

別添 2

アセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、
及び 1,3-ブタジエン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

目 次

1 検討経緯	27
2 健康リスク評価手法について	28
3 環境中の有害大気汚染物質による指針値の概要について	28
3-1 アセトアルデヒド	29
3-2 クロロホルム	32
3-3 1,2-ジクロロエタン	35
3-4 1,3-ブタジエン	38
別添2-1 アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について	41
別添2-2 クロロホルムに係る健康リスク評価について	77
別添2-3 1,2-ジクロロエタンに係る健康リスク評価について	139
別添2-4 1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価について	187

アセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価について

1. 検討経緯

今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した第6次答申（平成12年12月）において、環境基準が設定されている物質以外の優先取組物質について、定量的な評価結果に基づいて環境目標値を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要があるとされている。

これまで、環境省において、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められてきて、第7次答申（平成15年7月）において、アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びニッケル化合物に係る健康リスク評価が示され、これに基づき各物質毎の指針値の設定がなされたところである。

このほかの優先取組物質のうち環境基準が設定されていない11物質（注1）についても、環境目標値の設定が急務となっている。このため、環境省において、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実が図られてきたところである。

（注1）アセトアルデヒド、クロロホルム、酸化エチレン、1,2-ジクロロエタン、ヒ素及びその化合物、1,3-ブタジエン、ベリリウム及びその化合物、ベンゾ[a]ピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物、六価クロム化合物

具体的には、有害大気汚染物質の環境目標値設定に向け、準備段階（知見の収集・整理）では、ヒトに関する研究（疫学的研究等）、動物を用いた実験的研究、その他のメカニズムに関する研究、曝露に関する調査研究について科学的知見の収集・整理を行い、得られた知見を基に、適切な用量反応アセスメント手法の検討も行う等の健康リスク評価作業を行ってきた。

これらの知見の収集・整理を踏まえ、今回の検討においては、既に上記作業が終了したアセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンの4物質を対象とすることとした。

本専門委員会では、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの評価に関する専門の事項を調査するに当たり、これまで整理されてきた知見及びこれらの物質に関する専門家の議論の成果を最大限活用することとした。

すなわち、これらの4物質については、平成14年度から平成16年度にかけて環境省委託調査により取りまとめられた報告（注2）のほか、平成17年には、健康リスク総合専門委員会の委員で構成されるWGにおいて、新たな科学的知見の有無の確認や得られた科学的知見を基に健康リスク評価に関する議論が行われてきたことから、本専門委員会においては、それらの成果を活用し、健康リスク評価に係る検討を行った。

（注2）物質ごとの報告について次のとおり公表している。

アセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン：健康影響評価検討会有機塩素系化合物・炭化水素類評価作業小委員会報告 大気環境学会誌第39巻特別号(2004)

1,3-ブタジエン：健康影響評価検討会有機塩素系化合物・炭化水素類評価作業小委員会報告 大気環

2. 健康リスク評価手法について

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方を示した第7次答申(平成15年7月)において、環境目標値の設定に当たって、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値(以下単に「指針値」という。)の算定に必要となる有害性評価に係る定量的データの取扱いや指針値の設定手順等が示されているところである。

この中で、今後、有害大気汚染物質対策を進めていく上では、以下の基本的考え方に立脚すべきとしている。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努める。
- ② 科学的知見についてさらなる充実を要する状況にある物質についても、最新時点で得られている一定の条件を充足するデータを基に、一定の評価を与える手法を導入する。

この基本的考え方を基に、定量的データの科学的信頼性について以下のⅠ、Ⅱに該当するデータが得られる物質については、環境目標値の一つとして指針値を設定することとした。なお、指針値の算出については、「指針値算出の具体的手順(平成18年11月8日改訂)」に従って設定する。

【科学的信頼性の分類】

- Ⅰ 環境基準の設定に必要な科学的信頼性が高い疫学研究または動物実験データに基づいて算出された数値
- Ⅱ 科学的信頼性がⅠに至らないものの、相当の確度を有する疫学研究又は動物実験から得られたデータに基づいて算出された数値であって、以下のいずれかの点において、さらなる科学的知見の充実を要するもの
 - a : 疫学研究による場合
曝露に関する情報及び交絡因子の調整等
 - b : 動物実験の場合
観察された有害影響の発現メカニズムの解明及びヒトへの外挿手法
- Ⅲ 動物実験のうちⅡbの水準に達しない動物実験から得られたデータに基づいて、ヒトへの外挿により算出された数値(Ⅱbの水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の発現メカニズムのヒトとの共通性、ヒトへの外挿方法がある)

3. 環境中の有害大気汚染物質による指針値の概要について

今回のアセトアルデヒド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンの4物質に関する環境目標値の設定に関する検討については、WGにおいて個別物質の健康リスク評価に係る検討を行った。その結果を踏まえて、専門委員会において、2に示すとおり定量的データの科学的信頼性の分類を行うとともに、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンの3物質の適切な指針値の設定を行い、アセトアルデヒドについては引き続き検討を行うこととした。

3. 1 アセトアルデヒド

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階のアセトアルデヒドの健康影響に関する知見から、現時点におけるアセトアルデヒドのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

ヒトの疫学研究については、1990年代半ば以降の飲酒者の症例対照研究の結果から、*ALDH2* 変異型アリール保有者ではアセトアルデヒドの血中濃度や唾液中濃度が高く維持されること等によって、アセトアルデヒドが上部消化管の発がんに関与することが示唆されている。

その一方、動物実験による研究については、Woutersenら(1986)やFeronら(1982)によると、実験動物を用いた吸入曝露実験では、ラット及びマウスにおいて鼻腔や咽頭で有意ながんの発生が見られ、これらの部位では、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められている。

また、発がんのメカニズムについて、アセトアルデヒドの主たる代謝酵素はヒト、動物ともに *ALDH* であり、その代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はなかった。

以上の報告等から、アセトアルデヒドは、ヒトへの発がん性が示唆された。

② 閾値の有無について

アセトアルデヒドは、原核細胞による *in vitro* 試験で、報告数が少なく結果も一貫していないが、ヒトや動物の真核細胞による *in vivo* 及び *in vitro* の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆されている。

しかし、動物実験で観察された発がんについては、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められ、閾値のある発がんメカニズムと推定されている。また、ヒトの *ALDH2* 変異型アリール保有者で観察された上部消化管における発がんリスクの上昇についてのメカニズムに関する情報は十分ではない。

このため、閾値の有無について、明確に示すことは困難であると判断した。

③ 発がん性に係る定量評価について

ヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す知見が乏しい。

実験動物を用いた吸入曝露実験では、量-反応関係を示す知見が存在するものの、得られている知見はいずれも、極めて高濃度の曝露を行った場合に、閾値のある発がんメカニズムが推定されるものであることを考慮すると、当該知見を発がん性に係る

リスク評価に用いることは適当ではない。

(2) 発がん性以外の有害性について

① 発がん性以外の有害性に係る定性評価について

急性毒性については、アセトアルデヒドの高濃度曝露により上気道への軽度の刺激が見られた報告や、血中アセトアルデヒド濃度が高値となったときに、心拍数、心拍出量、血流速度が増加したとの報告がなされている。

亜慢性毒性及び慢性毒性については、ラットを用いた動物実験から、4～11週間の経口投与におけるNOELは120mg/kg日程度、4～13週間の吸入曝露におけるNOELは150ppm (270mg/m³) 程度と考えられる。EHC (1999) によると、吸入曝露実験では、鼻腔嗅上皮の局所性過形成、非定型細胞の集積と増殖が観察され、LOELは750ppmであったと報告されている。

生殖発生毒性については、実験動物を用いた腹腔内投与や全胚培養実験では、発生毒性、催奇形性、胚発生への悪影響が見られ、細胞毒性の結果であることが示唆されているが、これらの曝露経路はヒトでは非現実的であると判断された。

② 発がん性以外の有害性に係る定量評価について

厚生労働省(2002)は、アセトアルデヒドの刺激性のNOEL 270mg/m³ (Appelman ら1986) を基に、不確実性係数及び曝露期間を考慮して、室内濃度に関する指針値を48 μg/m³とした。

その一方、WHO (2000) は、Guidelines for Air Quality において耐容濃度は50 μg/m³としていたが、2003年11月にWHOの人間環境保全部が部長名で、当該物質の耐容濃度はIPCSの作成した環境保健クライテリアを根拠に設定したものであり、アセトアルデヒドの刺激性のNOEL 275mg/m³ (Appelman ら1986) を基に、不確実係数を考慮した300 μg/m³が正しいとする書簡を示している。

USEPA (1991) は、Appelman ら(1986)の実験から嗅上皮の変性に対するNOEL 150ppmから曝露期間を調整したNOEL (HEC) 8.7mg/m³に、不確実性係数を考慮して、吸入RFCを9 μg/m³としている。

EHC(1999)は、Appelman ら(1986)の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量-反応関係から、ベンチマークドース法にてBMCL₀₅を算出し、曝露期間及び不確実係数を考慮して、許容濃度を390 μg/m³としている。

(3) 定量的データの科学的信頼性について

アセトアルデヒドに係る発がん性以外の有害性については、(2)に記載したとおり、実験動物を用いた吸入曝露実験では、量-反応関係を示す知見が存在している。その中でも、量-反応関係を評価する上での十分なデータが存在し、かつ低濃度曝露実験であるAppelman(1986)の雄ラットの鼻腔上皮の過形成や化生の発生に関する定量的データが、相当の確度を有する数値と判断できる。

しかしながら、鼻腔上皮の過形成や化生、発がんに係る発現メカニズムやヒトへの外挿についてさらなる科学的知見の充実を要するため、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中央環境審議会：第7次答申）」における定量的データの科学的信頼性Ⅱに該当すると判断して、指針値を提案することとした。

（４） 指針値の提案について

指針値の算出については、「指針値算出の具体的手順（改訂）」に従い、発がん性に係るリスク評価、発がん性以外の有害性に係るリスク評価について検討したうえで、実施することとしている。

① 発がん性に係るリスク評価について

アセトアルデヒドに係る発がん性については、（１）に記載したとおり、ヒトへの発がん性が示唆されるものの、現在得られている知見からは、用量－反応アセスメントを行うことが困難であるため、発がん性に係るリスク評価を行うことはできないと判断した。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

アセトアルデヒドに係る発がん性以外の有害性については、（３）に記載したとおり、科学的信頼性について相当の確度を有する Appelman ら（1986）によるリスク評価を行うことが適当であり、ラットの鼻腔上皮の過形成や化生の発生が見られなかった150ppm(270mg/m³)をNOAELとし、種差、個体差（代謝酵素活性の違いも含む。）、実験期間及び発がんのおそれを考慮した不確実係数に加え、断続曝露から連続曝露への補正も加味した総合的な係数(5600)を用いた結果、有害性に係る評価値は、48 μg/m³と算出された。

しかしながら、Appelman ら（1986）の知見を同じく活用したとする WHO の人間環境保全部は部長名で、Guidelines for Air Quality において、耐容濃度を 50 μg/m³とされていたものの、2003 年 11 月に 50 μg/m³は間違いであり、300 μg/m³が正しいとする書簡を示している。

③ 指針値の提案について

アセトアルデヒドの指針値について、発がん性以外の有害性に関し Appelman ら（1986）の知見を基に、NOAEL に不確実係数及び断続曝露から連続曝露への補正も加味した算定方法によって、48 μg/m³以下と算出された。

その一方、Appelman ら（1986）の知見を同じく活用したとする WHO の人間環境保全部は部長名で、Guidelines for Air Quality における耐容濃度について、NOAEL275mg/m³に不確実係数を加味して 300 μg/m³が正しいとする書簡を示している。

従って、この WHO の書簡に示された内容の趣旨を早急に確認したうえで改めて指針値の算定方法の検証を行い、アセトアルデヒドの指針値の提案を行うことが適当である。

3. 2 クロロホルム

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階でのクロロホルムの健康影響に関する知見から、現時点におけるクロロホルムのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

ヒトの疫学研究について、WHO (2004) やUSEPA (2001) によると、クロロホルムを含む塩素処理水の長期間摂取と膀胱がんの増加に関し、クロロホルム以外の副産物を考慮する必要があるため、クロロホルムのみが発がん性についての解明は不可能であるとしている。

その一方、動物実験による研究については、マウスに対する経口投与実験 (NCI (米国国立がん研究所) 1976 ; Roeら 1979) 及び吸入曝露実験 (Naganoら 1998、のちにYamamotoら (2002) として発表) において、尿細管腫瘍あるいは肝細胞腫瘍の発生が有意に増加したとする知見があり、また、ラットに対する経口投与実験 (NCI 1976 ; Jorgensonら 1985) においても、尿細管腫瘍の発生が有意に増加したとする知見があることなど、発がん性を示す十分な証拠があると考えられる。

また、発がんのメカニズムについては、WHO (2004) やUSEPA (2001) によると、代謝産物が肝臓及び腎臓において細胞毒性を発現し、その修復過程において細胞増殖を介するメカニズムが強く示唆されているとともに、マウス及びラットとヒトとの間に、代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はなかった。以上の報告等から、クロロホルムは、ヒトに対する発がん性に関する情報が必ずしも十分ではないものの、ヒトへの発がん性の可能性があると判断した。

② 閾値の有無について

USEPA (2001) によると、クロロホルムは、多くの変異原性試験で陰性であり、陽性の結果となった試験の多くに疑問が存在し、クロロホルムには強い遺伝子障害性はなく、クロロホルムやその代謝物はDNAと容易に結合しないとされている。

このように、クロロホルムは、直接の遺伝子障害性はないか、あっても弱いものであり、発がん性に係る閾値が存在するものと判断した。

③ 発がん性に係る定量評価について

ヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す十分な知見がない。

動物実験の研究では、発がんリスクに係る既存の定量評価として、WHO (2000) によるラットにおける腎腫瘍の発症をエンドポイントとしてのユニットリスク 4.2×10

$^{-7}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ とカリフォルニア州環境保護庁 (CalEPA; 2005) による同じくラットにおける腎腫瘍の発症をエンドポイントとしてのユニットリスク $5.3 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ の2つが示されている。これらの定量評価は、経口曝露のデータから吸入曝露へ換算しリスク評価を行っている。

(2) 発がん性以外の有害性について

① 発がん性以外の有害性に係る定性評価について

吸入曝露による急性毒性として、ヒトの疫学研究から、麻酔作用が認められ、稀に肝壊死、腎尿細管壊死による肝不全、腎不全や心筋の断裂、不整脈等による心不全が認められている。

慢性毒性としては、動物実験では、Larsonら (1994a, b; 1996)、Templinら (1996a; 1998)、Kasaiら (2002)、Yamamotoら (2002) 等の多くの研究において、吸入曝露及び経口投与のいずれにおいても、肝臓・腎臓内の組織学的な変化、血清中の酵素レベルの変動、鼻腔における骨化・壊死・増生・化生等が認められている。さらに、吸入曝露実験では、肝臓及び腎臓の重量変化も認められている。

動物実験で見られたこれらの発がん性以外の有害性については、代謝メカニズムや有害性の発現メカニズムに関する種差の存在を積極的に示す知見はないことから、ヒトにおいても発現する可能性があるものと考えられる。

生殖発生毒性に関する目立った知見はない。

② 発がん性以外の有害性に係る定量評価

発がん性以外の有害性に係る定量評価では、WHO (2004) がイヌ経口投与における肝脂肪嚢胞をエンドポイントとして耐容濃度 (TC) $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を、CalEPA (2000) がラット吸入曝露における肝臓および腎臓の病理学的変化のLOELから、Chronic Referenced Exposure Level $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を提言している。

日本産業衛生学会は、マウス吸入曝露におけるNOELから、許容濃度 $14.7 \text{ mg}/\text{m}^3$ を提言している。

吸入曝露実験による鼻腔影響に関しては、Yamamotoら (2002) によるBDF₁マウスで骨肥厚 (骨化)、嗅上皮の萎縮及び呼吸上皮化生が観察された $25 \text{ mg}/\text{m}^3$ (6時間/日、5日/週、2年) がLOELであり、肝細胞増殖 (LI) に関しては、Templinら (1998) によるBDF₁マウスでの $25 \text{ mg}/\text{m}^3$ (6時間/日、5日/週、13週) がNOELと考えられる。

(3) 定量的データの科学的信頼性について

クロロホルムに係る発がん性及び発がん性以外の有害性については、(1)及び(2)で記載したとおり、実験動物を用いた吸入曝露実験では、量-反応関係を示す知見が幾つか存在する。その中でも、曝露点が多数あり、量-反応関係が明確であるとともに最新のデータであることなどの観点から、Yamamotoら (2002) の発がん性及び鼻腔の骨肥厚、萎縮及び嗅上皮の呼吸上皮化生に関する定量的データが、相当の確度を有

する数値と判断できる。

しかしながら、観察された有害影響の発現メカニズムについて、さらなる科学的知見の充実を要するため、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中央環境審議会：第7次答申）」における定量的データの科学的信頼性Ⅱに該当すると判断し、指針値を提案することとした。

（４）指針値の提案について

① 発がん性に係るリスク評価について

クロロホルムに係る発がん性については、（３）に記載したとおり、科学的信頼性について相当の確度を有するYamamotoら（2002）による定量的データを用いて、リスク評価を行うことが適当であり、雄マウスの腎がんが有意な増加を示さない濃度である5 ppm (25 mg/m³) をNOAELとし、種差、個体差及び発がんの影響の重大性を考慮した不確実係数に加え、断続曝露から連続曝露への補正を加味した総合的な係数（1,400）を用いた結果、有害性に係る評価値は、18 μg/m³と算出された。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

クロロホルムに係る発がん性以外の有害性については、（３）に記載したとおり、科学的信頼性について相当の確度を有するYamamotoら（2002）による定量的データを用いて、リスク評価を行うことが適当であり、雄マウスの鼻腔の骨肥厚、萎縮及び嗅上皮の呼吸上皮化生を引き起こす最低濃度である5 ppm (25 mg/m³) をLOAELとし、LOAELを用いること、種差並びに個体差を考慮した不確実係数に加え、断続曝露から連続曝露への補正を加味した総合的な係数（1,400）を用いた結果、有害性に係る評価値は18 μg/m³と算出された。

③ 指針値の提案について

発がん性に係る評価値及び発がん以外の有害性に係る評価値は、ともに18 μg/m³と算出された。よって、クロロホルムの指針値を年平均値18 μg/m³以下とすることを提案する。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。

3. 3 1,2-ジクロロエタン

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階の1,2-ジクロロエタンの健康影響に関する知見から、現時点における1,2-ジクロロエタンのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

ヒトの疫学研究について、Benson&Teta(1993)によると、1,2-ジクロロエタン等による膵臓がんやリンパ・造血器系腫瘍の標準化死亡比(SMR)が有意に高まるという報告がある。

動物実験について、Naganoら(1998)は、ラットやマウスに1,2-ジクロロエタンを吸入曝露させた実験で、ラットの雄で乳腺の線維腺腫、雌で乳腺の腺がん、腺腫及び線維腺腫、皮下組織の線維腫等の発生率に有意な増加を認めた。マウスでは雄で肝臓の血管肉腫の発生率に有意な増加を認め、雌では肺の細気管支・肺胞上皮がん等の発生率に有意な増加傾向を認めた。これらの結果から、1,2-ジクロロエタンはラット及びマウスにおいて、発がん性を示す十分な証拠があると考えられる。

また、マウスやラットとヒトとの間に、1,2-ジクロロエタンに係る代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見やヒトへの発がん性を否定する目立った知見はなかった。

以上の報告等から、1,2-ジクロロエタンは、職業曝露等によるヒトへの発がん性に関する情報が必ずしも十分ではないものの、ヒトへの発がん性の可能性があると判断した。

② 閾値の有無について

1,2-ジクロロエタンは、複数の知見から、動物実験による *in vitro* の遺伝子障害性試験では、変異原性試験や染色体異常試験で陽性と判断できる。また、動物実験による *in vivo* の遺伝子障害性試験では、小核試験では陰性を示すが、DNA 障害性試験では陽性と判断できる。

このように、1,2-ジクロロエタンは *in vivo* 及び *in vitro* のいずれにおいても遺伝子障害性を有すると判断できることから、発がん性に係る閾値はないものと判断した。

③ 発がん性に係る定量評価について

ヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す知見が乏しい。

発がんリスクに係る既存の定量評価では、主にNCI(1978)の経口投与による発がん

性試験結果が採用されているが、投与経路が吸入曝露ではないため、経口曝露のデータから吸入曝露へ換算してリスク評価を行っている。

これに対して、前述の Nagano ら(1998)のデータは吸入曝露の実験であり、より信頼性の高い研究であると考えられ、現時点では Nagano らの研究を根拠にリスク評価を行うのが最も妥当であると判断した。

(2) 発がん性以外の有害性について

① 発がん性以外の有害性に係る定性評価について

ヒトの疫学研究から、高濃度の曝露による急性毒性として、神経系、肺、肝臓及び腎臓への顕著な影響が示唆され、同様の影響は比較的低濃度の職業曝露等でも報告されており、さらに、早産、心臓及び神経管奇形のリスクの増加に係る報告もある。

実験動物を用いた吸入曝露実験では、高濃度曝露で死亡した動物の肺、肝臓、腎臓で変性が認められた。一方、比較的低濃度を長期間にわたって曝露させた実験の殆どで、曝露に関連した影響は認められていない。国際機関の評価では、慢性吸入曝露の実験結果に基づき、肝臓やその他の臓器の病理学的組織変化が認められない濃度から NOAEL を設定している。

生殖発生毒性については、動物実験では、催奇形性があるとした証拠はなく、経口投与および吸入曝露のいずれでも生殖発生毒性が認められないことを考慮すると、ヒトへの生殖発生毒性については、現時点で十分な証拠があるとは言えないと判断した。

② 発がん性以外の有害性に係る定量評価について

国際機関等の定量的リスク評価の結果は、慢性曝露実験による NOAEL が 10ppm (40mg/m³) から 100ppm (400mg/m³) までの範囲となっている。WHO が根拠として採用した研究は 30 年以上前のものであり、実験施設や曝露条件の精度などの点において、1980 年以降の論文を根拠とした CalEPA や U. S. DHHS の評価の方が、信頼性が高いと考えられる。CalEPA が根拠とした Spreafico らの研究では、著者自身が 50ppm 以上の群で肝酵素の有意な上昇(肝毒性の兆候)が見られたことの解釈に慎重であることから、NOAEL を 10ppm とすることに疑問が残る。

したがって、3 機関の中では、Cheever ら(1990)の SD ラットを用いた 2 年間の吸入曝露実験を根拠とした U. S. DHHS の評価が妥当であると判断した。

(3) 定量的データの科学的信頼性について

1,2-ジクロロエタンに係る発がん性及び発がん性以外の有害性について、(1) 及び(2)に記載したとおり、実験動物を用いた吸入曝露実験では、量-反応関係を示す知見が幾つか存在している。その中でも、発がん性については、量-反応関係を評価する上での十分なデータが存在し、かつ低濃度吸入曝露実験である Nagano ら(1998)の研究に関する定量的データが、発がん性以外の有害性については、影響の毒性学的意義が明確であり、かつ量-反応関係を評価する上での十分なデータが存在する

Cheeverら(1990)の雌雄ラットの諸臓器への影響に関する定量的データが相当の確度を有する数値と判断できる。

しかしながら、両方の研究ともに有害影響の発現メカニズムやヒトへの外挿についてさらなる科学的知見の充実を要するため、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(中央環境審議会：第7次答申)」における定量的データの科学的信頼性Ⅱに該当すると判断して、指針値を提案することとした。

(4) 指針値の提案について

指針値の算出については、「指針値算出の具体的手順(改訂)」に従い、発がん性に係るリスク評価、発がん性以外の有害性に係るリスク評価について検討したうえで、実施することとしている。

① 発がん性に係るリスク評価について

1,2-ジクロロエタンに係る発がん性については、(3)に記載したとおり、科学的信頼性について相当の確度を有する Nagano ら(1998)による定量的データ(詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会日本バイオアッセイセンター(1991)を参照した。)を用いて、リスク評価を行うことが適当である。具体的には、雌ラットの乳腺腫瘍(腺がん、腺腫、線維腺腫)をエンドポイントとしてベンチマーク濃度(BMC)を求め、低濃度域に直線外挿した結果、ユニットリスクは $6.1 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出され、1,2-ジクロロエタンの発がん性に係る評価値は、 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

1,2-ジクロロエタンに係る発がん性以外の有害性については、(3)に記載したとおり、科学的信頼性について相当の確度を有する Cheever ら(1990)による定量的データを用いて、リスク評価を行うことが適当である。具体的には、諸臓器への影響が認められなかった濃度である $50\text{ppm}(200\text{mg}/\text{m}^3)$ をNOAELとし、種差、個体差を考慮した不確実係数に加え、断続曝露から連続曝露への補正も加味した総合的な係数(480)を用いた結果、有害性に係る評価値は、 $420 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。

③ 指針値の提案について

以上より、発がん性に係る評価値と発がん性以外の有害性に係る評価値は、それぞれ、 $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $420 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。よって、指針値の算出手順に基づき、両値を比較し低い方の数値を採用することにより、1,2-ジクロロエタンの指針値を年平均値 $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。

3. 4 1,3-ブタジエン

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階の1,3-ブタジエンの健康影響に関する知見から、現時点における1,3-ブタジエンのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

ヒトの疫学研究について、Delzellら (2001) は、スチレン-ブタジエンゴム (SBR) 合成工場に1年以上勤務した経験を有する男性を対象とした疫学調査の結果、1,3-ブタジエンの累積曝露量や100 ppmを超える高濃度曝露の頻度に応じて、白血病による死亡の相対リスク (RR) は増加し、明確な量-反応関係が認められたとしている。また、Downら (1987) の報告等では、ブタジエンモノマー製造工場で、1,3-ブタジエンに曝露されていた作業員では、非ホジキンリンパ腫 (リンパ肉腫、細網肉腫) の標準化死亡比 (SMR) の増加が報告されており、これらの疫学研究から、1,3-ブタジエンの累積曝露量とリンパ造血器系の悪性腫瘍による死亡率との間に、概ね因果関係の視点を満たしていることが認められる。

動物実験の研究について、米国のNational Toxicology Program (NTP; 1984, 1993) 及びMelnickら (1990) 等の研究から、複数の系統のマウス及びラットに対する慢性吸入曝露実験において、複数の臓器に腫瘍の発生増加が認められ、マウスでは、複数の系統においてリンパ造血器系の悪性腫瘍を含む多種の腫瘍の発生増加が認められる。

マウス及びラットとヒトとの間に、1,3-ブタジエンに係る代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを明確に示す知見はなく、エポキシド化合物への代謝能に係る実験動物の種差、系統差が腫瘍発生における感受性の種差と整合していると認められる。

以上の報告等から、1,3-ブタジエンは、ヒトの発がん性が強く示唆された。

② 閾値の有無について

1,3-ブタジエンの遺伝子障害性に係るヒトの *in vivo* 試験において、十分とは言えないものの、高濃度の曝露下において、染色体異常などの項目で遺伝子障害性を示唆する報告がある。

ヒトのリンパ球等を用いた多くの *in vitro* 試験で、1,3-ブタジエンの代謝産物であるモノエポキシド及びジエポキシドが遺伝子障害性を示す結果が報告されている。

以上の報告等から、1,3-ブタジエンは、生体内での代謝を通じて遺伝子障害性を有すると考えられ、発がん性に係る閾値はないものと判断した。

③ 発がん性に係る定量評価について

1,3-ブタジエンの発がん性に係る定量評価については、1990年代半ばまでは、動物実験

データに基づくリスク評価が主流であったが、近年、ヒトの疫学データに基づくリスク推定が行われている。

ECHC (1999) は、DelzellらのSBR合成工場に関する研究結果のオリジナルデータを使用し、交絡要因を考慮した上で、白血病死亡の相対リスク (RR) を説明する最適なモデルを決定し、発がんポテンシーとして白血病の TC_{01} (死亡率が1%増加する曝露濃度) を $1.7\text{mg}/\text{m}^3$ と決定した。このカナダの評価は、WHO (2001) にも用いられている。

また、USEPA (2002) は、前述のECHC (1999) の評価をモデル決定に利用しつつも幾つかの独自の考慮を加えて、発がんポテンシーを LEC_{01} (死亡リスクが1%増加するとされる曝露濃度の95%信頼下限値) を $0.56\text{mg}/\text{m}^3$ と算出するとともに、ユニットリスクを $0.08/\text{ppm}$ と推定している。

さらに、スウェーデンのカロリンスカ研究所 (2004) は、DelzellらのSBR合成工場に関する研究を基礎として、新しい曝露推定量を用いて量-反応関係を推定し、平均相対リスクモデルを適用し、白血病死亡に対するユニットリスクを $0.0088/\text{ppm}$ と推定している。

(2) 発がん性以外の有害性について

急性毒性については、Wilson (1944) によると、1,3-ブタジエンの高濃度急性曝露により、中枢神経の抑制作用及び眼、呼吸器の粘膜と皮膚に対する刺激作用があることが知られている。一方、Himmelsteinら (1997) によると、1,3-ブタジエンは事故災害的な曝露を除けば、近代の労働環境の日常的な曝露条件下では、刺激作用や中枢神経抑制作用はおそらく認められないとされている。

慢性毒性については、ヒトの疫学研究では、わずかな血液学的所見の変化などごく限られた報告のみである。一方、Melnickら (1990) による実験動物を用いた慢性吸入曝露実験では、曝露65週の時点で貧血やMCV (平均赤血球容積) の増加など、造血器に対する影響等が報告されている。

生殖発生毒性に関連する報告は、全て動物実験によるものである。催奇形性や発生毒性を明確に示すデータは存在しない。一方、NTP (1993) では、雌マウスの卵巣萎縮の増加が比較的低濃度の曝露で観察されているが、雌マウスの老齢期の影響であるため、これらの低濃度曝露の範囲では繁殖に影響を与える可能性は低いことから、生殖発生毒性を総合的に評価する上では、影響の重大性は低いと判断された。

(3) 定量的データの科学的信頼性について

1,3-ブタジエンに係る発がん性については、(1) で記載したとおり、疫学研究で量-反応関係を示す知見が幾つか存在する。その中でも、最も規模が大きく、詳細な曝露評価や共存物質等に対する適切な補正がなされているDelzellらのSBR合成工場に関する研究を基礎として、新しい曝露推定量を用いて量-反応関係を推定したスウェーデンのカロリンスカ研究所 (2004) に係る定量的データが、相当の確度を有する疫学研究に基づいて算出された数値と判断できる。しかしながら、曝露に関する情報が最近収集したものであり、観察された有害影響の発現メカニズムについて、さらなる科学的知見の充実を要するため、

「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中央環境審議会：第7次答申）」における定量的データの科学的信頼性Ⅱに該当すると判断して、指針値を提案することとした。

（４） 指針値の提案について

指針値の算出については、「指針値算出の具体的手順（改訂）」に従い、発がん性に係るリスク評価、発がん性以外の有害性に係るリスク評価について検討したうえで、実施することとしている。

① 発がん性に係るリスク評価について

1,3-ブタジエンに係る発がん性については、（３）に記載したとおり、科学的信頼性について相当の確度を有するスウェーデンのカロリンスカ研究所（2004）による定量的データを用いて、リスク評価を行うことが適当である。

具体的には、リンパ造血器系の悪性腫瘍をエンドポイントに採用して、平均相対リスクモデルを用いた結果、有害性に係る評価値は、 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。

量－反応関係について直線関係を想定した回帰直線の傾きを $0.0038/\text{ppm}\cdot\text{year}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の連続的な職業性曝露から一般環境下での連続曝露への変換を行った累積曝露量を $0.15 \text{ppm}\cdot\text{year}$ 、バックグラウンドの白血病生涯累積死亡率を 0.007 とし、平均相対リスクモデルを用いると、

$$\text{ユニットリスク} = 0.007 \times (1 + 0.0038 \times 0.15 - 1) / 1 = 0.40 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

$$\text{リスクレベルを} 10^{-5} \text{に該当する濃度} = 10^{-5} / (0.40 \times 10^{-5}) = 2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

1,3-ブタジエンに係る発がん性以外の有害性については、（２）に記載したとおり、動物実験において、雌マウスの卵巣萎縮をエンドポイントとする知見等、量－反応関係を評価できる知見がいくつか存在するが、実験が行われた曝露濃度の範囲では繁殖に影響を与える可能性は低く、発がん性以外の有害性に係る評価値を算出する必要性は極めて低いことから、有害性に係る評価値については算出しなかった。

③ 指針値の提案について

以上より、1,3-ブタジエンの指針値を年平均値 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。