

成分名	アジピン酸ジオクチル
英 名	Dioctyl Adipate
CAS No.	1103-23-1
収載公定書	薬添規
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/103-23-1

投与経路	用途
殺虫剤	可塑剤

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	経口	雄 15.0 g/kg 雌 24.6 g/kg	NTP, 1982 ¹⁾
マウス	腹腔内	5000 mg/kg	RTECS ²⁾
マウス	腹腔内	>100 mL/kg	Singh AR, 1975 ³⁾
ラット	経口	雄 45.0 g/kg 雌 26.0 g/kg	NTP, 1982 ¹⁾
ラット	経口	> 6 g/kg	Andreeva GA, 1971 ¹⁾
ラット	経口	> 7.4 g/kg	CTFA, 1967 ¹⁾
ラット	経口	9.11 g/kg	Smyth HF, 1951 ¹⁾
ラット	経口	7392 mg/kg	RTECS ²⁾
ラット	腹腔内	46000 mg/kg	RTECS ²⁾
ラット	腹腔内	>50 mL/kg	RTECS ²⁾
ラット	静脈内	900 mg/kg	NTP, 1977 ¹⁾
ウサギ	腹腔内	38000 mg/kg	RTECS ²⁾
ウサギ	静脈内	540 mg/kg	NIOSH, 1977 ¹⁾
ウサギ	経皮	>8.7 g/kg/24h	CTFA, 1967 ¹⁾
ウサギ	経皮	16 mL/kg	RTECS ²⁾
ウサギ	経皮	8410 mg/kg/24h	RTECS ²⁾
モルモット	経口	12900 mg/kg	RTECS ²⁾

■ 反復投与毒性

マウス又はラット

① B6C3F1 マウス及び F344 系ラットそれぞれに1群雌雄5例ずつアジピン酸ジオクチルを飼料に混入して 14 日間投与した。用量は雄では 0, 3100, 6300, 12500, 25000, 50000 ppm, 雌では 0, 6300, 12500, 25000, 50000, 100000 ppm とした。体重増加抑制が雄性ラットでは 50000 ppm 群で、雌性ラットでは 25000 ppm 以上の用量群で認められた。100000 ppm 群雌性ラットでは死亡例 1 例、体重減少がみられた。雌性マウス 100000 ppm 群では全例死亡した。雄性マウス 50000 ppm 群、雌性マウス 25000 ppm 以上の用量群では体重減少が認められた。¹⁾ (NTP, 1982)

② B6C3F1 マウス及び F344 系ラットそれぞれに1群雌雄 10 例ずつアジピン酸ジオクチルを 0, 1600, 3100,

6300, 12500, 25000 ppm 飼料に混入して 13 週間投与した。その結果、ラットでは高用量の2群の雄では体重増加抑制が認められたが、その他、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。マウスでは 3100 ppm 以上の用量群の雄で体重増加抑制が認められた。その他、被験物質に起因した変化はみられなかった。¹⁾ (NTP, 1982)

③ ラットにアジピン酸ジオクチル 0.4, 1.0, 2.0 g/kg を6ヵ月間強制経口投与した結果、血中酵素に変化は認められなかったが、スフルヒドリル化合物濃度が上昇した。投与開始初期には肝代謝能は抑制されたが、6ヵ月後には亢進していた。¹⁾ (NTP, 1982)

④ ラットにアジピン酸ジオクチル 0.1 g/kg を 10 ヶ月間強制経口投与した結果、中枢興奮性が抑制された。¹⁾ (Andreena GA, 1972)

■ 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100,TA1535 TA1537	直接法及び代謝活性化法 : 100-10000 μ g/plate	陰性	Zeiger E. et al.,1985 ⁴⁾
優性致死	Swiss 白色マウス 腹腔内投与	0, 0, 0.47, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg	陽性	Singh AR et al.,1975 ^{1,3)}
優性致死	Swiss 白色マウス 腹腔内投与	1000mg/kg	陽性	Singh AR et al.,1975 ⁵⁾
DNA Synthesis	F344 系ラット肝細胞	378 μ mol/kg	陰性	Busser MT et al.,1987 ⁶⁾
染色体異常	ハムスター 卵巣細胞由来	400mg/L	—	RTECS ⁷⁾
Phage inhibition	大腸菌	25 μ g/well	陰性	Rossman TG et al.,1991 ⁸⁾
in vivo-in vitro Replicative DNA synthesis	B6C3F1 マウス 経口	1000, 200 mg/kg	陽性	Miyagawa M et al., 1995 ⁹⁾

■ 癌原性

マウス又はラット① C3H/AnF マウスにアジピン酸ジオクチルを含めて 6 種類の化合物を皮下及び経皮投与してがん原性を調べた。3 種類はがん原性陽性物質を選択した。アジピン酸ジオクチルは 1 群雌雄 50 例に 10 mg を皮下投与し、0.1, 10 mg を剃毛した背部皮膚に貼付した。いずれの動物も寿命まで観察した。その結果、投与に起因した毒性所見はみられず、薬物に起因した催腫瘍性も認められなかった。¹⁾ (Hodges HC et al. 1976)

② B6C3F1 マウス雌雄にアジピン酸ジオクチルを飼料に 25000, 12000 ppm 混入して雄では 102-104 週間、雌では 105-106 週間投与した。その結果、肝細胞腺腫、肝細胞癌の頻度増加が認められ、催腫瘍性は陽性と判断された。¹⁰⁾ (Kluwe WM et al., 1982)

③ “B6C3F1 マウス及び F344 系ラットそれぞれに1群雌雄 50 例ずつアジピン酸ジオクチルを 0, 12000,

25000 ppm 飼料に混入して 103 週間投与した。その結果、ラット 25000 ppm 群では体重増加抑制が認められた。生存率は対照群, 12000, 25000 ppm 群のラットでそれぞれ, 雄では 68%, 68%, 80%で, 雌では 58%, 78%, 88%であった。腫瘍性・非腫瘍性病変の発生頻度は対照群, 投与群で差は認められなかった。従って、ラットではアジピン酸ジオクチルに催腫瘍性はないとみなした。マウスでは、投与群の平均体重は対照群のそれと比較して低下がみられた。生存率は対照群, 12000, 25000 ppm 群のマウスでそれぞれ, 雄では 72%, 64%, 82%で, 雌では 84%, 78%, 73%であった。肝細胞腺腫の発生頻度は雄では投与量に応じて増加し, 高用量群では統計学的に有意差が認められた。しかし, 肝細胞癌の発生頻度は投与群雄で増加がみられたが, 統計学的有意差は認められなかった。雌では, 肝細胞腺腫及び肝細胞癌ともに投与量に応じて増加し, 統計学的有意差を伴っていた。従って, B6C3F1 マウスではアジピン酸ジオクチルの催腫瘍性は陽性とみなした。¹⁾ (NTP, 1982)〃

④ ラットにアジピン酸ジオクチルを 0, 0.1, 0.5, 2.5%飼料に混入して 2 年間投与した。その結果, 合計 33 種類の腫瘍が観察され, リンパ腫, 腺腫が主なものであったが, 1 例で線維腫が認められた。また, 2 例で乳腺癌, 1 例で腎臓の癌腫がみられたが, これらの腫瘍の発生頻度は対照群と投与群で差はなく, 混餌投与による影響も認められなかった。これらのことから, ラットにアジピン酸ジオクチルの催腫瘍性はないとみなされた。¹⁾ (Hodges et al. 1976)

⑤ F344 系ラット雌雄にアジピン酸ジオクチルを飼料に 25000, 12000 ppm 混入して 102-104 週間投与した。その結果, 催腫瘍性は認められなかった。¹⁰⁾ (Kluwe WM et al., 1982)

イヌ

イヌにアジピン酸ジオクチルを 0, 0.07, 0.15, 0.2%飼料に混入して 1 年間投与した。その結果, 腫瘍は認められなかった。¹⁾ (Hodges et al. 1976)

■ 生殖発生毒性

ラット

① 妊娠ラットにアジピン酸ジオクチルを妊娠 5, 10, 15 日に 0, 0.93, 4.7, 9.3 g/kg 腹腔内に投与した。妊娠 20 日目に屠殺して, 胚・胎児毒性, 催奇形性を調べた。投与群の胚吸収率は低用量から 5.3, 3.1, 7.0%で対照群とほぼ同等か, わずかに高い値であった。胎児奇形が対照群 1 例, 4.7g/kg 群 1 例, 9.3g/kg 群 2 例に認められた。骨格異常が対照群 6.3%, 低用量群より 3.6%, 9.4%, 7.1%であった。内臓異常は低用量群より 0%, 3.2%, 4.0%であった。対照群には内臓異常は認められなかった。アジピン酸ジオクチルでは胎児体重の増加抑制がみられた。これらのことから, 催奇形性はないとみなした。^{1,3)} (Singh AR et al., 1975)

② ラットにアジピン酸ジオクチルを妊娠 5~15 日に腹腔内投与した試験では, 30 g/kg 群で特定の発育異常が認められ, 15 g/kg 群では胎児・胚への影響がみられた。⁷⁾

■ 局所刺激性

① 白色ウサギ 6 例にアジピン酸ジオクチル原液 0.1 mL を片側の眼に点眼して 24, 48, 72 時間目に刺

刺激性を Draize 法で評価した。その結果、いずれの時点でも刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA 1967)

② 白色ウサギ 6 例にアジピン酸ジオクチル原液 0.5 mL を健常皮膚、損傷皮膚に貼付して 24 時間閉塞した。24 及び 48 時間目に皮膚の状態を Draize 法で評価した結果、24 時間目で軽微で僅かに認識できる紅斑が全例に認められた。これらの変化は 72 時間目には完全に消失または減弱がみられた。一次刺激性評点は 0.83 で極めてわずかな刺激性(very mild irritant)とみなされた。¹⁾ (CTFA 1967)

③ 白色ウサギ雌 6 例を用いて、アジピン酸ジオクチルを 0.175%含有する製剤の粘膜刺激性を調べた。製剤 0.1 mL を性器粘膜に単回投与した。7 日間観察したが、刺激性は認められなかった。¹⁾ (CTFA, 1982)

■ その他の毒性

抗原性

アジピン酸ジオクチルをオリーブ油に 0.1%に希釈して、白色モルモット 10 例の皮内に投与して、感作能を調べた。投与は隔日、週 3 回、合計 10 回実施した。初回投与は 0.05 mL、以後は 0.1 mL とした。最終投与後 2 週目に 0.05 mL を感作した。観察はいずれも投与 24 時間後に行い、評点をつけた。その結果、アジピン酸ジオクチルの感作能はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1967)

■ ヒトにおける知見

① アジピン酸ジオクチルを 0.01%含有する口紅の感作能及び刺激性について Schwartz-Peck パッチ法を用いて調べた。100 名の清浄した背部に 24 時間パッチを閉塞貼付した。同時に開放パッチも 48 時間貼付した。14 日間の休薬後、第 2 回目の閉塞及び開放パッチを施した。48 時間後に評価を行った。また、360nm の紫外光を 12 インチの距離から 1 分間照射した。この部位は照射後 48 時間目に評価した。100 名中 2 名では、初回の開放パッチで軽度な紅斑が認められ、1 例では第 2 回の開放パッチで重篤な紅斑、水疱がみられた。紫外線照射では変化は認められなかった。これらのことから、刺激性はなく、感作能及び光刺激性はないとみなされた。¹⁾ (CTFA, 1977)

② アジピン酸ジオクチルを 0.01%含有する口紅について Schelanski and Shelanski Human Repeated Insult Patch Test 法を用いて光刺激性を調べた。49 名の皮膚に 24 時間開放及び閉塞パッチを 10 回貼付した。2-3 週間の休薬後、11 回目の感作パッチを 48 時間貼付し、パッチを剥離後評価した。また、360nm の紫外光を 12 インチの距離から 1 分間照射した。本試験では光刺激性は認められなかったが、3 名では軽度な反応がみられた。重度な反応は第 6 回目の開放パッチ後 1 例、第 11 回目の感作開放パッチで 1 例に認められた。¹⁾ (CTFA, 1977)

③ アジピン酸ジオクチルを 9.0%含有する化粧水について Draize-Schelanski patch test 変法で 209 名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。化粧水は希釈することなく、週 3 回 3 週間背部皮膚に貼付した。パッチは除去後、次のパッチ貼付前に評価した。2 週間の休薬後、48 時間感作パッチを 2 回貼付し、貼付後 48、96 時間目の反応を評価した。その結果、中等度ないし重度な紅斑が認められ、1 例では、第 2 回目の感作後、貼付部分の 25%以上に斑点を伴う紅斑がみられた。¹⁾ (CTFA, 1978)

④ アジピン酸ジオクチルを 9.0%含有する化粧水について Draize-Schelanski patch test 変法を用いて

151名の男女を用いて感作能及び刺激性を調べた。その結果、2例で刺激性が認められたが、意義ある感作能、一次刺激性とはみなさなかつた。¹⁾(CTFA, 1976)

⑤ アジピン酸ジオクチルを0.175%含有する化粧水について21日間の累積刺激性を調べた、化粧水0.2 mLをコットンパッチに含ませ11名の女性の背部に貼付した。貼付後23時間目に除去し、1時間後に評価した。その結果、評点は72/630であった。そのため、軽度の刺激性(slightly irritating)とみなされた。

¹⁾(HTR, 1978)

⑥ アジピン酸ジオクチルを9.0%含有する製剤を用いて光パッチテストをヒトで実施した。25名に製剤0.1 mLのパッチを施した。24時間後にパッチを除去して150WキセノンランプでUVA及びUVB(290-400 nm)を照射した。48時間後に照射部位の刺激性を評価した。これを週2回繰り返して、合計6回の光照射を行った。10日間後に感作パッチを24時間貼付して、その後に光照射を3分行った。この時の評点は照射後0.25, 24, 48, 72時間後に実施した。その結果、25名全員、光毒性、光アレルギー性を認めなかつた。¹⁾(Hodge HC, et al., 1966)

引用文献

- 1) Anonymous Final Report on the Safety Assessment of Dioctyl Adipate and Diisopropyl Adipate. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 101-130
- 2) Anonymous Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA. Gesellschaft Deutscher Chemiker. Weinheim ; New York : VCH) 1997: -: 153-
- 3) Singh AR, Lawrence WH, Autian J Dominant Lethal Mutations and Antifertility Effects of Di-2-Ethylhexyl Adipate and Diethyl Adipate in Male Mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1975;32:566-575
- 4) "AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. (Chicago, IL) V.2-10, 1950-54. For publisher information, see AEHLAU. CODEN Reference: 4,119,1951 "
- 5) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W Mutagenicity testing of Di(2-ethylehexyl) phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ. Mutagen. 1985; 7: 213-232
- 6) Busser MT, Lute WK Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. Carcinogenesis 1987; 8: 1433-1437
- 7) "Environmental and Molecular Mutagenesis. (Alan R. Liss, Inc., 41 E. 11th St., New York, NY 10003) V.10- 1987- CODEN Reference: 10(Suppl "
- 8) Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z et al. Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with S. typhimurium mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. Mutation Research. 1991; 260: 349-367
- 9) Miyagawa M, Takawawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, et al. The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens

Mutation Research 1995; 343: 157–183

10) Kluwe WM, Huff JE, Matthers HB, Irwin RI, Haseman JK Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-containing compounds in rats and mice. Carcinogenesis 1985; 6: 1577–1583