

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	97 - 12	官報公示 整理番号	2 - 879	CAS 番号	103 - 23 - 1
名 称	アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 別名：ビス(2-エチルヘキシル) アジパート、アジピン酸ジ(2- エチルヘキシル)、アジピン 酸ジオクチル、DOA、BEHA		構 造 式	$ \begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \qquad \qquad \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-O-CH}_2\text{-CH-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-O-CH}_2\text{-CH-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \parallel \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	
分 子 式	$\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4$		分 子 量	370.57	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99.9 % 以上 不純物 : 水分、2-エチルヘキサノール 添加剤又は安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色液体 ^{2, 3)} 融 点：-67.8 ⁴⁾ 沸 点：335 ³⁾ 引 火 点：195.6 ⁵⁾ 発 火 点：文献なし 爆発限界：文献なし 比 重： d_4^{20} 0.9268 ^{2, 3, 5)} 蒸気密度：12.8(空気 = 1) ⁵⁾ 蒸 気 圧：320 Pa(2.4 mmHg)(200) 分配係数：log Pow； 8.1(計算値) ⁶⁾ 、実測値；文献なし 加水分解性：アルカリ存在下で加水分解する ³⁾ 。 解離定数：解離基なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 41(基準ピーク, 1.0)、57(0.90)、129(0.49)、112(0.26) ⁷⁾ 吸脱着性：土壌吸着係数 $K_{oc} = 5,004^8)$ 、48,600 ⁸⁾ 粒度分布：該当せず 溶 解 性：アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) / 水； < 200 mg/l (20) ⁶⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒と自由に混和。 換算係数：1 ppm = 15.4 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.0649 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 12,454 t(製造 11,060 t 輸入 1,394 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：主用途としては塩化ビニル樹脂用可塑剤(レザー、フィルム、シート、ホース、靴、工業用手袋)、その他の用途として合成ゴム用軟化剤(ホース、シール材)、合成潤滑剤(基油、添加剤)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg / ℓ	30 mg / ℓ
BOD から算出した分解度		
67 %、71 %、74 %		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $2.45 \times 10^{-11} \text{cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ (25)で¹¹⁾、OH ラジカル濃度 = $5.0 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は7.9 ~ 15.7時間と計算される。

2) 濃縮性

ブルーギルへの濃縮倍率：27(試験濃度250 $\mu\text{g}/\ell$ で28日間暴露)⁸⁾

3) 環境分布・モニタリングデータ¹²⁾

実施年度(昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
53	0 / 30 - (0.7)	0 / 30 - (20~1,000)	調査データなし	調査データなし
59	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 47 / 72 0.23 ~ 16.7ng/m ³ (0.1~0.61)
(平) 7	0 / 33 - (0.7)	11 / 29 16 ~ 100 (12)	調査データなし	大気 31 / 41 1.0 ~ 22ng/m ³ (1)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg / ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg / ℓ) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準(案)
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ¹¹⁾ (セネデスムス)		>500(72-h):増殖阻害	分類基準適用外
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)	0.66(96-h)	>500(48-h):遊泳阻害	分類基準適用外
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹¹⁾ (ニジマス)	54-150(96-h)		(harmful ~ 分類基準適用外)

()内分類：OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{5, 8, 13, 14, 15)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	15,000-25,000 mg/kg	5,600-50,000 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	15,900 mg/kg
静脈内 LD ₅₀	-	834-900 mg/kg	540 mg/kg
腹腔内 LD ₅₀	15,000-100,000 mg/kg	43,559-47,000 mg/kg	-

モルモットに13,000 mg/kgを単回経口投与した実験で、投与群の半数が投与後3日目から21日目までに死亡している。

2) 刺激性・腐食性¹⁵⁾

ウサギの皮膚に0.5 ml を24時間閉塞適用した実験でわずかな紅斑がみとめられ、72時間後には消失している。

ウサギの皮膚に本物質を0.175%含むクリームを0.5 ml /日 × 4日間適用した実験でわずかな紅斑が認められ、7日間の試験期間中には消失していない。

3) 感作性¹⁵⁾

モルモットの皮下に0.1%濃度の本物質を0.1 ml × 10回投与し、2週間後に0.5 ml 投与した実験では感作性は認められていない。

4) 反復投与毒性^{5, 15, 16)}

(1) 経口投与

マウスの雄に3,100、6,300、12,500、25,000、50,000 ppm、雌に6,300、12,500、25,000、50,000、100,000 ppmを14日間混餌投与した実験で、雌の100,000 ppmで死亡と摂餌量の減少、雄の50,000 ppmと雌の25,000 ppm以上で体重の減少がみられている。同じ条件のラットの実験

では、雌の100,000 ppmで死亡と体重減少、雄の50,000 ppmと雌の25,000 ppm以上で体重増加の抑制、雌雄の50,000 ppm以上で摂餌量の減少がみられている。

マウス、ラットに1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppmを13週間混餌投与した実験で、3,100 ppm以上でマウスに、また12,500 ppm以上でラットに体重増加の抑制がみられている。

ラットに20,000 ppmを3週間混餌投与した実験で、肝ペルオキシゾームの増生がみられている。

イヌに2,000 ppmを2カ月間混餌投与した実験で、一時的な食欲減退がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{8, 13, 14, 15)}

*In vitro*では、復帰突然変異試験では代謝活性化系の有無に関わらず陰性、ラット肝初代培養細胞のDNA修復試験で陰性と報告されている。また、マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験においても、代謝活性化系の有無に関わらず陰性と報告されている。さらに、BALB 3T3細胞を用いる形質転換試験においても、代謝活性化系の有無に関わらず陰性と報告されている。

*In vivo*では、B6C3F₁マウスを用いた骨髄細胞での小核試験では、単回及び2回連続投与において雌雄とも陰性と報告されている。また、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死変異試験においても陰性と報告されている。しかし、雄のSwissマウスに470-9,300 mg/kgを腹腔内投与した優性致死試験では、9,300 mg/kgで精子形成段階での減数分裂の前後で影響がみられ、妊娠数が減少し、陽性と評価されている。また、F344ラットに25,000 ppmを2週間混餌投与した実験において、肝DNAにおける8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OH-dG)レベルの有意な増加が認められている。

6) 発がん性^{13, 14, 17)}

(1) 経口投与

NTPで実施したB6C3F₁マウスに12,000、25,000 ppmを103週間混餌投与した実験では、雌の12,000 ppm以上で肝細胞癌、雄の25,000 ppmで肝細胞腺腫の発生率が有意に増加している。

同様にNTPで実施したF344ラットに12,000、25,000 ppmを103週間混餌投与した実験では、腫瘍の発生率及びタイプに対照群との差はみられていない。

7) 生殖・発生毒性^{13, 14)}

(1) 腹腔内投与

雄のマウスに450-9,200 mg/kgを単回投与した後に無処置の雌と交配した実験で、妊娠率の低下がみられている。ラットに930、4,700及び9,300 mg/kg/dayを妊娠5、10及び15日に腹腔内に投与した実験で、4,700 mg/kg/day以上で胎児体重が減少し、9,300 mg/kg/dayで外表奇形がみられている。

6. ヒトへの影響¹⁸⁾

本物質は食品の包装に使用されるポリ塩化ビニルの可塑剤として使われ、食品を経由したヒトでの摂取量が計算されている。イギリスで1987年に推定された一日あたりの最大摂取量は16 mgであったが、代替品の使用により1990年には8.2 mgと推定されている。

1994年の報告では、イギリス各地の5つの集団の尿中代謝物の測定から推定された本物質の一日あたりの摂取量は2.7 mgとされている。

1) 急性影響^{5, 15)}

本物質を0.01-9.0%含む化粧品を24-96時間閉塞適用したボランティアによる複数の臨床評価において、最も顕著である場合でも軽微な紅斑や水疱が生じるのみであり、刺激性は弱いとの報告がなされている。光感作性は認められていない。また、本物質の原液についてもボランティアによる検討から、刺激・感作性ともに陰性であったと報告されている。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{19, 20, 21)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996年)	グループC	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
EU(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994年)		1996年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	グループ3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1997年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。

4) 許容濃度^{20, 21)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1997年)	記載なし	-

7. 生体内運命^{5, 8, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27)}

一般にアジピン酸エステルは肺、消化管、皮膚から吸収され、生体内で加水分解されると考えられている。雄のマウス、ラット及び妊娠雌マウスに本物質(BEHA)を静脈内投与あるいは強制胃内投与した場合の組織分布が、BEHAのカルボニル基あるいはアルコール(2-エチルヘキシル-1-)部の¹⁴C標識体を用いた全身オートラジオグラフィによって検討されている。いずれの標識体でも投与24時間以内に高濃度の放射活性が体脂肪、肝臓、腎臓(静注及び強制胃内投与)、及び腸内容物(強制胃内投与)で認められている。さらにカル

ボニル基標識体では、副腎皮質、卵巣の黄体、骨髄、前胃粘膜、唾液腺、ハーダー腺に、またアルコール部標識体ではマウスの気管支に認められている。妊娠雌マウスの胎児では、カルボニル基標識体の放射活性は投与後24時間以内に胎児の肝臓、腸、骨髄にみられ、アルコール部標識体では、わずかではあるが胎児の膀胱、肝臓、腸内容物や羊水で認められたと報告されている。

BEHAはモノ(2-エチルヘキシル)(MEHA)及び2-エチルヘキサノール(EH)へ一次代謝を受けた後、前者はアジピン酸に急速に代謝された後に尿中排泄され、後者は抱合後に尿中排泄されるか、一部は2-エチルヘキシル酸(EHA)へと二次代謝された後に抱合を受け尿中排泄されると報告されている。投与量のほとんど全てが48時間以内に尿中代謝物や呼気中の二酸化炭素として排泄され、糞中排泄は少ないとされる。ヒトでの代謝については重水素標識のBEHAを用いて男性ボランティアで検討されており、投与量の約8.6%がEHA抱合体として尿中排泄されたとの報告がある。

BEHAは肝ペルオキシゾームの増生を生じ、血中脂質の低下作用を有する。BEHAによるペルオキシゾーム増生について代謝物の関与や動物の種差が検討されており、二次代謝物であるEHAは一次代謝物であるMEHAやEHに比してペルオキシゾームの酸化系を著明に亢進することから、BEHAの近位ペルオキシゾーム増生物質であるとされている。また種差については、*in vitro*ではマウスの肝細胞がラットの肝細胞に比較して感受性が高いとの報告があるが、*in vivo*ではB6C3F₁マウスよりもF344ラットの感受性が高いことが示されている。なお、モルモット及びマーモセットの肝細胞においては酸化の亢進は認められていない。

BEHAや、BEHAと同様なペルオキシゾーム増生物質でありげっ歯類の肝臓に対して発がん性を示すフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の投与により、げっ歯類の肝ペルオキシゾームの酸化活性はカタラーゼ活性に比べて著明に亢進することが報告されており、過酸化物を介した酸化的ストレスがこれらの物質の肝発がんにおける内因性イニシエーターとして作用する可能性が示唆されている。なお、BEHAはフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)に比較してペルオキシゾーム増生作用は弱いと報告されている。

8. 分類(OECD分類基準・案)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与のマウス、ラット及び経皮投与のウサギでクラス5に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対しては分類基準適用外に分類される。魚類についてはharmful～分類基準適用外に該当する。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質(BEHA)は肝ペルオキシゾームの増生を生じ、血中脂質の低下作用を有する。動物実験では死亡以外の毒性についての報告はなく、また優性致死作用やラット肝DNAの8-OH-dGレベルの増加を除いて遺伝毒性を示唆する報告はないが、NTPで実施された発がん性試験では雌雄マウスの肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められているが、ラットでは認められていない。また、実験動物においては標識体を用いた実験で胎児移行性がみられ、催奇形性は明らかではないものの胎児の発育遅延が認められている。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて主として水圏及び底質中に分布するものと予想される。水圏では好氣的分解を受けにくい。環境庁のモニタリングデータでは底質及び大気中から検出されている。本物質は蒸気圧が低く大気圏では浮遊粒子として存在することが予想されるものの、対流圏大気中でのOHラジカルとの反応による半減期は7.9～15.7時間と計算される。水圏環境生物に対する急性毒性は、OECD分類基準(案)では藻類及び甲殻類に対しては分類基準適用外に分類される。魚類についてはharmful～分類基準適用外に該当する。

2) 指摘事項

- (1) 肝ペルオキシゾーム増生作用を有し、マウスにおける発がん性試験で肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められているが、ラットでは認められていない。
- (2) 実験動物で胎児移行性を示す。

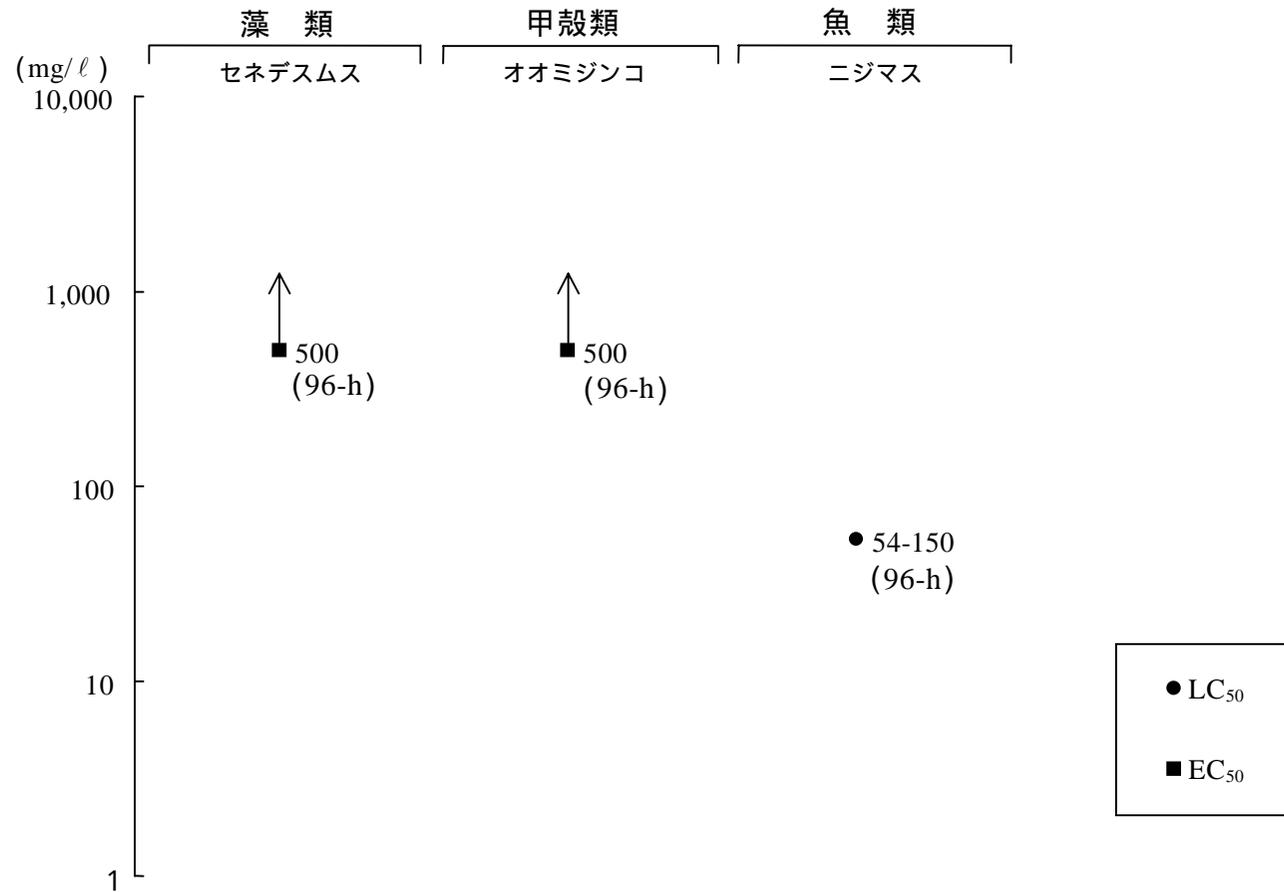
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1997).
- 2) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 3) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 4) Richardson, M. L. et. al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992).
- 5) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1991).
- 6) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) Hazardous Substances Data Bank(HSDS), U.S.National Library Medicine(1996).
- 9) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 10) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 11) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 12) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1996).
- 13) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS)US NIOSH(1996).
- 14) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **29** (1982).
- 15) Journal of the American College of Toxicology, **3**(3), 101-130(1984).
- 16) National Toxicology Program Technical Report Series, **212**(1982).
- 17) Jpn., J. Cancer Res., **81**(3), 213(1990).
- 18) Food Chem. Toxicol., **32**(1), 1(1994).
- 19) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 20) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **39**, 129-149(1997).
- 21) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 22) Food. Chem. Toxicol., **25**(4), 309(1987).
- 23) Toxicology, **22**(3), 223(1981).
- 24) Food Chem. Toxicol., **31**(9), 609(1993).
- 25) Biochem. Pharmacol., **43**(10), 2129(1992).
- 26) Arch. Toxicol., **66**(5), 321(1992).
- 27) Jpn. J. Cancer Res., **81**(3), 213(1990).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス (B6C3F ₁)	経口 (混餌)	用量: 12,000、25,000 ppm 投与期間: 103週間	(ppm)	0	12,000	25,000	0	12,000	25,000	1), 2)
			肝臓							
			肝細胞腺腫	6/50	8/49	15/49	2/50	5/50	6/49	
			肝細胞癌	7/50	12/49	12/49	1/50	14/50	12/49	

引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **29** (1982).
- 2) Jpn. J. Cancer Res., **81**(3), 213 (1990).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

