平成 24 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)

CAS No.：298-07-7

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 25 年 3 月

要　約

リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 1400 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮で 1200 mg/kg（GHS 区分 4)、ラット吸入で飽和蒸気による LC_0 値として>1.3 mg/L/8H（= 1.8 mg/L/4H）から、ミスト LC_{50} 値として GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/L）程度と推察された。これらの急性毒性値は、いずれの経路においても毒物あるいは劇物には相当しない。本物質は皮膚および眼に刺激性を示し、特に眼に対しては不可逆的な損傷を認め（GHS 区分 1)、劇物に該当する。以上より、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)は劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送分類）と不整合をきたすものではない。

1.　目的

本報告書の目的は、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002; 14th ed,

2010)：NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004; 91st, 2010)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)：ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による EHC

の簡略版となる化学物質等の総合評価文書
[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ora]

- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
[http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）
[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト
[http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト
[http://www.google.co.jp/]
- Yahoo：Yahoo 社によるネット情報検索サイト
[http://www.yahoo.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009; 17th ed., 2011)：国連による危険物輸送に関する分類
[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm, および http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex IV/EU CLP 分類等）
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中では本物質の安全性に関する国際的評価文書は認められなかったが、それら以外に US EPA の高生産量化学物質評価情報システム（HPVIS)、欧州化学物質生態毒性・毒性センターの化学物質評価書（ECETOC）およびドイツ化学会の有害性評価文書（BUA）が認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ CICAD	: なし
・ NFPA (資料 2)	: あり	・ EURAR	: なし
・ CRC (資料 3)	: あり	・ SIDS	: なし
・ Merck	: なし	・ EHC	: なし
・ ChemID (資料 4)	: あり	・ ACGIH	: なし
・ GESTIS (資料 5)	: あり	・ MAK	: なし
・ RTECS (資料 6)	: あり	・ JECDB	: なし
・ HSDB (資料 7)	: あり	・ HPVIS(資料 10)	: あり
・ IUCLID	: なし	・ ECETOC (資料 11)	: あり
・ SAX (資料 8)	: あり	・ BUA (資料 12)	: あり
・ Patty (資料 9)	: あり	・ TDG (資料 13)	: あり
・ ATSDR	: なし	・ ESIS	: なし

3.1. 物理化学的特性

以下の情報は、資料 1～7 に基づいた。

3.1.1. 物質名

和名：リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)、ジ-2-エチルヘキシルホスフェート、
ビス(2-エチルヘキシル)ホスフェート

英名：Bis(2-ethylhexyl)hydrogen phosphate; Di(2-ethylhexyl)phosphate;
Bis(2-ethylhexyl)phosphate; Bis(isooctyl)phosphate; Dioctylphosphate;
Bis(2-ethylhexyl)orthophosphoric acid; Di(2-ethylhexyl) phosphoric acid

3.1.2. 物質登録番号

CAS：298-07-7
RTECS：TB7875000
UN TDG：1902
ICSC：1412

EC (Annex IV Index)：206-056-4 (未収載)

3.1.3. 物性

分子式：$C_{16}H_{35}O_4P$

分子量：322.5

構造式：図 1

外観：無色または琥珀色/淡黄色の液体

密度：0.97 g/cm^3

沸点：240℃で分解

融点：－50℃ [他のデータ：－60℃]

引火点：198℃(c.c.) [他のデータ：150℃、138℃]

蒸気圧：10 Pa (20℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：11.1 (EST)

水への溶解性：0.21 g/100 mL (20℃) [他のデータ：182 mg/L、1 g/L (20℃)]

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：6.07

その他への溶解性：ベンゼン、ヘキサンに可溶

安定性・反応性：多くの金属と反応し水素を発生

換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 13.4 mg/m^3 (13.4 μg/L) [1 気圧 20℃]

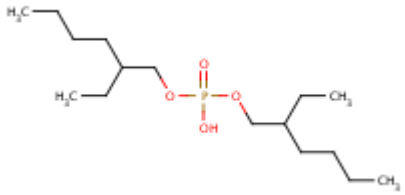

図 1

3.1.4. 用途

希土類の選択抽出剤、ウラン化合物など金属塩の抽出剤、核燃料の精製に使用。金属の抽出、プラスチック製造の界面活性剤成分あるいは繊維工業における染色助剤として使用。潤滑油、防蝕剤、抗酸化剤として使用。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID（資料 4)、GESTIS（資料 5)、RTECS（資料 6)、HSDB（資料 7)、SAX（資料 8)、 Patty（資料 9)、HPVIS（資料 10)、ECETOC（資料 11）及び BUA（資料 12）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4.94 mL/kg (4790 mg/kg：密度換算)	1
ウサギ	経皮	1.25 mL/kg (1210 mg/kg,：密度換算)	1

3.2.2. GESTIS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4770 mg/kg	1
ウサギ	経皮	1210 mg/kg	1

3.2.3. RTECS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4.94 mL/kg (4790 mg/kg：密度換算)	1
ラット	経口	4940 mg/kg	HPVIS
ウサギ	経皮	1.25 mL/kg (1210 mg/kg,：密度換算)	1

3.2.4. HSDB（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4940 mg/kg	2
ウサギ	経皮	1200 mg/kg	BUA

3.2.5. SAX（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4940 mg/kg	1
ウサギ	経皮	1250 mg/kg	1

3.2.6. Patty（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4940 mg/kg [a]	3
ウサギ	経皮	1250 mg/kg [b]	3

a：1 群 5 例の雄 Wister ラットを用い、単回経口投与後 14 日間観察した結果、LD_{50} 値は 4.94 mL/kg（3.75～6.46 mL/kg、信頼限界として±1.96 SD）と算出された（文献 3）。

b：1 群 4 例の雄 NZ ウサギを用い、24 時間閉塞適用後 14 日間観察した結果、LD_{50} 値は 1.25 mL/kg（0.57～2.74 mL/kg、信頼限界として±1.96 SD）と算出された（文献 3）。

3.2.7. HPVIS（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献

ラット	経口	1400 mg/kg [a]	4
ラット	経口	500～5000 mg/kg [b]	5
ラット	経口	4742 mg/kg (4.94 mL/kg) [c]	1
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg [d]	6
ウサギ	経皮	1200 mg/kg (1.25 mL/kg)	1

a：1 群雌雄各 5 例の Wister ラットに、500、880、1260、2000 あるいは 3000 mg/kg を経口投与し、14 日間観察した結果、雄ではそれぞれ 1、0、2、1、5 例の、雌ではそれぞれ 0、1、2、4、5 例の死亡が認められ、LD_{50} 値は 1400 mg/kg (1090 – 1790)と算出された。

b：1 群雌雄各 5 例の SD ラットに 500 あるいは 5000 mg/kg を経口投与し 14 日間観察した結果、高用量群では全例が 24 時間以内に死亡したが、低用量群では死亡例は認められなかった。

c：SD ラット（例数および用量不明）に経口投与後、14 日間観察した。二次情報のみで信頼性不明。

d：1 群雌雄各 3 例の NZ 白ウサギの無傷あるいは擦過皮膚に 2000 mg/kg の用量を 24 時間閉塞塗布し、14 日間観察した結果、死亡や毒性兆候は認められなかった。しかしながら、強い皮膚刺激が全例で認められた。

3.2.8. ECETOC（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4940 mg/kg	1
ウサギ	経皮	1250 mg/kg	1

3.2.9. BUA（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	4742～4940 mg/kg	－
ウサギ	経皮	1200 mg/kg	－
ラット	吸入	LC_0: >1.3 mg/L/8H (= 1.8 mg/L/4H)*	－

*：「飽和蒸気による 8 時間曝露では毒性兆候や死亡は認められなかった」と記載されている。なお、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の蒸気圧が 10 Pa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.01 kPa / 101 kPa = 99.0 ppm (= 1327 mg/m^3 = 1.33 mg/L)と計算され、また、1.3 mg/L/8H は 1.8 mg/L/4H と計算される。

3.2.10. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 298-07-7 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. RTECS（資料 6）

ウサギのオープン皮膚刺激性試験において 500 mg の適用は中等度の刺激性を示した（文献 1）。また、ウサギ皮膚標準ドレイズ試験では、5 mg の 24 時間適用（文献 7）あるいは 0.5 mL の適用（資料 10）は強い刺激性を示した。

ウサギ眼標準ドレイズ試験では、5 mg の適用は中等度の（文献 1）、0.25 mg の 24 時間適用（文献 7）あるいは 0.1 mL の適用（資料 10）は強い刺激性を示した。

3.3.2. HSDB（資料 7）

ウサギ皮膚への 0.5 mL の 1～8 時間の曝露は腐食性を示した（IUCLID, 2000；現在、ESIS では未収載）。

ウサギ眼への 0.1 mL の適用は腐食性を示した（IUCLID, 2000；現在、ESIS では未収載）。

3.3.3. SAX（資料 8）

ウサギ皮膚刺激性試験において、500 mg の適用は中等度の刺激性を（文献 1）、5 mg の 24 時間適用は強い刺激性を示した（文献 7）。

ウサギ眼刺激性試験では、5 mg の適用は中等度の刺激性を（文献 1）、0.25 mg の 24 時間適用は強い刺激性を示した（文献 7）。

3.3.4. HPVIS（資料 10）

3 件のウサギ皮膚刺激性試験が記載され、2 件が皮膚刺激性あり、1 件が皮膚刺激性なしと報告されている。すなわち、6 例のウサギの無傷皮膚および擦過皮膚に 0.5 mL を 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した結果、紅斑と浮腫（腫脹）が認められ、強い刺激性と結論された。無傷皮膚の紅斑の平均スコアは、24、72 時間でそれぞれ 3.2、3.3、浮腫の平均スコアは 24、72 時間でそれぞれ 3.3、2.3 であり、1 次刺激性指数は 6.2 と算出された（文献 8）。6 例のウサギの無傷皮膚に 48 時間閉塞適用した場合には、発赤と腫脹が認められ、4 時間時点で全動物の適用部位の色調が変化したが、48 時間時点では回復しており、刺激性が示された。無傷皮膚の紅斑の平均スコアは、4、48 時間でそれぞれ 1.0、2.2、浮腫の平均スコアは 4、48 時間でそれぞれ 3.7、2.8 であり、1 次刺激性指数は 4.85 と算出された（文献 9）。一方、6 例のウサギの無傷皮膚に 24 時間閉塞適用し、72 時間後まで評価した場合には、刺激性は認められなかった（文献 10）。

2 件のウサギ眼刺激性試験が記載されている。6 例のウサギの右眼に 0.1 mL を適用し（非洗浄）、7 日後まで刺激性を計測した結果、角膜、虹彩および結膜への影響が認められ、腐食性を示した。平均刺激性スコアは 7 日後においても角膜 73.3、虹彩 10 および結膜 15 の計 98.3 で、1 日後の計 99.8 と同様であった（文献 11）。もう 1 件は、6 例のウサギの右眼に 0.1 mL を適用し、3 例は非洗浄で維持し、他の 3 例は適用 20 秒後に温水で 1 分間洗浄した。適用 1、24、48 および 72 時間後の刺激性を計測した結果、洗浄眼および非洗浄眼において、角膜、虹彩および結膜への影響が認められ、強い刺激性とされた。平均刺激性スコアは、洗浄眼の 72 時間後においても角膜 13.3、虹彩 5.0 および結膜 20.0 の計 38.3 で、1 時間後の計 35.7 と同様であり、非洗浄眼では 72 時間で計 40.0 であった（文献 12）。

3.3.5. ECETOC（資料 11）

ウサギの皮膚および眼に対し腐食性と報告されている（文献 13)。

3.3.6. BUA（資料 12）

皮膚に直接接触すると、腐食性を示す。

3.3.7. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 298-07-7 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 13）
  1902 (DIISOOCTYL ACID PHOSPHATE)、Class 8（腐食性物質）、Packing group（容器等級) III
- EU CLP/GHS 分類
  未収載

4. 代謝および毒性機序

リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)は、齧歯類の肝臓のペルオキシゾームを増生させる。本物質は 2-エチルヘキサノールに代謝されると推定され、毒性所見はそれによるものと一致する（資料 12)。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの

(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD50, LC50）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 （不可逆的損傷）	刺激性 （可逆的損傷）	軽度刺激性 （可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B

	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られたリン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の急性毒性情報をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源(資料番号)	文献
ラット	経口	4742 mg/kg [a]	ChemID(4)～BUA(12)の全情報源	1,2,3, HPVIS
ラット	経口	1400 mg/kg	HPVIS(10)	4
ラット	経口	500～5000 mg/kg	HPVIS(10)	5
ウサギ	経皮	1200 mg/kg [b]	ChemID(4)～BUA(12)の全情報源	1, 3, BUA
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg	HPVIS(10)	6
ラット	吸入	LC_0: >2.81.3 mg/L/8H (= 1.8 mg/L/4H)	BUA(12)	－[c]

a：4742, 4790, 4940 mg/kg および 4.94 mL/kg を含む

b：1200, 1210, 1250 mg/kg および 1.25 mL/kg を含む

c：文献 3 による推察

経口投与

全情報源で引用されているラット LD_{50} 値 4742 mg/kg は、投与量 4.94 mL/kg に基づくものであり、密度換算により 4790、4940 mg/kg の数値も含んでいた。また、この数値の引用元はほとんどが企業の化学物質データシートであり（文献 1)、HPVIS では、本知見は二次情報のみのため信頼性不明としている。しかしながら、Patty では原著論文が引用されており、1 群 5 例の雄 Wister ラットを用い、単回経口投与後 14 日間観察した結果、LD_{50} 値は 4.94 mL/kg（3.75～6.46 mL/kg、信頼限界として±1.96 SD）と算出されている（文献 3)。また、HPVIS では、企業の非公表文献として、1 群雌雄各 5 例の Wister ラットに、500、880、1260、2000 あるいは 3000 mg/kg を経口投与し、14 日間観察した結果、雄ではそれぞれ 1、0、2、1、5 例の、雌ではそれぞれ 0、1、2、4、5 例の死亡が認められ、LD_{50} 値は 1400 mg/kg (1090～1790 mg/kg)であったとし、本知見をキースタディとしている（文献 4)。既存情報からは、両知見についての信頼性および妥当性は同程度と思われ、この場合、より毒性が強い数値を採用するのが妥当と判断される。1400 mg/kg を採用しても、GHS 分類は 4742 mg/kg と同じ区分 4 である。これらの知見は 1 群雌雄各 5 例の SD ラットに 500 あるいは 5000 mg/kg を経口投与し 14 日間観察した結果、高用量群では全例が 24 時間以内に死亡したが、低用量群では死亡例は認められなかったとの知見（文献 5）に支持されている。

以上より、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)のラット経口投与による LD_{50} 値は 1400

mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒物あるいは劇物には相当しない。

経皮投与

全情報源で引用されているウサギ LD_{50} 値 1200 mg/kg は、投与量 1.25 mL/kg に基づくものであり、密度換算により 1210、1250 mg/kg の数値も含んでいた。また、この数値の引用元は企業の化学物質データシート（文献 1）であり、HPVIS では、本知見は二次情報のみのため信頼性不明としている。しかしながら、Patty では原著論文が引用されており、1 群 4 例の雄 NZ ウサギを用い、24 時間閉塞適用後 14 日間観察した結果、LD_{50} 値は 1.25 mL/kg（0.57～2.74 mL/kg、信頼限界として±1.96 SD）と算出されている（文献 3)。また、HPVIS では、企業の非公表文献として、1 群雌雄各 3 例の NZ 白ウサギの無傷あるいは擦過皮膚に 2000 mg/kg の用量を 24 時間閉塞塗布し 14 日間観察した結果、死亡や毒性兆候は認められず、LD_{50} 値は 2000 mg/kg 超とし、本知見をキースタディとしている（文献 6)。既存情報からは、両知見についての信頼性および妥当性は同程度と思われ、この場合、より毒性が強い数値を採用するのが妥当と判断される。1200 mg/kg を採用した場合 GHS 区分 4 となり、>2000 mg/kg の場合の GHS 区分 5 あるいは区分外とは異なるものの、いずれも劇物としての適用外である。

以上より、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)のウサギ経皮投与による LD_{50} 値は 1200 mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒物あるいは劇物には相当しない。

吸入投与

調査した情報源においては、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の急性吸入毒性値 BUA によるは 1 件のみで、「ラットにおいて飽和蒸気による 8 時間曝露では毒性兆候や死亡は認められなかった」との記載から、LC_0 値（死亡率 0%）として>1.3 mg/L/8H (= 1.8 mg/L/4H) と推察した。飽和蒸気における本知見は、ミストとして区分 4（1.0～5.0 mg/L）あるいは区分外に相当するものと推察される。入手した BUA の要約文では詳細および引用文献が不明であったが、文献 3 には表形式の結果報告ではあるが飽和蒸気による 8 時間曝露で死亡例のないことが示されている。本知見は、6 例のラットを用い、4 時間曝露での影響が小さい場合には 8 時間曝露とし、14 日間の観察期間を設けたものである。詳細は不明であるが、飽和蒸気による死亡が認められなかった本知見は、ミストとして毒性（LC_{50}）があったとしても GHS 区分 4 程度であることを示している。

以上より、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)のラット吸入投与による LC_{50} 値は、飽和蒸気による>1.3 mg/L/8H の LC_0 値から、毒性（LC_{50}）があるにしてもミストとしては区分 4（1.0～5.0 mg/L）程度と推定され、毒物あるいは劇物には相当しない。

皮膚・眼刺激性

種々の情報源によるリン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の皮膚・眼刺激性試験の知見を集約すると、ウサギの皮膚への 24 時間適用で強い刺激性を示し、ウサギ眼には強い刺激性から腐食性を示すものである。加えて、文献 3 には皮膚および眼刺激性に関する知見が認め

られた。すなわち、ウサギ皮膚刺激性では、0.01 mL の無希釈液を 24 時間非閉塞適用したところ、壊死が認められたが（グレード 6、最大値のグレード 10 は、0.01%溶液による壊死)、4 時間適用において腐食性（GHS 区分 1）を示すか否かの判断は困難である。一方、ウサギ眼刺激性試験では、ウサギ結膜にグレード 9 の壊死を認め（グレード 5 は 0.005 mL による強い熱傷、グレード 10 は 1%溶液 0.5 mL による強い熱傷)、GHS 区分 1 に該当すると判断される。

以上より、認められた知見は、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)は眼に対する不可逆的な損傷を示し、これは GHS 区分 1 に該当し、劇物に相当する。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 1400 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮で 1200 mg/kg（GHS 区分 4)、ラット吸入（飽和蒸気）LC_0 値として>1.3 mg/L/8H（= 1.8 mg/L/4H）からラット吸入（ミスト）LC_{50} として、GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/L）程度と判断された。リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)は、国連危険物輸送分類（TDG）ではクラス 8（腐食性物質)、容器等級 III とされており（資料 13)、クラス 6.1（毒物）は付与されていない。TDG による“腐食性物質”の容器等級 III の分類基準は、「動物の皮膚に 1～4 時間曝露後、14 日間の観察期間中に完全な壊死を生じた物質」であり、今回の調査および評価ではこの知見は確認できなかった。しかしながら、眼に対しては不可逆的な損傷を認め、GHS 区分 1 に該当する眼腐食性と判断された。なお、本物質は EU CLP/GHS 分類（Annex IV）には収載されていなかった。

以上より、今回の評価における眼刺激性に基づくリン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の劇物指定は、国連危険物輸送分類と不整合をきたすものではなく、妥当なものと判断される。

5. 結論

- リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：1400 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮：1200 mg/kg（GHS 区分 4)、ラット吸入 : 飽和蒸気による LC_0 値として>1.3 mg/L/8H（= 1.8 mg/L/4H）からミスト LC_{50} 値として GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/L）程度。
- リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)の急性毒性値は、いずれの経路においても毒物あるいは劇物には相当しない。
- リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)は皮膚および眼に刺激性を示し、特に眼に対しては不可逆的な損傷を認め（GHS 区分 1)、劇物に該当する
- 以上より、リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」を参考資料 1 にとりまとめた。

6. 文献

入手不可能であった文献 3 を報告書に添付した。

1. Union Carbide Data Sheet. 5/18/1972.
2. Verschueren, K. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. Volumes 1-2. 4th ed. John Wiley & Sons. New York, NY. 2001, p. 855.
3. H.R. Smyth, Jr., C.P. Carpenter, C.S. Weil et al., Range-finding toxicity data: List VI, Am. Industr. Hyg. Assoc. J. 23, 95-107, 1962.
4. Lewis CA, (1977), "[MCTR-255-771 Oral LD50, Experiment Ref. No. 77379, Consumer Product Testing, Fairfield, NJ. Unpublished Mobil Chemical Company Report M2551-77 (unpublished report).
5. D'Aleo CJ, 1982, "The acute oral toxicity of DEHPA - Di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid in albino rats", MEHSL Study No.: 12081, Mobil Environmental & Health Science Laboratory, Plainsboro, N.J., Mobil Chemical Company Internal Report 2081-81 (unpublished report).
6. D'Aleo CJ, 1982, "The acute dermal toxicity of DEHPA -Di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid in albino rats", MEHSL Study No.: 12082, Mobil Environmental & Health Science Laboratory, Plainsboro, N.J., Mobil Chemical Company Internal Report 2082-81 (unpublished report).
7. "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky," Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, pp. 1130, 1986.
8. D'Aleo CJ, 1982, "Skin irritation of DEHPA -Di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid after a single application to albino rabbits', MEHSL Study No.: 12084, Mobil Environmental & Health Science Laboratory, Plainsboro, N.J., Mobil Chemical Company Internal Report 2084-81 (unpublished report).
9. Lewis CA, (1977), "[MCTR-255-771 Dermal Corrosion", Experiment Ref. No. 77427 Consumer Product Testing, Fairfield, NJ. Unpublished Mobil Chemical Company Report M2552-77 (unpublished report).
10. Gabriel KL, (1971), '[Bis (2-Ethylhexyl) Hydrogen Phosphate]　Primary Skin Irritation -Rabbits", Biosearch Inc, Philadelphia,　Pennsylvania. Unpublished Mobil Chemical Company Report M9171-71 (unpublished report).
11. Gabriel KL, (1971), "[Bis (2-Ethylhexyl) Hydrogen Phosphate] Primary Eye Irritation -Rabbits", Biosearch Inc, Philadelphia, Pennsylvania. Unpublished Mobil Chemical Company Report M9172-71 (unpublished report).
12. D'Aleo CJ, 1982, "Primary eye irritation of DEHPA -Di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid in albino rabbits", MEHSL Study No.: 12083, Mobil Environmental & Health

Science Laboratory, Plainsboro, N.J., Mobil Chemical Company Internal Report 2083-81 (unpublished report).
13. Bayer (1978). Untersuchung zur Haut · und Schleimhautvertraegl ichkeit von Di-2-aethylhexylphosphorsaeure. Unpublished, Institut fuer Toxikologie, Bayer AG, Leverkusen.

7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～3
- 文献 3

以上