

初期リスク評価書（案）

No. __（初期）

2－エチルヘキサン酸 (2-Ethylhexanoic acid)

目 次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	8
別添 2 有害性評価書	12
別添 3 ばく露作業報告集計表	23
別添 4 測定分析法	24

2015年〇月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 物理化学的性質

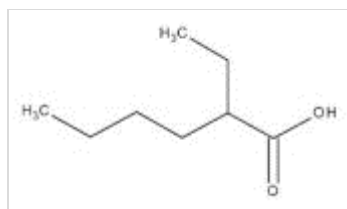
(1) 化学物質の基本情報

名 称：2-エチルヘキサン酸

別 名：オクチル酸、3-ヘプタンカルボキシル酸

化 学 式： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$

構造式：



分 子 量：144.2

CAS番号：149-57-5

労働安全衛生法施行令別表9（名称を通知すべき有害物）第69号

光学異性体について： 当該物質はその化学構造の中に「不斉炭素原子」を有しており、光学異性体を持つ。光学異性体には「R体：右旋性」と「S体：左旋性」及び「ラセミ体：これらの異性体の等量混合物」があり、それぞれの生体に対する影響が異なる場合もある。

現在、産業現場で取扱われる当該物質がラセミ体であるのか、分離したR体またはS体なのか、またそれらの比率についての情報が無いため、本評価書においては異性体を特定した情報以外は当該物質一般情報として評価する。

(2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体
引火点（O.C.）：118℃

比重（水=1）：0.90

発火点：371℃

沸 点：227℃

爆発限界（空气中）：0.8～6 vol%

蒸気圧：4 Pa（20℃）

溶解性（水）：0.14 g/100 ml（20℃）

（非常に溶けにくい）

蒸気密度（空気=1）：5

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.64

融 点：-59℃

換算係数：

1ppm = 5.9 mg/m³（25℃）

1mg/m³ = 0.17 ppm（25℃）

(3) 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：4000トン（2011年、推定）

輸入量：情報なし

用 途：マンガン、コバルト、銅塩にしてペンキのドライヤーに使用される。マ

グネシウム、リチウム、アルミニウム塩はグリース製造用に、またバリウム、カルシウム塩として塩化ビニル安定剤に使用される。
製造業者：KHネオケム、田岡化学工業、JNC、東洋合成工業

2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

（1）発がん性

○ヒトに対する発がん性について判断できない
根拠
調査した範囲内で報告がなく評価できない。

（各評価区分）

IARC：設定なし

産衛学会：設定なし

EU Annex VI：設定なし

NTP 12th：設定なし

ACGIH：設定なし

（2）発がん性以外の有害性

○急性毒性

吸入毒性：LC₅₀ = 2360 mg/m³以上（ラット）

経口毒性：LD₅₀ = 1600 mg/kg 体重（ラット）

経皮毒性：LD₅₀ = 1260 µL/kg（ウサギ）

LD₅₀ = 6300 µL/kg（モルモット）

○皮膚刺激性／腐食性：あり

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

○皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。

○反復投与毒性：NOAEL = 61 mg/kg 体重/日（経口試験）

根拠：Fischer 344ラットの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の2-エチルヘキサン酸を含む食餌を13週間投与して影響を観察するとともに、その後、影響が回復するかを投与後28日間観察した。これらの投与量は、体重と摂取量から計算すると、雄では0、61、303、917mg/kg 体重/dayに、雌では0、71、360、1065mg/kg 体重/dayに相当する。死亡例はなく、投与に関連した中毒症状は90日間の投与中も、投与後の28日間も見られなかった。肝臓の絶対重量と相対重量（体重比、脳重量比）は高用量群でより大きかった。13週間の投与後に、肝細胞肥大と好酸性の増強が中用量群および高用量群の肝臓で見られた。これら全ての影響は28日間で回復した。体重増加の遅延を指標としたNOAELは、雄では303mg/kg 体重/dayで、雌では36

0mg/kg 体重/dayであった。肝臓の肥大を指標としたNOAELは、雄では61 mg/kg 体重/dayで、雌では71mg/kg 体重/dayであった。(別添 2 引用文献 5), 21))

不確実係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 51 mg/m³

計算式： 61 mg/kg/day×60kg/10m³×7/5×1/10 = 51.2 mg/m³

○生殖毒性：あり

LOAEL = 100 mg/kg体重/日 (経口試験)

根拠：Wistarラット(各群20～21匹)に、0、100、300、600mg/kg 体重/dayの2-エチルヘキサン酸を妊娠6日目から19日目まで飲用水に混ぜて投与した。高用量群では、母体毒性として母動物の体重増加の抑制が見られたが、低用量および中用量群に母体毒性は見られなかった。また、この群では胎児毒性として、胎児の平均体重が有意に減少した。低用量以上の群では、骨格奇形(内反足)、変異(波状肋骨、頭蓋骨骨化低下)が見られ、投与用量に対応して胎児への影響が増加していた。以上の結果から、ラットに母体毒性がない用量で催奇形性が示された。(別添 2 引用文献 24))

不確実係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAELからNOAELへの変換 (10)

評価レベル = 6 mg/m³

計算式： 100 mg/kg/day×60kg/10m³×1/100 = 6 mg/m³

○遺伝毒性(変異原性を含む)：判断できない

根拠：ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であるが、ヒト白血球培養細胞を用いた姉妹染色分体試験では陽性である。

(3) 許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA 5 mg/m³、(吸引性エアロゾルおよび蒸気)

○日本産業衛生学会：設定なし

○DFG MAK：設定なし

(4) 評価値

○一次評価値：評価値なし

生殖毒性に関する動物試験結果により導き出された最小毒性量 (LOAEL) から

不確実係数を考慮して算定した評価レベルが二次評価値の十分の一以上のため。

○二次評価値：5 mg/m³

米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が提言している、ばく露限界値（TLV-TWA）を二次評価値とした。

3 ばく露実態評価

（１）有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添３に添付）

平成 23 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までの間に提出された 2-エチルヘキサン酸の有害物ばく露作業報告（集計対象期間：平成 22 年 1 月 1 日～平成 22 年 12 月 31 日）については、49 事業場から計 73 作業について報告があり、対象物質の用途は主に「他の製剤等の原料として使用」、「触媒又は添加剤として使用」、「対象物の製造」で、作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「サンプリング、分析、試験又は研究の作業」、「充填又は袋詰め作業」、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」であった。

対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg 未満」が 23%、「500kg 以上 1t 未満」が 4%、「1t 以上 10t 未満」が 27%、「10t 以上 100t 未満」が 26%、「100t 以上 1000t 未満」が 10%、「1000t 以上」が 10%で、作業 1 回当たりの製造・取扱量は、「1kg 未満または 1l 未満」が 15%、「1kg 以上 1t 未満または 1l 以上 1kl 未満」が 61%、「1t 以上または 1kl 以上」が 24%であった。

また、当該作業従事労働者数は、「5 人未満」が 55%、「5 人以上 10 人未満」が 21%、「10 人以上 20 人未満」が 18%、「20 人以上」が 7%であった。

さらに、1 日当たりの作業時間は、「15 分/日未満」が 36%、「15 分/日以上 30 分/日未満」が 13%、「30 分/日以上 1 時間/日未満」が 21%、「1 時間/日以上 3 時間/日未満」が 21%、「3 時間/日以上 5 時間/日未満」が 6%、「5 時間/日以上」が 4%で、局所排気装置が設置されている作業は 44%であった。

（２）ばく露実態調査結果

有害物ばく露作業報告のあった 7 事業場を選定してばく露実態調査を実施した。

対象作業場においては、製造・取扱い作業に従事する 11 人について個人ばく露測定を行うとともに、3 単位作業場所について作業環境測定（A 測定、10 地点についてスポット測定）を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8 時間加重平均濃度（8 時間 TWA）を算定した。

○測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

・サンプリング：NOBIAS RP-SG1WA（大気捕集用）（（株）日立ハイテクノロジーズ製）を用いた固体捕集方法

・分析法：高速液体クロマトグラフ法

○対象事業場における作業の概要

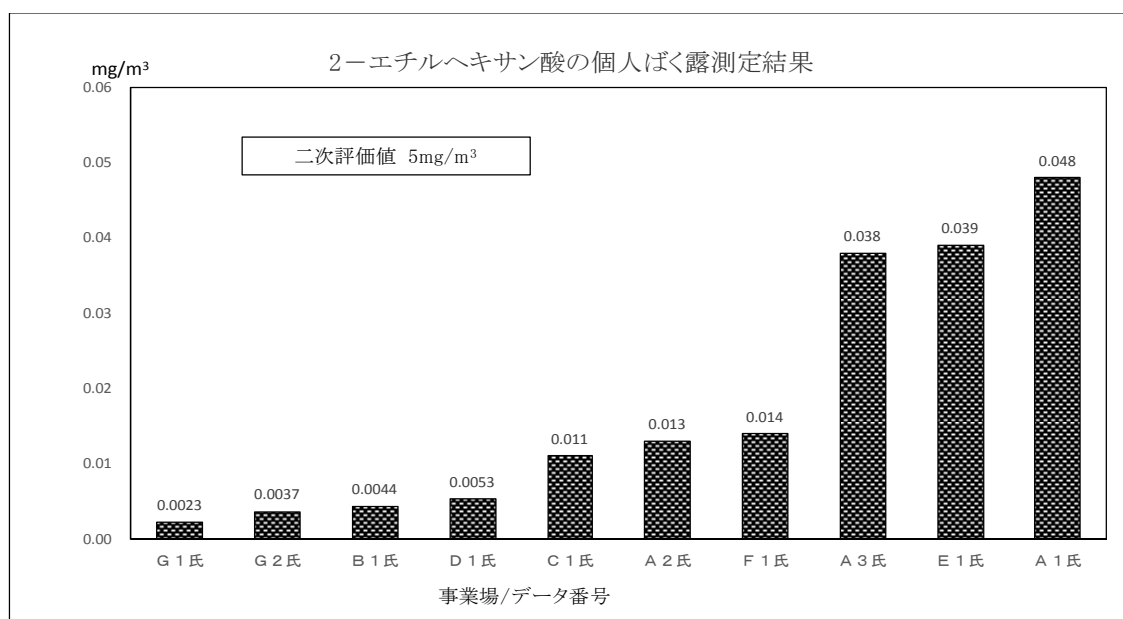
対象事業場における 2-エチルヘキサン酸の主な用途は「2-エチルヘキサン酸の製造」、「他の製剤（有機化学製品、洗浄剤等）の製造原料」、「製剤等の性状等を安定させることを目的とした添加剤としての使用」であった。

2-エチルヘキサン酸のばく露の可能性のある主な作業は、「サンプリング作業」、「ドラム缶より混合機への仕込み作業」等の作業で、1 回当たり数分間の短時間作業を繰り返す作業が多くを占めていた。

また、作業環境はすべて屋内で行われ、ばく露防止対策は 38%の作業で局所排気装置が設置され、33%の作業で呼吸用保護具（すべて防じんマスク）が使用されていた。

○測定結果

測定は 11 人の労働者に対して実施し、個人ばく露測定の結果から、8 時間 TWA の最大値は $0.048\text{mg}/\text{m}^3$ であった。また、定量下限未満を除く 10 名のデータを用いて信頼率 90%で区間推定した上限値（上側 5%）は $0.088\text{mg}/\text{m}^3$ であった。



2-エチルヘキサン酸:ばく露濃度の区間推定上側限界値

二次評価値:ACGIH TLV-TWA

5 mg/m³

★ 測定データ数	n = 10
コルモゴロフ・スミルノフ検定:対数正規分布に適合する	P値 >=0.10
A:測定データの最大値	0.048 mg/m³
B:対数変換データで区間推定上側限界値 (信頼率90%、上側5%)	0.088 mg/m³
(参考)対数変換上位10データで区間推定上側限界値 (信頼率90%、上側5%)	0.088 mg/m³
(参考)データ数が10を超えないため、上欄と同値となる	

作業者	作業内容
A1	プラント監視、現場パトロール、製品サンプリング(品質管理のため)
E1	仕込み注入作業、混合作業
A3	ドラム充填(AM)、他製品取り扱い(PM)
F1	仕込み作業
A2	分析作業
C1	仕込み、調整作業
D1	投入、充填作業
B1	仕込み作業
G2	計量、投入作業
G1	計量、投入作業

このことから、最大ばく露量は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は最大測定値の高い方の値を最大値とする）に準拠し、0.088ppm となった。

これらの結果、8時間 TWA の最大値、区間推定上側限界値いずれも、二次評価値（5 mg/m³）を下回っていた。

なお、スポット測定の実測データは、最大で残量を秤量し、投入口から注入する作業で 0.37mg/m³ であり、1 回の作業時間は 5 分間であった。

4 リスクの判定及び今後の対応

以上のことから 2-エチルヘキサン酸の製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（区間推定上側限界値）は 2 次評価値を下回っており、リスクは低いと考えられるが、当該物質はヒトに対して生殖毒性をもつ可能性がある物質であり、事業者は当該作業に従事する労働者等を対象として自主的なリスク管理を行うことが必要と考える。

ばく露実態調査集計表

		個人ばく露測定結果、mg/m ³				スポット測定結果、mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠)、mg/m ³		
	対象 事業 場数	測定 数	平均 (※1)	8時間T WAの平 均(※2)	最大 (※3)	単位 作業 場所数	平均 (※4)	最大値 (※3)	単位 作業 場所数	平均 (※5)	最大値 (※3)
2エチルヘキサン酸											
1. 対象物の製造	1	3	0.034	0.029	0.048	2	0.015	0.023	1	0.019	0.059
2. ばく露作業報告 対象物を含有する 製剤その他の物の 製造を目的とした 原料としての使用	5	6	0.010	0.017	0.039	6	0.093	0.370	1	0.008	0.011
3. 製剤等の性状 等を安定、又は変 化させることを目 的とした、触媒とし て、又は安定剤、 可塑剤等の添加剤 としての使用	1	2	0.004	0.003	0.004	2	0.020	0.02	1	0.014	0.017
計	7	11	0.012	0.014	0.048	10	0.027	0.37	3	0.013	0.059
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量(測定時間×流速)により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて 小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁) ※1：測定値の幾何平均値 ※2：8時間TWAの幾何平均値 ※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す ※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均 ※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均											

別添 1

有害性総合評価表

物質名：2-エチルヘキサン酸

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2360 mg/m³ 以上 経口毒性：LD₅₀ = 1600 mg/kg 体重 経皮毒性：データなし <u>マウス</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：データなし 経皮毒性：データなし <u>ウサギ</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 1260 µL/kg 体重 <u>モルモット</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 6300 µL/kg 体重 <u>健康影響</u> ・2-エチルヘキサン酸の飽和蒸気の 8 時間吸入試験では、ラットの死亡例は見られなかった。 ・ラット 3 匹（性別は不明）に 400ppm (2360mg/m³) の 2-エチルヘキサン酸を 6 時間吸入させた実験では、中毒症状は見られなかった。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ・2-エチルヘキサン酸をアルビノウサギの皮膚に塗布することで、その皮膚刺激性が確認されている。 ・New Zealand White ウサギを使った 2-エチルヘキサン酸の皮膚腐食性試験では、弱い皮膚壊死とそれに続く痂皮形成が見られた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ・アルビノウサギの目への 2-エチルヘキサン酸の滴下実験では、重度の角膜壊死が蛍光染色によって示された。
ウ 感作性	皮膚感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。 呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	経口投与試験の結果を吸入ばく露に換算した。 NOAEL = 61 mg/kg 体重/日 根拠： Fischer 344 ラットの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 13 週間投与して影響を観察するとともに、その後、影響が回復するかを投与後 28 日間観察した。これらの投与量は、体重と摂取量から計算すると、雄では 0、61、303、917mg/kg 体重/day に、雌では 0、71、360、1065mg/kg 体重/day に相当する。死亡例はなく、投与に関連した中毒症状は 90 日間の投与中も、投与後の 28 日間も見られなかった。肝臓の絶対重量と相対重量（体重比、脳重量比）は高用量群でより大きかった。13 週間の投与後に、肝細胞肥大と好酸性の増強が中用量群および高用量群の肝臓で見られた。これら全ての影響は 28 日間で回復した。体重増加の遅延を指標とした NOAEL は、雄では 303mg/kg 体重/day で、雌では 360mg/kg 体重/day であった。肝臓の肥大を指標とした NOEL は、雄では 61 mg/kg 体重/day で、雌では 71mg/kg 体重/day であった。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 51 mg/m³ 計算式： $61 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/10 = 51.2 \text{ mg/m}^3$ NOAEL = 180 mg/kg 体重/日 根拠： B6C3F1 マウスの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 13 週間投与する群と、さらに投与後 28 日間の回復期間を与えた群を観察した。これは、体重と摂取量から計算すると、0、190、950、2900mg/kg 体重/day に相当する。死亡例はなく、明白な中毒症状も見られなかった。90 日間の投与終了時には、高用量群の雄では、体重がコントロールと比較して 5.2%軽く、高用量群の雌では 13.8%軽かった。2-エチルヘキサン酸摂取の主要な標的臓器は肝臓である。肝重量（絶対および相対）は、0.5%投与群および 1.5%投与群では、90 日間の投与終了時には、雌雄ともに増加していた。28 日の回復期間後は、肝臓の相対重量（体重に対して）の有意な低下が雌の高用量群においてのみ見られただけであったので、この影響は概ね可逆的であった。0.5%投与群および 1.5%投与群では、肝細胞肥大と好酸性の増強が見られ、1.5%投与群では、近位尿細管の細胞質の好塩基性の増強が見られた。これらのすべての影響は、28 日の回復期間を観察されたマウスでは可逆的であった。雄の 1.5%投与群と、雌の 0.5%投与群および 1.5%投与群では、体重増加の遅延が見られたので、NOAEL は 0.1%投与群の投与量と考えられる。これは雄では 180mg/kg 体重/day、雌では 205mg/kg 体重/day に相当する。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 151 mg/m³
------------------------------------	--

	計算式： $180 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/10 = 151.2 \text{ mg/m}^3$ ヒトへの影響 ヒトの尿素合成阻害に関する以下の報告があるが、ACGIH の許容濃度設定理由書にも述べられているように、その毒性学的重要性が明確ではなく、その他の影響は、これらの労働者でも他の労働者でも報告されていないため、評価レベルを決定するための資料としては使用しない。 - フィンランドの 4 つの製材所の 19 人の労働者において、2-エチルヘキサン酸の気中濃度と尿中濃度が検討されている。ここでは、25% の 2-エチルヘキサン酸を含む木材防腐剤が使用されていた。呼吸域の空気がミリポアフィルターとエタノールを入れたインピンジャーに捕集された。2-エチルヘキサン酸の最高濃度は 1.3mg/m^3 であり、それは浸漬槽の近くのエリアサンプルから検出された。呼吸域の平均濃度は $0.17 \sim 0.37\text{mg/m}^3$ であった。2-エチルヘキサン酸の尿中濃度の最高値は仕事終了後に見られた。2-エチルヘキサン酸の尿中濃度は $0.2 \sim 1.9\text{mmol/mol}$ クレアチニンであり、これらの濃度は呼吸域の平均濃度と直線的な関係にあった。 2-エチルヘキサン酸投与の動物実験では、尿素合成の抑制が見られるが、労働者において、同じ影響がでているかを検討するため、製材労働者の尿中のアルギニン濃度とオルニチン濃度を測定した。9 人の製材労働者を濃度群と高濃度群に分けると、尿中の 2-エチルヘキサン酸濃度はそれぞれ 0.03 および 1.8mmol/mmol クレアチニンであった。尿中のアルギニン濃度とオルニチン濃度は高用量群で高かった。このことは、2-エチルヘキサン酸による尿素合成抑制を示している。
オ 生殖毒性	生殖毒性：あり 経口ばく露のデータを吸入ばく露に換算した。 LOAEL = 100 mg/kg 体重/日 根拠：Wistar ラット(各群 20~21 匹)に、0、100、300、600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸を妊娠 6 日目から 19 日目まで飲用水に混ぜて投与した。高用量群では、母体毒性として母動物の体重増加の抑制が見られたが、低用量および中用量群に母体毒性は見られなかった。また、この群では胎児毒性として、胎児の平均体重が有意に減少した。低用量以上の群では、骨格奇形(内反足)、変異(波状肋骨、頭蓋骨骨化低下)が見られ、投与用量に対応して胎児への影響が増加していた。以上の結果から、ラットに母体毒性がない用量で催奇形性が示された。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10) 評価レベル = 6 mg/m^3 計算式： $100 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 \times 1/100 = 6 \text{ mg/m}^3$
カ 遺伝毒性 (変異原性を)	遺伝毒性：判断できない 根拠：ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であるが、ヒ

含む)	ト白血球培養細胞を用いた姉妹染色分体試験では陽性である。
キ 発がん性	発がん性：調査した範囲内で報告がなく評価できない。
コ 許容濃度の設定	ACGIH：TLV-TWA：5 mg/m³、(吸引性エアロゾルおよび蒸気) (2002：設定年) 根拠：ヒトへの影響としては、2-エチルヘキサン酸ばく露を受けるフィンランドの製材労働者における尿素合成阻害が報告されているが、その毒性学的重要性は明確ではなく、他の影響は、これらの労働者でも他の労働者でも報告されていない。 2-エチルヘキサン酸はラットおよびマウスにペルオキシゾーム増殖作用を示すが、この作用はげっ歯類に特異的であり、ヒトへの毒性を評価する指標として適切であるというわけではない。げっ歯類の肝臓への影響（肝臓肥大）を指標とした NOEL の最低値は 61mg/kg 体重/day であるが、その影響は 2-エチルヘキサン酸のペルオキシゾーム増殖作用による可能性がある。 ラットの生殖毒性に関する経口投与実験では、2-エチルヘキサン酸の高用量群で、母動物の死亡例の増加、運動と呼吸の抑制、体重増加の抑制、肝重量の増加が見られた。また、胎児における骨の骨化の遅延や波状肋骨などの弱い発生毒性が見られており、それらの影響は、母動物に一般毒性（体重減少、臓器重量の変化、臨床症状など）が出現しない用量で報告されている。Wistar ラットに骨の奇形を引き起こす最低用量は 100mg/kg 体重/day であり、これはこの実験の最低用量であったので NOAEL を決定することができない。しかし、Fischer 344 ラットに経口投与した実験では、骨格奇形形成を指標とした NOAEL を 100mg/kg 体重/day と決定できた。このことから、ラットにおける胎児の骨格への影響を指標にした NOAEL が 100mg/kg 体重/day 前後であることが示唆される。メカニズム解明の研究では、2-エチルヘキサン酸が母動物の肝臓で亜鉛結合蛋白の合成を誘導し、それが胎児の亜鉛欠乏を引き起こすことが示唆された。この亜鉛結合蛋白の誘導は、母動物に一般的な毒性が見られる用量以下で起こり、その閾値は 100mg/kg 体重/day 以上であることも示された。 以上より、動物実験における NOAEL を 100mg/kg 体重/day と決定する。そして、呼吸による取り込み 100%、労働時間の呼吸量 10m³、不確実係数 100、体重 50kg（女性）を仮定し、TLV-TWA を 5mg/m³ と勧告する。なお、この値は吸引性粒子および蒸気を合わせた総量に適用する。 日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：設定なし IIb(現在検討中)

別添 2

有害性評価書

物質名：2-エチルヘキサン酸

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：2-エチルヘキサン酸

別 名：オクチル酸、3-ヘプタンカルボキシル酸

化 学 式： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$

分 子 量：144.2

CAS 番号：149-57-5

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 69 号

光学異性体について

当該物質はその化学構造の中に「不斉炭素原子」を有しており、光学異性体を持つ。光学異性体には「R 体：右旋性」と「S 体：左遷性」及び「ラセミ体：これらの異性体の等量混合物」があり、それぞれの生体に対する影響が異なる場合もある。

現在、産業現場で取扱われる当該物質がラセミ体であるのか、分離して R 体または S 体に比率についての情報が無いため、本有害性評価書においては異性体を特定した情報以外は当該物質一般情報として評価する。

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体。

引火点 (O.C.)：118℃

比重 (水=1)：0.90

発火点：371℃

沸 点：227℃

爆発限界 (空気中)：0.8 ～ 6 vol%

蒸気圧：4 Pa (20℃)

溶解性 (水)：0.14 g/100 ml (20℃)

(非常に溶けにくい)

蒸気密度 (空気=1)：5

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.64

融 点：-59℃

換算係数⁵⁾：1ppm = 5.9 mg/m³ (25℃)1mg/m³ = 0.17 ppm (25℃)(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性である。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：この物質は強力な還元剤であり、酸化剤と反応する。加熱すると分解し、刺激性フェームを生じる。

3. 生産・輸入量／使用量／用途^{2), 3)}

生産量： 4000 トン(2011 年、推定)

輸入量： 情報なし

用 途： マンガン、コバルト、銅塩にしてペンキのドライヤーに使用される。マグネシウム、リチウム、アルミニウム塩はグリース製造用に、またバリウム、カルシウム塩として塩化ビニル安定剤に使用される。

製造業者：KH ネオケム、田岡化学工業、JNC、東洋合成工業

4. 健康影響

[体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]²⁸⁾

・吸収、分布

2-エチルヘキサン酸は、消化管、皮膚から、ヒトでは気道を介して吸収される。経口投与では約 19 分後に最大血漿濃度に達する。ラットに 100 または 1000 mg / kg を閉塞経皮ばく露した場合、96 時間で約 50% (最初の 8 時間で 30～40%、24 時間まで 10～4%) が吸収される。同一用量の経口投与では約 90% が吸収され、最初の 8 時間以内に 20 または 50% が吸収された。経皮投与では 5.7 時間後に最大血漿中濃度に達し、濃度は経口投与の 1/10 であった。マウスおよびラットでは、2-エチルヘキサン酸は主に腎臓、肝臓および血液に分布した。妊娠マウスでは 2-エチルヘキサン酸の胚への移行が認められ、濃度は母動物と同程度であった²⁸⁾。

・代謝

2-エチルヘキサン酸はグルクロン酸抱合により代謝され、また、シトクロム P450 依存性の ω -酸化および ω -1-酸化によって代謝される。さらに、2-エチルヘキサン酸は他の脂肪酸と同様にミトコンドリアやペルオキシソームでの β -酸化により、おそらく最終的にアセチル-CoA に分解される。24 時間尿中の主な代謝物は 2-エチルヘキサン酸のグルクロン酸抱合体 (100 mg/kg 単回経口投与による放射能の約 20%) と 2-エチル-1,6-ヘキサン二酸、6-ヒドロキシ-2-エチルヘキサン酸 (合わせて 14%) およびそれらのグルクロン酸抱合体であった。尿中の未変化 2-エチルヘキサン酸の割合はごく少し(6%)であった。排泄された放射能の半分は同定されていない。投与量を上げると、グルクロン酸抱合体のパーセントは増加し、シトクロム P450 依存性の高度に酸化された代謝物の割合は低下する。反復投与では単回投与に比べ全排泄量、グルクロン酸抱合体およびシトクロム P450 依存性代謝物は低下した。反復投与により、2-エチルヘキサン酸の酸化によって誘導された化合物は、さらに生理的な代謝プロセスに統合されると考えられる。他の代謝物としては、末端オレフィン、2-エチル-5-ヘキセンが同定されている。ヒトでは、バルプロ酸は主に β -酸化で代謝されるので、2-エチルヘキサン酸についても同様な代謝があると考えられる²⁸⁾。

・排泄

ラットでは、投与経路(経口、経皮、静脈内)に係わらず、投与量の大部分が尿中に排泄され、糞中排泄の割合は低く、排泄半減期は 4.2 から 6.8 時間であった。ラットに経口または静脈内投与後の血中濃度の半減期は 3 相を示し、それぞれ、19 分、6.8 時間、92.2 時間

および 11.1 分、6.6 時間、117 時間であった。経皮投与後の排泄は 2 相を示し、半減期は 4.2 時間および 251 時間であった。尿および糞中の 96 時間までの全排泄は、単回経口投与で投与放射能の約 90%、反復経口投与で 75%、単回経皮投与で 51% (吸収放射能の 77%)、静脈内投与で 71%であった。呼吸器からの排泄についての研究はない²⁸⁾。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 2-エチルヘキサン酸の急性毒性試験結果を以下にまとめる⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC ₅₀	データなし	2360 mg/m ³ 以上	データなし	データなし
経口、LD ₅₀	データなし	1600 mg/kg 体重	データなし	データなし
経皮、LD ₅₀	データなし	データなし	1260 µL/kg	6300 µL/kg
腹腔内 LD ₅₀	データなし	データなし	データなし	データなし

健康影響

- ・2-エチルヘキサン酸の飽和蒸気(事務局推定 39ppm、230mg/m³)の 8 時間吸入試験では、ラットの死亡例は見られなかった⁵⁾。
- ・ラット 3 匹 (性別は不明) に 2360mg/m³(ミスト)の 2-エチルヘキサン酸を 6 時間吸入させた実験では、中毒症状は見られなかった⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・2-エチルヘキサン酸をアルビノウサギの目に滴下することにより、重度の角膜壊死が蛍光染色によって示された⁵⁾。
- ・2-エチルヘキサン酸をアルビノウサギの皮膚に塗布することで、その刺激性が確認されている⁵⁾。
- ・New Zealand White ウサギを使った 2-エチルヘキサン酸の皮膚腐食性試験では、弱い皮膚壊死とそれに続く痂皮形成が見られた⁵⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

経口投与

- ・Fischer 344 雄ラットに 2-エチルヘキサン酸 2%を含む食餌を 3 週間投与した実験では、

コントロールと比較して体重増加が 15%低下した。死亡率の増加は報告されていないが、肝臓の相対重量（体重比）がコントロールと比較して 55%高かった。肝カタラーゼとカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性が投与群において有意に上昇していた。肝臓におけるペルオキシゾーム／ミトコンドリア比が有意に増加していた。血清中コレステロールがコントロールよりも 17%低く、トリグリセライドは 68%低かった⁵⁾。(原著によれば、Fischer 344 雄ラット各群 5 匹¹⁸⁾)

- Fisher 344 ラットと B6C3F1 マウスに、150、390、770、1160 mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸を 14 連続日にわたり、強制的に経口投与する実験でも、ペルオキシゾーム増殖の酵素マーカーが上昇した⁵⁾。(原著によれば、Fisher 344 ラット雌雄各群 5 匹と B6C3F1 マウス雌雄各群 5 匹¹⁹⁾)

- Wistar ラットの雄に、2-エチルヘキサン酸を飲用水に入れて 0、3、33、130、200 mg/day を投与した実験では、肝臓のミトコンドリアにおけるカルニチンアセチルトランスフェラーゼの量依存的な誘導が見られた。また、尿素サイクルにおけるシトルリン合成の抑制も見られた。著者らは、ミトコンドリアにおけるカルニチン依存の脂肪酸酸化経路でも、2-エチルヘキサン酸の代謝が一部行われることを示唆している⁵⁾。(原著によれば、Wistar ラット雄各群 5 匹²⁰⁾)

- Fischer 344 ラットの雌雄に、0、0.75、1.5 あるいは 3.0%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 2 週間投与した。雄では、2-エチルヘキサン酸 0、706、1351、2276 mg/kg 体重/day に、雌では 0、756、1411、2658 mg/kg 体重/day に相当する。高用量群では、周期的に腹臥状態が見られたが、他の臨床症状は見られなかった。0.75%投与群では、投与に関連した病理組織学的な異常は見られなかったが、全ての投与群で肝重量が増加したので、NOAEL は決定できなかった⁵⁾。

- Fischer 344 ラットの雌雄に、0、200、800、1600 mg/kg 体重/day を週 5 日間で 2 週間にわたり強制経口投与した。最高用量群でかなりの死亡例があり、また明確な中毒症状が見られた。腎臓では、投与に関連した影響は見られなかった。高用量群および中用量群で、肝臓の絶対重量と相対重量（体重比）が有意に増加した。実験終了まで生存した高用量群では、肝細胞肥大が認められた。肝重量の増加を指標とした NOAEL は、雄では 200 mg/kg、雌では 200 mg/kg 未満であった⁵⁾。

- Fischer 344 ラットの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 13 週間投与して影響を観察するとともに、その後、影響が回復するかを投与後 28 日間観察した。投与量は、体重と摂取量から計算すると、雄では 0、61、303、917 mg/kg 体重/day に、雌では 0、71、360、1065 mg/kg 体重/day に相当する。死亡例はなく、投与に関連した中毒症状は 90 日間の投与中も、投与後の 28 日間も見られなかった。肝臓の絶対重量と相対重量（体重比、脳重量比）は高用量群でより大きかった。13 週間投与後に、肝細胞肥大と好酸性の増強が中用量群および高用量群の肝臓で見られた。これら全ての影響は 28 日間で回復した。体重増加の遅延を指標とした NOAEL は、雄では 303 mg/kg 体重/day で、雌では 360 mg/kg 体重/day であった。肝臓の肥大を指標とした NOEL は、雄では 61 mg/kg 体重/day で、雌では 71 mg/kg 体重/day であった⁵⁾。(原

著によれば Fischer 344 ラット各群 5 匹²¹⁾)

- C57BL/6 マウスに 2-エチルヘキサン酸を 1%含む食餌を 4 日間投与した後、肝臓ミクロソームのエポキサイドヒドラーゼ活性が上昇した。同様に、C57BL/6 マウスに 2-エチルヘキサン酸を 0.5%含む食餌を 14 日間投与すると、肝臓のエポキサイドヒドラーゼ活性の上昇、ペルオキシソーム増殖の酵素マーカーの上昇、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の上昇が見られた。0.35%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌の投与では、これらの酵素活性は影響を受けなかった⁵⁾。(原著によれば、C57BL/6 マウス雄 3 匹²²⁾、C57BL/6 マウス雄 3 匹²³⁾)
- B6C3F1 マウスの雌雄に、0、0.75、1.5、3.0%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 2 週間投与した。これは概ね 0、1800、3500、7500mg/kg 体重/day に相当する。0.75%投与群でも、肝重量の増加と肝臓の病理組織学的所見が見られたため、NOAEL は決定できなかった⁵⁾。
- B6C3F1 マウスの雌雄に、0、200、800、1600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸を週 5 日で 2 週間にわたり強制的に経口投与した。体重への影響と食餌摂取量への影響は見られなかった。高用量群の雄で、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加が認められた。その他の群では、肝重量と顕微鏡的形態はコントロールと差はなかった。NOAEL は、雄では 800mg/kg 体重/day、雌では 1600mg/kg 体重/day であった⁵⁾。
- B6C3F1 マウスの雌雄に、0、0.1、0.5、1.5%の 2-エチルヘキサン酸を含む食餌を 13 週間投与する群と、さらに投与後 28 日間の回復期間を与えた群を観察した。2-エチルヘキサン酸の投与量は、体重と摂取量から計算すると、0、190、950、2900 mg/kg 体重/day に相当する。死亡例はなく、明白な中毒症状も見られなかった。90 日間の投与終了時には、高用量群の雄では、体重がコントロールと比較して 5.2%軽く、高用量群の雌では 13.8%軽かった。2-エチルヘキサン酸摂取の主要な標的臓器は肝臓である。肝重量（絶対および相対）は、0.5%投与群および 1.5%投与群では、90 日間の投与終了時には、雌雄ともに増加していた。28 日の回復期間後は、肝臓の相対重量（体重に対して）の有意な低下が雌の高用量群においてのみ見られただけであり、肝重量への影響は概ね可逆的であった。0.5%投与群および 1.5%投与群では、肝細胞肥大と好酸性の増強が見られ、1.5%投与群では、近位尿管の細胞質の好塩基性の増強が見られた。これらのすべての影響は、28 日の回復期間後には観察されず可逆的であった。雄の 1.5%投与群と、雌の 0.5%投与群および 1.5%投与群では、体重増加の遅延が見られたので、NOAEL は 0.1%と考えられる。これは雄では 180mg/kg 体重/day、雌では 205mg/kg 体重/day に相当する⁵⁾。(原著によれば、B6C3F1 マウス雌雄各群 10 匹²¹⁾)

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 178 • Wistar ラットに、0、6.25、12.5 mmol/kg 体重（概ね 0、900、1800 mg/kg 体重）の
179 2-エチルヘキサン酸を妊娠 12 日に強制的に経口投与し、20 日に母動物を安楽死させた。
180 高用量群では、胎児の死亡と吸収胎が 30%増加した。生存胎児における奇形の発生率は、
181 コントロール群では 0%、中用量群では 0.8%、高用量群では 67.8%であった。奇形の種類
182 別発生率は、水腎症 20.9%、心血管系異常 10.1%、尾の異常 15.5%、四肢の異常 51.2%で
183 あった⁵⁾。（原著によれば、Wistar ラット各群 7 匹~10 匹²⁷⁾）
- 184 • Wistar ラット(各群 20~21 匹)に、0、100、300、600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサ
185 ン酸を妊娠 6 日から 19 日まで飲水投与した。高用量群では母動物の体重増加の抑制が見
186 られたが、低用量および中用量群に母体毒性は見られなかった。また、この群では胎児体
187 重が有意に減少した。低用量以上の群では、骨格奇形(内反足)、変異(波状肋骨、頭蓋骨骨
188 化低下)が見られ、投与用量に対応して胎児への影響が増加していた。以上の結果から、
189 ラットに母体毒性がない用量で催奇形性が示された²⁴⁾。
- 190 • Wistar ラット（各群 23~24 匹）に、0、100、300、600mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキ
191 サン酸のナトリウム塩を飲水投与した。交配前の雄は 10 週間、雌は 2 週間投与し、雌雄
192 とともに交配期間中、雌はさらに妊娠及び授乳期間中投与した。300 及び 600 mg/kg 群では
193 数匹の児動物に異常(尾の異常、嗜眠、軽度の四肢の麻痺)がみられ、身体発育分化の指標(眼
194 瞼の開裂、切歯の萌出、皮膚毛生)や反射(にぎり反射、断崖落下回避)に遅延がみられた²⁵⁾。
195 なお、本報告に対して、ACGIH の Documentation⁵⁾では、「600mg/m³ 群の雄で精巣上
196 体の相対重量が有意に増加したが、精巣、前立腺、精囊には組織学的変化は見
197 られなかった。妊娠していない雌では、卵巣、子宮、子宮頸部、膣には組織学的変化は見
198 られなかった。600 mg/m³ 群の雄との交配では、受胎成立が遅延し、出産児数が減少し
199 た。雌雄の親と児動物の NOAEL は 100 mg/kg 体重/day であった。」としている。
- 200 • Fisher 344 ラット(各群 25 匹)に、0、100、250、500 mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキ
201 サン酸を妊娠 6 日から 15 日まで、コーンオイルに混ぜて強制的に経口投与した²⁶⁾。母体
202 毒性(眼漏、眼周囲の痂皮、肝重量の増加)と胎児毒性（胎児の体重減少、内臓変異の増加）
203 が 500 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 以上の群の骨格検査の結果、骨化遅延がみられ
204 た。100 mg/kg 群では影響はみられなかった。著者は、母体毒性と胎児毒性を基に NOAEL
205 はそれぞれ 250 及び 100 mg/kg 体重/day と決定した(濃度確定試験)。
- 206 • Fisher 344 ラット 25 匹に、0、100、250、500 mg/kg 体重/day の 2-エチルヘキサン酸
207 を妊娠 6 日から 15 日まで、コーンオイルに混ぜて強制的に経口投与した。母動物への影
208 響は、自発運動の抑制、運動失調、異常呼吸音、肝重量の増加が見られた。黄体数、生存
209 及び死亡胎・胎児数、性比、そして外表、内臓および骨格の奇形発生率に関しては影響は
210 見られなかった。中用量群および高用量群の胎児では、骨格変異（不完全骨化）の発現率
211 の増加、高用量群の胎児では、内臓の変異の発現率の増加があった。NOEL は、母動物で
212 は 250mg/kg 体重/day、児動物では 100mg/kg 体重/day である⁵⁾
- 213 • Sprague-Dawley ラットに妊娠 11 日に、1.0、1.5、2.0ml/kg 体重の 2-エチルヘキサン
214 酸を、放射性亜鉛とともに強制的に経口投与した。高用量になるほど、母動物の肝臓のメ
215 タロチオネインと亜鉛濃度は上昇し、一方、胚中の亜鉛濃度はコントロールと比較して低

かった。催奇形性が見られない低用量では、母動物の肝臓のメタロチオネインと亜鉛濃度は変化せず、また胚中の亜鉛濃度はコントロールと差が見られなかった。これらの結果は、2-エチルヘキサン酸が母動物の亜鉛代謝を乱すという仮説と、2-エチルヘキサン酸が間接的に亜鉛欠乏を引き起こし、それが2-エチルヘキサン酸の催奇形性のメカニズムにおけるひとつの要素であるという仮説を支持している⁵⁾。

- New Zealand White ウサギに、0、25、125、250 mg/kg 体重/day の2-エチルヘキサン酸を妊娠6日から18日まで投与し、発生毒性を観察した。125、250 mg/kg 群の母動物で発生率は低い死亡、流産が見られた。250 mg/kg 群の母動物は中枢神経抑制症状を示し、コントロールと比較して、体重増加の抑制が見られた。胎児では、いずれの群でも、生存、発育、形態に悪影響は見られなかった。母動物への毒性を指標とした NOAEL は25mg/kg 体重/day であり、一方、発生毒性を指標とした NOAEL は250 mg/kg 体重/day 以上であった。このように、2-エチルヘキサン酸はウサギに対して特定の発生毒性は見られない⁵⁾。(原著によれば、New Zealand White ウサギ各群 15 匹²⁶⁾)

光学異性体に関する情報

- NMRI マウスに、500 mg/kg 体重の2-エチルヘキサン酸の R 光学異性体および S 光学異性体のナトリウム塩の水溶液と2-エチルヘキサン酸のラセミ体の水溶液を妊娠7日と8日の朝夕に腹腔内投与した。(S)-2-エチルヘキサン酸は奇形および胎児毒性を引き起こさなかったが、(R)-2-エチルヘキサン酸は強い催奇形性と胎児毒性を呈した。2-エチルヘキサン酸のラセミ体が引き起こす外脳症の発現率は2つの異性体の中間であった。著者は、生体影響が立体選択的である2-エチルヘキサン酸やその他の化学物質へのばく露による発生毒性のヒトにおけるリスクは、ラセミ体よりも、純粋な(S)異性体の使用によって低減できると述べている⁵⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ネズミチフス菌を用いた変異原試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、2-エチルヘキサン酸は変異原性を持っていなかった⁵⁾。
- 2-エチルヘキサン酸および他のカルボン酸について、ヒト白血球の培養細胞を用いた染色分体交換試験が行われている。試験は、培養開始後24時間目から始めて、48時間処理をしたものである。その結果、2-エチルヘキサン酸は他のカルボン酸よりも低い濃度域(0.63～2.5mmol)で姉妹染色分体交換を引き起こした⁵⁾。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, 大腸菌WP2uvrA いずれもS9-およびS9+で実施 ⁶⁾	－
	姉妹染色分体交換試験	ヒト白血球培養細胞 ⁵⁾	＋

－：陰性 ＋：陽性

249

250 キ 発がん性

251 吸入ばく露

252 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

253

254 経口投与/経皮投与・その他の経路等

255 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

256

257 (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

258 ア 急性毒性

259 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

260

261 イ 刺激性及び腐食性

262 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

263

264 ウ 感作性

265 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

266

267 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

268 ・フィンランドの 4 つの製材所の 19 人の労働者において、2-エチルヘキサン酸の気中濃度と
 269 尿中濃度が検討されている。ここでは、25%の 2-エチルヘキサン酸を含む木材防腐剤が使用
 270 されていた。呼吸域の空気がミリポアフィルターとエタノールを入れたインピンジャー
 271 に捕集された。2-エチルヘキサン酸の最高濃度は 1.3 mg/m³ であり、それは浸漬槽の近くの
 272 エリアサンプルから検出された。呼吸域の平均濃度は 0.17～0.37 mg/m³ であった。2-エチ
 273 ルヘキサン酸の尿中濃度の最高値は仕事終了後に見られた。2-エチルヘキサン酸の尿中濃度
 274 は 0.2～1.9 mmol/mol クレアチニンであり、これらの濃度は呼吸域の平均濃度と直線的な
 275 関係にあった⁵⁾。

276 ・2-エチルヘキサン酸投与の動物実験では、尿素合成の抑制が見られるが、労働者において、
 277 同じ影響がでているかを検討するため、製材労働者の尿中のアルギニン濃度とオルニチン
 278 濃度を測定した。9 人の製材労働者を濃度群と高濃度群に分けると、尿中の 2-エチルヘキサ
 279 ン酸濃度はそれぞれ 0.03 および 1.8 mmol/mmol クレアチニンであった。尿中のアルギニ
 280 ン濃度とオルニチン濃度は高用量群で高かった。このことは、2-エチルヘキサン酸による尿
 281 素合成抑制を示している⁵⁾。

282

283 オ 生殖毒性

284 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

285

286 カ 遺伝毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

キ 発がん性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

発がんの定量的リスク評価

・ US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった。(13/07/08 確認) 7), 8), 9), 10), 11))

発がん性分類

IARC : 設定なし ¹²⁾

産衛学会 : 設定なし ¹³⁾

EU Annex VI : 設定なし ¹⁴⁾

NTP 12th: 設定なし ¹⁵⁾

ACGIH : 設定なし ¹⁶⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 5 mg/m³、(吸引性エアゾールおよび蒸気) (2002 : 設定年) ¹⁶⁾

勸告根拠 :

ヒトへの影響としては、2-エチルヘキサン酸ばく露を受けるフィンランドの製材労働者における尿素合成阻害が報告されているが、その毒性学的重要性は明確ではなく、他の影響は、これらの労働者でも他の労働者でも報告されていない。

2-エチルヘキサン酸はラットおよびマウスにペルオキシゾーム増殖作用を示すが、この作用はげっ歯類に特異的であり、ヒトへの毒性を評価する指標として適切であるというわけではない。げっ歯類の肝臓への影響(肝臓肥大)を指標とした NOEL の最低値は 61 mg/kg 体重/day であるが、その影響は 2-エチルヘキサン酸のペルオキシゾーム増殖作用による可能性がある。

ラットの生殖・発生毒性に関する経口投与実験では、2-エチルヘキサン酸の高用量群で、母動物の死亡例の増加、運動と呼吸の抑制、体重増加の抑制、肝重量の増加が見られた。また、胎児における骨の骨化の遅延や波状肋骨などの弱い発生毒性が見られており、それらの影響は、母動物に一般毒性(体重減少、臓器重量の変化、臨床症状など)が出現しない用量で報告されている。Wistar ラット骨格奇形を引き起こす最低用量は 100 mg/kg 体重/day であり、これはこの実験の最低用量であったので NOAEL を決定することができない。しかし、Fischer 344 ラットに経口投与した実験では、骨の奇形を指標とした NOAEL を 100 mg/kg 体重/day と決定できた。このことから、ラットにおける胎児の骨格への影響を指標にした NOAEL が 100 mg/kg 体重/day 前後であることが示唆される。メカニズム解明の研究では、2-エチルヘキサン酸が母動物の肝臓で亜鉛結合蛋白の合成を誘導し、それが胎

児の亜鉛欠乏を引き起こすことが示唆された。この亜鉛結合蛋白の誘導は、母動物に一般的な毒性が見られる用量以下で起こり、その閾値は 100 mg/kg 体重/day 以上であることも示された。

以上より、動物実験における NOAEL を 100mg/kg 体重/day と決定する。そして、呼吸による取り込み 100%、労働時間の呼吸量 10m³、不確実係数 100、体重 50kg（女性）を仮定し、TLV-TWA を 5mg/m³ と勧告する。なお、この値は吸引性粒子および蒸気を合わせた総量に適用する⁵⁾。

日本産業衛生学会：設定なし¹³⁾

DFG MAK：設定なし section IIb（現時点で確立されていない）¹⁷⁾

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 0477 (2005 年)
- 2) 化学工業日報社: 16313 の化学商品 (2013 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年度実績) 結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) ACGIH: ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2-Ethylhexanoic acid. (2007)
- 6) (社) 日本化学物質安全・情報センター: 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 80,111(2000)
- 7) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 8) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 9) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 10) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 11) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors : Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009”(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 12) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)

- 13) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
- 14) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 15) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 16) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 17) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2012)
- 18) Moody DE; Reddy JK: Hepatic peroxisome (micro-body) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. Toxicol Appl. Pharmacol 45(2):497-504(1978)
- 19) Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic. Keith Y, Cornu MC, Canning PM, Foster J, Lhuguenot JC, Elcombe CR. Arch Toxicol, 1992;66:321-326
- 20) Manninen A; Kroger S; Liesivuori J; Savolaninen H: 2-Ethylhexanoic acid inhibits urea synthesis and stimulates carnitine acetyltransferase activity in rat liver mitochondria. Arch. Toxicol 63(2):160-161(1989)
- 21) Juberg DR; David RM; Katz GV; et al: 2-Ethylhexanoic acid: Subchronic oral toxicity studies in the rat and mouse. Food Chem. toxicol 36(5):429-436(1998)
- 22) Lundgren B; Meijer J; Birberg W; et al: Induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases in mouse liver by peroxisome proliferators, with special emphasis on structural analogues of 2-Ethylhexanoic acid. Chem. Biol Interact 68(3-4): 219-240(1988)
- 23) Lundgren B; Meijer J; DePierre JW: characterization of the induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases by 2-Ethylhexanoic acid in mouse liver. Drug Metabol Dispos 15(1): 114-121(1987)
- 24) Pennanen S; Tuovinen K; Huuskonen H: The developmental toxicity of 2-Ethylhexanoic acid in Wistar rats. Fund appl. Toxicol 19(49): 505-511(1992)
- 25) Pennanen S; Tuovinen K; Huuskonen H; et al: Effects of 2-Ethylhexanoic acid on reproduction and postnatal development in Wistar rats. Fund Appl. Toxicol 21(2): 204-212(1993)
- 26) Hendrickx AG; Peterson PE; et al: Assessment of the developmental toxicity of 2-Ethylhexanoic acid in rats and rabbits. Fund Appl. Toxicol 20(2): 199-209(1993)
- 27) Ritter EJ; Scott Jr. WJ; Randall JL; Ritter JM: Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) Phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid and valproic acid and potentiation by caffeine. Teratology 35(1):41-46(1987)
- 28) DFG : MAK, 35. Lieferung, 2002 (2-Ethylhexansäure; MAK Value Documentation in German language, 2002)

作業の種類	用途												事業場数※	作業数	年間製造・取扱い量						作業1回当たりの					対象物等の物理的性状					対象物等の温度						一日当たりの作業時間						ばく露作業従事者数				発散抑制措置の状況				
	①対象物の製造	②他の製剤等の原料として使用	③触媒又は添加剤として使用	④溶剤、希釈又は溶媒として使用	⑤洗浄を目的とした使用	⑥表面処理又は防錆を目的とした使用	⑦顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用	⑧除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	⑨試験分析用の試薬として使用	⑩接着を目的とした使用	⑪建材の原料として使用	⑫その他			①500kg未満	②500kg以上1t未満	③1t以上10t未満	④10t以上100t未満	⑤100t以上1000t未満	⑥1000t以上	①1kg未満又は1l未満	②1kg以上1t未満又は1l以上1kl未満	③1t以上又は1kl以上	①ペレット状の固体	②結晶又は粒状の固体	③微細・軽量パウダー状の固体	④液体（練粉、液状混合物を含む）	⑤気体	①0℃未満	②0℃以上25℃未満	③25℃以上50℃未満	④50℃以上100℃未満	⑤100℃以上150℃未満	⑥150℃以上	①15分未満	②15分以上30分未満	③30分以上1時間未満	④1時間以上3時間未満	⑤3時間以上5時間未満	⑥5時間以上	①5人未満	②5人以上10人未満	③10人以上20人未満	④20人以上	①密閉化設備	②局所排気装置	③プッシュプル	④全体換気装置	⑤その他		
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	1	30	11	1			2				2	1	37	48	13	3	15	12	4	1	5	33	9		1	1	46			36	7	5			18	7	7	13	1	1	25	7	12	4	14	23	1	15	4		
34 サンプリング、分析、試験又は研究の業務	3	4	1										6	8	2			4		2	4	3	1			8			3	3		1	1	5		2		1		3	4	1		1	2		5				
35 充填又は袋詰めの作業	1	3	2									1	7	7	1		2	2		2	1	3	3			7			6	1				1		3	1	1	1	6	1			1	3		1	1			
37 成型、加工又は発泡の作業			1										1	1	1						1					1			1								1	1				1									
47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業	1												1	1				1		1					1			1						1				1								1					
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業		4		1							1		6	6			3		3		3	3				6			4		2				1	3	1	1		3	2		1	1	3			2			
50 その他		1										1	2	2				1		1		1			2					2				1	1				1	1							2				
合計 (%表示は全作業における割合)	6	42	15	2	0	0	2	0	0	0	3	3	※49	73	23%	4%	27%	26%	10%	10%	15%	61%	24%	0%	1%	1%	97%	0%	0%	70%	18%	10%	1%	1%	36%	13%	21%	21%	6%	4%	55%	21%	18%	7%	23%	44%	1%	29%	14%		

2-エチルヘキサン酸標準測定分析法						
化学式：C ₈ H ₁₆ O ₂		CAS No.：149-57-5				
許容濃度等： ACGIH TLV-TWA：5mg/m ³ (吸引性エアロゾルおよび蒸気) OSHA TLV-TWA：— 日本産業衛生学会：—		物性等 分子量：144.2 沸点(℃)：227℃ 融点：-59℃ 蒸気圧：4Pa (20℃) 形状：無色の液体 比重：0.90 (水=1) 655C				
別名 オクチル酸，3-ヘプタンカルボキシル酸						
サンプリング		分 析				
サンプラー：NOBIAS RP-SG1WA (大気捕集用) (株)日立ハイテクノロジーズ製)		分析方法：高速液体クロマトグラフ法				
サンプリング流量：1.0L/min		脱着方法：メタノール(HPLC 用)5mL を 1mL/min 流速にて 通液脱着する。				
サンプリング時間：10 分 (10L) 4 時間 (240L)		プレカラム誘導体化				
採気量：10L 以上		1) ADAM(9-アンスロニルジアゾメタン，フナコシ(株)製)を 酢酸エチル(HPLC 用)で溶解し 0.1% (w/v) に調製。この ADAM 反応溶液は用時調製とする。				
保存性：添加量 1.00 μg、50.0 μg、1997 μg において、 冷蔵で少なくとも 7 日間は安定である事を 確認。		2) 試料溶液 0.5mL を HPLC 測定用の褐色バイアル瓶(2mL) に移し入れ、ADAM 反応溶液 0.5mL を添加する。ボルテ ックスミキサで 30 秒攪拌し、室温(25℃)で 4 時間以上 静置する。				
ブランク：分析時はブランクが必要。		標準溶液：2-エチルヘキサン酸をメタノールで溶解し、 メタノールで適宜希釈して調製する。その後、プレカ ラム誘導体化を行い測定に用いる。				
精 度		測定条件				
脱着率：		機器：日立高速液体クロマトグラフ Chromaster (株)日立ハイテクノロジーズ製)				
添加量	1.00 μg の場合 94.9% 50.0 μg の場合 97.9% 1997 μg の場合 96.6%	カラム：LaChrom C18(4.6mmI. D.，×150mmL, 5 μm) (株)日立ハイテクノロジーズ製)				
回収率：(4 時間通気)		カラム温度：40℃				
添加量	1.00 μg の場合 97.2% 50.0 μg の場合 94.3% 1997 μg の場合 100.1%	移動相：(A)アセトニトリル(HPLC 用)，(B)H ₂ O， (C)アセトニトリル/酢酸エチル=90/10				
検出下限 (3 σ) 0.0072 μg/mL(最終試料液濃度)		グラジエントタイムプログラム：				
定量下限 (10 σ) 0.0239 μg/mL(最終試料液濃度)		時間(min)		%A	%B	%C
採気量 100 0.0120mg/m ³		0.0	85.0	15.0	0.0	
採気量 2400 0.0005mg/m ³		15.0	85.0	15.0	0.0	
		15.1	0.0	0.0	100.0	
		25.0	0.0	0.0	100.0	
		25.1	85.0	15.0	0.0	
		45.0	85.0	15.0	0.0	
		流速：1.0mL/min				
		検出器：蛍光検出器 (Ex=365nm, Em=412nm)				
		試料注入量：20 μL				
		検量線：0.05～10 μg/mL の範囲で直線性が得られている。				
		定量法：絶対検量線法				
適用 個人ばく露測定 作業環境測定						
妨害						
参考						