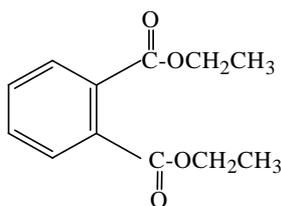


フタル酸ジエチルの有害性評価
[Diethyl phthalate, CAS No. 84-66-2]

名 称：フタル酸ジエチル
 別 名：ジエチルフタレート、1,2-ベンゼンジカルボン酸ジエチルエステル、DEP
 分 子 式：C₁₂H₁₄O₄
 分 子 量：222.24
 構 造 式：



外 観：無色あるいは白色油状液体¹⁾
 融 点：-40.5¹⁾
 沸 点：298¹⁾
 比 重： $d_4^{25} = 1.120$ ¹⁾
 蒸 気 圧：0.28 Pa (25)¹⁾
 分 配 係 数：Log Pow = 2.47 (計算値)¹⁾
 分 解 性：加水分解性：報告なし
 生分解性：易分解 (BOD = 88%、4 週間)²⁾
 溶 解 性：水 1,000 mg/L (25)¹⁾
 有機溶媒 ケトン、エステル、アルコール、エーテル、ベンゼン、アセトン、芳香族炭化水素に可溶¹⁾
 製 造 量 等：平成 13 年度 100 ~ 1,000 t³⁾
 用 途：酢酸セルロース、メタクリル酸、酢酸ビニル、ポリスチレン樹脂等の可塑剤、香料の保留剤¹⁾
 適 用 法 令：労働安全衛生法、海洋汚染防止法

¹⁾ HSDB, 2001; ²⁾ 通商産業公報, 2000; ³⁾ 経済産業省, 2003

1. 有害性調査結果

1) ヒトの健康に関する情報

フタル酸ジエチル (DEP) の製造に従事する作業者が油状の DEP に何度も手や体に付着しても、刺激がみられないが、アルコールとの複合曝露によって眼や口の粘膜で中程度の一時的な刺激がみられることが報告されている (Smith, 1924)。

フタル酸ジオクチル含有ポリ塩化ビニル (PVC) ペレットを原料とする靴製造工場で、接触性皮膚炎に罹患している 30 人に対して行ったパッチテストでは、1 人が DEP に陽性を示し (作業に従事していない対照群では陽性を示す者なし)、交差感作性 (cross-sensitization) が示唆された。また皮膚炎症状のない作業従事者においても、30 名中 1 名で DEP に対する陽性を示している (Vidovic & Kansky, 1985)。

PVC 製チューブを使用した透析装置を使用した腎障害の血液透析患者 (26 人) 間で 2 件の肝炎が発生し、その内、1 例は非特異的肝炎、他の 1 例は薬物性肝炎と診断された。ポリ塩化ビニル製チューブを生理食塩水によって灌流したところ、灌流液 1 リットルあたり 10-20 mg (UV 測定値) 及び 20-50 mg (IR 測定値) の DEP が検出され、DEP による影響が疑われた (Neergaard et al., 1971)。

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)

Sf9/バキュロウイルスで発現させたヒトエストロゲン受容体 (ER)、SD 雌ラットの子宮ホモジネート、ヒト子宮及び前立腺のホモジネートを用いたエストロゲン受容体の結合試験で、DEP は 0.1-1 mM 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 (Nakai et al., 1999; Blair et al., 2000; Paganetto et al., 2000; CERI, 2001a)。

酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたレポーター遺伝子アッセイで、DEP は 1mM までエストロゲン様作用はみられていない (Nishihara et al., 2000)。ヒト子宮頸ガン培養細胞の HeLa 細胞にヒトエストロゲン受容体を導入したレポーター遺伝子アッセイで、エストロゲン応答配列 (ERE) に依存的な遺伝子の転写活性化はみられていない (CERI, 2001a)。しかし、酵母にヒトエストロゲン受容体を導入したレポーター遺伝子アッセイでは、弱い遺伝子の転写活性化がみられている (E2 の 1/2,000,000) (Harris et al., 1997)。

ヒト乳ガン細胞 (MCF-7、ZR-75-1) の細胞増殖試験では、いずれの細胞系においても増殖性はみられていない (Harris et al., 1997)。

DEP は、ヒトアンドロゲン受容体に対する結合試験で結合性はみられていない (CERI, 2003)。また、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、並び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遺伝子の転写活性化は示していない (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、雌の卵巣摘出 SD ラット (8 週齢) に DEP 0、200、600、2,000 mg/匹を 7 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討するため、雌の卵巣摘出 SD ラット (8 週齢) に DEP 0、200、600、2,000 mg/匹を 7 日間皮下投与し、同時に 17 β -エチニルエストラジオール 0.5 μ g/kg/day を 7 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 (CERI, 2001b)。

また、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 DEP 0、200、600、2,000 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した実験で、いずれの群でも副生殖器官の重量に影響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 DEP 0、200、600、2,000 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン 0.4 mg/kg/day を 10 日間皮下投与した実験で、いずれの群でも副生殖器官の重量に影響は認められていない (CERI, 2001b)。

雄の SD ラット (5 週齢) に DEP 0、1,600 mg/kg/day を 4 日間強制経口投与した実験で、精巣毒性を誘発するミクロソーム膜とプロゲステロンとの結合に対する影響やプロゲステロン-テストステロン代謝に関与する酵素 (17 β -ヒドロキシラーゼ、17-20-リアーゼ、17 β -ジヒドロゲナーゼ) の活性に対する影響はみられていない (Foster et al., 1980; 1983)。一方、雄の Wistar ラット (5 週齢) に DEP 0、2% (0、2,000 mg/kg/day 相当) を 7 日間混餌投与した実験で、投与群に血清及び精巣中のテストステロン量の減少がみられているが、精巣重量及び血清中ジヒドロテストステロン量に影響はみられていない (Oishi & Hiraga, 1980a; 1980b)。

Wistar ラットの雄 (4 週齢) に DEP の 0、1,596 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した実験では、精巣萎縮及び副生殖器官重量に対する影響はみられていない (Gray & Butterworth, 1980)。

雌雄の SD ラット (8 週齢) に DEP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与した試験 (改良 28 日間反復投与毒性試験) で、1,000 mg/kg/day 群の雄で血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられているが、精巣毒性は認められなかった。また、内分泌系への影響を捉えるために追加した LH、Testosterone、FSH、甲状腺ホルモン濃度、性周期検査および精子検査のほか下垂体、甲状腺の病理学的検査では異常はみられていない (CERI, 2003)。

雌雄のICRマウス(7週齢)(投与群20匹/性/群、対照群40匹/性)に交配前7日間から交配期間を通して最終分娩腹仔の分娩までDEP 0、0.25、1.25、2.5%(0、370、1,942、3,742 mg/kg/day相当)を混餌投与した連続交配による生殖試験(F₀世代)で、DEP投与群で親動物に死亡がみられている(1.25%群で雄1例死亡、2.5%群で雄2例及び雌1例死亡)が、いずれの群でも受胎率は100%であり、分娩回数、出生時体重、性比にも影響はみられていない(Lamb et al., 1987)。上述の連続交配実験における対照群及び2.5%群の最終分娩腹仔(哺育期間の投与は中断)(F₁世代)を生後74(±10)日目から群内(20匹/群/性)で交配させた生殖試験で、受胎率に差はないが、2.5%群で出生時生存仔(F₂世代)数の減少がみられている。なお、2.5%群のF₁世代への影響として雌雄で剖検時体重の低値、雄で前立腺重量の増加、精子濃度の低下、雌で肝重量の増加、下垂体重量の減少がみられている(Lamb et al., 1987)。

雌雄のSDラットにDEP 0、600、3,000、15,000 ppm(雄;0、43、210、1,083 mg/kg/day;雌;0、54、261、1,336 mg/kg/day相当)を混餌投与した2世代生殖毒性試験で、親動物への影響として3,000 ppm以上の雄で血清テストステロン値の減少、15,000 ppmの雌雄で肝臓重量の増加、雄で肝ミクロソーム中CYP4A1、CYP3A2含量の増加がみられたが、生殖能に対する影響はみられていない。仔動物への影響として、3,000 ppmで離乳時に雌の副腎及び子宮重量の減少が認められるが、その後の成長や生殖能に影響はみられていない。また、15,000 ppmで哺育期間中の仔動物の体重増加抑制、離乳時に雄または雌の肝臓重量の増加、胸腺、脾臓、副腎、前立腺及び子宮重量の減少が認められている(経済産業省, 2003)。

雌のSDラットにDEP 0、0.25、2.5、5%(0、198、1,909、3,215 mg/kg/day相当)を妊娠6日から15日まで混餌投与した催奇形性実験で、いずれの群でも子宮重量、母動物あたりの黄体数、着床数、胚仔死亡数と生存胎仔数、胎仔体重、性比に影響がみられないのに対し、胎仔への影響として5%投与群で過剰肋骨の発生率の上昇(対照群8.8%に対し、21%)がみられている(Field et al., 1993)。

一方、雌のICRマウスにDEP 0、500、1,650、5,600 mg/kg/dayを妊娠0日から17日まで経皮投与した催奇形性実験では、親動物への影響として500 mg/kg/day以上の群で胸腺及び脾臓重量の減少、5,600 mg/kg/day群で下垂体重量の減少、副腎及び脾臓重量の増加がみられている。また胎仔への影響として5,600 mg/kg/day群で胎仔体重の減少、頸肋、腰肋の発生率の上昇がみられている(Tanaka et al., 1987)。

雌のSDラットにDEP 0、570、1,130、1,890 mg/kgを妊娠5、10及び15日に腹腔内に3回投与した実験では、すべての投与群で受胎能に差はないが、570 mg/kg以上の群で胎仔体重の減少がみられ、骨格変異、骨化遅延の発生率が増加している(Singh et al., 1972)。

3) 一般毒性に関する情報

(1) 急性毒性 (表-1) (German Chemical Society, 1994; ACGIH, 1991)

マウス、ラット及びウサギにおける各投与経路での DEP の LD₅₀、LC₅₀ 値を表-1 に示す。急性症状としてはラット、ウサギ、イヌ、トリに対する経口、静脈内投与で呼吸数増加、平衡異常、痙攣、嗜眠、呼吸停止がみられ、マウスに対する腹腔内投与で肺うっ血、浮腫、点状出血、腎尿細管の変性がみられている。ラットに DEP 蒸気 511 ppm を 6 時間吸入させた実験で (150 に熱した DEP を空気に通すことによって調製した) 耳や足の血管拡張がみられるが、死亡は無く、症状は 14 日目に消失している。ネコに DEP 蒸気 1,100 ppm を 5 時間吸入させた実験で、鼻部への刺激がみられている。

表-1 急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	6,178-8,600 mg/kg*	9,168 - 31,000 mg/kg*	1,000 mg/kg**
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
腹腔内 LD ₅₀	2,749-3,220 mg/kg*	5,675 mg/kg	-

* : 報告により幅がある ; ** : データの信頼性に問題がある

(2) 反復投与毒性 (付表-3)

雄の F344 ラット (週齢記載なし) に DEP 0、2% (0、2,000 mg/kg/day 相当) を 3 週間混餌投与した実験で、投与群で肝臓重量の増加、血清中トリグリセリド量の減少、肝臓中カタラーゼ活性とカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の増加、ミトコンドリアに対するペルオキシソームの割合の上昇がみられている (Moody & Reddy, 1978; 1982)。

雌雄の SD ラット (8 週齢) に DEP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与した試験 (改良 28 日間反復投与毒性試験) で、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加抑制、排尿回数の増加、血清クレアチニン濃度の減少、血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられている。NOEL (無影響量) は 200 mg/kg/day と推定されている (CERI, 2003)。

雌雄の SD ラット (週齢記載なし) に DEP 0、0.2、1.0、5.0% (雄: 0、150、770、3,160 mg/kg/day 相当、雌: 0、150、750、3,710 mg/kg/day 相当) を 16 週間混餌投与した実験で、雌の 0.2% 群で肝臓、胃、小腸、盲腸の相対重量の増加、雌の 1% 群に体重増加抑制と摂餌量の減少 (第 1 日目のみ) 肝臓及び小腸の相対重量の増加がみられている。また雄の 5% 群に甲状腺、副腎、下垂体、心臓相対重量の増加、雌雄の 1% 群に胃の相対重量の増加、雌雄の 5% 群に体重増加抑制、脳、肝臓、胃、腎臓、小腸、盲腸相対重量の増加がみられている (Brown et al., 1978)。

雌雄のラット (系統、週齢記載なし) に DEP 0、0.5、2.5、5.0% を 2 年間混餌投与し

た実験でも 5%群で体重増加抑制がみられている (German Chemical Society, 1994)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に、DEP 0、12.5、25、50、100 $\mu\text{L/day/匹}$ (0、468、935、1,870、3,740 mg/kg/day 相当) を 4 週間経皮投与した実験で、雌の 25、100 $\mu\text{L/day}$ 群に肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられている (U.S.NTP, 1993)。

また、雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に DEP 0、7.5、15、30 $\mu\text{L/day/匹}$ (0、193、386、772 mg/kg/day 相当) を 103 週間経皮投与した実験で、雌の 15 $\mu\text{L/day}$ 以上の群に腎臓重量の増加がみられている (U.S.NTP, 1993)。

一方、雌雄の F344 ラット (6 週齢) に、DEP 0、37.5、75、150、300 $\mu\text{L/day/匹}$ (0、214、429、858、1,715 mg/kg/day 相当) を 4 週間経皮投与した実験で、雌の 150 $\mu\text{L/day}$ 以上の群及び雄の 300 $\mu\text{L/day}$ 群に肝臓重量の増加、雌の 150 $\mu\text{L/day}$ 群及び雄の 150 $\mu\text{L/day}$ 以上の群に腎臓重量の増加がみられている (U.S.NTP, 1993)。

また、雌雄の F344 ラット (6 週齢) に、DEP 0、100、300 $\mu\text{L/day/匹}$ (0、285、855 mg/kg/day 相当) を 104 週間経皮投与した実験で、雄の 100 $\mu\text{L/day}$ 以上の群に死亡率の増加、雌の 300 $\mu\text{L/day}$ 群にヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の増加、雄の 300 $\mu\text{L/day}$ 群に平均体重の僅かな減少がみられている。また雌雄の投与群に脂肪肝の減少が用量相関的にみられている (U.S.NTP, 1993)。

ネコ (系統、週齢、性別記載なし) を DEP 356 ppm (3,289 mg/kg/day 相当) に 1 日 6 時間、7 日間吸入暴露した実験で、行動低下、嘔吐、中枢神経系の抑制、渇き、食欲減退がみられている (BIBRA, 1994)。

ラット (系統、週齢、性別記載なし) に DEP 40 mg を 2、3 日間隔をあけながら 20 mg を 2 回、10 mg を 4 回、又は 5 mg を 8 回、静脈内投与した実験では、いずれの群でも肝臓において肉眼及び病理組織学的な異常はみられていない (Neergaard et al, 1975)。

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)

ネズミチフス菌 (TA100、TA1535) を用いた復帰変異試験で代謝活性化酵素を含まない系で弱い陽性の報告がある (Agarwal et al., 1985; Kozumbo et al., 1982; Rubin et al., 1979) が、高純度の DEP (99.7%) では陰性の結果が得られている (German Chemical Society 1998)。染色体異常試験では陰性と報告されている (Ishidate & Odashima, 1977; Omori, 1976; Tsuchiya & Hattori, 1976)。DEP の *in vivo* 試験の報告はない。

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、TA1539、S9(+/-)、10-10,000 $\mu\text{g/mL}$	-	Zeiger et al., 1982; 1985
		ネズミチフス菌 TA98、TA1538、S9(+/-)、100-2,000 $\mu\text{g/plate}$	-	Agarwal et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、S9(-)、100-2,000 $\mu\text{g/plate}$ (TA100、TA1535 において S9(+) で陰性)	+ w	Agarwal et al., 1985

試験方法	使用細胞種・動物種	結果*	文献	
	ネズミチフス菌 TA98、S9(+/-)、100-1,000 µg/plate	-	Kozumbo et al., 1982; Rubin et al., 1979	
	ネズミチフス菌 TA100、S9(-)、100-1,000 µg/plate (S9(+))で陰性)	+ w	Kozumbo et al., 1982; Rubin et al., 1979	
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、5,000 µg/mL まで (最低濃度記載なし)	-	German Chemical Society, 1998	
	DNA 修復試験	枯草菌 recA(-S9)、H17(+S9)、M45(-S9)、10 mg/plate	-	Omori, 1976
		大腸菌 uvrA(-S9)、PolA(-S9)、recA(-S9)、10 mg/plate	-	Omori, 1976; Sato et al., 1975
	染色体異常試験	CHL 細胞(-S9)、0.125-0.5 mg/mL	-	Ishidate & Odashima, 1977; Omori, 1976
ヒト白血球、0.03 mg/mL		-	Tsuchiya & Hattori, 1976	

* - : 陰性 + : 陽性 + w : 弱い陽性

(2) 発がん性 (表-3、附表-4)

雌雄の B6C3F₁ マウス(6週齢)に DEP 0、7.5、15、30 µL/day (0、193、386、772 mg/kg/day 相当) を 103 週間経皮投与した実験で、雌では、7.5、15 µL/day 群で肝細胞腺腫及び肝細胞癌・肝細胞癌合計の発生頻度が増加しているが、用量相関性がない(対照群、7.5、15、30 µL/day 群で各々 7/50、16/50、19/50、12/50)。一方、雄では、15 µL/day 群で好塩基性型変異肝細胞癌が増加しているが、用量相関性がない。また、最高用量の 30 µL/day 群で肝細胞腺腫・肝細胞癌合計の発生頻度の増加に用量相関がみられているが、対照群の値が低すぎるので、この結果の有意性について疑問がある(対照群、7.5、15、30 µL/day 群で、各々 9/50、14/50、14/50、18/50)(U.S.NTP, 1993)。

一方、雌雄の F344 ラット(6週齢)では DEP 0、100、300 µL/day (0、285、855 mg/kg/day 相当)を 104 週経皮投与した実験で、100、300 µL/day の雌では乳腺繊維腫発生頻度の低下に用量相関がみられ、100 µL/day の雌及び 300 µL/day の雌雄では皮膚の投与部位に棘細胞性病変(acanthosis)の発生がみられている (U.S.NTP, 1993)。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

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。

本物質の内分泌系に及ぼす影響を調べるための *in vitro* の実験において、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、レポーター遺伝子アッセイでは E2 の 1/2,000,000 程度のエストロゲン受容体を介した弱い遺伝子転写活性を示したとの 1 報告を除き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化はみられていない。また、*in vivo* 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でもエストロゲン作用、アンドロゲン作用は検出されておらず、これらの性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ものと考えられる。

生殖系への影響として、本物質は精巣及び副生殖器に影響を及ぼさないと報告が複数ある。今回追加実施した改良 28 日間反復投与毒性試験においても、1,000mg/kg/day まで用量をあげても精巣及び雄性副生殖器官に影響は認められていない。また、甲状腺への影響もみられなかった。

生殖・発生毒性試験においては、マウスを用いた連続交配試験では親動物に明らかな毒性影響 (F0 世代の親動物に体重の低値及び死亡、F1 世代の親動物に体重の低値、雄親動物で前立腺重量の増加、精子濃度の低下、雌親動物で下垂体重量の減少) を及ぼす用量である 3,742 mg/kg/day 相当という極めて高用量においても生殖能力に影響はみられておらず、仔動物に対しても出生時体重や性比に影響はみられていない。ラットの 2 世代生殖毒性試験では、210 mg/kg/day 以上の用量で雄親動物で、血清テストステロン値の減少がみられたが 1,083 から 1,336 mg/kg/day 相当という高用量においても親動物の生殖能力に影響を及ぼすほどの変化ではなかった。仔動物に対しては 210 から 261 mg/kg/day 相当以上で離乳時に雌の副腎及び子宮重量の減少がみられているがその後の成長や生殖能には影響はみられず、1,083 から 1,336 mg/kg/day 相当で哺育期間中の体重増加抑制、離乳時の肝臓重量の増加、胸腺、脾臓、前立腺重量の減少が認められているが重篤な毒性はみられていない。

本物質の有害性に関連する情報として、DEP 蒸気はヒトの眼、呼吸器粘膜に対して刺激性を示し、感作性を示唆する報告がある。実験動物では急性毒性は弱く、反復投与毒性では経口、経皮により主に肝臓、腎臓に影響がみられている。変異原性試験は復帰突然変異試験、DNA 修復試験、染色体異常試験で陰性である。発がん性試験ではマウスに肝細胞腺腫/癌の発生が報告されているが、用量相関はみられていない。ヒトの発がんに関する報告はない。

3. リスク評価等今後必要な対応

DEP は性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ものと考えられる。また、多世代にわたる生殖能力及び仔の発達への影響も重篤な影響はないものと考えられ、2 世代試験において、内分泌系への影響として、雄で性ホルモンの変動が認められたものの、軽度な変化で生殖性に影響を及ぼすものではない。すなわち、公

表論文の調査と経済産業省が独自に行った試験結果を併せて判断した結果、フタル酸ジエチル (DEP)は 1,000 mg/kg/day を上回るような高用量下においてさえ、内分泌系・生殖系へ明確な有害性影響を示さず、生殖能力及び次世代の発生・発達を指標とする内分泌かく乱性は有さないと結論される。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」および「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 (2,000 mg/kg/day)においてのみ一般毒性が認められたが、低用量 (50 µg/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低用量)での明らかな内分泌かく乱作用は認められないとの見解を示している。

参考文献 (文献検索時期 : 2003 年 2 月¹⁾)

- ACGIH (1991) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Fifth Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Agarwal, D.K., Lawrence, W.H., Nunez, L.J., and Autian, J. (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *J. Toxicol. Environ. Health*, 16, 61-69.
- Autian, J. (1973) Toxicology and health threat of phthalate esters: review of the literature. *Environ. Health Perspect.*, 4, 3-26.
- Beving, H.F.G., Petrent, W., and Vesterberg, O. (1990) Increased isotransferrin ratio and reduced erythrocyte and platelet volumes in blood from thermoplastic industry workers. *Ann. Occup. Hyg.*, 34, 391-397.
- BIBRA (1994) Toxicity Profile in diethyl phthalate.
- Blair, R.M., Hong, F., William S.B., Bruce, S.H., Stacey, L.D., Carrie, L.M., Weida, T., Leming, S., Roger, P., and Daniel, M.S. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, 54, 138-153.
- Brown, D., Butterworth, K.R., Gaunt, I.F., Graso, P., and Gangollo. S.D. (1978) Short-tem oral toxicology study of diethyl phthalate in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 16, 415-422.
- Calley, D., Autian, J., and Guess, W.L. (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharm. Sci.*, 55, 158-162.
- 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/>).
- Elsisi, A.E., Carter, D.E., and Sipes, I.G. (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 12, 70-77.
- Field, E.A., Price, C.J., and Sleet, R.B. (1993) Development toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology*, 48, 33-44.
- Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Gangolli, S.D. (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54, 392-398.

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。

- P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Walters, D.G. (1983) Effect of di-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol. Lett.*, 15, 265-271.
- German Chemical Society (1994) Diethyl phthalate. BUA Report 104.
- German Chemical Society (1998) BUA Report 193.
- Gray, T.J.B. and Butterworth, K.R. (1980) Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 452-455.
- Harris, C.A., Hnttu, P., Parker, M.G., and Sumpter, J.P. (1997) The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.*, 105, 802-811.
- HSDB(2001) Hazardous Substance Data Bank, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>) .
- IARC (2000) 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>).
- Ishidate, M., Jr. and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro*- a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, 48, 337-353
- Kawano, M. (1980) Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rat. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 35, 693-701.
- Kozumbo, W.J., Kroll, R., and Rubin, R.J. (1982) Assesment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.*, 45, 103-109.
- Lake, B.J., Phillips, J.C., and Linnell, J.C. (1977) The *in vitro* hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 39, 239-248.
- Lamb, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 88, 255-269.
- Mentlein, R. and Butte, W. (1989) Hydrolysis of phthalate esters by purified rat and human liver carboxylesterases. *Biochem. Pharmacol.*, 38, 3126-3128.
- Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1978) Hepatic peroxisome (microbody) poliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 497-504.
- Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1982) Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicol. Lett.*, 10, 379-383.
- Nakai, M., Tabira, Y., Asai, D., Yakabe, Y., Shimyosu, T., Noguchi, M., Takatsuki, M., and Shimohigashi, Y. (1999) Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 254, 311-314.
- Neergaard, J., Nielsen, B., Faurby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1971) Plasticizers in

- P.V.C. and the occurrence of hepatitis in a haemodialysis unit. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5, 141-145.
- Neergaard, J., Nielsen, B., Faurby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1975) On the exudation of plasticizers from PVC haemodialysis tubings. *Nephron*, 14, 263-274.
- 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.
- Oishi, S. and Hriaga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters. *Jpn. J. Pharmacol. Suppl.*, 30, 239.
- Oishi, S. and Hiraga, K. (1980b) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35-41.
- Omori, Y. (1976) Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastic and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 17, 203-209.
- Paganetto, G., Campi, F., Varani, K., Piffanelli, A., Giovannini, G., and Borea, P.A. (2000) Endocrine-disrupting agents on healthy human tissues. *Pharmacol. Toxicol.*, 86, 24-29.
- Rubin, R.J., Kozumbo, W., and Keoll, R. (1979) Ames mutagenic assay of a series of phthalic acid esters: positive response of the dimethyl and diethyl esters in TA100. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 48, A133.
- Sato, H., Sato, N., and Ichihara, N. (1975) Rec-assay application for mutagenicity testing of phthalate esters. *Hokkaido-ritsu Eiseikenkyushohou*, 25, 146-147.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H., and Autian, J. (1972) Teratogenicity of phthalate Esters in Rats. *J. Pharm. Sci.*, 61, 51-55.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H., and Autian, J. (1975) Maternal-fatal transfer of ¹⁴C-di-2-ethylhexyl phthalate and ¹⁴C-diethyl phthalate in rats. *J. Pharm. Sci.*, 64, 1347-1350.
- Smith, O. M. (1924) Toxic properties of diethylphthalate. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 13, 812.
- Tanaka, C., Siratori, K., Ikegami, K., and Wakisaka, Y. (1987) A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. *Oyo Yakuri*, 33, 387-392.
- Tran, D.Q., Klotz, D.M., Ladlie, B.L., Ide, C.F., McLachlan, J.A., and Arnold, S.F. (1996) Inhibition of progesterone receptor activity in yeast by synthetic chemicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 229, 518-523.
- Tsuchiya, K. and Hattori, K. (1976) Chromosomal study on human leucocytes cultures treated with phthalate acid ester. *Rep. Hokkaido Inst. Public Health*, 26, 114.
- U.S.NTP (1995) NTP Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate in F344/N rats and B6C3F₁ mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate in male Swiss(CD-1) mice. NTR TR 429. US Department of Health and Human Services, 1993.
- U.S.NTP (2000) U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National

Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.

- Vidovic, R. and Kansky, A. (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Dermatosen*, 33, 104-105.
- Zeiger, E., Haworth, S., Speck, W., and Mortelmas, K. (1982) Phthalate ester testing in the national toxicology program's environmental mutagenesis test development program. *Environ. Health Perspect.*, 45, 99-101.
- Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmas, K., and Speck, W. (1985) Mutagenicity testing of di (2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.*, 7, 213-232.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2001a) 平成 12 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) (2001b) 平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書.
- 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 .
- 経済産業省 (2003) 「二世代繁殖毒性試験報告書」.
- 通商産業公報 (2000).
- 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.

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： ³ H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：Sf9/パキキュロウイルスで発現させたヒトER、温度：25、pH：7.4 暴露濃度：不明	IC50：不明 (E2：2.09 × 10 ⁻⁹ M)	ER結合性を示さない	Nakai et al., 1999
	方法： ³ H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：卵巣摘出SDラットの子宮ホモジネート、温度：4、pH：7.4 暴露濃度：10 ⁻³ M (DEP)	IC50：>10 ⁻³ M (E2：8.99 × 10 ⁻¹⁰ M)	ER結合性を示さない	Blair et al., 2000
	方法： ³ H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：正常ヒト子宮凍結粉砕の細胞質画分、温度：5、pH：7.4、 暴露濃度：10 ⁻⁴ M (DEP)	リガンド結合阻害率：<10% [³ H]-E ₂ のK _D とB _{max} K _D ：2.4 × 10 ⁻⁸ M B _{max} ：34.5 fmol/mg protein DEP：>10 ⁻⁴ M	ER結合性を示さない	Paganetto et al., 2000
	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 (E2：1.3 × 10 ⁻⁹ M)	ER結合性を示さない	CERI, 2001a
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 -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
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：ヒトER遺伝子とlac-Zレポーター遺伝子を安定的に導入した酵母 暴露濃度：4.8 × 10 ⁻⁷ -10 ⁻³ M (DEP)、4.8 × 10 ⁻¹² -10 ⁻⁸ M (E2) 暴露期間：4-6日間	10 ⁻⁴ - 10 ⁻³ Mの範囲で暴露量に依存して弱い活性を検出 (10 ⁻³ M DEPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は30%) (E2に対する相対強度は (E2=1)は5.0 × 10 ⁻⁷)	ERを介する転写活性化を示す (E2の1/2,000,000)	Harris et al., 1997
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 暴露時間：20-24時間	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, 2001a
ヒト乳ガン細胞増殖アッセイ	細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7及びZR-75細胞) MCF-7細胞 暴露濃度：10 ⁻⁵ M (DEP)、10 ⁻⁸ M (E2)、 暴露期間：11日間 ZR-75-1細胞 暴露濃度：10 ⁻⁵ M、10 ⁻⁶ M、10 ⁻⁷ M (DEP)、10 ⁻⁸ M、10 ⁻¹⁰ M、10 ⁻¹² M (E2) 暴露期間：10日間	MCF-7細胞アッセイ：10 ⁻⁵ Mで有意な増殖は認められない ZR-75細胞アッセイ：10 ⁻⁷ -10 ⁻⁵ Mで有意な増殖は認められない (E2は10 ⁻¹² -10 ⁻⁸ Mの範囲で増殖が認められている)	細胞増殖活性を示さない	Harris et al., 1997
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
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	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

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
	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 (BBP) 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; PC50: E2による最大活性値の50%に相当する濃度; IC50: E2による50%阻害に相当する濃度

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) 6匹/群 卵巣摘出ラット、6週齢で卵巣摘出	皮下 (子宮増殖アッセイ)	8週齢から7日間投与、24時間後に子宮を摘出し重量を測定	0, 200, 600, 2,000 mg/kg	子宮重量に影響なし	CERI, 2001b
			0, 200, 600, 2,000 mg/kg + 17-エチニルエストラジオール 0.5 µg/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	強制経口 (ハーシュバーガーアッセイ)	8週齢から10日間投与、24時間後に解剖	0, 200, 600, 2,000 mg/kg/day	副生殖器官の重量に影響なし	CERI, 2001b
			0, 200, 600, 2,000 mg/kg/day + プロピオン酸テストステロン (TP) 0.4 mg/kg/day 皮下投与	副生殖器官の重量に影響なし	
ラット (SD、雄、5週齢)	強制経口	4日間 (投与後、屠殺)	0, 1,600 mg/kg/day	精巣組織に影響なし(ミクロソーム膜とプロゲステロンとの結合に損傷なし) プロゲステロン-テストステロン代謝に関する酵素(17β-ヒドロキラーゼ、17-20-リアーゼ、17β-ジヒドロゲナーゼ)の活性に影響なし	Foster et al., 1980; 1983
ラット (Wistar、5週齢、雄)	経口 (混餌)	7日間	0, 2% (0, 2,000 mg/kg/day 相当)	精巣重量及び血清中ジヒドロテストステロン量に影響なし 血清及び精巣中のテストステロン量の減少	Oishi & Hiraga, 1980a; 1980b
ラット (Wistar albino、4週齢、雄)	強制経口	10日間	0, 1,596 mg/kg/day	精巣萎縮みられず、副生殖器官重量に影響なし	Gray & Butterworth, 1980
ラット (SD、雌雄) (8週齢)	強制経口	改良28日間反復投与試験 4週間 (28日-33日間)	0, 40, 200, 1,000 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day 雄で血清中エストラジオールの減少、雌で副腎相対重量増加 (LH、Testosterone、FSH、甲状腺ホルモン濃度、下垂体、甲状腺、精巣の病理組織学的検査、性周期検査および精子検査について影響はみられていない)	CERI, 2003
マウス (ICR、雌)	経皮	妊娠0-17日 開腹18日	0, 500, 1,650, 5,600 mg/kg/day	500 mg/kg/day以上で母動物の胸腺及び脾臓重量の減少 5,600 mg/kg/dayで母動物の下垂体重量の減少、副腎及び腎臓重量の増加 受胎率、黄体数、着床数、生存胎仔数、雌雄比に差なし 5,600 mg/kg/dayで胎仔体重の減少、頸肋、腰肋の発生率の上昇	Tanaka et al., 1987

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス (ICR、 雌雄、20匹/ 群) (7週齢)	経口 (混餌)	連続交配実験 (F ₀ 世代) 交配7日前か ら98日間の連 続交配期間と 交配後最低21 日間(最終分 娩腹仔の分 娩) 生殖能実験 21日齢(離乳) から試験終了 まで (対照群と 2.5%群のF ₁ 世代を74日齢 から群内で交 配)	0、0.25、1.25、2.5% (0、370、1,942、3,742 mg/kg/day 相当)	F ₀ 親動物への影響： 1.25%の雄で1例死亡、2.5%の雄で2 例死亡、体重増加抑制、雌で1例死亡 受胎率、分娩回数、F ₁ 出生時体重、F ₁ 性比に差なし F ₁ 動物への影響：2.5%の雌雄で剖検 時体重の低値、雄で前立腺重量の増 加、精子濃度の低下、雌で肝重量の増 加、下垂体重量の減少 出生時生存仔(F ₂ 世代)数の減少 受胎率、F ₂ 出生時体重、F ₂ 性比に差な し	Lamb et al., 1987
ラット (SD、雌雄)	経口 (混餌)	2世代生殖試 験 F ₀ は雌雄とも 5週齢、F ₁ は 雌雄とも3週 齢から投与開 始 雄は交配10週 以上前から交 配期間を経て 剖検日まで、 雌では交配10 週以上前から 交配期間、離 乳を経て剖検 日まで	0、600、3,000、15,000 ppm (雄；0、43、210、1,083 mg/kg/day相当、雌；0、 54、261、1,336 mg/kg/day相当)	親動物への影響： F ₀ 親動物 3,000 ppm以上の雄で血清中テストス テロン濃度減少 15,000 ppmの雌雄で肝臓重量増加。雄 で肝臓の CYP4A1 の増加、肝臓の CYP3A2 の増加 F ₁ 親動物 15,000 ppmの雌雄で肝臓重量増加。 仔動物への影響： F ₁ 仔動物 3,000 ppm以上で副腎重量減少 15,000 ppmで肝臓重量増加、胸腺重量 減少、前立腺重量減少、子宮重量減少 F ₂ 仔動物 3,000 ppm以上で子宮重量減少 15,000 ppmで肝臓重量増加、胸腺重量 減少、副腎重量減少、脾臓重量減少	経済産業省、 2003
ラット (SD、雌)	経口 (混餌)	妊娠6-15日 帝王切開20日	0、0.25、2.5、5% (0、198、1,909、3,215 mg/kg/day 相当)	0.25%で母動物体重の増加(剖検時) 2.5%で母動物体重の減少(妊娠9日) 5%で母動物体重の減少(妊娠9-18日 及び剖検時) 子宮重量、母動物あたりの黄体数、着 床、吸収、死亡胎仔と生存胎仔数、胎 仔体重、性比に差なし 5%で胎仔の過剰肋骨発生率の上昇 (対照8.8%に対し21%)	Field et al., 1993
ラット (SD、雌)	腹腔内	妊娠5、10、 15日 帝王切開20日	0、570、1,130、1,890 mg/kg	いずれの群でも受胎率に差なし 570 mg/kg/day以上で胎仔体重の減少、 骨格変異、骨化遅延の発生率の上昇	Singh et al., 1972

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
ラット (F344、雄) (週齢記載なし)	経口 (混餌)	3週間	0、2% (0、2,000 mg/kg/day 相当)	肝臓重量増加、血清中トリグリセリド量減少、肝臓中カタラーゼ活性とカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の増大、ペルオキシソーム/ミトコンドリア比の増加	Moody & Reddy, 1978, 1982
ラット (SD、雌雄) (8週齢)	強制経口	4週間 (28日 - 33日間)	0、40、200、1,000 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day で雄で体重の増加抑制、排尿回数の増加、血清中クレアチニンの減少、血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加 NOEL: 200 mg/kg/day	CERI, 2003
ラット (SD、雌雄) (週齢記載なし)	経口 (混餌)	16週間	0、0.2、1.0、5.0% (雄: 0、150、770、3,160 mg/kg/day 相当 雌: 0、150、750、3,710 mg/kg/day 相当)	0.2%の雌に肝臓、胃、小腸、盲腸の相対重量の増加 1%の雌に体重増加抑制と摂餌量の減少(第1日目のみ)、肝臓及び小腸の相対重量の増加 5%の雄に甲状腺、副腎、下垂体、心臓相対重量の増加 1%の雌雄に胃の相対重量の増加 5%の雌雄に体重増加抑制、脳、肝臓、胃、腎臓、小腸、盲腸相対重量の増加(雄の盲腸相対重量の増加は内容物のある状態でのみ) NOEL: 150 mg/kg/day	Brown et al., 1978
ラット (雌雄) (系統、週齢記載なし)	経口 (混餌)	2年間	0、0.5、2.5、5.0%	5.0%で体重増加抑制	German Chemical Society, 1994
イヌ (系統、週齢、性別記載なし)	経口 (混餌)	1年間	0、0.5、1.5、2.0、2.5% (0、114、343、500、629 mg/kg/day 相当)	影響なし	German Chemical Society, 1994
マウス B6C3F ₁ (雌雄) (6週齢)	経皮	4週間 (5日/週)	0、12.5、25、50、100 μL/day/匹 (0、468、935、1,870、3,740 mg/kg/day 相当)	25、100 μL/day の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加	U.S.NTP, 1993
マウス B6C3F ₁ (雌雄) (6週齢)	経皮	103週間 (5日/週)	0、7.5、15、30 μL/day/ 匹 (0、193、386、772 mg/kg/day 相当)	15 μL/day 以上の雌で腎臓重量わずかに増加	U.S.NTP, 1993
ラット F344 (雌雄) (6週齢)	経皮	4週間 (5日/週)	0、37.5、75、150、300 μL/day/匹 (0、214、429、858、1,715 mg/kg/day 相当)	150 μL/day 以上の雌及び300 μL/day の雄で肝臓重量の増加 150 μL/day の雌及び150 μL/day 以上の雄に腎臓重量の増加	U.S.NTP, 1993

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 (雌雄) (6週齢)	経皮	104 週間 (5日/週)	0、100、300 $\mu\text{L/day/}$ 匹 (0、285、855 mg/kg/day 相当)	300 $\mu\text{L/day}$ の雄で平均体重の減少 300 $\mu\text{L/day}$ の雌でヘマトクリット 値、ヘモグロビン量及び赤血球数の 増加 100 $\mu\text{L/day}$ 以上で雄の死亡率の増加 雌雄の投与群に脂肪肝の減少が用 量相関的にみられている	U.S.NTP, 1993
ラット (系統、 週齢、 性別記載 なし)	静脈内 1%DEP /20%ア ルコー ル含有 生理食 塩水	約4日-20日 2、3日間隔を あけながら、 右記の回数 投与	40 mg/匹 5 $\text{mg} \times 8$ 回 10 $\text{mg} \times 4$ 回 20 $\text{mg} \times 2$ 回	いずれの群でも肝臓において肉眼 及び病理組織学的異常なし	Neergaard et al., 1975
マウス (Swiss Webster) (週齢、 性別記載 なし)	腹腔内	6 週間	0、125 mg/kg/day	肉眼及び病理組織学的異常なし	Calley et al., 1966
ネコ (系統、 週齢、 性別記載 なし)	吸入	6 時間/日 \times 7 日間	356 ppm (3,289 mg/kg/day 相 当)	行動低下、嘔吐、中枢神経系の抑制、 渴き、食欲減退	BIBRA, 1994

付表-4 発がん試験結果

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) (6週齢)	経皮	103 週間 (5日/週)	0、7.5、15、30 $\mu\text{L/day}$ (0、193、386、772 mg/kg/day に相当)	雌： 7.5、15 $\mu\text{L/day}$ で肝細胞腺腫及び肝 細胞腺腫・肝細胞癌合計の発生頻度 の増加(対照群、7.5、15、30 $\mu\text{L/day}$ 群で各々 7/50、16/50、19/50、12/50) (用量相関なし) 雄： 15 $\mu\text{L/day}$ で好塩基性型変異肝細胞 癌の増加(用量相関なし) 30 $\mu\text{L/day}$ で肝細胞腺腫・肝細胞癌 合計の発生頻度の増加(対照群、7.5、 15、30 $\mu\text{L/day}$ 群で、各々 9/50、14/50、 14/50、18/50)(有意性疑問)	U.S.NTP, 1993
ラット F344 (雌雄) (6週齢)	経皮	104 週間 (5日/週)	0、100、300 $\mu\text{L/day}$ (0、300、1,000 mg/kg/day に相当)	雌の 100、300 $\mu\text{L/day}$ で乳腺繊維腫 発生頻度の低下(用量相関あり) 雌の 100 $\mu\text{L/day}$ 及び雌雄の 300 $\mu\text{L/day}$ で皮膚投与部位に棘細胞性 病変(acanthosis)の発生	U.S.NTP, 1993