

# CERI 有害性評価書

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)

**Bis(2-ethylhexyl) adipate**

CAS 登録番号 : 103-23-1

<http://www.cerij.or.jp>

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（[http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_list.html?table\\_name=hyoka](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka)）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.2.3 下水処理による除去.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	9
7.3 実験動物に対する毒性.....	9
7.3.1 急性毒性.....	9
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	11
7.3.5 生殖・発生毒性.....	12
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	14
7.3.8 その他の影響.....	16
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	16
文 献.....	18

## 1. 化学物質の同定情報

物質名	アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)、 ビス(2-エチルヘキシル)アジパート、DEHA
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-9
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-861、2-879
CAS登録番号	103-23-1
構造式	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-O-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\    \\  \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-O-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  $
分子式	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>
分子量	350.57

## 2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第四石油類
海洋汚染防止法	有害液体物質 D 類

## 3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	U.S.NLM:HSDB, 2003
融点	-67.8°C	IPCS, 2001
沸点	214°C (670 Pa)	IPCS, 2001
引火点	181°C (開放式)	IPCS, 2001
発火点	395°C	IPCS, 2001
爆発限界	0.4 vol % (下限界、242°C、空气中)	U.S.NLM:HSDB, 2003
比重	0.925 (20°C/20°C)	Verschueren, 2001
蒸気密度	12.77 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	1.1 × 10 <sup>-4</sup> Pa (20°C)、310 Pa (200°C)	Felder et al., 1986
分配係数	log Kow = 6.11 以上 (測定値) 8.12 (推定値)	Felder et al., 1986 SRC:KowWin, 2003
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 49,000 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2003
溶解性	水 : 0.78 mg/L (22°C、測定値) アルコール、エーテルなどの有機溶媒 : 可溶	Felder et al., 1986 U.S.NLM:HSDB, 2003
ヘンリー定数	4.40 × 10 <sup>-2</sup> Pa・m <sup>3</sup> /mol (20°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2003

項目	特性値	出典
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 15.41 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.065 ppm	計算値

#### 4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 国内使用量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内使用量	4,400	4,200	3,500	2,900	3,100

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の2001年度の製造・輸入量は1,000～10,000トンの範囲との報告もある(経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

表 4-2 用途別使用割合及び使用方法

用途	使用割合	使用方法
塩化ビニル樹脂用可塑剤	約 8～9 割	塩化ビニル樹脂は、フィルム、シート、レザー、ホース、チューブ等に成型加工
ゴム用可塑剤	約 1～2 割	ゴムはホース、シール材に成型加工

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

#### 5. 環境中運命

##### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	2.54 × 10 <sup>-11</sup> (25℃、推定値)	5 × 10 <sup>5</sup> ~ 1 × 10 <sup>6</sup>	8 ~ 20 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は290 nm以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される可能性がある(U.S. NLM:HSDB, 2003)。

##### 5.2 水中での安定性

###### 5.2.1 非生物的分解性

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の25℃における加水分解半減期は、pH 7では3.2年、pH

8 では 120 日と推定されている (SRC:HydroWin, 2003)。加水分解生成物は、アジピン酸と 2-エチルヘキサノールが推定されている (U.S.NLM:HSDB, 2003)。

### 5.2.2 生分解性

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は好氣的な条件下では容易に生分解されると推定される。

#### a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	71	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	85	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

出典：通商産業省 (1990) 通商産業省公報 (1990 年 12 月 28 日)

表 5-3 その他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
活性汚泥を用いたスクリーニング試験 (Strum 法)	20 mg/L	24 時間	93.8 (CO <sub>2</sub> )	Saeger et al., 1976
下水処理場での生分解を模擬した準連続式活性汚泥試験法 (修正 SCAS 法) (本質的生分解性試験)	5 mg/L/日 (供給速度)	1 日	88~96 (一次分解率 <sup>注1)</sup> )	Felder et al., 1986
	20 mg/L/日 (供給速度)		65~81 (一次分解率 <sup>注1)</sup> )	
	不明	35 日	94 <sup>注2)</sup> (CO <sub>2</sub> )	

注 1：親化合物の消去率

注 2：一次反応であると仮定すると分解半減期は 2.7 日

#### b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

### 5.2.3 下水処理による除去

建設省が行った下水処理場 10 か所におけるアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の流入下水濃度と放流水濃度の調査では、減少率が 82~99%超であった (建設省, 1999)。

## 5.3 環境水中での動態

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は、水に対する溶解度が 0.78 mg/L (22°C)、蒸気圧が  $1.1 \times 10^{-4}$  Pa (20°C)、ヘンリー定数が  $4.40 \times 10^{-2}$  Pa·m<sup>3</sup>/mol (20°C) と小さいので (3 章参照)、水環境

から大気へ揮散され難いと推定される。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は、土壌吸着係数(Koc)の値が49,000(3章参照)であるので、水中の懸濁物質及び底質には極めて吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び5.2の結果より、環境水中にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)が排出された場合は、好気的な条件下では容易に生分解されると推定される。なお、一部のアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は水中の懸濁物質に吸着され底質に移行すると推定される。

#### 5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の水生生物に対する濃縮性は低いと推定される。

表 5-4 濃縮性試験結果

生物種	濃度	試験期間	生物濃縮係 (BCF)	出典
ブルーギル	250 $\mu$ g/L	28 日	27	Felder et al., 1986

### 6. 環境中の生物への影響

#### 6.1 水生生物に対する影響

##### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセテナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セテナストラムでは、72 時間 EC<sub>50</sub> 及び NOEC はそれぞれ 50 mg/L 超及び 50 mg/L 以上であった(環境庁, 2000c)。この試験では試験液の調製に界面活性剤を用いており、水への溶解度(0.78 mg/L)を遥かに超えていた。また、96 時間 EC<sub>50</sub> が 0.78 mg/L 超であったという報告もある(Felder et al., 1986)。セネデスムスでは、72 時間 NOEC は 1.4 mg/L 以上であった(Huels, 1996b)。

調査した範囲内では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系 助剤 <sup>2)</sup>	23.3- 23.5	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	> 50	環境庁, 2000c
			24-48 時間 EC <sub>50</sub>	バイオマス	> 50	
			24-72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	> 50	
			0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>3)</sup>	生長速度	> 50	
			72 時間 NOEC	バイオマス	≥ 50	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	≥ 50	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	≥ 50	
			0-72 時間 NOEC <sup>3)</sup>	生長速度	≥ 50	
					(a, n)	

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>4)</sup>	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	>0.78 (m)	Felder et al., 1986
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	EEC <sup>5)</sup> GLP 止水 助剤使用 不明	ND	72 時 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC	生長阻害	>1.4 ≧1.4 (m)	Huels, 1996b

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) ジメチルホルムアミド (50 mg/L)+HCO-40 (50 mg/L)、3) 文献  
をもとに再計算した値、4) アセトン (100 mg/L)、5) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコ、ヨコエビを用いた報告がある。オオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> は 0.66 mg/L (Felder et al., 1986 ; Monsanto, 1992b) であった。その他の報告では、オオミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) が 1.6 mg/L 超 (Huels, 1996c) 及び 50 mg/L 超 (環境庁, 2000d)、ヨコエビ科の一種 (*Gammarus fasciatus*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.73 mg/L 超 (Monsanto, 1992a) など、いずれも水への溶解度 (0.78 mg/L) 付近あるいはそれ以上の濃度でも顕著な影響はみられなかった。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験の報告があり、21 日間 NOEC はいずれも測定濃度に基づいて算出されている。このうち水への溶解度以下で、最小の NOEC は 0.024 mg/L であった (Felder et al., 1986)。

海産種として甲殻類のミシドシュリンプ、グラスシュリンプ及びヨコエビ科の一種 (*Ampelisca abdita*) の試験報告があり、96 時間 LC<sub>50</sub> はいずれも 0.23 mg/L 超であった (Monsanto, 1992c)。

表 6-2 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	APHA <sup>1)</sup> U.S. EPA GLP 止水 助剤 <sup>2)</sup>	22	255	7.8- 8.1	48 時間 LC <sub>50</sub>	0.66 (n)	Felder et al., 1986; Monsanto, 1992b
		EEC <sup>3)</sup> GLP 止水 助剤使 用不明	ND	ND	ND	48 時間 EC <sub>50</sub>	>1.6 (m)	Huels, 1996c

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		OECD 202 GLP 半止水 助剤 <sup>4)</sup>	19.6	57.7	7.7- 7.9	48 時間 EC <sub>50</sub>	>50 (a, n)	環境庁, 2000d
<i>Gammarus fasciatus</i> (甲殻類、ヨコエビ <sup>®</sup> 科の一種)	8.4 mm	ASTM <sup>5)</sup> GLP 流水 助剤 <sup>2)</sup>	21-22	28-32	6.7- 7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.73 (m)	Monsanto, 1992a
<b>海水</b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッド <sup>®</sup> シュリンプ <sup>®</sup> アミ科)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>2)</sup>	21-22	塩分濃度: 31-35‰	7.5- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.23 (m)	Monsanto, 1992c
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、グラス <sup>®</sup> シュリンプ <sup>®</sup> 、テナガエビ <sup>®</sup> 科)	17-28 mm	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>2)</sup>	21-22	塩分濃度: 31-35‰	7.5- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.23 (m)	Monsanto, 1992c
<i>Ampelisca abdita</i> (甲殻類、ヨコエビ <sup>®</sup> 科の一種)	3.8-7.6 mm	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>2)</sup>	21-22	塩分濃度: 31-35‰	7.5- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.23 (m)	Monsanto, 1992c
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキアミ科)	生後 24 時間 以内	ASTM <sup>5)</sup> 流水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	250±25	8.1- 8.3	21 日間 NOEC 致死、成長、繁 殖	0.024 (m)	Felder et al., 1986
		OECD 202 GLP 助剤使 用不明	ND	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖	≥0.77 (m)	Huels, 1996d
		OECD 211 GLP 半止水 助剤 <sup>4)</sup>	19.5- 19.8	65-85	7.9- 8.2	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 繁殖	>46 14 (m)	環境庁, 2000e

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が、設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) アセトン (100 mg/L)、3) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン、4) ジメチルホルムアミド (50 mg/L)+HCO-40 (50 mg/L)、5) 米国材料試験協会 (American standard for testing and methods) テストガイドライン

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル及びニジマスに対する急性毒性データがある。そのうちファットヘッドミノー、ブルーギル、ニジマスでは、いずれも水への溶解度の 100 倍程度の試験液で死亡はみられなかった (Felder et al., 1986)。助剤として界面活性剤を用いた試験液に暴露したメダカに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は 50 mg/L 超であった (環境庁, 2000f)。

長期毒性としては、受精卵からふ化後 60 日齢まで流水条件下でメダカを暴露した試験で、ふ化率、致死及び成長を指標とした 68 日間 NOEC は 0.087 mg/L 以上であった (環境省, 2002e)。

調査した範囲内では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミノー)	ND	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>1)</sup>	22	255	8.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.78 (m)	Felder et al., 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.1 cm 0.18 g	OECD 203 GLP 半止水 助剤 <sup>2)</sup>	23.5- 23.8	57.7	7.4- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	>50 (a, n)	環境庁, 2000f
	受精後 24 時間 以内の卵	流水 助剤 <sup>3)</sup>	24	60	7.2- 7.8	68 日間 NOEC ふ化率、致死、 成長	≧0.087 (m)	環境省, 2002e
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>1)</sup>	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.78 (m)	Felder et al., 1986
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>1)</sup>	12	255	8.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	>0.78 (m)	Felder et al., 1986

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度

1) アセトン、2) ジメチルホルムアミド (50 mg/L)+(HCO-40 (50 mg/L)、3) ジメチルスルホキシド (100 mg/L)

## 6.2 その他の影響

### 6.2.1 環境中の生物の内分泌系及び生殖系に対する影響

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の内分泌かく乱作用に関するメダカの試験報告からは、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった (環境省, 2002d, 2002e)。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の環境中の生物に対する毒性影響については、生長阻害、致死、遊泳阻害、繁殖、成長などを指標に検討が行われている。助剤に界面活性剤を用いた試験データでは、水への溶解度 (0.78 mg/L) を遥かに超えた結果が得られている。

藻類に対する生長阻害試験ではセレナストラムを用いた 96 時間の EC<sub>50</sub> は 0.78 mg/L 超であった。

無脊椎動物に対する急性毒性としては甲殻類のオオミジンコの 48 時間 LC<sub>50</sub> は 0.66 mg/L で

あり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。甲殻類のヨコエビに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は 0.73 mg/L 超であった。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.024 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性について、ファットヘッドミノー、ブルーギル及びニジマスでは、いずれも水への溶解度の 100 倍程度の試験液で死亡はみられなかった。長期毒性としては、受精卵からふ化後 60 日齢まで流水条件下でメダカを暴露した試験で、ふ化率、致死及び成長を指標とした 68 日間 NOEC は 0.087 mg/L 以上であった。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の内分泌かく乱作用に関するメダカの試験報告からは、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

以上から、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、甲殻類では 0.024 mg/L、魚類では 0.087 mg/L 以上である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.024 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命 (図 7-1)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) は迅速かつ完全に実験動物の胃腸管から吸収される。吸収されたアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) はアジピン酸モノ(2-エチルヘキシル) 及び2-エチルヘキサノールへ代謝された後、アジピン酸モノ(2-エチルヘキシル) は、更にアジピン酸と2-エチルヘキサノールに代謝され尿中排泄される。2-エチルヘキサノールはグルクロン酸抱合されるか、2-エチルヘキサン酸へと代謝された後にグルクロン酸抱合を受け尿中排泄される。また、2-エチルヘキサン酸は、更にβ酸化され、2-エチル-1,6-ヘキサン二酸またはω-1-酸化され、2-エチル-5-ヒドロキシヘキサン酸や2-エチル-5-ケト-ヘキサン酸となり、グルクロン酸抱合を受け尿中排泄される。投与量のほとんどは48時間以内に尿中代謝物や呼気中へ二酸化炭素として排泄され、糞中排泄は少ない。なお、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) はマウスに肝臓がんを引き起こすとされる肝臓ペルオキシソームを増生し、血中脂質の低下作用がある。ヒトでの代謝については、重水素標識したアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を男性ボランティアに経口投与した実験で、投与量の約8.6%が2-エチルヘキサン酸抱合体として尿中排泄された。ヒトではアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) による肝臓ペルオキシソームの増生はないとされている。

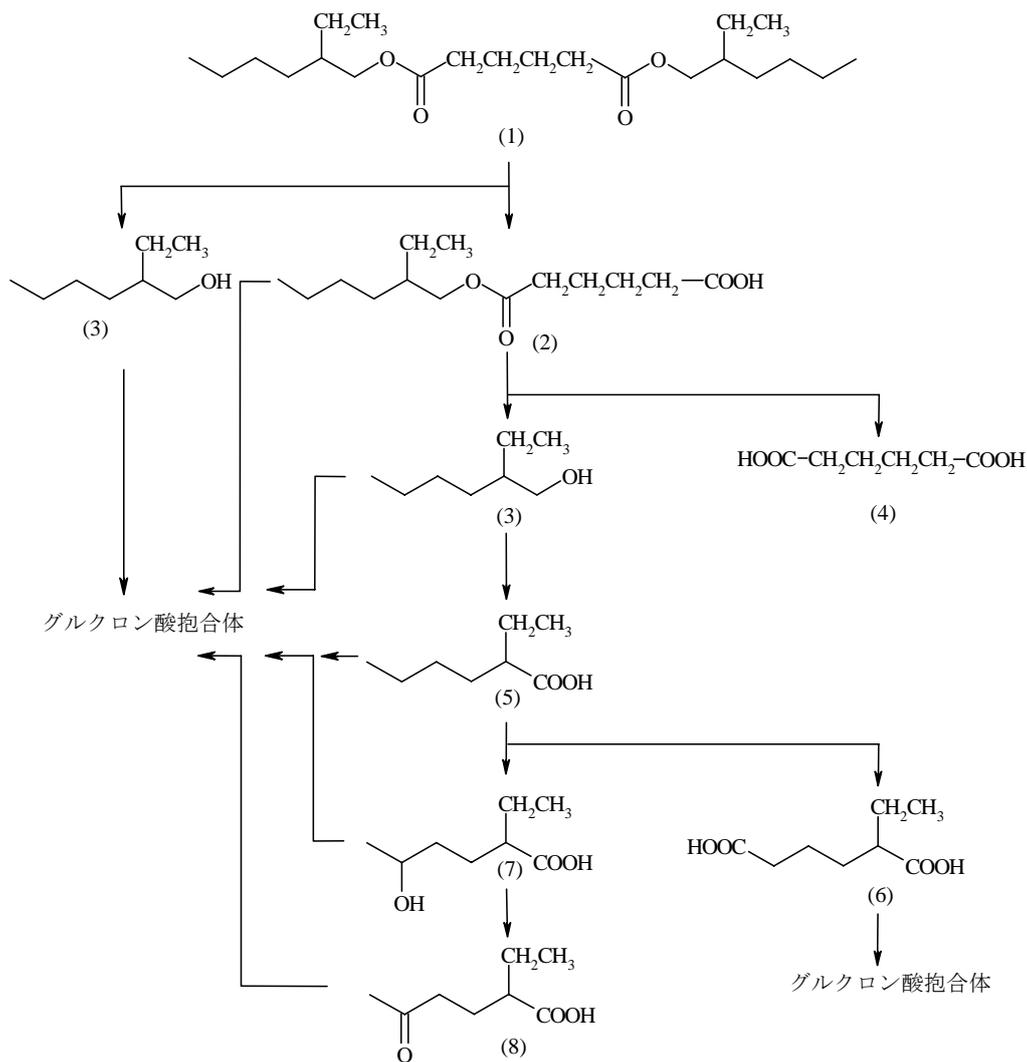


図 7-1 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の動物における代謝経路

(出典 : GDCh BUA, 1996)

(1) アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)、(2) アジピン酸モノ(2-エチルヘキシル)、(3) 2-エチルヘキサノール、(4) アジピン酸、(5) 2-エチルヘキサン酸、(6) 2-エチル-1,6-ヘキサジカルボン酸、(7) 2-エチル-5-ヒドロキシヘキサン酸、(8) 2-エチル-5-オキソヘキサン酸

## 7.2 疫学調査及び事例

調査した範囲内では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の疫学調査及び事例に関する試験報告は得られていない。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで 15,000~25,000 mg/kg、ラットで 7,392~50,000 mg/kg、モル

モットでは 12,900 mg/kg である。経皮投与での LD<sub>50</sub> は、ウサギで 8,410～15,100 mg/kg である。

表 7-1 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	15,000 – 25,000	7,392 – 50,000	ND	12,900
吸入 LC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	8,410–15,100	ND
静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	900*	540	ND
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5,000	>46,000	>38,000	ND

ND: データなし

出典 : IARC, 1982,2000; GDCh BUA, 1996; U.S.NTP, 1982

### 7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-2)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は、マウス、ラットの皮膚及び眼に対し軽度の刺激性がある。

表 7-2 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ 6匹	皮膚一次刺激性、ドレイズ法	24 時間	0.5mL (462 mg 相当)	軽度刺激性 最大平均評点 0.83 (最大可能評点 8)	Kolmar Res. Ctr., 1967
ウサギ	皮膚一次刺激性	ND	500mg	軽度刺激性	Union Carbide Corp., 1972
ウサギ	皮膚一次刺激性	24 時間	不明	軽度刺激性 最大平均評点 1.9 (最大可能評点 8) 48 時間後: 消失	Edgewood Arsenal, 1954
ウサギ 5匹	皮膚一次刺激性	ND	0.01mL (9.2 mg 相当)	刺激性なし	Smyth et al., 1951
ウサギ	皮膚一次刺激性	ND	ND	刺激性なし	Oettel & Zeller, 1951
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	結膜に一過性の兆候 24 時間後に消失	Oettel and Zeller, 1963
ウサギ 6匹	眼一次刺激性	ND	0.1 mL (92 mg 相当)	刺激性なし	CTFA, 1967; Kolmar Res. Ctr., 1967
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	24 時間後: 最大平均評点は 1.4 (最大可能評点 110) 48 時間後: 消失	Edgewood Arsenal, 1954

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

ウサギ (2～4匹) を用いたアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) のパッチテストで、感作性は

認められなかった (Malette and von Haam, 1952)。また、白色モルモット (10匹) に0.1%のアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) オリーブ油溶液の0.05 mLを皮内に適用した試験で、感作性は認められなかった (CTFA, 1967; Kolmar Res. Ctr., 1967)ことから、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) には感作性は認められていない。

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-3)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験が行われており、肝臓への影響がみられたほかは重要な変化はみられていない。

雌雄Wistarラット (雄15匹、雌30匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/日相当) を10週間混餌投与後、交配させ第一世代の児出生後36日まで飼育した生殖試験で、一般毒性として12,000 ppm群で妊娠中の母動物の体重増加抑制、雌雄の親動物の肝臓重量増加がみられた。親動物への投与期間は合計18~19週間であった (ICI, 1988a)。したがって、親動物に対する一般毒性のNOAELを、肝臓重量増加を指標にして1,800 ppm (170 mg/kg/日) であると判断する。

表 7-3 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5匹/群	経口投与 (混餌)	14日間	0、3,100 (雄のみ)、6,300、12,500、25,000、50,000、100,000 (雌のみ) ppm (0、465、945、1,875、3,750、7,500、15,000 mg/kg相当) <sup>1)</sup>	雄:50,000 ppm: 体重減少 雌:25,000 ppm以上: 体重減少 100,000 ppm: 全例死亡 摂餌量減少	U.S.NTP, 1982
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 10匹/群	経口投与 (混餌)	13週間	0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (0、240、465、945、1,875、3,750 mg/kg相当) <sup>1)</sup>	雄:3,100 ppm以上: 体重増加抑制 雌:6,300 ppm: 体重増加抑制 12,500ppm: 体重増加抑制なし 25,000 ppm: 体重増加抑制 NOAEL 1,600 ppm (240 mg/kg相当) (本評価書の判断)	U.S.NTP, 1982
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 50匹/群	経口投与 (混餌)	103週間	0、12,000、25,000 ppm (0、1,800、3,750 mg/kg相当) <sup>1)</sup>	用量に依存した体重増加抑制 投与に関連した非腫瘍性変化なし 肝臓に障害なし	U.S.NTP, 1982
ラット F344 雄 8匹	経口投与 (混餌)	3週間	0、20,000 ppm	20,000 ppm: 肝臓重量の増加 低脂血症 肝臓ペルオキシソーム増生	Moody & Reddy, 1978; Reddy, 1981

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット F344 雌雄 5匹/群	経口投与 (混餌)	14日間	0、3,100 (雄のみ)、6,300、 12,500、25,000、50,000、 100,000 (雌のみ) ppm (0、155、315、625、1,250、 2,500、5,000 mg/kg相当) <sup>2)</sup>	雄:50,000 ppm: 体重増加抑制 摂餌量減少 雌:25,000 ppm以上: 体重増加抑制 50,000 ppm以上: 摂餌量減少 100,000 ppm: 1例死亡、体重減少	U.S.NTP, 1982
ラット F344 雌雄 10匹/群	経口投与 (混餌)	13週間	0、1,600、3,100、6,300、 12,500、25,000 ppm (0、80、155、315、625、 1,250 mg/kg相当) <sup>2)</sup>	12,500 ppm以上: 雄: 体重増加抑制	U.S.NTP, 1982
ラット Wistar 雄15匹/群 雌30匹/群	経口投与 (混餌)	約18-19週 間 交配前10 週から出 生後36日 まで	0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/日相当)	12,000 ppm: 妊娠中の母動物の体重増加抑 制 雌雄の親動物の肝臓重量の増 加 NOAEL 1,800 ppm (170 mg/kg/日) (母動物) (本評価書の判断)	ICI, 1988a
ラット F344 雌雄 50匹/群	経口投与 (混餌)	103週間	0、12,000、25,000 ppm (0、600、1,250 mg/kg相当) <sup>2)</sup>	25,000 ppm: 体重低値 投与に関連した非腫瘍性変化 なし	U.S.NTP, 1982

1) 餌料中1 ppm=0.150 mg/kg/日として換算、2) 餌料中1 ppm=0.050 mg/kg/日として換算(Lehman, 1954)

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-4)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の生殖・発生毒性については、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラットを用いた腹腔内投与試験が行われている。

雌雄Wistarラット (雄15匹、雌30匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/日相当) を10週間混餌投与後、交配させ第一世代の児出生後36日まで飼育した。投与期間は18～19週間であった。雌雄の生殖能力には影響はみられなかったが、12,000 ppm群では妊娠中の母動物の体重増加抑制、雌雄の親動物の肝臓重量増加、また、出生児の体重増加抑制、胎児の体重及び体長の減少がみられ (ICI, 1988a)、出生児の発生毒性として、NOAELを1,800 ppm (170 mg/kg/日相当)と判断する。

表 7-4 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICR 雄 10匹/群	腹腔内	雄に1回投与 後、無処置雌 と8週間交配	0、0.5、1.0、5.0、10.0 mL/kg (0、460、920、4,600、 9,200 mg/kg/日相当)	9,200 mg/kg/日: 妊娠率の低下 用量に依存した早期死 胚の増加	Singh et al., 1975

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット Wistar 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-ほ育17 日目	0、200、400、800 mg/kg/日	F <sub>0</sub> :400mg/kg/日以上: 新生児死亡数の増加 800mg/kg/日: 妊娠期間の延長 F <sub>1</sub> : 800mg/kg/日: 体重増加抑制 肝臓重量増加(生後21日) 雄の生後21日及び性成熟時の精巢中 テストステロン濃度及び性成熟時の 精子数及び運動性に变化なし。抗アン ドロゲン作用はみられていない。	Dalgaard et al., 2003
ラット Wistar 雄15匹/群 雌30匹/群	経口投与 (混餌)	約18-19週間 交配前10週か ら出生後36 日まで	0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/日相当)	雌雄の生殖能力に影響なし 12,000 ppm: 妊娠中の母動物の体重増加抑制 雌雄の親動物の肝臓重量の増加 出生児の体重増加抑制 胎児の体重・体長の減少 NOAEL 1,800 ppm (170 mg/kg/日) (発生毒性) (本評価書の判 断) LOAEL 12,000 ppm (1080 mg/kg/日) (発生毒性) (本評価書の判 断)	ICI, 1988a
ラット Wistar 雌 24匹/群	経口投与 (混餌)	妊娠1-22日目	0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/日相当)	1,800 ppm以上: 胎児: 化骨化減少、尿管の拡張、尿 管のねじれ 12,000 ppm: 母動物: 軽度の体重増加抑制及び 摂餌量の減少 NOAEL 300 ppm (28 mg/kg/日) (発生毒性)	ICI, 1988b
ラット SD 雌 5匹/群	腹腔内 単回投与	妊娠5、10、15 日目	0、1.0、5.0、10.0 mL/kg (0、920、4,600、9,200 mg/kg/日相当)	5.0 mL/kg以上: 胎児体重減少 10.0 mL/kg: 外表奇形(詳細不明)	Singh et al., 1973

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-5)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の遺伝毒性については、*in vitro* 試験は全て陰性であり、*in vivo* 試験では小核試験、伴性劣性致死変異試験は陰性、優性致死試験及び酸化的 DNA 損傷をみた試験で弱い陽性の結果が報告されている。これらの結果から、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の遺伝毒性はないと判断する。

表 7-5 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の遺伝毒性試験結果

試験方法		使用細胞種・動物種	結果	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌 WP2uvr <sup>r</sup> 5,000 μg/plate、(S9 +/-)	—	Simmon et al., 1977; CMA, 2000
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102 0.5-1,000 μg/plate、(S9 +/-)	—	Driven et al., 1991

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	文献	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、(S9 +/-)	-	Kubo et al., 2002	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 S9 (+/-) アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) または 2-エチルヘキサノール 2,000 mg/kg/日を SD ラットに 15 日間強制経口投与し、得られた尿について試験	-	DiVincenzo et al., 1985	
umu テスト	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002、(S9 +/-)	-	Degirmenci et al., 2000	
DNA 修復試験 (不定期 DNA 合成試験)	ラット肝初代培養細胞 924 $\mu$ g/mL	-	LBI, 1982b	
突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、(S9 -): 57.8-924 $\mu$ g/mL (S9 +): 14.4-231 $\mu$ g/mL	-	LBI, 1982a	
	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、(S9 +/-)、312.5 - 5,000 $\mu$ g/mL	-	McGregor et al., 1988	
形質転換試験	BALB 3T3 細胞 (S9 +) 48 時間暴露 0.07、0.7、7、28、42 $\mu$ L/mL	-	LBI, 1982c	
	BALB 3T3 細胞 (S9 -) 20-24 時間暴露 0.03、0.01、0.1、0.3 $\mu$ L/mL	-	Microbiological Associates, 1984	
in vivo	小核試験(単回及び 2 回連続投与)	B6C3F <sub>1</sub> マウス、骨髓細胞 (雄、雌)、5,000 mg/kg/日	-	LBI, 1982d
	伴性劣性致死変異試験	ショウジョウバエ 混餌 20,000 ppm 注射 5,000 ppm	-	Woodruff et al., 1985
	優性致死試験 (0、460、920、4,600、9,200 mg/kg 腹腔内投与)	雄の ICR マウス 9,200 mg/kg 腹腔内投与で精子形成の減数分裂前後の段階での影響がみられ、妊娠率低下及び早期死亡胚の増加	(+)	Singh et al., 1975
	反復投与試験 (25,000 ppm を 2 週間混餌投与)	F344 ラット 肝臓 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。腎臓での酸化的 DNA 損傷はない	+	Takagi et al., 1990

+ : 陽性、- : 陰性、(+): 弱陽性

### 7.3.7 発がん性 (表 7-6、表 7-7、表 7-8)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の発がん性試験については、マウス、ラットを用いた経口投与試験が行われており、マウスにおいてのみ肝細胞腺腫/がんの増加が認められている。

IARC では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) をグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

表 7-6 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 50匹/群	経口投与 (混餌)	103週間	0、12,000、25,000 ppm (0、1,800、3,750 mg/kg相当) <sup>1)</sup>	0 1200 25000ppm 雌: 肝細胞がん 1/50 14/50* 12/49* 雄: 肝細胞腺腫 6/50 8/49 15/49*	U.S.NTP, 1982
ラット F344 雌雄 50匹/群	経口投与 (混餌)	103週間	0、12,000、25,000 ppm (0、600、1,250 mg/kg相当) <sup>2)</sup>	腫瘍の増加なし	

1) 餌料中1 ppm=0.150 mg/kg/日として換算

2) 餌料中1 ppm=0.050 mg/kg/日として換算(Lehman, 1954)

\*有意差あり

表 7-7 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の発がん性スクリーニング試験  
(複製 DNA 合成試験)

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	指標	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 5-8匹	経口投与 (混餌)	1週間、4週間、13週間 BrdUはアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)最終投与1週間前に浸透圧ポンプを埋設し、ラベリングした。	0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.5% (0、343、808、1,495、3,075、5,330 mg/kg/日相当)	BrdUラベリングインデックス(DNA合成)	いずれの投与期間においても、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 1.2、2.5%でBrdUラベリングインデックスの高値が認められた。	Lake et al., 1997
ラット F344 雌 5-8匹	経口投与 (混餌)	1週間、4週間、13週間 BrdUはアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)最終投与1週間前に浸透圧ポンプを埋設し、ラベリングした。	0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.5、5% (0、144、282、577、1,135、2,095、3,140 mg/kg/日相当)	BrdUラベリングインデックス(DNA合成)	アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 2.5、5%の1週間投与時にのみBrdUラベリングインデックスの高値が認められた。4週間及び13週間ではBrdUラベリングインデックスは変化なし。	
ラット F344 雄 4匹	強制経口	単回	3.78 mmol/kg	BrdUラベリングインデックス(DNA合成)	BrdUラベリングインデックスの高値が認められた(0.7mmol/kg で2倍の高値)。	Büsser & Lutz, 1987

表 7-8 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2003)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない
ACGIH (2003)	—	評価されていない
日本産業衛生学会(2003)	—	評価されていない
U.S. EPA (2003)	グループ C	ヒト発がん性があるかもしれない物質
U.S. NTP (2002)	—	評価されていない

### 7.3.8 その他の影響 (表 7-9)

酵母ツーハイブリットアッセイにおいて、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) は 1 mM の濃度までエストロゲン受容体との結合は認められなかった (Nishihara et.al., 2000)。

表 7-9 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) のレセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞:Gal4 DNA結合ドメイン/ヒトERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベータTIF2遺伝子及びβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10: $>10^{-3}$ M (E2: $3 \times 10^{-10}$ M)	ERを介する転写活性化を示さない	Nishihara et al., 2000

ER:エストロゲン受容体、E2: 17β-エストラジオール、  
REC10:  $10^{-7}$  M E2 による活性値の 10%に相当する濃度

### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は迅速かつ完全に実験動物の胃腸管から吸収される。吸収されたアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) はアジピン酸モノ(2-エチルヘキシル) 及び2-エチルヘキサノールへ代謝された後、アジピン酸モノ(2-エチルヘキシル)は、更にアジピン酸と2-エチルヘキサノールに代謝され尿中排泄される。2-エチルヘキサノールはグルクロン酸抱合されるか、2-エチルヘキサン酸へと代謝された後にグルクロン酸抱合を受け尿中排泄される。また、2-エチルヘキサン酸は、更にβ酸化され、2-エチル-1,6-ヘキサン二酸またはω-1-酸化され、2-エチル-5-ヒドロキシヘキサン酸や2-エチル-5-ケト-ヘキサン酸となり、グルクロン酸抱合を受け尿中排泄される。投与量のほとんどは48時間以内に尿中代謝物や呼気中へ二酸化炭素として排泄され、糞中排泄は少ない。なお、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) はマウスに肝臓がんを引き起こすとされる肝臓ペルオキシソームを増生し、血中脂質の低下作用がある。ヒトでの代謝については、重水素標識したアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を男性ボランティアに経口投与した実験で、投与量の約8.6%が2-エチルヘキサン酸抱合体として尿中排泄された。ヒトではアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)による肝臓ペルオキシソームの増生はないとされている。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の疫学調査及び事例に関する報告はない。

急性毒性試験では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の経口投与でのLD<sub>50</sub>は、マウスで15,000~25,000 mg/kg、ラットで7,392~50,000 mg/kg、モルモットでは12,900 mg/kgである。経皮投与でのLD<sub>50</sub>は、ウサギで8,410~15,100 mg/kgである。

刺激性及び腐食性については、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)は、マウス、ラットの皮膚及び眼に対し軽度の刺激性がある。

感受性は認められていない。

反復投与毒性では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)のマウス、ラットに対する反復毒性として、肝臓への影響がみられている。Wistarラットの一世代生殖試験において親動物にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)を18~19週間混餌投与し、肝臓重量の増加がみられている。肝臓重量増加を指標にしたNOAELは1,800 ppm (170 mg/kg/日) である。

生殖毒性では、ラットにアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を妊娠 1 日目から 22 日目まで混餌投与した発生毒性試験で、12,000 ppm 群で母動物に軽度の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、また、1,800 ppm 以上の群の胎児で、化骨化減少、尿管の拡張、尿管のねじれが観察されている。したがって、胎児の発生毒性の NOAEL は 300 ppm (28 mg/kg/日) である。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験は全て陰性であり、*in vivo* 試験では小核試験、伴性劣性致死変異試験は陰性である。優性致死試験及び酸化的 DNA 損傷をみた試験で弱い陽性の結果が報告されているが、遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性試験では、マウスにおいてのみ肝細胞腺腫／がんの発生率の増加が認められている。IARC は、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)を グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2003 年 4 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 2003 Supplement to the 7th Edition. Cincinnati, OH.
- Astill, B.D., Gingell, R., Guest, D., Hellwig, J., Hodgson, J.R., Kuettler, K., Mellert, W., Murphy, S.R., Sielken, R.L. Jr. and Tyler, T.R. (1996a) Prechronic toxicity studies on 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 29, 31-39.
- Astill, B.D., Gingell, R., Guest, D., Hellwig, J., Hodgson, J.R., Kuettler, K., Mellert, W., Murphy, S.R., Sielken, R.L. Jr. and Tyler, T.R. (1996b) Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 31, 29-41.
- BASF AG (1996) Labor Oekologie, 1013/88 (unpublished). (EU, 2003 から引用)
- Bergman, K. and Albaus, L. (1987) Di(2-ethylhexyl) adipate: absorption, autoradiographic distribution and elimination in mice and rats. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 309-316.
- Büsser, M.T. and Lutz, W.K. (1987) Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. *Carcinogenesis*, 8, 1433-1437.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (2000) Mutagenicity evaluation of di-2-ethylhexyl adipate (DEHA) in the Ames Salmonella/microsome plate test addendum to the final report. EPA Doc #40-8326129, NTIS/OTS0508481.
- CTFA, Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (1967) Submission of data by CTFA. Unpublished primary skin irritation, primary irritation of eye mucous membrane, acute oral toxicity, acute dermal toxicity, and skin sensitization study of dioctyl adipate. Zitiert aus: CIR (1984) (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Cornu, M.C., Lhuguenot, J.C., Brady, A.M., Moore, R. and Elcombet, C.R. (1992) Identification of the proximate peroxisome proliferator(s) derived from di(2-ethylhexyl) adipate and species differences in response. *Biochem. Pharmacol.*, 43, 2129-2134.
- Dalgaard, M., Hass, U., Vinggaard, A.M., Jarfelt, K., Lam, H.R., Sorensen, I.K., Sommer, H.M. and Ladefoged, O. (2003) Di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) induced developmental toxicity but not antiandrogenic effects in pre- and postnatally exposed Wistar rats. *Reproductive Toxicology*, 17, 163-170.
- Degirmenci, E., Ono, Y., Kawara, O. and Utsumi, H. (2000) Genotoxicity analysis and hazardousness prioritization of a group of chemicals. *Water Sci. Technol.*, 42 125-131.
- Dirven, H.A.A.M., Theuws, J.L.G., Jongeneelen, F.J. and Bos, R.P. (1991) Non-mutagenicity of 4 metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and 3 structurally related derivatives of di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) in the Salmonella mutagenicity assay. *Mutat. Res.*, 260, 121 - 130.
- DiVincenzo, G.D., Hamilton, M.L., Mueller, K.R., Donish, W.H. und Barber, E.D. (1985) Bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Toxicology* 34, 247 - 259.
- Edgewood Arsenal (1954) U.S. Army Chemical Center Medical Research Laboratory Report No. 256. zitiert aus: Sax, N.J. and Lewis, R.J., Jr. (eds.) (1989) *Dangerous Properties of Industrial Materials*. vol. 1, seventh ed., Van Nostrand Reinhold, New York, pp. 87, 737. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- EU, European Union (2003) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra.
- Felder, J.D., Adams, W.J. and Saeger, V.W. (1986) Assessment of the safety of dioctyl adipate in freshwater environments. *Environ. Toxicol. Chem.*, 5, 777-784.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1996) Di(2-ethylhexyl) adipate. BUA Report No.196, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Huels AG (1996a) Report No. BH-96/03 (unpublished). (EU, 2003 から引用)
- Huels AG (1996b) Report No. AW-433 (unpublished). (EU, 2003 から引用)
- Huels AG (1996c) Report No. DK-677 (unpublished). (EU, 2003 から引用)
- Huels AG (1996d) Report No. DL-147 (unpublished). (EU, 2003 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 29, 257-267.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 77, 149-175.

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- ICI, ICI Central Toxicology Laboratory (1988a) Di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) fertility study in rats. Report CTL/P/2229 (unpublished study). (U.S. EPA, 2004 から引用)\*
- \*以下で評価・検討している。米国Federal Register, Vol. 66, No. 174, Friday, September 7, 2001. Proposed Rules. : ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY: 40 CFR Part 141 [FRL-7050-8] National Primary Drinking Water Regulations: Minor Revisions to Public Notification Rule and Consumer Confidence Report Rule.
- ICI, ICI Central Toxicology Laboratory (1988b) Di-(2-ethylhexyl) adipate: Teratogenicity study in the rat. ICI central Toxicology laboratory report No. CTL/P/2119. NTIS/OTS 0533689 # 88-910000259. US Department of Commerce, Springfield, VA.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1990) Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food. Environmental Health Criteria 104, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Keith, Y., Cornu, M.C., Canning, P.M., Foster, J., Lhuguenot, J.C. and Elcombe, C.R. (1992) Peroxisome proliferation due to di(2-ethylhexyl)adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic acid. Arch. Toxicol., 66, 321-326.
- Kolmar Res. Ctr. (1967) The toxicological examination of di-a-ethylhexyl-adipate (Wickenol 158). NTIS/OTS 286-1 # FYI-OTS-0684-0286, US Department of Commerce, Springfield, VA. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H. (2002) Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. J. Health Sci., 48, 545-554.
- Lake, B.G., Price, R.J., Cunninghame, M.E. and Walters, D.G. (1997) Comparison of the effects of di(2-ethylhexyl)adipate on hepatic peroxisome proliferation and cell replication in the rat and mouse. Toxicology, 123, 217-226.
- Lehman, A.J. (1954) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18: 66. (IPCS, 1990 から引用)
- LBI, Litton Bionetic Inc., (1982a) Evaluation of di-2-ethylhexyl adipate in the mouse lymphoma forward mutation assay. Final report, EPA Document No. 40-8226118, Fiche No. OTS0508477. (GDCh, BUA, 1996 から引用)
- LBI, Litton Bionetic Inc., (1982b) Evaluation of di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) in the primary rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. EPA Document No. 40-8226118, Fiche No. OTS0508477. (GDCh, BUA, 1996 から引用)
- LBI, Litton Bionetic Inc., (1982c) Evaluation of di-2-ethylhexyl adipate in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells with metabolic activation by primary rat hepatocytes. Final Report. EPA Document No. 40-8226118, Fiche No. OTS0508477.
- LBI, Litton Bionetic Inc., (1982d) Mutagenicity evaluation of di-2-ethylhexyl adipate (DEHA) in the mouse micronucleus test. Final Report. EPA Document No. 40-8226118, Fiche No. OTS0508477. (GDCh, BUA, 1996 から引用)
- Loftus, N.J., Laird, W.J., Steel, G.T., Wilks, M.F. and Woollen, B.H. (1993) Metabolism and pharmacokinetics of deuterium-labelled di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) in humans. Food Chem. Toxicol., 31, 609-614.
- Loftus, N.J., Woollen, B.H., Steel, G.T., Wilks, M.F. and Castle, L. (1994) An assessment of the dietary uptake of di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) in a limited population study. Food Chem. Toxicol., 32, 1-5.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Malette, F.S. and von Haam, E. (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 6, 231 - 236.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Response of the L5178Y tk<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward assay: III. 72 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen., 12, 85-154. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Microbiological Associates (1984) Activity of di-2-ethylhexyl adipate in the in vitro mammalian cell transformation assay in the absence of exogenous metabolic activation. Final Report, EPA Document No. FYI-OTS-0584-0286, Fiche No. 0286-0. (U.S.NLB: HSDB, 2003 から引用)
- Monsato Co (1992a) Initial Submission: Acute toxicity of dioctyl adipate to midge larvae, amphipods and isopods under flow-through conditions (1989) with cover letter (1992). EPA/OTS 0545637, Doc#: 88-920007311.
- Monsato Co (1992b) Initial Submission: Acute toxicity of DOA (di-octyl adipate) to Daphnia magna (1980) with cover letter (1992). EPA/OTS 0545857, Doc#: 88-920007662.
- Monsato Co (1992c) Initial Submission: Acute toxicity of dioctyl adipate in mysid shrimp, grass shrimp, and ampelisca abdita (1989) with cover letter (1992). EPA/OTS 0570840, Doc#: 88-920008552.

- Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizer and related compound. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 497-504.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, 46, 282-298.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2000) Bis(2-ethylhexyl)adipate. Screening Information Data Set (SIDS).
- Oettel, H. und Zeller, H. (1963) Bericht über die gewerbetoxikologische Vorprüfung von zwei Proben Plastomoll DOA. Unveröffentlichte Untersuchungen Nr. XIII/215 und XIII/225 der BASF AG, pp.1-3. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Reddy, J.K. (1981) Toxicological implications of drug induced hepatic peroxisome proliferation. In Zbinden, G. ed., *Lectures in Toxicology*, Vol. 8, New York, Pergamon Press, pp. 1-11.
- Reddy, J. K., Reddy, M.K., Usman, M.I., Lalwani, N.D. and Rao, M.S. (1986) Comparison of hepatic peroxisome proliferative effect and its implication for hepatocarcinogenicity of phthalate esters, di(2-ethylhexyl)phthalate, and di(2-ethylhexyl)adipate with a hypolipidemic drug. *Environ. Health Perspect.*, 65, 317-327.
- Saeger, V.W., Kaley, R.G. II, Hicks, O, Tucker, E.S. and Mieure, J.P. (1976) Activated sludge degradation of adipic acid esters. *Appl. Environ. Microbiol.*, 31, 746-749.
- Simmon, V.F., Kauhaneen, K. and Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Dev. Toxicol. Environ. Sci. Prog. Genet. Toxicol.*, 2, 249-258.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H. and Autian, J. (1973) Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of adipic acid esters in rat. *J. Pharm. Sci.*, 62, 1596-1600.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H. and Autian, J. (1975) Dominant lethal mutations and antifertility effects of di(2-ethylhexyl) adipate and diethyl adipate in male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 32, 566-576.
- Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P. and Weil, C.S. (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 4, 119-122.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Takagi, A., Sai, K., Umemura, T., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. (1990) Significant increase of 8-hydroxyguanosine in liver DNA of rats following short-term exposure to the peroxisome proliferators di(2-ethylhexyl)phthalate and di(2-ethylhexyl)adipate. *Jpn. J. Cancer Res.*, 81, 213-215. (U.S.NLB: HSDB, 2003 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1994) Di(2-ethylhexyl)adipate. Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://www.epa.gov/iris/subst/0420.htm> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1982) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, Carcinogenesis bioassay of Di(2-ethylhexyl) adipate (CAS No. 103-23-1) in F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (feed study). Technical Report Series, 212, NIH Publication No. 81-1768.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program 10<sup>th</sup> Report on Carcinogens. (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> から引用)
- Union Carbide Corp. (1972) Data sheet vom 1.12.1972. Zitiert aus: Sax, N.J. and Lewis, R.J., Jr. (eds.) (1989) *Dangerous Properties of Industrial Materials*. Vol. 1, 7th ed., Van Nostrand Reinhold, New York, pp. 87, 748. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Verschuereen, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, 7, 677-702.
- 化学物質評価研究機構編 (2002a) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/cerij\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2002b) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成 13 年

- 度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.  
化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成 14 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 環境省 (2002d) 内分泌攪乱化学物質による生態影響に関する試験法開発, 平成 13 年度環境省請負業務結果報告書, 魚類試験法の開発, 国立環境研究所.
- 環境省 (2002e) 内分泌攪乱化学物質による生態影響に関する試験法開発, 平成 13 年度環境省請負業務結果報告書, 化学物質評価研究機構.
- 環境庁 (2000c) Dioctyl adipate の藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (住化テクノサービス, 試験番号: EAI99001, 2000 年 3 月 31 日).
- 環境庁 (2000d) Dioctyl adipate のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (住化テクノサービス, 試験番号: EDI9001, 2000 年 3 月 31 日).
- 環境庁 (2000e) Dioctyl adipate のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (住化テクノサービス, 試験番号: EDR99001, 2000 年 3 月 31 日).
- 環境庁 (2000f) Dioctyl adipate のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (住化テクノサービス, 試験番号: EFA99001, 2000 年 3 月 31 日).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/sitei/kakuhou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm) から引用).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度) . ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h13kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h13kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 建設省 (1999) 平成 10 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果. ([http://www.mlit.go.jp/river/press/9901\\_06/990330.html](http://www.mlit.go.jp/river/press/9901_06/990330.html) から引用)
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER). (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/> から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託研究).
- 通商産業省 (1990) 通商産業省公報 (1990 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, 38, 100-115.
- 日本化学工業協会 (2001) PRTR 物質リストデータベース. (<http://www.jcia-net.or.jp/prtr/jcia.html> に記載あり) .
- 日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, 45, 147-171.

**CERI 有害性評価書 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)**

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。