

有害性総合評価表

物質名： フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u> 他にもいくつかの値で報告されているが、よく2次資料に引用されている代表的な値を下記に示した。</p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 1,457 ppm (1h), >37 ppm (6h), >10.62 mg/L/4h 経口毒性：LD₅₀ = 30,600 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = >20,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 33,900 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ラットに経口及び腹腔内投与した試験における主な症状として、下痢がみられている。また、ラットで500 mg/kgを腹腔内投与により自発運動の減少及び行動異常がみとめられた。 ヘキサ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の中樞神経興奮作用が認められた。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性： わずかな刺激性あり。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性： わずかな刺激性あり。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性： 動物では皮膚感作性はない。</p> <p>呼吸器感作性：不明 調査した範囲では、明確な報告はない。</p>

<p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>参考：吸入毒性情報では評価できる定量的な情報が無い。 NOAEL=500 ppm food (雄：37.6 mg/kg/日、雌：42.2 mg/kg/日) 根拠：雌雄のSDラットにDEHP 0, 5, 50, 500, 5,000 ppmを13週間混餌投与した試験で、5,000 ppm投与群で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシゾームの増生、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が見られている。(生殖器への影響は500 ppm foodでみられる。) 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、試験の期間 (10) 評価レベル = 70 ppm food or 3.2 mg/m³ 計算式：500 ppm food×7/5×1/100 = 7 ppm food 又は 37.6 mg/kg bw×60 kg bw/10 m³×7/5×1/100 = 3.2 mg/m³</p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<p>NOAEL=3 mg/kg 体重/日 根拠：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(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。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/日とした。 不確実性係数 UF = 10 (種差) 根拠：体重 (60kg)、8時間の呼吸量 (10 m³) 評価レベル = 1.8 mg/m³ 計算式：3 mg/kg 体重/日 × 60kg ÷ 10 m³ × 1/10 = 1.8 mg/m³</p> <p>NOAEL=14 mg/kg 体重/日 根拠：雌雄のICRマウスにフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 0, 0.01, 0.1, 0.3% (0, 14, 141, 425 mg/kg/日相当)を106日間(同居前7日間及び98日間の同居中)混餌投与した実験では、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。また組換え交配試験では、最高用量の雄と対照群の雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、対照群の雄と最高用量群の雌の交配で1匹も妊娠が成立しなかった(Lamb et al., 1987)。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10)</p>

	<p>評価レベル = 11.8 mg/m³ 計算式： 14 mg/kg bw × 60 kg bw / 10 m³ × 7/5 × 1/10 = 11.8 mg/m³</p> <p>参考：吸入による下記情報が EU Risk Assessment Report から得られたが、原著が入手不可能なことから参考とした。</p> <p>NOAEL = 300 mg/m³ 根拠：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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 22.5 mg/m³ 計算式： 300 mg/m³ × 6/8 × 1/10 = 22.5 mg/m³</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：なし 根拠： <i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がんの可能性はある。 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見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はある) と分類された。</p> <p>日本産業衛生学会：2B (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質。証拠が比較的十分でない物質) ACGIH：A3 (ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質) 閾値の有無の判断：閾値あり 根拠： <i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> の試験において、ほとんど陰性であり、遺伝毒性はないと判断されるため。</p>

	<p>NOAEL=28.9 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：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 週間混餌投与試験において、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見られたことから、NOAEL を 500ppm（28.9mg/kg 体重/日）とした。</p> <p>不確実性係数 UF = 100（種差 10、がんの重大性 10）</p> <p>根拠：体重（60kg）、8 時間の呼吸量（10 m³）、労働日補正（週 7 日→5 日）</p> <p>評価レベル = 2.4 mg/m³</p> <p>計算式：28.9 mg/kg 体重/日 × 60kg ÷ 10 m³ × 7/5 × 1/100 = 2.4 mg/m³</p>
<p>コ 許容濃度の設 定</p>	<p>ACGIH TWA : 5 mg/m³（1999 : 設定年）</p> <p>根拠：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 はラットでの吸入反復ばく露の NOAEL の 1/10 である。</p> <p>日本産業衛生学会 : 5 mg/m³（1995 : 設定年）</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>根拠：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</p>

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。

NIOSH : TWA 5 mg/m³ ST 10 mg/m³

OSHA : TWA 5 mg/m³