

アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)の有害性評価 [Di (2-ethylhexyl) adipate, CAS No. 103-23-1]

名 称	称： アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)
別 名	名： アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)、ビス(2-エチルヘキシル)アジパ ート、DEHA
分 子 式	式： $C_{22}H_{42}O_4$
分 子 量	量： 370.57
構 造 式	式： $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \\ \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
外 観	観： 無色又は非常に薄い琥珀色の液体 ¹⁾
融 点	点： -67.8 ¹⁾
沸 点	点： 214 (666 Pa) ¹⁾
比 重	重： $d_4^{25} = 0.922$ ¹⁾
蒸 気 圧	圧： 1.0×10^{-4} Pa (20) ¹⁾
分 配 係 数	数： Log Pow =6.11 (計算値) ²⁾
分 解 性	性： 報告なし 生分解性：易分解 (BOD=67-74%, 28 日間) ³⁾
溶 解 性	性： 水：0.78 mg/L (22) ¹⁾ 有機溶媒：多くの溶媒に易溶、ただしグリセリン、グリコールには 難溶 ¹⁾
製 造 量	等： 平成 13 年度 1,000 ~ 10,000 t ⁴⁾
用 途	途： 塩化ビニル樹脂の可塑剤(レザー、フィルム、シート、ホース、靴、 工業用手袋)、合成ゴム用の軟化剤(ホース、シール剤)、合成潤滑剤 (基油、添加剤)として用いられている ⁵⁾ 。
適 用 法 令	令： 化学物質排出把握管理促進法、海洋汚染防止法

¹⁾HSDB, 2001; ²⁾PHYSPROP, 2000; ³⁾通商産業公報, 1990; ⁴⁾経済産業省, 2003; ⁵⁾日本化学工業協会, 2001

1. 有害性調査結果

1) ヒトの健康に関する情報

アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHA)の摂取によるヒトの健康影響に関する報告はない。

2) 内分泌系及び生殖系への影響

(1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (付表-1)

ヒトのエストロゲン受容体に対する結合試験で、DEHAは 10^{-4} Mの濃度までエストロゲン受容体への結合性はみられていない(CERI, 2002)。酵母ツーハイブリットアッセイにおいても、DEHA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ていない(Nishihara et.al., 2000)。さらに、ヒトエストロゲン受容体発現遺伝子及びエストロゲン受容体応答配列を組み込んだHeLa細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいても、DEHAは 10^{-11} - 10^{-5} Mの濃度範囲で遺伝子の転写活性化が認められていない(CERI, 2002)。

ヒトアンドロゲン受容体に対する結合試験で、DEHAは 10^{-4} Mの濃度までアンドロゲン受容体への結合性はみられていない(CERI, 2003)。ヒトアンドロゲン受容体のレポーター遺伝子アッセイの一過性発現系においても、DEHAは 10^{-11} - 10^{-5} Mの濃度範囲で遺伝子の転写活性化は認められていない(CERI, 2003)。さらに、ヒトアンドロゲン受容体のレポーター遺伝子アッセイの安定形質転換株でのアゴニスト検出系及びアンタゴニスト検出系のいずれにおいても、DEHAは遺伝子の転写活性化は認められていない(CERI, 2003)。

(2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (付表-2)

エストロゲン作用あるいは抗エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ(OECDガイドライン案に準拠)において、エストロゲン作用を検出するため、雌の幼若SDラット(20日齢)にDEHA 0、40、200、1,000 mg/kg/dayを3日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。さらに抗エストロゲン作用を検出するため、雌の幼若SDラット(20日齢)にDEHA 0、40、200、1,000 mg/kg/dayを17β-エチニルエストラジオール0.6 μg/kg/dayと同時に3日間皮下投与した実験で、いずれの群においても子宮重量に影響は認められていない(CERI, 2002)。

アンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバガーアッセイ(OECDガイドライン案に準拠)において、アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SDラット(8週齢)にDEHA 0、50、200、1,000 mg/kg/dayを10日間経口投与した実験で、雄性副生殖器官重量に変化は認められていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SDラット(8週齢)にDEHA 0、50、

200、1,000 mg/kg/day を 10 日間経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン 0.2 mg/kg/day を 10 日間皮下投与した実験で、雄性副生殖器官重量に変化は認められていない (CERI, 2002)。

内分泌かく乱作用を含む毒性影響を検討するため、雌雄の SD ラット (8 週齢) に DEHA 0、40、200、1,000 mg/kg/day を 28–33 日間反復経口投与した実験で、1,000 mg/kg/day 群の雌で性周期の異常(5/10)、卵巣の矮小化(1/10)、閉鎖卵胞の増加(4/10) が認められたが、血清ホルモンに変化は認められなかった。また、血清中のホルモン、臓器重量、病理組織学的検査結果から甲状腺に対する影響は雌雄ともに認められなかった (CERI, 2003)。

雄の ICR マウス (8-10 週齢) に DEHA 0、0.5、1.0、5.0、10.0 mL/kg (0、460、920、4,600、9,200 mg/kg 相当) を単回腹腔内投与した後に無処置の雌と交配させた実験では、9,200 mg/kg 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ている (Singh et al., 1975)。

雌の SD ラット (週齢不明) に DEHA 0、1、5、10 mL/kg (0、920、4,600、9,200 mg/kg 相当) を妊娠 5、10、15 日に単回腹腔内投与した実験では、920 mg/kg/day 群で影響がみられなかったが、4,600 mg/kg/day 以上の群で胎仔体重が減少し、9,200 mg/kg/day 群で外表奇形 (詳細不明) がみられている (Singh et al., 1973)。

雌の Wistar ラットに妊娠 7 日から哺育 17 日まで DEHA 0、200、400、800 mg/kg/day を強制経口投与した試験で、F₀ 世代では、800 mg/kg/day で妊娠期間の延長、400 mg/kg/day 以上で出生後死亡仔数の増加がみられ、F₁ 世代では、800 mg/kg/day 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、F₁ 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なかった (Dalgaard et al., 2003)。

雌の SD ラット (14 週齢) に妊娠 1 日-22 日まで DEHA 0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/day 相当) を混餌投与した実験では、170 mg/kg/day 以上の群で胎仔の尿管奇形、骨格異常、1,080 mg/kg/day 群でさらに母動物の体重減少、摂餌量減少、胎仔の尿管拡張がみられ、著者は無毒性量 (NOAEL) を 28 mg/kg/day と推定している (Hodge, 1991)。

雌雄の Alpk:ApfSD ラット (21 日齢) に DEHA 0、300、1,800、12,000 ppm (0、23、1,200、2,400 mg/kg/day 相当) を交配前 10 週間、妊娠期間、分娩後 36 日まで混餌投与した 1 世代生殖毒性試験において、2,400 mg/kg/day 群の出生仔で体重増加抑制が認められ、著者は繁殖毒性における無毒性量 (NOAEL) を 1,200 mg/kg/day と推定している (German Chemical Society, 1996; Tinston, 1988)。

DEHA の代謝物である 2-エチルヘキサノール (2EH) を雌雄の F344 ラット (42-43 日齢) に 0、25、125、250、500 mg/kg/day の用量で 13 週間または 0、50、150、500 mg/kg/day の用量で 24 ヶ月間強制経口投与した実験では、両投与期間とも最高用量の雄で精巣相

対重量の増加を認めている。また雌雄の B6C3F₁ マウス (49-61 日齢) でも同様の実験が行われているが、精巣での変化はみられていない (Astill et al., 1996a, 1996b)。

3) 一般毒性に関する情報

(1) 急性毒性 (表-1) (IARC, 1982; IARC, 2000; German Chemical Society, 1996; US.NTP, 1982)

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットにおける各投与経路での LD₅₀ 値を表-1 に記載する。

表-1 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	15,000 – 25,000 mg/kg*	7,392 – 50,000 mg/kg*	-	12,900 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	8,410 - 15,100 mg/kg	-
静脈内 LD ₅₀	-	900 mg/kg	540 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	>5,000 mg/kg	>46,000 mg/kg	>38,000 mg/kg	-

* : 報告により幅がある。

(2) 反復投与毒性 (付表-3)

雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に DEHA 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/day 相当) を 14 日間混餌投与した試験で、雌の 100,000 ppm 群で全例死亡と摂餌量の減少、雄の 50,000 ppm と雌の 25,000 ppm 以上の群で体重の減少がみられている。また、雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に DEHA 0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (0、240、465、945、1,875、3,750 mg/kg/day 相当) を 13 週間混餌投与した試験では、雄の 3,100 ppm 以上、雌の 6,300 ppm 群及び 25,000 ppm 群で体重増加抑制がみられている (US.NTP, 1982)。

雌雄の F344 ラット (5 週齢) に DEHA 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/day 相当) 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ている (US.NTP, 1982)。また、雌雄の F344 ラット (5 週齢) に DEHA 0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (0、80、155、315、625、1,250 mg/kg/day 相当) を 13 週間混餌投与した実験では、12,500 ppm 以上の群で体重増加の抑制がみられている (US.NTP, 1982)。

雄の F344 ラット (週齢不明) に 0, 20,000 ppm を 3 週間混餌投与した実験で、投与群で肝臓重量増加、低脂血症、肝臓のペルオキシソームの増加がみられている (Moody & Reddy, 1978; Reddy, 1981)。

雌雄の SD ラット (8 週齢) に DEHA 0、40、200、1,000 mg/kg/day を 28-33 日間反復経口投与した実験で、200 mg/kg/day 群の雄で腎臓の相対重量増加、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で生殖器周囲の被毛の汚れ、肝臓及び腎臓の相対重量増加、雄では自発運動低下、肝臓及び腎臓の絶対重量増加、腎臓の表面点状模様明瞭化、腎臓の好酸性小体増加及び硝子滴増加、雌では卵巣の矮小化及び閉鎖卵胞の増加がみられている (CERI, 2003)。

DEHA の代謝物である 2-エチルヘキサノール (2EH) を雌雄の B6C3F₁ マウス (49-61 日齢)、または雌雄の F344 ラット (42-43 日齢) に 0、25、125、250、500 mg/kg/day の用量で 13 週間強制経口投与した実験では、いずれの動物種においても 500 mg/kg/day 群で影響がみられ、マウスで胃の重量増加、前胃の粘膜肥厚、ラットで体重増加抑制、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加 (パルミトイル CoA 酸化酵素の増加) がみられている (Astill et al., 1996a)。

4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

(1) 変異原性・遺伝毒性 (表-2)

in vitro 試験では、復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌あるいは大腸菌に対する DEHA の変異原性は代謝活性化系の有無に関わらず陰性と報告されている (CMA, 2000a; Dirven et al., 1991; Kubo et al., 2002; Simmon et al., 1977)。また、DEHA 及び DEHA の代謝物である 2EH を SD ラットに 2,000 mg/kg/day 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ることが示されている (DiVincenzo et al., 1985)。ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 を用いた *umu* テスト (Degirmenci et al., 2000) 及びラット肝初代培養細胞の DNA 修復試験 (German Chemical Society, 1996; LBI, 1982b) で陰性と報告されている。また、マウスリンパ腫細胞を用いる突然変異試験においても、代謝活性化系の有無に関わらず陰性と報告されている (German Chemical Society, 1996; LBI, 1982a; McGregor et al., 1988)。さらに、BALB 3T3 細胞を用いる形質転換試験においても、代謝活性化系の有無に関わらず陰性と報告されている (HSDB, 1998; LBI, 1982c; Microbiological Associates, 1984)。

in vivo 試験では、B6C3F₁ マウスを用いた骨髓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と報告されている (German Chemical Society, 1996; LBI, 1982d)。また、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死変異試験においても陰性と報告されている (Woodruff et al., 1985)。しかし、雄の ICR マウスに DEHA を腹腔内投与した

優性致死試験では、9,200 mg/kg で精子形成の減数分裂の前後で影響がみられ、妊娠率低下及び早期死亡胚の増加がみられている (Singh et al.,1975)。また、F344 ラットに 25,000 ppm を 2 週間混餌投与した場合、肝 DNA における 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OH-dG) レベルの有意な増加が認められている (HSDB, 1998; Takagi et al., 1990)。

表-2 変異原性・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 ⁻ 5,000 µg/plate、(S9 +/-)	-	Simmon et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102 0.5 - 1,000 µg/plate、(S9 +/-)	-	Driven et al., 1991
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 138-138,000 µg/plate、(S9 +/-)	-	CMA, 2000a
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 0.01, 1 mM S9(+/-)	-	Kubo et al., 2002
	<i>umu</i> テスト	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 S9(+/-)	-	Degirmenci et al., 2000
	DNA 修復試験	ラット肝初代培養細胞 UDS(不定期 DNA 合成試験) 924 µg/mL	-	German Chemical Society, 1996 LBI, 1982b
	突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、 (S9 -): 57.8 - 924 µg/mL (S9 +): 14.4 - 231 µg/mL	-	German Chemical Society, 1996 LBI, 1982a
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、(S9 +/-)、312.5 - 5,000 µg/mL	-	German Chemical Society, 1996 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 µL/mL	-	HSDB, 1998 LBI, 1982c
		BALB 3T3 細胞(S9 -) 20 - 24 時間暴露 0.03、0.01、0.1、0.3 µL/mL	-	HSDB, 1998 Microbiological Associates, 1984

試験方法		使用細胞種・動物種	結果*	文献
<i>in vivo</i>	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/day	-	German Chemical Society, 1996 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 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 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	+	HSDB, 1998 Takagi et al., 1990

* - : 陰性 + : 陽性

<尿を用いた試験結果>

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 S9 (+/-) DEHA または 2EH を SD ラットに 2,000 mg/kg/day の用量で15日間強制経口投与し、得られた尿について試験を実施	-	DiVincenzo et al., 1985

* - : 陰性 + : 陽性

(2) 発がん性 (表-3、付表-4)

雌雄のB6C3F₁マウス (6週齢) にDEHA 0, 12,000, 25,000 ppm (0, 1,800, 3,750 mg/kg/day 相当)を103週間混餌投与した発がん性試験では、雌の12,000 ppm以上の群で肝細胞癌 (0 : 12,000 : 25,000=1/50 : 14/50 : 12/49)、雄の25,000 ppm群で肝細胞腺腫 (0 : 12,000 : 25,000=6/50 : 8/49 : 15/49) の発生率が対照群に比較し有意に増加している。しかし、5週齢の雌雄F344ラットにDEHA 0, 12,000, 25,000 ppm (0, 600, 1,250 mg/kg/day相当) を103週間混餌投与した実験では、腫瘍の発生率の増加はみられていない (US.NTP, 1982)。

DEHA 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 B6C3F₁ マウスと F344 ラットで行われている。DEHA を雌の B6C3F₁ マウス (7 週齢) に 0, 0.15, 0.3, 0.6, 1.2, 2.5% (0, 343, 808, 1,495, 3,075, 5,330 mg/kg/day 相当)、雌の F344 ラット (9 週齢) 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/day 相当) を 1, 4 または 13 週間混餌投与した実験で、5-bromo-deoxyuridine (BrdU) 標識肝細胞数の増加がマウス、ラットのいずれでも観察されている。BrdU 標識細胞の増加は、マウスでは 1, 4 及び 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ている (Lake et al., 1997)。雄の344ラット(週齢記載なし)にDEHA 3.78 mmol/kgを単回強制経口投与した実験では、肝臓のDNA合成が2倍に促進される用量はDEHAで0.7 mmol/kgであり、ダイオキシンは雌のSDラットで 2×10^{-6} mmol/kgと報告されている (Busser & Lutz, 1987)。

DEHAの代謝物である2EH(2-エチルヘキサノール)を雌雄のB6C3F₁マウス(7週齢)に0、50、200、750 mg/kg/dayを18ヵ月間、あるいは、雌雄のF344ラット(6週齢)に0、50、150、500 mg/kg/dayを24ヵ月間、週5回強制経口投与した試験では、雌マウスの750 mg/kg投与群で肝細胞癌のわずかな増加がみられたが、これは生物学的変動の範囲内と解釈されている。ラットでは腫瘍の発生率の増加はみられていない (Astill et al., 1996b)。

発がん性試験ではマウスにおいてのみ肝細胞腫瘍の発生率の増加が認められている。しかし、げっ歯類でみられるペルオキシソームの増生が霊長類ではみられないこと、関連するヒトの疫学データが無いことから、国際がん研究機関 (IARC: International Agency for Research on Cancer) ではDEHA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(IARC, 2001)。

表-3 国際機関等での発がん性評価

機関	分類	分類基準	出典
US.EPA (1993)	グループ C	ヒト発がん性があるかもしれない物質。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
US.NTP	-	発がん性について評価されていない。	US.NTP, 2000
IARC(2000)	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。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

5) 免疫系への影響

現時点で、DEHAの免疫系への影響に関する報告はない。

6) 生体内運命

雄のマウス、ラット及び妊娠雌マウスにDEHAを静脈内投与及び強制経口投与した場合の組織分布が、DEHAのカルボニル基あるいは2-エチルヘキシル基の¹⁴C標識体を用いた全身オートラジオグラフィによって検討された。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、腸内容物で認められている。さらにカルボニル基標識体では、副腎皮質、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ている。妊娠雌マウ

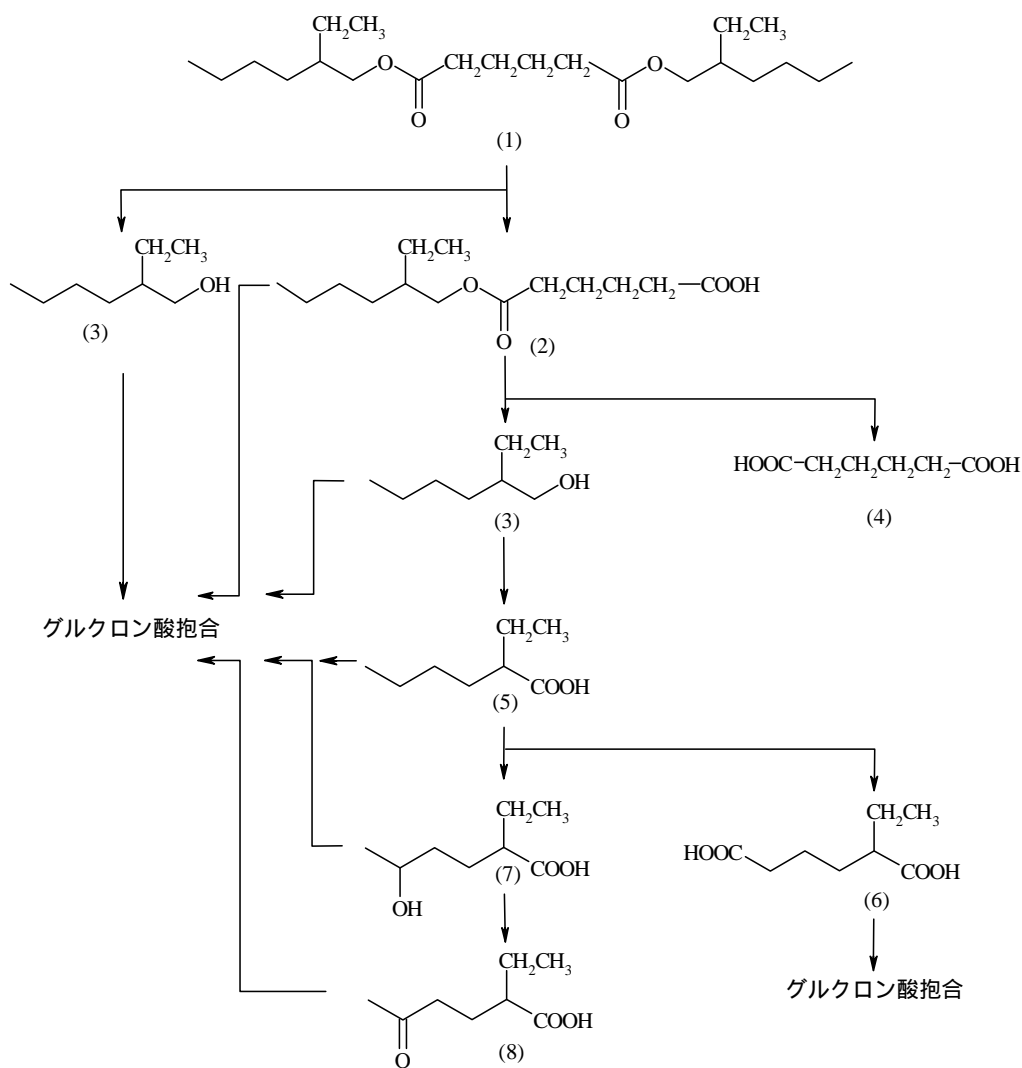
スの胎仔では、カルボニル基標識体の放射活性は投与後24時間以内に胎仔の肝臓、腸、骨髄に、エチルヘキシル基標識体では、わずかではあるが胎仔の膀胱、肝臓、腸内容物や羊水で放射活性が認められたと報告されている (Bergman & Albus,1987)。

マウス、ラット、サルを用いた実験から推定されるDEHAの代謝経路を図1に示す。DEHAは先ず、モノ(2-エチルヘキシル)アジピン酸 (MEHA) 及び2-エチルヘキサノール (2EH) へ加水分解され、MEAHはさらにアジピン酸と2EHに加水分解された後、尿中に排泄される。2EHはグルクロン酸抱合されるか、2-エチルヘキサン酸 (EHA) へと酸化された後にグルクロン酸抱合され、尿中に排泄される。また、EHAは 酸化により2-エチル-1,6-ヘキサン二酸 (diEHA) に、あるいは、-1-酸化により2-エチル-5-ヒドロキシヘキサン酸 (5-OH-EHA) や2-エチル-5-ケト-ヘキサン酸 (keto-EHA) に変化した後にグルクロン抱合され、尿中に排泄される。投与量のほとんどが48時間以内に尿中代謝物及び呼気中二酸化炭素として排泄され、糞中への排泄は少ないと報告されている (German Chemical Society,1996)。

ヒトでの代謝については重水素標識のDEHAを男性ボランティアに経口投与した試験で、投与量の約8.6%がEHA抱合体として尿中排泄されたとの報告がある (Loftus et al., 1993 ;1994)。

DEHAは肝ペルオキシソームの増生を生じ、血中脂質の低下作用を有する。DEHA及びその代謝物によるペルオキシソーム増生作用を肝臓の初代培養細胞を用いて *in vitro* で検討した結果、DEHAそのものではペルオキシソーム増生作用がみられず、EHAではMEHAや2EHよりも高いペルオキシソーム増生作用がみられたことから、EHAが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、種差に関して、Swissマウスの肝細胞では、Wistarラットの肝細胞に比べ、DEHA代謝物によるペルオキシソーム増生作用がより強くみられ、モルモット及びマーモセットの肝細胞ではペルオキシソーム増生作用はみられなかったと報告されている (Cornu et al.,1992)。一方、*in vivo*におけるDEHAのペルオキシソーム増生作用は、B6C3F₁マウスよりもF344ラットで高かったと報告されている (Keith et al.,1992)。

DEHA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フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の投与により、げっ歯類の肝ペルオキシソームの酸化活性はカタラーゼ活性に比べて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、DEHA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)。



- (1) アジピン酸ジ 2-エチルヘキシル (DEHA)
- (2) アジピン酸モノ 2-エチルヘキシル (MEHA)
- (3) 2-エチルヘキサノール (2EH)
- (4) アジピン酸
- (5) 2-エチルヘキサン酸 (EHA)
- (6) 2-エチル-1,6-ヘキサン二酸 (diEHA)
- (7) 2-エチル-5-ヒドロキシヘキサン酸 (5-OH-EHA)
- (8) 2-エチル-5-ケト-ヘキサン酸 (keto-EHA)

図1 アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)の代謝経路 (German Chemical Society,1996)

2. 現時点での有害性評価

ヒトの内分泌系、生殖器系への影響に関する報告はない。

本物質の内分泌系への影響を調べるための *in vitro* 実験において、エストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する結合性はみられず、酵母ツーハイブリッドアッセイにおいてもエストロゲン様活性はみられていない。さらに、レポーター遺伝子アッセイにおいても、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体を介した遺伝子転写活性はみられていない。内分泌系への影響を調べる *in vivo* スクリーニング試験の子宮増殖アッセイ及びハーシュバーガーアッセイにおいても、エストロゲン作用、アンドロゲン作用はみられていない。さらに、本物質の内分泌かく乱作用を含む毒性影響を検討するために、雌雄のラットを用いた改良 28 日間反復経口投与試験が行なわれ、1,000 mg/kg/day 群の雌で性周期の異常、卵巣の矮小化、閉鎖卵胞の増加が認められたが、血清ホルモンに変化は認められず、甲状腺に対する影響もみられていない。従って、本物質はこれらのホルモン受容体を介する内分泌かく乱作用を有する可能性は低いと考えられる。

本物質の生殖器系への影響に関しては、生殖・発生毒性に関する実験がいくつかなされており、妊娠ラットに DEHA を腹腔内投与した場合、920 mg/kg/day では影響がみられなかったが、4,600 mg/kg/day では胎仔体重の減少等が報告されている。また、雄のマウスに DEHA を単回腹腔内投与した後に雌と交配させた試験では、9,200 mg/kg で妊娠率の低下がみられている。一方、妊娠ラットに DEHA を混餌投与した実験において、1,080 mg/kg/day では母動物に体重減少、胎仔に尿管奇形、骨格異常等がみられており、170 mg/kg/day でも胎仔の尿管奇形がみられている。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、動物実験では、げっ歯類の反復投与毒性試験で、肝ペルオキシソームの増生、血中脂質の低下がみられている。変異原性・遺伝毒性では、*in vitro* 試験は全て陰性であるが、*in vivo* 試験は陰性、陽性双方の結果報告がある。複製 DNA 合成試験ではマウスで肝細胞増殖の亢進が認められているが、ラットでは認められていない。発がん性試験ではマウスにおいてのみ肝細胞腫瘍の発生率の増加が認められている。しかし、げっ歯類でみられるペルオキシソームの増生が霊長類ではみられないこと、関連するヒトの疫学データが無いことから、IARC は DEHA 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。

3. リスク評価等今後必要な対応

本物質については、内分泌かく乱作用を有する可能性は低いと考えられる。本物質の初期リスク評価は現在進められており、現時点で、新たな調査に着手する必要性は低いと考えられる。

なお、環境省では平成 14 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会において、「げっ歯類を用いた 1 世代試験」及び「試験管内 (*in vitro*) 試験結果等を取りまとめて、哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験結果としては既報告で影響が報告

されている最高用量 (600 mg/kg/day) においてのみ一般毒性が認められたが、低用量 (15,000 μ g/kg/day 以下 ; 文献情報等により得られた人推定曝露量を考慮した比較的 low 用量) での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかったとしている。

参考文献 (文献検索時期 : 2003 年 2 月¹⁾)

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 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.
- 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.
- Busser, 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 (2000a) Mutagenicity evaluation of di-2-ethyl hexyl adipate (DEHA) in the Ames Salmonella/microsome plate test addendum to the final report. EPA Doc #40-8326129, NTIS/OTS0508481.
- CMA, Chemical Manufacturers Association (2000b) Phthalate esters program panel voluntary test program health effects testing phase I: validation results vol 1 & 2 with cover memo. EPA Doc #FYI-AX-1282-0224, NTIS/OTS0000224-0.
- 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. *Reprod. Toxicol.*, 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., Theuws, J.L., 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.

1) データベースの検索を 2003 年 2 月に実施した。新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- DiVincenzo, G.D., Hamilton, M.L., Mueller, K.R., Donish, W.H., and Barber, E.D. (1985) Bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Toxicology*, 34, 247-259.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it/>).
- German Chemical Society (1996) Di(2-ethylhexyl) adipate. BUA Report 196.
- Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine (1998).
- Hodge, M.C.E. (1991) Di(2-ethylhexyl) adipate: teratogenicity study in the rat, NTIS/OTS 0533689 # 88-910000259, US Department of Commerce, Springfield, VA., USA.
- IARC (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 29, 257-267.
- IARC (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 77, 149-175.
- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr/>) の最新リスト
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, 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.
- 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.
- 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.
- 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, 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.
- 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) 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.
- 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.
- Tinston, D.J. (1988) Di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA): fertility study in rats. Unveröffentlichte Studie des ICI Central Toxicology Laboratory Report No. CTL/P/2229.
- US.NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of Di(2-ethylhexyl) adipate. Technical Report Series, 212, DHHS Publication No. (NIH) 81-1768.
- US.NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- 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.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2002) 平成 13 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書
- CERI (化学物質評価研究機構) (2003) 平成 14 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書
- 通商産業公報 (1990).
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
- 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>).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 43, 95-119.
- 有機合成化学協会 (1985) 有機化学物辞典, 講談社

付表-1 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
ERに対する結合試験	方法：ヒトERに対する結合試験 (組換えER リガンドドメイン)	IC50値： $>10^{-4}$ M (E2： 1.1×10^{-9} M)	ER結合性を示さない	CERI, 2002
ARに対する結合試験	方法：ヒト ARに対する結合試験 (組換えヒトARリガンドドメイン)	RBA：-	AR結合性を示さない	CERI, 2003
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ラット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
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	10^{-11} - 10^{-5} Mの範囲で陰性 (E2：PC50： $<10^{-11}$ M)	ERを介する転写活性化を示さない	CERI, 2002
	一過性発現系 (アゴニスト活性) 細胞：ヒトAR発現遺伝子及びAR応答配列を導入したCV-1細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	10^{-11} - 10^{-5} Mの範囲で陰性	ARを介する転写活性化を示さない	CERI, 2003
	安定形質転換株 (アゴニスト活性、アンタゴニスト活性) 細胞：ヒトAR発現遺伝子及びAR応答配列を導入したCHO-K1細胞 暴露濃度： 10^{-11} - 10^{-6} M (DEHA) 5×10^{-10} M (DHT)	アゴニスト作用： 10^{-11} - 10^{-6} Mの範囲で陰性 アンタゴニスト作用： 10^{-11} - 10^{-6} Mの範囲で 5×10^{-10} M のDHTのアゴニスト作用を抑制しない	ARを介する転写活性化を示さない	CERI, 2003

ER：エストロゲン受容体； E2：17 β -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； AR：アンドロゲン受容体； DHT：ジヒドロテストステロン

付表-2 ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に関する試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌) 20日齢 6匹/群	皮下 (子宮増殖アッセイ)	3日間投与後、24時間後に子宮を摘出し、重量を測定	0、40、200、1,000 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	CERI, 2002
			0、40、200、1,000 mg/kg/day +17 β -エチニルエストラジオール 0.6 μ g/kg/day 皮下投与	子宮重量に影響なし	
ラット (SD、雄) 6週齢で去勢 7週齢	強制経口 (ハーシュパーガーアッセイ)	10日間投与後、約24時間後に解剖	0、50、200、1,000 mg/kg/day	副生殖器官の重量に影響なし	CERI, 2002
			0、50、200、1,000 mg/kg/day +プロピオン酸テストステロン 0.4 mg/kg/day皮下投与	副生殖器官の重量に影響なし	

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット (SD、雌雄) 8週齢 10匹/性/群	強制経口 (改良28日 間反復投 与毒性試 験)	28-33日間	0、40、200、1,000 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day群の雌で性周期の異常 (5/10)、卵巣の矮小化(1/10)、閉鎖卵胞 の増加(4/10)。ただし、血清ホルモン の変化なし 血清ホルモン、臓器重量、病理組織学 的検査結果から甲状腺に対する影響 は雌雄ともになし 測定ホルモン： 3,3',5-トリヨードチロニン(T ₃)、チロ キシニン(T ₄)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、 卵胞刺激ホルモン(FSH)、テストス テロン(Testosterone)、エストラジオ ール(Estradiol)	CERI, 2003
マウス (ICR、雄) 8-10週齢 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相当)	9,200 mg/kgで妊娠率の低下 用量に依存した早期死胚の増加	Singh et al, 1975
ラット (SD、雌) 週齢不明 5匹/群	腹腔内	妊娠5、10、15 日に単回投与	0、1.0、5.0、10.0 mL/kg (0、920、4,600、9,200 mg/kg相当)	4,600 mg/kg以上で胎仔体重減少 9,200 mg/kgで外表奇形(詳細不明)	Singh et al., 1973
ラット (Wistar、雌) 20匹/群	強制経口	妊娠7-哺育17 日	0、200、400、800 mg/kg/day	400 mg/kg/day以上で出生後死亡仔数 の増加 800 mg/kg/dayで妊娠期間の延長、仔動 物の体重増加抑制、肝臓重量増加(生 後21日) 雄仔動物の生後21日及び性成熟時の 精巢中テストステロン、性成熟時の精 子数及び運動性に影響なし	Dalgaard et al., 2003
ラット (Alpk:ApfS D、雌) 14週齢 24匹/群	混餌	妊娠1-22日 22日帝王切開	0、300、1,800、12,000 ppm (0、28、170、1,080 mg/kg/day相当)	170 mg/kg/dayで胎仔の尿管奇形、骨格 異常 1,080 mg/kg/dayで母動物の摂餌量、体 重の低下、胎仔の尿管奇形、尿管拡張、 骨格異常 無毒性量(NOEL)=28 mg/kg/day	Hodge, 1991
ラット (Alpk:ApfS D、雌雄) 21日齢 雄:15匹/群 雌:30匹/群	混餌	1世代生殖毒 性試験交配前 10週間、妊娠 期間、分娩後 36日	0、300、1,800、12,000 ppm (0、23、1,200、2,400 mg/kg/day相当)	2,400 mg/kg/dayで肝重量の増加、母動 物の体重低下、新生仔の体重増加抑制 無毒性量(NOEL)=1,200 mg/kg/day	German Chemical Society, 1996 Tinston, 1988

<代謝物である 2-エチルヘキサノール (2EH) での試験結果>

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄)	強制経口	49-61 日齢 13 週間	0、25、125、250、 500 mg/kg/day	精巢相対重量に変化なし	Astill, et al., 1996a
		49 日齢 18 カ月間	0、50、200、750 mg/kg/day	精巢相対重量に変化なし	Astill, et al., 1996b

アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)

ラット (F344、雌 雄)	強制経口	42-43 日齢 13 週間	0、25、125、250、 500 mg/kg/day	500 mg/kg/day で精巣相対重量の増加	Astill, et al., 1996a
		42 日齢 24 ヶ月間	0、50、150、500 mg/kg/day	500 mg/kg/day で精巣相対重量の増加	Astill, et al., 1996b

付表-3 反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 週齢不明 5匹/群	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/day相当) ¹⁾	雄:50,000 ppmで体重減少 雌:25,000 ppm以上で体重減少、100,000 ppmで全例死亡、摂餌量減少	US.NTP, 1982
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 週齢不明 10匹/群	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/day相当) ¹⁾	雄:3,100 ppm以上で体重増加抑制 雌:6,300 ppm及び25,000 ppmで体重増加抑制	US.NTP, 1982
ラット (F344、 雌雄) 週齢不明 5匹/群	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/day相当) ²⁾	雄:50,000 ppmで体重増加抑制、摂餌量減少 雌:25,000 ppm以上で体重増加抑制、50,000 ppm以上で摂餌量減少、100,000 ppmで1例死亡、体重減少	US.NTP, 1982
ラット (F344、 雌雄) 週齢不明 10匹/群	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/day相当) ²⁾	12,500 ppm以上で体重増加抑制	US.NTP, 1982
ラット (F344、雄) 週齢不明 8匹/群	混餌	3週間	20,000 ppm	肝重量の増加、低脂血症、肝ペルオキシソーム増生	Moody & Reddy, 1978 Reddy, 1981
ラット (SD、雌雄) 8週齢 10匹/性/群	強制経口 (改良28日間反 復投与毒性試 験)	28-33日間	0、40、200、1,000 mg/kg/day	200 mg/kg/dayの雄で腎臓の相対重量増加 1,000 mg/kg/dayの雌雄で生殖器周囲の被毛の汚れ、肝臓及び腎臓の相対重量増加、雄で自発運動低下、肝臓及び腎臓の絶対重量増加、腎臓の表面点状模様明瞭化、腎臓の好酸性小体増加、硝子滴増加、雌で卵巣の矮小化、閉鎖卵胞の増加	CERI, 2003

¹⁾ 摂餌量を150 g/kg/dayとして換算、²⁾ 摂餌量を50 g/kg/dayとして換算/ German Chemical Society, 1996

<代謝物である2-エチルヘキサノール(2EH)での試験結果>

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 49-61日齢 10匹/群	強制経口	13週間	0、25、125、250、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで胃の相対重量増加、前胃の粘膜炎	Astill et al., 1996a
ラット (F344、 雌雄)	強制経口	13週間	0、25、125、250、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで体重増加抑制、肝臓、腎臓、胃、精巣の相対重量増加、前	Astill et al., 1996a

アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
42-43日齢 10匹/群				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)	

付表-4 発がん性試験結果

< DEHA の発がん性試験 >

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 6週齢 50匹/群	混餌	103週間	0、12,000、25,000 ppm (0、1,800、3,750 mg/kg/day 相当) ¹⁾	雌: 12,000 ppm以上で肝細胞癌 雄: 25,000 ppmで肝細胞腺腫	US.NTP, 1982
ラット (F344、 雌雄) 5週齢 50匹/群	混餌	103週間	0、12,000、25,000 ppm (0、600、1,250 mg/kg/day相 当) ²⁾	腫瘍の発生率増加なし	US.NTP, 1982

¹⁾ 摂餌量を150 g/kg/dayとして換算、²⁾ 摂餌量を50 g/kg/dayとして換算/ German Chemical Society, 1996

< DEHA の発がん性スクリーニング試験 (複製 DNA 合成試験 ; RDS test) >

動物種	投与方法	投与期間	投与量	指標	結 果	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌) 7週齢 5-8匹/群	混餌	1週間、4週 間、13週間 BrdUはDEHA 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/day 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、DEHA 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) 9週齢 5-8匹/群	混餌	1週間、4週 間、13週間 BrdUはDEHA 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/day相当)	BrdUラベリングインデックス (DNA合成)	DEHA 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。	Lake et al., 1997
ラット (F344、雄) 4匹/群	強制経口	単回投与	3.78mmol/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。	Busser & Lutz, 1987

< 代謝物である 2EH の発がん性試験 >

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス (B6C3F ₁ 雌雄) 7週齢 50匹/群	強制経口	18ヵ月間 (78週間)	0、50、200、750 mg/kg/day	750 mg/kg/dayで死亡率増加、前 胃部の過形成 肝細胞癌の増加異常なし	Astill et al., 1996b
ラット (F344、 雌雄) 6週齢 50匹/群	強制経口	2年間 (104週間)	0、50、150、500 mg/kg/day	腫瘍の発生率増加なし	Astill et al., 1996b