令和元年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：2-エチルヘキサノイル＝クロリド

CAS No.：760-67-8

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

令和 2 年 3 月

要　約

2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 1410 mg/kg （GHS 区分 4）、ウサギ経皮で>2010 mg/kg（GHS 区分 4 超）、ラット吸入で 0.315 mg/L/4H（GHS 区分 2、エアロゾル）、1.58<LC50<3.58mg/L/4H（GHS 区分 2、蒸気）であった。2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性毒性値は、吸入において毒物に相当する。一方、2-エチルヘキサノイル＝クロリドは、皮膚腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、2-エチルヘキサノイル＝クロリドは毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、国連危険物輸送および GESTIS による GHS 分類と合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、2-エチルヘキサノイル＝クロリドについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性、毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2019 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書 [http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、

http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]

- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Patty's Toxicology (Patty, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、21st ed, 2019)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev21/21files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、2-エチルヘキサノイル＝クロリドの国際的評価文書等としてSIDSおよびREACHが認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC	：なし	・ CICAD	：なし
・ CRC (資料 1)	：あり	・ EURAR	：なし
・ Merck	：なし	・ SIDS (資料 5)	：あり
・ ChemID (資料 2)	：あり	・ MAK	：なし
・ GESTIS (資料 3)	：あり*	・ REACH (資料 6)	：あり
・ RTECS (資料 4)	：あり	・ J-GHS （資料 7）	：あり
・ HSDB	：なし	・ TDG (資料 8)	：あり
・ ACGIH	：なし	・ EUCL (資料 9)	：あり
・ ATSDR	：なし		

*：毒性情報は記載されていない。

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名： 2-エチルヘキサノイル＝クロリド、2-エチルヘキサン酸クロライド
2-エチルヘキサン酸クロリド

英名： 2-Ethylhexanoyl chloride, 2-Ethylhexanoyl Chloride
2-Ethylhexanoic acid chloride

3.1.2. 物質登録番号

CAS：760-67-8

UN TDG：2927

EC (Index)：212-081-1（未収載）

3.1.3. 物性

分子式：$C_8H_{15}ClO$（資料 5）

分子量：163（資料 5）

構造式：図 1

外観：液体（資料 5）

密度：0.951 g/cm^3 (20.5℃)（資料 5）
沸点：67℃（資料 5）
融点：－17.74℃（資料 5）
引火点：69℃（資料 3）
蒸気圧：1.01 hPa (20℃)（資料 5）
相対蒸気密度（空気＝1）：5.63（資料 3）
水への溶解性：加水分解される（4. 代謝および毒性機序の項も参照）
（分解物：2-エチルヘキサン酸（CAS：149-57-5)および塩化水素（CAS：7647-01-0））
（資料 5）
オクタノール/水分配係数（Log P)：2.4（計算値）（資料 6）
その他への溶解性：―
安定性・反応性：アルコール、アミン類、水と危険な反応をする（資料 3）
換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 9.74 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.103 ppm (1 気圧、20℃)
（資料 3）

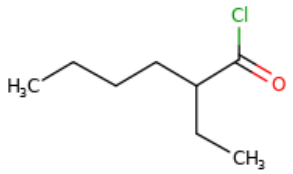

図 1

3.1.4. 用途

医薬、農薬中間体、有機合成原料として用いられる（資料 7)。

3.2. 急性毒性に関する情報

Chem ID（資料 2)、GESTIS（資料 3)、RTECS（資料 4)、SIDS（資料 5）および REACH（資料 6）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 2）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
―	経口	1500 mg/kg #1	[1]
―	経皮	>2000 mg/kg #1	[1]
ラット	吸入	1260 mg/m^3 (=1.26 mg/L) #2	[1]

#1：哺乳類（種は不明）

#2：本物質の蒸気圧は 1.01 hPa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.101 kPa / 101 kPa =

1000 ppm (= 9.74 mg/L)と計算される。試験濃度の 1.26 mg/mL は飽和蒸気濃度より低い為、本試験は蒸気曝露で行われたと推察される。

3.2.2. RTECS（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
—	経口	1500 mg/kg #1	[1]
—	経皮	>2000 mg/kg #1	[1]
ラット	吸入	1260 mg/m^3 (=1.26 mg/L) #1	[1]

#1：3.2.1 項参照。

3.2.3. SIDS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1410 mg/kg #1	[2]
ラット	経口	2400 mg/kg #2	[3]
ラット	経口	約 2500 mg/kg #3	[4]
ラット	経口	1420 mg/kg #4	—
ラット	経口	1906 mg/kg #5	—
ウサギ	経皮	>2010 mg/kg #6	[5]
ウサギ	経皮	>200 mg/kg #7	—
ラット	吸入	1.26 mg/L/H (⇒ 0.315 mg/L/4H) #8	[6]
ラット	吸入	1.58<LC_{50}<3.58 mg/L/4H #9	[7]
ラット	吸入	<2.26 mg/L/H (⇒ <0.565 mg/L/4H) #10	[8]
ラット	吸入	LC_{100}：9.73 mg/L/3H (⇒ 8.4 mg/L/4H) #11 LC_{50}：<8.4 mg/L/4H #11	—

#1：1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を雄で 1000、1500 および 2000 mg/kg、雌で 1000、1250 および 1500 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。試験は GLP にて実施された。死亡例は雄でそれぞれ 1/5、1/5、5/5 例、雌でそれぞれ 1/5、1/5、4/5 例であった。LD_{50} 値は 1410 mg/kg（雄 1490 mg/kg、雌 1330 mg/kg）と算出された。

#2：1 群雌雄各 5 例を用い、オリーブ油を媒体として本物質を 1000、1470、2150、2610、3160 および 3830 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従い実施された。死亡例は雌雄共に 1000 および 1470 mg/kg では認められず、それ以外の投与量では、雄でそれぞれ 1/5、4/5、3/5、5/5 例、雌でそれぞれ 1/5、5/5、5/5、5/5 例であった。LD_{50} 値は 2400 mg/kg（雄 2530 mg/kg、雌 2300 mg/kg）と算出された。

#3：1 群雌雄各 5 例を用い、オリーブ油を媒体として本物質を雄で 464、1000、1470、2150、2610、3160 および 5000 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG 401 に従い実施された。死亡例は雌雄共に 464 から 2150 mg/kg までは認められず、それ以外の投与量では、雄

でそれぞれ 4/5、4/5、5/5 例、雌でそれぞれ 4/5、5/5、5/5 例であった。LD_{50} 値は 2400 mg/kg（雌雄合算）と算出された。

#4：1 群雌各 10 例を用い、本物質を雌で 1300、1414、1477、1520 および 1603 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。死亡例はそれぞれ 0/10、4/10、5/8、8/9、10/10 例であった。LD_{50} 値は 1420 mg/kg と算出された。

#5：1 群雌雄各 10 例を用い、本物質を 200、1000、2000、3200 および 5000 μL/kg の用量で投与し、7 日間観察した。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従い実施された。LD_{50} 値は 1906 mg/kg と算出された。

#6：1 雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質をウサギ背部皮膚に 2010 mg/kg の用量で 24 時間、半閉塞適用し、14 日間観察した。GLP にて実施された。死亡例は認められなかった。LD_{50} 値は>2010 mg/kg（雌雄合算）と算出された。

#7：1 雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質をウサギ背部皮膚（無傷）に 200 mg/kg の用量で 24 時間、閉塞適用し、8 日間観察した。死亡例は認められなかった。LD_{50} 値は>200 mg/kg と算出された。

#8：1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 0.834、1.16、1.23（雌のみ）および 1.47 mg/L の濃度（実測値）で 1 時間暴露（エアロゾル。ただし、揮発した蒸気も混在した可能性あり。）し、14 日間観察した。死亡例は雄でそれぞれ 0/5、3/5、5/5 例、雌でそれぞれ 0/5、0/5、5/5、5/5 例であった。LC_{50} 値は 1.26 mg/L/H（雌雄合算） （雄 1.13 mg/L/H、雌 1.34 mg/L/H）と算出された。4 時間暴露値は 1×1.26/4=0.315 mg/L/4H であった。

#9：1 群雌雄各 5 例を用い、本物質を 0、185、213、238、539 および 551 ppm（1.228-3.667 mg/L）の濃度で 4 時間暴露（蒸気、鼻部暴露）し、14 日間観察した。試験は OECD TG 403 に従い GLP にて実施された。死亡例は 0、185、213、238 ppm では認められず、539 および 551 ppm では全例の死亡が認められた。LC_{50} 値は 238-539 ppm/4H（1.58-3.58 mg/L/4H、雌雄合算）と算出された。

#10：1 群雌雄各 10 例を用い、本物質を 0、2.26 mg/L の実測濃度で 1 時間曝露し（エアロゾル）、14 日間観察した。試験は OECD TG 403 に類似の方法に従い実施された。死亡例は 2.26 mg/L では全例の死亡が認められた。LC_{50} 値は<2.26 mg/L/H（雌雄合算）と算出された。4 時間暴露値は 1×<2.26/4= <0.565 mg/L/4H であった。

#11：6 例または 12 例に本物質を 3、10、30 分および 3 時間曝露し（飽和蒸気近く）、14 日間観察した。評価方法は OECD TG 403 に従い実施された。試験濃度は飽和蒸気濃度近傍で行われたので 9.73 mg/L（3.2.1 項参照）が暴露されたものと推察される。死亡例はそれぞれ 0/12、4/6、3/12、6/6 であった。LC_{100} 値は 9.73 mg/L/3H と算出された。また、4 時間暴露の LC_{100} 値は 8.4 mg/L/4H と算出された。よって、LC_{50} 値は<8.4 mg/L/4H と推察される。

3.2.4. REACH（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献

ラット	経口	1410 mg/kg #1	[2]
ラット	経口	1906 mg/kg #2	[9]
ラット	経口	2200-2600 mg/kg #3	[10]
ラット	経口	2400 mg/kg #4	[3]
ウサギ	経皮	>2010 mg/kg #5	[5]
ウサギ	経皮	>200 mg/kg #6	[10]
ラット	吸入	1.26 mg/L/H (⇒ 0.315 mg/L/4H) #4	[6]
ラット	吸入	1.583<LC_{50}<3.583 mg/L/4H #4	[7]
ラット	吸入	<2.26 mg/L/H (⇒ <0.565 mg/L/4H) #4	[8]
ラット	吸入	LC_{100}：9.73 mg/L/3H (⇒ 8.4 mg/L/4H) #7 LC_{50}：<8.4 mg/L/4H #7	[9]

#1：3.2.3.参照。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従い GLP にて実施された。

#2：3.2.3.参照。1 群雌雄各 10 例を用い、本物質を 200、1000、2000、3200 および 5000 μL/kg（約 190、950、1900、3040 および 4750 mg/kg（0.95 g/mL で計算））の用量で投与し、7 日間観察した。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従い GLP にて実施された。死亡例は雄でそれぞれ 0/10、0/10、4/10、6/10、9/10 例、雌でそれぞれ 0/10、3/10、6/10、10/10、10/10 例であった。LD_{50} 値は 1900 mg/kg（雄 2850 mg/kg、雌 1805 mg/kg）と算出された。

#3：1 群雌雄各 5 例を用い、オリーブ油を媒体として本物質を 464、1000、1470、2150、2610、3160 および 5000 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG 401 と類似の方法に従い実施された。死亡例は雄でそれぞれ 0/5、0/5、0/5、0/5、4/5、4/5、5/5 例、雌でそれぞれ 0/5、0/5、0/5、0/5、4/5、5/5、5/5 例であった。LD_{50} 値は 2200-2600 mg/kg と算出された。

#4：3.2.3.参照。

#5：3.2.3.参照。試験は US EPA ガイドラインに従い GLP にて実施された。

#6：3.2.3.参照。US Department of Transportion のガイドラインに従った。

#7：3.2.3.参照。無希釈の本物質の飽和蒸気をそれぞれ 3、10、30 分および 3 時間暴露（蒸気）した。死亡例はそれぞれ 0/12（名目濃度 18.5 mg/L）、4/6（名目濃度 20.3 mg/L）、3/12（名目濃度 13.6 mg/L）、6/6（名目濃度不明）であった。

3.2.5. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 760-67-8 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 3）

皮膚および眼の刺激性に関する情報は認められなかった。

3.3.2. RTECS（資料 4）

皮膚および眼の刺激性に関する情報は認められなかった。

3.3.3 SIDS（資料 5）

- 皮膚

無希釈の本物質0.5 mLを6例（雌雄各3例）のウサギ皮膚（無傷）に4時間、半閉塞適用し、適用終了後21日間観察した。試験は、OECD TG 404に従いGLPにて実施された。観察7日目の時点のスコアは6.8/8.0（最大値）であり、発赤および浮腫は21日間を通して認められた。よって腐食性であると判断された（文献[11]）。

無希釈の本物質を2例のウサギ背部皮膚（無傷）に1、5、15分および20時間、半閉塞適用し、適用終了後、1および8日目の時点で観察した。全適用時間において中等度の発赤および軽度から中等度の浮腫が認められた。15分および20時間の適用後、壊死が認められたので、腐食性であると判断された（文献[12]）。

無希釈の本物質0.5 mLをウサギ皮膚（無傷、雌雄および動物数不明）に4時間、半閉塞適用し、適用終了後、1、24、48および72時間目の時点で観察した。試験は、OECD TG 404に従いGLPにて実施された。発赤および浮腫の平均スコアは、それぞれ2.67および2.22であった。よって、刺激性であると判断された（文献[13]）。

無希釈の本物質をウサギ背部皮膚（無傷）に1、5、15分および20時間、半閉塞適用し、適用終了後、24時間および8日目の時点で観察した。試験は、OECD TG 404に類似の方法に従い実施された。5分以上適用した場合、皮膚は壊死が認められた。（文献不明）。

- 眼

無希釈の本物質0.1 mLを9例のウサギ右眼の結膜嚢に適用し、1秒間眼瞼を閉じた。試験はGLPにて実施された。その後、3/9例は眼を洗浄、残り6/9例は無洗浄で21日間観察した。適用終了後1時間の時点における無洗浄および洗浄有の刺激スコアは、それぞれ21.8/110（最大値）、13.3/110であった。また、角膜傷害の有無を調べるため眼にフルオレセイン染色を行った。無洗浄では染色され（48時間後に回復）、洗浄有では染色されなかった。よって、軽度刺激性であると判断された（文献[14]）。

無希釈の本物質0.1 mLを6例のウサギ眼に適用し、適用終了後、1、24、48および72時間の時点で観察した。試験は、OECD TG 405に従いGLPにて実施された。結膜浮腫、紅斑、虹彩充血および角膜混濁の平均スコアは、それぞれ2.06、1.11、0.78および0.55であった。よって、眼刺激性であると判断された（文献[15]）。

無希釈の本物質0.05 mLを1例のウサギ眼に適用し、適用終了後、1時間および1、8日目の時点で観察した。軽度の角膜混濁、中等度の紅斑および軽度の結膜浮腫が認められたが、中等度の紅斑および軽度の結膜浮腫は回復し、軽度の角膜混濁は試験終了まで続いた。本試験ではOCED TG 404で要求されている適用量0.1 mLは用いていないが0.05 mLでも目

に対して不可逆的損傷が認められるので、試験は有効であると判断された。（文献[16]）。

本物質をウサギ眼に適用した。試験は、OECD TG 405に従いGLPにて実施された。眼に対して重度の損傷の危険性があると判断された（文献[17]）。

3.3.4 REACH（資料 6）

- 皮膚

無希釈の本物質0.5 mL（純度>98%）を6例のウサギ皮膚（無傷）に4時間、半閉塞適用した。適用終了後、21日間観察した。試験は、OECD TG 404に従いGLPにて実施された。観察7日目の時点のスコアは6.8/8.0（最大値）であった。また、発赤および浮腫は21日間を通して認められた。6例すべての適用部位に壊死が認められたので、本物質は腐食性であると判断された（文献[11],[18]）。

無希釈の本物質約1 mL（純度99%）を2例のウサギ皮膚（無傷）に試験1（洗浄有）として1、5、15分および試験2（無洗浄）として20時間、閉塞適用し、適用終了後8日間まで観察した。試験1の結果として、1、5、15分適用において紅斑の平均スコア（24-48時間）はそれぞれ2.00/4（最大値）、1.75/4、2.00/4、2.00/4および浮腫の平均スコアはそれぞれ（24-48時間）1.00/4、1.50/4、2.00/4であった。試験2の結果として、紅斑の平均スコア（24-48時間）は2.00/4および浮腫の平均スコア（24-48時間）は2.25/4であった。全適用時間において、紅斑および浮腫は最長で7日以内に回復が認められたが、一部壊死が認められたウサギもいた（文献[12]）。

無希釈の本物質約1 mL（純度不明）を2例のウサギ皮膚（無傷）に試験1（洗浄有）として1、5、15分および試験2（無洗浄）として20時間、閉塞適用し、適用終了後8日間まで観察した。試験1の結果として、1、5、15分適用において紅斑の平均スコア（24-48-72時間）はそれぞれ2.17/4（最大値）、2.50/4、2.50/4および浮腫の平均スコアはそれぞれ（24-48-72時間）1.33/4、1.00/4、0.67/4であった。試験2の結果として、紅斑の平均スコア（24-48-72時間）は2.33/4および浮腫の平均スコア（24-48-72時間）は0.67/4であった。全適用時間において、紅斑および浮腫は最長でも7日以内には回復が認められたが、一部壊死が認められたウサギもいた（文献[9]）。

- 眼

無希釈の本物質100 µL（0.1 mL）（純度>98%）を9例のウサギ右眼の結膜嚢に適用し、1秒間眼瞼を閉じた。その後、3/9例は眼を洗浄（30秒および1分）して、残り6/9例は洗浄無しで1、24、48時間および4、7、10、14、17、21日日間観察した。試験はOECD TG 405に従いGLPにて実施された。無洗浄の場合、適用1時間後のスコアは21.8/110（最大値）であった。一方、洗浄した場合、適用1時間後のスコアは13.3/110であった。また、眼にフルオレセイン染色を行った結果、無洗浄では染色され（48時間後に回復）、洗浄有では染色さ

れなかった。これらのスコアから、軽度刺激性であると判断された（文献[14],[18]）。

無希釈の本物質0.5 μLを2例のウサギ眼に適用し、8日間観察した。試験はOECD TG 405に従い実施された。結果、平均スコア（24-48-72時間）は、角膜混濁0.5/4（最大値）、虹彩0/2、結膜0.67/3、結膜浮腫0/4であった。角膜混濁および結膜の平均スコアは、8日以内には回復しなかった（文献[9]）。

無希釈の本物質100 μL（純度不明）を6例のウサギ眼の結膜嚢に適用した。眼は洗浄せず、1、4、48および72時間後の時点で観察した。試験はOECD TG 405に方法に従い、GLPで実施された。結果、各平均スコア（24-48-72時間）は、角膜混濁0.55/4、虹彩0.78/2、結膜1.11/3、結膜浮腫2.06/4であった。（文献[15]）。

3.3.5 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 760-67-8 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料[3],[8]）
  2927 (TOXIC LIQUID, CORROSIVE, ORGANIC, N.O.S.)、Class6.1（毒物）、副次的危険性クラス 8（腐食性）、Packing group（容器等級）II
  本物質自体に固有の国連番号は付されていない。
- EU CLP GHS 調和分類（資料[3],[9]）
  本物質についての調和分類はなされていない。なお、GESTIS（資料 3）には、以下の GHS 分類が記載されている。
  Acute Tox.4（oral, H302：Harmful if swallowed）、Acute Tox.2（inhalation, H330：Fatal if inhaled）、Skin corrosion 1B（H314: Causes severe skin burns and eye damage）

4. 代謝および毒性機序

代謝および急性毒性機序に関する情報は認められなかった。

1 モルの 2-エチルヘキサノイル＝クロリドは、速やかに加水分解され、1 モルの 2-エチルヘキサン酸と 1 モルの塩化水素（塩酸）を生成する（資料 5）。2-エチルヘキサン酸は、皮膚刺激性において GHS 区分 1、眼刺激性において GHS 区分 2 であった（文献[19]）。また、塩化水素（「劇物（法 8、指定 16）」指定）は、急性経口毒性において GHS 区分 3、急性吸入毒性（ミスト）において GHS 区分 2、皮膚刺激性において GHS 区分 1、眼刺激

性においてGHS区分1であった（文献[20]）。

よって、2–エチルヘキサノイルクロリド曝露による毒性は、加水分解物の 2-エチルヘキサン酸および塩化水素（塩酸）に起因すると考えられる。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ､ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いたDraize試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する､可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラット

を優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 （不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られた 2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	1410 mg/kg	SIDS (5), REACH (6)	[2]	区分 4
ラット	経口	2400 mg/kg	SIDS (5), REACH (6)	[3]	区分 5
ラット	経口	約 2500 mg/kg	SIDS (5)	[4]	区分 5
ラット	経口	1420 mg/kg	SIDS (5)	—	区分 4
ラット	経口	1906 mg/kg	SIDS (5), REACH (6)	[9]	区分 4
ラット	経口	2200－2600 mg/kg	REACH (6)	[10]	区分 5
ウサギ	経皮	>2010 mg/kg	SIDS (5), REACH (6)	[5]	区分 4 超
ウサギ	経皮	>200 mg/kg	SIDS (5), REACH (6)	[10]	区分 2 超
ラット	吸入 (エアロ	1.26 mg/L/H (⇒ 0.315 mg/L/4H) #1	ChemID (2), RTECS(4) SIDS (5), REACH(6)	[1],[6]	区分 2

	ゾル)				
ラット	吸入 (エアロゾル)	<2.26 mg/L/H (⇒ <0.565 mg/L/4H) #2	SIDS (5), REACH (6)	[8]	区分 1-3
ラット	吸入 (蒸気)	1.58<LC_{50}<3.58mg/L/4H #2	SIDS (5), REACH (6)	[7]	区分 2-3
ラット	吸入 （蒸気）	LC_{100}：9.73 mg/L/3H (⇒ 8.4 mg/L/4H) LC_{50}：<8.4 mg/L/4H	SIDS (5), REACH (6)	[9]	区分 1-3

#1：REACH（資料 6）によると、揮発した蒸気も混在した可能性あり。

#2：安全側に考慮して最終的に GHS 区分 2 とした。

6.1. 経口投与

2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性経口毒性試験による LD_{50} 値は、いずれも 1000 mg/kg を超えていた(文献[2],[3],[4],[9],[10])。この中で、OECD TG401 と類似の方法に従い、GLP にて実施され、ある程度内容が明らかである試験の LD_{50} 値 1410 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、2-エチルヘキサノイル＝クロリドのラット経口投与による LD_{50} 値は 1410 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は認められた（文献[5],[10]）。この中で、LD_{50} 値>200 mg/kg は、GHS 区分 2 超となり劇物か否か判断できないので代表値とすることは妥当でないと判断した。一方、EPA ガイドラインに従い、GLP にて実施され、ある程度内容が明らかである試験の LD_{50} 値 2010 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、2-エチルヘキサノイル＝クロリドのウサギ経皮投与による LD_{50} 値は 2010 mg/kg（GHS 区分 4 超）であり、毒劇物に該当しない。

6.3. 吸入投与

2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性吸入毒性試験による LC_{50} 値の情報は認められた。

- エアロゾル暴露について（文献[1],[6],[8]）。

この中で、国際的評価書等（SIDS、REACH）に引用されている LC_{50} 値 0.315 mg/kg/4H

を代表値にすることは妥当と考えられる。また、OECD TG 403 と類似の方法に従い実施され、ある程度内容が明らかである試験の LC_{50} 値 <0.565 mg/L/4H からも 0.315 mg/kg/4H を代表値とすることは支持される。

以上より、2-エチルヘキサノイル＝クロリドのラット急性吸入毒性試験による LC_{50} 値は 0.315 mg/kg/4H（GHS 区分 2）であり、毒物に該当する。

- 蒸気暴露について（文献[7],[9]）

OECD TG 403 に従い、GLP にて実施され、ある程度内容が明らかである試験の LC_{50} 値 $1.58<LC_{50}<3.58$ mg/L/4H を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、GHS 区分 2-3 となるが安全側に考慮して LC_{50} 値は $1.58<LC_{50}<3.58$mg/L/4H（GHS 区分 2）であり、毒物に該当する。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG 404 に従い GLP にて実施された結果によると、無希釈の本物質 0.5 mL（純度>98%）を 6 例のウサギ皮膚（無傷）に 4 時間、半閉塞適用した場合、観察 7 日目のスコアは 6.8/8.0（最大値）であった。また発赤および浮腫は 21 日間を通して認められ、6 例すべての適用部位に壊死が認められたので腐食性であると判断された（文献[11],[18]）。

本知見は、GHS 区分 1 となる腐食性（不可逆的損傷）を示すものであり、皮膚刺激性の観点から、2-エチルヘキサノイル＝クロリドは劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

OECD TG 405に従いGLPにて実施された試験によると、無希釈の本物質100 µL（0.1 mL）（純度>98%）をウサギ右眼の結膜嚢に適用した結果、適用1時間後の刺激スコアは無洗浄の場合は21.8/110、洗浄ありの場合は13.3/110であった。これらのスコアから、軽度刺激性であると判断された（文献[14],[18]）。また、別の試験結果（文献[9],[15]）も軽度刺激性を認める結果であった。

本知見は、GHS 区分 2B となる軽度刺激性（可逆的影響）を示すものであり、眼刺激性の観点から、2-エチルヘキサノイル＝クロリドは劇物に該当しない。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1410 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で>2010 mg/kg（GHS 区分 4 超）、吸入で 0.315 mg/L/4H（GHS 区分 2、エアロゾル）、$1.58<LC_{50}<3.58$mg/L/4H（GHS 区分 2、蒸気）と判断された。また、眼に対しては皮膚腐食性（GHS 区分 1）および眼に対して刺激

性（GHS 区分 2B）と判断された。

この結果を既存の国連危険物輸送分類及び GESTIS による分類と比較し、下表に示した。今回の評価結果は、容易に比較できるように、相当する GHS 区分で示した。

2-エチルヘキサノイル＝クロリドは、国連危険物輸送分類では 2927（TOXIC LIQUID, CORROSIVE, ORGANIC, N.O.S.）、が適用され、Class 6.1（毒物）、副次的危険性クラス 8（腐食性）、容器等級 II とされている。毒物による容器等級 II の判定基準は、経口 LD_{50} 値 5～50 mg/kg、経皮 LD_{50} 値 50～200 mg/kg、吸入（蒸気）では、V≧LC_{50} 及び LC_{50}≦3000 mL/m_3 であって、容器等級 I の判定基準（V≧10 LC_{50} 及び LC_{50}≦1000 mL/m_3、ここで V は 20℃の標準大気圧における飽和蒸気濃度(mL/m_3)）に適合しないものである。吸入（粉塵、ミスト）では、0.2 mg/L<LC_{50}<2 mg/L である。なお、本物質の V は 1000 mg/m^3 である。腐食性による容器等級 II の判定基準は、「3～60 分の皮膚への曝露で、14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」である。また、本物質は CLP に収載されていないため EU GHS 調和分類はなされていないが、GESTIS では、急性毒性の GHS 分類を経口に対し区分 4、吸入に対し区分 2、皮膚腐食性に対し区分 1B（重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷）としている。2-エチルヘキサノイル＝クロリドについて認められた知見は、国連危険物輸送分類および GESTIS による GHS 分類と整合していた。

以上より、今回の評価における吸入に基づく 2-エチルヘキサノイル＝クロリドの毒物指定は、国連および GESTIS による GHS 分類と整合しており、妥当なものと判断される。

項目	今回評価（相当する GHS 区分）	国連分類	GESTIS による分類	
			Hazard Class /Category Code	Health hazard statements
急性毒性（経口）	区分 4	毒物	Acute Tox. 4	Harmful if swallowed
急性毒性（経皮）	区分 4 超			
急性毒性（吸入：蒸気）	区分 2		Acute Tox. 2	
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分 2		Acute Tox. 2	Fatal if inhaled
皮膚腐食性／刺激性	区分 1	腐食性	Skin Corr. 1B	Causes severe skin burns and eye damage
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2B			

7. 結論

- 2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区

分は以下のとおりである；ラット経口：1410 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：>2010 mg/kg（GHS 区分 4 超）、ラット吸入（エアロゾル）：0.315 mg/L/4H（GHS 区分 2）、ラット吸入（蒸気）：1.58<LC50<3.58mg/L/4H（GHS 区分 2）。

- 2-エチルヘキサノイル＝クロリドの急性毒性値は、吸入において毒物に相当する。
- 2-エチルヘキサノイル＝クロリドは、皮膚において腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。
- 以上より、2-エチルヘキサノイル＝クロリドは毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「2-エチルヘキサノイル＝クロリドの毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

以下の各文献は、各情報源からの 2 次引用（文献[1, 18-20]は除く）。

1. United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances. Vol. 8 EHQ-0387-0656.
2. Stillmeadow, Inc. (1986c) Rat acute oral toxicity - 2-ethylhexanoyl chloride (674-8-3).Stillmeadow, Inc. Project No. 4316-86 for PPG Industries, Inc., dated Oct. 24.
3. BASF AG (1980a) Department of Toxicology. Bericht über die Prüfung der akuten oralen Toxizitätvon 2-Ethylhexansäurechlorid an der Ratte. Unpublished study report No. (77/722), dated Jan 10,1980.
4. BASF AG (1980b) Department of Toxicology. Prüfung der akutenoralen Toxizität von 2-Ethylhexansäurechlorid an der Ratte. Unpublished study report No. (79/617), dated Dec 16, 1980.
5. Stillmeadow, Inc (1987c) Rabbit acute dermal toxicity - 2-ethylhexaonyl chloride (674-8-3). Stillmeadow, Inc. Project No. 4317-86 for PPG Industries, Inc., dated September 26
6. Stillmeadow, Inc. (1986b) Rat acute inhalation toxicity - 2-ethylhexanoyl chloride (674-8-3). Stillmeadow, Inc. Project No. 4320-86 for PPG Industries, Inc., dated Dec.17. .
7. Hazlton UK (1988b) Ethyl-2-hexanoyl chloride: acute inhalation toxicity study-LC50 rats (4 hour exposure). Hazleton UK Report No. 5640-532/2, dated June 1988, for Societe National des Poudreset Explosifs.
8. BASF AG (1979a) Department of Toxicology. Bericht über die Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC50 von 2-Aethylhexansäurechlorid als Flüssig-Aerosol bei 1-stündiger Exposition bei Sprague-Dawley Ratten.

Unpublished study report No. (77/722), dated Mar 29, 1979.
9. Study report Unnamed 1968.
10. Study report Unnamed 1980.
11. Maedgen JL. (1986a) Rabbit skin irritation - 2-ethylhexanoyl chloride (674-8-3). Stillmeadow, Inc. Project No. 4319-86 for PPG Industries, Inc., dated Sep. 25.
12. BASF AG (1977) Department of Toxicology. Bericht über die Prüfung der akuten Hautreizwirkung von 2-Athylhexansäurechlorid am Kaninchen. Unpublished study report No. XXVI/401, dated May 18, 1977.
13. Gonnet, J.F. and Guillot, J.P. (1987) Test to evaluate acute ocular irritation and corrosivity, in the rabbit. Test article Chlorure de neodecanoyle. Hazleton Institut Francais De Toxicologie Rapport No 701383, dated January 26, 1987.
14. Maedgen JL. (1986b) Rabbit eye irritation - 2-ethylhexanoyl chloride (674-8-3). Stillmeadow, Inc. Project No. 4318-86 for PPG Industries, Inc., dated Sep. 19.
15. Gonnet JF and Guillot JP. (1987a) Test to evaluate the acute cutaneous primary irritation and corrosivity in the rabbit. Test article Chlorure ethyl-2-hexanoyle. Hazleton Institute Francais De Toxicologie Rapport No 701381, dated January 23, 1987.
16. BASF AG (1968) Department of Toxicology. Ergebnis der Gewerbetoxikologischen Vorprüfung. Unpublished study report No. XVIII/194 dated Sep 13, 1968.
17. BASF AG Ludwigshafen EUROPEAN COMMISSION - European Chemicals Bureau Ispra (VA).
18. TSCATS, OTS 0513463, Doc.I.D.89-878000001
https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0513463.xhtml.
19. 職場の安全サイト（2-エ チルヘキサン酸）.
20. 職場の安全サイト（塩化水素）.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～8
- 文献[1, 18-20]

以上