

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の有害性評価

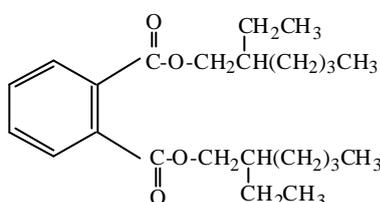
[Di (2-ethylhexyl) phthalate, CAS No. 117-81-7]

名称： フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)
別名： フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)エステル、DEHP

分子式： $C_{24}H_{38}O_4$

分子量： 390.56

構造式：



外観： 無色の油状液体¹⁾

融点： -55¹⁾

沸点： 230 (666 Pa)¹⁾

比重： $d_{20}^{20} = 0.9861$ ¹⁾

蒸気圧： 9.64×10^{-6} Pa (25)¹⁾

分配係数： $\text{Log Pow} = 7.60$ (実測値)¹⁾

分解性： 加水分解性：報告なし

生分解性：良分解 (BOD=29%, 14日間 BOD=69%, 28日間)²⁾

溶解性： 水 0.285 mg/L (24)¹⁾

有機溶媒 鉱物油、ヘキサンに可溶、四塩化炭素に僅かに溶解¹⁾

製造量等： 平成10年度 272,988 t (製造 272,910 t 輸入 78 t)³⁾

用途： 塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸等の樹脂、塩化ゴム等の樹脂を軟化させるのに最も広く使用されている可塑剤。塗料、顔料、接着剤、潤滑油の添加剤¹⁾。

適用法令： 化学物質排出把握管理促進法、労働安全衛生法、海洋汚染防止法

¹⁾ HSDB, 2001, ²⁾ 通商産業公報, 1975; ³⁾ 通商産業省, 1999

1. 有害性調査結果

1) ヒトの健康に関する情報

ボランティア(成人2人)へのフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(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(Shaffer et al., 1945)。

DEHP を含む PVC チューブを使用した腎障害を持つ 27 人の血液透析患者のうち 3 人に非特異的肝炎が報告されている。DEHP を含まないチューブに変えると症状は消失している(Neergaard et al., 1971)。この PVC チューブからフタル酸ジエチルの溶出が検出されたものの、DEHP の溶出は証明されておらず、DEHP 曝露と肝炎発症との関係は明らかではない。

DEHP を含む PVC 製の吸入チューブを用いた新生児への人工呼吸で、生後 4 週間以内に 3 人の新生児に肺障害による死亡がみられ、その原因として DEHP との関連があることが報告されている(Roth et al., 1988)。しかし、カナダ保健省は DEHP の曝露濃度の過大評価を指摘し、FDA は肺障害と DEHP との関連性について疑問視している(Health Canada, 2002; FDA, 2001)。

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、曝露濃度 0.0006 - 0.01 ppm 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(Thies & Flieg, 1978)。

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 か月~8 才)の血清サンプル 41 件中 28 件から DEHP 及び DBP(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、28 サンプル中 DEHP は 25 件(187-2,098 µg/L)、DBP は 13 件(15-276 µg/L) 検出されている。血清 DEHP 及び DBP の濃度は、同年齢の健常女兒の血清サンプル 35 件の値に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生に DEHP、DBP を主とした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(Colon et al., 2000)。

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)

SD 雌ラットの子宮ホモジネートを用いたエストロゲン受容体への結合試験で 1mM までエストロゲン受容体への結合性は認められていない(Blair et al., 2000; Zacharewski et al., 1998)。一方、ヒトエストロゲン受容体には弱い結合性が認められている(17 - エストラジオール(E2)の 1/1,400)(CERI, 2001)。

Gal4-ヒトエストロゲン受容体遺伝子と Gal4 調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を一過性に導入した MCF-7 及びこれらの遺伝子を安定的に導入した HeLa 細胞を用いた

レポーター遺伝子アッセイやヒトエストロゲン受容体への結合に応答して増殖する酵母 *S.cerevisiae* PL3 株及び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において、試験条件の最高濃度（酵母ツーハイブリッドアッセイでは 2 mM、その他は 10 μ M）で活性は認められていない（Zacharewski et al., 1998., Nishihara et al., 2000; CER1, 2001）。

(2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響（付表-2）

DEHP に関する内分泌系及び生殖系に及ぼす影響を主目的とした研究の報告はみあたらないが、反復投与毒性試験及び生殖・発生毒性試験から、内分泌系や生殖系への影響に関する数多くの報告が出されている。ここでは無影響量が明らかになるような 80 年代以降のデータを中心に、反復投与毒性試験及び生殖・発生毒性試験別にその内容を付表-2 に示す。

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/day 相当、雌：0、270、1,427、2,897、7,899 mg/kg/day 相当）を 4 週間混餌投与した試験で、25,000 ppm 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、雌に卵巣の黄体の消失がみられている（Hazleton, 1992a）。

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/day 相当、雌：0、12、109、643、1,197、1,892 mg/kg/day 相当）を 21 日間混餌投与した試験で、2.5%群で雄に精巣重量の減少と精巣の萎縮がみられている（BIBRA, 1984）。

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/day 相当、雌：0、73、302、918、1,858 mg/kg/day 相当）を 13 週間混餌投与した試験で、25,000 ppm 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、雌雄に下垂体及び副腎の組織学的変化がみられている（Hazleton, 1992b）。

雌雄の SD ラット（若い動物：週齢不明）に DEHP 0、5、50、500、5,000 ppm（雄：0、0.4、3.7、37.6、375 mg/kg/day 相当、雌：0、0.4、4.2、42.2、419 mg/kg 相当）を 13 週間混餌投与した試験で、500 ppm 以上の雄の群で精巣にセルトリ細胞の空胞化、5,000 ppm 群で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、5,000 ppm の雌雄の群で甲状腺に濾胞径の縮小およびコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化がみられている（Poon et al., 1997）。

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/day 相当、雌：0、182、364、727、1,454、2,908 mg/kg/day 相当）を 13 週間混餌投与した試験で、12,500 ppm 以上の群で雄に精巣の萎縮がみられている（NTP, 1982）。

雄のマーモセット（系統、週齢記載なし）に DEHP 0、100、500、2,500 mg/kg/day を

13 週間強制経口した試験で、精巣への影響はみられていない (Kurata et al., 1998)。

一方、生殖発生毒性試験においても数多くの報告があり、親動物への影響や胎仔毒性、催奇形性がみられている。

雌のCD-1マウスにDEHP 0、0.025、0.05、0.1、0.15 % (0、9、44、91、191、293 mg/kg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91 mg/kg/dayで嗜眠 (lethargy) 状態、191 mg/kg/day以上の群で肝臓重量の増加が、胎仔への毒性として91 mg/kg/day群で奇形胎仔の増加、191 mg/kg/day以上の群で吸収胚、死亡胎仔の増加、生存胎仔数、生存胎仔の体重減少がみられている (Tyl et al., 1984 ; 1988)。

また、雌のCD-1マウスにDEHP 0、40、200、1,000 mg/kg/dayを妊娠6-15日に強制経口投与した試験でも、親動物への毒性として1,000 mg/kg/dayで体重減少、肝臓相対重量の増加が、胎仔への毒性として200 mg/kg/dayで外表及び内臓奇形の増加、1,000 mg/kg/dayで胎仔の生存率の低下、胎仔体重の減少、骨格、内臓奇形の増加がみられている (CERHR, 2000)。

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/day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%以上の群で体重減少 (妊娠18日) が、胎仔への毒性として0.1%以上の群で胎仔の死亡率の増加、0.2%で胎仔体重の減少、奇形胎仔の増加、0.4%以上の群で100%の胎仔の死亡がみられている (Shiota et al., 1980; 1985)。

雌のCD-1マウスにDEHP 0、0.01、0.025、0.05 % (0、19、48、95 mg/kg/day相当)を妊娠0-17日に混餌投与した試験で、胎仔への毒性として0.05%群で胎仔の死亡率と新生仔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 (Price et al., 1988)。

雌雄のCD-1マウスにDEHP 0、0.01、0.1、0.3 % (0、14、141、425 mg/kg/day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%群で妊娠率の低下、産仔数及び生存仔数の減少がみられ、0.3 %群では妊娠が成立していない。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、産仔数、生存出生率の減少がみられ、対照群の雄と最高用量群の雌の交配で1匹も妊娠が成立していない (Lamb et al., 1987)。

雌のF344ラットにDEHP 0、0.25、0.5、1.0 % (0、164、313、573 mg/kg/day相当)を妊娠0-20日に混餌投与した試験で、親動物への影響として0.5%以上の群で摂餌量の低下、1.0%群で体重増加の抑制が、胎仔への毒性として0.5%群で胎仔の成長低下、573 mg/kg/dayで胎仔の体重と成長の低下がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響はなかった (Price et al., 1986) 。

雌の Wistar ラットに DEHP 0、40、200、1,000 mg/kg/day 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/day の群で肝臓及び腎臓の相対重量

の増加、体重及び子宮重量の減少、吸収胚の増加が、胎仔への毒性として 1,000 mg/kg/day の群で体重低下、奇形の増加がみられている (Hellwig et al., 1997)。

なお、NTP の CERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction) のエキスパート・パネルによる本物質の評価報告書においては、特筆すべき事項として以下の記述が挙げられている。妊娠ラットに DEHP を経口投与した場合、F₁ 雄でみられる肛門-生殖突起間距離 (AGD) の短縮、乳頭遺残、尿道下裂等の種々の奇形は抗アンドロゲン作用によるものであると考えられるとの記載があるが、論文が引用されていない (CERHR, 2000)。この点に関して、その後公表された論文では、DEHP 及びその代謝物である MEHP は、いずれも 10 µM の濃度までヒトアンドロゲン受容体に結合しない。また、妊娠期に DEHP を 750 mg/kg/day 経口投与すると、雄胎仔の精巣におけるテストステロン生合成が阻害され、精巣のテストステロン量が雌とほぼ同レベルにまで減少する結果が得られたことから、DEHP による生殖毒性や奇形はアンドロゲン受容体を介さない抗アンドロゲン作用によると報告されている (Parks et al, 2000; Gray et al., 2000)。

3) 一般毒性に関する情報

(1) 急性毒性 (表-1) (IARC, 1982; IARC, 2000; EHC, 1992)

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 (Hodge, 1943)。また、ラットで腹腔内投与により自発運動の減少及び行動異常 (Rubin & Jaeger, 1973)、静脈内投与により肺の腫大がみられ、組織学的には肺胞壁の浮腫、肥厚、著明な好中球浸潤が認められている (Schulz et al., 1975)。ウサギでは静脈内投与により血圧の低下、呼吸数の増加がみられている (Calley et al., 1966)。

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	33,500 mg/kg	30,600 mg/kg	33,900 mg/kg	26,300 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	25,000 mg/kg	10,000 mg/kg
腹腔 LD ₅₀	14,000 - 75,000 mg/kg*	30,700 mg/kg	-	-
静脈内 LD ₅₀	-	200 - 250 mg/kg	-	-

* : 文献により幅がある

(2) 反復投与毒性 (付表-3)

雌雄の B6C3F₁ マウス (6 週齢) に DEHP 0、1,000、5,000、10,000、25,000 ppm (雄 : 0、245、1,209、2,579、6,992 mg/kg/day 相当、雌 : 0、270、1,427、2,897、7,899 mg/kg/day 相当) を 4 週間混餌投与した試験では、5,000 ppm 以上の群で雌雄に肝臓の壊死を伴う重量増加、雄に炎症を伴う腎臓重量の減少と貧血がみられている (Hazleton, 1992a)。

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/day 相当、雌 : 0、157、314、629、1,258、

2,516 mg/kg/day 相当) を 13 週間混餌投与した試験では、3,100 ppm 以上の群で雄に体重増加抑制がみられている (NTP, 1982)。

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/day 相当、雌 : 0、12、109、643、1,197、1,892 mg/kg/day 相当) を 21 日間混餌投与した試験で、0.6% 以上の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いる (BIBRA, 1984)。

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/day 相当、雌 : 0、73、302、918、1,858 mg/kg/day 相当) を 13 週間混餌投与した試験で、1,000 ppm 群で雄に肝臓重量の増加、4,000 ppm 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 以上の群で雌雄に肝臓及び腎臓重量の増加、組織学的には肝細胞の腫大、腎近位尿管細胞の色素沈着がみられている (Hazleton, 1992b)。

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/day 相当、雌 : 0、0.4、4.2、42.2、419 mg/kg 相当) を 13 週間混餌投与した試験で、5,000 ppm 群で雌雄に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、雄に貧血がみられている (Poon et al., 1997)。

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/day 相当、雌 : 0、182、364、727、1,454、2,908 mg/kg/day 相当) を 13 週間混餌投与した試験で、25,000 ppm の群で雌雄に体重増加抑制がみられている (NTP, 1982)。

雌雄のマーモセットに DEHP 0、100、500、2,500 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与した実験では、2,500 mg/kg/day 群の雄で体重減少が、100 mg/kg/day 以上の雄、500 mg/kg/day 以上の雌雄でチトクローム P450 の増加傾向、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、ペルオキシソームの数、体積密度 (volume density)、形態に対照群との差がみられていないことからペルオキシソームの増生は生じないと考えられている (Kurata et. al., 1998)。

カニクイザルに DEHP 0、100、500 mg/kg/day を 25 日間強制経口投与した実験ではペルオキシソームの増生は認められていない (Short et al., 1987)。

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 試験ではネズミチフス菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験では陰性である (Ashby et al., 1985; Yoshikawa et al., 1983; Zeiger et al., 1985)。ラット肝の株細胞を用いる染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験 (Priston & Dean, 1985)、ラット初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験でいずれも陰性である (Probst & Hill, 1985)。

チャイニーズハムスターCHO 株細胞の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験でもいずれも陰性である (Phillips et al., 1982; Douglas et al., 1986)。しかし、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験で 7.5-20 µg/mL の用量範囲で代謝活性化系を添加しなかった場合に陽性反応を示している (Ashby et al., 1985)。チャイニーズハムスターの肝細胞でも 25-50 µg/mLの用量範囲で突然変異体が陽性と報告されている (Ashby et al., 1985)。

in vivo 試験では、CD 雄マウスに 12.5、25 g/kg の単回経口投与した優性致死試験でも陰性である (Hamano et al., 1979)。ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験やマウス末梢血の小核試験でも陰性の結果を示している (Yoon et al., 1985; Douglas et al., 1986)。

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*	
<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)	-	Ashby et al., 1985; Yoshikawa et al., 1983; Zeiger et al., 1985
		大腸菌 WP2(+/- S9)	-	Yoshikawa et al., 1983
	染色体異常試験	ラット肝株細胞	-	Priston & Dean, 1985
		チャイニーズハムスターCHO 細胞	-	Phillips et al., 1982
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	-	Probst & Hill, 1985
	姉妹染色分体交換試験	ラット肝株細胞	-	Priston & Dean, 1985
		チャイニーズハムスターCHO 細胞 (+/- S9)	-	Douglas et al., 1986
	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	+	Ashby et al., 1985
チャイニーズハムスターの肝細胞 25-50 µg/mL		+	Ashby et al., 1985	
<i>in vivo</i>	優性致死試験	ICRCD 雄マウス、12.5-15.0 g/kg の単回経口投与	-	Hamano et al., 1979
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	-	Yoon et al., 1985
	小核試験	マウス(末梢血)	-	Douglas et al., 1986

* - : 陰性; + : 陽性.

(2) 発がん性 (表-3)

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/day 相当、雌:0, 799, 1,821 mg/kg/day 相当)を 103 週間混餌投与した試験で、雄の 1,325 mg/kg/day 及び雌の 799 mg/kg/day 以上の群で肝細胞癌の発生率が対照群に比較し有意に増加している (NTP, 1982)。

同様に雌雄の F344 ラット (5-6週齢) に DEHP 0, 6,000, 12,000 ppm (雄:0, 322, 674

mg/kg/day 相当、雌：0、394、774 mg/kg/day 相当)を 103 週間混餌投与した試験で、雌雄とも全投与群で肝臓の肝細胞腺腫の発生率が増加し、雌の 774 mg/kg/day で肝細胞癌の発生率が有意に増加している (NTP, 1982)。

雌雄の B6C3F₁ マウスに DEHP 0、100、500、1,500、6,000 ppm (雄：0、19、99、292、1,266 mg/kg/day 相当、雌：0、24、117、354、1,458 mg/kg/day 相当)を、また、雌雄の F344 ラットに DEHP 0、100、500、2,500、12,500 ppm (雄：0、5.8、29、147、789 mg/kg/day 相当、雌：0、7.3、36、182、939 mg/kg/day 相当)をそれぞれ 104 週間混餌投与した試験が実施された。その結果、高用量の DEHP 投与群において、雌雄のマウス及びラット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/day 相当) 以下、ラットでは 500 ppm (29 mg/kg/day 相当) 以下の用量では肝腫瘍の発生の有意的な増加はみられなかった (CERHR, 2000; David et al., 1999)。

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腫瘍性変化を引き起こし、ラットの肝がんをプロモートするとの報告もある (Cattley & Popp, 1989)。また、B6C3F₁ マウス及び F344 ラットを用いたジエチルニトロサミン誘発肝発がん実験系において、また、SENCAR マウスを用いた DMBA 誘発皮膚発がん実験系において、DEHP は弱いプロモーター作用を有することがみだされている (Ward et al., 1983; 1986)。

このようなデータをもとに、ラットやマウスでは反復投与毒性試験でペルオキシソームの増生がみられるが、霊長類では必ずしも生じないこと、また、ヒトの肝臓から単離した培養肝細胞を用いた数多くの *in vitro* 実験で、ラット肝細胞では生じるペルオキシソーム増生に関連した反応がヒトの細胞では生じないことを理由に、IARC は 2000 年 2 月に DEHP をグループ 2B(ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質)からグループ 3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に変更している(IARC, 2000)。

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
EPA	グループ B2	動物での十分な証拠があり、かつ疫学的研究から、ヒトでの発がん性の不十分な証拠があるか、または証拠がない物質。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
NTP(1983)	R	合理的にヒト発がん性があることが予想される物質。	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(1995)	A3	動物発がん性物質。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会(1995)	第 2 群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質。証拠が比較的十分でない物質。	日本産業衛生学会, 2001

*：2000 年に従来のグループ 2B からグループ 3 に変更した

5) 免疫系への影響

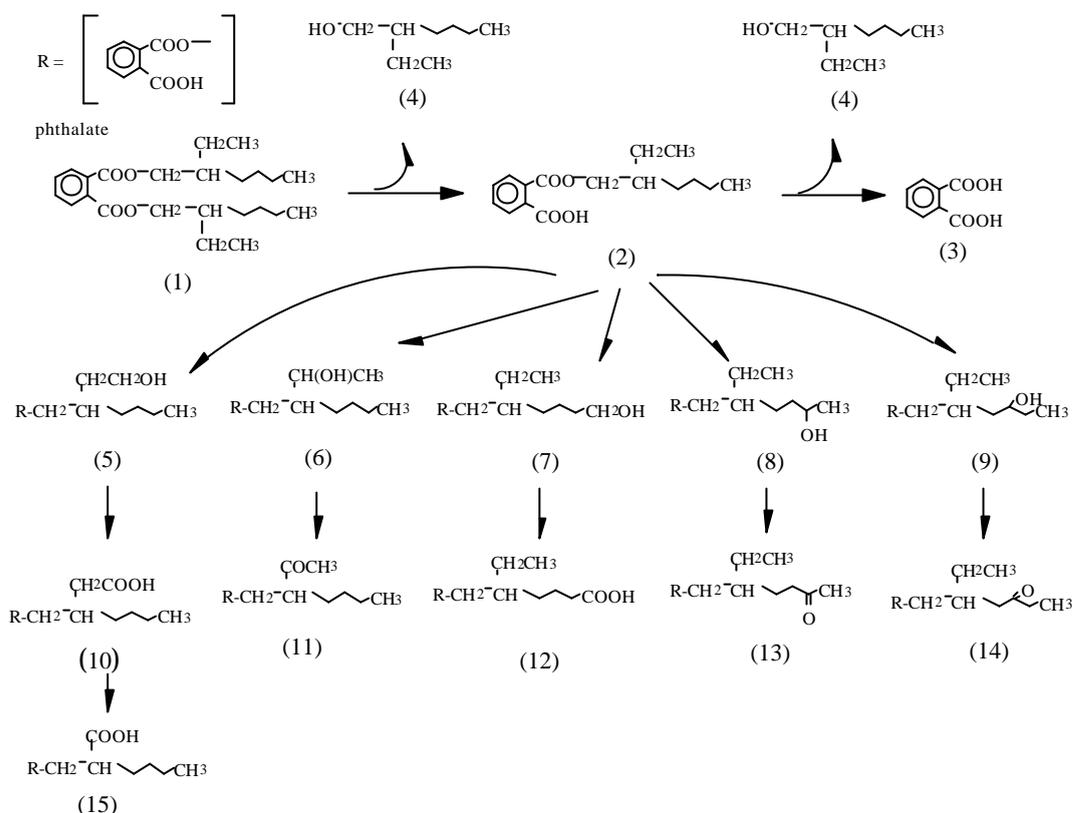
現時点で、免疫系への影響に関する報告はない。

6) 生体内運命

DEHP は、膵臓から分泌されたりパーゼによりエステルが加水分解を受けフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)(MEHP)を生成する。ラットでは DEHP のほとんどが加水分解されて MEHP を生成する。MEHP の代謝経路には、2-エチルヘキシル側鎖が β -酸化を受ける過程と ω -1 酸化を受ける過程とがある。ラット及びモルモットでは β -酸化が MEHP の主要な代謝経路であるが、マウス、ハムスター、ミドリザル、カニクイザル及びマーモセットでは β -酸化は主要な代謝経路ではない。ヒトにおいても β -及び ω -1 酸化による DEHP の代謝経路が存在するとされているが、 β -酸化は主要な経路ではない。経口投与では静脈内投与の場合に比べて2-エチルヘキシル部位でのカルボキシル誘導体が多くみられたが、投与経路の違いに起因するかは明らかではない (WHO, 1992)。

ヒト、マーモセット、ミドリザル及びマウスの尿中には MEHP のグルクロン酸抱合体が多く検出されるが、ラットの尿中には検出されない (IARC, 1982)。

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。MEHP 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 (WHO, 1992)。



- (1)フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、(2)フタル酸(モノ-2-エチルヘキシル)、(3)フタル酸、(4)2-エチルヘキサノール、(5)フタル酸(2-(2-ヒドロキシエチル)ヘキシル)、(6)フタル酸(2-(1-ヒドロキシエチル)ヘキシル)、(7)フタル酸(2-エチル-6-ヒドロキシヘキシル)、(8)フタル酸(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)、(9)フタル酸(2-エチル-4-ヒドロキシヘキシル)、(10)フタル酸(2-カルボキシメチルヘキシル)、(11)フタル酸(2-(1-オキシエチル)ヘキシル)、(12)フタル酸(2-エチル-5-カルボキシペンチル)、(13)フタル酸(2-エチル-5-オキシヘキシル)、(14)フタル酸(2-エチル-4-オキシヘキシル)、(15)フタル酸(2-カルボキシヘキシル)

図1 フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の代謝経路

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して、本物質暴露との関連が明確にされている報告はない。

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に対する結合性及び受容体結合を介して起こる応答性は、ほとんどの試験において弱いか陰性であるという結果が示されている。すなわち、エストロゲン受容体を介する内分泌かく乱作用についての可能性は低いものと考えられる。

一方、動物実験における内分泌系及び生殖系に対する主たる影響としては、反復投与毒性試験では、375 mg/kg/day 相当以上の用量での精巣重量の減少と精巣の萎縮が挙げられる。また、生殖・発生毒性試験では、胎仔の生存率の減少や成長の低下、外表及び内臓奇形の誘発などがみられている。なお、胎仔毒性が発現する母動物への投与量は 91 mg/kg/day 相当以上の用量である。

NTP の CERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction)のエキスパート・パネルの評価文書によると、妊娠ラットに DEHP を経口投与した場合、F₁ 雄に肛門-生殖突起間距離 (AGD) の短縮、乳頭遺残、尿道下裂等の種々の奇形や異常が認められること、また、尿道下裂等の奇形の誘発機序に関して、テストステロン生合成系の阻害によるもので、アンドロゲン受容体を介さない抗アンドロゲン作用によるものであると報告されている。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、ヒトに関しては大量経口摂取による消化器症状、経皮曝露による刺激性、感作性が報告されている。動物実験では、反復投与によりげっ歯類ではペルオキシソームの増生など肝臓への影響がみられている。変異原性試験では、一部に陽性の報告はあるものの、全体としては陰性と考えられる。発がん性試験では、マウス、ラットともに肝細胞腺腫/癌の発生が報告されている。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、また、ヒトの肝臓から単離した培養肝細胞を用いた数多くの *in vitro* 実験で、ペルオキシソーム増生に関連する反応がみられないことから、IARC は 2000 年 2 月に DEHP をグループ 2B(ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質)からグループ 3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に変更している。

3. リスク評価等今後必要な対応

DEHP がエストロゲ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が、概ね 91 mg/kg/day 以上の用量を経口投与した試験で生殖・発生毒性が認められる。生殖・発生毒性、特に雄性生殖器系への影響に関しては、CERHR がアンドロゲン受容体を介さない抗アンドロゲン作用によるものと示唆している。現在行っているアンドロゲン受容体との結合性を明らかにするための *in vitro* 試験及びハーシュバガーアッセイの結果により、DEHP の抗アンドロゲン作用の有無やアンドロゲン受容体への関与について検証する必要があると考えられる。

一方、DEHP は、内分泌かく乱作用の有無に関わらず、従来知見で生殖・発生毒性による影響がみられることから、有害性評価や暴露評価を踏まえてリスク評価を実施し、適切なリスク管理のあり方について検討すべきと考える。

参考文献

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Ashby, J., De Seers, F.J., Drapper, M., Ishidate, M, Jr., Margolin, B.H., Matter, B.E., and Shelby, M.D. (1985) Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's collaborative study on *in vitro* assays, Progress in Mutatation Research, Vol 5, 752, Elsevier Science Publishers.
- BIBRA (1984) A 21-day dose-relating study of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. Project No. 3.0512, Report No., 0512/1/94. CMA Reference PE28.0-BT-BIB: Chemical Manufacturers Association.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol. Sci., 54, 138-153.
- Calley, D., Autian, J., and Guess, W.L. (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. J. Pharm. Sci., 55, 158 - 162.
- Cattley, R.C., and Popp, J.A. (1989) Differences between the promoting activities of the peroxisome proliferation WY14,643 and phenobarbital in the liver. Cancer Res., 49, 3246 - 3251.
- CERHR (2000) NTP-CERHR Expert Panel report on di (2-ethylhexyl) phthalate. Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction, USA.
- Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., and Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ. Health Perspect., 108, 895 - 900.
- David, R., Moore, M., Cifone, M., Finney, D., and Guest, D. (1999) Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis of di(2-ethylhexyl) phthalate and the effects of recovery. Toxicol Sci., 50, 195 - 205.
- Douglas, R.G., Hugenholtz, A.P., and Blakey, D.H. (1986) Genetic toxicology of phthalic esters: mutagenic and other genotoxic effects. Environ. Health Perspect., 65, 255 - 262.
- 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/>).
- EHC (1992) Environmental Health Criteria, 131, Diethylhexyl phthalate.
- FDA (2001) Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration

- Gray L.E. Jr., Ostby J., Furr J., Price M., Rao Veeramachaneni D.N., and Parks L. (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.*, 58, 350 - 365 .
- Hamano, Y., Inoue, K., Oda, Y., Yamamoto, H., and Kunita, N. (1979) Studies on the toxicity of phthalic acid esters. Part 2. Dominant lethal tests for DEHP and MEHP in mice. Osaka Public Health and Sanitation Research Center, pp. 1-4 (Food hygienic series No.10).
- HSDB (2001) Hazardous Substance Data Bank, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- Hazleton Biotechnologies Company (1992a) A subchronic (4-week) dietary oral toxicity study of di(2-ethylhexyl) phthalate in B6FC3F1 mice. Submitted to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Microfiche No. OTS0535433).
- Hazleton Biotechnologies Company (1992b) A subchronic (13-week) dietary oral toxicity study of di(2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats. Submitted to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Microfiche No. OTS0535433).
- Health Canada (2002) DEHP in Medical Devices: An Exposure and Toxicity Assessment
- Hellwig, J., Freudenberger, H., and Jackh, R. (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 35, 501 - 512.
- Hodge, H.C. (1943) Acute toxicity for rats and mice of di (2-ethylhexyl) phthalate with a note upon the mechanism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 53, 20 - 23.
- IARC (1982) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 29, 269-294.
- IARC (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 77, 41-148.
- 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
- IPCS (1995) International Chemical Safety Cards.
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Kurata, Y., Kidachi, F., Yokoyama, M., Toyota, N., Tsuchitani, M., and Katoh, M. (1998) Subchronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol. Sci.*, 42, 49 - 56.
- 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.
- 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.
- NTP (1982) NTP Carcinogenicity bioassay of di(2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-82-7) in F344 rats and B6C3F₁ mice (feed study). PB82-184011: NTIS.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- Parks L.E., Ostiby J.S., Lambright, C.R. Abbott B.D. Klinefelter G.R. Barlow N.J., and Gray L.E. Jr. (2000) The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.*, 58, 339 - 349.
- Phillips B.J. James, T.E., and Gangolli, S.D. (1982) Genotoxicity studies of di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites in CHO cells. *Mutat. Res.*, 102, 297 - 304.
- Poon, R., Lecavalier, P., Mueller, R., Valli, V.E., Procter, B.G., and Chu, I. (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, 35, 225 - 239.
- Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., Sadler, B.M., and Kimmel, C.A. (1986) Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. NTP 86-309: National Toxicology Program.
- Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., Myers, C.B., Sadler, B.M., and Kimmel, C.A. (1988) Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 mice exposed during gestation. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.
- Priston, R.A.J., and Dean, B.J. (1985) Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister-chromatid exchanges in the rat liver (RL₄) cells. *Progr. Mutat. Res.*, 5, 387 - 395.
- Probst, G.S., and Hill, L.E. (1985) Tests for the induction of DNA repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Progr. Mutat. Res.*, 5, 381 - 386.
- Roth, B., Herkenrath, P., Lehmann, H.J., Ohles, H.D., Homig, H.J., Benz-Bohm, G., Kreuder, J., and Younossi-Hartenstein, A. (1988) Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, pre-term infants. *Eur. J. Pediatr.*, 147, 41 - 46.
- Rubin, R.J., and Jaeger, R.J. (1973) Some pharmacologic and toxicologic effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other plasticizers. *Environ. Health Perspect.*, 3, 53 - 59.
- Schulz, C.O., Rubin, R.J., and Hutchins, G.M. (1975) Acute lung toxicity and sudden death in rats following the intravenous administration of the plasticizer, di(2-ethylhexyl) phthalate, solubilized with tween surfactants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 33, 514 - 525.

- Shaffer, C.B., Carpenter, C.P., and Smyth, H.F. Jr. (1945) Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 27, 130-135.
- Shiota K., Chou M.J., and Nishimura, H. (1980) Embryotoxic effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Res.*, 22, 245 - 253.
- Shiota K., and Mima S. (1985) Assessment of the teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Arch. Toxicol.*, 56, 263-266.
- Short, R.D., Robinson, E.C., Lington, A.W., and Chin, A.E. (1987) Metabolic and peroxisome proliferation studies with di(2-ethylhexyl) phthalate in rats and monkeys. *Toxicol. Ind. Health*, 3, 185 - 195.
- Thiess, A.M., and Fleig, I. (1978) Chromosomal studies in workers exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Zentralbl. Arbeitsmed.*, 28, 351 - 355.
- Tyl, R.W., Jones-Price, C., Marr, M.C., and Kimmel, C.A (1984) Teratological evaluation of diethylhexylphthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 mice. Research Triangle Inst., Report No. RTI-61: National Center for Toxicological Research, NTIS No. PB85-105674.
- Tyl, R.W., Price, C.J., Marr, M.C., and Kimmel, C.A. (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 10, 395 - 412.
- Ward, J.M., Rice, J.M., Creacia, D., Lynch, P., and Riggs, C. (1983) Dissimilar patterns of promotion by di(2-ethylhexyl) phthalate and phenobarbital of hepatocellular neoplasia initiated by diethylnitrosamine in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis*, 4, 1021 - 1029.
- Ward, J.M., Diwan, B.A., Ohshima, M., Hu, H., Shuller, H.M., and Rice, J.M. (1986) Tumor-initiating and promoting activities of di(2-ethylhexyl) phthalate *in vivo* and *in vitro*. *Environ. Health Perspect.*, 65, 279 - 291.
- WHO (1992) Environmental Health Criteria 131: Diethylhexyl Phthalate, p.54.
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C., and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, 7, 349 - 367.
- Yoshikawa, K., Tanaka, A.A., Yamaha, T., and Kurata, H. (1983) Mutagenicity studies of nine monoalkylphthalate and a dialkylphthalate using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Food Chem. Toxicol.*, 21, 221 - 223.
- Zacharewski, T.R., Meek, M.D., Clemons, J.H., Wu, Z.F., Fielden, M.R., and Matthews, J.B. (1998) Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.*, 46, 282 - 293.
- Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmans, 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)(2001)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。

通商産業公報(1975)。

通商産業省(1998)平成10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。

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:[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雌ラットの子宮ホモジネート 温度: 4 pH: 7.4	IC50値: >10 ⁻³ M (E2: 8.99 × 10 ⁻¹⁰ M) E2に対する相対結合強度(E2 = 1)は9.0 × 10 ⁻⁷ 以下	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: SD雌ラットの子宮ホモジネート 試験濃度: 10 ⁻³ M 温度: 30 pH: 7.6	IC50値: >10 ⁻³ M (E2: 1.3 × 10 ⁻⁹ M) E2に対する相対結合強度(E2=1)は1.3 × 10 ⁻⁶ 以下	ER結合性を示さない	Zacharewski et al., 1998
	ヒトERに対する結合試験(組換えER リガンドドメイン)	IC50: 9.49 × 10 ⁻⁷ M (E2: 6.74 × 10 ⁻¹⁰ M) RBA: 0.071%	ER結合性を示す(結合性はE2の1 / 1,400)	CERI, 2001
レポーター遺伝子アッセイ	細胞: Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を一過的に導入したMCF-7細胞、 暴露濃度: 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M (DEHP)、10 ⁻¹² M-10 ⁻⁸ M(E2)	10 ⁻¹ -10 ⁻⁵ Mの範囲で活性は陰性E2では、10 ⁻¹² -10 ⁻⁹ Mの範囲で暴露量に依存して転写活性率は増加した。E2 = 10 ⁻⁹ Mでの活性化倍率は23倍。	ERを介する転写活性化を示さない	Zacharewski et al., 1998
	細胞: Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に導入したHeLa細胞、 暴露濃度: 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M (DEHP) 10 ⁻¹² M-10 ⁻⁸ M (E2)	10 ⁻¹ -10 ⁻⁵ Mの範囲で活性は陰性E2では、10 ⁻¹² -10 ⁻⁹ Mの範囲で暴露量に依存して転写活性率は増加した。E2 = 10 ⁻⁹ Mでの活性化倍率は11倍。	ERを介する転写活性化を示さない	
	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	PC50: >10 ⁻⁵ M (E2: <10 ⁻¹¹ M)	ERを介する転写活性化を示さない	CERI, 2001
ヒトER応答性酵母増殖試験	細胞: ヒトERを導入した酵母 <i>S.cerevisiae</i> PL3株 暴露濃度: 10 ⁻⁵ M (DEHP)、10 ⁻⁹ M(E2) 暴露期間: 5日間	10 ⁻⁵ Mで増殖が認められない。E2では3日から明らかな増殖を検出。	細胞増殖活性を示さない	Zacharewski et al., 1998
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/コアクチベーター-TIF2遺伝子及びガラクトシダーゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10: >2 × 10 ⁻³ M (E2: 3 × 10 ⁻¹⁰ M) E2に対する相対活性比(E2=1)は > 1.5 × 10 ⁻⁷	ERを介する転写活性化を示さない	Nishihara et al., 2000

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; RBA: 相対結合強度(%)

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

(1) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量	標的臓器	文献
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 6週齢	混餌	4週間	0、1,000、5,000、10,000、 25,000 ppm (雄:0、245、1,209、2,579、 6,992 mg/kg/day相当 雌:0、270、1,427、2,897、 7,899 mg/kg/day相当)	25,000 ppmの雌雄で胸腺の萎縮、雄で 精巣重量の減少及び精巣の萎縮、雌で 卵巣黄体の消失	Hazleton, 1992a
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 5-6週齢	混餌	13週間	0、800、1,600、3,100、6,300、 12,500 ppm (雄:0、144、289、578、1,156、 2,311 mg/kg/day相当 雌:0、157、314、629、 1,258、2,516 mg/kg/day相当)	影響なし	NTP, 1982
ラット (F344、雌雄) 週齢記載 なし	混餌	21日間	0、0.01、0.1、0.6、1.2、2.5 % (雄:0、11、101、667、1,224、 2,101 mg/kg/day相当 雌:0、12、109、643、1,197、 1,892 mg/kg/day相当)	2.5 %の雄で精巣重量の減少と精巣の 萎縮	BIBRA, 1984
ラット (F344、雌雄) 8週齢	混餌	13週間	0、1,000、4,000、12,500、 25,000 ppm (雄:0、63、261、850、1,724、 mg/kg/day相当) 雌:0、73、302、918、1,858 mg/kg/day相当)	25,000 ppmの雌で子宮重量の減少 25,000 ppmの雄で精巣重量の減少、無 精子症を伴う精巣の萎縮、下垂体及び 副腎の組織学的変化	Hazleton, 1992b
ラット (SD、雌雄) 週齢不明	混餌	13週間	0、5、50、500、5,000 ppm (雄:0、0.4、3.7、37.6、375 mg/kg/day相当) 雌:0、0.4、4.2、42.2、419 mg/kg/day相当)	500 ppm以上の雄でセルトリ細胞の空 胞化 5,000 ppmの雄で精巣の相対重量の減 少、精細管萎縮、精子数の減少ないし 精子の完全消失 5,000 ppmの雌雄で濾胞径の縮小及び コロイド濃度の減少を伴った甲状腺 の組織学的変化	Poon et al., 1997
ラット (F344、雌雄) 5-6週齢	混餌	13週間	0、1,600、3,100、6,300、 12,500、25,000 ppm (雄:0、160、320、641、1,282、 2,563 mg/kg/day相当 雌:0、182、364、727、 1,454、2,908 mg/kg/day相当)	12,500 ppm以上の雄で精巣の萎縮。	NTP, 1982
マーモセット (雌雄、 Callithrix jacchus) (週齢記載 なし)	強制経口	13週間	0、100、500、2,500 mg/kg/day	影響なし	Kurata et al., 1998

(2) 生殖・発生毒性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量	標的臓器	文献
マウス (CD-1、雌)	混餌	妊娠 0 - 17日	0、0.025、0.05、0.1、0.15 % (0、9、44、91、191、293 mg/kg/day 相当)	親動物への毒性： 91 mg/kg/day 以上で嗜眠状態 191 mg/kg/day 以上で肝臓重量の増加 胎児への毒性： 91 mg/kg/day で奇形胎児の増加 191 mg/kg/day 以上で吸収胚、死亡胎児の増加、生存胎児数、生存胎児の体重減少 NOAEL = 44 mg/kg/day	Tyl et al, 1984; 1988
マウス (CD-1、雌)	強制経口	妊娠 6 - 15日	0、40、200、1,000 mg/kg/day	親動物への毒性： 1,000 mg/kg/day で体重減少、肝相対重量の増加 胎児への毒性： 200 mg/kg/day で外表及び内臓奇形の増加 1,000 mg/kg/day で胎児の生存率低下、胎児体重の減少、骨格、内臓奇形の増加 NOAEL = 200 mg/kg/day (親動物) NOAEL = 40 mg/kg/day (胎児)	CERHR, 2000
マウス (ICR-JCL、雌)	混餌	妊娠 0 - 18日	0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0 % (0、70、190、400、830、2,200 mg/kg/day 相当)	親動物への毒性： 0.2% 以上で体重減少 (妊娠18日) 胎児への毒性： 0.1% 以上で胎児の死亡率の増加 0.2% で胎児体重の減少、奇形胎児の増加 0.4% 以上で100 %の胎児の死亡 NOAEL=190 mg/kg/day (親動物) NOAEL = 70 mg/kg/day (胎児)	Shiota, et al., 1980, 1985
マウス (CD-1、雌)	混餌	妊娠 0 - 17日	0、0.01、0.025、0.05% (0、19、48、95 mg/kg/day 相当)	0.05% で胎児の死亡率と新生子の死亡率の増加 NOAEL = 48 mg/kg/day	Price et al., 1988
マウス (CD-1、雌雄)	混餌	11週齢 106日間	0、0.01、0.1、0.3 % (0、14、141、425 mg/kg/day 相当)	0.1% で妊娠率の低下、産仔数及び生存仔数の減少 0.3% で妊娠未成立 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、産仔数、生存出生率の減少、対照群の雄と最高用量群の雌の交配で妊娠未成立	Lamb et al., 1987
ラット (F344、雌)	混餌	妊娠 0 - 20日	0、0.25、0.5、1.0 % (0、164、313、573 mg/kg/day 相当)	親動物への毒性： 0.5% 以上で摂餌量の低下 1.0% で体重増加の抑制 胎児への毒性： 0.5% で胎児の成長低下 1.0% で胎児の体重と成長の低下 NOAEL = 164 mg/kg/day	Price et al., 1986

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)

動物種	投与方法	投与期間	投与量	標的臓器	文献
ラット (Wistar、雌)	強制経口	妊娠6-15日	0、40、200、1,000 mg/kg/day	親動物への毒性： 1,000 mg/kg/dayで肝臓及び腎臓の相 対重量の増加、体重及び子宮重量の 減少、吸収胚の増加 胎仔への毒性： 1,000mg/kg/dayで体重低下、奇形の増 加 NOAEL=200 mg/kg/day (親動物、胎 仔)	Hellwig et al., 1997

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) 6週齢	混餌	4週間	0、1,000、5,000、10、000、25,000 ppm (雄：0、245、1,209、2,579、 6,992 mg/kg/day相当 雌：0、270、1,427、2,897、 7,899 mg/kg/day 相当)	5,000 ppm以上の雌雄で肝臓の 壊死を伴う重量増加及び雄で炎 症を伴う腎臓重量の減少と貧血 NOAEL=1,000 ppm	Hazleton, 1992a
マウス (B6C3F ₁ 、 雌雄) 5-6週齢	混餌	13週間	0、800、1,600、3,100、6,300、 12,500 ppm (雄：0、144、289、578、1,156、 2,311 mg/kg/day相当 雌：0、157、314、629、1,258、 2,516 mg/kg/day 相当)	3,100 ppm以上の雄で体重増加 抑制 NOAEL = 1,600 ppm	NTP, 1982
ラット (F344、雌雄) 週齢記載なし	混餌	21日間	0、0.01、0.1、0.6、1.2、2.5 % (雄：0、11、101、667、1,224、 2,101 mg/kg/day相当 雌：0、12、109、643、1,197、 1,892 mg/kg/day 相当)	0.6 %以上の雌雄で組織学的変 化を伴う肝臓重量の増加 NOAEL=1.2 %	BIBRA, 1984
ラット (F344、雌雄) 8週齢	混餌	13週間	0、1,000、4,000、12,500、25,000 ppm (雄：0、63、261、850、1,724、 mg/kg/day相当) 雌：0、73、302、918、1,858 mg/kg/day相当)	1,000 ppmの雄で肝臓重量の増 加 4,000 ppmの雌雄で肝臓重量の 増加、雄で腎臓重量の増加と赤 血球の減少 12,500 ppm以上の雌雄で肝臓及 び腎臓重量の増加及び組織学的 変化 LOAEL = 1,000 ppm	Hazleton, 1992b
ラット (SD、雌雄) 5-6週齢	混餌	13週間	0、5、50、500、5,000 ppm (雄：0、0.4、3.7、37.6、375 mg/kg/day相当 雌：0、0.4、4.2、42.2、419 mg/kg/day 相当)	5,000 ppm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、雄に 貧血 NOAEL = 500 ppm	Poon et al., 1997
ラット (F344、雌雄) 5-6週齢	混餌	13週間	0、1,600、3,100、6,300、12,500、 25,000 ppm (雄：0、160、320、641、1,282、 2,563 mg/kg/day相当 雌：0、182、364、727、1,454、 2,908 mg/kg/day 相当)	25,000 ppmの雌雄で体重増加抑 制 NOAEL = 6,300 ppm	NTP 1982

フタル酸ジ(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
マーモセット (雌雄、 Callithrix jacchus) (週齢記載 なし)	強制経口	13 週間	0、100、500、2,500 mg/kg/day	2,500 mg/kg/dayの雄で体重減少 100 mg/kg/day以上の雄、500 mg/kg/day以上の雌雄でチトク ロームP450の増加傾向、なお、 ペルオキシソームの増生はなし	Kurata et al., 1998
サル (カニクイザ ル)	強制経口	25 日間	0、100、500 mg/kg/day	ペルオキシソームの増生なし (ペルオキシソームのみ検査)	Short et al., 1987