

イソホロンジイソシアネート



[4098-71-9]

皮膚感作性：第3群

モルモットを用いたBuehler 試験の試験結果が報告されている。イソホロンジイソシアネート (IPDI) の5%感作, 1%惹起の試験条件において, 感作率は80%であった¹⁾。また局所リンパ節アッセイ (LLNA) による陽性結果も報告されている。0.2% 濃度適用時のSI値は約30であり極強度の感作性物質であることが示唆された²⁾。

人間の情報は無いが, 動物実験により人間に対して感作性が懸念される。

許容濃度等

ACGIH : TLV-TWA 0.005 ppm (1985年)

DFG : 0.005 ppm, 0.046 mg/m³ (MAK), Sah (danger of sensitization of the airway and the skin)

文 献

- 1) Zissu D, Binet S, Limasset JC. Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1998; 39 (5): 248-251.
- 2) Plitnick LM, Loveless SE, Ladics GS, et al. Cytokine mRNA profiles for isocyanates with known and unknown potential to induce respiratory sensitization. *Toxicology* 2005; 207 (3): 487-499.

生殖毒性物質暫定物質 (2017) の提案理由

平成 29 年 5 月 11 日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

2-エチル-1-ヘキサノール

(2-エチルヘキシアルコール)



[CAS No. 104-76-7]

許容濃度 1 ppm (5.3 mg/m³)

生殖毒性分類 第3群

1. 物理化学的性質ならびに用途¹⁻³⁾

2-エチル-1-ヘキサノールは, 沸点 184.34°C, 融点 -76°C, 密度 0.8344 g/cm³ (20°C), 分子量 130.22, 蒸気密度 4.5, 飽和蒸気圧 0.36 mmHg (20°C) の特徴的な臭気のある無色透明な液体である。水にはほとんど溶解しないが, 多くの有機溶媒に溶解する。臭覚閾値としては 0.075~0.137 ppm (0.4~0.73 mg/m³)⁴⁾あるいは 0.013 ppm (70 μg/m³ (20°C))⁵⁾とする報告がある。濃度単位の換算 (25°C, 1,013 hPa) は 1 ppm = 5.32 mg/m³である。中間原料として種々の化学製品, すなわち, ポリ塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸ビス (2-エチルヘキシル), アジピン酸ビス (2-エチルヘキシル), トリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル), また, 接着剤や塗料等に用いられるアクリル酸エステル, その他, 溶剤, 合成潤滑剤, 界面活性剤等の製造に使用されている⁶⁾。食品添加物や化粧品類の香料としても使用されている^{6,8)}。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

2-エチル-1-ヘキサノールは, 消化管から速やかに吸収される。皮膚からも吸収され, 吸収速度には種差がある。体内に吸収された2-エチル-1-ヘキサノールは, アルコール脱水素酵素によって速やかに水酸基が酸化されて2-エチル-1-ヘキサノールになる。さらに酸化されて2-エチル-1-ヘキサン酸に代謝され, 主に尿中からグルクロン酸抱合体として排泄される。

ウサギに経口投与後, 24時間後の尿中に2-エチル-1-ヘキサン酸のグルクロン酸抱合体が確認された^{9,10)}。ラットに経口投与された2-エチル-1-ヘキサノールは効率良く吸収され, 二酸化炭素として呼気中 (6~7%) に, 代謝物としてふん便 (8~9%) および尿 (80~82%) 中に急速に排泄される。尿中の主代謝物は2-エチル-1-ヘキサン酸であった。投与後28時間以内に96.1%が排泄された¹¹⁾。ラットに500および50 mg/kg 単回経口投与及び連続投与した場合, その多くは24時間以内に尿中に排泄された。1 g/kg の6時間経皮曝露では5%しか吸収されな

かった。経口及び経皮的にラットに投与された2-エチル-1-ヘキサノールの尿中代謝物は主に2-エチルヘキサノ酸などの2-エチル-1-ヘキサノールの酸化代謝物で、尿中にグルクロン酸抱合体として急速に排泄された¹²⁾。

健康な成人54名の呼気987試料の17.6%から2-エチル-1-ヘキサノールが検出され、幾何平均は0.0008 ppm (4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった¹³⁾。

ラット皮膚での浸透速度 (220 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時間}$) はヒト皮膚 (38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時間}$) より5.8倍大きかった¹⁴⁾。

3. ヒトに対する影響

3.1 職業的曝露

職業的曝露による重大な健康影響は観察されていない。濃度不明の急性曝露により頭痛、目まい、疲労、腸障害、軽度の血圧低下が生じると報告されている¹⁾。

3.2 一般的な建物室内環境での曝露

床が多湿でフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) の分解物である2-エチル-1-ヘキサノールが0.0009~0.0037 ppm (5~20 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) の濃度で検出される建物では、検出限界値未満の建物に比べて建物使用者の鼻粘膜からのリゾチーム分泌と眼と鼻の症状の訴えが有意に多かった¹⁵⁾。

在室者の喘息様症状は、コンクリート床中湿度の増加と可塑剤のアルカリ加水分解を示す2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度に関連があった¹⁶⁾。鼻粘膜炎症が引き起こされた多湿の建物ではカビや細菌が多かったが、2-エチル-1-ヘキサノール濃度も平均0.0018 ppm (9.8 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) (最大0.0031 ppm (17 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$)) と増加していた¹⁷⁾。咳、喉や眼の刺激感を主訴とする、多種の化学物質にパッチテスト陽性であった化学物質過敏症患者の発生した日本の大学の室内では、測定した揮発性有機化合物の中で2-エチル-1-ヘキサノールの濃度が0.077~0.204 ppm (408~1,086 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) と突出して高く、この濃度の高低は他の有訴者の粘膜刺激症状等からなるシックビル症状の有無とも関連していた¹⁸⁾。ポリ塩化ビニル製床材から2-エチル-1-ヘキサノールが放散し室内濃度が平均0.0004 ppm (2 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) の多湿の建物では、追跡した4年間の喘息罹患のリスク比がフィンランドの同種の職域集団に比べ9.2倍であった¹⁹⁾。ポリ塩化ビニル製床材から2-エチル-1-ヘキサノールが放散し、濃度が0.292 ppm (1,556 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) に達したフィンランドの多湿の学校では、気道や眼の刺激症状が2-エチル-1-ヘキサノールを主とする室内空気汚染と関連していた²⁰⁾。日本の大学の調査でも、やはりプラスチック床材とコンクリート下地との接触により2-エチル-1-ヘキサノールが発生することが示された。

また、エチル-1-ヘキサノール濃度が0.012 ppm (65.5 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) に達する講義室と0.0009 ppm (4.8 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) の講義室との間で学生の有訴率の有意な差はみられなかったが、鼻やのど、下気道の症状は濃度の高いビル講義室だ

けでみられた。測定値が0.063 ppm (336 $\mu\text{g}/\text{mg}^3$) 以上の会議室に出入りする教職員の有訴率が高い調査結果とあわせ、集団として症状が過剰に出現する閾値は0.012~0.063 ppm (65.5~336 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の間にあると推定した²¹⁾。スウェーデンのヘルスケア施設では、床での湿気ならびに2-エチル-1-ヘキサノールの室内への放散を確認した。湿った床材では放散量の顕著な増加があったが、室内濃度は0.00006~0.00011 ppm (0.3~0.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) と痕跡的であり低かった。ヘルスケア職員では、眼、鼻、気道症状の増加と鼻腔開存減少がみられた²²⁾。日本の新築大学校舎では、2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度が0.0029~0.012 ppm (15.5~62.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) から0.0008~0.005 ppm (4.2~27.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) に低下するとともに、体調の悪化を訴える者および具体的な自覚症状の訴えは減少していた²³⁾。

以上のように、一般生活環境においても室内で2-エチル-1-ヘキサノールが発生する場合があります。気道や鼻腔などの粘膜に刺激や炎症を生じうるという複数の研究グループからの報告がある。しかし、日本と北欧の多くの報告の間には報告された空气中濃度に若干の差がある。また、他の物理化学的因子の寄与の有無が同一かなど、不明な点も存在する。

3.3 ヒトボランティアを対象とした実験的曝露

眼に対する刺激を評価するために、化学物質過敏症と自己申告した男性群と対照者群 (各群 $n=8\sim12$) 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 (後2者のピーク濃度各20および40 ppm) あるいは濃度一定条件下で曝露した。化学物質過敏症群と対照群との間に瞬目回数に有意差はなかったが、曝露濃度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、2-エチル-1-ヘキサノールの眼への刺激作用は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曝露として20 ppm, 1時間曝露で10~20 ppmの間、4時間曝露で10 ppm未満であることが示唆された²⁴⁾。

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-ヘキサノールの気体を4時間曝露した (平均・範囲、低濃度群: 1.53・1.39~1.58 ppm, 中濃度群: 10.63・1.23~20.2 ppm, 高濃度群: 21.88・1.76~42.07 ppm)。眼と鼻の刺激・嗅覚症状・イライラ感を4時間曝露の前後と途中で評価した結果、2-エチル-1-ヘキサノールに起因する、鼻腔流速の低下と鼻腔洗浄液中のサブスタンスP増加で示される鼻の刺激は、高濃度曝露群で有意に強かった²⁵⁾。

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 ppm, 10 ppm, 20 ppmで、濃度変動条件 (24名) または濃度一定条件 (22名) で4時間気中曝露した研究では、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者では、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 はイライラ感が顕著となった。また、注意力低下は約 20 ppm で生じると考えられた²⁶⁾。

急性影響を評価するために、男性 16 名、女性 14 名に 2-エチル-1-ヘキサノールを 0.19 ppm (1 mg/m³)、2 時間気中曝露した。臭気感覚と眼の不快刺激感は曝露中に有意に増加した。鼻および咽喉の刺激、頭痛、呼吸困難、疲労、目まい、悪心、酩酊は 0 mg/m³ の時と有意差がみられなかった。瞬き回数、眼の涙液層破壊時間、角膜及び結膜の生体染色、鼻腔洗浄液のバイオマーカー、一酸化炭素肺拡散能力、スパイロメーター、ライノメーターの測定結果に曝露の影響はなかった。性差とアトピー有無による症状の違いはみられなかった²⁷⁾。

2-エチル-1-ヘキサノールの感作性を評価するために、ボランティア 29 名に 2-エチル-1-ヘキサノールを 4% 含むワセリンを皮膚に塗布した実験では軽微な炎症があったが、感作性はみとめられなかった²⁸⁾。

4. 実験動物における毒性

4.1 急性毒性

経口投与による半数致死量 (以下、LD50) は、ラットでは 3.3 g/kg²⁹⁾、2.049 g/kg³⁰⁾、2.05 (1.52~2.77) g/kg³¹⁾、7.1 (5.5~9.1) g/kg³²⁾、3.2 g/kg³³⁾、3.29 (2.87~3.79) g/kg³⁴⁾ および 3.73 g/kg³⁵⁾、マウスでは、2,500 g/kg³¹⁾ であった。

経皮投与による LD50 は、ラットでは 2.38 (1.51~2.76) g/kg³²⁾、ウサギでは 2.6 g/kg 超³⁶⁾、1.970 g/kg³¹⁾ であった。

腹腔内投与による LD50 は、ラットでは 0.67 g/kg、マウスでは 0.78 g/kg であった³⁰⁾。

ラット、マウス、モルモットに 227 ppm (1,210 mg/m³) で単回 6 時間気中曝露した実験では、粘膜刺激症状、中枢神経抑制、努力性呼吸が観察され、これらの症状は曝露中止によって速やかに消失した。なお、剖検では肺に軽度の出血が認められた³⁶⁾。

ウサギに点眼した場合の刺激性は強度であった^{32, 36-38)}。

4.2 吸入曝露による嗅覚器系への影響

マウスに 0, 20, 60, 150 ppm で 1 日 8 時間 7 日間、1 日 8 時間 週 5 日 1 ヶ月間または 3 ヶ月間吸入曝露した実験³⁹⁾では、1 週間曝露後には好中球浸潤による鼻腔上皮の炎症と変性が濃度依存的に認められ、嗅覚受容体を発現している神経と球状基底細胞の減少が 20 ppm 以上で有意であった。1 ヶ月曝露後には変性した嗅上皮は再生したが、3 ヶ月曝露後にはリンパ球浸潤による炎症が濃度依存的に見られ、嗅覚受容体発現神経が 20 ppm 以

上で有意に減少していた。3 ヶ月曝露後には嗅神経が投射する嗅球糸球体の直径、嗅神経の密度、嗅神経ニューロンの抑制性シナプスの濃度依存的な減少、ミクログリアおよび新生ニューロンの増加がみとめられ、嗅神経密度の減少は 60 ppm 以上で有意であった。すなわち、2-エチル-1-ヘキサノールは嗅覚器系への毒物であり、嗅覚に影響を与えることが示唆された³⁹⁾。

4.3 反復投与毒性

マウスおよびラットに、0, 25, 125, 250, 500 mg/kg/day の用量で 13 週間経口投与した実験では、マウス、ラットともに 250 mg/kg/day 以上の群で影響がみられた。雄マウスで肝および胃の相対重量の有意な増加、雌雄ラットで腎、肝の相対重量の有意な増加が認められた。ラットでは 250 mg/kg/day 以上の群で血液生化学指標の変化があったが、マウスでは有意な変化はみられなかった。ペルオキシソーム増加 (パルミトイル CoA 酸化酵素の増加) はラットの 500 mg/kg/day 群のみでみられた。この実験での NOAEL は 125 mg/kg/day と評価された⁴⁰⁾。

マウス (7 週齢) に、0, 50, 200, 750 mg/kg/day を 18 ヶ月間、週 5 回強制経口投与し、その間の死亡率、体重変化、飼料摂取量、状態変化、血液学的所見、剖検による各種臓器重量と顕微鏡所見などを検討した。体重増加抑制は雄では 200 mg/kg/day 以上の群で量依存的に、雌では 750 mg/kg/day の群にみられた。精巣の相対重量は 50 mg/kg/day 以上の群でわずかに上昇した。750 mg/kg/day 投与されたマウスでは体重減少、肝と胃の相対重量の増加、肝の脂肪蓄積の増加、肝の好塩基性細胞巣がみられ、死亡率が高かった⁴¹⁾。同様に、雌雄の F344 ラット (6 週齢) に 0, 50, 150, 500 mg/kg/day を 24 ヶ月間、週 5 回経口投与した実験では、50 mg/kg/day の投与では変化はなかった。150 および 500 mg/kg/day 投与されたラットでは体重減少を伴い、500 mg/kg/day 投与された雌ラットでの死亡率が高かった⁴¹⁾。

2-エチル-1-ヘキサノールを 2% 含む餌を雄ラットに 3 週間混餌投与した実験では、血清中のコレステロールとトリグリセリドが有意に減少した⁴²⁾。

0, 15, 40, 120 ppm の 2-エチル-1-ヘキサノールを 1 日 6 時間、90 日間ラットに吸入曝露した実験では、死亡率、体重増加、臓器重量、臨床生化学的検査、血液学的検査、臓器の肉眼的・顕微鏡的検査において曝露が原因とみられる変化は認められなかった。この試験での無毒性量 (NOAEL) は 120 ppm (638 mg/m³) であった⁴³⁾。

4.4 発がん性

マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day で 18 ヶ月間、ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day で 24 ヶ月間、週 5 回経口投与した実験では、雌マウスの 750 mg/kg/day 投与群で肝細胞癌の有意な増加がみられたが、生物学的

変動の範囲内と解釈された。ラットでは腫瘍の発生率の増加はみられなかった⁴⁰⁾。

4.5 生殖毒性

生殖次世代影響に関して、ヒトにおける報告はない。動物実験では胎児の成長や骨格形成に影響がみられるとする報告がある。

雄ラットに 350 mg/kg, 5 日間経口投与した実験では、精巣への影響はみられなかった⁴⁴⁾。雄ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day・24 ヶ月間, 雄マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day・18 ヶ月間経口投与した実験において、ラットでは 500 mg/kg/day 群で体重が対照群に比べ有意に低く、精巣の相対重量が増加し、前立腺萎縮発現率が増加した。マウスでは 750 mg/kg/day 群で体重が対照群に比べ有意に少なく、50, 200, 750 mg/kg/day 群で精巣の相対重量が増加した⁴¹⁾。雌ラットの妊娠 12 日に 1 ml/kg (830 mg/kg) 又は 2 ml/kg (1,660 mg/kg) 経口投与した実験では、胎児奇形の増加が観察され、催奇形性陽性と判断された⁴⁵⁾が、この研究では対照群との適切な比較が行われているかははっきりしない。雌マウスの妊娠 6~15 日に 1,525 mg/kg/day 経口投与した実験では、母動物 49 匹中 17 匹が死亡し、母体重量減少、出生児数、児の生存率および重量が有意に減少した⁴⁶⁾。雌ラットの妊娠 6~15 日に 0, 1, 5, 10 mmol/kg (0, 130, 650, 1,300 mg/kg) を強制経口投与した実験では、10 mmol/kg (1,300 mg/kg) 群で顕著な母動物に対する毒性 (10 匹中 6 匹が死亡, 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有意な体重減少はみられなかったが、胎児体重は有意に減少し、骨格変異増加および骨化遅延の傾向がみられた。母体・胎児への NOAEL は 130 mg/kg/day であった⁴⁷⁾。

雌ラット (妊娠 6~15 日) に 0~3.0 ml/kg/day (0~2,520 mg/kg/day) を 6 時間/日皮膚に塗布した実験では、252 mg/kg 以上で母動物に皮膚の炎症が、1,680 mg/kg 以上では母動物体重増加抑制が認められたが、胎児の奇形はなかった。母体の皮膚炎症に基づいた NOAEL は 252 mg/kg/day, 母体の全身毒性に基づいた NOAEL は 840 mg/kg/day, 胎児への催奇形性に基づいた NOAEL は 2,520 mg/kg/day であった。母体に毒性を生じない用量でのラットへの皮膚塗布では生殖毒性 (催奇形性) を生じなかった⁴⁸⁾。

雌ラットに妊娠期間 19 日間, 160 ppm (850 mg/m³) で 7 時間/日経気道曝露した実験では、餌摂取量は減少したが、胎児数・胎児重量に変化はなく、胎児に奇形はなかった⁴⁹⁾。

4.6 遺伝毒性・変異原性

In vitro でのサルモネラ菌突然変異試験についてはいくつかの報告があるが、Seed JL (1982) が陽性と報告⁵⁰⁾した以外は全て陰性であった⁵¹⁻⁵⁶⁾。2-エチル-1-ヘキサノールそのものによる試験ではないが、ラットに 1,000 mg/kg/day, 15 日間経口投与し、その尿を用いて行った Ames 試験は陰性であった。また、ラット肝ミクロゾーム添加の有無、アリルスルファターゼや β -グルクロニダーゼによる前処理の有無に関係なく変異原性を示さなかった⁵⁷⁾。

雄ラットに 0.02, 0.07, 0.21 ml/kg/day (16.7, 58.4, 175 mg/kg/day) を 5 日間経口投与した実験では、染色体異常は生じず⁵⁸⁾、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞に対して染色体異常誘発活性を示さなかった⁵⁹⁾。Ames 試験やマウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験においても、S-9 添加による代謝活性化の有無にかかわらず有意な変異原性を示さなかった⁵⁴⁾。

4.7 刺激性・腐食性

ウサギ下腹に 24 時間塗布した場合、中等度の炎症がみられた³²⁾。ウサギ腹部に 0.10, 0.316, 1.00, 3.16 ml/kg を 24 時間塗布した場合、ウサギの皮膚に対する刺激性は軽度~中等度であった³⁶⁾。雌ラットの妊娠 6~15 日に 0~3 ml/kg/日 (0~2,520 mg/kg/日) 反復皮膚貼付 (6 時間/日) した実験では、252 mg/kg 以上で母動物に皮膚の炎症が認められた⁴⁸⁾。

ウサギに点眼した場合、10 段階で第 5 段階の刺激であった^{32,37)}。ウサギに点眼した場合の刺激性は強度であった³⁶⁾。1%, 3%, 10%, 30%, 100% の 2-エチル-1-ヘキサノールをウサギに点眼した実験では、全ての濃度で眼の炎症を観察した³⁸⁾。

マウスでの RD50 (気道刺激のために呼吸数が 1/2 になる濃度) は 44 ppm (234 mg/m³) であった⁶⁰⁾。

4.8 神経毒性

神経毒性検索を目的とした動物実験の結果は報告がない。ラット、マウス、モルモットに 227 ppm で単回 6 時間経気道曝露した実験では、粘膜刺激症状、中枢神経抑制、努力性呼吸が観察された。これらの症状は曝露中止によって速やかに消失した³⁶⁾。

5. 許容濃度の提案

体内に吸収された 2-エチル-1-ヘキサノールは速やかに代謝されて尿中に排泄され、生体内に蓄積する可能性はほとんどない。作業者は通常、吸入により曝露されることをふまえ、2-エチル-1-ヘキサノールの許容濃度は、眼や呼吸器など粘膜組織への刺激性や嗅覚器系への毒性影響をエンドポイントとして設定する。ヒトでは刺激症状の予防が問題となる。感受性試験結果は陰性であった²⁸⁾。ボランティアに対する 4 時間の実験的気中曝露による眼への刺激の LOAEL は、ピーク濃度 20 ppm での濃度変動条件下で 10 ppm であった²⁴⁾。また、4 時間曝露による

イライラ感と鼻刺激の LOAEL は 10 ppm であった²⁶⁾。これらの刺激症状を予防するための濃度は、LOAEL を用いることによる不確実係数を 10 として考慮すれば 1 ppm になる。一方、動物実験では、発がん性はラットとマウスにおいて陰性⁴¹⁾で、マウスに吸入曝露を行ったときの鼻腔上皮の変性が毒性影響として最も低い濃度で観察される変化である。嗅覚受容体発現神経の減少の LOAEL は 20 ppm³⁹⁾であるが、齧歯類とヒトでは鼻腔の構造が異なり、マウスでは嗅上皮の占める面積 (約 50%) がヒト (約 3%) に比べ広く、より鼻孔に近い部分にまで嗅上皮が分布すること、また、齧歯類は鼻呼吸のみを行うがヒトでは鼻呼吸と口呼吸を行うことをふまえ、種差の不確実係数は考慮しないこととする。すなわち、LOAEL を使用することによる不確実係数 10 のみを採用すると、2 ppm となる。

以上より、本学会は 2-エチル-1-ヘキサノールの許容濃度として 1 ppm (5.3 mg/m³) を提案する。これは、ヒトに 0.19 ppm (1 mg/m³) で 2 時間経気道曝露した場合に、鼻や咽頭の刺激や頭痛などが生じなかったという報告²⁷⁾と矛盾せず、また、この許容濃度のもとでは 20 ppm の気中曝露によりマウスで確認されている鼻腔上皮の変性³⁹⁾も生じないと考えられる。ただし、生活環境曝露においては 1 ppm 以下の濃度においても眼、気道の症状や体調不良が生じているとする報告が複数存在するので、許容濃度以下で生じるそのような訴えには注意を払う必要がある。

生殖毒性に関しては、雌ラットで妊娠 6~15 日に 0, 1, 5, 10 mmol/kg (0, 130, 650, 1,300 mg/kg) を強制経口投与した実験⁴⁷⁾に着目する。10 mmol/kg (1,300 mg/kg) 群では、顕著な母動物に対する毒性 (10 匹中 6 匹が死亡、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が認められ、また、母動物に有意な体重減少がみられなかった 5 mmol/kg (650 mg/kg) 群では胎児体重は有意に減少し、骨格変異増加および骨化遅延の傾向がみられている⁴⁷⁾。この実験で観察された児への影響は、母動物に重篤な一般毒性が発現しない用量でも生じていることから、生殖毒性を示す限定的な証拠とみなし、生殖毒性を第 3 群とする。

6. 他機関の提案値

ヨーロッパ委員会⁶¹⁾は 8 時間職業的曝露限界 (Occupational Exposure Limits) として 1 ppm を勧告している。ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) は最大許容濃度 (Maximale Arbeitsplatz Konzentration, MAK) を 10 ppm に設定し、また、妊娠中のリスクをグループ C に分類している⁶²⁾。米産業

衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) では Threshold Limit Value (TLV) を設定していない。

国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization, FAO)/世界保健機関 (World Health Organization, WHO) の合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) は 1997 年に評価を行い、ヒトに対する 1 日摂取許容量 (ADI) を 0~0.5 mg/kg 体重とした⁶³⁾。

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) では評価されていない。

7. 勧告の履歴

2017 年度 (追加)

生殖毒性分類 第 3 群

2016 年度 (新設)

許容濃度 1 ppm (5.3 mg/m³)

文 献

- 1) Bevan C. Monohydric alcohols-C7 to C18, aromatic, and other alcohols. In: Bingham E, Cofrancesco J, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 470-476.
- 2) National Institutes of Health (NIH). Hazardous Substance Data Bank (HSDB), 2014.
- 3) 製品評価技術基盤機構 (NITE). 化学物質総合情報提供システム (CHRIP), 2014.
- 4) Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A142-151.
- 5) におい・かおり環境協会. [Online]. Available from; <http://www.orea.or.jp/about/ThresholdsTable.html>
- 6) 16817 の化学商品. 2-エチル-1-ヘキサノール. 東京: 化学工業日報社, 2017: 449-450.
- 7) IPCS. 2-Ethyl-1-hexanol. [Online]. Available from; <http://www.inchem.org/documents/jacfa/jecmono/v32je04.htm>
- 8) McGinty D, Scognamiglio J, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on 2-ethyl-1-hexanol. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: S115-S129.
- 9) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 46. The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem J* 1953; 53: 129-136.
- 10) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 47. The formation of ester glucuronides of aliphatic acids during the metabolism of 2-ethylbutanol and 2-ethylhexanol. *Biochem J* 1953; 53: 137-140.
- 11) Albro PW. The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. *Xenobiotica* 1975; 5: 625-636.
- 12) Deisinger PJ, Boatman RJ, Guest D. Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to female Fischer 344 rat. *Xenobiotica* 1994; 24: 429-440.
- 13) Krotoszynski BK, Bruneau GM, N'Neil HJ. Measurement of chemical inhalation exposure in urban population in the pres-

- ence of endogenous effluents. *J Analyt Toxicol* 1979; 3: 225-234.
- 14) Barber ED, Teetsel NM, Kolberg K, Guest D. A comparative study of the rates of *in vitro* percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 493-497.
 - 15) Wieslander G, Norback D, Nordstrom K, Walinder P, Venge P. Nasal and ocular symptoms, tear film stability and biomarkers in nasal lavage, in relation to building-dampness and building design in hospitals. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 451-461.
 - 16) Norback D, Wieslander G, Nordstrom K, Walinder P. Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 1016-1025.
 - 17) Walinder R, Wieslander G, Norback D, Wessen B, Venge P. Nasal lavage biomarkers: effects of water damage and microbial growth in an office building. *Arch Environ Health* 2001; 56: 30-36.
 - 18) Kamijima M, Sakai K, Shibata E, et al. 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J Occup Health* 2002; 44: 186-191.
 - 19) Tuomainen A, Seuri M, Sieppi A. Indoor air quality and health problems associated with damp floor coverings. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 222-226.
 - 20) Putus T, Tuomainen A, Rautiala S. Chemical and microbial exposures in a school building: adverse health effects in children. *Arch Environ Health* 2004; 59: 194-201.
 - 21) 上島通浩, 柴田英治, 酒井 潔ほか. 2-エチル-1-ヘキサノールによる室内空気汚染: 室内濃度, 発生源, 自覚症状について. *日本公衛誌* 2005; 52: 1021-1031.
 - 22) Wieslander G, Kumlin A, Norback D. Dampness and 2-ethyl-1-hexanol in floor construction of rehabilitation center: health effects in staff. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 3-11.
 - 23) 森美穂子, 原 邦夫, 宮北隆志, 石竹達也. 新築大学校舎の室内空気質と利用者の体調との関連. *日衛誌* 2011; 66: 122-128.
 - 24) Kiesswetter E, van Thriel C, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A. Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environment Toxicol Pharmacol* 2005; 19: 531-541.
 - 25) Van Thriel C, Seeber A, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Wiesmuller GA. Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents. *Toxicol Lett* 2003; 140-141: 261-271.
 - 26) Van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, et al. From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neurotoxicol* 2007; 28: 347-355.
 - 27) Ernstgard L, Norback D, Nordquist T, Wieslander G, Walinder R, Johanson G. Acute effects of exposure to 1 mg/m³ of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. *Indoor Air* 2010; 20: 168-175.
 - 28) Opdyke DLJ. 2-Ethylhexanol. *Food Cosmetic Toxicol* 1979; 17 Suppl: 775-777.
 - 29) Hodge HC. Acute toxicity for rats and mice of 2-ethyl hexanol and 2-ethyl hexyl phthalate. *Proc Soc Experiment Biol Med* 1943; 53: 20-23.
 - 30) 西村 浩, 斎藤昇二, 岸田文雄, 松尾昌季. 溶解パラメータ (δ) による化学物質の哺乳動物に対する急性毒性 (LD₅₀) の解析 (1) ラットの急性経口毒性. *産業医学* 1994; 36: 314-323.
 - 31) 西村 浩, 斎藤昇二, 岸田文雄, 松尾昌季. 溶解パラメータ (δ) による化学物質の哺乳動物に対する急性毒性 (LD₅₀) の解析 (2) マウスの急性経口毒性. *産業医学* 1994; 36: 421-427.
 - 32) Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969; 30: 470-476.
 - 33) Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J Ind Hyg Toxicol* 1945; 27: 130-135.
 - 34) Dave G, Lidman U. Biological and toxicological effects of solvent extraction chemicals. *Hydrometallurgy* 1978; 3: 201-216.
 - 35) Schmit P, Gohlke R, Rothe R. *Arbeitshygiene und Arbeitsschutz. Z Gesamte Hyg* 1973; 19: 485-490.
 - 36) Scala RA, Burtis EG. Acute toxicity of homologous series of branched-chain primary alcohols. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973; 340, 493-499.
 - 37) Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946; 29: 1363-1372.
 - 38) Kennah HE, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon corneal thickness. *Fund Appl Toxicol* 1989; 12: 258-268.
 - 39) Miyake M, Ito Y, Sawada M, et al. Subchronic inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol impairs the mouse olfactory bulb via injury and subsequent repair of the nasal olfactory epithelium. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1949-1958.
 - 40) Astill BD, Deckardt K, Gemhardt C et al. Prechronic toxicity studies on 2-ethylhexanol in F334 rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 29: 31-39.
 - 41) Astill BD, Gingell R, Guest D et al. Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 31: 29-41.
 - 42) Moody DE, Reddy J. Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicology Lett* 1982; 10: 379-383.
 - 43) Klimisch HJ, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand. Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 165-168.
 - 44) Sjöberg P, Bondesson U, Gray TJB, Ploen L. Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and five of its metabolite on rat testis *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 225-233.
 - 45) Ritter EJ, Scott WJ, Randall JL, Ritter JM. Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 1987; 35: 41-46.
 - 46) Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, et al. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1987; 7: 29-48.
 - 47) Hellwig J, Jackh R. Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 489-500.
 - 48) Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, et al. The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant Fischer 344 rats. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 176-185.
 - 49) Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Krieg EF, Hoberman AM. Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol,

- and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *J Am College Toxicol* 1989; 8: 405-410.
- 50) Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 111-114.
- 51) Warren JR, Lalwani ND, Reddy JK. Phthalate esters as peroxisome proliferator carcinogens. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 35-49.
- 52) Tomita I, Nakamura Y, Aoki N, Inui N. Mutagenic/carcinogenic potential of DEHP and MEHP. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 119-125.
- 53) Zeiger E, Haworth S, Speck W, Mortelmans, K. Phthalate ester testing in the national toxicology program's environmental mutagenesis test development program. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 99-101.
- 54) Kirby PE, Pizzarello RF, Lawlor TE, Haworth SR, Hodgson JR. Evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate and major metabolites in the Ames test and L5178Y mouse lymphoma mutagenicity assay. *Environ Mutagen* 1983; 5: 657-663.
- 55) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *産業医学* 1985; 27: 400-419.
- 56) Agarwal DK, Lawrence WH, Nunez LJ, Austian NJ. Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella Typhimurium* cultures. *J Toxicol Environ Health* 1985; 16: 61-69.
- 57) DiVincenzo GD, Hamilton ML, Mueller KR, Donish WH, Barber ED. Bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Toxicology* 1985; 34: 247-259.
- 58) Putman DL, Moore WA, Schechtman LM, Hodgson JR. Cytogenetic evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its major metabolites in Fischer 344 rats. *Environ Mutagen* 1983; 5: 227-231.
- 59) Phillips BJ, James TEB, Gangolli SD. Genotoxicity studies of di (2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites in CHO cells. *Mut Res* 1982; 102: 297-304.
- 60) Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 488-544.
- 61) European Commission. Employment, Social Affairs and Inclusion. Recommendation from the Scientific Committee on occupational exposure limits for 2-ethylhexanol. 2011.
- 62) DFG. List of MAK and BAT values 2016.
- 63) International Programme on Chemical Safety. 786. Ethyl-1-hexanol, 2-. (WHO Food Additive Series 32). [online]. Available from; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je04.htm>