

フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの取り扱い（案）

1. 検討対象とした経緯

- (1) 平成 12 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会（7 月 21 日）において、「現在、非常に社会的問題となっている、手袋から出るフタル酸ジ-2-エチルヘキシルについても、リスク評価を進める必要があるのではないか。」とのご指摘をいただいた。
- (2) 平成 12 年 6 月 14 日、厚生省食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会が開催され、部会の審議結果に基づき各都道府県、政令市及び特別区の衛生主管部（局）長あてに、当面、緊急処置として可塑剤としてフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)を含有する塩化ビニル(PVC)製手袋の食品への使用を避けるよう管下関係営業者に対して指導するよう食品化学課長名で同日付けで通知した。また、関係営業者団体等に対しても通知した。
- (3) 平成 12 年 7 月 18 日、U.S.A.National Toxicology Program(NTP：国家毒性プログラム)に設置された Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction(CERHR)は、Expert Panel Review of Phthalates としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)、フタル酸ジ-iso-ノニル(DINP)、フタル酸ジ-iso-デシル(DIDP)、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジ-n-オクチル、フタル酸ジ-n-ヘキシルについての文献からみた人の生殖への悪影響に関する評価結果を公表した。この中で、DEHP についてのみ”serious concern”の評価を下していた。評価の根拠となった 5 文献を以下に示した。

*Poon,R. et al.(1997)Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat.Food Chem Toxicol 35,225-239

*Lamb,J.C. et al.(1987)Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88,255-269

*Gray L.E. et al.(1999)Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron,iprodone,chlozolate,p,p'-DDE,and ketoconazole) and toxic substances(dibutyl- and diethylhexyl phthalate,PCB 169,and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat.Toxicol and Industrial Health,15,94-118

*Arcadi,F.A. et al.(1998)Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat.Food Chem Toxicol 36,963-970

*Schilling,K, et al.(1999)Di-2-ethylhexyl phthalate-Two-generation reproductive toxicity range-finding study in Wistar rats,continuous dietary administration Laboratory Project ID:15R0491/007096:BASF Aktiengesellschaft.

(4) フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(Cas No.117-81-7)の文献検索結果

Medline を使用した文献検索結果 (ヒットした文献数) を下表に示す。

発行期間	117-81-7	& reproduction	& endocrine	& vivo
1966-2000	772	70	5	89
1990-2000	341	28	5	39
1995-2000	180	18	4	18

なお、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(Cas No.117-81-7) & endocrine で 5 文献が検索された。

2. 文献の信頼性評価

CERHR の評価において”serious concern”の根拠とされた男児生殖系器官への悪影響に関する 5 文献のうち、1 文献については非公開資料で、詳細が不明な講演要旨のみの入手となったため 4 文献につき、信頼性評価を行った。

Poon らによって、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル 5,50,500,5,000ppm を 13 週間混餌経口投与された SD ラットへの影響が検討されている¹⁾。その結果として、体重増加、摂餌量、雌の卵巣の形態学的変化に関しては影響は認められなかったが、500ppm 投与群の 10 匹のうちの 7 匹において、精巣のセルトリ細胞の軽微な空胞化が認められ、5,000ppm 投与群の 10 匹のうちの 9 匹において、セルトリ細胞の軽度の変化に加え、精子形成の完全喪失をともなう精細管の萎縮が観察された。また、5,000ppm 投与群において肝臓重量の増加・電子顕微鏡観察によるペロキシゾーム及び高電子密度のリピッドを蓄積したライソゾームの増殖をともなう肝細胞肥大・肝細胞壊死(雌雄)、腎比重量の増加(雌)、血液学的検査・血清生化学的検査・薬物代謝酵素活性への影響(雌雄)が認められた。以上の結果より、精巣での変化に基づいて、無毒性量(NOAEL)は餌料中 500ppm、摂取量として 3.7mg/kg/day と判断された。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Lamb らによって、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル 0.01,0.1,0.3%を含む餌を 98 日間投与された CD-1 マウスへの影響が検討されている²⁾。その結果として、0.01 投与群では繁殖に悪影響は認められなかったが、0.1%投与群

では出産回数、同腹産児数、生出生児率に有意な低下が認められた。0.3%投与群では全例不妊であった。交叉交配試験では、0.3%投与の雄と対照雌の交配で妊娠率、同腹産児数の低下を認め、0.3%投与の雌と対照雄の交配では雌マウスは妊娠しなかった。0.3%投与群の雄では精巣、精巣上体、前立腺の重量低下や運動精子数の低下、精子濃度の減少、異常精子比率の増加が有意に認められた。雌では子宮重量の低下が認められ、雌雄ともに肝臓重量の増加が認められた。以上の結果より、無毒性量(NOAEL)は餌料中0.01%、摂取量として14mg/kg/dayと判断された。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Grayらによって、フタル酸ジエチルヘキシル750mg/kg/dayを妊娠14日から授乳3日まで強制経口投与されたSDラットから生まれた雄児への影響が検討されている³⁾。その結果として、精巣及び精巣上体の萎縮または欠如、8日齢児の精巣の出血が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Arcadiらによって、bis-フタル酸ジ-2-エチルヘキシル32.5または325µL/L/day(妊娠中の摂取量は3.0-3.5または30-35mg/kg/dayに相当し、授乳中には少なくともこれらの値の30%増と推定される)を含む飲水を妊娠1日目から分娩後21日まで投与された、Long-Evansラットから生まれた哺育児への影響が検討されている⁴⁾。その結果として、精巣重量の投与量に相関する有意な減少、生後8週齢までの精子形成の遅延、腎臓重量の減少並びに腎臓(糸球体腎炎をともなった腎糸球体の萎縮、上皮細胞の解裂をともなう腎髄質部の尿細管拡張、軽度のフィブrosis)、肝臓(小葉中心静脈と門脈の内皮下水腫、軽度の細胞浸潤)及び精巣(精細管の大きな配列異常、基底膜からの精祖細胞の脱落、精母細胞の欠如)の病理組織学的な異常所見、325µL/L/day投与群の30日齢雌哺育児での光線・音響回避学習においてゴール到達時間の有意な延長が認められた。この試験結果については、母親が飲水投与を受けていた期間の摂水量・摂餌量が測定されていない点、哺育児が自発的に摂水・摂餌した状況について観察されていないため哺育児及びその後の若齢児に見られた変化が胎児曝露及び乳汁経路の曝露に限らない点等の不備があり、文献上からみて信頼性は低かった。

以上のように信頼性の認められた文献からは、

- ・フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの精巣への作用については、13週間の動物実験において、セルトリ細胞の軽微な空胞化、精子形成の完全喪失をともなう精細管の萎縮が観察され、精巣での変化に基づいて、無毒性量(NOAEL)は3.7mg/kg/dayと判断されたとする信頼性のある報告が得られた。また、98日間の動物実験において、精巣上体、前立腺の重量低下や運動精子数の低下、精子濃度の減少、異常精子比率の増加が有意に認められたとする信頼性のある報告が得られた。さらに、妊娠14日から授

乳 3 日まで投与された親から生まれた雄児への影響が検討された動物実験において、精巣及び精巣上体の萎縮または欠如、8 日齢児の精巣の出血が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

- ・生殖への作用については、98 日間の動物実験において、出産回数、同腹産児数、生出生児率、子宮重量に有意な低下、不妊が認められ、NOAEL は 14mg/kg/day と判断されたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・肝臓重量の増加・電子顕微鏡観察によるペロキシゾーム及び高電子密度のリピッドを蓄積したライソゾームの増殖をともなう肝細胞肥大・肝細胞壊死、腎比重量の増加、血液学的検査・血清生化学的検査・薬物代謝酵素活性への影響が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験により内分泌器官である精巣及び生殖への影響が認められていることから、平成 12 年度に優先してリスク評価に取り組む物質に加える。

参考文献

- 1)Poon,R. et al.(1997)Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat.Food Chem Toxicol 35,225-239
- 2)Lamb,J.C. et al.(1987)Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88,255-269
- 3)Gray L.E. et al.(1999)Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron,iprodone,chlozolate,p,p'-DDE,and ketoconazole) and toxic substances(dibutyl- and diethylhexyl phthalate,PCB 169,and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat.Toxicol and Industrial Health,15,94-118
- 4)Arcadi,F.A. et al.(1998)Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat.Food Chem Toxicol 36,963-970
- 5)Schilling,K, et al.(1999)Di-2-ethylhexyl phthalate-Two-generation reproductive toxicity range-finding study in Wistar rats,continuous dietary administration Laboratory Project ID:15R0491/007096:BASF Aktiengesellschaft.
本文献は非公開資料のため、入手できなかった。本文献の内容の一部は、以下の講演要旨として公表されていた。
- 6)Schilling,K.et al.(1999)Reproduction toxicity of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP). 1999 Annual Meeting of the Society of Toxicology, The Supplement of Toxicological Sciences,48,1-S,692,147-148