IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

# No.52　Diethyl Phthalate(2003)

フタル酸ジエチル

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2007

目　次

序　言
1. 要 約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 6
3. 分析方法 ---- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 8
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 10
5.1 大 気 ---- 10
5.2 水 圏 ---- 10
5.3 土 壌 ---- 12
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 12
6.1 環境中の濃度 ---- 13
6.1.1 大 氣 ---- 13
6.1.2 水 圏 ---- 13
6.1.3 底 質 ---- 14
6.1.4 土 壌 ---- 14
6.1.5 生物相 ---- 14
6.2 ヒトの暴露量 ---- 15
6.2.1 食 品 ---- 15
6.2.2 消費者製品 ---- 16
6.2.3 大氣および飲料水 ---- 16
6.2.4 ヒト組織 ---- 17
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 18
7.1 ヒトでの研究 ---- 18
7.2 動物での研究 ---- 19
7.3 生物学的モニタリング ---- 21
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 21
8.1 単回暴露 ---- 21
8.2 刺激と感作 ---- 21
8.3 短期～中期の暴露 ---- 22
8.4 長期暴露と発がん性 ---- 24
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 25
8.6 生殖毒性 ---- 25
8.6.1 生殖能への影響 ---- 25
8.6.2 発生への影響 ---- 27

8.7　免疫系および神経系への影響 ---- 28
8.8　毒性発現機序 ---- 28
9.　ヒトへの影響 ---- 29
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---- 31
10.1　水生生物 ---- 31
10.2　陸生生物 ---- 31
11. 影響評価 ---- 31
11.1　健康への影響評価 ---- 31
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 31
11.1.2　耐容摂取量の設定基準 ---- 32
11.1.3　リスクの総合判定 ---- 32
11.1.4　ヒトの健康リスク分析の不確実性 ---- 33
11.2　環境への影響評価 ---- 33
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---- 36

参考文献 ---- 37

添付資料１　原資料 ---- 54
添付資料２　CICAD ピアレビュー ---- 56
添付資料３　CICAD 最終検討委員会 ---- 58
添付資料４　水生生物保護のためのフタル酸ジエチル(DEP)ガイドライン導出に用いた種感受性分布法(オランダの統計的外挿法)のアウトライン ---- 61

国際化学物質安全性カード
フタル酸ジエチル(ICSC0258) ---- 65

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

# No.52 Diethyl Phthalate
# (フタル酸ジエチル)

**序言**　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

## 1. 要 約

フタル酸ジエチルに関する本CICADは、おもにフタル酸ジエチルの毒性プロファイル *Toxicological Profile for Diethyl Phthalate*(ATSDR, 1995)での評価に基づいて作成された。プロファイルには1994年末までに確認されたデータがレビューされている。フタル酸ジエチルに関するドイツ化学会諮問委員会BUA(1994)の報告書も本文書の参考資料として利用された。プロファイル作成後に公表された関連情報を確認するために、2001年10月に追加文献の検索が行われた。原資料であるプロファイルの作成あるいはピアレビューに関する情報を添付資料1に示す。本CICADのピアレビューについての情報は添付資料2に示す。本CICADは2001年10月29日～11月1日にカナダのオタワで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を添付資料3に示す。環境リスク判定に用いられた種感受性分布法(species sensitivity distribution method : SSD)を添付資料4に示す。IPCSが作成したフタル酸ジエチルに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0258) (IPCS, 2001)も本CICADに転載する。

フタル酸ジエチル(CAS番号 : 84-66-2)は、低揮発性でかすかな芳香がある無色の液体で、水に可溶(25°Cで1000 mg/L)である。プラスチック製包装フィルム、化粧品、トイレタリーなどの多種多様な消費者製品、医療用チューブで可塑剤として使用されている。そのため、フタル酸ジエチルに対するヒトの暴露はかなりのものと推測されている。

フタル酸ジエチルは環境中で生分解を受けるものと考えられる。他のフタル酸エステルと比較して、フタル酸ジエチルは水生堆積物への結合能がはるかに弱く、70%～90%が水柱に認められると推定されている。表層水で<1～10 µg/L、飲料水では0.01～1.0 µg/L検出されている。米国の五大湖の魚類には、フタル酸ジエチルが最高1.7 mg/kg含まれていた。フタル酸ジエチルは食物連鎖を介して生物濃縮することはないと考えられる。

日本における最近の陰膳試験で、病院食でのフタル酸ジエチルの平均摂取量は1人当たり0.35 µg/日と推定されたが、これはおそらくプラスチック製の包装材または手袋と食品との接触の結果であった。米国における一般集団の暴露は、モノエステルの尿中濃度から

推定して12 μg/kg体重/日(中央値)と推定された。医療で用いられるプラスチック製チューブからのフタル酸ジエチルの溶出は、電解質水溶液による1時間の潅流で20mg/L[1]に達したが、そのレベルは潅流時間が長くなると低下した。

経皮的に適用したフタル酸ジエチルは皮膚を浸透して体内で広く分布されるが、組織に蓄積はしない。フタル酸ジエチルは体内で加水分解されモノエステル誘導体になる。加水分解による代謝はげっ歯類とヒトで質的に類似している。

フタル酸ジエチルの50%致死量($LD_{50}$)は経口投与で8600 mg/kg体重以上であった。実験動物で軽微～軽度の皮膚および眼の刺激作用を示した。ヒトでのパッチテストでは少数の皮膚刺激例の記述がある。極めてまれであるが、ヒトでの皮膚感作が報告されている。げっ歯類への最長16週間の経口投与で、肝・腎重量のわずかな増加が観察された。しかしながら、ほとんどの試験において、肝臓、腎臓、あるいはその他の器官で有害な臨床化学的または組織病理学的変化は検出されなかった。あるラットの試験では、1753 mg/kg体重/日を3週間にわたって投与したところ、ペルオキシソーム増殖に関係すると思われる肝重量の増加が観察された。

ラットへの皮膚暴露後に発がん作用は認められず、マウスへの経皮暴露でははっきりしない反応が観察された。1年間のイニシエーション(誘発)/プロモーション(促進)試験で、マウスでは、フタル酸ジエチルのイニシエーションまたはプロモーション活性は認められなかった。*in vitro*の変異原性および染色体異常誘発性試験の結果ははっきりしなかった。

ラットへの3215 mg/kg体重/日の経口投与、およびマウスへの5600 mg/kg体重/日の経皮投与では、骨格(肋骨)数の変動以外の奇形は引き起こさなかった。これらの投与量レベルは母動物でも毒性を誘発した。1600 mg/kg体重/日および1900 mg/kg体重/日の無毒性量(NOAEL)がそれぞれマウスとラットで確認された。フタル酸ジエチル750 mg/kg体重/日の強制経口投与による周産期の暴露は、母動物や出生仔で有害な影響を誘発せず、また、同じ試験で他のフタル酸エステルへの暴露後に認められた雄の生殖器官の奇形や精巣重量の減少を誘発しなかった。

継続的繁殖試験において、3640 mg/kg体重/日の混餌投与で$F_0$世代に有害作用は認められなかったが、$F_1$世代の精巣上体精子濃度の低下と一腹当たりの生存$F_2$胎仔数の減少が引

[1] (訳注：原文には20 ng/Lとあるが原文§6.2.4および参考文献ATSDRのToxicological Profileより20mg/Lと考えられる)

き起こされ、体重増加率の軽度の抑制と中程度の肝･前立腺重量の増加を伴っていた。ラットのライディッヒ細胞の超微細構造変化が2000mg/kg体重/日の経口投与(2日間)で観察された。

免疫学的および神経学的影響は一般毒性試験で報告されていない。

発生への影響に対する耐容摂取量は、1600mg/kg体重/日のNOAELに、不確実係数300を適用し5mg/kg体重と推定された。日本での病院食試験で導かれた1人当たり0.35μgの平均1日摂取量(50 kgのヒトで0.007μg/kg体重/日)は、耐容摂取量よりもおよそ6桁も低い。米国の一般集団の暴露は、尿中のフタル酸モノエチルから12 μg/kg体重/日と推定され、これは耐容摂取量の0.3%に相当している。同じ試験から導かれた95パーセンタイル値(110 μg/kg体重/日)は耐容摂取量の2%に相当している。

入手できるデータによれば、廃水および表層水中の測定濃度は予測無影響濃度(PNEC)の0.9mg/Lよりも少なくとも1桁低いため、淡水の水生環境の生物はフタル酸ジエチルへの暴露による重大な危険にさらされていないことが示唆される。海洋生物に対する危険を予測するために入手し得るデータは不十分である。土壌生物に対する危険も低いと予測されているが、定量的に推定を行うにはデータが不十分である。

## 2. 物質の特定および物理的・化学的性質

フタル酸ジエチル($C_{12}H_{14}O_4$、相対分子量 222.3、CAS No.84-66-2)は、無色の液体で、かすかな芳香を有する。構造式を図 1 に示す。基本的な物理的・化学的性質を表 1 に示したが、そのほかの性質は、本書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0258)参照のこと。

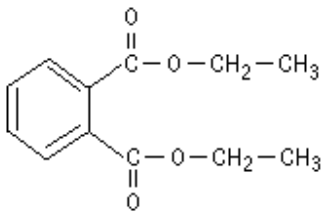



**図 1：フタル酸ジエチルの構造**

表1　フタル酸ジエチルの物理的･化学的性質[a]

| 性質 | 数値 | 参考文献 |
|---|---|---|
| 水への溶解度(25℃) | 1000mg/L | Yalkowsky & Dannenfelser, 1992 |
| 有機溶剤中の溶解度 | アルコール、アセトン、エーテル、ベンゼン、ケトン エステル類、芳香族炭化水素、脂肪族溶剤、植物油 に可溶 | Lewis(1993) |
| 分配係数 | | |
| Log $K_{oc}$[b] | 2.65 | Wolfe et al., 1980 |
| Log $K_{ow}$ | 2.47, 2.51 | Veith et al., 1980; Hansch et al., 1995 |
| 蒸気圧 | | |
| 20℃ | $4.59\times10^{-2}$Pa | Grayson & Fosbraey, 1982 |
| 25℃ | $2.19\times10^{-1}$Pa | Hinckley et al., 1990 |
| ヘンリー定数[b] | $7.9\times10^{-5}$kPa | US EPA, 1989 |
| 無次元ヘンリー定数 (空気/水分配係数)[c] | $4.3\times10^{-8}$ | |

a 出典：HSDB(1994); ATSDR(1995)
b 温度不記載
c次元値を20℃と想定

フタル酸ジエチルの工業生産は、無水フタル酸を濃硫酸触媒存在下でエタノールと反応させて行う(HSDB, 1994)。工業生産されたフタル酸エステルの純度は 99.70%～99.97%と報告されており、おもな不純物は、イソフタル酸、テレフタル酸、無水マレイン酸である(Peakall, 1975)。

## 3. 分析方法

フタル酸は、プラスチック中あるいは研究室環境でかなり広範囲に存在するため、試料の汚染を防ぎバックグラウンド濃度を低く保つために、厳格な管理対策を必要とする。カラムの予洗、装置には精製溶媒の使用、有機物除去のための高温焼成などの対策である。研究室のガラス器具が汚染されていると、μg/L～ng/L の(超) 微量を取り扱うフタル酸エステルの正しい分析を妨げる(Lopez-Avila et al., 1990)。有機塩素系農薬およびポリクロロビフェニル(PCB)は、電子捕獲型検出器(ECD)によるフタル酸ジエチル分析に干渉を生じさせる恐れがあるため除去する必要がある。

フタル酸ジエチル(DEP)は、大気試料をエチレングリコールに通して(Thomas, 1973)、あるいは直接活性化したフロリジルカラムを通して捕集する。ECD 付きガスクロマトグラフィー(GC)による検出限界は 10ng/インジェクション、回収率は 90%である(Giam & Chan,1976)。大気中濃度の測定は、木炭への受動的試料捕集でも可能で、コストも少なく

てすむが、積極的な捕集より時間がかかり、検出限界は 200ng/m$^3$ である。

逆相カラムを用いる固相抽出法は、汚染の可能性がある大量の溶媒が必要でなく、液体試料の分析にとくに望ましい(Ritsema et al., 1989; Burkhard et al., 1991)。米国の環境保護庁(EPA)は、フロリジルあるいはアルミナカラムと GC/ECD を用いて回収率 100%を達成、感度は 0.13ng/インジェクションであったが、この方法はある種の廃水には高干渉のため不適切であることがわかった(US EPA, 1981a)。

汚泥・底質・土壌の試料の場合は、中程度の無極性溶媒によって抽出し、液体クロマトグラフィーで精製し、GC/ECD で検出する(Russell & McDuffie, 1983; Ritsema et al., 1989)。ソックスレー抽出、あるいは超音波処理による抽出も能率をあげるために使用される場合がある(Zurmuhl, 1990)。

生体試料中の DEP 測定のための調製には、石油エーテルによる抽出後フロリジルカラムクロマトグラフィーを用いる。精液からの検出限界は 0.04mg/kg で、回収率も非常によい(95%)(Waliszewski & Szymczymski, 1990)。肝臓および筋肉からの検出限界は 30ng/インジェクションである(Giam & Chan, 1976)。食品試料の場合は、アセトニトリルで抽出し、フロリジルおよびボンダジルカラムで精製、検出限界は 0.1ng/g と低く、GC 質量分析(MS)の回収率は 93～100%である(Tsumura et al., 2001)。

DEP は、もっとも一般的には GC/MS で測定する。MS は高速液体クロマトグラフ(HPLC)より干渉されにくい。そのほかの検出方法としては、HPLC、あるいはと紫外可視検出器付き液体クロマトグラフなどがある。

DEP のおもな代謝産物である尿中フタル酸モノエチルの分析には、β -グルクロニダーゼ加水分解および HPLC による分離後、イオン化して三連四重極質量分析を用いる(Blount et al., 2000a)。

## 4. ヒトおよび環境の暴露源

フタル酸ジエチル(DEP)は、繊維素エステルプラスチックフィルムやシート(写真、ブリスター包装、テープ)、成型および射出成型製品(歯ブラシ、自動車部品、道具の取っ手、玩具などの消費者製品)などの可塑剤に用いられている。DEP を含有する、あるいは DEP を含有するプラスチックで包装された消費者製品多岐にわたる(Kamrin & Mayor, 1991)。DEP は、入浴剤(オイル、錠剤、ソルト)、アイシャドー、化粧水、香水そのほかの芳香剤、

ヘアスプレー、ヘアセット用品、マニキュア液、除光液、付け爪、浴用石鹸、中性洗剤、アフターシェイブ、スキンケア用品など 67 品目の化粧品処方に使用される成分であると報告されている(Anonymous,1985; Kamrin & Mayor, 1991)。より具体的には、DEP は、マニキュア液ではニトロセルロースおよび酢酸セルロースの溶剤、香水では定着剤および溶剤、化粧水ではアルコール変性剤、付け爪では可塑剤として、それぞれ使われている(Verschueren, 1983; Anonymous, 1985; Hawley, 1987; US EPA, 1989)。さらに、DEP は、農薬スプレーや防蚊剤の成分、樟脳の代替品、固体ロケット推進薬の可塑剤、湿潤剤、染料適用剤、アスピリンのコーティング剤の成分、多硫化物の歯科用印象剤の希釈剤などとして、さらに食品や薬品の包装に用いる接着剤、可塑剤、粘着防止剤などに用いられている。ある限定的な研究では、透析用チューブを含む種々の医療用機器中のフタル酸ジエチル濃度はおしなべて低く(総揮発物の<1%)、例外はフタル酸ジエチルの濃度が総揮発物のほぼ 20%に達した腸用チューブのみであった(Wahl et al., 1999)。ポリ塩化ビニル(PVC)の管は透析患者に依然として使われている可能性がある(Verschueren, 1983; Anonymous, 1985; Hawley, 1987; US EPA, 1989)。

米国の DEP 生産量は、1980 年の約 9500 トンから 1987 年の 8600 トンまで徐々に減少した(USITC, 1981, 1988)。1988 年にはまた 11800 トンと増加した(Kamrin & Mayor, 1991)。欧州連合の国々の生産量は 1999 年のデータによると約 10000 トンである。1999 年の日本の生産量は 700 トンである(Chemical Daily, 2001)。芳香物質研究機関(Research Institute for Fragrance Material)が 1995 年から 1996 年に行った香料製造業の調査では、香料調製に年間約 4000 トン使用されると報告されている(Api, 2001)。

環境中への放出は、おもに DEP の製造や加工、および DEP 含有の製品の使用や廃棄によって生じる(US EPA, 1981b)。

繊維素エステルフィルムや射出成型製品の可塑剤および種々の消費者製品への使用によって、ヒトの DEP への暴露はかなりなものであると予想される。ごみ廃棄場からの浸出によって、おもに水や土壌へ放出されると考えられる。大気中には、おもにプラスチックの燃焼、あるいは少量ではあるが蒸発によって放出される。

有害化学物質排出登録(Toxic Release Inventory: TRI)のデータに基づいて、DEP は、製造、使用あるいは排出によって年間大気中に 72 トン、水中に 341kg 放出され、土壌へのごみ廃棄によって 364kg が環境中に放出されると環境保護庁(EPA)(1995)は推定している。発生源外での総放出量は年間 1.26 トンである。

## 5. 環境中の移動･分布･変換

フタル酸ジエチル(DEP)は、環境中で生分解すると考えられる。加水分解、酸化、光分解などの非生物分解が、DEP の環境中運命に重要な役割を果たすとは考えられない。食物連鎖によって生物濃縮が生じる可能性もないと考えられる。

### 5.1 大気

DEP は 20□で $4.59\times10^{-2}$ Pa と蒸気圧が低いため、気化は緩慢であると考えられる(Grayson & Fosbraey, 1982)。DEP は湿性あるいは乾性沈着によって大気から除去される(US EPA, 1989)。

DEP は、大気中のヒドロキシラジカルと光化学的に反応し、推定半減期は 22.2 時間である(HSDB, 1994)。DEP の紫外線吸収スペクトルからは、大気中で光化学分解が起きる可能性が示唆されるが、これは除去プロセスとして重要ではない(US EPA, 1989)。DEP は、大気中では蒸気として存在し、浮遊微粒子に吸着する。

DEP の大気中における気相と粒子相との分布については、Junge-Pankow モデルによって、粒子(エーロゾル)相の画分は 0.00039 と推定された(Staples et al., 1997a)。

### 5.2 水圏

水あるいはそのほかの液体に直接接触しているプラスチック製品に含まれているフタル酸エステルの約 1%が水生環境中に放出されると推定されている(Peakall, 1975)。

DEP は、好気的あるいは嫌気的に生分解される。非生物分解は重要ではない。DEP は、有機物の含有量が低い土壌からその下部の地下水へ浸出すると考えられる(US EPA, 1979)。ヘンリー定数の $4.3\times10^{-8}$ に基づくと、水からの気化は、DEP の除去プロセスとして重要であるとは期待できない(US EPA, 1989)。

DEP 移動のコンピュータシミュレーションを、暴露分析モデルシステム(Exposure Analysis Modeling System, EXAM)を用いて 4 種の水系で行い、有機炭素分配係数($K_{oc}$)$4.5\times10^{2}$ に基づき、フタル酸の>90%が河川あるいは富栄養･貧栄養湖の水柱に存在し、<10%が(水底の底質)に存在すると推定した。池では 70%が水柱に、残りの 30%が底質中に存在する(US EPA, 1989)。

英国の Mersey 川の底質表層試料のフタル酸エステル研究で、粗粒堆積物中の 1 試料では DEP が集積し脂質含有量も高かったが(乾燥重量 0.102µg/g、バックグラウンド 0.050µg/g)、細粒堆積物中の 1 試料ではさらに高度の集積がみられた(0.060µg/g、バックグラウンド 0.013µg/g)(Preston & Al-Omran, 1989)。

DEP は、海水中の浮遊粒子に吸着するが、353～698µm のサイズの粒子にもっともよく吸着する(Al-Omran & Preston,1987)。

DEP は、そのオクタノール/水分配係数(log $K_{ow}$)2.47 に基づいて、中等度に脂溶性であると考えられ、水生生物の脂質に取り込まれる可能性がある。DEP は、水生生物中から検出されており、これらの生物に軽度であるが生物濃縮されることが判明している(Camanzo et al., 1983; DeVault, 1985; McFall et al., 1985)。しかし、これらの生物が DEP を分解することもあり、そのため水生生物を経て食物連鎖で生物濃縮されることは不可能と考えられる(US EPA, 1979)。DEP の、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)における生物濃縮係数は、21 日間の調査で 117(水中の平均 DEP 濃度は 9.42µg/L)、組織中の半減期は 1～2 日であった(Barrows et al., 1980; Veith et al., 1980)。シタビラメ(*Parophrys vetulus*)の鰓による DEP 取り込みの研究では、取り込み効率は重量特異的換気量と逆相関関係にあり、魚体重量や DEP の暴露濃度と相関しなかった。平均取り込み率は 11.3%と低かった(Boese, 1984)。

DEP は、水中に沈めた、あるいは浮遊させたマットなどに微生物を付着させた人工の水界生態系の表面には吸着しなかった。光分解ではほとんど変換せず(<1%)、加水分解では、初期濃度 191µg/L の DEP は pH 10 で 12 時間後、約 5%しか減少しなかった(Lewis et al., 1984)。

細菌形質変換による分解(95～99%)は、表面部分への細菌定着によるものであり、溶解した有機炭素、窒素、あるいはリンの作用は関係しなかった。実験室の微小生態系あるいは野外で収集した微生物群を用いたさらなる研究では、DEP はすべての実験室微小生態系で分解されたものの、野外収集の微生物群では 10 種中 2 種のみでしか分解されなかった(Lewis et al., 1985)。

順化土壌および活性化下水汚泥微生物による DEP の好気的分解を、二酸化炭素発生を用いて研究した。DEP の一次生分解(親化合物の消失)は 99%を超え、誘導期は 2.3 日、最終的な生分解率(二酸化炭素発生)は 95%であった。これらの条件下のフタル酸ジエチルの半減期は 2.21 日であった(Sugatt et al., 1984)。しかし、半連続的活性汚泥処理を行うと、94%を超える DEP が 1.1 日以内に生分解された(O'Grady et al., 1985)。好気的生分解に

関するそのほかの研究では、静置培養フラスコで、沈殿処理した生活排水を微生物接種材料として用い、5 あるいは 10mg/L の DEP を暗所で培養すると、1 週間以内に完全に生分解されることが示された(Tabak et al., 1981)。

DEP のさまざまな条件下における好気的および嫌気的生分解データのまとめから、初期濃度が非常に低い場合を除いて、分解率はおおむね 76%を超えることが判明した(Staples et al., 1997a)。

嫌気的条件下では、DEP は、一次消化槽の汚泥 10%溶液では二酸化炭素とメタン(理論的メタン産生率の 75%以上)に分解される。二次消化槽の汚泥 10%溶液では一部(理論的メタン産生率の 30～75%)が分解される(Shelton & Tiedje, 1984)。不希釈汚泥では、1 週間以内に 90%以上が除去される(Shelton et al., 1984)。

### 5.3 土壌

土壌中の DEP の分解は、初期濃度 1mg/kg の場合、24 時間で 4%、48 時間で 11%、72 時間で 40%、120 時間で 86%であった。埋め立てごみを土壌に加えると、分解速度が目立って上昇し、72 時間以内にすべての DEP が分解された(Russell et al., 1985)。

DEP 含有の排水を用いた緩速浸透かんがい法の 2 年間研究では、DEP は、散布中比較的揮発性が低かった。砂壌土やシルト質土へ DEP 56μg/L を散布すると、砂壌土の表層部 5cm に 1000～6700ng/g の濃度で蓄積し、シルト質土の表面では検出限界(1ng/g)以下～2200ng/g 乾燥土壌の濃度で蓄積した。DEP は、双方の土質で深さ 150cm まで検出可能であったが、どちらの土壌浸出液からも特筆すべき量は検出されなかった(Parker & Jenkins, 1986)。

DEP の土壌中の生分解は、すべてのフタル酸エステルに共通の逐次段階を経て起きることが示された。DEP からフタル酸への一次分解は、フタル酸エステルの二つのジエチル鎖の加水分解が関わり、モノエステル、フタル酸モノエチル、さらにフタル酸を産生すると報告されている(Cartwright et al., 2000a)。DEP(0.1～100mg/g)は土壌中で急速に分解され、その半減期は 20□で 0.75 日であり、環境中に長く存在し続けることはない(Cartwright et al., 2000b)。

## 6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

環境中媒体のフタル酸ジエチル(DEP)濃度の分析データは、研究室のガラス機器が広範囲に汚染されているため、解釈は慎重にしなければならない(Lopez-Avila et al., 1990)。

## 6.1 環境中の濃度

DEP は、屋内空気、工業施設の廃水、表層水や底質、それに海水から検出されている。汚染された水中に生息する魚類やそのほかの水生生物は、その組織中に DEP が存在することが知られているが、それらの生物を汚染されていない水にいれると比較的急速に浄化される。

### 6.1.1 大気

ある電話交換所の屋内空気中、および米国ニュージャージー州ニューアークの屋外の大気中の DEP を測定したところ、43 日間の試料採取期間中の気中濃度は、それぞれ 1.60～2.03μg/m$^3$、および 0.40～0.52μg/m$^3$ であった(Shields & Weschler, 1987)。

### 6.1.2 水圏

DEP は、さまざまな製造施設からの処理済み排水から検出されている。織物製造工場では 3.2μg/L(Walsh et al., 1980)、タイヤ製造工場では 60g/L(Jungclaus et al., 1976)、パルプ・紙製造業では 50μg/L(Brownlee & Strachan, 1977; Voss, 1984)などである。DEP は、工場廃液試料の 10％、および米国環境保護庁(EPA)の情報の蓄積と検索システム STORET(Storage and Retrieval)のデータベースの環境水質試料の 3.0%から濃度の中央値<10μg/L が検出されている(Staples et al., 1985)。

米国のテネシー川下流の川水試料から DEP 濃度 11.2μg/L が検出されている(Goodley & Gordon, 1976)。北九州の水道水からは 2.1ng/L が検出され、家庭排水や工場廃水が原因と考えられている(Akiyama et al., 1980)。英国マンチェスター近郊の Irwell 川 および Etherow 川から 1984 年に採集された川水および放流下水試料は 0.4～0.6μg/L 含有していた(Fatoki & Vernon, 1990)。1982 年に行われた米国の全国都市流出水調査( Nationwide Urban Runoff Program)では、86 試料の 4%(3 地域)で 0.5.～11.0μg/L が検出された(Cole et al., 1984)。

オランダを流れるライン川の水の DEP 濃度は、12 日間の計測で<0.15～約 0.45μg/L であった。同川中の浮遊微粒子状物質の濃度は 7 日目から 11 日目まで比較的安定しており 0.1mg/kg であった。同じくオランダのイーゼル湖の水試料および浮遊微粒子状物質は、そ

れぞれ 0.02～0.08μg/L および<0.1～0.8mg/kg の DEP を含んでいた(Ritsema et al., 1989)。英国マンチェスター近郊の Irwell 川 および Etherow 川から 1984 年に採集された川水および放流下水試料は 0.4～0.6μg/L 含有していた(Fatoki & Vernon, 1990)。

北米および西欧(米国、カナダ、英国、ドイツ、オランダ、スウェーデン)の表層水中の DEP 濃度の 1984～1997 年のまとめによると、幾何平均濃度はほぼ 0.01～0.5μg/L であった(Staples et al., 2000)。

### 6.1.3 底質

米国チェサピーク湾の底質試料から検出された DEP 濃度は、11～42μg/kg であった。チェサピーク湾に注ぐチェスター川の底質試料には 26μg/kg 含まれ、川近傍の可塑剤製造工場に隣接する廃水溜池の堆積物底質試料の DEP 濃度は<100μg/kg であった(Peterson & Freeman, 1982a)。

チェサピーク湾のボルチモア港から採取した底質コア試料は、フタル酸エステルの工業生産量の上昇による水中 DEP の増加を反映した濃度を示した。ボルチモアにもっとも近い地点で採取された試料は、1923～1929 年に相当するコア深度で、19μg/kg であった。この濃度レベルが比較的安定して続いていたが、1963～1968 年に 35μg/kg まで急激に上昇した。1974～1979 年に相当する表層コアでは濃度 42μg/kg が検出された。チェサピーク湾のさらに深部から採取した 1884～1892 年(深度 110～120cm)に相当するコア試料では、濃度は 3.1μg/kg であった。この区域内の遠隔地域からの底質試料の濃度は、年とともに上昇し、1972～1979 年に最高濃度 22μg/kg に達している。製造量は、ボルチモア近接地域($R$=0.83)および遠隔地域($R$=0.60)の底質濃度に相関していた(Peterson & Freeman, 1982b)。

DEP は、底質試料の 10%から、および水生生物試料の 6.0%から検出され、濃度の中央値はそれぞれ<500μg/kg 乾重量、および<2.5mg/kg 湿重量であった(Staples et al., 1985)。

### 6.1.4 土壌

DEP は、全国優先浄化リスト(National Priorities List: NPL)の危険有害廃棄物処理場からの土壌試料の 4.26%から検出され、その陽性試料の平均濃度は 39mg/kg であった(CLPSD, 1989)。

### 6.1.5 生物相

米国ウィスコンシン州およびオハイオを流れる五大湖の支流で 1981 年に採取された魚の全魚体均一化試料から、DEP 濃度が<0.02mg/kg～<0.30mg/kg（の範囲）で検出された(DeVault, 1985)。ミシガン州ロイヤル島の近傍のスペリオール湖で捕獲したレイク・トラウト(*Salvelinus namaycush*)およびコクチマス(*Coregonus clupeaformis*)の DEP の濃度(それぞれ 0.5 および 2.2μg/g)が、スペリオール湖の別の場所で捕獲したレイク･トラウトやコクチマスの濃度(定量化レベル 0.001μg/g 湿重量未満)に比較して高かった。ミシガン州ロイヤル島の、人間の活動に影響されず原始の状態をとどめていると思われる Siskiwit 川で捕獲したレイク･トラウトおよびコクチマスの組織からも比較的高濃度の DEP が、それぞれ 0.4mg/kg および 1.7mg/kg 検出された。

### 6.2 ヒトの暴露量

DEP へのヒトの暴露は、DEP が包装材から滲みこんだ食品、汚染された魚介類や水などの摂取、汚染された空気、あるいは PVC チューブ使用の医学的処置(透析患者)などによって起きる。しかし、ヒトへのおもな暴露源であると考えられるのは、消費者製品への DEP の使用および汚染された食品の摂取である。米国でヒト(子どもを含む)の脂肪組織試料から DEP が検出されている。プラスチックや消費者製品の製造に DEP を使用する工業施設では職業性暴露が生じていると考えられる。

#### 6.2.1 食品

Tsumura ら(2001)は、病院で提供される総食事サンプルを用いて、DEP およびアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)をはじめとする 11 種のフタル酸エステルの推定 1 日摂取量を陰膳方式で 1 週間調査した。1999 年 10 月あるいは 12 月の 7 日間に日本の 3 地域の 3 ヵ所の病院から朝食、昼食、夕食一人分の提供を受けた。スパイクサンプルの回収および分析の品質保証は 3 ヵ所の研究所が行った。DEP の 1 日摂取量は、0.07～1.41μg/ヒト(DEP が検出されなかったサンプルは、検出限界[ブランク値を差し引いた 3 研究所の値は、それぞれ 0.1、0.2、0.5ng/g]の 50%を含有していたと推定)の範囲であった。3 病院の平均 1 日摂取量は、それぞれ 0.10、0.28、0.67μg(総平均 0.35μg)/日/ヒトであった。

酢酸セルロース(DEP 16～17%w/w 含有)フィルムの窓付き紙箱で包装した英国の焼き菓子などの食品は、濃度 1.7～4.5mg/kg の DEP を含有していた。食品に直接接触しないプラスチックの窓フィルムから DEP が気化したか、あるいは窓フィルムで凝縮・吸着され、それが食品に移ったと推定された(Castle et al., 1988)。DEP は、レトルト食品から 0～0.51mg/kg の濃度で検出されている(Giam & Wong, 1987)。Kamrin と Mayor(1991)は、

Castle ら(1988)が食品中に認めた DEP 量に基づき、DEP 4mg/kg を含有する酢酸セルロースで包装された食品を 1 日 1kg 摂取するとして、食品からの 1 日総暴露量を 4mg と推定した。これは、ほとんどの食品が DEP を含有する酢酸セルロースフィルムの窓付き紙箱で包装されていると仮定しての最悪の事態の想定である。

Canadian Health Protection Branch Total Diet Programme では、1985～1989 年に、一部の食品および包装材に含まれるフタル酸エステルおよびアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)を分析した(Page & Lacroix, 1995)。パイのカートンの窓フィルム、クラッカーの紙箱、チョコレート･バーのアルミホイルからの移動で、パイ、クラッカー、チョコレート･バーから DEP が、それぞれ 1.8μg/g(平均)、1.2μg/g、5.3μg/g 検出された。

米国ルイジアナ州の内港航行用運河から採集したカキ、およびルイジアナ州ポンチャートレイン湖に注ぐふたつの支流 Chef Menteur および Rigolets からの二枚貝は、DEP をそれぞれ 1100、450、340μg/kg 湿重量含んでいた(McFall et al., 1985)。

### 6.2.2 消費者製品

DEP は、多種類の化粧品処方に使用される成分として<0.1%～28.6%(DEP 使用の 97.5 パーセンタイル値)の濃度で含まれている(国際香料協会[International Fragrance Association]のデータに基づく)が､大部分の製品の含有量は 1%未満である(April, 2001)。2001 年に米国で行われた香料製造業者の調査では、香水中の最大含有量は 1～11%、体臭防止剤その他のパーソナル･ケア製品では最高 1.0%であった。これらの製品は、肌、眼、毛髪､ツメなどのケアに使用され､粘膜や気道と接触する可能性がある｡接触頻度は高く(日に数回)、その期間も長い(何年間にもわたる)。DEP は、食品製造機器や濃度が規制されない包装材(Anonymous, 1985)、あるいは医薬品の容器(Kamrin & Mayor, 1991)にも使用が認可されている。

### 6.2.3 大気および飲料水

方法論的予備研究によって、米国ニュージャージー州およびノースカロライナ州の住民 12 人で揮発性有機化合物 12 種への暴露が評価された(Wallace et al., 1984)。DEP は、8 大気試料中 1、12 呼気試料中 2、1 飲料水試料中 1 から検出された。

米国の水処理施設の飲料水試料から、0.01μg/L(10 都市中 6)～1.0μg/L(フロリダ州マイアミ)の DEP が検出された(Keith et al., 1976)｡分析方法の詳細が記載されていないため、飲料水中のフタル酸ジ(-2 エチルヘキシル)が、試料採取および分析中の汚染によるもので

ないとは言い切れない。米国 EPA(1989)は、DEP が、ニューヨーク州の公共用水の水源である 39 ヵ所の地下水の 33%から検出されたとする 1980～1982 に発表された種々の研究をまとめたが、他のフタル酸エステルも検出されていた。これらのフタル酸エステルが、水道設備からのものか、試料の汚染によるものかを確認するのは困難である。

カナダ、トロントの飲料水中の DEP の平均濃度 0.0107μg/L に基づいて、1978～1984 年の飲料水からの平均暴露は、1 日平均 1.5L の水を摂取するとし、約 6μg/年と推定された(Davies, 1990)。

### 6.2.4 ヒト組織

米国のさまざまな地域の子どもおよび成人(死体および外科患者)から 1982 年に採取した脂肪組織試料の 42%から DEP が検出された。その濃度は検出限界(0.20μg/試料)以下から最大で 0.65μg/g 組織湿重量の範囲であった(US EPA, 1986)。

ポリ塩化ビニル(PCV)チューブの使用がかかわる医療を受けている人々は、チューブから浸出する DEP の暴露を受けるものと考えられる。DEP は、電解質溶液、ヒトの血液、あるいはウシ血漿灌流液などを通すと PCV の透析用チューブからにじみ出ることがわかっている。チューブに電解質溶液を 22～96 時間灌流させ、紫外分光法で測定すると、DEP のレベルは 18～26mg/L であった。たった 1 時間の灌流でも、DEP レベルは 20mg/L に達したが、灌流を続けると単位時間当たりの DEP 浸出量は減少した。PCV チューブでヒト血液あるいはウシ血漿を 8 時間灌流すると、水を灌流させた場合に比較して、赤外分光分析による DEP レベルは 2～4 倍になり、DEP は、無機溶液よりも脂質を含む液体に対してより高い溶解性があることを示している(Christensen et al., 1976)。

米国の国民健康栄養調査(National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES)の一環として、1988～1994 年に、成人集団の尿試料をグルクロニダーゼ処理し、フタル酸エステル 7 種のモノエステル代謝物(フタル酸モノエチル、フタル酸モノベンジル、フタル酸モノブチル、フタル酸モノシクロヘキシル、フタル酸-2-モノエチルヘキシル、フタル酸モノイソノニル、フタル酸モノオクチル)を分析測定した(Blount et al., 2000b)。調査した集団は、20～60 歳の 289 人(平均値±標準偏差[SD]：37.4±10.6 歳)で、性別分布(女性 56%)は年齢別群間でおしなべて似通っていた。尿中に存在したフタル酸エステル代謝物の中で、フタル酸モノエチルの濃度がもっとも高く、幾何平均値 345μg/L、95 パーセンタイル値 3750μg/L であった。クレアチニン補正したフタル酸モノエチル濃度は、年齢が 1 年上がるごとに平均 1.7%上昇した。ヒトにおけるフタル酸モノエチルの単回経口摂取と尿中濃度の関係のデータ(Anderson et al., 2001)を用いて、これらの尿中濃度は、12.3μg/kg

体重/日(幾何平均値)、および 93μg/kg 体重/日(95 パーセンタイル値)に相当すると推定された(David, 2000)。ラットのデータによる動態モデルを用い、DEP とフタル酸ジ-*n*-ブチルが同様の代謝速度および動態であると推定すると、Blount ら(2000b)の同データによる米国の成人の暴露の中央値は 12μg/kg 体重/日で、95 パーセンタイルは 110μg/kg 体重/日と推定された(Kohn et al., 2000)。この研究では、フタル酸エステルの生殖･発生への影響の可能性を確認するために、さらに 20～40 歳の 97 人の女性の暴露量を推定した。これらの女性の DEP 暴露の中央値は 13μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 90μg/kg 体重/日（最大 170μg/kg 体重/日）と推定された。

米国の疾病対策センター(CDC)は、Blount ら(2000b)の研究を展開して、米国人の代表集団として 6 歳以上の 1024 人の尿を分析し、尿中フタル酸モノエチル濃度の 50 および 90 パーセンタイル値が、それぞれ 171 および 1160μg/L であることを報告している(CDC, 2001)。

## 7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

### 7.1 ヒトでの研究

フタル酸ジエチル(DEP)の吸入、経口、経皮、あるいはそのほかの経路による暴露後の、ヒトの体内分布あるいは排出についての研究は見当たらない。しかし、DEP のおもな代謝物であるフタル酸モノエチルが一般住民の尿中から検出されており、DEP が吸収および代謝されていることが示唆される(Blount et al., 2000b)。

ヒトの排泄物 (0.2g/L、詳細不明)は、*in vitro* で 37□、16 時間以内では、DEP (1mg/mL)を 3.0%しか加水分解しない(Rowland et al., 1977)。

手術時に入手し冷凍保存したヒト小腸プレパラートを用いてエステラーゼ活性を調べた。DEP ヒドロラーゼ活性は、十二指腸では、31.2～153nmol/時/mg タンパク、空腸では、129nmol/時/mg タンパクであった(Lake et al., 1977)。

DEP およびほかのフタル酸エステル 3 種(フタル酸ジメチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジ[2-エチルヘキシル])の吸収を、死体(おもに 55 歳以上の女性)11 体の腹部の皮膚から得たヒト表皮および摘出した皮下脂肪を用いて *in vitro* で測定した(Scott et al., 1987, 1989)。皮膚の完全性を立証するため、表皮粘膜をガラスの拡散セルにセットし、トリチウム水透過性を測定した。DEP 吸収の遅延時間は 6 時間で、定常状態吸収速度は

12.8μg/cm²/時であった。吸収速度とフタル酸エステルの水溶解度との間には逆の相関関係が観察された。

DEP のヒト胸部皮膚 *in vitro* 経皮吸収評価を、フロースルー型拡散セルを用いて行った(Mint et al., 1994)。表皮の表面に DEP 原液を塗布(16～21mg/cm²)し、開放あるいは密閉し 72 時間おいた。DEP の経皮吸収は、塗布用量のそれぞれ 3.9%および 4.8%であった。検査皮膚のドナー間では数値に 4 倍の開きがあり、1.6%(SD 1.2、n=3)～8.7%(SD 3.9、n=6)であった。

経口摂取したフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)は、腸内で急速に加水分解され、モノエステルとして消化管から吸収される(NTP-CERHR, 2001)。しかしながら、ヒトの *in vivo* 条件下での DEP 加水分解の程度は立証されていない。

### 7.2 動物での研究

DEP(10 あるいは 100mg)を 3 匹の Wistar ラットに胃管投与した。10 日間毎日採尿し GC-MS で分析した(Kawano, 1980)。両用量とも、投与量の 77～78%が 24 時間以内に、モノエステル誘導体(投与量の 67～70%)、フタル酸(8～9%)、あるいは親化合物(0.1～0.4%)として尿中に排泄され、ほぼ 85～93%が投与後 1 週間以内に排泄された。

[$^{14}$C]DEP(5～8mg/cm²)を単回皮膚塗布した雄ラットは、24 時間以内に投与量の 24%を尿中に、1%を糞便中に排泄した(Elsisi et al., 1989)。放射性標識物質は広範囲に分布していたが、暴露後 1 週間では[$^{14}$C]放射性物質はほとんど組織内に認められず、DEP あるいはその代謝物が組織に多く蓄積する可能性は低い。脳、肺、肝臓、脾臓、小腸、腎臓、精巣、脊髄、および血液中の放射性標識物質の量はそれぞれ投与量の 0.5%未満であった。脂肪組織、筋肉、および皮膚は、投与された[$^{14}$C]物質のそれぞれ 0.03%、0.14%、0.06%であった。34%が投与部位にとどまり、4.8%が投与部位を保護したプラスチックの覆いに残っていた。尿、糞便、組織、およびプラスチックの覆いからの 7 日後の放射性標識の総回収量は 74±21%であった。呼気による排出量は測定できなかった。尿中の代謝物の特性は明らかにされなかった。

[$^{14}$C]カルボキシ標識 DEP(2850mg/kg 体重)を妊娠 5 日目あるいは 10 日目のラット 13 匹の腹腔内に注入投与した(Singh et al., 1975)。母ラットの血中放射能は最初の 24 時間に最高になり、その後急速に低下した。羊水および胎仔組織でも同様のパターンが観察された。これらの組織からの $^{14}$C 濃度の低下は、時間の関数として一次排出曲線に適合した。このモデル曲線から、DEP の半減期は 2.22 日と算定された。[$^{14}$C]標識 DEP は、注入か

ら少なくとも 15 日間、母親から胎盤を通して胎児に伝わる。[$^{14}$C]標識物質は、広く分布して、検査した全妊娠期間中に母親の血液、胎盤、羊水、および生存胎児から検出(<1%)された。標識物質の正確な化学種は究明されていないが、研究者らは、その一部は、親物質、モノエステル、およびフタル酸の混合物であろうとみている。

代謝の第一段階には、モノエステルへの加水分解が関わっている。これは、げっ歯類(ラット)、非げっ歯類(フェレット)、および人類以外の霊長類(バブーン)の肝および小腸プレパラートによる[$^{14}$C]標識 DEP の *in vitro* 代謝で観察された(Lake et al., 1977)。ラット、バブーン、フェレットの肝ポストミトコンドリア上清および小腸プレパラートは、DEP からモノエステル誘導体への加水分解を触媒することができた。肝および小腸の研究で、種間の量的な相違が観察された。肝の研究では、DEP ヒドロラーゼ活性は下記の順序で低下した。バブーン(516µmol/時/g 肝湿重量)＞ラット(231)＞フェレット(45.9)。小腸プレパラートでも、DEP ヒドロラーゼ活性は同じ順序で低下し、バブーン(4.33µmol/時/mg タンパク)＞ラット(0.648)＞フェレット(0.053)であった。これらの結果は、ヒト、げっ歯類、非げっ歯類、および非人類の霊長類における DEP の加水分解性代謝には、種内に質的類似性があることを示している。

成長した雄ラットの 3 組織の内容物(0.2g/ml)を用いた研究では 37□、16 時間で、DEP(1mg/mL)をもっとも大量(36.4%)に加水分解したのは小腸の内容物で、盲腸(11.5%)、胃(2.5%)であった(Rowland et al., 1977)。

モノエステル誘導体が生成されると、さらに *in vivo* でフタル酸エステルに加水分解されて排泄されるか、抱合されてグルクロン酸として排泄される。モノエステルの炭素鎖末端あるいは一つ手前の炭素原子は酸化されアルコールとして排泄、あるいはアルコールがさらに酸化されアルデヒド、ケトン、あるいはカルボン酸として排泄される(Albro et al., 1973; Albro & Moore, 1974; Kluwe, 1982; US EPA, 1989)。

DEP とそのほかの 3 種のフタル酸エステルの吸収を、ラットの背部表皮を用いて *in vitro* で測定した(Scott et al., 1987)。吸収遅延時間は 1.1 時間、定常状態吸収率は 414µg/cm$^2$/時であった。ヒトとラットの経皮吸収率の違いは、経皮暴露後の生物学的利用性の相違と、その結果生じる毒性作用の相違を示唆している。

DEP の *in vitro* 経皮吸収を、雄ラットの全層皮膚を用いてフロースルー拡散セルで評価した。DEP はラットの皮膚を通してレセプター液へ比較的大量に吸収され、72 時間密閉状態で 35.9%、開放状態で 38.4%に達した。ラットの *in vitro* の経皮吸収は、文献に記録されている *in vivo* のデータとよく似通っていた。

表2　フタル酸ジエチルの急性毒性[a]

| 生物種 | 投与経路 | $LD_{50}$(mg/kg体重)<br>(95%信頼区間) |
|---|---|---|
| マウス | 経口 | 8600 |
| マウス | 腹腔内 | 2800 |
| マウス | 腹腔内 | 2830(2420～3290) |
| マウス(ICR) | 腹腔内 | 3220(2860～3620) |
| ラット | 経口 | 9200～9500 |
| ラット(Sprague-Dawley | 腹腔内 | 5675(4261～7559) |

a 出典：BUA(1994)

### 7.3　生物学的モニタリング

Blount ら(2000b)は、DEP への暴露を調べるため、尿中のフタル酸モノエチル濃度を測定した。しかし、尿中フタル酸モノエチル濃度と DEP 暴露との関係を定量的に解明するためのヒトのデータが入手できなかった。しかし、ほかのフタル酸についてのこれらの情報は入手できる(Anderson et al., 2001)。たとえば、フタル酸ジブチルでは、尿中モノエステルが経口暴露量の 69%を示す。単回経口暴露量のほとんど全量が 4 時間以内に排泄される。

## 8.　実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

### 8.1　単回暴露

50%致死量($LD_{50}$)の値を表 2 に示す。フタル酸ジエチル(DEP)の急性毒性は低い。

ラット、ウサギ、イヌ、レグホーンへの DEP 経口および静脈内投与後、呼吸への刺激(初期)、不活発、平衡失調、けいれん、呼吸停止などが観察された(Blickensdorfer & Templeton, 1930)。

### 8.2　刺激と感作

ラットに DEP(純度 99%、100 あるいは 300μL)を長期間経皮投与すると、軽度の有棘層肥厚が生じる(NTP, 1995)。ある研究で、剃毛したウサギの背部に DEP(100mg/mL エマルジョンを 0.2mL)を皮内注入すると、10～26 分後に目立った炎症反応があったことが 1%

トリパンブルー染色によって判明したと報告されている(Calley et al., 1966)。

DEP を使用した標準刺激試験は確認されていない。ウサギの結膜嚢に DEP(原液 0.1mL)を投与した眼刺激試験では、眼刺激性がなかった(Lawrence et al., 1975)。DEP を点眼後、非洗浄では最低限の刺激があったが、洗浄すれば刺激性は認められなかった(Dean & Jassup, 1978)。局所リンパ節試験では、DEP(アセトン／オリーブ油にいれた 25～100% DEP、25μL)によるリンパ節細胞へのチミジン取り込みの誘発は有意ではなかった(Ryan et al., 2000)。

### 8.3 短期～中期暴露

DEP への 1～16 週の暴露で動物の絶対および相対肝重量が増大することがいくつかの研究で報告されている(Brown et al., 1978; Moody & Reddy, 1978; Oishi & Hiraga, 1980)。

Fischer 344 ラットの雄 4 匹(150～180g)に 2%DEP(1753mg/kg 体重/日に相当)を混餌して 3 週間与えた(Moody & Reddy, 1978)。13 匹を対照とした。DEP 投与群では、血清トリグリセリド値が対照群の 114.8±17.8mg/100mL と比較して 69.2±2.6mg/100mL と有意に低下したが、血清コレステロール値には有意差がなかった。DEP 投与ラットでは、肝重量のみに軽度の、しかし有意な($P$<0.01)増加(体重の 4.4%、対照群は 3.8%)がみられ、カタラーゼ(52±5.5U/mg タンパク、対照群は 44±2.7U/mg タンパク)およびカルニチンアセチルトランスフェラーゼ(8.0±0.65U/mg タンパク、対照群は 2.7±0.5U/mg タンパク)などのペルオキシソーム酵素活性が上昇した。さらに、ミトコンドリア／ペルオキシソームの比率に、対照群の 5:1 から投与群の 5:2 へと軽度の変化がみられた。同様の試験条件下で、よく知られたペルオキシソーム増殖剤であるフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)では、ミトコンドリア／ペルオキシソーム比率は 5:4 であった。これらの結果は、DEP がペルオキシソーム増殖剤として弱いことを示唆している。DEP について、組織病理学的検査あるいはそのほかの試験は行われなかった。

Wistar ラットの雄 10 匹に DEP 2%(約 2000mg/kg 体重/日に相当)を混餌して 1 週間与えた(Oishi & Hiraga, 1980)。相対肝重量に有意な増加(12%)がみられたが、腎および精巣重量に変化はなかった。血液学的あるいは組織病理学的所見、あるいはそのほかの内臓重量測定についての報告はない。

ラットおよびマウスに DEP を経皮投与して 4 週間観察した。ラットの雌雄各 10 匹づつに 0、37.5、75、150、300μL(雄では 0、200、400、800、1600mg/kg 体重/日、雌では 0、300、600、1200、2500mg/kg 体重/日に相当)、マウスの各群雌または雄各 10 匹に 0、12.5、

25、50、100μL(雄では 0、560、1090、2100、4300mg/kg 体重/日、雌では 0、630、1250、2500、5000mg/kg 体重/日に相当)経皮投与した。肩甲間の毛を刈った皮膚に 1 週間に 5 回塗布した。相対肝重量の増加が、ラットの 300μL 群の雄(9%)および雌(7%)、ラットの雌 150μgL 群(10%)、マウスの雌 100μL 群(10%)にみられた。しかしながら、肝臓や腎臓の機能の臨床的指標への有害な影響は観察されなかった(NTP, 1995)。ラットおよびマウスの心臓、肺、肝臓、腎臓、食道、胆嚢(マウスのみ)、大腸、小腸、胃、あるいは膀胱に組織学的に有害な影響は観察されなかった。

ラットの各群雌雄各 15 匹に、0、0.2、1.0、5.0% DEP(雄 0、150、770、3160mg/kg 体重/日に相当、雌 0、150、750、3710mg/kg 体重/日に相当)を 16 週間混餌投与した。さらに別の雌雄各 5 匹のラットには同様に混餌して 2～6 週間与えた(Brown et al., 1978)。血液所見、血清酵素レベル、あるいは尿検査結果に有意な影響は検出されなかった。体重増加率の低下が 5.0%群では 2、6、あるいは 16 週間後(雄は 23～32%、雌は 15～20%)、1.0%群では雌に 16 週間後(8%)にみられた。同時に行った paired feeding 試験では、体重増加率の低下は、DEP による直接の毒性作用というよりもむしろ摂餌量の低下や餌利用効率の悪化に起因することが示唆された。すべての投与期間(2、6、16 週間)において、最高用量群の雌雄に相対肝重量に 30%を超える増加が認められた。16 週間の投与では、雌のすべての用量群において、相対肝重量が有意に増加し、かつ用量依存性が認められた。胃および小腸の相対重量に同様の影響がみられた。相対腎重量は、最高用量の 16 週間でのみ有意(雄で 18%、雌で 11%)に増加した。しかし、肝臓、腎臓、消化器、そのほかの器官の所見に組織病理学的異常は認められなかった。著者らは、体重の低下に基づいて最小有害作用量(LOAEL)を 1.0%としたが、1.0%投与群の体重低下の規模は、5.0%群に比べると格段に小さく、また既述したとおりその低下はおもに摂餌量の低下によるものであった。したがって、混餌投与 1.0% (750mg/kg 体重/日)は無有害作用量(NOAEL)と考えられる。

Sprague-Dawley ラット(各群 6 匹)に DEP 50mg/L、5%エチルアルコール、あるいは両物質の混合物を飲水に混ぜ 120 日間与えた (Sonde et al., 2000)。体重、肝重量、あるいは摂水量に対照群と投与群に有意差はなかった。しかし、血清中のアスパラギン酸値およびアラニンアミノトランスフェラーゼ値は有意に上昇し、肝臓での値は DEP 群および混合物投与群で低下した。肝臓のグリコーゲンおよびコレステロールのレベルはこれらの 2 投与群で有意に上昇した。これらの所見は、肝臓への毒性による傷害と、グリコーゲンおよびコレステロールの貯蔵および取り込みの増進を示している。さらに、ジエン抱合によって測定された脂質過酸化は DEP 投与群の肝臓で増強されていた。脂質過酸化の増強による膜特性の変化が、DEP 投与群のグリコーゲン、トリグリセリド、コレステロール貯蔵の増加の理由と考えられる。

## 8.4　長期暴露と発がん性

米国 EPA は、各群雌雄各 15 匹のラットに 0、0.5、2.5、5.0%の DEP(0、250、1250、2500mg/kg 体重/日にほぼ相当)を混餌して 2 年間与えた未公表の研究をレビューした(US EPA, 1993)。高用量群では雌雄とも摂餌量の低下なしに体重増加率が実験中にのみ減少した。そのほかの、血液所見、血糖値、血中窒素、尿検査、肉眼的病理所見などに DEP 暴露に関係する影響は観察されていない。研究が小規模であることから発がん性の評価としては不十分である。

F344/N ラット(各群雌雄各 60 匹)に DEP 100 あるいは 300μL/日(雄で 320 あるいは 1010mg/kg 体重/日、雌で 510 あるいは 1560mg/kg 体重/日にほぼ相当)を、5 日/週で 2 年間経皮投与したところ、体重増加率の軽度の低下が観察された(NTP, 1995)。NTP(1995)は、発がん活性の証拠はないと考えている。全投与群の生存率は対照群とほとんど変わらなかった。雄の 300μL 群の平均体重は、試験期間を通して対照群より少し低かった(4～9%)。血液所見および血液の臨床化学パラメータへの影響は認められなかった。皮膚あるいは全身毒性の形態学的証拠(腫瘍および非腫瘍性病変を含む)は雌雄のラットともに観察されなかったが、雌雄とも投与部位に、局部的刺激へのわずかな適応反応と考えられる極微から軽度の有棘層肥厚が用量依存性に増加した。

B6C3F$_1$ マウス(各群雌雄各 60 匹)に、DEP 0、7.5、15、30μL(雄で 0、280、520、1020mg/kg 体重/日、雌で 0、280、550、1140mg/kg 体重/日に相当)をアセトン 100μL に混合し、5 日/週、103 週間経皮投与した(NTP, 1995)。試験期間を通して、投与群の生存率および平均体重は対照群と同様であった。雌雄とも、血液所見および血液の臨床化学的パラメータに影響はなく、皮膚毒性性の病変(腫瘍および非腫瘍性病変を含む)は観察されなかった。15μL 群の雄で、肝臓の非腫瘍性の増殖性病変(好塩基性病巣)の発症率が統計的に有意に上昇したが、雌では認められなかった。発症率(低用量群から順に、雄で 0/50、1/50、9/50、3/50、雌で 2/50、3/50、6/50、2/50)に用量依存的傾向は明らかではなかった。肝細胞腺腫および肝細胞がんをまとめた発症率は、0、7.5、15、30μL/日投与の雄マウスでは、それぞれ 9/50、14/50、14/50、18/50 で、雌マウスで 7/50、16/51、19/50、12/50 であった。総合腫瘍発症率は、雄でのみ用量依存性であった(用量依存性の傾向を分析したロジスティック回帰検定による $P$ 値は、雄で 0.040、雌で 0.231 であった)。著者らは、雌の反応に用量依存性がなかったこと、および過去のデータに比較して対照群の発症率が異常に低かったことから、雌雄のマウスへの発がん性についてあいまいな証拠しかないと考えている。しかし、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の経口投与によってマウスの肝細胞がんおよび腺腫の発症が誘発され(NTP, 1982)、DEP が弱いペルオキシソーム増殖能を示したことから(Moody & Reddy, 1978)、雄マウスの DEP による肝細胞腺腫・がん総合発症率上昇の傾向

はペルオキシソーム増殖に関係している可能性がある。

Swiss CD-1 マウスの雄(各群 50 匹)に、DEP 試験の第 1 週にイニシエーターとしてトウクリップ(指先貼付)で原液 0.1mL を 1 回経皮投与し、プロモーターとして第 2 週から 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセタート(TPA)を 0.1mL(0.05mg/mL 溶液を 8 週間、その後 0.025mg/mL)1 年間投与した。DEP のプロモーターとしての能力も、7,12-ジメチル-ベンズ(*a*)アントラセン( DMBA)をイニシエーターに用いて同様の方法で検査した。DMBA および TPA をイニシエーターおよびプロモーターとして陽性対照に使用した。この試験では、DEP に腫瘍イニシエーションあるいはプロモーション作用は認められなかった(NTP, 1995)。

### 8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

さまざまな *Salmonella typhimurium* 株を使用した複数の DEP *in vitro* 変異原性試験では矛盾する結果がでている。DEP は *S. typhimurium* 株 TA100 および TA1535 に対し、代謝活性化のない場合にのみ変異原性を示すことが報告されている(Kozumbo et al., 1982; Agarwal et al., 1985)。誘発された復帰突然変異の対照に対する最高比率は、TA100 で約 2～3(Kozumbo et al., 1982; Agarwal et al., 1985)、TA1535 で約 2(Agarwal et al., 1985)であった。TA98 および TA1537 では、代謝活性化の有無にかかわらず復帰突然変異の誘発は観察されなかった(Rubin et al., 1979; Agarwal et al., 1985)。

上記の陽性所見に反して、*S. typhimurium* 株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 は代謝活性化の有無にかかわらず変異原性がないとされた(Zeiger et al., 1982, 1985; NTP, 1995)。

チャイニーズハムスターの線維芽細胞および卵巣を用いた 2 件の染色体異常試験では、DEP は濃度 0.324mg/mL まで陰性を示した(Ishidate & Odashima, 1977; NTP, 1995)。しかし、培養濃度 0.05、0.167、0.5μg/L では、DEP は染色体あたりの相対姉妹分体交換数を濃度依存的に増加させた。この作用は、ラットの肝ホモジネートの S9 画分の存在下でのみ生じた(NTP, 1995)。

要約すれば、微生物学的検定による *in vitro* 変異原性試験では、はっきりした結果はでていないということである。*in vivo* 試験は入手できなかった。

### 8.6 生殖毒性

#### 8.6.1 生殖能への影響

ほかのフタル酸エステルが雄の生殖系へ有害性を示すことがわかっているため、複数の研究グループが DEP の雄ラットの生殖能への影響を調査した(Foster et al., 1980, 1983; Gray & Butterworth, 1980; Oishi & Hiraga, 1980; ATSDR, 1989)。雄ラットに DEP 1600mg/kg 体重/日まで投与しても、精巣および付属腺の重量、および組織病理学的所見に影響はなかった(Foster et al., 1980; Gray & Butterworth, 1980; Oishi & Hiraga, 1980)。さらに、精巣毒性があることが分かっているほかのフタル酸エステルは、精巣ミクロソームへのプロゲステロンの結合、精巣チトクロム P-450 値、精巣ステロイド合成酵素活性などに変化を誘発するが、DEP にはこれらのパラメータを変化させる作用はなかった(Foster et al., 1983)。雄 Wistar ラット(5 週齢)に 2%DEP(約 2000mg/kg 体重に相当)を混餌して 1 週間与えたところ、精巣および血清中のテストステロン濃度が低下(それぞれ約 40%)したが、ほかのフタル酸エステル(フタル酸ジ-*n*-ブチル、フタル酸ジイソブチル、フタル酸ジ[2-エチルヘキシル])ではテストステロン濃度が上昇した(Oishi & Hiraga, 1980)。精巣内テストステロン濃度の低下の毒性学的意味はわかっていない。

フタル酸エステル 4 種(フタル酸ジ[2-エチルヘキシル]、フタル酸ジ-*n*-ペンチル、フタル酸ジ-*n*-オクチル、フタル酸ジエチル)によるライディッヒ細胞の超微細構造変化の研究で、雄 Wistar ラットに 2 日間、2000mg/kg 体重/日を強制経口投与した(Jones et al., 1993)。フタル酸ジエチル(DEP)は、ラットのライディッヒ細胞の表面に関与するミトコンドリアの膨張、滑面小胞体の巣状拡張および小水疱形成、間質マクロファージ活性の上昇を誘発した。同用量のフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)もこれらの超微細構造変化を誘発したが、この 2 物質の作用力の比較はなされなかった(Jones et al., 1993)。

継続繁殖試験で、Swiss CD-1 マウス(10～12 週齢)に給餌中濃度 0、0.25、1.25、2.5%の DEP(純度>99%)(0、340、1770、3640mg/kg 体重/日に相当)を雌雄同一ケージに入れる 1 週間前に開始し 14 週間投与した(NTP, 1984; Lamb et al., 1987; Chapin & Sloane, 1997)。$F_0$ 世代では、生理機能、受胎率、繁殖成績(1 番[つがい]あたりの平均同腹仔数、同腹仔あたりの生存仔数、産仔の生存能力、同腹仔数で調整した産仔の体重)への有害作用は観察されなかった。第二世代は、対照および高用量群の $F_1$ マウスのみで試験された。両群の 20 番はすべて交尾し、受胎率は両群で同じであった(95%)。DEP 投与された $F_1$ 群の同腹仔数は 14%少なかった(対照群では 11.53±0.67、$F_1$ 群では 9.95±0.67)。同腹仔数で調整した産仔の生存能力および体重に変化はなかった。投与 $F_1$ 群の雄は対象群より体重が 12%低く、一方体重で調整した肝臓および前立腺重量は統計的に有意にそれぞれ 18%および 32%上昇した。2.5%投与の $F_1$ 雄の精巣上体精子濃度は、30%低下したが、運動精子の割合や異常形の比率には DEP による影響がなかった。結論として、DEP は $F_0$ の繁殖成績には影響がないが、第二世代の繁殖に中等度の影響があり、3640mg/kg 体重/日では体重

増加率を軽度に抑え、肝臓や前立腺重量を中等度に上昇させた。第二世代では 1 用量のみの試験であったため、NOAEL は確立できなかった。本試験の LOAEL は 3640mg/kg 体重/日と推定される。

### 8.6.2 発生への影響

全米毒性計画(NTP)の枠組みの中で現在の標準に従って行われた催奇形性試験(Price et al., 1988, 1989; Field et al., 1993)において、CD ラット(各用量群 27～32 匹)に、妊娠 6～15 日に DEP 濃度 0.25、2.5、5%を混餌(200、1900、3200mg/kg 体重/日に相当)して与え、妊娠 20 日目に開腹した。胎仔の半数は骨格奇形、後の半数は内臓奇形について検査した。母ラットの体重は 2.5%群で 9 日目に、5%群では 9～18 日に有意に低かったが(P<0.05)、解剖時には対照群の数値の範囲内であった。0.25%群では有意に体重が重かった(P<0.05)。子宮重量および絶対･相対肝および腎重量は影響を受けていなかった。そのほかにもなんら影響は観察されなかった。対照群および 3 段階(0.25～5.0%)の投与群の受胎率は、それぞれ 87.1、93.5、93.8、100%であった。各母ラットの黄体数、一腹あたりの着床数および吸収数、一腹あたりの死亡および生存仔数、胎仔の体重、胎仔の雌雄比には影響がなかった。外部から観察できる内臓や骨格の奇形も存在しなかった。胎仔の過剰肋骨(変異)の発生率は高用量群で有意に高かった(21%) ($P$ <0.05 ; 対照群は 8.8%)。高用量群でみられた胎仔の腰肋の発生率上昇の所見は、対照群の骨格変異の高発生率および高用量群の母ラットの摂食および飲水量減少といった妊娠初期の毒作用によってその意味合いが不透明になった。2.5%群の体重が 9 日目のみに減少していたが、摂食量が一時的に減少したための変化と考えられる。そのほかの有害作用は、最高用量群でのみ観察された。1900mg/kg 体重/日(2.5%混餌)が母ラットおよび出生仔の NOAEL と確認された。

ＩＣＲマウス(各用量群 18～20 匹)に、DEP を 500、1600、5600mg/kg 体重/日を妊娠 0～17 日目まで経皮投与したところ、CD ラットと同様の骨格奇形が観察された(Tanaka et al., 1987)。各用量群の母マウスの体重の範囲は、対照群の数値の範囲内であった。対照群に比較し、全投与群で胸腺重量の有意な減少、および脾臓重量の有意ではない 7%の減少が観察された。さらに、最高用量群では、副腎および腎臓の重量が増加した。脳、肺、および肝臓の重量には影響がなかった。胎仔の体重は高用量群で有意に低かった($P$ <0.01)。受胎率、黄体数、着床数、生存胎仔数、雌雄の比率は、対照群の数値の範囲内であった。投与群の奇形発生数には、対照群との相違はなかった。頚肋および腰肋部の変異・遅滞数は、高用量群で有意に高かったが($P$<0.05)、高用量を投与された母マウスへの毒性がおそらく関与していると考えられる。1600mg/kg 体重/日が、母親および出生仔の NOAEL と確認された。

予備的発生毒性試験で、CD-1 マウス 50 匹に妊娠 6～13 日に 4500mg/kg 体重の DEP を 1 日 1 回、強制経口投与し、普通に出産させた。母マウスの体重、生存同腹仔数、新生仔の生存率、あるいは新生仔の体重に影響はなかった(Hardin et al., 1987)。

妊娠した SD ラット(各群 3～16 匹)に妊娠 14 日目から出産後 3 日目まで、750mg/kg 体重/日のフタル酸エステル(フタル酸ジ[2-エチルヘキシル]、フタル酸ベンジルブチル、フタル酸ジイソノニル、テレフタル酸ジオクチル、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル)を、強制経口投与した(Gray et al., 2000)。DEP には 3 匹のラットを用いた(ほかの 2 匹は理由不明で死んだ)。雄の出生仔 12 匹について、奇形発生率、母マウスあるいは仔の体重変化、生殖器(精巣、小嚢、前立腺あるいは精巣上体、陰茎)、肝臓、下垂体あるいは副腎重量、思春期発育)への影響を調べた。DEP 投与後には上記への影響は観察されなかったが、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)およびフタル酸ベンジルブチルでは雄の出生仔に肛門性器間距離の短縮、精巣の低重量、あるいはそのほかの生殖器の低重量がみられた。本試験では、750mg/kg 体重/日が DEP の NOAEL と確認された(が 1 用量群しかない試験デザインであり、限定的である)。

### 8.7 免疫系および神経系への影響

ラットに DEP 濃度 3710mg/kg 体重/日までを 2～16 週投与しても、リンパ節や胸腺の肉眼的所見および顕微鏡的病理所見に影響はなかった(Brown et al., 1978)。

ラットおよびマウスに、DEP をそれぞれ 855mg/kg 体重および 722mg/kg 体重まで 2 年間反復経皮投与しても、脾臓、胸腺、あるいはリンパ節の組織病理学的所見、あるいは甲状腺･脳重量に有害な影響は観察されなかった(NTP, 1995)。

ラットに DEP 濃度 3710mg/kg 体重/日までを 2～16 週投与しても、脳や坐骨神経の肉眼的所見および顕微鏡的病理所見に影響はなかった(Brown et al., 1978)。3160mg/kg 体重/日(雄)あるいは 3710mg/kg 体重/日(雌)を投与すると相対脳重量が増加した(Brown et al., 1978)。

### 8.8 毒性発現機序

モノフタル酸エステル 4 種(フタル酸-2-モノエチルヘキシル、フタル酸-*n*-モノペンチル、フタル酸-*n*-モノオクチル、フタル酸モノエチル)を用いて、*in vitro* でライディッヒ細胞をインキュベートして超微細構造および機能への影響を調べた(Jones et al., 1993)。フタル酸モノエチルヘキシル 1000μmol/L を用いて *in vitro* インキュベートしたところ、同レポ

ートでフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)あるいはフタル酸ジエチルの *in vivo* 投与で生じたと報告されたと同じ影響(ミトコンドリアの膨張、滑面小胞体の巣状拡張あるいは小水疱形成)が観察された。しかしフタル酸モノエチル 1000μmol/L では観察されなかった。フタル酸モノエチルヘキシルと *in vitro* インキュベートしたライディッヒ細胞の黄体形成ホルモン刺激によるテストステロン分泌は有意に抑制されたが(対照の 25%レベル)、フタル酸モノエチルでは影響がなかった。

## 9. ヒトへの影響

粒状ポリ塩化ビニル(PCV)を使って靴を製造している工場で、皮膚炎を患っている作業員 30 人と皮膚炎のない作業員 30 人に DEP のパッチテスト(濃度や純度の特定なし)を行い、PCV あるいはフタル酸に暴露していないと考えられる対照 30 人と比較した。皮膚炎群の 1 人と非皮膚炎群の 1 人がアレルギー性接触反応に陽性であった。対照群では陽性反応はなかった。DEP でも同様の結果であったが、暴露している作業員に陽性反応が多かった。陽性反応の判定基準や重症度についての記述はない。フタル酸ジオクチル暴露があり感受性を有する作業員の一部が、DEP にも感受性があるため、交差感作の可能性が示唆される(Vidovic & Kansky, 1985)。

健康な成人の自発的被験者 25 人の皮膚パッチテストでは、10%DEP(純度、詳細な方法、結果について明記されていない)に陽性反応を示した者はいなかった(Grief, 1967)。フィンランドの労働衛生研究所(Finnish Institute of Occupational Health)で、皮膚科患者に対して、修正ヨーロッパ標準シリーズを用いてプラスチックおよび接着剤含有物へのアレルギーおよび刺激反応を試験するパッチテストを行った。143 人の患者は DEP(5%)へのアレルギー反応を示さなかったが、2 人が刺激を感じた。刺激のレベルあるいは反応の強さについての記述はなされていない(Kanerva et al., 1997)。

フタル酸エステルを含有することが知られているパソコンのマウスで、女性が接触皮膚炎をおこした可能性が 2 症例報告されている(Capon et al., 1996)。1 人は 5%DEP のパッチテストに陽性反応を示し、他の 1 人は 5%フタル酸ジメチルへの感作を示した。女性たちが DEP を含んでいないカバーをマウスにつけたところ、皮膚病巣は消滅した。

健康なドナー、あるいは不妊カップルの男性パートナーの精子懸濁液を DEP(33、330、3300μmol/L)とインキュベートしたところ、330μmol/L 以上では精子の平均運動能力が用量依存的に低下した(3300μmol/L では約 10%抑制)(Fredricsson et al., 1993)。

表3　フタル酸ジエチルの水生生物への毒性.

| 生物種 | エンドポイント[a] | 濃度(mg/L) | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| **微生物** | | | |
| 緑藻(*Selenastrum capricornutum*) | 96-h $EC_{50}$ (クロロフィル | 90 | US EPA, 1980 |
| | 96-h $EC_{50}$ (細胞収量) | 86 | US EPA, 1980 |
| | 96-h $EC_{50}$ (生長速度) | 16 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 3.7 | Adams et al., 1995 |
| 緑藻(*Scenedesmus subspicatus*) | 96-h $EC_{50}$ (細胞収量) | 21 | Kuhn & Pattard, 1990 |
| 原生動物(*Tetrahymena pyriformis*) | 48-h $EC_{50}$ (生長速度) | 132 | Jaworska et al., 1995 |
| | 48-h NOEC | 50 | Jaworska et al., 1995 |
| | 48-h LOEC | 100 | Jaworska et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 46 | Adams et al., 1995 |
| 海藻(*Skeletonema costatum*) | 96-h $EC_{50}$ (クロロフィル | 66 | US EPA, 1980 |
| | 96-h $EC_{50}$ (細胞収量) | 85 | US EPA, 1980 |
| 海生渦鞭毛藻類(*Gymnodinium breve*) | 96-h $EC_{50}$ (クロロフィル | 3～6 | Wilson et al., 1978 |
| | 96-h $EC_{50}$ (細胞収量) | 33 | Wilson et al., 1978 |
| **無脊椎動物** | | | |
| 貧毛虫(*Lumbriculus variegatus*) | 10-day $LC_{50}$ | 102 | Call et al., 2001a |
| オオミジンコ(*Daphnia magna*) | 48-h $EC_{50}$ (遊泳阻害) | 86 | Adams et al., 1995 |
| | 48-h $EC_{50}$ (遊泳阻害) | 52 | LeBlanc, 1980 |
| | 48-h $LC_{50}$ | 57 | Zou & Fingerman, |
| | 48-h NOEC | 38 | Adams et al., 1995 |
| | 48-h NOEC | 10 | LeBlanc, 1980 |
| | 21-day NOEC (生存/繁殖) | 25 | Rhodes et al., 1995 |
| | 21-day NOEC (生存/繁殖) | 13 | Kuhn et al., 1989 |
| | 21-day LOEC (生存/繁殖) | 59 | Rhodes et al., 1995 |
| | 21-day MATC (生存/繁殖) | 38 | Rhodes et al., 1995 |
| | LOEC (初齢～四齢脱皮) | 22 | Zou & Fingerman, |
| ユスリカの一種(*Chironomus tentans*) | 10-day $LC_{50}$ | 31 | Call et al., 2001a |
| | 10-day $EC_{50}$ (バイオマス) | 28 | Call et al., 2001a |
| | 10-day NOEC (バイオマ | 24 | Call et al., 2001a |
| | 10-day $LC_{50}$ | >3100 mg/kg[b] | Call et al., 2001b |
| ユスリカの一種(*Paratanytarsus parthenogenica*) | 96-h $LC_{50}$ | 131 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 46 | Adams et al., 1995 |
| アミ(*Mysidopsis bahia*) | 96-h $LC_{50}$ | 7.6 | US EPA, 1980 |
| | 96-h $LC_{50}$ | 10 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 2.7 | Adams et al., 1995 |
| **魚類** | | | |
| ブルーギル(*Lepomis macrochirus*) | 96-h $LC_{50}$ | 98 | US EPA, 1980 |
| | 96-h $LC_{50}$ | 17 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 1.7 | Adams et al., 1995 |
| ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*) | 96-h $LC_{50}$ | 12 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 3.8 | Adams et al., 1995 |
| ファットヘッドミノウ(*Pimephales promelas*) | 96-h $LC_{50}$ | 17 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 4 | Adams et al., 1995 |
| コイ科ウグイの一種ゴールデンオルフェ (Leuciscus idus melanotus) | 48-h $LC_{50}$ | 53～61 | Juhnke & Ludemann, 1978 |
| シープスヘッドミノウ(*Cyprinodon variegatus*) | 96-h $LC_{50}$ | 30 | US EPA, 1980 |
| | 96-h $LC_{50}$ | 29 | Adams et al., 1995 |
| | 96-h NOEC | 20 | Adams et al., 1995 |

a LOEC=最小作用濃度、　NOEC=無影響濃度、　MATC=最大耐容毒性濃度
b スパイク堆積物暴露(mg/kg乾燥重量)

## 10. 実験室および自然界の生物への影響

### 10.1 水生生物

フタル酸ジエチル(DEP)をはじめとするフタル酸エステルの水生毒性が Staples らによってレビューされた(1997b)。表 3 にフタル酸ジエチルの水生生物に対する毒性をまとめた。50%致死濃度／50%有効濃度($LC_{50}$／/$EC_{50}$)の値は 3mg/L(海藻 *Gymnodinium breve*)～132mg/L(原生動物 *Tetrahymena pyriformis*)の範囲で、藻類、無脊椎動物、魚類の無影響濃度(NOEC)は、1.7～4mg/L の範囲であった。

### 10.2 陸生生物

DEP を非工業地帯の環境中の濃度と同じ濃度(0.1mg/g)になるように土壌に加えても、微生物群の構造多様性(バクテリア数、脂肪酸メチルエステル分析)あるいは機能的多様性に影響を及ぼさない。典型的なフタル酸の漏出時の濃度では、DEP(>1mg/g)は培養可能なバクテリア総数およびシュードモナス数を 1 日以内に減少(47%および 62%)させた。著者らは、フタル酸の脂肪親和性によって膜流動性が崩壊したためとしたが、この機序がフタル酸エステルに帰せられたことはこれまでなかった(Cartwright et al., 2000b)。

Hulzebos ら(1993)は、DEP 含有の土壌でレタス(*Lactuca sativa*)を栽培し、その成長に基づき、7 日間および 14 日間 $EC_{50}$ がそれぞれ 106 および 134mg/kg であることを確認した。 水耕試験では、16 日間 $EC_{50}$ は 25mg/L であった。

接触毒性試験では、シマミミズ(*Eisenia foetida*)をバイアル瓶中でフィルター紙をとおして DEP に暴露させた。著者らは、48 時間 $LC_{50}$ が 550μg/cm² であることに基づき DEP はミミズにとって“中等度の毒性”がある物質であると分類した(Neuhauser et al., 1985)。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康への影響評価

#### 11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

フタル酸ジエチル(DEP)は、ウサギの眼および皮膚にとってほとんど、あるいはまったく刺激性がない。ヒトのパッチテストでは、少しの例外を除いて陰性の結果が報告されて

いる。ヒトの総暴露に占める経皮および経口暴露の割合は不明確であるが、ヒトでの経皮吸収率は低いと考えられる。DEP は、一旦吸収されると全身に広く分布する。

きわめて高用量の場合にのみ肝臓へのごく軽度の影響がみられる。動物における短期および中期の経口暴露の影響は、体重増加率の低下および内臓重量の変化で、内臓の損傷を示す生化学的、機能的、あるいは組織病理学的証拠は認められない。

ラットおよびマウスの経皮投与による長期試験では、DEP は発がん活性を示さず、遺伝毒性の *in vitro* 試験では、確定的な結果は得られていない。

ラットによる NTP の標準催奇形性試験では、奇形はみられなかったが、肋骨数の変動および胎仔重量の低下が 3200mg/kg 体重/日の経口投与で観察され、このレベルでは同時に母体毒性も観察された。この試験での母体毒性および胎仔毒性の NOAEL は 1900mg/kg 体重/日であった。マウスの経皮暴露試験では、試験の最高用量 5600mg/kg 体重/日で肋骨数の変化が認められ、母体毒性もあったが、胎仔毒性や催奇形性の所見はなかった。この試験での母体毒性および出生仔への影響の NOAEL は 1600mg/kg 体重/日であった。この 1600mg/kg 体重/日の値は、生殖毒性の NOAEL と考えられている。NOAEL 値 750mg/kg 体重/日は、ラットの DEP1 用量(750mg/kg 体重/日)のみによる周産期暴露試験で母ラットおよび出生仔に有害影響(とくにほかのフタル酸エステルへの暴露では観察された雄ラットの生殖器の奇形)がみられなかったことによるものである。

NTP のマウスへの給餌による二世代継続繁殖試験で、体重増加率の低下のほかに観察された影響には、$F_1$ から生まれた生存仔数の減少、$F_1$ における肝臓および前立腺重量の増大、および精巣上体精子濃度の低下などがあった。これらの影響はきわめて軽度であり、高用量(3640mg/kg 体重/日)でのみみられたものであるが、この化学物質への暴露の重要影響とみなすことができ、3640mg/kg 体重/日は LOAEL と考えられる。

### 11.1.2　耐容摂取量の設定基準

NOAEL の値 1600mg/kg 体重/日に、データベースの不完全性による不確実係数 3、種内および種間の変動にそれぞれ 10 を適用して 5mg/kg 体重/日の耐容摂取量を得た。この数値は、LOAEL の値 3640mg/kg 体重/日に不確実係数 1000(LOAEL に 10、種内および種間にそれぞれ 10)を適用した値(3.6mg/kg 体重/日)に近い。

### 11.1.3　リスクの総合判定例

日本における病院食からの推定 1 日摂取量の平均値 0.35μg は、耐容摂取量 5mg/kg 体重/日(50kg のヒトで 250mg に相当)より 6 桁低い。

米国の一般住民の尿中フタル酸モノエチル量のデータは、著しく高い DEP 摂取量を示している(日本における食品包装用フィルムへの DEP 使用中止がその差の理由の一端であろう)。20～40 歳の女性の推定 1 日摂取量の中央値は 13μg/kg 体重/日で、95 パーセンタイル値は 90μg/kg 体重/日(最大 170μg/kg 体重/日)である。これらの推定摂取量の耐容摂取量に対する比率は、中央値では $3\times10^{-3}$、95 パーセンタイル値では $2\times10^{-2}$ である。

化粧品あるいは医療品の使用による DEP 暴露の推定値は入手できない。

飲料水からの暴露量は、暴露総量のほんの一部にすぎない。飲料水中の DEP 平均濃度 0.01μg/L(Davis, 1990)は、体重 60kg のヒトが 1 日 2 リットルの水を飲むと推定すると 0.33μg/kg 体重/日に相当(耐容摂取量の 0.007%に相当)する(WHO, 1996)。

### 11.1.4　ヒトの健康リスク分析における不確実係数

米国における暴露推定は、尿中モノエステル濃度からの外挿に基づいているが、ヒトの体内動態データはきわめて限られている。実験動物の動態データですら、おもに他のフタル酸エステルのデータから外挿したものである。

一般住民にはあまり関係がない医療器具からの DEP 暴露は、入院患者にとっては重要な問題と考えられるが、非常に限られたデータしかない。

経口摂取した DEP は、消化管からモノエステルとして吸収される。フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の生殖および発生への影響は、元のジエステルではなく、モノエステルによるものと考えられる。しかしながら、ヒトの *in vivo* 条件下での DEP の加水分解の程度は確認されていない。

## 11.2　環境への影響評価

DEP は、水への溶解度 : 1g/L、低い揮発性 : 蒸気圧 $4.6\times10^{-2}$Pa[20□]、低いヘンリー定数 : $4.3\times10^{-8}$、log オクタノール／水分配係数 : 約 2.5 を示す。水中へ放出しても大気へ揮発することはないと考えられる。水系媒体中の分配の程度についてはすべてが明らかになっているわけではない。 総 DEP の低度から中程度の割合(10～30%)が底質に分配されることがモデルで示されており、測定値からは、底質への DEP のある程度の集積が示唆される。

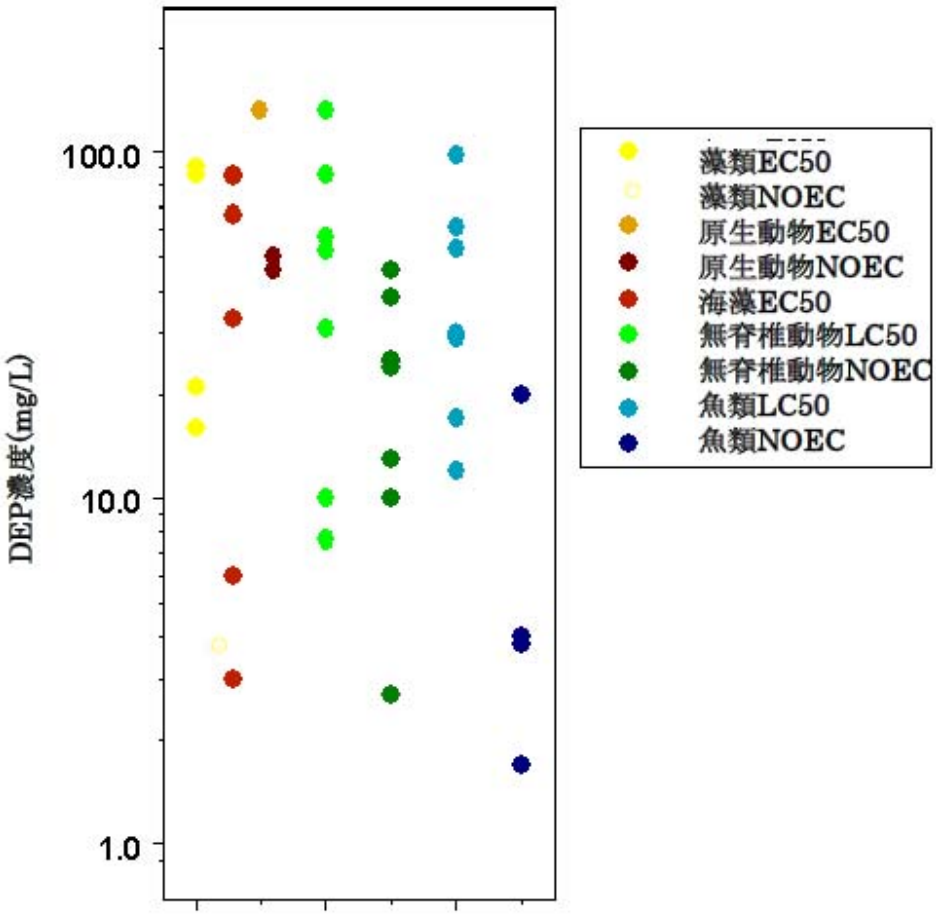



**図2　水生生物について報告されているDEP毒性値のプロット**

全体的な結論として、粒子状物質への中程度の分配はあるが、大部分の DEP は水柱に留まる。

非生物分解は、DEP の環境中での分解の重要な要素ではない。生物分解は、土壌、表層水、下水処理施設などで起きる。野外における分解は、実験室の研究から予想されているよりも少ないことが野外での証拠から示唆されている。生物分解は、有酸素あるいは無酸素状態の双方で生じる。生物分解の程度に関する不確実性を考慮すると、DEP は、数日から数週間環境中に留まると考えてよいであろう。生物蓄積は、実験からは中程度とされ、

報告されている log$K_{ow}$ と矛盾しない。

表層水(河川、湖沼、処理排水)中の DEP 濃度の測定値に関する限られたデータはあるが、野外の土壌中濃度のデータはない。

環境における生物の暴露は、製品から(表層水への放出)、あるいは廃棄物処理場からの浸出で生じる。そのため、もっとも暴露を受けやすい生物は、水中生物や土壌中生物である。水生生物にとって放流下水は、重要な暴露源である。

さまざまな生物群および生物に関する毒性データが入手できる。ほとんどすべての情報は、淡水生物に関するものである。海洋生物についての 3 件の実験結果が入手できるが、この中では海洋無脊椎動物の感受性がもっとも高い。全体として変動幅は限られており、すべての分類群での数値の相違は 2 桁の範囲(1～100mg/L)に収まる。ひとつの生物群が突出して感受性がきわめて高いということはない。図 2 で海洋生物の毒性データをグラフにプロットした。

表 3 の短期 NOEC の 8 件の数値を 2(枝角類の短期および長期データから推定)で割って推定長期 NOEC を求め、1 件の長期 NOEC(海藻 *Selenastrum*)と組み合わせ、対数ロジスティック分布にフィットさせた(詳細は添付資料 4 参照)。この種の長期感受性分布曲線から、淡水水生生物の 95%を 50%の信頼度で保護する濃度 0.9mg/L が得られ、この値が予測無影響濃度(PNEC)と考えられる。水生生物の PNEC を求めるにはデータが不十分であるが、海洋生物の DEP 毒性データがさらに入手できるようになるまで淡水での値を用いてもよいであろう。

排水中および河川や湖の水中の DEP 実測値に比較すると、リスク係数は 1 よりかなり低く、野外の報告された最高濃度と PNEC には約 2 桁の相違がある。したがって、おもに致死エンドポイントに基づくと、水生生物へのリスクは低いと考えられる。

土壌への暴露データは、米国の全国優先浄化リスト(National Priorities List)に挙げられた汚染地域のデータしかない。それによると、サンプルの 4%が DEP の平均濃度 0.039mg/kg 土壌であった。この値は、植物の生長に対する毒性値(>100mg/kg)と比較すると、リスクが非常に低いことを示唆する。土壌中の微生物では、1000mg/kg 土壌を超えると影響がみられるので、漏出後を除きリスクがやはり低いことを示している。ミミズの毒性値(550mg/cm$^2$)は、フィルター紙上の暴露に基づくものであり、リスク推定には用いられない。土壌中微生物へのリスクは相対的に低いと考えられる。

## 12. 国際機関によるこれまでの評価

国際機関によるフタル酸ジエチルの評価は確認できなかった。

## 参考文献


Adams WJ, Biddinger GR, Robillard KA, Gorsuch JW (1995) A summary of the acute toxicity of 14 phthalate esters to representative aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14:1569–1574.

Agarwal DK, Lawrence WH, Nunez LJ, Autian J (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 16(1):61–69.

Akiyama T, Koga M, Shinohara R, Kido H, Gito S (1980) [Detection and identification of trace organic substances in the aquatic environment.] *Journal of the University of Occupational and Environmental Health*, 2:285–300 (in Japanese).

Albro PW, Moore B (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *Journal of Chromatography*, 94:209–218.

Albro PW, Thomas R, Fishbein L (1973) Metabolism of diethylhexyl phthalate by rats: Isolation and characterization of the urinary metabolites. *Journal of Chromatography*, 76:321–330.

Aldenberg T (1993) *ETX 1.3a. A program to calculate confidence limits for hazardous concentrations based on small samples of toxicity data.* Bilthoven, National Institute of Public Health (#719102015).

Aldenberg T, Slob W (1993) Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 25:48–63.

Al-Omran LA, Preston MR (1987) The interactions of phthalate esters with suspended particulate material in fresh and marine waters. *Environmental Pollution*, 46:177–186.

Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C (2001) A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Additives and Contaminants*, 18:1068–1074.

Anonymous (1985) Final report on the safety assessment of dibutylphthalate, dimethylphthalate, and diethylphthalate. *Journal of the American College of Toxicology*, 4(3):267–303.

ANZECC/ARMCANZ (2000) *Australian and New Zealand guidelines for fresh and marine water quality.* Canberra, Australian and New Zealand Environment Conservation Council and Agriculture and Resource Management Council of Australia and New Zealand, National Water Quality Management Strategy.

Api AM (2001) Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 39:97–108.

ATSDR (1989) *Toxicological profile for di-[2-ethylhexyl]phthalate*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (1995) *Toxicological profile for diethylphthalate*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Barrows ME, Petrocelli SR, Macek KJ, Carroll JJ (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). In: Haque R, ed. *Dynamics, exposure and hazard assessment of toxic chemicals*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science, pp. 379–392.

Blickensdorfer P, Templeton L (1930) A study of the toxic properties of diethylphthalate. *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 19:1179–1181.

Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, Malek NA, Reidy JA, Needham LL, Brock JW (2000a) Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Analytical Chemistry*, 72:4127–4134.

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW (2000b) Levels of seven urinary metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, 108(10):979–982.

Boese BL (1984) Uptake efficiency of the gills of English sole (*Parophrys vetulus*) for four phthalate esters. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 41:1713–1718.

Brown D, Butterworth KR, Gaunt IF, Grasso P, Gangolli SD (1978) Short-term oral toxicity study of diethyl phthalate in the rat. *Food and Cosmetics Toxicology*, 16(5):415–422.

Brownlee B, Strachan WMJ (1977) Distribution of some organic compounds in the receiving waters of a kraft pulp and paper mill. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 34:830–837.

BUA (1994) *Diethyl phthalate.* German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, S. Hirge Verlag (BUA Report 104; original German version published in 1992).

Burkhard LP, Durhan EJ, Lukasewycz MT (1991) Identification of nonpolar toxicants in effluents using toxicity-based fractionation with gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 63(3):277–283.

Call DJ, Markee TP, Geiger DL, Brooke LT, VandeVenter FA, Cox DA, Genisot KI, Robillard KA, Gorsuch JW, Parkerton TF, Reiley MC, Ankley GT, Mount DR (2001a) An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 1. Aqueous exposures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(8):1798–1804.

Call DJ, Cox DA, Geiger DL, Genisot KI, Markee TP, Brooke LT, Polkinghorne CN, VandeVenter FA, Gorsuch JW, Robillard KA, Parkerton TF, Reiley MC, Ankley GT, Mount DR (2001b) An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 2. Sediment exposures. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(8):1805–1815.

Calley D, Autian J, Guess WL (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(2):158–162.

Camanzo J, Rice CP, Jude DJ, Rossmann R (1983) Organic priority pollutants in nearshore fish from 14 Lake Michigan tributaries and embayments. *Journal of Great Lakes Research*, 13:296–309.

Capon F, Cambie MP, Clinard F, Bernardeau K, Kailis B (1996) Occupational contact dermatitis caused by computer mice. *Contact Dermatitis*, 35:57–58.

Cartwright CD, Owen SA, Thompson IP, Burns RG (2000a) Biodegradation of diethyl phthalate in soil by a novel pathway. *FEMS Microbiology Letters*, 186(1):27–34.

Cartwright CD, Thompson IP, Burns RG (2000b) Degradation and impact of phthalate plasticizers on soil microbial communities. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 19(5):1253–1261.

Castle L, Mercer AJ, Startin JR, Gilbert J (1988) Migration from plasticized films into foods: 3. Migration of phthalate, sebacate, citrate and phosphate esters from films used for retail food packaging. *Food Additives and Contaminants*, 5(1):9–20.

CDC (2001) *National report on human exposure to environmental chemicals.* Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 60 pp., at website http://www.cdc.gov/NCEH/dls/report/PDF/CompleteReport.PDF.

Chapin RE, Sloane RA (1997) Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl. 1):199–246.

Chapman PM, Fairbrother A, Brown D (1998) A critical evaluation of safety (uncertainty) factors for ecological risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17:99–108.

Chemical Daily (2001) *13901 chemical products*. Tokyo, The Chemical Daily Co., Ltd., pp. 1070–1071.

Christensen D, Neergaard J, Neilsen B, Faurby V, Nielsen OF (1976) The release of plasticizers from PVC tubing. In: *Proceedings of the 6th International Congress on Pharmacology*, pp. 191–197 [cited in ATSDR, 1995].

CLPSD (1989) *Contract Laboratories Program Statistical Database.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, July.

Cole RH, Frederick RE, Healy RP, Rolan RG (1984) Preliminary findings of the priority pollutant monitoring project of the nationwide urban runoff program. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 56:898–908.

David RM (2000) Exposure to phthalate esters. *Environmental Health Perspectives*, 108(10):A440.

Davies K (1990) Human exposure pathways to selected organochlorines and PCBs in Toronto and southern Ontario. *Advances in Environmental Science and Technology*, 23:525–540.

Dear WP, Jassup DC (1978) *Primary eye irritation study in the albino rabbit*. Mattawan, MI, International Research and Development Corp., pp. 1–22.

DeVault DS (1985) Contaminants in fish from Great Lakes harbors and tributary mouths. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 14:587–594.

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12(1):70–77.

Fatoki OS, Vernon F (1990) Phthalate esters in rivers of the greater Manchester area, England. *The Science of the Total Environment*, 95:227–232.

Field EA, Price CJ, Sleet RB, George JD, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA, Morrissey RE (1993) Developmental toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology*, 48:33–44.

Foster PMD, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some *n*-alkyl phthalates in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 54(3):392–398.

Foster PMD, Thomas LV, Cook MW, Walters DG (1983) Effect of di-*n*-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicology Letters*, 15(2–3):265–271.

Fredricsson B, Moller L, Pousette A, Westerholm R (1993) Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. *Pharmacology and Toxicology*, 72:128–133.

Giam CS, Chan HS (1976) Control of blanks in the analysis of phthalates in air and ocean biota samples. In: la Fleur P, ed. *Accuracy in trace analysis.* Gaithersburg, MD, National Bureau of Standards, pp. 701–708 (National Bureau of Standards Special Publication 422).

Giam CS, Wong MK (1987) Plasticizers in food. *Journal of Food Protection*, 50(9):769–782.

Goodley PC, Gordon M (1976) Characterization of industrial organic compounds in water. *Transactions of the Kentucky Academy of Science*, 37:11–15.

Gray TJ, Butterworth KR (1980) Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Archives of Toxicology*, Supplement 4:452–455.

Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DNR, 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. *Toxicological Sciences*, 58:350–365.

Grayson BT, Fosbraey LA (1982) Determination of the vapor pressure of pesticides. *Pesticide Science*, 13:269–278.

Greif N (1967) Cutaneous safety of fragrance materials as measured by the Maximization Test. *American Perfumer and Cosmetics*, 82:54–57.

Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) *Exploring QSAR — hydrophobic, electronic, and steric constants.* Washington, DC, American Chemical Society, p. 101.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 7(1):29–48.

Hawley GG (1987) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 10th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, Inc., p. 394.

Hinckley DA, Bidleman TF, Foreman WT, Tuschall JR (1990) Determination of vapor pressures for nonpolar and semipolar organic compounds from gas chromatographic retention data. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 35(3):232–237.

HSDB (1994) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, 11 September 1994.

Hulzebos EM, Adema DMM, Dirven-van Breeman EM, Henzen L, van Dis WA, Herbold HA, Hoekstra JA, Baerselman R, van Gestel CAM (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 12:1079–1094.

IPCS (2001) *International Chemical Safety Card — Diethyl phthalate.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0258), at website http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc02/icsc0258.htm.

Ishidate M Jr, Odashima S (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro*: A screening for chemical carcinogens. *Mutation Research*, 48:337–354.

Jaworska JS, Hunter RS, Schultz TW (1995) Quantitative structure–toxicity relationships and volume fraction analyses for selected esters. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 29:86–93.

Jones HB, Garside DA, Liu R, Roberts JC (1993) The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function *in vitro* and *in vivo*. *Experimental and Molecular Pathology*, 58:179–193.

Juhnke I, Ludemann D (1978) Research results in the acute toxicity of 200 chemical substances using golden orfe test. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 11:161–165.

Jungclaus GA, Games LM, Hites RA (1976) Identification of trace organic compounds in tire manufacturing plant wastewaters. *Analytical Chemistry*, 48:1894–1896.

Kamrin MA, Mayor GH (1991) Diethyl phthalate — a perspective. *Journal of Clinical Pharmacology*, 31(5):484–489.

Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis*, 37:301–302.

Kawano M (1980) Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Japanese Journal of Hygiene*, 35:693–701.

Keith LH, Garrison AW, Allen FR, Carter MH, Floyd TL, Pope JD, Thruston AD (1976) Identification of organic compounds in drinking water from thirteen U.S. cities. In: Keith LH, ed. *Identification and analysis of organic pollutants in water*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Press, pp. 329–373.

Kluwe WM (1982) Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environmental Health Perspectives*, 45:3–9.

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, Needham LL (2000) Human exposure estimates for phthalates. *Environmental Health Perspectives*, 108(10):A440–A442.

Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environmental Health Perspectives*, 45:103–109.

Kuhn R, Pattard M (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Research*, 24:31–38.

Kuhn R, Pattard M, Pernak KD, Winter A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21-day reproduction test. *Water Research*, 23:501–510.

Lake BG, Phillips JC, Linnell JC, Gangelli SD (1977) The *in vitro* hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 39(2):239–248.

Lamb JC, Chapin C IV, Teague RE, Lawton AD, Reel JR (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88:255–269.

Lawrence WH, Malik M, Turner JE, Singh AR, Autian J (1975) A toxicological investigation of some acute, short-term, and chronic effects of administering di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and other phthalate esters. *Environmental Research*, 9:1–11.

LeBlanc GA (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:684–691.

Lewis DL, Holm HW, Kollig HP, Hall TL (1984) Transport and fate of diethyl phthalate in aquatic ecosystems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 3:223–232.

Lewis DL, Kellogg RB, Holm HW (1985) Comparison of microbial transformation rate coefficients of xenobiotic chemicals between field-collected and laboratory microcosm microbiota. In: Boyle TO, ed. *Validation and predictability of laboratory methods for assessing the fate and effects of contaminants in aquatic ecosystems.* Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 3–13 (ASTM Special Technical Publication 865).

Lewis RJ Sr, ed. (1993) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 12th ed. New York, NY, van Nostrand Reinhold Co., p. 396.

Lopez-Avila V, Milanes J, Constantine F, Beckert WF (1990) Typical phthalate ester contamination incurred using EPA method 8060. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 73(5):709–720.

McFall JA, Antoine SR, DeLeon IR (1985) Base-neutral extractable organic pollutants in biota and sediments from Lake Pontchartrain. *Chemosphere*, 14(10):1561–1569.

Mint A, Hotchkiss SAM, Caldwell J (1994) Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin *in vitro*. *Toxicology in Vitro*, 8(2):251–256.

Moody DE, Reddy JK (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45(2):497–504.

Neuhauser EF, Loehr RC, Malecki MR, Milligan DL, Durkin PR (1985) The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *Journal of Environmental Quality*, 14(3):383–388.

NTP (1982) *Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl) phthalate (CAS No.117-81-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 217; NIH Publication No. 82-1773).

NTP (1984) *Diethyl phthalate: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP-84-262).

NTP (1995) *NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (CAS No. 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (CAS No. 131-11-3) in male Swiss (CD-1) mice.* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 429).

NTP-CERHR (2001) *Final NTP-CERHR Expert Panel report on di(2-ethylhexyl) phthalate, July 1, 2001.* Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, at website http://cerhr.niehs.nih.gov/news/index.html.

OECD (1992) *Report of the OECD workshop on extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment.* Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Environment Monograph No. 59).

OECD (1995) *Guidance document for aquatic effects assessment*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Environment Monograph No. 92).

O'Grady DP, Howard PH, Werner AF (1985) Activated sludge biodegradation of 12 commercial phthalate esters. *Applied Environmental Microbiology*, 49(2):443–445.

Oishi S, Hiraga K (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: Effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 53(1):35–41.

Page BD, Lacroix GM (1995) The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985–1989: a survey. *Food Additives and Contaminants*, 12(1):129–151.

Parker LV, Jenkins TV (1986) Removal of trace-level organics by slow-rate land treatment. *Water Research*, 20:1417–1426.

Peakall DB (1975) Phthalate esters: Occurrence and biological effects. *Residue Reviews*, 54:1–41.

Peterson JC, Freeman DH (1982a) Method validation of gas chromatography–mass spectrometry-selected ion monitoring analysis of phthalate esters in sediment. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 12(3–4):277–292.

Peterson JC, Freeman DH (1982b) Phthalate ester concentration variations in dated sediment cores from the Chesapeake Bay. *Environmental Science and Technology*, 16:464–469.

Preston MR, Al-Omran LA (1989) Phthalate ester speciation in estuarine water, suspended particulates and sediments. *Environmental Pollution*, 62(2–3):183–194.

Price CJ, Sleet RB, George JD, Marr MC, Schwetz BA (1988) *Developmental toxicity evaluation of diethyl phthalate (CAS No. 84-66-2) administered to CD rats on gestational days 6 through 15*. Springfield, VA, US Department of Commerce, pp. 1–49 (NTIS PB 89-140081).

Price CJ, Sleet RB, George JD, Marr MC, Schwetz BA, Morrissey RE (1989) Developmental toxicity evaluation of diethyl phthalate (DEP) in CD rats. *Teratology*, 39:473–474.

Rhodes JE, Adams WJ, Biddinger GR, Robillard KA, Gorsuch JW (1995) Chronic toxicity of 14 phthalate esters to *Daphnia magna* and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14(11):1967–1976.

Ritsema R, Cofino WP, Frintrop PCM, Brinkman UA (1989) Trace-level analysis of phthalate esters in surface water and suspended particulate matter by means of capillary gas chromatography with electron-capture and mass-selective detection. *Chemosphere*, 18:2161–2175.

Rowland IR, Davies MJ, Meffin PJ (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food and Cosmetics Toxicology*, 15(1):17–21.

Rubin RJ, Kozumbo W, Kroll R (1979) Ames mutagenic assay of a series of phthalate esters: Positive response of dimethyl and diethyl esters. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48:A133.

Russell DJ, McDuffie B (1983) Analysis for phthalate esters in environmental samples: Separation from polychlorinated biphenyls and pesticides using dual column liquid chromatography. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 15(3):165–184.

Russell DJ, McDuffie B, Fineberg S (1985) The effect of biodegradation on the determination of some chemodynamic properties of phthalate esters. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 20:927–941.

Ryan CA, Gerberick GF, Cruse LW, Basketter DA, Lea L, Blaikie L, Dearman RJ, Warbrick EV, Kimber I (2000) Activity of human contact allergens in the murine local lymph node assay. *Contact Dermatitis*, 43:95–102.

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C (1987) *In vitro* absorption of some *o*-phthalate diesters through human and rat skin. *Environmental Health Perspectives*, 74:223–227.

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C (1989) Errata: *In vitro* absorption of some *o*-phthalate diesters through human and rat skin. *Environmental Health Perspectives*, 79:323.

Shelton DR, Tiedje JM (1984) General method for determining anaerobic biodegradation potential. *Applied and Environmental Microbiology*, 47:850–857.

Shelton DR, Boyd SA, Tiedje JM (1984) Anaerobic biodegradation of phthalic acid esters in sludge. *Environmental Science and Technology*, 18:93–97.

Shields HC, Weschler CJ (1987) Analysis of ambient concentrations of organic vapors with a passive sampler. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 37(9):1039–1045.

Singh AR, Lawrence WH, Autian J (1975) Maternal–fetal transfer of $^{14}$C-di-2-ethylhexyl phthalate and $^{14}$C-diethyl phthalate in rats. *Journal of Pharmaceutical Science*, 64(8):1347–1350.

Sonde V, D'Souza A, Tarapore R, Khare MP, Sinkar P, Krishnan S, Rao CV (2000) Simultaneous administration of diethylphthalate and ethyl alcohol and its toxicity in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, 147:23–31.

Staples CA, Werner A, Hoogheem T (1985) Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 4:131–142.

Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ (1997a) The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere*, 35:667–749.

Staples CA, Adams WJ, Parkerton TF, Gorsuch W (1997b) Aquatic toxicity of eighteen phthalate esters. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16:875–891.

Staples CA, Parkerton TF, Peterson DR (2000) A risk assessment of selected phthalate esters in North American and Western European surface waters. *Chemosphere*, 40:885–891.

Sugatt RH, O'Grady DP, Banerjee S, Howard PH, Gliedhill WE (1984) Shake flask biodegradation of 14 commercial phthalate esters. *Applied Environmental Microbiology*, 47:601–606.

Tabak HH, Quave SA, Mashni CI, Barth EF (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 53:1503–1508.

Tanaka C, Siratori K, Ikegami K, Wakisaka Y (1987) A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. *Oyo Yakuri*, 33(2):387–392.

Thomas GH (1973) Quantitative determination and confirmation of identity of trace amounts of dialkyl phthalates. *Environmental Health Perspectives*, 3:23–28.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y, Tonogai Y (2001) Eleven phthalate esters and di(2-ethylhexyl)adipate in one-week duplicate diet samples obtained from hospitals and their estimates of daily intake. *Food Additives and Contaminants*, 18(5):449–460.

US EPA (1979) *Water-related environmental fate of 129 pollutants. Volume II.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-440/4-79-029B).

US EPA (1980) *Ambient water quality criteria for phthalate esters.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA 440/5-80-067).

US EPA (1981a) *Determination of phthalates in industrial and municipal waste waters. Technical report*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency (EPA-600/4-81-063).

US EPA (1981b) *Exposure and risk assessment for phthalate esters: Di(2-ethylhexyl) phthalate, di-n-butyl phthalate, dimethyl phthalate, diethyl phthalate, di-n-octyl phthalate, butyl benzyl phthalate. Final report.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-440/4-81-020).

US EPA (1986) *Broad scan analysis of the FY82 national human adipose tissue survey specimens. Volume III. Semi-volatile organic compounds.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-560/5-860-037).

US EPA (1989) *Health and environmental effects profile for phthalic acid esters.* Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/22).

US EPA (1993) *Integrated Risk Information System: Diethyl phthalate (CASRN 84-66-2)*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, at website http://www.epa.gov/iris/subst/0226.htm.

US EPA (1995) *Toxics Release Inventory.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, at website http://www.epa.gov/TRI.

USITC (1981) *Synthetic organic chemicals: United States production and sales, 1980.* Washington, DC, US International Trade Commission, pp. 187–188 (USITC Publication 1183).

USITC (1988) *Synthetic organic chemicals: United States production and sales, 1987*. Washington, DC, US International Trade Commission, pp. 11-2–11-3 (USITC Publication 2118).

Veith GD, Macek KJ, Petrocelli SR, Carroll J (1980) An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: Eaton JG, Parrish PR, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 116–129 (ASTM Special Technical Publication 707).

Verschueren K (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, pp. 530–531.

Vidovic R, Kansky A (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Dermatosen in Beruf und Umwelt*, 33(3):104–105.

Voss RH (1984) Neutral organic compounds in biologically treated bleached kraft mill effluents. *Environmental Science and Technology*, 18(12):938–946.

Wahl HG, Hoffmann A, Häring H-U, Liebich HM (1999) Identification of plasticizers in medical products by a combined direct thermodesorption-cooled injection system and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 847:1–7.

Waliszewski SM, Szymczymski GA (1990) Determination of phthalate esters in human semen. *Andrologia*, 22(1):69–73.

Wallace LA, Pellizzari E, Hartwell T, Rosenzweig M, Erickson M, Sparacino C, Zelon H (1984) Personal exposure to volatile organic compounds: I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. *Environmental Research*, 35:293–319.

Walsh GE, Bahner LH, Horning WB (1980) Toxicity of textile mill effluents to freshwater and estuarine algae, crustaceans and fishes. *Environmental Pollution, Series A*, 21:169–179.

Warne MS (1998) *Critical review of methods to derive water quality guidelines for toxicants and a proposal for a new framework.* Canberra, Environment Australia (Supervising Scientist Report 135).

Wilson WB, Giam CS, Goodwin TE, Aldrich A, Carpenter V, Hrung YC (1978) The toxicity of phthalates to the marine dinoflagellate *Gymnodinium breve*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 20:149–154.

Wolfe NL, Steen WC, Burns LA (1980) Phthalate ester hydrolysis: Linear free relationships. *Chemosphere*, 9:403–408.

Yalkowsky SH, Dannenfelser RM (1992) *The AWUASOL database of aqueous solubility*, 5th ed. Tucson, AZ, University of Aruiziba, College of Pharmacology.

Zeiger E, Haworth E, Speck S, Mortelmans K (1982) Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's environmental mutagenesis test development program. *Environmental Health Perspectives*, 45:99–101.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environmental Mutagenesis*, 7:213–232.

Zou EM, Fingerman M (1997) Effects of estrogenic xenobiotics on molting of the water flea, *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 38(3):281–285.

Zurmuhl T (1990) Development of a method for the determination of phthalate esters in sewage sludge including chromatographic separation from polychlorinated biphenyls, pesticides and polyaromatic hydrocarbons. *Analyst (London)*, 115(9):1171–1175.

**添付資料1　原資料**

**ATSDR (1995): *Toxicological profile for diethylphthalate***

米国の毒性物質疾病登録局(The Agency for Toxic Substances and Disease Registry : ATSDR)の毒性プロファイルは、ATSDR および環境保護庁(EPA)が設定したガイドラインに従い、国防総省の情報ニーズに答えて準備された。最初のガイドラインは、1987 年 4 月 17 日の連邦公法で発表された。 ATSDR の毒性プロファイルは、危険有害性を有するフタル酸ジエチルの毒性および健康への危険有害性の特性を簡潔に述べている。ATSDR、疾病対策センター(CDC)およびそのほかの連邦機関の専門家のピアレビューを受けた。さらに、政府機関以外の委員会(下記参照)からもピアレビューを受けた後、一般からのレビューを可能にするため公表された。フタル酸ジエチルの毒性プロファイルには、Malcolm Williams, PhD, Division of Toxicology, ATSDR, Atlanta, GA、および Charles Shore, PhD, Sciences International, Inc., Alexandria, VA.が、化学物質に関する責任者あるいは著者としてかかわった。

プロファイルは下記の ATSDR 内部レビューを受けた。

Green Border レビュー： Green Border レビュー は ATSDR の方針と整合性があることを保証する。

健康への影響レビュー：健康影響レビュー委員会は、健康への影響の解釈およびエンドポイントの分類が論理的な一貫性を有し、かつ正確であるかどうかについて各プロファイルの健康への影響の章を調べる。

最小リスクレベルレビュー：最小リスクレベル作業グループは、当該化学物質に特異的に関係する最小リスクレベル(MRL)を考察し、各プロファイルの健康影響データベースをレビューし、MRL 導出に提言を行う。

品質保証レビュー:品質保証部門は､各プロファイル間の一貫性が保たれることを保証し、フォーマットあるいは内容における問題点を確認し、ガイダンスに沿っていることを立証する。

フタル酸ジエチルのピアレビュー委員会には下記のメンバーが招集された。

Dr Martin Alexander, Cornell University, Department of Agronomy, Ithaca, NY

Dr John Lech, Medical College of Wisconsin, Department of Pharmacology and Toxicology, Milwaukee, WI

Dr Fumio Matsumura, University of California, Davis, CA

これらの専門家は、フタル酸ジエチルの物理的・化学的性質、毒物動態、主要な健康エンドポイント、作用機序、ヒトおよび動物への暴露、ヒトへのリスクの定量化に関する総合的な知識を有する。すべてのレビューアは包括的環境対策・補償・責任法(Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act, CERCLA)の修正条項 104 (i) (13)に規定されたピアレビューの条件に準拠して選任された。

## 添付資料 2　CICAD ピアレビュー

フタル酸ジエチルの CICAD 文書草案は、検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関・組織、および専門家に送られた。下記の関係諸氏からコメントが寄せられた。

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

R.P. Beliles, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA

H. Conacher, Bureau of Chemical Safety, Health Canada, Canada

A. Cummings, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, USA

S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, United Kingdom

A. Filipsson, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Sweden

H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

K. Igarashi, Japanese Chemical Industry Association, Japan

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Germany

J. Reid, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

M.K. Stanley, Phthalate Expert Panel of the American Chemistry Council, USA

J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Australia

K. Svensson, Toxicology Division, Research and Development Department, National Food Administration, Sweden

S.H. Tao, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, USA

J. Temmink, Wageningen University, The Netherlands

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembour

**添付資料 3　CICAD 最終検討委員会**

**カナダ、オタワ**　　2001 年 10 月 29 日～11 月 1 日

<u>メンバー</u>

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University (formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA (*teleconference participant*)

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA (座長)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (副座長)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (報告者)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany (報告者)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

欧州連合代表

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembourg

オブザーバー

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

**事務局**

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

## 添付資料 4　水生生物保護のためのフタル酸ジエチル(DEP)ガイドライン導出に用いた種感受性分布法のアウトライン[2]

### はじめに

自然界の生態系を保護するために単一種の毒性データを用いる場合の従来のアプローチには、当該化学物質の最低毒性値に任意の評価係数 － 安全係数あるいは適用係数 － を適用した。安全係数の数値は、入手可能なデータが急性毒性の値あるいは慢性毒性の値か、あるいはその数値が自然界の状況を反映したものとしてどの程度信頼がおけるかなどによって決められる。ほとんどの係数が 10 の倍数であり、データの信頼度が低いほど大きい係数が用いられる。たとえば、係数 1000 は、一般的に急性データの場合に用いられ、例外として必須元素には係数 200 が適用される。この係数 200 には、実験室から自然界への外挿に 10、限られたデータセットに 10、さらに短期エンドポイントから長期エンドポイントへの変換に 2(たとえば必須金属の場合)が適用されている。

評価係数の任意性(Chapman et al., 1998)、およびそれがリスク評価の原則に沿っていないことからしばしば懸念が示されている。OECD (1992)は統計的外挿に用いるには不適切なデータしかないときのみ評価係数を用いることを勧めている。

以下のセクションで、水生生物保護のためのフタル酸ジエチルのガイドライン値を導出するために用いた統計的外挿法の簡単な概要を述べる。テキストの大半は、淡水および海水の質のためのオーストラリアおよびニュージーランドのガイドライン(Australian and New Zealand Guidelines for Fresh and Marine Water Quality ：ANZECC/ARMCANZ, 2000)から直接引用した。

### 統計的外挿法の使用

過去 10 年間に、統計的リスクに基づいたガイドライン(トリガー)値を導出する新しい方法が開発された。これらの方法は、実験室の生態毒性試験データの統計的分布の算定に基づきあらかじめ定めた保護レベル(通常は 95%)を提供することを試みたものである。Aldenberg と Slob (1993)によるアプローチは、オランダ、オーストラリア、ニュージーランドでガイドライン導出に採用され、OECD によって使用が勧告されている。このアプローチが選ばれたのは、その統計的基盤、使用の簡便さ、およびこの方法がすでに幅広く

[2] テキスト提供：Dr Jenny Stauber, CSIRO

評価されていることによる。Warne (1998)は、多くの国々で用いられているリスクに基づいた評価係数による種々のアプローチを詳細に比較検討している。

Aldenberg と Slob (1993)の方法は、十分なデータセットがある場合、あらかじめ定めたレベルの信頼度で生物種の 95%を保護するための統計的手法である。この手法は、もっとも感受性の高い種だけでなく、試験した全種について入手可能なデータを使い、これらのデータを環境中のすべての種に影響が生じる濃度範囲の副試料と考える。この手法は、通常は長期 NOEC 値である毒性データが少なくとも異なる 4 分類群の少なくとも異なる 5 種から入手可能な場合に適用される。データをコンピュータプログラム EcoToX(ETX)(Aldenberg, 1993)に入力し、対数ロジスティック分布にフィットさせる。種の $P$ %に対する有害濃度($HC_p$)が導出される。($HC_p$)値は、HCp より低い NOEC をもつ種を群落から選択する確率が $P$(たとえば 5%：$HC_5$)と等しい値である。$HC_5$ は種の 95%を保護すると推測される濃度である。この導出値にはあるレベルの不確実性があるため、ある信頼レベル(たとえば 50%あるいは 95%)を有する値は、誤差分布を裾につけて ETX プログラムで計算する(図 A-1)。ANZECC/ARMCANZ(2000)ガイドラインは 50%信頼度の中央値を用いる。

$HC_5$ ( 95%保護レベル)は、ETX アプローチを用いて $m$ 種の NOEC の幾何平均値を外挿係数 $K$ で割って推算する。 (OECD, 1995):

$$K = exp(s_m \times k)$$

$S_m$=$m$ 種の NOEC 値の自然対数の標本標準偏差

$K$=対数あるいは正規分布の片側耐容限界(コンピュータシミュレーションによる)

トリガー値を短期 $LC_{50}$ データを用いて導出する場合、統計的分布モデルを使用して算出した数字は、短期－長期($LC_{50}$－NOEC)変換法(ACR)で変換する。短期および長期のデータが揃っている場合は、まず個々の種の短期データを ACR で変換し、統計的分布を行う前にそれを長期データと組み合わせる。

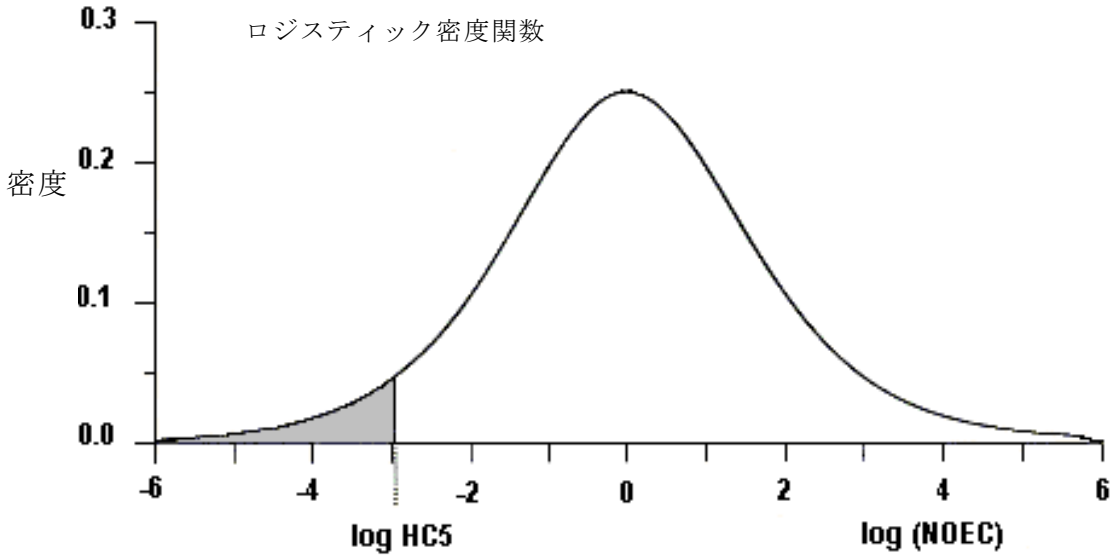



図 A-1: トリガー値導出のためのオランダの統計的アプローチ

(Aldenberg & Slob, 1993)

Aldenberg と Slob (1993)の外挿法は、下記にまとめた重要な前提に基づいている。これらの多くは他の統計的分布法と共通している。

・生態系で種の 95%が理論的に完全に保護されると生態系が十分に保護される。

・NOEC の分布が対称的である。

・入手可能なデータは、生態系の感受性総分布の独立したランダムな試験から導出されたものである。

・毒性データは対数ロジスティック分布である、すなわちロジスティック分布の使用が最適である。

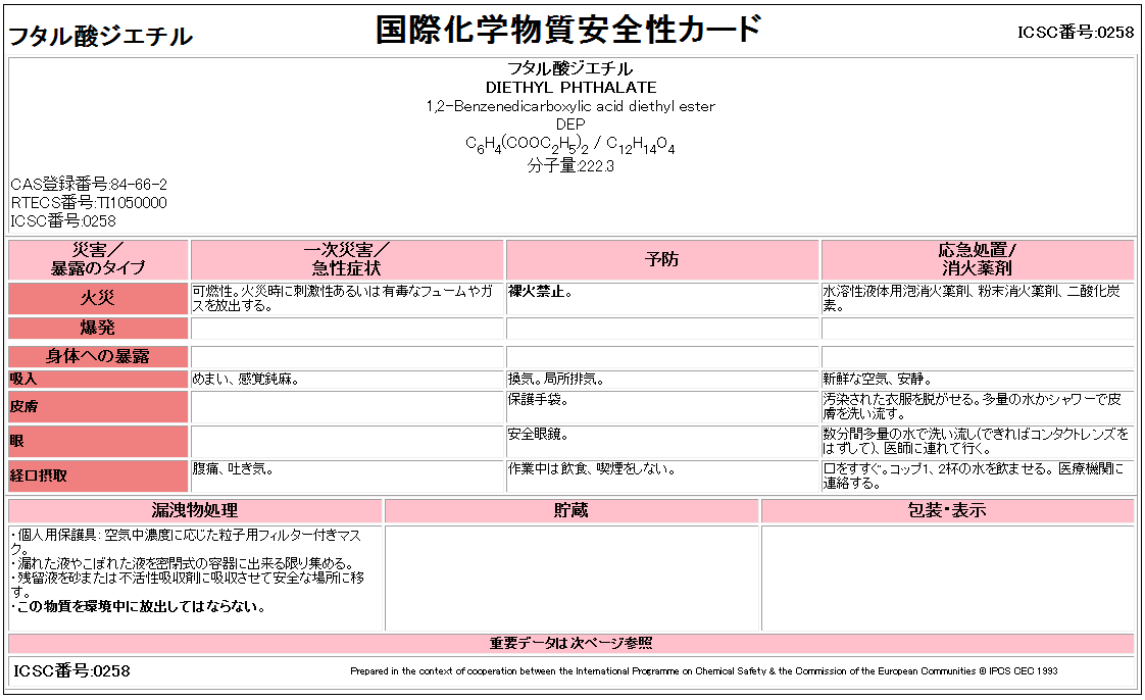
・生態系において種間の相互作用がない。

・NOEC データが、周囲の環境中ガイドラインの設定に最適である。

・5 種の NOEC データはデータセットとして十分である。

**Aldenberg と Slob のアプローチの修正**

Aldenberg と Slob (1993)のアプローチは、データは対数ロジスティック分布にもっともよく当てはまると推定している。しかし、データセットによってはほかのモデルによるほうがよりよくフィットする場合がある。CSIRO Biometrics が開発したプログラムを用いると、Burr 分布システムと呼ばれるさまざまな統計的分布、そのひとつが対数ロジスティック分布であるが、でデータが比較される。プログラムは、入手可能な毒性データにもっともよく当てはまる分布を決定し、50％の信頼度で 95％の保護を計算する(ANZECC/ARMCANZ, 2000)。フタル酸ジエチルの $HC_5$ を計算するためにこの方法が用いられた。



フタル酸ジエチル

# 国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0258

フタル酸ジエチル
DIETHYL PHTHALATE
1,2-Benzenedicarboxylic acid diethyl ester
DEP
$C_6H_4(COOC_2H_5)_2$ / $C_{12}H_{14}O_4$
分子量:222.3

CAS登録番号:84-66-2
RTECS番号:TI1050000
ICSC番号:0258

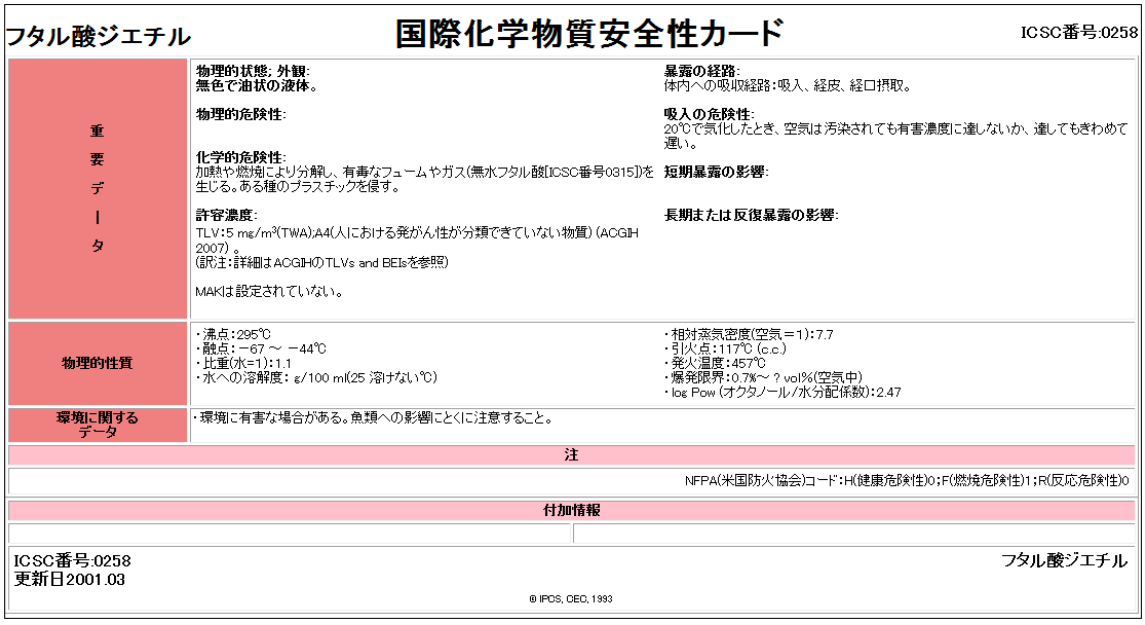
| 災害／暴露のタイプ | 一次災害／急性症状 | 予防 | 応急処置／消火薬剤 |
|---|---|---|---|
| 火災 | 可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。 | **裸火禁止。** | 水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素。 |
| 爆発 | | | |
| 身体への暴露 | | | |
| 吸入 | めまい、感覚鈍麻。 | 換気。局所排気。 | 新鮮な空気、安静。 |
| 皮膚 | | 保護手袋。 | 汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。 |
| 眼 | | 安全眼鏡。 | 数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。 |
| 経口摂取 | 腹痛、吐き気。 | 作業中は飲食、喫煙をしない。 | 口をすすぐ。コップ1、2杯の水を飲ませる。医療機関に連絡する。 |

| 漏洩物処理 | 貯蔵 | 包装・表示 |
|---|---|---|
| ・個人用保護具:空気中濃度に応じた粒子用フィルター付きマスク。<br>・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。<br>・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。<br>・**この物質を環境中に放出してはならない。** | | |

**重要データは 次ページ参照**

ICSC番号:0258

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



フタル酸ジエチル

# 国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0258

**重要データ**

**物理的状態; 外観:**
**無色で油状の液体。**

**物理的危険性:**

**化学的危険性:**
加熱や燃焼により分解し、有毒なフュームやガス(無水フタル酸[ICSC番号0315])を生じる。ある種のプラスチックを侵す。

**許容濃度:**
TLV:5 mg/m³(TWA);A4(人における発がん性が分類できていない物質)(ACGIH 2007)。
(訳注:詳細はACGIHのTLVs and BEIsを参照)

MAKは設定されていない。

**暴露の経路:**
体内への吸収経路:吸入、経皮、経口摂取。

**吸入の危険性:**
20℃で気化したとき、空気は汚染されても有害濃度に達しないか、達してもきわめて遅い。

**短期暴露の影響:**

**長期または反復暴露の影響:**

**物理的性質**

・沸点:295℃
・融点:−67 〜 −44℃
・比重(水=1):1.1
・水への溶解度:g/100 ml(25 溶けない℃)
・相対蒸気密度(空気=1):7.7
・引火点:117℃ (c.c.)
・発火温度:457℃
・爆発限界:0.7%〜 ? vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):2.47

**環境に関するデータ**

・環境に有害な場合がある。魚類への影響にとくに注意すること。

**注**

NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)0;F(燃焼危険性)1;R(反応危険性)0

**付加情報**

ICSC番号:0258
更新日2001.03

フタル酸ジエチル

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。