

フタル酸エステルの安全性

1999年12月



■ 目次

はじめに	P 3
1 環境中での挙動	P 5
2 慢性・亜急性毒性	P 6
3 非発ガン性の確認研究	P 7
4 内分泌攪乱作用について	P 9
5 生殖毒性（精巣への影響）	P 10
おわりに	P 12

注釈	P 13～P 14
----	-----------

注釈はじめに

注釈3

注釈4

注釈5

注釈おわりに

参考文献	P 15～P 17
------	-----------

■ はじめに

注**) は「注釈はじめに」ページをご覧ください。 文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

フタル酸エステルは、50年以上も前から主に塩化ビニル樹脂の可塑剤として、世界各国で広く利用されています。その利用範囲は極めて広範にわたるため、安全性についてはこれまでも様々な角度から繰り返し検討、検証されてきました。その内容は発ガン性、生殖毒性、野生生物への影響等多岐な項目にわたり、それぞれに長い研究の歴史があります。

安全性に関しては、常に最新情報に基づき見直しを続けることが重要です。フタル酸エステルの安全性確認には、これまでも最新の手法が採用され、評価されてきました。そして現在も、いくつもの研究が行われています。

過去には公的機関で、総括的な評価が幾度も行われました。たとえば WHO 注1) の見解文献1) (1992年)、米国 DHHS 注2)、文献2) (1991年) 及び CERHR 注6) (2000年) FDA (2001年) の評価、カナダ保健省 (2002年)、EU 医療製品及び医療用具に関する科学委員会 (2002年) 等がその代表的なものといえます。

現在進行中の包括的なものは、EU で行われているリスクアセスメントであり、di-iso-nonyl phthalate (DINP)、di-iso-decyl phthalate (DIDP) については現状の使用方法で問題なく、更なる試験や調査は不要、と結論付けられました。一方 di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP または DOP) については最終案が審議されており、2004年中には終了すると思われます。

乳幼児用の軟質塩ビ製の歯固めに使用されているフタル酸エステルについて、EU の CSTEE 注3) や米国の CPSC 注4) などが、改めて安全性に関する最新情報を見直し、健康影響に重点を置いて安全性を評価した文書を発表しました文献3)。ここでも具体的には危険性が指摘されてはいませんが、感受性の高い乳幼児への影響を懸念して EU では6種類のフタル酸エステルが3歳児以下の玩具用途に暫定禁止となり、わが国では DEHP は6歳児以下の乳幼児を対象としたおもちゃへの、DINP は口に入れることを目的としたおもちゃへの使用禁止措置が2003年に講じられました。

また、米国の NTP 注5) の活動として、フタル酸エステル7種類について、子孫に及ぼす影響の可能性に関し、CERHR 注6) 国家プロジェクトが総合的な評価を行い、その報告書が公表されました文献4)。この中で DEHP の影響に関し、膜型人工肺を装着した未熟児用の ICU 注7) に収容された場合においては、重要な関心事であるとしつつも、その他の用途で緊急の問題は指摘されていません。この報告を受けて、CDC 注8) が人体内の DEHP 及びその代謝物をモニターし、懸念される量は暴露されていないことを報告しました。

また当可塑剤工業会におきましても、代表的なフタル酸エステルである DEHP について

20 数年前から環境、安全問題に関する調査、研究を行ってきました。現在も米欧の可塑剤工業会と連携して霊長類であるマーモセットを用いた精巣及び生殖毒性についての研究に取り組んでいます。

近年、化学物質が内分泌攪乱作用により、ヒトに影響を及ぼす可能性が有るかのような懸念が喧伝され、フタル酸エステル類にもその様な疑いがあるとの指摘がありました。しかし科学的根拠に乏しいものが多かったため、可塑剤工業会はいち早く事実関係の調査や試験を行い、フタル酸エステル類にその様な作用のないことを確認し、また 2003 年に環境省は独自に行った研究結果から「SPEED' 98」にリストアップされた各種フタル酸エステルやアジピン酸エステルに内分泌攪乱作用の無いことを公表しました注 9)。本稿では、公的機関による評価と見解、公表文献や安全性研究の最新情報を紹介します。

1 環境中での挙動

文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

1995年頃から、家屋の内装材から放散する VOC（揮発性有機化学物質）が健康障害の原因になるのではないかという、いわゆるシックハウス症候群問題が喧伝されました。その一つとして壁紙からフタル酸エステルが放出され、室内の空気を汚染しているのではないかと懸念されました。

97～98年にかけて、(財)住宅・建築省エネルギー機構が中心になり、建設省、通産省、大学などが参加して健康住宅研究会が設置され、VOC測定や評価ガイドラインが検討されました。98年3月に同研究会がまとめたユーザーズ・マニュアルでは、フタル酸エステルに関しては実験、検討の結果、空気中への放散は極めて少ないことが判明したと報告されています(文献5)。

しかしながら厚生労働省はシックハウス問題検討会で各種化学物質の室内濃度の指針値を策定、その中で di-butyl-phthalate (DBP: $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 2000年12月) 及び DEHP ($120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 2001年7月) のガイドラインが設定されました。この室内濃度指針値は「現状において入手可能な科学的知見に基づき、人がその化学物質の示された濃度以下の暴露を一生涯受けたとしても健康への有害な影響を受けないであろうとの判断により設定された値」と明示されています。DBP、DEHPの室内濃度の実測値は上記指針値の数百分の一であることから現状の使用方法での懸念は無い、と言えます。

フタル酸エステルは、たとえ環境中に放出されても微生物により分解を受け、また生体内でも容易に代謝排泄されるため、蓄積性や環境残留性がなく(文献6)、PCBの様な難分解性の塩素化炭化水素 (POPs 或いは PBT と総称される) とはこの点で全く異なっています。環境残留性や生物濃縮性の物質については、すでに規制の対象となり対策が取られておりますが、フタル酸エステルはこのような規制の対象には含まれておりません。

このようにフタル酸エステルは、PCB、DDT、ダイオキシンなどと違い、ラットやイヌなど動物の体内で代謝、排泄され(文献7)、また環境中の微生物によっても容易に分解されるため、生物体内や環境中に蓄積、残留することは殆どありません。

2 慢性・亜急性毒性

文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

ラットあるいはマウスにフタル酸エステルを投与すると、主として肝臓、場合により腎臓に影響があります。この影響（肝臓の肥大など）はフタル酸エステルを 5mg/kg・体重/日程度以上餌に混ぜて投与した場合に現れますが、ラットやマウスがサルやヒトなどの霊長類に比べ強く出やすいことから公的な評価では特に問題にはなっていません（文献 8）、文献 9）。

可塑剤工業会では前述のサルを用いた試験を委託して、毒性の発現には動物の種によって違いがあること（種差）を明確に確認し、サルでの作用は薬物代謝酵素 CYP450 の誘導で、最大無作用量（100mg/kg・体重/日）を求めることができました（文献 10）。

またラットあるいはマウスの精巢には高濃度投与の場合（無作用量：2500ppm 餌中の濃度、DEHP 摂取量換算で約 1000mg/kg・体重/日）に影響があることが知られています（文献 11）。WHO の見解（文献 1）ではこのことを含めて評価されていますが、現在に至るまでヒトに影響があるとは考えられていません。しかし爾来、繁殖毒性との関連で研究が進められております。

3 非発ガン性の確認研究

注**) は「注釈3」ページをご覧ください。 文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

以前は、「もしも実験動物でガンが起きるのならその物質はヒトにも発ガン物質である。化学物質による発ガンは、ヒトの取り込み量が或る量以下なら安全であると言うことはできない。どんなにわずかでもガンを起こす確率がある。」との考え方で、分類、規制が特に欧米で行われてきました (EPA 注1) の仮定)。

しかし、このような考え方が当てはまらない例がいくつも見つかってきました。このようにガンの問題は、十把一絡げにはできないと言う認識を規制省庁の意志としてはっきり表明したのはアメリカの EPA で、1996年に「発ガン物質の危険度判定基準の改正」として、方針の変更を提案しました(文献12)。

この内容は、一言で言えば「weight of evidence の考え方」と呼ばれるもので、物質の発ガンに関する情報 (動物実験や疫学調査など) の他に、ガンに伴う前駆病変注2)、動物の種差、変異原性注3) 等の情報を総合的に判断して、危険性の度合いを考慮しようと言うものです。

代表的なフタル酸エステルである DEHP は、ラットの肝臓に腫瘍を起こすことが報告されていました。ある種の化学物質を与えた場合にラットとマウスでは peroxisome 注4) と呼ばれる微小体 (organelle) が肝細胞の中で増殖し、これがガンの原因になります(文献13)。しかしこの作用は、ラットとマウスだけに見られる現象で、ヒトを含む他の動物では起きないことが分かっていました。DEHP の場合に見られた腫瘍も、peroxisome の増殖に由来するラットとマウスに特有なもので、DEHP にはヒトへの発ガン作用はないものと考えられています。

もう一つの代表的なフタル酸エステルの DINP は、雄ラットの腎臓にガンを起こしたという報告があります。これは雄のラットだけが、ある種の化学物質を与えた場合 alpha-2u グロブリン注5) と呼ばれるタンパク質を生成し、これがガンの原因となります(文献14)。但し、このような現象は、雌のラットを含む他の動物では見られません。DINP の場合もこのケースに当たり、ヒトにガンを起こす作用と関係のないことが認められています。

しかし安全性に関しては、多分大丈夫だろうではすみません。危険かもしれないとの立場での念を入れた確認が必要です。可塑剤工業会では DEHP と DINP についてサルを使った大規模な試験を外部の研究機関に委託し(文献10)、文献15)、これらがヒトに近いサル (霊長類) では起きないことを確認しました。

最近、前述の EPA の提案に添って、フタル酸エステル (DEHP) のヒト発ガン性を検証した Doull 論文(文献16) が発表されました。この論文では、関連した証拠からフタ

ル酸エステル類はヒトに対する発ガン性はないと結論しています。そこでは“peroxisome がラットのガンの原因である”とした ICI の研究と、“peroxisome はヒトに近いサルでは生成しない”という可塑剤工業会が提示した証拠が、論証の主軸として取り上げられております。

国際的に権威のある IARC 注 6) は、2000 年 2 月に開催された会議において DEHP を再評価し、従来のランク 2B（ヒトに対して発ガン性がある可能性がある）の分類からランク 3（ヒトに対する発ガン性については分類できない）へ改正しました文献 17)。この評価見直しは、こうした研究結果が国際的に支持されたものであり、各国の行政や研究機関による同様の発ガン性評価への波及効果が期待されます。現在行われている EU のアセスメントのドラフトでも同様に発ガン性は無いと記載されています。

なお、DINP の発がん性については全く問題視されておりません。

4 内分泌攪乱作用について

注**) は「注釈 4」ページをご覧ください。 文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

合成化学物質の一部には、性ホルモンあるいは甲状腺ホルモンに類した作用を有するものがあり、生物の内分泌系に対して有害性があるのではないかとの懸念が、いわゆる“内分泌攪乱問題”として大きく喧伝されていました。

日本の厚生労働省文献 18)、米国の EPA 文献 19) あるいは EU の CSTEE 文献 3) 等の機関は、問題となった事象（たとえば精子の減少）の信憑性、そのような事象と疑惑視される原因（化学物質のホルモン作用）との因果関係、ホルモンに類した作用で障害が起きる蓋然性、対策を取る緊急性について、公的な意見・見解・立場を表明した文書を出しています。これらを総じて言えば次の通りです。

「難分解性の塩素化炭化水素（POPs）などは、野生生物への影響はあるかもしれないが、現在“環境ホルモン”あるいは“内分泌攪乱物質”と取りざたされている化学物質による差し迫ったヒトの健康への影響は有りそうにない。」

最近米国の NAS 注 1) の一組織である National Research Council が報告書文献 20) を出しましたが、学術的に見ても今後の検討課題は残るものの、ホルモン様作用物質の危険性に対しては懐疑的です。

フタル酸エステルは、女性ホルモンと類似した作用があるかどうか検討の対象になったことがありました。可塑剤工業会は、外部の研究機関に委託してホルモン受容体との結合試験、子宮増殖法試験文献 21) などを行い、フタル酸エステル及びアジピン酸エステルにはホルモン類似の作用がないことを確認しております。その後、他の同様の研究文献 22) でも女性ホルモン様作用のほとんどないことが再現されています。

更に 2003 年 6 月、環境省は「SPEED' 98」にリストアップされた DEHP 等 9 種類の可塑剤について、哺乳類及び魚類を用いた内分泌かく乱作用に関する試験結果を公表しました。その内容はヒト推定暴露量を考慮した比較的低用量でのげっ歯類における 1 世代試験及び生態系への影響を見るためのメダカを用いたビテロジェニン産生試験注 2) とパーシャルライフサイクル試験注 3) の結果、いずれの可塑剤にも内分泌攪乱作用（女性・男性ホルモン様作用、甲状腺ホルモン様作用）は認められない、と言うものです注 4)

これまで「SPEED' 98 リスト物質＝環境ホルモン物質」と一般的に見られていたフタル酸エステルなどの可塑剤から、これで環境ホルモンのレッテルが剥がされたことになります。

5 生殖毒性（精巣への影響）

注**) は「注釈5」ページをご覧ください。 文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

前2項で述べましたように、ラットやマウスでは大量のフタル酸エステルを投与すると、精巣に影響のあることが報告されました。そしてこの影響は、ラットが若齢であるほど顕著に見られます。遺伝子が関与した発ガン性などと異なり、このような作用には閾値注1) があることが知られているため、非常に高濃度で見られた現象は安全係数注2) をかけて、実用での摂取量と比較することで安全性の評価（リスク評価）ができます。

最近、この作用がホルモン活性によるものではないかとの仮説が提起され、環境ホルモンの類推から極めて低濃度でもヒトに影響があるのではないかとの憶測が流れました。しかし前項の“4 内分泌攪乱作用について”の項で述べたように、フタル酸エステル類にはホルモン類似の作用がないことが分かっています。

生殖毒性に関しては、最近米国では関心の高さを反映して CERHR がフタル酸エステル7種類を取り上げて評価を行ったことは前に述べました。

可塑剤工業会では、DEHP を高濃度で投与した場合に起きるラットの精巣の小型化のメカニズムを解明するために、基礎的な研究を外部の研究機関に委託してきました。その結果精巣に及ぼす影響は、高濃度で急性的に起こるものの、この現象は投与を止めると回復可能な変化であることを確認しました文献23)。またこの現象はラット、マウスには顕著に現れるが、ハムスターでは認められないことが知られています。可塑剤工業会では、さらに DEHP と DINP についてヒトと同じ霊長類のサル（成獣）での試験を外部の研究機関に委託し、精巣の小型化が起きていないことを確認しました文献10)、文献15)。これは CERHR や厚生労働省の評価で「サルでは DEHP は精巣毒性を示さない」ことの最も確実な証拠として採用されています。

しかしながら、このような精巣への影響は「精巣毒性」と言われ、生殖器官なので他の一般臓器毒性とは別に扱われ、「生殖毒性」の一つとされています。現在、この生殖毒性が DEHP に対する各種のリスクアセスメントにおける焦点となっています。げっ歯類における精巣毒性は幼若期に最も影響を受けやすいことから、可塑剤工業会は2003年、霊長類についても幼若期での影響を調べるため「幼若マーモセットを用いた DEHP の長期投与試験」を行い、霊長類では成獣と同様、幼若期でも精巣への影響が認められないことを確認しました文献24)。この結果は2003年の SOT (国際的な毒性学会) で発表し、現在投稿中です。

今回の試験では精巣への影響を見るだけでなく、DEHP の体内での挙動「体内動態」も調べました。その結果、ネズミと霊長類では体内での挙動が大きく異なることが明らかとなりました。マーマセットでは DEHP 及びその代謝物は、腸で吸収されたあと、肝臓を経て胆汁の中に高濃度で排出され、再び腸に戻って糞と一緒に排泄されるというのが主な経路で、ネズミに見られるような肝臓や精巣への蓄積は見られませんでした。特に精巣では血液中の濃度よりはるかに低い値でした(文献 25)。ネズミと霊長類では DEHP 代謝物の精巣での蓄積性、つまり精巣細胞への親和性に差があり、それがネズミで起こる精巣の小型化が霊長類には起きない理由の一つだと考えられます。今回のデータは、今後、ヒトの薬理動態モデルの改善にも役立つことと思われます。

以上のように精巣毒性には種差のあることが明らかになりました。更に精巣毒性に起因した生殖毒性（繁殖毒性）についても種差のあることを明らかにするため、日米欧の可塑剤工業会は連携して生殖発生毒性の観点から研究を進めています。すなわち、体内での詳細な挙動を調査し、なぜげっ歯類の精巣に影響が起きるのか、というメカニズムの解明に取り組んでいます。

おわりに

注**) は「注釈おわりに」ページをご覧ください。 文献**) は「参考文献」ページをご覧ください。

以上説明してきましたように、フタル酸エステルの安全性については数多くの研究や試験が行われ、データが蓄積されています。可塑剤工業会としましてはこれらの結果から、フタル酸エステルは通常の使用条件下において、ヒトの健康や環境に悪い影響を与える恐れはないと判断しています。

また可塑剤工業会では欧米の業界（米国：ACC注1）－PAEパネル、欧州：ECPI注2）と毎年定期的に会議を開催し、環境安全問題に関する情報交換や試験協力等国際的な協力体制作りを進めています。今後もフタル酸エステルをはじめとする可塑剤を、従来通り安心して使用して頂くために当可塑剤工業会は調査研究に積極的に取り組み、安全性の確認に努力を重ねていく所存です。

■ 注 釈

- 注 1) WHO (World Health Organization) : 世界保健機構
- 注 2) DHHS (Department of Human Health Service) :
米国・保健福祉省 日本の厚生労働省に相当
- 注 3) CSTEE (Science Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment) :
EU の毒性、環境毒性、環境に係わる科学委員会
- 注 4) CPSC (Consumer Products Safety Commission) : 米国・消費者製品安全委員会
- 注 5) NTP (National Toxicology Program) : 米国・国家毒性プログラム
- 注 6) CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) :
人の生殖に関するリスク評価センター
- 注 7) ICU (Intensive Care Unit) : 集中治療室
- 注 8) CDC (Centers for Disease Control and Prevention) :
米国・疾病管理予防センター
- 注 9) 内分泌攪乱作用に関する有害性評価結果 (人健康影響、生態系影響) について
(環境省 報道発表資料)
ー平成 14 年 6 月 14 日ー平成 14 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会について
(内分泌攪乱作用に関する有害性評価結果 (人健康影響、生態系影響) について)
<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=3408>

■ 注 釈 3

- 注 1) EPA (Environmental Protection Agency) : 米国・環境保護庁
- 注 2) 前駆病変 (predisposition) : ある病変が、他の病変を引き起こす時の最初の変化をいう。
- 注 3) 変異原性 (mutagenicity) : 細胞あるいは個体を突然変異させる能力。遺伝子を変化させる能力。放射線、一部の化学物質が有している。
- 注 4) Peroxisome (ペルオキシゾーム) : 細胞内の構成物、酸化酵素を生成する。
- 注 5) alpha-2u グロブリン : ラットの雄に見られる、腎臓の尿細管に現れる異物を包み込む蛋白。顕微鏡下では硝子滴の様に見える。
- 注 6) IARC (International Agency for Research on Cancer) : 国際ガン研究機関・WHO の附属組織

■ 注 釈 4

- 注 1) NAS (National Academy of Science) : 米国・科学アカデミー
- 注 2) ビテロジェニン : 肝臓で合成される卵黄タンパク前駆体
- 注 3) パーシャルライフサイクル試験 : 受精卵から成熟期を通した (約 70 日間) 暴露試験
- 注 4) 内分泌攪乱作用に関する有害性評価結果 (人健康影響、生態系影響) について
(環境省 報道発表資料)
ー平成 14 年 6 月 14 日ー平成 14 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会について
(内分泌攪乱作用に関する有害性評価結果 (人健康影響、生態系影響) について)
<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=3408>

■ 注 釈 5

- 注 1) 閾値 (いきち) : それ以下では全個体に全く作用がないと考えられる量。
- 注 2) 安全係数 : **safety factor** または **uncertainty factor** の訳。
ある対象 (例えば実験動物) で認められた毒性から、他の対象 (例えばヒト) に外挿するとき、未知のファクターを考慮して乗ずる係数。

■ 注 釈おわりに

- 注 1) ACC (American Chemistry Council) : 米国・化学工業協会
- 注 2) ECPI (European Council for Plasticizers & Intermediates) :
欧州化学工業協会・可塑剤中間体協議会

■ 参 考 文 献

- 1) International Programme on Chemical Safety, "Environmental Health Criteria 131 : Diethylhexyl Phthalate", World Health Organization (1992)
- 2) Life Systems, Inc., "UPDATE DRAFT Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)", Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services (1991)
- 3) DG XXIV : CSTE Opinion on Human and Wildlife Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals, with Emphasis on Wildlife and on Ecotoxicology Test Methods, March (1999)
- 4) National Toxicology Program U.S. Department of Health Human Services, Center for the Evaluation of Risks To human Reproduction, NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT on DI(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE, October,2000, NTP-CERHR-DEHP-00 (<http://cerhr.niehs.nih.gov>)
- 5) 健康住宅研究会: ユーザーズ・マニュアル(平成 10 年 3 月)
- 6) Lake B.G.,Phillips J.C.,Linnell J.C. & Gangolli S.D. The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. (1977)
- 7) 可塑剤工業会: フタル酸エステル(PAE)の安全性に関する質問解答集(第 2 集)p185 ~241 (1977)
- 8) BIBRA BIBRA-R. A 21 Day Dose-Relationship Study of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Rats. 1984. Project No. 3.0512, Report No. 0512/1/94. CMA Reference PE28.0-BT-BIB: Chemical Manufacturers Association., 1984.
- 9) Jansen, E.H.J.M. et al.: Toxicological investigation of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. The determination of no-effect level. Report No. 618902 007. Dated December.
- 10) Kurata, Y., Kidachi, F., Yokoyama, M., Toyota, N., Takano, K., Tsuchitani, M. and Katoh, M., Subchronic Toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in common marmoset : Lack of Hepatic Peroxisome Proliferation, Testicular Atrophy, or Pancreatic Acinar Cell Hyperplasia, Toxicological Sciences, 42, 49-56 (1998).

- 11) NTP, Technical Reports Series No217(1982)
- 12) FR pp17960~18011, April 23, 1996
- 13) e.g. Peroxisomes : Biology and Importance in Toxicology and Medicine, Gibson G., Lake B, Ed. Taylor & Francis, London, UK • Washington, DC(1993)
- 14) Caldwell DJ, Eldridge SR, Lington AW, Mckee RH , Retrospective evaluation of alpha 2u-globulin accumulation in male rat kidneys following high doses of diisononyl phthalate : Toxicological Sciences, 51(1), 153~160 (1999)
- 15) Hall, M., Matthews, A., Webley, L. and Harling, R., Effects of Di-isononyl phthalate(DINP) on Peroxisomal Markers in the Marmoset-DINP is not a Peroxisome Proliferator : The Journal of Toxicological Sciences, 24(3), 237~244 (1999)
- 16) A Cancer Risk Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate: Application of the New U.S. EPA Risk Assessment Guidelines, Doull J, Cattley R, Elcombe C, Lake BG, Swenberg J, Wilkinson C, Williams G, van Gemert M : Regulatory Toxicology and Pharmacology. 29(3), 327~357 (1999)
- 17) 可塑剤工業会: 可塑剤インフォメーション, 臨時号(平成 12 年 3 月)
- 18) 厚生省: 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書(平成 10 年 11 月)
- 19) EPA : EPA Special Report On Endocrine Disruption, February. 1997
- 20) Hormonally Active Agent in the Environment, the National Academy Press. (1999)
- 21) 可塑剤工業会: フタル酸エステルと環境ホルモン問題 Q & A, p9(1998)
- 22) Zacharewski T.R., Meek M.D., Clemons J.H., Wu Z.F., Fielden M.R., Matthews J.B., Examination of the in vitro and vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters : Toxicological Sciences, 46, 282-293 (1998)

- 23) Yoshiaki Saitoh, Kenji Usumi, Tomoko Nagata, Hideki Marumo, Kiyoshi Imai, and Masanobu Katoh., Early Changes in the Rat Testis Induced by Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate and 2,5-Hexanedione —Ultrastructure and Lanthanum Trace St—:Journal of Toxicologic Pathology, 10, (1), 51~57 (1997)
- 24) Tomonari, Y. et al.: Testicular toxicity study of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in juvenile common marmoset. The Toxicologist, 72, s-1, March 2003, 385.
- 25) Kurata, Y. et al.: Blood concentration and tissue distribution of ¹⁴C- di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in juvenile and adult common marmoset. The Toxicologist, 72, s-1, March 2003, 384.



〒107-0051 東京都港区元赤坂一丁目 5 番 26 号 (東部ビル 1 階)

Tel 03(3404)4603 FAX 03(3404)4604

<http://www.kasozai.gr.jp/>