

[11] フタル酸ジ-*n*-オクチル

本物質は、第3次とりまとめにおいて、生態リスク初期評価結果を公表しているが、環境省内より健康リスク初期評価実施の要望を受けて評価を行った。なお、生態リスク初期評価は、再度評価を行った。

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-*n*-オクチル

(別の呼称：DNOP、オクチルフタレート、ジオクチルフタレート)

CAS 番号： 117-84-0

化審法官報公示整理番号： 3-1307 (フタル酸ジアルキル (C=6~20))

化管法政令番号：

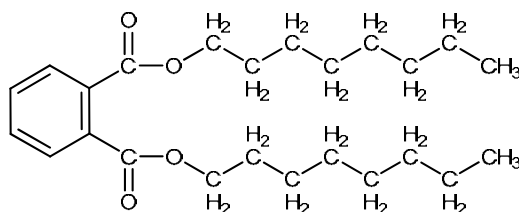
RTECS 番号： TI1925000

分子式： $C_{24}H_{38}O_4$

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

本物質は無色透明の液体である¹⁾。

融点	-25°C ²⁾ 、-50°C ³⁾
沸点	220°C(4mmHg) ⁴⁾ 、220~248°C(4mmHg) ²⁾ 、384°C ³⁾
密度	0.98 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	2.60 × 10 ⁻⁶ mmHg(=3.5 × 10 ⁻⁴ Pa)(25°C) ²⁾ 、 1.90 × 10 ⁻⁴ mmHg(=2.53 × 10 ⁻² Pa)(25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	8.06 ²⁾ 、8.10 ± 0.11 ⁶⁾ 、5.22 ⁷⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.02mg/L(25°C) ⁸⁾ 、 9.9 × 10 ⁻⁴ mg/L(Elendt M4 飼育水) ⁹⁾ 、 3.0mg/L(25°C) ¹⁰⁾ 、 4.6 × 10 ⁻⁴ mg/L(25°C、WSKOWWIN により計算 (logKow=8.06)) ¹¹⁾ 、 0.12mg/L(25°C、WSKOWWIN により計算 (logKow=5.22)) ¹¹⁾

(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 (難分解性ではないと判断される物質¹²⁾)

分解率： BOD 67%、HPLC 95% (試験期間：4 週間、披験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)¹³⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大氣中)

反応速度定数： $21 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁴⁾により計算)

半減期：3.1 時間～31 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁵⁾ と仮定し計算)

加水分解性

半減期：107 年(pH=7、25°C)¹⁶⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：1019 (BCFBAF¹⁷⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 1.4×10^5 (KOCWIN¹⁸⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、フタル酸ジアルキル (C=6～20) としての製造 (出荷) 及び輸入量は、平成 16 年度、平成 19 年度ともに 100,000～1,000,000 t/年未満である^{19),20)}。

なお、一般環境大気の実測データが得られた平成 8 年 (1996 年) から平成 13 年 (2001 年) までのフタル酸ジオクチルとしての生産量²¹⁾は、表 1.1 のとおり。

表 1.1 生産量の推移

平成 (年)	8	9	10	11	12	13
生産量 (t) ^{a)}	314,760	309,719	260,529	268,830	252,796	244,554

注：a) フタル酸ジオクチルとしての値

② 用途

本物質の主な用途は、合成皮革や塩化ビニル樹脂などの合成樹脂の可塑剤である¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、平成 21 年 10 月 1 日に施行された化学物質排出把握管理促進法 (化管法) 対象物質見直しにより、第一種指定化学物質から除外された。

フタル酸エステル類は、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

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化学物質の環境からのばく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、化管法の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質であった。同法に基づき公表された、平成 20 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おらず、環境中への排出率が不明なため可塑剤からの排出量は推計されていない。

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 (平成 20 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	250	0	0	0	16	14,830	2	-	-	-	250	2	252

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)		
	届出排出量	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外	
プラスチック製品製造業	109 (43.6%)	0	0	0	0	4,327 (29.2%)	99%	1%	
輸送用機械器具製造業	104 (41.6%)	0	0	0	0	1,200 (8.1%)			
化学工業	35 (13.8%)	0	0	0	16 (100%)	950 (6.4%)			
繊維工業	2 (1.0%)	0	0	0	0	260 (1.8%)			
下水道業							2 (100%)		
倉庫業	0	0	0	0	0	3,400 (22.9%)			
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	2,618 (17.7%)			
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	2,069 (14.0%)			
船舶製造・修理業、 船用機関製造業	0	0	0	0	0	7 (0.04%)			

本物質の平成 20 年度における環境中への総排出量は、約 0.25t となり、そのうち届出排出量は 0.25t で全体の 99% であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が 0.016t、廃棄物への移動量が約 15t であった。届出排出量の主な排出源は、プラスチック製品製造業 (44%)、輸送用機械器具製造業 (42%) であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量の媒体別配分は「平成 20 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾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	250
水域	2
土壌	0

(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を、表 2.1 に示した環境中への排出量を基に 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、平成 20 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった長野県（大気への排出量 0.092t）及び公共用水域への排出量が最大であった神奈川県（公共用水域への排出量 0.002t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 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
	長野県	長野県	神奈川県
大気	0.1	0.1	0.1
水域	1.0	0.0	1.0
土壌	42.9	99.6	42.9
底質	56.0	0.3	56.0

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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

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
一般環境大気	µg/m ³	<0.012	<0.012	<0.012	<0.012	0/6	全国	1996	5)
室内空気 ^{b)}	µg/m ³								
食物	µg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0/6	— ^{c)}	— ^{c)}	7)
飲料水	µg/L								
地下水	µg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0/10	全国	2002	8)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0/15	全国	2000	9)
土壌	µg/g								
公共用水域・淡水 ^{d)}	µg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0/30	全国	2002	8)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.10	7/65	全国	2000	9)
公共用水域・海水 ^{d)}	µg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0/10	全国	2002	8)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0/11	全国	2000	9)

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	
底質(公共用水域・淡水) ^{e)}	μg/g	-	-	<0.01	0.012	0.01	2/51	滋賀県	2003～ 2006	10) ^{b)}
		0.012	0.016	<0.01	0.032	0.01	2/3	神奈川県	2004	11)
		0.066	0.075	0.027	0.13	0.01	6/6	神奈川県	2003	12)
		<0.005	<0.005	<0.005	0.015	0.005	3/14	全国	2002	8)
		<0.01	0.016	<0.01	0.062	0.01	1/5	神奈川県	2001	13)
		<0.01	0.016	<0.01	0.062	0.01	1/5	神奈川県	2000	14)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.01	0.02	<0.01	0.079	0.01	5/14	神奈川県	2004	11)
		0.027	0.066	<0.01	0.3	0.01	9/14	神奈川県	2003	12)
		<0.005	<0.005	<0.005	0.012	0.005	1/10	全国	2002	8)
		<0.01	0.012	<0.01	0.077	0.01	1/14	神奈川県	2001	13)
		<0.01	0.012	<0.01	0.077	0.01	1/14	神奈川県	2000	14)

注： a) 最大値または幾何平均値の欄の太字で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

b) 1軒の新築集合住宅で築後3ヶ月後の6月に居間で調査を実施した結果、粒子状が0.560 μg/m³、ガス状が0.0053 μg/m³で検出された報告がある⁶⁾

c) 報告されていない

d) 2000～2004年度に神奈川県で行われた公共用水域淡水及び海水の調査結果があるが、すべての年度で不検出であった^{11), 12), 13), 14)}

e) 底質(公共用水域・淡水)において、過去には最大値として0.66 μg/g(1996)が検出されている⁵⁾

f) 報告されている3ヶ年(2003～2006年)に実施した調査結果の濃度範囲を最小値及び最大値に記載

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水、公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表 2.5)。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃 度	一 日 ば く 露 量
平 均	大 気 一般環境大気	過去のデータではあるが 0.012 μg/m ³ 未 満程度 (1996)	過去のデータではあるが 0.0036 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01 μg/L 未満程度 (2002)	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.01 μg/L 未満程度 (2000)	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	食 物	過去のデータではあるが 0.001 μg/g 未満 程度	過去のデータではあるが 0.04 μg/kg/day 未満程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大	大 気 一般環境大気	過去のデータではあるが 0.012 μg/m ³ 未 満程度 (1996)	過去のデータではあるが 0.0036 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒体	濃度	一日ばく露量
値	地下水	0.01 µg/L 未満程度 (2002)	0.0004 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.10 µg/L 程度 (2000)	0.004 µg/kg/day 程度
	食物	過去のデータではあるが 0.001 µg/g 未満程度	過去のデータではあるが 0.04 µg/kg/day 未満程度
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが一般環境大気へのデータは 0.012 µg/m³ 未満程度となった。一般環境大気の測定結果は、10 年以上前のデータではあるが、本物質の生産量や輸入量の推移を踏まえると、濃度は大幅に増加している可能性は低いと考えられる。一方、化管法に基づく平成 20 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¹⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.019 µg/m³ となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると 0.0004 µg/kg/day 未満程度、公共用水域淡水のデータから算出すると 0.004 µg/kg/day 程度であった。本物質の経口ばく露の予測最大ばく露量は、0.004 µg/kg/day 程度を採用する。なお、公共用水域淡水のデータ及び過去のデータではあるが食物のデータを用いて経口ばく露の予測最大ばく露量を算出すると、0.004 µg/kg/day 以上 0.04 µg/kg/day 未満となった。

表 2.6 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	(過去のデータではあるが <u>0.0036</u>)	(過去のデータではあるが <u>0.0036</u>)
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>(0.0004)</u>	<u>(0.0004)</u>
	公共用水域・淡水	<u>0.0004</u>	0.004
食物		(過去のデータではあるが <u>0.04</u>)	(過去のデータではあるが <u>0.04</u>)
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.0004</u>	0.004
	参考値 1	<u>0.0404</u>	0.004+ <u>0.04</u>
総ばく露量		<u>0.0004</u>	0.004
	参考値 1	<u>(0.0404)</u>	(0.004+ <u>0.04</u>)
	参考値 2	<u>(0.004)</u>	(0.004+ <u>0.0036</u>)
	参考値 3	<u>(0.044)</u>	(0.004+ <u>0.0436</u>)

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

2) () 内の数字は、ばく露量合計の算出に用いていない

3) 参考値 1 は、食物に過去のデータを用いた場合を示す

4) 参考値 2 は、一般環境大気に過去のデータを用いた場合を示す

5) 参考値 3 は、食物及び一般環境大気に過去のデータを用いた場合を示す

(5) 水生生物に対するばく露の推定（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ばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 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

では 0.10 µg/L 程度、海水では 0.01 µg/L 未満程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 µg/L 未満程度 (2000)	0.10 µg/L 程度 (2000)
海 水	0.01 µg/L 未満程度 (2002)	0.01 µg/L 未満程度 (2002)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す
2) 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

ラット及びフェレット、ヒヒの肝臓及び小腸、ヒトの小腸のホモジネートを用いた *in vitro* 代謝試験では、本物質の代謝物としてフタル酸モノ-*n*-オクチル (MOP) が検出され、大きな種差はなかった¹⁾。本物質は腸内細菌よりは腸管に由来した酵素によって MOP に加水分解され²⁾、腸から吸収されると考えられた^{1,2)}。また、ラットの肝ミクロソームを用いた試験では、1 時間で本物質の約 90% が MOP になったことから、加水分解を受けずに腸から吸収された本物質については肝臓で速やかに加水分解されると考えられた³⁾。

ラットに本物質 0.2 mL を 24 時間間隔で強制経口投与したところ、初回投与から 48 時間までの尿中に投与量の 31% に相当する代謝物が排泄されており、それらは主にフタル酸のモノエステル体であった⁴⁾。ラットに 2,000 mg/kg を強制経口投与した結果、MOP は血液中で 3 時間後、精巢で 6 時間後にピーク濃度に達した後に急速に減少し、MOP の半減期及び薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) は血液中で 3.3 時間、1,066 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、精巢で 5.0 時間、358 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ であった⁶⁾。

ラットに 0.0005~0.5% の濃度で餌に混ぜて 13 週間投与 (0.4~403 mg/kg/day) した試験では、肝臓の本物質濃度は 0.5% 群でも検出限界値 (3 ppm) をわずかに上回る程度であり、0.05% 以下の群の脂肪組織でもほぼ同様であったが、0.5% 群の脂肪組織の本物質濃度は雄で 15 ppm、雌で 27 ppm であった⁶⁾。

ラットに 300 mg/kg を強制経口投与し、24 時間で尿中に排泄された代謝物を測定した結果、MOP とフタル酸モノ-(3-カルボキシプロピル) (MCPP) が検出されたが、MOP は 0.3 mg/L とわずかであったのに対し、MCPP は 164 mg/L と約 550 倍も高濃度であった⁷⁾。

300 mg/kg の本物質を強制経口投与したラットの 24 時間尿から 8 種類の代謝物が検出されたが、MOP はその中で最も低濃度 (0.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の尿中代謝物であった。尿中で最も高濃度の代謝物 (164 $\mu\text{g}/\text{mL}$) はフタル酸モノ-(3-カルボキシプロピル) (MCPP) であり、次いで 72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフタル酸モノ-(7-カルボキシ-*n*-ヘプチル) (MCHpP)、約 22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフタル酸モノ-ヒドロキシ-*n*-オクチル (MHOP)、フタル酸モノ-オキシ-*n*-オクチル (MOOP)、11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフタル酸モノ-(5-カルボキシ-*n*-ペンチル) (MCPeP)、2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフタル酸、0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフタル酸モノ-カルボキシメチル (MCMP) の順であった。MCMP 及び MCPeP は 24 時間までの尿中でのみ検出され、MCPP 及び MHOP、MCHpP、MOOP は 2 相性で減少して 4 日後の尿からも検出されたが、尿中代謝物のほとんどが 24 時間以内に排泄されたものであり、それらの第 2 相の半減期は 14~20 時間の範囲にあった³⁾。

本物質は加水分解によって MOP へと代謝され、その後、MOP が ω 酸化を受けて 8-MHOP となり、MCHpP \rightarrow MCPeP \rightarrow MCPP \rightarrow MCMP へと代謝 (MCPeP の生成以降は β 酸化) される経路、MOP が $\omega-1$ 酸化を受けて 7-MHOP となり、7-MOOP へと代謝される経路の 2 経路が推定されており、ラットでは ω 酸化による経路が主要な代謝経路であった³⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁸⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	47,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	6,513 mg/kg
モルモット	経皮	LD ₅₀	> 5,000 mg/kg

本物質は眼、皮膚、鼻、喉を刺激し、咳や息切れを生じる。高濃度では肺の刺激や傷害を生じることがある⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、2%の濃度で餌に添加して 3、10、21 日間投与した結果、2%群の肝臓では 10 日以降から相対重量が有意に増加し、小葉中心性の壊死や脂肪滴の増加、グリコーゲンの減少は 3 日からみられるようになって 10、21 日にはより明瞭となり、電子顕微鏡による検査ではペルオキシソームや滑面小胞体の増殖、粗面小胞体の消失などもみられた^{10,11)}。また、血清のトリヨードサイロニン (T₃) 濃度に有意な変化はなかったが、サイロキシン (T₄) 濃度は 3 日以降から有意に低かった¹¹⁾。この結果から、LOAEL を 2% (0~3 日間で約 2,300 mg/kg/day、3~10 日間で約 1,800 mg/kg/day、10~21 日で約 1,600 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、1,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与して肝臓への影響を調べた結果、1,000 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、ペルオキシソーム及びミクロソームの酵素活性に有意な変化はなかった¹²⁾。この結果から、LOAEL を 1,000 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、フタル酸ジエステルは 500 mg/kg/day、フタル酸モノエステル及びフタル酸は 200 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与して毒性を比較した試験では、本物質の 500 mg/kg/day 群で体重や主要臓器の重量、血球成分や尿の検査結果に影響はなかったが、血清の ALP 活性は有意に増加し、カルシウム濃度は有意に高かった¹³⁾。なお、この試験では組織への影響が評価されていない。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄 10 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.005、0.05、0.5%の濃度で 13 週間混餌投与 (雄 0、0.4、3.5、36.8、350.1 mg/kg/day、雌 0、0.4、4.1、40.8、402.9 mg/kg/day) した結果、体重や肝臓、腎臓の重量、血球成分に影響はなかったが、血清のカルシウム濃度は 0.5%群の雄で有意に高かった。0.5%群の肝臓では中程度の強調されたゾーン化 (accentuation of zonation) や軽度から中程度の空胞化、内皮の隆起などが雌雄で、核の大小不同や濃色化、小胞形成が雄でみられたが、雌雄でペルオキシソームの増殖はなかった。また、甲状腺では、0.5%群の雌雄で濾胞サイズ減少と軽度のコロイド密度の減少がみられた⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.05% (雄 36.8 mg/kg/day、雌 40.8 mg/kg/day) とする。

オ) 雌雄 40 匹のラットを 1 群とし、0、0.35% (約 175 mg/kg/day) の濃度で 7~12 ヶ月間混餌投与した結果、0.35%群の雌で肝臓相対重量の増加が 7、12 ヶ月後にみられ、12 ヶ月後

の雌雄で GOT 及び GPT は有意に高く、雌で腎臓重量の増加もみられたが、脾臓重量や体重への影響はなかった¹⁴⁾。この結果から、LOAEL は 0.35% (約 175 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、2%の濃度で餌に添加して 21 日間投与した試験¹⁰⁾、Sprague-Dawley ラット雌雄 10 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.005、0.05、0.5%の濃度で 13 週間混餌投与した試験⁶⁾、Sprague-Dawley ラット雄 12 匹を 1 群として 0、2,800 mg/kg/day を 4 日間強制経口投与した試験¹⁵⁾ では、いずれも生殖器の重量や組織に影響はなかった。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、9 種類のフタル酸ジエステルは 500 mg/kg/day、5 種類のフタル酸モノエステル及びフタル酸は 200 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与して毒性を比較した試験では、本物質の 500 mg/kg/day 群で精巣や精巣上体の相対重量に影響はなかったが、精子数及び活動精子の割合は有意に低かった¹³⁾。

ウ) CD-1 マウス雌雄各 18~20 匹を 1 群とし、0、1.25、2.5、5%の濃度で交尾前 7 日から 105 日間混餌投与 (約 0、1,800、3,600、7,500 mg/kg/day) して自由に交尾、出産させた結果、いずれの群の出産成績にも影響はなかった。また、最後の出産で得られた 0、5%群の仔 (F₁) を F₀ と同じ餌で混餌投与した結果、F₁ の成長に影響はなく、F₁ の妊娠成績にも影響はなかったが、5%群 (F₁) の雌雄で肝臓、雌で腎臓の相対重量に有意な増加を認め、雄で精巣重量及び異常精子率は有意に低かった^{16, 17, 18)}。この結果から、NOAEL を 2.5% (3,600 mg/kg/day) とする。

エ) CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、妊娠 6 日から妊娠 13 日まで被験物質を強制経口投与して出産させ、体重及び同腹仔数、仔の出生数及び出生時体重、体重増加、3 日生存率への影響を調べた一連の試験では、本物質の投与は 0、9,780 mg/kg/day であり、9,780 mg/kg/day 群で仔の出生数の有意な減少と体重増加の有意な抑制がみられた^{19, 20)}。この結果から、LOAEL を 9,780 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 5 匹を 1 群とし、0、5、10 mL/kg を妊娠 5、10、15 日に腹腔内投与した結果、黄体数、吸収胚の数や発生率、胎仔の生存数や生存率に影響はなかったが、5 mL/kg 以上の群で胎仔の体重は有意に低く、外表異常の発生率は用量に依存して有意に増加した²¹⁾。なお、本物質の比重を 0.978 とすると、0、5、10 mL/kg は 0、4,890、9,780 mg/kg となる。

④ ヒトへの影響

ア) フタル酸ジオクチルを含むフタル酸エステルに暴露された労働者で眼や上気道の刺激症状²²⁾、神経系や生殖への影響^{23, 24, 25)}、皮膚塗布したボランティアでの皮膚刺激と感作^{26, 27)}の報告があったが、不十分な記載しかなく、本物質の分岐鎖異性体 (フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)) との区別も困難であった。

イ) 喘鳴や鼻炎、湿疹の症状のあった 2~7 才の 102 人の子供 (対照群 82 人) を対象とし、子供の寝室の粉じんに含まれるフタル酸ジエステルとの関連を検討したブルガリアの調査では、本物質とアレルギー症状の間に関連はなかった²⁸⁾。

ウ) 都内の産婦人科を受診していた妊婦 99 人及びその新生児 99 人 (うち男児 53 人) を対象

として、妊娠期のフタル酸ジエステルの尿中代謝物濃度と出生時の体重及び身長、頭囲、肛門性器間距離との関連を検討した調査では、本物質の代謝物であるフタル酸モノ-*n*-オクチル (MOP) の尿中濃度と新生児の各パラメータに関連はなかった²⁹⁾。

エ) フタル酸エステルの職業的なばく露履歴のないヒトの尿 267 検体を分析した結果、本物質の代謝物である MCPP は 86%、MOP は 10% の尿から検出され、検出濃度の幾何平均値は MCPP が 1.4 ng/mL、MOP が検出限界値 (1 ng/mL) 未満であった。MCPP の高い検出状況から、本物質のばく露は MOP をもとに推定した以前の値よりも高かった可能性が考えられた。なお、MCPP はフタル酸ジ-*n*-ブチルなどの他のフタル酸エステルの代謝でも少量生成されるため、今後、さらに調査が必要と考えられた⁷⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

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、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{30~35)}、大腸菌で DNA 傷害^{35,36)} を誘発しなかった。本物質の他にフタル酸ジ-*n*-ヘキシル及びフタル酸ジ-*n*-デシルを含む混合物では、S9 添加の有無にかかわらずマウス胚細胞 (Balb/c-3T3) で細胞形質転換を誘発せず、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) での遺伝子突然変異の誘発も不確かな結果であった³⁷⁾。

in vivo 試験系については、知見が得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群として部分 (2/3) 肝切除した 18 時間後に 30 mg/kg のジエチルニトロソアミン (DENA) を腹腔内投与し、10 日後から 0、1% の濃度で 10 週間混餌投与した結果、1% 群の肝臓で GGT 陽性細胞巢の著明な増加を認め、肝臓の GGT 活性も同様に上昇した。肝臓のカルニチンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) 活性も有意

に上昇したが、相対重量に有意な変化はなかった³⁸⁾。

また、雄の Fischer 344 ラットの肝臓を部分切除した 18 時間後に 30 mg/kg の DENA を投与し、0、0.5、1%の濃度で 60～65 週間混餌投与した結果、0、0.5、1%群の 1/18、7/13、11/18 匹に肝臓癌の発生がみられたが、DENA を投与しなかった場合には、1%群でのみ肝腫瘍（1/13 匹に癌、3/13 匹に腺腫）がみられた³⁹⁾。

Fischer 344 ラット雄 6 匹を 1 群として部分(2/3)肝切除した 18 時間後に 30 mg/kg の DENA を腹腔内投与し、10 日後から 0、0.5、1%の濃度で 26 週間混餌投与した結果、0.5%以上の群で GGT 陽性細胞巢の有意な増加を認め、肝臓の絶対重量に有意な増加はなかったが、相対重量では 5～16%増加した。0.5%以上の群の肝臓では GGT 及び GST-P 発現量の増加がみられ、特に GGT で著明であった⁴⁰⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、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・発生毒性等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。

経口ばく露については、中・長期毒性エ)のラットの試験から得られた NOAEL 0.05% (雄 36.8 mg/kg/day、雌 40.8 mg/kg/day。肝臓組織への影響)を試験期間が短かったことから 10 で除して丸めた 4 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。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	4 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0004 µg/kg/day 未満程度	0.004 µg/kg/day 程度			100,000

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0004 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.004 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 4 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、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 (Margin of Exposure) は 100,000 となる。また、食物のデータとして過去に報告 (1998 年報告書) のあった濃度を用いた場合には最大ばく露量は 0.004 µg/kg/day 程度以上 0.04 µg/kg/day 未満程度となり、MOE は 10,000～100,000 となる。

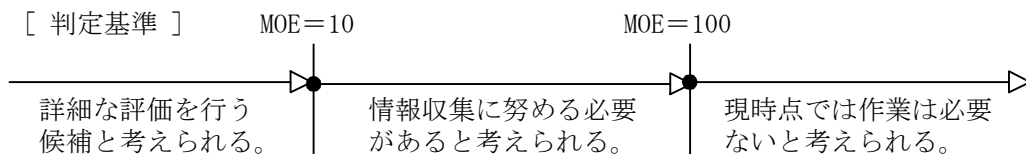
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、本物質の環境中への総排出量は 0.25 t であり、ほぼすべてが大気に排出されていたが、大気に排出されてもほとんど大気には分配されないと予測されている。また、参考として吸収率を 100% と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 13 mg/m^3 となるが、これと一般環境大気中濃度の最大値として過去に報告 (1996 年) のあった $0.012 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 未満から MOE を算出すると 110,000 超となる。生産量や輸入量の推移からみると、環境中濃度が大幅に増加している可能性は低いと考えられることから、MOE が大きく変化することもない。さらに化管法に基づく平成 20 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は $0.019 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ であったが、これから算出した MOE は 68,000 となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	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	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	20,000 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B ^{*2}	C ^{*2}	3) ^{*3}
	○		>20,000 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B ^{*2}	C ^{*2}	3) ^{*3}
甲殻類		○	0.607 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-2
	○		>0.669 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)-2
		○	320	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	15	C	C	4)-2009115
		○	5,000 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B ^{*2}	C ^{*2}	2)-1
	○		>20,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B ^{*2}	C ^{*2}	2)-1
魚類	○		>45	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	A	B	1)-18094
		○	3,200	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC HAT	34	C	C	4)-2009115
			>20,000 ^{*1}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	B ^{*2}	C ^{*2}	2)-1
	○		>20,000 ^{*1}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B ^{*2}	C ^{*2}	2)-1
その他			100,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	NOEC GRO	1	D	C	4)-2009122

毒性値 (太字)：採用可能な知見として本文で言及したもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatch)：孵化、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、

MOR (Mortality)：死亡、REP (Reproduction)：繁殖、再生産

() 内：毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法 (速度法)

*1 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験) より得られた値

*2 界面活性作用のある助剤を用いて、水溶解度を大きく超えた毒性値が算出されているため、試験の信頼性を「B」、採用の可能性を「C」とした

*3 文献 2)-1 をもとに、試験時の設定濃度を用いて、速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、最も小さい毒性値の概要は以下のとおりである。

1) 甲殻類

環境省²⁾⁻²は「新規化学物質に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2005)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間後換水、テフロンシート被覆、密閉容器使用)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.000990mg/L (調製可能最高濃度での限度試験)であった。試験用水には Elendt M4 飼育水 (硬度 250mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられ、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)100μL/L を助剤として試験溶液が調製された。被験物質ばく露によるオオミジンコの遊泳阻害率は、助剤対照区と有意差が認められなかった。被験物質の実測濃度は、24、48 時間後に、それぞれ設定濃度の 44、62%に減少しており、毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均) が用いられた。48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 0.669μg/L 超とされた。

また、環境省²⁾⁻²は OECD テストガイドライン No. 211(1998)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (毎日換水、テフロンシート被覆、密閉容器使用)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.000990mg/L (調製可能最高濃度での限度試験)であった。試験用水には Elendt M4 飼育水 (硬度 250mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられ、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)100μL/L を助剤として試験溶液が調製された。被験物質ばく露によるオオミジンコの繁殖阻害率は、助剤対照区と有意差が認められなかった。被験物質の実測濃度は換水前に設定濃度の 26~41%に減少したため、毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均) が用いられた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度(NOEC)は、0.607μg/L とされた。

2) 魚類

De Foe ら¹⁾⁻¹⁸⁰⁹⁴は、米国 ASTM の試験方法(E729-80, 1980)に準拠し、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式(40 倍容量換水/日)で行われ、試験用水には、硬度 44.0~46.4mg/L(CaCO₃ 換算)のろ過スペリオル湖水が用いられた。被験物質の実測濃度は、最高濃度区では 0.045±0.020mg/L であった。最高濃度区でも毒性症状は見られず、96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は、実測濃度に基づき 45μg/L 超 (溶解度超) とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値は以下の通りである。

急性毒性値

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	0.669μg/L 超
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	45μg/L 超

甲殻類の急性毒性値は、調製可能最高濃度の限度試験により得られたものであり、魚類にお

いても、水溶解度超の最高濃度区で影響が見られなかった。

慢性毒性値

甲殻類 *Daphnia magna* 繁殖阻害；21 日間 NOEC 0.607 μ g/L

甲殻類の慢性毒性値は、調製可能最高濃度の限度試験により得られた値である。

藻類に対しては、文献 No. 2)-1 において限度試験が行われており、文献 No. 3)より緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する慢性毒性値は、溶解度程度であると考えられる。

本物質については、採用可能な毒性値が限度試験、及び限度試験相当の試験より得られた値であるため、PNEC は設定しないこととした。

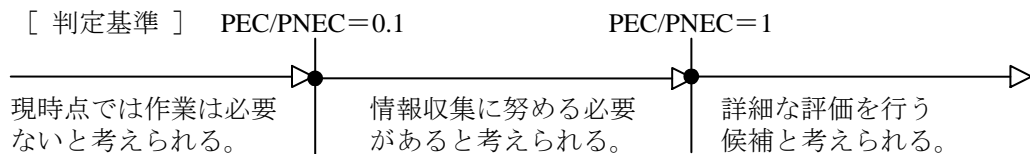
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 μ g/L未満程度(2000)	0.10 μ g/L程度 (2000)	—	—
公共用水域・海水	0.01 μ g/L未満程度(2002)	0.01 μ g/L未満程度 (2002)	—	—

注：1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年度を示す

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 0.01 μ g/L 未満程度であり、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 0.10 μ g/L 程度、海水域では平均濃度と同様に 0.01 μ g/L 未満程度であった。

本物質については、採用可能な毒性値が限度試験、及び限度試験相当の試験より得られた値であったため、PNEC は設定しなかった。しかし、仮に甲殻類の慢性毒性値 0.607 μ g/L 超をアセスメント係数 100 で除すと、慢性毒性値に基づく仮の PNEC は 0.0061 μ g/L となり、この値と予測環境中濃度(PEC)を比較すると、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、魚類に対する慢性毒性試験の実施が望ましいと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2009) : 化学物質ファクトシート -2008 年度版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) 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.
- 3) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 5) STAPLES, C.A., ed. (2003) Phthalate Esters, The Handbook of Environmental Chemistry, Vol.3 Anthropogenic Compounds Part Q, Springer.
- 6) Ellington, J.J. and Floyd, T.L. (1996) Environmental Research Brief : Octanol/Water Partition Coefficients for Eight Phthalate Esters. Athens, GA: USEPA National Exposure Research Lab USEPA/600/S-96/006.
- 7) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p.183.
- 8) Defoe, D.L. et al. (1990): Solubility and Toxicity of Eight Phthalate Esters to Four Aquatic Organisms. Toxicology and Chemistry, 9: 623-636.
- 9) 環境省(2006) : 平成 17 年度 生態影響試験.
- 10) Wolfe, N.L. et al. (1980) Phthalate Ester Hydrolysis: Linear Free Energy Relationships. Chemosphere, 9: 403-408.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.41.
- 12) 経済産業公報(2002.03.26)
- 13) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK).
(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2010.10.23 現在).
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 15) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 16) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 450-451.
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.00.
- 18) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 19) 経済産業省(2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).

- 20) 経済産業省(2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成 19 年度実績）の確報, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 21) 経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2000)：平成 11 年化学工業統計年報、(財)経済産業調査会；経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2002)：平成 13 年化学工業統計年報、(財)経済産業調査会.

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 20 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.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2010)：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, (<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2008a/2008a3-1.csv>, 2010.3.9 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 20 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH19/syosai.html>, 2010.3.9 現在).
- 4) (独)国立環境研究所 (2011)：平成 22 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.(予定)
- 5) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998)：平成 8 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 大塚建次, 松村年郎, 浜田実香 (2002)：居住環境内における化学物質汚染の実態調査. 室内環境学会誌. 5(1):23-35.
- 7) 豊田正武 (1998)：フタル酸エステル等の暴露に関する調査研究. 内分泌かく乱物質の食品、食器等からの曝露に関する調査研究報告書 平成 10 年度. 225-250.
- 8) 環境省水環境部企画課(2004)：平成 14 年度要調査項目測定結果.
- 9) 環境省水環境部水環境管理課(2002)：平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 10) 内藤幹滋, 井上亜紀子, 田中勝美, 中村忠貴, 津田泰三, 成宮一郎 (2007)：琵琶湖流入河川化学物質実態調査(平成 15-17 年度). 滋賀県琵琶湖・環境科学研究センター試験研究報告. 2:152-161.
- 11) 千室麻由子, 千田千代子, 西村和彦, 小池順一(2005)：川崎市内の河川、海域における化学物質濃度分布調査 (2004) .川崎市公害研究所年報. 32:108-113.
- 12) 小池順一, 千室麻由子, 千田千代子, 西村和彦(2004)：川崎市内の河川、海域における化学物質濃度分布調査結果 (7) -SPEED'98 関連物質を中心にして-.川崎市公害研究所年報. 31:48-56.
- 13) 小池順一, 千室麻由子, 千田千代子, 吉田謙一(2002)：川崎市内の河川、海域における化学物質濃度分布調査結果 (5) -SPEED'98 関連物質を中心にして-.川崎市公害研究所年報. 29:13-20.

- 14) 千室麻由子, 千田千代子, 吉田謙一, 柴田幸雄(2001): 川崎市内の河川、海域における化学物質濃度分布調査結果 (4) -SPEED'98 関連物質を中心にして-.川崎市公害研究所年報. 28:16-21.
- 15) 経済産業省(2006): 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.2.03.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 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: 239-348.
- 2) Rowland, I.R., R.C. Cottrell and J.C. Phillips (1977): Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. Food Cosmet. Toxicol. 15: 17-21.
- 3) Silva, M.J., K. Kato, E.L. Gray, C. Wolf, L.L. Needham and A.M. Calafat (2005): Urinary metabolites of di-*n*-octyl phthalate in rats. Toxicology. 210: 123-133.
- 4) Albro, P.W. and B. Moore (1974): Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. J. Chromatogr. 94: 209-218.
- 5) Oishi, S. (1990): Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. Arch. Toxicol. 64: 143-147.
- 6) Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V.E. Valli, B.G. Procter and I. Chu (1997): Subchronic oral toxicity of di-*n*-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem. Toxicol. 35: 225-239.
- 7) Calafat, A.M., M.J. Silva, J.A. Reidy, L. Earl Gray, E. Samandar, J.L. Preau, A.R. Herbert and L.L. Needham (2006): Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-*n*-octyl phthalate. J. Toxicol. Environ. Health A. 69: 215-227.
- 8) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 9) New Jersey Department of Health and Senior Services (2002): Hazardous substance fact sheet: di-*n*-octyl phthalate.
- 10) Mann, A.H., S.C. Price, F.E. Mitchell, P. Grasso, R.H. Hinton and J.W. Bridges (1985): Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(*n*-hexyl) phthalate, and di(*n*-octyl) phthalate in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 77: 116-132.
- 11) Hinton, R.H., F.E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S.C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J.W. Bridges (1986): Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. Environ. Health Perspect. 70: 195-210.
- 12) Lake, B.G., T.J. Gray and S.D. Gangolli (1986): Hepatic effects of phthalate esters and related compounds—*in vivo* and *in vitro* correlations. Environ. Health Perspect. 67: 283-290.
- 13) Kwack, S.J., K.B. Kim, H.S. Kim and B.M. Lee (2009): Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. J Toxicol. Environ. Health A. 72: 1446-1454.

- 14) Piekacz, H. (1971): Effect of dioctyl- and dibutylphthalates on rats during oral administration in prolonged experiments. II. Studies of subacute and chronic toxicity. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 22: 295-307. (in Polish).
- 15) Foster, P.M., L.V. Thomas, M.W. Cook and S.D. Gangolli (1980): Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some *n*-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54: 392-398.
- 16) NTP (1985): Final report. Di-*n*-octylphthalate: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. NTIS/PB85218147.
- 17) Heindel, J.J., D.K. Gulati, R.C. Mounce, S.R. Russell and J.C. Lamb 4th. (1989): Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 508-518.
- 18) Lamb, J.C., IV, D.K. Gulati, R. Chambers, S. Shaver and P.S. Sabharwal (1997): Di-*n*-octylphthalate. *Environ. Health Perspect.* 105(Suppl. 1): 253-254.
- 19) Hazleton Laboratories America, Inc. (1983): Final report. Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard. NTIS/PB85220143.
- 20) 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.
- 21) Singh, A.R., W.H. Lawrence and J. Autian (1972): Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.* 61: 51-55.
- 22) Zdražil, J. and F. Picha (1965): Phthalic acid esters in the atmosphere during the processing of polyvinyl chloride. *Pracovni Lékarstvi.* 17: 257-260.
- 23) Milkov, L.E., M.V. Aldyreva, T.B. Popova, K.A. Lopukhova, Y.L. Makarenko, L.M. Malyar and T.K. Shakova (1973): Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC. *Environ. Health Perspect.* 3: 175-178.
- 24) Gilioli, R., C. Bulgheroni, T. Terrana, G. Filippini, N. Massetto and R. Boeri (1978): A neurological, electromyographic and electroneurographic study in subjects working at the production of phthalate plasticizers: Preliminary results. *Medicina del Lavoro.* 69: 620-631. (in Italian).
- 25) Aldyreva, M.V., T.S. Klimova, A.S. Izyumova, and L.A. Timofievskaya (1975): The influence of phthalate of plasticizers of the generative function. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 12: 25-29. (in Russian).
- 26) Harris, D.K. (1953): Health problems in the manufacture and use of plastics. *Br. J. Indust. Med.* 10: 255-268.
- 27) Mallette, F.S. and E. von Haam (1952): Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. II. Plasticizers. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 6: 231-236.
- 28) Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C.G. Bornehag and J. Sundell (2008): The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ. Health Perspect.* 116: 98-103.
- 29) 鈴木弥生 (2009): 胎児期フタル酸エステル類曝露による男児生殖系への影響に関する研究. 東京大学大学院修士論文.

- 30) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*. 15: 219-232.
- 31) Goodyear Health and Safety Laboratory (1981): Mutagenicity evaluation of dioctyl phthalate in the *Salmonella*/microsome bioassay. NTIS/OTS0206046.
- 32) Seed, J.L. (1982): Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.* 45: 111-114.
- 33) Zeiger, E., S. Haworth, K. Mortelmans and W. Speck (1985): Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.* 7: 213-232.
- 34) Shibamoto, T. and C.I. Wei (1986): Mutagenicity of materials extracted from synthetic rubber. *Agric. Biol. Chem.* 50: 513-514.
- 35) Sato, T., H. Nagase, K. Sato, M. Niikawa and H. Kito (1994): Enhancement of the mutagenicity of amino acid pyrolysates by phthalate esters. *Environ. Mol. Mutagen.* 24: 325-331.
- 36) Goodyear Tire and Rubber Company (1981): DNA damage by dioctyl phthalate BASF, Tank 28 in the *E. Coli*. Pol A1- Assay. Laboratory report No. 81-4-2. NTIS/OTS0206046.
- 37) Barber, E.D., M. Cifone, J. Rundell, R. Przygoda, B.D. Astill, E. Moran, A. Mulholland, E. Robinson and B. Schneider (2000): Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J. Appl. Toxicol.* 20: 69-80.
- 38) DeAngelo, A.B., C.T. Garrett, L.A. Manolukas and T. Yario (1986): Di-*n*-octyl phthalate (DOP), a relatively ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), enhances the development of putative preneoplastic lesions in rat liver. *Toxicology*. 41: 279-288.
- 39) DeAngelo, A.B., C.T. Garrett and F.B. Daniel (1989): Di-*n*-octylphthalate but not di-2-ethylhexylphthalate promotes diethylnitrosamine initiated hepatocellular carcinoma in the male F344 rat. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Annu. Meet.* 30. 204.
- 40) Carter, J.H., R.E. Richmond, H.W. Carter, C.L. Potter, F.B. Daniel and A.B. DeAngelo (1992): Quantitative image cytometry of hepatocytes expressing gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione *S*-transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or phthalate esters. *J. Histochem. Cytochem.* 40: 1105-1115.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

18094 : De Foe, D.L., G.W. Holcombe, D.E. Hammermeister, and K.E. Biesinger (1990): Solubility and Toxicity of Eight Phthalate Esters to Four Aquatic Organisms. *Environ.Toxicol.Chem.* 9:623-636.

2) 環境省 (庁) データ

1 : 環境庁(1998) : 平成 9 年度 生態影響試験

2 : 環境省(2006) : 平成 17 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所(2009) : 平成 20 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書.

4) その他

2009115 : McCarthy, J.F. and D.K. Whitmore (1985): Chronic Toxicity of Di-*n*-butyl and Di-*n*-octyl Phthalate to *Daphnia magna* and the Fathead Minnow. Environ.Toxicol.Chem. 4(2):167-179.

2009122 : Yoshizawa, T., M. Teraura, and N. Motooka (1977): Inhibitory Effect of Phthalic Acid Esters on Multiplication of a Protozoan, *Tetrahymena pyriformis* W. Technical bulletin of Faculty of Agriculture, Kagawa University 28:149-155.