有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.84

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)

Bis(2-ehtylhexyl) adipate

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-9**

CAS 登録番号：**103-23-1**

新エネルギー･産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 1

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
4.3 排出源情報 2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 2
4.3.2 その他の排出源 4
4.4 排出経路の推定 4

5.　環境中運命 4
5.1 大気中での安定性 4
5.2 水中での安定性 5
5.2.1 非生物的分解性 5
5.2.2 生分解性 5
5.2.3 下水処理による除去 5
5.3 環境水中での動態 5
5.4 生物濃縮性 5

6.　環境中の生物への影響 6

6.1 水生生物に対する影響 6
6.1.1 微生物に対する毒性 6
6.1.2 藻類に対する毒性 6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 7
6.1.4 魚類に対する毒性 9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 10
6.2 陸生生物に対する影響 10
6.2.1 微生物に対する毒性 10
6.2.2 植物に対する毒性 10
6.2.3 動物に対する毒性 10
6.3 その他の影響 10
6.3.1 環境中の生物の内分泌系及び生殖系に対する影響 10
6.4 環境中の生物への影響 (まとめ) 11

7. ヒト健康への影響 11
7.1 生体内運命 11
7.2 疫学調査及び事例 13
7.3 実験動物に対する毒性 13
7.3.1 急性毒性 13
7.3.2 刺激性及び腐食性 14
7.3.3 感作性 15
7.3.4 反復投与毒性 15
7.3.5 生殖・発生毒性 18
7.3.6 遺伝毒性 20
7.3.7 発がん性 22
7.3.8 その他の影響 24
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 24

文 献 26

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 33

有害性評価書外部レビュア一覧 33

1. 化学物質の同定情報

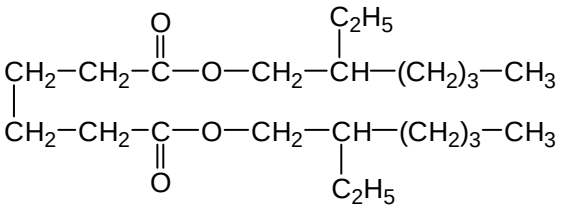
1.1　物質名　：アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-861、2-879

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-9

1.4　CAS登録番号　：103-23-1

1.5　構造式



1.6　分子式　：$C_{22}H_{42}O_4$

1.7　分子量　：350.57

2. 一般情報

2.1　別　名

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

2.2　純　度

99.9 %以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002a)

2.3　不純物

2-エチルヘキサノール (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002a)

2.4　添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002a)

2.5　現在の我が国における法規制

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

外　　観	無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融　　点	-67.8℃	(IPCS, 2001)
沸　　点	214℃ (670 Pa)	(IPCS, 2001)
引　火　点	181℃ (開放式)	(IPCS, 2001)

発　火　点：395℃　(IPCS, 2001)
爆 発 限 界：0.4 vol % (下限界、242℃、空気中)　(U.S.NLM:HSDB, 2003)
比　　重：0.925 (20℃/20℃)　(Verschueren, 2001)
蒸 気 密 度：12.77 (空気 = 1、計算値)
蒸　気　圧：1.1×10^{-4} Pa (20℃)、310 Pa (200℃)　(Felder et al., 1986)
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 6.11 以上 (測定値)(Felder et al., 1986)
8.12 (推定値)　(SRC:KowWin, 2003)
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 129 (基準ピーク = 1.0)、57 (0.43)、71 (0.31)　(NIST, 1998)
吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 49,000 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2003)
溶　解　性：水：0.78 mg/L (22℃、測定値)　(Felder et al., 1986)
アルコール、エーテルなどの有機溶媒：可溶　(U.S.NLM:HSDB, 2003)
ﾍﾝﾘｰ定 数: 4.40×10^{-2} Pa･m^3/mol (4.34×10^{-7} atm･m^3/mol) (20℃、測定値)
(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 15.41 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.065 ppm (計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

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 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の 1998 年から 2002 年までの 5 年間の国内使用量は表 4-1 の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の国内使用量 (トン)

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

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) は、国内使用量の約 8～9 割が塩化ビニル樹脂用可塑剤として使用され、その塩化ビニル樹脂は、フィルムシート、レザー、ホース、チューブ等に成型加工されている。また、約 1～2 割がゴム用可塑剤として使用され、そのゴムはホース、シール材に成型加工されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出

量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) は 2001 年度 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 9 トン、公共用水域へ 120 kg、土壌へ 1 kg 排出され、廃棄物として 115 トン、下水道に 1 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 8 トン排出したと推計され、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-2 に示す。その際、届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-2　アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計）[1]				
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計[3]	割合（%）
プラスチック製品製造業	5	0	＜0.5	＜0.5	32	1	＜0.5	＜0.5	7	39
ゴム製品製造業	＜0.5	0	0	0	51	3	＜0.5	＜0.5	3	18
繊維工業	1	0	0	0	12	1	＜0.5	＜0.5	2	12
化学工業	1	＜0.5	0	0	3	＜0.5	＜0.5	＜0.5	1	8
その他製造業	＜0.5	0	0	0	4	1	＜0.5	＜0.5	1	4
その他[2]	1	0	0	1	12	2	＜0.5	＜0.5	3	18
合計[3]	9	＜0.5	＜0.5	1	115	8	＜0.5	＜0.5	17	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2)「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2001 年度のアジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）を製造する段階での排出量は、大気へ 1 トンである (日本化学工業協会, 2002)。したがって、届出対象業種からの排出量は、製造段階ではなく、主として、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を可塑剤として使用する段階からの排出と考えられる (製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.3.2　その他の排出源

その他の排出源としては、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を可塑剤として含んでいる塩化ビニル樹脂及びゴムから成型された製品から排出される可能性が考えられるが、排出率が不明であるため、2001 年度 PRTR 届出データにおいては、その排出量は推計されていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.4　排出経路の推定

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) は、可塑剤として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を可塑剤として、あるいはアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の放出シナリオとしては、2001 年度 1 年間に全国で、大気へ 17 トン、公共用水域へ 221 kg、土壌へ 1 kg 排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）と OH ラジカルとの反応速度定数が 2.54×10^{-11} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を 5×10^5 ～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 8～20 時間と計算される。

b.　オゾンとの反応性

調査した範囲内では、アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）とオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）と硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d.　直接光分解性

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、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 71%であり、良分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 85%であった (通商産業省, 1990)。

活性汚泥を用いた Strum 法による好気的な生分解性スクリーニング試験では、被験物質濃度が 20 mg/L の場合、二酸化炭素発生率測定により求めた被験物質の完全分解率は、24 時間で 93.8%であった (Saeger et al., 1976)。下水処理場での生分解を模擬した本質的生分解性試験である準連続式活性汚泥試験法 (修正 SCAS 法) では、一次分解率 (親化合物の消去率) は、1 日あたりの被験物質の供給速度が 5 mg/L の場合には 88～96%、20 mg/L の場合には 65～81%であった。二酸化炭素発生率測定により求めた被験物質の完全分解率は、35 日間で 94%であり、一次反応を仮定すると分解半減期は 2.7 日となる (Felder et al., 1986)。

以上のことから、アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）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、調査した範囲内では、アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）の嫌気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、水への溶解度が 0.78 mg/L (22℃)、蒸気圧が 1.1×10^{-4} Pa (20℃)、ヘンリー定数が 4.40×10^{-2} Pa・m^3/mol (20℃) 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。また、土壌吸着係数 Koc の値 49,000 (3 章参照) から、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

アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）は、ブルーギルを用いた 28 日間の濃縮性試験では、水中濃度が 250 μg/L における生物濃縮係数 (BCF) は 27 と報告されており (Felder et al., 1986)、生

物濃縮性は低いと推定される。

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 微生物に対する毒性

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌のシュードモナスの増殖阻害を指標とした 30 分 EC_{50} が 10,000 mg/L 超 (BASF, 1996)、活性汚泥の呼吸阻害を指標とした 3 時間 EC_{50} が 350 mg/L 超であった (Huels, 1996a)。

表 6-1 アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の微生物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Pseudomonas putida* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	DIN[1)] 27	30 分間 EC_{50}	増殖阻害	>10,000	BASF, 1996
活性汚泥	EEC[2)] 25	3 時間 EC_{50}	呼吸阻害	>350	Huels, 1996a

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、2) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

6.1.2 藻類に対する毒性

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を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレ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。セレナストラムでは、OECD テストガイドラインに準拠した 72 時間 EC_{50} 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_{50} 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、EEC のテストガイドラインに準拠した 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 6-2　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(℃)	エンドポイント		濃度(mg/L)	文献
淡水						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系 助剤[2)]	23.3-23.5	72 時間 EC_{50} 24-48 時間 EC_{50} 24-72 時間 EC_{50} 0-72 時間 EC_{50}[3)] 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC[3)]	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度	> 50 > 50 > 50 > 50 ≧50 ≧50 ≧50 ≧50 (a, n)	環境庁, 2000c
	U.S. EPA 止水 助剤[4)]	ND	96 時間 EC_{50}	生長阻害	>0.78 (m)	Felder et al., 1986
Scenedesmus subspicatus (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	EEC[5)] GLP 止水 助剤使用不明	ND	72 時 EC_{50} 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

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

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を表 6-3 に示す。

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、ミズムシ及び昆虫類のユスリカを用いた報告がある。オオミジンコに対する 48 時間 LC_{50} 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_{50} (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*) やユスリカ科の一種 (*Chironomus riparius*) に対する 96 時間 LC_{50} 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ッドシュリンプ、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_{50} はいずれも 0.23 mg/L 超であった (Monsanto, 1992c)。

表 6-3　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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	APHA[1] U.S. EPA GLP 止水 助剤[2]	22	255	7.8-8.1	48時間 LC_{50}	0.66 (n)	Felder et al., 1986; Monsanto, 1992b
		EEC[3] GLP 止水 助剤使用不明	ND	ND	ND	48時間 EC_{50}	>1.6 (m)	Huels, 1996c
		OECD 202 GLP 半止水 助剤[4]	19.6	57.7	7.7-7.9	48時間 EC_{50}	>50 (a, n)	環境庁, 2000d
Gammarus fasciatus (甲殻類、ﾖｺｴﾋﾞ科の一種)	8.4 mm	ASTM[5] GLP 流水 助剤[2]	21-22	28-32	6.7-7.6	96時間 LC_{50}	>0.73 (m)	Monsanto, 1992a
Asellus sp. (甲殻類、ﾐｽﾞﾑｼ科の一種)	8.3 mm	ASTM[5] GLP 流水 助剤[2]	21-22	280-32	6.7-7.6	96時間 LC_{50}	>0.73 (m)	Monsanto, 1992a
Chironomus riparius (昆虫類、ﾕｽﾘｶ科の一種)	7.1 mm	ASTM[5] GLP 流水 助剤[2]	21-22	28-32	6.7-7.6	96時間 LC_{50}	>0.73 (m)	Monsanto, 1992a
Chironomus tentans (昆虫類、ﾕｽﾘｶ科の一種)	ND	ND 助剤[2]	ND	ND	ND	96時間 LC_{50}	>0.78 (m)	Felder et al., 1986
海水								
Americamysis bahia (甲殻類、ﾐｼｯﾄﾞｼｭﾘﾝﾌﾟ アミ科)	生後24時間以内	U.S. EPA GLP 流水 助剤[2]	21-22	塩分濃度: 31-35‰	7.5-7.9	96時間 LC_{50}	>0.23 (m)	Monsanto, 1992c
Palaemonetes pugio (甲殻類、ｸﾞﾗｽｼｭﾘﾝﾌﾟ、ﾃﾅｶﾞｴﾋﾞ科)	17-28 mm	U.S. EPA GLP 流水 助剤[2]	21-22	塩分濃度: 31-35‰	7.5-7.9	96時間 LC_{50}	>0.23 (m)	Monsanto, 1992c
Ampelisca abdita (甲殻類、ﾖｺｴﾋﾞ科の一種)	3.8-7.6 mm	U.S. EPA GLP 流水 助剤[2]	21-22	塩分濃度: 31-35‰	7.5-7.9	96時間 LC_{50}	>0.23 (m)	Monsanto, 1992c
長期毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	ASTM[5] 流水 助剤[2]	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

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
		OECD 211 GLP 半止水 助剤 4)	19.5-19.8	65-85	7.9-8.2	21 日間 EC_{50} 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

6.1.4 魚類に対する毒性

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を表 6-4 に示す。

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_{50} 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 6-4 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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	ND	U.S. EPA 止水 助剤 1)	22	255	8.0	96 時間 LC_{50}	>0.78 (m)	Felder et al., 1986
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	2.1 cm 0.18 g	OECD 203 GLP 半止水 助剤 2)	23.5-23.8	57.7	7.4-7.8	96 時間 LC_{50}	>50 (a, n)	環境庁, 2000f
	受精後 24 時間以内の卵	流水 助剤 3)	24	60	7.2-7.8	68 日間 NOEC ふ化率、致死、成長	≧0.087 (m)	環境省, 2002e
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	ND	U.S. EPA 止水 助剤 1)	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	>0.78 (m)	Felder et al., 1986

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	ND	U.S. EPA 止水助剤 1)	12	255	8.0	96 時間 LC_{50}	>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)

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) のその他水生生物 (両生類等) に関する試験結果は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の陸生微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

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

6.2.3 動物に対する毒性

シマミミズの人工土壌試験で、7 日間及び 14 日間 LC_{50} はそれぞれ 1,000 mg/kg 超及び 850mg/kg であった (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2000)。

6.3 その他の影響

6.3.1 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) は環境庁による「環境ホルモン戦略計画 SPEED’98」の中で「内分泌かく乱作用を疑われる化学物質」としてリストアップされていた。内分泌かく乱作用のスクリーニング試験として位置づけられているメダカのビテロゲニン産生試験及びパーシャルライフサイクル試験の報告がある。メダカに平均測定濃度 2.4、7.9、21.5、181.7、453.6 μg /L の試験液に流水条件下で 21 日間暴露したビテロゲニン産生試験で、肝臓中のビテロゲニン濃度及び肝指数に有意な変動はみられなかった (環境省, 2002d)。また、平均測定濃度 0.711、2.33、7.88、26.3、87.1 μg /L の試験液に受精卵からふ化後 60 日齢まで流水条件下で暴露したパーシャルライフサイクル試験で、ふ化率、ふ化日数、ふ化後の累積死亡率及び成長に影響はなく、生殖腺指数、肝指数、肝臓ビテロゲニン濃度にも対照群との間に有意差は認められなかった。

外観的二次性徴から判別した性比は、0.711 と 2.23 μg/L 区において対照群との間に有意差が

認められたが、濃度依存的な影響ではなく、生殖腺の組織学的観察に基づく性比も対照群との間に有意差は認められなかったことから、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) がメダカの二次性徴に影響を及ぼした可能性は低いとしてしている (環境省, 2002e)。

6.4 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_{50} 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_{50} 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、ミズムシ及び昆虫類のユスリカに対する 96 時間 LC_{50} はいずれも 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。陸生生物の影響に関する試験報告は得られていない。

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

マウス、ラット、サルを用いた実験から考察されたアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の代謝経路を図7-1に示す。

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。ラットでは開裂してモノエステルと酸に分解して吸収され、カニクイザルではアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)としても吸収される（IARC, 2000）。

雄のマウス、ラット及び妊娠マウスにアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を強制経口投与及び静脈内投与し、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) のカルボニル基あるいは2-エチルヘキシル基の^{14}C標識体の組織分布を用いた全身オートラジオグラフィー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、腸内容物に認められた。さらに、カルボニル基標識体では、副腎皮質、卵巣内の黄体、骨髄、前胃粘膜、唾液腺、ハーダー腺に、また、エチルヘキシル基標識体ではマウスの気管支に放射活性が認められた。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時間以内に肝臓、腸、骨髄に、エチルヘキシル基標識体では、わずかではあるが膀胱、肝臓、腸内容物や羊水に放射活性が認められた（Bergman and Albaus, 1987）。

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β酸化されて2-エチル-1,6-ヘキサン二酸またはω-1-酸化されて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。投与量のほとんどが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、糞中排泄は少なかった (GDCh BUA, 1996)。

ヒトでの代謝については、重水素標識のアジピン酸ビス(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-エチルヘキサン酸の抱合体として尿中に排泄されたとの報告がある (Loftus et.al., 1993 ;1994)。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) はマウスにおいて肝細胞腺腫／がんを引き起こすが（7.3.7.発がん性　参照)、肝臓のペルオキシソーム増生に関連するメカニズムによる作用であることが示唆されている。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。アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) によるペルオキシソ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、2-エチルヘキサン酸はアジピン酸モノ(2-エチルヘキシル)や2-エチルヘキサノールに比してペルオキシソームのβ酸化系を亢進することから、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) のペルオキシソーム増生作用の直接的な原因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 (Cornu et al., 1992)、*in vivo*では$B6C3F_1$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（Keith et al., 1992）。なお、モルモット及びマーモセットの肝細胞においてはβ酸化の亢進は認められていない (Cornu et al., 1992)。また、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く、肝細胞の増生もないと推測されている（IARC, 2000）

類似物質であるフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)は、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) と同様なペルオキシソ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が、その投与によりげっ歯類の肝臓ペルオキシソームのβ酸化活性はカタラーゼ活性より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ペルオキシソーム増生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、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) はフタル酸ジ(2-エチルヘキシル) に比較してペルオキシソーム増生作用は弱いと報告されている(Reddy et.al., 1986)。

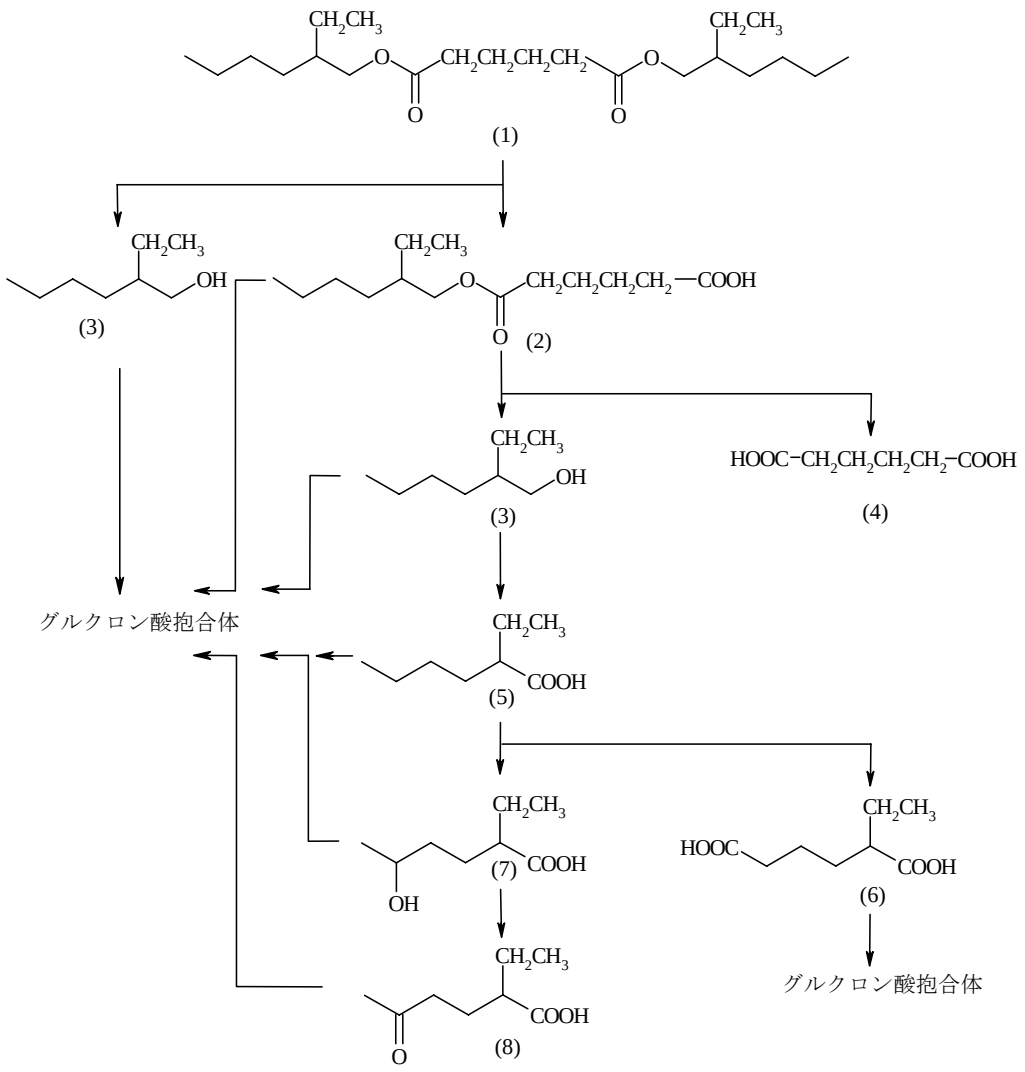


図 7-1　アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の動物における代謝経路

(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-ヘキサン二酸、(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

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す(IARC, 1982,2000; GDCh BUA, 1996; U.S.NTP, 1982)。

経口投与の LD_{50} 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 12,900 mg/kg、経皮投与の LD_{50} はウサギで 8,410～15,100 mg/kg、静脈内投与の LD_{50} はラットで 900 mg/kg、ウサギで 540 mg/kg、腹腔内投与の LD_{50} はマウスで 5,000 mg/kg 超、ラットで 46,000 mg/kg 超、ウサギで 38,000 mg/kg 超であった。

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_{50} (mg/kg)	15,000 – 25,000	7,392 – 50,000	ND	12,900
吸入 LC_{50}	ND	ND	ND	ND
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	8,410－15,100	ND
静脈内 LD_{50}(mg/kg)	ND	900*	540	ND
腹腔内 LD_{50}(mg/kg)	>5,000	>46,000	>38,000	ND

ND: データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-2 に示す。

ウサギを用いた皮膚刺激試験及び眼刺激試験では刺激性がないとする報告 (CTFA, 1967; Kolmar Res. Ctr., 1967; Smyth et al., 1951) 及び刺激性がみられたとする報告 (Edgewood Arsenal, 1954; Kolmar Res. Ctr., 1967; Oettel and Zeller, 1963; Union Carbide Corp., 1972) がある。

ウサギ (6 匹) の皮膚に 0.5 mL (462 mg 相当) のアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)を 6.5 cm^3 テストパッチを用いて 24 時間適用した試験 (ドレイズ法) で、最大平均評点は 0.83 (最大可能評点 8) であり、軽度刺激性がみられた (Kolmar Res. Ctr., 1967)。ウサギの皮膚にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 500 mg を適用した試験で軽度刺激性がみられた (Union Carbide Corp., 1972)。

ウサギの皮膚にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)を 24 時間適用 (用量不明) した試験で最大平均評点は 1.9 (最大可能評点 8) を示したが、48 時間後には消失した (Edgewood Arsenal., 1954)。

ウサギの眼 (結膜のう)へアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)の点眼 (用量不明) により結膜に一過性の発赤がみられたが、24 時間後には消失した (Oettel and Zeller, 1963)。

ウサギ (6 匹) の眼に 0.1mL (92 mg 相当) のアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を点眼後 24、48、72 時間の観察で、刺激性はみられていない (CTFA, 1967; Kolmar Res. Ctr., 1967)。

ウサギの眼にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を点眼し、24 時間後の観察で、最大平均評点は 1.4 (最大可能評点 110) を示したが、48 時間後には消失した (Edgewood Arsenal, 1954)。

以上から、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 (Mallette and von Haam, 1952)。

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 を皮内に適用後、1 週に 3 回 3 週間 0.1%の溶液の 0.1 mL を適用し、14 日以後の 0.1%の溶液 0.05 mL で惹起した試験で、感作性は認められなかった (CTFA, 1967; Kolmar Res. Ctr., 1967)。

7.3.4　反復投与毒性

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 及びその代謝物 2-エチルヘキサノールの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-3 及び表 7-4 示す。

B6C3F$_1$ マウス (5 匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を雄には 0、3,100、6,300、12,500、25,000、50,000 ppm (0、465、945、1,875、3,750、7,500 mg/kg 相当)を、雌には 0、6,300、12,500、25,000、50,000、100,000 ppm (0、945、1,875、3,750、7,500、15,000 mg/kg 相当) を含む飼料を 14 日間混餌投与した試験で、雌の 100,000 ppm 群で摂餌量の減少及び全例での死亡、雄の 50,000 ppm と雌の 25,000 ppm 以上の群で体重減少がみられた（U.S.NTP, 1982）。

また、雌雄の B6C3F$_1$ マウス (10 匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (0、240、465、945、1,875、3,750 mg/kg 相当) を 13 週間混餌投与した試験では、雄の 3,100 ppm 以上の群、雌の 6,300 ppm 群及び 25,000 ppm 群で体重増加抑制がみられた。病理組織学的変化及び摂餌量の低下はみられていない（U.S.NTP, 1982）。本評価書

では、雄の 3,100 ppm 以上の群で体重増加抑制がみられたため、体重増加抑制を指標にするとNOAEL は 1,600 ppm (240 mg/kg 相当)と判断した。

雌雄の$B6C3F_1$マウス (50匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、12,000、25,000 ppm (0、1,800、3,750 mg/kg相当) を103週間混餌投与した発がん性試験では、用量に依存した体重増加抑制が認められたが、投与に関連した非腫瘍性変化はなかった (U.S.NTP, 1982)。

F344 ラット (5 匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を雄には 0、3,100 ppm (0、155 mg/kg 相当)、雌には 0、6,300、12,500、25,000、50,000、100,000 ppm (0、315、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg 相当) で含む飼料を 14 日間混餌投与した試験では、雌の 100,000 ppm 群で 1 例死亡と体重減少、雄の 50,000 ppm 群と雌の 25,000 ppm 以上の群で体重増加抑制、雌雄の 50,000 ppm 以上の群で摂餌量の減少がみられた (U.S.NTP, 1982)。

雌雄の F344 ラット (10 匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (0、80、155、315、625、1,250 mg/kg 相当) を 13 週間混餌投与した試験では、雄の 12,500 ppm 以上の群で体重増加抑制がみられた。病理組織学的変化及び摂餌量の低下はみられていない (U.S.NTP, 1982)。

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)。

本評価書では、親動物の反復投与毒性としての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。

5週齢の雌雄F344ラット (50匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、12,000、25,000 ppm (0、600、1,250 mg/kg相当) を103週間混餌投与した発がん性試験で、25,000 ppm (1,250 mg/kg相当)群で体重減少を示したが、投与に関連した非腫瘍性変化はなかった (U.S.NTP, 1982)。なお、雄のF344ラット (対照群13匹、投与群8匹) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 20,000 ppmの1用量を投与した3週間混餌試験で、肝臓重量増加、低脂血症、肝臓のペルオキシソームの増生がみられた(Moody and Reddy, 1978; Reddy, 1981)。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の代謝物である 2-エチルヘキサノールのラットを用いた反復投与毒性試験が報告されている。

2-エチルヘキサノールを雌雄の $B6C3F_1$ マウス (10 匹/群) に 0、25、125、250、500 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した試験で、500 mg/kg 群で胃の重量増加、前胃の粘膜肥厚がみられた。精巣での変化はみられなかった (Astill et al., 1996a)。

2-エチルヘキサノールを雌雄の $B6C3F_1$ マウス (各 50 匹/群) に 0、50、200、750 mg/kg/日の用量で 18 か月間強制経口投与した試験で、精巣の相対重量に変化はみられなかった (Astill et al., 1996b)。

2-エチルヘキサノールを雌雄の F344 ラット (10 匹/群) に 0、25、125、250、500 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した試験では、500 mg/kg 群で、体重増加抑制、肝臓、腎臓、胃、精巣の相対重量増加、前胃粘膜の肥厚、肝臓の小葉周辺性脂肪浸潤、ペルオキシソーム増生 (パ

ルミトイル CoA 酸化酵素の増加) がみられた (Astill et al., 1996a)。

2-エチルヘキサノールを雌雄の F344 ラット (50 匹/群) に 0、50、150、500 mg/kg/日の用量で 24 か月間強制経口投与した試験では、500 mg/kg 群の雄で精巣相対重量の増加がみられた(Astill et al., 1996b)。

以上の試験データから、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たほかは重要な変化は認められなかった。最小の NOAEL は、Wistar ラットにアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)を合計 18～19 週間混餌投与した生殖試験の親動物で得られた、肝臓重量増加を指標にした 1,800 ppm (170 mg/kg/日) である。

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$_1$ 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)[1)]	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$_1$ 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) [1)]	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$_1$ 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) [1)]	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
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) [2)]	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) [2)]	12,500 ppm以上: 雄: 体重増加抑制	U.S.NTP, 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
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)[2]	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)

表 7-4　代謝物2-エチルヘキサノー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$_1$ 雌雄 10匹/群	強制経口	13週間 5回/週	0、25、125、250、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 胃の相対重量増加 前胃の粘膜肥厚 精巣相対重量に変化なし	Astill et al., 1996a
マウス B6C3F$_1$ 雌雄 50匹/群	強制経口	18 か月間 5回/週	0、50、200、750 mg/kg/日	精巣相対重量に変化なし	Astill et al., 1996b
ラット F344 雌雄 42-43日齢 10匹/群	強制経口	13週間 5回/週	0、25、125、250、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 体重増加抑制 肝臓、腎臓、胃、精巣の相対重量増加 前胃粘膜の肥厚 肝臓の小葉周辺性脂肪浸潤、ペルオキシソーム増生(パルミトイルCoA酸化酵素の増加)	Astill et al., 1996a
ラット F344 雌雄 50 匹/群	強制経口	24 か月間 5回/週	0、50、150、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 精巣相対重量増加	Astill et al., 1996b

7.3.5　生殖・発生毒性

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 及びその代謝物 2-エチルヘキサノールの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

雌の Wistar ラット (20 匹/群) に妊娠 7 日目からほ育 17 日目までアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、200、400、800 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、F_0 世代では、800 mg/kg/日で妊娠期間の延長、400 mg/kg/日以上の群で出生後死亡児数の増加がみられ、F_1 世代では、800 mg/kg/日群で体重の増加抑制、肝臓重量増加 (生後 21 日) がみられた。なお、F_1 世代の雄について、生後 21 日及び性成熟時の精巣中テストステロン、性成熟時の精子数及び運動性に影響はみられず、抗アンドロゲン作用はみられなかった (Dalgaard et al., 2003)。

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た(ICI, 1988a)。本評価書では、出生児の発生毒性として、NOAELは1,800 ppm (170 mg/kg/日相当)と判断した。

妊娠 Wistar ラット (24 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た。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、胎児の発生毒性の NOAEL は 300 ppm (28 mg/kg/日) と報告されている(ICI, 1988b)。

雄の ICR マウス (雄 10 匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、0.5、1.0、5.0、10.0 mL/kg (0、460、920、4,600、9,200 mg/kg/日相当) を腹腔内単回投与した後に無処置の雌と交配させた試験では、10.0 mL/kg (9,200 mg/kg/日) 群で妊娠率の低下がみられ、また、用量に依存した早期死胚の増加がみられた (Singh et al., 1975)。

雌の SD ラットにアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、1、5、10 mL/kg (0、920、4,600、9,200 mg/kg/日相当) を妊娠 5、10、15 日目に腹腔内単回投与した試験で、1 mL/kg (920 mg/kg/日相当) 群で影響はみられなかったが、5 mL/kg (4,600 mg/kg/日) 以上の群で胎児体重が減少し、10 mL/kg (9,200 mg/kg/日) 群で外表奇形 (詳細不明) がみられた (Singh et al., 1973)。

以上の試験データから、生殖毒性として、ラットにアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、300、1,800、12,000 ppm 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たことから、胎児の発生毒性の NOAEL は 300 ppm (28 mg/kg/日) であった。

表 7-5　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
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_0:400mg/kg/日以上: 新生児死亡数の増加 800mg/kg/日: 妊娠期間の延長 F_1: 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巣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変化なし。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

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

in vitro 試験では、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) は、ネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異試験及び *umu* テストで、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であった (CMA, 2000; Degirmenci et al., 2000; Dirven et al., 1991; Kubo et al., 2002; Simmon et al., 1977)。また、アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 及びその代謝物である 2-エチルヘキサノールを SD ラットに 2,000 mg/kg/日の用量で 15 日間強制経口投与し、得られた尿について Ames 試験を実施した結果、いずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった (DiVincenzo et al., 1985)。ラット肝初代培養細胞を用いた DNA 修復試験で陰性であった (LBI, 1982b)。また、マウスリンパ

腫細胞を用いた突然変異試験においても、代謝活性化系の有無に係わらず陰性であり (LBI, 1982a; McGregor et al., 1988)、BALB 3T3 細胞を用いた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であった (LBI, 1982c; Microbiological Associates, 1984)。

in vivo 試験では、B6C3F$_1$ マウスを用いた骨髄細胞での小核試験において、単回及び 2 回連続投与で雌雄とも陰性であり (LBI, 1982d)、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死変異試験においても陰性であった (Woodruff et al., 1985)。一方、雄の ICR マウスにアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を腹腔内投与した優性致死試験では、弱い陽性であった (Singh et al.,1975)。また、F344 ラットに 25,000 ppm を 2 週間混餌投与して、肝臓と腎臓での酸化的 DNA 損傷の指標として 8-ヒドロキシデオキシグアノシンの産生を測定した試験で、肝臓では有意な増加が認められたが、腎臓ではみられなかった (Takagi et al., 1990)。

以上の結果から、*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考えられた。

表 7-6　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
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 大腸菌 WP2*uvr*$^-$　5,000 μ g/plate、(S9 +/-)	–	Simmon et al., 1977; CMA, 2000
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102 0.5-1,000 μ g/plate 、(S9 +/-)	–	Driven et al., 1991
		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 μ g/mL	–	LBI, 1982b
	突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、 (S9 -): 57.8–924 μ g/mL (S9 +): 14.4–231 μ g/mL	–	LBI, 1982a
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、(S9 +/-)、312.5 – 5,000 μ 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 μ L/mL	–	LBI, 1982c
		BALB 3T3 細胞 (S9 -) 20–24 時間暴露 0.03、0.01、0.1、0.3 μ L/mL	–	Microbiological Associates, 1984
in vivo	小核試験(単回及び 2 回連続投与)	B6C3F$_1$ マウス、骨髄細胞 (雄、雌)、5,000 mg/kg/日	–	LBI, 1982d

試験方法		使用細胞種・動物種	結果	文献
	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

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-7、表 7-8 及び表 7-9 に示す。

雌雄のB6C3F$_1$マウス (50匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、12,000、25,000 ppm (0、1,800、3,750 mg/kg/日相当) を103週間混餌投与した発がん性試験で、雌の12,000 ppm以上の群で肝細胞がん (0: 12,000: 25,000 ppm = 1/50: 14/50: 12/49例)、雄の25,000 ppm 群で肝細胞腺腫 (0: 12,000: 25,000 ppm = 6/50: 8/49: 15/49例)が対照群に比較し有意に増加した。しかし、5週齢の雌雄F344ラット （50匹/群）にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、12,000、25,000 ppm (0、600、1,250 mg/kg/日相当) を103週間混餌投与した試験で、腫瘍の増加はみられなかった (U.S.NTP, 1982)。

アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) のプロモーター作用を検討する目的で、複製DNA合成試験 (Replicative DNA Synthesis test : RDS test) がB6C3F$_1$マウスとF344ラットで行われた。アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) を雌のB6C3F$_1$マウス (5～8匹) に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)、雌のF344ラット (5～8匹) に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)を1、4、13週間混餌投与した試験で、5-ブロモデオキシウリジン (BrdU) 標識肝細胞数の増加がマウス及びラットで観察された。BrdU 標識細胞の増加は、マウスでは1、4、13週間のいずれの投与後にも観察されたが、ラットでは1週間投与後でのみ認められた (Lake et al., 1997)。

雄のF344ラット (4匹) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) 3.78 mmol/kgを単回強制経口投与した試験で、肝臓のDNA合成を2倍に促進する用量は0.7 mmol/kgであった (Busser and Lutz, 1987)。

雌雄の B6C3F$_1$ マウス (50 匹/群) にアジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) の代謝物である 2-エチルヘキサノール 0、50、200、750 mg/kg/日を 18 か月間、あるいは、雌雄 F344 ラット (各 50 匹/群) に 0、50、150、500 mg/kg/日を 2 年間、5 回/週強制経口投与した試験で、雌マウスの 750 mg/kg/日群で肝細胞がんのわずかな増加がみられ、弱いまたは疑わしい発がん物質の可能性が報告された。ラットでは腫瘍の増加はみられなかった (Astill et al., 1996b)。

以上、発がん性試験ではマウスにおいてのみ肝細胞腺腫／がんの増加が認められている。

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を表 7-10 に示す。

IARC（2000）は、げっ歯類でみられるペルオキシソームの増生がヒトではないと推定されること、関連するヒトの疫学データがないことから、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。

U.S.EPA (2003) は、グループ C (ヒト発がん性があるかもしれない物質) に分類し、マウスでの肝細胞腫瘍の増加から、経口のスロープファクターを 1.2×10^{-3} (mg/kg/日)$^{-1}$、飲料水のユニットリスクを 3.4×10^{-8} (μg/m^3)$^{-1}$、10^{-6} の生涯過剰発がんリスク (1,000,000 人中 1 人に過剰のがんが生ずるリスク) に相当する飲料水中濃度を $3\times10\ \mu$g/m^3 と推計している。

表 7-7　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$_1$ 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) 1)	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) 2)	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 7-8　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$_1$ 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 7-9　代謝物2-エチルヘキサノー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$_1$ 雌雄 50匹/群	強制経口	18か月間 (78週間) 5日/週	0、50、200、750 mg/kg/日	750 mg/kg/日: 雌雄: 死亡率増加、前胃部の過形成 雄: 肝細胞がん発生率 18.1% (背景データ範囲 0～22%) 雌: 肝細胞がん発生率 13.1% (背景データ範囲 0～2%)	Astill et al., 1996b
ラット F344 雌雄 50匹/群	強制経口	2年間 (104週間)	0、50、150、500 mg/kg/日	腫瘍の増加なし	

表 7-10　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)	ｸﾞﾙｰﾌﾟ 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)	ｸﾞﾙｰﾌﾟ 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

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* 試験結果を表 7-11 に示す。

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 7-11　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: 3×10^{-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LD_{50}は、ラットの経口投与で7,392～50,000 mg/kg、ウサギの経皮投与で8,410～15,100 mg/kg、ラットの静脈内投与で900 mg/kg、ウサギで540 mg/kgであった。

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。感作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た。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た。肝臓重量増加を指標にしたNOAELは1,800 ppm (170 mg/kg/日) であった。

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た。したがって、胎児の発生毒性の NOAEL は 300 ppm (28 mg/kg/日) であった。

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た。

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た。

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[1])

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 Oeklogie, 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 Ladeforged, O. (2003) Di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) induced developmental toxicity but not antiandrogenic effects in pre- and potnatally 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 struc turally relabd deriyatives of

[1] 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。

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 plasticizes. 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.

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-ethyI-hexyl-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 od 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)

Mallette, 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^+/tk^- 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-throgh 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 activites 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 uber die gewerbetoxikologische Vorprufung von zwei Proben Plastomoll DOA. Unveroffentlichte 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 axid esters. Appl. Environ. Microbiol., 31, 746-749.

Simmon, V.F., Kauhanen, 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) Dominamt lethal mutations and antifirtility 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-rthylhexyl)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 Prptection 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$_1$ 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 10th 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)

Verschueren, 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/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, 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 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 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 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 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.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月　峰夫
有害性評価担当者	
1.　化学物質の同定情報	林　浩次
2.　一般情報	林　浩次
3.　物理化学的性状	林　浩次
4.　発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5.　環境中運命	林　浩次
6.　生態影響評価	野坂　俊樹 山根　重孝
7.　ヒト健康影響評価	山根　重孝

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響 (7 章)

内田　直行　日本大学生物資源科学部

ヒト健康への影響 (8 章)

白井　智之　名古屋市立大学大学院医学研究科

改訂記録

2004 年　3 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005 年 12 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006 年　3 月　Ver.1.0　経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会

第 25 回安全評価管理小委員会審議了承