、その偏差の3倍を検出下限値、10倍を定量下限値とした。

4.3. 試薬ブランク、フィルターブランクの確認

溶解に用いる酸溶液とフィルターに含まれるニッケル量を確認した。

4.4. 回収率の確認

各ニッケル化合物を約1mg、約2mgずつテフロンビーカーに計り取り、メンブランフィルターとともに酸溶液で溶解させ、溶解液中のニッケル濃度を分析し、回収率を求めた。

4.5. 溶解液の保存性の確認

各ニッケル化合物を溶解させた溶解液の保存性を確認するため、溶解後0日目、1日目、6～7日目に分析を行った。

5. 検討結果

5.1. 検量線の直線性の確認

ニッケルの濃度を0、0.5、1.0、5.0、10.0、50.0、100.0ng/mLとして検量線の直線性について確認を行った結果、以下のように良好な直線性が得られた。

表3 標準液濃度と信号強度

標準液中ニッケル濃度(ng/mL)	信号強度 CPS(n=1)
0.0	2850
0.5	4260
1.0	5990
5.0	20000
10.0	38500
50.0	186000
100.0	354000

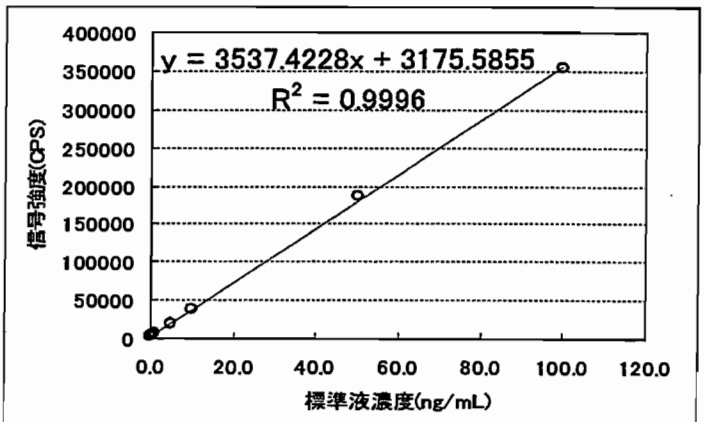


図1 ニッケル検量線

5.2. 検出下限値、定量下限値の確認

標準系列の内最も低い濃度の標準液(0.5 ng/mL)を10回繰り返し分析し、その結果の標準偏差の3倍を検出下限濃度、10倍を定量下限濃度として計算すると以下のようになった。

表4 検出下限値、定量下限値の確認結果

分析回数	分析信号強度(CPS)	信号強度(CPS) 平均	信号強度(CPS) 標準偏差(σ)	検出下限濃度(ng/mL)	定量下限濃度(ng/mL)
1回目	4543.333	4326.8888	115.8105	0.1	0.33
2回目	4373.889				
3回目	4397.778				
4回目	4310.000				
5回目	4213.333				
6回目	4358.889				
7回目	4204.444				
8回目	4223.333				
9回目	4178.889				
10回目	4460.000				

表４の定量下限濃度のとき、溶解液量を 20mL として採気量(採気流量・採気時間)を変化させた場合の気中濃度(気中濃度定量下限値)を計算すると、以下のようになる。環境省の指針値を下回るためには以下の採気量を参考に、捕集する必要がある。

表５　気中濃度定量下限値の確認

採気量(L)	採気流量 (L/min)	採気時間 (min)	溶解液量 (mL)	ニッケル総捕集量 (ng)	気中濃度定量下限値 (μg/m3)
960	2.0	480(8h)	20	6.6	0.007
480	2.0	240(4h)	20	6.6	0.014
300	2.0	150(2.5h)	20	6.6	0.022
600	20.0	30	20	6.6	0.011
400	20.0	20	20	6.6	0.016
300	20.0	15	20	6.6	0.022

5.3. 試薬ブランク、フィルターブランクの確認

試薬のみとフィルターのみのブランクサンプルを 3. に示した溶解法に従って溶解し、ニッケル量を確認した。その結果、いずれのブランクサンプルからも若干のニッケルが検出された(表６)。そのため、分析時にはフィルターブランクの分析が必要である。

表６　試薬ブランク、フィルターブランクの確認

サンプル名	ニッケル濃度 (ng/mL)	平均濃度 (ng/mL)
試薬ブランク－１	2.44	1.755
試薬ブランク－２	1.07	
フィルターブランク－１	3.54	2.250
フィルターブランク－２	0.96	

5.4. 回収率の確認

各ニッケル化合物の回収率は表７のように、いずれの化合物でも若干のばらつきがあるが100%前後の結果となることが確認できた。ばらつきの原因としては秤量時の誤差、サンプル希釈時の誤差等が考えられる。採取したサンプルが高濃度だった場合には、希釈時の誤差について特に注意をして分析操作をする必要がある。

表７　回収率の確認

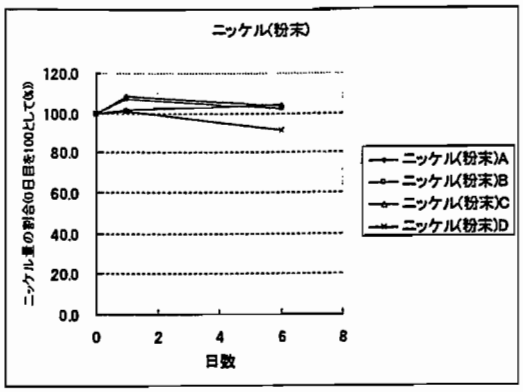
化合物名	添加ニッケル量 (mg)	分析ニッケル量 (mg)	回収率 (%)	回収率 平均1 (%)	回収率 平均2 (%)
ニッケル(粉末)	1.05	1.15	110.0	110.3	113.8
	1.12	1.24	110.6		
	2.16	2.45	113.4	117.4	
	1.92	2.33	121.3		
酸化ニッケル (Ⅱ)	0.79	0.80	100.7	103.5	108.9
	0.78	0.83	106.2		
	1.58	1.90	120.0	114.4	
	1.57	1.71	108.8		
酸化ニッケル (Ⅲ)	0.71	0.88	123.9	119.7	121.5
	0.77	0.88	115.5		
	1.48	1.82	123.1	123.4	
	1.42	1.76	123.6		
硫化ニッケル (I)	0.51	0.45	89.0	87.9	92.9
	0.50	0.43	86.8		
	0.95	0.92	96.5	97.9	
	1.09	1.09	99.3		
硫化ニッケル (Ⅱ)	0.82	1.06	129.4	123.1	125.6
	0.68	0.79	116.8		
	1.52	1.91	125.7	128.1	
	1.34	1.74	130.4		
硫酸ニッケル	0.30	0.37	123.4	120.4	118.1
	0.32	0.38	117.4		
	0.55	0.63	114.8	115.8	
	0.49	0.57	116.8		
塩化ニッケル	0.29	0.33	116.1	121.1	122.8
	0.30	0.38	126.0		
	0.55	0.66	121.6	124.5	
	0.57	0.72	127.3		

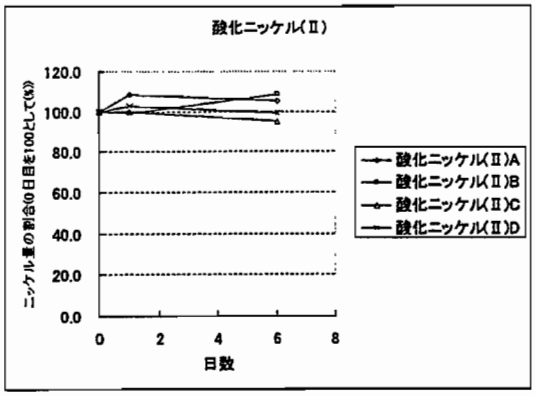
5.5. 溶解液の保存性の確認

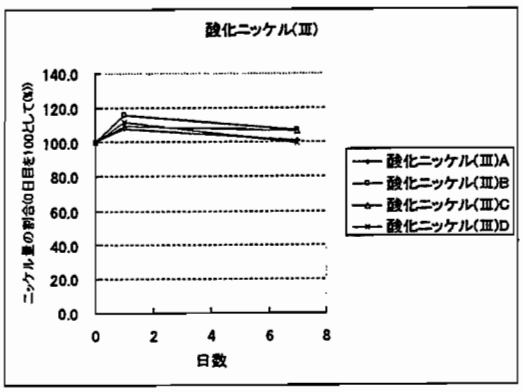
溶解したサンプルを常温で保存し、溶解後０日目、１日目、6～7 日目に行った分析結果を表８と図２に示す。いずれの化合物も溶解後１週間程度は安定していることが確認できた。

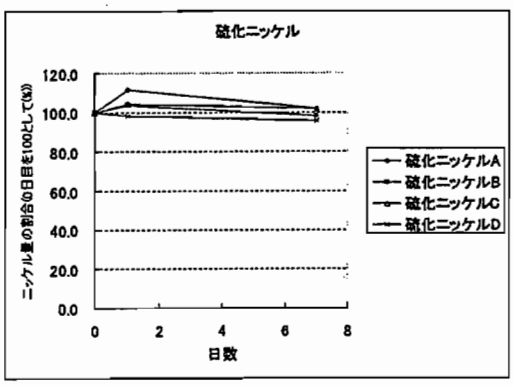
表８　溶解液の保存性の確認

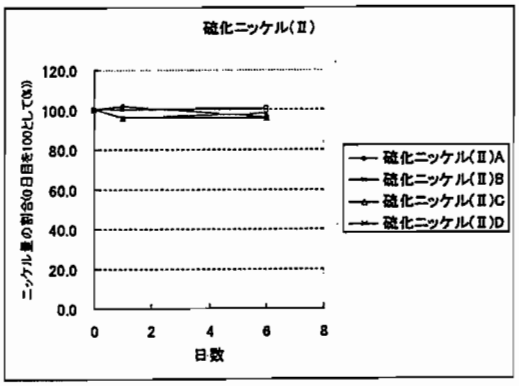
	分析ニッケル量(mg)			０日目に対する割合(%)		
日数	0	1	6	0	1	6
ニッケル(粉末)A	1.15	1.25	1.19	100.0	108.6	103.2
ニッケル(粉末)B	1.24	1.33	1.27	100.0	107.3	102.5
ニッケル(粉末)C	2.45	2.49	2.55	100.0	101.8	104.1
ニッケル(粉末)D	2.33	2.35	2.12	100.0	100.8	90.9
酸化ニッケル(Ⅱ)A	0.80	0.87	0.84	100.0	108.3	105.3
酸化ニッケル(Ⅱ)B	0.83	0.82	0.89	100.0	99.3	108.1
酸化ニッケル(Ⅱ)C	1.90	1.89	1.80	100.0	99.7	95.0
酸化ニッケル(Ⅱ)D	1.71	1.76	1.70	100.0	103.0	99.4
	分析ニッケル量(mg)			０日目に対する割合(%)		
日数	0	1	7	0	1	7
酸化ニッケル(Ⅲ)A	0.88	0.95	0.89	100.0	108.3	100.9
酸化ニッケル(Ⅲ)B	0.88	1.03	0.95	100.0	115.9	107.6
酸化ニッケル(Ⅲ)C	1.82	1.99	1.95	100.0	109.3	106.7
酸化ニッケル(Ⅲ)D	1.76	1.97	1.75	100.0	111.8	99.1
硫化ニッケル(Ⅰ)A	0.45	0.51	0.46	100.0	111.2	101.5
硫化ニッケル(Ⅰ)B	0.43	0.45	0.42	100.0	103.8	98.3
硫化ニッケル(Ⅰ)C	0.92	0.95	0.94	100.0	104.0	101.9
硫化ニッケル(Ⅰ)D	1.09	1.07	1.04	100.0	98.1	95.7
	分析ニッケル量(mg)			０日目に対する割合(%)		
日数	0	1	6	0	1	6
硫化ニッケル(Ⅱ)A	1.06	1.08	1.02	100.0	101.8	96.4
硫化ニッケル(Ⅱ)B	0.79	0.79	0.80	100.0	100.0	100.7
硫化ニッケル(Ⅱ)C	1.91	1.83	1.82	100.0	95.7	95.5
硫化ニッケル(Ⅱ)D	1.74	1.67	1.72	100.0	95.6	98.3
硫酸ニッケル A	0.37	0.36	0.37	100.0	98.1	101.2
硫酸ニッケル B	0.38	0.36	0.38	100.0	96.5	102.2
硫酸ニッケル A	0.63	0.65	0.62	100.0	103.4	98.2
硫酸ニッケル B	0.57	0.56	0.57	100.0	97.4	99.4
	分析ニッケル量(mg)			０日目に対する割合(%)		
日数	0	1	6	0	1	6
塩化ニッケル(Ⅱ)A	0.33	0.37	0.37	100.0	111.2	111.6
塩化ニッケル(Ⅱ)B	0.38	0.38	0.38	100.0	99.5	100.0
塩化ニッケル(Ⅱ)C	0.66	0.69	0.64	100.0	103.1	96.1
塩化ニッケル(Ⅱ)D	0.72	0.73	0.68	100.0	101.2	94.3

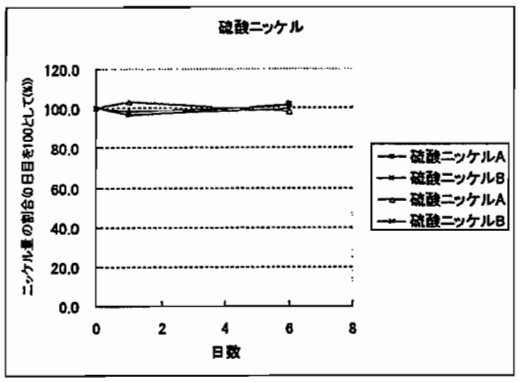












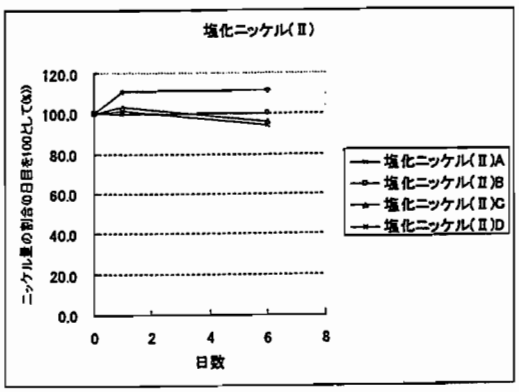


図２　溶解液の保存性の確認

6. まとめ

本検討の結果、各形態のニッケル化合物を総ニッケルとして精度よく分析できることが確認できた。また、充分な採気量があれば最も濃度の低い環境省の指針値を充分に定量できる精度があることが確認できた。以上の検討結果を標準測定分析法として別紙にまとめた。

なお、ニッケル化合物は形態ごとに発がん性等の健康リスクが異なる。このため形態ごとに定量を行う必要があることから、各形態別のニッケル化合物を定量可能で、かつ環境省指針値を充分に定量できる分析法を次年度に検討する。

添付資料 16

No.

フェニルオキシラン分析測定法に関する検討結果報告書（案）

平成 19 年 3 月 20 日

中央労働災害防止協会

労働衛生調査分析センター

1.　フェニルオキシランについて

別名　スチレンオキシド　酸化スチレン　１，２－エポキシエチルベンゼン
フェニルエチレンオキシド

表１　フェニルオキシランについて

CAS No.	０００００９６－０９－３	
構造式	C8H8O	
物性	比重	１．０５２
	沸点	１９４℃
	融点	－２５℃
	蒸気圧	４０Pa(２０℃)
	分子量	１２０．０５８
許容濃度等	OSHA	－ppm
	NIOSH	－ppm
	ACGIH	－ppm

2.　捕集方法および分析方法について

捕集方法は Tenax GC Tube（30/15mg）を捕集材とした固体捕集方法とし、分析方法は捕集材から酢酸エチルにより脱着した後、ガスクロマトグラフ分析法により行う。(参考 OSHA　ケミカルサンプリングインフォメーション)

3.　検出器について（FID と質量分析器 MS の比較）

ケミカルサンプリングインフォメーションでは FID で行なうが、前年度 FID で検討したところ採気量２L 時の定量下限が 0.31ppm と有害性評価結果による目標定量下限値（0.022ppm）に及ばなかったので、更なる高感度化を図るため MS で検討を行った。ちなみに FID と MS の強度を比較したところ以下の結果のようになり、より低濃度を測定する事が出来る MS が優位であることが判った。

濃度	0.01v/v%（103.1μg/ml）　1μℓ注入
FID	434（ピコアンペア＊秒）
MS(SIM)	30071476(レスポンス)

4.　GC－ＭＳによる分析条件を以下に示した。

表２　ＧＣ－ＭＳによる分析条件

ガスクロマトグラフ	Agilent GC6890 5973MSD
カラム	DB-５ＭＳ、60m×0.25mmφ×0.25μm
カラム温度	３５℃(５min)－５℃/min－１３０℃(0min)
キャリーアーガス	He：1.20ml/min(28cm/sec)
注入法	スプリット(5:1)
注入口温度	200℃
検出器	ﾄﾗﾝｽﾌｧｰﾗｲﾝ 230℃　MS 四重極 150℃　ｲｵﾝ源 230℃
検出ｲｵﾝ(ＳＩＭ)	定量ｲｵﾝ　９１　(確認ｲｵﾝ　８９,１０４,１２０)

5．検量線の直線性について

酢酸エチルに溶解したフェニルオキシランの濃度を0、0.10、1.03、10.30、103.01(μg/ml)として検量線の直線性について確認を行った結果、良好な直線性が得られた。n数は各濃度につき5とした。

表3　溶液濃度とGC-MS分析レスポンス

標準液濃度(μg/ml)	レスポンス n=5
0.00	0
0.10	18736
1.03	297723
10.30	5183437
103.01	50466416

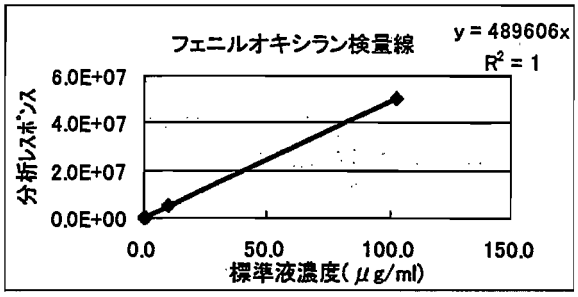


図1　フェニルオキシラン検量線

6．脱着率について

脱着率の検討は相平衡法と直接添加法により行なった。相平衡法は、0.001v/v%（10.30μg/ml）および0.01v/v%(103.01μg/ml)の2濃度の標準溶液を作製し、捕集材の1層目を入れ、1時間平衡後、濃度を分析し、0.001v/v%および0.01v/v%の標準溶液の濃度（対照）と比較して求め表4に結果を示した。

表4-1　相平衡法0.001v/v%(10.30μg/ml)

捕集材を入れた標準溶液	レスポンス	標準溶液	レスポンス
捕集材No.1	5420928	対照No.1	6202829
捕集材No.2	6380608	対照No.2	5898763
捕集材No.3	5753142	対照No.3	6157244
捕集材No.4	6340162	対照No.4	6157244
捕集材No.5	6354195	対照No.5	6212183
平均	6049807	平均	6125653
標準偏差	438716	標準偏差	129343
C.V.(%)	7.3	C.V.(%)	2.11
		脱着率(%)	98.8

表4-2　相平衡法0.01v/v%(103.01μg/ml)

捕集材を入れた標準溶液	レスポンス	標準溶液	レスポンス
捕集材No.1	53492883	対照No.1	46198103
捕集材No.2	55639439	対照No.2	50777774
捕集材No.3	54113009	対照No.3	52220076
捕集材No.4	52916529	対照No.4	49945114
捕集材No.5	51405670	対照No.5	50679052
平均	53513506	平均	50905504
標準偏差	1555536	標準偏差	951848
C.V.	2.9	C.V.(%)	1.9
		脱着率(%)	105.1

直接添加法は、1.0v/v%および10v/v%の標準溶液1.0μlを、それぞれ捕集材の1層目に添加し、酢酸エチルで脱着した後の溶液濃度(脱着率が100%であれば濃度はそれぞれ10.30μg/mlと103.01(μg/mlとなる）を分析し、一方、酢酸エチル1mlに同様に添加した標準溶液の濃度を分析しこれを対照として比較して求めた。結果を表5に示した。

表5-1　直接添加法0.001v/v%(10.30μg/ml)

標準溶液添加捕集材	ﾚｽﾎﾟﾝｽ	標準溶液	ﾚｽﾎﾟﾝｽ
捕集材No.1	8850739	対照No.1	9559394
捕集材No.2	8345647	対照No.2	8160319
捕集材No.3	8052647	対照No.3	9004012
捕集材No.4	8168234	対照No.4	8641016
捕集材No.5	7948207	対照No.5	8613753
平均	8273095	平均	8795699
標準偏差	354994	標準偏差	521384
C.V.	4.3	C.V.(%)	5.9
		脱着率(%)	94.1

表5-2　直接添加法0.01v/v%(103.01μg/ml)

標準溶液添加捕集材	ﾚｽﾎﾟﾝｽ	標準溶液	ﾚｽﾎﾟﾝｽ
捕集材No.1	73113650	対照No.1	70610194
捕集材No.2	82951161	対照No.2	62576190
捕集材No.3	69504175	対照No.3	73466657
捕集材No.4	77772620	対照No.4	61797924
捕集材No.5	65698708	対照No.5	62926875
平均	71522288	平均	66275568
標準偏差	5150597	標準偏差	5372364
C.V.	7.2	C.V.	8.1
		脱着率(%)	107.9

7．保存性について

1.0v/v%および10v/v%の標準溶液を1.0μl添加（添加量として10.30μg、103.01μg）した捕集材を常温(25℃)と冷蔵（4℃）の条件で保管し、0、1、7日後に酢酸エチル1mlにて脱着、分析を行い、経時変化を確認した。n数は各濃度、各経過日数、各保管条件において5とし、結果を表6及び図2に示した。添加直後（添加2時間後分析）の回収率を100として、日数経過後の回収率を求めると、7日経過後では冷蔵で保管した方が高い傾向にあった。サンプリング後は冷蔵保管にて7日以内に分析するのが望ましいと確認された。

表6-1　保存性

添加量10.30μg	経過日数(日)	分析濃度(μg/ml)　n=5	回収率(%)
添加直後	0	12.220	100.00
常温保存	1	9.475	77.50
	7	9.151	74.89
冷蔵保存	1	10.496	85.89
	7	11.651	95.34

表 6-2 保存性

添加量 103.01μg	経過日数(日)	分析濃度(μg/ml) n=5	回収率(%)
添加直後	0	109.02	100.00
常温保存	1	96.70	88.70
	7	88.36	81.05
冷蔵保存	1	90.99	83.46
	7	97.80	89.71

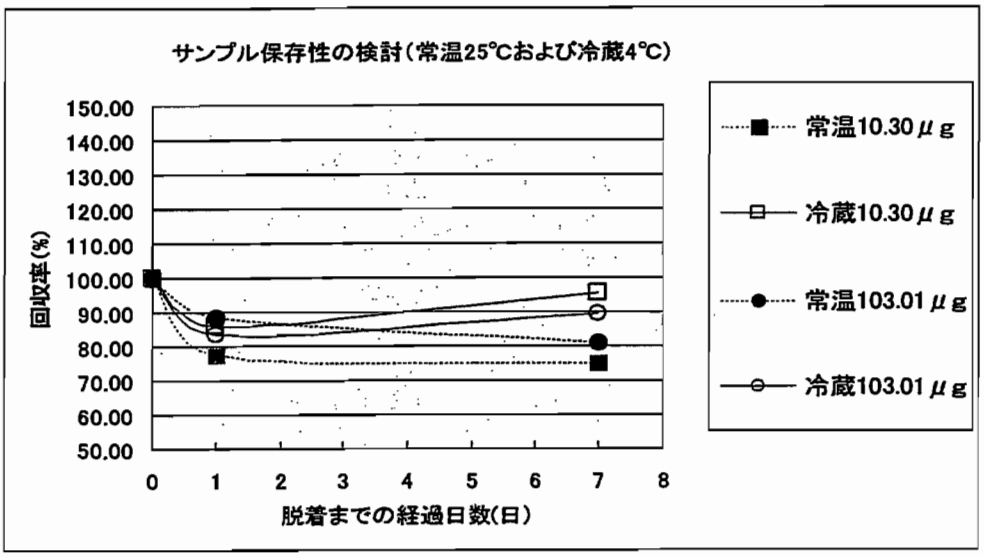


図２　サンプル保存性

８．定量下限について

最も低い濃度の標準溶液 0.0001v/v%（0.103μg/ml）を繰返し５回分析し、その結果の標準偏差の１０倍を定量下限として算出した。この値を使って 0.2l/min で 10 分間測定したと仮定して気中濃度を計算した。結果を表３に示した。これにより気中濃度の定量下限は 0.001ppm となった。

表３　定量下限

5 回分析	ﾚｽﾎﾟﾝｽ
分析No.1	19566
分析No.2	17822
分析No.3	18328
分析No.4	19236
分析No.5	18730
平均	18736.40
標準偏差σ	696.562
3σ	2089.686
3σ濃度(μg/ml)	0.004
2L ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ 3σ濃度(ppm)	0.0004
10σ	6965.621
10σ濃度(μg/ml)	0.014

添付資料 17

ブロモエチレン（臭化ビニル、Vinyl bromide）

実際測定への応用―ばく露チャンバーを用いた捕集―

報告書作成　平成 19 年 2 月 28 日

大阪労働衛生総合センター

はじめに

臭化ビニルの分析方法については（報告書：No.1023）で報告している。今回は実際のガスを用いてポンプ法による活性炭管への捕集と、拡散法による個人ばく露濃度測定の可能性を検討し、併せ、一般的なカラム（極性カラム）での分析可能性を検討した。

臭化ビニル（Vinyl bromide）

別名　ブロモエチレン（Bromoethylene）
　　ブロモエテン（Bromoethene）

CAS No.　593-60-2

官報公示整理番号（化審法）(2)-106

対象物質の構造式

示性式　：CH_2=CHBr

物理化学的性状

分子量	107
状態	気体もしくは液体
臭い	刺激臭
融点（℃）	−139.5℃
沸点（℃）	15.8℃
蒸気圧(kPa)	119kPa(20℃)
蒸気密度	3.7
比重	1.51
LogPow	1.57

管理濃度　　設定されていない
ばく露指標
日本産衛学会　　(2006年版)　設定されていない
ＡＣＧＩＨ　　(2006年版)　TLV-STEL C　0.5ppm

１．捕集・分析法
（１）分析概要
活性炭（ヤシガラまたは多孔性炭素吸収剤）に吸着された臭化ビニルをm-キシレン溶液を用いて抽出し、その溶液をガスクロマトグラフ-ECD(検出器)分析法で分析する。

（２）試薬・器具
a. 試薬・器具

目的物質	臭化ビニルガス(30.5ppm)　高千穂化学工業 注）ガスは特別に作製してもらった	
抽出溶液	m-キシレン	和光純薬
内部標準物質	o-ジクロロベンゼン	東京化成
ポンプ	SKC ポケットポンプ	
活性炭管	Orbo 32 Small	スペルコ
拡散型サンプラー	(Polytetrafluoroetylene tube,多孔性炭素吸収剤) VOC-SD（溶媒抽出用）	シグマアルドリッチ
ばく露チャンバー	テフロン製約 50L バック	

ガス混合装置	コフロックカ株式会社	東京
混合方式	サーマルマスフローコントローラによる流量比混合法	
モデル	MODEL3200	
使用ガス	N_2	
精度	1%から 2%	

b. 試薬の安定性
安定性　：　熱または光の影響下で重合する。
反応性　：　酸化剤と激しく反応する。
酸化剤、銅、銅合金、プラスチックとの接触を避ける。

（3）試料の捕集と分析

a.試料気体の調製

臭化ビニルガスボンベの30.5ppmを基準濃度とし、ガス混合装置で窒素の混合比を変えることにより希釈し、目的濃度に調製した。調製した濃度は30.5ppm（購入ボンベ濃度）、5.1ppm、1ppmである（表1）。

b.捕集方法

aで調製した臭化ビニルガスをばく露チャンバーに満たし、ポンプ法では、ポンプ（SKC製）に繋いだ活性炭管（Orbo 32 small）をチャンバー内に差し込み、100mL/minで一定時間吸引を行った。拡散法では拡散サンプラー（VOC-SD）をチャンバー内に吊るして一定時間ばく露させた。その後活性炭をm-キシレン(内部標準入り：o-ジクロロベンゼン1μL/500mL m-キシレン）1mLで抽出した。ばく露濃度を3濃度、ばく露時間を3段階設定し、比較を行なった（表1)。

表1．ばく露濃度・ばく露時間

ばく露濃度(ppm)	捕集形式	ばく露時間(分) 10	30	60
30.5	ポンプ法	5	5	5
	拡散法	5	5	5
5.1	ポンプ法	5	5	5
	拡散法	5	5	5
1.0	ポンプ法	5	5	5
	拡散法	5	5	5

N=5

チャンバー内への送風流量は3L/minである。濃度は標準ガスと窒素ガスの混合割合によって調製した。

c.分析

活性炭をm-キシレン 1mL で抽出し、抽出溶液を直接 GC/ECD に導入した。

c-1.分析条件

ガスクロマトグラフ	HEWLETPACKARD 5890 SERIES II
カラム	DB-1， 60m＊0.53mm＊1.5μm（J&W）
カラム温度	100℃で 4 分、10.0℃/min で 150℃、定温 4 分
キャリアガス	N_2 40cm/sec
注入法	スプリットレス
注入口	200℃
検出器	300℃ ECD
分析方法	溶媒抽出（内部標準法）
注入量	2μL

c-2.活性炭からの抽出条件の検討

活性炭からの臭化ビニルの抽出溶液として、二硫化炭素、アセトニトリル、エタノール、ジクロロメタン、m-キシレンで検討を行なった。上記 (c-1) の分析条件では m-キシレンが臭化ビニルとの分離が良く、クロマトグラム上で臭化ビニルピークの付近に不純物のピークが見られないことから抽出溶媒として用いる事とした。

c-3.捕集検討（ポンプ法）

活性炭管への捕集を検討する条件としては、ばく露濃度と捕集量、ばく露時間と捕集量が対応して増加することが必要である。図 1 にばく露濃度と捕集量の関係、図 2 にばく露時間と捕集量の関係を示した。いずれも捕集量は対応して増加している。

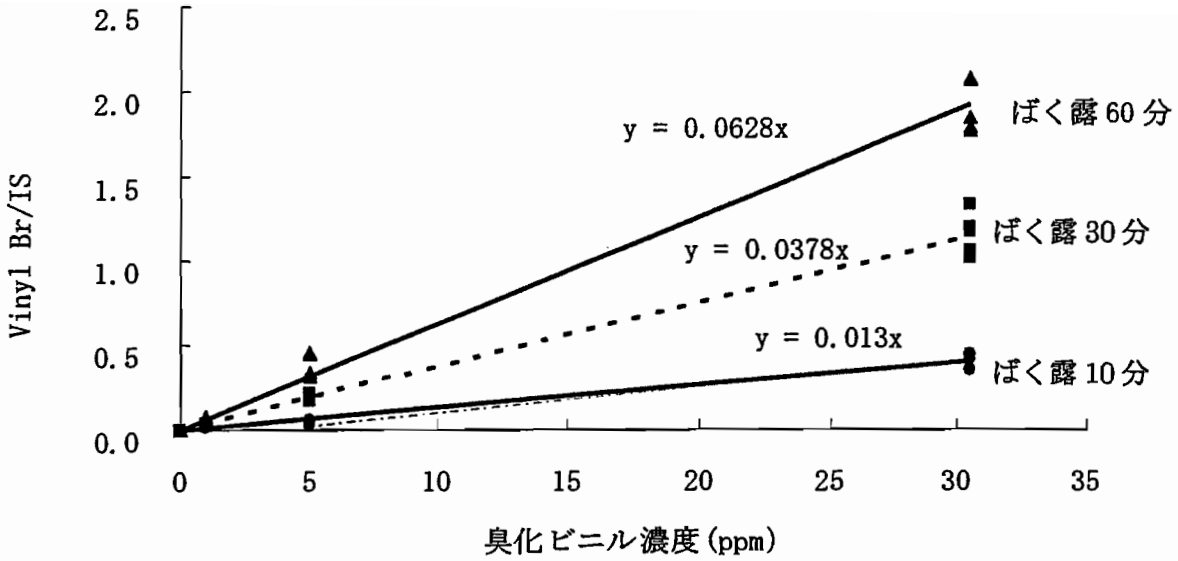


図1．ばく露濃度と捕集量の関係

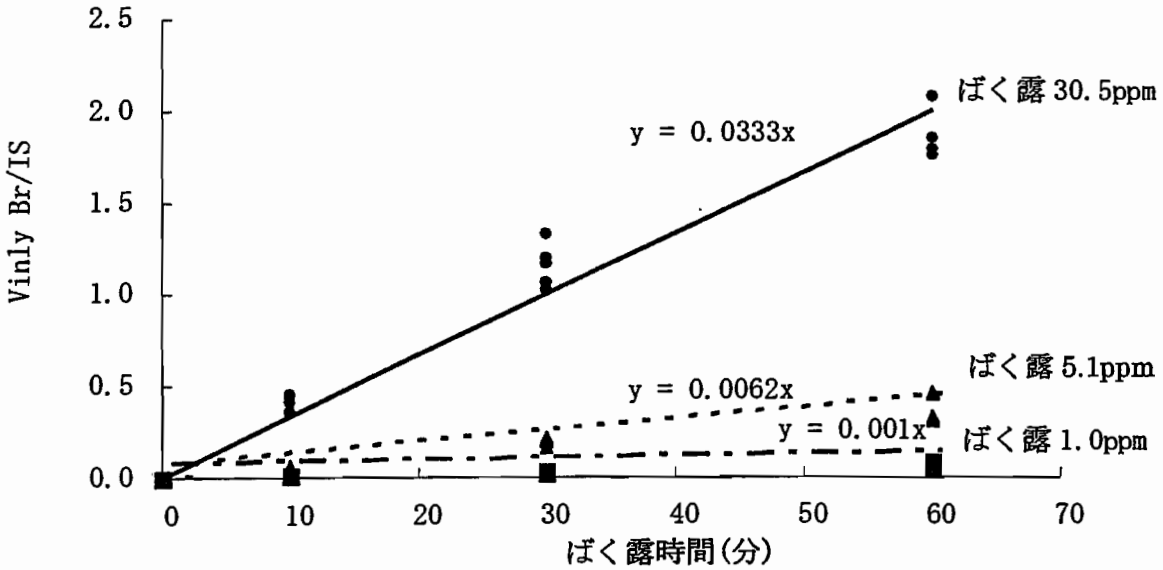


図2. ばく露時間と捕集量の関係

c-4　定量への応用（標準ガスから標準溶液への変換）

ばく露実験で臭化ビニルガスを活性炭管に捕集後、溶媒抽出したものを標準溶液とし、用いたガスの濃度、採気量と抽出溶媒量からこの標準溶液濃度を計算により求め、検量線を作成した（図３）。あるいは、市販の臭化ビニル溶液を溶媒で適宜希釈し、検量線作成用の標準溶液として用いることも可能である（臭化ビニルモノマーは重合反応が起こりやすいので、高濃度の溶液を扱う際はピペット等を氷冷するなど注意が必要である）。

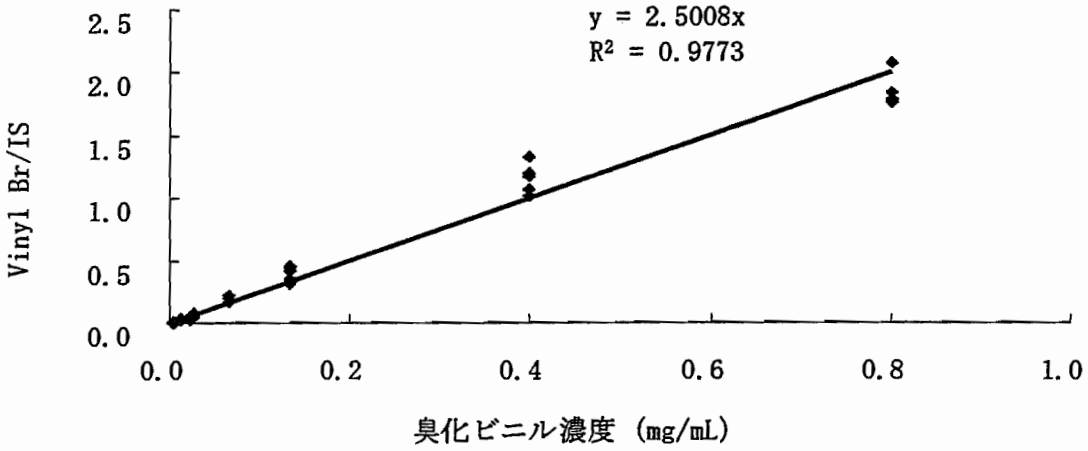


図 3. ばく露実験から求めた検量線

c-5. 濃度の算出

c-4 で作られた溶液を応用した計算事例

$$C\ (\mu g/m^3) = ((As - At) \times 5)/(v \times 293/(273 + t) \times P/101.3)$$

C　：20℃における大気中の測定物質の濃度（μg /m³）

As　：試料中の測定対象物質の重量（μg/mL）

At　：測定対象物質のトラベルブランク値（μg/mL）

操作ブランクと同等とみなせる場合は操作ブランク値を用いる。

5　：捕集溶液量（mL）

v　：試料採取量（l）

t　：試料採取時における平均気温（℃）

P　：試料採取時における平均大気圧（kPa）

c-6. 下限値

(a) 装置検出下限値（IDL）

感度は装置検出下限値（IDL：Instrument Detection Limit）で評価した。最小ばく露（1.0ppm10 分間ばく露）のクロマトグラムのベースライン面積の 10 倍をピーク検出下限とし、5 回測定し、得られた値から標準偏差を求め、その 2 倍（t 検定片側、危険率 5%）を IDL とした。

(b) 検出下限値（MDL）

分析法の検出下限値（MDL：Method Detection Limit）

試料中濃度に換算し、標準偏差(SD)から、次式により MDL を算出する。

$$MDL=t(n-1,0.05)\times SD=2.132\times SD$$

ここで、t(n-1,0.05)は自由度 n-1 の危険率 5%（片側）の t 値である。

5 回測定なので 2.132 となる。

(c) 定量下限値（LOQ）

定量下限値（LOQ： Limit of Quantitation）

MDL の 3 倍値を測定方法の定量下限値とした。

表 2 に装置検出下限値と気中濃度定量下限を示した。この方法によれば 100mL/min の捕集速度で 10 分間捕集の気中濃度の下限値は 0.15ppm、30 分間捕集では 0.05ppm となる。

表 2. 装置検出下限と気中濃度定量下限

検体番号	ベースライン面積/IS (A)	Aの10倍を検出可能ピーク	濃度μg
A41	0.00016	0.0016	0.63
A42	0.00011	0.0011	0.46
A43	0.00018	0.0018	0.72
A44	0.00016	0.0016	0.63
A45	0.00018	0.0018	0.70
平均値			0.63
標準偏差	SD		0.10
IDL	SD*2		0.20
MDL	SD*2.132		0.22
LOQ	MDL*3		0.65
10分間測定の場合			0.15ppm
30分間測定の場合			0.05ppm

捕集速度は100mL/min

c-7. 保存性

同一濃度の臭化ビニルガスを捕集した活性炭管を捕集直後、室温で 1 日放置後、2 日間放置後分析を行った結果を表 3 に示した。その結果室温保存で 2 日は安定である。

表 3 ポンプ法活性炭管の保存性

	直ちに	1日	2日
平均	0.133	0.146	0.126
標準偏差	0.004	0.008	0.004
変動率 %	100	109.8	94.7

平均は 3 検体の平均値であ

直ちには捕集終了後に抽出

変動率は直ちに、の平均値を 100%として計

c-8. 破過と抽出率

破過については臭化ビニル30.5ppmを100mL/minで60分間捕集した活性炭管の一層目と二層目の臭化ビニルを測定することで検討を行った。上記の条件では二層目での臭化ビニルは検出されず、破過は起こらない。

抽出率は相平衡法と直接添加法について行なった。以下の検討では、30.5ppm の臭化ビニルガスを 100mL/min で 60 分間捕集した活性炭からm-キシレン抽出した溶液をプールしたものを臭化ビニル標準溶液として使用した。

相平衡法では、活性炭管・サンプラーから取り出した活性炭を試験管に移し、臭化ビニル標準溶液を m-キシレンで 100 倍希釈した液（以下、100倍希釈液）を 1mL ずつ添加、キャップをして撹拌し、1 時間室温で静置した後に測定を行なった。活性炭を入れずに 100 倍希釈液のみで同様の操作を行なったものを対照とした。

直接添加法のうちポンプ法の場合は、活性炭管の両サイドをカットし、一層目の活性炭に臭化ビニル標準溶液を 10μL 添加し、直ちに 10 分間新鮮空気を吸引し乾燥させた後に m-キシレン 1mL で抽出した。拡散法の場合は同じ種類の活性炭を試験管に入れ、臭化ビニル標準溶液 10μL を添加し、キャップをしてよく撹拌した後、窒素を吹き付けて乾燥させた。これも同じく m-キシレン 1mL で抽出した。対照は臭化ビニル標準溶液 10μL に m-キシレン 990μL を加え総量 1 mL となる様に調製した（表４）。

ポンプ法の活性炭（ヤシガラ）からの抽出率は直接添加法で 33.3%と低い値を示した。

表４. 相平衡法と直接法による抽出

	対照	ポンプ法抽出	拡散法抽出
相平衡（N=3）	mg/mL	mg/mL	mg/mL
平均濃度	0.0147	0.0108	0.0135
標準偏差	0.0007	0.0018	0.0013
抽出率%	100	73.5	91.8
直接添加（N=5）			
平均濃度	0.0138	0.0046	0.0114
標準偏差	0.0003	0.0004	0.0006
抽出率%	100	33.3	89.1

c-9. 拡散法によるばく露測定の捕集速度

作業者のばく露濃度を測定するには作業者への負担が少ない捕集機器が求められる。拡散サンプラーは小型、軽量、捕集速度の管理がいらないので有用であり、市販されているが捕集速度については保証していない。今回は Polytetrafluoroetylene tube,多孔性炭素吸収剤を使用した VOC-SD（溶媒抽出用）を用いて捕集の可能性と捕集速度を検討した。検討方法はばく露チャンバー内でポンプ法捕集剤と拡散法捕集剤を並行測定し、ポンプ法の捕集剤に吸着された臭化ビニル量と拡散法の捕集剤に吸着された臭化ビニル量を比較した。

比較実験は表１に示した濃度、時間で行なった。なおポンプの捕集速度は 100mL/min である。ポンプ法と拡散法との間にはばく露濃度に対応した関係が得られ、一次回帰式を求めると Y=0.038X、(Y：拡散法捕集量、X：ポンプ法捕集量)、相関係数 0.947 が得られた。これから拡散法の捕集速度を求めると捕集速度は 0.038×100mL/min＝3.8 mL/min となる。この値は同じ形状、同じ捕集剤で同様の実験をして得られた捕集速度トルエン 36 mL/min に比べて低く、その他の物質と比較しても低い値である。また 1 ppm ばく露ではすべて装置検出下限値であった。このことから、この形状の拡散サンプラーで捕集は可能であるが、他のタイプの拡散法の検討が必要である。

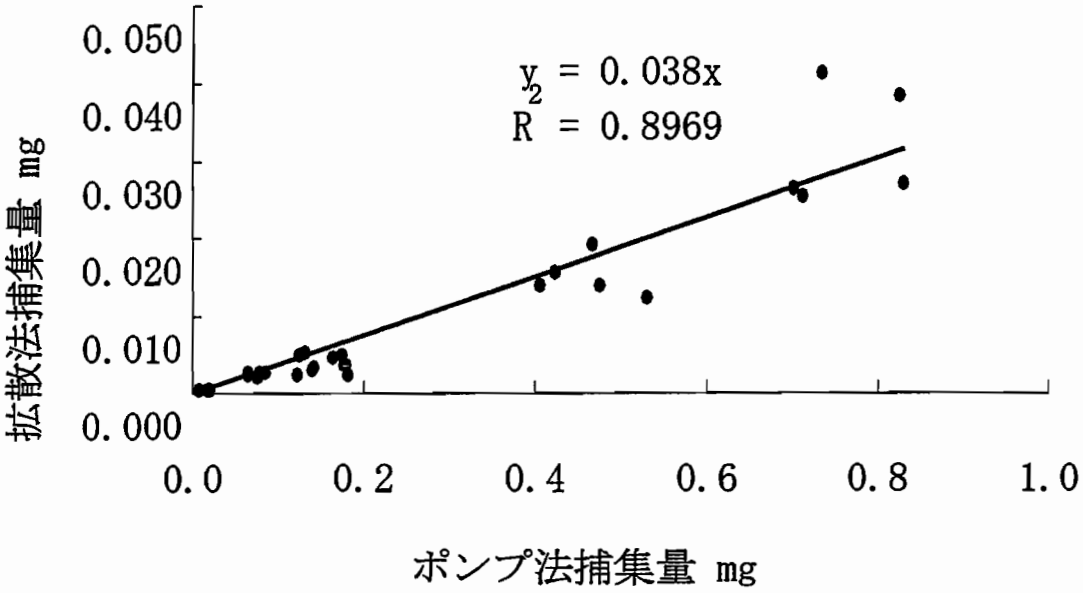


図 4.ポンプ法と拡散法の捕集量の比較

2.結論

1) 臭化ビニルはポンプ法捕集量とばく露濃度、ばく露時間とに対応が見られ、活性炭捕集ができる。

2) ポンプ法を用いた場合、10 分間測定で 0.15ppm、30 分間測定で 0.05ppm まで定量できる。

3) m-キシレンでは抽出率が悪く、抽出溶媒の再検討が必要であるが、この方法で行なう場合の標準溶液の作製は、既知濃度の臭化ビニルをばく露させた活性炭を m-キシレンで抽出し、その溶液を標準溶液として用いることが可能である。

4) 個人ばく露濃度の測定は、多孔性炭素吸収剤で可能であるが、低濃度までのばく露濃度を求めるには他の型の拡散サンプラーの検討が必要である。

3.検討担当者

大阪労働衛生総合センター　河合　俊夫
永滝　陽子

添付資料 18

作業環境の調査結果

(1) 調査日時　平成１９年 1月２２日　８時 ～ １６時

(2) 調査対象物質　1,2-ジクロロプロパン

(3) 調査方法

① 作業環境測定(作業の行われた時間帯に、定点測定を行った：作業環境測定基準に準拠した測定)

② 個人ばく露濃度測定(作業者に個人サンプラーを装着して作業者の口元で測定を行った)

(4) 捕集方法

① 定点測定

捕集方法： ORBO チューブに小型ポンプで試料空気を捕集する。

捕 集 剤： ORBO チューブ(スペルコ社製)

ポ ン プ： Gilian 社製

吸引流量： ０．２L/min

捕集時間： １０ min (B測定は１０min)

② 個人ばく露測定

捕 集 剤： VOC-SD パッシブサンプラー

捕集時間： ４５０ ～ ４５９ min

(5) 分析方法

① 分析手順

ORBO チューブ： ORBO チューブから二硫化炭素で脱着後、ガスクロマトグラフで分析した。

VOC-SD パッシブサンプラー： パッシブサンプラーから二硫化炭素で脱着後、ガスクロマトグラフで分析した。

② 使用機器： HP６８９０シリーズⅡ (FID 検出器)

(6) 作業環境測定結果

表　1,2-ジクロロプロパンの作業環境測定結果

単位作業場 No.	作業内容	A 測定			B 測定
		測定点数	幾何平均値 (ppm)	幾何標準偏差	B 測定値 (ppm)
1	洗浄作業	6	6.3	1.58	4.1
2	印刷作業	14	7.8	1.30	10.5
3	印刷作業	6	3.6	1.25	3.9

4	洗浄作業	6	7.2	1.09	89.1
5	印刷作業	12	4.1	1.58	22.1
6	印刷作業	18	5.3	1.25	4.2

(7)　個人ばく露濃度測定結果

表　1,2-ジクロロプロパンの個人ばく露濃度測定結果

No.	作業内容	測定時刻	ばく露濃度 (ppm)
1	洗浄作業	8:17～15:54	9.1
2	機械操作、印刷版片付け	8:17～15:50	7.7
3	印刷準備、印刷作業	8:18～15:52	6.6
4	ユニット洗浄作業	8:19～15:49	11.1
5	ユニット洗浄作業	8:19～15:49	10.4
6	ユニット洗浄作業	8:20～15:53	12.6
7	ユニット洗浄作業	8:20～15:55	29.6
8	ユニット洗浄作業	8:20～15:59	13.1
9	ユニット洗浄作業	8:21～15:54	18.8
１０	ユニット洗浄作業	8:21～15:59	14.5
１１	ユニット洗浄作業	8:21～16:00	16.9
１２	機械洗浄、印刷作業	8:21～15:53	8.9
１３	機械洗浄、印刷作業	8:22～15:52	13.8
１４	印刷操作	8:22～15:57	10.1
１５	印刷作業	8:23～15:56	12.6

1,2-ジクロロプロパンの拡散型サンプラー分析・捕集方法検討結果

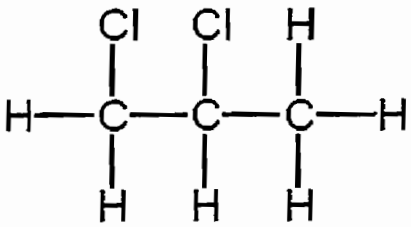
作業者の気中有害物質のばく露を測定するには、作業者に負担無く、また作業に影響ないサンプラーの開発が必要である。そのサンプラーとしては小型、軽量、捕集速度の管理の入らない方法が必要となる。われわれは、これらを満たすサンプラーとして、拡散原理を用いた方法に着目して検討した。このサンプラーは数種類が実際に市販されているが捕集速度については保証していない。

そこで今回はシックハウスの有害物質分析で当センターで実績のある拡散型サンプラー(Polytetrafluoroetylene tube,多孔性炭素吸収剤）を用いて捕集速度を検討した。なお、捕集速度は作業現場でポンプ法との並行測定により求めた。

1,2－ジクロロプロパン

① 別名：二塩化プロピレン、1,2-DCP

対象物質の構造



CAS 登録番号 ： 78-87-5

② 物理的性状

外観	：無色液体
沸点	：96℃
引火点	：16℃
比重	：1.159（25℃/25℃）
蒸気密度	：3.89（空気 = 1）
蒸気圧	：27.9 kPa（20℃）
分配係数	：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 1.98（測定値）
管理濃度	
許容濃度	
ACGIH	：TWA 10ppm

③ 目的

拡散法によるばく露濃度測定技術の開発（捕集速度の確立）と定量下限値の決定

④ 分析方法

ガスクロマトグラフ　　Agilent Technologies 6890N

オートサンプラーAgilent Technologies 7683 series

カラム　30m＊0.53μm＊1.0μm（膜厚）

流量　4.0 ml/min (N_2)

検出器　FID　(200℃)

分析温度　50℃　1min

5℃/min150℃　1min

ランタイム　22 min

注入　4μL（パルスドスプリットレス）

注入温度 200℃

パルス圧 8.0 psi

パルス時間　1.00 min

通常圧　3.09 psi

⑤ 使用試薬・機器

目的物質　1,2－ジクロロプロパン　和光純薬

抽出溶液　二硫化炭素　和光純薬

内部標準溶液　1,2－ジクロロベンゼン　東京化成

ポンプ　SKC ポケットポンプ

ポンプ法捕集サンプラー

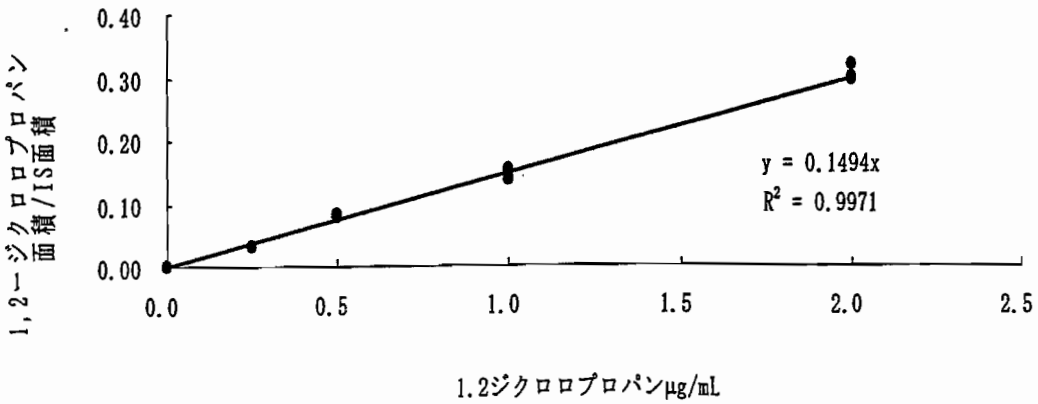
活性炭管　ORB032　スペルコ

個人ばく露測定サンプラー

拡散型サンプラー　VOC-SD　シグマアルドリッチ

⑥ 検量線

検量線濃度は 0.25、0.5、1.0、2.0μg/ml の 4 濃度を作製した。これらの濃度範囲では良好な直線性が得られた。



⑦　下限値の算出

次の表に従って下限値を計算すると8時間作業で0.003ppmまでの定量が可能であった。

物質名	1,2ージクロロプロパン	
注入濃度[μg/mL]	1	
装置注入量[μL]	2	パルスドスプリットレス
活性炭からの抽出量[mL]	1	
結果1		0.99
2		1.01
3		1.00
4		0.92
5		0.97
平均		0.978
標準偏差(SD)		0.035637059
装置検出下限[μg/mL]		
IDL (SD*2)		0.071274119
分析方法検出下限[μg/mL]		
MDL(SD*2.132)		0.075978211
分析方法定量下限[μg/mL]		
LOQ(MDL*3)		0.227934632

定量下限値の気中濃度への換算

ポンプ法との並行測定で得られた（8 参照)、拡散型サンプラーの捕集速度40mL/minを用いて気中濃度の定量下限を求めた。短時間ばく露として10分間、通常ばく露として8時間測定の例を示す。

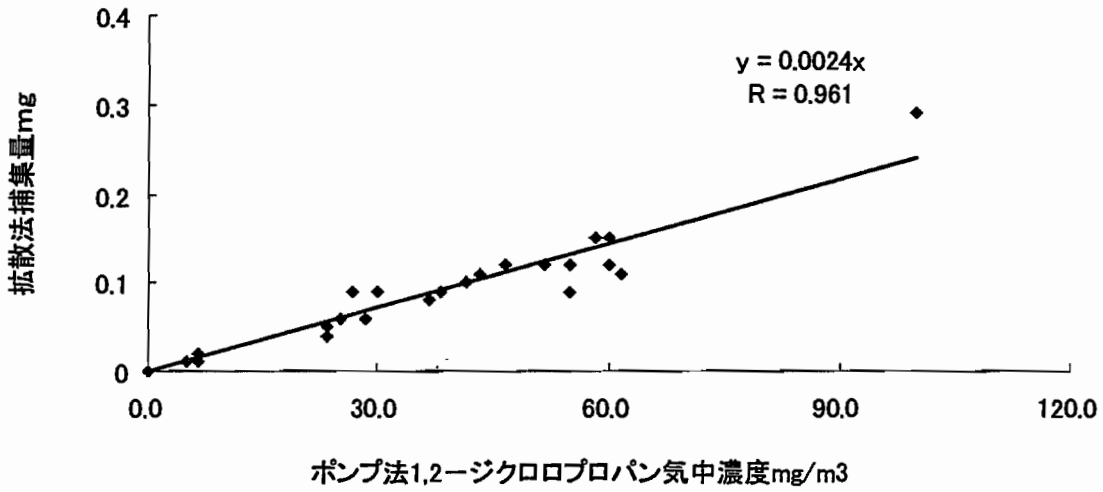
気中濃度への換算

LOQ(MDL*3)	0.23μg/mL	
抽出容量1mL	0.23μg	
10分100mL/min	0.397L	
480分100mL/min	19.06L	
10分測定の場合	579.3μg/m3	0.125ppm
480分測定の場合	12.07μg/m3	0.003ppm

⑧　捕集速度の計算

1,2－ジクロロプロパン含有溶剤を印刷機のロール洗浄に使用している工場でポンプ法（実際に作業環境で測定している方法）と拡散型サンプラーで並行測定した。そして、その濃度を比較し、拡散法の捕集速度を求めた。なお、ポンプ法と拡散法との並行測定は1時間、 24箇所で測定を行なった。

ポンプ法により求められた気中濃度と拡散法での捕集量とのあいだには良好な相関（R= 0.961）が得られ、原点を通る一次回帰式はY=0.0024Xが得られた（X：拡散法捕集量、Y：ポンプ法気中濃度）。



⑨　捕集速度の計算

一次回帰式の傾きは容量である（Y(mg)=0.0024x（mg/m³））。

容量(m³)=捕集速度(mL/min)×捕集時間（min）

並行測定時間は60分であるので0.0024(m³)=(A)mL/min＊60min

すなわち捕集速度40mL/minとなる。

⑩　結論

拡散型サンプラー（VOC-SD、シグマアルドリッチ）の1,2－ジクロロプロパン捕集速度として 40mL/min が得られた。この拡散型サンプラー8 時間捕集での定量下限値は0.003ppmであった。

以上

1,2-ジクロロプロパンの拡散型サンプラー分析・捕集方法検討結果

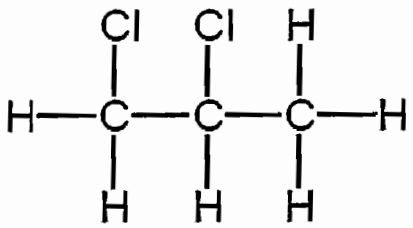
作業者の気中有害物質のばく露を測定するには、作業者に負担無く、また作業に影響ないサンプラーの開発が必要である。そのサンプラーとしては小型、軽量、捕集速度の管理の入らない方法が必要となる。われわれは、これらを満たすサンプラーとして、拡散原理を用いた方法に着目して検討した。このサンプラーは数種類が実際に市販されているが捕集速度については保証じていない。

そこで今回はシックハウスの有害物質分析で当センターで実績のある拡散型サンプラー(Polytetrafluoroetylene tube,多孔性炭素吸収剤）を用いて捕集速度を検討した。なお、捕集速度は作業現場でポンプ法との並行測定により求めた。

1,2－ジクロロプロパン

① 別名：二塩化プロピレン、1,2-DCP

対象物質の構造



CAS 登録番号 ： 78-87-5

② 物理的性状

外観	：無色液体
沸点	：96℃
引火点	：16℃
比重	：1.159（25℃/25℃）
蒸気密度	：3.89（空気 = 1）
蒸気圧	：27.9 kPa（20℃）
分配係数	：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 1.98（測定値）
管理濃度	
許容濃度	
ACGIH	：TWA 10ppm

③ 目的

拡散法によるばく露濃度測定技術の開発（捕集速度の確立）と定量下限値の決定

④ 分析方法

ガスクロマトグラフ　　Agilent Technologies 6890N

オートサンプラーAgilent Technologies 7683 series

カラム　30m＊0.53μm＊1.0μm（膜厚）

流量　4.0 ml/min (N_2)

検出器　FID　(200℃)

分析温度　50℃　1min

5℃/min150℃　1min

ランタイム　22 min

注入　4μL（パルスドスプリットレス）

注入温度 200℃

パルス圧 8.0　psi

パルス時間　1.00 min

通常圧　3.09　psi

⑤ 使用試薬・機器

目的物質　1,2－ジクロロプロパン　和光純薬

抽出溶液　二硫化炭素　和光純薬

内部標準溶液　1,2－ジクロロベンゼン　東京化成

ポンプ　SKC ポケットポンプ

ポンプ法捕集サンプラー

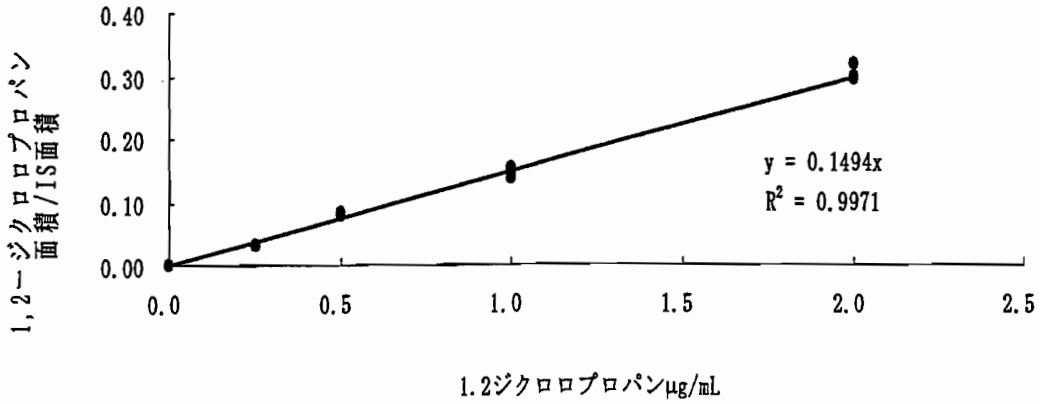
活性炭管　ORBO32　スペルコ

個人ばく露測定サンプラー

拡散型サンプラー　VOC-SD　シグマアルドリッチ

⑥ 検量線

検量線濃度は 0.25、0.5、1.0、2.0μg/ml の 4 濃度を作製した。これらの濃度範囲では良好な直線性が得られた。



⑦　下限値の算出

次の表に従って下限値を計算すると8時間作業で0.003ppmまでの定量が可能であった。

物質名		1,2－ジクロロプロパン
注入濃度[μg/mL]	1	
装置注入量[μL]	2	パルスドスプリットレス
活性炭からの抽出量[mL]	1	
結果1		0.99
	2	1.01
	3	1.00
	4	0.92
	5	0.97
平均		0.978
標準偏差(SD)		0.035637059
装置検出下限[μg/mL]		
IDL (SD*2)		0.071274119
分析方法検出下限[μg/mL]		
MDL(SD*2.132)		0.075978211
分析方法定量下限[μg/mL]		
LOQ(MDL*3)		0.227934632

定量下限値の気中濃度への換算

ポンプ法との並行測定で得られた（8 参照)、拡散型サンプラーの捕集速度40mL/minを用いて気中濃度の定量下限を求めた。短時間ばく露として10分間、通常ばく露として8時間測定の例を示す。

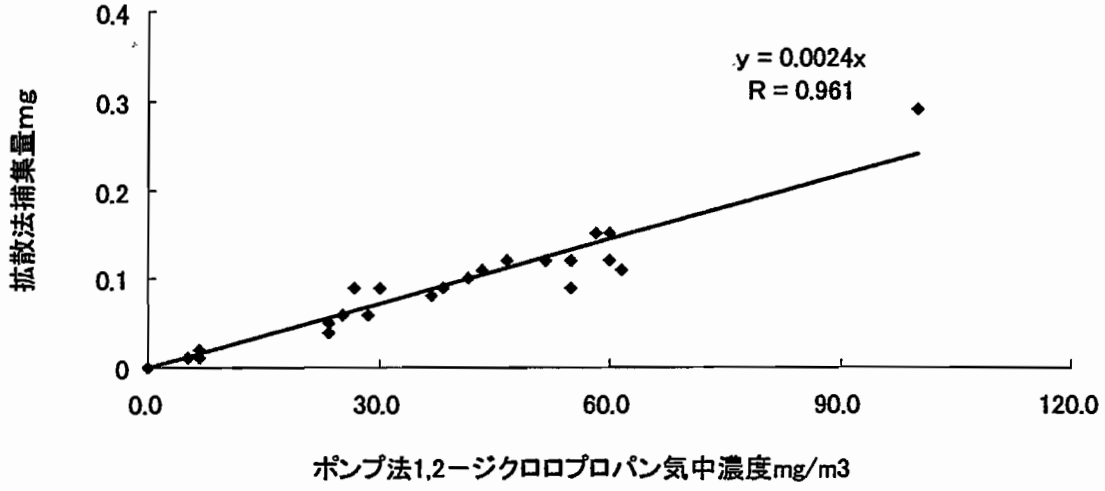
気中濃度への換算

LOQ(MDL*3)	0.23μg/mL	
抽出容量1mL	0.23μg	
10分100mL/min	0.397L	
480分100mL/min	19.06L	
10分測定の場合	579.3μg/m3	0.125ppm
480分測定の場合	12.07μg/m3	0.003ppm

⑧　捕集速度の計算

1,2－ジクロロプロパン含有溶剤を印刷機のロール洗浄に使用している工場でポンプ法（実際に作業環境で測定している方法）と拡散型サンプラーで並行測定した。そして、その濃度を比較し、拡散法の捕集速度を求めた。なお、ポンプ法と拡散法との並行測定は1時間、 24箇所で測定を行なった。

ポンプ法により求められた気中濃度と拡散法での捕集量とのあいだには良好な相関（R=0.961）が得られ、原点を通る一次回帰式はY=0.0024Xが得られた（X：拡散法捕集量、Y：ポンプ法気中濃度）。



⑨　捕集速度の計算

一次回帰式の傾きは容量である（Y(mg)=0.0024x（mg/m^3））。

容量(m^3)=捕集速度(mL/min)×捕集時間（min）

並行測定時間は60分であるので0.0024(m^3)=(A)mL/min＊60min

すなわち捕集速度40mL/minとなる。

⑩　結論

拡散型サンプラー（VOC-SD、シグマアルドリッチ）の1,2－ジクロロプロパン捕集速度として 40mL/min が得られた。この拡散型サンプラー8 時間捕集での定量下限値は0.003ppmであった。

以上

参考資料

労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会

報告書

平成１７年５月
労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会

目次

はじめに
第１　国が行う化学物質等による労働者の健康障害防止に係るリスク評価について
　１　リスク評価の概要
　２　有害性の種類及び程度の特定
　３　量―反応関係の把握
　４　ばく露評価
　５　リスクの判定等

第２　リスク評価の結果に基づき講ずべき措置について
　１　趣旨
　２　国による化学物質等に係る労働者の健康障害の防止等に係る規制
　３　リスク評価結果に基づく措置に係る考え方
　４　発がん性のリスク低減のための措置
　５　発がん性以外のリスク低減のための措置
　６　短い期間のばく露によりリスクが発生する有害性のあるもの等
　７　現時点では作業は必要ないと考えられる等の場合

第３　ばく露関係情報の届出について
　１　趣旨
　２　ばく露関係情報の把握の目的及びその現状と課題
　３　届出の対象物質等
　４　事業者等の要件
　５　届出項目及びその必要性
　６　届出の仕組みについて
参考資料
　労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会開催要綱
　労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会　参集者名簿

はじめに

平成１６年５月に報告された「職場における労働者の健康確保のための化学物質管理のあり方検討会報告書」（以下「あり方検討会報告書」という。）においては、以下の趣旨が述べられている。

我が国の産業界では、５万種類を超える化学物質が使用されているが、これらの物質の中には労働者に健康障害を生ずるおそれのあるものも多く存在している。

また、近年、国際的には「化学品の分類及び表示に関する世界調和システム」（以下「ＧＨＳ」という。）の推進、ＥＵにおいては化学物質に対する厳しい規制の検討がなされているほか、我が国でもダイオキシン、石綿、シックハウス症候群等の化学物質による健康問題が社会的に大きな関心を集めるようになっている。

このような人への健康障害を生ずるおそれのある化学物質、化学物質を含有する製剤その他の物（以下「化学物質等」という。）のうち法令で規制されていないもの（以下「未規制化学物質」という。）をすべて法令で規制することは現実的ではないことから、未規制化学物質の管理は事業者自ら、当該物質の有害性等と労働者の当該物質へのばく露レベルに応じて生ずる健康障害の可能性及び程度について評価（以下「リスク評価」という。）を行い、必要な措置を講ずる自律的な管理が基本である。

しかしながら、現に発生している化学物質による職業性疾病のうち、未規制化学物質によるものが半数程度を占めていること、中小企業等では自律的な化学物質管理が十分でないこと等を考慮すると、国自らも、必要に応じてリスク評価を行い、健康障害発生のリスクが特に高い作業等については、製造等の禁止、特別規則による規制を行うなどの国によるリスク管理が必要であり、また、国によるリスク評価を可能とするためには、事業場における労働者の作業内容、作業従事労働者数、密閉系で使用する等の作業環境等のばく露関係情報を収集するとともに、提供する仕組みが必要であるとしている。

また、化学物質へのばく露後長期間を経過して発症する場合があること等を考慮すると、職業性疾病が発生していない段階においても、化学物質に対する予防的取り組みを踏まえた管理が必要であるとしている。

これらの提言を踏まえ本検討会においては、化学物質のリスク評価の考え方やその方法、リスク評価後の国が講ずべき措置、ばく露関係情報の収集等に関することについて検討を重ね、このたびその結果をとりまとめた。

第１　国が行う化学物質等による労働者の健康障害防止に係るリスク評価について

１　リスク評価の概要

（１）　リスク評価の方法の概要

リスク評価においては、化学物質等の有害性の種類及び程度の特定、ばく露レベルに応じて生ずるおそれのある健康障害の可能性及びその程度（以下「量―反応関係」という。）、労働者の当該物質へのばく露レベルについて把握（以下「ばく露評価」という。）することにより、スクリーニング的なリスクの判定を行う。その結果、リスクが高いと判定された場合には、データ等に

ついて詳細に検証し、再度リスクの判定を行う。

ア　有害性の種類及び程度の特定

事業場において、取り扱われる化学物質等の有害性に関する情報を信頼できる主要な文献等（以下「主要文献等」という。）から入手し、当該化学物質等のＧＨＳにおけるクラス及び区分に係る有害性の種類及び程度を特定する。

イ　量―反応関係の把握

ばく露レベルに応じて引き起こされる健康障害の可能性及びその程度について、主要文献等からばく露限界等の有害性データを把握する。

ウ　ばく露評価

化学物質等を製造し、又は取り扱う作業（以下「取扱い作業等」という。）に従事する労働者のばく露レベルを、作業環境における空気中の濃度の測定結果等から把握する。

エ　リスクの判定

ばく露限界等の有害性データとばく露レベルを比較することによってリスクを判定する。

オ　詳細な検証等

リスクが高いと判定された化学物質等の取扱い作業等については、ばく露限界等の有害性データ及び作業環境の空気中の濃度の測定結果等を再検証又は追加して、再度リスクの判定を行う。

（2）　考慮すべき事項

リスク評価の実施に当たっては、次の事項について考慮する必要がある。

ア　不確実性

リスク評価に用いられた情報のうち、有害性データ又はばく露データには様々な要因の不確実性があることを考慮する必要がある。

イ　科学的評価

科学的知見に基づいて実施することが重要であり、また、専門的な事項を多く有することから、実施に際しては必要に応じて学識経験者の意見を聴く必要がある。

2　有害性の種類及び程度の特定

主要文献等を利用することにより、調査対象化学物質等の有害性について把握する。有害性はＧＨＳのクラス分けに従い、急性毒性、皮膚腐食性・刺激性、眼に対する重篤な損傷性・刺激性、呼吸器感作性・皮膚感作性、発がん性、生殖毒性及び臓器毒性・全身毒性とする。

主要文献等から、日本産業衛生学会の提案している許容濃度（以下「許容濃度」という。）、米国産業衛生専門家会議（ACGIH）で定める時間加重平均濃度（以下「TLV―TWA」という。）、無毒性量（NOAEL）、最小毒性量(LOAEL)、無影響量(NOEL)、最小影響量（LOEL）、有害性に係るＧＨＳの区分等の量―反応関係に係る有害性データに関する情報を把握する。

3　量―反応関係の把握

（1）　臓器毒性・全身毒性又は生殖毒性

物質が臓器毒性・全身毒性又は生殖毒性を有することを把握し、ばく露限界等について調査を行う。

ア　許容濃度等が存在する場合

許容濃度、TLV—TWA、生物学的ばく露指標（BEI）がある場合には当該値を把握する。

イ　許容濃度等が存在しない場合

無毒性量（ＮＯＡＥＬ）、最小毒性量（ＬＯＡＥＬ）、無影響量（ＮＯＥＬ）、最小影響量（ＬＯＥＬ）、ベンチマーク用量（ＢＭＤ）等の情報について収集する。

（ア）　無毒性量等の選択と変換

主要文献等から得られた無毒性量等のうち、最も信頼性のある値を評価に用いる無毒性量等として採用する。なお、信頼性に差がなく互いに矛盾する複数の無毒性量等が得られた場合には最小値を採用する。

人又は動物実験で信頼できる吸入による無毒性量等が得られる場合には、それを採用する。吸入による無毒性量等を得ることができず、経口による無毒性量等(mg/kg/day)から吸入による無毒性量等(mg/m3)へ変換する必要が生じた場合には、次の換算式により、呼吸量 10m3/8h、体重６０kg として計算するものとする。

吸入による無毒性量等＝経口による無毒性量等　×　体重／呼吸量

（イ）　不確実係数

スクリーニング的評価であることを踏まえ、無毒性量等が動物実験から得られた場合の不確実係数は１０、実験期間・観察期間が不十分な情報から得られた場合の不確実係数は１０、無毒性量又は無影響量を得ることができず適当な最小毒性量又は最小影響量が得られた場合の不確実係数は１０とする。

動物実験から得られた場合には、ばく露状況等に応じて無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等の補正を行う。

（２）　急性毒性

急性毒性については、動物実験等のデータから得られた急性毒性に係るＧＨＳの区分、ＬＤ50又はＬＣ50の値、蒸気圧等のばく露に関係する物理化学的性状について把握する。

（３）　皮膚腐食性・刺激性又は眼に対する重篤な損傷性・刺激性

物質が当該性質を有することを把握する。

皮膚に対する不可逆的な損傷、若しくは可逆的な刺激性又は眼に対する重篤な損傷、若しくは刺激性を生じさせる有害性に係るＧＨＳの区分について調査する。

（４）　呼吸器感作性又は皮膚感作性

化学物質等を吸入の後で気道過敏症を誘発する性質、又は当該物質との皮膚接触の後でアレルギー反応を誘発する性質について把握する。

（５）　発がん性

発がん性を有することを把握し、閾値がないと考えられている場合にはがんの過剰発生率を、閾値がないと考えられている場合以外の場合には、無毒性量等を把握する。

（６）　データの検討

量－反応関係等から得られる有害性データについて、動物実験から得られたデータと人から得られたものがある場合には、原則として人のデータを優先的に用いる。

また、実験に基づくデータを使用する場合には、これらのデータが適切な手法を用いて得られたものであること等データの信頼性について十分調査する。

4　ばく露評価

（1）　ばく露評価の手順

ばく露評価に用いるばく露レベルは、当該作業環境の空気中の濃度の測定又は個人ばく露濃度の測定から次の手順で把握する。

ア　第３において検討されているばく露関係情報から把握した作業形態、換気設備の設置状況等をもとに労働者のばく露状況を把握する。

イ　ばく露関係情報から得られたデータを取扱量、用途・作業形態等に応じて分類する。

ウ　当該情報を活用して化学物質等の有害性、取扱量、用途等により、調査対象とする物質の優先順位を付ける。

エ　上記イや下記（３）のばく露データを活用して、化学物質等を取り扱うばく露レベルが高いと判断される作業について、ばく露データ等から、作業環境の測定等の対象とする作業を選定する。

オ　選定した作業について作業環境の測定等により、ばく露レベルを把握する。

（2）　調査対象物質及び取扱い作業等の優先順位付けのための分類

ア　有害性

対象となる化学物質等を有害性及び物理化学的性状に応じて分類を行う。

（ア）　GHS 等による分類

（イ）　発じん性、揮発性等の大小による分類

イ　取扱量等

国内における取扱量について、次のとおり分類を行う。また、ばく露労働者数が把握できる場合は類似の取り扱いを行う。

（ア）　１０トン/年未満

（イ）　１０トン/年以上から１０００トン/年未満

（ウ）　１０００トン/年以上

ウ　用途・作業形態等

ばく露レベルが高いと判断される化学物質等の取扱い作業等について、用途・作業形態等に応じて次の分類を行う。

（ア）　合成原料、溶剤等の用途による分類

（イ）　気体、液体等の取り扱う状態による分類

（ウ）　屋内作業又は屋外作業による分類

（エ）　作業工程における密閉系又は開放系の別による分類

（オ）　開放系で取り扱われる場合、換気設備等の設置状況による分類

（カ）　労働者が取扱い作業に従事する作業時間による分類

エ　優先順位付けのための選定

上記のア～ウから、次の条件に該当する化学物質等を優先的に選定する。

（ア）　有害性の程度の大きい物質

（イ）　取扱量、用途、作業形態等から、ばく露レベルが高いと推定される取扱い作業等に使用されている物質

（3）　作業環境の測定の対象とする作業の把握

ア　ばく露データの収集

（ア）　選定した化学物質等の取扱い作業等に関する文献、災害事例等に係るばく露関係のデータ

（イ）　作業内容や物理化学的性状が類似した化学物質等に係るばく露関係データ

（ウ）　一般環境に関して把握されている関連するデータがある場合には当該データ

イ　ばく露レベルが高いと想定される作業等の把握

選定された化学物質等を取り扱っている作業を把握する。さらに、当該作業のうち換気設備等の作業環境の状況からばく露レベルが高いと想定される作業を選定する。

ウ　ばく露を推定するモデルによる算定

選定された化学物質等の取扱い作業等について、既存のばく露を推定するモデル（以下「ばく露モデル」という。）を用いて、作業環境における空気中の濃度又はばく露濃度を算定する。

（4）　ばく露レベルの把握

ア　作業環境の測定等の実施

ばく露モデルによる空気中の濃度等の算定から、当該化学物質の取扱い作業等のうち、労働者に対するばく露レベルが高いと推定される代表的な作業を有する事業場を対象に、作業環境の空気中の濃度の測定又は個人ばく露濃度の測定を実施する。

作業環境の測定を実施する場合には、作業環境測定基準（昭和５１年労働省告示第４６号）に規定する測定方法に準じたＡ測定及びＢ測定を行う。

イ　ばく露モデルによる算定結果の活用

作業環境の空気中の濃度の測定又は個人ばく露濃度の測定により空気中の濃度等を得ることが困難な場合には、ばく露モデルにより算定した値を参考に、ばく露レベルの把握を行う。

5　リスクの判定等

（1）　判定の概要

リスクの判定は、発がん性以外の場合には、原則として、作業に従事する労働者の化学物質等へのばく露レベルと、許容濃度、無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等を定量的に比較することにより行い、許容濃度、無毒性量（ＮＯＡＥＬ)等の値を文献等から把握できない場合には、評価対象としての優先順位を繰り下げる。発がん性の場合は、閾値がないと考えられている場合と閾値がないと考えられている場合以外とに分けて判定する。

スクリーニング的なリスク評価において、リスクが高いと判定された場合には、有害性データ、作業環境の空気中の濃度の測定結果等のデータの検証、又は追加を行い学識経験者の意見を聴き詳細な検討を行う。

さらに、詳細な検討においてリスクが高いと判断される場合には、ばく露を防止するための所要の措置を講ずる。

（2）　判定の手順

リスクの判定に際しては、許容濃度、人に対する無毒性量（NOAEL）等を優先的に用いるが、当該値が存在しない場合には、動物実験等から得られた値を外挿して用いる。

無毒性量等を得ることができないクラスの有害性の場合には、量―反応関係、有害性等、ばく露労働者の数等を考慮することにより総合的にリスクの判定を行う。

ア　発がん性以外のリスクの判定方法

（ア）　許容濃度等が把握できる場合

リスクの判定は、許容濃度又はTLV—TWAの値とばく露レベルを比較することにより行う。

（イ）　無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等を把握できる場合

量ー反応関係の調査から得られた無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等とばく露レベルを比較することにより行う。

無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等が得られた場合には、次の式により求めたmargin of exposure（以下「ＭＯＥ」という。）を算定する。

ＭＯＥ＝無毒性量等／ばく露レベル

なお、ＭＯＥの算定に当たっては、作業環境の測定におけるＡ測定又はＢ測定、個人ばく露濃度の測定等から算出したばく露レベルを用いる。

ＭＯＥは人に対する無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等をばく露レベルの最大値で除した値として算出する。３の（１）のイの（イ）の不確実係数１０等で除した場合には、当該値をMOE算定に用いる無毒性量等とする。

（ウ）　許容濃度等、無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等が把握できない場合

許容濃度等や無毒性量等が把握できない場合には、物理化学的性状、有害性等を勘案して総合的に判定する。

イ　発がん性のリスクの判定方法

発がん性のリスク評価では、発がん性に関する閾値の有無を判別する手法については、国際的に統一された標準的な手法は確立されていない状況にある。

また、閾値がある前提のもとで評価を行う場合でも、評価方法の詳細については国により異なる手法が用いられている。このため、スクリーニングとして行われるリスク評価においては、情報収集を行って得られた評価手法をすべて活用することとする。

（ア）　閾値がないと考えられている場合

国際機関等において量—反応関係から求められた１μｇ/m3の物質に生涯ばく露された時の生涯過剰発がんリスクであるユニットリスクを用い、可能ならば次の式によってがんの過剰発生率を計算する。

がんの過剰発生率＝ユニットリスク(μｇ/m3)－１×ばく露レベル(μｇ/m3)

（イ）　上記（ア）以外

腫瘍発生に係る無毒性量、最小毒性量、無影響量、最小影響量又はベンチマーク用量に関する主要文献等の知見を踏まえ、発がん作用の閾値を設定し、当該値と１日の労働時間中におけるばく露レベルの最大値との比により判定する。

（３）　判定基準

リスクは次の基準に従い判定し、必要な場合には詳細な検討の対象とする。

ア　発がん性以外の場合

（ア）　許容濃度等が把握できる場合

ばく露レベルが許容濃度又はTLV—TWAより大きいか又は等しい場合には、詳細な検討を行う対象とする。

なお、ばく露レベルが許容濃度又はTLV—TWAより小さい場合には、現時点では作業は必要ないと考えられる。

（イ）　許容濃度等が把握できない場合

無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等を使用してＭＯＥを算定する場合には、次により判定するものとする。

a　MOE＜１の場合には詳細な検討を行う対象とする。

b　１＜MOE＜５の場合には、今後とも情報収集に努めるものとする。

c　ＭＯＥ＞5の場合には、現時点では作業は必要ないと考えられる。

（ウ）　許容濃度等又は無毒性量等が設定できない場合には、現時点ではリスクの判定はできないものとする。

イ　発がん性の場合

（ア）　閾値がないと考えられている場合

がんの過剰発生率を算定する場合には、当該値が概ね1×10^{-4}を目安とし、これより大きい場合には、詳細な検討を行う対象とする。

がんの過剰発生率を算定することができない場合には、有害性の区分、作業の状況、ばく露レベル、ばく露労働者の数等を勘案し、学識経験者等の意見を参考に総合的な判断を行う。

（イ）　上記（ア）以外

アの（イ）の場合と同様とする。

（4）　詳細な検討の手順

詳細な検討は次の手順によって行う。

ア　追加データ等の検証

詳細な検討の対象となった物質を取り扱う作業については、その作業態様を検証するとともに、必要な場合には追加的な作業環境の空気中の濃度の測定等を実施し、ばく露の程度についてデータを追加する。

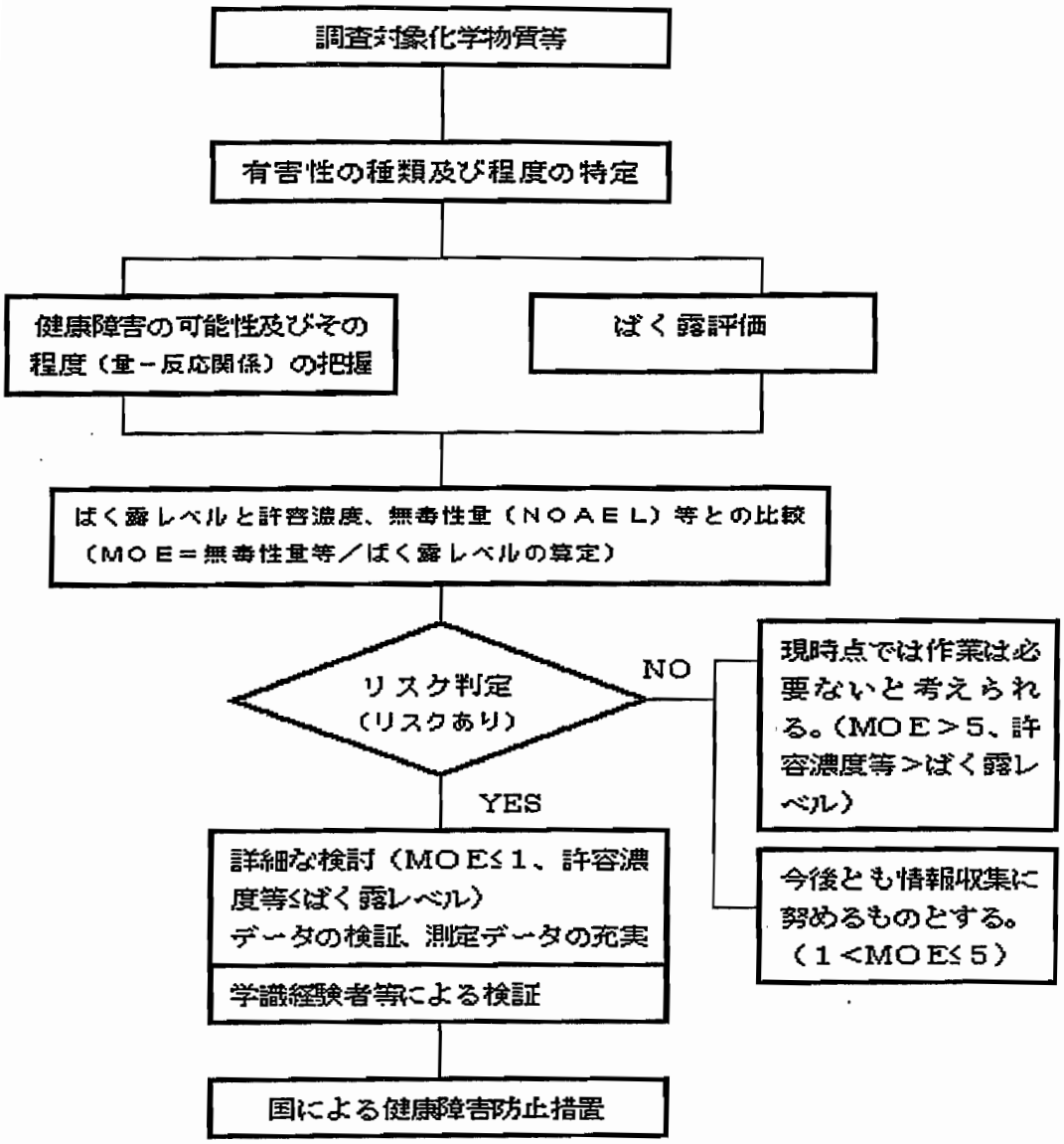
また、根拠となった量ー反応関係に係る無毒性量（ＮＯＡＥＬ）等の有害性データの検証を行うとともに、文献等の追加的な調査等を行う。

イ　リスクの再検証等

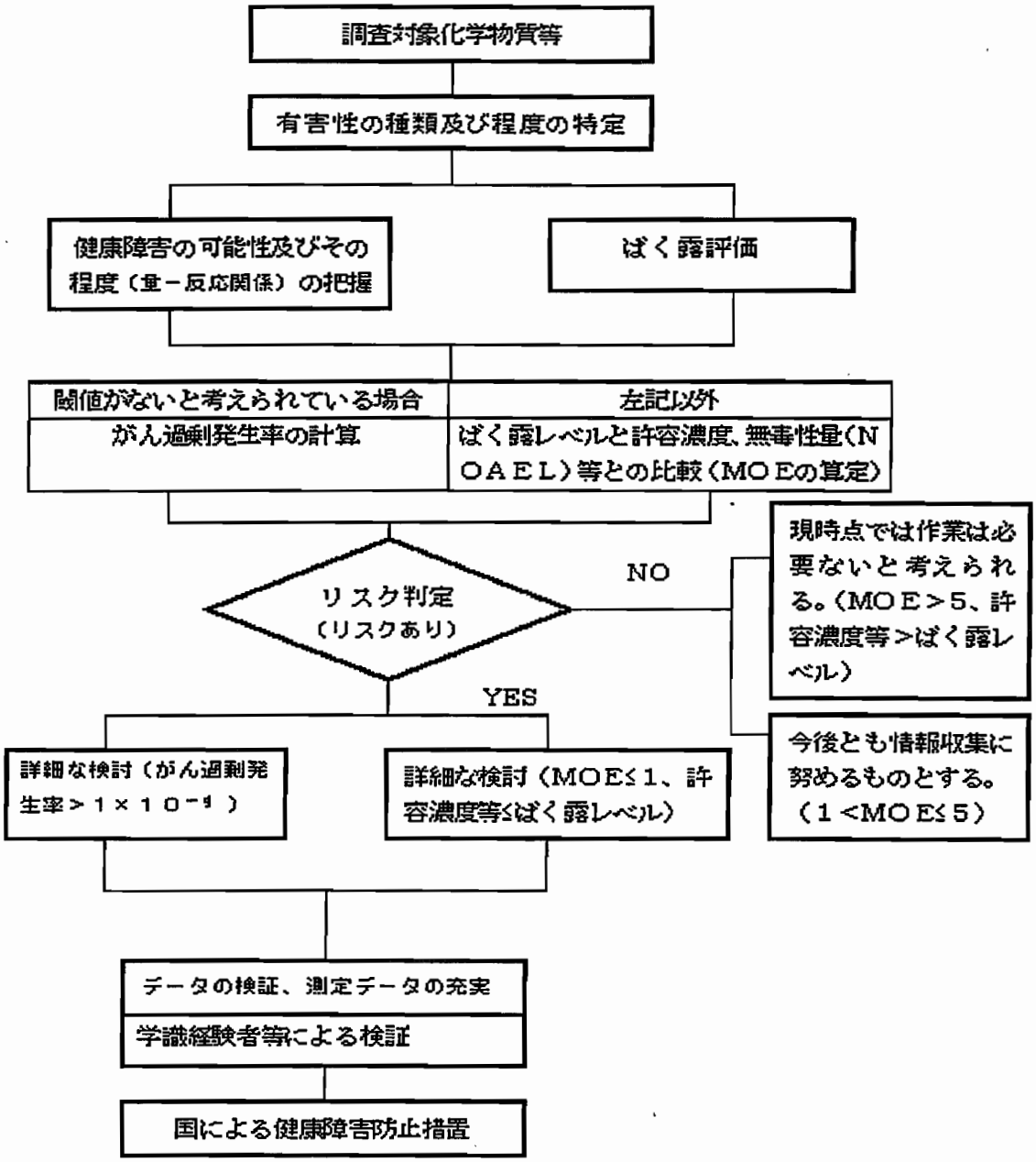
追加情報の調査の結果等を勘案して、リスク判定の再検証を行い、リスク低減の措置を講ずる必要性、国による健康障害防止措置等について学識経験者等の意見を聴くものとする。

別紙

リスク評価の進め方（発がん性以外の場合）



リスク評価の進め方（発がん性の場合）



第２　リスク評価の結果に基づき講ずべき措置について

１　趣旨

あり方検討会報告書において、国自らも、必要に応じてリスク評価を行い、健康障害発生のリスクが特に高い作業等については、製造等の禁止、特別規則による規制を行うなどの国によるリスク管理が必要であるとの提言を踏まえ、リスク評価の実施により、リスクがあると判定された作業等について、国による健康障害防止措置について検討した。

２　国による化学物質等に係る労働者の健康障害の防止等に係る規制

労働安全衛生法（以下「安衛法」という。）やその関係法令、通達において、化学物質等による労働者の健康障害の防止対策が講じられているが、その概要は次のとおりである。

（１）　製造等の禁止

安衛法第５５条では、「黄りんマッチ、ベンジジン、ベンジジンを含有する製剤その他の労働者に重度の健康障害を生ずる物」として１０の物について製造等を禁止している。

（２）　製造の許可

安衛法第５６条では、「ジクロルベンジジン、ジクロルベンジジンを含有する製剤その他の労働者に重度の健康障害を生ずるおそれのある物」として７物質について製造に当たり許可を要する物質としている。

（３）　特別規則等による規制

安衛法第２２条第１項第１号では、事業者は、「原材料、ガス、蒸気、粉じん、酸素欠乏空気、病原体等による健康障害」を防止するため必要な措置を講じなければならないこととされている。原材料、ガス、蒸気、粉じんに係る健康障害防止の具体的な措置については、特別規則として有機溶剤中毒予防規則、鉛中毒予防規則、特定化学物質等障害予防規則（以下「特化則」という。）等において定められている。

また、労働安全衛生規則（以下「安衛則」という。）第３編「衛生基準」においては、有害な作業環境、廃棄物の焼却施設に係る作業、保護具等その他について規制している。

（４）　表示等

安衛法第５７条では、「ベンゼン、ベンゼンを含有する製剤その他の労働者に健康障害を生ずるおそれのある物」として、９２物質について、譲渡等に際して名称、人体に及ぼす作用等の容器等への表示が義務付けられている。

（５）　文書の交付等

安衛法第５７条の２では、労働者に健康障害を生ずるおそれのある物として６３８物質について、譲渡等に際して化学物質等安全データシート（以下「ＭＳＤＳ」という。）の交付が義務付けられている。

（６）　化学物質の有害性の調査

安衛法第５７条の３では、新規化学物質を製造し、又は輸入しようとする事業者は、あらかじめ有害性の調査を行い、有害性の調査結果を厚生労働大臣に届け出なければならないこととされている。

（７）　事業者の行うべき調査等

安衛法第５８条では、化学物質等を事業場で新たに使用する場合、事業者はあらかじめその有害性等を調査して、その結果に基づいて必要な措置を講ずるように努めなければならないとされている。

（８）　指針の公表

安衛法第２８条第３項第２号では、厚生労働大臣は、がんその他の重度の健康障害を労働者に生ずるおそれのある物を製造し、又は取り扱う事業者が当該化学物質による労働者の健康障害を防止するための指針を公表することとされている。これに基づき、これまで四塩化炭素等１２物質について指針が公表されている。

また、強度の変異原性が認められた化学物質の取扱いにおける労働者へのばく露を低減するため、「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」が行政指導通達として出されている。

（９）　皮膚又は眼障害に係る規制

ＧＨＳにおいて、有害性のクラス分けとして、皮膚腐食性・刺激性又は眼に対する重篤な損傷

性・眼刺激性の分類がなされているが、これらの健康障害防止については、特化則及び安衛則において保護具に係る規制がなされている。

平成１５年８月１１日付け「化学物質等による眼・皮膚障害防止対策の徹底について」（以下「眼・皮膚通達」という。）においては、特化則第４４条に規定する皮膚障害防止用保護具の備付けが必要な皮膚に障害を与えるおそれのある特定化学物質等及び安衛則第５９４条に規定する皮膚障害防止用保護具の備付けが必要な皮膚に障害を与える物質、安衛則第５９３条に規定する有害物で保護眼鏡等の眼障害防止用保護具を備えなければならない物質を示している。

3　リスク評価結果に基づく措置に係る考え方

（1）　基本的考え方

化学物質管理の基本は、事業者が自ら当該化学物質の取扱い等に係る健康障害のリスクを評価し、その結果に基づきばく露防止対策を講ずることであり、また、安衛法第５８条においても事業者は労働者の健康障害を生ずるおそれのあるものについては、あらかじめ、これらの物の有害性等を調査し、その結果に基づき必要な措置を講ずることとされている。

このように、リスク評価によりリスクがあると判定された場合には、事業者は自らＭＳＤＳ等の情報に基づき、自主的に必要な健康障害防止対策を講ずる必要がある。また、国は必要に応じ、ＭＳＤＳを交付すべき対象物質を追加することが求められている。

さらに、あり方検討会報告書でも指摘されているように、有害性の程度の高い物質を労働者が取り扱う作業等のリスクが特に高い場合には、その程度に応じて規制を行うなどの国によるリスク管理を実施する必要がある。

一方、リスク管理としての措置を検討するに際しては、リスク評価は得られた範囲の限られた情報に基づくもの等であることから、リスクの判定には不確実性が含まれることを踏まえて評価していることを考慮する必要がある。

（2）　考慮すべき事項

上記基本的考え方を踏まえると、リスクがあると判断された化学物質等を取り扱う作業等については、次の事項を考慮し、行政的措置を講ずることが求められる。

ア　化学物質等の有害性の程度が高いこと。

化学物質等の許容濃度等が特に小さいものであること、又は GHS による有害性の区分が上位に位置づけされるものであること。

イ　ばく露の程度の高い作業等であること。

（ア）　発じん性、揮発性の程度等が特に高く、ばく露を受けやすい物理的・化学的性状を有するものであること。

（イ）　当該化学物質の取扱量が多いこと又は従事労働者が多いこと。また、当該化学物質が開放系で製造、又は取り扱われており、通常の使用状態において労働者が高濃度の化学物質等にばく露する可能性が高いこと。

ウ　取扱いの範囲、健康障害の発生状況等

（ア）　物質等の取扱いが広範囲にわたる等自主的な健康障害防止対策には限界があり、法令による規制等以外では健康障害を防止することが困難と考えられる状況があること

（イ）　健康障害の発生状況、労働衛生工学的対策によるリスク低減の可能性、社会的有用性

の程度又は代替品の有無

4　発がん性のリスク低減のための措置

（1）　閾値がないと考えられている場合

閾値がないと考えられている場合には、がんの過剰発生率によりリスクの判断を行うこととされているが、一般的には当該値を算定できる物質は限定されている場合が多いことから、リスクの判定ができない場合も考慮する必要がある。

このような場合においても、がんの重篤性を考慮すると、労働者の発がん性物質へのばく露を可能な限り少なくすることにより、健康障害の発生を防止することが　求められることから、次の行政的措置を講ずべきである。

ア　人に対する発がん性が知られている物質については、禁止、製造許可又は特別規則による規制の対象とすべきであること。

イ　人に対しておそらく発がん性がある物質については、禁止、製造許可、特別規則による規制又は行政指導の対象とすべきであること。

上記のア又はイの措置を講ずる場合には、３の（２）のイ及びウを考慮するものとする。

ウ　人に対する発がん性が疑われる物質については、行政指導の対象とすべきである。

（2）　上記（1）以外

上記（1）以外の場合には、ばく露レベルを閾値以下に抑制するよう管理することにより、健康障害の発生を防止することが可能であると考えられるが、がんの重篤性を勘案して（1）と同様な措置を講ずべきである。

なお、上記（1）及び（2）のように人に対して発がん性があると判断された物質等を禁止、許可、管理（特別規則による規制）の３段階に分類して法規制することは、昭和５２年に批准されたＩＬＯ職業がん条約の考え方による規制とも一致する。

（3）　人に対する発がん性が知られている物質等に係る留意事項

人に対する発がん性が知られている物質、又は人に対しておそらく発がん性がある物質については、国が行うリスク評価の結果、「現時点では作業は必要ないと考えられる」又は「今後とも情報収集に努めるものとする」とされた場合であっても、発がん性の重篤性に鑑み３の（２）のイ及びウの事項を考慮し、必要に応じて適切な措置を講ずべきである。

5　発がん性以外のリスク低減のための措置

リスクがあると判断された臓器毒性・全身毒性又は生殖毒性の有害性クラスについては３の（２）を考慮して、次の措置を講ずることが妥当である。

（1）　ばく露量が多く、重度の健康障害を生ずる物、または重度の健康障害を生ずるおそれのある物については、禁止、製造許可又は特別規則による規制の対象とすべきである。

（2）　ばく露量が多く、健康障害を生ずるおそれのある物については、特別規則による規制、安衛則第３編の衛生基準の適用又は行政指導により対応すべきである。

6　短い期間のばく露によりリスクが発生する有害性のあるもの等

有害性の区分のなかには、短い期間のばく露によりリスクが発生する有害性のあるもの又は無毒性量等とばく露レベルとの比であるＭＯＥの概念によるリスク評価になじまないものもあることから、

これらのクラスの有害性については、次の措置を講ずることが妥当である。

（1）　急性毒性

急性毒性のＧＨＳの区分に応じて有害性の程度が記載されてくることから、講ずべき措置を検討するに当たっては、急性毒性のＧＨＳにおける該当区分、発じん性、揮発性等の物理化学的性状、ばく露状況を勘案し、特別規則による規制、安衛則第３編衛生基準の適用又は行政指導により対応すべきであること。

（2）　皮膚腐食性・刺激性、眼に対する損傷性・眼刺激性又は感作性

当該クラスの有害性に係る措置については、眼・皮膚通達に該当するものである場合には、発じん性、揮発性等の物理化学的性状、ばく露状況を勘案し、同通達に基づく措置又は行政指導により対応すべきである。

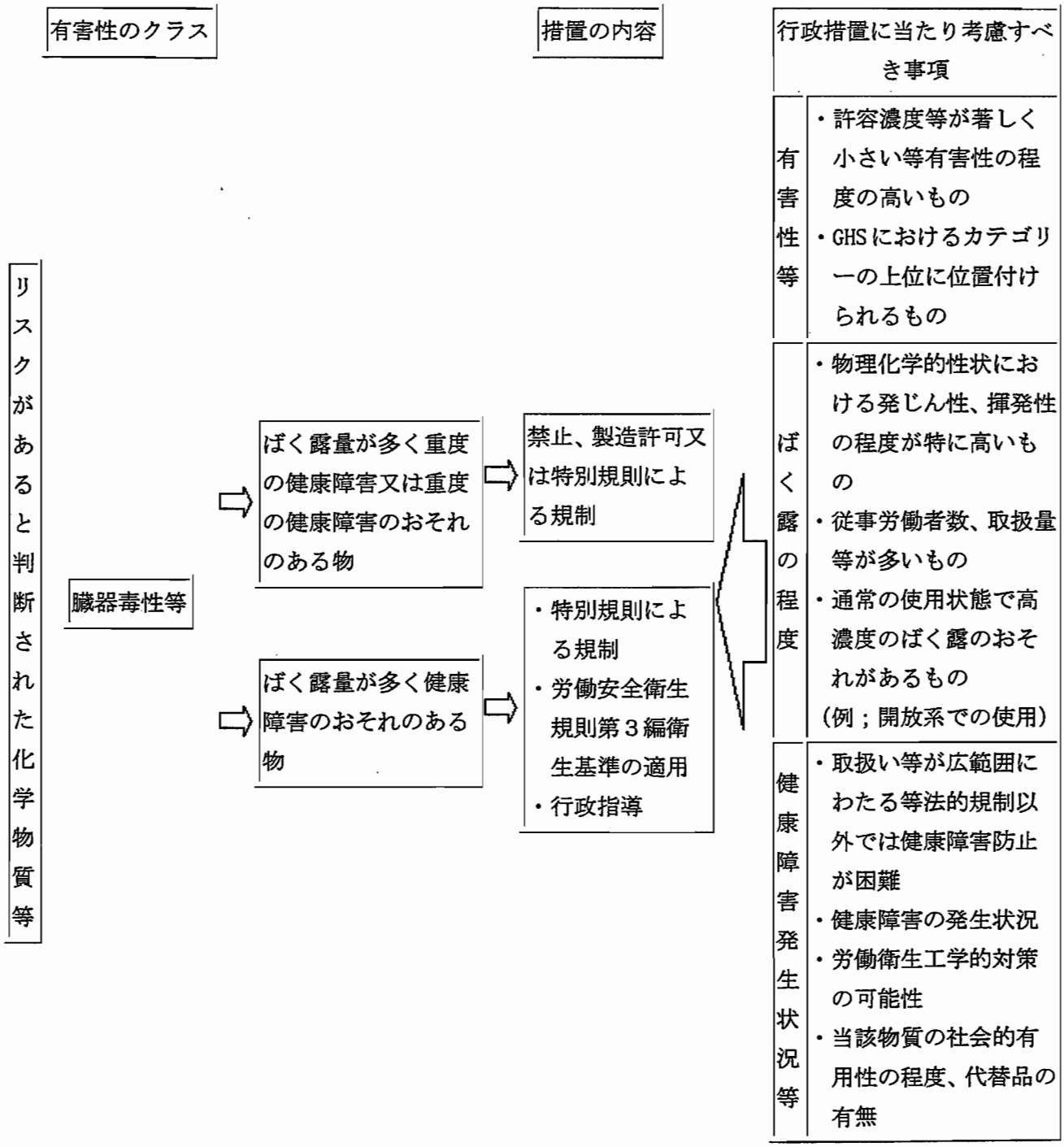
（3）　変異原性について

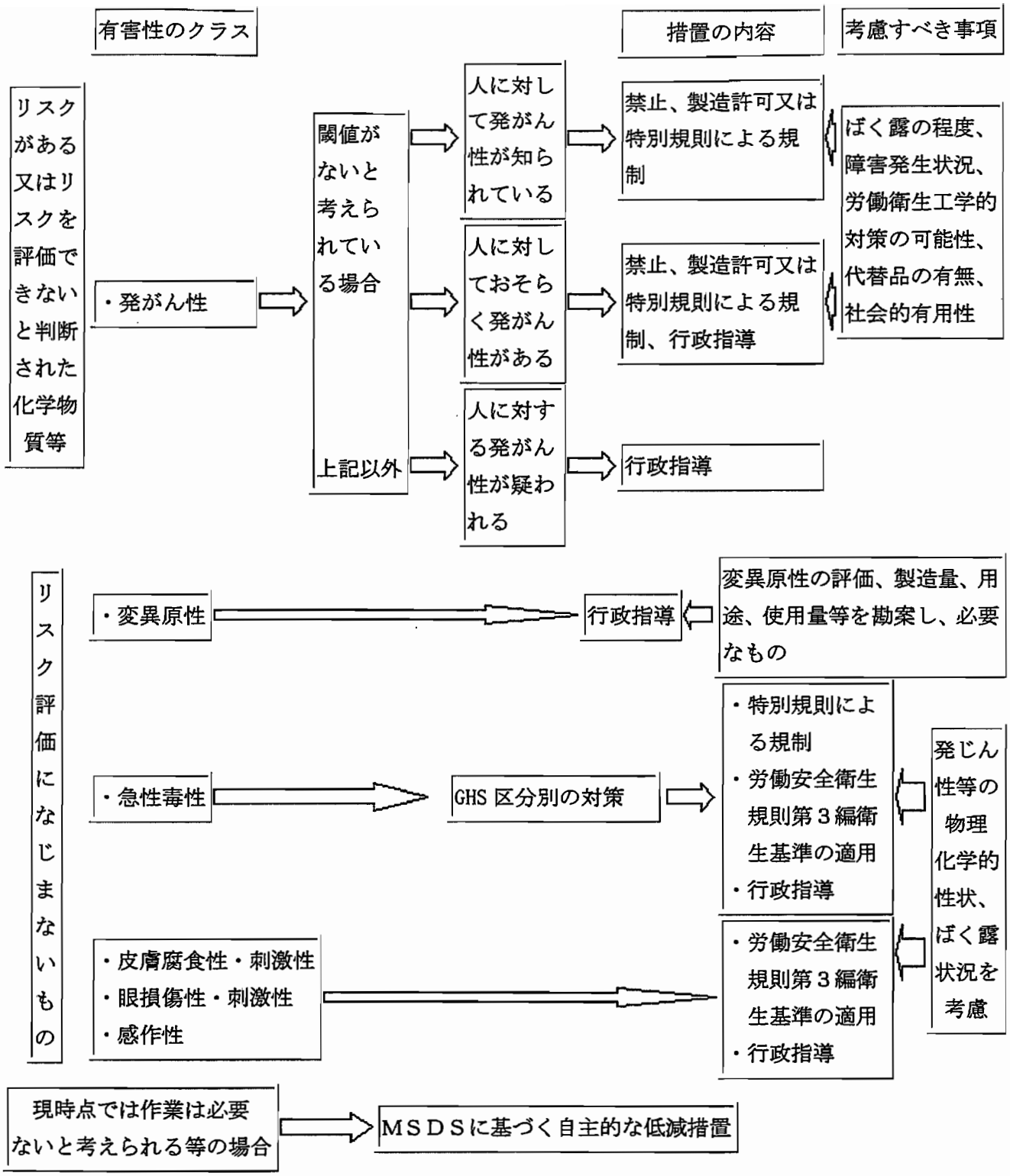
変異原性が強いと判断された物質については、変異原性の評価、国内における当該物質の製造量、使用量、用途等を勘案し、行政指導の対象とすべきである。

7　現時点では作業は必要ないと考えられる等の場合

国が行うリスク評価において、「現時点では作業は必要ないと考えられる」又は「今後とも情報収集に努めるものとする」と判断された場合でも、リスク評価の対象となった作業等では有害物の取扱い作業等が行われていること、また、リスク評価は得られた範囲の限られた情報に基づくもの等であることから、不確実性が含まれることを踏まえると、事業者は健康障害を防止するためにＭＳＤＳ等に基づき自主的に化学物質管理を行うことが求められる。

リスク評価の結果に基づき講ずべき措置の進め方




有害性のクラス
措置の内容
考慮すべき事項
リスクがある又はリスクを評価できないと判断された化学物質等
・発がん性
閾値がないと考えられている場合
上記以外
人に対して発がん性が知られている
人に対しておそらく発がん性がある
人に対する発がん性が疑われる
禁止、製造許可又は特別規則による規制
禁止、製造許可又は特別規則による規制、行政指導
行政指導
ばく露の程度、障害発生状況、労働衛生工学的対策の可能性、代替品の有無、社会的有用性
リスク評価になじまないもの
・変異原性
行政指導
変異原性の評価、製造量、用途、使用量等を勘案し、必要なもの
・急性毒性
GHS 区分別の対策
・特別規則による規制
・労働安全衛生規則第３編衛生基準の適用
・行政指導
・皮膚腐食性・刺激性
・眼損傷性・刺激性
・感作性
・労働安全衛生規則第３編衛生基準の適用
・行政指導
発じん性等の物理化学的性状、ばく露状況を考慮
現時点では作業は必要ないと考えられる等の場合
ＭＳＤＳに基づく自主的な低減措置

第３　ばく露関係情報の届出について

１　趣旨

あり方検討会報告書においては、国によるリスク評価を可能とするためには、事業場におけるばく露関係情報の把握が必要とされ、このためには、事業場における労働者の作業内容、作業従事労働者数、密閉系で使用する等の作業環境等のばく露関係情報を収集、提供する仕組みが必要であるとしている。

また、平成１６年１２月２７日、労働政策審議会から厚生労働大臣に対して「今後の労働安全衛生対策について」建議が行われた。このなかで、「国はリスク評価のための情報収集を目的に、事業場における労働者の作業内容、従事労働者数、密閉系での使用等のばく露関係情報を収集する仕組みを整えること。」とされている。

このため、ばく露関係情報の届出の義務を課する際の事業者の要件、届け出るべき項目等について検討した。

２　ばく露関係情報の把握の目的及びその現状と課題

（１）　目的

ばく露関係情報を収集する主要な目的は、事業場から提出された作業内容、作業環境の状況等のばく露関係情報から判断して、労働者の化学物質へのばく露の程度やその広がりを推定し、健康障害の発生のおそれのある作業等を事前に把握し、必要に応じて関係事業場の指導、支援等を行うこと、次に、これらの作業等のうち有害性やばく露レベルが高く健康障害のおそれがあると想定されるものについて、ばく露関係情報を分析のうえ、ばく露評価による定量的なリスクの判定を行い、必要な場合には国として健康障害防止措置を講ずることである。

（２）　現状及び課題

事業場で製造し、又は使用されている未規制化学物質に係るばく露関係情報については、法令に特段の規定がないことから、調査等を行わない限りこれを把握することは困難である。

一方、アンケート調査、ヒアリング等により対象事業場を把握し、ばく露関係情報を得る方法のうち、アンケート調査等は対象事業場が把握できる場合に実施が可能であり、未規制物質の使用状況が未知の場合は調査そのものの実施が困難である。

また、仮に対象事業場を把握できたとしても、協力の得られる事業場のみの回答となるおそれがあり、健康障害のおそれのある作業等の状況を十分に把握することができなくなる。

一方、国によるリスク評価では統計的な代表性を担保するために無作為に抽出されたデータに基づいて実施することが重要であるが、これらの無作為性を損なわないためには、測定データを任意に抽出することができる仕組みを整える必要がある。

３　届出の対象物質等

（１）　届出の対象物質

安衛法第５７条の２の通知対象物は、労働者に健康障害を生ずるおそれのあるものとして譲渡等に際して有害性等の情報の提供が義務付けられている物質であること、事業者はＭＳＤＳにより有害性や取扱い物質の成分を知ることができ、従って、届出の対象物質に該当するか否かを判断することができること等を勘案すると、通知対象物を届出の対象とする必要がある。ただし、特化則等の特別規則において規制している一定の物質を除く。

（２）　混合物の取扱い

譲渡等を行う物質が、通知対象物を重量の１％を超えて含む場合には、ＭＳＤＳ交付の対象となる。一方、ＧＨＳでは、発がん性物質等以外のものについては１％以上含有するもの、区分１の発がん性物質等については０．１％以上含有するものを対象としている。したがって、届出を義務付ける対象物質についても、ＭＳＤＳの交付の基準がＧＨＳに沿って改正された場合には、同様な含有率の物を対象とすることが適当である。

４　事業者等の要件

（１）　事業者

届出の対象となる物質を取り扱うすべての事業者に対して、届出の義務を課すことが望ましいが、国が行うリスク評価は、ばく露レベルが高くリスクが高いと想定される作業等を対象としている。このため、届出の義務を課す事業者としては、ばく露レベルが高いと想定される作業等で、届出対象物質を一定量以上取り扱っている者に限定することは合理的と考えられる。

（２）　事業場

安衛法では、事業場における安全衛生管理は、事業場単位で実施することとされ、また、同法に基づく各種の報告は原則として事業場単位となっていることから、事業者は、ばく露関係情報の届出を事業場別に行うことが合理的である。

ア　規模

（ア）　労働者数が一定規模以上の安全衛生管理体制の整っている事業場を調査対象とすることにより、確実な情報を把握することができる。しかしながら、総務省「平成１３年事業所・企業統計調査」によると、１０人未満の事業場は８割以上を占めることから、対象事業場を安全衛生推進者等の選任義務のある労働者１０人以上の規模の事業場に限定した場合には、小零細規模の事業場が相当数が対象から除外される可能性がある。

一方、労働者数を限定せず、届出対象の事業場を取扱量のみで限定する場合には、小零細規模の事業場が対象になる可能性があり、当該事業者の負担が多くなる可能性も考えられる。しかしながら、届出の対象となる化学物質は、有害性の高いものを対象としていることから、これらの有害物を一定量以上取り扱っており、ばく露防止対策が十分でない場合には、労働者への健康障害の可能性が考えられる。このため、規模にかかわらず事業者の健康障害防止対策に対する自主的な取り組みを促進すること等のためにも届出を義務付けることは必要と考えられる。

（イ）　「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（以下「ＰＲＴＲ法」という。）では、「小規模の事業者については、ＰＲＴＲの継続的な実施に必要な事務体制の整備が困難であること、事業者における化学物質の取扱量が一般的に少ないこと等の事情から、ＰＲＴＲ法に基づく排出量等の把握及び届出義務を課すことが事業者に人的・経済的に過重な負担となったり、円滑な義務履行が困難」（今後の化学物質による環境リスク対策の在り方について（第二次答申））として、従業員数２１人以上としている。

（ウ）　当届出制度は事業場の作業の現状を届け出るのみであり、ＰＲＴＲ法と異なり、人的・経済的に過度な負担となるおそれは少ないと考えられること、また、上記（ア）の理由をも併せると、対象事業場の規模は考慮しないことが適当と考えられる。

イ　業種等

化学物質は種々の業種において取り扱われ、また、化学物質による健康障害は業種にかかわらず発生しているので、国によるリスク評価はばく露のおそれのある作業について業種にかかわらず実施することが望ましい。

通知対象物は有害業務のある製造業等の業種において多く使用されている場合が多いこと、国が行うばく露評価は取扱量等が多い等のばく露レベルが高いと想定される作業について実施されるものであることを勘案すると、届出義務の対象となる主要な業種としては、化学物質の使用実態を踏まえて労働衛生上有害な業務がある第一種衛生管理者を選任しなければならない業種等一定の業種が主要な対象になるものと考えられる。

ウ　取扱量

対象事業場は、下記の（ア）の結果からみて、（イ）の要件に該当する事業場とすることが適当である。

（ア）　ＰＲＴＲ調査結果

平成１２年と平成１３年に経済産業省及び環境省において実施された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律におけるＰＲＴＲ対象物質の取扱い等に関する調査について」（以下「ＰＲＴＲ調査」という。）の調査結果から次のことがわかる。

ａ　ＰＲＴＲ対象物質を１年間に１トン以上取り扱っている事業所が、取扱い総量のほとんどすべてを占めていること。

ｂ　１トン以上取り扱っている事業所は、調査対象事業所の約６割を占めること。

ｃ　調査結果から、０．５トン以上の取扱い事業所まで拡大して推計すると、ＰＲＴＲ対象物質を０．５トン以上取り扱う事業所は、全体の約８割程度を占めるようになること。

ｄ　調査結果から、ＰＲＴＲ対象物質を取り扱う事業所の数は、その取扱量が少なくなるほど少なくなると推定することができること。

（イ）　取扱量の要件

以上のことから、届出の義務付けの対象とする事業場としては、通知対象物を取り扱っている事業場の大半を把握できるようにすること、一定量以上の取扱量のある事業場が含まれるようにすること等の条件を満たすためには、次のとおりとすることが適当である。

ａ　対象となる物質又は当該対象となる物質を重量の１％を超えて含有する製剤その他の物を取り扱っている事業場であること。

ｂ　個々の通知対象物の１年間の取扱量が０．５トン以上であること。なお、多種類の混合物を取り扱っている場合には、それぞれの混合物中の個々の通知対象物の含有量を、個々に合計したものが０．５トン以上であること。

５　届出項目及びその必要性

届出を行う項目は、事業場の名称、所在地等の基本的な情報の他、ばく露レベルを把握するために次の項目が必要である。

（１）　取り扱う化学物質等の名称

取り扱う化学物質等の名称は、報告の対象物質名及び当該対象物を重量の１％を超えて含有する製剤その他の物の名称とする。

（2）　用途

ばく露の状況を推定するための情報として、原材料として使用されるのか、溶剤として使用されるのか等の基本的な情報として使用目的を知る必要がある。

（3）　化学物質の性状

取り扱う物質が、揮発性や発じん性が高い場合には、作業場の空気中の濃度が高くなる可能性が高いことから、どのような性状で取り扱われているか、ばく露評価を実施する際の情報として必要なものである。

（4）　取扱量及び対象労働者

取扱量が多い開放系等の作業においては、一般的に空気中の濃度も高く、したがってばく露レベルが高くなることが予想されることから取扱量は必要な情報である。

また、ばく露労働者の範囲を把握することにより、その広がりを把握することが可能となる。なお、取扱量については、製造者にあっては製造量を、使用者にあっては消費量等とすることが適切である。一定の要件のもとでは消費量は、購入量で代替することは可能である。

届出の対象となる労働者は、対象物質の取扱い作業から発散する有害物にばく露すると考えられる範囲内の場所において行われる作業に従事している労働者及び当該場所に近接している場所においてばく露を受けるおそれのある労働者とすることが適当と考えられる。

（5）　換気設備等の設置状況等

労働者のばく露の程度は、密閉系又は開放系のいずれの工程で化学物質が取り扱われている作業に従事しているかに大きく影響される。また、開放系の工程等で取り扱われている場合には、使用している換気設備の設置状況がばく露レベルに影響するので必要な情報である。

（6）　対象作業

届出の対象となる作業は、ばく露を受けるおそれのある作業とする。したがって、密閉系の工程における作業等のばく露をうけるおそれのない作業は除かれる。

（7）　取扱い時の温度等

高温の物質を取り扱っている場合には、ばく露の可能性が高くなることから、物質の取扱い時の温度を知る必要がある。

（8）　作業時間

有害物にばく露すると考えられる範囲内の場所等において作業等に従事している時間が、ばく露を受ける時間と想定されることから、作業時間はばく露時間を知るために必要な情報である。

（9）　その他

提出事項の記載の方法等については、事業者に対する負担と当該義務を課すことによる効果に留意する必要がある。このため、届出様式については作業を類型化、分類し、これを選択できるような方式等について配慮するものとする。

6　届出の仕組みについて

届出の仕組みの例として、別紙の方法を示す。

別紙

ばく露関係情報の届出の仕組み（例）

1　届出の対象物質

（1）　届出の対象となる物質は、労働安全衛生法第５７条の２第１項において、労働者に健康障害を生ずるおそれのある物として、政令で定めている物（通知対象物）のうち、厚生労働大臣が指定するもの。ただし、特化則等の特別規則において規制している一定の物を除く。

（2）　通知対象物又は通知対象物を重量の１％を超えて含有するもの。

2　届出対象物質名の公表

（1）　届出対象物質名の公表

国は、届出の対象となる化学物質の名称及び時期を定期的に公表することとする。

（2）　届出の期間等

届出の対象となる物質名が公表された後、一定期間内に所定の様式に必要事項を記載し、所轄労働基準監督署に届け出るものとする。ただし、同一物質に関して定期的に届け出る必要はない。

3　対象事業者の範囲

（1）　事業者　届出対象物質にばく露するおそれのある作業を行っている事業者

第一種衛生管理者を選任すべき業種等一定の業種が主要な対象

（2）　規模　すべての規模の事業場

（3）　範囲　届出の対象となる化学物質を、前年度の１年間に０．５トン以上製造又は消費等した事業場

4　届出項目

（1）　事業場の名称等

事業場の名称、事業の種類、所在地、労働者数

（2）　ばく露関係情報

- 化学物質の名称
- 化学物質を含有する製剤等の名称
- 含有率
- 製造量又は消費量等
- 用途
- ばく露を受ける作業の内容
- ばく露を受ける労働者数
- 取り扱う化学物質の性状
- 取扱い時の化学物質の温度
- 換気設備の設置状況
- 保護具の使用状況
- 作業時間

5　ばく露関係情報の取扱い

（1）　国によるリスク評価、ばく露評価での活用、またリスク評価後、リスクありと判定された場合の講ずべき措置の検討資料として活用

（2）　必要に応じて、指導、支援、関連情報の提供

6　事業場における届出の手順例

・　対象となる化学物質を製造し、又は使用している事業場が、取扱量を把握するためには、次の方法が考えられる。

（1）　化学物質を含有している製剤等について台帳等から確認する。

（2）　MSDS を用いて届出の対象となる化学物質が含まれていること及びその含有率が１％を超えていることを確認する。

（3）　前年度の１年間の化学物質の取扱量を、台帳等から把握する。

（4）　取扱量と MSDS から、前年度の調査対象化学物質の合計量が０．５トン以上の場合には、所定の様式により国に届け出る。

ばく露関係情報の届出の仕組み（例）

国

対象物質：労働安全衛生法施行令別表第９に掲げる物質等（通知対象物）
ただし、特化則等特別規則で規制している一定の物質を除く。

届出の対象となる事業場

⇩

届出物質名の公表
定期的に届出の対象となる 物質名の公表

公表 ⇨

対象物質の中から選択された届出物質

製造又は使用 ⇨

前年度１年間に、個々の届出物質を 0.5 トン以上、製造又は消費等した一定の業種に属する事業場が主要な対象

No ⇨ 届出不要

⇩ Yes

届出項目：ばく露関係情報
１化学物質の名称
２化学物質を含有する製剤等の名称
３含有率
４製造量又は消費量等
５用途
６ばく露を受ける作業の内容
７ばく露を受ける労働者数
８取り扱う化学物質の性状
９取扱い時の化学物質の温度
10換気設備の設置状況
11保護具の使用状況
12作業時間

⇦

公表後一定期間内に届出

届出 ⇦

届出先
各労働基準監督署

情報の取扱い
・ばく露状況の把握、リスク評価に活用
・講ずべき措置において考慮
・指導、支援、関連情報の提供