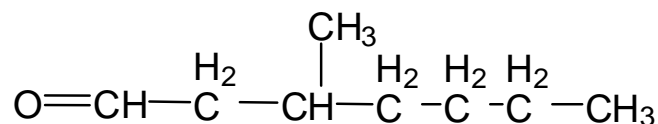


## 初期評価プロファイル (SIAP)

## 2-エチルヘキサナール

物質名 : 2-Ethylhexaldehyde

CAS No. : 123-05-7



## SIARの結論の要旨

## 類似物質の理論的根拠

2-エチルヘキサナールの健康エンドポイントのいくつかは、2-エチルヘキサノール、及び2-エチルヘキサン酸の試験からのデータを利用する。この「代謝物質群」のアプローチ論理は、それぞれのアルデヒド (2-エチルヘキサナール) を速やかに生成するためにアルコールデヒドロゲナーゼとの早い可逆反応を経て進行するアルコール (2-エチルヘキサノール) 代謝を含む。アルデヒドは、それぞれの有機酸 (2-エチルヘキサン酸) を生成するアルデヒドデヒドロゲナーゼの酵素活性により、短命である。2-エチルヘキサナールが他のアルデヒドと同様に挙動すると仮定すれば、2-エチルヘキサナールへの直接ばく露は2-エチルヘキサノール及び2-エチルヘキサン酸の両方の速い生成という結果になる。これらの2つの化学物質の代謝過程はよく特徴付けられている。2-エチルヘキサノール及び2-エチルヘキサン酸で実施された試験からの毒性データが、2-エチルヘキサナールの全身ばく露と関連付けられる有害性を特定するために使われ、したがって、2-エチルヘキサナールの全身ばく露と関連付けられる有害性の特定に有用である。構造類似物質は以下のいくつかの環境有害エンドポイントに対処するために使われている。

2-Methyl propionaldehyde (CAS No. 78-84-2)

2-Ethyl butyraldehyde (CAS No. 97-96-1)

2-Methyl valeraldehyde (CAS No. 123-15-9)

Valeraldehyde (CAS No. 110-62-3)

Hexaldehyde (CAS No. 66-25-1)

Octylaldehyde (CAS No. 124-13-0)

## 物理的及び化学的特性

2-エチルヘキサナールは標準温度及び圧力で液体であり、沸点163 °C、融点は<-100 °Cである。比重は0.854 g/cm<sup>3</sup> (20 °C) で、水より低密度である。水溶解限度は約400 mg/L (25 °C) である。2-エチルヘキサナールは44 °Cの引火点を持つ可燃性物質である。蒸気圧は2.61 hPa (25 °C) である。その溶解限度400 mg/L (25 °C) の可溶化限界、分子量128.22 g/mol と仮定すると、ヘンリー一定数は7.59 × 10<sup>-4</sup> atm-cum/mol (25 °C) である。推定log Kowは2.71である。

## ヒトの健康

2-エチルヘキサナールは2-エチルヘキサノールの代謝から生成され、その後2-エチルヘキサノールへの酸化を受けると推定される。2-エチルヘキサノールから2-エチルヘキサナールの生成は*in vivo* で証明されていないが、2-エチルヘキサノールの代謝及びトキシコキネティクス試験は、静脈内、経皮及び経口ばく露後、尿中の2-エチルヘキサノール代謝物のグルクロン酸抱合体及びその酸化物と同様に血漿において2-エチルヘキサノール代謝物の存在を示している。経口ばく露後の2-エチルヘキサノール代謝物の排出は、24時間以内に終了した。2-エチルヘキサノール及び2-エチルヘキサノールへの酸化の代謝/トキシコキネティクスの情報及び毒性データベースの比較は、2-エチルヘキサノールから2-エチルヘキサノールに変換するために必要な代謝過程がこれらの化学物質の毒性における違いを説明することを示唆する。他のアルデヒドが*in vivo* で投与される場合、親アルコールと酸化代謝産物の両方が最初に作られる。2-エチルヘキサノールが似たような代謝過程を受けると仮定すれば、2-エチルヘキサノール及び2-エチルヘキサノールへの酸化はそのアルデヒドへのばく露後に生成されると予期される。したがって、これらの2つの化学物質からの毒性情報は、2-エチルヘキサノールの有害性の特定に適切である。2-エチルヘキサノールから2-エチルヘキサノールへの速やかな不可逆形成は、この化学物質が2-エチルヘキサノールの毒性特性の特定に最適であることを示唆する。2-エチルヘキサノールの28日間反復投与毒性において記載された接触部位の毒性は、反復投与毒性試験に使用できるばく露濃度を制限する、したがって2-エチルヘキサノール及び2-エチルヘキサノールからのデータは2-エチルヘキサノールの全身毒性をアセスするために十分であると考えられる。

2-エチルヘキサノールの経口LD<sub>50</sub>値は、ラットの雄3,078 mg/kg bw、及び雌3,536 mg/kg bwである。すべての急性経口試験からの臨床徴候は、中枢神経系の徴候（虚弱、昏睡、虚脱）及び/又は>2,500 mg/kg bwでの消化管炎症を含んでおり、わずかな衰弱は1,250 mg/kg bwで投与された動物にみられた。ラット（5匹/グループ）の4時間吸入ばく露は、6.83 mg/L（1,279 ppm）で死亡はみられないが、呼吸速度、外部（音）刺激に対する反応及び粘膜表面の刺激における漸減を引き起こした。雌雄ラットにおける経皮LD<sub>50</sub>は、>20 ml/kg bw（17,080 mg/kg bw）であった。この試験での物質は、24時間にわたり、閉塞ラップで希釈せずに塗布され、そして塗布部位に紅斑を生じさせた。2-エチルヘキサノールはウサギ及びモルモットで中程度から重篤な皮膚刺激性物質であり、ウサギにおいて重篤な眼刺激性物質である。気道刺激性は6.83 mg/L（1,279 ppm）の急性吸入毒性試験において報告された。1.2 mg/L（225 ppm）のRD<sub>50</sub>感覚刺激値がマウスで報告された。2-エチルヘキサノールは、ワセリン中2%濃度でのKligmanヒトパッチテストにおいて、皮膚感作性に関して陰性であった。

限定された病理組織学を含む28日反復ばく露吸入試験が、2-エチルヘキサノールについて入手できる。最も高い濃度（1.34 mg/L; 250 ppm）で認められた影響にはポルフィリン涙、体重及び摂餌効率、リンパ球の減少や好中球の増加、血清グルコース及びコレステロールの減少、血清トリグリセリドの増加、アルカリフォスファターゼ活性の増加、胸腺重量の減少、精巣、心臓（雄のみ）、肝臓、副腎、腎臓及び肺の重量の増加があった。病理組織学的影響は精巣や肝臓で言及されなかった（ただ1つの調べられた組織）。アルカリフォスファターゼ活性の増加も0.134 mg/L（25 ppm）及び0.536 mg/L（100 ppm）濃度で言及された。ペルオキシソーム増殖の生化学的測定は、0.536及び1.34 mg/Lのばく露濃度でみられた。2-エチルヘキサノールを用いたいくつかの代謝試験は、主要代謝物がおそらく2-エチルヘキサノール代謝物質を経由する2-エチルヘキサノールであることを明らかにしている。したがって、2-エチルヘキサノール及び2-エチルヘキサノールへの酸化の両方の情報は、2-エチルヘキサノールの毒性データを補足するために含まれている。2-エチルヘキサノールの13週間

吸入ラット試験からのNOECは、0.639 mg/L (120 ppm, 最も高い達成可能蒸気濃度) であった。ラットでの2-エチルヘキサノールの13週間胃管強制試験は、500 mg/kg bw/dayの雌雄ラットで胃刺激性、網状赤血球の増加、肝臓への影響（肝臓重量の増加、血清コレステロール、血清アルブミン、総タンパク質量の低下、肝臓病理組織、及びペルオキシソーム増殖）をもたらした。ペルオキシソーム増殖を示す軽度の肝臓への影響が、250 mg/kg bw/dayでの雌雄ラットで観察された。雌雄ラットにおけるNOAELは、125 mg/kg bw/dayであった。マウスでの同様な試験は、250 mg/kg bw/day用量レベルで雄マウスにおける相対肝臓重量の増加に基づき、NOAEL 125 mg/kg bw/dayをもたらした。14日間経口ばく露後の雌雄ラット及び雌雄マウスで肝臓のペルオキシソーム増殖を誘導する2-エチルヘキサノールの能力が明らかにされている。2-エチルヘキサノールのラット及びマウスにおける、2週間及び13週間の摂餌試験は、肝臓への影響（絶対及び相対肝臓重量の増加、肝細胞肥大、血清コレステロールの増加及び血清トリグリセリドの減少、並びにペルオキシソームの増殖）を示した。これらの試験からの最少NOELは、亜慢性試験に由来する雄マウスの180 mg/kg bw/dayであった。

*In vitro* の試験は2-エチルヘキサノールが代謝活性化の有無にかかわらず、666µg/plateまでの濃度で *Salmonella typhimurium* に対して変異原性ではなかったことを示す。*In vivo* で2-エチルヘキサノールは2,000 mg/kg bw/dayの経口限界用量投与後に雌雄マウスの骨髄で小核を誘導しなかった。さらに、2-エチルヘキサノール（腹腔内注入による）及び2-エチルヘキサノール（経口胃管強制による）は、マウスの赤血球における小核増加を誘導しなかった。

0, 50, 150, 500 mg/kg bw/day (24ヵ月) の用量レベルを用いるラットでの2-エチルヘキサノールの経口胃管強制試験で、体重増加量の低下がラット150 (雄: 11%、雌: 9%) 及び500 (雄: 23%、雌: 21%) mg/kg bw/day用量群で観察された。呼吸困難及び不良状態が500 mg/kg bw/day動物で観察された。肝臓、胃、腎臓の相対重量における用量依存の増加が、150及び、500 mg/kg bw/day群での剖検で観察された。雌ラットにおける死亡率 (52%) は、500 mg/kg bw/dayで顕著に増加した。肝細胞腺腫やがんの合計は、2つの雄対照群よりも雄処理群で少なかった。雌の水対照群の肝細胞がんの発生率は、1,500 mg/kg bw/dayで0、そして50及び150 mg/kg bw/day群を合わせた群で合計3であった。被験物質は、ラットで発がん性でなかった。

0, 50, 200, 750 mg/kg bw/day (18ヵ月) の用量レベルを用いたマウスにおける2-エチルヘキサノールの経口 (胃管強制) 試験で、用量依存的変化は、50、又は200 mg/kg/dayを投与したマウスで観察されなかった。750 mg/kg/dayで、体重増加量の減少 (雄: 12%、雌: 14%)、摂餌量の低下 (雄: 9%、雌: 12%) 及び、死亡率の増加が観察された (79~81週までに、雌雄: 30%)。腎臓 (雌のみ)、肝臓 (雌のみ)、及び胃 (雌雄) の相対重量の増加が750 mg/kg bw/day群の剖検で観察された。被験物質は雄マウスで発がん性と考えられなかった。雌の750 mg/kg bw/day群での肝細胞がんの増加は、同時水対照群ではなく、溶媒対照群と比べた場合に、統計学的に有意であった。このことは、2-エチルヘキサノールがこの用量レベルで雌マウスにおいて弱い又は擬陽性の肝臓の発がん性物質とする結論に導く。このデータの解釈は、750 mg/kg bw/day用量レベルでマウスにおいて観察された重篤な毒性 (死亡率の増加)、げっ歯類の肝臓でペルオキシソーム増殖 (腫瘍形成の作用メカニズムとして) を誘導する2-エチルヘキサノールの既知の能力、及びマウスのこの系統での肝臓腫瘍の発生率背景によって複雑である。

2-エチルヘキサナールは発生毒性物質である。2-エチルヘキサナールで実施されたラット胃管強制経口試験は、798 mg/kg bw/day用量レベルで母動物毒性（立毛、活動低下、体重増加量の23%減少、体重の8%減少、摂餌量の減少）、及び発生毒性（明白な奇形、及び胎児体重の34%減少）を報告した。300 mg/kg bw/day用量レベルで、母動物毒性は報告されなかったが、胎児の発達遅延（第5/第6胸骨分節及び仙骨尾部の椎弓の不完全な骨化をもつ胎児の発生率の増加）があった。胎児の異常は100 mg/kg bw/dayでは観察されなかった。2-エチルヘキサノールは、顕著な母動物毒性を引き起こす用量レベルである650 mg/kg bw/dayの経口用量レベルだけでラットに、発生毒性（胎児体重の減少（-9.5%）、単一型の脊椎骨格奇形、骨格骨の骨化の減少）を引き起こす。最高用量レベル（1,300mg/kg bw）は、母動物の死亡、母動物の摂餌量と体重増加量の減少、再吸収の増加、胎児の死亡、胎児重量の減少、及び生存胎児の奇形を引き起こした。2-エチルヘキサノールは、ラットで経皮（2,520 mg/kg/dayまで）又は吸入経路のばく露（0.85 mg/Lまで）による発生毒性物質ではない。2-エチルヘキサノールは、100 mg/kg bw/dayのNOAEL、及び2-エチルヘキサノールと類似の母動物、及び胎児の所見を有するラットにおける発生毒性物質である。

生殖毒性試験は2-エチルヘキサノールについて入手できなかった。2-エチルヘキサノールでのラット28日間吸入試験は、精巣に関するいかなる病理組織学的影響もみられなかった。2-エチルヘキサノールは*in vitro*の研究とともに、反復ばく露試験からのデータに基づき、生殖毒性物質とは考えられない。500 mg/kg bw/dayまでの投与用量で2-エチルヘキサノールで処理の13週間後、精巣あるいは卵巣（マウス及びラット）どちらにも投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。2-エチルヘキサノールは、生殖毒性物質ではない。2-エチルヘキサノールは、生殖毒性と考えられない。

2-エチルヘキサノールはヒトの健康に有害性を示す性質がある（重篤な皮膚、及び眼の刺激性、気道刺激性、発生毒性）。OECD HPVプログラムの目的のために、ヒト健康の有害性を特徴付けるのに適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

## 環境

大気中で、ヒドロキシルラジカルとの反応による間接的光酸化は、可能性の高い分解経路であり、推定半減期は3.7時間と予期される。2-エチルヘキサノールを用いた28日間の好気性試験（OECD TG 301F）は、活性汚泥を使って実施された。生分解は、28日後70~80 %であり、物質は易生物分解性であることを示した。

2-エチルヘキサノールは加水分解性の基を有さないため、水に安定である。フガシティーモデル（レベルIII）は、2-エチルヘキサノールについて実施された。結果として得られた分布は、大気に2.02 %、水に24.9 %、土壌に72.8 %、底質に0.246 %である。オクタノール/水分配係数（Log Kow）の値2.71は、2-エチルヘキサノールについて推定されている。この値は、2-エチルヘキサノールは水生動物において顕著に生物濃縮はしないことを示唆する。Log Kow 2.71を用いて、さらに低い生物蓄積性を示すBCF<sub>24</sub>が計算された。

2-エチルヘキサノールの蒸気圧は2.61 hPa（25 °C）であり、ヘンリー定数は、 $7.59 \times 10^{-4}$  atm-cu m/mole（25 °C）である。これらの値は、水相からの2-エチルヘキサノールの揮発が、モデル河川及びモデル湖畔でそれぞれ推定半減期4.6時間、及び5日間ということから、中程度であると予期される。2-エチルヘキサノールのK<sub>oc</sub>は約54と推定され、このことは、2-エチルヘキサノールが土壌中で中程度の移動度であることを示唆する。

魚類毒性データは、2-エチルヘキサナールで入手できなかった。魚における2-エチルヘキサナールのECOSARの推定96時間LC<sub>50</sub>は、6.43 mg/Lである。魚類での2-メチルプロピアルデヒド、2-エチルブチルアルデヒド、バレルアルデヒド、2-メチルバレルアルデヒド、n-ヘキサアルデヒド、n-オクタアルデヒドの毒性を調べているいくつかの試験を入手できる。魚類での分枝、及び直鎖アルデヒドでの試験は、14日間の止水換水式試験系でグッピー (*Poecilia reticulata*) を用いた。14日LC<sub>50</sub>は、2-メチルプロピオンアルデヒドで26.8 mg/L、2-エチルブチルアルデヒドで7.8 mg/L、バレルアルデヒドで13.0 mg/L、n-ヘキサアルデヒドで9.8 mg/L、n-オクタアルデヒドで7.9 mg/Lであった。急性流水式試験はヘキサアルデヒド、バレルアルデヒド、2-メチルバレルアルデヒドでファットヘッドミノー (*Pimephales promelas*) を用いて実施された。96時間LC<sub>50</sub>値は、ヘキサアルデヒドで14.0 mg/L、バレルアルデヒドで12.4 mg/L、2-メチルバレルアルデヒドで18.8 mg/Lと報告された。すべての試験におけるテスト溶液は緩衝化されていない。

水生無脊椎動物に対する2-エチルヘキサナールの毒性を評価する重要な試験は、オオミジンコ (*Daphnia magna*) を用いて実施される試験である。遊泳阻害48時間EC<sub>50</sub>は、11.5 mg/Lであった。この試験におけるテスト溶液は緩衝液ではない。

2-エチルヘキサナールを用いる藻類 (*Scenedesmus subspicatus*) における急性毒性試験は、生長阻害の96時間EC<sub>50</sub>は52.1 mg/Lであると報告した。

これらの試験結果は、水生脊椎動物、無脊椎動物、及び藻類は、2-エチルヘキサナール及び代替アルデヒドへのばく露に対する反応が全て類似している。

2-エチルヘキサナールは環境に有害性を示す性質がある（非緩衝系で10~100 mg/Lの急性水性毒性値）。しかし、この化学物質は易生分解性であり、低い生体蓄積性を有する。OECD HPVプログラムの目的のために環境有害性を特徴付けるのに適切なスクリーニングレベルのデータが利用可能である。

## ばく露

2-エチルヘキサナールは2005年に米国で22,680トン（5000万ポンド）から、45,360トン（1億ポンド）の製造及び／輸入量（企業全体を総合して）であった。実際、米国での2-エチルヘキサナールの報告された全製造は、2-エチルヘキサナールの製造における製造中間体としての利用のためである。香料の成分として、2-エチルヘキサナールの少数利用がある。2-エチルヘキサナールは、焼ジャガイモで明らかにされた自然発生の揮発性物質である。またパーティクルボードからの放出物中で検出されている。米国における製造及び加工場所内のモニタリングデータは入手できなかった。2-エチルヘキサナールは、刺激臭を有する可燃性液体である。この物質は、熱、促進剤/開始剤、及び他の汚染物質へのばく露で、有害なポリマー化を起こすかもしれない。2-エチルヘキサナールは、安定性未知の有機ペルオキシドを生成する可能性がある。2-エチルヘキサナールは、閉鎖系連続プロセス及び工学的管理で製造され、そして蒸気収集システムが製造、移送、及び荷積み操作中に使われる。これらの措置は、ばく露及び臭気の苦情を最小限にするために使われる。排出管理は製造、及び使用中2-エチルヘキサナールの放出を最小限にするために常に用いられる。しかし、2-エチルヘキサナールは製造及び使用中に、一過性排出として環境に放出されているかもしれない。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。