部分翻訳

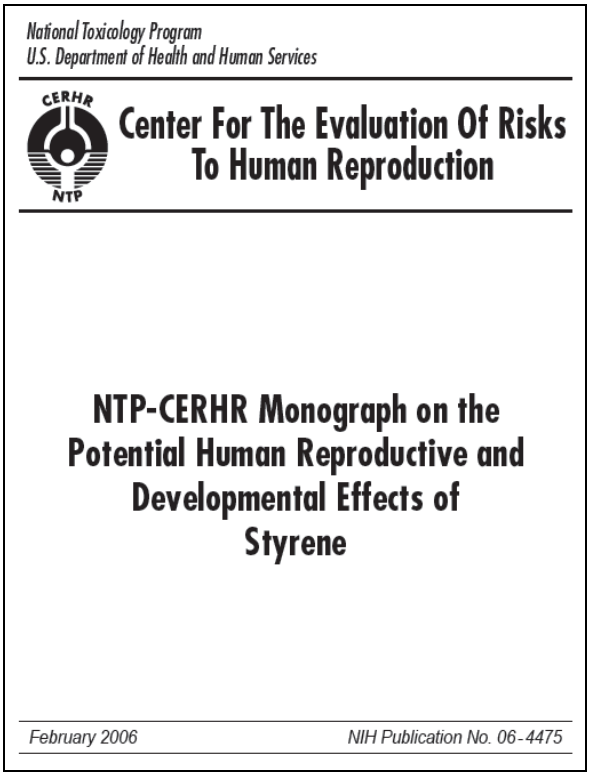
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Styrene

February 2006 NIH Publication No. 06-4475

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
スチレンのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
February 2006 NIH Publication No. 06-4475

スチレン (CAS No: 100-42-5)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 8 月

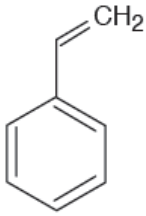
本部分翻訳文書は，Styrene (CAS No: 100-42-5)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 06-4475, February 2006)の NTP 概要 (NTP Brief on Styrene)および付属書 II の Styrene に関する専門委員会報告 (Appendix II. Styrene Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は, http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/styrene/StyreneMono-www-s.pdf を参照のこと。

スチレンに関する NTP の要約

スチレンとは?

スチレンは，分子式 C_8H_8、分子量 104.16 の Fig.1 に示す化学構造を有する芳香族炭化水素である。

Figure 1.
Chemical structure of styrene



スチレンは主として、ポリスチレンおよび微量のスチレンモノマーを含有する可能性のある共重合体の生産に使用される。ポリスチレンはスチレンの重合型であり、食品容器、ボート製作および補修、建設資材、自動車部品、ならびにカーペットおよび室内装飾品の裏張り等、様々な用途がある。スチレンは、工業排出源および自動車の排出ガスからの直接放出、またはポリスチレンを用いる製品または塗布剤からの間接的放出により環境中に存在する。公衆は、スチレン重合体に接触した食品や飲料の摂取や、汚染された大気およびタバコの煙の吸入によってもスチレンに暴露される可能性がある。大気中スチレンの 30%は自動車の排出ガス、40%は複合材料およびボート製作、そして 30%がその他すべての排出源に由来すると推定される。

スチレンは主に 2 種類の方法によりエチルベンゼンから製造される。最も一般的な方法は、エチルベンゼンを蒸気および鉄／亜鉛／酸化マグネシウム触媒を用いて脱水素するというものである。結果として生じるスチレンは減圧蒸留により精製される。二番目の方法は、エチルベンゼンを酸化させてエチルベンゼンヒドロペルオキシドとし、プロピレンと反応させて酸化プロピレンおよびメチルフェニルカルビノールを産生するというものである。カルビノールは、酸触媒を用いて脱水されスチレンとなる。

米国におけるスチレン生産量は、1999 年に 105.8 億ポンド、2000 年に 107.9 億ポンドであった。米国のスチレン輸入量は、1999 年に 103.8 万ポンド、2000 年に 126.5 万ポンドであった。米国からの輸出量は、1999 年に 25.52 億ポンド、2000 年に 27.30 億ポンドであった。

スチレンは、直接またはポリスチレンを用いた塗布剤により、環境に放出される可能性がある。EPA の有害化学物質排出目録によると、2002 年のスチレンの総環境放出量は 47.7 百万ポンド

であり、大気中に 47.3 百万ポンド、水中に 6000 ポンド、地下注入で 160,000 ポンド、地中に 207,000 ポンド放出された。

ヒトはスチレンに暴露されているのか?[1]

回答：*はい。*
人々は、タバコの煙および屋内外の空気の吸入、添加物または夾雑物としてスチレンを含有する食品の摂取、スチレンを含有する消費者製品の使用、スチレン蒸気への職業暴露によりスチレンに暴露される。大気中スチレンの起源は、工業排出およびガソリン車の排出ガスである。スチレンの一般公衆暴露の主要起源は屋内空気である。タバコの煙、並びにカーペット接着剤、建造用接着剤、およびポリエステル含有床材等の家庭用品からのスチレン放出が屋内空気中のスチレンの原因となる。一般住民において、非喫煙者のスチレン暴露量は 0.3 μg/kg 体重/日未満と推定される。喫煙者の暴露量は約 3 μg/kg 体重/日である。これらの暴露量は、実験動物において有害な生殖発生影響が認められない用量より、それぞれ百万倍および 10 万倍低い。スチレンは、食品の天然成分または食品添加物として、あるいはスチレン含有物質との接触により食品に含まれる可能性がある。食事によるスチレン平均摂取量は 0.2 μg/kg 体重/日以下と推定される。スチレンは通常飲料水には含まれず、報告されている濃度は 1 μg/L 未満または検出不可能である。スチレンの職業暴露は、一般公衆暴露よりも相当高い。平均職業暴露量は、1,400～52,000 μg/kg 体重/日であり、上限は 90,000 μg/kg 体重/日と推定される。職業暴露は、主としてスチレン蒸気の吸引によるものである。皮膚を介した職業暴露はごくわずかと考えられる。

スチレンはヒトの生殖発生に影響を及ぼすか?

回答：*おそらくいいえ。*
動物試験の結果、スチレン暴露により生殖発生毒性が認められる可能性はほとんど、またはまったくないことが示されている。若干の発育遅延および成長への影響がスチレン暴露されたラット児動物の出生前後に認められた。これらの影響は、妊娠動物において非暴露母動物と比較し摂餌量の低値およびそれに伴う低体重が認められたスチレン用量で生じた。児動物で認められた発生影響が母動物における影響と一致したため、専門家委員会は、出生児で認められた影響がスチレン暴露による直接的影響か、あるいは母動物に対するスチレンの毒性作用による間接的影響かを判断することはできなかった。スチレンに生涯暴露されたラットの多世代生殖毒性試験において、生殖毒性の証拠はみられなかった。

健康リスクに関する科学的判断は、通常、“証拠の重み付け”といわれる手法に基づく。スチレンの場合、動物試験において、発生への有害影響の確かな証拠はみられなかった（**Fig.2a 参照**）。さらに、げっ歯類の多世代生殖毒性試験において、生殖毒性の証拠は認められなかった。スチレン暴露されたヒトにおける試験でみられた証拠は、発生または生殖影響の可能性について結論するには十分ではなかった（**Fig.2b 参照**）。NTP は、科学的根拠を総合的に判断し、米国の一般住民またはスチレン暴露された労働者におけるスチレン暴露が、ヒトの生殖発生に有害な影響を及ぼす可能性は低いと結論するに十分であるとした。

[1] この質問と以降の質問に対する回答：*はい*、*おそらく*、*多分*、*おそらくいいえ*、*いいえ*、あるいは*不明*

Figure 2a. The weight of evidence that styrene causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals

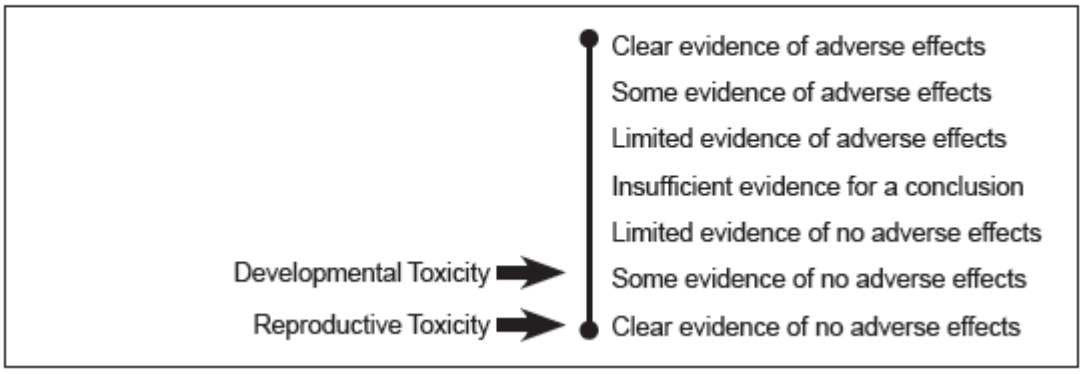
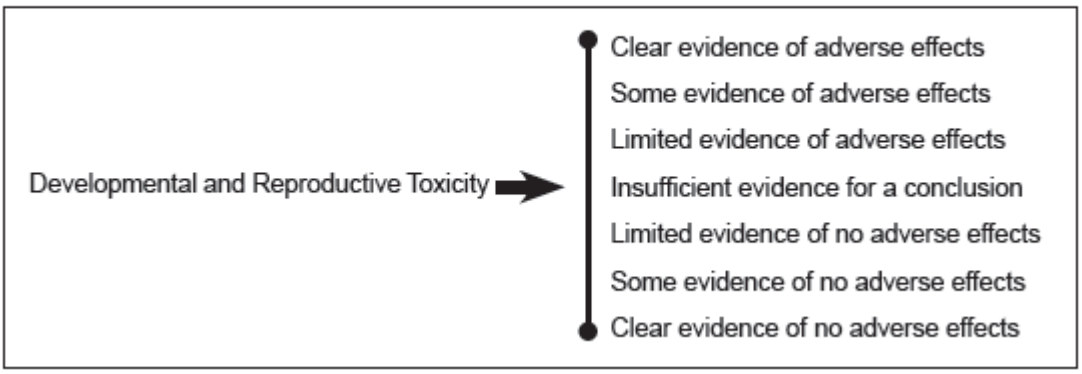


Figure 2b. The weight of evidence that styrene causes adverse developmental or reproductive effects in humans



支持所見

NTP-CERHR 専門家委員会のスチレンの生殖発生毒性に関する報告に記述されているように（詳細および引用文献については Appendix Ⅱ参照）、専門家委員会は、スチレンは実験動物において生殖発生毒性を引き起こさないと結論した。専門家委員会により検討された主要試験をここに要約する。

ラットおよびウサギの発生毒性試験では、最高暴露濃度（吸入で 600 ppm、ラット経口投与で 300 mg/kg 体重/日）において、胎児への有害影響はみられなかった。スチレン暴露が生殖および出生後の発達に及ぼす影響を 2 つのラット多世代試験で評価した。いずれの試験においても、最高用量でスチレンの生殖への影響はみられなかった。しかし、第 1 の試験では、スチレン 500 ppm を吸入暴露した親動物からの児動物で、出生時体重の減少および出生後の発達遅延が認められた。本スチレン用量では、母動物でも有意な体重増加抑制が認められた。したがって、専門家委員会は、出生児で認められた影響を母動物体重への影響から切り離すことはできないと結論した。本用量で発達神経毒性に対する有害影響はみられなかった。第 2 の試験では、スチレンを 250 ppm までの濃度で飲水投与した（推定摂取量は雄で 18 mg/kg 体重/日、雌で 23 mg/kg 体重/日）。母動物の摂餌量または体重増加量に対し、投与に関連する影響はみられず、また児

動物への有意な発生影響は認められなかった。専門家委員会は、これらのデータはヒトのハザード評価に妥当であると判断した。

専門家委員会は、スチレン暴露されたヒトの試験から生殖発生の転帰について結論を下すには入手された情報は不十分であるとした。職業環境で実施した試験において認められた証拠から、女性のスチレン暴露は、スチレンに職業暴露されていない女性と比較し、血清中プロラクチン濃度のわずかな上昇および末梢血ドーパミン代謝酵素活性の枯渇の可能性と関連していることが示唆される。しかし、これらの影響の臨床上の妥当性は、以下の理由から不明である。すなわち（1）血清中プロラクチン濃度の平均上昇は低く、正常範囲内であった。および（2）これらの試験では月経機能および他の生殖指標が評価されなかった。スチレン情報研究センターは文書コメントを提出し、これらの所見はヒトの健康に関連しないとした（AppendixⅢのパブリックコメント参照）。ラットの 2 つの試験では、スチレン暴露の血清中プロラクチン濃度に対する影響は検出できなかった。ラット試験に用いられたスチレンの最大暴露濃度は、1500 ppm の 5 日間吸入および 200 mg/kg 体重/日の 7 日間皮下注射であった。

試験では、スチレンの代謝物であるスチレンオキシドが、ヒトおよび実験動物の血液細胞の DNA と結合することが示されている。試験では、スチレン暴露された労働者において、スチレンオキシドにより誘発されたと推定される血液細胞中の DNA 付加体および DNA 鎖切断が報告された。専門家委員会の報告書では検討されていないが、スチレン暴露された労働者における DNA 損傷に関する 3 つの論文についてここに要約する。

Migliore ら（2002）は、スチレン暴露された労働者の精子において DNA 鎖切断が有意に増加したことを報告した。しかし、DNA 損傷の程度と、スチレン暴露年数または尿中スチレン代謝物濃度のいずれとの間にも関連性がみられなかった。別の試験では、Vodicka ら（2004）が、スチレン暴露されたラミネート加工作業者のリンパ球における染色体損傷、DNA 鎖切断および DNA 修復能を評価した。染色体異常とスチレン暴露の間に明確な関連性はみられなかった。スチレン暴露されなかった労働者と比較し、リンパ球における DNA 単鎖切断は、スチレン暴露された労働者で有意に低く、DNA 修復能は増加した。これらの測定値は、スチレン暴露により何らかの DNA 損傷が引き起こされる可能性を示しているものの、遺伝的変異が誘発されるかどうかは不明である。スチレンの DNA に及ぼす影響に関する最近の評価において、Henderson および Speit（2005）は、スチレンの労働者暴露により遺伝子突然変異が生ずるとする明確な証拠はないと結論付けた。したがって、スチレンの職業暴露が不妊または次世代の遺伝的障害につながる可能性は低い。

現在の米国一般住民へのスチレン暴露は懸念を生じさせるほど高いか?

回答：*おそらくいいえ。*
非喫煙者のスチレン暴露量は 0.3 μg/kg 体重/日未満と推定される。喫煙者の暴露量は 3 μg/kg 体重/日と推定される。これらの暴露量は、実験動物において有害な生殖発生影響が認められない用量の、それぞれ約 100 万倍および 10 万倍低い。

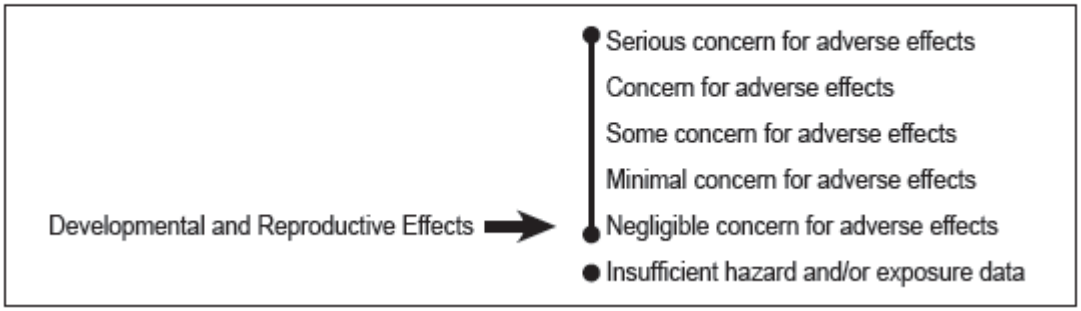
現在の米国におけるスチレン職業暴露は懸念を生じさせるほど高いか?

回答：*おそらくいいえ。*

スチレン職業暴露は、一般住民への暴露よりも相当高い可能性がある。しかし、動物試験において、600 ppm の吸入または 300 mg/kg 体重/日の強制経口投与により発生毒性は認められなかった。生殖試験では、500 ppm の吸入または 250 ppm の飲水暴露により生殖毒性は認められなかった。これらのスチレン用量は、米国における職業暴露平均値より約 6～200 倍高い。

NTP は、一般住民暴露の推定値、職業暴露に関する情報および動物試験に基づき、以下の通り結論した（**Fig.3**）。

Figure 3. NTP conclusions regarding the possiblities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to styrene



NTP は、一般住民および職場でのスチレン暴露によるヒトにおける有害な生殖発生影響に対する懸念は無視できるとする CERHR スチレン専門家委員会に同意する。

本結論は、一般住民および職場におけるスチレンのヒト推定暴露レベルが低いことに基づくものである。比較的高いスチレン用量においても、実験動物で生殖発生毒性の明らかな証拠はみられなかった。さらに、ヒトにおけるスチレン暴露と生殖発生毒性の関連性については報告されていない。

以上の結論は、本要約作成時に入手可能な情報に基づいている。新たな毒性および暴露の情報が蓄積するにつれ、結論で述べた懸念のレベルを上下させる必要がある。

参考文献

Henderson LM and Speit G (2005) Review of the genotoxicity of styrene in humans. *Mutation Research* 589:158-191.

Migliore L, Naccarati A, Zanello A, Scarpato R, Bramanti L, and Mariani M (2002) Assessment of sperm DNA integrity in workers exposed to styrene. *Human Reproduction* 17:2912-2918.

Vodicka P, Tuimala J, Stetina R, Kumar R, Manini P, Naccarati A, Maestri L, Vodickova L, Kuricova M, Järventaus H, Majvaldova Z, Hirvonen A, Imbriani M, Mutti A, Migliore L, Norppa H, and Hemminiki K (2004) Cytogenetic markers, DNA single-strand breaks, urinary metabolites, and DNA repair rates in styrene exposed lamination workers. *Environmental Health Perspectives* 112:867-871.

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF STYRENE, “5.0 SUMMARIES, CONCLUSIONS AND CRITICAL DATA NEEDS”

5.0 要約、結論および必要とされる重要データ

5.1 生殖発生ハザードの要約および結論

5.1.1 発生毒性

出生前発生毒性については、ラット、マウス、ウサギおよびハムスターを用いて、吸入暴露または強制経口投与により評価されてきた。これらの試験では、有害な発生影響はほとんど認められず、それらは母体毒性がみられた場合のみ認められた。これらのデータはスチレンの発生毒性を評価するのに十分であり、発生毒性はほとんどあるいは全くみられていない。最も信頼性の高い試験における最大暴露量は、ラットおよびウサギへの吸入暴露では 600 ppm、ラットへの強制経口投与では 300 mg/kg 体重/日であった。これらの用量は、発生に関する NOAEL である。経口および吸入暴露による 2 つのラット多世代試験において、出生後の発生を評価した。母体毒性が誘発された 500 ppm で、出生時体重および発育への影響、並びに発生指標の達成に多少の遅延が認められた。その他に発生への影響はみられなかった。飲料水を介した経口暴露による発生に関する NOAEL は 250 ppm（約 18～23 mg/kg/日）であった。出生児体重のわずかな減少は有害とは考えられなかったことから、吸入による発生に関する NOAEL は 150 ppm とされた。発達神経毒性を吸入試験において評価した。発達神経毒性に関する NOAEL は 500 ppm であった。これらのデータはヒトのハザード評価に妥当と考えられる。入手された情報は、スチレン暴露されたヒトにおける発生の転帰について結論を裏付けるには不十分であった。

5.1.2 生殖毒性

雄への影響：
吸入または飲水暴露により、2 つのラット多世代試験が実施された。受胎能、器官重量または精子パラメータへの影響はみられなかった。これらの試験における NOAEL は、吸入で 500 ppm、飲水で 250 ppm（約 18 mg/kg 体重/日）であった。文献では、他の試験で精巣の生化学的検査および精巣上体内の精子数に対する影響が示されているが、これらの論文の質は本評価で検討されるには不適切であり、高品質の試験の結果とは一致しなかった。

雌への影響：
吸入または飲水暴露により、2 つのラット多世代試験が実施された。受胎能、器官重量または性周期への影響はみられなかった。これらの試験における NOAEL は、吸入で 500 ppm、飲水で 250 ppm（約 23 mg/kg 体重/日）であった。

総括すると、これらのデータはスチレンがラットにおいて生殖毒性を示さないことを証明している。これらのデータはヒトのハザード評価に妥当であると考えられる。

入手された情報は、スチレン暴露されたヒトにおける生殖の転帰について結論を裏付けるには不十分であった。暴露されていないヒトと比較し、職業環境におけるスチレン暴露により、血清中プロラクチンの上昇および末梢血ドーパミン代謝酵素活性の枯渇が伴うことを示唆する証拠がある。平均上昇が通常範囲外ではなく、またこれらの試験では月経機能および他の生殖指標が評価されなかったため、これらの影響の臨床上の妥当性は不明である。

5.2 ヒトでの曝露の要約

ヒトは、屋内外の空気、食品摂取、タバコの煙、消費者製品、並びにスチレン蒸気の職業暴露によりスチレン暴露される可能性がある。

屋内外での曝露：
スチレンは工業活動により大気中に放出され、2002 年には 47.7 百万ポンドのスチレンが環境中に放出されたと推定される。工業排出に加え、ガソリン車の排出ガスが大気中スチレンの重要な排出源である。標準環境暴露量は 0.1～2.35 μg/m^3（中央値 0.6 μg/m^3）であり、最高環境暴露量は 30 μg/m^3 であった。これらの推定に基づき、非喫煙者におけるスチレン暴露量は、<0.25～<0.39 μg/kg 体重/日（12～19 歳）および<0.20～<0.33 μg/kg 体重/日（20～70 歳）と推定された。青年期の喫煙者を除く小児では、4 歳以下の小児についてスチレンの最高暴露量（<0.63～<0.79 μg/kg 体重/日）が推定された。

食事による摂取：
スチレンは、自然発生、あるいは食品包装または接触材料からの浸出により食品に含まれる可能性がある。生シナモンを除き、食肉、農産物、および穀類等の食品中の自然発生スチレン濃度は低い（≦6 ppb）。データから、米国または他国の日常食の代表例におけるスチレン推定残留値を算定するために必要な情報は得られていないが、残留値の一般的範囲は示されている。Lickly らは、食事による総スチレン摂取量の上限は 0.2 μg/kg 体重/日と推定した。

飲水による摂取：
通常、飲料水からスチレンは検出されない。環境水中から検出される場合、主要排出源は通常、工場および石炭ガス化工場からの工業廃棄物である。また、スチレンは、有害廃棄物処理場周辺で地下水に浸出する可能性がある。土壌は、漏出、廃棄物の埋め立ておよび産業廃棄物によりスチレン汚染される可能性がある。地上水および地下水のスチレン濃度は、急速な生分解および揮発性のため、通常、非常に低い（1 μg/L 未満）か検出不能である。

喫煙暴露：
タバコの煙からのスチレン排出量は、0.002～147 μg/タバコと推定された**[カナダ保健省の推定に基づき、中央値/平均 10 μg/タバコと仮定]**。体重 70 kg の成人喫煙者が 1 日 20 本のタバコを喫煙した場合、平均吸入スチレン用量は 3 μg/kg 体重/日であろう。カナダ保健省は、喫煙者のスチレン暴露量を 3.51 μg/kg 体重/日（12～19 歳）および 2.86 μg/kg 体重/日（20～70 歳）と推定した。副流煙は測定されていないが、おそらくスチレンも含有されており、屋内での間接喫煙による非喫煙者のスチレン暴露につながるであろう。

消費者製品：

車体充填材、強化プラスティック補修製品、およびカーペット接着剤等の消費者製品からのガス放出および皮膚吸収による暴露は明らかであるが、測定データは入手されていない。

職業暴露：
空気中スチレンの最高濃度は、開放プロセスを用いてガラス繊維強化ポリエステル物質を製造する施設で測定された。対照的に、スチレンモノマーおよびポリマーは閉鎖プロセスを用いて製造され、通常空気中のスチレン濃度は低い。これらの空気中暴露のシナリオに関する最新のデータには、ガラス強化プラスティック製品の製造（算術平均 13～355 mg/m^3）およびスチレンモノマーおよびポリマー製造施設（算術平均 9 mg/m^3）が含まれる。報告された算術平均から、吸入用量は 1.4～52 mg/kg 体重/日の範囲であろう。経皮経路による暴露量は不明であるが、液体スチレンと長期反復皮膚接触があるとする暴露シナリオを除き、一般的にごくわずかと考えられる。この状況下では、経皮経路による影響は、低範囲の職業吸入暴露による用量と同様である可能性がある（1～2 ppm；4～8 mg/m^3）[専門家委員会推定]。

Table 41. Summary of Dose Estimates by Sources and Population Groups[a]

Source of Exposure	*Dose, µg/kg bw/day*	
	Mean (except where indicated)	*Upper Boundary*
Ambient and indoor exposure	0.2 (median)	9[b]
Dietary intake	<0.2	0.2
Drinking water	Negligible	N.A.
Cigarette Smoking[c]	3	42[d]
Occupational Exposures[e]	1400–52,000	90,000[f]
General population		
Nonsmokers (ages 12–19 years)	<0.3	9[b]
Nonsmokers (ages 20–70 years)	<0.3	9
Smokers (ages 12–19 years)	3.51	42[d]
Smokers (ages 20–70 years)	2.86	42[d]
Children (<4 years)	<0.7	9

[a] Exposure estimates are based on a 70-kg adult unless specified otherwise.
[b] Based on the maximum reported average ambient exposure (30 µg/m3).
[c] Based on 20 cigarettes a day.
[d] Based on maximum concentrations reported in cigarettes (147 µg/cigarette).
[e] Range in reported mean 8-hour TWA levels of styrene in air of different worksites in polymer production and the production of glass-reinforced plastic products.
[f] Maximum individual 8-hour TWA level reported in recent reports.
Adapted from Health Canada *(10)*.

5.3 全般的結論

ヒトのデータは、スチレンは発生毒性物質であると結論するには不十分である。入手された試験データでは、実験動物において発生毒性が誘発される可能性はほとんどまたは全く示されていない。これらのデータはヒトに対し妥当であると考えられる。したがって、本評価に使用する用量は、動物試験から特定した。

- 出生前の発生毒性に関する NOAEL は、吸入で 600 ppm、強制経口投与で 300 mg/kg/日であった。これらは試験に用いた最高用量であった。出生後の発生に関する（吸入による）NOAEL は 150 ppm、LOAEL は 500 ppm であった。母体毒性は、500 ppm の濃度で認められた。
- 吸入による発達神経毒性に関する NOAEL は 500 ppm であった。本用量は試験に用いた最高用量であった。

専門家委員会は、スチレンによる発育遅延および成長への影響を、同暴露濃度における母体毒性による影響から切り離すことができなかった。

ヒトにおけるデータは、スチレンが生殖毒性物質であると結論するには不十分である。
暴露されていないヒトと比較し、職業環境におけるスチレン暴露により、血清中プロラクチンの上昇および末梢血ドーパミン代謝酵素活性の枯渇が伴うことを示唆する証拠がある。
これらの所見は、臨床上の妥当性は不明であるものの、更なる検討を正当化するものである。

スチレンが生殖毒性物質ではないと結論するのに十分なげっ歯類の実験データが入手可能である。これらのげっ歯類データはヒトに対し妥当であると考えられる。

- 吸入による雄の生殖毒性に関する NOAEL は 500 ppm であった。これは試験に用いた最高用量であった。NOAEL は飲水中 250 ppm（18 mg/kg 体重/日）であった。本用量は試験に用いた最高用量であった。
- 吸入による雌の生殖毒性に関する NOAEL は 500 ppm であった。これは試験に用いた最高用量であった。NOAEL は飲水中 250 ppm（23 mg/kg 体重/日）であった。本用量は試験に用いた最高用量であった。

スチレンの実験動物データに基づき、専門家委員会は、ヒトにおける生殖発生毒性に対する懸念は無視できると表明したが、この結論を支持する疫学的証拠は十分ではない。職業暴露に伴い認められたプロラクチン所見の臨床上の妥当性に未解決の疑問がある。

5.4 必要とされる重要データ

5.4.1 実験動物

- 発生毒性に関し、必要とされる重要データはない。スチレンは、複数の動物種において、適切な経路を用いて許容できる試験計画書により検討されており、追加の試験は推奨されない。
- 生殖毒性に関し、必要とされる重要データはない。スチレンは、適切な経路および許容できる試験計画書により検討されてきており、追加の試験は推奨されない。

5.4.2 ヒト

- 高暴露群を対象とした、より大規模で適切な検出力を有する生殖発生の転帰の疫学研究を実施すべきである。これらの試験には、可能であれば適切な暴露のバイオマーカーを用いた個人別暴露量の適切な測定が含まれるべきである。

- 自然流産の疫学研究には、初期胎児死亡のより完全な確認が含まれるべきである。
- 試験では、暴露された女性の受胎能を評価するため、妊娠までの期間を測定する必要がある。月経機能についての追加試験は、理想的には前向きに実施し、すべての月経パラメータ（月経の周期長、規則性、期間および強度等）の評価を含むべきであり、内分泌測定値を組み入れることが理想的である。
- プロラクチンおよびドーパミンへのスチレンの影響を検討する追加試験では、1 日のうちの時刻、絶食、および暴露の新近性についてサンプリング時期を注意深く管理すべきである。これらの試験では、卵巣機能の他の内分泌測定値（尿中エストロゲンおよびプロゲステロン代謝物、LH および FSH 等）、並びに月経パラメータも、プロラクチンの撹乱が月経周期の臨床上妥当性のある所見に影響を及ぼすかどうかを検討するために評価すべきである。