

化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性科学物質のリスト作りとその応用による科学物質の安全使用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2011-04-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 日下, 幸則 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/3170

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）

総括研究報告

化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質のリスト作りとその応用による化学物質の安全使用

主任研究者：日下幸則（福井大学医学部環境保健学）

研究要旨：

化学物質の危険・有害性の絵表示や化学物質安全性データシート(MSDS)の交付が、2008年度から Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS、国際調和分類基準)により世界的に統一された。政府 GHS 省庁連絡会議が行なった絵表示や MSDS を交付すべき 1500 の化学物質の分類作業で、気道感作性分類基準については我々の作成した感作性物質リスト（職業・環境アレルギー誌：12(1):95-97,2004）が和文英文とも判定基準に採用された。

我国の日本産業衛生学会による感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告（症例、疫学、検査）のみを採用して、動物実験の結果を根拠として採用していなかった。ヨーロッパ共同体(EU)や GHS の基準は動物実験の結果も採用している。そこで、調査検討を重ね、動物実験結果を根拠として取り入れた皮膚・気道感作性分類基準を新たに独自に作成し既存の感作性物質リストを再分類し提案し、日本産業衛生学会に暫定案として承認された（資料）。

ヨーロッパ共同体(EU)では、動物実験を行った原料を使用した化粧品の製造輸入が 2013 年には全面的に禁止される。化学物質の登録、評価、認可及び制限(REACH)でも *in vitro* やコンピューターを使用した定量的構造活性相関(QSAR)ソフトによる代替法が推奨されている。QSAR ソフトに関しては、富士通九州システムズ(FJQS)との共同開発で、我国初の皮膚感作性 QSAR モデル及び世界的にも稀な気道感作性 QSAR モデルを作成した。

ドイツ学術振興協会(DFG)の許容濃度 (MAK) 委員会のハイデルベルグ大学の感作性委員を訪問し感作性分類基準について情報収集し、オランダ国立公衆衛生環境研究所を訪問し EU における化学物質評価の代替法について調査した。

<分担研究者>

青山公治 鹿児島大学医学部衛生学
上田 厚 熊本大学名誉教授
原田幸一 熊本大学医学部保健学科
大槻剛己 川崎医科大学医学部衛生学
柴田英治 愛知医科大学医学部衛生学
竹下達也 和歌山県立大学医学部衛生学

山下邦彦 ダイセル化学工業(株)評価解析センター
土橋邦生 群馬大学医学部保健学科
佐藤一博 福井大学医学部環境保健学
皆本景子 熊本大学医学部衛生学
梅村朋弘 福井大学医学部環境保健学
田村太郎 福井大学医学部環境保健学

亀尾聡美 群馬大学医学部公衆衛生学
井戸敏子 福井大学医学部皮膚科
吉田貴彦 旭川医科大学医学部健康科学
福島哲仁 福島県立医科大学医学部衛生学
<研究協力者>
宮川宗之 労働安全衛生総合研究所
鹿庭正昭 国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

化学物質の危険・有害性の絵表示やMSDSの交付が、2008年度からGHS(国際調和分類基準)により世界的に統一された。GHS省庁連絡会議がいった政府分類で(独)製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある絵表示やMSDSを交付すべき1500の化学物質の分類作業のうち、気道感作性については我々の作成した感作性物質リスト(職業・環境アレルギー誌:12(1):95-97,2004)が和文英文とも判定基準に採用された。

我国の感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告(症例、疫学、検査)のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用しておらず検討が必要である。ヨーロッパの基準は動物実験の結果も採用しており、調査が必要である。

従来の分類では、ヒトにおける疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を二群に分類してきた。これは、ヒトへの感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となるヒトへの外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。たとえば皮膚感作性に関しては、Local Lymph Node Assay(LLNA)法が独立した皮膚感作性試験手法として

OECD(OECD No.429)に採択された。

また、それにより明らかになってきたヒトでの試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではある定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を限定することはできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質のヒトに対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり労働災害の予防の立場からも望ましいと思われ、動物試験を取り入れた呼吸器及び皮膚感作性分類基準を作成し既感作性物質を再分類し、2010年5月日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された(資料)。一連の研究をまとめた分担研究者の佐藤一博が2011年日本産業衛生学会奨励賞を受賞した。

ヨーロッパ共同体(EU)では、2007年より化学物質の登録、評価、認可及び制限(REACH)が導入され、EUで年間1トン以上生産または持ち込まれる化学物質はヒトに対する健康影響と環境影響を調べなければならなくなった。REACHは、*in vitro*やコンピューターを用いた代替法を推奨している。しかし現在感作性に関しては、確立した*in vitro*検査はなくコンピューターを用いた定量的構造活性相関(QSAR)ソフトしかない。更に、EUでは動物実験により安全性(主に皮膚感作性試験)が確認され化粧

品の販売が禁止された (EU化粧品指令第7次改正)。皮膚感作性に関しては、QSAR ソフトの開発が急務である。また、環境意識の高まりにより有害物質そのもの

以上の事からコンピューターを用いた化学物質の2次3次構造から定量的構造活性相関 QSAR (quantitative structure-activityrelationships)により毒性を立体構造式より知る(予測)分野が急速に注目を集めている。昨年作成した皮膚感作性及び呼吸器感作性物質の QSAR ソフトを改良した。皮膚感作性 QSAR ソフト開発をまとめた論文が2010年日本動物実験代替法学会論文賞を受賞した。

B. 研究方法

1. 新感作性分類基準の提案

我国の感作性分類基準は根拠として、動物実験の結果を取り入れていなかった。そこで化学物質管理の専門家による班会議を重ね、気道皮膚感作とも動物実験の結果を取り入れた分類基準を作成し、現在ある感作性分類リストを再分類し日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された(資料)。

2. 皮膚感作性定量的構造活性相関 (QSAR) ソフトの改良

皮膚感作性物質としてドイツの接触皮膚炎の教科書 (Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin JP ed. Contact Dermatitis 4th ed.) の Contact allergen 435 物質を GHS 省庁連絡会議が分類し製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある非皮膚感作性 186 物質をコントロールとして ADMEWORKS/ModelBuilder (富士通九州システムズ) の最新の ver.6 を用いて改良し将来的に互換性のある我国は初の皮膚感作性 QSAR モデルを作成した。最小二乗アルゴリズムによる判別分析法を用い、解析は K step Yard sampling method(KY)

を作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」が注目を集めている。

法により3段階のステップを用いた。分類率 100%、予測率は今後新たな化合物を用いて調査する。

3. ドイツ、オランダ訪問

ドイツ学術振興協会(DFG)の許容濃度(MAK)委員会の感作性メンバーであるハイデルベルグ大学皮膚科 Thomas L Diepgen 教授とオランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)の免疫毒性学の Henk van Loveren 教授を訪問し、ドイツの感作性物質の分類基準の動向及び RIVM では EU における代替法の現状について調査する。

4. 気道感作性定量的構造活性相関 (QSAR) ソフトの改良

呼吸器感作性物質に関しては公表されている数が最も多いと思われるEUの欧州化学品庁(ECB)のR42とR42/43を呼吸器感作性物質に GHS 省庁連絡会議が分類し製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある非皮膚感作性物質(かつ呼吸器感作性物質とは分類不能)をコントロールとして昨年度 ADMEWORKS/ModelBuilder (富士通九州システムズ) で作成した気道感作性 QSAR ソフトを最新の ver.6 を用いて作成し将来的にも互換性のある世界的にも稀有な呼吸器感作性 QSAR モデルを作成した。

C. 研究結果

1. 新感作性分類基準の提案

ヒトにおける皮膚感作性及び呼吸器感作性の予測における動物実験の情報の利用について、以下に案を示す。今回は、あくまで

ヒトに対する感作性の分類という観点から、呼吸器感作性、皮膚感作性とも第一群はヒトの疫学的データがある場合、第二群はヒトの症例報告がある場合、第三群は動物実験結果のみの場合とした。我国の感作性物質リストを上記の新しい感作性分類基準で再分類し、日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された(資料)。

2. 皮膚感作性定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの改良

皮膚感作性 419 物質及びコントロール 174 物質の計 593 物質の二次元三次元構造から ADMEWORKS により約 800 のパラメーターを創出し、特徴抽出により 81、69、28 パラメーターセットを作成し step1, step2, step3 の 3 段階による KY(K step Yard sampling method) 法を行なった。Step3 では分類率は 100%となった。予測率は今後新たな化合物を用いて調査する。

3. ドイツ、オランダ訪問

ハイデルベルグにおいては・・・

4. 気道感作性定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの改良

40 の呼吸器感作性物質と 150 のコントロール物質の計 190 物質の二次元三次元構造から ADMEWORKS により約 800 のパラメーターを創出し特徴抽出により 17 のパラメーターセットとした。この 17 のパラメーターセットを用いて種々の判別分析(線形最小二乗アルゴリズム(TILSQ)と AdaBoost)を行い、分類率・予測率(Leave10 out cross validation)を計算した。線形最小二乗アルゴリズム(TILSQ)と AdaBoost とも分類率 100%で、予測率は 92.6%と 94.7%であった。

D. 考察

1. 新感作性分類基準の提案

我国の感作性分類も動物実験の結果を取り入れた基準ができた。新しい分類基準で

再分類した感作性物質リストとともに、日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された(資料)(産衛誌 52(5), 2010)。また感作性物質リストはドイツ MAK や EU の ECB のようにリストの拡大も必要と思われる。

2. 皮膚感作性定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの改良

我国初の皮膚感作性ソフトを最新の物にバージョンアップが出来た。将来的にも互換性があり、化粧品に限らず新規化学物質の初期分析に充分実用可能であると思われた。昨年度の結果の論文(Sato K et al. AATEX 2009; 14 (3): 940-6)は 2010 年日本動物実験代替法学会論文賞を受賞した。

3. ドイツ、オランダ訪問

ハイデルベルグにおいて・・・

4. 気道感作性定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの改良

呼吸器感作は皮膚感作に比べて重篤となることがあるが、頻度は皮膚感作に比べて少ない。呼吸器感作性物質の数も少なく、特にコントロールとしての非呼吸器感作性物質は皆無に等しい。昨年度作成した呼吸器感作性 QSAR ソフトは論文として掲載された(刊行物別刷 1)。今回、最新の物にバージョンアップし改良した。将来的にも下位互換性があり呼吸器感作性物質の初期診断に実用可能で有用なソフトと思われた。

E. 結論

項目 1, 2, 3, 4 は平成 22 年度の研究計画を達成できた。

表Ⅲ-1. (つづき)

トリバンブルー	1,3-プロパンスルトン
トルエンジイソシアネート類	β -プロピオラクトン
ナイトロジェンマスタード、 <i>N</i> -オキシド	プロピレンオキシド
鉛および鉛化合物(無機)*	ヘキサクロシクロヘキサン類
ニッケル(金属)	ヘキサメチルホスホルアミド
ニトリロトリ酢酸とその塩	ヘプタクロル
5-ニトロアセナフテン	ベンジルバイオレット4B
2-ニトロアニソール	(2-ホルミルヒドラジノ)-4-(5-ニトロ-2-フリル)チアゾール
<i>N</i> -ニトロソジエタノールアミン	ポリクロロフェノール類(工業用)
<i>N</i> -ニトロソモルホリン	ポリ臭化ビフェニル類
2-ニトロプロパン	ボンソー3R
ニトロベンゼン	ボンソーMX
ニトロメタン	マイレックス
2,2-ビス(プロモメチル)プロパン-1,3-ジオール	マゼンタ(CIベイシックレッド9含有製品)
ピチューメン(ピツメン; 瀝青質)	メタンスルホン酸エチル
ヒドラジン	2-メチルアジリジン(プロピレンイミン)
4-ビニルシクロヘキセン	メチル水銀化合物
4-ビニルシクロヘキセンジエポキシド	2-メチル-1-ニトロアントラキノン
フェニルグリシジルエーテル	<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -ニトロソウレタン
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	4,4'-メチレンジアニリン
β -ブチロラクトン	4,4'-メチレンビス(2-メチルアニリン)
フラン	硫酸ジイソプロピル
プロモジクロロメタン	

*発がんに関与する物質のすべてが同定されているわけではない。

†暫定物質。

表Ⅲ-2. 過剰発がん生涯リスクレベルと対応する評価値

物質名	過剰発がん生涯リスクレベル	評価値	評価方法	評価年度	
石棉	クリンタイルのみの時	10^{-3}	0.15 繊維/ml	平均相対リスクモデル	'00
		10^{-4}	0.015 繊維/ml		
	クリンタイル以外の石棉繊維を含むとき	10^{-3}	0.03 繊維/ml		
		10^{-4}	0.003 繊維/ml		
ニッケル化合物(製錬粉塵)†	10^{-3}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	平均相対リスクモデル	'09	
	10^{-4}	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$			
ヒ素およびヒ素化合物(Asとして)	10^{-3}	3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	平均相対リスクモデル	'00	
	10^{-4}	0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$			
ベンゼン	10^{-3}	1 ppm	平均相対リスクモデル	'97	
	10^{-4}	0.1 ppm			

† 過剰発がん生涯リスクレベルと対応する評価値暫定物質。

IV. 感作性物質(暫定)

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質によりアレルギー性呼吸器疾患*を誘発する物質とする。

皮膚感作性物質とは、その物質によりアレルギー性皮膚反応を誘発する物質とする。

*鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎等、アレルギーの関与が考えられる疾患。

〔許容濃度〕

感作性のある物質の許容濃度の数値を勧告するにあ

たっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

人間への健康影響の重篤度は、気道において高い場合がある。

〔感作性物質リスト〕

本分類で感作性ありと分類されないことは、感作性がないということと同義ではない。

〔感作性物質の分類〕

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、

「人間に対して明らかに感作性がある物質(第1群)」

「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質(第2群)」

「動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質(第3群)」

第1群、第2群、第3群の分類の基準は、以下のごとくである。

1. 気道感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

呼吸器症状と曝露歴(職歴)が密接な関連性があると同時に、抗原特異的誘発試験(環境誘発試験)による陽性反応、血清学的陽性反応、または皮膚試験の陽性反応のうち、いずれかひとつを満たす症例報告が、異なる機関からなされている。かつ、呼吸器症状と曝露歴(職歴)との関連性を明確に示した適切な疫学研究があること。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

(判断基準)

上記に準ずるものであるが、疫学研究では必ずしも明確にされていない物質。

第3群 動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

(判断基準)

(1) 異なる機関から以下の条件をすべて満たす気道感作性の動物実験において陽性の報告があること。

(i) 感作および惹起方法は、吸入、鼻投与、気管投与のうちのいずれかであること。

(ii) 惹起反応の検出項目は、気管支肺胞洗浄またはそれに代わる手法による細胞分画および病理組織学的検索を実施しており、さらに呼吸機能、抗体産生あるいはサイトカイン解析のうちのいずれかひとつを実施して

いること。

(iii) 陰性対照として、少なくとも惹起のみ群と感作のみ群の両群を設定していること。

(iv) 明らかな陽性対照を実験に組み入れていること。

<または>

(2) 単独の機関による上記試験((i)~(iv))につき陽性の報告があり、本条件((i)~(iv))に該当しないが適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告があること。

2. 皮膚感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例報告が異なる機関から2つ以上なされていること。かつ、曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト(皮膚貼付試験)との関連性を明確に示した疫学研究があること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

(判断基準)

上記に準ずるものであるが、疫学研究は必ずしも明確にされていない物質。

第3群 動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

(判断基準)

適切な皮膚感作性の動物実験による陽性の報告*がある場合。

参考

*例えばOECD Guideline 406ではモルモットを用いたMagnussonとKligmanのGuinea-Pig Maximization test (GPMT)で陽性率が30%以上、Buehler testで陽性率が15%以上、もしくはOECD Guideline 429: マウスを用いたLocal Lymph Node Assay (LLNA)の試験結果に濃度依存性があり、Stimulation Index (SI) 値が3以上であるとしている。

表IV-1. 感作性物質¹

気道

第1群

グルタルアルデヒド	ヘキサン-1, 6-ジイソシアネート
コバルト*	ベリリウム*
コロホニウム (ロジン)*	無水トリメリット酸
ジフェニルメタン-4, 4'-ジイソシアネート (MDI)	無水フタル酸
トルエンジイソシアネート (TDI) 類	メチルテトラヒドロ無水フタル酸
白金*	

第2群

エチレンジアミン	ホルムアルデヒド
クロム*	無水マレイン酸
ニッケル*	メタクリル酸メチル
ピペラジン	

皮膚

第1群

過酸化ジベンゾイル	テレピン油*
グルタルアルデヒド	ニッケル*
クロム*	白金*
コバルト*	ヒドラジン
コロホニウム (ロジン)*	<i>p</i> -フェニレンジアミン
水銀*	ホルムアルデヒド
チウラム	レゾルシノール

第2群

アクリル酸ブチル	ヒドロキノン
アクリル酸メチル	フタル酸ジブチル
ウスニク酸	ベリリウム*
エチレンオキシド	ポリ塩化ビニル可塑性 ²
エチレンジアミン	無水マレイン酸
ジクロロプロパン*	メタクリル酸メチル
銅*	ヨウ素*
トルエンジイソシアネート (TDI) 類	ロジウム*

第3群

<i>o</i> -フェニレンジアミン	<i>m</i> -フェニレンジアミン
---------------------	---------------------

- 1 表IV-1は、1998年に提案された感作性物質と、それ以降に提案された感作性物質を新分類基準で見直したものであり、全物質を見直したリストではない。なお、全ての物質に許容濃度が勧告されているわけではない。
- 2 全ての可塑性剤が同定されているわけではない。
- *当該物質自体ないしその化合物を示すが、感作性に関与するすべての物質が同定されているわけではない。

V. 騒音の許容基準

常習的な曝露に対する騒音の許容基準を、聴力保護の立場から次のように定める。

1. 許容基準

図V-1あるいは表V-1に示す値を許容基準とする。この基準以下であれば、1日8時間以内の曝露が常習的に10年以上続いた場合にも、騒音性永久閾値移動 (NIPTS; noise-induced permanent threshold shift) を1 kHz以下の周波数で10 dB以下、2 kHz以下で15 dB

以下、3 kHz以上の周波数で20 dB以下にとどめることが期待できる。

2. 適用する騒音

広帯域騒音および狭帯域騒音 (帯域幅が1/3オクターブ以下の騒音) に対して適用する。ただし、純音は狭帯域騒音とみなして暫定的にこの基準を適用する。また、衝撃騒音に対しては除外する。

Table III-2. Reference values corresponding to an individual excess lifetime risk of cancer

Substance	Individual excess lifetime risk of cancer	Reference value	Method of estimation	Year of estimation
Arsenic and compounds (as As)	10 ⁻³	3 µg/m ³	Average relative risk model	'00
	10 ⁻⁴	0.3 µg/m ³		
Asbestos			Average relative risk model	'00
	chrysotile	0.15 fibers/ml		
		0.015 fibers/ml		
	containing asbestos fibers other than chrysotile	0.03 fibers/ml		
	10 ⁻⁴	0.003 fibers/ml		
Benzene	10 ⁻³	1 ppm	Average relative risk model	'97
	10 ⁻⁴	0.1 ppm		
Nickel smelting dusts (as Ni) [†]	10 ⁻³	10 µg/m ³	Average relative risk model	'09
	10 ⁻⁴	1 µg/m ³		

[†]Provisional.

IV. Occupational Sensitizers (Provisional)¹

This table is the list of occupational sensitizers to the airway and skin (Table IV-1). The sensitizers are classified into Group 1 substances which induce allergic reactions in humans, Group 2 substances which probably induce allergic reactions in humans, and Group 3 substances which are considered possibly to induce allergic reactions in humans based on animal

experiments.

Recommendation of occupational exposure limits for the occupational sensitizers does not necessarily consider either prevention of sensitization or allergic reaction. Any substance which is not included in the list does not indicate that the substance is not a sensitizer.

Table IV-1. Occupational sensitizers

Airway

Group 1

Beryllium*, Cobalt*, Colophony (Rosin)*, Diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI), Glutaraldehyde, Hexane-1,6-diisocyanate, Methyltetrahydrophthalic anhydride, Phthalic anhydride, Platinum*, Toluene diisocyanates, Trimellitic anhydride

Group 2

Chromium*, Ethylenediamine, Formaldehyde, Maleic anhydride, Methyl methacrylate, Nickel*, Piperazine

Skin

Group 1

Benzoyl peroxide, Chromium*, Cobalt*, Colophony (Rosin)*, Formaldehyde, Glutaraldehyde, Hydrazine, Mercury*, Nickel*, *p*-Phenylenediamine, Platinum*, Resorcinol, Thiuram, Turpentine*

Group 2

Beryllium*, Butyl acrylate, Copper*, Dibutyl phthalate, Dichloropropane, Ethylene oxide, Ethylenediamine, Hydroquinone, Iodine*, Maleic anhydride, Methyl acrylate, Methylmethacrylate, Polyvinyl chloride plasticizers², Rhodium, Toluene diisocyanates, Usnic acid

Group 3

o-Phenylenediamine, *m*-Phenylenediamine

1. The list above reflects the results of re-examination by the newly proposed classification on the substances previously proposed as the sensitizers and it is not the results of examination on all substances. 2. All the sensitizing plasticizers are not identified. *: Evaluation does not necessarily apply to all individual chemicals within the group.

V. Occupational Exposure Limits for Continuous or Intermittent Noise

Occupational exposure limits (OELs) for continuous or intermittent noise exposure are recommended as follows to protect against noise-induced hearing loss.

1. OELs for continuous or intermittent noise

Values in Fig. V-1 or Table V-1 show OELs, at or below which noise-induced permanent threshold shift (NIPTS) is expected to be below 10 dB at or below a frequency of 1 kHz, below 15 dB at 2 kHz, and below

20 dB at or more than 3 kHz after more than 10 years of continuous or intermittent noise exposure for 8 hours a day in most workers.

2. Applicable noise

OELs can be applied to wide- and narrow-band noise with band width below 1/3 octave. OELs are temporarily applicable to pure tones regarded as narrow-band noise. Impulsive or impact noise is excluded from the