

第 26 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会	資料 1
2024（令和 6）年 2 月 21 日	

2-エチル-1-ヘキサノールの初期リスク評価（概要）

「初期リスク評価の考え方」に基づき、2-エチル-1-ヘキサノール（以下「2E1H」という。）の初期リスク評価を実施した。実態調査の結果概要は別添 1 を、有害性評価及び初期リスク評価の結果の詳細は別添 2 を参照のこと。

1. 実態調査の結果

実態調査における 95%tile 値のうち、最大の値は 2020 年度の $35.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

2. 有害性評価の結果

①一般毒性

マウスの 3 か月反復吸入投与試験（Miyake *et al.*, 2016）をキースタディに選定した。本試験では、最低用量（21.9 ppm）から嗅上皮における olfactory marker protein (OMP)陽性細胞の用量依存的で有意な減少がみられたことから LOAEL を 21.9 ppm（連続暴露補正後の値： $5.2 \text{ ppm}=27,600 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当（25°Cにおける換算値））と判断した。本試験の不確実係数積（UFs）は、200（個体差 10、試験期間 2、LOAEL 採用 10）となる。

②生殖発生毒性

ラットの発生毒性試験（経口）（Hellwig J *et al.*, 1997）をキースタディに選定した。本試験では、5 mmol/kg（650 mg/kg/day）群で胎児に体重の有意な減少、骨格変異増加及び骨化遅延の傾向がみられたことから、NOAEL を 1mmol/kg（=130 mg/kg/day= $433,300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当）と判断した。本試験の UF s は、1,000（種間差 10、個体差 10、試験の質 10）となる。

③発がん性

2E1H は、信頼できる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であり、マウスを用いた発がん性試験で雌動物にわずかながら腫瘍発生増加が認められたことから、閾値ありの発がん物質と判断した。

マウスの発がん性試験（経口）（Astill *et al.*, 1996）をキースタディに選定した。本試験では、雌マウスにおいて肝細胞がんが用量相関性をもって有意に発生増加し、最高用量群では背景値を超える発生頻度であったことから、NOAEL を 200 mg/kg/day（連続暴露補正後の値： $142.9 \text{ mg/kg/day} = 476,300$

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当)と判断した。本試験のUFsは、100(種間差10、個体差10)となる。

3. MOEの導出

以上より、暴露マージン(Margin of exposure, MOE)を求めると下表のとおりであった。

(A) NOAEL又はLOAELに相当するヒト暴露濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(B) 実態調査における95%tile値に相当する濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

MOE = (A) \div (B)

毒性項目	(A)	(B)	MOE	UFs
一般毒性	27,600	35.9	769	200
生殖発生毒性	433,300	35.9	12,070	1,000
発がん性	476,300	35.9	13,267	100

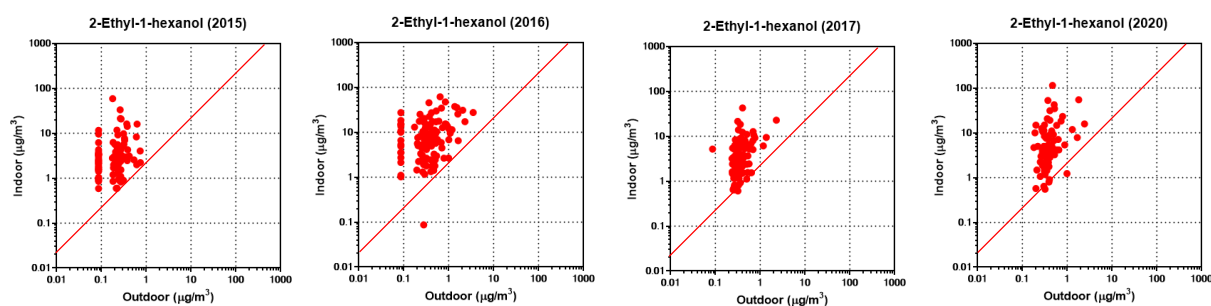
以上のとおり、いずれの毒性項目においても、MOEの値はUFsの値を十分に上回っていたため、国内における実態調査により測定された室内空気中の2E1H濃度が維持される限りは、人健康影響(一般毒性、生殖発生毒性、発がん性)に関するリスクは高くないと考えられる。

(別添1)

2-エチル-1-ヘキサノールの実態調査の結果概要

(1) 室内濃度/室外濃度 (I/O 比) の平均値

年度	2015	2016	2017	2020
検体数	n=99	n=112	n=112	n=90
平均値	25.6	35.7	12.7	23.0
最大値	330.7	317.4	105.8	244.9
最小値	2.3	0.31	1.9	1.2



(2) 実態調査結果

年度	2015	2016	2017				2020
			summer	autumn	winter	spring	
検体数	n=99	n=112	n=28×4				n=90
Minimum	0.36	<LOQ	1.3	0.92	0.38	0.29	0.30
Median	2.5	7.8	6.3	4.2	2.0	2.0	4.7
Mean	4.6	10.8	8.4	4.5	2.9	2.1	9.7
95% Percentile	15.7	32.3	20.9	8.7	6.9	3.8	<u>35.9</u>
Maximum	58.3	61.0	42.3	12.4	20.9	6.0	113.8

※単位は $\mu\text{g}/\text{m}^3$

※<LOQ は定量下限値未満を指す。いずれの年度も定量下限値は $0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

2-エチル-1-ヘキサノールの初期リスク評価

1. 反復投与毒性 (一般毒性)

1) ヒト

2-エチル-1-ヘキサノールの人への慢性暴露に関する情報は確認できなかった。暴露時間が短い(4時間)場合の人への影響に関する情報の一部を、参考として以下に示す(いずれも日本産業衛生学会(2016)より引用)。

①Kießwetter *et al.*, 2005.

眼の刺激性を評価するために実施した試験では、化学物質過敏症であると自己申告した男性群と対象者群(各群8-12名)に、2-エチル-1-ヘキサノールを時間加重平均濃度1.5 ppm, 10 ppm, 20 ppmで4時間、濃度変動条件下(2高濃度群のピーク濃度20及び40 ppm)あるいは濃度一定条件下で暴露した。瞬目回数については、化学物質過敏症群と対照群との間に有意差はなかったが、暴露濃度の変動の有無を問わず、両群ともに濃度依存的な回数の増加が認められた。刺激への慣れは認められず、本物質の眼刺激性が強いことが示されるとともに、症状が問題となる濃度は短時間ピーク濃度暴露として20 ppm、1時間暴露で10-20 ppmの間、4時間暴露で10 ppm未満であることが示唆された。

②Van Thrierl *et al.*, 2003.

自覚症状と刺激感覚の尺度としての生理的マーカーとの関連を調べるために、若い男性24名に2-エチル-1-ヘキサノールを4時間暴露した。暴露濃度は、低濃度:平均1.563, 1.39-1.58 ppm、中濃度:平均10.63, 1.23-20.2 ppm、高濃度:平均21.88, 1.76 - 42.07 ppmであった。眼と鼻の刺激、嗅覚症状、イライラ感を4時間暴露の前後と途中で評価した結果、本物質に起因する鼻腔流速の低下と鼻腔洗浄液中のサブスタンス P 増加を指標とした鼻の刺激は、高濃度暴露群で有意に強かった。

③Van Thrierl *et al.*, 2007.

神経行動学的作業に及ぼす影響を検討するために、2-エチル-1-ヘキサノールを1.5, 10, 20 ppmで濃度変動条件(24名)または濃度一定条件(22名)で4時間暴露した。その結果、刺激感が濃度依存的に増加した。また、多種化学物質過敏症を自己申告したものでは、一部の神経行動学的テストで濃度依存的に正確さが低下したが、全体としては確実な低下と結論するには至らなかった。10 ppmではイライラ感と鼻刺激が時間とともに増加し、20 ppmではイライラ感が顕著になった。また、注意低下は約20 ppmで生じると考えられた。

2) 動物

①マウス 3 か月反復投与試験 (吸入) : Miyake *et al.*, 2016.

雄性 ICR マウス (5-7 匹/群) に 2-エチル-1-ヘキサノールを 0, 20, 60, 150 ppm の濃度で 1 日 8 時間、週 5 日、1 または 3 か月間、あるいは、1 日 8 時間、週 7 日、1 週間全身吸入暴露した。3 か月間の平均暴露濃度 (分析値) は、0, 21.9, 65.8, 153.2 ppm (0, 27.7, 83.3, 193.9 mg/m³ に相当) だった。原著によると、これらの濃度は職業暴露濃度に近く、会社、学校、商業ビルにおける暴露レベルに比し非常に高いとしている (Sakai *et al.* 2006, 2009)。体重は週 1 回測定されていた。また、臓器重量は肝臓を含め測定されていたが、どの臓器を測定したかは明らかではない。1 週間投与群については、最終暴露の翌日に断頭し解剖した。1 または 3 か月暴露群では、最終暴露の翌日に、嗅球の組織学的検索のために、麻酔下で 4% パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液を用いて心還流した。解剖時に脳と鼻腔を採材し、病理組織学的検査に供した。また、鼻腔の嗅上皮については、全群に対し免疫組織学的検索 (CD45, CD3, neutrophil elastase (NE), olfactory marker protein (OMP), proliferating cell nuclear antigen (PCNA)) を行った。さらに、3 か月暴露群の脳の嗅球についても、免疫組織学的検索 (OMP, tyrosine hydroxylase (TH), ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1), doublecortin (Dcx)) を行った。嗅球の糸球体直径についても、測定した。

対照群に 1 匹死亡例がみられたが、その他の群には死亡例はなかった。2 高用量群において有意な体重の変動がみられたが、散発的で用量依存性がなかった (詳細データは示されず)。投与 7 週目以降はいずれの群にも体重に影響はなかった。臓器重量については、3 か月暴露の 193.9 mg/m³ 群に肝臓の比重量の有意な増加がみられたとされていたが、数値データはなかった。他の臓器に重量の変化はなかった。著者らは、体重の低値や肝比重量の増加は、本物質により活性化された peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) を介した脂質代謝による可能性があるとしている。1 週間投与群において、鼻腔の嗅上皮に、炎症、変性、線毛消失、菲薄化、嗅細胞の減少、粘膜上皮及び固有層への炎症細胞浸潤、基底膜の不明瞭化がみられた。これらの変化は用量依存的にみられ、83.3 及び 193.9 mg/m³ 群では統計学的に有意であった。また、1 週間暴露群では、暴露濃度の増加に伴うボーマン腺の減少が高鉄ジアミン・アルシアンブルー染色により確認された。この変化は、ボーマン腺の減少またはスルフォムチンの分泌の減少が原因である可能性があるとしている。1 か月暴露群では、形態学的変化は認められなかった。1 週間暴露群でみられた各種影響は、嗅上皮細胞の再生により回復していた。3 か月暴露群では、嗅上皮の形態学的変化 (炎症細胞浸潤とボーマン腺の拡張) が 2 高用量群でみられたため、スコア化により定量的に評価した (下表参照)。呼吸上皮には暴露による影響はなかった。

嗅上皮への炎症細胞浸潤は、CD45, CD3, NE の免疫染色により評価された。CD-45 陽性細胞数は、1 週間及び 3 か月暴露の 2 高用量群において増加したとしているが、統計学的有意差は報告されていなかった。NE 陽性細胞数は 1 週間暴露の 83.3 mg/m³ 以上群で有意に

増加したが、3か月暴露では同様の変化はみられなかった。CD-3陽性細胞数は、1週間暴露群では変化がなかったが、3か月暴露の2高用量群で有意に増加した。著者らは、1か月暴露群にはこれらのマーカーを指標とした炎症細胞への影響はなかったとしている。免疫染色により嗅神経関連マーカーであるOMP及びPCNAを指標とした検索も行われ、OMPの発現は1週間及び3か月暴露の全投与群で用量依存的に有意に減少し、1か月暴露では同様の影響はみられなかった。PCNA陽性細胞数は1週間暴露の全投与群及び3か月暴露の193.9 mg/m³群のみで有意に減少した。このようなOMP及びPCNAの発現減少は、嗅神経ニューロンの減少を示唆している。なお、1か月暴露では、83.3 mg/m³以上群にPCNA陽性細胞数の有意な増加がみられた。

脳の嗅球では、3か月暴露の193.9 mg/m³群に、糸球体の直径及びシナプス抑制マーカーであるTH発現が有意に減少した。TH発現の減少は、抑制インターニューロン数の減少と嗅機能の変化を示唆する所見である。嗅球におけるOMPの発現は、83.3 mg/m³以上群で有意に減少した。193.9 mg/m³群では、ニューロンの再生過程でみられる移動細胞(migrating cell)のマーカーであるIba1とDcxの発現が有意に増加し、炎症が生じていることが示唆された。これらの結果より、2-エチル-1-ヘキサノールを3か月暴露すると、炎症や嗅神経ニューロン数の減少など嗅球傷害が生じることが明らかになった。

また、以上の結果より、EPA(2019)は、鼻腔の嗅上皮におけるOMP陽性細胞数の減少を根拠に本試験のLOAELを27.7 mg/m³(EPAによるヒト換算HEC = 4.17 mg/m³)であると判断していた。

本評価では、慢性影響を評価することを目的としているため、3か月暴露の結果からNOAEL/LOAEL判断することとした。免疫組織化学的検索の結果、**嗅上皮におけるOMP陽性細胞の用量依存的で有意な減少が21.9 ppm群以上でみられたことから、本評価では、本試験のLOAELを21.9 ppm(連続暴露補正： $21.9 \times 8/24 \times 5/7 = 5.2$ ppm)**と判断した。

ただし、本試験は、亜慢性吸入暴露による鼻腔(嗅覚系)への組織学的影響の詳細(特に嗅上皮及び嗅球)を検索するために実施された試験であるため、OECD TG 準拠試験とは異なり、全身諸臓器への影響については検索されておらず、1群当たりの動物数も少ない(6 or 7匹)ことに留意が必要である。また、原著の考察によると、マウスとヒトの鼻腔には解剖学的な種間差があり、具体的には、鼻腔の骨格構造や鼻腔内での気流のパターン、呼吸パターンが異なる(げっ歯類の嗅上皮は、鼻腔の前方(鼻孔側)まで広がっており、鼻腔の50%を占める(ヒトでは約3%)。また、げっ歯類は鼻呼吸だがヒトは鼻及び口呼吸する(Brüning et al. 2014; Haschek et al. 2010))。したがって、げっ歯類はヒトよりも嗅上皮細胞の傷害を受けやすいことにも注意する必要があるとしていた。

②ラット90日間吸入暴露試験：Klimisch *et al.*, 1998., BASF, 1992. (OECD TG 413 準拠 GLP 試験)

雌雄Wistarラット(10匹/群/性)に2-エチル-1-ヘキサノールを0, 15, 40, 120 ppm(実

測濃度 15.0 ± 0.57 , 39.9 ± 1.33 , 120.0 ± 4.8 ppm)の濃度で1日6時間、週5日、90日間全身吸入暴露した。著者らによると、最高濃度の120 ppmは20°Cでの飽和濃度に相当する。その結果、死亡率、体重、臨床症状、血液及び血清生化学的検査、眼科検査、臓器重量、病理組織学的検査、肝臓ペルオキシソーム増殖の指標である cyanide-insensitive palmitoyl-CoA oxidation に関する検索項目については、投与による毒性影響はみられなかった。肺に局所の軽微または軽度の肺炎や炎症性変化等がみられたが、用量依存性や統計学的有意差はなかった。また、鼻腔にみられた所見は、いずれも鼻腔内の変化ではなく（局所皮膚炎、局所筋炎、歯周炎）、その発生頻度に用量依存性や統計学的有意差はなかったため、毒性影響とは考えなかった。以上の結果から、**本評価では、本試験のNOAELを120 ppm（連続暴露補正： $120 \times 6/24 \times 5/7 = 21.4$ ppm）と判断した。**

2. 生殖発生毒性

1) ヒト

2-エチル-1-ヘキサノールの吸入暴露による生殖発生毒性について、有用な情報はなかった。

2) 動物

吸入暴露の試験は1濃度で実施した1試験しかなかった。また、生殖機能を検索した試験情報はなかった。本物質の経口投与により、ラットの胎児の成長及び骨格形成に影響がみられるため、②～④に経口及び経皮経路の試験情報（用量反応関係を評価可能な試験情報のみを日本産業衛生学会（2016）、ECHA登録情報より二次引用）についても示した。

①ラット発生毒性試験（吸入）：Nelson *et al.*, 1988, 1989, 1990.

SDラット（15匹/群）の妊娠1-19日目に、2-エチル-1-ヘキサノールを200 ppm (850 mg/m^3)の濃度で1日7時間、毎日吸入暴露した。この濃度は、室温での飽和蒸気の濃度に相当する。妊娠20日目に半数の胎児の骨格及び内臓検査を行った。母動物については、摂餌量の有意な減少がみられた。胎児には発生異常や催奇形性はみられなかった。以上の結果から、**本評価では、本試験の発生毒性に関するNOAECは200 ppm（連続暴露補正： $200 \times 7/24 = 58.3$ ppm）であると判断した。**

②ラット発生毒性試験（経口）：Hellwig J, *et al.*, 1997.

Wistarラット（10匹/群）の妊娠6-15日に2-エチル-1-ヘキサノールを0, 1, 5, 10 mmol/kg（0, 130, 650, 1,300 mg/kgに相当）を強制経口投与した。その結果、10 mmol/kg（1,300 mg/kg）群で顕著な母動物に対する毒性（死亡（6/10例）、生存母動物の有意な体重減少）と、着床後吸収胚の増加、胎児体重の減少とともに、骨格奇形、骨格変異、骨化遅延のみら

れる胎児割合の有意な上昇を認めた。5 mmol/kg (650 mg/kg) 群では、投与による母動物の死亡や体重減少はみられなかったが、胎児体重は有意に減少し、骨格変異増加及び骨化遅延の傾向がみられた。以上の結果より、本評価では、本試験の母動物に対する NOAEL は 5 mmol/kg (650 mg/kg/day)、胎児に対する NOAEL は 1 mmol/kg (130 mg/kg/day) であると判断した。

なお、日本産業衛生学会 (2017) では、この試験において、母動物に重篤な一般毒性が発現しない用量で児動物に影響がみられていることから、生殖毒性を示す限定的な証拠とみなし、生殖毒性を第 3 群 (ヒトに対する生殖毒性の疑いがある物質) としている。

③マウス発生毒性試験 (経口) : Tyl *et al.*, 1991. OECD TG 414 準拠、GLP 試験

CD-1 マウス (28 匹/群) の妊娠 0-17 日に 2-エチル-1-ヘキサノールを 0, 17, 59, 191 mg/kg bw/day の用量で混餌投与した。その結果、いずれの群においても母動物及び胎児に投与による影響はみられなかった。以上の結果から、本評価では、本試験の母動物及び胎児に対する NOAEL は 191 mg/kg bw/day (最高用量) と判断した。

④ラット発生毒性試験 (経皮) : Tyl *et al.*, 1992.

F344 ラット (25 匹/群) の妊娠 6-15 日に 2-エチル-1-ヘキサノールを 0, 0.3, 1.0, 3.0 ml/kg bw/day (0, 252, 840, 2,520 mg/kg/day) の用量で 6 時間/日皮膚に塗布した。その結果、252mg/kg 以上で母動物に軽度の皮膚炎が、1,680 mg/kg 以上では母動物に体重増加抑制が認められたが、胎児には奇形等はみられなかった。以上の結果より、本評価では、本試験の母動物の全身毒性に対する NOAEL は 840mg/kg/day、胎児への催奇形性や発生毒性に関する NOAEL は 2,520 mg/kg/day であると判断した。

3. 遺伝毒性

遺伝毒性については、入手できた中で最新の評価資料である US EPA(2019)の記載を以下に示す。

US EPA(2019)によると、*in vitro* 試験の多くは陰性結果であった。複数の復帰突然変異試験は、最高 5,000 μ g/plate の濃度で *Salmonella typhimurium* or *Escherichia coli* いずれにおいても陰性であった (Agarwal *et al.*, 1985; Shimizu *et al.*, 1985; Zeiger *et al.*, 1985; Kirby *et al.*, 1983; Litton Bionetics, 1983b; Zeiger *et al.*, 1982; Tenneco, 1980)。Seed (1982) による報告では、TA100 で陽性結果が報告されていたが、1 mM 以上の細胞毒性を示すような高濃度で弱い反応が確認されたことによる。E. coli を用いた DNA 修復試験結果は、用いた溶媒 (エタノール又は DMSO) により陽性または陰性であったため、equivocal であると考えられた。試験報告者である Tenneco (1980) は、エタノールと 2-エチル-1-ヘキサノール

には相乗効果があると考察している。哺乳類細胞では、マウスリンフォーマ細胞またはハムスターCHO 細胞を用いた突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスBALB/3T3 細胞を用いた形質転換試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、通常では細胞毒性を誘発する濃度までの処置でいずれも陰性であった(Litton Bionetics, 1987, 1985a, b; Kirby et al., 1983; Litton Bionetics, 1983a; Phillips et al., 1982; Tenneco, 1980)。

利用可能な *In vivo* 試験は限られており、ほとんどは陰性であった。最高 1,000 mg/kg/day を投与したマウスを用いた優性致死突然変異試験では陰性 (SRI International, 1981)、ラットに短期間経口投与した染色体異常試験(Putman et al., 1983; Tenneco, 1980)は陰性だった。しかしながら、2-エチル-1-ヘキサノールを雄マウスに 2 回腹腔内投与した小核試験では、骨髓に小核の統計学的有意な発生増加がみとめられた(Litton Bionetics, 1982)。一方、同様に処置した雌マウス及び単回腹腔内投与した雌雄マウスでは、小核の誘発はみられなかった。この試験の報告者は、雄マウスにみられた小核誘発の発生増加は、対照群における小核の自然発生率が低いことに起因するためと考察している。

以上より、*in vitro*, *in vivo* 試験いずれにおいても信頼出来る試験結果としては陰性であったことから、2-エチル-1-ヘキサノールに遺伝毒性(変異原性)の懸念はないと考えられた。

4. 発がん性

1) 定性的評価

発がん性に関する定性的評価結果 (IACR による発がん性区分等)はなかった。

政府による GHS 分類結果 (2022)では、後述するラット及びマウスを用いた発がん性試験結果より、本物質投与による発がん性の証拠は得られないため、「区分に該当しない」と判断している。また、ACGIH は、マウス発がん性試験においてみられた雌の肝細胞がんの有意な増加に基づき、本物質の発がん性分類として A3 (動物への発がん性が確認されたもので、ヒトへの関連性が不明なもの (Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans)) を提案した (ACGIH (2022))。

2) 定量的評価

2-1) ヒト

2-エチル-1-ヘキサノールの吸入暴露による発がん性について、情報はなかった。

2-2) 動物

吸入経路の発がん性試験情報はなかった。そのため、ラットとマウスに経口経路で暴露し

た発がん性試験情報(Astill et al., 1996)を以下に示す。

①ラット及びマウス発がん性試験：Astill *et al.*, 1996. (OECD TG 451 準拠 GLP 試験)

雌雄 B6C3F1 マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day の用量で 18 か月間, 雌雄 F344 ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day の用量で 24 か月間, 週 5 回経口投与した。その結果、発がん性については、雌マウスの 750 mg/kg/day 群に肝細胞がんの有意な発生増加がみられたが、肝細胞腺腫の発生増加はみられなかった。ラットでは両性共に腫瘍の発生増加はみられなかった。

マウスの肝腫瘍について、US EPA(2019)では、雄の肝細胞腺腫の発生（雄の最高用量群のみ 1 例）を考慮して「腺腫またはがん」の発生頻度に基づき統計学的解析（Fisher's exact test）を行っていたが、溶媒対照群との間に有意差は認められなかった。一方、本試験の原著である Astill ら（1996）によると、雌マウスの最高用量群における生存率調整後（途中死亡した動物が 104 週まで生存したと仮定したときに発生するであろうがんの発生率）19.3% が背景値（BASF 0-14%, NTP 0-15%; いずれも 104 週投与の雌マウスのデータ）を超え、その発生率は対照群（0%）に比し統計学的に有意であり、用量相関性もみられた（低及び中間用量群の発生率は、各々 3.1%、9.6%）。そのため、著者らは、雄マウスの発がん性については equivocal、雌マウスについては weak or equivocal としていた。

以上の結果より、本評価では、本試験における発がん性に関する NOAEL は、ラットは 500 mg/kg/day（最高用量、連続暴露補正： $500 \times 5/7 = 357.1$ mg/kg/day）、マウスは 200 mg/kg/day（連続暴露補正： $200 \times 5/7 = 142.9$ mg/kg/day）と判断した。

5. 初期リスク評価

1) 評価に用いる指標の設定

初期リスク評価では、各毒性項目の有害性情報から得られた「NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度」を「実態調査における 95%tile 値に相当する濃度」で除して Margin of Exposure (MOE)を求める。

そこで、以上の評価結果に基づき、各毒性項目に関するヒト暴露濃度及び不確実係数積を求めた。

(1) 一般毒性

得られた 2 つの動物を用いた試験のうち、NOAEL または LOAEL がより低値であったマウス 3 か月反復投与試験 (Miyake *et al.*, 2016)をキースタディとして選択した。この試験では、最低用量から嗅上皮における OMP 陽性細胞の用量依存的で有意な減少がみられたことを根拠に LOAEL を 21.9 ppm とした。この値を暴露状況で補正して 5.2 ppm (連続暴露補正: $21.9 \times 8/24 \times 5/7 = 5.2$ ppm) とし、ヒト暴露濃度に用いる指標として設定した。

この値を単位換算(mg/m^3)すると、 $5.2 \text{ ppm} \times \text{単位換算係数 (T=25}^\circ\text{C): 分子量 } 130/24.45 (\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}) = 27.6 \text{ mg}/\text{m}^3 = \mathbf{27,600 \mu\text{g}/\text{m}^3}$ となる。

また、上記のキースタディ及び LOAEL 判断の根拠を採用したときに適用する不確実係数積は 200 (種間差 1、個体差 10、試験期間の不足 2、LOAEL 採用 10)となる。種間差の不確実係数を 1 としたのは、6 ページに記載した通り、マウスとヒトでは鼻腔の構造や呼吸の形式が異なり、マウスの方がヒトよりも嗅上皮細胞の傷害を受けやすいことを考慮したためである。

(2) 生殖発生毒性

2-エチル-1-ヘキサノールの吸入暴露によるヒトでの生殖発生毒性については、定量的評価に資する有害性情報はなかった。また、吸入暴露による動物試験は 1 件 (①ラット発生毒性試験: Nelson *et al.*, 1988, 1989, 1990.) しかなかった。当該吸入試験は、1 用量の試験であり、用量反応関係を評価できない。また、この試験では毒性影響がみられていない。

一方、経口暴露の試験において、胎児に投与による毒性影響が確認されていた。これらのうち、NOAEL が最小であった②ラット発生毒性試験 (Hellwig J *et al.*, 1997)をキースタディとして選択し、NOAEL として $130 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ をヒト暴露濃度に用いる指標として設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $130 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day}) \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 (\text{m}^3/\text{day}) \times \text{ヒトの体重 } 50 (\text{kg}) = 433.3 \text{ mg}/\text{m}^3 = \mathbf{433,300 \mu\text{g}/\text{m}^3}$ となる。

また、上記のキースタディ及び NOAEL 判断の根拠を採用したときに適用する不確実係数積は 1,000 (種間差 10、個体差 10、試験の質 10)となる。

(3) 発がん性

遺伝毒性については、前述の通り変異原性はないと考えられた。また、①マウス及びラットを用いた発がん性試験 (Astill et al., 1996.) が入手でき、雌マウスのみ肝腫瘍の発生増加が確認された。したがって、この雌マウスにみられた肝発がん性は「閾値あり」と考えられ、雌マウスの肝発がん性を根拠とした NOAEL 142.9 mg/kg/day をヒト暴露濃度に用いる指標として設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $142.9 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 476.3 \text{ mg/m}^3 = \mathbf{476,300 \text{ } \mu\text{g/m}^3}$ となる。

また、上記のキースタディ及び NOAEL 判断の根拠を採用したときに適用する不確実係数総積は **100** (種間差 10、個体差 10)となる。この不確実係数について、本物質による発がん性は「閾値あり」と考えられ、マウスに好発する肝細胞がんが背景値をわずかに超える程度で発生増加したことから、影響の重篤性 (発がん性) に関する追加の不確実係数は不要と考え、不確実係数 100 (種間差 10、個体差 10)のみを適用した。

2) 初期リスクの評価結果

各毒性項目の NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度 (A) を実態調査における 95%tile 値に相当する濃度 (B) で除して MOE を求めた。また、求めた各毒性項目の MOE と不確実係数積 (UFs)を比較した。結果は下表のとおりである。

表：各毒性項目の MOE 及び UFs

毒性項目	(A) NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度 ($\mu\text{g/m}^3$)	(B) 実態調査における 95%tile 値に相当する濃度 ($\mu\text{g/m}^3$)	MOE (A÷B)	UFs
一般毒性	27,600	35.9	769	200
生殖発生毒性	433,300	35.9	12,070	1,000
発がん性	476,300	35.9	13,267	100

以上の通り、いずれの毒性項目においても、MOE の値は UFs の値を十分に上回っていたため、国内における実態調査により測定された室内空気中の 2-エチル-1-ヘキサノール濃度が維持される限りは、人健康影響 (一般毒性、生殖発生毒性、発がん性) に関するリスクは高くないと考えられる。

References (参照した評価書等)

AU National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2013). 1-Hexanol, 2-ethyl-: Human health tier II assessment. IMAP Single Assessment Report.

<https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/1-Hexanol%2C%202-ethyl-Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf>

OECD (1995). SIDS Initial Assessment Profile. 2-Ethylhexanol

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=ffab6db1-9916-48a0-833e-7de4fe550dc7>

ECHA 登録情報

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15194/7/1>

US EPA (2019). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Ethylhexanol (CASRN 104-76-7).

<https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/recordisplay.cfm?deid=344923>

日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (2016). 許容濃度の暫定値 (2016) の提案理由: 2-エチル-1-ヘキサノール (2-エチルヘキシルアルコール). 産業衛生学会誌. 58: 213-218.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/58/5/58_S16002/_pdf/-char/ja

日本産業衛生学会 (2017). 生殖毒性物質暫定物質 (2017) の提案理由: 2-エチル-1-ヘキサノール (2-エチルヘキシルアルコール). 産業衛生学会誌 59: 212-218.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/59/5/59_S17002/_pdf/-char/ja

Astill BD., et al. (1996). Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Fundamental and Applied Toxicology. 31: 29-41.