

シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会

中間報告書－第 24 回～第●回までのまとめ（案）

令和●年●月●日

1. エチルベンゼンの指針値改定について

室内濃度指針値（以下「指針値」という。）は、現状において入手可能な科学的知見に基づき、人がその化学物質の示された濃度以下の暴露を一生涯受けたとしても、健康への有害な影響を受けないであろうとの判断により設定された値である。これらは、今後集積される新たな知見や、それらに基づく国際的な評価作業の進捗に伴い、将来必要があれば変更され得るものである。

今般、最新の知見に基づいてエチルベンゼンの有害性評価を実施し、エチルベンゼンの指針値を $3,800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に改定したので、他の指針値を定めている物質とともに表 1 に示す。エチルベンゼンの有害性評価の詳細は、別紙 1 を参照されたい。

また、指針値は公衆衛生の観点から、化学物質の不必要な暴露を低減させ、それらが健康影響の危惧を起すことなく安全かつ適正に使用されるようにすることを目的に、関係者がシックハウス対策に取り組むにあたって参考にさせていただきたい値として策定しているものである。令和 8 年 3 月末を目標に、エチルベンゼンの新指針値に対応するための取組を進めていただくよう、関係者各位のご協力をお願いしたい。

表 1 これまでに指針値等を策定した物質（下線部は今回改定した部分）

化学物質名	毒性指標	室内濃度指針値 (注 1)	指針値の 設定日及び改定日
ホルムアルデヒド	ヒト吸入暴露における鼻咽頭 粘膜への刺激	$100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08ppm)	設定日： 1997. 6. 13
アセトアルデヒド	ラットの経気道暴露における 鼻咽頭嗅覚上皮への影響	$48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.03ppm)	設定日： 2002. 1. 22
トルエン	ヒト吸入暴露における神経行 動機能及び生殖発生への影響	$260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppm)	設定日： 2000. 6. 2

キシレン	ヒトにおける長期間職業暴露による中枢神経系への影響	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05ppm)	設定日： 2000.6.26 改定日： 2019.1.17
エチルベンゼン	<u>ラット吸入暴露における聴覚への影響</u>	<u>370 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.0858ppm)</u>	設定日： 2000.12.15 <u>改定日：</u> <u>●●●●●●</u>
スチレン	ラット吸入暴露における脳や肝臓への影響	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05ppm)	設定日： 2000.12.15
パラジクロロベンゼン	ビーグル犬経口暴露における肝臓及び腎臓等への影響	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)	設定日： 2000.6.26
テトラデカン	C ₈ -C ₁₆ 混合物のラット経口暴露における肝臓への影響	330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)	設定日： 2001.7.5
クロルピリホス	母ラット経口暴露における新生児の神経発達への影響及び新生児脳への形態学的影響	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppb) 但し小児の場合は 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.007ppb)	設定日： 2000.12.15
フェノブカルブ	ラットの経口暴露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.8ppb)	設定日： 2002.1.22
ダイアジノン	ラット吸入暴露における血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02ppb)	設定日： 2001.7.5
フタル酸ジ-n-ブチル	ラットの生殖・発生毒性についての影響	17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.5ppb)	設定日： 2000.12.15 改定日： 2019.1.17
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	ラットの雄生殖器系への影響	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (6.3ppb) (注2)	設定日： 2001.7.5 改定日： 2019.1.17
総揮発性有機化合物量(TVOC)	国内の室内VOC実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定	暫定目標値 (注3) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	設定日： 2000.12.15

(注1) 両単位の換算は、25℃の場合による

(注2) フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの蒸気圧については 1.3×10^{-5} Pa (25℃) ~ 8.6×10^{-4} Pa (20℃) など多数の文献値があり、これらの換算濃度はそれぞれ 0.12~8.5ppb 相当である。

(注3) この数値は、国内家屋の室内 VOC 実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定した値である。TVOC 暫定目標値は、室内空気質の個別の揮発性有機化合物 (VOC) を総合的に考慮した目安として利用されることが期待されるが、毒性学的知見から決定したのではなく、含まれる物質の全てに健康影響が懸念されるわけではない。また、個別の VOC 指針値とは独立に扱われなければならない。

2. 3物質の初期リスク評価について

第25回及び第26回検討会において、2-エチル-1-ヘキサノール（以下「2E1H」という。）、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート（以下「TMPD-MIB」という。）、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート（以下「TMPD-DIB」という。）の初期リスク評価を行った。

初期リスク評価では、暴露マージン (MOE) が不確実係数積 (UFs) を下回る場合にリスクが高いと判断し、詳細リスク評価を行うこととしている。

$$MOE = \left[\frac{\text{NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度 (A)}}{\text{実態調査における 95\%tile 値に相当する濃度 (B)}} \right]$$

3物質の初期リスク評価の概要は表2のとおりであり、いずれの物質も現時点ではリスクは高くないと判断された。なお、3物質の初期リスク評価は別紙2~4を参照されたい。

表2 3物質の初期リスク評価の概要

		(A)	(B)	MOE	UFs
2E1H	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
TMPD-MIB	一般毒性	1,000,000	53.1	18,832	200
	生殖発生毒性	3,333,000	53.1	62,768	100
	発がん性 ^(注)	—	—	—	—
TMPD-DIB	一般毒性	500,000	32.1	15,576	200
	生殖発生毒性	920,000	32.1	28,660	1,000
	発がん性 ^(注)	—	—	—	—

(注1) TMPD-MIB 及び TMPD-DIB に関しては、発がん性について定性的及び定量的評価に関する有害性情報が得られなかった。

(注2) LOAEL を採用した場合には、UFs には不確実係数として最大 10 を適用している。

以上のとおり、2E1Hに関しては、いずれの毒性項目においてもMOEの値はUFsの値を上回っていたため、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。ただし、一般居住住宅以外での実態調査の必要性も指摘されており、引き続き実態調査を行う必要がある。

また、TMPD-MIB及びTMPD-DIBに関しては、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TMPD-MIB及びTMPD-DIB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）に関するリスクは高くないと考えられる。

3. 標準的測定方法について

従前より、指針値が定められた化学物質及びTVOCの標準的測定方法を示してきたところであるが、厚生労働科学研究の研究成果及び第27回検討会での議論を踏まえ、標準的測定方法の改訂を行い、別紙5「室内空気中化学物質の測定マニュアル（統合版）」【第27回検討会資料3-2に相当するものであるため、今回は添付省略】として示す。主な改訂点は以下のとおりである。

- ・これまで「新築住宅」、「居住住宅」として示してきた捕集条件を、それぞれ「最大濃度推定法」、「平常実態把握法」として再定義した。
- ・VOCの測定方法から容器採取-GC/MS法を削除した（本法は、一般的に大気中VOCの採取に使用される方法であり、室内空気の採取法としては不適なため）。
- ・SVOC（準揮発性有機化合物）として、クロルピリホス、フェノブカルブ、ダイアジノン、フタル酸ジ-n-ブチル及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの同時採取を可能とした。
- ・キャリアガスとして、ヘリウムガス以外にも水素ガスや窒素ガスが使用できることを追記した。

エチルベンゼンの有害性評価について

エチルベンゼンについては、ラットを用いた 13 週間反復吸入投与試験 (Gagnaire et al., 2007) をキースタディに選定した。本試験では、蝸牛の中低周波領域にあるコルチ器の外有毛細胞の消失が最低用量である 200 ppm 以上から確認されたため、LOAEL を 200 ppm と判断した。LOAEL 200 ppm を連続暴露補正した 42.9 ppm を、不確実係数積 500 (種間差 2.5、個体差 10、試験期間 2、LOAEL 採用 10) で除した 0.0858 ppm ($370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当 (25°C における換算値)) をエチルベンゼンの有害性評価値とした。

エチルベンゼンの有害性情報まとめ

1. 反復投与毒性 (一般毒性)

1) ヒト

ATSDR (2010)によると、エチルベンゼンの吸入暴露によるヒトへの全身影響については、暴露濃度や期間が不明瞭であったり、他の物質との混合暴露であったり、詳細が確認できないなど、有害性情報としては課題があるが、呼吸器及び眼の刺激性や聴覚毒性 (難聴)、血液学的変化 (リンパ球数の増加、ヘモグロビン濃度の低下) が確認されている。

日本産業衛生学会 (2020)に比較的新しい疫学調査の結果が、以下の通り報告されていた。いずれも聴覚に対する影響が示唆されていた。

① 中国の 2 か所の石油化学工場に勤務する労働者を対象に調査した結果、エチルベンゼンを $122.83 \pm 22.86 \text{ mg/m}^3$ ($28.3 \pm 5.1 \text{ ppm}$)の濃度で吸入暴露し、さらに平均 82.7 dB (A)の騒音 (20 年間の累積騒音暴露) にも暴露された 246 名の労働者の 78.4%に、25 dB 以上の聴力低下がみられた。また、エチルベンゼンを $134.64 \pm 31.97 \text{ mg/m}^3$ ($31.0 \pm 7.4 \text{ ppm}$)の濃度で吸入暴露し、さらに平均 83.5 dB (A)の騒音に暴露された 307 名の労働者の 80.1%に、25 dB 以上の聴力低下がみられた。同工場では、ベンゼン、トルエン、スチレン、キシレンの濃度は検出限界以下 ($<0.2\text{-}0.8 \text{ ppm}$)であった。対照群として、平均 67.3 dB (A)の騒音に暴露されている事務職員 327 名の聴覚低下者は 5.1%、平均 84.3 dB (A)の騒音に暴露されている発電所職員 290 名における聴力低下者は 56.9%だった。対照群の事務局員に対する聴力低下のオッズ比は 86.4 (95% CI: 28.4-452)と 124 (95%CI: 11.7-651)であり、有意に高かった。この他、各種の神経行動学的機能検査 (digital span, simple reaction time など) に対照群に比し有意差がみられた (Zhang et al., 2013. 日本産業衛生学会 (2020)より二次引用)

② 米国の全国健康栄養検査調査 (NHANES)に 1999-2004 年に参加した 31,126 名の対象者のうちランダムに選抜した 2,513 名 (38.2 \pm 11.1 歳、女性 53%)に対して純音聴力検査 (最高 8 kHz) と有機溶剤 (ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレン) などの血中濃度測定を実施し、自己申告による聴力低下や耳鳴りと、聴力検査による聴力損失のデータを比較した。その結果、聴覚検査による聴力損失、自己申告による聴力低下と耳鳴りが「あり」とした対象者の血中エチルベンゼン濃度は、MED=0.04 ng/mL, IQR=0.02-0.06 ng/mLであった。性別等で補正後の高周波域の聴力損失のオッズ比は、血中エチルベンゼン濃度と有意に関連していた (OR=1.24, 95%CI: 1.02-1.50) (Staudt et al., 2019. 日本産業衛生学会 (2020)より二次引用)。

その他に、AU NICNAS (2020)に以下③～⑤の疫学調査について報告があったが、いずれも他の物質との混合暴露に関する情報であるため、参考扱いとする。

- ③ 混合溶剤への職業的暴露と難聴発症リスクとの間には正の相関があり、オッズ比 (OR) は低、中、高暴露レベルでそれぞれ 1.37、3.25、4.5 と推定されていることが報告されている (Hormozi et al., 2017)。暴露指数 (EI) は、各溶媒への平均時間加重暴露の合計を、ACGIH が推奨する職業上の暴露限界 (閾値限界値、TLV) (20 ppm TWA) で割ることによって計算した結果、暴露レベル (低、中、高) は、それぞれ $EI < 0.5$ 、 $EI = 0.5-1$ 、 $EI > 1$ と定義された ($EI > 1$ は有機溶媒混合物濃度が TLV を超えたことを示す)。分析の結果、個々の溶媒の濃度が暴露限界内であっても、混合溶媒の濃度が増加すると難聴の発症と因果関係があることが示唆された。さらに、混合物内に存在する溶媒の種類が増加すると、暴露期間が長くなる (5 年以上) とともに、難聴を発症するリスクも増加した。騒音と有機溶剤混合物に同時暴露されると、溶剤または騒音単独に比べて難聴のリスクが大幅に増加し (2-11 倍)、相加効果または相乗効果が示唆された。また、溶剤への暴露により難聴が発症するまでの期間は、暴露後 2~3 年、場合によっては 5 年以上であることも確認された。この研究では作用機序 (MOA は特定されておらず、個々の溶媒の正確な役割も特定されていない (Hormozi et al., 2017))。
- ④ 最大 12.9 mg/m^3 (3 ppm) の濃度のエチルベンゼンに職業暴露された住宅塗装業者 ($n = 105$) の横断的疫学研究では、非暴露対照 ($n=53$) と比較して、性格や短期記憶能力の変化を含む重大な神経行動学的変化が明らかになった。暴露群のうち、麻薬中毒前の症状がみられるサブグループでは、その変化がより顕著であった。他の有機溶媒 (酢酸エチル、トルエン、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、キシレン) への同時暴露のため、これらのデータからこれらの影響の原因物質について最終的な結論を引き出すことはできなかった (US EPA, 2007)。
- ⑤ 平均 8.2 年の雇用期間に平均濃度 1.64 ppm のエチルベンゼンに職業暴露された労働者 ($n = 35$) に、暴露されていない対照群と比較して、リンパ球数の増加 (41.5-68.8%) とヘモグロビン値の低下 (5.2-7.1%) がみられた。ただし、これらの労働者は他の化学物質 (キシレン、鉛、トルエン) にも暴露されているため、これらの血液学的変化の原因におけるエチルベンゼンの役割は明確ではない (Angerer and Wulf, 1985; ATSDR (2010) から二次引用)。

2) 動物

- ① ラット 13 週間反復投与試験 (吸入) (Gagnaire et al., 2007)

雄性 SD ラット（1群 14 匹）にエチルベンゼンを 0, 200, 400, 600, 800 ppm (0, 0.87, 1.74, 2.60 and 3.47 mg/L に相当)の濃度で 1 日 6 時間、週 6 日、13 週間全身吸入暴露し投与終了後 8 週目に解剖した(Gagnaire et al., 2007)。また、電気生理学的検査（聴覚の神経生理学的検査）を、4, 8, 13 週目の投与後及び 8 週間の休薬後（試験 21 週目）に実施した。また、休薬期間終了後に蝸牛の全有毛細胞数を計測した。その結果、体重については対照群に比し有意な影響はみられなかった。2, 4, 8, 16 kHz での聴力の閾値は 4 週目以降に測定され、400 ppm 以上群の動物ではより高かった。最も高度の難聴が観察されたのは、600 ppm 及び 800 ppm 群だった。聴覚障害の程度は、暴露後 4 週間目と 13 週間目、および最終暴露後 8 週間の休薬後でも変化せずに持続し、難聴を引き起こす損傷が永続的であることが示された。聴力閾値の変化は 400 ppm 群では小さく、対照群及び 200 ppm 群では聴力に影響はみられなかった(CLH, 2010; Gagnaire et al., 2007)。

この試験では、600 及び 800 ppm 群の動物において、蝸牛の中低周波領域にあるコルチ器の 3 列の外有毛細胞 (OHC) がほぼ完全に消失していた。この所見は、聴覚閾値よりも敏感なエンドポイントであり、最も一般的に報告されている難聴の最も一般的に報告されている原因として知られる。コルチ器の基底（高周波）部分にも内有毛細胞 (IHC) の消失が、600 ppm 及び 800 ppm 群では各々 14 % または 32 % であった 400 ppm 群では、かなりの OHC 消失が発生し、3 列目（外側）で最も高度で、1 列目（内側）で最も軽度であり、基底領域でも IHC 消失がみられた。200 ppm 群の 8 例中 4 例に 3 列目の OHC の重大な消失(最大 30 %)が生じた。200 ppm 群の同部位の OHC の平均消失率は 4 % だった。以上より、本評価では、本試験の LOAEL を 200 ppm (連続暴露補正： $200 \times 6/24 \times 6/7 = 42.9$ ppm) と判断した。

②ラット 13 週間反復投与試験（吸入）：Cappaert et al, 2001.

有意で永続的な聴覚への毒性影響は、雄性ラット（Wistar 及び Wag/Rij 系）にエチルベンゼンを 1 日 8 時間、週 5 日の吸入暴露を 1 週間または 13 週間行ったときにも観察されている。300-800 ppm の濃度で急性暴露した結果、用量依存的な外有毛細胞 (OHC) の消失が 25%-66% の割合で認められた(Cappaert et al, 2000; CLH, 2010)。300 または 400 ppm の濃度では、暴露と同時に重大な聴覚刺激 (105 dB の騒音) を与えると、相乗効果によりエチルベンゼン単独暴露または騒音暴露のみの場合の合計よりも高度な OHC 消失がみられた(Cappaert et al, 2001; CLH, 2010)。

なお、エチルベンゼンによる聴覚への影響には種間差があると考えられる。雌性モルモットにエチルベンゼンを 2,500 ppm の濃度で 5 日間暴露した結果、聴覚への有害影響は観察されていないことが報告されている (Cappaert et al, 2002; CLH, 2010)。

③ラット 13~14 週間反復投与試験（吸入）：NTP, 1992.

雌雄 Fischer 344 ラット (10 匹/性/群) にエチルベンゼンを 0, 100, 250, 500, 750, 1,000

ppm の濃度で 13~14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、死亡率、臨床症状、体重、血液学的検査に投与の影響はみられなかった。血清生化学的検査では、両性の 500 ppm 以上群に ALP の用量依存的で有意な低値がみられたが、この変化の生物学的意義は明らかではないが、報告者らは摂餌量と飲水量の減少に起因している可能性があるとしていた。

雄の 250 ppm 以上群及び雌の 500 ppm 以上群で、肝臓の絶対重量の増加がみられた。また、肝臓の相対重量の増加が雄の 750 ppm 以上群にみられた。肝臓には投与による病理組織学的所見は認められなかった。腎臓の重量については、雄の 500, 750 ppm 群で絶対重量が、500 ppm 以上群で相対重量が増加した。雌では、750 ppm 群で絶対重量の増加がみられた。その他に、肺の炎症及び周辺リンパ節の腫大が確認されたが、これらの発生頻度や程度には用量相関性等がない等の理由から、投与の影響とはみなされていない。このほかに、投与による影響はなかった (NTP, 1992)。

以上の結果から、環境省初期評価 (2014) は NOAEL を 250 ppm (暴露状況で補正: 44.6 ppm (194 mg/m³)) と判断していた。また、IPCS EHC (1996) では、肝重量の増加を根拠に NOAEL 500 ppm (2,150 mg/m³) としていた (WHO Air は IPCS の評価を採用)。オランダは、250 ppm 以上でみられた肝臓及び腎臓の重量増加を根拠に、NOAEL 100 ppm (430 mg/m³) としていた (ただし、250 ppm 群で統計学的に有意に増加していたのは、肝臓の絶対重量のみ)。本評価では、肝臓及び腎臓の臓器重量の変化については、血清生化学的变化や病理組織学的変化を伴っていないこと、腎重量については明らかな用量相関性がないことから、毒性影響ではないと考え、NOAEL 1,000 ppm (連続暴露補正: $1,000 \times 6/24 \times 5/7 = 178.6$ ppm) であると判断した。

④マウス 13~14 週間反復投与試験 (吸入) : NTP, 1992.

雌雄 B6C3F1 マウス (10 匹/性/群) にエチルベンゼンを 0, 100, 250, 500, 750, 1,000 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、13~14 週間吸入暴露した。その結果、死亡率、臨床症状、体重に投与の影響はみられなかった。750 ppm 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、1,000 ppm 群の雌で腎臓の相対重量の有意な増加を認めた。しかし、これら以外には、両性共に肝臓や腎臓の病理組織学的変化や血液生化学への影響はなかった。以上の結果から、肝臓及び腎臓の重量変化は毒性影響ではないと考え、本評価では、本試験の NOAEL を 1,000 ppm (連続暴露補正: $1,000 \times 6/24 \times 5/7 = 178.6$ ppm) と判断した。

⑤ラット 12 週間反復投与試験 (吸入) : Clark (1983)

雌雄 Wistar ラット (18 匹/性/群) にエチルベンゼンを 0, 100 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、12 週間吸入暴露した。臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量。主要臓器 (肺及び鼻腔含む) の病理組織学的検査を実施したが、投与による統計学的に有意な変化は認められなかった。肝臓の逸脱酵素 (ALP 等) も対照群との差はなかった。雌雄の投与群に軽微な胆管上皮細胞の増生が、対照群にも同程度に認められ、統計学的有意差

はなかった。以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 100 ppm（連続暴露補正： $100 \times 6/24 \times 5/7 = 17.9$ ppm）と判断した。

⑥ラット 104 週間反復投与試験（吸入）：NTP, 1999.

雌雄 F344/N ラット(50 匹/性/群)にエチルベンゼン蒸気を 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間暴露した。その結果、非発がん影響については、750 ppm 群の雄に生存率の低下、250 ppm 以上群の雄に平均体重の減少がみられた。雌雄ともに対照群を含む全群に、慢性進行性腎症が発生し、その発生頻度には雌雄ともに有意差はなかったが、病変の程度については雄の 750 ppm 群、雌の 75 ppm 以上群に統計学的有意差がみられた。その他に、腎臓では雌雄の 750 ppm 群に尿細管上皮細胞の過形成や及び腎乳頭部移行上皮過形成が有意に発生増加した。また、雄の 750 ppm 群の肝臓に嚢胞様変性の有意な発生増加がみられた。

以上より、AU NICNAS（2020）では、本試験の両性の NOAEL は、750 ppm でみられた腎病変（過形成及び腫瘍）に基づき 250 ppm ($1,084 \text{ mg/m}^3$)であると判断されていた。また、ATSDR(2010)では、雌にみられた慢性進行性腎症の程度が最低用量から有意に増加していたことから、この所見を根拠に吸入経路の慢性 Minimal Risk Levels (MRL)を設定していた。しかし、環境省による環境リスク初期評価（2015）では、腎症重症度の有意差検定は 2 群間の統計手法を用いて行われていたことから、統計処理前のデータを入手して多重比較の統計手法で検定した結果、雌の 75 ppm 群については有意差がなかったため、NOAEL は 75 ppm（暴露状況で補正： $13.4 \text{ ppm} (58 \text{ mg/m}^3)$ ）と判断していた。

そこで、本評価のために独自に上記の雌ラットの腎症の程度について、統計ソフト KyPlot 6.0 による Steel-Dwass test を行った。その結果、当該病変の程度に統計学的有意差があるのは、中間用量以上であることが確認できた。以上のことから、本評価では、本試験の非発がん影響に関する NOAEL を、250 ppm 以上群の雌にみられた腎症の程度の高度化に基づく 75 ppm（連続暴露補正： $75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39 \text{ ppm} \doteq 13 \text{ ppm}$ ）と判断した。

⑦マウス 103 週間反復投与試験（吸入）：NTP, 1999.

雌雄 B6C3F1 マウス（50 匹/性/群）にエチルベンゼンを 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 103 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、250 ppm 以上の群の雄で肝細胞の合胞体変化（多核化）、雌の下垂体前葉で過形成、750 ppm 群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、雄に小葉中心性の肝細胞肥大、肝細胞壊死、肺胞上皮の細気管支上皮細胞化生、雌に好酸性変異肝細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。以上の結果から、本評価では、本試験の非発がん影響に関する NOAEL を 75 ppm（連続暴露補正： $75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39 \text{ ppm} \doteq 13 \text{ ppm}$ ）と判断した。

⑧ラット、マウス、ウサギ4週間反復投与試験（吸入）：Cragg et al. (1989)

雌雄B6C3F1マウス及び雌雄F344ラット（5匹/性/群）にエチルベンゼンを0, 99, 382, 782 ppmの濃度で1日6時間、週5日、4週間吸入暴露した。また、同様に、New Zealand White系ウサギ（5匹/性/群）にエチルベンゼンを0, 382, 782, 1,610 ppmの濃度で吸入暴露した。死亡率、血清生化学的検査、尿検査、病理学的検査（肉眼及び組織学的検査）においては投与の影響はみられなかった（ウサギの尿検査、マウスの血清生化学的検査は実施せず）。

いずれの動物においても、肝臓に病理組織学的所見はみられなかった。ラットの 382 ppm 群では、流涎と流涙の散発的な発生がみられた（これらの所見は NTP による 13 週間試験では認められていない）。肝臓の絶対重量の有意な増加が雄ラットでみられ、782 ppm 群では相対重量も増加した。雌では、782 ppm 群で肝臓の絶対重量が有意に増加し、相対重量は 782 ppm 以上で増加していた。また、血液検査では、雄の 782 ppm 群で血小板数の有意な増加が、雌では総白血球数の有意だがわずかな増加がみられた。マウスでは、雌の 782 ppm 群に肝臓の絶対重量の有意な増加がみられたが、相対重量に有意な増加はなかった。また、雄マウスには肝重量の変動はみられなかった。ウサギでは、肝重量の変動はみられなかった。肝臓にはいずれの動物においても病理組織学的所見がみられなかったことから、EPA IRIS では、本試験のラットとマウスにおける NOAEL は 782 ppm、ウサギにおける NOAEL は 1610 ppm（いずれも最高用量）と判断されていた。また、AU NICNAS によると、本試験のラット及びマウスにおける LOAEL は共に 382 ppm (REACH)、OECD (2005)は本試験のウサギにおける NOAEL は 728 ppm としている。本評価では、各動物にみられた所見の毒性学的意義は低いと考え、本試験のラットとマウスにおける NOAEL は 782 ppm（連続暴露補正： $782 \times 6/24 \times 5/7 = 139.6$ ppm）、ウサギにおける NOAEL は 1,610 ppm（連続暴露補正： $1610 \times 6/24 \times 5/7 = 287.5$ ppm）と判断した。ただし、この試験は投与期間が短いことに留意が必要である。

⑨（参考）ラット 16 週間反復投与試験（吸入）：Elovaara et al. (1985)

* 肝臓及び腎臓での代謝酵素誘導を検索した試験のため、参考扱いとする。

雄性 Wistar ラット（5 匹/群）にエチルベンゼンを 0, 50, 300, 600 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、5, 9 または 16 週間吸入暴露した。肝重量は、いずれの群にも投与による影響はなかった。16 週間投与後の 300 及び 600 ppm 群において肝臓における NADPH-cytochrome reductase and UDPG-transferase レベルが有意に高くなった。Aminopyrine N-demethylase と 7-ethoxycoumarin-0-deethylase (7-ECDE) レベルは、全ての投与群で高値となった。UDPG-transferase レベルの高値は用量依存的であり、解毒におけるエチルベンゼン代謝物のグルクロン酸抱合を示唆している可能性がある。電子顕微鏡検査では、投与 2 または 9 週間後から、全ての投与群に肝細胞の微細構造の変化（例：滑面小胞体 (SER) の増殖、粗面小胞体のわずかな脱顆粒）が確認され、16 週後は主に最高用量群に認められた。

SER の増殖は酵素誘導を示している。肝細胞壊死は認めず、血清中 ALT の高値も認められなかった (ALP は測定せず)。腎臓については、投与 2 及び 9 週後に相対重量の有意な増加が認められたが、16 週後の 600 ppm 群には腎重量変化は認められなかった。腎臓の 7-ECDE および UDPG トランスフェラーゼ活性は、すべての投与群で統計的に有意な増加を示した。肝細胞傷害が確認されず、肝重量にも変化がなく、ALT の変動もみられなかったことから、ミクロソーム酵素の誘導や肝細胞の微細構造の変化は、適応反応によるものであると考えられた。この結果より、本試験の NOAEL は最高用量の 600 ppm であると判断された。

肝重量の変化がなかったことは、NTP による亜慢性毒性試験の結果とは一致していない。

⑩ (参考) ラット 13 週間反復投与試験 (経口) : Mellert et al., 2007.

* 経口経路の試験のため、参考扱いとする。

雌雄 Wistar ラット (10 匹/群/性) にエチルベンゼンを 0、75、250、750 mg/kg/day の用量で 13 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄の全数で流涎、750 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、行動検査では 750 mg/kg/day 群の雄で着地時開脚の有意な減少、雌で運動活性の有意な増加、尿検査では 250 mg/kg/day 以上の群の雄で移行上皮の変性細胞、顆粒及び上皮円柱の発生率の有意な増加、血液生化学検査では 250 mg/kg/day 以上の群の雄で血清の GPT、 γ -GTP、総ビリルビン、総コレステロールの有意な上昇等を認め、GPT や総ビリルビンの有意な上昇は 750 mg/kg/day 群の雌でもみられた。また、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加と小葉中心性の肝細胞肥大の発生率増加を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加と尿細管上皮への硝子滴沈着の増加、雌で腎臓相対重量の有意な増加と胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた (Mellert et al., 2007: 環境省初期評価 (2014) から抜粋)。この結果から、NOAEL を 75 mg/kg/day とする。

<一般毒性のまとめ>

エチルベンゼンの吸入暴露によるヒトでの一般毒性については、定量的評価に資する有害性情報はなかったが、聴覚への影響が示唆されていた。

一方、動物での一般毒性については複数の毒性試験結果が得られた。得られた試験に基づく NOAEL のうち、最も低値を示したのは、⑥ラット 104 週間反復投与試験及び⑦マウス 103 週間反復投与試験から得られた 75 ppm (連続暴露補正: $75 \times 6/24 \times 5/7 = 13.39$ ppm \approx 13 ppm) であった。これらの試験は慢性影響を評価するには投与期間等が十分な試験である。この NOAEL を POD として一般毒性の有害性評価値(案 1)を求めると、以下の通りとなる。

一般毒性の有害性評価値(案1) : $13 \text{ ppm} \div \text{UFs}_{100}$ (種間差 10、個体差 10) = 0.13 ppm

一方、①、②の試験において、聴覚への影響が確認された。①ラット 13 週間反復投与試験 (Gagnaire et al., 2007)では、蝸牛の中低周波領域にあるコルチ器の外有毛細胞 (OHC) の消失が 200 ppm 以上から確認されたため、LOAEL を 200 ppm (連続暴露補正 : $200 \times 6/24 \times 6/7 = 42.9 \text{ ppm}$) と判断した。この LOAEL を POD として一般毒性の有害性評価値(案2)を求めると、以下の通りとなる。

一般毒性の有害性評価値(案2) : $42.9 \text{ ppm} \div \text{UFs}_{500}$ (種間差 2.5、個体差 10、試験期間 2、LOAEL 採用 10) = 0.0858 ppm

一般毒性の有害性評価値(案2)では、種間差に関する不確実係数を 2.5 とした。これは、「詳細リスク評価の考え方」の種間差に関する不確実係数についての考え方に従って、種間差をトキシコキネティクス 4 とトキシコダイナミクス 2.5 に分けて検討した結果である。まず、トキシコキネティクスについては、ヒトとラットの血液 : ガス分配係数が各々 28, 30 であり (Abraham et al., 2005)、ラット > ヒトで、かつ、その比が約 1 であることから、肺から血液への吸収および血液から聴覚器官への移行に種間差はほぼないと考えられたため、トキシコキネティクスに関する種間差の不確実係数は 1 が妥当であると考えた。一方、トキシコダイナミクスについては、ヒト-ラットの種間差に関するデータを得ることができなかつたため、その不確実係数はデフォルト値である 2.5 を採用することが妥当であると考えた。したがって、総合的な種間差の不確実係数は 2.5 が適切であると判断した。

また、試験期間の不足に関する不確実係数を 2 としたのは、LOAEL の根拠とした形態学的変化 (コルチ器の外有毛細胞 (OHC) の消失) は、機能的影響がみられた濃度より低い濃度で検出された高感度な聴覚への影響であること、同所見の発生の要因は暴露濃度であり、暴露期間の長さに影響を受けないと考えられたことから、2 が適切であると判断した。

なお、ヒトの知見①では、約 30 ppm のエチルベンゼンと騒音の同時暴露で聴力低下が観察されており、同時暴露では騒音単独暴露よりも聴力の損失が著しくなっている。仮に 30 ppm を LOAEL とし、1 日 8 時間週 5 日間暴露に 1 日 24 時間週 7 日間暴露の時間補正を行い、個体差 10、LOAEL を用いたことによる 10 の係数を適用すると、0.0714 ppm の評価値が導出される。この評価値は、騒音の影響も加味されているため、室内濃度指針値とすることはできないが、この結果からも、ラットから導出した一般毒性の有害性評価値(案2) 0.0858 ppm ($370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当) を下回る室内濃度におさえておけば、ヒトでの影響は防止できると考えられる。

以上の検討結果より、本評価では、値がより小さく、かつ聴覚への影響を捉えた評価結果を反映できている (案2) の 0.0858 ppm を、一般毒性の有害性評価値として採用すること

が妥当であると判断した。

2. 生殖発生毒性

主に AU NICNAS (2020)から情報を抽出した。

1) ヒト

エチルベンゼン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

利用可能な有害性情報からは、エチルベンゼンの吸入暴露により生殖発生毒性が生じる懸念はないと考えられている。

① 2世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006. OECD TG 416 準拠、GLP 試験)

雌雄 SD ラット (各性 30 匹 : P/F0 世代) の雄 (F0, F1 世代)には交配前の 70 日間、雌には交配前 70 日～妊娠期間 20 日及び出産後 5-21 日にエチルベンゼン蒸気を 0, 25, 100, 500 ppm の濃度で 1 日 6 時間吸入暴露した。また、出産後 1-4 日目の雌には、26, 90, 342 mg/kg BW/day の用量で 3 回に分けて 2 時間ごとに強制経口投与した。雄の親動物の最高用量群に一過性の体重増加抑制が、2 世代の雌雄親動物に肝重量の増加がみられたが、肝臓については病理組織学的変化を伴っていなかったため重量増加は適応反応であると判断された。以上より、本評価では、本試験の生殖発生毒性の NOAEL を親動物及び児動物ともに 500 ppm (連続暴露補正 : $500 \times 6/24 = 125\text{ppm}$) と判断した(ECHA REACH; MAK, 2012)。

②ラット及びマウス 13 週間反復投与試験 (吸入)

ラットとマウスにエチルベンゼン蒸気を 100, 500, 1,000 ppm (0, 434, 4,335 mg/m³)の濃度で 13 週間吸入暴露した結果、生殖に関わる検査項目 (精巣の形態学的変化、精子の生存率、精細胞数、性周期) に投与による影響はみられなかった(OECD, 2005)。

③ラット発生毒性試験 : Andrew et al., 1981. Hardin et al., 1981.

Wistar ラット (78-107 匹/群) の妊娠 1-19 日目にエチルベンゼンを 0, 100, 1,000 ppm (0, 434, 4,335 mg/m³)の濃度で 1 日 7 時間、週 7 日吸入暴露した。また、別のラットに交配前 3 週間及び妊娠期間中に暴露した群を設けた。妊娠 21 日目 (出産前日) に解剖した結果、妊娠期間中のみ投与した群では、母動物のいずれの臓器にも病理学的所見は認められなかった。また、交配前から投与した群では、受精など生殖に関連する検査項目に投与による影響はなかった。1,000 ppm 群の母動物の肝臓、腎臓、脾臓重量 (絶対及び相対) は、有意に高値を示した (各々 22%, 10%, 10% の増加) が、病理組織学的変化を伴っていなかった。妊娠

期間中のみ投与した群の胎児では、1000 ppm 群に過剰肋骨 (supernumerary ribs) の発生が有意に増加した。以上の結果から、OECD (2005)及び EPA IRIS (1991)では、本試験の NOAEL を親動物、児動物ともに 100 ppm (434 mg/m³)と判断している(OECD, 2005)。本評価では、1,000 ppm 群の母動物にみられた臓器重量の高値は病理組織学的変化を伴っていなかったため、毒性ではないと考えたことから、母動物の NOAEL は 1,000 ppm (連続暴露補正: $1000 \times 7/24 = 291.7$ ppm)、児動物の NOAEL は 100 ppm (連続暴露補正: $100 \times 7/24 = 29.2$ ppm) と判断した。

④ウサギ発生毒性試験：Andrew et al., 1981.

New Zealand white 系ウサギ (29 または 30 匹/群) の妊娠 1-24 日目にエチルベンゼンを 0, 100, 1,000 ppm (0, 434, 4,335 mg/m³)の濃度で 1 日 7 時間、週 7 日吸入暴露した。妊娠 30 日目 (出産前日) に解剖した結果、母動物については、検索した臓器に病理組織学的変化は認められなかった。胎児については、いずれの投与群においても発生、催奇形性に投与の影響はみられなかったが、1,000 ppm 群において、一腹あたりの生存児動物数の減少が認められた (対照群: 8 匹/腹、100 ppm 群: 8 匹/腹、1,000 ppm 群: 7 匹/腹)。一腹あたりの着床数や死亡数または吸収数は対照群と差はなかった。また、出生前死亡率は 5-8%、着床前損失は 18-27%であり、いずれも濃度相関性のある子宮内死亡率を示していなかった。そのため、1,000 ppm 群でみられた一腹あたりの生存児動物数の減少は、生殖毒性を示唆する所見とは考えなかった。以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 1,000 ppm (連続暴露補正: $1,000 \times 7/24 = 291.7$ ppm) と判断した。(OECD (2005)では、母動物の肝重量の増加を根拠に NOAEL 100 ppm (434 mg/m³)としていた)。

⑤ラット発達神経毒性試験

SD ラットの出生後の発達神経毒性を検索するため、①の 2 世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006) の F2 世代に、機能検査 (FOB) (生後 4、11、22、45、60 日目)、運動能検査 (生後 13、17、21、61 日目)、聴覚性驚愕反応検査 (生後 20 日及び 60 日目)、ビール水迷路を用いた学習記憶検査 (生後 26 又は 62 日目)、脳と神経系の形態計測的および組織学的調査 (生後 21 日及び 72 日目) を実施した。いずれの検査においても最高濃度 500 ppm 群を含む投与群に投与の影響はみられなかった (MAK、2012)。

⑥ラット発生毒性試験 (Saillenfait et al., 2003; ECHA REACH から二次引用)

(OECD TG 414 準拠)

SD ラット (21-25 匹/群) の妊娠 6-20 日目にエチルベンゼンを 0, 100, 500, 1,000, 2,000 ppm の濃度で 1 日 6 時間全身吸入暴露した (実際の平均暴露濃度は 0, 99, 500, 1,001, 1,998 ppm)。

死亡例はなく、2,000 ppm 群に臨床症状 (運動失調、活動量の低下) がみられた。母動物

では、1,000 ppm 以上の群に暴露期間中の体重の有意な低値と体重増加抑制がみられ、暴露期間中の摂餌量の減少を伴っていた。妊娠率、黄体数、着床数については、対照群との間に差はなかった。2,000 ppm 群では、死亡胎児数や吸収が対照群に比し増加していた（統計学的有意差はなし）。胎児サイズには対照群との差はなかったが、1,000, 2,000 ppm 群では胎児体重が濃度依存的に減少していた。生存胎児数や性比、外形については、対照群と投与群の間に有意差はなかった。内臓奇形が 100, 1,000, 2,000 ppm 群の 1～少数例にみられたが、用量相関性や統計学的有意差はなかった。1,000 ppm 以上の群では、骨格等に異常がある胎児数が増加した。以上より、本試験条件下では、エチルベンゼンに催奇形性は認められなかった。1,000 ppm 以上の群の胎児に体重の低値や骨格異常が、同群の母動物に体重と摂餌量の低値が認められたことから、本評価では、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性の NOAEL は 500 ppm（連続暴露補正： $500 \times 6/24 = 125$ ppm）、催奇形性の NOAEL は 2,000 ppm（連続暴露補正： $2,000 \times 6/24 = 500$ ppm）であると判断された。

⑦ラット発生毒性試験 (Saillenfait et al., 2006. Saillenfait et al., 2007; 日本産業衛生学会 (2020)から二次引用)

SD ラット (15-19 匹/群)の妊娠 6-20 日目にエチルベンゼンを 0, 250, 1,000 ppm の濃度で 1 日 6 時間全身吸入暴露した。その結果、1,000 ppm 群の母動物に体重増加抑制が、胎児に体重の低値がみられたが、着床数、生存胎児数や吸収胚数に投与の影響はみられず、催奇形性や胎児の死亡も認められなかった。以上より、本評価では、本試験の母動物に関する NOAEL は 250 ppm、胎児の発生毒性に関する NOAEL は 1,000 ppm（連続暴露補正： $1,000 \times 6/24 = 250$ ppm）であると判断した。

⑧ (参考) ラット、マウス、ウサギ発生毒性試験：Ungvary and Tatrai (1985)

*EPA IRIS (1991)及び日本産業衛生学会 (2014) に記載があったが、一部の試験結果の詳細が確認できないため、本評価での評価値導出の根拠試験としては採用しなかった。参考に、日本産業衛生学会 (2014) における記載に基づく試験結果以下に示す。

Ungvary らの記述は詳細さを欠くところがあるが、表に示されたデータ等から以下を確認した。CFY ラットに妊娠 7-15 日に 600, 1,200, 2,400 mg/m³ (138, 277, 554 ppm 相当) の濃度で暴露 (24 時間/日) させた結果、全ての暴露濃度において、死亡・吸収胚の増加や骨化遅延を示す胎児が増加した。また高濃度群では、児体重増加の抑制に加えて、尿路系奇形や過剰肋骨等骨格系への影響など何らかの形態異常・変異を示す胎児の割合が増加したと報告されている。CFLP マウスに妊娠 6-15 日に 500 mg/m³ (115 ppm 相当) の濃度で暴露 (3-4 時間/日) させた結果、尿路系の奇形等何らかの形態異常が認められる児動物の割合が増加した。New Zealand 白ウサギに妊娠 7-20 日に 0, 500, 1,000 mg/m³ (0, 115, 231 ppm 相当) の濃度で暴露させた結果、500 mg/m³ では胎児体重の低下が示されており、1,000 mg/m³ 群 (個体数 3 匹) では 3 匹全てで流産となったことを示すデータ (胎児数の

減少)が記載されている。なお、母体毒性については1,000 mg/m³ 群で母体の体重増加の抑制といった弱い母体毒性がみられたと記載されているのみで、流産が母体毒性による二次的影響とする根拠は示されていない。

<生殖発生毒性まとめ>

エチルベンゼンの生殖発生毒性について、日本産業衛生学会は、③および⑧の試験結果等を踏まえて、次世代発生に影響を及ぼす生殖毒性を有するとし、生殖毒性について第2群(ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質)としている。

生殖発生毒性については、複数の動物試験結果が得られた。そのうち、経世代影響も評価できるのは、① 2 世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006.)のみであった。この試験のNOAEL 500 ppm (連続暴露補正: $500 \times 6/24 = 125\text{ppm}$) をPODとして生殖発生毒性の有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

生殖発生毒性の有害性評価値: $125 \text{ ppm} \div \text{UF}_s 100$ (種間差 10、個体差 10) = 1.25 ppm

一方、複数ある発生毒性試験のうち、①2 世代生殖発生毒性試験 (Faber et al. 2006.)のNOAEL 500 ppm より低い濃度のNOAELを示していたのは、③ラット発生毒性試験における児動物の過剰肋骨を根拠にしたNOAEL 100 ppm (連続暴露補正: $100 \times 7/24 = 29.2 \text{ ppm}$)であった。この試験③では設定濃度の公比が大きく、過剰肋骨に関するLOAELが1,000 ppmであるため、本所見に関する真のNOAELはおそらく100-1,000 ppmの間にあると考えられる。しかし、①2 世代生殖発生毒性試験では、500 ppm (最高用量)で児動物に同様の所見が認められていないこと、⑥ラット発生毒性試験では1,000ppm以上の投与群で骨格等に異常がある胎児数が増加したが、500 ppmでは同所見は認められていないことを踏まえると、生殖発生毒性の有害性評価値のPODを①のNOAEL 500 ppmとした有害性評価値であれば、児動物にみられた過剰肋骨がヒトに発生する可能性を回避できると考えた。

以上より、本評価では、生殖発生毒性の有害性評価値として1.25 ppmを選択するのが妥当と考えた。

3. 遺伝毒性

以下は、AUNICNAS (2020)に記載された遺伝毒性試験の結果である。

1) *in vitro*

以下の試験では、いずれも陰性であった(OECD, 2005)。

① ネズミチフス菌株を使用した6本のAmes試験及び大腸菌株を使用した1本の試験

では、最高 3,200 μg /プレートの濃度で代謝活性化の有無にかかわらず陰性。

- ② 出芽酵母を用いた 3 本の突然変異試験（うち 1 本は OECD TG 481 に準拠）で陰性。
- ③ マウス線維芽細胞株 NCTC 929 における p53 腫瘍抑制タンパク質の産生。
- ④ ゴールデンハムスターの胚細胞（62-1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を使用した形質転換試験。
- ⑤ チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（ $\sim 99.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）における姉妹染色分体交換試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性（毒性により用量範囲が制限された）。
- ⑥ マウスリンパ腫（L5178Y TK+/-）を用いた前進突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性。
- ⑦ CHO 細胞株を使用した染色体異常試験では、代謝活性化の有無に関わらず、最大 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （用量範囲）までの濃度で陰性。
- ⑧ ラット肝臓 RL1 細胞を用いた染色体異常試験では、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までの濃度で陰性（この用量を超えると細胞毒性がみられる）。

一方、以下の試験では、陽性結果が得られている。

- ⑨ シリアンハムスター胚（SHE）細胞を用いた形質転換試験では、150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 7 日間暴露した結果、陽性だったが、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では陰性だった。一方、100-500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度に 24 時間暴露した後の結果は陰性だった。著者らによれば、24 時間では陰性、7 日間では陽性という結果は、形質転換の誘導には被験物質が培地中に持続的に存在することが重要であることを示している（OECD, 2005）。
- ⑩ SHE 細胞を用いた小核試験では、25-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量範囲で小核を有する細胞数が用量に関連して統計的に有意に増加した。使用された細胞株は、ある程度の代謝能を持っていることが報告されている（OECD, 2005）。
- ⑪ 代謝活性化の非存在下で実施したマウスリンフォーマ試験（用量 10-160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、マウスリンパ腫細胞 L5178Y を使用）において、細胞毒性を生じる用量レベル（80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で陽性だった。細胞毒性の大幅な増加を伴う陽性結果は、統計学的有意差がみられなかったため、NTP TR466 では陰性と判断している。一方、米国 EPA 遺伝子毒性プログラム

(Mitchell et al., 1997)は陽性と判断している (OECD, 2005)。

- ⑫ 前述のマウスリンフォーマ試験の再現性を確認するために、代謝活性化の有無の両方を検索した追加試験 (軟寒天法、OECD TG 476 準拠)を独立して2回実施した。

1回目の試験では、前述⑪の試験結果は再現されなかった。2回目の試験では、代謝非活性化の場合の1回目の試験結果 (変異原性の欠如)を裏付けた。しかし、S9による代謝活性化により、前述⑪の試験と同じ用量でみられた細胞毒性の増加により、生存細胞がなくなった。最終的に、はるかに低い用量範囲でS9の存在下で試験を実施したが、細胞傷害を生じる用量レベルであっても突然変異率の増加はみられなかった。最初の実験結果は、独立して実施された追加の2試験では再現されなかったため、エチルベンゼンは変異原性がないと考えられた。著者は、最初の実験の結果は細胞毒性の二次的影響によって引き起こされたものであり、試験物質の真の変異原性の可能性を示すものではないと結論付けた。しかし、実験結果は marginal であると考えられる (OECD, 2005)。

- ⑬ 代謝非活性化状態で実施されたヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験では、エチルベンゼンは最高毒性量で marginal ではあるが統計学的に有意な陽性結果 (対照と比較して、示差的に染色された細胞の約30%減少： $p < 0.01$)をもたらした。全体的な影響が非常に弱いにもかかわらず、線形回帰係数は有意であり、用量反応関係を示している。わずか1つの細胞毒性用量レベルでのみ報告された陽性結果は、独立した実験では確認されなかった。この結果の妥当性は、方法が非標準的だったことと評価に資する報告ではなかったため、疑問視されている (OECD, 2005)。

- ⑭ エチルヒドロキノン (EHQ) および 4-エチルカテコール (EC) は、エチルベンゼンの微量代謝産物として知られる。これらの代謝産物は、Cu(I)の存在下でDNA損傷を引き起こし、子ウシ胸腺DNAにDNA付加物8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの形成も誘導した。ECによる酸化損傷に対するニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH)の増強効果は、酸化還元サイクルで反応種が生成されることを示唆している可能性がある。これらの活性がある代謝物 (EHQ および EC) は、エチルベンゼンの発がん性メカニズムに関与していると考えられる (OECD, 2005)。

2) *in vivo*

- ① マウスの末梢血赤血球において、エチルベンゼンは最大耐容濃度 4.74 mg/L (1,000 ppm)まで処置しても小核形成を誘導しなかった。NMRI マウスを用いた別の小核試験では、エチルベンゼンを最大 645 mg/kg BWの用量を24時間間隔で2回腹腔内投与した結果、骨髄における小核多染性赤血球の頻度は増加しなかった。B6C3F マウスの肝臓における不定期DNA合成 (UDS)試験では、陰性であった (OECD, 2005)。

- ② エチルベンゼン（1-フェニルエタノール）の代謝物をマウスに最大 750 mg/kg/日の用量（明らかな臨床症状がみられる用量）で投与しても、多染性赤血球の小核形成は増加しなかった(OECD、2005)。

<遺伝毒性まとめ>

AU NICNAS (2020)によると、入手可能な有害性情報に基づくと、エチルベンゼンには遺伝毒性はないと考えられている。また、ATSDR (2010)においても、*in vitro* 及び *in vivo* の試験結果から、エチルベンゼンに遺伝毒性はないとしている。また、一部の試験では、細胞毒性が生じる濃度で陽性結果が出たが、その毒性学的意義はわからないとしている。

Henderson ら(2007)によると、過剰な細胞毒性がない条件であれば、*in vitro* 試験と *in vivo* 試験の両方が陰性であると結論付けている。マウスリンフォーマ試験の結果の解釈が難しく、SHE 細胞の形質転換の増加も確認された。*In vivo* 試験（急性および亜慢性小核試験およびマウス肝臓 UDS 試験等）の結果は、*in vivo* 遺伝毒性活性の欠如を示している。

4. 発がん性

1) 定性的評価

各リスク評価機関等による発がん性区分は以下の通りである。

機関	区分	
IARC (2000)	2B	Possibly carcinogenic to humans
US EPA (1988)	D	not classifiable as to human carcinogenicity
ACGIH	A3	Confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans
日本産業衛生学会 (2001) (2020年に再検討の結果、変更なし)	2B	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のうち、証拠が比較的十分でない物質
DFG MAK (2011)	4	発がん物質の可能性はあるが、遺伝子傷害性がないか、あってもわずかな寄与しかない物質
GHS (2021)	区分 2	発がんのおそれの疑い

2) 定量的評価

2-1) ヒト

ATSDR (2010)によると、エチルベンゼンの職業暴露とヒトでの発がんに関連性は見出されていない。20年間エチルベンゼンに暴露されたエチルベンゼン製造工場の労働者をモニ

タリングした結果(Bardodej and Cirek 1988)では、悪性腫瘍の発症例はないとしているが、推定暴露量が 6.4 mg/m³ とされているものの実際の暴露濃度についての詳細データがないため、この結論に確証はないとされている。その他に、ヒトでの発がん性に関する情報はなかった。また、日本産業衛生学会 (2020) でも、ヒトにおける発がん性に関する報告は見当たらないとしている。

2-2) 動物

MAK (2012) によると、エチルベンゼンにはいくつかの発がん性の証拠 (1,084 または 325 mg/m³の暴露で誘発された、雄マウスにおける肺胞/気管支上皮腫瘍や雌マウスにおける肝細胞腫瘍) がある。高用量投与したラット及びマウスにみられた腫瘍発生増加は、エチルベンゼンが細胞増殖だけでなく腫瘍が発生した臓器において酵素誘導するため、臓器機能の慢性障害が原因であると考えられている。

①マウス慢性毒性/発がん性併合試験 (NTP, 1999; OECD TG 453 準拠, GLP 試験)

雌雄 B6C3F1 マウス (50 匹/性/群) にエチルベンゼン蒸気(99%)を 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、103 週間全身吸入暴露した。その結果、生存率は投与の影響を受けなかった。750 ppm 群では、雄に肺胞上皮化生の発生増加、肝細胞の合胞体形成、肝細胞肥大、肝細胞壊死が、雌に好酸性変異肝細胞の発生増加がみられた。また、雌雄の 750 ppm 群では、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成の発生増加がみられた。このほか、250 ppm 以上群では、雌に下垂体前葉の過形成の発生増加がみられた(REACH; OECD, 2005)。

ATSDR (2010)によると、腫瘍性病変については、雄の 750 ppm 群において肺胞・気管支上皮の腺腫のみ (16/50 例、32%)及び同腺腫またはがんの発生頻度の合算値 (19/50 例、38%)が対照群に比し有意に増加していた。雌では肺腫瘍の有意な発生増加はなかった。また、雌の 750 ppm 群では、肝細胞腺腫のみ (16/50 例、32%)、同腺腫またはがんの発生頻度の合算値 (25/50 例、50%)が対照群に比し有意に増加していた。雄では肝細胞腫瘍の発生増加はなかった。NTP (1999)を確認したところ、雄の肺腫瘍及び雌の肝腫瘍の発生頻度は、統計学的に有意に増加していたものの背景値の範囲を超えていなかった(雄の肺胞・気管支上皮腺腫のみ：14.9%±7.0%; 6-36%; 同腺腫またはがん：21.7%±8.0%; 10-42%; 雌の肝細胞腺腫のみ：12.2%±9.7%、0-40%; 同腺腫またはがん：21.3±11.9%、3-54%)。しかし、本試験における各腫瘍の発生率は背景値の上限に近い値であり、NTP では本物質の発がん性を some evidence としていること、背景値の由来の詳細を確認できないことを考慮すると、750 ppm 群でみられた各腫瘍の有意な発生増加は無視できないと考えられた。以上の結果より、本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL は、250 ppm (連続暴露補正：250×6/24×5/7 = 44.6≒45 ppm) であると判断した。

②ラット 104 週間全身吸入暴露試験 (NTP, 1999; OECD TG 453 準拠, GLP 試験)

雌雄 F344/N ラットにエチルベンゼン蒸気を 0, 75, 250, 750 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間吸入暴露した。その結果、750 ppm 群の雄に生存率の低下、250 ppm 以上群の雄に平均体重の減少がみられた。750 ppm 群の雄には、腎細胞腺腫、腎細胞腺腫またはがん、精巣の間細胞腫の発生頻度の増加がみられた (腎病変の発生頻度は 7 ページ表 1 を参照。750 ppm 群の精巣の間細胞腫 (44/50 例, 88%) は、背景値 (範囲: 54-83%) をわずかに超えていた。いずれも NTP (1999) より引用)。雌においても、750 ppm 群で腎細胞腺腫と過形成の発生増加がみられた。

以上より、本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 250 ppm (連続暴露補正: $250 \times 6/24 \times 5/7 = 44.6 \div 45$ ppm) であると判断した。

<発がん性まとめ>

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ため、本物質の発がん性には閾値があると考えられた。

ラットとマウスを用いた発がん性試験①、②はともに NOAEL 250 ppm (連続暴露補正: $250 \times 6/24 \times 5/7 = 44.6 \div 45$ ppm) だった。この NOAEL を POD として発がん性に関する有害性評価値を求めると、以下の通りとなる。

発がん性の有害性評価値: $45 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100$ (種間差 10、個体差 10) = 0.45 ppm

5. 総合評価

以上の評価の結果、一般毒性の有害性評価値は 0.0858 ppm、生殖発生毒性の有害性評価値は 1.25 ppm、発がん性の有害性評価値は 0.45 ppm となる。本評価では、この中で最小の値である一般毒性の有害性評価値 0.0858 ppm (単位換算: $0.0858 \text{ ppm} \times \text{単位換算係数 (T=25°C): 分子量 } 106/24.45(\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}) = 372 \mu\text{g}/\text{m}^3 \div 370 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を、エチルベンゼンの有害性評価値とした。

Reference (参照した評価書等)

* 各有害性情報は、下記の評価書等からの二次引用であるため、本リストには記載しない。

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2010) Toxicological Profile for Ethylbenzene.

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp110.pdf>

AU National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2020). Benzene, ethyl-: Human health tier II assessment. IMAP Single Assessment Report.

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

ECHA の登録物質データベース: Ethylbenzene.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/7855/7/1>

DFG (2011) Ethylbenzene. MAK Value Documentation.

International Programme on Chemical Safety (1996). Environmental Health Criteria 186: Ethylbenzene, World Health Organization.

<https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc186.htm>

NTP (1992). Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program (NIH Publication No. 92-3129). TOX 10.

https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox010.pdf

NTP (1999). NTP Technical report on the toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene (CAS NO. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program (NIH Publication No. 99-3956). TR-466.

https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt_rpts/tr466.pdf

OECD (2002). SIDS Initial Assessment Profile. Ethylbenzene.

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=32c3b40f-2ebc-41a4-ac06-5097a4b5a71e>

US EPA (1991) Integrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary, Ethylbenzene; CASRN 100-41-4.

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0051_summary.pdf

WHO (2000) Guidelines for Air quality. World Health Organization, Geneva.

WHO, International Agency for Research on Cancer (2000). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 77. P. 227-266.

https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2519/d3673e35a0c40e4a03f2b642b6a5d50d59cac040.pdf

環境省 (2015) 化学物質の環境リスク初期評価. エチルベンゼン.

<https://www.env.go.jp/chemi/report/h27-01/pdf/chpt1/1-2-2-02.pdf>

日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (2020). 許容濃度の暫定値 (2020) の提案理由: エチルベンゼン. 産業衛生学会誌. 62: 231-236.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/62/5/62_S20002/_pdf

日本産業衛生学会 (2014). 生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由: エチルベンゼン. 産業衛生学会誌 56: 208.

https://www.sanei.or.jp/files/topics/oels/documentations/17_Ethyl_benzene_Rep.pdf

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。本試験は、0, 21.9, 65.8, 153.2 ppm の用量で行われ、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。本試験は、0, 1, 5, 10 mmol/kg の用量で行われ、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 UFs 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。本試験は、0, 50, 200, 750 mg/kg/day の用量で行われ、雌マウスにおいて

肝細胞がんが用量の増加に従って発生も増加し、最高用量群 (750 mg/kg/day) では発生頻度が対照群よりも統計学的に有意に増加したことに加え、背景値 (同じ試験施設にて同じ動物の系統を用いた発がん性試験の対照群における発生頻度の値) 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 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 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

$$\text{MOE} = (\text{A}) \div (\text{B})$$

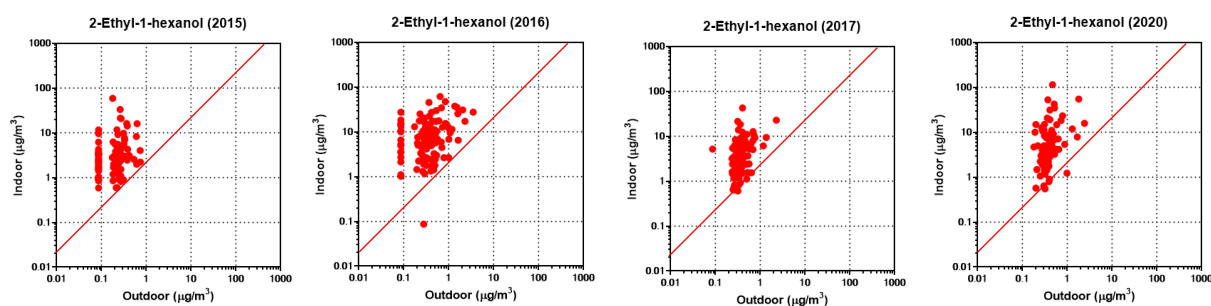
毒性項目	(A)	(B)	MOE	UFs
一般毒性	27,600	35.9	769	200
生殖発生毒性	433,300	35.9	12,070	1,000
発がん性	476,300	35.9	13,267	100

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。

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	35.9
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、骨髄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、ラットでは両性共に腫瘍の発生増加はみられなかった。

マウスでは、雄マウスで対照群との間に腫瘍の発生率で統計学的有意差は認められなかった。また、雌マウスの最高用量群における生存率調整後の肝細胞がん発生率（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、その値は対照群（0%）に比し統計学的に有意であり、用量増加に従って発生率も増加した（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、 $5.2 \text{ ppm} \times \text{単位換算係数 (T=25}^\circ\text{C): 分子量 } 130/24.45 (\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}) = 27.6 \text{ mg}/\text{m}^3 = 27,600 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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、 $130 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day}) \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 (\text{m}^3/\text{day}) \times \text{ヒトの体重 } 50 (\text{kg}) = 433.3 \text{ mg}/\text{m}^3 = 433,300 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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.

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレートの 初期リスク評価（概要）

「初期リスク評価の考え方」に基づき、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート（以下「TMPD-MIB」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 2017 年夏季の $53.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

2. 有害性評価の結果

①一般毒性

ラットの 90 日間反復経口投与試験(ECHA dossier, 2022)をキースタディに選定した。本試験は、0, 300, 700, 1,000 mg/kg/day の用量で行われ、雄の 700 mg/kg/day 以上投与群でみられた慢性進行性腎症を根拠に、NOAEL を 300 mg/kg/day (=1,000,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当) と判断した。本試験の不確実係数積(UFs) は、200 (種間差 10、個体差 10、試験期間 2) となる。

②生殖発生毒性

ラット及びウサギの発生毒性試験 (いずれも経口) (Faber et al., 1992、ECHA dossier, 2015、ECHA dossier, 2021)をキースタディに選定した。いずれの試験でも最高用量 (1,000 mg/kg/day) で毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を 1,000mg/kg/day (=3,333,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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発がん性

TMPD-MIB の発がん性については、定性的及び定量的評価に関する有害性情報が得られなかった。

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)

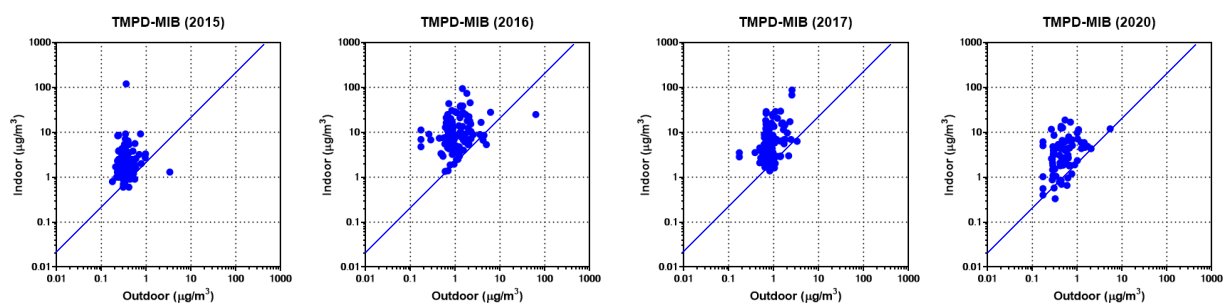
毒性項目	(A)	(B)	MOE	UFs
一般毒性	1,000,000	53.1	18,832	200
生殖発生毒性	3,333,000	53.1	62,768	100

以上のおり、いずれの毒性項目においても、MOE の値は UF_s 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 TMPD-MIB 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）に関するリスクは高くないと考えられる。

TMPD-MIB 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	10.9	12.7	8.8	9.3
最大値	335.5	65.3	42.5	44.0
最小値	0.40	0.39	1.4	1.0



(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	0.34	<LOQ	1.4	2.3	0.78	0.77	<LOQ
Median	1.5	7.8	6.5	5.1	2.9	2.8	3.7
Mean	3.4	12.2	13.7	7.1	4.6	6.0	4.2
95% Percentile	8.2	37.0	53.1	16.4	15.7	18.7	12.1
Maximum	118.0	93.5	86.4	24.2	25.6	27.9	18.2

※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 $0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (TMPD-MIB) の 初期リスク評価

1. 反復投与毒性 (一般毒性)

1) ヒト

TMPD-MIB による人での一般毒性について、情報はなかった。

2) 動物

本物質については、吸入暴露の反復投与試験の情報はなかった。以下に、経口暴露による毒性試験情報を示す。

①ラット 15 日間反復経口投与試験： O'Donoghue (1984), OECD TG 準拠 GLP 試験

OECD SIDS (2002)によると、雌雄 SD ラット (5 匹/群/性) に、TMPD-MIB を 0, 100, 1,000 mg/kg/day の用量で 11 日間強制経口投与した (試験期間は 15 日)。その結果、雄の最高用量群に一過性の摂餌量減少と体重増加抑制が認められた。また、投与直後に流涎がみとめられた。血液学および血清生化学的検査においては、いずれの検査項目においても毒性影響はみられなかった。雌雄の最高用量群に、肝臓の絶対及び相対重量のわずかな高値がみられた。また、腎臓の絶対及び相対重量に对照群との差はなかったが、雄の 100 mg/kg/day 以上の群に軽度な変化 (硝子滴変性) がみられた。

SIDS では、雄については NOEL を設定できないとしていたが、本試験は、後述の②の試験の用量設定試験と考えられ、②では腎臓の硝子滴変性は雄ラット特異的な変化と判断されていた。

本評価では、本試験の投与期間が短いこと、②の試験の用量設定試験であることから、本試験の NOAEL の判断を行う必要はないと判断した。

②ラット 40-51 日間反復投与・生殖発生毒性スクリーニング併合試験: Faber et al., 1992. OECD TG 準拠 GLP 試験

OECD SIDS (2002)によると、雌雄 SD ラット (12 匹/群/性) に、TMPD-MIB を 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day の用量で、雄には 51 日間、雌には交配前 14 日間～分娩 4 日後まで (40-51 日間) 強制経口投与した。その結果、死亡例はなく、雄の全投与群及び雌の 300 mg/kg/day 以上の群に、強制投与後の流涎が認められた。EU による lowest concentration of interest (LCI) value (2018)によると、各用量群の流涎の発生頻度 (両性の合算値) は低、中、高用量群で各々 1/24 例, 5/24 例, 22/24 例であった (参考: SIDS では、流涎は、被験物質の風味によるものとしている)。雌雄の最高用量群に投与開始 4 日目に摂餌量の有意な

低値がみられたが、その後は摂餌量や体重に投与の影響はみられなかった。肝臓の絶対及び相対重量の高値が、雌雄ともに最低用量からみられ、病理組織学的に中間用量群以上から小葉中心性肝細胞肥大（細胞質は好酸性ですりガラス状）がみられた。また、腎臓は、雄の最高用量群に絶対及び相対重量の高値がみられ、病理組織学的には、中間用量以上の群で尿細管上皮細胞への硝子滴蓄積がみられた。

本評価では、肝臓重量の高値及び細胞質の好酸性化（すりガラス状）を伴う小葉中心性肝細胞肥大は、肝細胞傷害を示唆する所見が報告されていないことから、毒性影響ではなく代謝活性化による適応反応の結果であると考えた。また、腎臓にみられた尿細管上皮細胞への硝子滴蓄積は、本試験において免疫組織学的に硝子滴の本体が $\alpha 2u$ -グロブリンであることを確認できていないが、後述の③の試験で雄の 300 mg/kg/day 以上で $\alpha 2u$ -グロブリン腎症が確認されていることから、雄ラット特異的な変化であり、ヒトへの外挿性はないと考えられた（参考：これらの判断については、SIDS による判断と同じである）。

以上の結果より、本評価では、本試験の一般毒性に関する NOAEL は 1,000 mg/kg/day（最高用量）と判断した。

③ラット 90 日間反復経口投与試験: ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 408 準拠 GLP 試験 (2022 年報告)

雌雄 SD ラット (10 匹/群/性) に、TMPD-MIB (純度 99.3%) を 0, 300, 700, 1,000 mg/kg/day の用量で 90 日間 (腎臓への影響を評価するための途中解剖群 (5 匹/群/性) には 29 日間) 強制経口投与し、各々 91 日目または 30 日目に解剖した。以下には、91 日目解剖群の結果を主に示す。300 mg/kg/day 群の雌雄に、口周囲の毛の赤色化が、700 mg/kg/day 以上群の雌雄に、口周囲、下顎、鼻、頸部腹側等の体毛の湿潤あるいは赤色化がみられた。最高用量群の雌の一例に、試験 80 日目の投与 1 時間後から持続性の痙攣が認められたため、同日に途中解剖したところ、肉眼的に腺胃粘膜に暗赤色部が認められたのみで、病理組織学的に神経系及びその他の臓器・組織に死因となるような所見は確認できなかったことから、痙攣は投与による影響ではないと考えられた。雄の 300, 700 mg/kg/day 群では、試験期間を通して平均体重および体重増加量が対照群に比し有意に高値だった。雄の同群では、摂餌量も有意に高値であった。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低値および網状赤血球数、赤血球容積分布幅の高値が 700 mg/kg/day 以上群の雄及び 1,000 mg/kg/day 群の雌に認められた。尿検査では、尿量の増加 (雄のみ) 及び尿 pH の低下が 700 mg/kg/day 以上群の雌雄に認められた。その他に、700 mg/kg/day 以上群の雌にフィブリノーゲンの高値が認められた。血清生化学検査では、300 mg/kg/day 以上群の雌雄に、コレステロール値の高値 (雄 300 mg/kg/day 以上群及び雌 700 mg/kg/day 以上群では、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL) の高値および低密度リポ蛋白コレステロール (LDL) の低値を伴う)、1000 mg/kg/day 群の雌に総ビリルビン値の低値が認められた。臓器重量については、700 mg/kg/day 群の雄の腎臓・絶

対及び相対重量に統計学的有意な増加または増加傾向がみられた。また、300 mg/kg/day 以上群の雌雄の肝臓・絶対及び相対重量や 700 mg/kg/day 以上群の雄の甲状腺絶対及び相対重量が統計学的有意に増加していた。病理組織学的に、軽微～中等度の α 2u-グロブリン腎症（免疫染色で確認）が雄の 300 mg/kg/day 以上群で発生した。さらに、慢性進行性腎症の発生頻度及び程度の増加が、雄の 700 mg/kg/day 以上群において認められた。その他に、軽微～軽度の肝細胞肥大及び軽微な甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が 300 mg/kg/day 以上群の雌雄に認められた。

以上のとおり、300 mg/kg/day 以上の群に様々な所見が認められたが、体重の高値は毒性影響とは考えられず、コレステロール値の変化には明確な用量相関性がなく、関連する病理組織学的所見を伴わなかったことから、毒性影響とは考えなかった。また、肝臓と甲状腺の臓器重量および病理組織学的変化は、組織傷害を伴っていないことから適応性変化であると考えられた。雄の 300 mg/kg/day 以上群にみられた α 2u-グロブリン腎症は、ヒトには外挿されないラット特異的な変化であるため、毒性影響とは考えない。したがって、本評価では、雄の 700 mg/kg/day 以上群において認められた慢性進行性腎症を根拠に、本試験の雄に関する NOAEL を 300 mg/kg/day、雌に関する NOAEL を 1,000 mg/kg/day と判断した。

④ラット 28 日間反復経口投与試験：ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 407 準拠 GLP 試験（1995 年報告）

雌雄 SD ラット（5 匹/群/性）に、Nesterol (IUPAC 名)を 0, 15, 150, 1,000mg/kg BW/day の用量で 28 日間強制経口投与した。

臨床観察、体重、摂餌量、血液学的及び血清生化学的検査において、試験物質に関連した毒性影響は観察されなかった。150 mg/kg/day 以上群の雌雄に投与直後の流涎が認められた。雌の 1,000 mg/kg 体重/日群に、統計的に有意な肝臓重量の増加が観察され、2/5 例に軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。腎皮質尿細管上皮に好酸球性封入体が 150（軽微：3/5 例）および 1,000 mg/kg 体重/日（軽度：2/5 例、中等度：3/5 例）に認められた。以上の結果及び前述の他の試験結果を踏まえると、流涎や腎臓及び肝臓にみられた所見は毒性影響ではないと考えられるため、本評価では、本試験の NOAEL を 1,000 mg/kg/day と判断した。

2. 生殖発生毒性

1) ヒト

TMPD-MIB による人での生殖発生毒性について、情報はなかった。

2) 動物

①ラット 40-51 日間反復投与・生殖発生毒性スクリーニング併合試験: Faber et al., 1992. OECD TG 準拠 GLP 試験

一般毒性の動物試験②と同じ試験。

OECD SIDS (2002)によると、雌雄 SD ラット (12 匹/群/性) に、TMPD-MIB を 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day の用量で、雄には 51 日間、雌には交配前 14 日間～分娩 4 日後まで (40-51 日間) 強制経口投与した。その結果、死亡例はなく、雄の全投与群及び雌の 300 mg/kg/day 以上の群に、強制投与後の流涎が認められた (流涎は、被験物質の風味によるものとされている)。雌雄の最高用量群に投与開始 4 日目に摂餌量の有意な低値がみられたが、その後は摂餌量や体重に投与の影響はみられなかった。生殖機能について、交配は対照群の 1 例を除く全ての雌ラットに確認された。妊娠が成立したのは、対照群 9 例、低用量群 7 例、中用量群 10 例、最高用量群 9 例だった。出産した母動物、出産しなかった母動物の平均数は、対照群との間に差はなかった。平均妊娠期間、着床数、出生前死亡率は、対照群との間に差はなかった。また、児動物に対する影響については、いずれの検査項目 (一腹あたりの生存/死亡児動物数、吸収率、生存率、一腹あたりの総体重、児動物の平均体重、生後の生存率及び発育) においても毒性影響はみられなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の親動物の生殖毒性及び児動物の発生毒性に関する NOAEL は、いずれも 1,000 mg/kg/day (最高用量) と判断した。

②ラット発生毒性試験: ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 414 準拠 GLP 試験 (2015 年報告)

雌性 SD ラット (25 匹/群) の妊娠 1-19 日に TMPD-MIB を 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。投与開始 1 週後の最高用量群に、摂餌量と体重増加抑制がみられたことから、**母動物の NOAEL は 300 mg/kg/日**と判断された。また、いずれの投与群においても、児動物に投与による毒性影響はみられなかったことから、**児動物に関する NOAEL は 1,000 mg/kg/day** であると考えられた。

③ウサギ発生毒性試験: ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 414 準拠 GLP 試験 (2021 年報告)

雌性ウサギ (New Zealand White) の妊娠 7-28 日目に TMPD-MIB を 0, 300, 700, 1,000 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。その結果、妊娠 7-24 日目の 700 mg/kg/day 以上の群に、摂餌量の低値が認められた。ただし、この妊娠初期の摂餌量の影響は、体重には影響しなかったため、毒性影響とは考えなかった。その他、母動物への投与の影響は認められなかった。また児動物についても、子宮内の発育および生存、または胎児の形態 (外部、内臓、骨格) に対する影響はなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験における母動物及び児動物に対する NOAEL は、いず

れも 1,000 mg/kg/day であると判断した。

3. 遺伝毒性

SIDS (2002)によると、*Salmonella typhimurium* (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 and TA 100)に TMPD-MIB を 10-3,164 mg/plate で処置した復帰突然変異試験(Ames 試験、GLP 試験)では、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの菌株でも陰性であった。また、安衛法による変異原性試験(エームス)結果によると、*Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537)及び *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101)に TMPD-MIB を 0.610-10,000 µg/plate で処置した復帰突然変異試験でも、代謝活性化の有無に関わらずいずれの菌株でも陰性であった。ECHA の登録情報によると、哺乳類細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)) を用いて最高 2,000 µg/ml の TMPD-MIB を処置した遺伝子突然変異試験 (OECD TG476 準拠)において、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。

In vivo 試験については、SIDS (2002)によると、Swiss CD-1 マウスに TMPD-MIB を 200-2,000 mg/kg の用量で投与して実施した小核試験 (OECD TG474 準拠、GLP 試験)では、骨髓細胞に小核の有意な増加はみられず陰性であった。

以上のとおり、遺伝毒性に関する試験情報は非常に限られていた。得られた試験結果からは、TMPD-MIB については、突然変異および染色体異常に関していずれも懸念はないと考えられた。

4. 発がん性

TMPD-MIB の発がん性については、ヒト及び動物いずれについても情報はなかったため、評価できない。しかしながら、遺伝毒性試験の結果から、おそらく変異原性を有する可能性は低いと考えられるため、「閾値なし発がん性」を有する可能性は低いと考えられた。ただし、一般毒性試験 (最高 90 日間投与) において、ラットに慢性進行性腎症が認められていることから、より長期間投与したとき、腎腫瘍を誘発する可能性を否定できないかもしれない。いずれにしても、本評価において、発がん性の NOAEL や適用すべき UF を判断することはできなかった。

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。本物質については、発がん性について定量的評価ができないことから、一般毒性及び生殖発生毒性について指標の設定を行った。

(1) 一般毒性

入手できた毒性試験のうち、投与期間が最も長く NOAEL が最小であった③ラット 90 日間反復経口投与試験をキースタディとして選択し、雄の 700 mg/kg/day 以上群において慢性進行性腎症が認められたことを根拠とした NOAEL 300 mg/kg/day をヒト暴露濃度に用いる指標に設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $300 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 1,000 \text{ mg/m}^3 = \mathbf{1,000,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3}$ となる。

また、上記のキースタディおよび 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 **200** (種間差 10、個体差 10、試験期間 2)となる。

(2) 生殖発生毒性

入手できた情報には、十分に経世代影響を確認できる試験情報がなかったが、得られた情報から本物質の生殖発生毒性について一定以上の評価は可能であると考えられた。また、それらの結果から、TMPD-MIB は生殖発生毒性を有する懸念は低いと考えられた。②ラット発生毒性試験において、母動物の妊娠中に摂餌量の低下と体重増加抑制が認められたが、投与開始 1 週後の一時的な変化であったため、NOAEL 300 mg/kg/day としたものの、妊娠による内分泌系の乱れ等が関与した影響ではない (生殖毒性ではない) と判断し、これらの所見は一般毒性として扱うこととした。以上のことから、本物質の生殖発生毒性については、①～③の試験をキースタディとし、いずれも NOAEL は 1,000 mg/kg/day となるが、この値をヒト暴露濃度に用いる指標に設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $1,000 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 3,333 \text{ mg/m}^3 = \mathbf{3,333,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3}$ となる。

また、上記のキースタディおよび 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 **100** (種間差 10、個体差 10)となる。

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 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	(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÷B)	UFs
一般毒性	1,000,000	53.1	18,832	200
生殖発生毒性	3,333,000	53.1	62,768	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 TMPD-MIB 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）に関するリスクは高くないと考えられる。

Reference (参照した評価書等)

* 各有害性情報は、下記の評価書等からの二次引用であるため、本リストには記載しない。

政府による GHS 分類結果 (2017)

<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/17-mhlw-0027.html>

環境省 化学物質の環境リスク評価結果

<https://www.env.go.jp/chemi/report/h23-01/pdf/chpt2/2-2-2-28.pdf>

OECD SIDS (2002) Texanol (CAS No. 25265-77-4)

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=7c1080f5-de92-4c92-935d-6cfcb40f2459>

ECHA(欧州化学品庁)登録情報 (Accessed on Sep. 20, 2023)

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14126/7/1>

安衛法による変異原性試験(エームス)結果

<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B25265-77-4.pdf>

Summary fact sheets of the established EU-LCI values (2018)

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/39983/attachments/11/translations/en/renditions/native>

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートの 初期リスク評価（概要）

「初期リスク評価の考え方」に基づき、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート（以下「TMPD-DIB」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 2017 年夏季の $32.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

2. 有害性評価の結果

①一般毒性

ラットの 13 週間経口投与試験（ECHA dossier, 2005）をキースタディに選定した。本試験は、0, 30, 150, 750 mg/kg/day の用量で行われ、雄の最高用量（750 mg/kg/day）の腎臓にみられた慢性進行性腎症の有意な発生増加を根拠に、NOAEL を 150 mg/kg/day（= $500,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当）と判断した。本試験の不確実係数積（UFs）は、200（種間差 10、個体差 10、試験期間 2）となる。

②生殖発生毒性

ラットの生殖発生毒性スクリーニング試験（経口）（ECHA dossier, 2001）をキースタディに選定した。本試験では、最高用量（雄 276 mg/kg/day、雌 359 mg/kg/day）で毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を 276 mg/kg/day（= $920,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当）と判断した。本試験の UFs は、1,000（種間差 10、個体差 10、試験の質 10）となる。

③発がん性

TMPD-DIB の発がん性については、定性的及び定量的評価に関する有害性情報が得られなかった。

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)

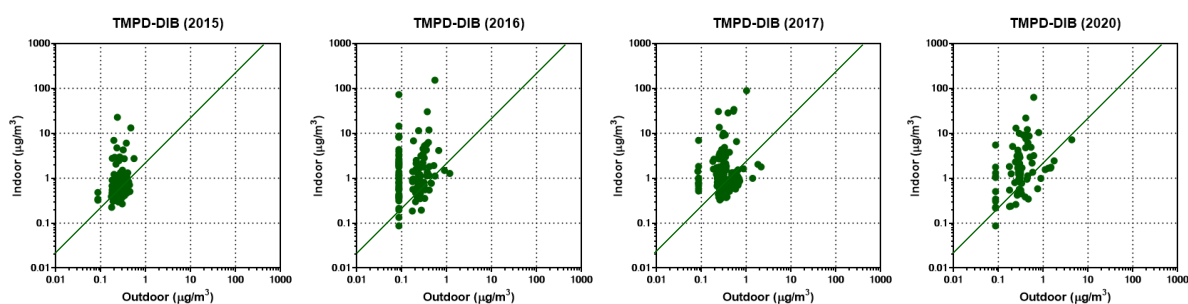
毒性項目	(A)	(B)	MOE	UFs
一般毒性	500,000	32.1	15,576	200
生殖発生毒性	920,000	32.1	28,660	1,000

以上のおり、いずれの毒性項目においても、MOE の値は UF_s 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 TMPD-DIB 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）に関するリスクは高くないと考えられる。

TMPD-DIB 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	5.0	24.7	10.3	10.2
最大値	96.7	842.3	128.2	102.7
最小値	0.89	0.71	0.72	0.74



(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	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Median	0.30	1.0	1.5	0.66	0.53	0.86	1.1
Mean	0.99	4.1	7.2	3.2	1.0	1.5	3.2
95% Percentile	4.0	9.7	32.1	21.2	2.9	5.3	10.0
Maximum	21.7	149.4	87.6	29.9	8.1	9.7	61.8

※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 $0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート (TMPD-DIB) の 初期リスク評価

1. 反復投与毒性 (一般毒性)

1) ヒト

TMPD-DIB によるヒトにおける一般毒性に関する情報はなかった。

2) 動物

TMPD-DIB の一般毒性試験については、経口暴露の試験情報しかなかった。

各試験情報を以下に示す。

①ラット反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験：厚労省，1993 (OECD TG 準拠, GLP 試験)

TMPD-DIB を 0 (溶媒対照群), 30, 150 及び 750mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley 系 (Slc:SD) ラット (12 匹/群/性) の交配前 2 週間及び交配期間 2 週間を通じて経口投与し, さらに雄では交配期間終了後 16 日間, 雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育 3 日まで連続投与し, 親動物に対する反復投与毒性及び生殖能ならびに児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。その結果, 雄の 750 mg/kg/day 群では, 試験期間を通して体重の減少傾向がみられ, 投与 0~42 日の体重増加量は統計学的に有意に減少した。雄の血液生化学的検査では, 150 及び 750mg/kg 群でクレアチニン及び総ビリルビンの用量依存的で統計学的に有意な高値, 750mg/kg 群で総蛋白の高値が認められた (血液・血清生化学的検査は雄のみ実施)。臓器重量は, 雄の 150 及び 750mg/kg/day 群で肝臓の相対重量が増加し, 750 mg/kg/day 群では絶対重量も増加していた。雌では 750mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量が増加した。また, 雄の 750mg/kg/day 群で腎臓の絶対及び相対重量が増加した。病理組織学的には, 雄の対照群を含む全群の腎臓に尿細管上皮細胞の好塩基性化及び硝子滴変性が認められた。各群における好塩基性化の発生頻度は, 対照群 (軽度のみ 11/12 例), 低 (軽度のみ 9/11 例), 中 (軽度 8, 中等度 3/11 例), 高用量群 (軽度 1, 中等度 9*, 高度 1/11 例), 硝子滴変性の発生頻度は, 対照群 (軽度 11, 中等度 1/12 例), 低 (軽度 9, 中等度 2/11 例), 中 (軽度 6, 中等度 5/11 例), 高用量群 (軽度 1, 中等度 10**/11 例) であった (*: p<0.05, **: p<0.01; 以下同様)。さらに 750mg/kg/day 群に近位尿細管上皮の壊死 (軽度 8, 中等度 3/11 例), 線維化 (軽度 4*, 中等度 1/11 例), 遠位尿細管の腔拡張 (軽度 5/11 例) がみられた。また, 雄の肝臓では, 肝細胞の脂肪化 (軽度) の発生頻度の減少 (対照群 11/12 例, 低 8/11 例, 中 6/11 例, 最高用量群 3**/11 例) 及び 750 mg/kg/day 群のみに軽度な小葉中心性肝細胞肥大 (6**/11 例) が認められた。雌には毒性影響と考えられる所見

は認められなかった。

雄の 150 及び 750mg/kg 群でみられた総ビリルビンの高値については、雄の最高用量群の肝臓に、肉眼的に褐色化 (6/11 例)がみられたが、病理組織学的に関連する所見が無いため、毒性影響ではないと考えた。また、雄の最高用量群でみられた絶対・相対肝重量の増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大も、血清生化学値や病理組織学的所見に肝細胞傷害を示唆する所見がないことから、毒性とは考えなかった。また、雄の投与群にみられた腎臓の尿細管上皮細胞の好塩基性化及び硝子滴変性の増強 (統計学的有意差があったのは最高用量群のみ) については、雄ラット特有の α 2u-グロブリン腎症の可能性はあるが、本試験では免疫染色により α 2u-グロブリンが確認されていないため、断定ができない。しかし、同物質を同用量で投与した別の試験 (後述の②ラット 13 週間混餌投与試験) では、30 mg/kg/day 以上でみられた腎尿細管上皮細胞内の硝子滴が α 2u-グロブリン陽性であったことから、本試験でみられた硝子滴も α 2u-グロブリン陽性となる可能性が高い。したがって、本試験の雄にみられた種々の腎病変及び 150 mg/kg/day 以上群にみられたクレアチニンの有意な高値は、 α 2u-グロブリン腎症によるものであり、ヒトには外挿されない可能性が高いと考えた。以上より、本評価では、雄の最高用量でみられた有意な体重増加抑制に基づき、本試験の一般毒性の NOAEL を 150 mg/kg/day と判断した。

②ラット 13 週間混餌投与試験 : ECHA dossier (reliability 1) (US FDA 試験ガイドライン準拠、GLP 試験、2005 年)

雌雄 CD[CrI:CD(SD)]ラット (20 匹/性/群) に TMPD-DIB を 0, 30, 150, 750 mg/kg/day の用量で 13 週間混餌投与した。その結果、死亡、臨床症状、神経行動学的検査、眼科検査について、投与の影響はみられなかった。雌雄の最高用量群では、投与 8-10 週目に 5-7% の体重増加抑制がみられ、9 週目の雄の平均体重のみ、対照群に比し統計学的に有意に低値だった。摂餌量については、雄の最高用量群に 8 週目から試験終了まで軽度な減少 (7-8%) がみられ、投与後 10 週目のみ対照群に比し有意な減少だった。雌の最高用量群では、対照群に比し 6-9% の減少がみられ、統計学的に有意だったのは投与後 1, 6, 13 週のみだった。血液学的検査では、投与による毒性影響はみられなかった。試験開始後 15 日目、45 日目、試験終了時に実施した血清生化学的検査では、コレステロール値が最高用量群の雄は 15 日目以降 (対照群の 1.29-1.42 倍)、雌は 45 日目以降 (対照群の 1.30-1.37 倍) 有意に高値を示した (試験終了時の対照群及び最高用量群のコレステロール値 : 雄 57.3 vs. 81.4 mg/dL、雌 59.1 vs. 81.2 mg/dL)。また、総ビリルビン値が雄の最高用量群で有意に高値 (対照群 0.21 vs. 最高用量群 0.26 mg/dL) だった。その他、雄の最高用量群では、試験終了時のクレアチニン値の有意な高値 (対照群 0.37 vs. 最高用量群 0.46 mg/dL)、試験開始 45 日目以降の γ グルタミルトランスフェラーゼの高値 (試験終了時 : 対照群 3.0 U/L vs. 最高用量群 3.2 U/L) がみられた。

尿検査では、いずれの投与群においても投与による毒性影響は認められなかった。臓器重

量については、最高用量群の雄の腎比重量が対照群に比し 14%高値（対照群：0.7546 mg, 最高用量群 0.8568 mg）であったが、後述する尿細管上皮細胞の硝子滴変性に起因することが考えられたため、毒性影響ではないと判断した。また、雌雄の最高用量群において肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、雄の全投与群の腎尿細管上皮細胞に、硝子滴変性が低、中、高用量群に各々4/20例、11/20例、19/20例認められ、その程度は、最高用量群の4例は軽度、最高用量群のその他の動物及び低・中間用量群では軽微であった。その他に、対照群を含む全群の雄に軽度な慢性進行性腎症が認められ、その発生頻度は、対照群、低、中、高用量群で各々9/20例、9/20例、12/20例、17/20例であった。対照群の発生頻度との間に有意差があったのは、最高用量群だけであった。雌の腎臓及び雌雄のその他の臓器・組織には、投与による毒性影響はみられなかった。Eastman Chemical Company による報告書（2007：室内空気汚染に係るガイドライン案の参照文献の一つ）によると、硝子滴の本体は α 2u-グロブリンであり、慢性進行性腎症の程度は対照群との間に差はなかったとされている。

以上の結果より、本評価では、本試験の NOAEL について、雄の最高用量の腎臓にみられた慢性進行性腎症（軽度）の有意な増加を根拠に、**雄の NOAEL は 150 mg/kg/day, 雌の NOAEL は 750 mg/kg/day と判断した。**なお、雌雄 750 mg/kg/day 群には、肝臓の絶対及び相対重量の増加やコレステロールの高値がみられたが、病理組織学的に肝臓に所見は確認されていないことから、これらの所見は毒性影響とは考えなかった。

③イヌ 90 日間混餌投与試験（非ガイドライン試験：Eastman Chemical Company による報告書（2007）より二次引用）

雌雄ビーグル犬（4匹/群/性）に TMPD-DIB を 0, 0.1, 0.35, 1.0%の用量で週6日、90日間混餌投与した結果、いずれの検査項目（一般状態、体重、尿検査結果、血液学及び血液生化学検査値、器官重量及び病理組織学所見）においても投与による毒性影響はみられなかった。以上の結果より、**本評価では、本試験の NOAEL を最高用量である 1.0%（雄 221 mg/kg/day、雌 264 mg/kg/day）であると判断した。**（CPSC, 2014; ECHA, 2011b）。

④ラット 103 日間混餌投与試験：Astill et al. 1972.（非ガイドライン試験）

雌雄 Albino Holtzman ラット（10匹/群/性）に TMPD-DIB を 0, 0.1, 1.0%の用量で 103日間混餌投与した結果、最高用量群の1例を呼吸器感染症による体重減少により試験55日目で途中解剖したが、その他の投与群、投与動物については、体重、臨床症状、血液検査、臓器重量、病理検査に毒性影響は認められなかった。肝臓重量については、最高用量群の雄で絶対重量が、同群の雌雄で相対重量が、有意に高値であったが、Astill et al. (1972)によると、これらの値は背景値の範囲内であり、Krasavage et al., 1972によると肝ミクロソーム酵素の誘導が同時に認められていたことから、肝重量の高値は適応性変化であるとされていた。以上の結果から、**本評価では、本試験の NOAEL を最高用量である 1.0%（雄 772**

mg/kg/day、雌 858.5 mg/kg/day)と判断した。

(Eastman Chemical Company による報告書 (2007)より二次引用)

2. 生殖発生毒性

1) ヒト

TMPD-DIB の吸入暴露による生殖発生毒性について、情報はなかった。

2) 動物

TMPD-DIB の生殖発生毒性試験については、経口暴露の試験情報しかなかった。

各試験情報を以下に示す。

①ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験（一般毒性①と同じ試験）：厚生省，1993（OECD TG 準拠，GLP 試験）

TMPD-DIB を 0（溶媒対照群），30，150 及び 750mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley 系 (Slc:SD) ラットの交配前 2 週間及び交配期間 2 週間を通じて経口投与し、さらに雄では交配期間終了後 16 日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育 3 日まで連続投与し、親動物に対する反復投与毒性及び生殖能ならびに児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。その結果、雄の 750 mg/kg/day 群では、試験期間を通して体重の減少傾向がみられ、投与 0～42 日の体重増加量は統計学的に有意に減少した。精巣、精巣上体、自然分娩した雌の卵巣の重量については、投与による影響は認められなかった。また、病理組織学的に、両性の生殖器に投与による毒性影響は認められなかった。生殖発生毒性に関する検索項目（交尾能、受胎能、性周期、分娩、出産児数、児動物の体重、外表検査、生存率、主要器官の肉眼観察等）に投与による影響は認められなかった。

以上より、本評価では、**本試験の生殖発生毒性の NOAEL は、親動物、児動物ともに 750 mg/kg/day**と判断した。ただし、本試験について、U.S. Consumer Product Safety Commission から委託されて本物質の毒性学的レビューを行った University of Cincinnati のレポート (2018)によると、本試験の雄への投与期間が精子の成熟サイクルに比し短いため、雄の生殖能評価には不十分な試験であったことが言及されていたことに留意が必要である。

②ラット生殖発生毒性スクリーニング試験：ECHA dossier (reliability 1) OECD TG421 準拠、GLP 試験（2001 年）

雌雄 Sprague-Dawley ラット（12 匹/群/性）に TMPD-DIB を 0, 1.5, 4.5, 15.0 ppm（雄：0, 91, 276, 905 mg/kg/day、雌：0, 120, 359, 1,135 mg/kg/day に相当）の用量で交配 14 日前から雄には 51 日間、雌には出産 4-5 日後まで混餌投与した。その結果、雌雄の親動物の最高用量群に、統計学的に有意な平均体重の低値、体重増加抑制、摂餌量の低値が認められ

たが、投与初期のみにみられた一時的な変化であった。本試験では、通常 OECD TG421 では実施しない精巣及び精巣上体内の精子数の計測が行われ、精巣では低及び高用量群に、精巣上体では全ての投与群に統計学的に有意な精子数の減少が認められたが、用量相関性がなく、交配前の投与期間が精子の成熟サイクルに比し短いことから、これらの精子数の減少については投与の影響であるとは考えられなかった。また、最高用量群では、着床痕数、生後 4 日目の生存児動物数、生後 0, 4 日後の同腹児動物の体重が統計学的有意に低値を示した。その他の親動物及び児動物に関する検査項目については、統計学的有意差はなく投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の親動物及び児動物の生殖発生毒性に関する NOAEL は 4.5 ppm (雄 276 mg/kg BW/day、雌 359 mg/kg BW/day)であると判断した。

③ウサギ発生毒性試験：ECHA dossier (reliability 1) OECD TG414 準拠、GLP 試験 (2018 年)

New Zealand White ウサギの妊娠 1-28 日目に TMPD-DIB を 100, 300, 1000 mg/kg/day の用量で経口投与した。その結果、母動物の体重や摂餌量、臓器の肉眼的検査では投与による影響は認められなかった。最高用量群の母動物に、早期胚吸収や着床後胚吸収の発生増加が確認され、生存胎児数が減少したが、妊娠 29 日目の生存胎児には、成長や発達に関して投与による影響は認められなかった。以上の結果より、本評価では、本試験の発生毒性に関する NOAEL を 300 mg/kg/day であると判断した。

④ラット発生毒性試験：ECHA dossier (reliability 1) OECD TG414 準拠、GLP 試験 (2015 年)

Sprague Dawley ラット (25 匹/群) の妊娠 0-20 日目に TMPD-DIB を 0, 0.15, 0.45, 1.5% の用量で混餌投与した。その結果、最高用量群の母動物の体重及び体重増加量が対照群に比し有意に低値となった。母動物の臓器に肉眼的に著変は認められなかった。黄体数、着床数、生存胎児数、早期/後期胚吸収については、投与による影響はみられなかった。死亡胎児はどの群にもみられなかった。胎児の平均体重については、雌雄別及び両性の合算値共に最高用量群で有意に低値であったが、背景値の範囲内であった。また、胎児の外形及び内臓検査では投与による影響はみられなかった。胎児の骨格異常 (肩甲骨の湾曲 (片側性)) が中間用量群の 1 例と最高用量群の 4 例 (腹数 3) に、湾曲した肋骨や胸骨の骨格変異の発生が最高用量群で有意に増加した。しかし、これらの骨格の変化を腹毎で評価すると、統計学的有意差はなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の母動物に関する NOAEL は、妊娠中という特殊な状況 (妊娠に伴い内分泌・代謝系などの体内環境が変化し、その影響で誘発される、あるいは非妊娠時よりも強く発現する可能性を否定できない状況) における体重及び体重増加量の低値を根拠に 0.45% (343 mg/kg /day)、発生毒性に関する NOAEL は最高用量である

1.5% (1,077 mg/kg/day)であると判断した。

⑤山野らによる催奇形性試験

Wistar ラット (20 匹/群) の妊娠 7-17 日に本物質を 0, 160, 400, 1,000 mg/kg の用量で強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した。母動物では、1,000 mg/kg/day 群に妊娠 12 日目 (投与開始 5 日目) から妊娠 18 日にかけて、わずかではあるが有意な体重増加抑制が、400 mg/kg/day 以上群で投与期間中に有意な摂餌量の減少がみられた。1,000 mg/kg/day 群では、投与開始から 8 日間にわたって摂餌量が有意に減少したが、以降は試験終了まで対照群との間に有意差はなかった。母動物のその他の一般毒性及び妊娠・出産・哺育について、毒性所見は認められなかった。また、胎児についても、体重や骨格及び内臓観察の結果に、毒性影響はみられなかった。

以上より、本評価では、本試験の母動物に関する NOAEL は、妊娠中という特殊な状況 (妊娠に伴い内分泌・代謝系などの体内環境が変化し、その影響で誘発される、あるいは非妊娠時よりも強く発現する可能性を否定できない状況) における体重及び摂餌量の減少を根拠に 400 mg/kg/day、胎児に関する NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判断した。

3. 遺伝毒性

OECD SIDS(1995)の遺伝毒性に関する記載を以下に示す。

復帰突然変異試験 (Ames 試験：厚労省 1993)では、TMPD-DIB を最高 5 mg/plate 処置した結果、代謝活性化の有無に関わらず *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* いずれの菌株においても陰性であった。チャイニーズハムスターの肺(CHL/IU)細胞を用いた染色体異常試験では、TMPD-DIB を最高 0.04 mg/plate 処置した結果、代謝活性化の有無に関わらず構造異形及び倍数性に著変は認められなかった。

この他に ECHA の登録情報に記載があった試験結果は以下の通りである。

チャイニーズハムスターの卵巣(CHO)細胞を用いた突然変異試験 (OECD TG476 準拠、GLP 試験)において、TMPD-DIB を 10, 15, 20, 25, 30, 40 µg/ml (代謝非活性化)または 250, 500, 750, 1,000, 1,500, 2,000 µg/ml (代謝活性化)の濃度で処置した結果、突然変異頻度の増加はみられなかった。

TMPD-DIB の *in vivo* 試験情報はなかった。

以上の通り、TMPD-DIB の遺伝毒性に関する情報は非常に限られており、*in vitro* 試験の結果しかなかった。いずれの試験においても陰性であったことから、入手できた情報からは、本物質に遺伝毒性 (変異原性) の懸念がある可能性は低いと言えると考えられた。

4. 発がん性

TMPD-DIB の発がん性については、定性的及び定量的評価（ヒト及び動物）に関する有害性情報はなかった。

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。本物質については、発がん性について定量的評価ができないことから、一般毒性及び生殖発生毒性について指標の設定を行った。

(1) 一般毒性

得られた 4 つの動物を用いた試験のうち、テストガイドラインに準拠して実施され、より長期間動物に投与した②ラット 13 週間混餌投与試験をキースタディとして選択し、雄の最高用量の腎臓にみられた慢性進行性腎症（軽度）の有意な発生増加を根拠とした NOAEL 150 mg/kg/day をヒト暴露濃度に用いる指標に設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $150 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 500 \text{ mg/m}^3 = \mathbf{500,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3}$ 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積は 200（種間差 10、個体差 10、試験期間 2）となる。

(2) 生殖発生毒性

生殖毒性については、一般毒性との併合試験やスクリーニング試験の結果しかないので、十分な検索ができていない状況ではあるが、入手できた情報からは一定以上の生殖毒性評価は可能であると考えた。また、発生毒性については、複数の試験情報を入手可能であった。得られた生殖発生毒性試験のうち、最高用量群で着床痕数、生後 4 日目の生存児動物数、生後 0, 4 日後の同腹児動物の体重の統計学的有意な低値が認められた②ラット生殖発生毒性スクリーニング試験をキースタディとして選択し、その NOAEL 4.5 ppm（より低値であった雄親動物の 276 mg/kg/day）をヒト暴露濃度に用いる指標に設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $276 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 920 \text{ mg/m}^3 = \mathbf{920,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3}$ 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積は 1,000（種間差 10、個体差 10、試験の質（検査項目が不十分）10）となる。

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 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	(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÷B)	UFs
一般毒性	500,000	32.1	15,576	200
生殖発生毒性	920,000	32.1	28,660	1,000

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 TMPD-DIB 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)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)

厚生労働省 毒性試験報告 (1993)

https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/FileListPage.jsp?parameter_csno=6846-50-0

政府向け GHS 分類結果

<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/17-mhlw-0028.html>

OECD SIDS (1995)

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=eea03221-5936-4827-893f-437d73335ab6>

Eastman Chemical Company (2007). TOXICITY SUMMARY For EASTMAN® TXIB FORMULATION ADDITIVE (2,2,4-TRIMETHYL-1,3-PENTANEDIOL DIISOBUTYRATE, CAS NO. 6846-50-0)

Risk Science Center, Department of Environmental Health, University of Cincinnati. 2018. TOXICITY REVIEW FOR 2,2,4-TRIMETHYL-1,3-PENTANEDIOL-DIISOBUTYRATE (TPIB).

<https://www.cpsc.gov/s3fs-public/Toxicity%20Review%20of%20TPIB.pdf?ZhLuItr91ZS55XL9DXmc4TmLwSu0osaf>

ECHA (欧州化学品庁) 登録情報

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13895/7/1>

山野哲夫、清水充、野田勉. (2005) 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate のラットにおける催奇形性試験. 生活衛生. 49 (1): 30-34.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/seikatsueisei/49/1/49_1_30/_pdf/-char/ja