

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	96 - 28	官報公示 整理番号	3 - 1307	CAS 番号	117 - 81 - 7
名 称	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) 別名：フタル酸ジオクチル* DOP* DEHP フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) * フタル酸ジ(<i>n</i> -オクチル)を指す場合もある。		構造式		
分子式	C ₂₄ H ₃₈ O ₄		分子量	390.56	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99 % 以上 不純物 : 2-エチルヘキサノール 添加剤又は安定剤：無添加、もしくは、ビスフェノール A、BHT を添加する場合がある。					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色液体 ²⁾ 融 点：-55 ³⁾ 沸 点：386 ^{3, 4)} 引 火 点：171 ⁵⁾ 発 火 点：350 ⁶⁾ 爆発限界：0.1 % (下限) ⁶⁾ 比 重：d ₄ ²⁰ 0.9861 ⁴⁾ 蒸気密度：13.48(計算値) 蒸 気 圧：0.304 × 10 ⁻⁴ Pa (2.28 × 10 ⁻⁷ mmHg) (20) ³⁾ 、0.16 kPa (1.2 mmHg) (200) ³⁾ 分配係数：log Pow ; 7.74(実測値) ³⁾ 、8.63(計算値) ⁷⁾ 加水分解性：強アルカリ、強酸で加水分解 ⁴⁾ 解離定数：解離基なし スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 149(基準ピーク, 1.0)、57(0.32)、113(0.10)、279(0.07) ⁸⁾ 吸脱着性：文献なし 粒度分布：該当せず 溶 解 性：フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) / 水 ; 1 mg/L (25) ⁶⁾ アルコール、エーテル、ベンゼン、アセトンなどの溶媒と自由に混和。 換算係数：1 ppm = 16.13 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.062 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 336,338 t(製造 318,228 t 輸入 18,110 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：可塑剤(塩化ビニル樹脂、ニトロセルロース、メタクリル樹脂、塩化ゴム)、
溶剤(塗料、顔料、接着剤、潤滑剤)¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解¹⁰⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/L	30 mg/L
分解度	BOD 69%	
	HPLC 89%	

嫌氣的

嫌気汚泥により分解されるとの報告があるが、メタン及び二酸化炭素への完全分解に
までには至っていない^{11, 12)}。

非生物的

水中での光分解の半減期 = 143 日との報告がある¹¹⁾。

2) 濃縮性

低濃縮¹³⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	8週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	1 mg/L	1.0 ~ 3.4
第2区	0.1 mg/L	1.3 ~ 29.7

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁴⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
49	176 / 375 0.08 ~ 15 (0.01 ~ 2)	224 / 370 0.003 ~ 17 (0.003 ~ 0.2)	92 / 332 0.01 ~ 19 (0.02 ~ 1)	雨水 69 / 111 0.06 ~ 18 ppb (0.06 ~ 2) プランクトン 1 / 4 6,300 ppb (50)

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
50	58 / 115 0.02 ~ 1.1 (0.01 ~ 3)	調査データなし	調査データなし	調査データなし
57	29 / 45 0.1 ~ 0.8 (0.04 ~ 0.15)	45 / 45 0.009 ~ 3.5 (0.001 ~ 0.007)	調査データなし	調査データなし
60	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 59 / 62 38 ~ 790 ng/m ³ (5 ~ 50)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間):影響指標	OECD 分類基準 (案)
藻類	-	/	-	-
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹²⁾ (オオミジンコ)	11(48-h)	-	(harmful)
	<i>Daphnia pulex</i> ¹²⁾ (ミジンコ)	0.133(48-h)	-	(very toxic)
魚類	<i>Pimephales promelas</i> ^{12, 15)} (ファットヘッドミノー)	>10(96-h)	/	分類基準適用外 ~ harmful
	<i>Lepomis macrochirus</i> ^{12, 15)} (ブルーギル)	>10(96-h)	/	分類基準適用外 ~ harmful
	<i>Ictalurus punctatus</i> ^{12, 15)} (アメリカナマズ)	>10(96-h)	/	分類基準なし
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ^{12, 15)} (ニジマス)	>10(96-h)	/	分類基準適用外 ~ harmful
その他	<i>Entosiphon sulcatum</i> ¹⁵⁾ (原生動物)	-	EC ₀ :19(72-h) -	分類基準なし
	<i>Pseudomonas putida</i> ¹⁵⁾ (シュードモナス)	-	EC ₀ :400(16-h)	分類基準なし
(両棲類)	<i>Bufo fowlen</i> ¹²⁾ (ヒキガエルの幼生)	3.88(7 ~ 8-d)	-	分類基準なし
(両棲類)	<i>Rana pipiens</i> ¹²⁾ (ヒョーガエルの幼生)	4.44(7 ~ 8-d)	-	分類基準なし

- : データなし

分類基準適用外: 毒性値が OECD 分類基準値以上

分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の対象生物種以外
()内分類 : OECD 分類基準値が適用できると仮定した場合の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{12, 16, 17, 18, 19)}

	ラット	マウス	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	25,000-34,000 mg/kg	26,000-49,000 mg/kg	24,750-30,600 mg/kg	26,300 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	25,000 mg/kg	10,000 mg/kg

本物質の経口及び腹腔内投与による主な症状として、下痢がみられている。また、ラットで腹腔内投与により自発運動の減少、静脈内投与により浮腫、出血、多形核白血球の浸潤を含む肺の病変が現れ、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。

2) 刺激性・腐食性¹⁶⁾

刺激性はないと報告されている。

3) 感作性¹⁶⁾

感作性はないと報告されている。

4) 反復投与毒性^{12, 17)}

(1) 経口投与

ラットでは 2,000 mg/kg/day の 5 日間投与で 96%、ウサギでは 2,000 mg/kg/day 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/day の 15 日間投与で 40% の死亡率がみられている。

体重に対する影響として、ラットでは 50 mg/kg/day の 9 か月間混餌投与で体重の減少、モルモットでは 2,000 mg/kg/day の 15 日間投与で体重の減少がみられている。

肝臓に対する影響として、マウスでは 2,000 mg/kg/day の 7 日間投与で肝臓重量の増加や P-450 を含む MFO(Mixed Function Oxidase)酵素活性の増加、390 mg/kg/day の 166 日間混餌投与で肝臓重量の増加がみられている。ラットでは 10 mg/kg/day の 5 日間投与で palmitoyl CoA oxidase 及び carnitine acetyl transferase 活性が増加し、50 mg/kg/day 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の増生がみられている。50 mg/kg/day の 9 か月間混餌投与では、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ている。モルモットでは 2,000 mg/kg/day 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ている。

腎臓に対する影響として、ラットでは 600 mg/kg/day の 14 日間混餌投与で腎臓の重量増加がみられている。

(2) 吸入暴露

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 週間暴露で肺の重量増加、泡沫細胞の増加、肺泡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 週間暴露で相対重量増加がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{12, 20, 16, 17, 18)}

In vitro では、陰性と陽性の結果が混在している。ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験において TA100 で陰性と陽性の両方の結果が示されたが、それ以外の菌株では陰性の報告である。ラット肝細胞、ヒトリンパ球、ヒト胎児由来肺細胞を用いる染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いる UDS 試験でいずれも陰性である。チャイニーズハムスター細胞の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で異常が認められたが、用量依存性はみられていない。しかし、マウスリンフォーマ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。チャイニーズハムスターの肝細胞でも 25-50 µg/mL の用量範囲で異数体が陽性と報告されている。

In vivo では、雄マウスに 12.7-25.5 g/kg の単回腹腔内投与で優性致死の誘発がわずかに認められた例を除き、陰性の報告が多い。ICR マウスに 12.5-15.0 g/kg の単回経口投与した実験で優性致死を誘発していない。0.5-5.0 g/kg/day の用量を経口投与した F344 雄ラットの骨髄で染色体の異常は観察されず、ラット骨髄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。

6) 発がん性^{12, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1994 年)	グループ B2	ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で発がん性の十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質。
EU	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994 年)		合理的に発がん性があることが懸念される物質
IARC(1995 年)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH	A3	動物に発がん性を示す物質。
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考えられ、証拠が比較的十分でない物質。

(1) 経口投与

B6C3F₁ マウスの雄に 672、1,325 mg/kg/day、雌には 799、1,821 mg/kg/day を 103 週間混餌投与した実験で、雄の 1,325 mg/kg/day 及び雌の 799 mg/kg/day 以上の投与群で肝細胞癌

の発生率が有意に増加している。

同様に F344 ラットの雄に 322、674 mg/kg/day、雌には 394、774 mg/kg/day を 103 週間混餌投与した実験で、雌雄とも全投与群で肝臓の腫瘍性結節の発生率が増加し、雌の 774 mg/kg/day 投与群では肝細胞癌の発生率が有意に増加している。

7) 生殖・発生毒性^{12, 17, 18)}

(1) 経口投与

マウスでは 1,000、2,000 mg/kg/day を全妊娠期間中投与した実験で中枢神経系に奇形が出現している。また、91、191、292 mg/kg/day を全妊娠期間中投与した実験で外脳症、眼球突出、血管奇形、癒合肋骨、尾部奇形が出現している。130 mg/kg/day を 166 日間投与した雌では正常雄と交配したが妊娠していない。1,000 mg/kg を交配前 7 日間投与した実験では雄の生殖能力が低下し、3,000 mg/kg/day の投与では精巣及び精巣上体重量の低下、精子数の減少、異常精子の増加がみられている。

ラットでは、20,000 mg/kg で 7 日以内に、12,500 mg/kg で 90 日以内に、6,000 mg/kg で 2 年後に精細管の変性及び精巣萎縮が認められている。1,700 mg/kg/day を全妊娠期間中投与した実験で胎児及び胎盤重量の低値が認められているが、奇形は出現していない。4,882 mg/kg 及び 9,756 mg/kg を妊娠 12 日目に単回投与した実験では出生児に水腎、心血管奇形、尾部奇形が出現している。2,000 mg/kg/day の 14 日間投与で精巣の乳酸脱水素酵素などの活性の増加とソルビトール脱水素酵素やアルカリフォスファターゼ活性の低下がみられている。130-390 mg/kg/day の 166 日間投与では精巣、精巣上体及び前立腺重量の低値、生存精子数の減少、奇形精子数の増加がみられている。さらに 390 mg/kg/day では正常雌との交配で産児数及び生存児数が減少し体重が低値を示している。

なおサルでは、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。

(2) 腹腔内投与

マウスでは、12,800 mg/kg の投与で雄の生殖能の低下がみられている。

ラットでは、2,000 mg/kg/day を妊娠 3、5 及び 9 日目に投与した実験で着床及び分娩障害が出現している。100 mg/kg/day の 5 日間投与で精巣内亜鉛量が 30% 減少し、4,930 mg/kg/day 及び 9,860 mg/kg/day を妊娠 5、10 及び 15 日目に投与した実験では吸収胚の増加や胎児体重の減少がみられ、9,860 mg/kg/day で後肢の内反足及び無眼症がみられている。

(3) 静脈内投与

ウサギでは、11.38 mg/kg/day の妊娠 6-17 日への投与で吸収胚が増加したが、奇形は出現しなかった。

6. ヒトへの影響^{12, 23, 17, 24)}

1) 急性影響

成人ボランティアによる実験で 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。

パッチテストでは陰性の結果が報告されている。ボランティアによる実験では、皮膚刺

激性は中等度で、弱い感作性が認められている。

2) 慢性影響

本物質の代謝産物であるフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)(MEHP)は心筋の収縮力の減弱を引き起こすため、血液中の MEHP 濃度が高くなると心臓毒性を示す可能性を示唆している。

3) 変異原性及び発がん性

ドイツで本物質の製造に 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、0.09-0.16 mg/m³ と大変低い暴露レベルであったが染色体異常の出現頻度の増加は報告されていない。ヒトでの発がんの事例は報告されていない。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996 年)	5 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(1996 年)	5 mg/m ³	-

7. 生体内運命^{12, 17)}

本物質(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 -酸化を受ける過程と -1 酸化を受ける過程とがあり、ラット及びモルモットでは -酸化が MEHP の主要な代謝経路である。ヒトや霊長類では DEHP は加水分解をほとんど受けず、主に -1 酸化により代謝される。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。

ヒト、マーモセット、ミドリザル及びマウスの尿中には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。

DEHP の肝臓におけるペルオキシゾ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ゾ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ゾーム増生作用を示さない。

8. 分類(OECD 分類基準・案)

1) ほ乳動物に対する急性毒性は、ラット、マウス、ウサギ及びモルモット経口投与ではクラス 5、ウサギ及びモルモット経皮投与でもクラス 5 に分類される。

2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、甲殻類に対しては harmful ~ very toxic に該当する。魚

類に対しては分類基準適用外～harmfulに該当する。藻類に対しては文献がない。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は、実験動物では経口投与により下痢が、ヒトでは軽い胃腸障害と下痢がみられる。ヒトで中等度の皮膚刺激性と弱い感作性を示すことも報告されている。経口投与によりラットにおいて肝臓で重量の増加、肝細胞や胆管上皮の形態学的変化、ペルオキシゾームの増生、腎臓で重量の増加がみられている。In vivo で変異原性は陰性を示すが、実験動物に肝細胞癌を有意に増加させる。ラットの肝臓にペルオキシゾームを増生させ、酸素ラジカルによる DNA 損傷が発がん機構の一つであると考えられている。また、本物質の細胞増殖作用も肝腫瘍の発生に関係があると考えられている。ヒトでの発がんの報告はないが、動物実験の結果からヒトにおいても発がんの可能性があるとされている。なお、実験動物で精巢の萎縮や奇形の出現がみられている。

環境庁のモニタリング調査では、本物質は大気中、水中及び底質から検出され、また、魚類中にも検出されており、本物質が大量に環境中に放出された場合には残留することが示唆される。水圏環境生物に対しては、OECD 分類基準(案)では甲殻類に対しては harmful から very toxic に該当し、魚類に対しては一部の魚種で harmful に該当する。藻類に対しては分類基準を適用できるデータがない。

2) 指摘事項

- (1) 反復投与により実験動物で肝臓、腎臓及び肺への影響が認められる。
- (2) 実験動物において肝細胞癌の有意な増加がみられる。
- (3) 実験動物において外脳症や眼球突出などの奇形が出現しており、生殖能への影響もみられている。
- (4) 水圏環境生物に対する毒性試験データが必要である。

平成 9 年 3 月作成

平成 14 年 3 月改訂

参考資料

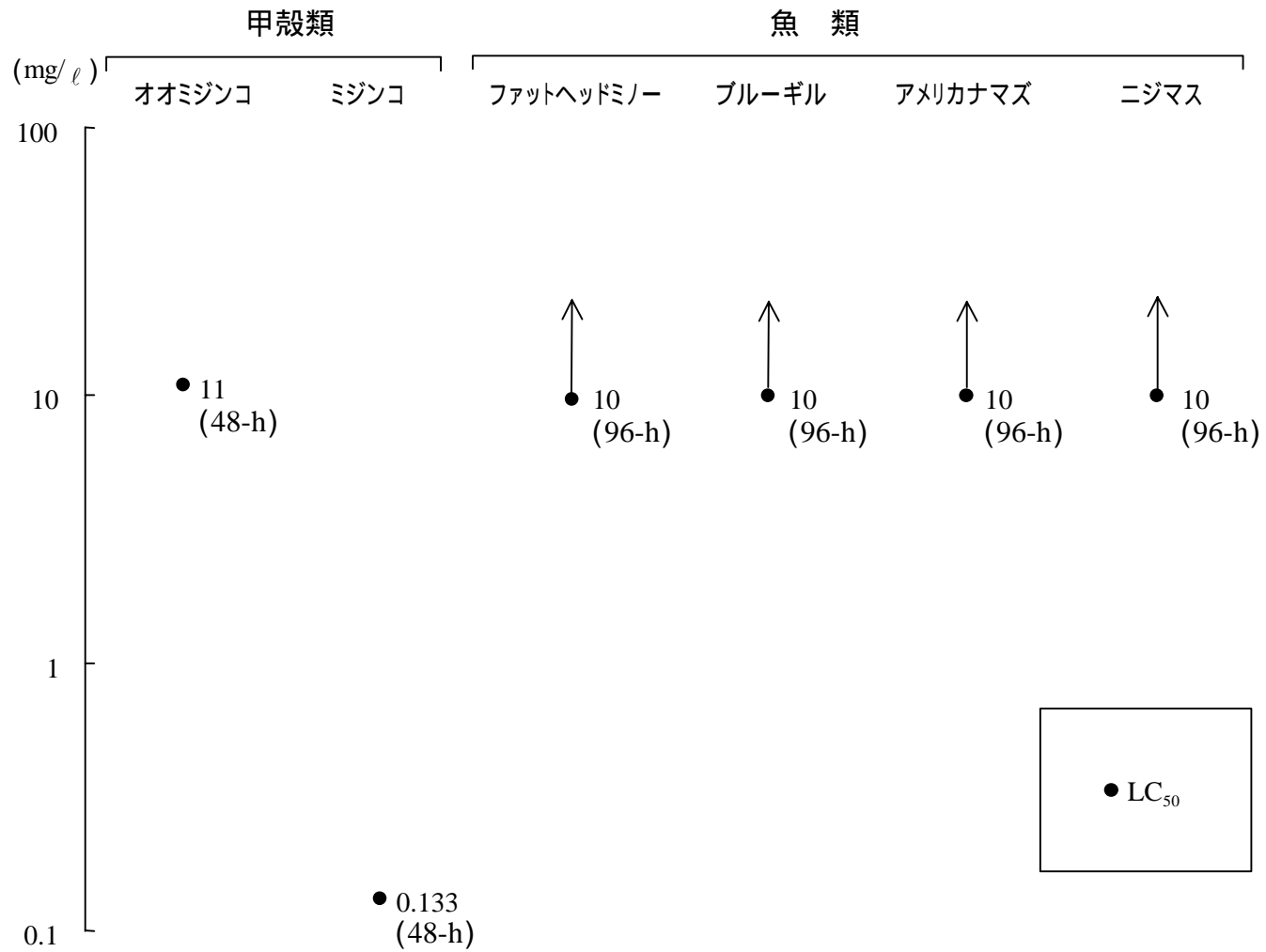
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1996).
- 2) 日本化学会編, 実験化学ガイドブック, 丸善(1984).
- 3) 環境庁環境化学物質研究会編, 環境化学物質要覧, 丸善(1988).
- 4) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 5) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1993-1995).
- 6) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 7) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 8) NIST Library of 54K Compounds.
- 9) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 10) (財)化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(1998).
- 11) Hazardous Substance Data Bank (HSDB), National Library of Medicine,(1996).
- 12) IPCS, Environment Health Criteria **131**(1992).
- 13) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 14) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1996).
- 15) BUA Report **4**(1986).
- 16) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 17) ATSDR, Toxicological profile for DEHP(1993).
- 18) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **29**, (1982).
- 19) NTP, Technical Report on the Carcinogenesis Bioassay of DEHP in F344 Rats and B6C3F1 Mice(1982).
- 20) BUA Report **4**(1986).
- 21) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 22) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, List of IARC Evaluations(1995)
- 23) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 24) 産業衛生学雑誌, **38**, 172-181(1996).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図

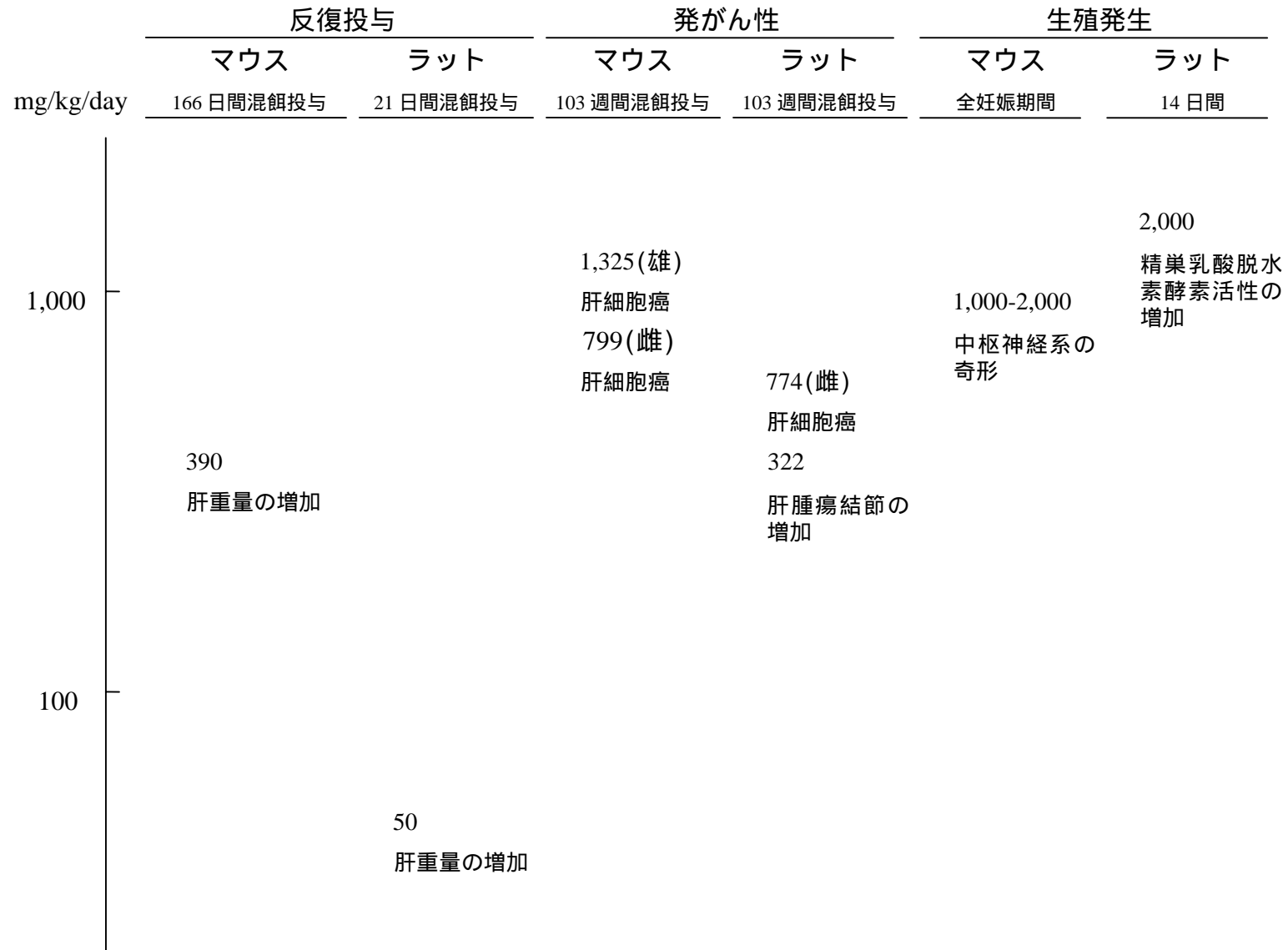
(フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)) 10



引用文献

- 1) IPCS, Environmental Health Criteria 131(1992).
- 2) BUA Report 4,(1986).

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス(B6C3F ₁)	経口 (混餌)	用量：雄 672、1,325 mg/kg/day 雌 799、1,821 mg/kg/day 投与期間：103週間	(mg/kg/day) 0 672 1,325 0 799 1,821						1)-6)	
			肝臓							
			肝細胞腺腫	6/50	11/48	10/50	1/50	5/50		1/50
			肝細胞癌	9/50	14/48	19/50	0/50	7/50		17/50
ラット(F344)	経口 (混餌)	用量：雄 322、674 mg/kg/day 雌 394、774 mg/kg/day 投与期間：103週間	(mg/kg/day) 0 322 674 0 394 774						1)-6)	
			肝臓							
			腫瘍性結節	2/50	5/49	7/49	0/50	4/49		5/50
			肝細胞癌	1/50	1/49	5/49	0/50	2/49		8/50

引用文献

- 1) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 2) ATSDR, Toxicological Profile for DEHP(1993).
- 3) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **29**(1982).
- 4) IPCS, Environment Health Criteria **131**(1992).
- 5) BUA Report **4**(1986).
- 6) NTP, Technical Report on the Carcinogenesis Bioassay of DEHP in F344 Rats and B6C3F1 Mice(1982).