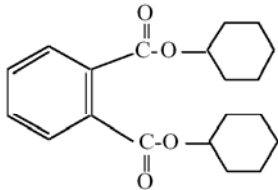


[18] フタル酸ジシクロヘキシル

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：フタル酸ジシクロヘキシル (別の呼称：DCHP) CAS 番号：84-61-7 化審法官報告示整理番号：3-1311 化管法政令番号： RTECS 番号：TI0889000 分子式：C ₂₀ H ₂₆ O ₄ 分子量：330.42 換算係数：1ppm=13.51mg/m ³ (気体、25℃) 構造式：	
--	---

(2) 物理化学的性状

本物質は柱状晶である¹⁾。

融点	66℃ ^{2), 3)}
沸点	
密度	1.383g/cm ³ (20℃) ²⁾
蒸気圧	7.0×10 ⁻⁴ mmHg(=9.33×10 ⁻² Pa) (25℃) ³⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(logKow)	6.20(推定値) ³⁾
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	4.00mg/L(24℃) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

フタル酸ジシクロヘキシルの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> (分解性が良好と判断される物質 ⁵⁾) 分解率：BOD 69%、GC 91% (試験期間：4週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L) ⁶⁾
化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：2.43×10 ⁻¹¹ cm ³ /(分子・sec) (25℃、AOPWIN ⁷⁾ により計算) 半減期：2.6～26 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ～3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁸⁾ と仮定して計算)
生物濃縮性 生物濃縮係数(BCF)：11,910 (BCFWIN ⁹⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の平成10年度における製造量等は276 t(製造0 t 輸入276 t)である¹⁰⁾。本物質の国内生産量の推移を表1.1に示す¹¹⁾。

表 1.1 本物質の国内生産量 (t) の推移

年	平成 8年	9年	10年	11年	12年	13年
生産量 (t)	約 100	約 100	約 100	約 100	約 100	約 100

② 用途

本物質の主な用途は、防湿セロハン用可塑剤、アクリルラッカー用可塑剤、感熱接着剤用可塑剤、その他プラスチック表面のブロッキング防止剤とされている¹¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

水質汚濁に係る要調査項目及び水生生物保全に係る水質目標を優先的に検討すべき物質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

フタル酸ジシクロヘキシ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	2.5	0.0	0.0	0.2
水	1.9	8.9	0.0	5.8
土壌	76.6	0.0	100	35.3
底質	19.0	91.1	0.0	58.8

(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。各媒体での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	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	μg/m ³	<0.00077	<0.00077	<0.00077	<0.00077	0.00077	0/20	2000	3
		<0.00038	<0.00038	<0.00038	0.0049	0.00038	7/178	1998	4
室内空気	μg/m ³	0.004	0.012	<0.001	0.11	0.001	64/95	2001	5 ²⁾
食物	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/27	2001	9 ³⁾

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/24	全国	2001~2002	12
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/24	全国	2001	13
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/23	全国	2000	14
土壌	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/94	全国	1998	15
公共用水域・淡水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/130	全国	2001~2002	12
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/129	全国	2001	13
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/130	全国	2000	14
公共用水域・海水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/17	全国	2001~2002	12
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/17	全国	2001	13
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/17	全国	2000	14
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/37	全国	2001~2002	12
		<0.01	<0.01	<0.01	0.075	0.01	3/37	全国	2001	13
		<0.01	<0.01	<0.01	0.016	0.01	2/36	全国	2000	14
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	2001~2002	12
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/11	全国	2001	13
		<0.01	<0.01	<0.01	0.012	0.01	1/12	全国	2000	14

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) 陰膳調査。

(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（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暴露量

	媒体	濃度	一日暴露量
平	大気 一般環境大気	0.00038μg/m ³ 未満(1998)	0.00011μg/kg/day 未満
	室内空気	0.004μg/m ³ 程度 (2001)	0.0012μg/kg/day 程度
均	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	0.1μg/L 未満(2001~2002)	0.004μg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.1μg/L 未満(2001~2002)	0.004μg/kg/day 未満
	食物	0.01μg/g 未満(2001)	0.4μg/kg/day 未満
	土壌	0.01μg/g 未満(1998)	0.00003μg/kg/day 未満
	大気 一般環境大気	0.0049μg/m ³ 程度(1998)	0.0015μg/kg/day 程度

最大値等	室内空気	0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2001)	0.033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	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	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2001~2002)	0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	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
	土壌	0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1998)	0.00003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満

人の一日暴露量の集計結果を表 2.4 に示す。吸入暴露の一日暴露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日暴露されるという前提では 0.0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度（濃度としては 0.0049 g/m^3 程度）であり、室内空気の場合は 0.033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度（濃度としては 0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度）の報告があった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、地下水、食物及び土壌のデータより算定すると 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。

総暴露量を一般環境大気、地下水、食物及び土壌データから推定すると、一日暴露量の予測最大量は 0.0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大暴露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	<u>0.00011</u>	0.0015
	室内空気	0.0012	0.033
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.004</u>	<u>0.004</u>
	公共用水域・淡水	(0.004)	(0.004)
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>	0.40403
総暴露量 ^{注2)}		<u>0.40437</u>	0.0015+0.40403

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、吸入暴露に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 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満、同海水域では 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2001~2002)	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2001~2002)
公共用水域・海水	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2001~2002)	0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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

本物質を含む6種類のフタル酸ジエステルをラット、フェレット、ヒヒの肝あるいは腸ホモジネートに添加した結果、加水分解によってこれらの物質のモノエステルに分解された。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、肝は腸よりも数十倍以上高かった。また、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル及びフタル酸ジ-*n*-ブチルの代謝速度はフタル酸ジ-*n*-オクチル、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) 及び本物質のそれよりも速く、本物質の代謝速度はヒヒで DEHP よりもやや速かったものの、ラット及びフェレットでは最も遅かった¹⁾。DEHP はラットの種々の組織ホモジネートでフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)と2-エチルヘキサノールに加水分解される^{2,3)}ことから、本物質の加水分解では、フタル酸モノシクロヘキシルの他にシクロヘキサノールが生じていたと考えられる^{1,4)}。

同様の加水分解活性は本物質を含む6種類のフタル酸ジエステルをラットの胃、小腸、盲腸のホモジネート及びヒトの糞便に添加した実験でも得られており、ヒト糞便中での本物質の加水分解の割合はラット小腸の約1/2で、胃及び盲腸よりもやや多い程度であった⁵⁾。

フタル酸ジエステルあるいはそれらの代謝物は消化管、腹腔、肺から容易に吸収され、皮膚からも吸収される⁶⁾。フタル酸ジエステルは加水分解されてフタル酸モノエステルとなり、さらに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^{7,8,9)}。なお、ヒトの尿中代謝物として、フタル酸モノシクロヘキシルが検出されている¹⁰⁾。

(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

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	30 ml/kg ¹¹⁾
ラット	経口	LD ₅₀	> 40,000 mg/kg ¹²⁾
ラット	経口	LD ₅₀	≥ 3,200 mg/kg ¹³⁾
マウス	経口	LD ₅₀	≥ 3,200 mg/kg ¹³⁾

本物質は眼、皮膚、気道を刺激する¹⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄5匹を1群とし、0、500、1,000、1,500、2,000、2,500 mg/kg/day を7日間強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 以上の群で肝臓相対重量の増加、肝酵素誘導を認めた。0、1,500、2,500 mg/kg/day 群を対象とした組織検査では、1,500 mg/kg/day 以上の群で肝臓に小葉中心性肝細胞腫大、2,500 mg/kg/day 群で肝小葉の滑面小胞体の著しい

増殖を認めた。また、同系統のラット雄 12 匹を 1 群とし、本物質 0、1,500 mg/kg/day、本物質の主要代謝物であるフタル酸モノシクロヘキシル 1,130 mg/kg/day、シクロヘキサノール 445 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した結果、本物質及び代謝産物の投与群で肝臓相対重量の有意な増加、肝酵素誘導を認め、フタル酸モノシクロヘキシル投与群では睾丸重量の有意な減少、著しい精細管上皮の萎縮を認めた⁴⁾。

- イ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、25、75、200、500 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群の雄及び 500 mg/kg/day 群の雌で血清 ALP の上昇、200 mg/kg/day 以上の群の雄及び 75 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓相対重量の増加、200 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓及び腎臓の組織変化、500 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制、摂餌量の減少を認めた¹⁵⁾。また、Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、37.5、50、75、500 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制、摂餌量の減少、雌雄で血清 ALP の上昇、肝臓重量の増加、肝臓組織に若干の変化を認めた¹⁶⁾。これらの結果から、LOAEL は 25 mg/kg/day であった。
- ウ) ラット雌雄各 6 匹を 1 群として本物質を 8.8% 含むプラスチックを 10% の割合で餌に添加して 90 日間投与 (800 mg/kg/day 相当) した結果、体重増加の抑制、副腎及び脾臓重量の減少、精巣や肝臓を除く種々の臓器で軽微な組織学的な異常を認めたとする報告があるが、本物質との関連性は記載されていない¹³⁾。また、ラットに 0、4,170 mg/kg/day を 21 日間強制経口投与した結果、4,170 mg/kg/day 群で肝腫大、前胃扁平上皮細胞の増生及び脱毛を認めた¹³⁾。この他、ラット雌雄各 15 匹を 1 群として 0、100、200 mg/kg/day を 6 週間または 1 年間 (2 日/週) 強制経口投与した結果、体重、血液及び組織検査で異常を認めなかった¹³⁾ とする報告もあるが、詳細は不明である。
- エ) ラットに 104 週間経口投与した試験の NOEL として 27 mg/kg/day、イヌに 52 週間経口投与した試験の NOEL として 14 mg/kg/day とする報告がある¹⁷⁾ が、詳細は不明である。
- オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0.024、0.12、0.6% 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 20~23 匹を 1 群として同様に投与した結果、0.12% 以上の群の F₀、F₁ 世代の雌雄で有意な体重増加の抑制を認め、0.12% 以上の群の F₁ 世代の雄及び 0.6% 群の F₀ 世代の雌で有意な摂餌量の減少を認めた。また、0.12% 群では F₀ 世代の雌雄で肝細胞肥大、雄で甲状腺ろ胞上皮の肥大がみられ、0.6% 群では F₀、F₁ 世代の雌雄で肝臓重量の有意な増加、F₀ 世代の雌雄で甲状腺重量の有意な増加、前立腺重量の有意な減少を認め、F₀、F₁ 世代の雌雄で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮の肥大、雄で腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴発生増加、F₁ 世代の雄で睾丸の精細管萎縮がみられた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL は 0.024% (F₀ 世代の雄で 16 mg/kg/day、雌で 21 mg/kg/day、F₁ 世代の雄で 18 mg/kg/day、雌で 21 mg/kg/day) であった。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、500、1,000、1,500、2,000、2,500 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した結果、睾丸重量への影響は認めなかったが、2,500 mg/kg/day 群の 1 匹で両側の睾丸に 30~40% の生殖細胞の消失を伴う精細管萎縮がみられた⁴⁾。
- イ) ラット 0、4,170 mg/kg を 21 日間経口投与した結果、4,170 mg/kg 群で精細管の萎縮、精子形成の減少を認めた¹³⁾。一方、雌ラット 8 匹を 1 群として 0、600 mg/kg/day を 6 週間強

制経口投与した後に無処置の雄と交尾させ、さらに無処置の F₁、F₂ 世代を交尾させた試験では、生殖及び胎仔への影響は認められず¹³⁾、Wistar ラットに 5 mg/kg/day を混餌投与した四世代試験でも影響はみられなかった¹³⁾ という報告があるが、詳細は不明である。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0.024、0.12、0.6%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 20～23 匹を 1 群として同様に投与した結果、0.12%以上の群の F₁ 世代の雄で精子数の有意な減少を認め、0.6%群の F₀ 世代の雌で発情期間隔の有意な延長を認めた。また仔では 0.12%群の F₂ 世代の雄で肛門生殖突起間距離の有意な短縮、乳輪の発現がみられ、0.6%群では F₁、F₂ 世代の雌雄で体重増加の抑制、雄で肛門生殖突起間距離の短縮、乳輪発現率の増加に有意差を認めたが、出生仔数、性比、生存率、発育分化などへの影響はなく、奇形の発生もなかった¹⁸⁾。この結果から、NOAEL は雄ラットで 0.024% (F₀ 世代で 16 mg/kg/day、F₁ 世代で 18 mg/kg/day)、雌ラットで 0.12% (F₀ 世代で 104 mg/kg/day、F₁ 世代で 107 mg/kg/day) あった。

④ ヒトへの影響

ア) 軟質塩化ビニルのラップフィルムで食肉を包装して加熱接着し、本物質を含むホットメルト接着剤の付いた価格ラベルを加熱接着する作業に従事していた労働者で、加熱時に発生した煙霧に暴露された後に呼吸困難や気道閉塞が時折発症しており、96 人の労働者に対するアンケート調査では 69%が作業に関連した呼吸器、粘膜あるいは全身性の症状を訴えており、非喫煙者よりも喫煙者で訴えが多かった。また、症状のみられた 14 人の協力を得て作業環境を模擬した誘発試験を実施したところ、フィルムからの煙霧に 3 時間暴露で 11 人中 3 人が肺機能 (1 秒率) の低下 (平均 25%)、7 人が動脈血酸素分圧の低下 (平均 13 mmHg) を示し、価格ラベルからの煙霧に 30 秒から 20 分暴露では、13 人中 9 人が肺機能 (1 秒率) の低下 (平均 49%)、12 人が動脈血酸素分圧の低下 (平均 20 mmHg) を示した¹⁹⁾。

イ) 58 才の肉職人が店を移って 4 年目から作業中に息切れ、喘鳴を生じるようになり、肉包装時に生じた煙霧では無症状であったが、価格ラベル加熱時の煙霧に暴露された時に症状がみられ、勤務終了後 1～3 時間で喘鳴は沈静化し、週末や休暇で職場にいない時に症状が出ることはなかった。このため、ラベル貼付作業の区域に排気装置を設置したところ、再び症状が現れることはなかったが、改装に伴って排気装置が撤去されると、喘鳴が再発し、新しい作業場では作業できないところまで症状が進行した。彼には慢性咳や気管支炎の病歴、アレルギーや喘息の家族歴もなく、身体検査でも呼吸音の異常などを除いて正常範囲にあったが、肺機能検査の結果、肺の過拡張、低酸素血症を伴った中程度の閉塞性換気障害がみられた。また、価格ラベルを加熱して吸入させたところ、4 分後に胸の緊張が現れて喘鳴がみられるようになり、肺機能検査では努力肺活量及び流速の劇的で進行性の低下がみられ、塩酸イソプロテレノールで部分的に可逆性であった。しかし、無水フタル酸溶液を 6 分間吸入させた場合には肺機能に変化を認めなかった²⁰⁾。

ウ) 本物質を含むホットメルト接着剤からの煙霧に暴露した労働者のうち、喘息患者を対象にした誘発試験では、3.5 m³ の室内で本物質 40 mg を加熱して発生させた煙霧に 20 分間暴露させても気管支痙攣は誘発されなかったという報告がある。なお、労働者の推定暴露濃度は 0.1～1 mg/m³ であった²¹⁾。

エ) 食肉包装用の塩化ビニルラップフィルム加熱時に発生した煙霧中の主要物質としてアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)と塩酸ガスが確認されており²²⁾、価格ラベル加熱時の煙霧では本物質、無水フタル酸、2,5-ジ-*tert*-アミルキノンが確認されている²⁰⁾。

(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	— 評価されていない。
	ACGIH	— 評価されていない。
	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を誘発せず²³⁾、大腸菌でも遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁴⁾。

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

ラットで1年間¹³⁾及び104週間¹⁷⁾、イヌで52週間¹⁷⁾経口投与した試験の報告があるが、腫瘍についての記載はなく、詳細は不明である。

○ 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・長期毒性オ)のラットの試験から得られた NOAEL 16 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1.6 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

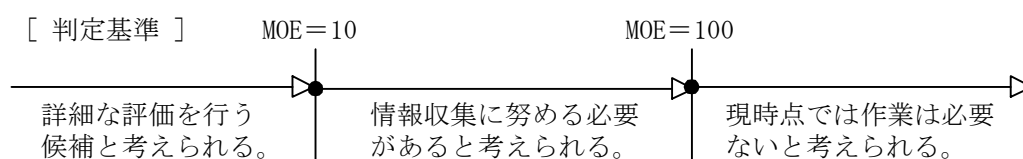
表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

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	—	—	1.6 mg/kg/day	ラット
	地下水・食物・土壌	0.4 µg/kg/day 未満	0.4 µg/kg/day 未満		

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、予測最大暴露量はともに0.4 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等1.6 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 (Margin of Exposure) は400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		○	2,000*	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3		○		1)
		○	2,000*	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3		○		1)
	○		>2,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3		○		1)
	○		>2,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3		○		1)
甲殻類		○	<u>181</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21		○		1)
	○		>2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2		○		1)
魚類	○		>2,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4		○		1)
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

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、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)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内) 試験結果の算出法 : AUG (Area Under Growth Curve) 生長曲線下の面積により求めた結果、RATE 生長速度より求めた結果

*) : 限度試験により得られた結果。

なお、文献 1) の試験では界面活性作用のある分散剤が用いられているため、毒性値の信頼性は b とした。

(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 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 2,000μg/L 超、甲殻類では *Daphnia magna* に対する 48 時間遊泳阻害濃度 (EC₅₀) が 2,000μg/L 超、魚類の *Oryzias latipes* に対する 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 2,000μg/L 超であった。急性毒性値について 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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最も低い値 (藻類、甲殻類及び魚類の 2,000μg/L 超) 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 20 μg/L 超が得られた。

慢性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の 72 時間無影響濃度 (NOEC) が 2,000 $\mu\text{g/L}$ 、甲殻類では *Daphnia magna* の繁殖阻害の 21 日間無影響濃度 (NOEC) が 181 $\mu\text{g/L}$ 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 (甲殻類の 181 $\mu\text{g/L}$) 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 1.8 $\mu\text{g/L}$ 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、甲殻類の慢性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 1.8 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

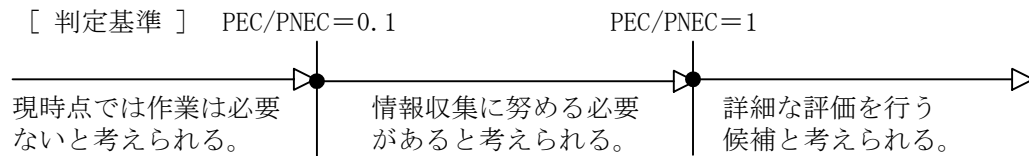
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満(2001~2002)	0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満(2001~2002)	1.8 $\mu\text{g/L}$	<0.06
	公共用水域・海水	0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満(2001~2002)	0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満(2001~2002)		<0.06

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 $\mu\text{g/L}$ 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) も、平均濃度と同様に、淡水域、海水域ともに 0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.06 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.824.
- 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) Hollifield, H.C. (1979) Rapid Nephelometric Estimate of Water Solubility of Highly Insoluble Organic Chemicals of Environmental Interest. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **23**: 579-586.
- 5) 通産省公報 (1977.12.1)
- 6) 製品評価技術基盤機構、既存化学物質安全性点検データ、0254
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v1.91
- 8) 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, p.xiv.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v2.15
- 10) 経済産業省、フタル酸ジシクロヘキシルの有害性評価、
<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g20515b04j.pdf>
- 11) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品

(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) 稲富圭美 (2001) : 室内環境中の VOC 及び環境ホルモンについて, 生活と環境, 46 (5) : 76-83.
- 7) 斎藤育江、大貫 文、瀬戸 博、上原眞一、藤井 孝 (2001) : 室内空气中化学物質の実態調査—平成 11 年度—, 東京衛研年報, 52 : 221-227.
- 8) 斎藤育江、大貫 文、瀬戸 博 (2002) : 室内空气中フタル酸エステル類の測定, 室内環境学会誌, 5 (1) : 13-22.
- 9) 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食事調査結果について

- 10) (財) 日本食品分析センター (2001) : 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) 報告書 (環境省請負業務)
- 11) 高橋哲夫、平間祐志、兼俊明夫、藤本 啓、桂 英司 (1999) : 食品中のフタル酸エステル類の分析について, 北海道立衛生研究所年報, 49 : 119-122.
- 12) 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
- 13) 環境省環境管理局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
- 14) 環境庁水質保全局水質管理課 (2000) : 平成 11 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
- 15) 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) 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.
- 2) Albro, P.W. and R.O. Thomas (1973): Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. *Biochim. Biophys. Acta.* 306: 380-390.
- 3) Albro, P.W. and A.D. Latimer (1974): Pancreatic nonspecific lipase, an enzyme highly specific for micelles. *Biochemistry.* 13: 1431-1439.
- 4) Lake, B.G., J.R. Foster, M.A. Collins, C.R. Stubberfield, S.D. Gangolli and S.P. Srivastava (1982): Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 51: 217-226.
- 5) Rowland, I.R., M.J. Davies and P.J. Meffin (1977): Hydrolysis of phthalate esters by the gastrointestinal contents of the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 15: 17-21.
- 6) U.S.EPA (1981): Ambient water quality criteria for phthalate esters.
- 7) 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.
- 8) Albro, P.W. and B. Moore (1974): Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromatogr.* 94: 209-218.
- 9) Kluwe, W.M. (1982): Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ. Health Perspect.* 45: 3-9.
- 10) 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.
- 11) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 12) Shibko, S.I. and H. Blumenthal (1973): Toxicology of phthalic acid esters used in food-packaging material. *Environ. Health Perspect.* 3: 131-137.
- 13) BIBRA International Ltd. (1994): Toxicity profile. dicyclohexyl phthalate.

- 14) 化学工業日報社 (2003): 14303 の化学商品.
- 15) de Rijke, D. and M.I. Willems (1977): CIVO-TNO report No. 5228. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 16) de Rijke, D. and M.C. Bosland (1978): CIVO-TNO report No. 5720. Cited in: EC IUCLID dataset year 2000 CD-ROM edition.
- 17) FDA (1996): FDA guidelines for chemistry and technology, requirements of food additive petitions. Cited in: Shibko, S.I. and H. Blumenthal (1973): Toxicology of phthalic acid esters used in food-packaging material. Environ. Health Perspect. 3: 131-137.
- 18) (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.
- 19) Andrasch, R.H., E.J. Bardana, Jr., F. Koster and B. Pirofsky (1976): Clinical and bronchial prorocaton studies in patients with meatwrappers' asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 58: 291-298.
- 20) Levy, S.A., J. Storey and B.E. Phashko (1978): Meat worker's asthma. J. Occup. Med. 20: 116-117.
- 21) Pauli, G., J.C. Bessot, D. Lenz, A. Henni, B. Lingot, R. Wendling, P. Ducos, J.C. Limasset and C. Maire (1979): L'asthme des emballeurs de viande: Recherche de l'agent causal. Cah. Notes Doc. 96: 373-382.
- 22) Vandervort, R. and S.M. Brooks (1977): Polyvinyl chloride film thermal decomposition products as an occupational illness: I. Environmental exposures and toxicology. J. Occup. Med. 19: 188-191.
- 23) 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- 32.
- 24) Kurata, H. (1975): Studies on the mutagenic effects of phthalates. Report to Ministry of Health and Welfare (Japan). Cited in: Omori, Y. (1976): Recent progress in safety evaluation studies on plastics and their controlled use in Japan. Environ. Health Perspectives. 17: 203-209.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境庁(2000) : 平成 11 年度 生態影響試験実施事業報告