

CERI 有害性評価書

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

Bis(2-Ethylhexyl) phthalate

CAS 登録番号 : 117-81-7

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

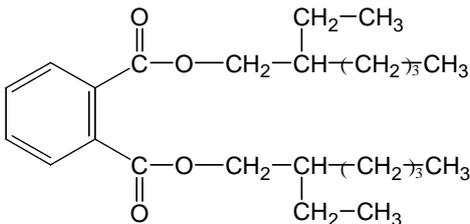
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 内分泌系への影響.....	9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	13
7.3.1 急性毒性.....	13
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	13
7.3.3 感作性.....	13
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	15
7.3.6 遺伝毒性.....	17
7.3.7 発がん性.....	18
7.3.8 内分泌系への影響.....	19
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	19
文 献.....	21

1. 化学物質の同定情報

物質名	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジオクチル ^{注)} 、DEHP、DOP ^{注)} 注)フタル酸ジ(<i>n</i> -オクチル)を指す場合もある。
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-272
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-1307
CAS登録番号	117-81-7
構造式	
分子式	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
分子量	390.56

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
消防法	危険物第四類第四石油類
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色粘稠性液体	U.S.NLM:HSDB, 2002
融点	-50℃ -55℃	IPCS, 2002 U.S.NLM:HSDB, 2002
沸点	385℃ 約 230℃ (7 hPa)	IPCS, 2002 EU:IUCLID, 2000
引火点	215℃ (開放式)	IPCS, 2002
発火点	350℃	IPCS, 2002
爆発限界	0.1 % (下限界、空气中)	IPCS, 2002
比重	0.9861	U.S.NLM:HSDB, 2002
蒸気密度	13.46 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	3.04 × 10 ⁻⁵ Pa (20℃)、160 Pa (200℃)	環境庁環境化学物質研究会, 1988
分配係数	log Kow = 7.60 (実測値)、8.39 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	U.S.NLM:HSDB, 2002
土壌吸着係数	Koc = 87,420~510,000 (測定値)	U.S.NLM:HSDB, 2002
溶解性	水 : 0.285 mg/L (24℃) アルコール類、エーテル類、ベンゼン、	U.S.NLM:HSDB, 2002 化学物質評価研究機構, 2002

	アセトンなどの溶媒：混和	
ヘンリー定数	$2.74 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 16.24 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.062 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	307,200	260,800	268,800	253,700	244,600
輸入量	9,100	6,400	7,200	10,900	15,400
輸出量	31,500	30,900	54,500	40,700	44,400
国内出荷量	276,900	227,100	223,300	219,300	201,700

出典：製品評価技術基盤機構 / フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 (2004)

表 4-2 用途別使用量割合

用途		割合	具体的な製品
可塑剤	塩化ビニル樹脂	96 %	床材
			電線被覆
			一般用フィルム・シート
			農業用フィルム・シート
			工業用原料
			壁紙
			ホース・ガスケット
			合成レザー
	履物		
	その他の樹脂	1 %	
溶剤		3 %	塗料・顔料・接着剤

出典：製品評価技術基盤機構 / フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 (2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

蒸気圧は 0.0304 mPa (20°C) であり、土壌吸着係数 K_{oc} は 87,420~510,000 である。大気中に排出されると、大部分は大気中に浮遊する微粒子への吸着や雨水への溶解などにより沈降される (US. NLM: HSDB, 2002)。残りは OH ラジカルなどと反応すると推定される。

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	2.20×10 ⁻¹¹ (25°C、推定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	0.5~1 日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

太陽光を吸収するので、対流圏大気中では直接光分解される可能性がある (US. NLM: HSDB, 2002)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

25°Cにおける加水分解半減期は pH 7 では 5.3 年で、pH 8 では 195 日と推定されている (SRC:HydroWin, 2002)。加水分解生成物はフタル酸と 2-エチルヘキサノールが推定される。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	69	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	89	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出 典
活性汚泥を用いた試験	不明	38 時間	91%	Graham, 1973
バクテリアとかびを含む数種の微生物を用いた試験	不明	10~35 日	40~90%	Graham, 1973
土壌中での試験	500 mg/kg	20 日	75%	Shanker et al., 1985
		30 日	95%以上	

その他に、活性汚泥と河川水中で究極的に分解されることが示されている (Saeger and Tucker, 1973)。生分解速度は、温度に依存し、土壌での 4°C, 10°C, 22~25°C 及び 32°C での試験で、4°C と 10°C では限られた分解性が示されたのみであるが、22~25°C 及び 32°C では容易に分解した (Mathur, 1974)。また、分解速度は微生物の馴化も大きな影響を与えるとしている (Sugatt et al., 1984)。

エステラーゼによってモノエステルを経てフタル酸を生成し (Engelhardt et al., 1975; Kurane et al., 1980; Taylor et al., 1981)、さらに環が開裂してピルビン酸とシュウ酸に分解し、安息香酸と同様に二酸化炭素と水に代謝される (Kurane et al., 1984)。

b 嫌氣的生分解性

嫌気条件下での分解速度は非常に遅いとの報告がある (U.S. NLM: HSDB, 2002)。

以上のことから、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)は好氣的条件下では生分解され、嫌氣的条件下では生分解され難いと推定される。

5.3 環境水中での動態

環境水中での加水分解速度は速くないが、環境中の微生物による生分解速度は速いと推定される。また、土壌吸着係数 K_{oc} から判断して、環境水中の懸濁物質に吸着して底質に移行すると推定される。ヘンリー定数の値 ($2.74 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$, 25°C) から、水面からの揮散の可能性は非常に低いと推定される。

以上のことなどから、環境水中にフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)が排出された場合は、主に生分解により除去されると推定される。ある程度は底質へ移行するが、揮散による大気への移行の可能性は非常に低いと推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	1	8	1.0~3.4	濃縮性がない 又は低い
	0.1		0.7 未満~29.7	

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

オクタノール/水分配係数が大きい ($\log K_{ow}$ が 7.60) にもかかわらず、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の濃縮性が低いのは生体内で代謝されて排出が速やかなためと解釈されている (IPCS, 1992; Wofford et al., 1981)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表6-1)

試験液の調製に助剤を用いない 96 時間 EC₅₀ (生長阻害) は 0.1 mg/L 超、長期毒性とみなされる生長阻害に関する NOEC は 0.1 mg/L 以上 (Adams et al., 1995)、助剤 (界面活性剤) を用いた試験の 72 時間 EC₅₀ は 100 mg/L 超、NOEC は 30.0 mg/L (バイオマス) と 100 mg/L 以上 (生長速度) (環境庁, 1997) の報告がある。

表 6-1 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	U.S. EPA GLP 止水 機械的分散	22-24	96 時間 EC ₅₀ 96 時間 NOEC	生長阻害	> 0.1 ≥ 0.1 (m)	Adams et al., 1995
	OECD 201 GLP 止水 助剤 ²⁾	23±2	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度	> 100 > 100 > 100 30.0 ≥ 100 ≥ 100 (a, n)	環境庁, 1997

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 硬化ヒマシ油 (HCO-30、100 mg/L)

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表6-2)

甲殻類について得られている結果は、オオミジンコに対する48時間EC₅₀ (遊泳阻害) はAdamsら (1995) 及び環境庁 (1997) によってそれぞれ0.16 mg/L超及び100 mg/L超であると報告されている。一方、LeBlanc (1980) により、48時間LC₅₀が11 mg/Lと、また、Passino and Smith (1987) により48時間EC₅₀が0.133 mg/Lと報告されている。海産種に対する48時間EC₅₀は0.37~300 mg/L超であった (Adams et al.,1995; Cox and Moran 1984; Linden et al., 1979)。これらの値は著しく異なるために、毒性の強さを評価するのは困難である。ミジンコ類を用いた長期毒性においても0.077~14 mg/Lと大きな幅がある。変動する要因として、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の水への溶解度が低いため、飽和液やアセトン、エタノール等の有機溶剤を用いる試験では試験液表面に膜を形成し、これにミジンコがトラップされることによる物理的な影響、またトラップされないように界面活性剤等を用いて試験液表面に膜あるいは試験液中に不溶物質が生じないようにした試験では物理的な影響はなくなるものの、水中での存在形態が変わり、それによって生物体への取り込み量も変動することも示唆され、その結果影響濃度が水への溶解度を遥かに超えてしまうことなどが挙げられる。

オオミジンコの21日間繁殖試験について、算出したNOECが水への溶解度付近あるいは以下で値の確定している報告は0.077 mg/L (Cox and Moran 1984; Rhodes et.al, 1995; Springborn Bionomics, 1984)、0.158 mg/L (Knowles et al., 1987) 及び0.640 mg/L (Adams and Heidolph, 1985)であった。このうちRhodesらはアセトンやエタノール等の有機溶剤や分散剤を用いずに機械的な分散法を用いて試験を行っており、ミジンコが不溶物質にトラップされて試験液表面に浮いていたことが報告されている。また、理由は明らかでないが、対照区においてもミジンコが試験液表面に浮いていた。さらにOECDテストガイドラインの有効性基準から判断すると、対照区での親1頭当たりの産仔数がそれを満たしていなかった。従って、信頼性があるとはいえず、評価には使用できない。Knowlesらは、ミジンコがトラップされて試験液表面に浮いていたものの摂餌や親の産仔には影響を与えなかったと報告しており (Knowles et al., 1987)、OECDテストガイドラインの有効性基準も満たした試験であると考えられ、Adams and Heidolphの報告 (Adams and Heidolph, 1985) とともに評価に使用できる。

表 6-2 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミジンコ)	生後 24時間 以内	U.S. EPA GLP 止水 機械的 分散	20±1	ND	ND	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 0.16 (m)	Adams et al., 1995; Cox & Moran, 1984
		OECD 202 GLP 止水 助剤 ¹⁾	20±1	65	7.9- 8.2	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 100 (a, n)	環境庁, 1997
		止水 助剤 ²⁾	22±1	173	8.0 ±0.2	48時間 LC ₅₀	11 (n)	LeBlanc, 1980
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ)	生後 24時間 以内	止水 助剤 ³⁾	17	ND	ND	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.133 (n)	Passino & Smith, 1987
急性毒性 海水								
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、 ソコミジンコ目の 一種)	3-6週齢	止水 助剤 ³⁾	21±1	塩分濃度 7‰	7.8	96時間 LC ₅₀	> 300 (n)	Linden et al., 1979
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 シット [®] シュリンプ [®] 、 アミ科)	生後 24時間 以内	U.S. EPA GLP 止水 機械的 分散	20±1	ND	ND	96時間 LC ₅₀	> 0.37 (m)	Adams et al., 1995; Cox & Moran, 1984
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミジンコ)	生後 24時間 以内	半止水 助剤 ⁴⁾	20±1	180±20	8.25 ± 0.25	21日間 NOEC 致死、繁殖	≥ 0.1 (n)	Brown & Thompson, 1982
		半止水 助剤 ⁵⁾	21-23	ND	ND	21日間 NOEC 致死、繁殖	0.640 (m)	Adams & Heidolph, 1985
		流水 助剤 ⁶⁾	22±2	300	7.9	21日間 NOEC 致死、繁殖	0.158 (m)	Knowles et al., 1987

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		流水 機械的 分散	21±2	180	ND	21 日間 NOEC 致死	0.077 (m)	Rhodes et al., 1995; Springborn bionomics, 1984; Cox & Moran, 1984
		半止水 助剤 ⁷⁾	20	ND	ND	21 日間 NOEC 致死、繁殖	14 (m)	Scholz, 1995
		OECD 202 GLP 半止水 助剤 ⁸⁾	20±1	65	7.2- 8.2	21 日間 NOEC 致死、繁殖	10 (a, n)	環境庁, 1997
		流水 助剤 ⁹⁾	20±1	Elendt's M4 培地	ND	21 日間 NOEC 産仔数	> 1.0 (n)	Brown et al., 1998

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 硬化ヒマシ油 (HCO-30, 100 mg/L)、2) 種類及び量未確認、3) アセトン (≦0.5 mL/L)、4) Marlowet R40 (10 mg/L)、5) ジメチルホルムアミド (≦0.1 mL/L)、6) アセトン (≦50 μL/L)、7) Marlowet R40 (30 mg/L)、8) 硬化ヒマシ油 (HCO-50, 30 mg/L)、9) Tween20 (2.5-10 mg/L)

6.1.3 魚類に対する毒性 (表6-3)

魚類に対する大部分の試験結果では試験期間中に試験生物の死亡はなく、その LC₅₀ は試験最高濃度以上 (0.16 mg/L~770 mg/L 超) であり、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の水への溶解度 (0.285 mg/L) を遥かに超えた値を示している報告もあることから、これらの値から毒性の強さを評価するのは困難である。

長期試験としては、致死や成長、あるいは受精卵からの試験ではふ化率を指標とした試験の報告がある。急性毒性と同様に大部分の結果は試験最高濃度以上であり、値の確定しているものはニジマスの受精卵を用いた 2 試験のみである。このうち異なる硬度の希釈水 (50 及び 200 mg CaCO₃/L) を用いてふ化後 4 日間まで暴露した時の LC₅₀ は、それぞれ 139.5 mg/L 及び 149.2 mg/L であった (Birge et al., 1979)。しかし、この試験では試験物質を機械的に分散させた後に、この溶液を流水式試験系に送液しており、試験液が均一ではなかった可能性がある。その結果、算出された値が水への溶解度を大幅に超えたものと考えられる。また、ニジマスの受精卵を用いて胚期 12 日間及びふ化後 90 日間暴露した試験において、ふ化仔魚の致死を指標にしたふ化後 24 日間の NOEC は 0.005 mg/L (Mehrle and Mayer, 1976) であったが、この試験では OECD テストガイドライン 210 の魚類初期生活段階毒性試験 (1992) の有効性基準から判断すると、ふ化後の死亡率はバラツキの範囲であること、用いた助剤 (アセトン) 濃度が基準より高いことから、信頼性が低い。助剤をなるべく用いない試験を考慮すると、ニジマスの受精卵を用い、ふ化率、致死及び成長を指標とした 90 日間の NOEC が 0.502 mg/L 超であるとする報告がある (Defoe et al., 1990) が、この値は水への溶解度を超えている。なお、この試験では高濃度の 2 濃度 (0.502 及び 0.259 mg/L) において対照区と比較して有意な差ではなかったが、それぞれ約 10%の体重低下がみられた。

調査した範囲内では海産種での長期試験の報告はなかった。

表 6-3 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	29-40 mm	U.S. EPA GLP 止水 機械的 分散	20±1	25-50	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	> 0.16 (m)	Adams et al., 1995
		U.S. EPA GLP 流水 機械的 分散					> 0.67 (m)	
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.90 cm 0.107 g	OECD 203 GLP 半止水 助剤 ¹⁾	24±1	61	6.3- 7.8	96 時間 LC ₅₀	74.8 (a, n)	環境庁, 1997
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	29-40 mm	U.S. EPA GLP 止水 機械的 分散	20±1	25-50	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	> 0.20	Adams et al., 1995
	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 助剤 ²⁾	22±1	28-44	6.7- 7.4	96 時間 LC ₅₀	> 770 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	39-62 mm	U.S. EPA GLP 流水 機械的 分散	20±1	25-50	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	> 0.32 (m)	Adams et al., 1995
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーフスヘッドミノ)	6-17 mm	U.S. EPA GLP 止水 機械的 分散	20±1	ND	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	> 0.17 (m)	Adams et al., 1995
	14-28 日 齢、 8-15 mm	U.S. EPA 止水 助剤 ²⁾	25- 31	塩分濃度 10-31‰	ND	96 時間 LC ₅₀	> 550 (n)	Heitmuller et al., 1981
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	7.5 か月 齢 1.24 g	流水 助剤 ³⁾	25	ND	ND	56 日間 NOEC 致死、成長	>0.062 (m)	Mehrle & Mayer, 1976
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	3-4 週齢	助剤 ⁴⁾	25±1	ND	ND	35 日間 NOEC 致死、成長	> 0.32	Adema et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 8 時間以内 の卵	流水 助剤 不使用	ND	ND	ND	70 日間 NOEC ふ化、生存、成 長	>0.007 (m)	Cohle & Stratton, 1992
	受精後 72 時間 以内の卵	流水 助剤 不使用	10±1	44.0-46.4	7.03 - 8.22	90 日間 NOEC ふ化、生存、成 長	>0.502 (m)	DeFoe et al., 1990

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	受精後 20分	流水 機械的 な分散	18.2- 25.8	50	7.5± 0.2	23日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 27日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	139.1 139.5 (m)	Birge et al., 1979
				200	7.4± 0.1	23日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 27日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	154.0 149.2 (m)	
	受精卵	流水 助剤 ⁵⁾	ND	ND	ND	102日間 NOEC ふ化仔魚の致死	0.005 (m)	Mehrle & Mayer, 1976
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	産卵後 1-2時間	流水 機械的 な分散	18.2- 25.8	50	7.5± 0.2	4日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 8日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	> 186 > 186 (m)	Birge et al., 1979
				200	7.4± 0.1	4日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 8日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	> 191 > 191 (m)	
	産卵後 1-2時間	流水 機械的 な分散	18.2- 25.8	50	7.5± 0.2	3.5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 7.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	65.5 55.7 (m)	
			200	7.4± 0.1	3.5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 7.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	32.1 45.5 (m)		

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 硬化ヒマシ油 (HCO-30、100 mg/L)、2) 種類未確認、3) アセトン (<0.25 mL/L)、4) ジメチルスルホキシド (0.1 mL/L)、5) アセトン (<0.28 mL/L)

6.2 内分泌系への影響

in vitro のニジマス肝細胞を用いた試験においてエストロゲン受容体との結合性が 17β-エストラジオールの 1/100,000 であること (Jobling et al., 1995)、また、*in vivo* のメダカを用いた試験では 1 μM (約 390 μg/L) でメダカの産卵数、ふ化率に影響を及ぼさないこと (Shioda and Wakabayashi, 2000) が報告されている。無脊椎動物については、内分泌系及び生殖系へ影響を及ぼすという知見はこれまで得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の環境中の生物に対する影響については数多くのデータがある。しかし、水への溶解度が低いため、その多くは試験最高濃度 (水への溶解度付近あるいはそれ以下) でも影響がないものが多く、また試験液調製のために助剤を使用した試験では

溶解度を越えた影響結果を示す報告がある。

藻類に対する生長阻害試験では、セレナストラムを用いて助剤を使用しなかった試験と使用した試験報告があるが、助剤（界面活性剤）を使用した試験では水への溶解度を遥かに超えていた。助剤を使用しなかった 96 時間の EC₅₀ 及び NOEC は、それぞれ 0.1 mg/L 超及び 0.1 mg/L 以上であった。

無脊椎動物の甲殻類に対する試験結果は、急性毒性試験において 48 時間あるいは 96 時間の LC₅₀ (EC₅₀) は 0.133 ~100 mg/L 超、オオミジンコの繁殖毒性試験においても NOEC が 0.077 ~ 14 mg/L と非常に変動した結果が報告されている。水への溶解度が低いため、助剤として有機溶剤を用いても試験液表面に膜を形成し、特にミジンコの場合、それらにトラップされるため試験を一層難しくしている。一方、物理的な影響を避けるため、界面活性剤を用いて試験液表面に膜が生じないようにするとともに、試験液中にも不溶物質が存在しないようにして試験をした場合、水中での存在形態が変わるなどしてその毒性値が水への溶解度を超える傾向がある。オオミジンコの繁殖試験報告の中で算出した値が水への溶解度付近あるいは以下であり、OECD テストガイドラインの有効性基準をほぼ満たしているデータ (NOEC) は 0.158 mg/L 及び 0.640 mg/L であった。

魚類に対しても同様な傾向がみられ、急性毒性も 96 時間 LC₅₀ が 0.16 ~770 mg/L 超で変動が大きく、また値が確定できないため、これらの値から毒性の強さを評価するのは困難である。長期毒性として比較的信頼性のあるデータはニジマスの受精卵を用い、ふ化率、致死及び成長を指標とした 90 日間での NOEC が 0.502 mg/L 超であったが、この値は水への溶解度を超えている。

以上から、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) は藻類、甲殻類及び魚類に対して極めて強い影響を与える可能性があることを示唆する報告もあるが、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の水への溶解性が極めて低いことから信頼できるデータが少ないのが現状である。今後、生物中への取り込みや生態内での代謝等を明らかにした上での有害性あるいは毒性の強さを明確にする必要がある。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.158 mg/L である。

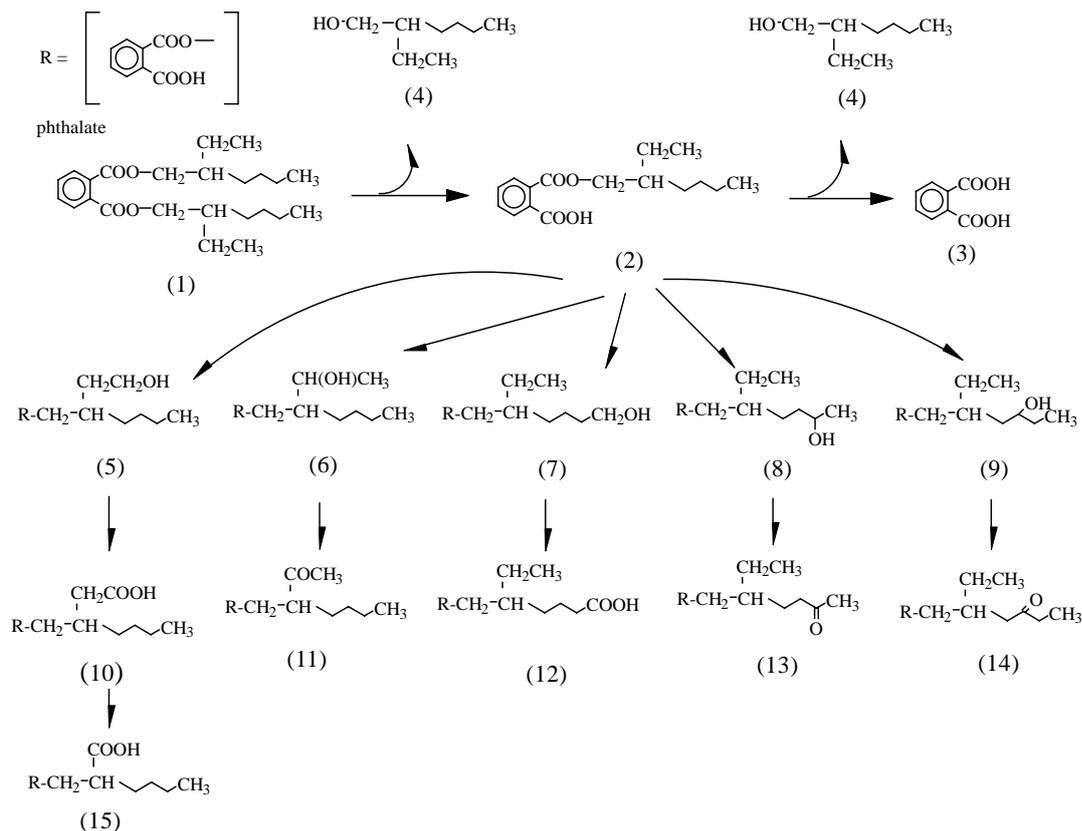
7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) は、膵臓から分泌されたリパーゼによりエステルが加水分解を受けフタル酸モノ(2-エチルヘキシル) を生成する。ラットではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)のほとんどが加水分解されてフタル酸モノ(2-エチルヘキシル) を生成する。フタル酸モノ(2-エチルヘキシル) の代謝経路には、2-エチルヘキシル側鎖が ω -酸化を受ける過程と $\omega-1$ 酸化を受ける過程とがある。ラット及びモルモットでは ω -酸化がフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)の主要な代謝経路であるが、マウス、ハムスター、ミドリザル、カニクイザル及びマーモセツ

トでは ω -酸化は主要な代謝経路ではない。ヒトにおいても ω -及び $\omega-1$ 酸化によるフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の代謝経路が存在するとされているが、 ω -酸化は主要な経路ではない。経口投与では静脈内投与の場合に比べて2-エチルヘキシル部位でのカルボキシル誘導体が多くみられたが、投与経路の違いに起因するかは明らかではない (WHO, 1992)。

ヒト、マーモセット、ミドリザル及びマウスの尿中にはフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)のグルクロン酸抱合体が多く検出されるが、ラットの尿中には検出されない (IARC, 1982)。



- (1)フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、(2)フタル酸 (モノ-2-エチルヘキシル) (3)フタル酸、
 (4) 2-エチルヘキサノール、(5)フタル酸 (2-(2-ヒドロキシエチル)ヘキシル)、
 (6)フタル酸 (2-(1-ヒドロキシエチル)ヘキシル)、(7)フタル酸(2-エチル-6-ヒドロキシヘキシル)、
 (8)フタル酸(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)、(9)フタル酸(2-エチル-4-ヒドロキシヘキシル)、
 (10)フタル酸(2-カルボキシメチルヘキシル)、(11)フタル酸(2-(1-オキシエチル)ヘキシル)、
 (12)フタル酸(2-エチル-5-カルボキシペンチル)、(13)フタル酸(2-エチル-5-オキシヘキシル)、
 (14)フタル酸(2-エチル-4-オキシヘキシル)、(15)フタル酸(2-カルボキシヘキシル)

図 7-1 フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の代謝経路 (WHO, 1992; U.S. NTP-CERHR, 2000)

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

ボランティア (成人 2 人) へのフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の経口投与で、5,000 mg では何ら症状は認められなかったが、10,000 mg で軽い胃腸障害と下痢がみられている (Shaffer et al., 1945)。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を含むポリ塩化ビニル製の吸入チューブを用いた新生児への人工呼吸で、生後 4 週間以内に 3 人の新生児に肺障害による死亡がみられ、その原因としてフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) との関連があることが指摘されている (Roth et al., 1988)。しかし、Health Canada はフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の暴露濃度の過大評価を指摘し、FDA は肺障害とフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) との関連性について疑問視している (Health Canada, 2002; U.S. FDA, 2001)。

ドイツでフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 製造に 10~30 年間従事した労働者 10 人における染色体異常に関する研究では、暴露濃度 0.0006~0.01 ppm の範囲では染色体異常の出現頻度の増加は報告されていない (Thies and Flieg, 1978)。

プエルトリコ在住の女兒の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女兒 (6 か月~8 歳)の血清サンプル 41 件中 28 件からフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 及びフタル酸ジブチルを主としたフタル酸エステルが検出された。28 サンプル中フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)は 25 件 (187~2,098 μ g/L)、フタル酸ジブチルは 13 件 (15~276 μ g/L) に検出されている。血清中のフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 及びフタル酸ジブチルの濃度は、同年齢の健常女兒の血清サンプル 35 件の値に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生に主としてフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を含むフタル酸エステル類が影響を及ぼした可能性が考えられるものの、著者は本症の発生がフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による影響と結論するには、さらにヒトでの疫学研究、動物実験での実証が必要であると報告している (Colon et al., 2000)。

表 7-1 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の疫学調査及び事例

対象集団・性別・人数	暴露経路、暴露濃度	症状	文献
ボランティア (成人 2 人)	経口、5,000 mg 経口、10,000 mg	症状なし 軽い胃腸障害、下痢	Shaffer et al., 1945
新生児 (3 人)	ポリ塩化ビニル製の吸入チューブを用いた人工呼吸	肺障害による死亡	Roth et al., 1988
		暴露濃度が過大評価と指摘	Health Canada, 2002
		肺障害との関連性に疑問	FDA, 2001
フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)製造に 10-30 年間従事した労働者 10 人	0.0006 - 0.01 ppm	染色体異常の出現頻度の増加なし	Thies & Flieg, 1978
プエルトリコ在住の女兒	血清サンプル 41 件中フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)25 件 (187-2,098 μ g/L) 及びフタル酸ジブチル 13 件 (15-276 μ g/L) を検出。同年齢の健常女兒の血清サンプル 35 件の値に比して有意に高い	乳房発育開始年齢の低下	Colon et al., 2000

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表7-2)

ラットに経口及び腹腔内投与した試験における主な症状として、下痢がみられている (Hodge, 1943)。また、ラットで腹腔内投与により自発運動の減少及び行動異常 (Rubin and Jaeger, 1973)、静脈内投与により肺の腫大がみられ、組織学的には肺胞壁の浮腫、肥厚、著明な好中球浸潤が認められている (Schulz et al., 1975)。ウサギでは静脈内投与により血圧の低下、呼吸数の増加がみられている (Calley et al., 1966)。

表 7-2 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	> 20,000 mg/kg	30,600 mg/kg	33,900 mg/kg	26,300 mg/kg
吸入 LC ₅₀	ND	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀	ND	ND	25,000 mg/kg	10,000 mg/kg
腹腔 LD ₅₀	14,000 - 75,000 mg/kg	30,700 mg/kg	ND	ND
静脈内 LD ₅₀	ND	200 - 250 mg/kg	ND	ND

ND: データなし

出典 : IPCS, 1992; U.S. ATSDR, 2002; U.S.NTP, 1982

7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内ではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する報告はない。

7.3.3 感作性

調査した範囲内ではフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物に対する感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-3)

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の反復投与毒性試験では、肝臓、腎臓及び精巣に影響がみられている。以下に NOAEL を決定する際の重要な試験報告を記載する。雌雄の SD ラット (5-6 週齢) にフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、5、50、500、5,000 ppm (雄 : 0、0.4、3.7、37.6、375 mg/kg/日相当、雌 : 0、0.4、4.2、42.2、419 mg/kg 相当) を 13 週間混餌投与した試験で、500 ppm 以上の投与群の雄で精巣にセルトリ細胞の空胞化がみられ、5,000 ppm の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシソームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化、5,000 ppm 投与群の雄に貧血、精巣の相対重量の減少、精細管の萎縮、精子数の減少ないし精子の完全消失がみられており、著者らは本試験 NOAEL を 50 ppm (3.7mg/kg/日) としている (Poon et al., 1997)。

よって、経口投与でのNOAELは、SDラットを用いた13週間の経口投与試験 (Poon et al., 1997)

の50 ppm (3.7 mg/kg/日) である。

表 7-3 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6週齢 10匹/群	混餌	4週間	0、1,000、5,000、10,000、 25,000 ppm (雄：0、245、1,209、2,579、 6,992 mg/kg/日相当 雌：0、270、1,427、2,897、 7,899 mg/kg/日相当、著者換 算)	5,000 ppm以上の雌雄で肝臓の 壊死を伴う重量増加及び雄で 炎症を伴う腎重量の減少と貧 血 25,000 ppmの雌雄で胸腺の萎 縮、雄で精巣重量の減少及び 精巣の萎縮、雌で卵巣黄体の 消失 NOAEL =雄 245mg/kg/日、雌 270mg/kg/日	Hazleton Biotech- nologies Co., 1992a
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5-6週齢 10匹/群	混餌	13週間	0、800、1,600、3,100、6,300、 12,500 ppm (雄：0、144、289、578、1,156、 2,311 mg/kg/日相当 雌：0、157、314、629、1,258、 2,516 mg/kg/日相当、U.S. NTP-CERHR ¹⁾ 換算)	3,100 ppm以上の雄で体重増加 抑制 NOAEL =雄 289mg/kg/日、雌 314mg/kg/日	U.S. NTP, 1982
ラット F344 雌雄 週齢記載なし 5匹/群	混餌	21日間	0、0.01、0.1、0.6、1、2、2.5% (雄：0、11、101、667、1,224、 2,101 mg/kg/日相当 雌：0、12、109、643、1,197、 1,892 mg/kg/日相当、U.S. NTP-CERHR ¹⁾ 換算)	0.6 %以上の雌雄で組織学的変 化を伴う肝臓重量の増加 2.5 %の雄で精巣重量の減少と 精巣の萎縮 NOAEL=雄 101mg/kg/日、雌 109mg/kg/日	BIBRA, 1984
ラット F344 雌雄 8週齢 10匹/群	混餌	13週間	0、1,000、4,000、12,500、25,000 ppm (雄：0、63、261、850、1,724、 mg/kg/日相当) 雌：0、73、302、918、1,858 mg/kg/日相当、著者換算)	1,000 ppmの雄で肝臓重量の増 加 4,000 ppmの雌雄で肝臓重量の 増加、雄で腎臓重量の増加と 赤血球の減少 12,500 ppm以上の雌雄で肝臓及 び腎臓重量の増加及び組織学 的変化、肝細胞の腫大、腎近 位尿細管細胞の色素沈着 25,000 ppmの雄で精巣重量の減 少、無精子症を伴う精巣の萎 縮、下垂体及び副腎の組織学 的変化 25,000 ppmの雌で子宮重量の減 少 LOAEL = 63 mg/kg/日	Hazleton Biotech- nologies Co., 1992b

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 雌雄 5-6 週齢 10 匹/群	混餌	13 週間	0、5、50、500、5,000 ppm (雄: 0、0.4、3.7、37.6、375 mg/kg/日相当 雌: 0、0.4、4.2、42.2、419 mg/kg/日相当、著 者換算)	500 ppm以上の雄でセルトリ細胞の空胞化 5,000 ppmの雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシソームの増生、濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った甲状腺の組織学的変化、雄で貧血、精巢の相対重量の減少、精細管萎縮、精子数の減少ないし精子の完全消失 NOAEL=50 ppm(3.7 mg/kg/日)	Poon et al., 1997
ラット F344 雌雄 5-6 週齢 10 匹/群	混餌	13 週間	0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (雄: 0、160、320、641、1,282、2,563 mg/kg/日相当 雌: 0、182、364、727、1,454、2,908 mg/kg/日相当、U.S. NTP-CERHR ¹⁾ 換算)	12,500 ppm以上の雄で精巢の萎縮。 25,000 ppmの雌雄で体重増加抑制 NOAEL =雄 641 mg/kg/日、雌 727mg/kg/日	U.S. NTP, 1982
マーモセット 雌雄 Callithrix jacchus (週齢記載なし) 4 匹/群	強制経口	13 週間	0、100、500、2,500 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上雄、500 mg/kg/日以上雌雄でシトクロムP450の増加傾向、なお、ペルオキシソームの増生はなし 2,500 mg/kg/日の雄で体重減少	Kurata et al., 1998
サル (カニクイザル) 7 匹/群	強制経口	25 日間	0、100、500 mg/kg/日	ペルオキシソームの増生なし (ペルオキシソームのみ検査)	Short et al., 1987

1) CERHR: Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-4)

フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) は生殖・発生毒性試験が数多く実施されている。これらの試験の中で最も低用量で影響がみられたのは、雌雄の ICR マウスにフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 0、0.01、0.1、0.3 % (0、14、141、425 mg/kg/日相当)を 106 日間 (同居前 7 日間及び 98 日間の同居中) 混餌投与した試験であり、0.1%投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、0.3 %投与群では妊娠が成立しなかった。また組換え交配試験では、最高用量の雄と対照群の雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、対照群の雄と最高用量群の雌の交配で 1 匹も妊娠が成立しなかった (Lamb et al., 1987)。よって本評価では本試験の NOAEL を 0.01% (14 mg/kg/日相当) と判断した。

表 7-4 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌 13-14匹/群	強制経口	妊娠 6 - 15日	0、40、200、1,000 mg/kg/日	親動物への毒性： 1,000 mg/kg/日で体重減少、肝相対 重量の増加 胎児への毒性： 200 mg/kg/日で外表及び内臓奇形 の増加 1,000 mg/kg/日で胎児の生存率低下、 胎児体重の減少、骨格、内臓奇形 の増加 NOAEL = 200 mg/kg/日 (親動物) NOAEL = 40 mg/kg/日 (胎児)	U.S. NTP-CERHR, 2000
マウス ICR 雌 30-31匹/群	混餌	妊娠 0 - 17日	0、0.025、 0.05、 0.1、 0.15 % (0、44、91、191、 293 mg/kg/日相当、 著者換算)	親動物への毒性： 0.05%以上で嗜眠状態 0.1%以上で肝臓重量の増加 胎児への毒性： 0.05%で奇形胎児の増加 0.1%以上で吸収胚、死亡胎児の増 加、生存胎児数、生存胎児の体重 減少 NOAEL = 44 mg/kg/日	Tyl et al., 1984, 1988
マウス ICR-JCL 雌 7-24匹/群	混餌	妊娠 0 - 18日	0、 0.05、0.1、0.2、 0.4、 1.0 % (0、70、190、400、 830、2,200 mg/kg/ 日相当、著者換算)	親動物への毒性： 0.2%以上で体重減少 (妊娠18日) 胎児への毒性： 0.1%以上で胎児の死亡率の増加 0.2%で胎児体重の減少、奇形胎児 の増加 0.4%以上で100 %の胎児の死亡	Shiota et al., 1980; 1985
マウス ICR 雌 28-29匹/群	混餌	妊娠 0 - 17日	0、 0.01、 0.025、 0.05% (0、19、48、95 mg/kg/ 日相当、U.S. NTP-CERHR換算)	0.05%で胎児の死亡率と新生児の死 亡率の増加	Price et al., 1988
マウス ICR 雌雄 20匹/群 対照群：40匹	混餌	11週齢 106日間	0、0.01、0.1、0.3 % (0、14、141、425 mg/kg/日相当、U.S. NTP-CERHR換算)	0.1%で妊娠率の低下、産児数及び生 存児数の減少 0.3%で妊娠不成立 組換え交配試験では、最高用量の雄 と対照群の雌の交配で妊娠率、産児 数、生存出生児率の減少、対照群の 雄と最高用量群の雌の交配で妊娠 未成立 NOAEL=0.01% (14 mg/kg/日相当) (本 評価書の判断)	Lamb et al., 1987
ラット F344 雌 匹/群不明	混餌	妊娠 0 - 20日	0、0.25、0.5、1.0 % (0、164、313、573 mg/kg/日相当、U.S. NTP-CERHR換算)	親動物への毒性： 0.5%以上で摂餌量の低下 1.0%で体重増加の抑制 胎児への毒性： 0.5%で胎児の成長低下 1.0%で胎児の体重と成長の低下	Price et al., 1986
ラット Wistar 雌 9-10匹/群	強制経口	妊娠6 - 15日	0、40、200、1,000 mg/kg/日	親動物への毒性： 1,000 mg/kg/日で肝臓及び腎臓の相 対重量の増加、体重及び子宮重量 の減少、吸収胚の増加 胎児への毒性：	Hellwig et al., 1997

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				1,000 mg/kg/日で体重減少、奇形の増加 NOAEL=200 mg/kg/日 (親動物、胎児)	
ラット Long-Evans 妊娠 雌12匹/群	飲水	妊娠1日目 から 分娩まで21日 間 授乳期間 21日間 計42日	周産期 0、32.5、325 μ L/L (推定摂取量、著者 換算) 妊娠中 0 3.0 - 3.5 mg/kg/日 30 - 35 mg/kg/日 分娩後 0 3.9 - 10.5 mg/kg/日 39 - 105 mg/kg/日	血漿中 DEHP 濃度 (投与最終日) 32.5 μ L/L 母動物: 0.197 \pm 0.031 μ g/L 児: 検出されず 325 μ L/L 母動物: 1.417 \pm 0.21 μ g/L 児: 0.496 \pm 0.063 μ g/L 母動物 両投与群とも影響なし 児 32.5 μ L/L 以上 精巣相対重量減少 腎臓: 糸球体萎縮、線維化、尿細 管の拡張を伴う腎萎縮 肝臓: 重量増加と門脈域血管内 皮下水腫 325 μ L/L 体重増加抑制傾向 精巣: 精細管上皮の変性	Arcadi et al., 1998

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-5)

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)は、*in vitro* での遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、*in vivo* での優性致死、伴性劣性致死、小核等多くの試験で陰性の結果が得られている。一方、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験で 7.5~20 μ g/mL の用量範囲で S9 の無添加の場合に陽性を示し、チャイニーズハムスターの肝細胞でも 25~50 μ g/mL の用量範囲で突然変異体が陽性との報告がある。

表 7-5 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の遺伝毒性試験結果

試験名	試験材料・物質組成用量等	結果	文献
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (+/- S9)	—	Ashby et al., 1985; Yoshikawa et al., 1983; Zeiger et al., 1985
	大腸菌 WP2(+/- S9)	—	Yoshikawa et al., 1983
染色体異常試験	ラット肝株細胞	—	Priston & Dean, 1985
	チャイニーズハムスター-CHO 細胞	—	Phillips et al., 1982
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	—	Probst & Hill, 1985
姉妹染色分体交換試験	ラット肝株細胞	—	Priston & Dean, 1985
	チャイニーズハムスター-CHO 細胞 (+/- S9)	—	Douglas et al., 1986
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞(L5178Y) (-S9) 7.5-20 μ g/mL で陽性	+	Ashby et al., 1985
	チャイニーズハムスターの肝細胞 25-50 μ g/mL	+	Ashby et al., 1985

試験名		試験材料・物質組成用量等	結果	文献
in vivo	優性致死試験	ICRCD 雄マウス、12.5-25 g/kg の単回経口投与	—	Hamano et al., 1979
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	—	Yoon et al., 1985
	小核試験	マウス(末梢血)	—	Douglas et al., 1986

—: 陰性、+: 陽性.

7.3.7 発がん性 (表 7-6、7-7)

ラットやマウスでは反復投与毒性試験でペルオキシソームの増生がみられるが、霊長類では必ずしも生じないこと、また、ヒトの肝臓から単離した培養肝細胞を用いた数多くの *in vitro* 実験で、ラット肝細胞では生じるペルオキシソーム増生に関連した反応がヒトの細胞では生じないことを理由に、IARC は 2000 年 2 月にフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) からグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に変更している (IARC, 2000)。

表 7-6 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2000)	グループ 3 ¹⁾	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2001)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2001)	第 2 群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	B2	動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学的研究から不十分な証拠が、またはデータがない物質。
U.S. NTP (2001)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

1): 2000 年に従来のグループ 2B からグループ 3 に変更した

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の発がん性については、反復投与毒性試験で肝ペルオキシソームの増生がみられることから、その関連性の試験が多く行われており、肝ペルオキシソームの増生に伴い、肝細胞の増殖が促進されてラットの肝がんをプロモートするとの報告もある (Cattley and Popp, 1989)。また、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の肝臓におけるペルオキシソームの増生作用に関しては、動物種によって著しく異なることが知られている。フタル酸モノ(2-エチルヘキシル)及び代謝物のフタル酸 2-エチル-5-オキソヘキシルはラット培養肝細胞では非常に高いペルオキシソーム増生作用を示すが、ヒトやカニクイザル、マーモセット、モルモットの肝細胞ではほとんどペルオキシソーム増生作用を示さない (WHO, 1992)。

表 7-7 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6週齢 50匹/群	混餌	103週間	0、3,000、6,000 ppm (雄:0、672、1,325 mg/kg/日相当、雌:0、799、1,821 mg/kg/日相当)	雄:1,325 mg/kg/日 肝細胞癌発生率増加 雌:799 mg/kg/日以上 肝細胞癌発生率増加	U.S. NTP, 1982
ラット F344 雌雄 5-6週齢 50匹/群	混餌	103週間	0、6,000、12,000 ppm (雄:0、322、674 mg/kg/日相当、雌:0、394、774 mg/kg/日相当)	6,000 ppm 雌雄:肝細胞腺腫発生率増加 12,000 ppm 雄:肝細胞腺腫発生率増加 雌:肝細胞腺腫発生率増加、 肝細胞癌発生率増加(有意)	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6週齢 60-70匹/ 群 対照群: 70匹/群	混餌	104週間	0、100、500、1,500、 6,000 ppm (雄:0、19、 99、292、1,266 mg/kg/ 日相当、雌:0、24、 117、354、1,458 mg/kg/ 日相当)	500 ppm 以上で肝腫瘍の発生 頻度増加	U.S. NTP-CERHR, 2000 David et al., 1999
ラット F344 雌雄 5-6週齢 50-80匹/ 群 対照群: 80匹/群	混餌	104週間	0、100、500、2,500、 12,500 ppm (雄:0、 5.8、29、147、789 mg/kg/日相当、雌:0、 7.3、36、182、939 mg/kg/日相当)	2,500 ppm 以上で肝腫瘍の発生 頻度増加	

7.3.8 内分泌系への影響

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の内分泌系への影響を調べるための *in vitro* 実験において、エストロゲン受容体に対する結合性及び受容体結合を介して起こる応答性は、ほとんどの試験において弱いか陰性であるという結果が示されている。すなわち、エストロゲン受容体を介する内分泌かく乱作用を有する可能性は低いものと考えられる。U.S. NTPのCERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction)のエキスパート・パネルの評価文書によると、妊娠ラットにフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を経口投与した場合、F₁雄に肛門-生殖突起間距離(AGD)の短縮、乳頭遺残、尿道下裂等の種々の奇形や異常が認められること、また、尿道下裂等の奇形の誘発機序に関して、テストステロン生合成系の阻害によるもので、アンドロゲン受容体を介さない抗アンドロゲン作用によるものであると報告されている。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトにおいて、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 10,000 mgの経口摂取で、軽い胃腸障害と下痢がみられている。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)の実験動物への急性毒性は、マウスに対する経口投与でのLD₅₀は、20,000mg/kgを超え、ラットに対する経口投与でのLD₅₀は30,600 mg/kgである。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) が刺激性及び感作性を有するとの報告はない。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の反復投与毒性試験は、肝臓、腎臓及び精巣が標的器官であることを示しており、経口投与での NOAEL は、ラットを用いた 13 週間の混餌試験の 50 ppm (3.7 mg/kg/日) である。

生殖毒性においては、妊娠率の低下、胎児体重の減少、奇形胎児の増加、胎児の死亡等が報告されており、経口投与での NOAEL は、妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられた ICR マウスを用いた 106 日間の混餌試験の 0.01% (14 mg/kg/日 相当) である。

遺伝毒性については、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)は、*in vitro* での遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、*in vivo* での優性致死、伴性劣性致死、小核等多くの試験で陰性の結果が得られている。一方、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験で 7.5～20µg/mL の用量範囲で S9 の無添加の場合に陽性を示し、チャイニーズハムスターの肝細胞でも 25～50µg/mL の用量範囲で突然変異体が陽性との報告がある。

発がん性については、ラットやマウスにおいて肝ペルオキシソームの増生に伴い肝細胞の増殖が促進されて腫瘍性変化を引き起こし肝がんをプロモートするなどの報告があるが、霊長類では必ずしもペルオキシソームの増生が生じないこと、また、ヒトの肝臓から単離した培養肝細胞を用いた数多くの *in vitro* 実験で、ラット肝細胞では生じるペルオキシソーム増生に関連した反応がヒトの細胞では生じないことを理由に、IARC は 2000 年 2 月にフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) からグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に変更している (IARC, 2000)。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) の内分泌系への影響を調べるための *in vitro* 実験において、エストロゲン受容体に対する結合性及び受容体結合を介して起こる応答性は、ほとんどの試験において弱いか陰性であるという結果が示されている。すなわち、エストロゲン受容体を介する内分泌かく乱作用を有する可能性は低いものと考えられる。U.S. NTP の CERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction) のエキスパート・パネルの評価文書によると、妊娠ラットにフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を経口投与した場合、F₁ 雄に肛門-生殖突起間距離 (AGD) の短縮、乳頭遺残、尿道下裂等の種々の奇形や異常が認められること、また、尿道下裂等の奇形の誘発機序に関して、テストステロン生合成系の阻害によるもので、アンドロゲン受容体を介さない抗アンドロゲン作用によるものであると報告されている。

以上、動物実験の結果から予想されるヒトの健康に対する主たる影響としては、反復投与毒性試験における精巣重量の減少と精巣の萎縮が挙げられ、NOAEL は 3.7 mg/kg/日である。また、生殖・発生毒性試験では、胎児の生存率の減少や成長の低下、外表及び内臓奇形の誘発などがみられており、NOAEL は 14 mg/kg/日である。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati, OH.
- Adams, W.J., and Heidolph, B.B. (1985) Short-cut chronic toxicity estimates using daphnia magna. Cardwell, R.D., Ourdy, R. and Bahner, R.C. (eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, Seventh Symposium, ASTM STP 854, Philadelphia, PA, 87-103.
- 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**, 1569-1574.
- Adema, D.M.M., Canton, W., Slooff, W. and Hanstveit, A.O. (1981) Research for a useful combination of test methods to determine the aquatic toxicity of environmentally dangerous chemicals. Natl. Inst. Public Health Hyg., pp.107.
- Arcadi, F.A., Costa, C., Imperatore, C., Marchese, A., Rapisarda, A., Salemi, M., Trimarchi, G.R. and Costa, G. (1998) Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. Food Chem. Toxicol., **36**, 963 - 970.
- Ashby, J., De Seers, F.J., Drapper, M., Ishidate, M, Jr., Margolin, B.H., Matter, B.E., and Shelby, M.D. (1985) Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's collaborative study on *in vitro* assays, Progress in Mutation Research, Vol 5, 752, Elsevier Science Publishers.
- BIBRA (1984) A 21-day dose-relating study of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. Project No. 3.0512, Report No., 0512/1/94. CMA Reference PE28.0-BT-BIB: Chemical Manufacturers Association. (U.S. CERHR ,2000 から引用)
- Birge, W.J., J.A. Black, and D.M. Bruser (1979) Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish, Ecol.Res.Ser.EPA-560/11-79-007, Office of Toxic Substances, U.S. EPA, Washington, DC.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol. Sci., **54**, 138-153.
- Brown, D., and Thompson, R.S. (1982) Phthalates and the aquatic environment: Part I. The effect of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-isodecyl phthalate (DIDP) on the reproduction of *Daphnia magna* and observation on their bioconcentration. Chemosphere, **6**, 1367-1379.
- Brown, D., Croudace, C.P., Williams, N.J., Shearing, J.M. and Johnson, P.A. (1998) The effect of phthalate ester plasticisers tested as surfactant stabilised dispersions on the reproduction of the *Daphnia magna*. Chemosphere, **36**, 1367-1379.
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam.Toxicol., **26**, 446-452.
- Calley, D., Autian, J. and Guess, W.L. (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. J. Pharm. Sci., **55**, 158-162.
- Cattley, R.C., and Popp, J.A. (1989) Differences between the promoting activities of the peroxisome proliferation WY14,643 and phenobarbital in the liver. Cancer Res., **49**, 3246-3251.
- Cohle, P. and Stratton, J. (1992) Early life-stage toxicity of DEHP (CAS No. 117-81-7) to Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum 1792) in a flow-through system. ABC inc., Final report #36568. Sponsored by BASF AG. BASF project no. 52FO7822/875236.
- Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., and Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ. Health Perspect., **108**, 895-900.
- Cox, G. V. and Moran, E. J. (1984) Summary of environmental fate and effects database on 14 phthalate esters. Summary report-environmental studies-phase I. Phthalate Esters Program Panel, Chemical Manufactures Association, Washington, D.C. (EU, 2001 から引用)
- David, R., Moore, M., Cifone, M., Finney, D., and Guest, D. (1999) Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis of di(2-ethylhexyl) phthalate and the effects of recovery. Toxicol. Sci., **50**, 195 - 205.
- DeFoe, D.L., Holcombe, G. W. and Hammermeister, D.E. (1990) Solubility and toxicity of eight phthalate esters to four aquatic organisms. Environ. Toxicol. Chem., **9**, 623-636.
- Douglas, R.G., Hugenholtz, A.P., and Blakey, D.H. (1986) Genetic toxicology of phthalic esters: mutagenic and other genotoxic effects. Environ. Health Perspect., **65**, 255-262.
- ECETOC, European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (1985) An assessment of the occurrence and

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- effects of dialkyl orth-phthalates in the environment. Technical Report No. 19, Brussels.
- Engelhardt, G., Wallnofer, P.R., Hutzinger, O. (1975) The microbial metabolism of di-n-butyl phthalate and related dialkyl phthalates. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 342-347.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra.
- EU, European Union (2001) European Union Risk Assessment Report, consolidated final report, bis(2-ethylhexyl) phthalate. European Commission Joint Research Centre.
- Graham, P., (1973) Phthalates ester plasticizers – Why and how they are used. *Environ. Health Perspect.*, **3**, 3-12.
- Gray, L.E. Jr., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Rao Veeramachaneni D.N. and Parks, L. (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.
- Hamano, Y., Inoue, K., Oda, Y., Yamamoto, H., and Kunita, N. (1979) Studies on the toxicity of phthalic acid esters. Part 2. Dominant lethal tests for DEHP and MEHP in mice. Osaka Public Health and Sanitation Research Center, pp. 1-4 (Food hygienic series No.10).
- Hazleton Biotechnologies Co. (1992a) A subchronic (4-week) dietary oral toxicity study of di(2-ethylhexyl) phthalate in B6FC3F1 mice. Submitted to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Microfiche No. OTS0535433).
- Hazleton Biotechnologies Co. (1992b) A subchronic (13-week) dietary oral toxicity study of di(2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats. Submitted to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Microfiche No. OTS0535433).
- Health Canada (2002) DEHP in medical devices: An exposure and toxicity assessment.
- Heitmuller, P.T., Hollister, T.A. and Parrish, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*), *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **27**, 596-604.
- Hellwig, J., Freudenberger, H. and Jackh, R. (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **35**, 501 - 512.
- Hodge, H.C. (1943) Acute toxicity for rats and mice of di (2-ethylhexyl) phthalate with a note upon the mechanism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **53**, 20 - 23.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **29**, 269-294, Lyon. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **77**, 41-148, Lyon. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, The International Programme on Chemical Safety (1992) Diethylhexyl phthalate, Environmental Health Criteria, 131, WHO, Geneva.
- IPCS, The International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M.G., Sumpter, J.P. (1995) *Environ. Health Perspect.*, **103**, 582-587.
- Knowles, C.O., Mckee, M.J. and Palawski, D.U. (1987) Chronic effects of di-2-ethylhexyl phthalate on biochemical composition, survival and reproduction of *Daphnia magna*, *Environ. Toxicol. Chem.* **6**, 201-208.
- Kurane, R., Suzuki, T., Takahara, Y. (1980) Induction of enzymes involved in phthalate esters metabolism in *Nocardia erythropolis* and enzymatic hydrolysis of phthalate esters by commercial lipase. *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 529-536.
- Kurane, R., Suzuki, T., Takahara, Y., Fukuoka, S. (1984) Protocatechuate 3,4-dioxygenase from *Nocardia erythropolis*. *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 2105-2111.
- Kurata, Y., Kidachi, F., Yokoyama, M., Toyota, N., Tsuchitani, M., and Katoh, M. (1998) Subchronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol. Sci.*, **42**, 49-56.
- Lamb, J.C., Chapn, R.E., Teaque, J., Lawton, A.D. and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **88**, 255-269.
- Larsson, P. and Thuren, A. (1987) Di-2-ethylhexylphthalate inhibits the hatching of frog eggs and is bioaccumulated by tadpoles, *Environ. Toxicol. Chem.*, **6**, 417-422.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Linden, E., Bengtsson, B.E., Svanberg, O. and Sundstrom, G. (1979) The acute toxicity of 78 chemicals and pesticide formulations against two brackish water organisms, the Bleak (*Alburnus alburnus*) and the Harpacticoid *Nitocra spinipes*, *Chemosphere*, **8**, 843-851.
- Mathur, S.P. (1974) Respirometric evidence of the utilization in soil of di-octyl and di-2-ethylhexyl phthalate plasticizers. *J. Environ. Qual.*, **3**, 207-209.
- Mehrle, P.M. and Mayer, F.L. (1976) Di-2-ethylhexyl phthalate: Residue dynamics and biological effects in Rainbow Trout and Fathead Minnows. *Trace Subst. Environ. Health*, **10**, 519-524.

- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- Parks L.E., Ostiby J.S., Lambright, C.R. Abbott B.D. Klinefelter G.R. Barlow N.J., and Gray L.E. Jr. (2000) The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.*, **58**, 339-349.
- Passino, D.R.M. and Smith, S.B. (1987) Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in Great Lakes fish, *Environ.Toxicol.Chem.* **6**, 901-907.
- Phillips B.J. James, T.E., and Gangolli, S.D. (1982) Genotoxicity studies of di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites in CHO cells. *Mutat. Res.*, **102**, 297-304.
- Poon, R., Lecavalier, P., Mueller, R., Valli, V.E., Procter, B.G. and Chu, I. (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, **35**, 225 - 239.
- Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., Sadler, B.M. and Kimmel, C.A. (1986) Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. NTP 86-309: National Toxicology Program.
- Price, C.J., Tyl, R.W., Marr, M.C., Myers, C.B., Sadler, B.M., and Kimmel, C.A. (1988) Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 mice exposed during gestation. Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program.
- Priston, R.A.J., and Dean, B.J. (1985) Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister-chromatid exchanges in the rat liver (RL₄) cells. *Progr. Mutat. Res.*, **5**, 387-395.
- Probst, G.S., and Hill, L.E. (1985) Tests for the induction of DNA repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Progr. Mutat. Res.*, **5**, 381-386.
- Rhodes, J.E., Adams, W.J., Biddinger, G.R., Robillard, K.A. and Gorsuch, J.W. (1995) Chronic toxicity of 14 phthalate esters to *Daphnia magna* and Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ.Toxicol.Chem.* **14**, 1967-1976.
- Roth, B., Herkenrath, P., Lehmann, H.J., Ohles, H.D., Homig, H.J., Benz-Bohm, G., Kreuder, J. and Younossi-Hartenstein, A. (1988) Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, pre-term infants. *Eur. J. Pediatr.*, **147**, 41-46.
- Rubin, R.J., and Jaeger, R.J. (1973) Some pharmacologic and toxicologic effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other plasticizers. *Environ. Health Perspect.*, **3**, 53-59.
- Saeger, V.W. and Tucker, E.S. (1973) Biodegradation of phthalate esters. In: Flexible vinyls and human safety: An objective analysis. Presented at the Regional Technical Conference of the society; of the Society of Plastics Engineers, Plastic Section, Kiamesha Lake, New York, 20-22, March 1973, pp. 105-133 (IPCS, 1992 から引用)
- Sauvant, M.P., Pepin, D. Groliere, C.A. and Bohatier, J. (1995a) Effects of Organic and Inorganic Substances on the Cell Proliferation of L-929 Fibroblasts and *Tetrahymena pyriformis* GL Protozoa Used for Toxicological Bioassays, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **55**, 171-178.
- Sauvant, M.P., Pepin, D., Bohatier, J. and Groliere, C.A. (1995b) Microplate technique for screening and assessing cytotoxicity of xenobiotics with *Tetrahymena pyriformis*, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **32**, 159-165.
- Schulz, C.O., Rubin, R.J., and Hutchins, G.M. (1975) Acute lung toxicity and sudden death in rats following the intravenous administration of the plasticizer, di(2-ethylhexyl) phthalate, solubilized with tween surfactants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 514 - 525.
- Scholz, N. (1995) Determination of the effects of VESTINOL AH on the reproduction rate of *Daphnia magna* (as specified by OECD Guideline 202 part 2). Huls Aktiengesellschaft, Final report DL-160.
- Shaffer, C.B., Carpenter, C.P., and Smyth, H.F. Jr. (1945) Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **27**, 130-135.
- Shanker, R., Ramakrishna, C., Seth, P.K. (1985) Degradation of some phthalic acid esters in soil. *Environ Pollut.*, **39**, 1-7.
- Shioda, T., and M. Wakabayashi (2000) Effect of Certain Chemicals on the Reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, **40**, 239-24
- Shiota K., Chou M.J., and Nishimura, H. (1980) Embryotoxic effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Res.*, **22**, 245 - 253.
- Shiota K. and Mima S. (1985) Assessment of the teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Arch. Toxicol.*, **56**, 263-266.
- Short, R.D., Robinson, E.C., Lington, A.W., and Chin, A.E. (1987) Metabolic and peroxisome proliferation studies with di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and monkeys. *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 185-195.
- Springborn bionomics (1984) Chronic toxicity of fourteen phthalate esters to *Daphnia magna*. Toxicity test report submitted to Chemical Manufactures Association, Washington, D.C. (EU, 2001 から引用)

- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Sugatt, R.H., O'Grady, D.P., Banerjee, S., Howard, P.H., & Gledhill, W.E. (1984) Shake flask biodegradation of 14 commercial phthalate esters. *Appl. Environ. Microbiol.*, **47**, 601-606.
- Taylor, B.F., Curry, R.W. and Corcoran, E.F. (1981) Potential for biodegradation of phthalic acid esters in marine regions. *Appl. Environ. Microbiol.*, **42**, 590-595.
- Thies, A.M., and Flieg, I. (1978) Chromosomal studies in workers exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Zentralbl. Arbeitsmed.*, **28**, 351-355.
- Tyl, R.W., Jones-Price, C., Marr, M.C., and Kimmel, C.A (1984) Teratological evaluation of diethylhexylphthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 mice. Research Triangle Inst., Report No. RTI-61: National Center for Toxicological Research, NTIS No. PB85-105674.
- Tyl, R.W., Price, C.J., Marr, M.C., and Kimmel, C.A. (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 395-412.
- U.S. ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002) Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate, Atlanta, GA.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. FDA, Food and Drug Administration (2001) Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Center for Devices and Radiological Health, Rockville, MD.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substance Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1982) NTP Carcinogenicity bioassay of di(2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-82-7) in F344 rats and B6C3F₁ mice (feed study). PB82-184011: NTIS.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) 9th Report on Carcinogens Revised January 2001, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- U.S. CERHR, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (2000) NTP-CERHR Expert Panel report on di(2-ethylhexyl) phthalate, Alexandria, VA.
- Ward, J.M., Rice, J.M., Creacia, D., Lynch, P., and Riggs, C. (1983) Dissimilar patterns of promotion by di(2-ethylhexyl) phthalate and phenobarbital of hepatocellular neoplasia initiated by diethylnitrosamine in B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis*, **4**, 1021-1029.
- Ward, J.M., Diwan, B.A., Ohshima, M., Hu, H., Shuller, H.M., and Rice, J.M. (1986) Tumor-initiating and promoting activities of di(2-ethylhexyl) phthalate *in vivo* and *in vitro*. *Environ. Health Perspect.*, **65**, 279-291.
- Wofford, H.W., Wilsey, C.D., Neff, G.S., Giam, C.S. and Neff, J.M. (1981) Bioaccumulation and metabolism of phthalate esters by oysters, brown shrimp and sheepshead minnows, *Ecotoxicol Environ. Safety*, **5**, 202-210. (IPCS, 1992 から引用)
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C., and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, **7**, 349 - 367.
- Yoshikawa, K., Tanaka, A.A., Yamaha, T., and Kurata, H. (1983) Mutagenicity studies of nine monoalkylphthalate and a dialkylphthalate using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Food Chem. Toxicol.*, **21**, 221-223.
- Zacharewski, T.R., Meek, M.D., Clemons, J.H., Wu, Z.F., Fielden, M.R., and Matthews, J.B. (1998) Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.*, **46**, 282-293.
- Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmans, K., and Speck, W. (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.*, **7**, 213-232.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境庁 (1997) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B684G, 1997 年 3 月 31 日) .

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B697G, 1997 年 3 月 31 日) .

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研

- 研究所, 試験番号: 6B710G, 1997年4月30日) .
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)のメダカ (*Orizias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所、試験番号: 6B723G, 1997年3月31日) .
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)のメダカ (*Orizias latipes*) に対する延長毒性試験-14日間 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B736G, 1997年3月31日) .
環境庁環境化学物質研究会編 (1988) 環境化学物質要覧, 丸善, 東京.
経済産業省 (2001) 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書, 平成12年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究, 化学物質評価研究機構.
経済産業省, 環境省 (2003a) 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) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成13年度) .
経済産業省, 環境省 (2003b) 平成13年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutodata.htm から引用)
国土交通省 (2001) 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査報告書, 都市・地域整備局下水道部, 平成13年3月
製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト平成15年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975年8月27日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.
(<http://www.nite.go.jp> から引用)
日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002年度化学物質排出量調査結果— (2001年度実績).
日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.
フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 (2004) フタル酸エステル類リスク評価管理研究会中間報告書 (製品評価技術基盤機構) .

CERI 有害性評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。