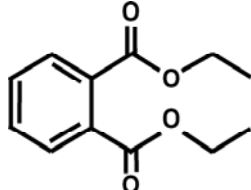


[17] フタル酸ジエチル

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：フタル酸ジエチル (別の呼称：ジエチルフタレート、DEP) CAS 番号：84-66-2 化審法官報告示整理番号：3-1301 化管法政令番号： RTECS 番号：TI1050000 分子式：C ₁₂ H ₁₄ O ₄ 分子量：222.24 換算係数：1ppm=9.08mg/m ³ (気体、25°C) 構造式：



(2) 物理化学的性状

フタル酸ジエチルは弱い果実様の香気を有する無色の液体である¹⁾。

融点	-40.5°C ^{2), 3), 4), 5), 6)}
沸点	295°C ^{2), 3)} , 296.1°C ⁴⁾ , 298°C ^{2), 6)}
密度	1.232 g/cm ³ (14°C) ²⁾
蒸気圧	1.65 × 10 ⁻³ mmHg(=2.20 × 10 ⁻¹ Pa) (25°C) ³⁾ 、 2.1 × 10 ⁻³ mmHg(=2.80 × 10 ⁻¹ Pa) (25°C) ⁷⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (logKow)	2.47 ^{3), 8)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.08g/L(25°C) ^{9), 3)} 、1.2g/L(25°C) ⁴⁾ 、1g/L(25°C) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

フタル酸ジエチルの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解</u> (分解性が良好と判断される物質¹⁰⁾)</p> <p>分解率：BOD 88%、TOC 97%、HPLC 100% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)¹¹⁾</p> <p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性</u> (大気中)</p> <p>反応速度定数：3.03 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (25°C、測定値)³⁾</p> <p>半減期：21.2 時間～8.8 日 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶～3 × 10⁵ 分子/cm³¹²⁾ と仮定して計算)</p> <p><u>加水分解性</u></p> <p>半減期：8.8 年 (pH 7)¹²⁾</p> <p>半減期：110 日 (pH 8)¹³⁾</p>

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 117(ブルーギル、 $9.42 \pm 2.89 \mu\text{g/L}$ 、21日)¹⁴⁾、2.07(二枚貝)^{14), 15)}

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の国内生産量(推定)の推移を表1.1に示す¹⁶⁾。「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると平成13年度実績はフタル酸ジアルキル(C=1~2)(フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル)として100~1,000 t未満である¹⁷⁾。

表1.1 フタル酸ジエチルの国内生産量(推定)(t)の推移

年	平成 8年	9年	10年	11年	12年	13年
生産量 (t)	約 700	約 700	約 700	約 700	約 700	約 700

② 用途

フタル酸ジアルキル(C=1~2)の主な用途は、有機化学製品用(ゴム製品、接着剤、その他)、添加剤(樹脂用、合成樹脂)、有機化学製品用(その他)、添加剤(樹脂用)とされている¹⁷⁾。本物質の主な用途は可塑剤で、酢酸セルロース、メタクリル酸樹脂、ポリ酢酸ビニル、ポリスチレンにも相溶性がある¹⁶⁾。また、香料の保留剤としても用いられる¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水質汚濁に係る要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、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

フタル酸ジエチル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ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

PRTR データが得られなかったため、Level III Fugacity Model¹⁾による媒体別分配割合予測の結果²⁾を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出先	大気	水	土壌	大気/水/土壌
排出速度 (kg/時間)	1000	1000	1000	1000 (各々)
大気	30.1	0.0	0.1	4.2
水	11.0	99.4	2.9	37.5
土壌	58.8	0.1	97.0	58.1
底質	0.1	0.5	0.0	0.2

(注) 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。

(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。各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 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.0024	0.0027	0.001	0.0065	0.00046	20/20	全国	2000	3
		<0.0017	0.0023	<0.0017	0.018	0.0017	82/178	全国	1998	4
室内空気	μg/m ³	0.120	0.220	0.018	2.7	0.015	95/95	全国	2001	5 ²⁾
食物	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/27	全国	2001	6 ⁴⁾
飲料水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/3	神奈川	2002	7 ⁵⁾

媒体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査 地域	測定年	文献
地下水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/15	東京	1998	8 ⁵⁾
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/10	全国	2002～2003	9
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/24	全国	2001～2002	10
		<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1	1/29	全国	2001	11
土壌	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/94	全国	1998	12
公共用水域・淡水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/55	全国	2002～2003	9
		<0.1	<0.1	<0.1	0.9	0.1	8/130	全国	2001～2002	10
		<0.1	<0.1	<0.1	0.8	0.1	11/129	全国	2001	11
公共用水域・海水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/10	全国	2002～2003	9
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/17	全国	2001～2002	10
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/17	全国	2001	11
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/14	全国	2002～2003	9
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/37	全国	2001～2002	10
		<0.01	<0.01	<0.01	0.032	0.01	2/37	全国	2001	11
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002～2003	9
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	2001～2002	10
		<0.01	<0.01	<0.01	0.016	0.01	2/11	全国	2001	11

注：1) 検出下限値の欄において、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。

2) 1世帯当たりの平均室内濃度として、居間と寝室の平均値を用いた。

3) 住宅及び事務用途の執務室（オフィスビル）での測定

4) 陰膳調査。

5) 水道水について測定。

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

空気（一般環境大気及び室内空気）、水（飲料水及び地下水）及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌摂取量をそれぞれ 15m³、2L、2,000g 及び 0.15g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	0.0024 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2000)	0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	0.12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2001)	0.036 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	水質 飲料水	0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある(2002)	0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある
	地下水	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2001)	0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2001~2002)	0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	食 物	0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(2001)	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	土 壤	0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1998)	0.00003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
最 大 値 等	大気 一般環境大気	0.0065 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2000)	0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	2.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2001)	0.84 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	水質 飲料水	0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある(2002)	0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある
	地下水	0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2001)	0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	公共用水域・淡水	0.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ (2001~2002)程度	0.036 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	食 物	0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(2001)	0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	土 壤	0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1998)	0.00003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。吸入曝露の一日曝露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日曝露されるという前提では 0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度（濃度としては 0.0065 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度）であり、室内空気の場合は 0.84 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度（濃度としては 2.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度）の報告があった。

経口曝露による一日曝露量の予測最大量は、地下水、食物及び土壌のデータから算定すると 0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であり、食物、土壌及び限られた飲料水のデータから算定した参考値は 0.41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満となった。

総曝露量を一般環境大気、飲料水、食物及び土壌データから推定すると、一日曝露量の予測最大量は 0.010 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。

表 2.4 人の一日暴露量

		平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.00072	0.0020
	室内空気	0.036	0.84
水質	飲料水	<u>(0.008)</u>	<u>(0.008)</u>
	地下水	<u>0.004</u>	0.008
	公共用水域・淡水	<u>(0.004)</u>	(0.036)
食物		<u>0.4</u>	<u>0.4</u>
土壌		<u>0.00003</u>	<u>0.00003</u>
経口暴露量合計		<u>0.40403</u>	0.008+ <u>0.40003</u>
総暴露量 ^{注2)}		0.00072+ <u>0.40403</u>	0.010+ <u>0.40003</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総暴露量は、吸入暴露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.9µg/L 程度、同海水域では 0.1µg/L 未満となった。

表 2.5 公共用水域濃度

媒体	平均	最大値
水質 公共用水域・淡水	0.1µg/L 未満 (2001～2002)	0.9µg/L 程度 (2001～2002)
公共用水域・海水	0.1µg/L 未満 (2001～2002)	0.1µg/L 未満 (2001～2002)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質を経口投与した結果、24時間で投与量の76~78%（フタル酸：67~70%、フタル酸モノエチル：8~9%、未変化体：0.1~0.4%）が尿中に排泄され、尿中への排泄は7日間で約85~93%に達した¹⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質をラットの背部（直径1.3 cm）に157 μmol/kg塗布して1週間観察した結果、放射活性は広く体内に分布し、24時間で投与した放射活性の24%が尿中に、1%が糞中に排泄され、1週間後には主要臓器及び血液で投与量の5%未満、脂肪組織、筋肉、皮膚でそれぞれ0.03%、0.14%、0.06%で、ほとんど蓄積することはなかった。放射活性の34%が塗布部位に、塗布部位保護用のプラスチックカップに4.8%が残存しており、尿、糞、組織及びプラスチックカップから回収された放射活性は7日間で74±21%であった²⁾。また、ヒトの皮膚で吸収ログタイムが6時間、定常状態での吸収速度が12.8 μg/cm²/hrという報告^{3,4)}、72時間で平均3.9~4.8%が皮膚から吸収され、個体間で4倍の差がみられたが、ラットの皮膚を用いた場合の35.9%~38.4%に比べてヒトの吸収率は1オーダー低かったという報告がある⁵⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質を妊娠5日目、10日目の雌ラットに2,850 mg腹腔内投与した結果、母ラットの血中放射活性は投与後24時間以内にピークを示した後、すみやかに減少し、羊水及び胎仔も同様のパターンを示し、半減期は2.22日であった。しかし、その後も投与量の1%以下ではあるが母ラットの血液、胎盤、羊水及び胎仔で放射活性が検出されており、少なくとも投与後15日間は胎盤を介しての本物質あるいは代謝産物の移行のあることが確認された⁶⁾。

本物質代謝の第1段階として、ラット、フェレット、ヒヒの肝あるいは腸ホモジネートで加水分解によるフタル酸モノエチルが確認されており、加水分解酵素活性はヒヒ>ラット>フェレットの順で低下し、肝は腸よりも120~870倍高かった。また、ヒトの腸ホモジネートでも加水分解され、酵素活性はフェレットと同等かそれ以上であった⁷⁾。ラットの胃、小腸、盲腸のホモジネートでは小腸が最も多く本物質を加水分解し、盲腸はその1/3以下、胃は1/10以下で、ヒトの糞便でも加水分解されたが、その割合はラットの胃と同程度であった⁸⁾。

フタル酸モノエチルなどのモノエステルはフタル酸とアルコールに加水分解され、フタル酸はグルクロン酸と抱合して排泄される。また、アルコールはそのまま、あるいはさらに酸化を受けてアルデヒド、ケトン、カルボン酸となって排泄される^{9,10,11)}。なお、ヒトの尿中代謝物として、フタル酸モノエチルが検出されている¹²⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹³⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 8,600 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 6,172 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀ 8,600 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀ 1,000 mg/kg

本物質の蒸気は皮膚、上気道及び眼の粘膜を刺激する。皮膚に付くと皮膚炎及び湿疹を引き起こすことがある¹⁴⁾。経口摂取すると腹痛、吐き気を生じ、吸入すると眩暈、感覚鈍麻を生じる¹⁵⁾。ヒトの TDL₀ として 357 µL/kg、TCL₀ として 1,000 mg/m³ という報告がある¹³⁾。

② 中・長期毒性

ア) ラット (系統不明) 雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.5、2.5、5%の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、全試験期間を通して 5%群で成長率に有意な減少を認めたが、摂餌量の低下はなかった。この他、血液及び尿検査、臓器の肉眼的・組織学的検査によっても投与に関連した影響を認めなかった。このため、餌の飼料効率の有意な低下が原因と考えられている¹⁶⁾。この結果から、NOAEL は 2.5% (約 2,500 mg/kg/day) であった。

イ) CD ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.2、1、5% (雄 0、150、770、3,160 mg/kg/day、雌 0、150、750、3,710 mg/kg/day) の濃度で餌に添加して 16 週間投与し、さらに雌雄各 5 匹を 1 群として同様に 2、6 週間混餌投与した結果、2、6、16 週間投与の 5%群の雌雄及び 16 週間投与の 1%群の雌で有意な体重増加の抑制及び摂餌量の低下を認めた。また、16 週間投与の 5%群の雌雄で脳、心臓、脾臓及び腎臓の絶対重量の有意な減少、雌で盲腸 (含内容物) の絶対重量の有意な増加を認め、雌雄で脳、肝臓、腎臓、胃、小腸、盲腸の相対重量の有意な増加、雄で心臓、副腎、生殖巣、脳下垂体、甲状腺、雌で脾臓の相対重量の有意な増加を認めた。しかし、すべての群で行動や毒性に伴う臨床症状はみられず、血液、尿及び組織検査でも異常も影響も認めなかった。同様にして、ラットに 0、5.0%を 16 週間混餌投与した別の実験では、5%群の摂餌量は対照群よりも多いほどだったが、体重増加は対照群よりも有意に劣っていた¹⁷⁾。U.S.EPA¹⁸⁾ はア) の混餌投与試験の知見 (飼料効率の低下) も考慮し、臓器重量に有意な変化を認めた 5% (3,160 mg/kg/day) を LOAEL、1% (750 mg/kg/day) を NOAEL としているが、1%群の雌で有意な体重増加の抑制を認めていることから、著者と同様に NOAEL は 0.2% (150 mg/kg/day) であったとする方が妥当と考えられた。

ウ) Fischer 344 ラット雄 13 匹に 0 mg/kg/day、雄 4 匹に 1,750 mg/kg/day を 3 週間混餌投与した結果、1,750 mg/kg/day 群で血清トリグリセリド濃度の有意な減少を認めたが、血清コレステロール濃度に有意な変化を認めなかった。また、1,750 mg/kg/day 群で肝臓重量及びペルオキシゾーム酵素活性 (カタラーゼ、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ) に有意な増加を認め、ミトコンドリア : ペルオキシゾームの比は対照群の 5 : 1 から 5 : 2 に変化した。同じ条件下で、ペルオキシゾーム増殖因子として知られるフタル酸ジ (2-エチルヘ

キシル) では5:4の比であったことから、本物質はペルオキシゾーム増殖因子としての若干の作用があったと考えられた¹⁹⁾。この結果から、LOAELは1,750 mg/kg/dayであった。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各24匹を1群とし、0.06、0.3、1.5%の濃度で餌に添加して交尾前10週間から授乳期(雄は交配後)まで投与し、さらに得られたF₁世代の雌雄各24匹を1群として同様に投与した結果、1.5%群のF₀世代の雌で有意な体重の増加、雄で副腎及び副睾丸重量の有意な減少、CYP3A2及びCYP4A1の有意な増加、F₀、F₁世代の雌雄で肝臓重量の有意な増加を認めた²⁰⁾。この結果から、NOAELは0.3% (雄で210 mg/kg/day、雌で261 mg/kg/day) であった。

③ 生殖・発生毒性

- ア) CD-1 マウス雌雄各20匹を1群とし、0、340、1,770、3,640 mg/kg/dayを交尾前1週間、さらに自由に交尾・出産させながら14週間、最後の妊娠から仔(F₁)の離乳まで6週間混餌投与し、さらにF₁雌雄各20匹を1群として0、3,640 mg/kg/dayを11週間投与しながら交尾させてF₂を得た二世世代試験の結果、F₀世代では、すべての群で体重、摂餌量及び生殖能力への影響を認めなかった。F₁世代では、3,640 mg/kg/day群の雌雄で体重増加の抑制、肝臓重量の増加、雄で前立腺重量の増加、副睾丸の精子数の減少、雌で出生仔数の減少に有意差を認めた^{21,22)}。この結果から、LOAELは3,640 mg/kg/dayであった。
- イ) CD ラット雌27~32匹を1群とし、0、200、1,900、3,200 mg/kg/dayを妊娠6日目から15日目まで混餌投与した結果、1,900 mg/kg/day以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。1,900 mg/kg/day群での変化は一過性(妊娠9日目)のものであったが、また、摂餌量の減少もみられ、その変化は1,900 mg/kg/day群で妊娠9日目まで、3,200 mg/kg/day群で妊娠12日目までであった。一方、胎仔では発育、生残率、奇形発生率に影響はなかったが、3,200 mg/kg/day群で過剰肋骨の発生率に有意な増加を認めた^{23,24)}。この結果から、NOAELは母ラットで200 mg/kg/day、仔で1,900 mg/kg/dayであった。
- ウ) CD-1 マウス雌50匹を1群とし、0、4,500 mg/kg/dayを妊娠6日目から13日目まで強制経口投与した結果、母マウス2匹が死亡したが、母マウスの体重、出生仔率、生残率、出生仔体重、生存率に影響を認めなかった²⁵⁾。この結果から、NOAELは4,500 mg/kg/dayであった。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌5匹を1群とし、0、750 mg/kg/dayを妊娠14日目から出産後3日目まで強制経口投与した結果、本物質の投与ミスで母マウス2匹が死亡した他には、母マウスで投与に関連した影響を認めず、出生仔数にも影響はなかった。また、雄の仔12匹を対象として、奇形の発生、体重、生殖器官(睾丸、精囊、前立腺、副睾丸、ペニス)、肝臓、脳下垂体、副腎及び性的成熟への影響を調べた結果、いずれについても影響を認めなかった²⁶⁾。この結果から、NOAELは750 mg/kg/dayであった。
- オ) Wistar ラット雄10匹を1群とし、0、1,600 mg/kg/dayを10日間強制経口投与した結果、睾丸等の生殖器官への影響を認めなかった²⁷⁾。この結果から、NOAELは1,600 mg/kg/dayであった。
- カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各24匹を1群とし、0.06、0.3、1.5%の濃度で餌に添加して交尾前10週間から授乳期(雄は交配後)まで投与し、さらに得られたF₁世代の雌雄各24匹を1群として同様に投与した結果、1.5%群のF₁世代の雌で膣開口の遅延がみられた。仔で

は、0.3%群のF₁世代の雌で副腎重量の有意な減少、F₂世代の雌で子宮重量の有意な減少を認め、1.5%群のF₁、F₂世代の雌雄で体重増加の抑制、肝臓重量の増加、胸腺及び副腎重量の減少、雌で子宮重量の減少、F₁世代の雄で前立腺重量の減少、F₂世代の雄で脾臓重量の減少にそれぞれ有意差を認めた。この結果から、仔でNOELは0.06%（雄で43 mg/kg/day、雌で54 mg/kg/day）であるが、0.3%群で離乳時にみられた副腎及び子宮重量の減少はその後の成長及び繁殖能力に影響を与えなかったことから、NOAELは0.3%（雄で210 mg/kg/day、雌で261 mg/kg/day）と考えられた²⁰⁾。

キ) CDラット雌18~20匹を1群とし、0、500、1,600、5,600 mg/kg/dayを妊娠0日目から17日目まで皮膚に塗布した結果、母ラットでは体重への影響はなかったが、500 mg/kg/day以上の群で胸腺重量の有意な減少を認め、有意ではなかったものの、脾臓重量の7%減少もみられた。また、5,600 mg/kg/day群で副腎及び腎臓の重量増加もみられた。脳、肺及び肝臓の重量への影響はなかった。一方、胎仔では、5,600 mg/kg/day群で有意な低体重を認め、頸部及び腰部の肋骨で変異あるいは遅延の発生率に有意な増加を認めた。しかし、受胎率、黄体数、着床数、生存胎仔数、性比に影響を認めず、奇形の発生数にも影響はなかった²⁸⁾。この結果から、NOAELは母ラットで500 mg/kg/day未満、胎仔で1,600 mg/kg/dayであった。

④ ヒトへの影響

ア) 粒状ポリ塩化ビニルから靴を製造する工場で働く皮膚炎の労働者30人、皮膚炎でない労働者30人及び本物質の暴露歴のない対照群30人を対象として本物質のパッチテストを実施した結果、労働者では各群でそれぞれ1人が陽性反応を示したが、対照群で陽性反応はなかった。同様の結果は、フタル酸ジブチルでも得られ、暴露を受けた労働者でより多くの陽性結果であった。また、フタル酸ジオクチルの暴露を受け、感受性の高かった労働者の何人かは本物質に対しても感受性が高かったことから、交差感作性の可能性が示唆された²⁹⁾。

イ) 本物質を含有するプラスチックを使用したコンピューターのマウスによる接触性皮膚炎が2例（共に女性）が報告されており、1人は5%の本物質のパッチテストで陽性反応を示し、もう1人は5%の本物質で感作を示した。本物質を含まないマウスに変更し、カバーを着けて使用したところ、2人とも症状はみられなくなった³⁰⁾。

ウ) 25人のボランティアに対して10%の本物質で実施したパッチテストで陽性反応は得られていない³¹⁾。また、フィンランドの産業衛生研究所における皮膚科の患者143人に対するパッチテストでは5%の本物質でアレルギー反応はなかったが、患者2人で刺激性がみられている³²⁾。

エ) 健康な成人男子あるいは不妊治療の患者の夫から得た精子に本物質を含むフタル酸エステル類を添加して培養したところ、すべての物質で精子の運動性が用量依存的に阻害され、速効性はあまりなかったが、暴露時間の経過と共により顕著な影響となった。精子の運動性はフタル酸ジエチルヘキシル及び本物質でより大きな影響を受け、フタル酸ジ-n-オクチルで影響が最も小さく、次いでフタル酸ジブチルと思われた³³⁾。

オ) ヒトの精液で本物質が検出されており、多分、プラスチック包装に本物質が広く使用されていることの結果だろうと考えられている³⁴⁾。

カ) 可塑剤としてフタル酸ジブチル及び高次のアルキルフタレートが最も多く使用され、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジイソオクチル、フタル酸ブチルベンジルが定期的に使用されていた人工皮革産業の労働者 147 人を対象とした調査では、主要な暴露物質はフタル酸エステルの可塑剤であり、気中濃度は 1.7~66 mg/m³であった。これらの労働者で最も多い訴えは上下肢の痛み、麻痺、痙攣で、診断の結果、多発神経障害 (32%)、前庭機能の障害 (78%) が認められている³⁵⁾。しかし、動物実験では本物質による神経系障害は認められていないことから、これらの神経系障害は不燃材として添加されるリン酸トリクレジルの暴露によるものと考えられ、また、主要な暴露物質はフタル酸ジブチル及び高次のアルキルフタレートで、これらは本物質よりも毒性が強いと考えられることから、この知見は労働者に対する許容濃度の検討において参考とはならない³⁶⁾とされている。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA (1993 年)	D ヒト発がん性物質として分類できない。
	ACGIH (1999 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異性の陽性及び陰性の報告があり³⁷⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)、卵巣細胞 (CHO)^{38,39)} 及びヒト白血球⁴⁰⁾ で染色体異常を誘発しなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) では代謝活性化系の存在下でのみ姉妹染色分体交換を誘発した³⁹⁾。また、枯草菌、大腸菌で DNA 傷害を誘発しなかった⁴¹⁾。

in vivo 試験系の知見は得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ラット (系統不明) 雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.5、2.5、5.0%の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった¹⁶⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトに関する発がん性の知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性イ) のラットの試験から得られた NOAEL 150 mg/kg/day (体重増加の抑制) を試験期間が短いことから 10 で除した 15 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露についてはデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

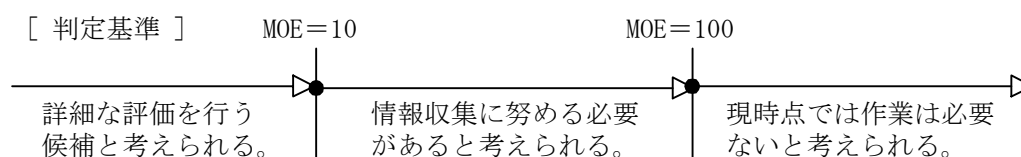
暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水・食物・土壌	(0.40 µg/kg/day 未満)	(0.40 µg/kg/day 未満)	15 mg/kg/day	ラット (3,700 超)
	地下水・食物・土壌	0.41 µg/kg/day 未満	0.008 µg/kg/day 以上 0.41 µg/kg/day 未満		

注：() 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

経口暴露については、地下水・食物・土壌を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 0.40 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 0.008 µg/kg/day 以上 0.41 µg/kg/day 未満であり、無毒性量等 15 mg/kg/day と予測最大暴露量から、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 37,000 超 190,000 以下となる。また、地下水の代わりに全国レベルのものではない飲料水データを用いて参考値として算出すると、平均値、予測最大値ともに 0.41 µg/kg/day 未満となり、予測最大量から求めた MOE (Margin of Exposure) は 3,700 超となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

吸入暴露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。



4. 生態リスクの初期評価

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したもののについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント/影響内容	暴露期間[日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類	○		3,000	<i>Gymnodinium breve</i>	渦鞭毛藻類	EC ₅₀ GRO	4		○		1)-555
		○	3,650	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC BMS(Cell counts)	4	○			1)-15040
	○		16,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ BMS	4	○			1)-15040
	○		23,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ BMS	3		○		1)-2997
	○		30,100	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4		○		1)-17639
	○		45,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3		○		1)-2997
甲殻類		○	3,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			1)-847
	○		7,590	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4				1)-9607
	○		10,300	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	○			1)-15040
		○	25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			1)-16380
		○	25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC MOR	21	○			1)-16380
	○		52,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-5184
	○		56,470	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-18976
	○		74,000	<i>Nitocra spinipes</i>	ソコムジンコ類	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-10905
	○		86,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	○			1)-15040
	○		86,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1			○	1)-847
魚類	○		1,200	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	○			1)-15040
	○		1,680	<i>Pimephales promelas</i>	フアットヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-15040
	○		1,700	<i>Pimephales promelas</i>	フアットヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4	○			1)-15040
	○		16,700	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-15040
	○		29,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-15040
	○		30,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-10366
	○		54,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2			○	1)-12497
	その他			3,700	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC ₀ AVO	90分		○	
			15,700	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC ₁₀ AVO	90分		○		1)-17554
			<30,000	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	NOEC GRO	2		○		1)-4344
○			131,000	<i>Paratanytarsus parthenogenetic</i>	ニセヒゲユスリカ属	LC ₅₀ MOR	4	○			1)-15040
○			314,000	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	2		○		1)-4344

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明
 エンドポイント) EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、EC₀ (0% Effective Concentration) : 0%影響濃度、EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LT₅₀ (Mean Survival Time) : 半数致死時間、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容) AVO (Avoidance Behavior) : 回避行動、BMS (Biomass) : 生物量、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 16,000µg/L、甲殻類では *Americamysis bahia* に対する 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 10,300µg/L、魚類の *Oncorhynchus mykiss* に対する 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 1,200µg/L、その他の生物ではニセヒゲユスリカ属の *Paratanytarsus parthenogenetic* の 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 131,000µg/L であった。急性毒性値について 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記の毒性値のうちその他の生物を除いた最も低い値 (魚類の 1,200 µg/L) にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 12 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する 96 時間無影響濃度 (NOEC) が 3,650µg/L、甲殻類では *Daphnia magna* の繁殖阻害の 21 日間無影響濃度 (NOEC) が 3,800µg/L であった。慢性毒性値について 2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記のうち最も低い値 (藻類の 3,650µg/L) にこれを適用することにより、慢性毒性値による PNEC として 37 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、以上により求められた PNEC のうち低い値である、魚類の急性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 12µg/L を採用する。

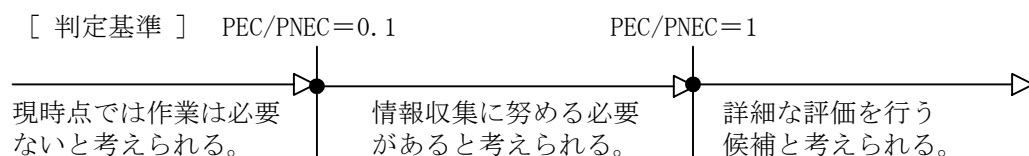
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水	0.1µg/L 未満(2001~2002)	0.9µg/L 程度(2001~2002)	12 µg/L	0.075
	公共用水域・海水	0.1µg/L 未満(2001~2002)	0.1µg/L 未満(2001~2002)		<0.008

注) : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.1 µg/L 未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.9µg/L 程度、海水域は 0.1 µg/L 未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.075、海水域では 0.008 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版)、7、共立出版、p.825.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-39.
- 3) 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, p.88.
- 4) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) *Handbook of Aqueous Solubility Data*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.853.
- 5) Lewis, R.J., Sr (Ed.). *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 12th ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co., 1993 396. [Hazardous Substances Data Bank (以下、HSDB)]
- 6) VERSCHUEREN, K., ed. (1996) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 3rd ed., New York, Albany, Bonn, Boston, Detroit, London, Madrid, Melbourne, Mexico City, Paris, San Francisco, Singapore, Tokyo, Toronto, Van Nostrand Reinhold, p.777.
- 7) Daniel A. Hinckley, Terry F. Bidleman, and William T. Foreman (1990): Determination of Vapor Pressures for Nonpolar and Semipolar Organic Compounds from Gas Chromatographic Retention Data. *J. Chem. Eng. Data* **35**(3):232-237.
- 8) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p.101.
- 9) MACKAY, D., SHIU, W.Y., and MA, K.C. ed. (1995) *Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals*, Vol. IV, Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Press, pp.648-649, 676.
- 10) 通産省公報 (2000.3.17)
- 11) 製品評価技術基盤機構、既存化学物質安全性点検データ、0942B
- 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, pp.xiv, 220-221.
- 13) Mill T et al; *Environmental Fate and Exposure Studies Development of a PC-SAR for Hydrolysis: Esters, Alkyl Halides and Epoxides*. EPA Contract No. 68-02-4254. Menlo Park,CA: SRI International (1987).; SRC. [HSDB]
- 14) Veith GD et al; pp. 116-129 in *Aquatic Toxicology*. Eaton JG et al eds. Am Soc Test Mat (1980). [HSDB]
- 15) Giam CS et al; *Handbook of Environmental Chemistry; Anthropogenic Substances* Berlin,Germany: Springer-Verlag pp. 67-142 (1984). [HSDB]
- 16) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品
- 17) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値.

(2) 暴露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v3.11
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) 環境庁大気保全局大気規制課 (2000) : 平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について
- 4) 環境庁大気保全局大気規制課 (1999) : 平成 10 年度外因性内分泌攪乱化学物質等大気環境調査結果について
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2002) : 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について
- 6) 環境省総合環境政策局環境保健部 (2002) : 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における食事調査結果について
- 7) 神奈川県ダイオキシン等対策検討会議 (2003) : 平成 14 年度環境ホルモン関連調査結果について
- 8) 高橋保雄、小野寺祐夫、森田昌敏、寺尾良保 (2001) : 水資料中のフタル酸エステル類, 環境化学, 11 (1) : 27-32.
- 9) 環境省水環境部企画課 (2003) : 平成 14 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果(水環境)について
- 10) 環境省水環境部企画課 (2002) : 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果(水環境)について
- 11) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成 12 年度水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果
- 12) 環境庁環境保健部 (1999) : 平成 11 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 河野通宣 (1980): フタル酸エステルの生体影響について. 第 2 報 ラットにおけるフタル酸エステルの代謝、蓄積、排泄について, 日衛誌, 35: 693-701.
- 2) Elsis, A.E., D.E. Carter and I.G. Sipes (1989): Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 70-77.
- 3) Scott, R.C., P.H. Dugard, J.D. Ramsey and C. Rhodes (1987): *In vitro* absorption of some *o*-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Perspect.* 74: 223-227.
- 4) Scott, R.C., P.H. Dugard, J.D. Ramsey and C. Rhodes (1989): Erratum: *In vitro* absorption of some *o*-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Perspect.* 79: 323.
- 5) Mint, A., S.A.M. Hotchkiss and J. Caldwell (1994): Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin *in vitro* . *Toxicol. in Vitro.* 8: 251-256.
- 6) Singh, A.R., W.H. Lawrence and J. Autian (1975): Maternal-fetal transfer of ¹⁴C-di-2-ethylhexyl phthalate and ¹⁴C-diethyl phthalate in rats. *J. Pharm. Sci.* 64: 1347-1350.
- 7) Lake, B.G., J.C. Phillips, J.C. Linnell and S.D. Gangolli (1977): The *in vitro* hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39: 239-248.

- 8) Rowland, I.R., M.J. Davies and P.J. Meffin (1977): Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 15: 17-21.
- 9) Albro, P.W., R. Thomas and L. Fishbein (1973): Metabolism of diethylhexyl phthalate by rats. Isolation and characterization of the urinary metabolites. *J. Chromatogr.* 76: 321-330.
- 10) Albro, P.W. and B. Moore (1974): Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromatogr.* 94: 209-218.
- 11) Kluwe, W.M. (1982): Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ. Health Perspect.* 45: 3-9.
- 12) Blount, B.C., M.J. Silva, S.P. Caudill, L.L. Needham, J.L. Pirkle, E.J. Sampson, G.W. Lucier, R.J. Jackson and J.W. Brock (2000): Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ. Health Perspect.* 108: 979-982.
- 13) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 14) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
- 15) IPCS (2001): Diethyl phthalate. International Chemical Safety Cards. 0258.
- 16) Food Research Laboratories, Inc. (1955): Toxicological studies of diethyl phthalate. Laboratory No. 67567. Celanese Corp. of America. Summit Research Laboratories. Cited in: IRIS(Integrated Risk Information System). No.0226: Diethyl phthalate (CASRN 84-66-2).
- 17) Brown, D., K.R. Butterworth, I.F. Gaunt, P. Grasso and S.D. Gangolli (1978): Short-term oral toxicity study of diethyl phthalate in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 16: 415-422.
- 18) U.S.EPA (1993): IRIS(Integrated Risk Information System). No.0226: Diethyl phthalate (CASRN 84-66-2).
- 19) Moody, D.E. and J.K. Reddy (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45: 497-504.
- 20) (財) 化学物質評価研究機構 (2002): 7 物質の 2 世代繁殖毒性試験結果報告.
- 21) NTP (1984): Diethyl Phthalate (CAS #84-66-2): Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTIS #PB85118636.
- 22) Chapin, R.E. and R.A. Sloane (1997): Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies. *Environ. Health Perspect.* 105(Suppl. 1): 199-246.
- 23) NTP (National Toxicology Program) (1984): Developmental toxicity of diethyl phthalate (CAS No. 84-66-2) administered to CD rats on gestational days 6 through 15. NTP Study: TER88065.
- 24) Field, E.A., C.J. Price, R.B. Sleet, J.D. George, M.C. Marr, C.B. Myers, B.A. Schwetz and R.E. Morrissey (1993): Developmental toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology.* 48: 33-44.
- 25) Hardin, B.D., R.L. Schuler, J.R. Burg, G.M. Booth, K.P. Hazelden, K.M. MacKenzie, V.J. Piccirillo and K.N. Smith (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 7: 29-48.
- 26) Gray, L.E. Jr., J. Ostby, J. Furr, M. Price, D.N. Veeramachaneni and L. Parks (2000): Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.* 58: 350-365.

- 27) Gray, T.J. and K.R. Butterworth (1980): Testicular atrophy produced by phthalate esters. Arch. Toxicol. Suppl. 4: 452-455.
- 28) Tanaka, C., K. Siratori, K. Ikegami and Y. Wakisaka (1987): A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. Oyo Yakuri. 33: 387-392.
- 29) Vidovic, R. and A. Kansky (1985): Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. Derm. Beruf. Umwelt. 33: 104-105.
- 30) Capon, F., M.P. Cambie, F. Clinard, K. Bernardeau and B. Kalis (1996): Occupational contact dermatitis caused by computer mice. Contact Dermatitis. 35: 57-58.
- 31) Greif N (1967) Cutaneous safety of fragrance materials as measured by the maximization test. Am. Perfum. Cosmet. 82: 54-57.
- 32) Kanerva, L., R. Jolanki and T. Estlander (1997): Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. Contact Dermatitis. 37: 301-302.
- 33) Fredricsson, B., L. Moller, A. Pousette and R. Westerholm (1993): Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. Pharmacol. Toxicol. 72: 128-133.
- 34) Waliszewski, M. and G.A. Szymczynski (1990): Determination of phthalate esters in human semen. Andrologia. 22: 69-73.
- 35) Milkov, L.E., M.V. Aldyreva; T.B. Popova, K.A. Lopukhova, Y.L. Makarenko, L.M. Malyar and T.K. Shakhova (1973): Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. Environ. Health Perspect. 3: 175-178.
- 36) 日本産業衛生学会編 (2000): 許容濃度提案理由書, 中央労働災害防止協会.
- 37) IPCS (2003): Diethyl Phthalate: Concise International Chemical Assessment Document 52.
- 38) Ishidate, M. Jr. and S. Odashima (1977): Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro*: A screening for chemical carcinogens. Mutat. Res. 48: 337-354.
- 39) NTP (1995): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (CAS No. 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (CAS No. 131-11-3) in male Swiss (CD-1) mice. TR-429.
- 40) Tsuchiya, K. and K. Hattori (1976): Chromosomal study on human leucocytes cultures treated with phthalate acid ester. Rep. Hokkaido Inst. Public Health. 26: 114.
- 41) Omori, Y. (1976): Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastic and their controlled use in Japan. Environ. Health Perspect. 17: 203-209.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- U.S.EPA 「AQUIRE」

555: Wilson, W.B., C.S. Giam, T.E. Goodwin, A. Aldrich, V. Carpenter, and Y.C. Hrung (1978): The Toxicity of Phthalates to the Marine Dinoflagellate *Gymnodinium breve*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 20: 149-154.

847: Kuhn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. Water Res. 23(4): 501-510.

- 2997:Kuhn, R., and M. Pattard (1990): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 4344:Pauli, W., S. Berger, L. Jaskulka, and S. Schmitz (1993): A Case for the Inclusion of a Protozoan Test in Aquatic Toxicity Assessment Using *Tetrahymena*. *Sci.Total Environ.(Suppl .):*779-786.
- 5184:LeBlanc, G.A. (1980): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 24(5):684-691.
- 9607:U.S.Environmental Protection Agency (1978): In-Depth Studies on Health and Environmental Impact of Selected Water Pollutants. Contract No.68-01-4646, U.S.EPA :9 p.
- 10366:Heitmuller, P.T., T.A. Hollister, and P.R. Parrish (1981): Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 27(5):596-604.
- 10905:Bengtsson, B.E., and M. Tarkpea (1983): The Acute Aquatic Toxicity of Some Substances Carried by Ships. *Mar.Pollut.Bull.* 14(6):213-214.
- 11278:Sugatt, R.H., D.P. O'Grady, and S. Banerjee (1984): Toxicity of Organic Mixtures Saturated in Water to *Daphnia magna*. Effect of Compositional Changes. *Chemosphere* 13(1):11-18.
- 12497:Tsuji, S., Y. Tonogai, Y. Ito, and S. Kanoh (1986): The Influence of Rearing Temperatures on the Toxicity of Various Environmental Pollutants for Killifish (*Oryzias latipes*). *J.Hyg.Chem./Eisei Kagaku* 32(1):46-53.
- 15040:Adams, W.J., G.R. Biddinger, K.A. Robillard, and J.W. Gorsuch (1995): A Summary of the Acute Toxicity of 14 Phthalate Esters to Representative Aquatic Organisms. *Environ.Toxicol.Chem.* 14(9):1569-1574.
- 16380:Rhodes, J.E., W.J. Adams, G.R. Biddinger, K.A. Robillard, and J.W. Gorsuch (1995): Chronic Toxicity of 14 Phthalate Esters to *Daphnia magna* and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ.Toxicol.Chem.* 14(11):1967-1976.
- 17554:Pauli, W., S. Berger, S. Schmitz, and L. Jaskulka (1994): Chemosensory Responses of Ciliates: A Sensitive End Point in Xenobiotic Hazard Assessment. *Environ.Toxicol.Water Qual.* 9(4):341-346.
- 17639:Versteeg, D.J. (1990): Comparison of Short- and Long-Term Toxicity Test Results for the Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*. In: W.Wang, J.W.Gorsuch, and W.R.Lower (Eds.), *Plants for Toxicity Assessment*, ASTM STP 1091, Philadelphia, PA:40-48.
- 18976:Zou, E., and M. Fingerman (1997): Effects of Estrogenic Xenobiotics on Molting of the Water Flea, *Daphnia magna*. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 38(3):281-285.