

フタル酸エステル 6 物質の概要表

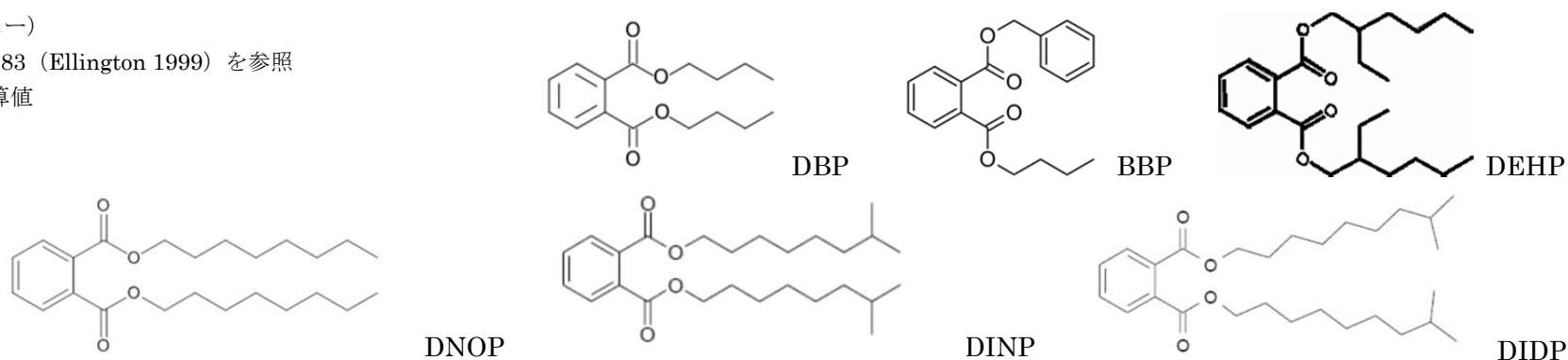
フタル酸エステル 6 物質の名称、物理化学的性質 (特記したもの以外は NICNAS 2008 より抜粋)

R	名称	略号	CAS NO.	化学名	分子式、分子量	融点 (°C)	沸点 (°C)	分配係数 (logPow)
C4	フタル酸ジブチル	DBP	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxylic acid dibutyl ester	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ 278.34	-35(ATSD R) 、 -69	340	4.57 (EU RAR) 4.45 (NTP)
C4、 Bzl	フタル酸ベンジルブチル	BBP	85-68-7	1,2-Benzenedicarboxylic acid butyl phenylmethyl ester	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ 312.35	<-35	370 (1.01 kPa)	4.84 (EU RAR) 4.59 (NTP)
C6	フタル酸ビス (2-エチル ヘキシル)	DEHP	117-81-7	1,2-Benzenedicarboxylic acid bis(2-ethylhexyl) ester	C ₂₄ H ₃₈ O ₄ 390.56	-47	384	7.50 (EU RAR、 ATSDR)*
C8	フタル酸ジオクチル	DNOP	117-84-0	1,2-Benzenedicarboxylic acid dioctyl ester	C ₂₄ H ₃₈ O ₄ 390.6	-25	390	5.22 (ATSDR) 8.06 (NTP)
C8、 C9	フタル酸ジイソノニル	DINP	28553-12-0 68515-48-0	1,2-Benzenedicarboxylic acid diisononyl ester 1,2-Benzenedicarboxylic acid di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich	C ₂₆ H ₄₂ O ₄ 420.6 (平均値)	-50	>400	8.8 (EU RAR)** 9 (NTP) 9.37 (HSDB)***
C9、 C10	フタル酸ジイソデシル	DIDP	26761-40-0 68515-49-1	1,2-Benzenedicarboxylic acid diisodecyl ester 1,2-Benzenedicarboxylic acid di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich	C ₂₈ H ₄₆ O ₄ 447 (平均値)	-45	>400	8.8(EU RAR)** ~10 (NTP) 10.36 (HSDB)***

* Staples et al. 1997 (文献レビュー)

**フタル酸ジ-n-デシル実測値 : 8.83 (Ellington 1999) を参照

***EPI Suite. Ver.3.12 による推算値



フタル酸エステルの主な使用用途及び EU, 米国の状況

略号	日本（化学工業日報社 2012 等）	EU（ECHA 2010）、米国（NTP モノグラフ 2003～2007）等
DBP	<p>DBP はポリ塩化ビニル、ポリスチレン、アクリル系樹脂との間に良好な相溶性があるため、これらプラスチックの可塑剤として用いられる。そのほかラッカー、接着剤、レザー、印刷インキ、セロハン、染料、殺虫剤の製造、織物用潤滑剤としても用いられている（化学工業日報社 2012）。DBP は、1999 年度には約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていた（CERI・NITE 化学物質の初期リスク評価書 2005）。</p>	<p>EU、米国でも日本と同様な用途に使用している。食品用容器包装、器具には制限つきで使用が可能である。</p> <p>EU では、他の高分子量フタル酸エステルや他の可塑剤と組み合わせて、可塑剤、ゲル化助剤として使用することを指摘している。また、医薬品の一次包装、軍事用推進剤、爆薬、核施設設備、ポリプロピレン製造触媒といった広範囲の最終製品に含まれる。化粧品への使用は禁止されている。</p> <p>米国では、主としてラテックス接着剤成分に用いられている。そのほか、化粧品やパーソナルケア用品に使用される。また、（2000 年当時）ポリ塩化ビニルの可塑剤としては使用されていない。</p>
BBP	<p>ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル樹脂、ポリスチレン、ニトロセルロースなどとの相溶性が良いが、ポリ塩化ビニル及びニトロセルロース用に適する。</p> <p>可塑剤として、床壁用タイル、塗料、人造皮革、室内装飾用製品及びペースト（中間製品）等に使用される。</p>	<p>EU、米国とも日本と同様の用途のほか、皮革や繊維製品のコーティング、圧延成形フィルム、印刷インク、接着剤及び隙間充填剤に処方される。食品用容器包装、器具には制限つきで使用が可能である。</p> <p>EU では BBP の 70%以上がポリマーの可塑剤として、主にポリ塩化ビニル製床材に用いられている。化粧品への使用は禁止されている。</p>
DEHP	<p>ポリ塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸樹脂、塩化ゴムとの間に良好な相溶性がある。特に塩化ビニル製品に使用される。</p> <p>可塑剤として、ポリ塩化ビニル製品のレザー（合成皮革）、電線被覆材、農業用ビニルフィルム、ペーストに使用されるほか、塗料、顔料や接着剤の溶剤に使用される。（DEHP のみ食品安全委員会 2013 による）</p>	<p>EU、米国では、日本同様、主要な汎用フタル酸エステルとして、軟質ポリ塩化ビニル及び非ポリ塩化ビニルに広く応用されている。また、ポリマー用途以外には、接着剤、隙間充填剤（ドア、窓など）、ゴム、ラッカー、ペンキ及び印刷インクに用いられる。食品用容器包装、器具には制限つきで使用が可能である。</p> <p>EU では建物、建材、コーティングファブリック（合成皮革製バッグ、自動車用品等）、医療用具（血液バッグ、透析機器等）、その他の多様な製品に見受けられる。また、医薬品類の一次包装に使用されている。</p> <p>米国では、DEHP はポリ塩化ビニル製医療機器（血液バッグ、チューブ）に用いられる唯一のフタル酸エステルである。</p>

DNOP	(化学商品としてのデータなし)	<p>EU では DNOP は商業利用されていない可能性がある。プラスチック製食品用容器包装や器具への使用は認可されていない。</p> <p>米国では、DNOP 純品の商業利用は知られていないが、フタル酸ジ C6-10 アルキルに 20 %含まれ、床材、カーペットタイル、防水シート、プールライナー、園芸用ホースなどに使用される。</p> <p>また、米国では DNOP は間接食品添加物として、容器のシームセメント、瓶の蓋のライナー、コンベアベルトに認可されている。DNOP を含むコンパウンドの医療機器やおもちゃへの使用は知られていない</p>
DINP	<p>主にポリ塩化ビニル用の汎用性可塑剤。耐寒性、耐熱性、対揮発性、ポリ塩化ビニルペーストゾル加工性に優れる。</p> <p>高級レザー、フィルム、シート、電線、高級壁紙などの製品、ペーストゾル（中間製品）に使用される。</p>	<p>EU、米国では、日本同様に汎用可塑剤として、広く軟質ポリ塩化ビニルに応用される。そのほか、建物や施設（防水処理など）及びビニル製床材などへの使用が挙げられている。また、食品の包装や取扱時の使用は制限つきで使用可能である。医療機器には使用されていない。</p> <p>EU では、DINP のおよそ 95%はポリ塩化ビニルに使用されている。DIDP も主な用途は DINP と類似し、主にポリ塩化ビニルの軟質化に使用されている。</p>
DIDP	<p>主にポリ塩化ビニル用の耐熱性可塑剤。DEHP に比べ相溶性は低い、対揮発性、保留性、電気特性が優れている。</p> <p>耐熱電線、農業用ビニル用フィルム、合成レザー、シート等の製品及びペーストに使用される</p>	<p>EU では DINP や DIDP は、DEHP のような汎用フタル酸エステルとして、長期的性能や耐久性を要する用途に互換性があり、医療用具を除き、DEHP のほとんどの代替品としての使用が見受けられる。</p>

経口投与試験におけるフタル酸エステル類代謝物の尿中排泄 —吸収率、酸化代謝物比率—

DEHP を経口摂取すると、げっ歯類では消化管のリパーゼによって MEHP 及び 2-EH に加水分解され、主として MEHP の形で吸収される。MEHP からは多数の酸化的代謝物が生成し、げっ歯類では PPAR α の活性化によりこの反応を触媒する CYP4A 等の酵素群が誘導される。MEHP 及びその酸化的代謝物はグルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄される (DEHP 評価書から抜粋)。

親化合物	ヒト：24 時間尿中モル分画排泄率 (単回経口投与試験)	ラット：体内動態試験における尿中排泄率、尿中代謝物比率、尿中濃度等	
1 次代謝物 2 次代謝物			
DBP	用量：60 μ g/kg 体重 (Koch et al. 2012)	雄へ 2,000 mg/kg 体重投与における尿中排泄率 (Foster et al. 1983 : EU RAR 2004 より)	ラット、ハムスターへの経口投与において、63~90%以上が尿中排泄される (EU RAR 2004)。
MBP 酸化代謝物 3 種 フタル酸	84 % ~8 % 合計 92.2 %回収 データなし	52 % データなし (「 ω 、 ω -1 酸化物がみられる」) データなし (「少量」)	
BBP	用量：225 又は 510 μ g/人 (Anderson et al. 2001、Wittassek et al. 2011 より)	雌へ 150、475、780、1,500 mg/kg 体重/日、3 日間強制経口投与、投与後 24 時間内の尿中排泄 (Nativelle et al. 1999 : EU RAR 2003 より)	
MBzP MBP 馬尿酸 フタル酸 MBP 酸化物	73 % ~6 % (510 μ g 投与群のみ測定) データなし データなし データなし	尿中代謝物比率： 7~12 % 29~34 % 51~56 % (安息香酸由来) 2~3 % 1~2 %	投与量に対する尿中排泄率 低用量から 58、54、43、30% (代謝物全体)
DEHP	用量：4.7、28.7 又は 650 μ g/kg 体重/ヒト (Koch et al. 2005)	180mg/kg 体重投与における尿中代謝物比率 (EU RAR 2008)	200 mg/kg 体重までの投与では、吸収率はヒトを含む霊長類、ラットともに約 50%ともいわれている。一方、ヒトの消化管からの吸収率は投与量の約 20~25%とする報告もある (食品安全委員会 2013)。
MEHP	5.9 %	尿中代謝物比率： 検出せず	
5-OH-MEHP	23.3 %	13.3 %	
5oxo-MEHP	15.0 %	2.6 %	
5cx-MEPP	18.5 %	51.3 %	
2cx-MMHP	4.2 % 合計 67.0 %回収	3.3 %	
3cx-MEPrP*	データなし	17.2 %	
DNOP	(データなし、参考として疫学調査結果)		
DNOP 代謝物	米国 (NHANES 2001/2002) 尿中濃度：中央値 (95%タイル値) μ g/L		

	393 名 (6-11 才)	742 名 (12-19 才)	1647 名 (>20 才)	2782 名 (>6 才)	雌に300 mg/kg体重投与→フタル酸、フタル酸モノオクチル (MNOP) 及びその酸化代謝物類が尿中排泄。(Silva et al. 2005)。最高濃度はフタル酸モノ (3-カルボキシプロピル) (MCPP) で、MNOPの尿中濃度の560倍 (Calafat et al. 2006)。(NICNAS2008より)	
MNOP	不検出	不検出	不検出	不検出		
MCPP	6.6 (25.7)	4.0 (13.9)	2.6 (12.0)	3.0 (14.6)		
(CDC 2005 : Wittassek et al. 2011 より)						
DINP	用量 : 1.27mg/ kg 体重/人(Koch and Angere 2007)				300 mg/kg体重投与後の尿中濃度 (Silva et al. 2006 : CPSC 2010より)	雄へ50又は500 mg/kg体重を単回経口後、72時間内の尿中排泄 : 投与放射活性の~39%又は~49% (糞中排泄 ~51%)。投与後0~8時間の尿中放射活性体割合 : MINPの酸化体代謝物 58~83%、フタル酸 ~28%、その他 ~7% (Midwest research Institute 1983a : EU RAR 2003より)
MINP	2.1 %				尿中濃度 : 0.06 µg/mL	
cx-MINP	9.1 %				126.7 µg/mL	
OH-MINP	18.4 %				4.9 µg/mL	
oxo-MINP	10.0 % 合計 39.6 %回収				11.8 µg/mL	
cx-MIHpP	データなし				7.0 µg/mL	
cx-MIHeP	データなし				1.9 µg/mL	
DIDP	(データなし、参考として疫学調査結果)				0.1~1,000 mg/kg 体重投与→尿中放射活性中割合 : MIDP 酸化代謝物 52~72 %、フタル酸 38~18 % (General Motors Research Laboratories 1983 : EU RAR 2003より)	0.1、11.2 又は 1,000 mg/kg 体重投与→72 時間内に投与量の 41.3、32.1 又は 12.6%が尿中排泄 (General Motors Research Laboratories 1983 : EU RAR 2003より)
DIDP 代謝物	尿中濃度 : 中央値 (95%タイル値) µg/L					
	米国成人 129 名 (2003/2007)	ドイツ成人 45 名 (2007)	ドイツ 5-6 才 111 名 (2007)			
cx-MIDP	4.4 (104.4)	0.7 (2.6)	0.39 (4.9)			
OH-MIDP	4.9 (70.6)	1.0 (4.0)	0.13 (1.2)			
Oxo-MIDP	1.2 (15.0)	0.1 (1.1)	1.3 (4.5)			
(Silva et al.2007、Koch and Calafat 2009、Koch et al. 2011 : Wittassek et al. 2011 より)						
(参考) DPHP	投与量不明、61 時間内の尿中排泄、カッコ内はグラフより読み取り (Wittassek and Angere 2008)				(データなし)	
MPHP	(1%未満)					
cx-MIDP	(5%未満)					
OH-MIDP	(15%強)					
oxo-MIDP	(約 15%) 合計 34 %回収					

cx - : カルボキシル基、OH - : 水酸基、Oxo- : カルボニル基、3cx-MEPrP : フタル酸モノ (2-エチル-3-カルボキシプロピル)、cx-MIHpP フタル酸モノ-カルボキシイソヘプチル、cx-MIHeP フタル酸モノ-カルボキシイソヘキシル DPHP : フタル酸ジ (2-プロピルヘプチル)

生殖/発生への影響：実験動物における有害影響の根拠の重み (weight of evidence) (NTP-CERHR モノグラフの結論1)

根拠の重み	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
有害影響の 明確な根拠 (clear)	発生及び生殖毒性 雄ラットの胎内曝露 N : 50、L : 100 ラット多世代試験 L : 雄 52、雌 80	発生毒性 ラット 2 世代試験 NOEL : 20、L : 100	発生及び生殖毒性 発生 : ラット多世代試験 N : 4.8~7.9、L : 14~ 23 生殖 : 雄ラットの胎内~ 幼若期暴露 N : 1~10、L : 10~30			発生毒性 ラットの胎内曝露 N : 40~100、L : 20~500 ラット 2 世代試験 N : 38~114、L : 127 ~377
有害影響の ある程度の根拠 (some)		生殖毒性 (雄) ラット 1 世代試験 N : 500、L : 1,000			発生毒性 ラット 2 世代試験 L : 143~285	
有害影響の 限定的根拠 (limited)		生殖毒性 (雌) ラット 1 世代試験 N : 500、L : 1,000		発生毒性 妊娠ラット腹腔内 投与 L : 4,890 マウス多世代試験 N : 7,500		
結論には不十分 (insufficient)			生殖及び発生毒性 (ヒト)			
有害影響のない 限定的根拠 (limited)					生殖毒性 ラット 2 世代試験 N : 雄 665~779、 雌 696~802	
有害影響のない ある程度の根拠 (some)				生殖毒性 ラット 13 週間試験 N : 350 マウス多世代試験 N : 7,500		生殖毒性 ラット 2 世代試験 N : 雌 427~929
有害影響のない 明確な根拠 (clear)						

N : NOAEL (mg/kg 体重/日)、L : LOAEL (mg/kg 体重/日)

生殖/発生への影響：ヒトに対する有害影響の懸念（NTP-CERHR モノグラフの結論2、暴露量との比較）

有害影響の懸念	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
重大な懸念 (serious concern)			発生：重態の男の乳児 [6,000]			
懸念 (concern)			発生：1歳未満の男児 [30]**、妊娠中に医療処置を受けた母の息子			
いくらかの懸念 (some concern)	発生：生殖年齢女性のうち高曝露群 [~100]*		発生：1歳以上の男児 [30]、胎児期に暴露した男子			
最小の懸念 (minimal concern)	発生：(一般集団) [2~10]	発生：生殖年齢女性 [中央値, 1.2; 95%tile, 4.5; 最大値, 7.8]	生殖：成人[1~30]		生殖及び発生：成人、胎児 [3~30]*** 発生：子ども [70~280] ****	発生：胎児、子ども [≤30]***
懸念は無視できる (negligible)	生殖：成人 [2~10]	生殖：成人男性 [中央値, 0.88; 95%tile, 4.0; 最大値, 29]		生殖：(一般集団) [≤30]***		生殖：成人[≤30]***
ハザード/暴露データが不十分		生殖：成人女性[暴露データ不足]		発生：(一般集団) [≤30]***		

[]：ヒト推定暴露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

*生殖年齢 (20~40歳) の米国女性の推定暴露 中央値、1.7; 95%タイル値、32; 最大値、113 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (Kohn et al. 2000)

**一歳未満の乳児では母乳を経由した暴露を含む

***より広範に使用されるDEHPの推定暴露範囲[3~0]、またはその上限以下を使用

****mouthngによる暴露の推定上限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、0~18か月児：280、19~36か月児：70 (CPSC 2001)

既存評価書等における生殖/発生毒性のキースタディ (NTP-CERHR のモノグラフ、EFSA のオピニオン、NICNAS の評価、CPSC、ECHA のレビュー等を基に作成)

DBP	BBP	DEHP
<p>ラット胎内曝露 (GD15-21) (Lee et al. 2004) L : 2 (最低用量) 雄児動物生殖細胞発達↓、雌雄の児動物の乳腺の変化 [EFSA 2005、TDI : 0.01(UF : 200)]</p> <p>雄ラット胎内曝露 (GD13-20) (Mahood. 2007) N : 20 (L : 100) 雄の繁殖能力↓ [CPSC 2010、生殖 ADI 案 0.2(SF : 100)]</p> <p>ラット胎内曝露 (GD12-21) (Mylchreest et al. 2000) N : 50、L : 100 精細管変性増加、雄児の乳輪又は乳頭遺残増加 [NTP2003]、[ATSDR2001、MRL : 0.5(UF : 100)][NICNAS]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Wine et al.1997) L : 雄 52、雌 80 F1 同腹出生児数低下、F2 体重低値 [NTP] N (F1) : 雌 52、雄 80、L (F1) : 雌 256、雄 385 F1 の精巣萎縮及び精細管の変性 [NICNAS2008]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Gray et al. 1999) L : 250 F1 雌繁殖力低下 [NTP2003]</p>	<p>ラット 2 世代試験 (Nagao et al. 2000) NOEL : 20、L : 100 雌雄 F1 の体重↓、雄 F1 の相対肝臓重量↑、相対心臓重量↓ [NTP2003]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Tyl et al. 2001、2004) N : 50 (L : 250) 雄 F₁、F₂ の出生時 AGD↓ [EFSA 2005、TDI : 0.5 (UF : 100)]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Tyl et al. 2004、Aso et al 2005) N (Tyl) : 50、L (Aso) : 100 雄児 AGD↓、低体重(Aso のみ) [NICNAS 2008、発生毒性]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Aso et al. 2005) N : 200、L : 400 F1 の精巣の小型化、精嚢、精巣上体の委縮、Leydig 細胞の過形成 [NICNAS 2008、繁殖性]</p> <p>雄ラット 10 週間試験 (NTP 1997) N : 200 (L : 2200) 雄の繁殖能力↓ [CPSC 2010、生殖/発生 ADI 案 2.0(SF : 100)]</p> <p>ラット 1 世代試験 (Piersma 1995) N : 500、L : 1000 雄 精巣障害、生殖能↓ 雌 出産回数↓、同腹出生児数↓ [NTP2003]</p>	<p>ラット (PND21~、PND35~) 14/28 及び 70/100 日間試験 (Akingbemi et al. 2001、2004) N : 1、L : 10 (14/28 日) 精巣 17α ヒドロキシラーゼ及び Leydig 細胞 T 合成の変化、(70/100 日) 血清 LH 及び T\uparrow、Leydig 細胞 T 合成↓ (PND90) [NTP 2007][NICNAS 2010][CPSC 2010、ADI 案 0.011(SF : 1000)]</p> <p>ラット胎内・経母乳暴露 (GD6-PND21) N : 1.2、L : 5 雄児動物の精巣重量↑ (Andrade et al. 2006) N : 5、L : 15 雌児動物の膈開口の遅延 (Grande et al. 2006) [NICNAS 2010]</p> <p>ラット胎内、授乳期曝露 (GD7-PND16) (Christiansen et al. 2010) N : 3、L : 10、雄児動物の AGD 短縮、生殖器官の重量減少 [食品安全委員会 2013、TDI : 0.03 (UF : 100)]</p> <p>ラット 13 週間試験 (Poon 1997) N : 3.7、L : 38 精細管上皮空胞化、[NTP 2007][NICNAS 2010]</p> <p>ラット 104 週間試験 (David et al. 2000a) L : 5.8、無精子症、[CPSC 2010、ADI 案 0.0058(SF : 1000)]</p> <p>ラット胎内曝露 (GD8-PND17) (Gray et al. 2009) L : 11、雄児動物のフタレートシンドローム*頻度の増加 [CPSC 2010、発生 ADI 案 0.011(SF : 1000)]</p> <p>ラット多世代試験 (NTP2003、Wolfe and Layton 2003) N : 4.8~7.9、L : 14~23、雄児動物の尿生殖路の構成要素の小型化、欠損 [NTP 2007][NICNAS 2010] [EFSA 2005、TDI : 0.05(UF : 100)]</p> <p>マウス連続交配試験 (Lamb et al. 1987) N : 14、L : 141、同腹出生児数↓、L : 425 肝重量↑ [NTP 2007][NICNAS 2010 繁殖性/発生]</p>

		<p>ラット (PND3) 単回投与 (Li et al. 2000) N : 20、L : 100、sertoli 細胞↑ [NTP 2007]</p> <p>ラット (PND3~5) 19~21 日間試験 (Cammack et al.2003) BMDL₁₀ : 77、L : 300、精巣重量↓ [NTP 2007]</p>
--	--	---

DNOP	DINP	DIDP
<p>ラット 13 週間試験 (Poon et al. 1997) N : 350 影響なし [NTP 2003]</p> <p>ラット GD5、10、15 に腹腔内投与 (Singh et al 1972) L : 4890 胎児の低体重、外形奇形増加 [NTP 2003]</p> <p>マウス多世代試験 (Heindell et al. 1989、Gulati et al. 1985) N : 7500 影響なし [NTP 2003][NICNAS 2010]</p>	<p>ラット胎内曝露 (Clewell et al. 2011b : GD12-PND14、Waterman et al. 2000 : 2 世代) N(Clewell) : 50、L(Waterman) : ~100 児動物低体重 (F₁ PND21、F₂ PND7) [NICNAS 2012 発生影響]</p> <p>生殖発生試験 (Clewell et al. 2011a : GD12-19) N : 50、L : 250、雄胎児 T レベル↓ [ECHA 2012a]</p> <p>ラット胎内・経母乳期暴露 (Boberg et al.2011 GD7-PND17、Clewell et al. 2011a : GD12-19、Hannas et al.2011 : GD14-18) N(Clewell) : 50、L(Clewell) : 250、 精巣の T 含量及び/又は合成↓ [NICNAS2012 繁殖関連影響]</p> <p>ラット胎内曝露 (GD15-PND10) (Masutomi et al. 2003) BMD : 100 (N : 30~66、L : 307~657) 雄児動物低体重 [CPSC 2010、発生 ADI 案 1.0(SF : 100)]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Waterman et al. 2000) 発生 L : 143-285 雌雄 F₁ (PND21)、雌 F₂ (PND7) の低体重 生殖 N : 雄 665~779、雌 696~803、影響なし [NTP 2003][CPSC 2010**]</p>	<p>ラット 2 世代試験 (Exxon Biomedical 2000、Hushka(所属機関は Exxon Biomedical) et al. 2001) N : 38~114、L : 127~377 母動物 (F₁) 肝相対重量↑、仔 (F₂) 生存率↓、低体重 [NTP 2003] [NICNAS 2008] 生殖 (胎児の発生) N : 33、L : 114、F₂ 生存指標減少 生殖 (小児の発生) N : 52、L : 166、(授乳期) F₂ 低体重 [ECHA 2012a] N : 233~645 生殖影響なし [CPSC 2010、生殖 ADI 案 2.3~6.5(SF : 100)]</p> <p>ラット胎内曝露 (GD6-15) (Hellwig et al.1997) N : 40、L : 200 胎児の変異増加 (腹単位) [NTP 2003] [CPSC 2010、発生 ADI 案 0.4(SF : 100)]</p> <p>ラット胎内曝露 (GD6-15) (Waterman et al.1999) N : 100、L : 500 胎児の頸肋、腰肋増加、[NTP 2003] [NICNAS 2008]</p> <p>ラット 2 世代試験 (Exxon Biomedical 1997) N : 427~929 (雌)、影響なし [NTP 2003] [NICNAS 2008]</p>

MRL、TDI 又は ADI の単位 : mg/kg 体重/日、GD : 妊娠日数、PND : 出生後日数、AGD : 肛門生殖突起間距離、SF : 安全係数、UF : 不確実係数、ALT : アルカリフォスファターゼ、T : テストステロン、LH : 黄体形成ホルモン

*フタレートシンドローム : ヒトの精巣性発育不全症候群に類似した生殖器官における形態的及び機能的変化

**CPSC 2010 では ADI 案 6.6 (SF : 100)、ただし、証拠の重みの観点から信頼性が低く、評価に適用できないとしている。

既存評価書等における反復投与毒性のキースタディ (EFSA のオピニオン、NICNAS の評価、CPSC、ECHA のレビューを基に作成)

評価書等	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
EFSA (2005) TDI と根拠 試験	<生殖毒性> ラット胎内曝露 (GD15~21) (Lee et al. 2004) L : 2 (最低用量) 雄児動物生殖細胞発達↓、雌雄の児動物の乳腺の変化 SF : 200、TDI : 0.01	<生殖毒性> ラット 2 世代試験 (Tyl et al. 2001, 2004) N : 50 (L : 250) 雄 F ₁ 、F ₂ 出生時 AGD ↓ SF : 100、TDI : 0.5	<生殖毒性> ラット多世代試験 (Wolfe and Layton 2003) N : 5 (F ₀ 8、F ₁ ・F ₂ 1) (L : F ₀ 14、F ₁ ・F ₂ 23) 精巣毒性及び発生毒性 SF : 100、TDI : 0.05		ラット 2 年間試験 (Exxon 1986) N : 15 (雌 15、雄 18) (L : 雌 152、雄 184) ペルオキシソーム増殖非関連性の慢性肝臓及び腎臓影響 (雌雄の肝、腎重量↑、雄の肝海綿状変性、血清 ALP 及びトランスアミナーゼ↑) SF : 100、TDI : 0.15	イヌ 13 週間試験 (Hazelton Lab. 1968b) N : 15 (L : 雄 77、雌 88) 肝臓影響 (肝細胞の肥大及び空胞化、肝臓重量の増加) SF : 100、TDI : 0.15
CPSC レビュー(2010)における ADI(案)		ラット 2 年間試験 (NTP 1997) L : 120 腎臓重量↑ SF : 100、ADI : 1.2	ラット 13 週間試験 (BIBRA 1990、ECB, 2008) L : 24 肝臓相対重量↑ SF : 1000、ADI : 0.024 ラット 104 週間試験 (David et al. 2000a、Moore 1996、ECB 2008) N : 5.8 (L : 28.9) 雄の肝臓の相対及び絶対重量↑、ペルオキシソーム↑ SF : 100、ADI : 0.058	ラット 13 週間試験 (Poon et al. 1997) N : 36.8~40.8 (L : 350.1~402.9) 肝臓の病理組織学的、生化学的変化 SF : 100、ADI : 0.368	ラット 2 年間試験 (Lington et al. 1997) 肝臓影響 BMD ₀₅ : 12 (N : 15、L : 152) 雄 肝臓の海綿状変性↑ SF : 100、ADI : 0.12 ラット 2 年間試験 (Moore et al. 1997) 腎臓影響 N : 88 (L : 359) 雄 腎臓乳頭の鉍物沈着、その他の影響 SF : 100、ADI : 0.88	ラット 2 年間試験 (Cho et al. 2008) L : 13.36~17.37 (8000 ppm) *、雌雄の腎臓相対重量↑ SF : 100、ADI : 0.13~0.17 *CPSC レビュー後に公表された正誤表(Cho et al. 2010)に従うと L : 479.20~619.59 となる。

<p>NICNAS によるハザード評価 (2008) ただし、DEHP は 2010 年、DINP は 2012 年のリスク評価</p>	<p>ラット 3 か月間試験 (Schilling et al. 1992) N : 152、L : 752 肝臓及び腎臓重量↑、肝細胞の脂肪沈着↓、シアン化合物非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性↑、T3↓</p>	<p>ラット 3 か月間試験 (Hammond et al. 1987) N : 151、L : 381 雄の腎臓相対重量↑、膵臓の病理組織学的変化及び肝臓の肉眼的病理変化</p>	<p>ラット 104 週間 (Moore et al. 1996) N : 28.9、L : 146.6 腎臓の絶対及び相対重量↑ (MOE 推定に使用)</p>	<p>ラット 13 週間試験 (Poon et al. 1995、1997) N : 37、L : 350 肝臓及び甲状腺の微小構造の変化 (中～軽度の動脈周辺の細胞質の空胞化を含む、中程度の accentuation of zonation)</p>	<p>ラット 2 年間試験 (Lington et al. 1997、Moore et al. 1998a) N:88、L:358 腎臓及び肝臓重量の増加</p>	<p>ラット 3 か月試験 (BASF 1969) N : 60、L : 120 雌の肝臓相対重量↑ イヌ 13 週間試験 (Hazelton Lab. 1968a) N : 15、L : 75 肝臓重量↑</p>
<p>その他</p>				<p>ラット 13 週間試験 N : 40.8 (L : 雄 350.1、雌 402.9) (Poon et al. 1995) エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化酵素活性の上昇、肝臓の構造変化、甲状腺毒性 (コロイド密度↓及び濾胞サイズ↓) UF : 100、MRL : 0.4 [ATSDR 1998]</p>	<p>ラット 2 年間試験 (Exxon 1986) N : 15、L : 152 肝海綿状変性 [ECHA 2012a AF : 100、bioavailability 係数 : 1]</p>	<p>ラット 2 年間試験 (Cho et al. 2008、2010) L : 22 肝臓の海綿状変性↑ [ECHA 2012a AF : 300、bioavailability 係数 : 1 (成人)、1/2 (子ども)]</p>

MRL、TDI又はADIの単位 : mg/kg体重/日、SF : 安全係数、UF : 不確実係数

変異原性試験、発がん性試験及び慢性毒性試験

N : NOAEL (mg/kg 体重/日)、L : LOAEL (mg/kg 体重/日)

	変異原性試験 [NICNAS 2008]		発がん性試験	慢性毒性試験 NOAEL、LOAEL の根拠所見を記載
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>		
DBP	突然変異 (大部分の細菌試験、酵母)、DNA 修復 (細菌)、染色体異常及び姉妹染色分体交換 (哺乳類細胞)、マウスリンフォーマ試験 : 陰性	伴性劣性致死試験、染色体異常 (マウス小核試験) : 陰性	○ <i>in vitro</i> 細胞形質転換 : 陰性 [NICNAS 2008] ○ 発がん性試験はみあたらない [NICNAS 2008、CPSC2010、ECHA2012b] ○ クラス分類 D : 分類できない [EPA/IRIS]	データなし
BBP	突然変異 (細菌)、マウスリンフォーマ試験 : 陰性	伴性劣性致死試験、優性致死試験、マウス小核試験 : 陰性	○ <i>in vitro</i> 細胞形質転換 3 試験中 1 試験陽性 [NICNAS 2008] ○ マウス (B6C3F1) 2 年間試験 (NTP1982) BBP による腫瘍はみられず ○ ラット (F344/N) 103 週間試験 (NTP1982) N : 360、L : 720 雌 単核細胞白血病 ↑ ○ ラット (F344/N) 2 年間試験 (NTP 1997) N : 240、L : 500 雄 膵臓細胞腺腫 + 癌 ↑ ○ ラット (F344/N) 食餌制限下試験 (NTP 1995) 30~32 か月後に雌 膀胱癌、雄 膵臓腺腫 [以上、ECB 2008] ○ クラス分類 C : ヒトの発がん物質の可能性、経口発がんリスクは得られない [EPA/IRIS 1993] ○ グループ 3 : ヒトに対する発がん性について分類できない [IARC 1999]	○ ラット 2 年間試験 (NTP 1997) L : 120 雄 腎臓重量 ↑、L : 300 雌 腎症 ↑ [NTP 2003] [CPSC 2010、ADI : 1.2 (SF : 100)]
DEHP	突然変異試験 (細菌、真菌、哺乳類細胞) : 陰性	染色体異常及び DNA 損傷 : 陰性	○ マウス (B6C3F1) 2 年間試験 (Moore 1997) N : 98、L : 292 肝細胞腺腫 + 癌 ↑ ○ ラット (F344) 2 年間試験 (David et al. 2000a) N : 28.9 (L : 146.6 肝細胞癌 ↑、単核細胞白血病 ↑、L : 789.0 膵臓腺房腺腫 ↑)	○ ラット 104 週間試験 (Moore 1996、David et al. 2000a、1999、ECB 2008) N : 5.8 (L : 28.9) 雄 肝臓の相対及び絶対重量 ↑ (10% 及び 14%、有意ではない)、ペルオキシゾーム ↑

			<p>○ラット (SD、雄) 生涯試験 (Voss et al. 2005) 肝細胞腺腫+癌↑、良性 Leydig 細胞腫瘍↑ [以上、食品安全委員会 2013]</p> <p>○グループ 2B: ヒトに対して発がん性がある可能性がある [IARC 2012]</p>	<p>[CPSC 2010、ADI: 0.058 (SF: 100)] NOEL: 29~369 (500 ppm)、L: 2,500 ppm 雌雄 肝臓相対重量↑、パルミトイル CoA オキシダーゼ活性↑ [David et al. 1999]</p>
DNOP	突然変異 (細菌)、直接 DNA 損傷試験: 陰性	データなし	<p>○ラット (雄)、15 か月投与 (Carter et al. 1989) 肝臓結節がみられた [NICNAS 2008]</p>	データなし
DINP	突然変異 (細菌)、染色体異常 (哺乳類細胞)、マウスリンフォーマ試験、不定期 DNA 合成 (哺乳類細胞): 陰性	cytogenetic assay: 陰性	<p>○<i>in vitro</i>: 細胞形質転換 7 試験中 1 試験陽性 [NICNAS 2008]</p> <p>○マウス (B6C3F1) 2 年間試験 (Aristech Chem. Corp. 1995、Moore 1998) N: 112、L: 335 雌の総肝細胞新生物↑ N: 275、L: 742 雄の肝臓腺腫及びがん↑</p> <p>○ラット (F344) 2 年間試験 (Exxon 1986) N: 雄 15、雌 18、L: 雄 152、雌 184 単核細胞白血病↑</p> <p>○ラット (F344) 2 年間試験 (Aristech Chem. Corp. 1994) N: 雄 88、雌 103、L: 雄 359、雌 442 単核細胞白血病↑ L: 雄 733、雌 885 肝細胞新生物、尿細管細胞癌</p> <p>○ラット (SD) 2 年間試験 (Bio/Dynamics 1986) N: 雄 27、雌 33、L: 雄 271、雌 333 肝細胞癌 (商業生産されなかった DINP を使用) [以上 ECB 2008]</p>	<p>○ラット 2 年間試験 (Exxon 1986) N: 15 (雌 15、雄 18)、(L: 雌 152、雄 184) ペルオキシソーム増殖非関連性の慢性肝臓及び腎臓影響 (肝及び腎臓重量↑、雄 肝海綿状変性、血清 ALP 及びトランスアミナーゼ↑) [EFSA 2005、TDI: 0.15 (SF: 100)]</p> <p>○ラット 2 年間試験 (Lington et al. 1997) BMD₀₅: 12 (N: 15、L: 152) 雄 肝臓の海綿状変性↑ [CPSC2010、肝臓影響 ADI: 0.12 (SF: 100)]</p> <p>○ラット 2 年間試験 (Moore et al. 1998a) N: 88 (L: 359) 雌雄 肝臓及び腎臓重量↑、雄 腎臓乳頭の鉍物沈着、その他の影響* [NICNAS 2012 肝及び腎臓重量↑、CPSC 2010、腎臓影響 ADI: 0.88 (SF: 100)]</p>
DIDP	突然変異 (細菌)、マウスリンフォーマ試験: 陰性	マウス小核試験: 陰性	<p>○<i>in vitro</i>: 細胞形質転換 2 試験中 1 試験陽性 [NICNAS 2008]</p> <p>○ラット (F344) 2 年間試験 (Cho et al. 2008、2010) 投与による新生物はみられず [ECHA2012a]</p>	<p>○ラット 2 年間試験 (Cho et al. 2008、2010) L: 22 肝臓の海綿状変性↑ [ECHA2012a、AF: 300、bioavailability 係数: 1 (成人)、1/2 (子ども)]</p>

SF: 安全性係数、AF: アセスメント係数 *雌雄の尿中窒素↑、雄 尿細管細胞の色素沈着↑、尿量↑、尿中電解質↓

動物による経口投与試験における毒性影響（本概要表におけるLOAELでみられた所見を中心とする）

影響	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
肝臓	重量↑、肝細胞の脂肪沈着↓	肉眼的病理変化	重量↑		ペルオキシゾーム増殖非関連性の重量↑、海綿状変性↑	海綿状変性↑、重量↑、肝細胞肥大及び空胞化
腎臓	重量↑	重量↑、腎症↑	重量↑	微細構造の変化	重量↑	
精巣		精巣障害	精細管上皮空胞化、重量↓、sertoli 細胞過形成、無精子症、leydig 細胞T合成の変化、血清LH及びT↑			
甲状腺				微細構造の変化		
膵臓		病理組織学的変化				
発がん性	(データなし)	単核細胞白血病 膵臓腫瘍（癌、腺腫）、 膀胱癌	肝細胞腫瘍（癌、腺腫）、単核細胞白血病、leydig細胞腫瘍、膵臓腺房細胞腺腫	肝臓結節	単核細胞白血病、肝細胞腫瘍（癌、腺腫）、尿管細胞癌	投与による新生物はみられず
生殖への影響	雄の生殖能力↓	出産回数↓、出生児数↓、精巣障害、雄の生殖能力↓、	精巣毒性、無精子症、同腹出生児数↓			
経母体暴露した雄の生殖系等の発生への影響	精細管変性増加、乳頭遺残↑、生殖細胞発達↓、雄雌の乳腺の変化	AGD↓、精巣の小型化、精囊、精巣上体の委縮、Leydig細胞の過形成	雄児動物の尿生殖器構成器官の小型化、欠損		精巣のT含量及び/又は合成↓	
上記以外の発生毒性	出生児数↓、児動物の低体重、	出生児数↓児動物の低体重	神経発達への影響、出生児数↓、出生時生存率↓	胎児低体重、外形奇形↑	児動物の低体重	胎児の変異（頸肋、腰肋）↑、児動物低体重、生存率↓

AGD：肛門生殖突起間距離、T：テストステロン、LH：黄体形成ホルモン

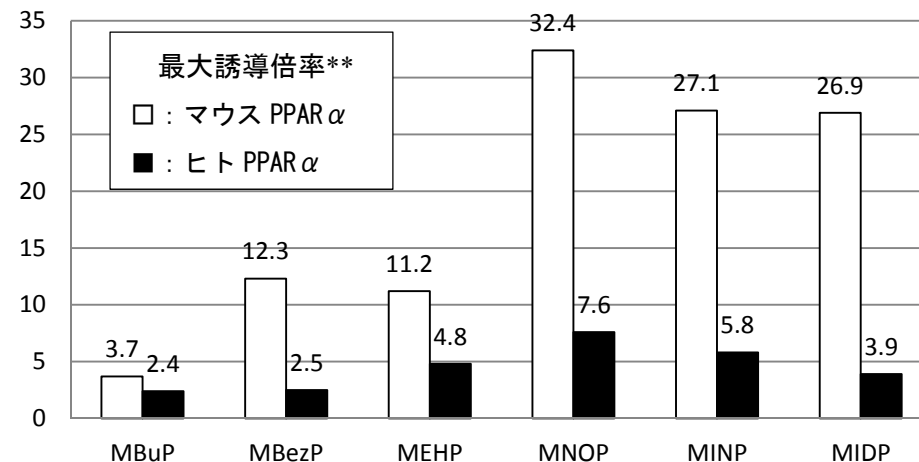
マウス及びヒト PPAR α のフタル酸モノエステルによる活性化 (*in vitro*)

(Bility et al 2004)

モノエステル	最低活性化濃度* ($\mu\text{mol/L}$)	
	マウス PPAR α	ヒト PPAR α
フタル酸モノブチル (MBuP)	100	200
フタル酸モノベンジル (MBzP)	100	200
フタル酸モノ (2-エチルヘキシル) (MEHP)	10	30
フタル酸モノオクチル (MNOP)	10	10
フタル酸モノイソノニル (MINP)	3	10
フタル酸モノイソデシル (MIDP)	3	30

マウスまたはヒト PPAR α -LBD/Gal4-ルシフェラーゼレポータープラスミドをマウス 3T3-L1 に導入し、モノフタル酸エステル 3、10、30、100 又は 200 $\mu\text{mol/L}$ で 24 時間処理。

*レポーター活性が統計学的に有意に増加した最低モノエステル濃度。



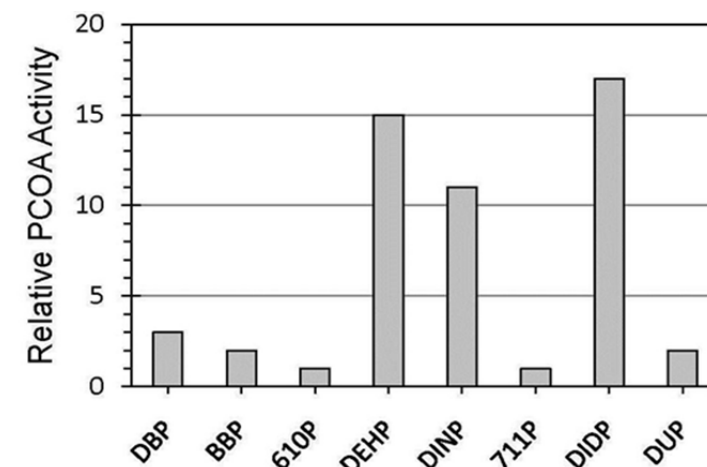
**細胞溶解物中タンパク質量で補正したルシフェラーゼ活性 (n=3 の平均) を溶媒 (DMSO) と比較

ラット肝におけるペルオキシゾーム増殖 (*in vivo*)

CPSC は、パルミトイル CoA 活性を指標とする、フタル酸エステル類に誘導されたペルオキシゾーム増殖 (Barber et al. 1987) について、DEHP、DINP 及び DIDP は 10 倍以上のペルオキシゾーム増殖を誘導するが、その他は 5 倍未満であり、直鎖状エステルである DBP、フタル酸ジ C6-10 アルキル (610P)、フタル酸ヘプチルノニルウンデシル (711P) 及びフタル酸ジウンデシル (DUP) は比較的誘導が弱いこと、MBzP は *in vitro* で 10 倍以上のマウス PPAR α を誘導したが BBP の *in vivo* での誘導は弱いこと、DNOP は *in vitro* ではマウス PPAR α を高誘導したが、*in vivo* では高濃度、長期間暴露でペルオキシゾーム増殖性があることに言及している (CPSC 2010)。

また、DIDP、DINP、DNOP、フタル酸ジイソヘプチル (DIHP)、711P を雄ラットに 4 週間混餌投与し、肝のペルオキシゾーム性 β 酸化活性*を調べた報告がある (Smith et al. 2000)。12,000 ppm 投与では、DIDP で 12 倍以上、DINP、DIHP で 4 倍以上活性が増加したが、直鎖状の DNOP と 711P では増加しなかった。また、1,000 ppm 投与ではいずれのフタル酸エステルでも増加はみられなかった (グラフから読み取り)。

*パルミトイル CoA を基質として、NAD⁺ のシアン非感受性還元を分光光度法により測定



Barber et al. 1987、CPSC (2010) レビュー Figure 4. B より

精巣への影響

5週齢の雄SDラットに各種のフタル酸エステル500mg/kg体重/日の4週間強制経口投与試験における、精巣相対重量、精巣上体の精子数、精子の運動性等が調べられた (Kwack et al. 2009)。評価対象とする6物質の結果を抜粋して、グラフ等に示す。

精巣相対重量はDBP、DEHPにおいて有意に減少し、精巣上体の精子数はDBP、DEHP、DNOP、DINPにおいて有意に減少した。また、運動性については、例えば精子運動率はDINP以外は有意に減少している。

なお、DBP、BBP並びにDINPでは体重が有意に低値を示し、DNOP以外では肝臓の相対重量が増加した。

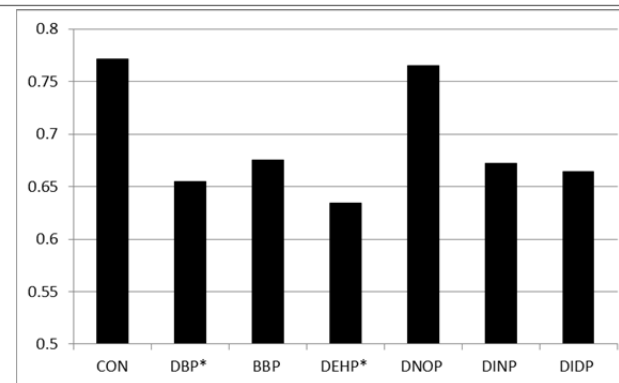
精子の運動性に関するパラメーター（精子運動率以外）の変化

パラメーター	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
VAP 平均軌跡速度			↓			
VSL 直線速度	↓		↓		↓	↓
VCL 曲線速度	↓				↓	↓
ALH 頭部振幅						
BCF 頭部振動数						
STR 直進性 (VSL/V AP)	↓					↓
LIN 直線性 (VSL/VCL)						↓

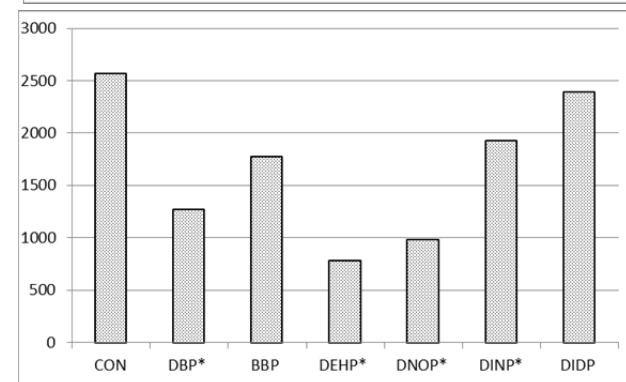
↓：有意に減少 (p<0.05)

精巣相対重量

(*：有意に減少
(p<0.05))

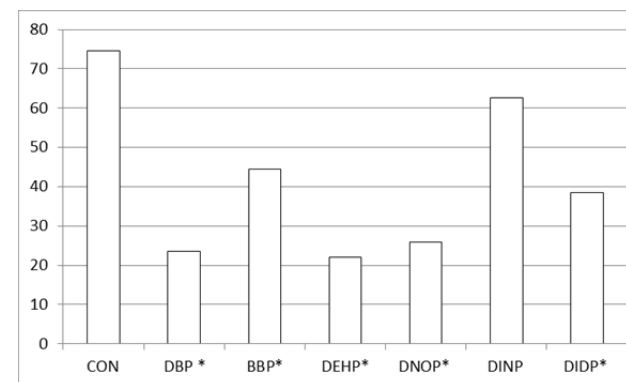


精巣上体 (右)
の精子数 10⁶/g
(*：有意に減少
(p<0.05))



精子運動率

(%)
(*：有意に減少
(p<0.05))



(参照資料：海外機関評価書等)

○Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological profile	
Di- <i>n</i> -octylphthalate(1998)	Di- <i>n</i> -butyl phthalate(2001)
○Consumer Product Safety Commission (CPSC) Toxicity review	
Overview of dialkyl <i>ortho</i> -phthalates (2010)	Di-isononylphthalate (DINP)(2010)
Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) (2010)	Di-isodecylphthalate (DIDP)(2010)
Di-Butylphthalate (DBP) (2010)	Di- <i>n</i> -octylphthalate (DNOP)(2010)
Butylbenzylphthalate(BBP)(2010)	
○National Toxicology Program (NTP)-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction(CERHR)	
Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects	
Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)(2007)	Di- <i>n</i> -octylphthalate (DNOP)(2003)
Di-Butylphthalate (DBP)(2003)	Di-isononylphthalate (DINP)(2003)
Butylbenzylphthalate (BBP)(2003)	Di-isodecylphthalate (DIDP)(2003)
○EFSA Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC)	
Bis(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) (2005)	Di-isononylphthalate(DINP)(2005)
Di-Butylphthalate(DBP)(2005)	Di-isodecylphthalate(DIDP) (2005)
Butylbenzylphthalate(BBP)(2005)・	
○EPA/IRIS	
Butyl benzyl phthalate (CASRN 85-68-7)(1993)	
Dibutyl phthalate(CASRN 84-74-2)(Oral Rfd 1990, Carcinogenicity 1993)	
○European Chemicals Agency (ECHA)	
・ Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex xvii to regulation (ec) No 1907/2006 (reach) Review of new available information	
Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)(2010)	Di-isononylphthalate (DINP) (2010)
Di-butylphthalate (DBP) (2010)	Di-isodecylphthalate (DIDP) (2010)
Butylbenzylphthalate (BBP) (2010)	Di- <i>n</i> -octylphthalate (DNOP) (2010)
・ Evaluation of new scientific evidence Concerning DINP and DIDP in relation to Entry 52 of annex xvii to regulation (ec) No 1907/2006 (reach), Draft review report,version 37 may 2012a	
・ Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates 5 December 2012b	
○European Union Risk Assessment Report (EU RAR)	
Bis(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) (2008)	Di-isononylphthalate(DINP)(2003)
Di-Butylphthalate(DBP)(2004)	Di-isodecylphthalate(DIDP)(2003)
Butylbenzylphthalate(BBP)(2008)	
○IARC monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans	
Butyl benzyl phthalate. (1999)	Di(2-ethylhexyl) phthalate(2013)
○National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme (NICNAS)	
・ Existing Chemical Hazard Assessment Report	
Phthalates Hazard Compendium (2008)	Diisononyl Phthalate (2008)
Diethylhexyl Phthalate (2008)	Diisodecyl Phthalate (2008)
Dibutyl Phthalate (2008)	Di-C9-11-Alkyl Phthalate (2008)
Butylbenzyl Phthalate (2008)	Di-C6-10-Alkyl Phthalate (2008)
Di- <i>n</i> -octyl Phthalate (2008)	
・ Priority Existing Chemical Assessment	
Report No. 32 Diethylhexyl Phthalate (2010)	Reports No. 35 Diisononyl Phthalate (2012)

(参照文献)

Barber ED, Astill BD, Moran EJ, Schneider BF, Gray TJ, Lake BG, Evans JG. Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol Ind Health*. 1987 Jun;3(2):7-24. (CPSC2010 から引用)

Bility MT, Thompson JT, McKee RH, David RM, Butala JH, Vanden Heuvel JP, Peters JM Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by phthalate monoesters. *Toxicol Sci*. 2004 Nov;82(1):170-82.

Koch HM, Christensen KL, Harth V, Lorber M, Brüning T. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol*. 2012 Dec;86(12):1829-39.

Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(21-22):1446-54.

Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Jan;55(1):7-31.

(財) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・ (独) 製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 11 フタル酸ジ-n-ブチル (2005) (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構