

GHS分類比較表

DOP(DEHP) フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

注)可塑剤工業会 分類根拠覧の-は、NITEと同じ

物理化学的危険性

番号	NITE(平成26年度)			JPIA(2020年度)		
	危険有害性項目	分類結果	分類根拠	危険有害性項目	分類結果	分類根拠
1	爆発物	分類対象外	爆発性に関連する原子団を含んでいない。	爆発物	区分に該当しない	-
2	可燃性/引火性ガス(化学的に不安定なガスを含む)	分類対象外	GHSの定義における液体である。	可燃性ガス	区分に該当しない	-
3	エアゾール	分類対象外	エアゾール製品でない。	エアゾール	区分に該当しない	-
4	支燃性/酸化性ガス	分類対象外	GHSの定義における液体である。	酸化性ガス	区分に該当しない	-
5	高圧ガス	分類対象外	GHSの定義における液体である。	高圧ガス	区分に該当しない	-
6	引火性液体	区分外	引火点195°C (closed cup) (GESTIS (Access on September 2014))に基づいて区分外とした。	引火性液体	区分に該当しない	-
7	可燃性固体	分類対象外	GHSの定義における液体である。	可燃性固体	区分に該当しない	-
8	自己反応性化学品	分類対象外	爆発性及び自己反応性に関連する原子団を含んでいない。	自己反応性化学品	区分に該当しない	-
9	自然発火性液体	区分外	発火点が350°C (ICSC (2001)) であり、常温で発火しないと考えられる。	自然発火性液体	区分に該当しない	-
10	自然発火性固体	分類対象外	GHSの定義における液体である。	自然発火性固体	区分に該当しない	-
11	自己発熱性化学品	分類できない	液体状の物質に適した試験方法が確立していない。	自己発熱性化学品	分類できない	-
12	水反応可燃性化学品	分類対象外	金属及び半金属 (B,Si,P,Ge,As,Se,Sn,Sb,Te,Bi,Po,At) を含んでいない。	水反応可燃性化学品	区分に該当しない	-
13	酸化性液体	分類対象外	フッ素及び塩素を含まず、酸素を含む有機化合物であるが、この酸素が炭素、水素以外の元素と化学結合していない。	酸化性液体	区分に該当しない	-
14	酸化性固体	分類対象外	GHSの定義における液体である。	酸化性固体	区分に該当しない	-
15	有機過酸化物	分類対象外	分子内に-O-O-構造を含まない有機化合物である。	有機過酸化物	区分に該当しない	-
16	金属腐食性物質	分類できない	データがなく分類できない。	金属腐食性物質	分類できない	-
17				鈍性化爆発物	区分に該当しない	-

健康に対する有害性

番号	NITE(平成26年度)			JPIA(2020年度)		
	危険有害性項目	分類結果	分類根拠	危険有害性項目	分類結果	分類根拠
1	急性毒性(経口)	区分外	ラットのLD50値として、> 20,000 mg/kg での複数の報告 (NICNAS (2010)、DFGOT vol. 25 (2009)、NITE初期リスク評価書 (2005)、EU-RAR (2003)、ATSDR (2002)、環境省リスク評価第1巻:環境リスク初期評価 (2002)、IARC 77 (2000)、ACGIH (7th, 2001)、産衛学会許容濃度の提案理由書 (1995)、CEPA (1994)、EHC 131 (1992)、NTP TR217 (1982))に基づき、区分外とした。	急性毒性(経口)	区分に該当しない	-
1	急性毒性(経皮)	区分外	ウサギのLD50値として、25,000 mg/kg (> 19,600 mg/kg (> 20mL/kg)) との報告 (PATTY (6th, 2012)、NICNAS (2010)、DFGOT vol. 25 (2009)、NITE初期リスク評価書 (2005)、EU-RAR (2003)、ATSDR (2002)、ACGIH (7th, 2001)、産衛学会許容濃度の提案理由書 (1995)、EHC 131 (1992))に基づき、区分外とした。	急性毒性(経皮)	区分に該当しない	-
1	急性毒性(吸入:ガス)	分類対象外	GHSの定義における液体である。			
1	急性毒性(吸入:蒸気)	分類できない	データ不足のため分類できない。	急性毒性(吸入:蒸気)	分類できない	-
1	急性毒性(吸入:粉塵、ミスト)	区分外	ラットのLC50値 (4時間) として、> 10.62 mg/L との報告 (NICNAS (2010)、DFGOT vol. 25 (2009)、EU-RAR (2003))に基づき、区分外とした。なお、LC50値が飽和蒸気圧濃度(0.16 mg/L) より高いため、ミストの基準値を適用した。	急性毒性(吸入:ミスト)	区分に該当しない	-

健康に対する有害性

番号	NITE(平成26年度)			JPIA(2020年度)		
	危険有害性項目	分類結果	分類根拠	危険有害性項目	分類結果	分類根拠
2	皮膚腐食性／刺激性	区分外	ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (OECD TG 404) の報告が2件ある。一方の試験において、紅斑及び浮腫はみられず刺激性スコアは0であった (EU-RAR (2003))。もう一方の試験では、適用1時間後に軽微な紅斑 (3/3匹)、24時間後に顕著な紅斑 (1/3匹)、48時間後に軽微な紅斑 (3/3匹) がみられたが、8日後に回復したことから軽度の刺激性と判断されている (EU-RAR (2003))。また、ウサギを用いた別の皮膚刺激性試験 (FDA推奨法3、GLP適合) において、本物質を24時間適用した結果、軽度から中等度の皮膚反応がみられたが、48時間後に反応消失したことから軽度の皮膚刺激性と判断されている (EU-RAR (2003))。また、ヒトにおいて、被験者23人の背部に本物質原液を7日間閉塞適用し、10日目に再適用した結果皮膚反応は観察されなかったとの報告がある (EU-RAR (2003))。以上の結果から、区分外 (国連分類基準の区分3) とした。ガイダンスの改訂により区分を変更した。	皮膚腐食性／皮膚刺激性	区分に該当しない	—
3	眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B	ウサギに本物質の原液0.1 mLを適用した眼刺激性試験 (OECD TG 405) の結果が2件ある。一方の試験では、結膜発赤及び角膜混濁・結膜腫脹の平均スコアはそれぞれ0.1及び0.0であった (EU-RAR(2003))。もう一方の試験では、適用1時間後に軽度の結膜発赤 (3/3匹) 及び軽度の眼漏 (1/3匹) がみられたが24時間以降に回復した (EU-RAR (2003))。また、ウサギを用いた別の眼刺激性試験 (FDA推奨法、GLP適合) において、本物質の原液0.1mLを適用した結果、1時間後及び24時間後に軽度の結膜発赤がみられたが、72時間後に回復した (EU-RAR(2003))。以上の結果から、区分2Bとした。	眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分2B	ACGIH (7th, 2001)、ATSDR (2002)、EHC 131 (1992)、EU-ARANo.42 (2003)の記述から、DOPは、眼刺激性なし又は軽微な眼刺激性を有すると考えられ、軽微な眼刺激性があるという試験結果に基づいて、区分2Bとした。
4	呼吸器感作性	分類できない	データ不足のため分類できない	呼吸器感作性	分類できない	データなし
4	皮膚感作性	区分外	モルモットを用いた感作性試験 (マキシマイゼーション法、ビューラー法) が2件ある。マキシマイゼーション試験において、皮膚紅斑の陽性反応は認められず、皮膚感作性を示さなかった (EU-RAR (2003))。ビューラー法では、対照群を含めすべてのモルモットに皮膚反応は認められず感作性を示さなかった (EU-RAR (2003))。なお被験者23人の背部に本物質原液を7日間閉塞適用し、10日目に再適用した結果皮膚反応は観察されなかったとの報告がある (EU-RAR (2003))。以上の結果から区分外とした。	皮膚感作性	区分に該当しない	EU-RAR No.42 (2003) の記述「モルモットを用いたマキシマイゼーション法及びビューラー (Buehler) 法で調べた限りDOPは皮膚感作性を示さなかった」より、皮膚感作性なしと考えられ、区分外とした。
5	生殖細胞変異原性	分類できない	ガイダンスの改訂により「区分外」が選択できなくなったため、「分類できない」とした。すなわち、in vivoでは、ラット、マウスの遺伝子突然変異試験、マウスの優性致死試験、骨髄細胞及び末梢血を用いる小核試験、ラット骨髄細胞小核試験、ラット、ハムスターの染色体異常試験、ラット、マウスの肝臓DNA損傷試験で、多くは陰性であるが、陽性結果も認められる (NITE初期リスク評価書 (2005)、EU-RAR (2008)、IARC 101 (2013)、NTP DB (Access on September 2014)、ATSDR (2002)、DFGOT vol. 25 (2009)、PATTY (6th, 2012))。in vitroでも、細菌の復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、DNA損傷試験、不定期DNA合成試験で、陰性結果が多いが、僅かに陽性結果も存在する (NITE初期リスク評価書 (2005)、NTP DB (Access on September 2014)、ATSDR (2002)、DFGOT vol. 25 (2009)、EU-RAR (2008))。EU-RAR (2008)、NICNAS (2010) では、in vivo、in vitroともに陽性結果が存在するが、遺伝子突然変異、染色体異常、DNA損傷の検出系で多くが陰性であり本物質に変異原性はないとしている。	生殖細胞変異原性	区分に該当しない	微生物による変異原性試験の結果、陰性であった (DNAを傷つけない)。CERI・NITE有害性評価書No.7 (2004)、ATSDR (2002)の記述から、経世代変異原性試験 (優性致死試験) で陽性であるが、陽性の試験は投与経路が適切でないこと、他の優性致死試験や小核試験で陰性であることから「区分に該当しない」とした。

健康に対する有害性

番号	NITE(平成26年度)			JPIA(2020年度)		
	危険有害性項目	分類結果	分類根拠	危険有害性項目	分類結果	分類根拠
6	発がん性	区分2	IARC (2013) で2B、ACGIH (2001) でA3、日本産業衛生学会 (2001) で第2群B、EPA (1988) でB2、NTP (2001) でRと分類されている。これらの分類から、EPAの分類からは区分1B、他の機関は区分2となる。評価年の新しいIARCの分類を優先し、区分2とした。 なお、IARCは、本物質及びPPARアゴニストの肝発がん性の機序に関する情報を継続的に収集し、肝臓(肝細胞腺腫/がん)、精巣(ライデッヒ細胞腺腫)における腫瘍発生の機序はPPARαを介した機序以外にも複数の機序(酸化ストレスによる肝クッパー細胞の活性化によりDNA損傷を生じる機構、PPAR以外の核内受容体(CAR、PXR等)を介する機構等)が想定されることを示唆する知見が得られたため、肝臓、精巣における増殖性変化はPPARによるげっ歯類特異的な毒性発現機序であるとの仮説だけでは説明できないとして、2011年に本物質の発がん性を従来のグループ3(IRAC vol. 77 (2000)) からグループ2Bに再変更した(IARC (2011)、IARC vol. 101 (2013))。	発がん性	区分に該当しない	1980年極めて高濃度のDOPをラットに投与すると肝臓に腫瘍を引き起こすことが報告されたがその後の研究で肝腫瘍は、げっ歯類に特有のメカニズムで起きることが明らかになった。これを受けIARC(国際がん研究機関)は2000年にヒトへの発がん性はないとして従来の「2B」ヒトに対して発がん性がある可能性がある)を「3」ヒトに対する発がん性について分類できない)に変更した。更に、IARCは2011年2月の会議で再びDOPを「2B」に戻すと決定したが、その理由はヒトにおける新たな証拠が見つかったためではなく、げっ歯類における発がん性のメカニズムや疫学研究のために更なる調査研究が必要であると判断したためである。可塑剤工業会は見直し理由に挙げられた文献を詳細に調査しDOPの発がん性には従来通りに種差があると判断し「区分に該当しない」とした。
7	生殖毒性	区分1B、追加区分:授乳に対する又は授乳を介した影響	マウスを用いた経口経路(混餌)での連続交配試験において、親動物毒性にみられた用量に関して明確でないが妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、交差交配では雌雄両方の生殖能に関する影響が確認された。ラットを用いた経口経路(混餌)での3世代生殖毒性試験において、精巣毒性がみられる用量よりも高い用量で生殖能に対する影響がみられた(EU-RAR (2008)、NITE初期リスク評価書(2005))。 マウスを用いた経口経路(強制)催奇形性試験において、母動物毒性がみられない用量で、胎児毒性(吸収胚の増加、胎児死亡、外表奇形及び内臓奇形の増加)がみられた。雌ラットを用い、妊娠期間中及び授乳期間中に経口経路(飲水)でばく露した試験において、母動物毒性がみられない用量で児動物毒性(精巣の精細管上皮の変性、腎臓の糸球体腎炎の兆候を伴う糸球体萎縮)がみられた(EU-RAR (2008)、NITE初期リスク評価書(2005))。 以上から、区分1Bとした。また、妊娠期間中及び授乳期間中の母動物に対する授乳において児動物毒性がみられたことから「追加区分:授乳に対する又は授乳を介した影響」とした。 なお、本物質は、産衛学会勧告(2014)において生殖毒性物質の第1群として分類されており区分1A相当である。しかし、許容濃度の勧告の分類は暫定期間中であるので採用しなかった。	生殖毒性	区分に該当しない	雌雄のマウスにDOPを餌に混ぜて与え、同一ペアによる複数回の交配を行った。その結果144mg/kg/day以上の投与で、不妊およびペア当たりの生存児数の低下が認められた。一方、霊長類であるマーモセットでは、成獣、幼豚、及び胎児いずれの試験でも精巣への影響は認められない。 DOPの生殖毒性(精巣毒性を含む)は、これまでに実施されたラット/マーモセットのデータからげっ歯類と霊長類とは大きな種差があることが示されており、げっ歯類で得られたデータをそのままヒトに適用できるとは考え難い。これまでのEUのCSTEEでのアセスメント22)、米国のCERHRのアセスメント、また日本の産総研のアセスメント24)文書でも種差のあることが認められている。げっ歯類のデータに基づいた許容量推算では、以上のような種差についての考察が安全係数に反映されておらず、ヒトへの生殖毒性の可能性については未だ結論には至っていない。 DOPの代謝の面でもげっ歯類とヒトの間には種差があることが報告されている。つまり、げっ歯類はDOP摂取後、そのフリーな代謝物が体内循環しやすいが、ヒトの場合、その代謝物のほとんどがグルクロン酸に抱合された無毒な形で速やかに体外に排泄される。これらの現象は、肝臓をヒト化したキメラマウスの薬物動態の実験結果でも確認されており、それらから導出されたヒト化PBPKモデルとヒトバイオモニタリングから得られたデータから推算される暴露量は、現在のTDI値と比較しても桁違いに低い、即ち、リスクは適切に管理されていると結論つけている。したがって、今回のGHS分類マニュアルに準拠すると、種差についての評価が不十分であり、ヒトに対する評価を行うことはDOPのような膨大な研究データがあるものについては不適當であり、現時点では分類すべきではないと判断されることから「区分に該当しない」とした。
8	特定標的臓器毒性(単回暴露)	区分3(気道刺激性)	本物質は気道刺激性がある(環境省リスク評価第1巻:環境リスク初期評価(2002)、ACGIH(7th, 2001)、HSDB(Access on August 2014))。ヒトでは多くの事例が報告されているが、本物質のみによる急性の毒性症状と判断できるものは少ない。多量の経口摂取で腹部の痛み、下痢が報告されている(環境省リスク評価第1巻:環境リスク初期評価(2002)、ACGIH(7th, 2001)、HSDB(Access on August 2014)、ATSDR(2002)、DFGOT vol. 25(2009)、EHC 131(1992)、EU-RAR(2008)、NICNAS(2010))。以上より、区分3(気道刺激性)とした。	特定標的臓器毒性(単回暴露)	分類できない	・データ不足のため分類できない。 環境リスク評価第1巻:環境リスク初期評価(2002)に本物質は眼や皮膚、気道を刺激すると記載されているが根拠となるデータは示されていない。 また、ACGIH(7th 2001)にもTLV-TWA設定(5mg/m)の根拠として暴露による刺激の可能性について記載しているが具体的なデータは示されていない。 CERI評価書には動物実験に対する刺激性及び腐食性に関する報告はないとしている。厚生労働省有害性評価では気道への刺激性は評価されていないと記載されている。

健康に対する有害性

番号	NITE(平成26年度)			JPIA(2020年度)		
	危険有害性項目	分類結果	分類根拠	危険有害性項目	分類結果	分類根拠
9	特定標的臓器毒性(反復暴露)	区分2(肝臓、精巣)	ラットの13週間又は2年間混餌投与試験で精巣への影響(セルトリ細胞の空胞化、両側性無精子症)、及び肝臓への影響(重量増加、肝細胞肥大)がいずれも区分2の範囲内(精巣: 28.9-37.6 mg/kg/day、肝臓: 37-63 mg/kg/day)でみられている(ATSDR(2002)、EU-RAR(2008))ことから、区分2(肝臓、精巣)に分類した。すなわち、肝臓及び精巣は、本物質の発がん標的臓器であり、その腫瘍発生の機序は、従来はPPARαに関連したもので種差があるとされていたが、最近はその以外の複数の機序も想定され、げっ歯類特異的な毒性発現機序とはみなされなくなった(IARC vol. 101(2013))。GHSID分類(GHS分類結果(経済産業省平成19年度事業、パブリックコメントの検討に基づく3省GHS分類の見直し、平成20年3月公表))は、ラット、マウスへの反復投与により肝臓、精巣等に見られる毒性はヒトでは生じないとの従来の説を支持し、本項の分類を「分類できない」から「区分外」に変更したが、今回、最近の知見を反映させ、さらに区分2に変更した。	特定標的臓器毒性(反復暴露)	区分に該当しない	生殖毒性の項で述べたように、これまでに実施したラット/マーモセットのデータからげっ歯類と霊長類ではDOPの体内動態が異なることが判明し、霊長類では精巣毒性が発現しないことが示されていることから「区分に該当しない」とした。
10	吸引性呼吸器有害性	分類できない	データ不足のため分類できない。	誤えん有害性	分類できない	—

環境に対する有害性

番号	NITE(平成26年度)			JPIA(2020年度)		
	危険有害性項目	分類結果	分類根拠	危険有害性項目	分類結果	分類根拠
11	水生環境有害性(急性)	区分1	甲殻類(ミジンコ)による48時間EC50=0.133 mg/L(環境省リスク評価第1巻、2002、NITE 初期リスク評価書、2005)であることから、区分1とした。	水生環境有害性 短期(急性)	区分に該当しない	産総研によるDOP詳細リスク評価(丸善出版)によるとEC50=0.133mg/lは詳細説明がないため、この値が非溶解DOPの物理的な影響によるものか、本来の毒性によるものか判断出来ないとしている。一方環境省による試験では48時間のEC50は>100mg/lと報告している。本試験はOECD202に準拠した試験方法で実施されている。従って、GHS分類基準に従い「区分に該当しない」とした。
11	水生環境有害性(長期間)	区分2	急速分解性があり(28日後のBOD分解度=69%(既存点検、1975))、甲殻類(オオミジンコ)の21日間NOEC = 0.077 mg/L(環境省リスク評価第1巻、2002)であることから、区分2とした。	水生環境有害性 長期(慢性)	区分に該当しない	良分解性であり(BODIによる分解度:69% 既存化学物質安全性点検データ)且つ、生物蓄積性が低い(BCF = 29.7 既存化学物質安全性点検データ)こと、またNITE初期表(2005)では、甲殻類(オオミジンコ)21日間繁殖試験NOEC=0.07mg/lは、OECDテストガイドライン有効性基準から判断すると信頼があるとは言えないと記述している。一方環境省による試験(環境庁1997b)ではNOEC10mg/lと報告している。本試験はOECD202のガイドラインに準拠した試験方法で実施されている。以上より従来通り「区分に該当しない」とした。
12	オゾン層への有害性	分類できない	当該物質はモントリオール議定書の附属書に列記されていないため。	オゾン層への有害性	分類できない	—