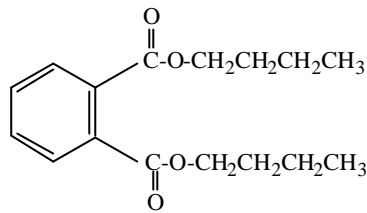


**フタル酸ジ-n-ブチルの有害性評価**  
**[Dibutyl phthalate, CAS No. 84-74-2]**

名 称： フタル酸ジ-n-ブチル  
 別 名： n-ブチルフタレート、1,2-ベンゼンジカルボン酸ジブチルエステル、  
 ベンゼン-1,2-ジカルボン酸ジブチル、DBP  
 分 子 式：  $C_{16}H_{22}O_4$   
 分 子 量： 278.34  
 構 造 式：



外 観： 無色または非常に薄い黄色の粘性液体 <sup>1)</sup>  
 融 点： -35 <sup>1)</sup>  
 沸 点： 340 <sup>1)</sup>  
 比 重：  $d^{20}=1.0465$ <sup>1)</sup>  
 蒸 気 圧：  $2.68 \times 10^{-3}$  Pa (25 ) <sup>1)</sup>  
 分 配 係 数： Log Pow = 4.9 (計算値) <sup>1)</sup>  
 分 解 性： 加水分解性：報告なし  
 生分解性：易分解 (BOD=69%, 14 日間) <sup>2)</sup>  
 溶 解 性： 水：11.2 mg/L (20 ) <sup>1)</sup>、13 mg/L (25 ) <sup>1)</sup>  
 有機溶媒：アルコール、エーテル、ベンゼン、アセトン等に易溶 <sup>1)</sup>  
 製 造 量 等： 平成 10 年度 11,982 t (製造 11,766 t 輸入 216 t) <sup>3)</sup>  
 用 途： 塩化ビニル、酢酸ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸等の樹脂の可塑剤として用いられている <sup>1)</sup>。  
 適 用 法 令： 化学物質排出把握管理促進法、労働安全衛生法、海洋汚染防止法

<sup>1)</sup> HSDB, 2001; <sup>2)</sup> 通商産業公報, 1975; <sup>3)</sup> 通商産業省, 1999

## 1. 有害性調査結果

### 1) ヒトの健康に関する情報

23歳の男性労働者が約10gを誤飲して、嘔吐、めまい、眼の痛み、流涙、結膜炎がみられ、尿は暗黄色を示し、尿沈渣中には多量の赤血球と白血球が確認されたが、1ヵ月後に完全に回復した (IPCS, 1997)。

フタル酸ジ-n-ブチル (DBP) を含む制汗剤を使用した30歳の女性に皮膚炎がみられ、パッチテストでDBPに対して陽性を示している (IPCS, 1997)。

また、DBPを含む消臭スプレーを使用した32歳の女性でかゆみと発赤がみられ、パッチテストでDBPに対して陽性を示している (IPCS, 1997)。

DBPを5%含む時計のベルトを使用した44歳の人で湿疹がみられている (IPCS, 1997)。

フタル酸エステル類の生産に従事した労働者38人に対する調査では、DBPを含むフタル酸エステル類に暴露された群では、作業時間の増加に伴って四肢の感覚異常が多く報告されている。また手足の異常発汗、自律神経系障害による血管運動の異常がみられた例もある。多発性神経炎は57%にみられ、痛覚の低下、手足の感覚の低下がみられた例もある。しかしながら、本報告に記載された多発性神経炎等の所見は調査人数が少ないため、DBPによる影響かどうか結論できなかつたと報告されている (IPCS, 1997)。

なお、生殖器への影響として、DBPの職業暴露を受けた女性労働者189人について調査した報告があるが、暴露量が不明であり、また他の不特定物質にも暴露されているため、結論できなかつたと報告されている (IPCS, 1997)。

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

### 2) 内分泌系及び生殖系への影響

#### (1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (付表-1)

雌の未成熟SDラットの子宮ホモジネートを用いた結合試験で17 $\beta$ -エストラジオール(E2)の1/36,000の結合性を示すこと(Zacharewski et al., 1998)、Sf9/バキュロウイルスで発現させたヒトエストロゲン受容体を用いた結合試験でE2の1/28,000の結合性を示すことが報告されている(Nakai et al., 1999)。一方で、雌の卵巣摘出SDラットの子宮ホモジネートを用いたDBPのエストロゲン受容体結合試験では1mMまで結合性が認められなかつたとの報告もある(Blair et al., 2000)。また、DBPは受容体結合試験ではヒトのエストロゲン受容体に対して10<sup>-4</sup>Mの濃度まで結合性を示さない(CERI, 2001)。

ヒト乳ガン細胞 MCF-7 を用いたレポーター遺伝子アッセイでは、10 nM の E2 が示す活性を 100 とすると、10  $\mu$ M の DBP 存在下では 37% の活性が示された (Zacharewski et al., 1998)。ヒトエストロゲン受容体への結合に応答して増殖するヒトエストロゲン受容体遺伝子導入酵母 *S. cerevisiae* PL3 株でも DBP 10  $\mu$ M で弱い増殖が検出された (Zacharewski et al., 1998)。一方、上記 MCF-7 細胞と同じ遺伝子を導入した安定形質転換 HeLa 細胞及び酵母ツーハイブリッドアッセイにおいて、それぞれ DBP の 10  $\mu$ M 及び 0.3  $\mu$ M までの濃度でエストロゲン様作用は認められなかった (Nishihara et al., 2000)。また、DBP は培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイで  $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M の濃度範囲で転写活性化を示さない (CERI, 2001)。

以上のように、DBP は、エストロゲン受容体に結合して細胞内で転写活性化を引き起こす可能性が示唆されるが、エストロゲン受容体への結合性及び遺伝子の転写活性化はないとする報告も複数ある (Zacharewski et al., 1998; Nakai et al., 1999; Blair et al., 2000; Nishihara et al., 2000; CERI, 2001)。

## (2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (付表-2)

DBP 及び DBP の代謝物であるフタル酸モノブチル(MBP)のほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響を、付表-2 に示した。

スクリーニング手法による試験の結果を以下に示した。

エストロゲン作用あるいは抗エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) において、エストロゲン作用を検出するため、雌の幼若 SD ラット(20 日齢)に 3 日間 DBP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を皮下投与した実験では、子宮重量に影響は認められていない (Yamasaki et al., 2001)。また、雌の卵巣摘出 SD ラット(31-34 日齢)に 4 日間 DBP 0、20、200、2,000 mg/kg/day を経口投与した実験で、子宮重量に影響は認められていない (Zacharewski et al., 1998)。さらに抗エストロゲン作用を検出するため、雌の卵巣摘出 SD ラット(週齢不明)に DBP 0、200、400 mg/kg/day を 2 日間皮下投与後、あるいは DBP 1,000 mg/kg/day を 2 日間経口投与後、3 日目に 1 匹あたりプロゲステロンの 0.5 mg を単回皮下投与した実験でも子宮重量に影響はみられていない (Gray et al., 1999)。

抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバークアッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) において、雄の去勢 Alpk:Apf SD ラット(7 週齢)に DBP 0、500、1,000mg/kg/day を 10 日間強制経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン 0.4 mg/kg/day を皮下投与した試験を 4 回繰り返し行ったところ、DBP は抗アンドロゲン作用を持つ可能性が示唆されたが、明らかな再現性が得られなかった (Ashby & Lefevre, 2000b)。一方、EDSTAC(Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee)の提案する思春期甲状腺アッセイに準じ離乳直後の雄の Alpk:Apf SD ラットに DBP 0、500 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した試験では、精巣上体、精巣重量の減少がみられ、また 34 日間投与した実験では上記の変化に加え、包皮分離の遅延がみられている (Ashby & Lefevre, 2000a)。

DBP の雄性生殖器に対する影響を調べた試験結果を以下に示した。

雄マウス(系統及び週齢不明)に DBP 0, 2,000 mg/kg/day を 10 日間経口投与した実験で、2,000 mg/kg/day 群で精巣の重量減少と組織障害(詳細不明)を報告している (Gangolli, 1982)。

雄のWistarラット(5週齢)にDBP 0, 2% (0, 1,000 mg/kg/day相当)を 1週間混餌投与した実験では、1,000 mg/kg/day群で精巣重量の減少、精母細胞減少、精巣中のテストステロン量の著明な増加、亜鉛含量の減少がみられている (Oishi & Hiraga, 1980a)。

雄のWistarラット(5週齢)にDBP 0, 250, 500, 1,000 mg/kg/dayを15日間強制経口投与した実験では、250 mg/kg/day以上の群で精細管の変性、精巣における酸性ホスファターゼ活性の減少、LDH,  $\gamma$ -GTP、 $\beta$ -グルクロニダーゼ( $\beta$ -G)、グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PDH)活性の増加、500 mg/kg/day以上の群で精巣重量減少、精巣の精子形成障害、精巣におけるソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)活性の減少等の精巣毒性がみられている (Srivastava et al., 1990)。

雄のF344ラット(5-6週齢)にDBP 0, 2,500, 5,000, 10,000, 20,000, 40,000 ppm (0, 176, 359, 720, 1,540, 2,964 mg/kg/day相当)を13週間混餌投与した実験では、720 mg/kg/day以上の群で精巣の限局性精細管萎縮、1,540 mg/kg/day以上の群で精巣重量減少、精巣中の亜鉛及び血清中のテストステロン量の減少、2,964 mg/kg/dayで血清中の亜鉛量の減少がみられている (CERHR, 2000; Marsman, 1995)。

雄のWistarラット(4週齢)をDBP 0, 0.5, 50 mg/m<sup>3</sup> (0, 0.044, 4.4 ppm)に6時間/日、3または6カ月間吸入暴露した実験では、精巣重量に変化はみられていない (Kawano, 1980)。

また、雄のモルモット(系統及び週齢不明)に DBP 0, 2,000 mg/kg を 10 日間経口投与した実験では、2,000 mg/kg/day 群で精巣重量の減少とセルトリ細胞の変性が認められている (Gangolli, 1982)。

Gray らは DBP 0, 2,000 mg/kg/day を 7 - 9 日間経口投与した実験で、2,000 mg/kg/day 投与群で精巣重量の減少、精細管の毒性を TO マウス、SD ラット、Dunkin-Hartley モルモットに認めたが、シリアンハムスターでは異常がないことを報告している (Gray et al., 1982)。

生殖・発生毒性試験の結果を以下に示した。

雌雄のCD-1マウス(11週齢)にDBP 0, 0.03, 0.3, 1.0 % (0, 52.5, 525, 1,750 mg/kg/day相当)を106日間(同居前7日間及び98日間の同居中)混餌投与したNTPプロトコール実験では、1,750 mg/kg/day群で妊娠率の低下、産仔数及び生存仔数の減少、組換え交配では、高用量の雌と対照群の雄の交配で妊娠率、産仔数、生存出生仔率、生存胎仔体重の減少がみられている (Lamb et al., 1987)。

雌のICRマウス(8-16週齢で交配)にDBP 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0% (0, 80, 180, 350, 660, 2,100 mg/kg/day相当)を妊娠0-18日まで混餌投与した実験では、2,100 mg/kg/day群で

死胚の増加、外脳症、脊椎二分症、母動物の体重減少がみられている (Shiota et al., 1982)。

雌のB6C3F<sub>1</sub>マウス (週齢不明)にDBP 0、20,000 ppm (0、2,600 mg/kg/day相当)を妊娠期間中混餌投与した実験では、2,600 mg/kg/day群で全胚吸収がみられている (ATSDR, 1990; Killinger et al., 1988a)。

雌の Wistar ラット(10-14 週齢で交配)に DBP 0、750、1,000、1,250 mg/kg/day を妊娠 7-9、10-12、13-15 日に強制経口投与した実験では、いずれの妊娠期間中の投与においても 750 mg/kg/day 以上の群で着床後吸収胚の増加がみられ、妊娠 7-9 日の投与では、750 mg/kg/day 以上の群で骨格奇形の増加、生存胎仔数の減少、胎仔体重の減少、妊娠 10-12 日の投与では 750 mg/kg/day 以上の群で生存胎仔数の減少、750 mg/kg/day 群及び 1,250 mg/kg/day 群で胎仔体重の減少がみられているが奇形はみられず、妊娠 13-15 日の投与では、750 mg/kg/day 以上の群で口蓋裂、胸骨癒合の増加、1,000 mg/kg/day 以上の群で生存胎仔数の減少がみられている (Ema et al., 1995a)。この実験では、胎仔の奇形は妊娠 7-9 日及び妊娠 13-15 日の投与でみられており妊娠 10-12 日の投与ではみられておらず、高用量を 1,500 mg/kg/day とした類似の実験でも同様な結果が得られている (Ema et al., 1994)。また、雌の Wistar ラット(14 週齢で交配)に DBP 0、1,500 mg/kg/day を妊娠 6-16 日のうち 1 日のみ単回強制経口投与した実験においても奇形は妊娠 8、9、15 日の投与で明瞭な骨格奇形 (頸椎、胸椎、肋骨など)、妊娠 9 日の投与では外脳症、腎盂拡張、妊娠 15 日の投与では口蓋裂がみられており、これを支持する同様な結果も得られている (Ema et al., 1997)。

雌の Wistar ラット(14 週齢で交配)に DBP 0、0.5、1.0、2.0% (0、331、555、661 mg/kg/day 相当)を妊娠 11-21 日まで混餌投与した実験では、555 mg/kg/day 以上の群で母動物の体重増加抑制がみられ、胎仔に対する影響として 555 mg/kg/day 以上の群で停留精巢、肛門 - 生殖突起間距離 (Anogenital distance:AGD)短縮、661 mg/kg/day 群で胎仔体重減少、口蓋裂、胸骨癒合がみられているが、雌の生殖器には影響はみられていない (Ema et al., 1998)。また、雌の Wistar ラット(14 週齢で交配)に DBP 0、500 (妊娠 15-17 日のみ)、1,000、1,500 mg/kg/day を妊娠 12-14、15-17、18-20 日に強制経口投与した実験から DBP 誘発の停留精巢や AGD 短縮の発生に最も感受性が高い時期は妊娠 15-17 日であることを報告している (Ema et al., 2000)。

雌の SD ラット(8 週齢で交配)に DBP 0、100、250、500 mg/kg/day、または 0、0.5、5、50、100、500 mg/kg/day を妊娠 12-21 日まで強制経口投与した実験では、100 mg/kg/day 以上の群で雄出生仔に乳頭遺残、250 mg/kg/day 以上の群で AGD 短縮、500 mg/kg/day 群の雄出生仔で尿道下裂、停留精巢、前立腺、精巢上体、精囊、精管の発育不全、精細管上皮の変性、精巢間細胞の過形成、輸精管の萎縮、ならびに精巢、精囊、精巢上体、前立腺、肛門挙筋重量の減少等がみられている。このことから、妊娠 10 日間の DBP への暴露では NOAEL と LOAEL はそれぞれ 50、100 mg/kg/day と結論された (Mylchreest et al., 1999; Mylchreest et al., 2000)。

雌の LE ラット(週齢不明)に DBP 0、500 mg/kg/day を妊娠 16-19 日まで強制経口投与した実験では、500 mg/kg/day 群で吸収胚の増加、雄出生仔で AGD の短縮、精囊、前立腺、

肛門挙筋重量の減少、乳頭遺残がみられ、同様な実験で雌の SD ラット (週齢不明) に DBP 0、500 mg/kg/day を妊娠 14 日から生後 3 日まで強制経口投与した実験では、500 mg/kg/day 群で出生仔数の減少、雄出生仔で AGD の短縮、尿道下裂、精巣及び精巣上体の萎縮あるいは発育不全、精嚢、前立腺、精巣上体、精巣、肛門挙筋、陰茎重量の減少、乳頭遺残がみられている (Gray et al., 1999)。

雌雄の LE ラットまたは SD ラットに DBP 0、250、500、1,000(雄のみ) mg/kg/day を離乳後から育成、交配及び F<sub>1</sub> の哺育期間まで強制経口投与し、また F<sub>1</sub> 動物の DBP 投与動物と未処置動物を交配した実験では、F<sub>0</sub> では 250 mg/kg/day 以上の群で雌雄とも性成熟の遅延、500 mg/kg/day 群で繁殖能力の低下、500 mg/kg/day 以上の群の雄で精巣の萎縮、精子生産能の低下がみられ、1,000 mg/kg/day 群の雄で繁殖能力の欠損、F<sub>1</sub> では 250 mg/kg/day 以上の群で奇形、受精能低下、精巣上体中の精子数減少がみられている (Gray et al., 1999)

雌雄のSDラット(10週齢)にDBP 0、0.1、0.5、1.0% (雄:0、52、256、509 mg/kg/day相当、雌:0、80、385、794 mg/kg/day相当)を混餌投与した連続交配試験において、F<sub>0</sub>に投与した結果、0.1% (52 - 80 mg/kg/day相当)以上の群でF<sub>1</sub>生存仔数の減少、0.5% (256 - 385 mg/kg/day相当)以上の群でF<sub>1</sub>生存仔体重の減少、さらに1.0%(509 - 794 mg/kg/day相当)群ではF<sub>0</sub>母動物に体重増加抑制が認められている。F<sub>0</sub>親世代の組換え交配の結果、高用量群の雌と対照群の雄の組み合わせで出生仔体重の減少がみられている。しかし、逆の組み合わせでは影響はみられていない。また、F<sub>0</sub>世代では1.0%(509 - 794 mg/kg/day相当)群の雌雄で肝臓、腎臓重量増加がみられたが、雌雄生殖器系の肉眼的変化、精子の数及び運動性、性周期等に影響はみられていない。一方、F<sub>1</sub>世代では、0.1% (52 - 80 mg/kg/day相当)以上の群でF<sub>2</sub>の生存仔体重減少が、1.0% (509 - 794 mg/kg/day相当)群で交尾率、妊娠率の顕著な低下、雌雄F<sub>1</sub>親動物の体重減少がみられた。また、F<sub>1</sub>世代では、0.5%(256 - 385 mg/kg/day相当)以上の群の雄で腎臓重量増加、1.0%(509 - 794 mg/kg/day相当)群の雄で肝臓重量の増加、前立腺、精嚢、精巣重量の減少、精巣上体精子数及び精巣精子細胞数の減少、精細管の変性、間細胞過形成、精巣上体発育不全がみられている。この結果から、親世代よりも仔世代の方が作用が強く現れるとしている (Wine et al., 1997)。

DBP の代謝物である MBP を雄の SD ラット(4-6 週齢)に 0、2,000 mg/kg/day を強制経口投与した実験では、2,000 mg/kg/day 群で精巣重量の減少、精細管の広範な萎縮がみられている(Gray et al., 1982)。また、MBP を妊娠期間中の Wistar ラットに経口投与した場合、出生仔に骨格奇形、口蓋裂、腎盂拡張、停留精巣等がみられている (CERHR, 2000; Ema et al., 1995b, 1996; Imajima et al., 1997)。

なお、NTP の CERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction) のエキスパート・パネルによる本物質の評価では、妊娠ラットに DBP を経口投与した際に、F<sub>1</sub> 雄にみられる種々の奇形はアンドロゲン受容体を介する作用ではなく、テストステロン生合成系の阻害によるものであると記述されている。しかし、根拠となる文献は示されておらず、詳細は不明である (CERHR,2000)。

## 3) 一般毒性に関する情報

## (1) 急性毒性 (表-1)

マウス、ラット及びウサギにおける各投与経路でのLD<sub>50</sub>値を表-1に記載する (ACGIH, 1991; ATSDR, 1990; German Chemical Society, 1987)。症状としてはマウスの吸入暴露実験で、努力性呼吸、運動失調、局所の麻痺、痙攣、昏睡が認められ、呼吸器系の麻痺による死亡例も認められ、ラットでは、体重減少及び血液成分の減少が認められている (ACGIH, 1991)。また、ネコの吸入暴露実験で、流涎、不安及び不活発が認められている (German Chemical Society, 1987)。

表-1 急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	20,000 mg/kg 以上	3,000 - 8,000 mg/kg*	-
吸入 LC <sub>50</sub>	-	-	-
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-	20,000 mg/kg 以上
腹腔内 LD <sub>50</sub>	4,000 mg/kg	3,050 mg/kg	-

\* : 文献により幅がある。

## (2) 反復投与毒性 (付表-3)

雄の ICR マウス(週齢不明)では、DBP 0、20,000 ppm (0、2,600 mg/kg/day 相当)を 7 日間混餌投与した実験では、2,600 mg/kg/day 群で体重の減少、肝臓重量の増加、腎臓量の減少、精巣及び肝臓での亜鉛濃度の減少がみられている (ATSDR, 1990; Oishi & Hiraga, 1980b)。マウスに(系統・週齢不明) DBP 0、628、1,248 mg/kg/day を 21 日間混餌投与した実験では、1,248 mg/kg/day 群で体重の減少がみられている (ATSDR, 1990)。B6C3F<sub>1</sub> マウス(6 週齢)に DBP 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (雄: 163、353、812、1,601、3,689、雌: 238、486、971、2,137、4,278 mg/kg/day 相当)を 13 週間混餌投与した実験で、雄 812 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、肝臓重量の増加、雌 238 mg/kg/day 以上の群で腎臓重量の増加、雄の 1,601 mg/kg/day 以上の群、雌の 4,278 mg/kg/day 群で肝臓の肝細胞の好酸性顆粒、細胞質の染色性増加、リポフスチン顆粒の増加がみられている (CERHR, 2000; Marsman, 1995)。CD-1 マウス(11 週齢)に DBP 0、0.03、0.3、1.0% (0、52.5、525、1,750 mg/kg/day 相当)を 126 日間混餌投与した実験では、1,750 mg/kg/day 群で体重の減少、肝臓重量の増加がみられている (CERHR, 2000; Reel et al., 1984)。

ラット(系統及び週齢不明)に DBP 0、348 mg/kg/day 相当を 21 日間混餌投与した実験では、348 mg/kg/day 群で血中コレステロールの減少、肝臓重量の増加がみられている (ATSDR, 1990; Bell, 1982)。ラット(系統及び週齢不明)に DBP 0、628、1,248 mg/kg/day 相当を 21 日間混餌投与した実験では 628 mg/kg/day 以上の群で肝臓重量増加、1,248 mg/kg/day 群で腎臓重量の増加がみられている (ATSDR, 1990)。雌雄の Wister ラット(週齢不明)に DBP 0、250 mg/kg/day 相当を 34-36 日間混餌投与した実験では、250 mg/kg/day 群で体重の減少、肝細胞壊死がみられており、肝臓のミトコンドリアのエネルギー代謝が阻害されることも報告されている (ATSDR, 1990; Murakami et al., 1986a)。雌雄の Wister

ラット(週齢不明)に DBP 0, 2,500 mg/kg/day 相当を 35-45 日間混餌投与した実験では肝臓のミトコンドリア酸化が減少したほか、脾臓の重量増加がみられている (ATSDR, 1990; Murakami et al., 1986b)。雌雄の Wistar ラット(6 週齢)に、DBP 0, 400, 2,000, 10,000 ppm (雄: 0, 27, 142, 688, 雌: 0, 33, 161, 816 mg/kg/day 相当)を 3 カ月間混餌投与した実験で、雄 688 mg/kg/day 群で、肝臓のペルオキシソーム増生、組織学的変化、甲状腺ホルモン (T3) 量の減少、貧血、雌 816 mg/kg/day で肝臓と腎臓の重量増加、甲状腺ホルモン (T3) 量の減少がみられているが、甲状腺に組織学的変化はみられていない。また、神経毒性を検索するための機能検査 (行動、反射、聴覚、視覚、嗅覚、痛覚等) 及び組織学的検査が行われているが、いずれの投与群においても異常はみられていない。従って、これらのパラメータも含めて本試験における NOAEL は雄で 142 mg/kg/day、雌で 161 mg/kg/day と判断されている (CERHR, 2000; BASF, 1992)。雌雄の F344 ラット(5-6 週齢)に、DBP 0, 2,500, 5,000, 10,000, 20,000, 40,000 ppm (雄: 0, 176, 359, 720, 1,540, 2,964, 雌: 0, 177, 356, 712, 1,413, 2,943 mg/kg/day 相当)を 13 週間混餌投与した実験で、雄 359 mg/kg/day 以上の群でヘモグロビン量と赤血球数の減少、血小板数、血清アルブミンの増加、肝臓のパルミトイル CoA 酸化酵素(PCAO)の増加、肝臓、腎臓重量の増加、720 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、肝臓の組織学的変化、2,964 mg/kg/day 群で肝臓のペルオキシソーム増生、雌 356 mg/kg/day 以上の群で肝臓の PCAO の増加、712 mg/kg 以上の群で肝臓、腎臓重量の増加、1,413 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、2,943 mg/kg/day 群で肝臓のペルオキシソーム増生がみられている (CERHR, 2000; Marsman, 1995)。

雄の Wistar ラット(4 週齢)を DBP 0, 0.5, 50 mg/m<sup>3</sup> (0, 0.044, 4.4 ppm)に 6 時間/日 × 5 日/週 × 3-6 カ月間吸入暴露した実験では、50 mg/m<sup>3</sup> (4.4 ppm)群で体重減少、肺の相対重量増加がみられている (ATSDR, 1990; Kawano, 1980a; Kawano, 1980b)。また、ラット(系統及び週齢不明)を DBP 0, 2.5 ppm に 6 時間/日 × 5 日間吸入暴露した実験では、2.5 ppm 群で肺のチトクローム P-450 含量の減少がみられている (ATSDR, 1990; Walseth & Nilsen, 1984)。

ウサギ (系統及び週齢不明) に DBP 0, 4,200 mg/kg/day を 90 日間経皮投与した実験では腎臓に障害(詳細不明)がみられている (ATSDR, 1990; Lehman, 1955)。

#### 4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

##### (1) 変異原性・遺伝毒性 (表-2)

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の報告が多いが、陽性の報告もある。陽性は代謝活性化系を含まない系において報告されているが、溶媒対照の 2 倍程度で用量相関もない (IPCS, 1997)。マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験については 2 つの報告があり、1 つは代謝活性化系を含まない系で陽性を示しているが、細胞に毒性が出ている用量での陽性である (IPCS, 1997)。また、他の 1 つは代謝活性化系において陽性となっている (Barbar et al., 2000)。染色体異常試験ではいずれも陰性と報告されている (IPCS, 1997)。また、BALB/3T3 細胞を用いるトランスフォーメーション試験に



においても陰性を示している (Barbar et al., 2000)。しかし、ヒトの上部気道から採取した粘膜細胞における DNA 損傷試験で陽性が報告されている (Kleinsasser et al., 2000)。DBP の *in vivo* 試験の報告はない。

表-2 変異原性・遺伝毒性試験結果

試験方法	使用細胞種・動物種	結果*	文献	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、S9(+/-)、13 - 50 µg/ml (S9(-)で有意な増加を示すが、対照の2倍を越えていない)	-	IPCS, 1997
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、100 - 10,000 µg/plate	-	IPCS, 1997
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA2637、S9(+/-)、100 - 2,000 µg/plate (TA100、TA1535 において S9(-)で陽性)	+ w	IPCS, 1997
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、沈殿生成濃度	-	IPCS, 1997
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターDon 細胞、0.28 - 27.8 mg/mL	-	IPCS, 1997
		ヒトリンパ球、0.03 mg/mL	-	IPCS, 1997
		CHL 細胞、0.03 mg/mL	±	IPCS, 1997
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターDon 細胞、0.28 - 27.8 mg/mL	-	IPCS, 1997
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、S9(+/-) (S9(-)で、強い細胞毒性を示す濃度で陽性)	+	IPCS, 1997
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、S9(+/-) (S9(+))、0.1 µL/mL で陽性)	+	Barbar et al., 2000
形質転換試験	BALB/3T3 細胞、0.0034 - 0.082 µL/mL	-	Barbar et al., 2000	
DNA 傷害試験	ヒト上気道粘膜細胞、354 µmol/mL	+	Kleinsasser et al., 2000	

\* - : 陰性 + : 陽性 + w : 弱い陽性

## (2) 発がん性 (表-3)

Wistar ラットに DBP 0、55 mg/kg/day を 1 年間混餌投与した実験では、投与に関連した腫瘍の発生はみられていない。また、ラット(系統及び週齢不明)に DBP 0、100 - 500 mg/kg/day を 15 - 21 ヶ月間投与した実験及び 2,500 ppm を 18 ヶ月間以上混餌投与した実験では、投与に関連した腫瘍の発生はみられていない (ATSDR, 1990; German Chemical Society, 1987)。

表-3 国際機関等での発がん性評価

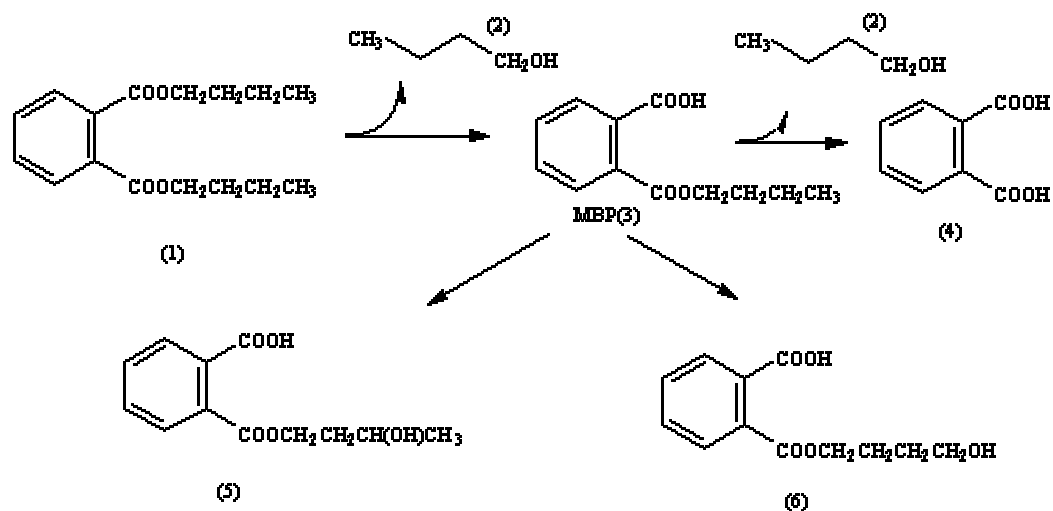
機関	分類	分類基準	出典
EPA	グループ D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
NTP	-	発がん性について評価されていない。	NTP, 2000
IARC	-	発がん性について評価されていない。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

### 5) 免疫系への影響

現時点で、免疫系への影響に関する報告はない。

### 6) 生体内運命

DBP は皮膚からの吸収は遅いが、消化管からは速やかに吸収される(IPCS, 1997)。ラットに  $^{14}\text{C}$ -DBP(標識部位記載なし)を 60 mg/kg で単回経口投与した実験では、放射活性は 24 時間後に肝臓、腎臓、血液、筋肉、脂肪組織、胃、小腸にみられているが (IPCS, 1997; Keys et al., 2000)、DBP を 0.1% 含む餌を 12 週間投与した実験では、蓄積はみられていない(IPCS, 1997)。ラットに  $7\text{-}^{14}\text{C}$ -DBP を 0.27 または 2.31 g/kg で単回経口投与した実験では、尿中への排泄は速く、48 時間後にそれぞれ 92% 及び 83% が排泄されている。投与量の 80-90% は 48 時間後までに代謝され、尿中に排泄される。尿中にはフタル酸 (2%)、フタル酸モノ-n-ブチル (88%)、フタル酸モノ-3-ヒドロキシブチル(8%)及びフタル酸モノ-4-ヒドロキシブチル(2%)が検出されている (IPCS, 1997)。DBP の代謝についてヒトでの報告はないが、実験動物では経口投与された DBP は、主にブチルエステルが腸管内で速やかに加水分解され、フタル酸モノブチル(MBP)を生じる。MBP は、 $\beta$ -酸化でさらに代謝され、MBP の酸化物が生成する(IPCS, 1997; Keys et al., 2000)。MBP は生殖・発生毒性の原因物質と考えられており、ラットに 400 mg/kg 以上で経口投与した実験では、精巣萎縮を起こしている (Keys et al., 2000)。MBP 及び他の代謝物は、尿中へは主にグルクロン酸抱合体として排泄される。尿中に排泄される MBP の未抱合体の割合はハムスターよりラットで多く、この差が前者より後方で精巣毒性が強く発現する原因と考えられている (IPCS, 1997; Keys et al., 2000)。



- |                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| (1)フタル酸ジブチル (DBP)  | (4)フタル酸                |
| (2)ブタノール           | (5)フタル酸 (2-ヒドロキシモノブチル) |
| (3)フタル酸モノブチル (MBP) | (6)フタル酸 (1-ヒドロキシモノブチル) |

図1 フタル酸ジ-n-ブチルの代謝経路

## 2. 現時点での有害性評価

ヒトの内分泌系、生殖器系への影響に関して、本物質暴露との関連が明確にされている報告はない。

本物質の内分泌系への影響を調べるための *in vitro* 実験において、エストロゲン受容体との結合性及び遺伝子転写活性化はみられないとする報告と天然エストロゲンと比較して、弱い結合性(E2 の 1/28,000 - 1/36,000)を有するとしている報告がある。*in vivo* 試験では、高用量 (2,000 mg/kg/day) を投与しても子宮増殖アッセイで影響は認められていない。これらの結果から DBP がエストロゲン作用を有する可能性は低いものと考えられる。ハーシュバガー試験では、DBP は抗アンドロゲン作用を示す成績もあるものの、明らかな再現性が得られていない。しかし、雄性ラットを用いた思春期甲状腺アッセイでは包皮分離の遅延がみられ、妊娠期及び授乳期投与試験では F<sub>1</sub> 雄に乳頭遺残、AGD の短縮がみられており、これらの影響は抗アンドロゲン作用による可能性が考えられている。また、本物質の生殖系への影響に関して、反復投与毒性試験では、250 mg/kg/day 相当以上で精巣毒性がみられる。生殖・発生毒性試験では概ね 100 mg/kg/day 相当以上で影響がみられ、250 mg/kg/day 相当以上で雄出生仔の精巣及び副生殖器官への影響、吸収胚の増加、産仔数減少、種々の奇形の誘発がみられたという報告が多数あることから、DBP 投与は主に雄に生殖機能異常を誘発するといえる。

NTP の CERHR (Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction) のエキスパート・パネルの評価文書によると、妊娠ラットに DBP を経口投与した場合に、F<sub>1</sub> 雄にみられる種々の奇形はアンドロゲン受容体を介する作用ではなく、テストステロン生合成系の阻害によるものであると報告されている。

この他、本物質の内分泌系への影響として、反復経口 (混餌) 投与毒性試験で甲状腺ホルモン(T3)の減少が報告されているが、高用量 (雄 688 mg/kg/day、雌 816 mg/kg/day) でみられた変化である。当該試験において、本物質投与に関連すると考えられる主たる影響は肝臓への影響 (肝ペルオキシソームの増生、肝細胞脂質の減少) 及び貧血であり、甲状腺には組織学的変化が認められていない。また、神経系への影響に関しても、広範な機能検査及び組織学的検査で検出されていない。すなわち、甲状腺ホルモンの減少との関連性を疑うべき特異的な毒性兆候は明らかではない。

なお、本物質の有害性に関連する情報として、ヒトにおいて、DBP の 10g の誤飲による腎炎発症例の報告がある。また、DBP を含む製品の使用で感作性が認められている。

実験動物では、反復投与毒性で主に肝臓、腎臓に影響がみられている。変異原性試験では、一部で陽性の報告があるが多くは陰性の結果が得られている。ラットを用いた発がん試験では陰性と報告されている。ヒトの発がん性に関する報告はない。

## 3. リスク評価等今後必要な対応

DBP がエストロゲン受容体を介する内分泌かく乱作用を有する可能性は低いと考えられるが、概ね 100 mg/kg/day 以上の用量を経口投与した試験で生殖・発生毒性が認め

られる。特に雄性生殖器系への影響に関しては、抗アンドロゲン作用による可能性が残されており、また CERHR がアンドロゲン受容体を介さない抗アンドロゲン作用（テストステロン生合成系の阻害）によるものと示唆している。現在アンドロゲン受容体との結合性を明らかにするための *in vitro* 試験及びハーシュバーガーアッセイを行っており、DBP の抗アンドロゲン作用の有無やアンドロゲン受容体への関与について検証する必要があると考えられる。

一方、DBP は、内分泌かく乱作用の有無に関わらず、従来知見で生殖・発生毒性による影響がみられることから、有害性評価や暴露評価を踏まえてリスク評価を実施し、適切なリスク管理のあり方について検討すべきと考える。

## 参考文献

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Ashby, J., and Lefevre, P.A. (2000a) The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *J. Appl. Toxicol.*, 20, 35 - 47.
- Ashby, J., and Lefevre, P.A. (2000b) Preliminary evaluation of the major protocol variables for the Hershberger castrated male rat assay for the detection of androgens, antiandrogens, and metabolic modulators. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 31, 92 - 105.
- ATSDR (1990) Toxicological profile for di-n-butyl phthalate. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Public Health Service.
- Barber, E.D., Cifone, M., Rundell, J., Przygoda, R., Astill, B.D., Moran, E., Mulholland, A., Robinson, E., and Schneider, B. (2000) Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3T3 cell *in vitro* transformation assay for eight phthalate esters. *J. Appl. Toxicol.*, 20, 69 - 80.
- BASF (1992) Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company.
- Bell, F.P. (1982) Effects of phthalate esters on lipid metabolism in various tissues, cells and organelles in mammals. *Environ. Health Perspect.*, 45, 41-50.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, 54, 138-153.
- CERHR (2000) NTP-CERHR Expert Panel Report on di-n-butyl phthalate. Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction, USA.
- Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., and Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health Perspect.*, 108, 895-900.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it/>).
- Ema, M., Amano, H., and Ogawa, Y. (1994) Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology*, 86, 163 - 174.
- Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A., and Ogawa, Y. (1995a) Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 28, 223 - 228.
- Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A., and Ogawa, Y. (1995b) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol. Lett.*, 78 101-106.

- Ema, M., Kurosaka, R., Harazono, A., Amano, H., and Ogawa, Y. (1996) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 31, 170 - 176.
- Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E., and Ogawa, Y. (1997) Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 17, 223 - 229.
- Ema, M., Miyawaki, E., and Kawashima, K. (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol. Lett.*, 98, 87 - 93.
- Ema, M., Miyawaki, E., and Kawashima, K. (2000) Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol. Lett.*, 111, 271 - 278.
- Gangolli, S.D. (1982) Testicular effects of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.*, 45, 77 - 84.
- German Chemical Society (1987) BUA Report No. 22, Dibutyl phthalate.
- Gray, T.J.B., Rowland, J., Foster, P.M.D., and Gangolli, S.D. (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.*, 11, 141 - 147
- Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L., and Ostby, J. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health.* 15, 94 - 118.
- HSDB (2001) Hazardous Substance Data Bank, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>)
- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- Imajima, T., Shono, T., Zakaria, O., and Suita, S. (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J. Pediatr. Surg.*, 32, 18 - 21.
- IPCS (1997) Environmental Health Criteria, No. 189.
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- JETOC (1999) 発がん性物質の分類とその基準 発がん性評価物質一覧表, 第4版.
- JETOC (2000) EU 危険な物質のリスト (第5版)
- Kawano, M. (1980a) Toxicological studies on phthalate esters. I. Inhalation effects of dibutyl phthalate (DBP) on rat. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)* 35, 684-692 (in Japanese).
- Kawano, M. (1980b) Toxicological studies on phthalate esters. II. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)* 35, 693-701 (in Japanese).

- Keys, D.A., Wallace, D.G., Kepler, T.B., and Conolly, R.B. (2000) Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicol. Sci.*, 53, 173 - 184.
- Killinger, J.M., Basaran, A.H., and Mezza, L.E. (1988a) Prechronic dosed feed study of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) in B6C3F1 mice (phase I-Maximum perinatal dose). Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA.
- Killinger, J.M., Basaran, A.H., and Persing, R.L. (1988b) Maximum perinatal dose feed study of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) in Fischer 344 rats. Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA.
- Kleinsasser, N.H., Kastenbauer, E.R., Weissacher, H., Muenzenrieder, R.K., and Harreus, U.A. (2000) Phthalates demonstrate genotoxicity on human mucosa of the upper aerodigestive tract. *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, 9 - 12.
- Lamb, J.C., IV, Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255 - 269.
- Lehman, A.J. (1955) Insect repellents. *Quarterly Bulletin* 19, 87-99.
- Marsman, D.S. (1995) NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice. NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park, National Toxicology Program.
- Mylchreest, E., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (1998) Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism. *Toxicol. Sci.*, 43, 47 - 60.
- Mylchreest, E., Sar, M., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 156, 81 - 95.
- Mylchreest, E., Wallace, D.G., Cattley, R.C., and Foster, P.M. (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl)phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.*, 55, 143 - 151.
- Murakami, K., Nishiyama, K., and Higuti, T. (1986a) Toxicity of dibutyl phthalate and its metabolites in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, 41, 775-780.
- Murakami, K., Nishiyama, K., and Higuti, T. (1986b) Mitochondrial effect of orally administered dibutyl phthalate in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, 41, 769-774.
- Nakai, M., Tabira, Y., Asai, D., Yakabe, Y., Shimyozu, T., Noguchi, M., Takatsuki, M., and Shimohigashi, Y. (1999) Binding Characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 254, 311 - 314.
- Nikonorow, M., Mazur, H., and Piekacz, H. (1973) Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 26, 253 - 259.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S., and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals

- by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, 46, 282-298.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- Oishi, S., and Hiraga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 35 - 41.
- Oishi, S., and Hiraga, K. (1980b) Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicol. Lett.*, 5, 413-416.
- Parks L.E., Ostby J.S., Lambright, C.R. Abbott B.D. Klinefelter G.R. Barlow N.J., and Gray L.E., Jr. (2000) The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.*, 58, 339 - 349.
- Reel, J.R., Lawton, A.D., and Lamb, J.C. (1984) Di(n-butyl) phthalate: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-84-411: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences.
- Saillenfait, A.M., Payan, J.P., Fabry, J.P., Beydon, D., Langonne, I., Gallissot, F., and Sabate, J.P. (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol. Sci.* 45, 212 - 224.
- Shiota, K., and Nishimura, H. (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Health Perspect.*, 45, 65 - 70.
- Srivastava, S.P., Srivastava, S., Saxena, D.K., Chandra, S.V., and Seth, P.K. (1990) Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch. Toxicol.* 64, 148 - 152.
- Walseth, F., and Nilsen, O.G. (1984) Phthalate esters: II. Effects of inhaled dibutyl phthalate on cytochrome P-450 mediated metabolism in rat liver and lung. *Arch. Toxicol.* 55, 132-136.
- Wine, R.N., Li, L.H., Barnes, L.H., Gulati, D.K., and Chapin, R.E. (1997) Reproductive toxicity di-n-butyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.*, 105, 102 - 107.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M., and Takatsuki, M. (2001) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, 170, 21-30.
- Zacharewski, T.R., Meek, M.D., Clemons, J.H., Wu, Z.F., Fielden, M.R., and Matthews, J.B. (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.*, 46, 282 - 293.
- CERI (化学物質評価研究機構) (2001) 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書。平成12年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究。
- 通商産業公報 (1975)。
- 通商産業省 (1999) 平成10 年度既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査。
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 43, 95-119.



付表-1 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法： <sup>3</sup> H-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：Sf9/バキュロウイルスで発現させたヒトER、温度：25、pH：7.4	IC50値：5.83 × 10 <sup>-5</sup> M (E2：2.09 × 10 <sup>-9</sup> M) E2に対する相対結合強度 (E2 = 1)：3.6 × 10 <sup>-5</sup>	ER結合性を示す (結合性はE2の1/28,000)	Nakai et al., 1999
	方法： <sup>3</sup> H-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：卵巣摘出SDラットの子宮ホモジネート、温度：4、pH：7.4	IC50値：>1 × 10 <sup>-3</sup> M (E2：8.99 × 10 <sup>-10</sup> M)	ER結合性を示さない	Blair et al., 2000
	方法： <sup>3</sup> H-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体：未成熟SDラットの子宮ホモジネート、試験濃度：1~1000μM、温度：30、pH：7.6	IC50値：4.7 × 10 <sup>-5</sup> M (E2：1.3 × 10 <sup>-9</sup> M) E2に対する相対結合強度 (E2 = 1)：2.8 × 10 <sup>-5</sup>	ER結合性を示す (結合性はE2の1/36,000)	Zacharewski et al., 1998
	方法：ヒトERに対する結合試験 (組換えER リガンドドメイン)	IC50値：>10 <sup>-4</sup> M (E2：1.2 × 10 <sup>-9</sup> M)	ER結合性を示さない	CERI, 2001
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を一過的に導入したMCF-7細胞 暴露濃度：0.1、1、10μM(DBP)、1 pM-10 nM (E2)	10μMの暴露で、10 nM E2の活性に対して37%のレポーター遺伝子転写活性を検出	ERを介する転写活性化を示す	Zacharewski et al., 1998
	細胞：Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に導入したHeLa細胞 暴露濃度：0.1、1、10μM(DBP)、1 pM-10 nM (E2)	0.1から10μMの範囲で陰性	ERを介する転写活性化を示さない	
	細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度：10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-11</sup> - 10 <sup>-5</sup> Mの範囲でアゴニスト活性は陰性 (E2：PC50：<10 <sup>-11</sup> M)	ERを介する転写活性化を示さない	CERI, 2001
	細胞：ラットER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度：10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-11</sup> - 10 <sup>-5</sup> Mの範囲でアゴニスト活性は陰性 (E2：PC50：<10 <sup>-9</sup> M)	ERを介する転写活性化を示さない	Yamasaki et al., 2001
ヒトER応答性酵母増殖試験	細胞：ヒトERを導入した <i>S.cerevisiae</i> PL3株、暴露濃度：10 μM(DBP)、1 nM (E2)、暴露期間：5日間	5日目まで弱い増殖を検出 E2では3日から明らかな増殖を検出	細胞増殖活性を示す	Zacharewski et al., 1998
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ヒトERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベーターTIF2遺伝子及び -ガラクトシダーゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10：>3 × 10 <sup>-4</sup> M以上 (E2：3 × 10 <sup>-10</sup> M)	ERを介する転写活性化を示さない	Nishihara et al., 2000

ER: エストロゲン受容体; E2: 17 -エストラジオール; REC10: 10<sup>-7</sup> M E2による活性値の10%に相当する濃度; PC50: E2による最大活性値の50%に相当する濃度; IC50: E2による50%阻害に相当する濃度

付表-2 ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に関する試験結果

## (1) スクリーニング手法による生殖試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雌)	皮下 (子宮増殖 アッセイ、幼弱 ラット)	20日齢 3日間	0、40、200、1,000 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	Yamasaki et al., 2001
ラット (SD、雌) 19日齢で卵 巣摘出 (n=10)	強制経口 (子宮増殖 アッセイ、卵巣 摘出ラット)	31-34日齢 4日間	0、20、200、2,000 mg/kg/day	子宮重量に影響なし	Zacharewski et al., 1998
ラット (SD、雌)	皮下 (子宮増殖 アッセイ、卵巣 摘出ラット)	週齢不明 2日間	0、200、400 mg/kg/day を2日間皮下後または、 1,000mg/kg/dayを2日間 強制経口投与後、3日目に プロゲステロンを1 匹あたり0.5 mg皮下投与	子宮重量に影響なし	Gray et al., 1999
ラット (Alpk:ApfSD、雄) 6週齢で去勢	強制経口 (ハーシュ パーガー アッセイ)	去勢8日後投 与開始 10日間	0、500、1,000 mg/kg/day + プロピオン酸テストステ ロン (TP) 0.4 mg/kg/day皮下投与	実験を4回繰り返し行ったところ、2 回の実験では球海綿体筋+肛門挙筋、 尿道球腺、精囊、前立腺の重量とも、 500 mg/kg/day以上で対照群(TP投与 群)と比較して有意な低値を示した が、他の2実験では1,000 mg/kg/dayで、 精囊、前立腺で有意な低値はみられ ず、さらにそのうちの1実験では尿道 球腺で有意な低値はみられていない。 DBPは抗アンドロゲン作用を持つ可 能性があると考えられるものの、4回 の実験で明らかな再現性は得られて いない	Ashby & Lefevre, 2000b
ラット (Alpk:ApfSD、雄)	強制経口	22-23日齢 14日間	0、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで精巣、精囊の重量減少	Ashby & Lefevre, 2000a
		22-23日齢 14日間+20日 間の回復期間	0、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで精巣、精巣上体の重量 減少	
		35-36日齢 14日間	0、500 mg/kg/day	精巣及び副生殖器官に異常はみられ ていない	
		22-23日齢 34日間	0、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで精巣上体、精囊の重量 減少、包皮分離の遅延	

## (2) 生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (TO、雄)	強制経口	4-6週齢 7-9日間	0、2,000 mg/kg/day	2,000 mg/kg/dayで精巣重量の減少、精 細管の軽度萎縮	Gray et al., 1982
マウス雄 系統不明	経口	週齢不明 10日間	0、2,000 mg/kg/day	2,000 mg/kg/dayで精巣の重量減少、組 織障害	Gangolli, 1982
ラット (SD、雄)	強制経口	4-6週齢 7-9日間	0、2,000 mg/kg/day	2,000 mg/kg/dayで精巣重量の減少、精 細管の広範な萎縮	Gray et al., 1982

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (Wistar、雄)	混餌	5週齢 1週間	0、2% (0、1,000 mg/kg/day 相当)	1,000 mg/kg/day で精巣重量の減少、精母細胞減少、精巣中のテストステロン量の増加、亜鉛量の減少	Oishi & Hiraga, 1980a
ラット (Wistar、雄)	強制経口	5週齢 15日間	0、250、500、1,000 mg/kg/day	250 mg/kg/day 以上で精細管の変性、間質の水腫、精巣における酸性ホスファターゼ(AP)の活性減少、LDH、 $\gamma$ -GTP、 $\beta$ -グルクロニダーゼ( $\beta$ -G)、グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PDH)活性の増加 500 mg/kg/day 以上で精巣重量減少、精子形成阻害、精巣におけるソルビートルデヒドロゲナーゼ(SDH)の活性減少 (SDHの減少及びLDHの増加は胚上皮の破壊を示すと考えられる。 $\beta$ -G及び $\gamma$ -GTPはセルトリ細胞のマーカであり、今回の変化は胚細胞の減少に伴って現れたものと考えられる。APはセルトリ細胞及び胚細胞のリソソーム中に存在し、精母細胞の形成や精巣の成熟時に増加することが知られており、今回の減少は精子形成過程の阻害を意味するものと考えられる。G6PDHは精巣の障害によって活性が増加することが報告されている。)	Srivastava et al., 1990
ラット (F344、雄)	混餌	5 - 6週齢 13週間	0、2,500、5,000、10,000、 20,000、40,000 ppm (0、176、359、720、1,540、 2,964 mg/kg/day 相当)	720 mg/kg/day 以上で精巣の限局性の精細管萎縮、1,540 mg/kg/day 以上で精巣重量、精巣中の亜鉛量、血清中テストステロン量の減少、2,964 mg/kg/day で血清中亜鉛量の減少	CERHR, 2000; Marsman, 1995
ラット (Wistar、雄)	吸入	4週齢 3 - 6カ月間 (6 h/day)	0、0.5、50 mg/m <sup>3</sup> (0、0.044、4.4 ppm)	精巣の相対重量に影響なし	Kawano, 1980
モルモット (Dunkin- Hartley、雄)	強制経口	4 - 6週齢 7日間	0、2,000 mg/kg/day	2,000 mg/kg/day で精巣重量の減少、精細管の広範な萎縮	Gray et al., 1982
モルモット (雄) 系統不明	経口	週齢不明 10日間	0、2,000 mg/kg/day	2,000 mg/kg/day で精巣重量の減少、セルトリ細胞の変性	Gangolli, 1982
シリアンハム スター雄	強制経口	4 - 6週齢 9日間	0、2,000 mg/kg/day	精巣に異常なし	Gray et al., 1982
マウス (CD-1、 雌雄)	混餌	11週齢 106日間	0、0.03、0.3、1.0 % (0、52.5、525、1,750 mg/kg/day相当)	1,750 mg/kg/day で妊娠率、産仔数、生存仔数の減少 組換え交配では、高用量の雌と対照群の雄の交配で妊娠率、産仔数、生存仔数、生存胎仔体重の減少	Lamb et al., 1987
マウス (ICR、雌)	混餌	8-16週齢で交配 妊娠0-18日	0、0.05、0.1、0.2、0.4、 1.0% (0、80、180、350、660、 2,100 mg/kg/day相当)	2,100 mg/kg/day で母動物の体重減少、死胚増加、外脳症・脊椎二分症	Shiota & Nishimura, 1982
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌)	混餌	週齢不明 妊娠0日-哺乳 28日 (48日間)	0、20,000 ppm (0、2,600mg/kg/day 相当)	2,600 mg/kg/day で全胚吸収	ATSDR, 1990; Killingner et al., 1988a

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (Wistar、雌)	強制経口	14週齢で交配 妊娠6 - 16日 のうち1日	0、1,500 mg/kg/day	すべてのDBP投与群で投与直後に母動物体重増加抑制 妊娠6日、妊娠8-10日、妊娠12-16日着床後吸収胚増加 妊娠9日、妊娠13-15日生存胎仔数減少  妊娠8日骨格奇形 妊娠9日骨格奇形、外脳症、腎盂拡張等 妊娠15日骨格奇形、口蓋裂	Ema et al., 1997
ラット (SD、雌)	強制経口	週齢不明 妊娠14日	0、500、1,000、1,500、 2,000 mg/kg/day	1,500 mg/kg/day以上で吸収胚の増加、胎仔重量減少、骨格異常 DBPの胎仔移行率は投与量の0.12-0.15%以下 DBPはMBPに代謝されたのち胎仔に移行	Saillefait et al., 1998
ラット (Wistar、雌)	強制経口	10-14週齢で交配 妊娠7 - 9日	0、750、1,000、1,500 mg/kg/day	1,500 mg/kg/dayで母動物死亡、全胚吸収 750、1,000 mg/kg/dayで骨格奇形、着床後吸収胚増加、生存胎仔数の減少、胎仔体重の減少	Ema et al., 1994
		10-14週齢で交配 妊娠10 - 12日	0、750、1,000、1,500 mg/kg/day	1,500 mg/kg/dayで全胚吸収 750、1,000 mg/kg/dayで着床後吸収胚増加、生存胎仔数の減少 奇形なし	
		10-14週齢で交配 妊娠13 - 15日	0、750、1,000、1,500 mg/kg/day	1,500 mg/kg/dayで母動物死亡、全胚吸収 750、1,000 mg/kg/dayで口蓋裂、骨格奇形、着床後吸収胚増加、1,000 mg/kg/dayで生存胎仔数の減少、胎仔体重減少	
ラット (Wistar、雌)	強制経口	10-14週齢で交配 妊娠7 - 9日	0、750、1,000、1,250 mg/kg/day	750 mg/kg/day以上で奇形胎仔(骨格奇形)の増加、着床後吸収胚増加、生存胎仔数の減少、胎仔体重の減少	Ema et al., 1995a
		10-14週齢で交配 妊娠10 - 12日	0、750、1,000、1,250 mg/kg/day	750 mg/kg/day以上で着床後吸収胚増加、生存胎仔数の減少、750 mg/kg/day及び1,250 mg/kg/dayで胎仔体重の減少 奇形胎仔増加せず	
		10-14週齢で交配 妊娠13 - 15日	0、750、1,000、1,250 mg/kg/day	750 mg/kg/day以上で奇形胎仔(口蓋裂、胸骨癒合)の増加、着床後吸収胚増加、1,000 mg/kg/day以上で生存胎仔数の減少	
ラット (Wistar、雌)	混餌	10-14週齢で交配 妊娠11 - 21日	0、0.5、1.0、2.0 % (0、331、555、661mg/kg/day相当)	555 mg/kg/day以上で母動物に体重増加抑制 555 mg/kg/day以上で停留精巢、肛門 - 生殖突起間距離(AGD)短縮、661 mg/kg/dayで胎仔体重減少、口蓋裂、胸骨癒合 雌の生殖器に影響なし	Ema et al., 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (Wistar、雌)	強制経口	10-14 週 齡で 交配 妊娠12 - 14日	0、1,000、1,500 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day 以上で母動物体重増 加抑制、胎仔体重の減少、1,500 mg/kg/dayで吸収胚増加、生存胎仔数 の減少、停留精巢	Ema et al., 2000
		10-14 週 齡で 交配 妊娠15 - 17日	0、500、1,000、1,500 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day 以上で母動物体重増 加抑制 500 mg/kg/day 以上で停留精巢、AGD 短縮、 1,500 mg/kg/dayで吸収胚増加、生存胎 仔数の減少、胎仔体重の減少	
		10-14 週 齡で 交配 妊娠18 - 20日	0、1,000、1,500 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day 以上で母動物体重増 加抑制、胎仔体重の減少	
ラット (SD、雌)	強制経口	週齡不明 妊娠3 - 21日、 出生1 - 20日	0、250、500、750 mg/kg/day	仔動物に対する影響 250 mg/kg/day 以上の雄出生仔で尿道 下裂、精巢上体の欠損または未発達、 精細管の変性及び萎縮、生殖細胞の欠 損、500 mg/kg/day 以上でAGDの短縮、 精巢萎縮、前立腺及び精囊の欠損また は萎縮 750 mg/kg/dayで出生仔の生存率減少 雌の生殖器に影響なし	Mylchreest et al., 1998
ラット (SD、雌)	強制経口	8週齡で交配 妊娠12 - 21日	0、100、250、500 mg/kg/day	母動物に対する影響 500 mg/kg/dayで母動物分娩日体重減 少 仔動物に対する影響 100 mg/kg/day 以上の雄出生仔で包皮 分離の遅延、250 mg/kg/day 以上の雄出 生仔で乳頭遺残、AGD短縮、500 mg/kg/dayの雄出生仔で尿道下裂、停 留精巢、前立腺、精巢上体、精管の発 育不全、精細管上皮の変性、精巢間細 胞の過形成 F <sub>1</sub> に対する最小毒性量(LOAEL)=100 mg/kg/day	Mylchreest et al., 1999
ラット (SD、雌)	強制経口	8週齡で交配 妊娠12 - 21日	0、0.5、5、50、100、 500 mg/kg/day	母動物に毒性なし 仔動物に対する影響 100 mg/kg/day 以上の雄出生仔で乳頭 遺残、500 mg/kg/dayの雄出生仔で 尿道下裂、前立腺腹葉欠損、精巢上体 発育不全、精管の形成不全、精巢間細 胞過形成、精囊形成不全、輸精管の萎 縮、AGD短縮、精巢、精囊、精巢上 体、前立腺、肛門挙筋重量減少 F <sub>1</sub> に対する:無毒性量(NOAE) = 50 mg/kg/day、LOAEL = 100 mg/kg/day	Mylchreest et al., 2000

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (F344、雌)	混餌	週齢不明 妊娠0日-哺乳 28日 (48日間)	0、20,000 ppm (1,000 mg/kg/day相当)	1,000 mg/kg/dayで全胚吸収	ATSDR, 1990; Killinger et al., 1988b
ラット (Wistar、雌)	強制経口	週齢不明 妊娠期間中	0、120、600 mg/kg/day	600 mg/kg/dayで吸収胚の増加	Nikonorow et al., 1973
ラット (LE, SD、 雌雄)	強制経口	離乳後から、 育成、交配、 哺育期間 DBP投与ラッ トと未投与と の交配	0、250、500、1,000(雄 のみ) mg/kg/day	F <sub>0</sub> 250 mg/kg/day以上で雄雌ともに性 成熟の遅延、500 mg以上で繁殖能低下 (1,000 mg/kg/day：繁殖能なし) 雄500 mg/kg/day以上で精巣の萎縮、精 子生産能の低下 F <sub>1</sub> 250 mg/kg/day以上で奇形、受精能 低下、精巣上体中精子数減少 F <sub>1</sub> に対するLOAEL= 250mg/kg/day	Gray et al., 1999
ラット (LE、雌)	強制経口	週齢不明 妊娠16-19日	0、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで吸収胚の増加、AGD 短縮、精囊、前立腺、球海綿体筋+肛 門挙筋重量の減少、乳頭遺残	
ラット (SD、雌)	強制経口	週齢不明 妊娠14日-生 後3日	0、500 mg/kg/day	500 mg/kg/dayで出生仔数の減少、 AGD短縮、尿道下裂、精巣及び精巣 上体の萎縮あるいは発育不全、精囊、 前立腺、精巣上体、精巣、球海綿体筋 +肛門挙筋、陰茎重量の減少、乳頭遺 残	
ラット (F344、雌)	混餌	週齢不明 妊娠0日-哺乳 28日 (48日間)	0、2,500 ppm (0、125 mg/kg/day相当)	125 mg/kg/dayで出生仔の体重増加抑 制	ATSDR, 1990; Killinger et al., 1988b
ラット (SD、雌雄)	NTPプロトコール 10週齢 連続交配試験		0、0.1、0.5、1.0%混餌 (雄:0、52、256、509 mg/kg/day相当、 雌:0、80、385、794 mg/kg/day相当)	F <sub>0</sub> 1%で母動物の体重増加抑制、雌雄 の肝臓、腎臓重量増加 0.1%以上でF <sub>1</sub> 生存仔数の減少、0.5% 以上でF <sub>1</sub> 生存仔体重減少  F <sub>1</sub> 0.5%雄で腎臓重量の増加、1.0%で 交尾率、妊娠率の低下、雌雄で体重減 少、雄で肝臓、腎臓重量の増加、前立 腺、精囊、精巣重量の減少、精巣上体 精子数、精巣精子細胞数減少、精細管 の変性、間細胞過形成、精巣上体発育 不全 0.1%以上でF <sub>2</sub> 生存仔体重減少  組換え交配の結果、高用量群の雌と対 照群の雄の組み合わせで出生仔体重 の減少	Wine et al., 1997

## &lt; 代謝物であるフタル酸モノブチルでの試験結果 &gt;

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット (SD、雄)	強制経口	4 - 6週齢 9日間	0、2,000 mg/kg/day	精巣重量の減少、精細管の広範な萎縮	Gray et al., 1982
ラット (Wistar、雌)	強制経口	週齢不明 妊娠7 - 15日	0、250、500、625 mg/kg/day	500 mg/kg/day以上で胎仔死亡率の増加、胎仔の体重低下、骨格奇形、口蓋裂、腎盂拡張	CERHR, 2000; Ema et al, 1995b
ラット (Wistar、雌)	強制経口	12週齢で交配 妊娠7 - 9日	0、500、625、750 mg/kg/day	625 mg/kg/day以上で母動物体重増加抑制 500 mg/kg/day以上で骨格奇形、胎仔体重減少、625mg/kg/day以上で着床後吸収胚増加、外表奇形、750 mg/kg/dayで生存胎仔数の減少	Ema et al, 1996
		12週齢で交配 妊娠10 - 12日	0、500、625、750 mg/kg/day	625 mg/kg/day以上で母動物体重増加抑制 625 mg/kg/day以上で着床後吸収胚増加、生存胎仔数の減少、750 mg/kg/dayで胎仔体重減少 奇形なし	
		12週齢で交配 妊娠13 - 15日	0、500、625、750 mg/kg/day	500 mg/kg/day以上で母動物体重増加抑制 500 mg/kg/day以上で着床後吸収胚増加、625 mg/kg/day以上で生存胎仔数の減少、口蓋裂、胸骨癒合	
ラット (Wistar King A、雌)	経口	週齢不明 妊娠15 - 18日	0、300 mg/animal/day	300 mg/animal/dayで出生仔雄(30 - 40日齢)で停留精巣	Imajima et al., 1997

付表-3 反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス (ICR、雄)	混餌	週齢不明 7日間	0、20,000 ppm(0、 2,600 mg/kg/day 相当)	2,600 mg/kg/day で体重の減少、肝臓重量の増加、腎臓重量の減少、精巣及び肝臓での亜鉛濃度の減少	ATSDR, 1990; Oishi & Hiraga, 1980b
マウス 系統不明	混餌	週齢不明 21日間	0、628、1,248 mg/kg/day 相当	1,248 mg/kg/day で体重の減少	ATSDR, 1990
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌雄)	混餌	6週齢 13週間	0、1,250、2,500、5,000、 10,000、20,000 ppm (雄: 0、163、353、812、 1,601、3,689、 雌: 0、238、486、 971、2,137、4,278 mg/kg/day 相当)	雄 812 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、肝臓重量の増加、雌 238 mg/kg/day 以上で腎臓重量の増加、雄 1,601mg/kg/day 以上、雌 4,278 mg/kg/day で肝臓の肝細胞の好酸性顆粒、細胞質の染色性増加、リポフスチン顆粒の増加 NOAEL=雄:353 mg/kg/day、雌: -	CERHR, 2000; Marsman, 1995
マウス (CD-1、 雌雄)	混餌	11週齢 126日間	0、0.03、0.3、1.0% (0、52.5、525、1,750 mg/kg/day 相当)	1,750 mg/kg/day で体重の減少、肝臓重量の増加	CERHR, 2,000; Reel et al., 1984
ラット 系統不明	混餌	週齢不明 21日間	0、348 mg/kg/day 相当	348 mg/kg/day で血中コレステロールの減少、肝臓重量の増加	ATSDR, 1990; Bell, 1982
ラット 系統不明	混餌	週齢不明 21日間	0、628、1,248 mg/kg/day 相当	628 mg/kg/day で肝臓重量の増加 1,248 mg/kg/day で腎臓重量の増加	ATSDR, 1990
ラット (Wistar、 雌雄)	混餌	週齢不明 34 - 36日間	0、250 mg/kg/day 相当	250 mg/kg/day で体重の減少、肝細胞壊死、肝臓のミトコンドリアのエネルギー代謝阻害	ATSDR, 1990; Murakami et al. 1986a
ラット (Wistar、 雌雄)	混餌	週齢不明 35-45日間	0、2,500 mg/kg/day 相当	2,500 mg/kg/day で体重減少、脾臓重量の増加、肝臓のミトコンドリア酸化の減少	ATSDR, 1990; Murakami et al. 1986b
ラット (Wistar、 雌雄)	混餌	6週齢 3ヵ月間	0、400、2,000、10,000 ppm (雄: 0、27、141、688、 雌: 0、33、162、816 mg/kg/day 相当)	雄 688 mg/kg/day で、肝臓のペルオキシソーム増生、組織学的変化、血清中甲状腺ホルモン(T <sub>3</sub> )の減少、貧血 雌 816 mg/kg/day で肝臓と腎臓の重量増加、血清中甲状腺ホルモン(T <sub>3</sub> )の減少 神経機能に異常なし NOAEL=雄:142 mg/kg/day 雌:162 mg/kg/day	CERHR, 2000; BASF, 1992
ラット (F 344、 雌雄)	混餌	5-6週齢 13週間	0、2,500、5,000、 10,000、20,000、40,000 ppm (雄: 0、176、359、 720、1,540、2,964、 雌: 0、177、356、 712、1,413、2,943 mg/kg/day 相当)	雄 359 mg/kg/day 以上でヘモグロビン量と赤血球数の減少、血小板数、血清アルブミンの増加、肝臓のパーミトイル CoA 酸化酵素(PCAO)の増加、肝臓、腎臓重量の増加、720 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、肝臓の組織学的変化、2,964 で肝臓のペルオキシソーム増生 雌 356 mg/kg/day 以上で肝臓のPCAOの増加、712 mg/kg以上で肝臓、腎臓重量の増加、1,413 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、2,943 mg/kg/day で肝臓のペルオキシソーム増生 NOAEL=雄:176 mg/kg/day、雌:177	CERHR, 2000; Marsman, 1995



フタル酸ジ-n-ブチル

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				mg/kg/day	
ラット 系統不明	吸入	週齢不明 6 時間/日 × 5 日間	0、2.5 ppm	2.5 ppm で肺のチトクローム P-450 含量の減少	ATSDR, 1990; Walseth & Nilsen 1984
ラット (Wistar、 雄)	吸入	4 週齢 6 時間/日 × 5 日/週 × 3-6 ヵ月間	0、0.5、50 mg/m <sup>3</sup> (0、0.044、4.4 ppm)	4.4 ppm で体重減少、肺相対重量の 増加	ATSDR, 1990; Kawano 1980a; 1980b
ウサギ 系統不明	経皮	週齢不明 90 日間	0、4,200 mg/kg/day	4,200 mg/kg/day で腎臓障害(詳細不 明)	ATSDR, 1990; Lehman 1955