

有害性評価書

物質名： フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）(Di-(2-ethylhexyl)phthalate)

別名：フタル酸ジオクチル、DEHP、DOP

化学式： $C_{26}H_{44}(COOC_8H_{17})_2$

分子量：390.6

CAS 番号：117-81-7

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 481 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色～淡色の 粘稠液体	引火点 (O.C.) : 215 °C 発火点 : 350 °C
比重 (水=1) : 0.986	溶解性 (水) : 溶けない
沸点 : 385 °C	オクタノール/水分配係数 log Pow : 5.03
蒸気圧 : 0.001 kPa (20°C)	換算係数 :
蒸気密度 (空気=1) : 13.45	1ppm = 16.0 mg/m ³ (25°C)
融点 : -50 °C	1mg/m ³ = 0.063 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

- ア 火災危険性： 可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性： 情報なし
- ウ 物理的危険性： 情報なし
- エ 化学的危険性： 加熱すると分解し、刺激性のフュームを生じる。強力な酸化剤、酸、アルカリ、ニトラーと反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2), 3)}生産量：166,311 トン(2008年), 143,539 トン(2010年)³⁹⁾輸入量：27,000 トン(2008年), 16,005 トン(2010年)³⁹⁾

フタル酸ジアルキル (C=6~20) として 10 万~100 万トン未満(平成 20 年化学物質別製造(出荷)及び輸入量)

用途：機能性樹脂の可塑剤、硬質ウレタンフォーム、断熱材として使用、塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸、塩化ゴムに良好な相溶性があり、特に塩化ビニル製品との相溶性が良いため塩化ビニル製シート、レザー、電線被覆材、農ビ用フィルム、

ペーストに適する。

製造業者：花王、黒金化成、ジェイ・プラス、シージーエスター、昭和エーテル、新日本理化、
田岡化学工業、DIC

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（以下 DEHP）の急性毒性試験結果を以下にまとめる^{4), 22), 26), 27), 28), 29), 30), 31), 32)}。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	>1,457 ppm (1h) ²⁶⁾ , >37 ppm (6h) ²⁶⁾ , >10.62 mg/L/4h ³⁸⁾	データなし
経口、LD50	>20,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾ 1,500 mg/kg 体重 ⁴⁾ >10,000 mg/kg 体重 ³⁸⁾	30,600mg/kg 体重 ²⁷⁾ ≥6,860 mg/kg 体重 ³²⁾ >20,000 mg/kg 体重 ³⁸⁾ (報告は多数あり、 30,000 mg/kg 体重程度とするものが多い)	33,900mg/kg 体重 ^{27), 30)} (24,750 ²⁹⁾ -33,900mg/kg 体重) ^{27), 28), 29), 31)}
経皮、LD50	データなし	データなし	25,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾ 24,750 mg/kg 体重 ³²⁾
腹腔内 LD50	14,000-75,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾ ≥4,200 mg/kg 体重 ³²⁾	30,700 mg/kg 体重 ^{27), 30)} >4,900 mg/kg 体重 ³²⁾	データなし 24,500 mg/kg 体重 ³²⁾

健康影響

- GLP基準に従って実施された1つの研究において、雌雄ラット各5匹からなる各群を、清浄空気（対照群）またはDEHP（純度は特定されず）3.39, 6.82, 10.62 mg/L (3,390, 6,280, 10,620 mg/m³)いずれかの濃度で4時間単回吸入曝露した。最高用量は、試験物質のアエロゾル生成の技術的限界濃度と考えられた。対照群と最低用量群とは同じ日に曝露した。中等度用量群と最高用量群は別の日に曝露した。曝露は経鼻のみで行った。ラットの臨床徴候を曝露中及び曝露後最初の4時間観察した。その後の14日間の観察期間に、毎日2回ラットの状態を確認した。体重を曝露前および観察期間中定期的に測定した。観察期間終了時点に行う解剖時に、すべての動物の詳細な肉眼的検査を実施した。曝露中または曝露後に死亡した動物はいなかった。曝露群のすべての動物は曝露後1-2日の間やや毛並みが乱れた外観を呈し、最高用量群の動物は毛が黄色に染まっていた。この群ではまた、曝露後2日目に体重増加抑制が見られたが、その後正常パターンにもどった。すべての群で解剖後の検査で肺に暗紅色の斑点及び変色部が認められた。これらの所見は曝露群の動物でより高頻度に見られた。結論として、この研究でのDEHPの吸入半数致死濃度（LC₅₀）

は、10.620 mg/L/4時間を超える³⁸⁾。

- ・ ラットについての急性中毒実験で、1,457 ppmのDEHPへの1時間ばく露では死亡は生じていない。ラットでの他の実験で、37 ppmの6時間ばく露でも死亡は生じていない。ヘキソバルビタール麻酔時間への影響をみたマウスの実験では、DEHPの中枢神経興奮作用が認められた²⁶⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ DEHPの皮膚刺激性は、良好に報告されている3つの動物実験で試験され、これらの実験はGLPのガイドラインと原則に準拠して実施されている。DEHPは皮膚にわずかに刺激性のあることが認められた。この刺激性は、EU基準による皮膚刺激性ありと分類するのに十分なほど強いものではなかった³⁸⁾。
- ・ 眼刺激性データについては、良好に報告されている3つの動物実験で示されている。これらの実験は既存のガイドラインに従って行われ、GLPに準拠していた。研究結果は、DEHPが目になんらかの刺激性のあることを示している。この刺激は一過性であり、EU基準による眼刺激性ありと分類するのに十分なほど強いものではなかった³⁸⁾。
- ・ 気道への刺激性は評価できていない。吸入による急性毒性について情報が得られるようデザインされた1つの研究の結果によれば、DEHPは肺障害を引き起こすことが示唆される。しかし、障害の内容は顕微鏡的には調べられていないし、量反応関係は調べられていない³⁸⁾。

ウ 感作性

- ・ DEHPはBuehler試験及びMagnusson-Kligmanモルモットマキシミゼーション試験により感作性が調べられ、動物では皮膚感作性がない結果が得られている。限られたin vitro試験ではMEHP産生により気道過敏性を誘発するかもしれないことが示されている³⁸⁾。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ 本物質のエアロゾルの呼吸器系に対する影響として、ラットを1,000 mg/m³に6時間/日×5日/週×4週間ばく露で肺の重量増加、泡沫細胞の増加、肺胞中隔の肥厚がみられている。肝臓に対する影響として、ラットを1,000 mg/m³に6時間/日×5日/週×4週間ばく露で相対重量増加がみられている²⁹⁾。
- ・ 雌雄のWistar/Chbb:Thomラットに10, 50, 1,000 mg/m³のDEHP（空気力学的質量中央径1.2 μm以下）を6時間/日、5日/週、4週間吸入ばく露した結果、肺と肝臓の重量の増加が最高濃度でばく露した雌でのみ観察された。これらの変化はばく露中止後8週間以内に消失した。これらの動物では精巣毒性も肝臓のペルオキシゾーム（酸素分子から過酸化水素を産生し、カタラーゼ、ペルオキシダーゼ、オキシダーゼを含む細胞小器官）の増殖の証拠も見られなかった。1,000 mg/m³を吸入した雄ラットでは、びまん性の泡沫細胞の増殖をとまなう肺胞中隔の肥厚が進行した²²⁾。

- Wistar ラット（主用量群(main dose group)では1群 10 匹の雌雄；付随群(satellite group)I では1群 2匹の雌雄；付随群 II では1群 15 匹の雄と 2-5 匹の雌；各群で同じ数の対照ラット；ばく露開始時に 9 週齢）に吸入可能な粒子径（空気力学的質量中央径 1.2 ± 2.9 から 9.5μ 未満）の DEHP（純度 99.7%）エアロゾルまたは空気（対照群）を頭鼻部吸入ばく露装置でばく露した。ばく露期間は 6 h/日、5 日/週、4 週間で濃度は 0, 0.01, 0.05, 1.0 mg/L (0, 10, 50, 1000 mg/m³) であった。主用量群の動物はばく露期間終了時に解剖した。解剖前に、付随群 II の雄ラットはばく露終了後 2 または 6 週間の回復期間をおいた。付随群 I 及び II の動物の肝臓は光学及び電子顕微鏡で観察した。実験期間中に死亡した動物はいなかった。臨床症状と血液生化学的パラメーターについては、ばく露に関連した影響は認められなかった。ばく露ラットと対照群の体重は同様であった。最高濃度群では、雄ラットで肺の相対重量の有意な増加が観察された。これは泡沫細胞の増殖と肺胞中隔の肥厚を伴っていた。肝臓の絶対重量（雌）と相対重量（雌雄）はわずかではあるが有意に増加し、しかしこれに一致する組織学的所見は見られなかった。これらすべての影響は、ばく露終了後の観察期間内で可逆的であった。組織学的な精巣毒性は検出されなかった。ばく露終了時及びばく露終了後観察期間後における、3 段階の濃度群すべて及び対照群より得た肝臓サンプルの電子顕微鏡的検査では、ばく露またはペルオキシゾーム増殖に起因すると考えることのできる肝細胞の明らかな超微細構造的変化は見られなかった。この研究での NOAEL は 50 mg/m³ である。この研究の結論は、記載された数値に常に基づいているわけではないことに留意しなければならない。例えば、肝臓と肺の影響の可逆性を支持する証拠は示されていない。また、精巣の組織学的結果と絶対及び相対重量についての情報は欠けている。さらに、この研究の信頼性には疑問があり、その理由は、以前に実施された BASF（作成委員注：会社名）による類似の研究とは対照的にペルオキシゾーム増殖への影響が観察されなかったことによる。その報告では、‘ばく露に関連した’ペルオキシゾーム増殖が 200~1000 mg/m³ のばく露濃度で母獣に観察されたばく露濃度決定実験について言及している。したがって、この研究はリスク判定上信頼できるとは見なされない³⁸⁾。

経口投与—マウス

- マウスを DEHP 2.5% 添加飼料で 90 日間飼育した場合、初期体重減少を伴う成長抑制、両側腎腫大とびまん性嚢胞様結節形成および肝萎縮が認められた。さらに、肝細胞の混濁変性、壊死、腎の尿細管上皮の混濁変性、精巣での精子形成消失などの報告もある²⁶⁾。
- 雌雄の B6C3F₁ マウス（6 週齢）に DEHP 0, 1, 000, 5, 000, 10, 000, 25, 000 ppm（雄：0, 245, 1, 209, 2, 579, 6, 992 mg/kg/日相当、雌：0, 270, 1, 427, 2, 897, 7, 899 mg/kg/日相当）を 4 週間混餌投与した試験では、5, 000 ppm 以上の投与群で雌雄に肝細胞の壊死を伴う肝臓重量増加、雄に炎症を伴う腎臓重量の減少と貧血が、25, 000 ppm 投与群で雌雄に胸腺の萎縮、雄に精巣重量の減少及び精巣の萎縮が、雌に卵胞の消失がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 245 mg/kg/日、雌 270 mg/kg/日としている²⁷⁾。
- 雌雄の B6C3F₁ マウス（5-6 週齢）に DEHP 0, 800, 1, 600, 3, 100, 6, 300, 12, 500 ppm（雄：

0, 144, 289, 578, 1, 156, 2, 311 mg/kg/日相当、雌：0, 157, 314, 629, 1, 258, 2, 516 mg/kg/日相当)を13週間混餌投与した試験では、3,100 ppm以上の投与群で雄に体重増加抑制がみられており、著者らは本試験でのNOAELを雄289 mg/kg/日、雌314 mg/kg/日としている²⁷⁾。

- B6C3F₁マウスに3, 6 g/kgのDEHPを混餌投与した実験では、雌マウスでばく露濃度依存的な体重減少が観察された。雄マウスの精巣の精細管の変性以外非腫瘍性病変の増加は観察されなかった³³⁾。
- 肝臓に対する影響として、マウスでは2,000 mg/kg/日の7日間投与で肝臓重量の増加やP450を含むMF0 (Mixed Function Oxidase)酵素活性の増加、390 mg/kg/日の166日間混餌投与で肝臓重量の増加がみられた²⁹⁾。

経口投与—ラット

- 雌雄のF344ラット(週齢記載なし)にDEHP 0, 0.01, 0.1, 0.6, 1.2, 2.5% (雄：0, 11, 101, 667, 1, 224, 2, 101 mg/kg/日相当、雌：0, 12, 109, 643, 1, 197, 1, 892 mg/kg/日相当)を21日間混餌投与した試験で、2.5%投与群で雄に精巣重量の減少と精巣の萎縮、0.6%以上の投与群で雌雄に組織学的変化を伴う肝臓重量の増加がみられており、著者らは本試験でのNOAELを雄101 mg/kg/日、雌109 mg/kg/日としている²⁷⁾。
- 雌雄のF344ラット(8週齢)にDEHP 0, 1, 000, 4, 000, 12, 500, 25, 000 ppm (雄：0, 63, 261, 850, 1, 724 mg/kg/日相当、雌：0, 73, 302, 918, 1, 858 mg/kg/日相当)を13週間混餌投与した試験で、1,000 ppm投与群で雄に肝臓重量の増加、4,000 ppm投与群で雌雄に肝臓重量の増加、雄に腎臓重量の増加と赤血球の減少、12,500 ppm以上の投与群で雌雄に肝臓および腎臓重量の増加、組織学的には肝細胞の腫大、腎近位尿細管細胞の色素沈着、25,000 ppm投与群で雌に子宮重量の減少、雄に精巣重量の減少、無精子症を伴う精巣の萎縮、雄に下垂体及び副腎の組織学的変化がみられており、著者らは本試験のLOAELを63 mg/kg/日としている²⁷⁾。
- 雌雄のSDラット(5-6週齢)にDEHP 0, 5, 50, 500, 5,000 ppm (雄：0, 0.4, 3.7, 37.6, 375 mg/kg/日相当、雌：0, 0.4, 4.2, 42.2, 419 mg/kg/日相当)を13週間混餌投与した試験で、500 ppm以上の投与群の雄で精巣にセルトリ細胞の空胞化がみられ、5,000 ppmの投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシソームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化、5,000 ppm投与群の雄に貧血、精巣の相対重量の減少、精細管の萎縮、精子数の減少ないし精子の完全消失がみられており、著者らは本試験のNOAELを50 ppm (3.7 mg/kg/日)としている²⁷⁾。
- 雌雄のF344ラット(5-6週齢)にDEHP 0, 1, 600, 3, 100, 6, 300, 12, 500, 25, 000 ppm (雄：0, 160, 320, 641, 1, 282, 2, 563 mg/kg/日相当、雌：0, 182, 364, 727, 1, 454, 2, 908 mg/kg/日相当)を13週間混餌投与した試験で、12,500 ppm以上の投与群で雄に精巣の萎縮、25,000 ppmの投与群で雌雄に体重増加抑制がみられており、著者らは本試験でのNOAELを雄641 mg/kg/日、雌727 mg/kg/日としている²⁷⁾。
- ラットにDEHP 0.04, 0.13, 0.4%を含む試料で2年間飼育した結果によると、0.04, 0.13%

群では有害作用は認められなかったが、0.4%群では体重増加の抑制と肝・腎の重量増大が認められている。しかし、組織学的変化はみられていない²⁶⁾。

- 各群5匹の雄アルビノラットに90日間0, 0.375, 0.75, 1.5, 3% (0, 200, 400, 900, 1,900 mg/kg/日) DEHPを混餌投与した。被験物質投与により死亡したラットはいなかった。0.75, 1.5, 3%群では体重増加の抑制がみられた。血球数、ヘモグロビン、白血球分画は正常のままであった。1.5, 3%投与群で精細管の萎縮・変性がみられたが、他の群ではみられなかった。心臓・肝臓・脾臓では病理学的変化はみられなかった³²⁾。
- 各10匹雌雄のF344ラットに13週間0, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500, 25,000 ppm (約0, 80, 160, 320, 630, 1,250 mg/kg/日)投与した。6,300 ppmの雄ラットが1匹死亡した。25,000 ppm群の体重増加は雄で29%、雌で53%減少した。25,000 ppmばく露群の雄の10匹全てで精巢の萎縮がみられたが、生命を脅かすものではなかった。また、12,500 ppmの雄でも同様の変化はみられたが、それほど顕著ではなかった。他に病理学的変化はみられなかった。
- ラットに0.4 g/kg 体重/日以上 DEHPの経口投与で体重増加の減少が2, 3日以内に観察された。ラットに2, 10, 20 g/kg 体重/日の DEHPを17週間混餌投与した結果体重の減少が見られた。12.5 又は 25 g/kg 体重/日の13週間投与ラットにおいても体重減少は観察されている。1.6-6.3 g/kg では体重の僅かな上昇が見られるか、変化が見られなかった³³⁾。
- 6.4 g/kg 体重/日の MEHPをラットに混餌投与した結果、体重増加の減少が見られた。0.625 g/kg 体重/日を3か月投与した結果、体重は変化が見られなかったが、血糖の有意な減少が見られた³³⁾。
- ラットで50 mg/kg/日の9ヶ月間混餌投与で体重の減少がみられた²⁹⁾。
- 10, 20 g/kg 体重/日を17週間混餌投与したラットでヘモグロビン、血中血球容積、赤血球数の減少が見られたが、2 g/kg 体重/日ではそのような変化は見られなかった³³⁾。
- 12ヶ月ばく露実験では、雌雄各20匹のWistarラットが0(対照群)または3.5 g/kgの DEHPを混餌投与された。解剖時にばく露群にみられた唯一の肉眼的、顕微病理学的変化は肝肥大だけであった。しかしながら、実験中に30%が小腸の閉塞や胃腸の粘膜の消失で死亡し、それらの個体には化膿性肺炎や子宮内膜炎が合併していた³³⁾。
- 肝臓に対する影響として、ラットでは10 mg/kg/日の5日間投与で palmitoyl CoA oxidase 及び carnitine acetyl transferase 活性が増加し、50 mg/kg/日の21日間混餌投与では肝臓重量の増加及びペルオキシゾーム増生がみられた。50 mg/kg/日の9ヶ月間混餌投与では、肝臓で重量の増加、肝細胞の腫大、門脈周囲の脂肪沈着、リソゾームでの脂質の充満、グリコーゲンの枯渇がみられ、胆管構造の変化、ペルオキシゾーム酵素及びチトクローム P-450 の誘導などもみられた²⁹⁾。
- 幼若雄ラットに2.14 mg/kg 体重の DEHPを週3回12ヶ月になるまで強制経口投与し腎臓への影響について記述した。クレアチニンクリアランスの50%減少と腎のう胞形成の重症化が観察された。この病変は加齢ラットでよく観察される自然発生の腎症と一致しており、ばく露により若いラットで発症するのかもしれない。さらに、NTPの報告では6, 12 g/kg DEHPを雌雄F344ラットに2年間混餌投与した場合には腎障害は見られなかった³³⁾。

経口投与—その他の動物

- ・ モルモット雌雄各 23-24 匹を 1 群とし、0, 19, 64 mg/kg/日を 12 ヶ月混餌投与した結果、19 mg/kg/日群で肝臓重量の増加を認めたが、組織所見（肝臓、腎臓、肺、脾臓、精巣）に明瞭な変化を認めなかった³⁴⁾。この結果から、19 mg/kg/日が LOAEL となる³⁰⁾。
- ・ モルモットで 2,000 mg/kg/日の 15 日間混餌投与で体重の減少がみられた²⁹⁾。
- ・ ウサギでは 2,000 mg/kg/日の 7 日間投与で 50%、15 日間投与で 100%、モルモットでは 2,000 mg/kg/日の 15 日間投与で 40%の死亡率がみられた²⁹⁾。
- ・ 肝臓に対する影響として、モルモットでは 2000 mg/kg/日の 15 日間投与で肝臓重量の増加や酵素活性の減少がみられた²⁹⁾。
雌雄のモルモットに 0, 0.4, 1.3 g/kg の DEHP を 12 か月ばく露した実験で、低濃度ばく露群の体重は対象群に比べ有意に上昇し、雌のばく露群では相対肝重量が僅かに上昇した。それ以外にはばく露依存的な変化は見られなかった³³⁾。
- ・ ラットで 90 日から 2 年、モルモットで 1 年、イヌで 1 年の経口投与で、経口による無作用量は約 60 mg/kg/日とされている。大量投与によっては、成長抑制と肝・腎の重量増加を起こすが、組織変化はなく、腫瘍の発生増加もみられなかった。4 匹のイヌへの飼育実験でも DEHP の慢性毒性が小さいことが確認された^{22), 26)}。
- ・ 25-500 mg/kg 体重/日を 2-4 週間ビーグル犬に経口投与した結果、外観がショック肺のような肺の出血と炎症反応が観察された³³⁾。
- ・ いくつかの研究で DEHP 5-20 g/kg の混餌投与により血漿中のトリグリセライドとコレステロールの減少が報告されている。DEHP はコレステロールの生合成を抑制する。この影響はリン脂質症とともに生じ、同じ影響が MEHP によってもみられる³³⁾。
- ・ 雄のフェレットに 0, 10 g/kg の DEHP を 14 か月混餌投与した結果、体重の減少と肝臓の相対重量の増加が観察されたが、明らかなペルオキシソームの増殖は見られなかった³³⁾。
サルでは、2,000 mg/kg の 14 日間投与で精巣重量に異常は認められていない²⁹⁾。

強制経口投与

- ・ ラットに 1, 4 および 10 ml/kg の DEHP を胃ゾンデで 3 週間連続投与した場合、10 ml/kg 群では雌雄ともに高死亡率、体重減少、肝重量増加を、雄ではさらに腎・脾重量の減少を認めた。4 ml/kg 群では成長抑制と肝肥大が認められた²⁶⁾。
- ・ 3.4 g/kg 体重/日をオリーブ油に混ぜて 90 日間ラットに強制経口投与した結果、20 匹中 15 匹が死亡した。しかしながら、3%の DEHP (1.9 g/kg 体重/日)を 90 日間混餌投与した場合や、US National Toxicology Program でラットに 14 日間 50 g/kg 体重/日を混餌投与した場合 死亡は観察されなかった³³⁾。
- ・ 雌雄のマウセットに DEHP 0, 100, 500, 2,500 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した実験では、100 mg/kg/日以上投与群の雄、500 mg/kg/日以上投与群の雌雄でシトクロム P450 の増加傾向が、2500 mg/kg/日投与群の雄で体重減少がみられた。また 100 mg/kg/日投与群の雄で僅かな平均ペルオキシソーム体積 (volume) の増加がみられているが、器官

重量及び病理組織学的検査において肝臓の大きさの増加、肝細胞の肥大はみられず、ペルオキシソーム系酵素活性、ペルオキシゾームの数、体積密度 (volume density)、形態に对照群との差がみられていないことからペルオキシゾームの増生は生じないと考えられている²⁷⁾。

- ・ カニクイザルに DEHP 0, 100, 500 mg/kg/日を 25 日間強制経口投与した実験ではペルオキシゾームの増生は認められていない²⁷⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 雄の Wistar ラット (10 匹/群) に DEHP のエアロゾル 0, 0.01, 0.05, 1mg/L (0, 10, 50, 1000 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間ばく露した試験では、ばく露終了 2 週間後及び 6 週間後に無処置雌と交配した結果、雄の生殖能に影響は見られなかった。また、精巣毒性も認められなかった³⁸⁾。
- ・ 雌の Wistar ラット (25 匹/群) に DEHP のエアロゾル 0, 0.01, 0.05, 0.3 mg/L (0, 10, 50, 300 mg/m³) を 6 時間/日、妊娠 6 日から 15 日までばく露し、妊娠雌 20 匹は妊娠 20 日に解剖し、5 匹は妊娠を継続し児動物への影響を調べた試験では、妊娠黄体数、子宮重量、着床数、吸収胚数、死亡胎児数及び新生児に投与の影響はみられなかった³⁸⁾。

経口投与-マウス

- ・ 雌の ICR (CD-1) マウス (24-30 匹/群) に DEHP 0, 0.025, 0.05, 0.1, 0.15% (0, 44, 91, 191, 292.5 mg/kg/日相当) を妊娠 0 日から 17 日まで混餌投与した試験では、親動物への毒性として 0.05% 投与群以上で嗜眠状態、0.1% 以上の投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加が見られた。胎児への毒性として、0.05% 投与群で奇形胎児の増加が見られ、奇形の種類は眼瞼開裂、眼球突出、外脳症、短尾・絞扼尾あるいは無尾、心血管系の奇形、肋骨の癒合あるいは分岐、胸椎椎体の癒合あるいは不整列であった。0.1% 以上の投与群で吸収胚、死亡胎児の増加、生存胎児数、生存胎児の体重減少がみられ、NOAEL を 0.025% (44 mg/kg/日相当) とした²⁷⁾。
- ・ 雌雄の ICR (CD-1) マウス (雌雄各 20 匹/投与群、40 匹/对照群) に DEHP 0, 0.01, 0.1, 0.3% (0, 14, 141, 425 mg/kg/日相当) を同居前 7 日間及び 98 日間 (同居期間、交配後から分娩までの 21 日間及びその後 21 日間) 混餌投与した試験では、0.1% 投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、0.3% 投与群では妊娠が成立しなかった。さらに、雌雄で肝臓重量の増加や生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、卵管、子宮) 重量の減少、雄で精細管の萎縮がみられ、精子運動性と精子数の減少、形態異常精子の増加がみられた。交配試験では、0.3% 投与雌雄の交配では妊娠が成立しなかった。0.3% 投与雄と对照雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、对照雄と 0.3% 投与雌の交配では出産児が得られなかった。よって NOAEL を 0.01% (14 mg/kg/日相当) とした^{22), 27), 30), 36, 38)}。
- ・ 雌の ICR (CD-1) マウス (15 匹/投与群、30 匹/对照群) に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与し試験では、親動物への毒性として 1,000 mg/kg/日投与

群で体重減少、肝臓相対重量の増加が見られた。胎児への毒性として 200 mg/kg/日投与群でわずかな外表異常、内臓異常の増加や胎児数の減少がみられた。1000 mg/kg/日投与群で吸収胚数の増加、胎児の生存率の低下、胎児体重の減少、骨格奇形（肋骨の癒合や胸椎椎体・椎弓の癒合）、内臓奇形（心血管系異常、肺の分葉異常、肝臓の発育不全、腎臓の異常）の増加がみられた。親動物に対する NOAEL は 200 mg/kg/日、胎児に対する NOAEL は 40 mg/kg/日としている^{27)、38)}。

- 雌の ICR-JCL マウスに DEHP 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0% (0, 70, 190, 400, 830, 2,200 mg/kg/日相当)を妊娠 0-18 日に混餌投与した試験で、親動物への影響として 0.2%以上の投与群で体重減少(妊娠 18 日)が、胎児への毒性として 0.1%以上の投与群で胎児の死亡率の増加、0.2%投与群で胎児体重の減少、奇形胎児(神経管の異常として外脳症と脊椎裂、尾の奇形、胃壁破裂、内反足)の増加、0.4%以上の投与群で 100%の胎児の死亡がみられた。親動物と胎児に対する NOAEL は 0.05%とした^{27)、38)}。
- 雌の ICR (CD-1) マウス(30-31 匹/群)に DEHP 0, 0.01, 0.025, 0.05% (0, 19, 48, 95 mg/kg/日相当)を混餌投与した二世代試験で、F2 胎児への毒性として 0.05%投与群で胎児の死亡率と新生児の死亡率の増加がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響はなかった。²⁷⁾。

経口投与-ラット

- 雌の Wistar ラット(9-10 匹/群)に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験では、母動物への影響として 1,000 mg/kg/日の投与群で摂餌量及び子宮重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられた。胎児への毒性として 1,000 mg/kg/日の投与群で吸収胚の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低下、外表・骨格・内臓奇形(尾、脳、尿管、生殖腺、脊柱、胸骨)の増加がみられた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 200 mg/kg/日とした^{27)、38)}。
- 雌の F344/Cr1Br ラット(22-25 匹/群)に DEHP 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0% (0, 357, 666, 856, 1055 mg/kg/日相当)を妊娠 0-20 日に混餌投与した試験では、母動物への影響として 0.5%以上の投与群で摂餌量の低下、1.0%投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加がみられた。胎児への毒性として 0.5%以上の投与群で体重の低下、2.0%投与群で吸収胚の増加、死亡胎児の増加がみた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 0.5% (357 mg/kg/日)とした³⁸⁾。
- 雌の F344 ラットに DEHP 0, 0.25, 0.5, 1.0% (0, 164, 313, 573 mg/kg/日相当)を妊娠 0-20 日に混餌投与し、児動物を生後 128 日まで観察した試験で、親動物への影響として 0.5%以上の投与群で摂餌量の低下、1.0%投与群で体重増加の抑制が、児動物への毒性として 0.5%投与群で新生児の体重増加の抑制、1.0%投与群で新生児の体重、成長の低下、生存率の減少がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響は見られなかった²⁷⁾。
- 雌の Wistar ラット(9-10 匹/群)に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験で、親動物への影響として 1,000 mg/kg/日の投与群で摂餌量の減少、子宮重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が見られた。胎児への毒性として 1,000 mg/kg/日の投与群で生存胎児数の減少、体重低下、外表、内臓、骨格奇形主として尾、脳、

尿管、生殖腺、脊柱、胸骨)の増加がみられた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 200 mg/kg/日とした^{27), 38)}。

- 雌雄の Wistar ラット (F0: 10 匹/性/群) に DEHP 0, 1,000, 3,000, 9,000 ppm (0, 110, 339, 1060 mg/kg/日相当) を混餌投与した二世世代試験の濃度決定試験 (F1 の飼育と交配、F2 の生後 2 日まで) では、親動物への影響として、1,000 ppm 以上の群の F0 雌、3,000 ppm 以上の群の F0 雄に肝臓重量の増加がみられた。9,000 ppm 群では F0 雌と F1 雌雄に摂餌量と体重の減少がみられ、F1 雌雄では加えて死亡も認められた。F1 雄では精巣と精巣上体に病変が特異的にみられた。児動物への影響として、F1 児動物の 9,000 ppm 群で着床後の胚損失の増加、出産児数の減少、生後 0-4 日の生存率の減少、離乳までの体重の減少、雄の乳輪/乳首の発現、性成熟の遅延 (陰開口、包皮分離)、精母細胞の消失がみられた。F2 児動物では 3,000 ppm 以上の群で出生児数の減少、9,000 ppm 群で出産児数と肛門生殖器間距離 (AGD) の減少がみられた³⁸⁾

- Wistar ラットの妊娠 7 日目から分娩後 16 日までの DFHP の強制経口投与試験が行われ、(試験①及び②)、主に雄児動物の生殖系が調べられた。試験①の投与量は 0 (対照群: コーン油)、10、30、100、300、600、900mg/kg 体重/日 (各投与群 8 匹、対照群 16 匹) であり、試験②の投与量は 0 (対照群: コーン油)、3、10、30、100mg/kg 体重/日 (各投与群 8 匹 (ただし、3mg/kg 体重/日投与群のみ 16 匹)、対照群 16 匹) であった。

試験①、②ともに、全投与群で母動物の体重、妊娠期間及び児動物の性比、生存出生児数、着床前胚損失数に対照群との有意差はなかったが、児動物の出生時体重は 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 900mg/kg 体重/日投与群の雌で低値を示した ($p < 0.05$)。雄児動物の観察において、外部生殖器の mild な形成不全 (16 日齢) を持つ割合は、試験①では 100、600、900 mg/kg 体重/日投与群で、試験②では 3mg/kg 体重/日投与群で増加した。この形成不全はすべての投与群に認められ、対照群には一例のみ生じた。AGD (出生時) は、試験①では 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で用量依存的に短縮し、試験②では 100 mg/kg 体重/日投与群で短縮した。一匹あたりの乳頭遺残数 (12 日齢) は試験①のみで 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で増加した。

また、16 日齢の剖検によると、生殖器官やその付属器等について、腹側前立腺の重量は試験①でのみ 30mg/kg 体重/日以上以上の投与群で減少し、LABC の重量は試験①では 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群 (600 mg/kg 体重/日投与は有意差なし) で、試験②では 10、30 mg/kg 体重/日投与群で低値を示した。また、各側の精巣重量は、試験①でのみ 100、600、900 mg/kg 体重/日投与群で左側が、600、900 mg/kg 体重/日投与群で右側が低値を示した。そのほか、試験①でのみ 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で副腎重量の低値が、300 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝重量の増加が認められた (以上、いずれも $p < 0.05$)。

精巣の病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で精細管直径の用量依存的な減少 ($p < 0.05$) が認められ、さらに、精細管上皮の発生遅延を伴う未成熟な精巣がライディッヒ細胞の過形成を伴って観察された。これらの所見は 900 mg/kg 体重/日投与群で顕著であり、精巣切片の免疫組織化学的検査では、900mg/kg 体重/日投与群でセルトリ細胞の細胞質はビメンチン (細胞骨格マーカー) が強陽性であった。

また、試験①と②の結果を合わせた解析では、AGD 短縮、乳頭遺残の増加、生殖器系の臓器（腹側前立腺、LABC）の重量の低値、外部生殖器の mild な形成不全それぞれについて、いずれも 10 mg/kg 体重/日以上での投与量でほとんどの投与群で対照群と比べ有意な変化が見いだされることから、著者らは、雄ラットの生殖発生に対して、これらの抗アンドロゲン作用が 10 mg/kg 体重/日の投与で生じることが示されるとし、EU の NOAEL 5 mg /kg 体重/日と一致すると結論している。なお、外部生殖器の mild な形成不全は、下表に示すように 3mg/kg 体重/日投与群でも増加しているが、この用量では他の抗アンドロゲン作用の指標に有意差がなく、さらに検証が必要と考察している（Christiansen et al. 2010）。食品安全委員会器具・容器包装専門調査会としては、最低用量の 3 mg/kg 体重/日で見られた外部生殖器の mild な形成不全については、スコアが 0～3 までであるにもかかわらず、スコア 1 のみの発生率しか評価していないこと、スコア自体も必ずしも一般的なものではないこと、また、著者らも抗アンドロゲン作用の一端ではあるが有害性は低いと考察していることから、LOAEL の指標とすることは妥当ではないと判断した。したがって 10 mg/kg 体重/日以上投与された雄出生児において有意な変化が見いだされた AGD 短縮及び生殖器官の重量減少に基づき、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断した。³⁹⁾

カ 遺伝毒性（変異原性）

- DEHP は多くの *in vitro* 試験で、遺伝毒性、変異原性は、陰性であり、DEHP 投与ラットの尿にも変異原性代謝産物は見いだされていない。しかし、*in vitro* で染色体の異数性を観察したいくつかの試験では陽性結果が得られていることから、*in vitro* では細胞の遺伝子に影響があるとみなせる²⁶⁾。
- わずかな例外を除いて、バクテリアや真核細胞の変異原性試験は陰性、DNA 損傷試験では全て陰性であった。DEHP やその代謝物は DNA と共有結合はできないという DNA 結合試験の結果と一致していた。染色体異常試験や姉妹染色体分体交換試験も大部分が陰性であった。いくつかの *in vivo* 試験では小核、不定期 DNA 合成、DNA 鎖切断の誘導試験もまた陰性で、DEHP 投与ラットの尿からはサルモネラ試験で遺伝毒性を有する代謝物は検出されなかった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (+/-S9) ^{25), 27)}	—
		大腸菌WP2uvrA (+/-S9) ^{25), 27)}	—
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 ²⁷⁾	—
	染色体異常試験	ラット肝株細胞 ²⁷⁾	—
		チャイニーズハムスターCHO細胞 ²⁷⁾	—
	姉妹染色分体交換試験	ラット肝株細胞 ²⁷⁾	—
チャイニーズハムスターCHO細胞 (+/-S9) ²⁷⁾		—	

	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (-S9)7.5-20 µg/mLで陽性 ²⁷⁾	+
		チャイニーズハムスターの肝細胞 25-50µg/mL ²⁷⁾	+
In vivo	不定期DNA合成試験		— ²²⁾
	DNAとの共有結合		— ²²⁾
	優性致死試験	ICRCD雄マウス、12.5-25 g/kgの単回経口投与 ²⁷⁾	—
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ²⁷⁾	—
	小核試験	マウス (末梢血) ²⁷⁾	—

—：陰性 +：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ ハムスターに生涯を通じて 23 時間/日、 $15 \pm 5 \text{ mg/m}^3$ を吸入ばく露した結果、腫瘍の発生率は増加しなかった²²⁾。

経口投与-マウス

- ・ 各群 50 匹の雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に DEHP 0, 3,000, 6,000 ppm (雄 : 0, 672, 1,325 mg/kg/日相当、雌 : 0, 799, 1,821 mg/kg/日相当) を 103 週間混餌投与し、105 週で解剖し病理学的精査を行った。雄の 1,325 mg/kg/日及び雌の 799 mg/kg/日以上投与群で肝細胞癌の発生率が対照群に比較し有意に増加した。この発症率の増加はばく露濃度依存的であった。生存数には影響を与えなかった^{10), 27), 29)}。
- ・ 雌雄の B6C3 F₁ マウスに DEHP 0, 100, 500, 1,500, 6,000 ppm (雄 : 0, 19, 99, 292, 1,266 mg/kg/日、雌 : 0, 24, 117, 354, 1,458 mg/kg/日相当) を 104 週間混餌投与した試験が実施された。その結果雌雄のラットの 2,500 ppm 群以上で肝腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、マウスでは 100 ppm (19 mg/kg/日相当) 以下の用量では肝腫瘍の発生の有意な増加はみられなかった²⁷⁾。

経口投与-ラット

- ・ F344 ラット (雌雄、各群 50~80 匹、6 週齢) における DEHP (0.100, 500, 2,500, 12,500ppm : 雄 0, 5.8, 28.9, 146.6, 789.0 mg/kg 体重/日、雌 0, 7.3, 36.1, 181.7, 938.5 mg/kg 体重/日) の 104 週間混餌投与試験が行われた。
体重、摂餌量は 12,500ppm 投与群で低下した。2,500ppm 以上投与群の雌雄で肝の絶対・相対重量の増加、肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性の上昇が認められ、雄では腎絶対・相対重量、肺相対重量並びに肝海綿状変性及び単核球性白血病の発生率が増加した。12,500ppm 投与群では雌雄に肝細胞色素沈着の発生率増加及び腎絶対・相対重量の増加が、雄には膵臓腺房細胞の腺腫の発生率増加もみられた。
肝細胞癌と肝細胞腺腫を合わせた肝腫瘍発生率は 2,500ppm 以上投与群の雄 (対照群 7 %

に対し、低用量から 17、43%) 及び 12,500ppm 投与群の雌 (対照群 0% に対し 31%) で増加した (いずれも $p < 0.05$)

また、104 週間混餌投与試験とは別に、雌雄各 55 匹のラットに 78 週間、12,500ppm の DEHP を同様に混餌投与した後、DEHP を加えない餌に変えて 26 週間にわたり観察を継続した試験では、回復期間後に肝重量及び肝パルミトイル CoA 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝細胞癌の発生率は継続投与群に比べて低下した ($p < 0.05$)。

著者らは肝臓の腫瘍とペルオキシソーム増殖に基づく NOEL 及び非発がん性の NOEL を 500ppm (28.9~36.1 mg/kg 体重/日) とした。また、単核球性白血病については、この試験に用いられた F344 ラットには高頻度で自然発生し、SD ラットを用いた他の慢性経口投与試験では観察されていないことから、ヒトとの関連性は疑わしいとしている (David et al. 1999, 2000a)

ATSDR (2002) は、肝臓、腎臓への影響に係る LOAEL を 147 mg/kg 体重/日、NOAEL を 36 mg/kg 体重/日とし、それ以外の器官については NOAEL を 939 mg/kg 体重/日としている。また、肝細胞癌に基づく LOAEL を雄 147 mg/kg 体重/日、雌 939 mg/kg 体重/日としている。また、EU は、同様のデータを David ら (1999, 2000a) の共著者である Moore (1996) の報告から参照しており、雄の肝腫瘍及び単核球性白血病に基づく発がんの LOAEL を 2,500ppm (147 mg/kg 体重/日)、NOAEL を 500ppm (29 mg/kg 体重/日) としている。また、肝臓、腎臓及び精巣に対する非発がん影響の LOAEL 及び NOAEL についても、発がんのものと同じ値にしている (EU RAR 2008)。

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会としては、2,500ppm 以上の投与により雄に肝腫瘍の発生率増加、肝及び腎重量増加並びに肝海綿状変性の発生率増加がみられたことから、本試験における NOAEL を 500ppm (28.9mg/kg 体重/日) と判断した。³⁹⁾

- 各群 50 匹の雌雄の F344 ラット (5-6 週齢) に DEHP 0, 6,000, 12,000 ppm (雄 : 0, 322, 674 mg/kg/日、雌 : 0, 394, 774 mg/kg/日相当) を 103 週間混餌投与し、105 週で解剖し病理学的精査を行った。雌雄とも高濃度ばく露群で肝細胞がん又は肝臓の腫瘍性結節の発生率が上昇していた¹⁰⁾。全投与群で肝臓の肝細胞腺腫 (肝細胞癌または腫瘍性結節) の発生率が増加し、雌の 774 mg/kg/日投与群で肝細胞がんの発生率が有意に増加した^{10), 22), 27), 29)}。
- DEHP の発がん性については、反復投与毒性試験で肝ペルオキシソームの増生がみられることから、その関連性の試験が多く行われており、肝ペルオキシソームの増生に伴い、肝細胞の増殖が促進されてラットの肝がんをプロモートするとの報告もある。また、DEHP の肝臓におけるペルオキシソームの増生作用に関しては、動物種によって著しく異なることが知られている。フタル酸モノ (2-エチルヘキシル) 及び代謝物のフタル酸 2-エチル 5-オキソヘキシルはラット培養肝細胞では非常に高いペルオキシソーム増生作用を示すが、ヒトやカニクイザル、マーモセット、モルモットの肝細胞ではほとんどペルオキシソーム増生作用を示さない²⁷⁾。
- F344 ラット及び B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0, 6, 12 g/kg、マウスに 0, 3, 6 g/kg を食餌に添加して 103 週間投与した結果、雌雄のラットと雌のマウスでは肝細胞がんの発生率の増加を認め、マウスでは肺への転移も認められた。 DEHP の肝

腫瘍は動物ではペルオキシゾームの増殖と関連していた。げっ歯類の肝臓のペルオキシゾームの増殖はDEHPの代謝物(フタル酸モノ(2-エチルヘキシル)、モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)、モノ(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル))の作用によって引き起こされ、その後の肝がんにつながっているが、霊長類ではペルオキシゾームの増殖は起こらない。²²⁾ しかし、作用機構の検討により、本物質によるがんは霊長類では発生しない事が示唆され、げっ歯類特有の発がんと考えられている³⁰⁾。

- 2ヶ月齢のShermanラット(32匹/性別/群)に0, 400, 1,300, 4,000 ppmのDEHPを2年になるまで混餌投与した。動物は最大8匹/性別/群をサブグループとし、2年間まで投与し、その他は1年間で解剖した。120日以上ばく露を受けた高濃度群の雌のF₁世代のラット80匹は4,000 ppmのDEHPを1年間混餌投与した。1年後生存ラットを解剖した。悪性腫瘍はばく露群では観察されなかった。4,000 ppmばく露群の3匹、1,300 ppmの4匹、400 ppmの2匹、対照群の5匹で良性腫瘍が観察された。ばく露したF₁世代のラットのうち(vs. 対照群のうち1匹)2匹が良性腫瘍を有していた。2年経過時の死亡率は対照群で70.3%、ばく露群では60-70%の間であった。生存率が低いため、発がん影響評価から除外した¹⁰⁾。
- 交雑系のモルモット(~23匹/性別/群)にも0, 1,300, 4,000 ppmのDEHPを1年間混餌投与し解剖した。ばく露群の生存率は低下していた。発がん影響は観察されなかった¹⁰⁾。
- 4匹の犬にも0.03 ml/kg体重のDEHPをゼラチンカプセルに入れたものを週5日、19回、0.06 ml/kg体重を240回投与した。対照群4匹も用意した。どちらの群でも腫瘍は観察されなかった¹⁰⁾。

(2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ボランティア(成人2人)へのDEHPの経口投与で、5,000 mgでは何ら症状は認められなかったが、10,000 mgで軽い胃腸障害と下痢がみられている^{26), 27), 29)}。

イ 刺激性及び腐食性

- 目・皮膚・気道を刺激する²⁸⁾。
- ヒトにおいて皮膚刺激性は中程度である^{26), 29)}。

ウ 感作性

- ポリ塩化ビニル加工作業者に、ばく露濃度不明のDEHPによる職業性喘息の1名が報告されている^{22), 26)}。
- ヒトにおいて弱い感作性を認めている^{26), 29)}。
- 希釈しないDEHPを23名の背部皮膚に7日間パッチテストした結果、陰性であった^{22), 26), 29)}。

エ 反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ポリ塩化ビニル加工の男性作業員54名が調査対象であるが、DEHPの単独ばく露でなく、

diisodecylphthalate および butylbenzylphthalate のばく露も受けている。平均フタレートばく露濃度 0.1, 0.2, 0.7 mg/m³ によって、3 群に等分して、末梢神経系の症状を中心に調べた結果、どの検査項目にもばく露と関連した増加はなく、また作業関連の閉塞性肺疾患も見られなかった。通常の肺機能検査においてもばく露との関連は認められなかった^{22), 26)}。

- ロシアの研究者が、数種のフタレート可塑剤が使われている人工皮革産業の作業員について研究している。Dibutylphthalate と高次の alkylphthalate が最も多く使われ、DEHP と benzyl butyl phthalate が定期的に使われ、幾つかの配合では少量の sebacates 及び adipates が使われている。tri-*o*-cresylphosphate (TOCP) が、この作業部署の 10-20% で造られる不燃性物質の一成分である。主要なばく露物質はフタレート可塑剤である。気中可塑剤量 (混合エステル) 濃度は 1.7-66 mg/m³ の間に分布している。147 名の作業員 (女性 87 名、男性 60 名、75% が 40 歳以下、雇用期間 0.5-19 年) において、最も多い訴えは、上・下肢の痛み、麻痺、痙攣で、これらの症状は 6 年目から 7 年目に始まっており、痛みや無感覚は主に夜の休憩時に気付いている²²⁾。神経学的研究により、多発神経障害 47 名 (32%) と前庭機能の障害 (78%) (文献²²⁾ では 32% が多発性神経炎、49.6% が基本的に健康であるとしている。) が認められている。本報告では、気中混合エステル 1.7-66 mg/m³ のばく露によって、多発性神経障害と前庭部機能障害が生じているが、動物実験では、DEHP による神経系障害は認められておらず、これらの神経障害は、末梢神経毒性をもつ TOCP ばく露のためと考えるべきであろう。また、ばく露を受けている主要フタレートは dibutylphthalate と高次の alkylphthalate であり、その他のフタレートも、動物における亜急性・慢性毒性は、すべて DEHP より強いものである。従って、この報告は DEHP の許容濃度の検討の参考とはなし得ないと考えられる^{22), 26)}。

オ 生殖・発生毒性.

- プエルトリコ在住の女兒の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女兒 (6 ヶ月~8 才) の血清サンプル 41 件中 28 件から DEHP 及びフタル酸ジブチルを主としたフタル酸エステルが検出された。28 サンプル中 DEHP は 25 件 (187-2,098 µg/L)、フタル酸ジブチルは 13 件 (15-276 µg/L) に検出されている。血清中の DEHP 及びフタル酸ジブチルの濃度は、同年齢の健常女兒の血清サンプル 35 件に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生に主として DEHP を含むフタル酸エステル類が影響を及ぼした可能性が考えられるものの、著者は本症の発生がフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による影響と結論するには、さらにヒトでの疫学研究、動物実験での実証が必要であると報告している²⁷⁾。
- 吸入、経口、皮膚ばく露のいずれにおいても精巢毒性をしめすヒトのデータはない²²⁾。

カ 遺伝毒性

- ドイツで DEHP 製造に 10-30 年間従事した労働者 10 人における染色体異常に関する研究では、ばく露濃度 0.0006-0.01 ppm (0.09-0.16 mg/m³) の範囲では染色体異常の出現頻度の増加は報告されていない^{26), 27), 29)}。

キ 発がん性

- DEHP を製造している工場の労働者 221 人の死亡率が 1940 年から 1966 年まで追跡された。大部分の対象者 (135 人/221 人) は 1965 年より後に雇用され、製造工程は 1966 年に完全に閉鎖系に移された。ばく露レベルに関する情報は提供されていない。外国人労働者 (人数は記載されていない) の生死に関する情報は対象者の 55% についてしか得られなかったが、その残りのコホートについては完全であるようだった。参照死亡率は地元の集団 (ラインヘッセン-ファルツ地方、ルードビヒシャーフェン市) と国民の死亡率から得た。追跡期間中に全部あわせて 8 人の死亡が発生し、それに対して地元の死亡率から算出した期待死亡数は 15.9 人 (標準化死亡比 0.50; 95%信頼区間 0.22-0.99) で国民の死亡率から算出した期待死亡数は 17.0 人であった。ばく露期間の長い (20 年以上) 労働者のうち 1 人は膵臓がん (期待値 0.13) で、1 人は膀胱乳頭腫 (期待値 0.01) により死亡した。このコホートのさらに長期間の追跡結果の報告を IARC ワーキンググループは入手できなかった。 [ワーキンググループは、コホート参加者の大多数はばく露レベルが相当低下した後に雇用されたこと、また、この研究の方法は不十分にしか記載されていないことを注記した。]¹¹⁾

発がんの定量的リスク評価

- US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot に経口試験結果に基づくユニットリスクに関する情報は得られたが、吸入試験結果に基づくユニットリスクに関する情報は得られなかった ('10/07/08 確認)^{5), 6), 7), 8), 9), 10)}。

発がん性分類

IARC : Group 2B¹¹⁾

分類変更の根拠 : IARC のモノグラフ 77 (2000) では、ラットやマウスの反復投与試験でみられるペルオキシソームの増生が、霊長類では必ずしも生じないこと等から、3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類していた。しかしモノグラフ 101 (2012) では、PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) がラットやマウスへのフタル酸ビスの作用において重要な役割を果たすことは分かったが、動物のモデルやヒトのデータから、フタル酸ビスによるラットやマウスの肝臓腫瘍発生のメカニズムには、いくつかの肝臓の細胞タイプにおける多数のシグナルや経路が関与していることが示唆されることから、ヒトとの関係が除外できないとされ、2B (ヒトに対する発がんの可能性があると分類された)。

産衛学会 : 2B¹²⁾

EU Annex VI : 設定なし¹³⁾

NTP 11th : R¹⁴⁾

ACGIH : A3¹⁵⁾

DFG : 4¹⁶⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 5 mg/m³ (1999 : 設定年)¹⁵⁾ 5 mg/m³^{22), 26), 25), 28)}

ACGIH STEL : 10 mg/m³^{22), 26)}

勧告根拠 : すべてのばく露経路で低毒性であり、ばく露による刺激を最小限とすることを考慮し、TLV-TWA を 5 mg/m³ と勧告する。動物実験や職域でのコホートでは、中枢性、末梢性神経障害が生じると科学的に断言できる情報はない。したがって、ACGIH は、DEHP の職域での TLV-TWA 勧告値でのばく露により、現在の職場ばく露環境では神経毒性ハザードは生じえないと結論した。TLV はラットでの繰り返し連日吸入ばく露の NOAEL の 1/10 である²²⁾。

日本産業衛生学会 : 5 mg/m³ (1995 : 設定年)¹²⁾

勧告根拠 : ヒトについての資料は乏しいが、0.7 mg/m³ 以下のばく露での健康障害は認められておらず、動物実験の結果では、DEHP は低毒性の部類に属すると考えられるので、その許容濃度として、5 mg/m³ を提案する²⁶⁾。

DFG MAK : 10 mg/m³ ピークばく露限度カテゴリー : II (8)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)¹⁶⁾

勧告根拠 : ペルオキシゾーム増殖やアポトーシス阻害などの影響についての研究は主に比較的高い濃度の DEHP を用いている。しかしながら、精巣、腎臓、肝臓の病理学的変化はずっと低い濃度で観察されている為、これらを MAK 値の設定に用いた。Sprague-Dawley ラットに 13 週間 500 mg/kg diet (38 mg/kg 体重/日) 以上の DEHP をばく露した際にセルトリ細胞の空胞化の増加が観察された。NOAEL は 50 mg/kg diet (3.7 mg/kg 体重/日) (Poon et al., 1997) であった。F344 ラットを用いた発がん実験では、100 mg/kg diet (約 6 mg/kg 体重/日) で週齢依存的な腎乳頭の石灰化の発生増加が観察された。アブストラクトのみしか見ることができなかった 3 世代試験では、300 mg/kg diet (24 mg/kg 体重/日) の DEHP ばく露に依存的な変化は見られなかった。B6C3F₁ マウスについては発がん実験や多世代試験の NOAEL が 100 mg/kg diet (20 mg/kg 体重/日) であった。50 mg/kg diet は 3.7 mg/kg 体重/日に相当する為、これを MAK 値評価の出発点とした。体重 70 kg の人の場合 8 時間に吸う空気の量が 10 m³ であり、25.9 mg/m³ に相当する。したがって、MAK 値は 10 mg/m³ に維持した。全身への影響は最も重要で、DEHP はピークばく露限度カテゴリーをカテゴリー II にした。12 時間という長い半減期から、excursion factor を 8 と設定した。DEHP は胚毒性、催奇形性をラットやマウスで有している。Wistar ラットでは DEHP を妊娠期にばく露したところ、1000 mg/kg 体重/日以上で胎児の奇形が増大した。NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった (Hellwig et al., 1997)。CD-1 マウスにおいて、90, 190 mg/kg 体重/日以上で奇形が見られた。NOAEL は 44 mg/kg 体重/日 (Try et al., 1988)、48 mg/kg 体重/日 (NTP, 1988)、75 mg/kg 体重/日 (Shiota & Nishimura, 1982) であった。MAK 値は 10 mg/m³ (職場でのばく露としては約 1.4 mg/kg 体重/日に相当) と実験の結果とは十分な差が見ら

れる為、妊娠リスクグループはCのままとした¹⁷⁾。

NIOSH : TWA 5 mg/m³ ST 10 mg/m³ Ca(発がん物質)^{18), 26)}

OSHA : TWA 5 mg/m³^{19), 26), 25)} 15分 STEL : 10 mg/m³^{26), 25)}

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0271 (2001年)
- 2) 化学工業日報社: 17510の化学商品 (2010年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成20年実績)結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版(2010))
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values, US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" , (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) WHO "Air Quality Guidelines - global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 9) "First Priority Substances List Assessment Report" Health Canada
(http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lspl/index_e.html)
- 10) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009" (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 12) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)
- 13) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 15) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 17) DFG : "The MAK-Value Documentations" Vol. 25. 77-164 (2009)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)

- 18) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 20) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 21) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2007)
(<http://www.aiha.org/ldocuments/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 22) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Di (2-Ethylhexyl phthalate. (2001)
- 23) National Institute of Health: NTP Carcinogenesis Bioassay of Di (2- Ethylhexyl phthalate (Feed studies). TR-217. (1982)
- 24) IARC: IARC Monograph Vol. 77. (2000)
- 25) (社) 日本化学物質安全・情報センター : 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 64, 89(1996)
- 26) (社) 日本産業衛生学会: 許容濃度の勧告値の提案理由書 フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、産業衛生学雑誌 37 巻 292 (1995)
- 27) 化学物質評価研究機構 CERI 有害性評価書 ver1.1 No. 7 (2004)
- 28) 化学工業日報社 15710 の化学商品 (2009)
- 29) 化学物質評価研究機構: 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート: フタル酸ジ(2-エチルヘキシル (2002)
- 30) 環境省 化学物質の環境リスク評価 第1巻 : 361-374 (2002)
- 31) Toxicological Reviews of Selected Chemicals 190
<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/117-81.html>
- 32) IUCLID Dataset, http://www.cbims.net/doc/pdf/1-1%20rev_Dossier.pdf
- 33) UN WHO The international Programme on Chemical Safety(IPCS), Environmental Health Criteria 131(1992)
- 34) Carpenter, C.P. *et al.* Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 8:219-226 (1953)
- 35) Tyl, R.W. *et al.* Fund. Appl. Toxicol., 10 : 395-412(1988)
- 36) Lamp, J. C. *et al.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 88:255-269
- 37) Poon, R. *et al.* Food Chem. Toxicol., 35:225-239(1997)
- 38) European Commission Joint research Centre : European Union Risk Assessment Report: bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7 EINECS No:204-211-0
- 39) 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会 : 器具・容器包装評価書 (フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)) (2013年2月)