

(Ⅱ) フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の免疫毒性を対象とした有害性評価と曝露量 (事例研究)

環境リスク評価委員会
免疫毒性評価ワーキンググループ

1. はじめに

免疫毒性は、従来の健康リスク初期評価の枠組みでは議論しにくい多様な作用を含むことから、WHO/IPCSの免疫毒性リスク評価ガイダンス^aを参考に「免疫毒性を対象とした有害性評価の手順(案)」を整備した。本事例研究は、この手順(案)に沿って免疫毒性の観点から有害性を評価し、その結果と曝露量とをあわせて取りまとめたものである。

免疫毒性の指標には、免疫毒性の観点から求めたNOAEL(あるいはNOAEL相当値)に不確実性を考慮して設定した「無毒性量等」を用いた。曝露量には、化学物質の環境リスク評価ガイドライン(令和6年11月版)(以下、「ガイドライン」という。)に基づき設定した予測最大曝露量あるいは予測最大曝露濃度を用いた。本事例研究では、参考として従来の環境リスク初期評価では評価していなかった曝露源からの曝露情報を示した。

本事例研究は、免疫毒性の観点から求めた「無毒性量等」をガイドラインに基づき設定した予測最大曝露量(又は予測最大曝露濃度)で除した値(MOE(Margin of Exposure))を求めて従来の健康リスク初期評価の判定基準に準拠して健康リスクを試算した。

対象物質は、健康リスクの初期評価がなされている化学物質から免疫毒性が懸念される化学物質の例としてフタル酸エステル類から「フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)」(DEHP)とした。なお、「化学物質の環境リスク評価 第1巻」では、信頼性のある最小値であるラットの生殖・発生毒性から得られたNOAEL 3.7 mg/kg/day(睾丸セルトリ細胞の空胞化)を採用し、DEHPの経口曝露の非発がんの「無毒性量等」に設定している。吸入曝露については、信頼できるデータが得られていない。

^a WHO (2012) : Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals. IPCS Harmonization Project Document No. 10. WHO. Geneva.

2. 化学物質の免疫毒性に関する有害性と曝露量の比較

免疫毒性の観点で評価する有害性の指標には、経路（吸入、経口）別に定量評価に採用した信頼できる最も小さな NOAEL (LOAEL) 等（付属資料 1 参照）より設定する「無毒性量等」を用いる。

曝露量（曝露濃度）には、ガイドラインに基づき経路（吸入、経口）別に設定した予測最大曝露量あるいは予測最大曝露濃度（付属資料 2 参照）を用いる。

(1) 免疫毒性の有害性評価に用いる指標の設定

免疫毒性は、長期曝露よりも短期曝露において影響が強い事例もあるため、本事例研究では曝露期間差に関する不確実性は考慮せずに「無毒性量等」を設定した。

ア) 吸入曝露

① 増悪作用ではない免疫毒性

増悪作用ではない吸入曝露の免疫毒性については、「無毒性量等」の設定ができなかった。

② 増悪作用による免疫毒性

増悪作用による吸入曝露の免疫毒性については、BALB/c マウスの試験から得られた NOAEL 1.7 mg/m³（OVA 誘発気道炎症の亢進、アジュバント作用（IgG1 抗体産生増加等））が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを「無毒性量等」に設定する。

イ) 経口曝露

① 増悪作用ではない免疫毒性

増悪作用ではない経口曝露の免疫毒性については、SD ラットの試験から得られた LOAEL 1 mg/kg/day（妊娠期曝露した仔の脂肪組織の炎症性因子増加等）を LOAEL であることから 10 で除した 0.1 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを「無毒性量等」に設定する。

② 増悪作用による免疫毒性

増悪作用による経口曝露の免疫毒性について、BALB/c マウスの試験から得られた LOAEL 0.03 mg/kg/day（OVA 誘発アレルギー病態・反応の増悪）を LOAEL であることから 10 で除した 0.003 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを「無毒性量等」に設定する。

(2) 「無毒性量等」の比較

ア) 吸入曝露

第1巻の健康リスク初期評価では、吸入曝露について信頼できる知見が得られなかったものの、増悪作用による免疫毒性について信頼できる知見が得られ、「無毒性量等」が求められた。

表 2.1 無毒性量等の比較（吸入曝露）

	無毒性量等	LOAEL /NOAEL	動物 (曝露期間)	影響の分類 (エンドポイント)
健康リスク初期評価（第1巻）	—	—	—	—
増悪作用ではない免疫毒性	—	—	—	—
増悪作用による免疫毒性	1.7 mg/m ³	NOAEL 1.7 mg/m ³	BALB/c マウス (1日20分、週5日、2週間+週20分12週間)	免疫促進 (OVA誘発気道炎症の亢進、アジュバント作用 (IgG ₁ 抗体産生増加等))

イ) 経口曝露

経口曝露については、増悪作用ではない免疫毒性、増悪作用による免疫毒性ともに信頼できる知見が得られた。免疫毒性の観点から求めた「無毒性量等」は、非発がんから設定した前回の「無毒性量等」よりも小さな値となり、増悪作用ではない免疫毒性では1/37、増悪作用による免疫毒性では1/1200程度の値となった。

表 2.2 無毒性量等の比較（経口曝露）

	無毒性量等	LOAEL /NOAEL	動物 (曝露期間)	影響の分類 (エンドポイント)
健康リスク初期評価（第1巻）	3.7 mg/kg/day	NOAEL 3.7 mg/kg/day	ラット	睾丸セルトリ細胞の空胞化
増悪作用ではない免疫毒性	0.1 mg/kg/day	LOAEL 1 mg/kg/day	SDラット (妊娠14日目～出産)	免疫促進 (妊娠期曝露した仔の脂肪組織の炎症性因子増加等)
増悪作用による免疫毒性	0.003 mg/kg/day	LOAEL 30 µg/kg/day	BALB/c マウス (52、28日間)	免疫促進 (OVA誘発アレルギー病態・反応の増悪)

(3) 免疫毒性の「無毒性量等」と曝露量の比較

免疫毒性の観点からのみ評価した無毒性量等をガイドラインに基づき設定した曝露量で除した値（MOE（Margin of Exposure））を求め、健康リスクを試算した。

(3-1) 現行の「化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン」に基づく曝露量との比較

ア) 吸入曝露

① 増悪作用ではない免疫毒性

増悪作用ではない吸入曝露の免疫毒性については、「無毒性量等」を設定できないため、免疫毒性の観点から健康リスクを試算できなかった。

② 増悪作用による免疫毒性

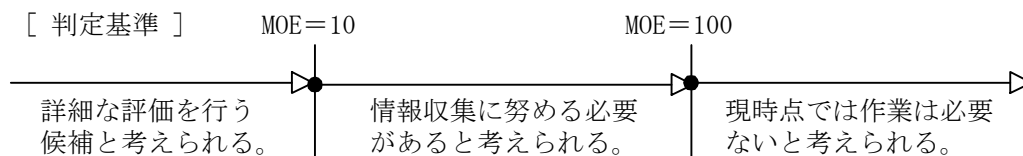
【予測最大曝露濃度と無毒性量等の比較】

増悪作用による吸入曝露の免疫毒性については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに $0.036 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告があった。無毒性量等 $1.7 \text{mg}/\text{m}^3$ と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 4,700 となる。

室内空気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は $0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、予測最大曝露濃度は $2.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。無毒性量等 $1.7 \text{mg}/\text{m}^3$ と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 81 となる。

表 2.3 増悪作用による免疫毒性に関する無毒性量等と予測最大曝露濃度の比較
(吸入曝露)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	$0.036 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告がある	$0.036 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告がある	$1.7 \text{mg}/\text{m}^3$ マウス	4,700
	室内空気	$0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$2.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$		81



【追加的曝露情報と無毒性量等の比較】

化管法に基づく 2023 年度の大気への届出排出量をもとに推定した大気中濃度の年平均値は最大で $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。参考としてこれと無毒性量等 $1.7 \text{mg}/\text{m}^3$ から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE の参考値は 120 となる。

以上より、本事例研究においては吸入曝露の増悪作用による免疫毒性の観点からの健康リスクは、一般環境大気については「情報収集等を行う必要性は低い」と考えられ、室内空気については「情報収集に努める必要がある」と考えられる。

イ) 経口曝露

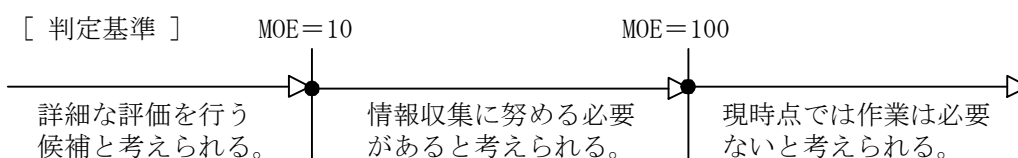
① 増悪作用ではない免疫毒性

【予測最大曝露量と無毒性量等の比較】

増悪作用ではない経口曝露の免疫毒性については、飲料水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $3.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大曝露量は $0.84 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。無毒性量等 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 12 となる。淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $0.40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大曝露量は $0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。無毒性量等 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 17 となる。

表 2.4 増悪作用ではない免疫毒性に関する無毒性量等と予測最大曝露量の比較
(経口曝露)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	$3.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	$0.84 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	$0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ラット	12
	淡水	$0.40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	$0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$		17



【追加的曝露情報と無毒性量等の比較】

過去 (10 年以上前) のデータではあるが食物と土壌の実測データと飲料水又は淡水の実測データから求めた予測最大曝露量の参考値は、ともに $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。これと無毒性量等 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE の参考値は 0.7 となる。

以上より、本事例研究においては経口曝露による増悪作用ではない免疫毒性の観点からの健康リスクは、追加的曝露情報から求めた MOE は参考値であることから、予測最大曝露量から求めた MOE より「情報収集に努める必要がある」と考えられる。

食物について近年の調査結果が得られていないことから、食事の濃度の把握が望まれる。

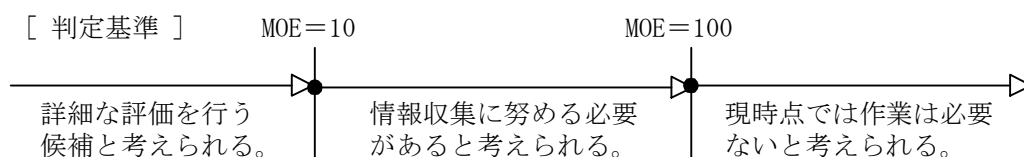
② 増悪作用による免疫毒性

【予測最大曝露量と無毒性量等の比較】

増悪作用による経口曝露の免疫毒性については、飲料水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $3.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大曝露量は $0.84 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。無毒性量等 $0.003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 0.4 となる。淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $0.40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大曝露量は $0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。無毒性量等 $0.003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 0.5 となる。

表 2.5 増悪作用による免疫毒性に関する無毒性量等と予測最大曝露量の比較
(経口曝露)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	$3.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	$0.84 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	$0.003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ マウス	0.4
	淡水	$0.40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	$0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$		0.5



【追加的曝露情報と無毒性量等の比較】

過去 (10 年以上前) のデータではあるが食物と土壌の実測データと飲料水又は淡水の実測データから求めた予測最大曝露量の参考値は、ともに $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。これと無毒性量等 $0.003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE の参考値は、0.02 となる。

以上より、本事例研究においては経口曝露の増悪作用による免疫毒性の観点からの健康リスクは、「詳細な評価を行う候補」と考えられる。

(3-2) その他の曝露情報 (参考)

曝露評価 (付属資料 2) の「その他の曝露情報」からハウスダストからの曝露量とパーソナルケア用品からの曝露量を示した。

ア) ハウスダストからの曝露量

ハウスダストの実測データから求めた経口からの予測最大曝露量 (参考値) には、17

µg/kg/day が得られた。この予測最大曝露量（参考値）は、10年以内の実測データから求めた飲料水のみ、または淡水のみ摂取すると仮定した場合の曝露量よりも大きかった。

参考としてこのハウスダストの経口からの予測最大曝露量と無毒性量等から MOE を求めた。増悪作用ではない免疫毒性の無毒性量等 0.1 mg/kg/day から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE の参考値は 0.6 となった。増悪作用による免疫毒性の無毒性量等 0.003 mg/kg/day から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE の参考値は 0.02 となった。

イ) パーソナルケア用品からの曝露量

本事例研究では、経皮曝露について有害性評価は行っていないため、経皮からの曝露量は求めている。なお、国内で実施したパーソナルケア用品の使用による経皮からの曝露量の推計結果には、幾何平均値 0.141 µg/day、中央値 0.145 µg/day の報告がある。

(3-3) 各媒体中の濃度と一日曝露量

曝露評価（付属資料 2）で推定した一日曝露量を取りまとめた（表 2.6）。

表 2.6 各媒体中の濃度と一日曝露量（参考）

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	0.011	0.011
	室内空気	0.090	0.63
水 質	飲料水	<u><3.2</u>	0.84
	地下水	<0.40	<0.40
	公共用水域・淡水	<u><0.40</u>	0.60
食 物			
	参考値 ^{a)}		(13)
土 壤			
	参考値 ^{a)}	(0.000031)	(0.00075)
ハウスダスト ^{b)}			
	参考値	(2.3)	(17)
パーソナルケア用品 ^{b)}			
	参考値	(0.0028) ^{c)}	

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

- 3) () の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。
- a) 過去（10年以上前）の調査結果に基づく曝露量。
 - b) 「化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン」の評価対象外。
 - c) 原著で報告している曝露量を体重 50 kg で除した場合。

(4) 今後の課題

本検討結果は、免疫毒性の観点からのみ評価した「無毒性量等」とガイドラインに基づき設定した曝露量の比較により、従来の健康リスク初期評価の判定基準に準拠して健康リスクを試算したものである。今後の課題として、以下の点を考慮した検討が望まれる。

① 有害性評価

- ✓ 限られた知見で評価した吸入曝露についての有害性情報の充実
- ✓ 脆弱性が示唆される妊娠期や若齢期についての有害性情報の充実
- ✓ 免疫毒性の特徴を踏まえた有害性評価の不確実性に関する更なる検討（例えば、個体差の取り扱い、曝露期間の補正など）

② 曝露評価

- ✓ 食物について 10 年以内の実測データの充実、特に食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度（2020 年 6 月 1 日施行、5 年間の経過措置が 2025 年 5 月 31 日に満了）導入後など新しい食事データの充実
- ✓ 曝露情報の不確実性をもたらす要因の解析

また、従来の環境リスク初期評価では推定していない曝露媒体や曝露経路からの曝露量の評価及び乳幼児や小児、妊婦など特定の集団に対する曝露量の評価が望まれる。

付属資料 1 免疫毒性に関する有害性評価

1. DEHP の健康リスクに関する国内外の評価値

環境省の化学物質の環境リスク評価（第 1 巻）では、DEHP の主要な曝露経路である経口のヒトの予測最大曝露量は 44 µg/kg/day（全経路からみても同値）としており、非発がんの毒性値には、経口曝露によるラット睾丸セルトリ細胞の空胞化の NOAEL 3.7 mg/kg/day を採用している（環境省,2002）。なお、第 1 巻では、発がん性に関する評価は現時点では行う必要はない、としている。

その他の国内外の情報を含め、表 1 に非発がんの評価値を示す。

表 1 DEHP の国内外の非発がん評価値

国内	評価値	曝露量
環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価 第 1 巻	NOAEL 3.7 mg/kg/day (経口、ラット睾丸セルトリ細胞の空胞化)	予測最大曝露量 (経口) 44 µg/kg/day (平均 5.6 µg/kg/day)
		予測最大曝露量 (吸入) 室内空気 0.18 µg/kg/day (平均 0.066 µg/kg/day); 一般大気 0.010 µg/kg/day (平均 0.0042 µg/kg/day)
食品安全委員会 (2013) 器具・容器包装評価書	TDI 30 µg/kg/day (経口、ラット生殖発生影響 NOAEL 3 mg/kg/day に基づく)	環境媒体中濃度からの推定摂取量 5.7~6.1 µg/kg/day (1 歳児) 1.8~12 µg/kg/day (全年齢)
		尿中代謝産物濃度からの推定摂取量 1.81~10.4 µg/kg/day (成人)
新エネルギー・産業技術 総合開発機構 (2005) 化学物質の初期リスク評価書	NOAEL 3.7 mg/kg/day (経口、ラット肝臓、腎臓及び精巣への影響)	推定摂取量 (経口) 6.9 µg/kg/day
		推定摂取量 (吸入) 0.64 µg/kg/day

海外	評価値	定量評価採用データ
ATSDR (2022)	Intermediate (15–364 days) MRL 0.0002 ppm (吸入)	ラット生殖発達毒性 LOAEL 0.3ppm
	Acute (≤14 days) MRL 0.003 mg/kg/day; Intermediate (15–364 days) MRL 0.0001 mg/kg/day (経 口)	Acute 発達毒性 LOAEL 1 mg/kg/day Intermediate マウス生殖・発達毒性 LOAEL 0.04 mg/kg/day
EFSA (2005)	TDI 50 µg/kg/day (経口)	ラット精巣毒性 NOAEL 5 mg/kg/day
EU (2008)	NOAEL 28.9 mg/kg/day (経口)	ラット相対腎重量の増加
	NOAEL 20 mg/kg/day (経口)	マウス生殖毒性・産仔数、生存率の低下
	NOAEL 28.9 mg/kg/day (経口)	ラット精巣毒性及び発生毒性
US EPA/IRIS (1987)	RfD 20 µg/kg/day (経口)	モルモット肝臓相対重量の増加 LOAEL 19 mg/kg/day
WHO (2011, 2003)	TDI 25 µg/kg/day (経口)	ラット肝臓ベルオキシソーム増殖 NOAEL 2.5 mg/kg/day

2. DEHP の免疫毒性に関する情報の収集と整理

「免疫毒性を対象とした有害性評価の手順（案）」に基づき、以下の通り文献検索、評価対象文献の選定、文献情報の整理と評価を実施した。

(1). 文献検索

PubMed を使用し、1980 年 1 月 1 日～2024 年 6 月 30 日の間に公表されているフルテキストの英語論文について、次の通り検索を実施した。

【PubMed Advanced Search】

(phthalate AND (DEHP OR DOP OR (bis(2-ethylhexyl)) OR (di(2-ethylhexyl)) OR diethylhexyl OR dioctyl)) AND (immunotoxicity OR immunotoxic OR immunotoxicology OR immunosuppression OR immunostimulation OR sensitization OR allergy OR allergic OR autoimmune OR autoimmunity OR immune OR immunologic OR immunological OR asthma OR (immune tolerance) OR (immunological tolerance)) AND ("1980/01/01"[Date - Publication]: "2024/6/30"[Date - Publication]) Filters: Full text, English

また、JDreamIII のデータベース JMEDPlus による検索も実施し、PubMed 検索で得られた結果に追加すべき文献がないか確認した。

(2). 評価対象文献の選定

上記(1) の検索で得られた文献から、以下に示す DEHP の免疫毒性指標を含むヒトおよび実験動物の知見に該当するものを選定した。これらの免疫毒性指標は、有害性評価を実施する上で、その根拠となる科学的知見を検証するために必要な情報である。なお、DEHP 以外の化学物質を含む混合物曝露の実験や *in vitro* のみの実験に関する文献は除外した。また、初期評価の対象は吸入曝露および経口曝露であることから、これらの曝露経路を中心に、経皮曝露の知見を加えて整理することとした。その他の曝露経路については、必要に応じて情報収集を行い、参考とした。

【評価対象とする免疫毒性指標】

- ・免疫疾患（アレルギー疾患、自己免疫疾患、感染症等）の病態およびそれに関連する反応（増悪作用を含む）
- ・免疫指標全般（抗体産生、免疫細胞の機能・フェノタイプ、サイトカイン等）
- ・血液学的変化（白血球数、細胞構成等）
- ・組織学的変化（免疫系組織（胸腺、脾臓、リンパ節等）の重量変化、病理組織学的変化）

(3). 文献情報の整理と評価

選定した評価対象文献は、曝露経路等を考慮して、次の影響の分類で整理した。

【影響の分類】

- ・免疫抑制
- ・免疫促進（免疫疾患の炎症病態の促進を含む）
- ・感作性・アレルギー
- ・自己免疫
- ・その他免疫指標

「免疫毒性を対象とした有害性評価の手順（案）」別添－2に基づき、ヒトと実験動物に分け、それぞれ以下の項目について一覧表を作成した。ヒトデータについては、曝露経路が特定できる場合は、経路（吸入、経口、経皮）別に NOAEL/LOAEL 等の値の小さいものから順に、曝露経路の特定や定量的評価ができない場合は、影響の分類別、年代の新しい順にリストすることとした。実験動物データは、増悪作用ではない免疫毒性と増悪作用による免疫毒性に区分して、曝露経路（吸入、経口、経皮）別に LOAEL/NOAEL 等の値の小さいものから順にリストし、有害性評価を実施した。なお、NOAEL と LOAEL の比較は、LOAEL の場合、その 1/10 を NOAEL 相当値として検討した。

○ヒト（疫学調査・症例報告）

対象者（人種・性別・年齢等）、曝露情報、エンドポイント（影響の分類、免疫毒性所見）

○実験動物

動物（種・系統・雌雄・週齢等）、曝露条件（経路、用量、期間・回数）、毒性値（最小毒性量（LOAEL）、無毒性量（NOAEL）、無影響量（NOEL）など）、エンドポイント（影響の分類、免疫毒性所見）

以上のように整理した情報について、免疫毒性の観点から DEHP の有害性評価を行い、科学的知見に基づく吸入曝露および経口曝露による毒性値を求めた。具体的には、吸入と経口の定量評価に採用する候補文献を選定し、そのエンドポイントの影響の分類について、「免疫毒性を対象とした有害性評価の手順（案）」別添－3に基づき、Weight of Evidence (WoE) アプローチ等で、根拠となる科学的知見（ヒトおよび実験動物データ）がそろっているかどうかを検証した。これにより DEHP の免疫毒性を判定し、最終的に定量評価に採用した最も小さい NOAEL（LOAEL）等のデータに基づく毒性値を提示した。経皮その他の曝露経路については、情報収集のみ実施した。

3. 結果および考察

(1). DEHP の免疫毒性に関する文献数と内訳

2.(1). の PubMed 検索で得られた Review 18 報を除く 328 報から、2.(2). の条件に該当する文献を調査した結果、ヒトデータ 54 報、実験動物データ 47 報（内 4 報はヒトデータと重複）が選定された。ヒト・実験動物データの分類と内訳は、表 2 にまとめた。なお、JDreamIII（JMEDPlus）検索で得られた 16 報には、評価対象として追加すべき文献はなかった。

ヒトデータの内訳は、疫学調査 53 件と吸入曝露による臨床試験 1 報で、影響の分類としては、免疫抑制 3 報、免疫促進 3 報（アレルギー関連の免疫促進は 28 報）、アレルギー 40 報（感作性は該当なし）、その他免疫指標 7 報であった（表 2）。

実験動物データの曝露経路の内訳は、経口 32 報、経気道 3 報（吸入 1 報、点鼻投与 2 報）、経皮 5 報、腹腔内 7 報であり、影響の分類としては、免疫抑制 1 報、免疫促進 13 報（自己免疫、アレルギー関連の免疫促進は 23 報）、自己免疫 4 報、アレルギー 20 報（感作性は該当なし）、その他免疫指標 9 報であった（表 2）。ヒト、実験動物ともに、アレルギーに分類される文献の多くが免疫促進を示唆する知見であった。

表 2 ヒト・実験動物データの分類と内訳

分類と内訳	文献数	免疫抑制 ^{*1}	免疫促進 ^{*1}	自己免疫	感作性・アレルギー ^{*2}	その他免疫指標
ヒト						
疫学調査	53	3 (1)	3 (28) ^{*4}	0	40	7
臨床試験（吸入）	1	(1)	(1)	0	1	0
（計）	54	3 (2)	3 (29)	0	41	7
実験動物						
経口	32	1	9 (14) ^{*4}	3	11	8
経気道 ^{*3}	3	0	(3)	0	3	0
経皮	5	0	1 (2)	1	2	1
腹腔内	7	0	3 (4)	0	4 ^{*5}	0
（計）	47	1	13 (23)	4	20	9

^{*1})内は、「自己免疫」または「アレルギー」の分類に含まれる文献

^{*2}感作性は該当なし

^{*3}曝露チャンバーを用いた吸入の知見 1 件、点鼻投与の知見 2 件

^{*4}内 4 件はヒトと実験動物両方のデータを含む文献（3 件はアレルギーによる免疫促進）

^{*5}内 1 件は腹腔内投与+皮下投与の知見

※グレー網掛け（経皮、腹腔内）は情報収集まで、腹腔内投与については一覧表に含まない参考情報

(2). DEHP の免疫毒性（ヒトデータ）

ヒトデータについては、臨床試験による鼻アレルギー反応に与える影響の知見 1 報 (Deuschle et al., 2008) の他は疫学調査による知見で、生体試料中 DEHP 代謝物と易感染性（感染抵抗性低下）との関連性（3 報）や喘息・アレルギー疾患との関連性（27 報）、免疫促進（3 報）・その他免疫指標（6 報）との関連性、また、環境試料中 DEHP と喘息・アレルギー疾患との関連性（13 報）や免疫指標との関連性（1 報）を調査した報告であった。このように、ほとんどが DEHP 曝露と喘息・アレルギー症状（咳や喘鳴、鼻炎、皮膚炎、結膜炎等）との関連性を調査したもので、特に小児喘息との関連性を示唆する報告が多くみられた。なお、

Deuschle et al. (2008) の吸入（鼻部）曝露の臨床試験を除き、ヒトデータの曝露経路は特定できなかったため、分類不能として整理した。一般環境からの DEHP の曝露経路は、主に経口であり（表 1）、その他吸入、経皮が想定される。

Deuschle et al. (2008) の臨床試験では、低濃度（0.41 mg DEHP/g dust）・高濃度（2.09 mg DEHP/g dust）の DEHP 含有ハウスダスト（300 $\mu\text{g dust}/\text{m}^3$ ）に 1 回 3 時間で 2 回（2 週間以上の間隔）の鼻部曝露を実施し、鼻アレルギー反応に与える影響が評価された。その結果、低濃度（0.123 $\mu\text{g DEHP}/\text{m}^3$ 相当）では、アレルギー患者の鼻粘膜の免疫応答が亢進され炎症性タンパク（ECP, G-CSF, IL-5, IL-6）の増加が観察されたが、高濃度（0.627 $\mu\text{g DEHP}/\text{m}^3$ 相当）では、これらの免疫応答は抑制された。

生体試料中代謝物と免疫毒性の関係については、DEHP だけでなく複数のフタル酸エステル類の尿中や血中代謝物と喘息・アレルギー疾患との関連性が調査されており、DEHP 代謝物においても正の相関（免疫促進）を示す報告が多く認められた（Ait Bamai et al., 2018; Choi et al., 2014; Duh et al., 2023; Franken et al., 2017; Hsu et al., 2024; Hwang et al., 2022; Ketema et al., 2022; Kim et al., 2022; Ku et al., 2015; Lee et al., 2021; Shi et al., 2018; Smit et al., 2015; Strassle et al., 2018; Tsai et al., 2023; Wang et al., 2014; Wang et al., 2022; Zhao et al., 2022; Zou et al., 2020）。例として、尿中 DEHP 代謝物が小児の喘息や鼻炎、皮膚炎症状と関連することが示されており、特に男児の喘息との関連性が強いこと（調整オッズ比（aOR）= 4.36 (95% CI: 1.01-18.86)）（Smit et al., 2015）や、母体の尿中フタル酸モノ（2-エチルヘキシル）（MEHP）、フタル酸モノ（2-エチル-5-ヒドロキシル）（MEHHP）と乳児アレルギー性鼻炎の関係において男児で有意なリスク上昇を認めたこと（それぞれの OR は 1.285 (95% CI: 1.037-1.591) と 1.232 (95% CI: 1.008-1.507)）（Wang et al., 2022）、MEHHP とフタル酸モノ-2-エチル-5-オキシヘキシル（MEOHP）の皮膚炎有病率 aOR は、3.10 (95% CI: 1.10-8.74) と 2.63 (95% CI: 1.02-6.80)）であること（Shi et al., 2018）などが挙げられる。また、臍帯血 IL-33 レベルは小児アレルギーと相関関係があり、母親の尿中 DEHP 代謝物レベルと関連するという報告（Tsai et al., 2023）や、2 歳時の尿中 DEHP 代謝物と血清 IgE との正の相関（ $\beta=0.191, p=0.02$ ）など免疫促進に分類される影響もみられた（Wang et al., 2014）。その他、尿中 DEHP 代謝物と Dengue 熱ウイルス感染有病者との関連（Lin et al., 2021）や B 型肝炎に対する抗体濃度減少との関連（Wen et al., 2020）、幼児期の上気道感染症発症数の増加との関連（出生前 DEHP 曝露量の増加との関連が特に男児において顕著）（Merrill et al., 2024）など易感染性（感染抵抗性低下）に関する免疫抑制に分類される影響が認められた。また、14 研究のメタ解析では、研究地域によるサブグループ分析の結果、ヨーロッパの研究で、DEHP 代謝物の合計（ Σ DEHP）に関連する喘息リスクの有意な増加が検出された（Wu et al., 2020）。

環境試料と免疫毒性の関係については、ハウスダストやエアコンフィルターダスト中の DEHP と喘息・アレルギー疾患との関連性を示唆する報告が認められた（Ait Bamai et al., 2016; Ait Bamai et al., 2014; Beko et al., 2015; Bi et al., 2018; Bornehag et al., 2004; Callesen et al., 2014; Hu et al., 2017; Kolarik et al., 2008; Li et al., 2017; Navaranjan et al., 2021; Preece et al., 2021）。例として、生後 3-4 か月におけるハウスダスト中 DEHP への曝露は、5 歳児の喘息および再発性喘鳴リスクの増加に関連すること（高濃度群で OR = 3.92 (95% CI: 1.87-8.24) および OR = 2.70

(95% CI: 1.62-4.51)) (Navaranjan et al., 2021) やハウスダスト中 DEHP と小児喘息との正の相関 (OR = 2.71 (95% CI: 1.39-5.28)) (Li et al., 2017) が挙げられる。また、Hu et al. (2017) は、ハウスダスト由来 DEHP 摂取量を摂食 638-2,974 ng/kg/day (平均 1,407 ng/kg/day)、経皮吸収 1.7-11.1 ng/kg/day (平均 5.5 ng/kg/day) と推定しており、1,000 µg/g 以上の DEHP 含有ダストは、小児アレルギーに悪影響を及ぼす可能性を指摘している。Kolarik et al. (2008) の報告からも、対照群に比べ喘息患者群の家のハウスダスト中 DEHP 含有量は高いことが示されており、対照群 860 µg/g に対し、患者群 1,240 µg/g であり、1,000 µg/g を超える値であった。

その他免疫指標との関係については、尿中 DEHP 代謝物と呼吸機能低下との関連や TNF- α 遺伝子プロモーターの低メチル化と小児喘息との関連 (Kim et al., 2018)、尿中 DEHP 代謝物が高いほど TNF- α 遺伝子プロモーターのメチル化が低く TNF- α タンパク発現が高いこと (Wang et al., 2015)、フタル酸エステル高曝露群で自然免疫細胞や IFN- γ 、TNF- α 陽性 NK 細胞の割合等が高値であること (Nygaard et al., 2021) が報告されている。また、ヒトと動物実験のデータから、DEHP 曝露による樹状細胞を標的とした IGF2R 遺伝子の低メチル化とアレルギーの次世代影響リスクも示唆されている (Suen et al., 2020)。総じて疫学報告からは、DEHP 曝露による小児への免疫毒性影響が示唆された。

一方で、尿中 DEHP 代謝物 (Adgent et al., 2020; Berger et al., 2019; Bertelsen et al., 2013; Fandiño-Del-Rio et al., 2022; Hoppin et al., 2013; Johnk et al., 2020; Jung et al., 2021; Souter et al., 2020; Stelmach et al., 2015; Whyatt et al., 2014) またはハウスダスト中 DEHP (Kanazawa et al., 2010) (Zhang et al., 2021) (Zhu et al., 2022) と免疫毒性指標との関連性は弱いまたは検出されなかった知見もあったが、Johnk et al. (2020) の報告では、尿中 DEHP 代謝物と喘息との関連性の欠如は、低レベルの曝露と評価対象とした 5 歳児で喘息を診断するのが困難なことが原因である可能性を示唆している。

(3). DEHP の免疫毒性 (実験動物データ)

実験動物データについては、吸入曝露 (参考の点鼻投与含む) および経口曝露、経皮曝露の 37 報 (増悪作用ではない免疫毒性 14 報、増悪作用による免疫毒性 23 報) が得られた。

1). 吸入曝露

増悪作用ではない免疫毒性の知見は得られなかった。一方、増悪作用による免疫毒性においては、DEHP エアロゾルの吸入曝露による雌性 BALB/c マウスの Ovalbumin (OVA) 誘発気道炎症病態と抗体産生の亢進を示す知見 (Larsen et al., 2007) が得られた。しかし、吸入の文献は 1 報であったことから、このデータに基づく有害性評価を実施するか否かは議論の対象とした。Larsen et al. (2007) の報告では、雌性 BALB/c マウスの DEHP (0.022, 0.094, 1.7, 13 mg/m³ [cumulated inhaled dose 14, 54, 1011, 7515 µg/kg]) への曝露 (週 5 日で 2 週間、その後週 20 分で 12 週間) が、OVA 誘発気道炎症 (BALF 中好酸球、好中球、リンパ球数増加) と IgG₁ 抗体産生等を亢進することを示している。免疫毒性評価ワーキンググループ (以下、「免疫毒性 WG」という。) での議論の結果、実験手順、用量設定、実験結果の妥当性から、当該文献のエンドポイントは定量評価に採用するデータとして妥当であると判断された。これより、

OVA 誘発気道炎症の亢進とアジュバント作用 (IgG₁ 抗体産生増加等) に基づく免疫促進の NOAEL 1.7 mg/m³ を定量評価採用候補とした。

加えて、経気道経路の参考情報とした DEHP 点鼻投与の文献は、雄性 BALB/c マウスのゴキブリアレルギー誘発気道炎症 (Alfardan et al., 2018) と雌性 BALB/c マウスの OVA 誘発アレルギー性鼻炎モデルのサイトカインレベル (He et al., 2013) の亢進に関する知見である。Alfardan et al. (2018) は、雄性 BALB/c マウスの DEHP (40 µg/kg/day) への曝露 (15 日間で 10 回、感作相の 1-5 日目と惹起相の 11-15 日目) が、肺 Th2、Th17 免疫応答の増強を介したゴキブリアレルギーに誘発される気道炎症を増悪することを示した。He et al. (2018) は、雌性 BALB/c マウスの DEHP (0.0004, 0.008, 0.16, 3.2 µg/mouse/day) への曝露 (2 週間間隔で 4 回、次に 2 日間隔で 4 回) が、雌性 BALB/c マウスの OVA 誘発アレルギー性鼻炎モデルにおける局所 (鼻) IL-13 を増強することを示した (NOAEL 0.0004 µg/mouse/day)。どちらの知見も、増悪による免疫促進として、定性評価には活用できると考えられた。

2). 経口曝露

増悪作用ではない免疫毒性

該当する 16 報は、免疫抑制 (アレルギー性炎症の抑制) が 1 件 (Shin et al., 2014)、胸腺細胞の増殖促進 (Yamashita et al., 2003) や自己免疫性精巣炎にかかわる精巣組織の炎症細胞浸潤とサイトカイン発現、自己抗体産生の増加 (Hirai et al., 2015; Kitaoka et al., 2013)、組織の炎症誘導 (Ge et al., 2024; Teng et al., 2024)、妊娠期曝露による仔の脂肪組織および血中の炎症マーカーの遺伝子・タンパク発現増加 (Campioli et al., 2014) や仔の骨髄由来樹状細胞の IL-28A 産生増加 (Kuo et al., 2023)。など免疫促進の知見が 7 件認められた。残りはその他免疫指標に分類される知見であり、免疫担当細胞の活性やサブセットの変化 (Nadeem et al., 2021a; Nadeem et al., 2021b; Tonk et al., 2012)、胸腺および脾臓の萎縮 (Yang et al., 2000) が示された他、免疫毒性とは判断できない (Bastos Sales et al., 2018) あるいは免疫指標への影響が検出されなかった報告 (Badr et al., 2007; Piepenbrink et al., 2005; Sasaki et al., 2003) もあった。次に、有害性が検出された文献の毒性値から、定量評価に採用するデータの候補として、①Tonk et al. (2012) の雄性 Wistar ラットの免疫指標の変化、②Campioli et al. (2014) の妊娠期曝露による SD ラット仔の免疫促進、③Kitaoka et al. (2013) の雄性 A/J マウスの免疫促進を選定し検討した。

①Tonk et al. (2012) は、雄性 Wistar ラットの DEHP (1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day) への 40 日間曝露 (幼若期: 10-50 日齢; 成熟期: 50-90 日齢) が、NK 活性の低下や脾細胞サイトカイン産生の増加をはじめ、種々の免疫指標に影響を与えること、特に幼若期で免疫毒性を引き起こしやすいことを示したが、あくまでも幼若期と成熟期の免疫毒性に関する感受性を比較した試験であり、信頼区間の幅も大きいことから、定量評価には採用できないと判断した。しかし、定性的には有用な情報であり、幼若期の感受性が高いことはリスク評価においても留意すべきと考えられた。

②Campioli et al. (2014) は、妊娠 SD ラットの DEHP (1, 20, 50, 300 mg/kg/day) への曝露 (妊娠 14 日目から出産まで) が、仔の脂肪組織中の単球/マクロファージマーカーの CD163 や炎症性サイトカインの IL-6、TNF の発現、血中の炎症マーカーの CRP、TNF 等を増加することを示した。用量設定、エンドポイントともに妥当であることから、脂肪組織の炎症性因子増加 (CD163、IL-6) に基づく免疫促進の LOAEL 1 mg/kg/day は、定量評価採用候補となりうると考えられた。

③Kitaoka et al. (2013) は、雄性 A/J マウスの DEHP (0.01% (11.3–13.3 mg/kg/day), 0.1% (115.2–135.7 mg/kg/day)) への曝露 (8 週齢から 2、4、8 週間) が、血液精巣関門障害の誘導に関わる精巣組織のリンパ球、マクロファージ、MHC class II 陽性細胞、IFN- γ 等の発現を増加することを示した。2 用量の試験ではあるが、活性化マーカーの発現増加も認められていることから、精巣組織への炎症細胞浸潤等に基づく免疫促進の LOAEL 11.3 mg/kg/day も定量評価採用候補となりうると考えられた。

増悪作用による免疫毒性

該当する 16 報は、自己免疫やアレルギーおよび/または免疫促進に分類される知見であった。具体的には、イミキモド (IMQ) に誘発される乾癬様炎症モデルにおける末梢免疫細胞および皮膚の炎症性メディエーターの増加と抗炎症性メディエーターの低下(Alfardan et al., 2024a)や Th17 シグナル伝達の亢進(Alfardan et al., 2024b)、OVA に誘発されるアレルギー性喘息や肺炎症 (Guo et al., 2012; Suen et al., 2020; Wang et al., 2018; You et al., 2016) (Lin et al., 2024; Liu et al., 2023; Tsai et al., 2023; Tseng et al., 2022)やアレルギー性鼻炎 (Zou et al., 2020)、免疫応答 (Han et al., 2014; Han et al., 2019) の亢進、ダニアレルゲン誘発アトピー性皮膚炎の亢進 (Sadakane et al., 2014)、CCl4 誘発肝炎の亢進 (Zhao et al., 2019) 、高脂肪食およびストレプトゾトシン誘発腎障害モデルにおける腎臓の炎症細胞浸潤や炎症性サイトカイン発現増加 (IL-6, TNF- α) (Ding et al., 2023)が認められた。

次に、有害性が検出された文献の毒性値から、定量評価に採用するデータの候補として、①Guo et al. (2012) の雄性 BALB/c マウスのアレルギー性喘息の亢進、②Han et al. (2014) の雌雄 BALB/c マウスのアレルギー反応の亢進、③Han et al. (2019) の雌雄 BALB/c マウスの免疫細胞機能の亢進、④Ding et al. (2023) の雄性 C57BL/6 糖尿病誘発腎障害マウスの腎臓における炎症性サイトカイン発現増加について検討した。

①Guo et al. (2012) は、雄性 BALB/c マウスの DEHP (30, 300, 3000 μ g/kg/day) への曝露 (6-7 週齢の若齢期から 52 日間) が、OVA 誘発アレルギー性喘息のアレルギー反応・病態を亢進すること (血清中総 IgE 抗体価、肺炎症の病理組織学的所見、肺組織中 IL-4、肺胞洗浄液中の好酸球割合、呼吸機能に対する増悪作用等) を示した。用量設定、エンドポイントともに妥当であることから、アレルギー性肺炎症の増悪に基づく免疫促進の LOAEL 30 μ g/kg/day は定量評価採用候補となりうると考えられた。

②Han et al. (2014) は、雌雄 BALB/c マウスの DEHP (30, 300, 3000 µg/kg/day) への曝露 (3-4 週齢の幼若期から 28 日間) が、OVA 感作によるアレルギー反応を亢進すること (血清中 OVA 特異的 IgE、IgG1 抗体価、濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞、Tfh 細胞の IL-21, IL-4 発現に対する増強作用等) を示した。用量設定、エンドポイントともに妥当であることから、Tfh 細胞機能の亢進を介したアレルギー反応の増強に基づく免疫促進の LOAEL 30 µg/kg/day は定量評価採用候補となりうると考えられた。

③Han et al. (2019) は、雌雄 BALB/c マウスの DEHP (30, 300, 3000 µg/kg/day) への曝露 (4-5 週齢の幼若期から 28 日間) が、OVA 感作による Tfh 細胞機能を亢進することおよびそのメカニズム (シグナル伝達リンパ球活性化分子 SLAMF1 と SLAM 関連タンパク質 SAP の発現上昇による Tfh 細胞活性化を介した抗体産生の亢進) を明らかにした。さらに、*ex vivo* 実験においても、Tfh 細胞の SAP、転写因子 Bcl-6、c-MAF、IL-21、IL-4 発現を促進等、DEHP 曝露による Tfh 細胞の分化・サイトカイン産生への影響を示唆している。Han et al. (2014) とともに Tfh 細胞機能の亢進を介したアレルギー反応の増強に基づく免疫促進の LOAEL 30 µg/kg/day は定量評価採用候補となりうると考えられた。

④Ding et al. (2023) は、雄性 C57BL/6 マウスを使用し、高脂肪食およびストレプトゾトシンにより糖尿病誘発腎障害モデルを作製し、DEHP (0.1, 10, 1000 mg/kg/day) に 5 週間曝露した。その結果、腎臓における炎症細胞浸潤の病理組織学的変化 (10 mg/kg から発生、線維化を伴う 1000 mg/kg 群ではより顕著)、炎症性サイトカイン発現 (IL-6, TNF-α: 0.1 mg/kg から顕著)、酸化ストレス (10, 1000 mg/kg で顕著) が有意に亢進され、DEHP による病態の悪化が示唆された。腎臓における IL-6, TNF-α の発現の増強に基づく免疫促進の LOAEL 0.1 mg/kg/day は定量評価採用候補となりうると考えられた。

3). 経皮曝露

増悪作用ではない免疫毒性は、抗原特異的抗体産生への影響を調べた 1 報があったが、DEHP 曝露による顕著な影響は検出されなかった (Dearman et al., 2008)。増悪作用による免疫毒性 (4 報) は、自己免疫やアレルギーおよび/または免疫促進に分類される知見であり、IMQ 誘発乾癬様病態の悪化 (Qian et al., 2023)、抗原特異的抗体産生の亢進 (Thor Larsen et al., 2001)、ハプテン誘発接触過敏症病態の亢進 (Matsuda et al., 2010) が挙げられた他、ハプテン誘発接触過敏症への増悪作用を評価した結果、DEHP の影響は検出されなかった報告 (Imai et al., 2006) もあった。

4). その他の曝露

その他の曝露経路としては、腹腔内投与の知見が 7 報認められた (内 1 報は腹腔内+皮下投与)。いずれも感作性・アレルギーおよび/または免疫促進に分類される知見で、この内、アレルギー病態や炎症反応の亢進といった増悪作用の知見が 5 報であった (Larsen and Nielsen, 2007; Takano et al., 2006; Tanaka et al., 2013; Yanagisawa et al., 2008; You et al., 2014)。

(4). 免疫毒性に基づく有害性評価の判定

吸入曝露および経口曝露の知見から、免疫毒性に基づく定量評価に採用するデータを選定し、その影響の分類の科学的根拠を示すヒトデータおよび実験動物データ（病態の発症・進展、特定の免疫機能、免疫指標全般、病理組織学的指標、血液学的指標の変化等）が十分に揃っているかどうか、データの整合性を検証した。

1). 吸入曝露

ヒトについては、Deuschle et al. (2008) の吸入の臨床試験による知見が得られたが、3. (2) に示した通り、設定された 2 用量で逆の結果となったことから、LOAEL/NOAEL を求めることは困難と判断し、実験動物の知見から定量評価に採用するデータを選定した。なお、増悪作用ではない免疫毒性の知見は得られなかったため、増悪作用による免疫毒性についてのみ評価した。

増悪作用による免疫毒性

3. (3). 1) に示した Larsen et al. (2007) の知見から、「免疫促進」について、WoE アプローチでその科学的根拠を検証した結果を以下に示す(①はヒトデータ、②～⑤は実験動物データ)。

①ヒトの疫学知見 [YES]

影響が検出されなかった文献や一貫性がない結果も観察されたが、3. (2) に示した通り、DEHP 曝露と喘息・アレルギー等との関連性を示唆する免疫促進の知見が多数得られた。尿中・血中 DEHP 代謝物濃度 (Ait Bamai et al., 2018; Choi et al., 2014; Duh et al., 2023; Franken et al., 2017; Hsu et al., 2024; Hwang et al., 2022; Ketema et al., 2022; Kim et al., 2022; Ku et al., 2015; Lee et al., 2021; Shi et al., 2018; Smit et al., 2015; Strassle et al., 2018; Tsai et al., 2023; Wang et al., 2014; Wang et al., 2022; Zhao et al., 2022; Zou et al., 2020) やダスト中 DEHP 濃度 (Ait Bamai et al., 2016; Ait Bamai et al., 2014; Beko et al., 2015; Bi et al., 2018; Bornehag et al., 2004; Callesen et al., 2014; Hu et al., 2017; Kolarik et al., 2008; Li et al., 2017; Navaranjan et al., 2021; Preece et al., 2021) と喘息・アレルギー症状（咳や喘鳴、鼻炎、皮膚炎、結膜炎等）等との間に有意な関連性を示す結果であり、ほとんどが小児への影響を示唆する報告であった。また、小児の尿中 DEHP 代謝物と血清 IgE レベルとの正の相関も報告されている (Wang et al., 2014)。

②病態（アレルギー、自己免疫疾患等炎症病態の促進など）[YES]

吸入曝露による OVA 誘発気道炎症病態の亢進 (Larsen et al., 2007) や点鼻投与によるゴキブリアレルギー誘発気道炎症病態の亢進 (Alfardan et al., 2018) が認められた。

③特定の免疫機能（抗体産生、遅延型過敏症反応等）[YES]

吸入曝露による OVA 誘発抗体産生の亢進が認められた (Larsen et al., 2007)。

④免疫系全般（リンパ球の表面抗原解析、サイトカイン等）[YES]

点鼻投与によるゴキブリアレルゲン誘発肺 Th2、Th17 免疫応答の増強 (Alfardan et al., 2018) および OVA 誘発アレルギー性鼻炎モデルの局所（鼻）IL-13 レベルの亢進 (He et al., 2013) が認められた。

⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標（白血球数等）[YES]

点鼻投与によるゴキブリアレルゲン誘発気道炎症の病理組織学的所見として、肺組織中の炎症細胞浸潤と粘液産生の亢進が認められた (Alfardan et al., 2018)。

以上、疫学および吸入または点鼻投与の動物実験（増悪作用による免疫毒性）の結果より、DEHP は免疫促進作用を持つことが検証された。唯一の吸入の知見である Larsen et al. (2007) の週 5 日 2 週間、その後週 20 分 12 週間の曝露による雌性 BALB/c マウスの免疫促進（OVA 誘発気道炎症の亢進とアジュバント作用（IgG₁ 抗体産生増加等））の NOAEL 1.7 mg/m³ を増悪作用による免疫毒性の定量評価に採用した。

2). 経口曝露

経口曝露に限定したヒトの知見は得られなかったことから、実験動物の知見から定量評価に採用するデータを選定した。

増悪作用ではない免疫毒性

3. (3). 2) に示した定量評価採用候補から、「免疫促進」について、WoE アプローチでその科学的根拠を検証した結果を以下に示す（①はヒトデータ、②～⑤は実験動物データ）。

①ヒトの疫学知見 [YES]

3. (4). 1) 吸入曝露の①に示した通り、多数のヒトの知見から、DEHP と喘息・アレルギー等との関連性が観察された。

②病態（アレルギー、自己免疫疾患等炎症病態の促進など）[YES]

3. (3). 2) に示した通り、自己免疫性精巣炎にかかわる病態の進展が観察された (Hirai et al., 2015; Kitaoka et al., 2013)。

③特定の免疫機能（抗体産生、遅延型過敏症反応等）[YES]

胸腺細胞増殖の促進 (Yamashita et al., 2003) や脾細胞サイトカイン産生の増加 (Tonk et al., 2012)、自己免疫性精巣炎にかかわるサイトカイン発現、自己抗体産生の増加 (Hirai et al., 2015; Kitaoka et al., 2013)、脂肪組織中の炎症性サイトカインの増加 (Campioli et al., 2014) などが観察された。

④免疫系全般（リンパ球の表面抗原解析、サイトカイン等）[YES]

血中炎症マーカーの増加 (Campioli et al., 2014) や免疫担当細胞の活性やサブセットの変化 (Nadeem et al., 2021a; Nadeem et al., 2021b; Tonk et al., 2012) (Kuo et al., 2023) などが観察された。

⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標（白血球数等）[YES]

精巣組織における炎症細胞浸潤 (Hirai et al., 2015; Kitaoka et al., 2013) や脂肪組織における単球/マクロファージの浸潤 (Campioli et al., 2014) などが観察された。

以上、疫学および動物実験（増悪作用ではない免疫毒性）の結果より、DEHPは免疫促進作用を持つことが検証された。用量設定、LOAELの値から判断し、Campioli et al. (2014) の妊娠期曝露（妊娠14日目～出産）SDラット仔の免疫促進（脂肪組織の炎症性因子増加等）のLOAEL 1 mg/kg/dayを増悪作用ではない免疫毒性の定量評価に採用した。

増悪作用による免疫毒性

3.(3).2) に示した定量評価採用候補から、「免疫促進」について、WoEアプローチでその科学的根拠を検証した（①はヒトデータ、②～⑤は実験動物データ）。

①ヒトの疫学知見 [YES]

3.(4).1) 吸入曝露の①に示した通り、多数のヒトの知見から、DEHPと喘息・アレルギー等との関連性が観察された。

②病態（アレルギー、自己免疫疾患等炎症病態の促進など）[YES]

3.(3).2) に示した通り、IMQに誘発される自己免疫疾患の乾癬様炎症(Alfardan et al., 2024a)や、OVAに誘発されるアレルギー性喘息や肺炎症 (Guo et al., 2012; Lin et al., 2024; Liu et al., 2023; Suen et al., 2020; Tsai et al., 2023; Tseng et al., 2022; Wang et al., 2018; You et al., 2016) の亢進、アレルギー性鼻炎 (Zou et al., 2020) の亢進；ダニアレルゲン誘発アトピー性皮膚炎の亢進 (Sadakane et al., 2014)；CCl4誘発肝炎の亢進 (Zhao et al., 2019) が認められた。

③特定の免疫機能（抗体産生、遅延型過敏症反応等）[YES]

OVA誘発アレルギー性喘息の呼吸機能に対する増悪作用や血清中総IgEまたはOVA-IgE、OVA-IgG1抗体価、肺組織中または肺胞洗浄液中のTh2サイトカイン発現、肺胞洗浄液中好酸球の増加等 (Guo et al., 2012; You et al., 2016)；周産期曝露による仔のOVA誘発アレルギー性喘息の肺胞洗浄液中好酸球、肺組織中Th2サイトカイン発現の増加 (Wang et al., 2018)；OVA感作マウスの血清中OVA特異的IgE、IgG1抗体価、Tfh細胞のサイトカイン発現増加等活性化の亢進 (Han et al., 2014; Han et al., 2019)；IGF2R遺伝子の低メチル化とCD8a⁺DCの機能不全を介したTh2反応の促進 (Suen et al., 2020)；ダニアレルゲン誘発アトピー性皮膚炎の皮下組織の炎症性サイトカイン発現の増加 (Sadakane et al., 2014) などが観察された。

④免疫系全般（リンパ球の表面抗原解析、サイトカイン等）[YES]

OVA 感作マウスの濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞のサイトカイン発現増加等活性化の亢進 (Han et al., 2014; Han et al., 2019) や IMQ 誘発乾癬様炎症モデルマウスの Th17 シグナル伝達の亢進(Alfardan et al., 2024b)、糖尿病誘発腎障害マウスの腎臓における炎症性サイトカイン発現増 (IL-6, TNF- α) (Ding et al., 2023)などが観察された。

⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標（白血球数等）[YES]

OVA 誘発アレルギー性喘息の肺組織 (Guo et al., 2012; Suen et al., 2020; Wang et al., 2018; You et al., 2016) やアレルギー性鼻炎の鼻粘膜組織 (Zou et al., 2020) の炎症；ダニアレルゲン誘発アトピー性皮膚炎 (Sadakane et al., 2014)；CCI4 誘発肝炎 (Zhao et al., 2019) などにおける病理組織学的所見の悪化が観察された。

以上、疫学および動物実験（増悪作用による免疫毒性）の結果より、DEHP は免疫促進作用を持つことが検証された。定量評価採用候補の 4 文献の内 3 文献(Guo et al., 2012; Han et al., 2014; Han et al., 2019)は、LOAEL の値が同じであり、これらがより小さい値であったことから、Guo et al. (2012) の 52 日間および Han et al. (2014, 2019) の 28 日間曝露による BALB/c マウスの免疫促進（OVA 誘発アレルギー病態・反応の亢進）の LOAEL 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を増悪作用による免疫毒性の定量評価に採用した。

(5). 評価結果まとめ

増悪作用ではない免疫毒性と増悪作用による免疫毒性について、どちらも、DEHP は免疫促進活性を持つことが示された。また特に、妊娠期や若齢期の脆弱性が示唆されたことに、留意すべきである。表 3-1、表 3-2 に免疫毒性評価結果として定量評価に採用したデータの LOAEL/NOAEL とエンドポイントを示した。加えて、LOAEL の場合は、その 1/10 を NOAEL 相当値として提示した。

表 3-1 免疫毒性評価結果（吸入曝露）

	LOAEL /NOAEL	動物 (曝露期間)	影響の分類 (エンドポイント)
増悪作用ではない免疫毒性	—	—	—
増悪作用による免疫毒性: Larsen et al. (2007)	NOAEL 1.7 mg/m^3	BALB/c マウス (1 日 20 分、週 5 日、2 週間+週 20 分 12 週間)	免疫促進 (OVA 誘発気道炎症の亢進、 アジュバント作用 (IgG ₁ 抗体 産生増加等))

表 3-2 免疫毒性評価結果（経口曝露）

	LOAEL /NOAEL	動物 (曝露期間)	影響の分類 (エンドポイント)
増悪作用ではない免疫毒性: Campioli et al. (2014)	LOAEL 1 mg/kg/day (→NOAEL 0.1 mg/kg/day 相当) ¹	SD ラット (妊娠 14 日目～ 出産)	免疫促進 (妊娠期曝露した仔の脂肪 組織の炎症性因子増加等)
増悪作用による免疫毒性: Guo et al. (2012), Han et al. (2014, 2019)	LOAEL 30 µg/kg/day (→NOAEL 3 µg/kg/day 相当) ²	BALB/c マウス (52、28 日間)	免疫促進 (OVA 誘発アレルギー病 態・反応の増悪)

^{1,2}()内は、LOAEL を 1/10 することで求めた NOAEL 相当値

4. 免疫毒性の判断基準等のまとめ

免疫毒性 WG において、初期評価は安全側に立って検討する方針であること、加えて初期評価の中で実施する免疫毒性評価は、定量評価に採用する最も小さい NOAEL (LOAEL) 等の情報が得られた文献だけでなく、そのエンドポイントの影響の分類について、科学的根拠となる全てのヒト・実験動物の文献を用いて WoE アプローチ等でデータの信頼性、重み付けを評価することが前提であることを踏まえ、免疫毒性の評価にあたっての判断基準について議論した。その現時点での結果を以下に整理した。

- (1). 臓器の機能的な障害まで確認されていなくても、組織における免疫細胞の浸潤や活性化マーカーの発現変動等の指標は、重要な免疫毒性指標であり、エンドポイントとして採用可能である。なお、一指標のみの場合は注意が必要だが、複数の指標で影響が検出されている場合は総合的な判断が可能である。
- (2). 免疫毒性の指標は、必ずしも一定の用量依存性を示すとは限らないため、用量反応関係が明確でなくても、原則として有害性が認められた最低用量を LOAEL と判断することは妥当であるが、データに応じて検討することとする。
- (3). 免疫毒性は、長期曝露よりも短期曝露において影響が強い事例もあるため、曝露期間の補正は不要とも考えられる。通常の初期評価では、曝露期間が短い場合には 10 で除すなど慢性曝露への補正を加えているが、本評価では、データに応じて検討することとする。
- (4). 化学物質の曝露による影響の大きさは、増悪作用による免疫毒性においても個体差があると考えられる。本評価においては、増悪作用か否かに関わらず影響の大きさには個体間でばらつきがあると考えリスク評価の判定基準は従来と同様とすることとした。ただし、個体差の取り扱いについては、今後詳細な検討が必要である。

5. 引用文献

Adgent, M.A., Carroll, K.N., Hazlehurst, M.F., Loftus, C.T., Szpiro, A.A., Karr, C.J., Barrett, E.S., LeWinn, K.Z., Bush, N.R., Tylavsky, F.A., Kannan, K., Sathyanarayana, S., 2020. A combined cohort analysis of prenatal exposure to phthalate mixtures and childhood asthma. *Environ Int* 143, 105970.

- Ait Bamai, Y., Araki, A., Kawai, T., Tsuboi, T., Saito, I., Yoshioka, E., Cong, S., Kishi, R., 2016. Exposure to phthalates in house dust and associated allergies in children aged 6-12years. *Environ Int* 96, 16-23.
- Ait Bamai, Y., Miyashita, C., Araki, A., Nakajima, T., Sasaki, S., Kishi, R., 2018. Effects of prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on childhood allergies and infectious diseases: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ* 618, 1408-1415.
- Ait Bamai, Y., Shibata, E., Saito, I., Araki, A., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Tanaka, M., Takigawa, T., Yoshimura, T., Chikara, H., Saijo, Y., Kishi, R., 2014. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci Total Environ* 485-486, 153-163.
- Alfardan, A.S., Nadeem, A., Ahmad, S.F., Al-Harbi, N.O., Al-Harbi, M.M., AlSharari, S.D., 2018. Plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) enhances cockroach allergen extract-driven airway inflammation by enhancing pulmonary Th2 as well as Th17 immune responses in mice. *Environ Res* 164, 327-339.
- Alfardan, A.S., Nadeem, A., Ahmad, S.F., Al-Harbi, N.O., Alqinyah, M., Attia, S.M., El-Sherbeeney, A.M., Al-Harbi, M.M., Al-Shabanah, O.A., Ibrahim, K.E., Alhazzani, K., Alanazi, A.Z., 2024a. DNMT inhibitor, 5-aza-2'-deoxycytidine mitigates di(2-ethylhexyl) phthalate-induced aggravation of psoriasiform inflammation in mice via reduction in global DNA methylation in dermal and peripheral compartments. *Int Immunopharmacol* 137, 112503.
- Alfardan, A.S., Nadeem, A., Ahmad, S.F., Al-Harbi, N.O., Alqinyah, M., Attia, S.M., Sarawi, W., Alanazi, A.Z., Alhazzani, K., Ibrahim, K.E., 2024b. Worsening of imiquimod-induced psoriasiform inflammation in mice by environmental pollutant, di-(2-ethylhexyl) phthalate through dysregulation in IL-17A and Nrf2/iNOS signaling in peripheral myeloid and CD4 + T cells. *Int Immunopharmacol* 126, 111293.
- Badr, M.Z., Shnyra, A., Zoubine, M., Norkin, M., Herndon, B., Quinn, T., Miranda, R.N., Cunningham, M.L., Molteni, A., 2007. Phthalate-Induced Liver Protection against Deleterious Effects of the Th1 Response: A Potentially Serious Health Hazard. *PPAR Res* 2007, 49671.
- Bastos Sales, L., van Esterik, J.C.J., Hodemaekers, H.M., Lamoree, M.H., Hamers, T., van der Ven, L.T.M., Legler, J., 2018. Analysis of Lipid Metabolism, Immune Function, and Neurobehavior in Adult C57BL/6JxFVB Mice After Developmental Exposure to di (2-ethylhexyl) Phthalate. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9, 684.
- Beko, G., Callesen, M., Weschler, C.J., Toftum, J., Langer, S., Sigsgaard, T., Host, A., Kold Jensen, T., Clausen, G., 2015. Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environ Res* 137, 432-439.
- Berger, K., Eskenazi, B., Balmes, J., Kogut, K., Holland, N., Calafat, A.M., Harley, K.G., 2019. Prenatal high molecular weight phthalates and bisphenol A, and childhood respiratory and allergic outcomes. *Pediatr Allergy Immunol* 30, 36-46.
- Bertelsen, R.J., Carlsen, K.C., Calafat, A.M., Hoppin, J.A., Haland, G., Mowinckel, P., Carlsen, K.H., Lovik, M., 2013. Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environ Health Perspect* 121, 251-256.
- Bi, C., Maestre, J.P., Li, H., Zhang, G., Givehchi, R., Mahdavi, A., Kinney, K.A., Siegel, J., Horner, S.D., Xu, Y., 2018. Phthalates and organophosphates in settled dust and HVAC filter dust of U.S. low-income homes: Association with season, building characteristics, and childhood asthma. *Environ Int* 121, 916-930.

- Bornehag, C.G., Sundell, J., Weschler, C.J., Sigsgaard, T., Lundgren, B., Hasselgren, M., Hagerhed-Engman, L., 2004. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 112, 1393-1397.
- Callesen, M., Beko, G., Weschler, C.J., Sigsgaard, T., Jensen, T.K., Clausen, G., Toftum, J., Norberg, L.A., Host, A., 2014. Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. *Indoor Air* 24, 136-147.
- Campoli, E., Martinez-Arguelles, D.B., Papadopoulos, V., 2014. In utero exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate promotes local adipose and systemic inflammation in adult male offspring. *Nutr Diabetes* 4, e115.
- Choi, W.J., Kwon, H.J., Hong, S., Lim, W.R., Kim, H., Kim, J., Kim, C., Kim, K.S., 2014. Potential nonmonotonous association between di(2-ethylhexyl) phthalate exposure and atopic dermatitis in Korean children. *Br J Dermatol* 171, 854-860.
- Dearman, R.J., Beresford, L., Bailey, L., Caddick, H.T., Betts, C.J., Kimber, I., 2008. Di-(2-ethylhexyl) phthalate is without adjuvant effect in mice on ovalbumin. *Toxicology* 244, 231-241.
- Deuschle, T., Reiter, R., Butte, W., Heinzow, B., Keck, T., Riechelmann, H., 2008. A controlled challenge study on di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in house dust and the immune response in human nasal mucosa of allergic subjects. *Environ Health Perspect* 116, 1487-1493.
- Ding, W.J., Huang, S.L., Huang, S., Xu, W.P., Wei, W., 2023. Di(2-ethylhexyl) phthalate mediates oxidative stress and activates p38MAPK/NF- κ B to exacerbate diabetes-induced kidney injury in vitro and in vivo models. *Toxicol Res (Camb)* 12, 332-343.
- Duh, T.H., Yang, C.J., Lee, C.H., Ko, Y.C., 2023. A Study of the Relationship between Phthalate Exposure and the Occurrence of Adult Asthma in Taiwan. *Molecules* 28.
- Fandiño-Del-Rio, M., Matsui, E.C., Peng, R.D., Meeker, J.D., Quirós-Alcalá, L., 2022. Phthalate biomarkers and associations with respiratory symptoms and healthcare utilization among low-income urban children with asthma. *Environ Res* 212, 113239.
- Franken, C., Lambrechts, N., Govarts, E., Koppen, G., Den Hond, E., Ooms, D., Voorspoels, S., Bruckers, L., Loots, I., Nelen, V., Sioen, I., Nawrot, T.S., Baeyens, W., Van Larebeke, N., Schoeters, G., 2017. Phthalate-induced oxidative stress and association with asthma-related airway inflammation in adolescents. *Int J Hyg Environ Health* 220, 468-477.
- Ge, X.R., Zhao, Y., Ren, H.R., Jiang, F.W., Liu, S., Lou, M., Huang, Y.F., Chen, M.S., Wang, J.X., Li, J.L., 2024. Phthalate drives splenic inflammatory response via activating HSP60/TLR4/NLRP3 signaling axis-dependent pyroptosis. *Environ Pollut* 346, 123610.
- Guo, J., Han, B., Qin, L., Li, B., You, H., Yang, J., Liu, D., Wei, C., Nanberg, E., Bornehag, C.G., Yang, X., 2012. Pulmonary toxicity and adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate in ovalbumin-immunized BALB/c mice. *PLoS One* 7, e39008.
- Han, Y., Wang, X., Chen, G., Xu, G., Liu, X., Zhu, W., Hu, P., Zhang, Y., Zhu, C., Miao, J., 2014. Di-(2-ethylhexyl) phthalate adjuvantly induces imbalanced humoral immunity in ovalbumin-sensitized BALB/c mice ascribing

- to T follicular helper cells hyperfunction. *Toxicology* 324, 88-97.
- Han, Y., Wang, X., Pang, X., Hu, M., Lu, Y., Qu, J., Chen, G., 2019. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate interferes with T-follicular helper cell differentiation and cytokine secretion through signaling lymphocytic activation molecule family member-1. *J Immunotoxicol* 16, 155-163.
- He, M., Inoue, K., Yoshida, S., Tanaka, M., Takano, H., Sun, G., Ichinose, T., 2013. Effects of airway exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on allergic rhinitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 35, 390-395.
- Hirai, S., Naito, M., Kuramasu, M., Ogawa, Y., Terayama, H., Qu, N., Hatayama, N., Hayashi, S., Itoh, M., 2015. Low-dose exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases susceptibility to testicular autoimmunity in mice. *Reprod Biol* 15, 163-171.
- Hoppin, J.A., Jaramillo, R., London, S.J., Bertelsen, R.J., Salo, P.M., Sandler, D.P., Zeldin, D.C., 2013. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 121, 1129-1134.
- Hsu, Y.T., Wu, C.C., Wang, C.C., Sheu, C.C., Yang, Y.H., Cheng, M.Y., Lai, R.S., Leung, S.Y., Lin, C.C., Wei, Y.F., Lai, Y.F., Cheng, M.H., Chen, H.C., Yang, C.J., Wang, C.J., Liu, H.J., Chen, H.L., Hung, C.H., Lee, C.L., Huang, M.S., Huang, S.K., 2024. Increased di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure poses a differential risk for adult asthma clusters. *Respir Res* 25, 139.
- Hu, J., Li, N., Lv, Y., Liu, J., Xie, J., Zhang, H., 2017. Investigation on Indoor Air Pollution and Childhood Allergies in Households in Six Chinese Cities by Subjective Survey and Field Measurements. *Int J Environ Res Public Health* 14.
- Hwang, M., Choi, K., Park, C., 2022. Urinary levels of phthalate, bisphenol, and paraben and allergic outcomes in children: Korean National Environmental Health Survey 2015-2017. *Sci Total Environ* 818, 151703.
- Imai, Y., Kondo, A., Iizuka, H., Maruyama, T., Kurohane, K., 2006. Effects of phthalate esters on the sensitization phase of contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate. *Clin Exp Allergy* 36, 1462-1468.
- Johnk, C., Host, A., Husby, S., Schoeters, G., Timmermann, C.A.G., Kyhl, H.B., Beck, I.H., Andersson, A.M., Frederiksen, H., Jensen, T.K., 2020. Maternal phthalate exposure and asthma, rhinitis and eczema in 552 children aged 5 years; a prospective cohort study. *Environ Health* 19, 32.
- Jung, M., Kim, M.J., Kim, S., Kyung, Y., Kim, M., Lee, J.Y., Jeong, H.I., Lee, B.R., Kim, J., Ahn, K., Park, Y.M., 2021. Effect of prenatal phthalate exposure on childhood atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 42, e116-e125.
- Kanazawa, A., Saito, I., Araki, A., Takeda, M., Ma, M., Saijo, Y., Kishi, R., 2010. Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* 20, 72-84.
- Ketema, R.M., Ait Bamai, Y., Miyashita, C., Saito, T., Kishi, R., Ikeda-Araki, A., 2022. Phthalates mixture on allergies and oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido study. *Environ Int* 160, 107083.
- Kim, S.H., Moon, J.Y., Park, H.S., Shin, Y.S., 2022. The Role of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate as an Exacerbating Factor in Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 14, 339-343.
- Kim, Y.M., Kim, J., Cheong, H.K., Jeon, B.H., Ahn, K., 2018. Exposure to phthalates aggravates pulmonary function and airway inflammation in asthmatic children. *PLoS One* 13, e0208553.

- Kitaoka, M., Hirai, S., Terayama, H., Naito, M., Qu, N., Hatayama, N., Miyaso, H., Matsuno, Y., Komiyama, M., Itoh, M., Mori, C., 2013. Effects on the local immunity in the testis by exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in mice. *J Reprod Dev* 59, 485-490.
- Kolarik, B., Naydenov, K., Larsson, M., Bornehag, C.G., Sundell, J., 2008. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 116, 98-103.
- Ku, H.Y., Su, P.H., Wen, H.J., Sun, H.L., Wang, C.J., Chen, H.Y., Jaakkola, J.J., Wang, S.L., Group, T., 2015. Prenatal and postnatal exposure to phthalate esters and asthma: a 9-year follow-up study of a taiwanese birth cohort. *PLoS One* 10, e0123309.
- Kuo, F.C., Tsai, M.L., Wu, S.T., Li, S.S., Wu, C.F., Wang, S.L., Chan, M.W.Y., Suen, J.L., Wu, M.T., Hung, C.H., 2023. Maternal di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure elicits offspring IFN- λ upregulation: Insights from birth cohort, murine model, and in vitro mechanistic analysis. *Food Chem Toxicol* 179, 113993.
- Larsen, S.T., Hansen, J.S., Hansen, E.W., Clausen, P.A., Nielsen, G.D., 2007. Airway inflammation and adjuvant effect after repeated airborne exposures to di-(2-ethylhexyl)phthalate and ovalbumin in BALB/c mice. *Toxicology* 235, 119-129.
- Larsen, S.T., Nielsen, G.D., 2007. The adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate is mediated through a PPARalpha-independent mechanism. *Toxicol Lett* 170, 223-228.
- Lee, J.Y., Lee, J., Huh, D.A., Moon, K.W., 2021. Association between environmental exposure to phthalates and allergic disorders in Korean children: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Int J Hyg Environ Health* 238, 113857.
- Li, M.C., Chen, C.H., Guo, Y.L., 2017. Phthalate esters and childhood asthma: A systematic review and congener-specific meta-analysis. *Environ Pollut* 229, 655-660.
- Lin, C.Y., Huang, C.H., Wang, W.H., Tenhunen, J., Hung, L.C., Lin, C.C., Chen, Y.C., Chen, Y.H., Liao, W.T., 2021. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate Promotes Dengue Virus Infection by Decreasing IL-23-Mediated Antiviral Responses. *Front Immunol* 12, 599345.
- Lin, T.J., Huang, C.C., Lee, M.C., Lee, Y.P., Huang, W.C., Chuang, H.L., Wang, I.J., 2024. Effects of *Lactobacillus salivarius* ssp. *salicinius* SA-03 Supplementation on Reversing Phthalate-Induced Asthma in Mice. *Nutrients* 16.
- Liu, P., Quan, X., Zhang, Q., Chen, Y., Wang, X., Xu, C., Li, N., 2023. Multi-omics reveals the mechanisms of DEHP driven pulmonary toxicity in ovalbumin-sensitized mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 249, 114355.
- Matsuda, T., Kurohane, K., Imai, Y., 2010. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances skin sensitization to isocyanate haptens in mice. *Toxicol Lett* 192, 97-100.
- Merrill, S.M., Letourneau, N., Giesbrecht, G.F., Edwards, K., MacIsaac, J.L., Martin, J.W., MacDonald, A.M., Kinniburgh, D.W., Kobor, M.S., Dewey, D., England-Mason, G., The, A.S.T., 2024. Sex-Specific Associations between Prenatal Exposure to Di(2-ethylhexyl) Phthalate, Epigenetic Age Acceleration, and Susceptibility to Early Childhood Upper Respiratory Infections. *Epigenomes* 8.
- Nadeem, A., Ahmad, S.F., Al-Harbi, N.O., Attia, S.M., Bakheet, S.A., Alsanea, S., Ali, N., Albekairi, T.H., Alsaleh, N.B., 2021a. Aggravation of autism-like behavior in BTBR T+tf/J mice by environmental pollutant, di-(2-ethylhexyl) phthalate: Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and oxidative enzymes in innate

- immune cells and cerebellum. *Int Immunopharmacol* 91, 107323.
- Nadeem, A., Al-Harbi, N.O., Ahmad, S.F., Alhazzani, K., Attia, S.M., Alsanea, S., Alhoshani, A., Mahmood, H.M., Alfardan, A.S., Bakheet, S.A., 2021b. Exposure to the plasticizer, Di-(2-ethylhexyl) phthalate during juvenile period exacerbates autism-like behavior in adult BTBR T + tf/J mice due to DNA hypomethylation and enhanced inflammation in brain and systemic immune cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 109, 110249.
- Navaranjan, G., Diamond, M.L., Harris, S.A., Jantunen, L.M., Bernstein, S., Scott, J.A., Takaro, T.K., Dai, R., Lefebvre, D.L., Azad, M.B., Becker, A.B., Mandhane, P.J., Moraes, T.J., Simons, E., Turvey, S.E., Sears, M.R., Subbarao, P., Brook, J.R., 2021. Early life exposure to phthalates and the development of childhood asthma among Canadian children. *Environ Res* 197, 110981.
- Nygaard, U.C., Ulriksen, E.S., Hjertholm, H., Sonnet, F., Bolling, A.K., Andreassen, M., Husoy, T., Dirven, H., 2021. Immune cell profiles associated with measured exposure to phthalates in the Norwegian EuroMix biomonitoring study - A mass cytometry approach in toxicology. *Environ Int* 146, 106283.
- Piepenbrink, M.S., Hussain, I., Marsh, J.A., Dietert, R.R., 2005. Developmental Immunotoxicology of Di-(2-Ethylhexyl)phthalate (DEHP): Age-Based Assessment in the Female Rat. *J Immunotoxicol* 2, 21-31.
- Preece, A.S., Shu, H., Knutz, M., Kraus, A.M., Wikstrom, S., Bornehag, C.G., 2021. Phthalate levels in indoor dust and associations to croup in the SELMA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 31, 257-265.
- Qian, Y., Zhu, L., Chen, J., Zhou, Y., Huang, Z., Liang, L., Ding, B., 2023. Di-(2-ethylhexyl) phthalate aggravates psoriasis-like skin lesions: In vitro and in vivo evaluation. *Toxicol Appl Pharmacol* 479, 116707.
- Sadakane, K., Ichinose, T., Takano, H., Yanagisawa, R., Koike, E., 2014. Effects of oral administration of di-(2-ethylhexyl) and diisononyl phthalates on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 36, 61-69.
- Sasaki, T., Yoshikawa, K., Harada, H., Aral, S., Takita, T., 2003. No immunotoxic effect on T cells with di (2-ethylhexyl) phthalate in male C57BL/6 mice. *Environ Health Prev Med* 8, 59-63.
- Shi, W., Lin, Z., Liao, C., Zhang, J., Liu, W., Wang, X., Cai, J., Zou, Z., Wang, H., Norback, D., Kan, H., Huang, C., Zhao, Z., 2018. Urinary phthalate metabolites in relation to childhood asthmatic and allergic symptoms in Shanghai. *Environ Int* 121, 276-286.
- Shin, I.S., Lee, M.Y., Cho, E.S., Choi, E.Y., Son, H.Y., Lee, K.Y., 2014. Effects of maternal exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) during pregnancy on susceptibility to neonatal asthma. *Toxicol Appl Pharmacol* 274, 402-407.
- Smit, L.A., Lenters, V., Hoyer, B.B., Lindh, C.H., Pedersen, H.S., Liermontova, I., Jonsson, B.A., Piersma, A.H., Bonde, J.P., Toft, G., Vermeulen, R., Heederik, D., 2015. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy* 70, 653-660.
- Souter, I., Bellavia, A., Williams, P.L., Korevaar, T.I.M., Meeker, J.D., Braun, J.M., de Poortere, R.A., Broeren, M.A., Ford, J.B., Calafat, A.M., Chavarro, J.E., Hauser, R., Minguez-Alarcon, L., Earth Study, T., 2020. Urinary Concentrations of Phthalate Metabolite Mixtures in Relation to Serum Biomarkers of Thyroid Function and Autoimmunity among Women from a Fertility Center. *Environ Health Perspect* 128, 67007.
- Stelmach, I., Majak, P., Jerzynska, J., Podlecka, D., Stelmach, W., Polanska, K., Ligocka, D., Hanke, W., 2015.

- The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. *Allergy Asthma Proc* 36, 72-78.
- Strassle, P.D., Smit, L.A.M., Hoppin, J.A., 2018. Endotoxin enhances respiratory effects of phthalates in adults: Results from NHANES 2005-6. *Environ Res* 162, 280-286.
- Suen, J.L., Wu, T.T., Li, Y.H., Lee, C.L., Kuo, F.C., Yan, P.S., Wu, C.F., Tran, M., Wang, C.J., Hung, C.H., Wu, M.T., Chan, M.W.Y., Huang, S.K., 2020. Environmental Factor-Mediated Transgenerational Inheritance of Igf2r Hypomethylation and Pulmonary Allergic Response via Targeting Dendritic Cells. *Front Immunol* 11, 603831.
- Takano, H., Yanagisawa, R., Inoue, K., Ichinose, T., Sadakane, K., Yoshikawa, T., 2006. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Environ Health Perspect* 114, 1266-1269.
- Tanaka, M., Inoue, K., Momoi, T., Takano, H., 2013. In vivo immunoamplifying effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on cytokine response. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 35, 147-150.
- Teng, M., Sun, J., Zhao, L., Li, Y., Zhang, Z., Zhu, W., Zhang, Y., Xu, F., Xing, S., Zhao, X., Wu, F., 2024. Effects of BBIBP-CorV vaccine on gut microbiota and short-chain fatty acids in mice exposed to bis (2-ethylhexyl) phthalate and dioctyl terephthalate. *Environ Int* 190, 108851.
- Thor Larsen, S., My Lund, R., Damgård Nielsen, G., Thygesen, P., Melchior Poulsen, O., 2001. Di-(2-ethylhexyl) phthalate possesses an adjuvant effect in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. *Toxicol Lett* 125, 11-18.
- Tonk, E.C., Verhoef, A., Gremmer, E.R., van Loveren, H., Piersma, A.H., 2012. Relative sensitivity of developmental and immune parameters in juvenile versus adult male rats after exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol* 260, 48-57.
- Tsai, M.L., Hsu, S.H., Wang, L.T., Liao, W.T., Lin, Y.C., Kuo, C.H., Hsu, Y.L., Feng, M.C., Kuo, F.C., Hung, C.H., 2023. Di(2-ethylhexyl) phthalate mediates IL-33 production via aryl hydrocarbon receptor and is associated with childhood allergy development. *Front Immunol* 14, 1193647.
- Tseng, H.H., Li, C.Y., Wu, S.T., Su, H.H., Wong, T.H., Wu, H.E., Chang, Y.W., Huang, S.K., Tsai, E.M., Suen, J.L., 2022. Di-(2-ethylhexyl) Phthalate Promotes Allergic Lung Inflammation by Modulating CD8 α (+) Dendritic Cell Differentiation via Metabolite MEHP-PPAR γ Axis. *Front Immunol* 13, 581854.
- Wang, B., Liu, F., Dong, J., You, M., Fu, Y., Li, C., Lu, Y., Chen, J., 2018. Maternal exposure to environmental DEHP exacerbated OVA-induced asthmatic responses in rat offspring. *Sci Total Environ* 615, 253-261.
- Wang, I.J., Karmaus, W.J., Chen, S.L., Holloway, J.W., Ewart, S., 2015. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation. *Clin Epigenetics* 7, 27.
- Wang, I.J., Lin, C.C., Lin, Y.J., Hsieh, W.S., Chen, P.C., 2014. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study. *Environ Int* 62, 48-54.
- Wang, J.Q., Li, Z.J., Gao, H., Sheng, J., Liang, C.M., Hu, Y.B., Xia, X., Huang, K., Wang, S.F., Zhu, P., Hao, J.H., Tao, F.B., 2022. Mediation Effects of Placental Inflammatory Transcriptional Biomarkers on the Sex-Dependent Associations between Maternal Phthalate Exposure and Infant Allergic Rhinitis: A Population-Based Cohort Study. *Biomed Environ Sci* 35, 711-721.
- Wen, H.J., Guo, Y.L., Su, P.H., Sun, C.W., Wang, S.J., 2020. Prenatal and childhood exposure to phthalic acid

- esters and vaccination antibodies in children: A 15-year follow-up birth cohort study. *Environ Int* 145, 106134.
- Whyatt, R.M., Perzanowski, M.S., Just, A.C., Rundle, A.G., Donohue, K.M., Calafat, A.M., Hoepner, L.A., Perera, F.P., Miller, R.L., 2014. Asthma in inner-city children at 5-11 years of age and prenatal exposure to phthalates: the Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort. *Environ Health Perspect* 122, 1141-1146.
- Wu, W., Wu, C., Ji, C., Diao, F., Peng, J., Luo, D., Mu, X., Ruan, X., 2020. Association between phthalate exposure and asthma risk: A meta-analysis of observational studies. *Int J Hyg Environ Health* 228, 113539.
- Yamashita, U., Kuroda, E., Yoshida, Y., Sugiura, T., 2003. Effect of endocrine disrupters on immune responses in vivo. *J UOEH* 25, 365-374.
- Yanagisawa, R., Takano, H., Inoue, K., Koike, E., Sadakane, K., Ichinose, T., 2008. Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Perspect* 116, 1136-1141.
- Yang, Q., Xie, Y., Depierre, J.W., 2000. Effects of peroxisome proliferators on the thymus and spleen of mice. *Clin Exp Immunol* 122, 219-226.
- You, H., Chen, S., Mao, L., Li, B., Yuan, Y., Li, R., Yang, X., 2014. The adjuvant effect induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) is mediated through oxidative stress in a mouse model of asthma. *Food Chem Toxicol* 71, 272-281.
- You, H., Li, R., Wei, C., Chen, S., Mao, L., Zhang, Z., Yang, X., 2016. Thymic Stromal Lymphopoietin Neutralization Inhibits the Immune Adjuvant Effect of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate in Balb/c Mouse Asthma Model. *PLoS One* 11, e0159479.
- Zhang, J., Sun, C., Lu, R., Zou, Z., Liu, W., Huang, C., 2021. Associations between phthalic acid esters in household dust and childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Res* 200, 111760.
- Zhao, Y., Sun, Y., Zhu, C., Zhang, Y., Hou, J., Zhang, Q., Ataei, Y., 2022. Phthalate Metabolites in Urine of Chinese Children and Their Association with Asthma and Allergic Symptoms. *Int J Environ Res Public Health* 19.
- Zhao, Z.B., Ji, K., Shen, X.Y., Zhang, W.W., Wang, R., Xu, W.P., Wei, W., 2019. Di(2-ethylhexyl) phthalate promotes hepatic fibrosis by regulation of oxidative stress and inflammation responses in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 68, 109-119.
- Zhu, C., Sun, Y., Zhao, Y., Hou, J., Zhang, Q., Wang, P., 2022. Associations between Children's asthma and allergic symptoms and phthalates in dust in metropolitan Tianjin, China. *Chemosphere* 302, 134786.
- Zou, Q.Y., Hong, S.L., Kang, H.Y., Ke, X., Wang, X.Q., Li, J., Shen, Y., 2020. Effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on allergic rhinitis. *Sci Rep* 10, 14625.

付属資料 2 曝露評価

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)

(別の呼称：フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、DEHP)

CAS 番号：117-81-7

化審法官報公示整理番号：3-1307

化管法管理番号：355

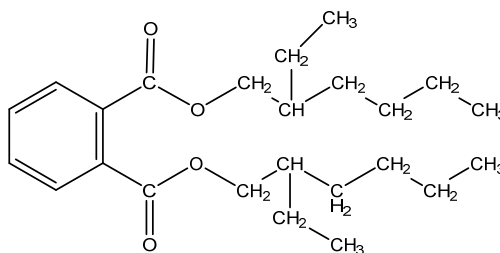
RTECS 番号：TI0350000

分子式：C₂₄H₃₈O₄

分子量：390.56

換算係数：1 ppm = 15.97 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で粘り気のある無色透明の液体である¹⁾。

融点	-55 °C ^{2), 3)} 、-47 °C ⁴⁾ 、-50 °C ⁵⁾
沸点	384 °C ^{2), 5)} 、385 °C ³⁾
密度	0.981 g/cm ³ (25 °C) ²⁾ 、0.982 g/cm ³ (20 °C) ⁶⁾
蒸気圧	5×10 ⁻⁵ Pa (25°C) ²⁾ 、1.30×10 ⁻³ Pa (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	7.45(pH 不明、蒸留水) ⁷⁾ 、3.98(pH 不明) ⁷⁾ 、7.86(pH 不明) ³⁾ 、9.64(pH 不明) ³⁾
酸解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.27 mg/1,000g ²⁾ 、0.340 mg/L(25°C) ⁵⁾ 、0.285 mg/L ³⁾ 、0.04 mg/L ³⁾ 、0.0410 mg/L(20°C) ⁸⁾ 、0.285 mg/L(24°C) ⁸⁾ 、0.5000 mg/L ⁸⁾ 、0.086 mg/L(20°C) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 69 % (平均)、HPLC 89 % (平均)

(試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁹⁾

嫌氣的分解

未順化の微生物を用いた嫌氣的条件での分解半減期は 42～389 日とされている¹⁰⁾。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気)

反応速度定数： $22 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹¹)により推定)

半減期：0.24 ～ 2.4 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²)と仮定し、1 日を 12 時間として推定)

加水分解性

半減期：2,000 年 (pH = 7)¹⁰

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：

1.0 ～ 3.4 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：1 mg/L)¹³

< 0.7 ～ 29.7 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.1 mg/L)¹³

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)： 1.196×10^5 (KOCWIN¹⁴)により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量(t) ^{a)}	114,917	101,138	138,716	122,928	116,039
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量(t) ^{a)}	103,620	90,094	100,044	87,695	83,228

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す¹⁶。

表 1.2 生産量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
生産量(t)	122,854	121,623	119,758	117,005	108,378
年度	2019	2020	2021	2022	2023
生産量(t)	101,194	87,611	93,270	87,155	78,191

また、2001 年におけるフタル酸ジオクチル (DOP、DIOP、DNOP) の生産数量は 244,554 t

である¹⁷⁾。

② 用途

本物質は、主に塩化ビニル樹脂の可塑剤として使われており、その生産量は日本における全可塑剤の約半分を占めている。特に塩化ビニル樹脂を効率よく柔らかくするため、さまざまな軟質塩化ビニル製品の製造の際に使われており、製品によって異なるが、10～70%の割合で含まれている。軟質塩化ビニル製品は、壁紙や床材などの建材、電線被覆材、一般用や農業用のフィルム・シートなど、多方面で利用されている¹⁾。

この他、塗料、顔料や接着剤の溶剤としても使われている¹⁾。

本物質の用途別出荷実績を表 1.3 に示す¹⁸⁾。

表 1.3 用途別出荷実績 (2021 年)

用途	割合 [%]
建材 (床材料、壁紙)	56
一般フィルム・シート	17
コンパウンド	12
塗料・顔料・接着剤	2
電線	1
その他	13

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：355、政令番号：396）に指定されている。

本物質は、人健康影響及び生態影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：66）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、水質汚濁に係る要監視項目に選定されているほか、水質汚濁防止法の指定化学物質に指定されている。また、本物質は水道水質管理目標設定項目に位置づけられている。

2. 曝露評価

2-1. 現行の「化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン」に基づく曝露評価

健康リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2023年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2023 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	22,452	35	12	0	30	2,260,330	16,978	-	-	-	22,498	16,978	39,476

業種等別排出量(割合)

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出外
プラスチック製品製造業	12,329 (54.9%)	35 (100%)	12 (99.2%)	0	0	906,200 (40.1%)	4,041 (23.8%)
ゴム製品製造業	7,013 (31.2%)	0	0.1 (0.8%)	0	0	39,191 (1.7%)	566 (3.3%)
輸送用機械器具製造業	67 (0.3%)	0	0	0	0	6,562 (0.3%)	3,064 (18.0%)
金属製品製造業	238 (1.1%)	0	0	0	0	7,615 (0.3%)	2,288 (13.5%)
自動車整備業							2,367 (13.9%)
下水道業							1,228 (7.2%)
パルプ・紙・紙加工品製造業	1,216 (5.4%)	0	0	0	0	519,000 (23.0%)	12 (0.07%)
一般機械器具製造業	42 (0.2%)	0	0	0	0	0	1,044 (6.1%)
電気機械器具製造業	350 (1.6%)	0	0	0	0	76,353 (3.4%)	321 (1.9%)
化学工業	214 (1.0%)	0	0	0	0.5 (1.7%)	262,608 (11.6%)	455 (2.7%)
家具・装備品製造業							660 (3.9%)
繊維工業	531 (2.4%)	0	0	0	0	269,000 (11.9%)	78 (0.5%)
その他の製造業	30 (0.1%)	0	0	0	0	3,162 (0.1%)	359 (2.1%)
なめし革・同製品・毛皮製造業	350 (1.6%)	0	0	0	0	31 (0.001%)	0.1 (0.0006%)
木材・木製品製造業	0	0	0	0	0	340 (0.02%)	119 (0.7%)
非鉄金属製造業	0	0	0	0	29 (98.3%)	55,055 (2.4%)	95 (0.6%)
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	3,816 (0.2%)	81 (0.5%)
鉄鋼業	13 (0.06%)	0	0	0	0	0	54 (0.3%)
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	280 (0.01%)	66 (0.4%)
出版・印刷・関連産業							49 (0.3%)
石油卸売業	36 (0.2%)	0	0	0	0	0	

総排出量の構成比(%)

届出	届出外
57%	43%

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	22,452	35	12	0	30	2,260,330	16,978	-	-	-	22,498	16,978	39,476

業種等別排出量(割合)

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	割合
鉄道業							21 (0.1%)
倉庫業	12 (0.05%)	0	0	0	0	0	0
衣服・その他の 繊維製品製造業	6 (0.03%)	0	0	0	0	88,380 (3.9%)	0
船舶製造・修理業、 船用機関製造業	5 (0.02%)	0	0	0	0	0	0
食料品製造業							3 (0.02%)
自然科学研究所							2 (0.01%)
商品検査業							2 (0.01%)
計量証明業							1 (0.006%)
医療業							1 (0.006%)
高等教育機関							0.3 (0.002%)
医療用機械器具 ・医療用品製造業	0	0	0	0	0	13,670 (0.6%)	
鉄道車両・同部分品 製造業	0	0	0	0	0	5,924 (0.3%)	
医薬品製造業	0	0	0	0	0	1,900 (0.08%)	
洗濯業	0	0	0	0	0	1,242 (0.05%)	

総排出量の構成比(%)

届出	届出外
57%	43%

本物質の 2023 年度における環境中への総排出量は約 39 t であり、そのうち届出排出量は約 22 t で全体の 57%であった。届出排出量のうち約 22 t が大気、0.035 t が公共用水域、0.012 t が土壌へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が 0.030 t、廃棄物への移動量が約 2,300 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種はプラスチック製品製造業 (54%)、ゴム製品製造業 (31%) であり、公共用水域への排出が多い業種はプラスチック製品製造業 (100%)、土壌への排出が多い業種はプラスチック製品製造業 (99%) であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	38,169
水域	1,287
土壌	21

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.3 に示す¹⁾。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

年度	届出					届出外（国による推計）					総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭				移動体
2023	22,452	35	12	0	30	2,260,330	16,978				22,498	16,978	39,476
2022	24,302	34	15	0	23	2,449,426	16,954				24,350	16,954	41,304
2021	20,916	69	14	0	26	2,679,287	14,155				20,999	14,155	35,154
2020	23,934	69	12	0	22	2,215,483	12,130				24,015	12,130	36,145
2019	27,045	68	13	0	20	2,515,102	12,355				27,126	12,355	39,481
2018	36,908	58	17	0	18	2,931,572	12,378				36,982	12,378	49,360
2017	36,657	62	17	0	17	2,712,148	7,321				36,736	7,321	44,057
2016	39,895	106	18	0	3	2,598,350	7,405				40,019	7,405	47,424
2015	45,116	86	17	0	19	2,429,074	5,713	1,287			45,220	7,000	52,220
2014	49,414	99	22	0	3	2,843,352	5,598	1,220			49,534	6,818	56,352

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、2023 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった埼玉県（大気への排出量 11 t、公共用水域への排出量 0.11 t）、公共用水域への排出量が最大であった東京都（大気への排出量 1.2 t、公共用水域への排出量 0.2 t）、土壌への排出量が最大であった広島県（大気への排出量 1.1 t、公共用水域への排出量 0.026 t、土壌への排出量 0.012 t）とした。予測結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合 (%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大気	公共用水域	土壌
	埼玉県	埼玉県	東京都	広島県
大気	1.8	1.8	0.2	0.4
水域	1.3	1.3	1.9	0.4
土壌	34.4	34.4	5.6	80.0
底質	62.5	62.5	92.3	19.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.5.1、表 2.5.2 に示す。

表 2.5.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.023	0.023	0.023	0.023	— ^{c)}	1/1	神奈川県	2023	5)
		0.031	0.031	0.031	0.031	— ^{c)}	1/1	神奈川県	2022	6)
		0.036	0.036	0.036	0.036	— ^{c)}	1/1	神奈川県	2021	7)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
室内空気	μg/m ³	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	— ^{c)}	1/1	神奈川県	2020	8)
		0.01	0.01	0.01	0.01	— ^{c)}	1/1	神奈川県	2018	9)
		0.0049	0.0049	0.0049	0.0049	— ^{c)}	1/1	神奈川県	2017	10)
		— ^{c)}	0.22	<0.047	0.89	0.047	40/72	全国	2021	11)
		— ^{c)}	0.22	<0.053	1.3	0.053	72/90	全国	2020	11)
		— ^{c)}	0.30	<0.0088	2.1	0.0088	110/123	全国	2019	11)
		— ^{c)}	0.56	0.076	1.3	0.02	50/50	全国	2014	11)
食物	μg/g	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	0.33	— ^{c)}	68/81 ^{d)}	全国	2001	12) ^{e)}
		0.14	0.20	<0.025	1.1	0.025	54/57	全国	1998	13)
飲料水	μg/L	<80	<80	<1	21	1~80	64/2529	全国	2022	14)
		<80	<80	<1	12	1~80	71/3024	全国	2021	15)
		<80	<80	<1	11	1~80	62/2467	全国	2020	16)
		<10	<10	<1	12	1~10	61/2486	全国	2019	17)
		<80	<80	<1	80	1~80	62/2467	全国	2018	18)
		<80	<80	<1	12	1~80	33/2462	全国	2017	19)
		<80	<80	<1	20	1~80	32/2153	全国	2016	20)
		<50	<50	<1	80	1~50	31/2134	全国	2015	21)
		<25	<25	<1	20	1~25	50/2173	全国	2014	22)
		<25	<25	<1	40	1~25	80/2119	全国	2013	23)
地下水	μg/L	<10	<10	<0.5	<10	0.5~10	0/172	全国	2023	24)
		<10	<10	<0.5	<10	0.5~10	0/181	全国	2022	25)
		<10	<10	<0.5	<10	0.5~10	0/206	全国	2021	26)
		<10	<10	<1	20	1~10	2/186	全国	2020	27)
		<60	<60	<1	<60	1~60	0/193	全国	2019	28)
		<10	<10	<1	<10	1~10	0/191	全国	2018	29)
		<10	<10	<10	11	1~10	2/191	全国	2017	30)
		<10	<10	<1	20	1~10	1/182	全国	2016	31)
		<10	<10	<1	20	1~10	1/184	全国	2015	32)
		<10	<10	<1	<10	1~10	0/225	全国	2014	33)
土壌	μg/g	0.014	0.027	<0.01	0.34	0.01	53/94	全国	1998	35)
		<10	<10	<0.1	6	0.1~10	1/621	全国	2023	36)
公共用水域・淡水	μg/L	<10	<10	<0.1	15	0.1~10	2/631	全国	2022	37)
		<10	<10	<0.1	10	0.1~10	3/708	全国	2021	38)
		<20	<20	<0.1	16	0.1~20	3/654	全国	2020	39)
		<0.19	<0.19	<0.19	0.51	0.19	5/22	全国	2020	40)
		<20	<20	<0.1	9.5	0.1~20	3/670	全国	2019	41)
		0.029	0.10	<0.01	1.4	0.01	27/39	全国	2018	42)
		<20	<20	<0.1	5	0.1~20	1/711	全国	2018	43)
		<20	<20	<0.1	11	0.1~20	3/666	全国	2017	44)
		<20	<20	<0.1	25	0.1~20	3/666	全国	2016	45)
		<20	<20	0.15	0.2	1~20	2/689	全国	2015	46)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
公共用水域・海水	μg/L	<20	<20	<0.1	24	0.1~20	5/666	全国	2014	47)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/65	全国	2023	36)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/56	全国	2022	37)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/58	全国	2021	38)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/63	全国	2020	39)
		<0.19	0.4	<0.19	2.9	0.19	5/12	全国	2020	40)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/59	全国	2019	41)
		0.025	0.067	<0.01	0.23	0.01	5/8	全国	2018	42)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/72	全国	2018	43)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/67	全国	2017	44)
		<6	<6	<1	1	1~6	1/64	全国	2016	45)
		<6	<6	<1	<6	1~6	0/58	全国	2015	46)
	<6	<6	<1	<6	1~6	0/67	全国	2014	47)	
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.43	2.4	<0.0036	9.1	0.0036	13/14	全国	2012	49)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.4	0.97	0.011	3.7	0.0036	9/9	全国	2012	49)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	0.019	0.033	0.0058	0.06	0.00093	2/2	大分県、新潟県	2012	49)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	0.018	0.032	0.0018	0.081	0.00093	10/10	全国	2012	49)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	0.0047	0.0047	0.0047	0.0047	0.00093	1/1	岩手県	2012	49)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 報告されていない。

d) 検体数

e) 全国を9ブロック（北海道、東北、関東、中部、関西、中国、四国、北部九州、沖縄地区）として、各ブロックから3家庭を選定し、1日分を1試料として連続3日間の食事を陰膳方式により集めた。

表 2.5.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.0053	0.0057	0.0037	0.011	— ^{c)}	5/5	名古屋市	2013	50)
室内空気	μg/m ³	0.21	0.30	<0.11	0.86	0.11	10/14	東京都、神奈川県	2023	51)
		0.28	—	0.015	2.8	0.0011	85/85	大阪府	2016~2017	52) ^{d)}
		—	—	—	1.3	0.02	50/50	全国	2014	53)
食物	μg/g	0.070	0.070	0.070	0.070	—	1/1	—	2020~2021	54) ^{e)}
飲料水	μg/L									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L	—	ND	0.4	—	2/9	新潟市	2023	57)
		0.70	0.84	0.38	1.3	—	藤沢市	2023	55)
		—	—	ND	0.4	—	新潟市	2022	57)
		<0.012	<0.012	<0.012	<0.012	0.012	藤沢市	2021	55)
		—	—	ND	0.4	—	新潟市	2021	57)
		<0.5	<0.5	<0.5	0.6	0.5	神奈川県	2020	56)
		—	—	ND	0.7	—	新潟市	2020	57)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	神奈川県	2019	56)
		0.018	0.018	0.018	0.018	—	藤沢市	2019	55)
		—	—	ND	0.6	—	新潟市	2019	57)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	神奈川県	2018	56)
		<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.3	藤沢市	2018	55)
		—	—	ND	1.7	—	新潟市	2018	57)
		0.029	0.043	<0.02	0.095	0.02	岡山県	2018	58)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	神奈川県	2017	56)
		0.062	0.066	0.043	0.089	—	藤沢市	2017	55)
		—	—	ND	0.8	—	新潟市	2017	57)
		0.041	0.059	<0.02	0.27	0.02	岡山県	2017	58)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	神奈川県	2016	56)
		0.31	0.32	0.29	0.34	—	藤沢市	2016	55)
		—	—	ND	0.4	—	新潟市	2016	57)
		0.042	0.047	<0.06	0.12	0.06	岡山県	2016	58)
		<0.5	0.6	<0.5	1.3	0.5	神奈川県	2015	55)
		0.28	0.28	0.26	0.3	—	藤沢市	2015	55)
		—	—	ND	ND	—	新潟市	2015	57)
		<0.15	0.19	<0.15	0.62	0.15	岡山県	2015	58)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	神奈川県	2014	56)
		—	—	ND	0.3	—	新潟市	2014	57)
		<0.02	0.05	<0.02	0.22	0.02	岡山県	2014	58)
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	岡山県	2018	58)
		0.021	0.021	0.021	0.021	0.02	岡山県	2017	58)
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	岡山県	2016	58)
		<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0.15	岡山県	2015	58)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	岡山県	2014	58)
		0.045	0.045	0.045	0.045	0.02	岡山県	2013	58)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.079	0.082	0.063	0.1	—	藤沢市	2023	55)
		0.067	0.071	0.048	0.094	—	藤沢市	2021	55)
		0.064	0.15	<0.025	0.39	0.025	神奈川県	2020	56)
		0.056	0.13	<0.025	0.25	0.025	神奈川県	2019	56)
		0.018	0.02	0.012	0.028	—	藤沢市	2019	55)
		0.027	0.052	<0.025	0.13	0.025	神奈川県	2018	56)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
	0.21	0.21	0.17	0.24	—	2/2	藤沢市	2018	55)
	0.05	0.14	<0.02	0.77	0.02	5/9	岡山県	2018	58)
	0.08	0.081	0.074	0.087	0.025	2/2	神奈川県	2017	56)
	0.12	0.18	0.047	0.32	—	2/2	藤沢市	2017	55)
	0.12	0.60	<0.02	2.7	0.02	6/9	岡山県	2017	58)
	0.18	0.24	0.067	0.47	0.025	3/3	神奈川県	2016	56)
	0.12	0.13	0.11	0.14	—	2/2	藤沢市	2016	55)
	0.06	0.30	<0.02	1.5	0.02	6/10	岡山県	2016	58)
	0.19	0.22	0.11	0.32	—	2/2	藤沢市	2015	55)
	0.12	0.33	<0.02	1.1	0.02	6/8	岡山県	2015	58)
	0.08	0.40	<0.02	1.9	0.02	5/8	岡山県	2014	58)
底質(公共用水域・海水) µg/g	0.087	0.087	0.087	0.087	0.02	1/1	岡山県	2018	58)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/1	岡山県	2017	58)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/1	岡山県	2016	58)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/1	岡山県	2015	58)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/1	岡山県	2014	58)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/1	岡山県	2013	58)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g	<0.025	0.028	<0.025	0.044	0.025	1/2	神奈川県	2013	55)
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。
 b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。
 c) 報告されていない。
 d) ベッドルームの調査結果。
 e) 介入試験（2020年8月、2020年10月、2021年2月、2021年6月、2021年7月に各5日間）の参加者に配布した72食（朝食26食、昼食25食、夕食21食）の食事試料の実重量当たり含有量の平均値。本食事試料は参加者の家庭で調理していないため、曝露の推定には用いていない。

(3) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気、室内空気、飲料水及び淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.6）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌摂食量をそれぞれ 15 m³、2 L、2,000 g 及び 0.11 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.6 各媒体中の濃度と一日曝露量

媒体	濃度	一日曝露量
大気 一般環境大気 室内空気	0.036 µg/m³ の報告がある (2021)	0.011 µg/kg/day の報告がある
	0.30 µg/m ³ (2019)	0.090 µg/kg/day

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	80 µg/L 未満(2022)	3.2 µg/kg/day 未満
		10 µg/L 未満(2023)	0.40 µg/kg/day 未満
		10 µg/L 未満(2022)	0.40 µg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.014 µg/g 程度 (1998)	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.000031 µg/kg/day 程度
最 大 値	大 気 一般環境大気 室内空気	0.036 µg/m³ の報告がある (2021)	0.011 µg/kg/day の報告がある
		2.1 µg/m ³ (2019)	0.63 µg/kg/day
	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	21 µg/L(2022)	0.84 µg/kg/day
		10 µg/L 未満(2023)	0.40 µg/kg/day 未満
		15 µg/L(2022)	0.60 µg/kg/day
	食 物	過去のデータではあるが 0.33 µg/g 程度 (2001)	過去のデータではあるが 13 µg/kg/day 程 度
	土 壤	過去のデータではあるが 0.34 µg/g 程度 (1998)	過去のデータではあるが 0.00075 µg/kg/day 程度

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.6 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに 0.036 µg/m³ の報告があった。また、室内空気の実測データから平均曝露濃度は 0.30 µg/m³、予測最大曝露濃度は 2.1 µg/m³ となった。

一方、化管法に基づく 2023 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁶⁰⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 1.4 µg/m³ となった。

表 2.7 各媒体中の濃度と一日曝露量

媒 体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	0.011
	室内空気	0.090
水 質	飲料水	<3.2
	地下水	<0.40
	公共用水域・淡水	<0.40
食 物		
	参考値 ^{a)}	(13)
土 壤		
	参考値 ^{a)}	(0.000031)

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) () の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去（10年以上前）の調査結果に基づく曝露量。

経口曝露量については、表 2.7 に示すとおり、地下水のデータよりも淡水のデータの予測最大曝露量は多く、食物と土壌について 10 年以内の実測データが得られていない。そこで飲料水のみから摂取すると仮定した場合と、淡水のみから摂取すると仮定した場合の経口曝露量を求めた。

飲料水のみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大曝露量は 0.84 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。淡水のみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大曝露量は 0.60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

また、過去（10 年以上前）のデータではあるが食物と土壌の実測データに、飲料水又は淡水の実測データから求めた予測最大曝露量の参考値は、ともに 14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

なお、平成 12（2000）年 6 月 14 日の通知^aにより本物質を含有する塩化ビニル（PVC）製手袋の食品への使用自粛を促す等の対策が行われ、令和 2（2020）年 6 月 1 日に施行された器具及び容器包装のポジティブリスト制度により合成樹脂製の食品用器具及び容器包装に使用できる本物質の材質と使用上限量が規定されている。

一方、化管法に基づく 2023 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶¹⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.68 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.027 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

^a https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1206/h0614-1_13.html#betu1

2-2. その他の曝露情報（参考）

食品安全委員会がまとめた DEHP の器具・容器包装評価書⁶²⁾においては、一般集団における DEHP の主な曝露源は飲食物とし、追加的な DEHP 曝露源は室内空気（室内のプラスチック製品からの揮散）、ハウスダスト、消費者製品及び医療処置としている。このうち、ハウスダスト、消費者製品及び医療処置は、これまでの環境リスク初期評価では評価していなかった曝露源である。

医療処置については、医療用具を用いた医療行為の多くが切迫した生命の危機を回避するための措置であり、一般に治療終了に伴い医療器具も使用されなくなることが多いため、食品安全委員会による食品健康影響評価では医療器具使用中の曝露量に関する知見を整理しているものの曝露量の推定には含めないこととしている⁶²⁾。消費者製品については、DEHP を含有するおもちゃの mouthing による経口曝露、DEHP を含有する化粧品・パーソナルケア用品の使用による曝露に関する知見を整理している⁶²⁾。

これまでの環境リスク初期評価では評価していなかった曝露源のうち、食品安全委員会がまとめた DEHP の器具・容器包装評価書で整理されたハウスダスト、化粧品、パーソナルケア用品の DEHP 濃度、さらに現在入手した日本国内のハウスダストとパーソナルケア用品の DEHP 濃度を整理した。

(1) ハウスダスト

現在入手した日本国内のハウスダスト調査結果（例）を表 2.8.1 に整理した。

表 2.8.1 日本国内のハウスダスト調査結果（例）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
ハウスダスト µg/g	<u>2,140</u>	2,940	326	<u>15,500</u>	3.0	100/100	名古屋周辺	2020~2021	(63) ^{b)}
	1,200	1,800	400	8,400	42	20/20	—	2020~2021	(64) ^{c)}
	—	—	—	6,200	—	48/48	全国	2014	(53) ^{d)}
	—	—	213	7,090	1.0	128/128	札幌市	2009~2010	(65) ^{e)}
	—	—	<1.0	44,000	1.0	127/128	札幌市	2009~2010	(65) ^{f)}
	—	1,400	—	5,300	—	—/24	関東近郊	2009	(66)
	—	1,600	—	8,400	—	—/21	関東近郊	2009	(67)
	—	—	—	10,200	—	—/41	札幌市	2006	(68)

- 注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。
 b) 住宅の居間で8月~6月の間の5~7日間普段通り使用したサイクロン式ハンディクリーナーから回収したダストを250 µm でふるい分けしたもの。
 c) 家庭で2月~4月の間に4週間使用したモップから採取した試料を250 µm でふるい分けしたもの。
 d) 住宅で7~9月に使用したコンパクトクリーナーから回収したもの。
 e) 試料は住宅の居間の床と床から35 cm未満の高さにあるカーペットや巾木などから採取したもの。
 f) 試料は住宅の居間の床から35 cm以上の高さにある棚、食器棚、テレビ、内装材などの表面から採取したもの。

人のハウスダストの経口からの一日摂取量を 0.054 g^{b)}、体重を 50 kg と仮定してハウスダス

^{b)} オランダ RIVM (2008 年)⁶⁹⁾に示された大人と子供の一日ハウスダスト摂取量（経口曝露：子供 100 mg/day、大人 50 mg/day）を基に土壌の一日摂取量と同様に生涯年数 70 年（子供 6 年、大人 64

トからの一日曝露量（参考値）を試算する。

現在入手した過去 10 年以内のハウスダストの実測データから最も大きい濃度（幾何平均値 2,140 µg/g、最大値 15,500 µg/g）を用いて求めた経口曝露によるハウスダストのみ摂取した場合の一日曝露量（参考値）は、平均曝露量が 2.3 µg/kg/day、予測最大曝露量が 17 µg/kg/day となった。この予測最大曝露量（参考値）は、10 年以内の実測データから求めた飲料水のみ、または淡水のみ摂取すると仮定した場合の曝露量よりも大きかった。

(2) パーソナルケア用品

現在入手したパーソナルケア用品中の DEHP 含有量調査結果を表 2.8.2、表 2.8.3 に整理した。

表 2.8.2 日本国内のパーソナルケア用品^{a)} 調査結果⁵⁴⁾ (例)

製品名	製品中含有量 [µg/g]
化粧水	0.0703
乳液	1.01
美容液	0.373
化粧下地	0.0410
ファンデーション	2.20
ボディローション	0.122
ハンドクリーム	0.420
クレンジングオイル	0.103
ボディソープ	0.0630
ハンドソープ	0.150
ハミガキ粉	0.0150
70%エタノール	0.0225
マウスウォッシュ	0.00864
ヘアトニック	0.0375
虫刺され薬	0.0147
虫よけジェル	0.0620
コンタクトレンズ洗浄液	0.00668
点眼薬	0.0138

注：a) 試料は介入試験で配布したもの。

この国内のパーソナルケア用品（表 2.7.2）の 1 日当たりの使用量及び経皮曝露についての生物学的利用能（bioavailability）を掛け合わせて推計した曝露量は、幾何平均値 0.141 µg/day、中央値 0.145 µg/day と報告している⁵⁴⁾。

表 2.8.3 海外のパーソナルケア用品の調査結果 (例)

媒体	幾何平均値 ^{a)}	算術平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
化粧品、パーソナルケア用品									
香水	mg/L	—	—	18.315	—	—	韓国	—	62)
	µg/g	—	252	521	—	2/—	カナダ	2007	62)
マニキュア液	mg/L	—	—	25.077	—	—	韓国	—	62)
	µg/g	—	—	1,045	—	—	カナダ	2007	62)
ベビーローション	µg/g	—	—	15	—	1/—	カナダ	2007	62)

年) として算出した生涯平均値

3. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2024) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021年改正対象物質) , 355 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (作成年 : 2012年) (<https://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>, 2025.04.22 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 2013), CRC Press.
- 3) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 517.
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, 226.
- 6) European Chemicals Agency(2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Bis(2-ethylhexyl) phthalate, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Member(joint submission), Status : Inactive) (2025.05.07 現在).
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book, 183.
- 8) Yalkowsky, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 1297.
- 9) フタル酸ジ-2-エチルヘキシル [ジ-2-エチルヘキシル=フタラート (被験物質番号 K-46) にて試験実施] の微生物による分解度試験 最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 448 – 449.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.93.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) ベンゼン-1,2-ジカルボン酸ジオクチルの濃縮度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2025.05.26 現在).
- 16) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ;

- 化学工業日報社(2020)：17120 の化学商品；化学工業日報社(2021)：17221 の化学商品；
 化学工業日報社(2022)：17322 の化学商品；化学工業日報社(2023)：17423 の化学商品；
 化学工業日報社(2024)：17524 の化学商品；化学工業日報社(2025)：17625 の化学商品；
 17) 経済産業省：平成 13 年化学工業統計年報 (<https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/archives/index.html>)
 18) 可塑剤工業会 (2022)：可塑剤インフォメーション No.33.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 1 1 条に基づき開示する個別事業所データ,
 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html,2025.02.28 現在).
- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html, 2025.02.28 現在).
- 3) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025)：令和 5 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細,
 (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR05/syosai.html>, 2025.02.28 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2026)：令和 7 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室、モビリティ環境対策課 (2025)：令和 5 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 6) 環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室、モビリティ環境対策課 (2024)：令和 4 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 7) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2023)：令和 3 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 8) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2022)：令和 2 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 9) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2020)：平成 30 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 10) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2019)：平成 29 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 11) 厚生労働省 (2024)：第 25 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 資料 2（室内空気環境汚染化学物質調査（全国実態調査））.
- 12) 環境省 (2002)：平成 13 年度内分泌攪乱化学物質に関する食事調査（フタル酸エステル類）.

- 13) 日本食品分析センター：平成10年度食事中のダイオキシン類の化学物質暴露量に関する調査(Ⅱ)。
- 14) (公社)日本水道協会 (2024)：令和4年度水道統計 水質編 第105-2号。
- 15) (公社)日本水道協会 (2023)：令和3年度水道統計 水質編 第104-2号。
- 16) (公社)日本水道協会 (2022)：令和2年度水道統計 水質編 第103-2号。
- 17) (公社)日本水道協会 (2021)：令和元年度水道統計 水質編 第102-2号。
- 18) (公社)日本水道協会 (2020)：平成30年度水道統計 水質編 第101-2号。
- 19) (公社)日本水道協会 (2019)：平成29年度水道統計 水質編 第100-2号。
- 20) (公社)日本水道協会 (2018)：平成28年度水道統計 水質編 第99-2号。
- 21) (公社)日本水道協会 (2017)：平成27年度水道統計 水質編 第98-2号。
- 22) (公社)日本水道協会 (2016)：平成26年度水道統計 水質編 第97-2号。
- 23) (公社)日本水道協会 (2015)：平成25年度水道統計 水質編 第96-2号。
- 24) 環境省水・大気環境局 (2025)：令和5年度地下水質測定結果。
- 25) 環境省水・大気環境局 (2024)：令和4年度地下水質測定結果。
- 26) 環境省水・大気環境局 (2023)：令和3年度地下水質測定結果。
- 27) 環境省水・大気環境局 (2022)：令和2年度地下水質測定結果。
- 28) 環境省水・大気環境局 (2021)：令和元年度地下水質測定結果。
- 29) 環境省水・大気環境局 (2020)：平成30年度地下水質測定結果。
- 30) 環境省水・大気環境局 (2019)：平成29年度地下水質測定結果。
- 31) 環境省水・大気環境局 (2018)：平成28年度地下水質測定結果。
- 32) 環境省水・大気環境局 (2017)：平成27年度地下水質測定結果。
- 33) 環境省水・大気環境局 (2016)：平成26年度地下水質測定結果。
- 34) 環境省水・大気環境局 (2015)：平成25年度地下水質測定結果。
- 35) 環境庁水質保全局水質管理課 (1999)：環境ホルモン戦略 SPEED'98 関連の農薬等の環境残留実態調査の結果について。
- 36) 環境省水・大気環境局 (2025)：令和5年度公共用水域水質測定結果。
- 37) 環境省水・大気環境局 (2024)：令和4年度公共用水域水質測定結果。
- 38) 環境省水・大気環境局 (2022)：令和3年度公共用水域水質測定結果。
- 39) 環境省水・大気環境局 (2021)：令和2年度公共用水域水質測定結果。
- 40) 環境省環境保健部環境安全課 (2022)：令和2年度版化学物質と環境 (2020年度(令和2年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) ，
(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>)。
- 41) 環境省水・大気環境局 (2020)：令和元年度公共用水域水質測定結果。
- 42) 環境省水・大気環境局水環境課 (2019)：平成30年度 要調査項目等存在状況調査結果。
- 43) 環境省水・大気環境局 (2019)：平成30年度公共用水域水質測定結果。
- 44) 環境省水・大気環境局 (2018)：平成29年度公共用水域水質測定結果。
- 45) 環境省水・大気環境局 (2017)：平成28年度公共用水域水質測定結果。
- 46) 環境省水・大気環境局 (2016)：平成27年度公共用水域水質測定結果。
- 47) 環境省水・大気環境局 (2015)：平成26年度公共用水域水質測定結果。
- 48) 環境省水・大気環境局 (2014)：平成25年度公共用水域水質測定結果。

- 49) 環境省環境保健部環境安全課 (2014) : 平成 25 年度版化学物質と環境 (平成 24 年度版化学物質環境実態調査 調査結果報告書) ,(<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 50) 名古屋市 : 平成 26 年版 名古屋市環境白書
- 51) Taichi Yoshitomi, Iwaki Nishi, Hitoshi Uemura, Maiko Tahara, Shinobu Sakai (2024) : Simultaneous Analysis of Insecticides and Phthalates in Residential Buildings Based on Japan's Indoor Air Quality Guidelines. BPB Reports. 7(3):85-89.
- 52) Toshiaki Yoshida, Mayumi Mimura, Naomi Sakon (2020) : Intakes of phthalates by Japanese children and the contribution of indoor air quality in their residences. Environmental Science and Pollution Research. 27(16):19577-19591.
- 53) Shinji Takeuchi, Toshiko Tanaka-Kagawa, Ikue Saito, Hiroyuki Kojima, Hideto Jinnō (2019) Distribution of 58 Semi-Volatile Organic Chemicals in the Gas Phase and Three Particle Sizes in Indoor Air and House Dust in Residential Buildings During the Hot Season in Japan. BPB Reports 2(6):91-98.
- 54) 磯部友彦 (2023) : 令和 2 年度～令和 4 年度環境研究総合推進費終了研究成果報告書 5-2003 化学物質体内動態モデル及び曝露逆推計モデル構築システムの開発 (JPMEERF20205003) .
- 55) 藤沢市 : 化学物質 (ダイオキシン類を除く) の測定結果, (<https://www.city.fujisawa.kanagawa.jp/khozen/machizukuri/kankyo/kogai/kagakubusshitsu/soku-tekekka.html>)
- 56) 神奈川県 : 大気環境、水環境の状況等 (令和 2 年度～平成 24 年度)
- 57) 新潟市 : 新潟市の環境 (データ集) (令和 5 年度～平成 24 年度) , (https://www.city.niigata.lg.jp/kurashi/kankyo/hozen/kankyo/data_top.html)
- 58) 岡山県 : 化学物質環境モニタリング調査, (<https://www.pref.okayama.jp/page/detail-92488.html>)
- 59) 千葉市 : 一般環境中 (水質) の内分泌かく乱化学物質等調査結果
- 60) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 61) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.
- 62) 食品安全委員会 (2013) : 器具・容器包装評価書 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)
- 63) Naohide Shinohara, Tomoko Oguri, Mai Takagi, Jun Ueyama, Tomohiko Isobe (2024) : Evaluating the risk of phthalate and non-phthalate plasticizers in dust samples from 100 Japanese houses. Environment International. 183:108399.
- 64) Kohki Takaguchi, Norimichi Suzuki, Hiroko Nakaoka, Kayo Tsumura, Akifumi Eguchi, Yoshitake Nakayama, Fumitoshi Ogino, Fumito Baba, Tomohiro Nagame, Chisato Mori (2024) : Sampling Method for House Dust Using a Mop and Determination of OPFRs, Phthalates, and Alternative Plasticisers in House Dust. International Journal of Environmental Analytical Chemistry. 104 (19): 8532–8546.

- 65) Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Toshio Kawai, Tazuru Tsuboi, Ikue Saito, Eiji Yoshioka, Shi Cong, Reiko Kishi (2016) : Exposure to phthalates in house dust and associated allergies in children aged 6–12years. *Environment International*. 96:16-23.
- 66) 香川(田中)聡子ら (2010) : 生活用品に由来する室内環境化学物質の網羅的解析手法の開発に関する研究—室内環境におけるフタル酸ジエステル類の曝露量評価. 平成 21 年度家庭用品に由来する化学物質の多経路曝露評価手法の開発に関する研究. 89-108. [食品安全委員会 (2013) : 器具・容器包装評価書 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)]
- 67) 神野透人ら (2010) : 生活用品に由来する室内環境化学物質の網羅的解析手法の開発に関する研究—ハウスダスト中のフタル酸モノエステル類の実態調査. 平成 21 年度家庭用品に由来する化学物質の多経路曝露評価手法の開発に関する研究. 109-121. [食品安全委員会 (2013) : 器具・容器包装評価書 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)]
- 68) 金澤文子, 斎藤育江, 荒木敦子, 竹田誠, 矢口久美子, 岸玲子 (2008) : 札幌市一般住宅におけるフタル酸エステル、リン酸トリエステルによる室内汚染—実態解明とシックハウス症候群との関連—. *日本衛生学雑誌*. 63(2):357. [食品安全委員会 (2013) : 器具・容器包装評価書 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)]
- 69) RIVM (2008) : Exposure to chemicals via house dust. RIVM Report 609021064