内閣府食品安全委員会事務局
平成24年度食品安全確保総合調査

フタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析

調査報告書（1）

フタル酸ジブチル（DBP）

フタル酸ベンジルブチル（BBP）

平成25年3月

株式会社三菱化学テクノリサーチ

目次

調査の概要 5
1. 事業名 5
2. 調査の目的 5
3. 調査の項目 5
4. 調査方法 5

フタル酸ジブチル（DBP） ..... DBP 5

フタル酸ベンジルブチル（BBP） ..... BBP 5

フタル酸ジイソノニル（DINP） ..... DINP 1

フタル酸ジイソノニル（DIDP） .....DIDP 1

フタル酸ジオクチル（DNOP） ..... DNOP 1

調査の概要

１．事業名

フタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析

２．調査の目的

器具・容器包装に係るフタル酸エステル類６物質については、平成 21 年、評価要請者から、既存の文献等とともに評価要請書が提出されている。当該６物質のうち、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）については、平成 21 年度に実施した「清涼飲料水中の汚染物質に係る食品健康影響評価に関する情報収集調査」で収集した知見を活用して評価を実施しているが、他の５物質については、既存の文献等の整理、分析が必要である。このため、本調査では、これら５物質の食品健康影響評価を行うに当たり、既存の文献等の整理・分析を行うとともに、最新の文献等の収集を行い、食品健康影響評価に必要な情報について整理・分析を行うことを目的とする。

対象５物質：

フタル酸ジブチル（DBP）、フタル酸ベンジルブチル（BBP）、フタル酸ジイソノニル（DINP）、フタル酸ジイソデシル（DIDP）、フタル酸ジオクチル（DNOP）

３．調査の項目

（ｱ）一般情報

物質の特定情報（CAS 番号、IUPAC 名等）、存在形態、物理化学的性質、主たる用途、環境中の挙動、使用実績、現行規制、環境媒体（特に食品及び飲料水等）からの検出状況、暴露状況（食品由来、食品由来以外、一日推定摂取量（尿中代謝物量からの換算は換算根拠を示すこと）等）、測定方法と検出限界値。現在の日本人の暴露実態を可能な限り把握する。

（ｲ）代謝（生体内運命）

ヒト又は実験動物がフタル酸エステル類に暴露された際の代謝等（吸収、分布・蓄積、代謝、排泄、毒性発現メカニズム）の体内運命。吸収及び分布・蓄積については、経口（暴露）投与の知見を中心に、暴露（投与）経路及び投与量（体重当たり摂取量）が分かるように知見を整理する。

（ｳ）実験動物に対する毒性

動物を用いた各種毒性試験（急性毒性、反復投与毒性、生殖・発生毒性試験、発がん性試験、神経毒性試験、免疫毒性試験、遺伝毒性試験等）等の毒性情報。経口摂取に関する知見について、投与量が分かるように知見を整理すること。混餌、飲水投与試験の場合は、必ず、混餌、飲水中濃度（ppm、mg/Ｌ等）に体重当たり摂取換算量（mg/kg 体重/日）を併記するとともに、その換算根拠を示す。

なお、該当する毒性試験がない場合には、その旨記載する。

(ｴ) 疫学調査及び中毒事例（ヒトへの影響）

ヒトがフタル酸エステル類に暴露（複合暴露を含む）された際の健康影響（急性毒性、慢性毒性、発がん性、次世代影響（特に、胎児、乳幼児への影響等)。経口暴露の知見を中心に、暴露経路及び暴露量（体重当たり摂取量）が分かるように知見を整理すること。経口暴露に関する知見は少ないことが想定されることから、吸入暴露や尿中代謝物を指標とした知見等についても広く収集し整理する。

(ｵ) 国際機関等の評価とその根拠

国際機関（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA)、WHO（飲料水水質ガイドライン、IARC）等)、諸外国（EU（EFSA、BfR、ANSES 等の欧州各国における評価)、米国（FDA、EPA）等）及び我が国の耐容摂取量等の設定の有無とその科学的な根拠について、整理を行う。

４．調査方法

（１）委員会の設置

以下の名簿に示す疫学、毒性学、分析化学等の有識者３名から構成される検討会を設置し、調査方針、調査項目、文献等の具体的な収集・整理方法、とりまとめの整理・分析方法について検討するとともに、収集した情報内容の分析、食品健康影響評価に資する文献の抽出及びその重要性の検討並びに報告書の構成及び内容について検討し、リスク評価を行うために必要な情報を整理した。

・検討会委員

江馬 眞*　　産業技術総合研究所安全科学研究部門　招聘研究員
岸 玲子　　北海道大学環境健康科学研究教育センター　特任教授
那須 民江　　中部大学生命健康科学部　客員教授
*: 委員長

・検討会開催日程表

第１回検討会　平成 24 年 12 月 5 日
第２回検討会　平成 25 年 1 月 11 日
第３回検討会　平成 25 年 3 月 1 日

（２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理

BBP、DBP、DIDP、DINP 及び DNOP に関する情報について、下表のような国際評価機関等における評価書及び評価書中に引用されている文献等を抽出した。

世界保健機関：Word Health Organization（WHO）
コーデックス委員会：Codex Alimentarius Commission（CAC）
FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives（JECFA）
国際癌研究機関：International Agency for Research Cancer（IARC）
欧州委員会：European Commission（EC）
欧州食品安全機関：European Food Safety Authority（EFSA）
米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration（FDA）
米国環境保護庁：Environmental Protection Agency（EPA）
米国毒性物質疾病登録機関：The Agency for Toxic Substances and Disease Registry（ATSDR）
米国産業衛生専門家会議：American Conferences of Governmental Industrial Hygiemits（ACGIH）
英国環境・食料・農村地域省：Department for Environment, Food and Rural Affairs（DEFRA）
仏食品環境労働衛生安全庁：ANSES
独連邦リスク評価研究所：BfR
ヘルスカナダ：Health Canada
カナダ食品検査庁：Canadian Food Inspection Agency（CFIA）
オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関：Food Standards Australia New Zealand（FSANZ）
その他の国際評価機関等

また、リスク評価に必要な文献等を商用データベース（DB）によって検索し、抽出した。

TOXLINE（TOXNET）
CA（STN International）
MEDLINE
PubMed
JST（科学技術振興機構）
その他国内外の主要な DB

本調査では全体として 1004 件の文献を抽出して検討対象とし、そのうち調査対象の５物質について、以下の数の文献を新たに収集した。

対象物質	収集した総文献数	新たに収集した文献	取りまとめに使用した文献数
DBP	304	137	282
BBP	231	105	208
DINP	239	165	189
DIDP	154	119	92
DNOP	161	118	126

上記により収集した文献及び既存の文献等に記載されている内容を、調査項目ごとに分析・整理して、検討会委員の検討をもとに報告書として取りまとめた。

○文献の重要性の判断基準（毒性試験等及び疫学調査）

検討対象とした文献のうち、動物を用いた毒性試験等（遺伝毒性試験を除く）及び疫学

調査については、検討会の指示に従い、次の判断基準等を設けて分類し、各文献を分析した結果を表にまとめ、この表をもとに検討会委員の確認を受けた。検討会のコメント（判断基準等参照）を踏まえ、表「毒性試験のまとめ」及び表「疫学調査等のまとめ」とし、報告書の作成に活用した。重要性の判断結果は、各表の「文献の重要性」欄に記号で示した。また、これらの表は各フタル酸エステルの報告の最後に掲載した。

MCTR による文献の重要性の判断基準等		
◆評価機関名	重要性が高い	調査対象評価書（ドラフト案を含む）において参照値（TDI、NOAEL 等）のほか、毒性の有無の判断など、何らかの評価の根拠とされた文献。
◇評価機関名	重要	調査対象評価書（ドラフト案を含む）において検討されている一定の信頼性のある文献で、◆以外だが、評価に有用性がある又は参考になると判断した文献。
－	有用性がある 又は参考になる	本調査事業にて商用データベース等の検索等により新たに抽出した文献で、調査対象評価書（ドラフト案を含む）において検討されていないもののうち、評価に有用性がある又は参考になると判断した文献。比較的最近の知見が中心
検討会のコメント	◎ 特に重要、○ NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、 △ 参考データ、× 重要性が低い、（無印）特に異議はない	

（３）調査報告会の開催

以下の日程で報告会を開催し、本調査の結果を報告した。

・報告会日程表

平成２５年３月２１日

フタル酸ジブチル（DBP）

目次

フタル酸ジブチル（DBP）

Ⅰ. 評価対象物質の概要 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 5
３．国内製造量・輸出入量 5
４．用途 5
５．各国規制等 5
（１）食品用の器具・容器包装に関する規制 5
（２）水質基準値又はガイドライン値等 5
Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 5
１．体内動態 5
（１）吸収・排泄 5
（２）分布 5
（３）代謝 5
（４）まとめ 5
２．実験動物等における影響 5
（１）急性毒性試験 5
（２）亜急性毒性試験 5
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 5
（４）神経への影響 5
（５）免疫系への影響 5
（６）内分泌系及び生殖系への影響 5
（８）遺伝毒性 5
３．ヒトにおける影響 5
（１）急性毒性 5
（２）亜急性及び慢性影響 5
Ⅲ. ヒトに対する暴露量の推定 5
１．環境媒体からの暴露 5
（１）空気 5
（２）飲料水 5
（３）ハウスダスト 5
（４）食物 5
（５）その他 5
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 5
２．バイオモニタリングデータ 5
（１）DBP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 5
（２）DBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 5

V. 国際評価機関等の評価 5
１．米国 5
（１）米国環境保護庁（EPA） 5
（２）米国環境健康科学研究所（NIEHS 2003） 5
（３）米国消費者製品安全委員会（CPSC 2010） 5
２．欧州連合（EU） 5
（１）EU（Risk Assessment Report 2003） 5
（２）欧州食品安全機関（EFSA 2005） 5
（３）欧州化学品機関(ECHA 2010） 5
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS 2008） 5
VI. 毒性試験のまとめ 5
＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞ 5
＜参照＞ 5

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．名称・分子式・分子量・構造式

一般名：　フタル酸ジブチル

IUPAC：　＜和名＞ フタル酸ジブチル

　　＜英名＞ Dibutyl phthalate

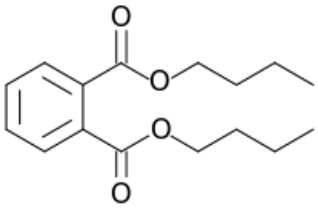
別名：　フタル酸ジ-n-ブチル、Di-n-Butyl Phthalate、DBP、1,2-Benzenedicarboxylic acid, dibutyl ester

CAS No.：　84-74-2

分子式：　$C_{16}H_{22}O_4$

分子量：　278.34

構造式：



（EU RAR 2003）

２．物理化学的性状

物理的性状：　特徴的な臭気のある、無色～黄色の粘稠液体

融点：　-35 ℃

沸点：　340 ℃

引火点：　157℃（c.c.）

蒸気圧：　< 0.01 kPa（20 ℃）

比重（水＝1）：　1.05

水への溶解性：　0.001 g/100 mL

オクタノール／水分配係数：　log Pow＝4.72

生分解性：　低濃縮性（化学物質審査規制法）*

（日本語版 ICSC 2002　* 通商産業省 1975）

３．国内製造量・輸出入量

DBP の 2007～2011 年の 5 年間の国内生産量及び輸入量を表 1 に示す。輸出量は DBP 単独での統計データがないため不明である。

なお、改正前の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）に基づき、2009 年度に第二種監視化学物質として届出された製造・輸入数量の合計数量は 1,773 トンであり、改正化審法に基づき 2010 年度に一般物質として届出された製造・輸入数量の合計数量は 1,000 トン未満であった。（経済産業省 2010、2012）。

表 1　DBP の国内生産量・輸入量等（2007～2011 年）単位（数量：トン）

暦年	2,007	2,008	2,009	2,010	2,011
国内生産	2,439	1,971	1,216	1,403	1,264

輸入量 *	524	514	491	651	479
国内出荷量	3,182	2,521	1,583	1,757	1,531

出典　可塑剤工業会　2013、財務省 貿易統計

４．用途

DBP は塩化ビニル、ニトロセルロース、酢酸ビニル、ポリスチレン、メタクリル酸樹脂との間に良好な相溶性があるため、プラスチックの可塑剤として用いられる。レザーなどの塩化ビニル製品、ラッカー、接着剤、印刷インキ、セロハンなど製品に可塑剤として用いられるほか、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）。

５．各国規制等

（１）食品用の器具・容器包装に関する規制

① 国内規制

食品用器具・容器包装に関して、米国や EU では当該用途に使用可能として法令の条文や付表（ポジティブリスト）に掲載された物質のみ使用可能となるポジティブリスト制度により規制しているが、日本では食品衛生法において、器具又は容器包装の規格・基準を制定することにより規制を行っている。

DBP は食品衛生法において規格基準は設定されていないため、これに基づく使用制限はない。

② 米国

連邦規則集第 21 巻（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加物等として、DBP は接着剤の成分（§175.105）、コーティングの成分（§175.300、175.380、175.390）、水性・脂肪性食品用の紙及び板紙の成分（§176.170）、セロファンへの使用（§177.1200）、ポリエステルへの使用（§177.2420）、ゴム製品への使用（§177.2600）が、一部条件付ではあるが、認められている（FDA 2013）。

CPSIA2008 の§.108 に基づくフタル酸エステル類規制により、子ども用ケア用品のうち、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための消費者製品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP が、いずれも 0.1%を超えて含まれてはならないとされている（DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置）。対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップ）が挙げられている（CPSC、2011）。

③ 欧州連合（EU）

委員会規則（EU）No 10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料又は製品について、以下の条件で DBP を認めている（EU 2011）。

Specific Migration Limit（SML、特殊移行量制限）：0.3 mg/kg

使用可能な用途：

(a) 非脂肪性食品に繰り返し使用する材料及び製品への可塑剤

（b）最終製品中濃度 0.05 %以下の加工助剤.

（２）水質基準値又はガイドライン値等

① 国内

要検討項目（mg/L）: 0.2（暫定）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EU リスク評価書（EU RAR）、米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）の毒性学的プロファイル、欧州食品安全機関（EFSA）の意見書、米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ、欧州化学物質庁の報告書（ECHA）、米国消費者製品安全委員会（CPSC）のレビュー等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（WHO 2011、EU RAR 2003、ATSDR 2001、EFSA 2005、NTP-CERHR 2000、ECHA 2010、CPSC 2010）。

１．体内動態

（１）吸収・排泄

^{14}C-DBP をラット及びハムスターに経口投与した試験から、DBP は消化管から容易に吸収される； 投与量の 63%から 90%以上が 48 時間以内に尿中に排泄されていた（Foster et al., 1982; Tanaka et al., 1978; Williams and Blanchfield, 1975）。糞への排泄は少量であった（1.0～8.2%）（Tanaka et al., 1978）。

DBP を含有するプラスチック容器に接触した食品を摂取した 13 人における平均血中濃度は 0.10 mg DBP/L であった。一方、暴露されていない 9 人の平均血中濃度は 0.02 mg/L であった。これらはヒトにおいても DBP が経口吸収されることを示すものである（Tomita et al., 1977）。

閉塞条件下（プラスチックキャップ）で 43.7 mg/kg 体重（157 µmol/kg 体重）の ^{14}C -DBP のエタノール溶液を、F344 ラット（体重 180～220 g）の剃毛した皮膚に適用後、尿中に 1 日当たり適用量の 10～12%、7 日間で合計約 60%が排泄された。糞中へは 24 時間で適用量の約 1%が排出された（7 日間合計で約 12%）（Bronaugh et al., 1982; Elsisi et al., 1989）。

無希釈の DBP を用いた *in vitro* 試験で、ヒトの皮膚（2.40 µg/cm^2/hr）はラットの皮膚（93.35 µg/cm^2/hr）に比べ、吸収速度は遅かった（Scott et al., 1987）。

DBP を含む親油性化粧品成分について、*in vivo* 及び *in vitro* の皮膚吸収性試験が無毛モルモットを用いて行われた。*in vivo* 試験での DBP の 24 時間後の皮膚吸収量は適用量に対し尿での回収が 60.2%、腎臓、肝臓等の器官での残存を含め合計で 62.0%であった。*in vitro* 試験では 24 時間後で 27.1%、72 時間後で 59.9%であった。

DBP の皮膚透過性についての *ex vivo* 試験が、種々の動物及びヒトの皮膚を用いて試験が行われた。有毛及び無毛ラット、ウサギ、モルモット、無毛マウス及びドナーから提供されたヒト皮膚に DBP を適用し、透過液中の DBP、フタル酸モノ-n-ブチル（MBP）、及び MBP グルクロン酸抱合体が測定された。全ての皮膚について、透過液中には MBP のみが検出された。透過流束はヒトの 0.59 µg/hr/cm^2 から無毛ラットの 48.9 µg/hr/cm^2 まで

大きく異なっていた。DBP の透過係数（μg/hr/cm）は、無毛ラット>有毛ラット>無毛マウス=ウサギ>モルモット>ヒトの順であり、全皮膚中の MBP 濃度に相関していた。DBP の加水分解にはカルボキシエステラーゼが寄与しているが、透過係数と皮膚中カルボキシエステラーゼの比を取ると、ヒトの場合は特異的に小さいことが判った。これらのことから、著者らは皮膚透過性に関して動物試験データからヒトへの外挿は慎重にすべきであるとしている。

妊娠 Sprague-Dawley ラットに 500 又は 1、500 mg/kg の ^{14}C -標識 DBP を妊娠 14 日に単回経口投与した胎盤透過試験が行われた。母動物及び胚の組織が 0.5～48 時間の間に採取された。胚組織の放射活性は投与放射活性の 0.12～0.15%未満であった。胎盤中及び胚中の放射活性は母体血清の 1/3 以下であった。放射活性の蓄積は母体組織、胚組織ともに認められなかった。未変化の DBP 及びその代謝物である MBP と MBP-グルクロン酸抱合体は速やかに胚組織へと移行するが、胚組織での濃度は母体血漿中濃度よりも常に低かった。母体血漿、胎盤及び胚から回収された放射活性の大部分は、MBP によるものであった。未変化の DBP は少量しか検出されなかった（Saillenfait et al., 1998）。

500 mg/kg 体重の ^{14}C -DBP を 50%エタノールに溶解して雄ラットに投与後、胆管へのカニューレが挿入された（Kaneshima et al., 1978）。投与後 6 時間にわたり採取された胆汁中に、投与量の 4.5%が回収された。

60 mg/kg 体重の ^{14}C -DBP を単回投与した 2 匹のラットの胆汁が投与後 3 日間、採取された。

胆汁への排泄量は投与量に対し、1 日目は 2 匹のラットでそれぞれ 27.6、52.8%、2 日目は 4.5、3.85%であった。3 日間合計で 32.2 及び 56.7%が胆汁に排泄された。MBP 及び未変化の DBP が胆汁中の主成分（両者の比率は 1:1）であった（Tanaka et al., 1978）。

（２）分布

雄の Wistar ラットに 0.27 又は 2.31 g/kg 体重の ^{14}C -DBP をコーン油に溶解して投与した試験で、器官への残存はほとんど認められなかった。分布は両用量で同等であった。投与 4 時間後の放射活性は、腎臓で最も高く（0.66%）、脳で最も低かった（0.03%）。48 時間後では、組織中に痕跡量（< 0.01%）しか検出されなかった。両用量とも投与後 24 時間まで、投与放射活性の 0.4%が血中に検出された（Williams and Blanchfield, 1975）。

60 mg/kg 体重の ^{14}C -DBP を DMSO 溶液で経口投与されたラットでも、投与 24 時間後には合計 14 の組織中に放射活性はほとんど認められなかった。脳、心臓、肺、すい臓、睾丸、前立腺又は甲状腺には残存していなかった。検出された放射活性は、肝臓に 0.06%、腎臓に 0.02%、筋肉に 0.7%、脂肪組織に 1.53%、腸に 1.53%、胃に 0.01%、血液中に 0.02%であった（Tanaka et al., 1978）。

合計 24 匹の Wistar ラット（体重 ca. 50 g）に 4、8 及び 12 週間（各 8 匹）にわたり DBP を混餌（DBP 0.1%含有）投与した。4 週間投与群の 4 匹には ^{14}C -DBP を投与し、残りの 4 匹及び 8、12 週間投与群には、試験終了前の 24 時間まで非標識 DBP を投与、最終の 24 時間に ^{14}C -DBP を投与した。投与終了後器官・組織（すい臓、腎臓、脂肪組織、精巣、骨格筋、心臓、肺、脳）が摘出された。脂肪組織は例外の可能性があるがその他の組織に蓄積は認められなかった（Williams and Blanchfield, 1975）。

雄の F344 ラット（体重 180～220 g）の剃毛した皮膚に 43.7 mg/kg 体重（157μmol/kg 体重）の ^{14}C -DBP をエタノール溶液として、閉塞条件下（プラスチックカバー）で適用（直径 1.3 cm）した 7 日後の検査で、組織での検出量は適用量のわずか 0.5～1.5%であった。体内では脂肪組織（0.41%）、皮膚（1.4%）及び筋肉（1.1%）に大部分の DBP が残存していた。その他の組織（脳、肺、肝臓、すい臓、小腸、腎臓、精巣、脊髄、血液）には合計でも 0.5%未満であった。皮膚の適用部位に 33%が残存していた（Elsisi et al., 1989）。

50 mg/m^3 の DBP を 6 時間/日、3 又は 6 か月間ラットに暴露後、組織での濃度が測定された（検出限界 0.03 mg/kg）。DBP の検出濃度は以下のとおりであった。脳（3 か月後で 0.42～0.68 mg/kg、6 か月後で 0.54～1.46 mg/kg：各回 3～4 匹）、肺（3 か月後 0.03 以下～0.27 mg/kg、6 か月後 0.57～0.65 mg/kg; 各回 2～3 匹）、肝臓（3 か月後 0.25～0.29 mg/kg、6 か月後 0.10～0.29 mg/kg; 各回 3～4 匹）、腎臓（3 か月後 0.05～0.17 mg/kg、6 か月後 0.13～0.32 mg/kg; 各回 3～4 匹）及び精巣（6 か月後 0.09～0.16 mg/kg、6 か月後 0.03 以下～0.31 mg/kg; 各回 3～4）。

0.5 mg/m^3 の DBP に暴露後の場合は、脳における濃度は 3 か月後 0.03 以下～0.19 mg/kg、6 か月後 0.37～0.64 mg/kg（各回 3 匹）であった。

肺においては 3 か月後（3 匹）は検出されなかった（検出限界 0.03 mg/kg）が、6 か月後では 2 匹中 1 匹に 0.14 mg/kg の濃度で検出された。

肝臓では、3 か月後では 2 匹は検出限界以下、1 匹で 0.10 mg/kg であり、6 か月後は検出限界以下であった（2 匹）。

腎臓については、3 か月後では 2 匹は検出限界以下、1 匹で 0.05 mg/kg であり、6 か月後は 2 匹で検出限界以下、1 匹で 0.04 mg/kg であった。

精巣では 3 か月後で 0.03 以下～0.07 mg/kg であり、6 か月後では 2 匹は検出限界以下、1 匹に 0.26 mg/kg であった（★Kawano et al., 1980b）。本試験では代謝物の測定は行われていない。

妊娠 CD ラットに DBP を妊娠 12 日から 19 日の朝まで混餌投与（0、100 又は 500 mg/kg 体重/日；実測摂取量 0、112 又は 592 mg/kg 体重/日）し、投与終了後 4 又は 24 時間後に検査を行う試験が行われた。この試験では同時に DBP 代謝物である MBP 及びそのグルクロン酸抱合体について、母動物の血清、尿羊水及び胎児の血清中濃度の測定が行われた。血清中濃度は母動物、胎児ともに高用量群の方が常に高く、また用量の 5 倍の差異に対し、濃度の差異は 8～100 倍と高かった。これは、MBP の血清におけるキネティクスが非線形であることによるとする Clewell らの仮説に合致すると述べられている。母動物の尿及び

羊水中の濃度差は、5 倍の用量差に近いものであった。また組織によって消失挙動が異なり、24 時間の MBP 濃度を 4 時間後の濃度と比較すると、母動物血清中では、0.05%に減少していたのに対し、羊水中及び胎児血清中では 30～60%が残存していた（Struve et al. 2009）。

妊娠ラットに、GD 12-19 の期間、DBP を反復投与すると、テストステロン合成及びラット胎児の雄における性的発生がかく乱される。しかしながら、妊娠期間中、DBP への反復暴露の後で、MBP やそのグルクロニド抱合体（MBP-G）のような DBP 代謝物の体内動態については、ほとんど知られていない。そこで、母動物及び胎児の代謝及び分布に対する反復投与の影響を調べるために、妊娠した Sprague-Dawley ラットに、DBP 500 mg/kg 体重/日の用量で、GD 19 に単回、又はコーン油に溶解した DBP を 50、100 及び 500 mg/kg 体重/日の用量で、 GD 1219 の間、毎日、強制経口投与が行われた。

その結果、用量反応性の評価から、母体及び胎児血漿中の MBP 濃度には、非線形の増加がみられらた。そして、500 mg/kg 体重/日投与群の 8 日後の動物においては、母体及び胎児の MBP レベルは、わずかに低下した。胎児血漿中の MBP レベルは、母体血漿中の MBP レベルと同程度であったが、胎児血漿中における MBP-G の出現と消失は、有意に遅延した。MBP-G は、時間とともに、羊水中に蓄積した。 （Clewell et al., 2009）

ラットにおける DBP 及び MBP の組織分布についての PBPK モデルが、Keys らによって開発されている（Keys et al. 2000）。そのモデルは、組織への MBP の取り込みに関するかん流制限（perfusion-limited）と pH トラップ（pH trapping）を組み合わせたメカニズムを考慮したものである。このモデルは、げっ歯類のデータからヒトでの推定値を得るために導き出されたが、胎児や小児における推定値を算出するためのパラメータは含まれていない（NTP-CERHR 2000）。

（３）代謝

図に DBP の代謝経路を示した。

ラットに DBP を経口投与後、尿中に MBP とともに、MBP-グルクロン酸抱合体、種々の MBP の ω- 及び ω-1-酸化生成物（より極性の高いケトンやカルボン酸）、及び少量の遊離フタル酸エステルが検出された（Albro and Moore, 1974; Foster et al., 1982; Tanaka et al., 1978; Williams and Blanchfield, 1975）。

MBP 非抱合体と MBP 抱合体の排泄に関して種差が認められている。MBP-グルクロン酸抱合体の非抱合体に対する比は、ラットで 1、モルモットで 1.5、ハムスターで 2.3 であった（Tanaka et al., 1978）。

DBP を 2 g/kg 体重で投与されたラットとハムスターの尿中に、MBP-グルクロン酸抱合体がそれぞれ 37.6 及び 52.5%、非抱合 MBP が 14.4 及び 3.5%検出された（Foster et al.,

1982）。

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-n-ブチル（MBP）を生じる。フタル酸モノ-n-ブチルはω、ω-1 酸化でさらに代謝され、その酸化物が生成する（IPCS, 1997; Keys, 2000）。

肝ホモジネート（ラット、ヒヒ、フェレット）、腎ホモジネート（ラット）及び小腸細胞標本（ラット、ヒヒ、フェレット、ヒト）を用いた *in vitro* 試験で、DBP への MBP への加水分解が確認された（Lake et al., 1977; Rowland et al., 1977; Tanaka et al., 1978; White et al., 1980）。

ラット肝ミクロソーム画分による DBP の MBP への非常に速やかな加水分解が確認されている。フタル酸ジエステル加水分解の酵素活性に種差が認められ、活性はヒヒ>ラット>フェレットの順であった。ラット、ヒヒ及びフェレットの小腸粘膜細胞標本、さらにヒトの小腸標本にも DBP の MBP への加水分解活性があった。ラットの消化管内容物による DBP の MBP への加水分解速度は、小腸内容物が最高であり、盲腸及び胃内容物の場合は格段に遅かった（Lake et al., 1977; Rowland et al., 1977）。

ラット小腸の反転嚢標本を用いた *in vitro* 試験では、腸粘膜を通過後、未変化の DBP はわずかに 4.5%であり、95.5%は漿膜灌流液に達する前の粘膜上皮中で MBP へ加水分解された。エステラーゼの活性阻害により MBP へ加水分解される DBP 量は減少した。MBP は同量が腸に吸収されたが、DBP の吸収量は極度に減少した（White et al. 1980）。

Wistar ラットに DEHP（3,000 ppm）、及び DBP（150、1,000 又は 7,000 ppm）を 28 日間混餌投与した後、血清中の代謝物プロファイルを解析するメタボロミクス研究が行われた。また DEHP（3,000 ppm）と DBP（150、1,000 又は 7,000 ppm）を同時投与した場合のプロファイル解析も行われた。

DBP 150ppm（毒性の NOEL）では、変化は極めて少なく、この用量がメタボロミクス上の NOEL であった。高用量レベルでは、両物質とも雌よりも雄に大きなプロファイル変化がみられた。

代謝物質プロファイルの一部はペルオキシソーム増殖を示す変化のパターンと一致し、ペルオキシソーム増殖活性はシアン非感受性 Palmitoyl-CoA 酸化活性の増加によって確認された。

DEHP（3,000 ppm）と DBP 150 ppm の同時投与は、DEHP 単独投与時の代謝物質プロファイルと同様であり、低用量 DBP の同時投与の影響はみられなかった。DBP 1,000ppm を同時投与すると、DEHP 単独投与のプロファイルと比較して、わずかな変化が認められた。高用量の DEHP と DBP を同時に投与すると、それぞれを単独で投与した場合に比べかなり異なったプロファイルを示していた。定量的な統計解析により、代謝物質の同時投与の影響は単独投与の影響を合算した場合よりも小さいことが判った（van Ravenzwaay et al. 2010）。

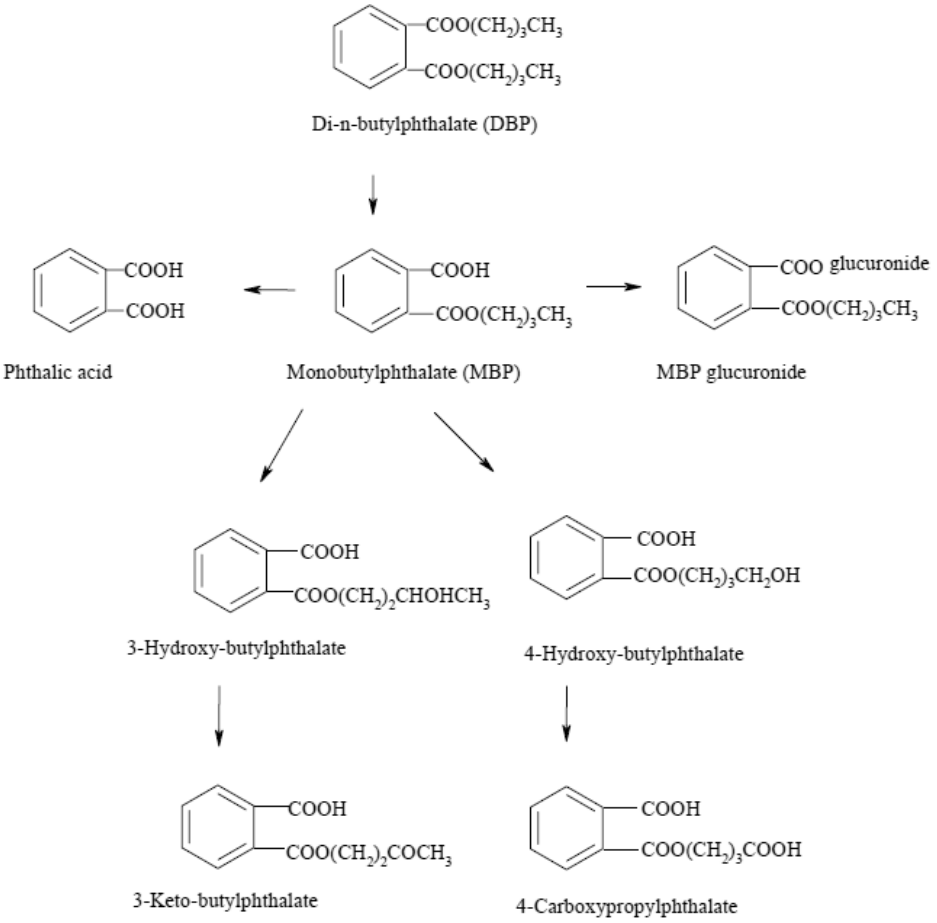


図　DBP の主要代謝経路
（EU RAR, 2003 を引用した）

（４）まとめ

以下に、DBP の体内動態についてまとめた（EU RAR 2003）。

経口投与された DBP は速やかに吸収され排泄される。ラット及びハムスターの場合、経口投与量の 63%から 90%以上が 48 時間以内に尿に排泄された。糞への排泄は少量であった（1.0～8.2%）。ヒトにおいても DBP は経口吸収される。

ラットに皮膚適用した際も吸収され、適用量の約 60%が 7 日間以内に尿に排泄された。糞への排泄は約 12%であった。*in vitro* 試験で、DBP のヒト皮膚での吸収は、ラット皮膚よりも遅いことが示された（ヒト皮膚：2.40 μg/cm²/hour、ラット皮膚：93.35 μg/cm²/hour）。吸入暴露後の吸収についてはデータが得られなかった。

DBP の大部分は先ず胆汁に排泄され、その後腸肝循環に入る。試験動物では経口投与、皮膚暴露の場合とも組織蓄積はほとんど認められなかった。吸入暴露では組織になんらか

の蓄積があることを示唆するわずかなデータがある。

大部分の DBP は小腸で吸収される前に MBP と対応するアルコールに加水分解される。ただ、加水分解は肝臓や腎臓でも起こりうる。

尿中の代謝物は MBP、MBP-グルクロン酸抱合体、種々の MBP の ω- 及び ω-1-酸化生成物（より極性の高いケトン又はカルボン酸）、及び少量の遊離フタル酸エステルである。

MBP 及びそのグルクロン酸抱合体の排泄に関し、種差が認められた。尿中に排泄された非抱合 MBP の比率は、ハムスターよりもラットの方が高かった。皮膚暴露及び吸入暴露後の代謝についてはデータがない。

ラットに ^{14}C -DBP を経口投与した試験で、DBP 及びその代謝物の胎盤透過性が明らかにされている。胎盤中および胚の放射活性は母体血清の 1/3 以下であった。胚組織の放射活性は投与放射活性の 0.12～0.15%未満であった。母体血漿、胎盤及び胚から回収された放射活性の大部分は、MBP によるものであった。未変化の DBP は少量しか検出されなかった。放射活性の蓄積は母体組織、胚組織ともに認められなかった（EU RAR 2003）。

２．実験動物等における影響

（１）急性毒性試験

① 急性毒性試験（ラット、ウサギ）

マウス及びラットにおける急性毒性は低い（IPCS, 1997、EFSA, 2005、CPSC, 2010）。DBP に関する経口 LD_{50} は、マウスにおいては 20,000 mg/kg 以上（Hardin et al. 1987、White et al. 1983、ATSDR, 2001、NITE, 2005）、ラットでは 8,000～23,000 mg/kg（NITE, 2004）あるいは 8,000～20,000 mg/kg（IPCS, 1997、NTP-CERHR, 2000、CPSC, 2010）である。経皮半数致死量（LD_{50}）は、ウサギにおいては、> 20000 mg/kg 体重と報告されている（NITE, 2004）。

IPSC では動物種における限定的なデータに基づくと、DBP は皮膚又は眼刺激性、あるいは感作性を有するとは見なされていない（IPCS, 1997）。NTP-CERHR の専門家パネルは、げっ歯類に対する DBP の経口 LD_{50} は g/kg の量であり急性毒性は有しないとしている（NTP-CERHR, 2000）。

表　DBP の実験動物に対する急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD_{50}	20,000 mg/kg 以上	8,000～ 23,000 mg/kg	ND
吸入 LC_{50}	ND	ND	ND
経皮 LD_{50}	ND	ND	20,000 mg/kg 以上
腹腔内 LD_{50}	4,000 mg/kg	3,050 mg/kg	ND

ND: データなし

（NITE, 2005）

＜類縁物質（BPP）を用いた毒性試験（参考）＞

① 急性毒性試験（ラット）（（６）＜生殖毒性：精巣毒性＞②にも掲載）

精巣の超微細構造に対する毒性影響に関しては、DBP の類縁物質である DPP を用いて詳細に調べられた。成熟ラットにおける DPP の単回経口投与（2,200 mg/kg 体重）が行われ、成熟ラットの精巣に対する DPP の超微細構造に対する影響について継続的に調べられた。精巣は、投与後 3～48 時間で灌流-固定（perfuse-fixed）され、透過電子顕微鏡による検査が行われた。

その結果、3 時間までにセルトリ細胞の基底細胞質の希薄化がみられ、隣接するセルトリ細胞から分離した基底原形質膜は細胞突起が互いに組み合った複雑な形状を示した。12 時間までに、通常膜面の下方にある外形質の分化組織が崩壊して、セルトリ細胞間接合部にはおびただしい膜の不連続性が認められた。生殖細胞を分離しているセルトリ細胞細胞質の外側突起は、退縮、断片化した。さらに、セルトリ細胞-精子細胞及びセルトリ細胞-パキテン期精母細胞に関係する外形質の分化組織は、しばしば崩壊又は存在しなかった。伸長した精子細胞には、12 時間までに細胞質の凝縮と空胞化が認められ、24 時間までに壊死した。48 時間までに、細胞質は希薄化し、複雑な原形質膜は消失し、外形質の分化組

織は、セルトリ細胞-セルトリ細胞接合部に沿って再構成された（Creasy et al., 1987）。

（２）亜急性毒性試験

① 8週間亜急性毒性試験（マウス）（（６）内分泌系及び生殖系への影響③及び＜生殖毒性：精巣毒性＞①にも掲載）

雄マウスにおける、DBP（500、2,000 mg/kg 体重/日）の 8 週間投与が行なわれ、配偶子における量及び質的な影響（運動率、形態）及び DNA 損傷（小核誘発及び DNA 鎖切断）への影響が調べられた。また、体内における DBP 残留物の評価も実施された。

その結果、精子数、精巣及び精巣上体の重量には有意な影響を及ぼさなかったが、精子運動率の減少、異常な精子頭部の発生頻度の上昇を明確にもたらした。精子細胞における小核の頻度及び生殖細胞における DNA 鎖切断には有意な増加を示さず、DBP の生体内蓄積は認められなかった。この結果から、著者らは、DBP は雄マウスの生殖細胞に影響を及ぼす可能性を示唆した（Dobrzynska et al., 2009）。

② 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（6 週齢、10 匹/性）における、DBP（0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm（雄: 0、163、353、812、1,601 及び 3,689 mg/kg 体重/日、雌：0、238、486、971、2,137、4,278 mg/kg 体重/日相当））の 13 週間混餌投与による亜急性毒性試験が実施された。

投与に関係した臨床兆候は認められず、全てのマウスは試験終了まで生存した。812 mg/kg 体重/日又はより高用量の投与群の両性において、体重増加の減少が観察された。全ての投与群の雌において腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、高用量群の雄においては腎臓の絶対重量は低下した。腎臓には、組織学的変化はみられなかった。一方、812 mg/kg 体重/日以上の投与群では肝臓の相対重量は増加した。また、肝臓では、雄の 1,601 及び 3,869 mg/kg 体重/日投与群及び雌の最高用量である 4,278 mg/kg 体重/日投与群において、微細な好酸性顆粒、より強度に染色された細胞質及びリポフスチン（lipofuschin）の増加からなる細胞質変性（cytoplasmic alterations）が観察された。また、雌の高用量群においてはヘマトクリットの低下が観察された。これらの結果から、肝臓が唯一の DBP の毒性部位として確認された（Marsman, 1995）。

また、NTP-CERHR, 2000 では、専門家パネルによって、次のように NOAEL 及び LOAEL が設定された。すなわち、雄においては、体重増加の減少に基づいて NOAEL は 353 mg/kg 体重/日であった。また、雌においては、腎臓重量の増加に基づいて LOAEL は試験された最小用量の 238 mg/kg 体重/日であった。（NTP-CERHR, 2000）

③ 10 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（4 週齢、10 週齢及び 15 週齢）におけるフタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)(DEHP) 及びフタル酸エステルジ-n-アルキル（DMP、DBP、DHP、DNOP）の 10 日間経口投与が実施され、特定のフタル酸エステルの作用及び精巣委縮の誘導に対するラットの齢の影

響について検討された。

その結果、4 週齢のラットにおいては精子細胞と精母細胞の欠損からなる精巣委縮が引き起こされた。同様に、10 週齢のラットにおいては精細管の 50%までが委縮を生じたが、残りの精細管には影響がみられなかった。一方、15 週齢のラットでは精巣損傷は生じなかった。4 週齢のラットに生じた精巣病変の可逆性は、対照群の動物が性成熟に達する前に投与を停止したか、あるいはその後まで継続したかどうかに依存した。正常な精巣重量及び組織学的影響は、それぞれ、12 週及び 20 週以内に回復した。また、一連のフタル酸エステルジ-n-アルキルのうち、DMP、DBP、DHP 及び DNOP では、DEHP と同様な精巣病変を生じた。DEHP の精巣毒性は、テストステロン又は FSH の同時投与によって影響されなかった。フタル酸エステルの毒性メカニズムは、セルトリ細胞の機能に対する作用に基づいている可能性がある（Gray and Butterworth., 1980）。

④ 2 週間亜急性毒性試験（ラット）（（６）に掲載）

ラット（成体、40 匹）において、DBP（0、100、250、500 mg/kg 体重/日）の 2 週間強制経口投与が行われた。

その結果、DBP の生殖毒性は用量依存的であることが示された。500 mg/kg 体重/日投与群では、体重及び精巣重量は有意に減少した。250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群では、精子数及び運動率が有意に減少し、ラット精巣のマロンジアルデヒド（MDA）レベルは対照群と比較すると有意に増加したが、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性、グルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）活性及びグルタチオン（GSH）が有意に阻害された。一方、500 mg/kg 体重/日投与群では、ヘマトキシリンとエオジン（HE）染色による顕微鏡観察から、精細管の委縮および崩壊、落屑した精細管上皮細胞が示された。

以上の結果から、著者らは、成体ラットの精巣においては、DBP 暴露により酸化ストレスが誘導されることにより、少なくとも部分的には精巣の構造及び機能が変化すると結論した（Zhou et al., 2010）。

一方、同様の実験では、ラット（成体、40 匹）における DBP（0、100、250、500 mg/kg 体重/日）の 2 週間強制経口投与が行われ、ラットの成体雄における精巣上体の構造と機能に対する DBP の影響及びラットの精巣上体における酸化ストレスが調べられた。

その結果、DBP の精巣上体に対する毒性は用量依存的であることが示された。また、500 mg/kg 体重/日投与群のラットにおいては、精巣上体重量及び精巣上体アルファ-グルコシダーゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）活性が対照群と比較して有意に減少した。250 及び 500 mg/kg 体重/日 投与群では、精巣上体のマロンジアルデヒド（MDA）レベルは対照群に比較して有意に増加したが、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性は有意に減少した。さらに、500 mg/kg 体重/日投与群のラットでは、ヘマトキシリン及びエオジン（HE）染色による顕微鏡観察から、精巣上体管の委縮、間質脈管の充血及び管腔の精子欠乏が示された。

以上の結果から、著者らは、成体ラットの精巣上体においては、DBP 暴露により酸化ストレスが誘導されることによって、精巣上体の構造及び機能が変化すると結論した（Zhou et al., 2011）。

⑤ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）（（６）に掲載）

F344 ラット（5-6 週齢、10 匹/性）における DBP（0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm（雄: 0、176、359、720、1,540、2,964 mg/kg 体重/日、雌：0、177、356、712、1,413、2,943 mg/kg 体重/日相当））の 13 週間混餌投与試験が実施された。試験終了時に、ラットはと殺、剖検された。また、広範囲に組織検査が実施された（精巣は 10%中性緩衝ホルマリンに保存)。また、血液学、臨床化学、精子形態及び膣細胞学の各パラメータが検査された。全ての雄について、血清と精巣中の亜鉛及びテストステロンレベルが測定された。

試験された最小用量の 176 mg/kg 体重/日投与群において血清アルブミンの増加が観察された。この用量ではいずれの性においても他の影響はみられなかった。

359 mg/kg 体重/日投与群において、雄に明らかなヘモグロビン及び赤血球数の減少が認められた。

全投与量において、雄にのみ血液学的影響は用量反応性が観察され、体重に対する肝臓及び腎臓重量比が増加し、血小板及び血清アルブミンが増加した。両性において PCoA 活性における上昇がみられた。また、雌において胆汁酸の増加がみられた。

720 mg/kg 体重/日用量投与群の雄において体重減少がみられた。また、359mg/kg 体重/日投与群の雄及び 712～720 mg/kg 体重/日投与群の雄雌において、体重に対する肝臓及び腎臓の重量比が増加した。一方、712～720 mg/kg 体重/日投与群では、雄と雌における肝臓病変及び精巣病変が認められ、雄の精巣病変では巣状精細管委縮が 4/10 例で認められた。また、356～359 mg/kg 体重/日投与群では臨床化学パラメータの変化がみられ、アルカリホスファターゼ活性の増加がこの用量まで継続的に認められた。より高用量の 712～720 mg/kg 体重/日以上投与群では組織学的肝臓病変が継続的にみられた。これらの用量では精巣病変の重篤度が増大し、全ての雄で影響がみられた。また、最高用量である 1,540 及び 2,964 mg/kg 体重/日投与群では、精巣上体の精子減少症（hypospermia）が観察された。しかし、精巣の器官重量比、精巣中の亜鉛及びテストステロンの減少に関しては、1,540 mg/kg 体重/日まで観察されなかった。試験された最高用量である雄の 964 及び雌の 2,963 mg/kg 体重/日投与群では、組織学的にペルオキシゾーム増殖が認められた。この試験においては、ほとんど全てのパラメータに関して、良好な用量相関データが認められた（Marsman 1995)。。

以上の結果から、NTP-CERHR, 2000 では、専門家パネルによって、NOAEL は、176 mg/kg 体重/日であると確認された。（NTP-CERHR, 2000）

⑥ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）（（４）（６）にも掲載）

Wistar ラット（6 週齢、10 匹/性/用量）における DBP（0、400、2,000、10,000 ppm、（雄：0、27、142、688、雌：0、33、162、816 mg/kg 体重/日相当））の 3 か月間混餌投与試験が実施された。この試験では DBP の毒性プロファイルの作成に加えて、神経系又は精巣毒性が評価された。試験の中間時及び終了時点において、標準的な血液学的及び臨床化学的パラメータバッテリー（甲状腺機能を含む）が評価された。また、ペルオキシゾーム増殖の指標として、シアニド（cyanide）非感受性パルミチル-CoA（PCoA）酸化につ

いて測定された。尿検査は試験の中間点及び終了時に実施された。神経系の機能は、DBP投与前、試験 34、59 及び 90 日に、EPA の機能観察試験バッテリーを用いて評価された。

その結果、最高用量である 688（雄）及び 816（雌）mg/kg 体重/日投与群においてのみ影響が観察された。雌においては、体重変化のない状態で、体重に対する肝臓及び腎臓重量比の統計学的に有意な増加が観察された。組織学的には肝細胞に脂質沈着がみられたが、おそらく肝臓におけるペルオキシソーム関連酵素の増加に起因したものであった。PCoA 活性の増加が確認された。血清トリグリセリド（triglycerides）及びトリヨードチロニン（triiodothyronine）が減少した。RBC、ヘモグロビン及びヘマトクリットは、雄において一過性に減少した。ブアン固定液に保存された精巣には組織学的影響は観察されなかった。神経系の機能は試験期間中三時点で評価されたが、投与による影響は観察されなかった（BASF 1992）。

以上の結果から、NTP-CERHR, 2000 では、最高用量で観察された多くの影響に基づいて、LOAEL は 688（雄）及び 816（雌）mg/kg 体重/日、また NOAEL は、142（雄）及び 162（雌）mg/kg 体重/日であると決定した。（NTP-CERHR, 2000）

⑦ 7 日及び 9 日間亜急性毒性試験（ラット、マウス、モルモット、ハムスター）

成体ラット、マウス、モルモット及びハムスターにおける DBP（2,000、3,000 mg/kg 体重/日）の 7 又は 9 日間の強制経口投与試験が行われた。

その結果、ラット及びモルモットでは精巣重量に重篤な影響が認められ、精巣にはほとんど全ての精細管に組織病理学的損傷（精細管萎縮、精子細胞と精原細胞の減少）がみられた。同様の投与を行ったマウスでは軽度な巣状萎縮のみが観察された。ハムスターにおいては、影響は観察されなかった（Gray et al. 1982）。

⑧ 5 日間亜急性毒性試験（ラット）〔吸入毒性試験・参考〕

Sprague-Dawley ラット（雄、5 匹/群）において、DBP 蒸気（0、0.5、2.5、7.0 ppm（0、5.7、28.4、79.5 mg/m^3 相当）、6 時間/日）による 5 日間吸入毒性試験が行われた。

その結果、肺又は肝臓重量への影響はみられなかった。一方、肺においては、2.5 ppm 及び 0.5 ppm 投与群において、ミクロソームチトクローム P450 及びチトクローム-c-還元酵素レベルが用量依存的に減少した。肝臓チトクロームレベルには用量依存的な変化はみられなかった。また、血清において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotranferase）（ALT）の有意な減少、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotranferase）（AST）及びアルブミンの有意な増加が観察された。肝臓細胞の損傷に関する証拠はみられなかった。

これらの結果から、DBP の主要な標的器官は肺であり、ヒトの吸入暴露に関係した用量では肝臓と肺臓におけるチトクローム P450 酵素系に影響を与えると結論された（Walseth & Nilsen, 1984）。

＜代謝物（MBP）を用いた毒性試験＞

① 2週間亜急性毒性試験（ラット、MBP）（（６）に掲載）

若齢雄ラット（Sprague-Dawley）における DBP（2,000 mg/kg 又は 500、1,000、2,000 mg/kg）又は MBP（400、800 mg/kg：DBP 500、1,000 mg/kg 相当）の強制経口投与が行われた。投与は、4、6、10、14 日間、毎日行われた。また、Zn 代謝の実験では、Zn-65（$ZnCl_2$）として 25 uCi/ kg（DBP 2,000 mg/kg）が、精巣に対する保護作用の実験では、50 mg/kg の $ZnSO_4$（DBP 1,000 mg/kg）が、DBP の投与に先立ってそれぞれ注射又は強制経口投与された。

その結果、2,000 mg/kg 投与群においては、精巣重量が 4 日間及び 14 日間でそれぞれ 30～40%及び 60～70%減少した。また、DBP（500、1,000、2,000 mg/kg）の投与においては、精巣の相対重量は、6 日間では対照群に比較するとそれぞれ 82、68、57%であった。一方、MBP（400、800 mg/kg）の投与では、それぞれ 64、53%であった。一方、DBP 投与により Zn 代謝が亢進し、半減期は対照群の 14 日に対して 5 日であった。DBP（3 日間）及び $ZnSO_4$（4 日間）の併用投与では精巣の絶対及び相対重量に有意差はみられなかった（Cater et al., 1977）。

② 4週間亜急性毒性試験（ラット）（（６）に掲載）

雄の Sprague-Dawley ラットにおいて、フタル酸エステル 250 mg/kg 体重/日（モノエステル及びフタル酸（PA））、500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 4 週間経口投与試験が行われ、全身毒性と精子パラメータが比較検討された。9 種類のフタル酸ジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、以下のエンドポイントに有意な変化が認められた。すなわち、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP 及び MBP 投与群）。精巣重量の低下（DEHP、DBP 及び MEHP 群）。特に、DNOP、DBP、BBP、MEP、MBP、DUP、DINP 及び MBzP 投与群においては、精巣上体中の精子数及び精子運動率が低下した。精子運動率に対する有害影響の順位（強から弱）は次のようであった。DEHP > DBP > DNOP > DUP > DIDP > BBP（ジエステル）及び MBP > MEP > MEHP（モノエステル及び PA）。精子パラメータに対する有害影響について、ジエステルはモノエステルに比べて明らかに強いことが示された（Kwack et al., 2009）。

③ 2週間反復投与試験（ラット）（（６）に掲載）

雄の Sprague-Dawley ラットにおいて、フタル酸エステル（250 mg/kg 体重/日（モノエステル及び PA）、500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 2 週間経口投与試験が行われた。9 種類のフタル酸ジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP 等）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、体重増加の低下（BBP、DBP、DINP、MEHP、MBP 及び PA）、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、DNOP、DIDP 及び MEHP）、精巣重量の低下（DEHP、DNOP 及び DIDP）が認められた。全ての投与群において血液学的変化はみられなかった。血糖の増加（DEHP、MEHP 及び MBzP 群）、AST レベルの増加（DBP、DUP、DINP、MBP

及び MBzP 群）、ALT レベルの増加（DEHP 及び MEHP 群のみ）、血清 ALP レベルの増加（ジエステル（500 mg/kg 体重/日）投与群、T-Cho の低下（DEHP 及び DIDP 群）、血清 TG の高値（DINP、MEHP 及び MBP 投与群）が認められた。Sprague-Dawley ラットの短期反復毒性試験においては、モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずることが示された（Kwack et al., 2010）。

＜メタボロミクス（ラット）＞

Wistar ラットにおける DEHP（3,000 ppm）及び DBP（150、1,000 及び 7,000 ppm）の 28 日間混餌投与試験が実施された。ラットの血漿サンプルの代謝物プロフィール（メタボロミクス）が各ラットで測定された。さらに、DEHP 3,000 ppm と DBP 150、1,000、7,000 ppm のいずれかの複合暴露のプロフィールも測定された。

その結果、DEHP と DBP の両化合物に関して、高用量レベルでは、雌に比較して雄において、より著しい変化が誘導された。DBP150 ppm（毒性に関する NOEL）では、変化はほとんどみられず（<偽陽性率）、一貫性のない変化であり、メタボロミクス NOEL が明示された。総代謝物プロフィールの一部分は、シアン非感受性パルミトイル - CoA 酸化の増加によって確認され、ペルオキシゾーム増殖の徴候である変化のパターンと一致した。DEHP（3,000 ppm）及び DBP（150 ppm）の同時投与では、DEHP（3,000 ppm）単独の代謝物プロフィールと比較すると関連した変化を生じなかった。一方、DBP（1,000 ppm）の同時投与では、DEHP（3,000 ppm）単独の代謝物プロフィールと比較して、軽微な追加的な変化が誘導された。DEHP 及び DBP の高用量レベルへの同時暴露では、個々の化合物と比べると、有意に異なったプロフィールが生じた。

しかし、データを定量的、統計学的に解析すると、代謝物に対する併用投与の影響は、相加された影響に満たないことが明らかとなった（van Ravenzwaay et al., 2010）。

＜類縁物質（BPP）を用いた毒性試験（参考）＞

① 4 日間亜急性毒性試験（ラット）（（6）にも掲載）

以下に DBP の類縁物質である DPP の結果を示した。性成熟前のラットにおける DPP（0、2,200 mg/kg、対照はコーンオイルのみ）の経口投与が行われた。単回投与の後、1、3、6 及び 24 時間後に又は 2、3 及び 4 日間の反復投与の後、と殺された。

3 時間においては精細管のセルトリ細胞は関連した生殖細胞の内部置換とともに核周囲の滑面小胞体の空胞化が認められた。空胞化は、6 時間までに細胞質頂端部にまで拡大した。精子細胞と精母細胞においては、急性間質性炎症性浸潤とともに初期の変性性変化が認められた。24 時間までに、上皮内の細胞層の剥離と全組織破壊をともなった広範な生殖細胞変性が認められた。しかし、急性間質性炎症性浸潤は衰弱がみられた。また、3 及び 6 時間ではセルトリ細胞のミトコンドリアのコハク酸デヒドロゲナーゼが低下し、24 時間までに消失した。一方、生殖細胞においては、3 及び 6 時間では影響はなかったが、24 時間までに消失した。2、3 及び 4 日間の DPP の反復投与では、全ての精細管から生殖細胞が徐々に枯渇し、わずかな壊死性の精母細胞とまばらに正常な精祖細胞を含んだセルトリ細胞マトリックスが残存した（Creasy et al., 1987、Creasy et al., 1993）。

（３）慢性毒性試験及び発がん性試験

NTP-CERHR, 2000、EFSA, 2005、CPSC, 2010 では、適切に実施された DBP 単独の慢性毒性試験や発がん性試験に関する報告は見出されていないとしている（NTP-CERHR, 2000、ATSDR, 2001、EFSA, 2005、CPSC, 2010）。ATSDR, 2001 では、1 つの試験、本調査では、発がん物質との併用による DBP の発がん性への影響を調べた報告を入手した。

① 慢性毒性試験

ラットを用いた DBP（100、300、500 mg/kg 体重/日）の混餌投与による 15~21 か月慢性毒性試験が行われ、がんの発生は認められなかったが、腫瘍に関する詳細は報告されていない（Lefaux R. 1968.）。（Krauskopf 1973）（ATSDR 2001）

② 発がん性への影響

オゾンへの暴露は、肺がんの発生に関するリスク要因と考えられている。オゾン単独又は他の毒物との併用での発がん性を評価するために、オゾン単独又は 4-（N-メチル-N-ニトロソアミノ）-1-（3-ピリジル）-1-ブタノン（NNK）及び又は DBP との併用での発がん性が評価された。B6C3F1 マウス（雌雄）において、オゾン 0.5 ppm、NNK 1.0 mg/kg、DBP 5,000 ppm の個別又は併用による、吸入、静脈内投与及び混餌投与試験が 16 及び 32 週間行われた。

その結果、投与による死亡はみられなかったが、試験期間中、対照と投与マウスの間には体重及び組織重量において有意な差異が観察された。オゾンのみ及び併用投与のいずれに暴露されたマウスにおいても肺腫瘍の発生はみられなかった。一方、オゾン又は DBP のみに 16 週間､DBP と NNK を併用したオゾンに 32 週間暴露された雌マウスにおいては、卵管がんが観察された。

これらの結果から、オゾン単独及び NNK 及び又は DBP と併用において肺癌は誘発されなかったが、B6C3F1 マウスに卵管癌が誘発された（Kim & Cho, 2009b）。

また、Kim & Cho らは、雌雄の B6C3F1 マウスに NNK 1.0mg/kg、DBP 5,000 ppm の用量で、単独及び併用の吸入及び混餌投与による 1 年間暴露試験を実施している。

その結果、投与による死亡はみられなかったが、試験期間中に対照と投与マウスの間には体重及び組織重量において有意な差異が観察された。オゾンのみに暴露された両性のマウスで腫瘍発生はみられなかった。一方、NNK のみ及び併用での NNK プラスオゾン又は NNK プラス DBP に暴露されたマウスの雄と雌では肺腫瘍が認められた。また、DBP のみ及び DBP とオゾンプラス NNK に暴露された雌においては、卵管がんが観察された。（Kim & Cho, 2009a）。

（４）神経への影響

① 発達神経毒性試験（ラット）

妊娠ラット(2 匹/群)は、0、10 及び 1000 ug/kg 体重/日の用量で、妊娠期間中に混餌投与され、ラットに対する DBP の低用量における発生神経毒性が調べられた。出生後 21 週での雄ラットの行動が試験ケージにおいて検査された。

児動物の運動機能と同様に、全ての母動物及び児動物の体重には、有意な有害な影響はみられなかった。DBP 10 ug/kg 体重/日に暴露された母動物から生まれたラットは、身づくろい動作について有意な減少を示した。著者らは、この結果から、DBP は低用量でも新しい環境における情動安定性に有害な影響を及ぼすと結論した（Hoshi & Ohtsuka, 2009）

② 発達神経毒性試験（ラット）

妊娠 Wistar ラットにおける、DBP（0、0.037、0.111、0.333、1%）の GD 6～PND 28 の間、混餌投与が行われ、子宮内及び授乳中の暴露の後のげっ歯類の児動物に対する DBP の神経行動学的な影響が調べられた。児動物における発生及び神経行動学的パラメータについて測定された。

その結果、GD 6～20 では、母動物の体重増加又は耳介の開展、切歯萌出あるいは眼瞼開裂出における児動物の日齢に関して、有意な DBP の影響はみられなかった。また、1% DBP への暴露により、妊娠期間の延長、雄と雌の児動物の両方における体重減少、雄児動物の平面立ち直り反応の低下（PND 7）、前肢のグリップ時間の短縮（PND 10）、雄児動物における空間学習及び参照記憶の増強（PND 35）が認められた。0.037% DBP への暴露により、雄児動物における前肢のグリップ時間（PND 10）が短縮したが、空間学習及び参照記憶は阻害された。前肢のグリップ時間（PND 10）、空間学習及び参照記憶において、投与による影響の差がみられた。すなわち、雄児動物は、雌児動物に比べより感受性が高いと思われた。しかし、DBP の全ての暴露レベルでは、平面立ち直り反応（PND 4）、空中立ち直り反応（PND 16）、背地走性（PND 4 又は 7）、断崖回避（PND 7）、又は両性におけるオープンフィールドでの行動について有意な変化はみられなかった。

これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、この試験における DBP の用量レベルでは、全体的に神経行動学的パラメータに関して少数の有害影響が生じる結果が得られた。従って、げっ歯類の雄における認識能力に変化を及ぼす可能性がある（Li et al., 2009）。

③ 発達神経毒性試験（ラット）

妊娠ラットにおいては、DBP（0、25、75、225、675 mg/kg 体重/日）の用量で、GD 6～PND 21 の間、強制経口投与が行われた。離乳した児動物は、PND 28 まで、同一の投与が継続された。雄ラットの迷路行動に対する DBP の影響について、空間学習作業による評価が行われた。行動所見の基礎的なメカニズムを研究するために、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現に対する DBP の影響について、海馬における mRNA 及び蛋白質レベルの両面から解析が行われた。

その結果、高用量の DBP が投与された雄児動物においては、PND 30～33 の間に Morris の水迷路における空間習得の増強がみられた。PND 60～62 の間にはリバーストライアル後

のプローブトライアルで、より良好な空間記憶の保持がみられた。PND 21 では、DBP 投与された雄ラットの海馬についてリアルタイム PCR 及びウエスタンブロット法によって解析したところ、溶媒対照に比べて BDNF 発現が増加していることが明らかになった。活性 CREB（p-CREB）によって促進された転写産物の BDNF 変異体 III は、p-CREB の免疫含有量と同様に投与による変化はほとんどみられなかった。

これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、高用量の DBP が発生期に投与されると、雄のラットにおける空間記憶が改善されることが分かった。この影響は p-CREB に非依存的な経路において、海馬における BDNF 発現の増加に関係している可能性が示唆された（Li et al., 2010b）。

④ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

Wistar ラット（6 週齢、10 匹/性/用量）における DBP（0、400、2,000、10,000 ppm、（雄：0、27、142、688、雌： 0、33、162、816 mg/kg 体重/日相当））の 3 か月間混餌投与試験が実施された。この試験では DBP の毒性プロファイルの作成に加えて、神経系又は精巣毒性が評価された。神経系の機能は、DBP 投与前、試験 34、59 及び 90 日に、EPA の機能観察試験バッテリーを用いて評価された。

神経系の機能は試験期間中に 3 時点で評価されたが、投与による影響は観察されなかった（BASF 1992）。

（５）免疫系への影響

本調査により、DBP や他のフタル酸エステルと接触過敏症との関連性に関して、幾つかの報告を得た。

① 皮膚感作性（マウス）

BALB/c マウスにおいて、フタル酸エステルの有無にかかわらず、ハプテンの準最適用量で皮膚上に感作した。感作性は、それぞれのハプテンでのチャレンジの後で、耳介腫脹反応として評価し、DBP 及び DPrP が、既に皮膚感作性を増強することが知られているフルオレッセインイソチオシアネート（FITC）以外のハプテンの感作性も増強するかどうかが試験された。この試験の間中、接触感作性物質として、フェネチルイソチオシアネート（PEITC、アブラナ科の食用野菜の成分、発がん予防活性を持つとの報告がある）が試験された。

その結果、DBP 及び DPrP は、PEITC 及び二つの FITC 類縁物質（エオシン 5-イソチオシアネート及びローダミン B イソチオシアネート）に対する感作性を増強した。一方、2 T-ヘルパー1-タイプ（2,4-ジニトロフルオロベンゼン及びオキサゾロン）又は 3 T-ヘルパー 2-タイプ（トリメリット酸無水物、メチレンジフェニル 4,4'-ジイソシアネート及びトルエン 2,4-ジイソシアネート）ハプテンに対する感作性を増強しなかった。DBP 及び DPrP のアジュバント作用は、食品の成分である PEITC を含む、FITC 以外のハプテンに対する接触過敏症においても観察された（Matsuda et al., 2010）。

②接触過敏症モデル（マウス）

胸腺間質リンホポイエチン（TSLP）は、上皮細胞で産生される、アトピー性皮膚炎や喘息に関係している IL-7 関連サイトカインである。この研究では、マウスの接触過敏症に関する Th2 モデルにおいて、TSLP の役割が証明された。TSLP は、感作物質の DBP との併用で、ハプテン FITC によって誘導された Th2-タイプ接触過敏症の病態形成に必要とされる。

TSLPR 欠損マウスは、FITC 感作及びチャレンジ後では、好酸球による局所浸潤の顕著な低下、Th2 サイトカインの産生及び血清 IgE レベルを含む、劇的に低下した応答性を示した。TSLPR 欠損マウスによる応答性の低下は、FITC 感作の後、流入領域リンパ節における皮膚由来の FITC+CD11c+抗原をもつ樹状細胞の頻度の減少及び T 細胞刺激機能の低下による可能性がある。

これらのデータから、皮膚由来の樹状細胞は、タイプ 2 免疫応答の形成において、皮膚における直接的又は間接的な TSLP の標的であることが示唆された。また、樹状細胞においては、TSLP は樹状細胞の成熟、皮膚の流入領域リンパ節における蓄積及びアレルゲン特異的ナイーブ T 細胞の増殖を誘導する能力を刺激した（Larson et al., 2010）。

③ 接触過敏症モデル（マウス）

フルオロセインチオイソシアネート誘導マウス接触過敏症モデルにおいて、感覚ニューロンの局所刺激が、DBP のアジュバント作用に関与していることが明らかにされた。一過性レセプターポテンシャル（TRP）A1 と TRPV1 は、DBP の標的候補である可能性がある。

ここでは、DBP は、TRPA1 及び TRPV1 アゴニストに応答するマウス神経節におけるニューロンのサブセットを活性化することが直接的に明らかにされた。TRPA1 と TRPV1 の活性化は、さらに、TRP チャンネルを発現している培養細胞を用いて証明された。構造的に異なったフタル酸エステルの中では、TRPA1 又は TRPV1 を発現している細胞の活性化とアジュバント作用の間に正の関係が認められた（Shiba et al., 2009）。

（６）内分泌系及び生殖系への影響

① 生殖毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（投与群：雄雌各 20 匹/群、対照群：雄雌各 40 匹/群）における DBP（0、300、3,000、10,000 ppm：0、53、525、1,750 mg/kg 体重/日）の混餌投与試験が行われた。交配前期間は 7 日間、交配期間は 98 日間とされた（Wine et al., 1997 と同一プロトコル）。出生後に同腹児は直ちに除去された。生殖機能は、交配期間における同腹児数、同腹当たりの生存児数、児動物の体重及び生存率を測定して評価された。組織学的評価のために精巣はブアン溶液で固定された。

その結果、高用量群においては、DBP 暴露により同腹児数、同腹児数、受胎数、同腹当たりの生存児数、出生時の生存児数の割合が低下した。これらの影響は低用量群ではみられなかった。交差交配試験から、受胎率、同腹当たりの出生児数、出生時の生児数の割合及び出生児体重が有意に減少した。このことから、雄ではなく雌マウスが DBP によって

影響を受けたことが明らかになった。また、対照群及び F_0 DBP 高用量群のみが剖検された。雄においては精子パラメータに対する影響はみられなかった。しかし雄では、体重は有意に減少した（8%）。体重に対する肝臓重量比は有意に増加し、雄では 11%、雌では 19%であった。子宮の相対重量は有意に減少した（28%）が、性周期に影響はみられなかった。投与に関係した肉眼的又は組織学的病変は認められなかった。第二世代の評価は行われなかった（Reel et al., 1984）。（NTP-CERHR, 2000）

② 生殖毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（雌雄）における 4 種類のフタル酸エステル（DEP：0.0、 0.25、1.25、2.5%、DBP：0.0、0.03、0.3、1.0%：0、53、525 及び 1,750 mg/kg 体重/日相当（換算用量は、NTP-CERHR, 2,000）、DHP：0.0、0.3、0.6、1.2%又は DEHP：0.0、0.1、0.3%）に関する連続交配試験が実施された（DBP に関しては、Reel et al., 1984 と同一のプロトコル）。交配 7 日前から混餌投与し、交配期間は 98 日間とされた。生殖機能は、交配期間の同腹児数、同腹当たりの生存児数、児動物体重及び児動物の生存率によって評価された。

DBP 1.0%投与群では、同腹児数、同腹当たりの生存児数、児動物体重及び児動物生存率の低下がみられた。しかし、低用量群ではこのような影響はみられなかった。中及び低用量群においては、生殖発生又は繁殖成績に関して剖検による評価は行われなかった。交差交配試験における受胎数、同腹生存児数、出生児体重、児動物の生存率及び生存児の体重の低下が認められたことから、雄ではなく雌が DBP によって影響されたことが明らかになった（Lamb, 1987）。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では、DBP に関する NOAEL は、ペア当たりの同腹児数及び同腹当たりの生存児数の低下に基づいて、525 mg/kg 体重/日であるとした。（NTP-CERHR, 2000）

③ 多世代生殖・発生毒性試験（マウス）

雄マウスに DBP（500 mg/kg 体重/日（1/16LD_{50}）、2,000 mg/kg 体重/日（1/4LD_{50}）、対照：オリーブオイル）を 8 週間強制経口投与（3 回/週）した後、DBP に暴露されていない雌と交配して、F1 世代の児動物に対する出生前及び出生後の父動物の DBP 暴露及び F2 世代児動物に対する出生前暴露の影響が検討された。雌の 3/4 は分娩の 1 日前にと殺された。生存及び死亡着床数及び肉眼的奇形発生頻度について検査された。残っている雌の児動物は精子量と精子の質、発生上のマーカー及び成長パラメータについて評価された。

その結果、親動物の受胎能及び児動物の子宮内発生には変化はみられなかった。DBP を投与した雄の児動物では成長の遅延が示された。DBP 500 mg/kg 体重投与群の父動物については、F1 世代において出生した雄の数は雌の数に比べてほとんど 2 倍であった。F1 世代の雌では膣開口に 2.5 日の遅れがみられた。また、DBP 2,000 mg/kg 体重投与群の父動物では、F1 世代の雄において精子頭部の奇形の発生頻度が増加した。しかし、F2 世代における受胎能及び胎児の生存率に変化はみられなかった。

これらの結果から、著者らは、父動物の DBP 投与により児動物の性比のかく乱、雌の性成熟の遅延及び F1 世代の雄における精子の質の低下が起こる可能性があると結論した（Dobrzynska et al., 2011）。

④ 2 世代生殖・発生毒性試験（ラット）

CD Sprague Dawley ラット（10 週齢、投与群：雄雌各 20 匹/群、対照群：雄雌各 40 匹/群）における DBP（0、0.1、0.5、1.0% w/w、雄：0、52、256、509 mg/kg 体重/日、雌：0、80、385 及び 794 mg/kg 体重/日相当）の 2 世代生殖・発生毒性試験が行われた。7 日間の交配前期間の後、14 週間交配された。エンドポイントとして、臨床所見、親動物の体重及び飼料消費量、受胎能（同腹児を産生するペア数/総繁殖ペア数）、平均腹数/ペア、同腹生存児数、生児出生率、性比、出生後 24 時間以内の出生児体重について検査された。

F_0 世代においては繁殖ペアにおける全体的な受胎能、すなわち、少なくとも 1 生児をもった同腹児の産出能に対する影響はみられなかった。全ての繁殖ペアは、約 5 匹の同腹児を娩出した。DBP は混餌投与された場合、全ての投与群において同腹当たりの総生児数に（8～17%まで低下）及び 256～385 及び 509～794 mg/kg 体重/日投与群における生存児体重に（6～12 %まで）に明白に影響が認められた（Wine et al., 1997）。

次に、高用量投与群と対照群の間で交差交配試験が実施された。

投与された雌の同腹児においては、補正生存児体重は低下した。しかし、同腹児数と同様に、ペアの交配率、妊娠率、同腹児を娩出した出産率は影響されなかった。F_0 動物の剖検においては、投与動物の生殖器官には肉眼的又は組織病理学的影響はみられなかった。また、F_0 動物における精巣上体の精子数、精巣の精子細胞数及び発情周期の長さは、DBP 投与によっては影響されなかった。F_0 ラットにおける全身的影響として、雌における体重減少及び高用量群の両性における体重に対する肝臓と腎臓重量比の増加がみられた。

F_0 連続繁殖相に続いて、最終 F_1 同腹児は、離乳後、性成熟（PND 88）まで飼育が行われ、親動物と同一の飼料により混餌投与された。性成熟に達したときに同一投与群において兄弟姉妹でない 20 匹の F_1 雄と雌は 1 週間の間交配され、その後、F_2 同腹児の分娩まで個別に飼育された。

その結果、高用量群において、F_1 児動物の体重は PND 0、14、21 に有意に低下した。飼育期間中に高用量群の雄 3 例は明らかに精巣が欠損し、小さな奇形の包皮及び又は陰茎が観察された。高用量 F_1 群では、交配、妊娠及び受胎能が有意に低下し、20 組の内 1 組のみが同腹児を生ずる結果となった。同腹児数に影響はみられなかったが、F_2 児動物の体重は全ての投与群で低下した。高用量群では体重が対照群に比べて 8～14 %低下したが、高用量群以外の用量レベルでは、体重は変化しなかった。

雄のみに関して、256～509 mg/kg 体重/日投与群では、体重に対する腎臓重量比が増加した。最高用量群では、体重に対する肝臓重量比が増加した。高用量群の F_1 雄では、腹側前立腺と精嚢の相対重量及び右側精巣の絶対重量が低下した。一方、F_1 雌の卵巣に対する影響はみられなかった。また、高用量 F_1 雄では、精巣上体の精子数及び精巣の精子細胞数が有意に低下した。

対照群、中用量群及び高用量群から選別された雄（n=10）に関してのみ、組織学的分析が実施された。広範囲な精細管変性が対照群の 1/10 例、中用量群の 3/10 例及び高用量群の 8/10 例で認められた。また、高用量群では、間質細胞過形成が認められた。さらに、高用量群では、雄の 5/10 例に、発育不全又は不完全な精巣上体がみられた。一方、F_1 雌で

は、卵巣又は子宮の病変は示されなかった。また、生存中の発情周期には影響はみられなかった。

母動物への影響は、高用量群でのみ観察され、F0 母動物における肝臓及び腎臓重量の増加がみられた（Wine et al., 1997）。

NTP-CERHR, 2000 では次のように検討された。この試験においては、F_1 高用量群では高頻度の不妊が、中用量群では少数（F_0 交配）かつ低体重の児（F_0 及び F_1 交配）が認められた。一方、低用量群では、少数（F_0 交配）かつ低体重の児動物（F_1 交配）が認められた。これらの結果、NOAEL は決定されなかった。また、F_0 同腹児数及び F_2 児体重の低下に基づいて LOAEL は 52～80 mg/kg 体重/日であった。（NTP-CERHR, 2000）

また、EFSA, 2005 では、ラットを用いた二世代生殖試験において、胎児毒性への LOAEL は餌中 0.1%（雄：52、雌：80 mg/kg 体重/日）、母動物毒性の NOAEL は餌中 0.5%（385 mg/kg 体重/日）と報告された。（EFSA, 2005）

⑤ 2 世代生殖・発生毒性試験（ラット）

ラットの 2 世代試験では、精巣への影響がみられ、繁殖影響の LOAEL は、F1 の精巣萎縮に基づき 0.5%（雄では 256 mg/kg 体重/日、雌では 385 mg/kg 体重/日）であり、NOAEL は 0.1%（雄では 52 mg/kg 体重/日、雌では 80 mg/kg 体重/日）であった（Marsman et al., 1995）。

⑥ 多世代生殖・発生毒性試験（ラット）

Long Evans 頭巾斑ラットにおける DBP（雌：DBP 0、250、500 mg/kg 体重/日、雄：0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日相当）の多世代生殖試験が実施された。親世代（F_0）の雄及び雌の離乳児（10～12 匹/性/群）は、性成熟、成体、交配、妊娠及び授乳期間を通じて、コーン油に溶解した DBP が毎日強制経口投与された。F_0 の性成熟及び性周期が評価された。投与されたラットは未投与のラットと交配された。F_1 同腹児が離乳したとき、親動物はと殺され剖検された。着床痕、血清ホルモンレベル、器官重量及び精巣組織が評価された。

その結果、全ての投与 F_0 雄において、包皮分離の日齢に基づいて性成熟の遅滞が観察された（対照群 39.6 日に対して、低から高用量群までは、42.6、43.4 及び 44.4 日）。500 mg/kg 体重/日投与群では F_0 雄及び雌の受胎能が低下した。F_0 雄の不妊は明らかに精巣委縮及び精子数の低下に起因した。一方、500 mg/kg 体重/日投与群においては、F_0 雌の循環及び交配は良好であったが、妊娠中期の流産の発生頻度の上昇がみられた。250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群から生まれた F_1 児動物では奇形が有意に増加した。奇形のタイプには、少数の尿道下裂、腹部停留精巣、無眼球症、単角子宮及び無腎症がみられた。

F_1 児動物では離乳後の DBP 投与は行なわれなかった。投与された母動物から生まれた F_1 児動物の 18 ペアに対して 4 ペアが、同一用量内で選択され、11 周期の間、連続的に交配された。残りの F_1 児動物は剖検された。連続繁殖相の間に生まれた F_2 児については、

数を数えた後、処分された。

その結果、投与された母動物から生まれた F_1 ラットの繁殖力は低下した。250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の繁殖ペアでは、F_2 児動物数は低下した。剖検では 250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ精巣上体尾部の精子数の有意でない低下（19%）及び精子レベルの有意な低下（34%）が認められた（Wolf et al., 1999）。（注：NTP-CERHR, 2000 及び EFSA 2005 では、本論文は Gray et al. と表記されている）

NTP-CERHR（2000）では Wolf ら（1999）の報告について、次のように結論した。すなわち、試験の結果、母動物毒性は報告されなかった。また、発生影響には全ての投与群において、F1 ラットでの生殖器官、腎臓及び眼の奇形、並びに F2 同腹児数の低下が含まれた。発生毒性 LOAEL として、250 mg/kg 体重/日が確認された（NTP-CERHR, 2000）。

⑦ 発生毒性試験（マウス）

マウスにおける DBP（0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0%：0、80、180、370、660、2,100 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与試験が行われた。膣栓が観察された当日（GD 0）にフタル酸エステルの混合飼料による雌 ICR-JCL マウスへの混餌投与が開始され、GD 18 にマウスがと殺されるまで継続された。投与群当たり、最高用量群の同腹児 15 匹以外は、いずれも 6 匹から 9 匹の同腹児が検査された。

妊娠母動物の飼料摂取レベルは投与により影響されなかった。DBP 2,100 mg/kg 体重/日投与群では母動物の体重増加が有意に減少したが、この影響は胎児死亡の増加に続発した可能性がある。また、DBP 2,100 mg/kg 体重/日投与群では、吸収率（出生前死亡率）が有意に増加（98.4%）した。DBP 2,100 mg/kg 体重/日投与群にみられた奇形は、神経管欠損症（ネズミ科に生じやすい外脳症（exencephaly）及び二分脊椎症（spina bifida））であった。全 DBP 投与群で、胎児における骨化尾骨数（coccygia）の減少のような（対照群から 660 mg/kg 体重/日 群までは、n=9.4、5.1、4.5、6.0、2.6）骨化遅延が観察された。また、660 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下が観察された。

これらの結果から、Shiota らは、胎児体重の低下などに基づき、DBP の胚・胎児毒性の NOAEL は 370 mg/kg 体重/日と設定した。NTP-CERHR, 2000 では、母動物毒性の NOAEL は 660 mg/kg 体重/日、LOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日と設定した（Shiota et al., 1980, Shiota & Nishimura, 1982）。（NTP-CERHR, 2000）

NTP-CERHR,（2000）では、Shiota らの発生毒性の NOAEL について異論が出された。すなわち、DBP 投与群では全投与量レベルにおいて骨化遅延が生じたことから、発生毒性に関する NOAEL は この試験からは確認できないとされた。（従って、LOAEL は、80 mg/kg 体重/日と設定された。）（NTP-CERHR, 2000 からの引用）

⑧ 発生毒性試験（マウス）

CD-1 マウスにおいて DBP（0、53、525、1,750 mg/kg 体重/日）の混餌投与による繁殖毒性試験が実施された。

その結果、最高用量群でのみ、同腹児数、生存児動物/同腹児及び児動物体重の減少が認

められた。

NTP-CERHR, 2000 では、最高用量群における児動物に対する影響に基づいて、発生毒性の NOAEL は、525 mg/kg 体重/日とした（Lamb, 1987、Morissey et al., 1989）。

⑨ 発生毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス及び F344/N ラットにおいて、妊娠及び授乳期間に DBP の混餌投与を行った。飼料中の DBP 濃度は両動物種とも 0、1,250、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000 ppm であった（ラットについては⑭ 発生毒性試験（ラット）に記載）。また、2 回の NTP 試験（Tyl et al., 1988、Price et al., 1988）の平均値、すなわちマウスに関しては、飼料摂取率 7.18 g/日及び体重 39.63 g から、用量（mg/kg 体重/日）が推定された。

PND 21 に離乳した後、児動物（F1 児動物、10 匹/群まで）は、母動物と同一の DBP 濃度の飼料によりさらに 4 週間飼育された。児動物に関する用量は雄マウスに関しては、199、437、750、1,286、3,804 mg/kg 体重/日及び雌マウスに関しては、170、399、714、1,060 mg/kg 体重/日であった。離乳時には同腹児の各性当たり 1 匹の児動物に関して、また、離乳後及び 4 週間の混餌投与終了時には全ての児動物に関して、全身の剖検が実施された。精巣を含む主要な器官に関しては器官重量が測定された。組織病理学的検査は対照群及び最高用量群における全ての動物の種々の組織に関して実施された。

2,500 ppm 以上投与群において妊娠期間が延長した。10,000 及び 20,000 ppm では、同腹児のそれぞれ 75 及び 95% が死亡した。また、2,500、7,500 及び 10,000 ppm では、同腹児数及び児の体重の減少が観察された。F_1 離乳後の期間では、1,250 ppm（170–199 mg/kg 体重/日）及びより高用量において、雄では、肝臓の相対重量の増加（10,000 ppm で生存していた雄児動物の 1 例では、肝臓の病変が示された）が及び雌では腎臓の相対重量の増加が示された。10,000 ppm における雄の肝臓病変を除き、精巣を含めて組織病理学的変化は観察されなかった。

以上の結果から、NTP-CERHR, 2000 では NOAEL は確認されなかった（Marsman, 1995）。（NTP-CERHR, 2000）

⑩ 発生毒性試験（ラット）

Ema らは、Wistar ラットを用いた強制経口投与及び混餌投与により DBP の発生毒性を評価した（Ema et al., 1993、1994、1995a、1998）。全ての試験において、母動物は GD 20～21 にと殺され、着床痕に関して検査された。胎児は、外部、骨格及び内臓奇形に関して検査された。

一つの試験では、母動物（12 匹/群）は、DBP（0、500、630、750、1,000 mg/kg 体重/日（0、1.80、2.27、2.70、3.60 mmol/kg 体重/日相当））が GD 7～15 に強制経口投与された。

その結果、630 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、妊娠中の体重増加量が低下した。また、750 mg/kg 体重/日以上の投与群の母動物においては、補正された体重増加量（妊娠子宮を含まない母動物体重）が低下した。一方、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ同腹当たり 10/12 及び 9/9 に完全な吸収が発生し、一腹当たりの生存胎児数が

減少する結果となった。630 mg/kg 体重/日以上の投与群では胎児体重が低下した。750 mg/kg 体重/日投与群では全てにおいて口蓋裂からなる外部奇形が増加した。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では、母動物と発生毒性の NOAEL 及び LOAEL は、母動物における体重増加の減少及び児動物における出生前死亡率の増加、胎児体重の低下に基づき、それぞれ 500 及び 630 mg/kg 体重/日と確認された（Ema et al., 1993）。

もう一つの試験では、肛門生殖突起間距離（AGD）及び精巣下降を含めた追加エンドポイントが検査された。母動物（11 匹/群）における DBP（0、0.5、1.0、2.0%：0、331、555 及び 661 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与が GD 11-21 の間に行われた。

その結果、555 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物では、飼料摂取量の低下をとともに妊娠中の補正体重増加量が減少した。661 mg/kg 体重/日投与群では、胎児体重は減少し、外部奇形（口蓋裂）及び骨格奇形（胸骨分節の癒合）（fused sternebrae）の発生頻度が増加した。555 及び 661 mg/kg 体重/日投与群の雄の胎児においては、AGD の短縮及び停留精巣の発生頻度の増加が観察された（Ema et al., 1998）。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では、母動物における体重増加の減少及び雄の児動物における AGD の短縮、停留精巣の増加に基づき、母動物及び発生毒性の NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ 331 及び 555 mg/kg 体重/日と確認された。（NTP-CERHR, 2000）

別の 2 試験では、DBP の発生毒性に関する時間及び用量依存性を検討するため、妊娠ラット（10-13 匹/群）における DBP（0、750、1,000、1,250、1,500 mg/kg 体重/日）の GD 7-9、10-12、13-15 での強制経口投与が行われた。

その結果、全ての投与群の試験期間において吸収が増加し、1,500 mg/kg 体重/日投与群の全ての母動物で同腹児の完全吸収が認められた。しかし、奇形の型及び頻度は暴露に関する時間経過に従って変化した。一方、GD 10-12 の投与では奇形発生率が増加する結果とはならなかった。また、GD 7-9 の 750 mg/kg 体重/日以上の投与群では、骨格奇形（椎弓及び肋骨の癒合又は欠損）が増加した。GD 13-15 の 750 mg/kg 体重/日以上の投与群では、外部奇形（口蓋裂）及び骨格奇形（胸骨分節の癒合）の増加を含めて、催奇形性が最大発生率となった（Ema et al., 1994、1995a）。

⑪ 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（27 匹/群）における DBP（0、500、1000、1,500、2,000 mg/kg 体重）の単回強制経口投与が GD 14 に行われた。

その結果、1,500 及び 2,000 mg/kg 体重では吸収率の増加がみられ、2,000 mg/kg 体重では胎児体重の低下が観察された。また、これらの用量では、骨格変異も増加した。

さらに GD 14 においては、500 又は 1500 mg/kg 体重投与群で ^{14}C-DBP の代謝及び経胎盤移行に関する試験が強制経口投与により実施された。

その結果、未変化体 DBP 及びその代謝物であるモノエステル(MBP)、MBP グルクロニドは、急速に胎児組織に移行した。しかし、胎児組織ではこれらの濃度は、母動物の血漿

に比べると常に低い濃度を示した。また、母動物の血漿、胎盤及び胚・胎児から回収された放射能の大部分が DBP であった。未変化体 DBP は、少量のみが検出された。これらの結果から、著者らは、強力な催奇形性物質である MBP は、DBP の胚・胎児毒性の大部分に寄与するという仮説が支持されると結論した。NTP-CERHR, 2000 では、この毒物動態学データから、MBP が近接毒性物質（proximate toxicant）である可能性を示唆した（Saillenfait et al., 1998）。

⑫ 発生毒性試験（ラット）

ラットの尿道下裂モデルを作製するため、妊娠ラットに 750 mg/kg 体重/日の用量で GD14～18 まで強制経口投与が行われ、DBP による子宮内暴露後の胎児の生殖結節（GT）における Wnt/ベータ-カテニン経路の役割が調べられた。

ウエスタンブロット解析により、GD19 にラットの雄の胎児においてベータ-カテニンによる生殖結節のダウンレギュレーション、Phospho-GSK-3 ベータ及び GSK-3 ベータ（グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 ベータ）のアップレギュレーション、NFκB が観察された。ベータ-カテニンは、尿道板上皮（UPE）に位置していた。免疫化学から、DBP 投与されたラット胎児 GT では、正常ラットに比較してベータ-カテニンの相対的発現量が低下した。

これらの結果から、著者らは、DBP は、ラットの雄の胎児において、Wnt/ベータ-カテニン経路のダウンレギュレーションにより GT の発生に影響を及ぼす可能性が示唆されたと結論した（Zhang et al., 2011）。

⑬ 発生毒性試験（ラット）

妊娠 CD ラットにおいて、DBP（0、100、500 mg /kg 飼料/日（0、112 及び 582 mg/kg 体重/日相当））の GD 12 から GD 19 の朝までの混餌投与による発生毒性試験が実施された。ラットは 4 又は 24 時間後にと殺された。

DBP の混餌投与により、用量依存的に以下の精巣 mRNA 濃度が有意に減少した。すなわち、スカベンジャーレセプタークラス B、メンバー 1；ステロイド産生の急性調節蛋白質；チトクローム P 450、ファミリー11、サブファミリーa、ポリペプチド 1; 及びチトクローム P 450 ファミリー17、サブファミリーa、ポリペプチド 1。このような影響は、暴露終了後 4 時間で最も顕著であった。精巣のテストステロンは 100 及び 500 mg /kg 体重/日投与群では暴露後 24 時間に低下し、500 mg /kg 体重/日投与群では投与終了後 4 時間に低下した。500 mg /kg 体重/日投与群の母動物への暴露によりアンドロゲン機能の子宮内かく乱を示唆するような、雄児動物の AGD における有意な短縮の誘導が認められた。DBP 投与群においては、ライディッヒ細胞凝集体、臍帯直径の増大及び多核化精原細胞が認められた。DBP の発生毒性代謝物である MBP 及びそのグルクロニド抱合体が母体及び胎児の血漿、羊水及び母体尿中に見いだされた。

この結果から、以前に実施された強制経口投与試験(Ema et al., 1993, 1995, 1998, Mylchreest et al., 2000)と比較して、妊娠ラットの DBP 暴露に関しては、混餌又は強制経口投与であっても、雄児動物において同等の経口用量では類似した応答を生ずる結果と

なることが示された（Struve et al., 2009）。

⑭ 発生毒性試験（ラット）

ヒトの精巣胚細胞がん（TGCC）は、精巣形成不全症候群（TDS）に関係している可能性がある。特定のフタル酸エステルにより TDS が誘導され、胎児の生殖細胞に影響を及ぼす。ヒトは広範にフタル酸エステルに暴露されていることから、ラットの胎児生殖細胞に対するフタル酸エステルの影響を調べることにより、胎児生殖細胞の脆弱性と TGCC 誘発への洞察が与えられる可能性がある。この研究では、ラットにおいて DBP に子宮内暴露された後、胎児の生殖細胞発生の特徴について調べられた。TDS の誘発作用に関しては、生殖細胞数/増殖、分化及び経時変化が測定された。妊娠ラットにおいて、胎生期 13.5 日（e13.5）からさまざまな期間において、DBP 500 mg/kg 体重/日による経口投与が行われた。生殖細胞数、増殖、アポトーシス、分化（loss of OCT4 の消失、DMRT1 発現、DMRT1 再発現、生殖細胞移動）及び凝集については、さまざまな胎児及び出生後の齢において評価された。

DBP 暴露により、胎児生殖細胞数は e15.5 までにおよそ 60%まで低下した。また、生殖細胞増殖、OCT4 及び DMRT1 免疫発現が延長した。これらの影響は、精巣の分化（e13.5-e15.5）の直後に誘導された。対照的に、DBP に誘導された生殖細胞凝集は、e19.5 を超えた妊娠後期の影響から生じた。胎児の DBP 暴露により、DMRT1 の再発現及び放射状の生殖細胞移動の遅延の原因となる、出生後の生殖細胞増殖の回復遅延を生じさせた。このように、DBP は妊娠ステージに従ってラットにおける胎児生殖細胞に特異的に影響した。これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、胎児生殖細胞への影響は、OCT4 及び DMRT1 作用、又は同様の影響がヒト胎児の精巣（生殖細胞数）に関してもインビトロで証明されていることから、ヒトに関係している可能性がある（Jobling et al., 2011）。

⑮ 発生毒性試験（ラット）

F344/N ラット及び B6C3F1 マウスにおいて、妊娠及び授乳期間に DBP の混餌投与が実施された。両動物種とも、飼料中の DBP 濃度は、0、1,250、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000 ppm であった。また、投与量に関しては、2 回の NTP 試験（Tyl et al., 1988、Price et al., 1986）からの平均値、すなわちラットの飼料摂取率 14.8 g/日及び体重 203.71 g 用量（mg/kg 体重/日）に基づいて推定された。（マウスについては⑧ 発生毒性試験（マウス）に記載）。

PND 21 に離乳した後、児動物（F1 児動物、10 匹/群まで）は、母動物と同一の DBP 濃度の飼料によりさらに 4 週間飼育された。児動物に関する用量は、雄ラットに関しては、143、284、579、879、1,165 mg/kg 体重/日であった。離乳時には同腹児の各性当たり 1 匹のラット児動物に関して、また、離乳後及び 4 週間の混餌投与終了時には全ての児動物に関して、全身の剖検が実施された。精巣を含む主要な器官に関しては器官重量が測定された。組織病理学的検査は対照群及び最高用量群における全ての動物の種々の組織に関して実施された。さらに、2,500、5,000 及び 7,500 ppm 投与群のラット児動物の精巣も調べられた。

5,000 及び 20,000 ppm で同腹生存児数が減少し、出産率が低下した。5,000 ppm では妊娠期間が延長した。また、10,000 及び 20,000 ppm では、同腹児数及び出生後生存率が低下した。さらに、20,000 ppm では PND 1 までに全ての F_1 児が死亡した。7,500 ppm 以上の投与群においては授乳中に雄の児動物の体重が低下した。離乳後の期間では、≥2,500 及び ≥5,000 ppm（275 及び 500 mg/kg 体重/日相当）に暴露された雌の児動物において、それぞれ肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。一方、全ての投与群の雄において、体重に対する肝臓及び腎臓の重量比の増加が観察された。最高用量群においては、精巣の相対重量の低下が観察された。また、879 及び 1,165 mg/kg 体重/日投与群では、全ての雄に、そして、579 mg/kg 体重/日投与群では、雄の 4/10 例に、軽度から高度の精子減少症がみられた。肝臓及び腎臓には組織病理学的病変は観察されなかった。膣開存性（vaginal patency）及び包皮分離の取得については、評価されなかった。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では、全ての投与群の雄における体重に対する肝臓及び腎臓の重量比の増加に基づいて、NOAEL は確認されなかった（Marsman, 1995）。（NTP-CERHR, 2000、EFSA, 2005）

⑯ 発生毒性試験（ラット）

F344/N ラットに、出生前発生期間及び授乳期間を通じて、DBP（10,000 ppm）が混餌投与された母動物から生まれて育てられ、離乳後 8 週齢まで DBP（10,000 ppm）が混餌投与された。その時点から、ラット（10 匹/性/群）は DBP（0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm（雄：0、138、279、571、1,262、2,495 mg/kg 体重/日、雌：0、147、294、593、1,182、2,445 mg/kg 体重/日相当））をさらに 13 週間混餌投与された。

成体の DBP 感受性又は抵抗性が、発生期の DBP 投与により増大を示す結果は得られなかった。しかし、最小用量の 138（雄）及び 147（雌）mg/kg 体重/日投与群においては、雌の腎臓及び肝臓、及び雄の精巣に関して体重に対する器官重量比の有意な増加が認められた。このような所見は、13 週間混餌試験(⑥13 週間亜急性毒性試験(ラット), Marsman 1995)において、この用量レベルでは観察されなかった（Marsman 1995）。（NTP-CERHR, 2000）

⑰ 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（CD®（SD）IGS）において、DBP（0、20、200、2,000、10,000 mg/kg（6–8 匹群））により、妊娠後期の妊娠 15 日齢（GD15）から出生後授乳の終わりの出生後 21 日齢（PND 21）までの期間の混餌投与が行われた。

PND 2 では、10,000 mg/kg において、雄児動物の AGD は、有意に短縮した。

PND 14 では、全ての投与された雄児動物において、乳首/乳輪保持（retained nipples/areolae）の発生頻度が対照群に比較して増加した。しかし、10,000 mg/kg においてのみ増加は有意であった。

PND 21 の雄では、精母細胞数の減少が認められ、精母細胞の発生が抑制され、20 mg/kg 以上で用量依存的に発生頻度及び重篤度の増大が観察された。散在したライディッヒ細胞の集簇（aggregated Leydig cells）巣の有意な増加は、2,000 mg/kg 及び 10,000 mg/kg で観察された。精巣上体においては 2,000 mg/kg 及び 10,000 mg/kg で、コイリング

（coiling）の低下を示唆する小管断面の有意な減少が観察された。雄児動物の乳腺においては、腺房乳芽（alveolar buds）及び又は乳管（ducts）の拡張が、20 mg/kg から低頻度でみられたが、いずれの群においても統計学的に有意ではなかった。20 mg/kg 以上投与群の雌児動物の乳腺においては、腺房乳芽の低形成が観察され、20、200、2,000、10,000 mg/kg（P<0.05）では、統計学的に有意な増加がみられた。

出生後 11 週齢（PNW 11）の雄では、2,000 mg/kg 以上で生殖細胞の発生が有意に消失した。この病変の重篤度は個体間で顕著に異なった。20 mg/kg 以上投与群の雄の乳腺においては、空胞変性（vacuolar degeneration）が有意に増加した。

PNW 20 では、2,000 mg/kg 投与群において生殖細胞の発生の消失に関する発生頻度が対照群に比較して増加したが、統計学的に有意でなく、変化も軽微であった。この時点では、乳腺の病変は非投与群においても観察されたが、発生頻度及び又は変化の定性的等級は、DBP が投与された雄動物において増加した。200 mg/kg では空胞変性に関して、200 及び 2,000 mg/kg 投与群では腺房萎縮に関して、統計学的に有意な増加が認められた。

この試験では、母動物の混餌投与において試験された最低用量である 20mg/kg（1.5～3.0 mg/kg 体重/日相当）投与群において影響が認められた。しかし、この用量においては生殖細胞の発生の消失は可逆的であったが、200 mg/kg（14～28 mg/kg 体重/日相当）投与群から PNW 11 における 10,000mg/kg（712～1372 mg/kg 体重/日相当）投与群までは、明確で単調な用量依存性のある影響が観察された。

PNW 20 では同一の影響が認められたが、20、200、2,000 mg/kg 投与群では統計学的に有意ではなかった。同様に、PND 21 及び PNW 11 では、20 mg/kg 投与群の雄において乳腺への影響があったが、PNW 20 では有意な影響ではなかった。

著者らは、この試験では、NOAEL は決定できなかった。雌雄の児動物における乳腺への毒性影響に基づいて、発生毒性 LOAEL は 20 mg/kg（1.5～3.0 mg/kg 体重/日相当）であった（Lee et al., 2004）。

⑱ 発生毒性試験（ラット）

Mylchreest らは、Wine らによって実施された連続交配試験(④2 世代生殖・発生毒性試験(ラット)を参照, Wine et al., 1997)の結果に注目して、同様な用量レベルを用いて、Wine らの実験を追試した。Mylchreest らの実験計画においては、次の 3 種類の重要な変更点が導入された。1）妊娠及び授乳のみが含まれるように、暴露期間を短縮させたこと、2）より厳密に暴露を制御するために、強制経口投与（コーン油を用いて）を使用したこと、及び 3）性成熟の指標のような生殖発生に対して、より感受性の高いエンドポイントを含めたことである。

妊娠 CD ラット（10 匹/群）において、DBP（0、250、500、750 mg/kg 体重/日）が、GD 3 から PND 20 まで強制経口投与された。出生時に児動物数、性別、体重測定が調べられ、毒性兆候が検査された。雌及び雄において、それぞれ膣開口及び包皮分離の齢により性成熟が評価された。また、2 週間の雌の観察により発情周期が評価された。F_1 ラットは 100～105 日齢でと殺され、剖検は全ての雄及び同腹児当たり 3 匹までの雌に関して実施された。生殖器官の組織学的検査は、病変を有する全ての雄及び同腹児当たり影響のない 2 匹までのラットに関して実施された。精巣はブアン固定液で保存された。

母動物の体重増加は投与期間中、対照群と同程度であった。また、750 mg/kg 体重/日投与群では、出生時における同腹児当たりの生存児動物数が減少した。これは、妊娠に対する母動物への影響及び着床後胚死亡が起こった可能性がある。児動物の雄においては、500 及び 750 mg/kg 体重/日投与群で、出生時における AGD が短縮した。また、成体の児動物（100 日齢）において、0、250、500、750 mg/kg 体重/日投与群で、精巣上体がそれぞれ 0、9、50、71%欠如しているか又は発育不全であり、精巣委縮及び広範囲に及ぶ精巣胚細胞の欠損と関連していた。一方、0、250、500、750 mg/kg 体重/日投与群では、尿道下裂が、それぞれ雄の 0、3、21、43%で、異所性又は精巣欠損が、それぞれ雄の 0、3、6、29%で発生した。500 及び 750 mg/kg 体重/日投与群では、小さな精巣と精嚢、ならびに前立腺と精嚢の欠損が低発生頻度でみられた。全ての投与群において、しばしば右腎臓に関与した拡張腎盂が観察された。雌の児動物では膣開口及び発情周期は影響を受けなかった。しかし、主に子宮の発生に関与する生殖器官の奇形が、500 及び 750 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ 2 例及び 1 例のラットに低発生頻度で観察された（Mylchreest et al., 1998）。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では、次のように LOAEL を設定した。すなわち、全ての暴露群において、雄の生殖器官の構造及び性成熟の指標に対して、悪影響が示された。この結果に基づいて、この試験における LOAEL は 250 mg/kg 体重/日であった。

NTP-CERHR, 2000 では、精巣重量/組織病理学と精子生産との関係、精子数と受胎能との関係（Chapin et al., 1998）、及び生殖器官に関する主要な奇形数（Mylchreest et al., 1998）に基づくと、少なくとも高用量及び中用量投与群では低受精率であろうと予想している。（NTP-CERHR, 2000 より引用）

⑲ 発生毒性試験（ラット）

妊娠 CD ラットにおいて、DBP（n =10、0、100、250、500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）又は薬理学的アンドロゲンレセプターアンタゴニストであるフルタミド（flutamide）（n =5、100 mg/k 体重/日）が、GD 12～21 の間に強制経口投与された。その後、雄はおよそ 100 日齢及び雌は 25～30 日齢でと殺された。妊娠後期（GD 12～21）における DBP の影響がフルタミドと比較された。

DBP（500 mg/kg 体重/日）及びフルタミドを投与された F_1 雄においては、尿道下裂、停留精巣、前立腺、精巣上体及び輸精管の形成不全、輸精管上皮の変性と精巣の間質細胞過形成が認められた。同様に、250 mg/kg 体重/日投与群では、精巣上体の形成不全が観察された。250 及び 500 mg/kg 体重/日のフルタミド及び DBP 投与群においては、胸部の停留乳首及び AGD の短縮が引き起こされた。また、500 mg/kg 体重/日投与群では、同腹児からの雄 2 例において間質細胞腺腫が発生した。一方、100 mg/kg 体重/日投与群でみられた唯一の影響は包皮分離の遅延であった。

DBP で誘発された低発生頻度の腹腔内精巣は、フルタミドでみられた高発生頻度の鼠径部の精巣と対比された。出生前期間は、DBP の生殖毒性に感受性がある。しかし、雌の児動物における子宮及び膣の発生は、DBP の投与によっては影響されなかった。また、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物の 1 例での出産時における 16%の体重死亡及び完全な胎児死亡を除けば、母動物毒性の兆候はみられなかった。その上、500 mg/kg 体重/日投与群の

雄においては、3 か月齢で、精巣の巣状間質細胞過形成及び腺腫（雄 1 例）が観察された。

これらの結果から、著者らは、全投与量レベルにおける包皮分離の遅延に基づいて、LOAEL として、100 mg/kg 体重/日を設定した。しかし、NOAEL は確立しなかった（Mylchreest et al., 1999）

⑳ 発生毒性試験（ラット）

Sprague-DawleyCD ラット（19～20 匹/群）に、DBP（0、0.5、5、50、100 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、500 mg/kg 体重/日では同ラット 11 匹）が、GD 12～21 に強制経口投与された。母動物の分娩後、出生時の児動物の体重測定と検査が行われた。児動物が離乳した後、母動物はと殺され、着床痕及び器官重量が検査された。児動物は、毎週体重測定され、性成熟に関して検査された。児動物は性成熟期に達したときにと殺され、器官重量が測定された。精巣と精巣上体は、ブアン固定液で保存され、組織学的に検査された。

いずれの用量においても母動物毒性の証拠はみられなかった。また、100 及び 500 mg/kg 体重/日 投与群では、雄の児動物に乳輪又は乳首保持の発生頻度が増加した（それぞれ、同腹児 16/20 におけるラットの 31%及び同腹児 11/11 におけるラットの 90%）。最高用量群では、次のような奇形が観察された。すなわち、尿道下裂（同腹児 4/11 におけるラットの 9%）及び精巣上体の形成不全（同腹児 9/11 におけるラットの 36%）、輸精管（同腹児 9/11 におけるラットの 28%）、及び前立腺（ラットの 1/58 例）がみられた。また、雄の高用量群では、精巣、精巣上体、前立腺及び挙筋の重量低下、並びに AGD の短縮がみられた。同様に、雄の高用量群では、組織学的影響として、間質細胞過形成（同腹児 3/5 におけるラットの 35%）、腺腫（ラットの 1/23 例）及び精細間変性（同腹児 3/5 におけるラットの 56%）が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群における精細管変性の 1 例については疑わしいと見なされた。その理由は、少数例であるが、Sprague-Dawley ラットにおいて病変が自発的に発生するからである。一方、雌の児動物においては、膣開口の齢、生殖器官重量、及び組織学には影響はみられなかった。

これらの結果から、著者らは、雄の児動物における乳輪又は乳首に対する毒性影響に基づいて、この試験における発生毒性の NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ、50 及び 100 mg/kg 体重/日並びに、母動物毒性の NOAEL は、最高用量である 500 mg/kg 体重/日と確認した（Mylchreest et al., 2000）。

㉑ 発生毒性試験（ラット）

Wolf らは、Sprague-Dawley ラット（8～10 匹/群）において溶媒のコーン油又は DBP（500 mg/kg 体重/日）を GD 14 から授乳 3 日まで、及び Long Evans 頭巾斑ラット（4～6 匹/群）において DBP（0 又は 500 mg/kg 体重/日）を GD 16～19 に強制経口投与した。

雄 F_1 児は、性成熟に関して評価された後、5 か月齢でと殺され剖検された。器官重量が測定され、生殖器官（ブアン固定液で保存された）の組織学的検査が実施された。母動物毒性の有無についての報告はなかった。

F_1 雄における影響は、AGD の短縮、出生時における乳輪と乳首パーセントの増加、出生時及び成体における乳輪と乳首の数の増加、尿道下裂及び精巣と精巣上体の委縮又は形

成不全であった。また、投与ラットにおいては、前立腺、精巣上体、精巣、ペニス及び肛門挙筋に、器官重量の減少が観察された。一方、対照群の児動物には、乳首の発生、奇形又は精巣変性の所見は認められなかった。DBP への暴露により、定性的に類似した影響を生じた。

以上の結果から、Mylchreest らの定性的な所見が（Mylchreest et al., 1998、Mylchreest et al., 1999、Mylchreest et al., 2000）、Wolf らの試験によって確認された（Wolf et al., 1999）。

表 2 ラットにおける DBP（500 mg/kg 体重/日）及び等モル濃度の DEHP（750 mg/kg 体重/日）への子宮内暴露後の発生への影響の比較

Effect	Control	Chemical	
		DEHP	DBP
Anogenital distance（mm）	3.7±0.09	2.45±0.11*	2.79±0.09*
Areolas at birth（%）	0	88±12	55±14
Number of areolas at birth	2.7±0.75	8.4±15	2.7±0.75
Retained nipples at birth	0	8.1±1.4*	2.2±0.8*
Number of nipples at necropsy	0	8.1±1.4*	2.2±0.8*
Hypospadias（%）	0	67±14	6.2±6.2
Vaginal pouch（%）	0	45±17	0
Ventral prostate agenesis（%）	0	14±14	0
Testicular & epididymal atrophy or agenesis（%）	0	90±10	45.8±12

*統計学的に有意（Wolf et al., 1999）

㉒ 発生毒性試験（ラット）

妊娠した雌ラットにおいて、DBP（100 mg/kg 体重/日）を GD 12 から PND 21 まで 強制経口投与した。一方、対照群の母動物は、溶媒を投与された。数匹の母動物は GD 20 にと殺され、組織病理のために雄の胎児から精巣が採取された。他の母動物から産まれた雄ラットは PND 90 にと殺され、精巣上体に重点を置いて、ラット成体の雄児動物おける生殖影響が調べられた。また、胎児の精巣の組織病理的検査が実施された。検査されたエンドポイントは、生殖器官重量、精子運動率及び形態、精子の精巣上体通過時間、精巣及び精巣上体における精子量、ホルモンの状態、胎児の精巣と精巣上体の組織病理及び立体解析、アンドロゲンレセプター（AR）、アクアポリン 9（AQP9）及び Ki-67 免疫反応性であった。

投与群の胎児の精巣には、ライディッヒ細胞クラスター、多核胚芽細胞及び間質成分の増加がみられた。テストステロンレベル及び生殖器官重量については、成体の投与及び対照群間で同様であった。成体ラットにおいては、DBP 投与によって精巣上体の上皮、間質

又は管腔のコンパートメントにおける相対的比率、精巣及び精巣上体における精子数、精子通過時間又は精子の形態及び運動率に顕著な影響はみられなかった。AR 及び AQP9 免疫反応性及び増殖指数について、差はみられなかった。

胎児の精巣は、精巣の組織病理的変化から明らかになったように、DBP によって影響を受けた。しかし、100 mg/kg 体重/日の用量で DBP に子宮内及び授乳中に暴露した成体動物においては、生殖パラメータ及び精巣上体の構造/機能は、有意には影響されなかった（Scarano et al., 2010）。

㉓ 発生毒性試験（ラット）

F1 Sprague-Dawley ラット（妊娠、雌）において、DBP（250、500、700 mg/kg 体重/日）を GD 10～19 の間、又は陽性対照のフルタミド（1、12.5、25 mg/kg 体重/日）を毎日、経口投与された。子宮内暴露の後、雄の生殖器官の発生に対する DBP 投与の影響が調べられた。雄の児動物は、31 日齢でと殺された。

その結果、F1 雄児動物において、DBP 及びフルタミドの投与により尿道下裂及び停留精巣の発生頻度が用量依存的に増加した。DBP 投与動物においては、精巣及び副性器（精巣上体、精嚢、腹側前立腺、肛門挙筋プラス球海綿体筋（LABC）及びカウパー腺）の重量が有意に低下した。高用量の 700 mg/kg 体重/日投与群の雄では、精巣上体尾部の形成不全及び腹側前立腺の委縮が観察された。700 mg/kg 体重/日投与群においては、AGD 及びジヒドロテストステロン（DHT）並びにテストステロンレベルは、有意に低下した。特に、DBP（700 mg/kg 体重/日）又はフルタミド（25 mg/kg 体重/日）の投与の後では、近位陰茎におけるアンドロゲンレセプター（AR）及び 5 アルファ-レダクターゼタイプ 2 の発現は、顕著に低下した。DBP（700 mg/kg 体重/日）又はフルタミド（25 mg/kg 体重/日）投与群では、近位陰茎尿道上皮におけるソニックヘッジホッグ（Shh）の発現が有意に少なかった。その上、停留精巣においては、DBP は用量依存的に、エストロゲンレセプター（ER アルファ）の発現を有意に増加させた。（Kim et al., 2010）。

㉔ 発生毒性試験（ラット）

DBP への母動物暴露によって誘導された尿道下裂を有する雄ラット新生児における発生異常の評価及び外部生殖器の分子的解析が実施された。そこで、尿道下裂のラットモデルを作出するために、時期を合わせて妊娠させたラットに、DBP 750 mg/kg 体重/日の用量で、GD 14 から GD18 まで、強制経口投与が行われた。

その結果、雄児動物における尿道下裂の発症頻度は、46.67%であった。尿道下裂を有する新生児の雄ラットでは、PND 7 で、体重及び AGD/体重比の低下が観察された。尿道下裂を有する新生児の雄ラットの全身像と横断的な連続組織分析から、奇形が確認された。剖検から、生殖器官（精巣、生殖結節（GT））、空洞器官（胃、膀胱）及び固形臓器（脳、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、膵臓）の発生に影響はなかった。さらに、DBP によって誘導された尿道下裂を有する新生児において、GT 形成に必要な以下の重要なシグナル伝達分子の遺伝子発現において、有意な減少が観察された。すなわち、ソニックヘッジホッグシグナル伝達分子（Shh 及び Ptched 1）、骨誘導因子シグナル伝達分子（Bmp4 及び Bmp7）、線維芽細胞増殖因子シグナル伝達分子（Fgf8、Fgf10 及び Fgfr2）及び形質転換

成長因子-ベータスーパーファミリーシグナル伝達分子（TGF-ベータ 1 及び TGF ベータレセプターIII）。

これらの結果から、著者らは、次のように結論した。すなわち、尿道下裂を有する新生児の生殖系及び発生条件は、DBP によって損傷されたことが示された。生殖器の発生を調節しているシグナル伝達経路がかく乱されたことは、DBP によって誘導された尿道下裂の毒性プロセスに重要な役割を演じている可能性がある（Zhu et al., 2009）。

㉕ 発生毒性試験（ラット）

女性の性と生殖に関する健康へのフタル酸エステルの影響に関する研究は少なく、多くは、ラットにおける高用量暴露に限定されている。そこで、この研究では、妊娠ラットにおいては、DBP100 mg/kg/日又は溶媒のみ（対照群）の用量で、以下のように投与された。すなわち、生殖アウトカムの評価及び胎児生殖腺分析（F0）のために、GD 12～20 の間、そして、F1 雌児動物の生殖発生及び機能の評価のために、GD 12～PND 21 の間、投与が行われた。

その結果、DBP 暴露の後では、有意な胎児体重の増加がみられたが、全てのパラメータは、群間で同程度であった。しかしながら、児動物の出生時の体重は正常であった。

従って、このような実験条件下においては、DBP 暴露によって、雌ラットの生殖発生又は機能の異常は認められなかった（Guerra et al., 2010）。

㉖ 発生毒性試験（ラット）

これまで、雄の生殖系に対するフタル酸エステルの影響について検討されているが、前立腺の発生に対する影響については、未だ明確には分かっていない。そこで、妊娠ラットは、対照群（C）及び投与群（T）の 2 実験群に分けられて、投与群（T）の雌は、GD 12～PND 21 の間、DBP（100 mg/kg）の強制経口投与が行われた。一方、対照群（C）は、溶媒（コーン油）を投与された。動物が成体になった時点（90 日齢）で、と殺された。血清及び精巣中のテストステロンレベルが測定された。腹側前立腺は、摘出され重量が測定された。また、腹側前立腺の遠位セグメント断片は、アンドロゲンレセプター（AR）及び Ki67 抗原を検出するために、固定され、組織化学的及び免疫組織化学的に処理された。腹側前立腺の断片から蛋白質が抽出され、AR イムノブロット法及び MMP-2 及び MMP-9（MMP、メタロプロテイナーゼ）に関するゼラチンザイモグラムが実施された。また、立体解析学的及び組織病理学的分析が行われた。

その結果、血清及び精巣中のテストステロンレベル及び腹側前立腺の重量は、群間で同程度であった。T 群においては、上皮（C = 32.86; T = 42.04*）及び間質（C = 21.61; T = 27.88*）コンパートメントの相対的比率（%）が増加したが、管腔コンパートメントは減少した（C = 45.54; T = 30.08*）、*$p < 0.05$。T 群においては、上皮の形成異常と関連性のある又は関連性のない、間質における播種性の炎症性浸潤及び PIN（前立腺上皮内腫瘍）が観察された。T 動物においては、AR 発現、増殖指数及びメタロプロテイナーゼ 9（MMP-9）活性が増加した。T 動物の一部には、上皮の近傍にコラーゲン繊維の蓄積がみられた。

以上から、著者らは、次のように結論した。すなわち、これらの結果は、フタル酸エステルが、ラットの前立腺の増殖性及び炎症性障害において、役割を演ずる可能性を示す最初の報告である（Scarano et al., 2009）。

㉗ 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラットに、GD 12～体重/日体重～19 の間、毎日、強制経口投与が行われた。

その結果、用量反応性の評価から、母体及び胎児血漿中の MBP 濃度には、非線形の増加がみられらた。そして、500 mg/kg 体重/日投与群の 8 日後の動物においては、母体及び胎児の MBP レベルは、わずかに低下した。胎児血漿中の MBP レベルは、母体血漿中の MBP レベルと同程度であったが、胎児血漿中における MBP-G の出現と消失は、有意に遅延した。MBP-G は、時間とともに、羊水中に蓄積した。DBP 500 mg/kg 体重/日に、GD 19 に暴露されたとき、胎児の精巣においては、テストステロンの阻害は、迅速であった。そして、24 時間以内に、胎児における阻害のレベルは、500 mg/kg 体重/日の用量で、単回又は毎日反復投与で暴露された動物間で、同様であった。テストステロンに関する経時変化のデータを調べて見ると、DBP 50 及び 100 mg/kg 体重/日の用量では、投与後 24 時間以内に、迅速に正常レベルに回復することが示された。しかし、その後の時点でのリバウンドは、正常濃度よりもより高かった。

これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、MBP キネティックスを使用することにより、胎児の精巣における活性代謝物濃度とテストステロンの応答を直接比較することが可能である（Clewell et al., 2009）。

＜類縁物質（DPP）の毒性（参考）＞

以下に DBP の類縁物質である DPP に関する結果を示した。

① 急性毒性試験（ラット）（再掲）

ラットにおける DBP 単回経口投与（2,200 mg/kg 体重）が行われ、成熟ラットの精巣に対する DBP の超微細構造に対する影響について継続的に調べられた。精巣は、投与後 3-48 時間で灌流-固定（perfuse-fixed）され、透過電子顕微鏡による検査が行われた。

その結果、3 時間までにセルトリ細胞の基底細胞質の希薄化がみられ、隣接するセルトリ細胞から分離した基底原形質膜は細胞突起が互いに組み合った複雑な形状を示した。12 時間までに、通常膜面の下方にある外形質の分化組織が崩壊して、セルトリ細胞間接合部にはおびただしい膜の不連続性が認められた。生殖細胞を分離しているセルトリ細胞細胞質の外側突起は、退縮、断片化した。さらに、セルトリ細胞-精子細胞及びセルトリ細胞-パキテン期精母細胞に関係する外形質の分化組織は、しばしば崩壊又は存在しなかった。伸長した精子細胞には、12 時間までに細胞質の凝縮と空胞化が認められ、24 時間までに壊死した。48 時間までに、細胞質は希薄化し、複雑な原形質膜は消失し、外形質の分化組織は、セルトリ細胞-セルトリ細胞接合部に沿って再構成された（Creasy et al., 1987）。

② 4 日間急性毒性試験（ラット）（再掲）

性成熟前のラットにおける DPP（2,200 mg/kg）の経口投与が行われた。単回投与の後、1、3、6 及び 24 時間後に又は 2、3 及び 4 日間の反復投与の後、と殺された。

3 時間においては精細管のセルトリ細胞は関連した生殖細胞の内部置換とともに核周囲の滑面小胞体の空胞化が認められた。空胞化は、6 時間までに細胞質頂端部にまで拡大した。精子細胞と精母細胞においては、急性間質性炎症性浸潤とともに初期の変性性変化が認められた。24 時間までに、上皮内の細胞層の剥離と全組織破壊をともなった広範な生殖細胞変性が認められた。しかし、急性間質性炎症性浸潤は衰弱がみられた。また、3 及び 6 時間ではセルトリ細胞のミトコンドリアのコハク酸デヒドロゲナーゼが低下し、24 時間までに消失した。一方、生殖細胞においては、3 及び 6 時間では影響はなかったが、24 時間までに消失した。2、3 及び 4 日間の DPP の反復投与では、全ての精細管から生殖細胞が徐々に枯渇して、わずかな壊死性の精母細胞とまばらに正常な精祖細胞を含んだセルトリ細胞マトリックスが残存した（Creasy et al., 1987、Creasy et al., 1993）。

＜生殖毒性：精巣毒性＞

① 8 週間亜急性毒性試験（マウス）（（２）（７）にも掲載）

雄マウスにおける、DBP（500、2,000 mg/kg 体重/日）の 8 週間投与が行なわれ、配偶子における量と質（運動率、形態）及び DNA 損傷（小核誘発及び DNA 鎖切断）への影響が調べられた。また、体内における DBP 残留物の評価も実施された。

その結果、精子数、精巣及び精巣上体の重量に有意な影響を及ぼさなかったが、精子運動率の減少、異常な精子頭部の発生頻度の上昇を明確にもたらした。精子細胞における小核の頻度及び生殖細胞における DNA 鎖切断には有意な増加を示さず、DBP の生体内蓄積は認められなかった。この結果から、DBP は雄マウスの生殖細胞に影響を及ぼす可能性が示唆された（Dobrzynska et al., 2009）。

② 2 週間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

若齢雄ラット（Sprague-Dawley）における DBP（2,000 mg/kg 又は 500、1,000、2,000 mg/kg）又は MBP（400、800 mg/kg：DBP 500、1,000 mg/kg 相当）の強制経口投与が行われた。投与は、4、6、10、14 日間、毎日行われた。精巣に対する保護作用の実験では、50 mg/kg の $ZnSO_4$（DBP 1,000 mg/kg）が、DBP の投与に先立って、注射又は強制経口投与された。

その結果、2,000 mg/kg の投与においては、精巣重量が 4 日間及び 14 日間で、それぞれ、30～40%及び 60～70%減少した。また、DBP（500、1,000、2,000 mg/kg）の投与においては、精巣の相対重量は、6 日間では、対照群に比較すると、それぞれ、82、68、57%であった。一方、MBP（400、800 mg/kg）の投与では、それぞれ 64、53%であった。DBP（3 日間）及び ZnSO4（4 日間）の併用投与では精巣の絶対及び相対重量に有意差はみられなかった（Cater et al., 1977）。

③ 2 週間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

ラット（成体、40 匹）において、DBP（0、100、250、500 mg/kg 体重/日）の 2 週間強制経口投与が行われた。

その結果、DBP の生殖毒性は用量依存的であることが示された。500 mg/kg 体重/日投与群では、体重及び精巣重量は有意に減少した。250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群では、精子数及び運動率が有意に減少し、ラット精巣のマロンジアルデヒド（MDA）レベルは対照群に比較すると有意に増加したが、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性、グルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）活性及びグルタチオン（GSH）が有意に阻害された。一方、500 mg/kg 体重/日投与群では、ヘマトキシリンとエオジン（HE）染色による顕微鏡観察から、精細管の委縮および崩壊、落屑した精細管上皮細胞が示された。

成体ラットの精巣においては、DBP 暴露により酸化ストレスが誘導されることにより、少なくとも部分的には精巣の構造及び機能が変化することが示された（Zhou et al., 2010）。

④ 2 週間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

ラット（成体、40 匹）における DBP（0、100、250、500 mg/kg 体重/日）の 2 週間強制経口投与が行われ、ラットの成体雄における精巣上体の構造と機能に対する DBP の影響及びラットの精巣上体における酸化ストレスが調べられた。

その結果、DBP の精巣上体に対する毒性は用量依存的であることが示された。また、500 mg/kg 体重/日投与群のラットにおいては、精巣上体重量及び精巣上体アルファ-グルコシダーゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）活性が対照群と比較して有意に減少した。250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群では、精巣上体のマロンジアルデヒド（MDA）レベルは対照群に比較して有意に増加したが、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性は有意に減少した。さらに、500 mg/kg 体重/日投与群のラットでは、ヘマトキシリンとエオジン（HE）染色による顕微鏡観察から、精巣上体管の委縮、間質脈管の充血及び管腔の精子欠乏が示された。DBP 暴露により、成体ラットの精巣上体においては、酸化ストレスが誘導されることによって、精巣上体の構造及び機能が変化することが示された（Zhou et al., 2011）。

⑤2 週間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

雄の Sprague-Dawley ラットにおいて、フタル酸エステル（250 mg/kg 体重/日（モノエステル及び PA）、500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 2 週間経口投与試験が行われた。9 種類のフタル酸エステルジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、体重増加の低下（BBP、DBP、DINP、MEHP、MBP 及び PA）、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、DNOP、DIDP 及び MEHP）、精巣重量の低下（DEHP、DNOP 及び DIDP）が認められた。Sprague-Dawley ラットの短期反復毒性試験においては、モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずることが示された（Kwack et al., 2010）。

⑥4 週間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

雄の Sprague-Dawley ラットにおいて、フタル酸エステル（250 mg/kg 体重/日（モノエ

ステル及び PA)、500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 4 週間経口投与試験が行われ、全身毒性と精子パラメータが比較検討された。9 種類のフタル酸エステルジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、精巣重量の低下（DEHP、DBP 及び MEHP 群)。特に、DNOP、DBP、BBP、MEP、MBP、DUP、DINP 及び MBzP 投与群においては、精巣上体中の精子数及び精子運動率が低下した。精子運動率に対する有害影響の順位（強から弱）は次のようであった。DEHP > DBP > DNOP > DUP > DIDP > BBP（ジエステル）及び MBP > MEP > MEHP（モノエステル及び PA)。精子パラメータに対する有害な影響について、ジエステルはモノエステルに比べて明らかに強いことが示された（Kwack et al., 2009）

⑦ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）（（２）⑤再掲）

F344 ラット（5-6 週齢、10 匹/性）における DBP（0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm（雄: 0、176、359、720、1,540、2,964 mg/kg 体重/日; 雌：0、177、356、712、1,413、2,943 mg/kg 体重/日相当)）の 13 週間混餌投与試験が実施された。試験終了時に、ラットはと殺、剖検された。また、広範囲に組織検査が実施された（精巣は 10%中性緩衝ホルマリンに保存)。また、血液学、臨床化学、精子形態及び膣細胞学の各パラメータが検査された。全ての雄について、血清と精巣中の亜鉛及びテストステロンレベルが測定された。

712～720 mg/kg 体重/日投与群では、精巣病変が認められ、巣状精細管委縮が 4/10 例で認められた。より高用量の 712～720 mg/kg 体重/日以上投与群では精巣病変の重篤度が増大し、全ての雄で影響がみられた。また、最高用量である 1,540 及び 2,964 mg/kg 体重/日投与群では、精巣上体の精子減少症（hypospermia）が観察された。しかし、精巣の器官重量比、精巣中の亜鉛及びテストステロンの減少に関しては、1,540 mg/kg 体重/日まで観察されなかった。この試験においては、ほとんど全てのパラメータに関して、良好な用量相関データが認められた。

以上から、NOAEL は、176 mg/kg 体重/日であると確認された（Marsman 1995)。

⑧ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）（再掲）

Wistar ラット（6 週齢、10 匹/性/用量）における DBP（0、400、2,000、10,000 ppm、（雄：0、27、142、688、雌： 0、33、162、816 mg/kg 体重/日相当)）の 3 か月間混餌投与試験が実施された。この試験では DBP の毒性プロファイルの作成に加えて、神経系又は精巣毒性が評価された。

その結果、ブアン固定液に保存された精巣には組織学的影響は観察されなかった。（BASF, 1992）

<u>＜複合影響＞</u>

Sharpe のレビューでは、フタル酸エステルの混合物によるステロイドの産生阻害と雄

の生殖器官における奇形との関係について、以下のように示唆している。妊娠ラットがフタル酸エステルの混合物に暴露されると、ラットの精巣ではステロイド産生が抑制される。このような阻害作用は、個々のフタル酸エステルが有意な影響を示さないか、軽度の作用のみを示すような濃度で引き起こされ、さまざまな抗アンドロゲン環境汚染物質の実験からも裏付けがなされている。そして、胎児のテストステロン産生が、雄のプログラミングウインドウ内で起こると、相加作用によって、雄の生殖器官障害を生ずる可能性がある（Sharpe, 2008）。

DBP 及び DBP と共通の代謝産物をす有する BBP、DEHP など他のフタル酸エステル又は抗アンドロゲン剤などと投与した際の複合影響について、以下の研究が報告されている。

① 発生毒性試験（ラット）（DBP+ DEHP、ステロイド産生）

妊娠 Sprague Dawley ラットにおいて、GD 14～18 の間、DBP（500 mg/kg ）、DEHP（500 mg/kg）、DBP+DEHP（それぞれ 500 mg/kg）の強制経口投与による発生毒性試験が行われた。それぞれのフタル酸エステルの投与量は、精巣上体欠損を 50%の頻度で発生することが予測される有効量の 1/2 量であった。成体雄の児動物が剖検され生殖器官の奇形とアンドロゲン依存器官重量が測定された（実験 1）。また、GD18 の精巣はインキュベートされ、T 産生に関する遺伝子発現測定のために定量的リアルタイム PCR によって分析された（実験 2）。

その結果、DBP + DEHP 用量は、精巣上体欠損を含めて、生殖器官奇形の発生頻度を 50%以上まで増加させた。また、累積的、用量相加的に、アンドロゲン依存器官重量を低下させた。雄児動物の生殖器官障害は以下のとおりである。

PND 3 における AGD の短縮：9%（DBP）、10%（DEHP）、28%（DBP+DEHP）。

成体（7～11 か月齢）における尿道下裂の頻度の増加：0（DBP）、1.9%（DEHP）、43.3%（DBP+DEHP）

精巣変性の頻度の増加：14%（DBP）、33%（DEHP）、75%（DBP+DEHP）

間細胞過形成の頻度の増加：8%（DBP）、12%（DEHP）、45%（DBP+DEHP）

また、胎児の INSL3 発現、ステロイド産生及び cyp11a は、DBP + DEHP の投与によって累積的に減少した。これらのデータから、類似した作用メカニズムを有し、異なった活性代謝物（MBP 対 MEHP）を有する個々のフタル酸エステルは、混合物で投与された場合、用量相加的な影響を生じさせる可能性があることが示された（Howdeshell et al., 2007）。

② 発生毒性試験（ラット）（DBP+ DEHP、精巣原基の奇形と精原細胞の多核化）

DEHP と DBP の同時投与により、子宮内で暴露された児動物について、胎児及び成体雄ラットの生殖への影響が調べられた。妊娠した Wistar ラットにおいて、溶媒対照、150 mg DEHP/kg 体重/日、100 mg DBP/kg 体重/日又は 2 化合物の組み合わせ（DEHP 150 + DBP 100 mg/kg 体重/日）の用量が、GD 13～21 の間、強制経口投与が実施された。追加の母動物群には、500 mg DBP/kg 体重/日の投与が行われた。

その結果、500 mg DBP/kg 体重/日又はフタル酸エステル混合物に暴露された動物にお

いては、胎児の精巣テストステロンレベルにおける有意な減少が観察された。同様に、胎児の精巣の組織学的解析から、DEHP と DBP の同時投与により、精巣原基の直径を増加させ、精原細胞の多核化を誘導できることが明らかとなった。しかし、DEHP と DBP は、個別にはこれらの変数に有意な影響を示さない用量であった。一方、フタル酸エステル混合物の投与群においては、抗アンドロゲン作用の可能性を示すために使用される変数である AGD 及び乳首保持率の有意な変化は観察されなかった。また、生殖器官重量及び精巣当たりの精子細胞数を含む成体のエンドポイントも調べられたが、どの投与群においても影響はみられなかった。全体的には、DEHP と DBP の子宮内同時投与により、ラット胎児の精巣においては、精巣テストステロンレベルが有意に低下して、精巣原基の奇形及び精原細胞の多核化を生ずる結果となった。

これらの結果から、このような胎児のエンドポイントは、出生前のフタル酸エステル暴露の最も感受性のあるマーカーである可能性が確認された（Martino-Andrade et al., 2009）。

③ 発生毒性試験（ラット）（DBP+DEHP（又は BBP）/リニュロン/プロシミドン）

Howdeshell らは、SD ラットにおける GD 14～18 間の強制経口投与された試験をレビューして、フタル酸エステル単独及び 2 種類のフタル酸エステルの併用又はフタル酸エステルと食品用途の農薬との併用による生殖器官に生じた奇形を比較した。対象は次のとおりである。(1) DBP 単独（500mg/kg） 、DEHP 単独（500mg/kg）、DBP+DEHP（それぞれ 500 mg/kg）、(2) DBP 単独（500mg/kg）、BBP 単独（500mg/kg）、DBP+BBP（それぞれ 500mg/kg）、同様に、(3) BBP 単独（500mg/kg）、除草剤リニュロン（50mg/kg）、BBP +リニュロン（それぞれ 500 及び 50 mg/kg）、(4) DBP 単独（500mg/kg）、除黴剤プロシミドン（50mg/kg）、DBP+プロシミドン（それぞれ 500 及び 50 mg/kg）。

その結果、生殖器官に生じた奇形は、 DBP+BBP（又は DEHP）、BBP+リニュロン、DBP+プロシミドンの併用投与によって相加的に増加した。(1) DBP、DEHP、DBP+DEHP、(2) DBP、BBP、DBP+BBP、(3) BBP、除草剤リニュロン、BBP +リニュロン、(4) DBP、プロシミドン、DBP+プロシミドンにおける尿道下裂、膣嚢、精巣上体欠損及び精巣導帯欠損の発生頻度（%）は、それぞれ、(1)（0、0、5.4、27）、(2.4、0、28.6、4.8)、（25、0、70、75）、(2)（0、0、23、7.7）、(0、0、9、0)、(50、40、100、100)、(3)（0、0、12、0）、(0、0、63、0)、(0、56、40、97)、(4)（0、0、24.1、0）、(1.5、0、0、0)、(48.8、26.7、28.9、0）及び対象（0、0、0、0）であった。

これらの結果から、フタル酸エステルの混合物又は、フタル酸エステルが他の抗アンドロゲン剤とともに、子宮内で性分化の期間中に投与されると、雄の生殖器官の発生に累積的であり、概ね用量相加的な毒性影響を及ぼすことが示された。フタル酸エステルは、母体と胎児の体液中に検出される。また、アンドロゲンシグナル伝達系及び精巣下降に重要なインシュリン様ホルモン（insl3）は、ほ乳類の間で高度に保存されていることから、フタル酸エステルは潜在的にヒトの生殖器官の発生に影響する可能性がある（Howdeshell et al., 2008a）。

④ 発生毒性試験（ラット）（BBP+DBP/ DEHP/DEP/DIBP/DPP）

テストステロン生成に対する相加的な阻害作用を調べるために、SD ラットにおいて、GD 8～18 の間、フタル酸エステル単独又は混合の強制経口投与による発生毒性試験が実施された。フタル酸エステル単独の投与量は、BBP、DEHP、DEP 又は DIBP については、100、300、600、900 mg/kg 体重/日、DBP については、33、50、100、300、600 mg/kg 体重/日及び DPP については、25、50、100、200、300、600、900 mg/kg 体重/日であった。

GD 18 における胎児の精巣中のテストステロン生成に関する BBP、DBP、DEHP 及び DIBP の阻害作用は、同等（ED_{50}＝440 ± 16 mg/kg 体重/日）であり、DPP は 3 倍ほど強力（ED_{50}＝130 mg/kg 体重/日）であった。DEP には阻害作用はなかった。

同様に、5 種類のフタル酸エステル混合物の希釈系列（0、5、10、20、40. 60、80、100%）による経口投与が行われた。最高投与量は 1,300 mg/kg として、BBP、DBP、DEHP、DEP、DIBP の用量は、それぞれ 300 mg/kg、DPP は 100 mg/kg であった。

その結果、GD 18 における胎児の精巣中のテストステロン生成は、累積的に、用量相加的に減少した。すなわち、フタル酸エステル混合物（0、5、10、20、40. 60、80、100%）のテストステロン生成（ng(同腹児平均)/精巣/3 時間±標準誤差(SE)）は、それぞれ、5.78 ± 0.38、5.82 ± 0.40 、5.30 ± 0.60 、4.32 ± 0.28*、2.55 ± 0.21*、1.57 ± 0.58*、1.65 ± 0.22*、1.40 ± 0.02*（*< 0.05）であった（Howdeshell et al. 2008b）。（厚生労働省　2010a）

⑤ 発生毒性試験（ラット）（フタル酸エステル＋AR アンタゴニスト）

米国食品品質保護法（FQPA）は、1996 年に EPA に対し、共通する毒性メカニズムを介して作用する化学物質の累積リスクを検討するように求めたことから、抗アンドロゲン性の化学物質に関する累積リスクを評価するための枠組みを与えるような混合物に関する試験が実施された。

SD ラットにおいて、GD14～18 の間、BBP（150 mg/kg 体重/日）、DBP（150 mg/kg 体重/日）、DEHP（150 mg/kg 体重/日）、ビンクロゾリン（15 mg/kg 体重/日）、プロシミドン（15 mg/kg 体重/日）、プロクロラズ（35 mg/kg 体重/日）、リニュロン（20 mg/kg 体重/日）の単体（生殖器奇形に関する ED_{100} の 1/7 及び生殖器奇形に関する ED_{50}）又はフタル酸エステル及び AR アンタゴニストの最高用量のそれぞれの混合物（0、25% 、50% 、75%、100%）の強制経口投与が行われた。

その結果、AGD の短縮（PND 2）や乳頭保持（PND 13）などの抗アンドロゲン作用は相加的であった（Rider et al. 2008）。（厚生労働省　2010a）

⑥ 発生毒性試験（ラット）（2 剤一組）

妊娠 SD ラットにおいて、GD14～18 の間、抗アンドロゲン剤単独又は 2 剤一組（尿道下裂又は精巣上体の形成不全に関する ED_{50} の約 1/2 量に相当する用量）による経口投与が行われた。2 剤一組には、AR アンタゴニスト（ビンクロゾリン+プロシミドン、それぞれ 50 mg/kg/日）、フタル酸エステル（DBP+BBP 及び DEHP+DBP、それぞれ 500 mg/ kg/日）、フタル酸エステル＋AR アンタゴニスト（DBP+プロシミドン及び BBP＋リニュロン、

フタル酸エステルはそれぞれ 500 mg/kg/日、プロシミドン及びリニュロンはそれぞれ 50 mg/kg/日及び 75 mg/kg/日）が用いられた。

その結果、それぞれの化学物質単独の投与量では、ほとんど奇形を誘発することはない用量であったが、2 剤の全ての組み合わせでは、アンドロゲン依存性組織に用量相加的に影響が生じた。

同様に、7 種類の抗アンドロゲン剤を混合した試験も実施された。その結果、これらの化学物質は、アンドロゲンシグナル経路において、2 種類の異なる経路、すなわち、AR アンタゴニスト及びアンドロゲン合成阻害によって抗アンドロゲン作用が誘発された。この試験から、本質的に異なる毒性メカニズムによって作用する化合物が同時に存在するときは、累積的、用量相加的な影響が示された（Rider et al., 2009）。

⑦ 発生毒性試験（ラット）（DBP、BBP 及び又は DEHP+2,3,7,8-TCDD）

全く異なる毒性経路を介して精巣上体の分化をかく乱する 2 種類の化学物質（DBP（AR 経路）及び 2,3,7,8-TCDD（Tetrachlorodibenzodioxin：テトラクロロジベンゾパラダイオキシン）（AhR（Aryl Hydrocarbon Receptor：芳香族炭化水素受容体）経路））を含む幾つかの抗アンドロゲン剤を混合した多成分混合物系の発生毒性試験が実施された。この試験では、以前に試験された 2 剤一組の混合物に用いられたフタル酸エステル（DBP、BBP、DEHP）（Rider et al., 2009）に加えて、新たに 3 種類のフタル酸エステル(DiBP、DPP 及び DiHP)が、10 種類の化学的混合物(ビンクロゾリン、プロシミドン、プロクロラズ及びリニュロン、DBP、BBP、DEHP、DiBP、DPP 及び DiHP)を作るために加えられた。

その結果、2 成分混合物試験及び多成分混合物試験の両方において、雄の生殖器官の発生を標的とする化学物質においては、反応相加モデルに基づいた予測を超えた、用量相加モデルに基づいた予測と一致した累積作用がしばしばみられた。すなわち、分化している組織においては、相互に連結されたシグナル伝達経路の中で、動的相互作用をかく乱するような本質的に異なった毒性メカニズムによって作用する化合物は、混合物の個々の成分のメカニズム又は作用機序に関係なく、累積的な用量相加的作用を生ずることが明らかとなった（Rider et al., 2010）。

⑧ 12 週間亜急性毒性試験（ラット）（DBP＋BaP）

DBP と Benzo(a)pyrene（BaP）に関する複合毒性について、雄の SD ラットに、単一用量の DBP（250 mg/kg）、単一用量の BaP（5 mg/kg）及び DBP と BaP の併用により、12 週間、経口投与が行われた。

その結果、生殖系に関する有意な有害影響が観察された。観察された生殖系に対する有意な影響としては、精子数の低下、異常精子の産生増加、血清テストステロンレベルにおける変化、精細管上皮の不規則な配置が認められた。生化学分析からは、投与の後では、スーパーオキシドジスムターゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼの活性低下が示された。従って、DBP 及び BaP への投与により、単独又は複合投与のどちらにおいても、酸化ストレスに関係したメカニズムを介して、雄ラットの生殖器官に悪影響を与える可能性が示された。複合投与の後では、有意な相加作用は、観察されなかった（Chen et al., 2011）。

⑨ 発生毒性試験（ラット）（プロシミドン+ DBP、用量相加モデル）

リスク評価は、典型的には、化学物質ごとに実施される。しかしながら、多くの規制機関では、化学物質の混合物に関する累積リスクを評価するための枠組みを開発している。この研究においては、2 種類の異なったメカニズムを介してラットの性分化をかく乱させる化学物質が、妊娠 14～18 日に経口的に投与されたとき、どのようにしてラットの F1 雄の生殖発生をかく乱させるかについて調べられた。実験 1 では、プロシミドン 50 mg/kg 体重/日と DBP500 mg/kg 体重/日の混合物が用いられた。一方、実験 2 では、プロシミドン 150 mg/kg 体重/日と DBP1,125 mg/kg 体重/日（最高用量）又は最高用量の 0、4.17、8.33、16.7、33.3、50、66.7 及び 83.3%が用いられた。

その結果、用量及び反応相加予測が観察された影響と比較されると、用量相加モデルは、反応相加モデルよりもより正確であることが分かった。この結果は、異なった毒性メカニズムによって作用する化合物は、累積的な用量相加作用を生ずることが示唆している（Hotchkiss et al., 2010）

⑩ 発生毒性試験（ラット）（抗アンドロゲン剤）

妊娠した SD ラット又は LE 頭巾斑（LE）ラットを用いて、既知の又は懸念されている 10 種類の抗アンドロゲン剤（ライディッヒ細胞毒性物質のエタンジメタンスルフォネート（EDS）: 50 mg/kg 体重/日、除草剤リニュロン : 100 mg/kg 体重/日、p,p'-DDE : 100 mg/kg 体重/日、ケトコナゾール : 12.5～25-50 mg/kg 体重/日、プロシミドン : 100 mg/kg 体重/日、クロゾリネート : 100 mg/kg 体重/日、イプロジオン : 100 mg/kg 体重/日、DBP : 500 mg/kg 体重/日、DEHP : 750 mg/kg 体重/日、PCB コンジナーNo. 169 : 単回 1.8 mg/kg 体重）の生殖への影響が調べられた。SD ラットにおいては、GD14～18（リニュロン）及び GD14～PND3（DBP 、DEHP、クロゾリネート、イプロジオン）の期間に、また、LE ラットにおいては、GD14～18（p,p'-DDE）、GD14～PND3（プロシミドン、ケトコナゾール）及び GD8（PCB コンジナーNo. 169）の期間に強制経口投与が行われた。

その結果、試験された化合物は、生殖に対する影響に基づいて、3～4 種類のクラスターに分類されることが示された。AR リガンドのビンクロゾリン、プロシミドン及び p,p'-DDE は類似した毒性プロフィールを示したが、p,p'-DDE の作用は強くはなかった。一方、DBP と DEHP は、AR リガンドとは異なったプロフィールを示した。雄児動物には、高用量でのフルタミド、プロシミドン又はビンクロゾリンでみられるよりも高頻度で、精巣上体及び精巣病変（DBP : 45.8%、DEHP : 90%、対照 0%）が認められた。また、リニュロンは、AR に対する低い親和性に一致した外部への影響（AGD の短縮、乳頭保持（44%、対照 0%）及び低頻度の尿道下裂（12.5%、対照 0%））が誘発された。しかしながら、リニュロン投与により、予期しない程度における精巣上体の奇形及び精巣委縮が誘導された（56%、対照 0%）。実際に、リニュロンによって誘導された影響のプロフィールは、 DBP によるものと類似性がみられた。

これらの結果から、リニュロンは、AR 結合を含む幾つかの内分泌に対する毒性メカニズムを示している可能性がある。しかし、クロゾリネートとイプロジオンは、100 mg/kg 体重/日の用量において、母動物又は胎児における内分泌毒性に関する所見を示さなかった。また、EDS は、重篤な母動物毒性及び出生時における児動物の体重低下（45%）を引き起

こし、結果として、PND5 までに全ての新生児が死亡した。しかしながら、EDS は、雄児動物の AGD の短縮は 15%のみであった。また、ケトコナゾールは、雄に雄らしさの喪失又は雌化させるのではなく、むしろ、卵巣でのホルモン合成を明らかに阻害することによって、抗ホルモン活性を示し、分娩の遅延や全同腹児の死亡が生じる結果となった。今回のインビボでのデータから、試験された化合物は、異なったメカニズムを介して、雄の性分化を変化させることが示唆された。抗アンドロゲン剤のビンクロゾリン、プロシミドン及び p,p'-DDE は、DBP、DEHP 及びリニュロンに関してみられる影響とは異なったフルタミド様プロフィールを生じさせる。しかし、PCB コンジナーNo. 169 の作用は、知られている抗アンドロゲン剤のどれとも類似性を示さなかった（Wolf et al., 1999）。

＜モノエステルに関する試験＞

① 発生毒性試験（ラット）（MBP）

Wistar ラットにおいて、MBP（0、250、500、625 mg/kg 体重/日）の GD 7～15 の間の強制経口投与が行われた。

その結果、二つの高用量（500 及び 625 mg/kg 体重/日）において、母動物毒性が認められ、体重増加及び飼料消費量が低下した。これらの用量においては、着床後胚死亡率の有意な上昇及び一腹当たりの生存胎児数並びに胎児体重の有意な減少がみられた。これらの用量では、胎児奇形も増加した。主要な所見は、口蓋裂、脊椎の変形及び腎盂の拡張であった。

この試験において、母動物毒性の NOAEL 及び発生毒性の LOAEL は、それぞれ、250 及び 500 mg MBP/kg 体重/日と確認された（Ema et al., 1995b）。

② 発生毒性試験（ラット）（MBP）

Wistar ラットにおいて、MBP（0、500、625、750 mg/kg 体重/日）の GD 7～9、GD 10～12 及び GD 13～15 の間における強制経口投与が行われた。

その結果、全ての投与間隔（GD 7～9、GD 10～12、GD 13～15）における全用量で胚死亡率が上昇した。GD 10～12 では、催奇形性は観察されなかったが、GD 7～9 及び GD 13～15 では、625 及び 750 mg/kg 体重/日投与群において胎児の外部奇形の発生頻度の増加が認められた。GD 7～9 では、500、625 及び 750 mg/kg 体重/日投与群において、また、GD 13～15 では、625 及び 750 mg/kg 体重/日投与群において骨格奇形の増加が観察された。GD 7～9 の投与群(500、625 及び 750 mg/kg 体重/日)においては、頚椎の変形が優勢であった。GD 13～15 の投与群(625 及び 750 mg/kg 体重/日)においては、口蓋裂及び胸骨分節の癒合が観察された（Ema et al., 1996a）。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では以下のような結論を導いた。すなわち、MBP を用いた実験結果は、、DBP に関する毒性所見と一致しており、MBP（及び又はそれに続く代謝物）は、DBP の発生毒性（胚死亡及び奇形）に関するの主要な原因となる可能性が示唆された。

③ 発生毒性試験（ラット）（MBP）

妊娠した Wistar-King A（WKA）ラットにおいて、MBP（0 、300 mg/日：約 1,000 mg/kg 体重/日相当、ゴマ油に溶解）の GD 15～18 の間の強制経口投与による発生毒性試験が行われた。雄の児動物について、GD 20 及び PND 30～40 に精巣の位置が評価された。
対照群の雄では、GD 20 には全ての雄児動物（19 児、3 同腹）で精巣が下腹部に位置し、PND 30～40 には 15 匹の雄児動物（3 同腹）で陰嚢に下降した。子宮内で MBP に暴露した雄では、GD 20 には全ての雄児動物（15 児、3 同腹）で精巣は有意に上昇し、腹腔内の高い位置にあり、PND 30～40 には、停留精巣を示した（片側性又は両側性の停留精巣、26 児のうち 22 例、5 同腹）。また、停留精巣の 87%は腹腔内にあり、残りの 13%は外鼠径輪（external inguinal ring）に位置していた。

精巣下降は、アンドロゲンの支配下にあることから、筆者らは、フタル酸エステルはセルトリ細胞における cAMP の蓄積による FSH 刺激に影響する可能性があり、精巣の腔内移動における推定上のメディエーターであるミューラー管抑制因子（Mullerian inhibiting substance）の分泌を抑制したとしている（Imajima et al, 1997）。

＜毒性作用機序＞

① 発生毒性試験（ラット）

男性化プログラミングウィンドウ（MPW;ラットでは e15.5～e18.5）内で、アンドロゲン作用の欠乏は、雄の生殖障害及び雄の生殖器官の大きさのプログラミングにおいて重要である。また、アンドロゲン作用は、出生後にこれらの大きさを達成するために重要である可能性がある。そこで、子宮内で、DBP 又はフルタミドのどちらかに暴露することによって、胎児のアンドロゲン産生又は作用が MPW で損なわれる 2 種類のラットモデルが使用された。MPW のアンドロゲン作用のモニターには AGD の短縮が使用され、児動物の生殖器官の大きさの変化は性成熟初期（PND 25）に評価された。精巣、ペニス、腹側前立腺（VP）及び精嚢（SV）の重量、ペニスの長さが測定された。

その結果、MPW において DBP 及びフルタミドの両方に暴露した場合、PND 25 では AGD とともに、ペニス、VP 及び SV の大きさが有意に減少した。すなわち、AGD と器官の大きさは高度に相関した。DBP に暴露した場合、AGD と相関して精巣重量も低下した。同様に、対照群及び DBP に暴露した雄動物では、MPW の間（e17.5）又はその後（e21.5）に、精巣内テストステロンが測定され、e21.5 では、AGD と相関した。

さらに、生殖器官の成長における出生後のアンドロゲン作用の重要性を評価するために、PND 25 における AGD とペニスの大きさに対する出生前及び出生後の母動物の投与の複合作用が評価された。出生前に DBP に暴露した動物では、出生後さらに DBP 又はフルタミドのいずれかに暴露すると、出生前に DBP のみに暴露した場合と比較して有意に AGD 及びペニスの大きさが減少した。対照的に、出生前の媒体暴露の後で、プロピオン酸テストステロンに出生後に暴露したラットでは、対照と比較してこれらのパラメータにおいてかなりの増加が示された。

これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、全ての雄の生殖器官の大きさは MPW におけるアンドロゲン暴露によってプログラムされるが、その大きさへの成長は出生後のアンドロゲン作用に依存している（MacLeod et al., 2010）。

② 発生毒性試験（ラット）

精巣の形成不全症候群（TDS）では、原因にかかわりなく、精巣の発生異常により体細胞（ライディッヒ細胞及びセルトリ細胞）の機能不全が引き起こされ、その結果として下流の TDS 疾患が引き起こされると提唱されている。DBP に子宮内で暴露されたラットの研究から、TDS に関する概念が強く支持されてきた。また、正常な生殖器官の発生及び AGD は男性化プログラミングウィンドウ（MPW; e15.5～e18.5）内でプログラムされるが、このプログラミングの欠陥のために TDS 疾患が生ずることが知られている。しかし、DBP に誘導された精巣の巣状形成不全（ライディッヒ細胞の凝集、異所性セルトリ細胞、精巣原基の奇形）は、MPW の後でしか明らかになっていない。この研究では、MPW におけるアンドロゲン暴露の指標として AGD が用いられ、溶媒、DBP（500 又は 750 mg/kg 体重/日）、合成グルココルチコイドデキサメタゾン（e15.5～e18.5（MPW）又は e19.5～e20.5（遅いウィンドウ）、Dex 単独又はプラス DBP-500）に e21.5 で暴露された雄の胎児において、AGD が、客観的に定量化された形成不全（ライディッヒ細胞の凝集）に関係しているかどうかについて検討された。

その結果、MPW の間に暴露した動物においてのみ形成不全が認められ、投与の期間に関係なく e21.5 及び PND 8 では AGD と負の相関（R2 = -0.5）を示した。同様に、短いウィンドウ（MPW、遅いウィンドウ）における投与が除外された場合のみ、形成不全は、e21.5 では、精巣内テストステロン（ITT）と負の相関（R2 = -0.5）を示した。同じことが AGD と ITT の間にも当てはまった。MPW 内でもっぱらライディッヒ細胞機能を反映している AGD は、巣状形成不全に強く関係していると結論された。

これらの結果から、著者らは、次のように結論した。すなわち、DBP によって、標的となった共通の初期メカニズムは、形成不全と初期（MPW の間）ライディッヒ細胞機能不全の両方を決定し、これらの疾患が発症する証拠となることが示された。これらの所見から、TDS 仮説の強い検証が得られた（van den Driesche et al., 2012）

③ 精巣形成異常症候群（TDS）とセルトリ細胞（DBP）

アンドロゲンは、精巣形成異常症候群（TDS）仮説において、周産期に、セルトリ細胞増殖に関する重要な調節因子である可能性がある。ラットの胎児が、DBP 500 mg/kg 体重/日の用量で暴露されると、胎児テストステロン産生及び出生時のセルトリ細胞数が低下するが、セルトリ細胞数については、PND 25 までに正常値に回復する。出生前に、DBP 暴露によって、セルトリ細胞増殖が、いつ、どのように影響されるか、又はいつ、どのように出生後の代償がおこるかについては明らかでない。そこで、これらの問題に対処するために、PND 1～PND 15 の間、DBP（500 mg/kg 体重/日）又はフルタミド（100 mg/kg 体重/日）への継続的な母動物への暴露により、セルトリ細胞数の代償が抑制されたかどうかが調べられた。これにより、TDS では、どのように精子数が低下したかに関する知見が得られる可能性があるからである。

その結果、DBP 暴露により、胎生期の間中（e15.5～e21.5）（P < 0.05、e21.5）、セルトリ細胞増殖は、7～18%まで減少した。出生前に DBP に暴露された動物においては、誕生後、PND 6 と PND 10 の間に、SC 増殖は、有意に増加した（>1.5 倍）ことから、代償性が説明される。誕生後に継続的に母動物に DBP を投与すると、PND 25 では、セルトリ細胞数の代償は減弱した（19% 低下）。そして、出生前に DBP に暴露された動物においては、フルタミド（100 mg/kg 体重/日）の母動物への投与はより効果的であった（42% 低下）。このことから、出生前の DBP 暴露の後で、出生後のセルトリ細胞増殖における代償性増加は、アンドロゲン依存性であることが示唆される。重要な蛋白質の発現の解析に基づくと、セルトリ細胞成熟（PND 25）は、影響されなかったが、管腔形成/拡大については、投与に誘導された SC 数の低下と並行して減弱した。

この結果から、周産期のセルトリ細胞増殖は、アンドロゲン依存性であることが明らかになった。そして、出生前及び授乳の間、抗アンドロゲン性化学物質への母動物の暴露により、TDS における精子数の低下に関する示唆をもった、最終的なセルトリ細胞数の低下が示された（Auharek et al., 2010）。

④ 精巣毒性試験（ハムスター）（MBP）

ハムスターにおいて、ラットに精巣病変を生じさせる用量を超える MEHP、DBP、MBP の経口投与が行われ、ハムスターにおける精巣病変の欠如の原因が調べられた。

その結果、MEHP はハムスターの精巣に巣状精細管委縮を引き起こしたが、MBP にはそのような作用はみられなかった（Gray et al., 1982）。

⑤ 腸管内エステラーゼ活性（ラット、ハムスター）

^{14}C -標識 DBP 及びモノエステル（MBP）を用いて、ラット及びハムスターにおける腸管内エステラーゼ活性が調べられた。

その結果、両動物種において腸管内エステラーゼ活性は類似していること、及び主要代謝物は、MBP グルクロニドであることが分かった。また、ラットの尿中非抱合型 MBP レベルは、ハムスターに比べて 3～4 倍高かった。精巣のベータ-グルクロニダーゼ活性は、ハムスターよりもラットにおいて有意に高いという結果から、精巣損傷は、非抱合型 MBP（推定上の毒性物質）の濃度が高いことと関係している可能性がある（Foster et al., 1983、NTP-CERHR, 2000 からの引用）。（注：NTP-CERHR, 2000 では、Foster et al. 1982 が引用されているが、本文の内容から判断して Foster et al. 1983 の誤りであると考えられる。）

⑥ *in vitro* アンドロゲン活性及び抗アンドロゲン活性

MDA-kb2 細胞株を用いて、ヒト組織中の残留物として生じる難燃剤、抗菌剤及びフタル酸エステルによる内分泌機能への影響を調べるために、難燃剤（テトラブロモビスフェノール A（TBBPA）、ヘキサブロモシクロデカン（HBCD）、ペンタブロモジフェニルエーテル（BDE-100）及びヘキサ-BDE（BDE-155））、抗菌剤（トリクロサン（TCS）及びトリクロカルバン（TCC））及びフタル酸エステル（DMP、DEP、DEHP、BBP、DBP、DPP 及び MEHP）のアンドロゲン活性及び抗アンドロゲン活性の *in vitro* 分析が行われ

た。

試験された全ての難燃剤及び抗菌剤は、アンドロゲン活性がないか弱い活性を示した。対照的に、ほとんどのフタル酸エステルは、抗アンドロゲン活性を示した。BBP、DBP 及び DEP は、強力な抗アンドロゲン活性を示したが、DEHP、DPP、DMP 及び DEHP 代謝物の MEHP の活性は低かった（Christen et al., 2010）。

⑦ *in vitro* 試験（ラットセルトリ細胞の代謝への影響）

ラットのセルトリ細胞 FSH 刺激による cAMP 蓄積、乳酸分泌及び ATP レベルに対する動物齢とフタル酸ジエステル及びフタル酸モノエステル（MEHP 、MBP、MEP 及び MPP）の作用が *in vitro* で検討され、*in vivo* におけるフタル酸エステルの作用メカニズムが議論された。

その結果、*in vivo* におけるフタル酸エステルの毒性ポテンシャルに一致して、MEHP、MBP 及び MPP は、FSH 刺激による cAMP 蓄積を阻害した（MEP、MMP、MProP は阻害せず）。また、MEHP 及び MPP は、セルトリ細胞の乳酸分泌を刺激したが、 MBP は刺激しなかった。FSH 刺激による cAMP 蓄積及び乳酸分泌に対する活性フタル酸エステルの作用は、13～80 日の範囲を超えて、動物齢に依存しなかった。これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、*in vivo* における動物の齢に関係した毒性は、組織の感受性よりはむしろ、代謝と体内動態における差に関係している可能性があることが示された。一方、細胞内 ATP レベルの阻害は、MEHP に関して特異的であり、動物の齢とともに喪失した（>28 日齢）ことから、フタル酸ジエステルの *in vivo* 作用メカニズムの重要な部分である可能性は低い（Heindel & Powell, 1992）。

⑧ *in vitro* 腎ミクロゾーム 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）阻害活性（ヒト、ラット）

フタル酸エステルによるグルココルチコイドホメオスタシスのかく乱性、特に、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）の機能不全、阻害様式及び阻害活性と構造式との関係を調べるため、12 種類のフタル酸エステルジエステル及び 4 種類のモノエステルについて、ヒトとラットの腎臓（ミクロゾーム）11β-HSD2 を用いて阻害活性が調べられた。

その結果、調べられたフタル酸ジエステルのうち、DPrP と DBP は、ヒトとラットの 11β-HSD2 活性を有意に阻害した。ラットの 11β-HSD2 に対する IC_{50} は、DPrP 及び DBP に関してそれぞれ、85.59 μM 及び 13.69 μM（P<0.001）であった。また、BBP（P<0.05）は、ヒト酵素のみを阻害した。一方、8 種類のフタル酸ジエステル（DMP、DEP、DEHP、DNPP、DHP、DNOP、DINP、DIDP）は、11β-HSD2 酵素活性に影響を与えなかった。阻害作用のある BBP と 8 種類の阻害作用のないフタル酸ジエステルの構造式を比較すると、アルコール基が 1～2 炭素少ないか、あるいは分岐鎖又は非分岐鎖として 5～10 炭素多いかのいずれかであった。しかしながら、6 炭素のアルコール基をもったフタル酸エステルは、炭素が環化すると、DCHP のように阻害作用を示し、ラット 11β-HSD2 に対する IC_{50} は 32.64 μM（P<0.001）であった。

これらの結果から、フタル酸エステルが阻害剤であるかどうかは、化合物の大きさと形

を反映していることが分かった。ヒトの血清及び尿中から検出されるフタル酸エステル代謝物は、モノエステルである。親化合物の DEHP が阻害作用を示さなくとも、モノエステルの MEHP は、ヒト（IC_{50} = 110.8 ± 10.9 uM）及びラット（121.8 ± 8.5 uM）の 11β-HSD2 活性を有意に拮抗阻害した。特定のサイズと形状を有するフタル酸エステルは、拮抗阻害剤として作用することが示された（Zhao et al., 2010）。

⑨ *in vitro* 甲状腺ホルモン（TH）系への影響及びエストロゲン活性

広く使用されている一連のフタル酸エステル及びフェノールについて、甲状腺ホルモン（TH）様活性及びエストロゲン活性が *in vitro* で調べられた。調べられた化合物は、BBP、DBP、DOP、DIDP、DINP、DEHP、DEHA、tOP（4-tert-octylphenol）、CMP（4-chloro-3-methylphenol）、2,4-DCP（2,4-dichlorophenol）、2-PP（2-phenylphenol）及びレゾルシノールである。TH かく乱ポテンシャルは、TH-依存性ラット下垂体 GH3 細胞増殖（T-screen）に対する作用によって測定された。エストロゲン活性は、ER ルシフェラーゼレポーターベクターで安定的にトランスフェクションされた MVLN 細胞で評価された。さらに、6 種類のフタル酸エステルの混合物について、複合効果も調べられた。その結果、2-PP を除き、全ての化合物は、有意に GH3 細胞の増殖に影響を及ぼした。また、tOP、BBP 及び DBP は ER トランス活性を活性化したが、DEHP は、17β-エストラジオールが誘導した ER 機能に拮抗した。混合物は相加的に ER トランス活性を有意に誘導した。T-screen においては観察された混合物の作用は予想よりも低かったが、このことから混合物の作用に拮抗するポテンシャルの可能性が示唆された（Ghisari et al., 2009）。

⑩ 発生毒性試験（ウサギ）

妊娠したオランダベルトウサギ（Dutch belted rabbits）において、DBP（0 又は 400 ppm/kg 体重、コーンシロップに溶解）の GD 15～30 の投与が行われた（6 投与/群）した。雌ウサギが出産した雄児は、12 週齢まで観察された。

その結果、12 週齢では、体重、精巣重量及び精巣上体の重量は、影響されなかった。しかし、投与された雄の児動物では、副生殖腺の重量及び AGD は短縮した。その上、雄ラットに対する影響と同じように、投与ウサギの 1 例には、停留精巣、外性器形成不全及び尿道下裂がみられ、前立腺及び尿道球腺が欠損（形成不全）していた。このような結果から、DBP は、アンドロゲン依存性の発生事象をかく乱させたことが分かった。周産期暴露の後では、げっ歯類に観察された DBP の抗アンドロゲン作用に一致している（Higuchi et al., 1999）。

⑪ ラット胎児のテストステロン産生への影響

SD ラットにおいて、GD14～18 の間、コーン油に溶解したフタル酸エステルの強制経口投与が行われ、フタル酸エステルの子宮内暴露による雄の生殖発生に対する影響が調べられた。胎児の精巣のエンドポイントとして、胎児のテストステロン（T）産生に対する 9 種類のフタル酸エステル混合物の影響及び SD と Wistar における応答の違いが調べられた。

9 種類のフタル酸エステル混合物（DEHP、DIHP、DIBP、DBP、BBP、DCHP、DHepP、

DHexP 及び DPP）の希釈系列の投与により、胎児の T 産生が、用量依存的に低下した（Hannas et al., 2011）。

⑫ *in vitro* ステロイド合成阻害（ラット）

ラット胎児における雄の生殖器官の発生に対するフタル酸エステルの活性の差異を調べるため、精巣中のフタル酸エステル濃度及び *in vitro* でのステロイド合成阻害活性が調べられた。妊娠ラット(Sprague–Dawley (Crl:CD(SD))において、5 種類のフタル酸エステル（DMP、DEP、DBP、DEHP 及び BBP）が試験された（500 mg/kg 体重/日、GD12～19）。また、それぞれのフタル酸エステルの代謝物であるフタル酸モノエステル（MMP、MEP、MBP、MEHP 及び MBzP）に関して、胎児の精巣中の濃度が分析された。

その結果、精巣中の MMP 及び MEP 濃度は、活性モノエステルの MBP 及び MEHP に比べて、2～40 倍高かった。BBP への暴露では、MBzP は低濃度であったが、DBP への暴露による MBP 濃度と同様であった。各フタル酸モノエステルに関する平均濃度(uM)を以下に示した。MMP(396)、MEP(409)、MBP(189)、MEHP(12)。

一方、*in vitro*MA-10 細胞アッセイでは、テストステロン産生へのフタル酸モノエステルの直接作用が測定された。MEHP は、1 μM で LH 刺激テストステロン産生を阻害した。RT-PCR により、コレステロール輸送及びステロイド合成並びに MEHP による代謝に関係する遺伝子の発現量の低下が確認された。テストステロン阻害に関して、さらに 5 種類のフタル酸モノエステル(MBP、MEP、MnOP、MBeP 及び MMP)が試験された。MBP と MOP は、MEHP、MMP 及び MEP と同様であり、MBzP は、テストステロン産生の微弱な阻害剤であった。

この結果に基づくと、*in vivo* における性的発生に干渉するフタル酸エステルの活性の差異は、組織濃度における差よりも、テストステロン阻害に対する効力差に関係がある（Clewell et al., 2010）。

⑬ プロテオミクス（ラット）

性成熟した雄 SD ラットにおける DBP（0.1、1.0、10、100、500 mg/kg 体重/日）の 30 日間、経口投与が行われた。エンドポイントとして、生殖器官重量、精巣の組織病理学及び血清ホルモンレベルが調べられた。 さらに、低用量（0.1、1.0、10 mg/kg 体重/日）暴露において発現される蛋白質を同定するために、プロテオミクスによる解析が追加された。

その結果、高用量での毒性影響としては、精巣と精巣上体の発生異常、重篤な精細管の委縮、精子形成不全及び血清ホルモンレベルの異常が観察された。低用量の DBP 投与においては、血清ホルモンに対する刺激作用が及ぼす可能性が示された。プロテオミクスによる解析から、20 種類の異なったタンパク質が示された。さらに、ウエスタンブロット及び免疫組織化学により、これらのタンパク質の中で、HnRNPA2/B1、ビメンチン及びスーパーオキシドジスムターゼ 1（SOD1）の発現における変化が確認された。

これらの結果から、高用量の DBP は、精巣毒性を誘導するが、低用量では明らかな形態変化はみられないものの、セルトリ細胞及びライディヒ細胞の数と機能の変化とともに、精子形成に関与するタンパク質の発現における変化を誘導する。このように異なって発現

されたタンパク質を同定することにより、ラットの雄の生殖に対する DBP の影響の基礎をなしているメカニズムに関する重要な情報が与えられる可能性が示された（Bao, et al., 2011）。

⑭ 尿道下裂と線維芽細胞増殖因子 8（FGF8）（ラット）

線維芽細胞増殖因子 8（FGF8）は、胚発生に不可欠なアンドロゲン誘導増殖因子（AIGF）である。そこで、出生前に DBP に暴露された場合の、雄ラットの尿道下裂における生殖結節（GT）の発生上の異常と FGF8 の役割が調べられた。尿道下裂モデルを作出するために、妊娠ラットに DBP が投与された。

その結果、雄の児動物における尿道下裂の発生頻度は 43.6%であった。PND 7 には、尿道下裂を有するラットの GT に、アンドロゲンレセプター（AR）及び FGF8 に関する mRNA 及びタンパク質の発現レベルの減少が観察された。また、尿道下裂を有するラットにおいては、血清中テストステロン（T）レベルの減少が観察され、組織学的分析によっても確認された。さらに、デジタル写真を用いた解剖学的検査から、尿道下裂に強く関係する組織における形成異常が視覚的に明らかになった。その上、体重の減少及び AGD の短縮が明確に認められた。

これらのデータから、アンドロゲンと FGF8 の間の相互作用が示された。また、この相互作用は、尿道下裂の発生及び DBP によって誘導された異常な器官発生に重要な役割を演ずる可能性が示唆された（Liu et al., 2012）。

⑮ 直腸肛門奇形と線維芽細胞増殖因子 8（FGF8）（ラット）

母体中での DBP への暴露により誘発された雄ラットにおける形成異常、組織学的奇形及び遺伝的異常が調べられた。

その結果、ラットの雄の児動物における、DBP への出生前暴露による発生異常に関する所見として、有意な直腸肛門奇形（ARM）が認められた。雄の児動物における ARM の発生頻度は 39.5%であった。全身像、組織学的解析及び解剖学的検査から、全ての異常児には二次的な巨大結腸の併発がみられた。雄ラットにおける ARM の異なる発生段階では、腹囲の増加とともに、体重の減少、AGD の短縮及び体長の短縮（無尾を伴なう）のような発生異常が観察された。PND35 での異常児動物の固形臓器（脳、心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓）及び生殖器官（精巣及び精巣上体）の両方において、発生異常が調べられた。さらに、アンドロゲンレセプター（AR）、ソニックヘッジホッグ（Shh）及び直腸末端組織からの骨形成タンパク質 4（Bmp4）に関する mRNA の発現低下とともに、PND1 の ARM の雄ラットにおける血清テストステロン（T）レベルは、対照群に比較すると有意に低下した。

この結果から、ラットの雄児においては、DBP への子宮内暴露により、ARM 形成の可能性の増大及びその結果生じた巨大結腸の併発を引き起こすことが示された（Jiang et al., 2011）。

⑯ 催奇形性とメタボロミクス（マウス）

DBP は、神経、生殖及び発生毒性に関係している。この研究では、母体及び胎児マウス

において、DBP に誘導された催奇形性に関係している代謝的な変動性を特性化するメタボロミクスの有用性が示された。妊娠 C57 マウスに、DBP 50 及び 300 mg/kg 体重/日の用量で、GD 7～9 に、強制経口投与が行われた。母動物は、GD 16 に安楽死されられて胎児の発生及び奇形が調べられた。母体血清、胎盤及び胎児の脳組織に関するメタボロミクスは、多変量データ解析（MVDA）と組み合わせられたガスクロマトグラフ飛行時間型質量分析計を用いて行われた。

その結果、DBP50 mg/kg 体重/日用量では、胎児の発生に対して有意な影響は示されなかったが、300 mg/kg 体重/日では胚吸収及び胎児奇形（主として、眼の異常及び脳ヘルニア）が引き起こされた。MVDA から、2 用量の DBP により、有意に変化したトリカルボン酸サイクル、アミノ酸、プリン及び脂質代謝によって特性化された母体及び胎児の代謝プロファイルのかく乱が生じたことが示唆された（Xia et al., 2011）。

⑰ 精巣の発育不全と細胞増殖又はアポトーシス（ラット）

妊娠中に DBP に暴露した成体雄ラットは、精細管上皮の変性、ライディッヒ細胞のクラスター形成及び精子形成の低下によって特徴づけられる精巣発育不全を有する。細胞増殖及びアポトーシスは、精巣発生を調節する鍵となるプロセスである。そこで、DBP への妊娠中の暴露が、発生中のラットの精巣における細胞増殖及びアポトーシスに影響を与えるかどうかを決定するため、妊娠動物は妊娠中期において、強制経口投与によって、異なった DBP の用量レベル(0.1、1、10、30、50、100 及び 500 mg/kg/日)に暴露された。そして、胎児及び出生後初期の精巣における細胞性の影響について、組織学的及び形態計測学的方法によって評価された。

その結果、高用量 DBP への妊娠中の暴露により、胎児の精巣の体細胞の増殖が阻害されたが、アポトーシスは影響されなかった。暴露された胎児の精巣には、管状及び間質細胞集団の両方における減少を伴う、小容量及び細胞数低下がみられた。約 50 mg/kg 体重/日では、精巣容積の低下及び精細管の形態計測における変化、約 30 mg/ kg 体重/日では精巣細胞数の減少が観察された。DBP に暴露した胎児の精巣においては、約 100 mg/kg 体重/日の暴露の後で多核化精原細胞数が増加した。DBP に暴露した精巣においては、出生後に（暴露が停止したとき）増殖細胞数が急激に上昇した。そして、PND 2 までに精巣容積及び総細胞数は対照と同程度になった。

DBP は、ラット胎児の精巣における体細胞増殖を可逆的に阻害した。アポトーシスの増加よりもむしろ増殖の低下が、DBP に暴露した胎児における精巣の発育不全の一因となる精細管の発生の変化に関する根本的なメカニズムであることが分かった（Boekelheide et al., 2009）。

⑱ 精巣の発育不全と脂質代謝（ラット）

ラット胎児のフタル酸エステル暴露により雄の生殖器官奇形が生ずるが、これは、ライディッヒ細胞のテストステロン産生が低下した結果、下流で生殖器官奇形が生じたことによる。一方、脂質代謝経路は、ステロール調節エレメント結合蛋白質（SREBP）によって、転写的に調節されている。本研究は、ラット胎児の精巣の脂質代謝経路における遺伝子発現を解析するため、DBP（100、500 mg/kg）の GD 16～20 の経口投与が行われた。

その結果、ラットにおいては GD 20 の精巣ステロイド産生阻害とコレステロール合成エンドポイント（精巣総コレステロールレベル、Srebf2 遺伝子発現及びコレステロール合成経路遺伝子発現を含む）との間に、相関関係が認められた。Srebf2 発現は、全てのラット胎児の精巣細胞で検出されたが、ライディッヒ細胞が最も高かった。SREBP2 免疫染色の定量から DBP 500 mg/kg 暴露では、ラットの胎児ライディッヒ細胞（精巣原基ではなく）において、SREBP2 発現が有意に低下したことが示された。ウエスタンブロットではラットの総精巣 SREBP2 レベルは DBP 暴露によって変化していなかった。

これらのデータから、フタル酸エステルに誘導された胎児の精巣ステロイド産生阻害は、幾つかの脂質代謝経路及びライディッヒ細胞における SREBP2 依存性コレステロール生成の活性低下と密接に関係していることが示唆された（Johnson et al., 2011）。

⑲ *in vivo* セルトリ細胞毒性（ラット）

セルトリ細胞は、単離、精製、培養されて、FSHR 蛍光染色により同定された。次に、精製されたセルトリ細胞は、様々な用量の NP、DBP 又は NP + DBP で処理され、インビトロにおいて、ラット精巣のセルトリ細胞毒性に関する NP と DBP の複合作用が解析された。

その結果、セルトリ細胞には、劇的な形態的変化はみられなったが、NP およびそれらの混合物の高用量では、細胞生存率は有意に低下した。次に行われたアネキシン V-PI 染色により、以下のことが明らかになった。DBP 単独では、アポトーシス誘導を示さなかった。また、アポトーシス誘導に対する併用作用は、NP が原因であり、その上、セルトリ細胞の核には、アポトーシス形態変化が示された。しかも、高用量混合物においては、LDH の漏出が増加した。このような現象から、セルトリ細胞毒性に関する 2 物質の複合作用は、相加的な影響であり、アポトーシス誘導は重要な作用である可能性が推測された（Li et al., 2010a）

⑳ テストステロン産生への影響（ラット）

性成熟期前の雄ラットにおいて、DBP（0、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日、コーン油中）が 30 日間投与され、テストステロン（T）生合成に対する DBP の阻害作用が、性成熟期前の雄ラットにおいてはグルココルチコイド（GC）経路により、また、DBP への暴露が終了した後では、テストステロン産生により介在されるかどうかが検討された。血清 T 及び GC は、それぞれ、ラジオイムノアッセイ及び ELISA により測定された。精巣組織中のグルココルチコイドレセプター（GR）、タイプ I 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD1）及びステロイド産生急性調節タンパク質（StAR）を含む応答性については、ウエスタンブロット及び逆転写酵素 PCR によって測定された。

DBP 暴露により精巣毒性が生じた結果、精細管変性及び精子細胞の減少が起こることが認められた。また、暴露群においては DBP 濃度に依存して T は減少し、GC は増加した。GR と 11β-HSD1 の発現は、StAR の発現における関連した減少とともに有意に増加した。暴露後の動物群においては、対照と比較して GR と 11β-HSD1 及び StAR の発現のいずれにも統計学的に有意な違いはみられなかった。しかし、暴露後の動物群においては、精巣重量及び形態は回復しなかった。

これらのデータから、性成熟期前の雄ラットにおいては、GC が介在する経路を通じて、DBP によりテストステロン産生が阻害され、DBP への暴露が終了するとテストステロン産生は回復する可能性が示された（Zhang et al., 2009b）。

㉑ *in vitro* エストロゲンレセプター結合活性、*in vivo* エストロゲン様作用等

エストロゲンレセプター（ER）の結合に関して、標識エストラジオール（E2）と競合する特定のフタル酸エステルの結合活性が調べられた。

ER タンパク質源としては、ラット子宮サイトゾル（Zacharewski et al., 1998）、ニジマス肝臓サイトゾル（Jobling et al., 1995）、バキュロウイルス（baculovirus）系を用いて、SF9 昆虫細胞に過剰発現した遺伝子組み換えヒト ER（rhER）（Bolger et al., 1998、Nakai et al., 1999）及び酵母に発現したニジマス ER（Petit et al., 1997）が用いられた。

組織サイトゾル結合アッセイにはトリチウム化 17ß-エストラジオール（E2）が用いられた。一方、rhER 結合アッセイには高親和性蛍光 E2 誘導体が用いられた。

その結果、DBP は、エストロゲンレセプターに対するフタル酸エステルの結合性を測定する *in vitro* アッセイにおいて、活性を有しないか又は弱い活性を示した（Zacharewski et al., 1998、Jobling et al., 1995、Petit et al., 1997）。アッセイには、DBP をそのモノエステルに代謝するエステラーゼ又はリパーゼの添加が含まれなかった。フタル酸エステルの相対的な結合親和性は、E2 に比べるとおよそ 10,000～100,000 倍未満であった。

次に、多種類の *in vitro* 遺伝子発現アッセイ系を用いて、フタル酸エステルの活性が調べられた。アッセイには、安定的にトランスフェクションされた細胞（Zacharewski et al., 1998）、一過性にトランスフェクションされた細胞（Zacharewski et al., 1998、Jobling et al., 1995）、酵母を基礎にしたアッセイ（Zacharewski et al., 1998、Petit et al., 1997、Coldham et al., 1997、Harris et al., 1997）及び培養ニジマス肝細胞におけるビデロゲニン（vitellogenin）誘導（Petit et al., 1997）が用いられた。

その結果、DBP は、エストロゲン-誘導遺伝子発現アッセイにおいて、弱い活性を示したが、その代謝物である MBP は不活性であった（Harris et al., 1997）。DBP および他のフタル酸エステルとのエストロゲン応答性における相乗作用はみられなかった（Harris et al., 1997、Milligan et al., 1998）。

また、*in vivo* 試験から、卵巣摘出された未成熟又は成熟ラット（Zacharewski et al., 1998）及び性成熟前のマウス（Coldham et al., 1997）において、DBP は、子宮湿重量又は膣上皮細胞の角化を増加させないことが示された。また、DBP の皮下注射の後では、子宮の透過性は影響されなかった（Milligan et al., 1998）。出生前の発生期間中における、DBP 又は MBP に暴露した雄ラットの生殖器官にの奇形及びアンドロゲンに関係したエンドポイントに対する影響から、DBP 及び MBP による抗アンドロゲン活性が示された（Wolf et al., 1999、Mylchreest et al., 1999、Mylchreest et al., 2000、Imajima et al., 1997）。（NTP-CERHR, 2000 より引用）

㉒ 精細管の形態的変化（ラット）

性成熟前のラット（3 週齢）において DBP（500 mg/kg）の単回投与が行われた。投与によって引き起こされた精細管の形態的変化について精子形成の第一波の間中、詳細に調

べられた。

その結果、DBP の単回投与により、投与の 3 時間後では、精細管内腔の進行性の剥離及び精細胞の転移と消失が認められた。投与 1 日（D1）では、薄い精細管上皮及び幅の広い精細管内腔が認められた。また、D1 では、アポトーシスを起こした有意な精細胞数が検出され、それから、時間経過に従って、徐々に減少した。その一方、DBP 投与群においては、対照群に比較すると精子形成の第一波の完了後でさえも精巣における重量増加の低下が明らかとなった。さらに、DBP 投与群において、精細胞の成熟した精子細胞への分化の検出には、伸長精子細胞に関する特異的なマーカーである Hsc 70t による免疫組織染色が実施された。

その結果、DBP 投与群においては、対照群に比較すると、成熟した精子細胞の減少が明らかとなった。例えば、投与後の D20（41 日齢）では、DBP 投与群のラットの精細管における最も進行した精子細胞はステップ 2-4 であったが、対照群ではステップ 12-13 であった。また特定の精細管では、パキテン期精母細胞が最も進行した精細胞であった。投与後の D30（51 日齢）では、DBP 投与群における精細胞の成熟はさらに進み、精細管における最も進行した精子細胞は、ステップ 8-9 であったが、対照群では、ステップ 15-19 であった。

これらの結果から、性成熟期前のラットへの DBP の単回投与により精子形成の第一波の完了後でさえも、精細胞の成熟が遅延するという仮説が考えられる（Alam et al., 2010）。

㉓ エストロゲン誘導精細胞アポトーシス（DBP）

内分泌かく乱性が疑われている DBP は、性成熟期前の雄ラットに精巣委縮を誘導するが、DBP が *in vivo* でエストロゲン作用を及ぼすかどうかは、明確には分かっていない。そこで、3 週齢の雄ラットを用いて、DBP のエストロゲン活性が調べられた。次に、エストロゲン誘導の精細胞アポトーシスと精巣ステロイド産生との間の関係が調べられた。

その結果、DBP に 7 日間毎日暴露されると、ラットの精巣ステロイド産生は、ほとんど対照群の値と同一であったが、精細胞の喪失による精巣委縮が引き起こされた。また、DBP の単回暴露では、DBP 投与の 3 時間後に血清 LH の減少に加えて精巣ステロイド産生が減少した。投与の 6 時間後には精細胞アポトーシスの発生頻度が極度に高まった。DBP のエストロゲン活性を説明するために、DBP 又はエストラジオール 3 - ベンゾエート（EB）に誘導された精細胞アポトーシスモデルにおいて、純粋な抗エストロゲンの ICI 182,780（ICI）を用いた阻害試験が実施された。DBP 及び EB 投与群はいずれも精細胞アポトーシスにおける有意な増加がみられたが、ICI による前投与ではこれらの 2 群において精細胞のアポトーシス数は有意に減少した。対照的に、DBP + ICI 及び EB + ICI 群においてさえ、全ての投与群で精巣ステロイド産生及び血清 LH は有意に低下した。

これらの所見を総合すると、DBP 及び EB のようなエストロゲン性化合物は、性成熟期前のラットにおいて、精巣におけるエストロゲンレセプターを活性化することにより精細胞アポトーシスを誘導する。しかし、精細胞アポトーシスは、エストロゲン性化合物により誘導された精巣ステロイド産生機能における低下と関係していない（Alam et al., 2010）。

㉔ 発生毒性試験（アフリカツメガエル）

Xenopus laevis（アフリカツメガエル）オタマジャクシにおいて、DBP（0（n=14）、10（n=52）ppm）による、2 週齢（ステージ 52）から完全変態を通じた暴露が行われた。完全変態（ステージ 66）までの死亡率及び時間が、毎週、観察された。

その結果、10 ppm での死亡率は、1 週では 85%（対照群 0%）及び 16 週では 92%（対照群 28%）であった。また、対照群では、12 週までに 75%が、そして 14 週までに 100%が変態した。しかし、投与されたオタマジャクシでは、16 週までに、どれも変態を完了しなかった。この結果から、甲状腺ホルモン依存性の事象である変態は、10 ppm で影響を受けることから、DBP 又はその代謝物は甲状腺ホルモンカスケードをかく乱させる可能性がある（Higuchi et al., 1999）。（NTP-CERHR, 2000）

（７）その他の作用/毒性影響

① 細胞死と活性酸素種（ROS）

壊死性、アポトーシス性の細胞死及び活性酸素種（ROS）の産生に関して、4 種類のフタル酸エステル（DEHP、BBP、DBP 及び DIBP）の作用が、マウスのマクロファージ細胞株である RAW264.7 を用いて、*in vitro* で調べられた。

全てのフタル酸エステルは、対照と比較すると、無視できるほどの用量に依存しない ROS 産生がみられた。DEHP 及び BBP は、調べられたどの用量においても壊死性又はアポトーシス性の細胞死を生じさせなかった。一方、DIBP 及び DBP は、二つの最高用量（100 uM 及び 1 mM）において、用量依存的に壊死性の細胞死を生じさせた。DIBP の二つの用量（500 uM 及び 1 mM）では、アポトーシスはそれぞれ、31 及び 60 倍の増加を示した。DIBP は、マウスのマクロファージ細胞に対して、他の 3 種類のフタル酸エステルとは実質的に異なったアポトーシス性の細胞死作用を生じさせた。この作用は ROS 産生に関係しなかった。

以上の結果から、ヒトのリスクにおける DIBP と DBP に関する毒性は、別々に評価がされる可能性がある（Naarala and Korpi, 2009）。

② ラット骨芽細胞に対する作用

BBP 及び DBP は、細胞質に侵入して生物濃縮され、アクチン細胞構造の修飾及びマイクロフィラメントの破壊に関与するマイトジェン作用及び Py1a ラット骨芽細胞における核アクチン及びラミン A の調節に影響を与える。そこで、Sabbieti ら（2009）は、骨芽細胞の活性を調節している 2 種類のエストロゲン模倣化合物の役割について、*in vitro* で検討を行った。

その結果、BBP 及び DBP は、MT3T3-E1 骨芽細胞及びマウス頭頂骨の初代培養骨芽細胞（COBs）の両方に DNA 塩基の損傷を引き起こすことが示された。さらに、これらのエフェクターで処理すると、結果的に細胞生存率の低下を伴ったアポトーシスタンパク質の増加と、p53 及び phospho-p53（ser-15 及び ser-20）の増加が引き起こされた。

これらのデータから、フタル酸エステルは、少なくとも部分的には p53 の活性化を介して、骨芽細胞のアポトーシスを誘導することが明らかになった。増殖作用は、p53 の欠落による活性化又は p53 の変異に原因する可能性がある(Sabbieti et al., 2009)。

③ 催奇形性に関するヒヨコモデル

フタル酸エステルの DEHP による催奇形性に関するヒヨコを用いたモデルの適合性を評価することが目的とされた。このモデルは単純で、母動物毒性、母動物と胎児の構成単位及び母動物と新生児の相互作用のような潜在的に交絡因子を欠いている。主要な所見は、DBP を用いた試験で確認された。孵化前の卵に DEHP（20、100 mg/kg）又は DBP（100 mg/kg）が投与された。

その結果、DBP 100 mg/kg の投与による孵化率（%）及び遅い孵化の増加は、それぞれ 57%及び 37.5%であり、腹筋の開口及び弱体化によって特徴づけられる発生障害として内臓が突出する胃壁破裂は、14%の増加であった。生化学的評価では、高用量で、DEHP の非特異的な毒性を反映するアルカリホスファターゼレベルが上昇した。ヒヨコに関するすり込み試験及び自発運動を用いた行動評価では、DEHP（100 mg/kg）であらかじめ投与すると、対照の優先比率（0.65）に比べると、すり込み成績が喪失した。血液サンプルにおける代謝物 8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OH-dG）での DNA 損傷を測定すると、フタル酸エステル暴露の後では、39.7%の増加が示された。この値は、DEHP に関しては統計学的に有意であり、催奇形性活性では、酸化ストレス及び DNA 損傷に関連性があることから、遺伝毒性が示唆される（Abdul-Ghani et al., 2012）。

④ 血液毒性

マウスを用いて DBP の血液毒性が調べられた。マウスに致死量未満の濃度の DBP 1.666 mL/kg 体重が皮下投与された。マウスは、通常の飼料で室温で飼育された。血液学的プロフィールは 3 日間隔で分析され、18 日間継続された。

その結果、Hb %及び総赤血球数における有意な減少が観察された。Hb %（6.5%）における最大の低下は試験 3 日にみられたが、18 日では低下（%）はわずかに改善した。総赤血球数については、最大値%（8.92%）は 18 日でみられ、試験期間にわたって増加パターンが認められた。好中球（40.9%まで）及びリンパ球（388%まで）の白血球百分率は、試験 9 日で最大であった。これらの結果から、DBP は強力な血液毒性物質であることが示唆される（Kumari & Sinha, 2010）。

⑤ 精巣マクロファージのステロイド合成

精巣マクロファージから分泌されるインターロイキン-1 ベータ（IL-1β）は、ライディヒ細胞におけるステロイド合成の調節の引き金の作用を持つ。成体雄 SD ラット（7 群）の二つの投与群に DBP+BaP（DBP + BaP：50 + 1、250 + 5 mg/kg 体重/日）、四つの投与群に DBP 又は BaP 単独（DBP：50、250 mg/kg 体重/日、BaP：1、5 mg/kg 体重/日）、一つの投与群は対照（溶媒のみ）が投与され、精巣マクロファージサブセットの発現、IL-1β 分泌及びテストステロン産生に対する DBP 及び BaP の同時暴露の影響が調べられた。

その結果、90 日間の同時暴露の後では、マクロファージサブセットの相対的発現量及び

それらの機能が変化した。また、ED2+精巣マクロファージ（常在性マクロファージ上に存在する分化関連抗原と反応する）が活性化され、IL-1β の分泌が増強された。DBP+BaP では、それぞれの化合物のみの値と比較すると、IL-1β の分泌はより大きく増加し、両者は相加的に作用した。

これらの結果から、DBP+BaP への暴露により、それぞれの化合物のみの場合と比較してテストステロン産生により大きな抑制作用が及ぼされたことが示唆された。精巣マクロファージサブセットにおけるバランスの変化及び IL-1β を分泌する常在性マクロファージの活性増強により、強力なステロイド合成のリプレッサーとして、IL-1β の産生を増強する結果となった。DBP プラス BaP がステロイド合成を抑制する重要なメカニズムを示している可能性がある（Zheng et al., 2010）。

⑥ スーパーオキシドジスムターゼへの影響（DBP、 MBP）

抗酸化酵素のスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)に対する DBP とその代謝物の MBP の影響が調べられた。

その結果、SOD の酵素活性は加えられた DBP 濃度に比例して減少した。また、MBP に関しても同様の結果が観察された。これらの結果から、DBP 及び MBP は SOD に対して、濃度依存的な阻害作用を有していることを示された。また、DBP 及び MBP の相互作用の様式がモデル化及び結合試験を用いて検討された。結合試験の結果からは、DBP と MBP のいずれも SOD の活性部位に結合可能であり、活性部位のアミノ酸残基 R143 と水素結合を生成することができることが示された。このアミノ酸残基は、過酸化水素と分子状酸素への変換の間、活性酸素種（ROS）の結合に不可欠である。このことから、おそらく、SOD に対する DBP と MBP の阻害作用が説明される可能性がある（Prasanth et al., 2009）。

⑦ 化粧品における胎児幹細胞試験

化粧品に関する新 EU 規制（第 7 修正条項）では、化粧品における動物試験の代替えに関する期限が規定されている。この政策により、化粧品における化合物の胚、胎児毒性のポテンシャルを評価する *in vitro* 法を容認することが推進される。欧州代替法検証センター（ECVAM）によってデザインされた胎児幹細胞試験（EST）は、現在のところ、化合物の胚、胎児毒性のポテンシャルを推定する、もっとも期待できる *in vitro* アッセイである。この研究においては、EST によって、胚、胎児毒性のポテンシャルを評価するために、以前化粧品に含有されていた 6 化合物が選択された。選択された 6 化合物は、ヒドロキノン、ユージノール、DBP、酸化アンチモン（III）、ネオジム（III）硝酸塩水和物及びメラミンであった。5-フルオロウラシルとペニシリン G は、別に、陽性対照及び陰性対照として設定された。胚、胎児毒性のポテンシャルは、3 種類のエンドポイント（IC50 3T3、IC50 ES 及び ID50）から計算される推定モデル（PM）によって、測定された。

その結果、ヒドロキノン、ユージノール及び酸化アンチモン（III）は、強い胚、胎児毒性を示したが、DBP、ネオジム（III）硝酸塩水和物及びメラミンは、弱い胚、胎児毒性を示した。これらの結果は、化粧品分野へ EST の応用を拡大する価値のある試みとなる可能性がある（Chen et al., 2010）。

（８）遺伝毒性

IPCS（IPCS, 1997）は、DBP に関する多くの変異原性及び関連エンドポイントをレビューし、証拠の重みから、DBP は遺伝毒性を有しないことが示唆されると結論した（NTP-CERHR, 2000）。DBP に関する幾つかの試験が報告されている。以下に試験結果を列挙する。

① *in vitro* 試験

バクテリアにおける遺伝子突然変異を検出する試験では、一つの試験のみが、試験された全ての 4 株において、代謝活性化の存在、非存在にかかわらず陰性であった。その他の二つの試験においては、代謝活性化の非存在下で *Salmonella typhimurium* TA 100 株(Max：100 μg/plate)のみに対して疑わしい(Agarwal et al., 1985)及び陽性(Seed, 1982)の結果が認められた。陽性作用は弱く、細胞毒性の用量で認められた。酵母細胞における遺伝子突然変異試験では、陰性の結果であった(Zimmermann et al., 1984)。

代謝活性化の非存在下のみで実施されたマウスリンフォーマ試験では、高度に細胞毒性を発現する濃度で、遺伝子突然変異が誘発された(NTP, 1995)。また、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異に関して、適切に実施された試験では、代謝活性化の非存在下では陰性作用が、代謝活性化の存在下では陽性作用が認められた。同一の実験では、DEP は、陰性の結果を示した(Hazleton, 1986)。

一方、構造活性相関に基づくと、変異原性はアルキル鎖の長さが減少するにつれて増加すると予測される。同様の試験では、BBP、DEHP、DINP 及び DIDP は陰性結果を示した。試験は代謝活性化の非存在下でのみ実施され、ほ乳類細胞における染色体異常は認められなかった。一つの試験では、DBP と DEHP に関して、チャイニーズハムスター(Don)細胞を用いて、代謝活性化の非存在下で染色体異常及び姉妹染色分体交換（SCE）の誘発が調べられた。その結果、三つの用量(10^{-5}-10^{-3}M)の全てにおいて染色体異常は認められなかった。また、SCE については、3 用量(10^{-5}-10^{-3}M)の全てにおいて、軽度(<2x)ではあるが統計学的に有意な増加が認められたが、いずれも用量-反応関係はみられなかった(Abe and Sasaki, 1977)。

表 3　DBP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	結果		著者名、発行年
		代謝活性化あり	代謝活性化なし	
原核生物				
突然変異	*Salmonella typhimurium*	-	-	Florin et al. 1980 Rubin et al. 1979 Zeiger et al. 1985 Kozumbo et al. 1982 Yagi et al. 1976, 1978
	S. typhimurium	-	（+）	Seed 1982
	S. typhimurium	-	+	Agarwal et al. 1985
	Bacillus subtilis	データなし	+	Sato et al. 1975
真核生物				
突然変異	*Saccharomyces cerevisiae*	-	-	Shahin and Von Borstel 1977
哺乳類細胞				
一本鎖DNA切断	ヒト口腔咽頭粘膜	データなし	+	Kleinsasser et al. 2000
	ヒト鼻粘膜	データなし	+	Kleinsasser et al. 2000
突然変異	マウスリンパ腫	+	-	Barber et al. 2000
	マウスリンパ腫	+	-	Hazleton Biotechnologies 1986
	マウスリンパ腫	-	+	NTP 1995
	チャイニーズハムスター卵巣細胞	データなし	（+）	Ishidate and Odashima 1977
	マウスBalb 3T3細胞	データなし	-	Barber et al. 2000
	マウスBalb 3T3細胞	データなし	-	Litton Bionetics 1985a
染色体異常	チャイニーズハムスター細胞（Don）	不明	-	Abe and Sasaki, 1977
	ヒト白血球	不明	-	Tsuchiya & Hattori 1976
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター細胞（Don）	不明	+ 用量-反応関係なし	Abe and Sasaki, 1977

-：陰性、(+) = わずかに陽性、+：陽性

（評価書○○○、報告書××を基に作成）

② ***in vivo* 試験**

現行の標準試験法に従って実施された小核試験では、陰性の結果が示された(BASF,

1990)。マウスにおいて、DBP の混餌投与により 13 週間暴露された試験では、小核の誘発は観察されなかった(NTP, 1995)。

Pzh:Sfis マウスの雄において、DBP（500 mg/kg 体重(1/16 LD_{50})及び 2000 mg/kg 体重(1/4 LD_{50})、油中に懸濁）を 8 週間、3 日/週、経口投与が行なわれ、肝臓及び骨髄細胞における DNA 損傷の評価及び DBP 長期暴露後の末梢血中の DBP 濃度の推定が行われた。動物群は、暴露の開始から 4 及び 8 週間後、並びに暴露の終了から 4 週間後にと殺された。

その結果、DBP 2,000 mg/kg 体重投与群において、8 週間暴露の後ではマウスの体重及び有意な肝臓の絶対及び相対重量の減少が観察された。同時に、有意ではないものの高レベルの DNA 損傷が、肝臓細胞におけるコメットアッセイにより測定された。一方、DBP は、骨髄細胞における DNA 損傷の頻度の増加を誘発しなかった。また、DBP（2,000 mg/kg 体重）の 8 週間暴露の後では、末梢血中の DBP レベルの増加が観察された。投与の終了から 4 週間後でも DBP レベルの増加が認められた。このように、DBP は体細胞 DNA に関する弱い変異原物質として作用したが、長期間の暴露の後ではより緩慢な代謝を受け、末梢血中では一時的に高いレベルに達していた(Dobrzynska et al., 2010)。

DBP に関する EU リスク評価書では、DBP に関する多種の遺伝毒性試験の利用可能なデータに基づき、また、他のフタル酸エステル類の非遺伝毒性の性質を考慮すると、DBP は非遺伝毒性物質とみなすことができる。ヒトと同様に、動物における適切な長期毒性及び又は発がん性試験は入手できないとしている。EFSA 2005)

３．ヒトにおける影響

（１）急性毒性

本調査においては、ヒトの急性毒性に関するデータは得られなかった。

（２）亜急性及び慢性影響

① 職業暴露(フタル酸エステル暴露と血清中性ホルモン)

中国での横断的調査において、DEHP 及び DBP を可塑剤として使用している PVC 製フローリング製造工場の男性労働者 74 名（暴露群）と、年齢及び喫煙状況をマッチした建設会社の男性労働者 63 名（非暴露群）について、MEHP 及び MBP の尿中濃度と血清中性ホルモン（FSH、LH、遊離テストステロン;（fT）、E2）との関係が調べられた。

その結果、暴露群では非暴露群に比べ、尿中 MBP（644.3 対 129.6 µg/g クレアチニン、$p < 0.001$）及び MEHP（565.7 対 5.7 µg/g クレアチニン、$p < 0.001$）の濃度の有意な高値が認められた。一方、暴露群では非暴露群に比べて、血清 fT 濃度が有意に低かった（8.4 対 9.7 ng/dL、p=0.019）。暴露群の血清 fT 濃度は、MBP（$r = –0.25$,、$p = 0.03$)及び MEHP（$r = –0.19$、$p = 0.095$）の尿中濃度と負の相関性が見られた。回帰分析から、血清 fT 濃度は、総フタル酸エステル値の増加とともに有意に減少することが分かった(MBP 及び MEHP の 4 分位値の合計; $r = –0.26$、$p = 0.002$) (Pan et al. 2006)。

（フタル酸エステル暴露、ハザードインデックス（HI）と血清中性ホルモン）

PVC 製フローリング製造工場の男性労働者における DBP 及び DEHP 暴露のハザードインデックス（HI）と血清中の fT、E2、LH 及び FSH の各濃度との間の関連性が調べられた。そのために、HI と生殖ホルモンの用量反応曲線を特徴づける制限型 3 次スプライン関数が用いられた。被験者は、DBP と DEHP に対する高レベルの職業暴露のある 74 名の男性労働者及び年齢と喫煙状態をマッチさせた比較群としての 63 名の建設労働者であった（Pan et al. 2006)。

暴露群労働者の HI の中央値は 5.30 であり、非暴露群労働者の 53 倍であった。暴露群労働者の 89.2%及び非暴露群労働者の 1.6%が、1.00 を超える HI 値であった。暴露群労働者では、HI と fT の間には、わずかに有意な負の相関性がみられたが（$r = 0.195$、$p = 0.096$）、非暴露群労働者ではみられなかった。暴露群労働者では、fT と FSH において、長い尾をもった逆 J 字型曲線及び小さな変化の LH 曲線がみられた。一方、非暴露群労働者では、fT において、逆で扁平な S 字型曲線と LH 及び FSH における鏡 S 字型曲線がみられた。高 HI のフタル酸エステル暴露の労働者では、T 産生及び視床下部脳下垂体精巣軸（HPT）機能の両方が障害された。高及び低 HI の両方の労働者においては、HPT フィードバック機能が活性化されて、HI の上昇に伴って、さらに fT レベルが低下することが妨げられている可能性が示された（Pan et al. 2011)。

(精巣がん)

スウェーデンがん登録(1989～1992)に報告された精巣がん症例 148 例(30～75 歳)とマッチした対照 315 例について、症例対照研究が実施された。

その結果、PVC 暴露群(症例 7 名，対照 2 名)に精巣がんのリスク増加(オッズ比：OR=6.6、95％CI：1.4～32)が認められ、精巣がんのリスク増加に PVC の可塑剤への暴露が関連している可能性がみられた。他のプラスチックに関しては、精巣がんとの関連性は認められなかった(Hardell et al., 1997)。

スウェーデンがん登録(1993～1997)に報告された 791 例(20～75 歳)とマッチした対照群について、症例対照研究が行われた。前回の精巣がんに関する症例対照研究の結果を確認するため、精巣がんのリスク要因として PVC プラスチックへの暴露が調べられた。PVC 暴露に関する問診票は、3 クラス(1～5、5～10 、>10 年)6 段階(0、1～5)から構成された。

その結果、PVC プラスチックへの全体的な暴露によるオッズ比(OR)=1.35、95%信頼区間(CI)=1.06～1.71 は、10 年を超える潜伏期間のとともに増加した(OR=1.45、95% CI=1.06～1.98)。しかし、最小暴露カテゴリーにおける最高オッズ比に見られるように、用量-反応関係は認められず、むしろ逆相関であった。前回調査と異なって、今回の調査では、精巣がんと PVC 暴露との間に明確な関連性は認められなかった(Hardell et al., 2004)。

(その他)

PVC 製造において、BBP を含有するフタル酸混合物への職業暴露は、女性の労働者の間に、生理不順及び自然流産の発生頻度の増加に関係があった(Aldyreva et al., 1975)。

② 男性の生殖系に対する影響

a. 精子

（フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータ）

フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連性が初めて報告された。米国人の不妊相談を受診したカップルの男性パートナー168 名を対象に、フタル酸モノエステル 8 種(MEP、MMP、MEHP、MBP、MBzP、MOP、MINP 及び MCHP)の尿中濃度と精液パラメータ(精子濃度、精子運動性、精子形態)との関連について、横断的調査が実施された。

その結果、比重補正後の尿中 MEHP 濃度(中央値 6.3 ng/mL、範囲 検出限界(LOD)未満～446 ng/mL)と精液パラメータとの間に用量相関性は見られなかった。一方、比重補正後の尿中 MBP 濃度（中央値 16.2 ng/mL、範囲 LOD 未満～434 ng/mL）と精子運動率及び精子濃度の三分位値の間には、負の用量相関性が認められた（それぞれ、OR/tertile：1.0、1.8、3.0; P-value＝0.02；1.0、1.4、3.3; P-value＝0.07)。また、比重補正後の尿中 MBzP 濃度（中央値 9.3 ng/mL、範囲 LOD 未満～540 ng/mL)と精子濃度の三分位値の間には、負の用量相関性が認められた(1.0、1.4、5.5; P-value＝0.02) (Duty et al., 2003)。

（精液中のフタル酸エステルと精液パラメータ）

上海在住の 23～48 歳の精液サンプル中のフタル酸エステルレベルをモニターするために、通常使用されている 3 種類のフタル酸エステル(DEP、DBP 及び DEHP)について逆相 HPLC を用いて分析が行われた。精子パラメータは、コンピュータを利用した精子分析(CASA：computer aided sperm analysis)によって測定された。

その結果、3 種類のフタル酸エステルは大部分のサンプル中から検出された(精液サンプルの中央値：0.30 mg/L 、0.08～1.32 mg/L)。精液の液化時間とフタル酸エステル濃度との間には正の相関が認められた。DEP、DBP 及び DEHP に関する相関係数は、それぞれ、0.456、0.475 及び 0.457 であった。一方、精液のフタル酸エステル濃度と精子密度又は活性との間に有意な相関は見られなかった。

中国上海在住の男性は、フタル酸エステル、特に DBP と DEHP に暴露されていることが明らかとなった。精液中のフタル酸エステル濃度は相対的に軽度であったが、フタル酸エステルレベルと精液の質の低下との関連性が示された(Zhang et al. 2006)

（フタル酸エステルに関する *in vivo* 及び *in vitro* 精液パラメータ）

インドの Lucknow の Chhatrapati Sahuji Maharaj 医科大学が実施する不妊研究の一環として、年齢が 21 歳から 40 歳のボランティアの健常男性を対象とした、フタル酸エステルに関する *in vivo* 試験と *in vitro* 試験データの間の相関関係が調べられた。精液分析は、WHO ガイドラインに従って実施された。フタル酸エステルは HPLC によって分析され、細胞生存率は MTT アッセイによって分析された。*in vitro* 試験では、精子は精液サンプルにおける最高濃度に(5～10 倍高い)、30 分から 96 時間の間暴露された。

その結果、*in vitro* 環境では、12 時間暴露後の精子運動率は用量及び時間依存的に有意に低下したが、疫学調査における精子運動率とは逆相関が見られた。細胞毒性は、96 時間暴露後の最高濃度でのみ観察された。*in vitro* 及び *in vivo* 条件下では、フタル酸エステル(DEHP 及び DBP)と精子運動率との間には有意な相関関係が示された。既存の *in vivo* データに加えて、精子運動率と細胞生存率に対する特定の毒物(DEHP 及び DBP)の影響を明確にするために、追加の *in vitro* 実験が実施された。*in vivo* で測定されたレベルの最高範囲における *in vitro* 条件下では、ヒトの精液サンプルにおいて見られるよりも 5～10 倍大きく精子運動率が低下することが示された(Pant, et al., 2011)。

ヒトにおけるデータとしては、任意に抽出された大学生の集団において、DBP 濃度に対するヒトの精子密度及び総精子数との関係が調べられた。

その結果、精液の細胞分画中の DBP 濃度と精子密度との間に負の相関関係が見いだされた(Murature et al. 1987)。(NTP-CERHR, 2000 より引用)

（不妊傾向のある夫婦と精液パラメータ）

米国（2000～2004 年）で、不妊傾向のある夫婦 463 組の男性から提供された精子の精子運動率、精子濃度、精子形態について分析が行われた。また、それぞれの男性の尿中のフタル酸エステル濃度が測定された。分析されたフタル酸エステル代謝物は、MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP 及び DEHP の酸化的代謝物の MEHHP 及び MEOHP であった。

その結果、MBP と低精子濃度（年齢、禁欲期間、喫煙に関する調整後の OR/quartile：

1.00、3.1、2.5、3.3; P for trend＝0.04）及び運動率（1.0、1.5、1.5、1.8; P for trend＝0.04）の間には、用量相関が認められた。また、最大 MBzP の 4 分位値と低精子濃度の間には、示唆的証拠が見られた(1.00、1.1、1.1、1.9; P for trend ＝0.13)。一方、MEP、MMP 及び DEHP 代謝物と精子パラメータとの間には関連性はみられなかった(Hauser et al., 2006)。

b. 性ホルモンなど

（DBP 及び代謝物の血清中性ホルモン濃度への影響）

1999 年～2003 年にマサチューセッツ総合病院から募集された成人男性の尿サンプルを用いて、MBP を含む特定のフタル酸代謝物及び性ホルモンについて調査が行なわれた。線形回帰モデルにより、尿中フタル酸モノエステル濃度と、FSH、LH、性ホルモン結合グロブリン、テストステロン、インヒビン B を含む性ホルモンの血清中レベルとの関係を調べた。その結果、モノベンジルフタレート（MBzP）暴露における四分位範囲（IQR）の変化は、FSH 濃度の 10%の減少[95%信頼区間（CI）：216、24.0]と有意に関連していた。また、フタル酸モノブチル（MBP）暴露における IQR 変更は、インヒビン B の 4.8%の増加（95%CI：0、10）と関連していたが、これは有意性の有無の境界上であった。

筆者らは、尿中 MBP 及び MBzP 濃度とインヒビン B 及び FSH レベルの変化との関連が認められたが、ホルモン濃度は予想されたパターンでは変化しなかったことから、この関連性は、これらのホルモンの生理学的な変化を表しているかどうか、また複数の比較を行った結果として検出された関連性であるかどうかは不明であるとしている（Duty et al., 2005a）。（CPSC, 2010）

③ 女性の生殖系に対する影響

a. 子宮内膜症、子宮筋腫

（子宮内膜症-日本）

日本で不妊相談に来院した患者の内、対照群 80 名（stages 0-I）及び子宮内膜症 57 名（stages II-IV）について、尿中フタル酸エステル代謝物 6 種(MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP 及び MEOHP)の濃度と子宮内膜症との関係が調査された。

その結果、尿中フタル酸エステル代謝物の濃度（中央値 ug/g クレアチニン、範囲）は、stage 0 、stage I 、stage II 、stage III 、stage IV では、それぞれ、MBP；44.1 (28.6～67.6)、42.4 (28.5～64.6)、51.7 (36.3～74.9)、48.1 (28.7～74.9)、41.6 (31.6～52.1)、MBzP；1.8 (0.9～3.4)、1.9 (1.7～2.7)、2.9 (1.6～3.4)、2.0 (1.3～2.5)、2.0 (1.2～3.5)、MEHP；4.5 (2.8～6.2)、3.4 (2.5～5.3)、3.5 (1.6～4.8)、6.2 (3.1～9.4)、4.9 (3.5～6.9)であり、子宮内膜症との間に有意な関連性は見られなかった。また、他のフタル酸エステル尿中代謝物についても有意な関連は見られなかった(p for trend=0.23～3.30) (Itoh et al., 2009)。

（子宮内膜症-インド）

フタル酸エステルと子宮内膜症の発症との関連性を調べるために、ケースコントロール研究が実施された。インド人で子宮内膜症を有する不妊の女性 49 例（試験群）と同年齢で子宮内膜症はないが、腹腔鏡検査で診断された卵管障害、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣、突発性不妊、骨盤内感染症に関係する不妊の女性 38 例（対照群 I）及び腹腔鏡検査において、子宮内膜症及びその他の婦人科疾患がないことが証明され、妊孕性が確認された同年齢の女性 21 例（対照群 II）から、血液サンプルが採集された。血液中のフタル酸エステルは、ガスクロマトグラフで測定された。

その結果、子宮内膜症のない女性の DBP、BBP、DNOP 及び DEHP 濃度（対照群 I：平均 0.08 [SD 0.14]; 0.12 [SD 0.20]; 0; 0.50 [SD 0.80] ug/mL 及び対照群 II：平均 0.15 [SD 0.21]; 0.11 [SD 0.22]; 0; 0.45 [SD 0.68] ug/mL）と比較すると、子宮内膜症の女性は、有意に高い DBP、BBP、DNOP 及び DEHP 濃度（平均 0.44 [SD 0.41]; 0.66 [SD 0.61]; 3.32 [SD 2.17]; 2.44 [SD 2.17] ug/mL）を示した。

フタル酸エステルの濃度と子宮内膜症の異なった重篤度との間には、有意（$P < 0.05$）で強い相関関係が 4 種類のフタル酸の全てに関して認められた(DBP: $r = +0.73$、$P < 0.0001$; BBP: $r = +0.78$、$P < 0.0001$; DNOP: $r = +0.57$、$P < 0.0001$ 及び DEHP: $r = +0.44$、$P < 0.0014$) (Reddy et al., 2006)。

b. 多嚢胞性卵巣症候群

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者 18 例と対照 16 例の女性が調査され、PCOS 患者における 3 種類のフタル酸エステルの血清中レベルと PCOS との関係が調べられた。対照群は、PCOS 患者と年齢を合わせ、PCOS 又は腹腔鏡検査で証明された子宮内膜症法がないが、卵管障害又は骨盤癒着症に関係した不妊症を有する女性であった。3 種類のフタル酸エステル(DEP、DBP、DEHP)の血清中レベルは、HPLC で測定された。

その結果、PCOS 患者は対照群に比べて有意に高い DEP と DBP レベルを示した(DEP: 0.45±0.24 対 0.26±0.10 mg/mL; DBP: 0.53±0.15 対 0.41±0.14 mg/mL)。一方、PCOS 患者における DBP、DEP、DEHP レベルはこの順に低下したが、2 群間において DEHP レベルに統計学的に有意差は見られなかった。また、PCOS 患者においては、3 種類のフタル酸エステルの血清中レベルとエストラジオール(E2)、テストステロン(T)、FSH、LH、プロラクチン(PRL)、肥満度指数(BMI)及び年齢との間には、有意な相関は見られなかった(Xu et al., 2011)。

c. 性成熟

プエルトリコの女児には、世界で最も高頻度で早発乳房(thelarche)が発症する。その原因を調べるために、早発乳房患者(41 例)と対照群(35 例)の血清中の農薬とフタル酸エステルレベルがガスクロマトグラフ質量分析によって測定された。

その結果、農薬及びその代謝物は検出されなかったが、早発乳房患者 28 例(68%) からフタル酸エステル(DMP、DEP、DBP、DEHP、代謝物 MEHP)が高濃度で検出された。早発乳房患者から検出されたフタル酸エステル濃度は、DBP(15～276)、DEP(8.0～37)、

BBP(54～117)、DEHP(187～2,098)及び MEHP(6.3～38) ng/mL であった。個々の患者の DEHP と DBP レベルを比較すると、関連性はなくまた、年齢との関係も認められなかった。このデータから、ヒト集団における早発乳房とフタル酸エステルが関連する可能性が示された(Colon et al. 2000)。

d. 乳癌

女性の乳癌とフタル酸エステル代謝物の尿中濃度との関連性を調べるために、北メキシコ在住の 2007～2008 年に乳癌と診断された女性（症例群）233 名と年齢をマッチさせた対照群 221 名の症例対照研究が実施された。症例対照研究においては、社会生態学的特性；臨床、生殖（例：出産歴, 授乳）、家族の病歴; 食習慣; 身体測定値（例：体重、身長）について、問診が実施された。また、治療開始前の早朝の尿中の 9 種類のフタル酸エステル代謝物濃度が測定された。測定されたフタル酸エステル代謝物は、MEP、MBP、MIBP、MBzP、MCPP、MEHP、MEHHP、MEOHP 及び MECPP であった。
その結果、被験者の少なくとも 82%以上から代謝物が検出された。症例群の MEP の幾何平均濃度は、対照群よりも高値であった（169.58 対 106.78 ug/g クレアチニン）。また、MBP、MEOHP 及び MCPP については、対照群では症例群に比べて有意に高値であった。リスク要因と他のフタル酸エステルに関する補正をすると、尿中 MEP 濃度は、乳がんと正の相関が認められた(OR, 最高対最低三分位値= 2.20; 95%CI、1.33～3.63; p for trend < 0.01)。閉経前の女性について推定した場合、この関連性はさらに強固になった(OR、最高対最低三分位値= 4.13; 95% CI、1.60～10.70; p for trend < 0.01)。一方、MBzP 及び MCPP については、有意な負の相関性が認められた(López-Carrillo et al. 2010)。

④ 母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響

a. 出生児の AGD、身体サイズ、性ホルモン

（母乳中のフタル酸モノエステルと停留精巣、性ホルモンレベル）

母乳中のフタル酸モノエステルの汚染が、精巣の形成不全の兆候としての新生児の男児における生殖ホルモンの出生後のサージに対して、どのように影響を及ぼすかどうかが調べられた。1997～2001 年の間の停留精巣に関するデンマーク-フィンランドの前向きコホート研究における生物サンプルが用いられ、出生後 1～3 か月に収集された個々の母乳サンプル（n = 130; 62 停留精巣男児/68 健康男児）中のフタル酸モノエステル(MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP)が分析された。また、同時に、血清サンプルのゴナドトロピン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、テストステロン及びインヒビン B についても測定された。

その結果、全てのフタル酸モノエステルが母乳中に見い出されたが、その濃度は、MMP（中央値 0.10μg/L、範囲 0.01～5.53 μg/L）、MEP（中央値 0.95、範囲 0.07～41.4 μg/L）、MBP（9.6 μg/L、範囲 0.6～10,900 μg/L）、MBzP（中央値 1.2、範囲 0.2～26 μg/L）、MEHP（中央値 11 μg/L、範囲 1.5–1,410 μg/L）、MINP（中央値 95 μg/L、範囲 27～469 μg/L）であり、濃度変化が大きかった。

フィンランド人の母乳には、MBP、MBzP、MEHP の濃度が高く、デンマーク人の母乳

には、MINP の値が高かった（p = 0.0001～0.056）。一方、フタル酸モノエステル濃度と停留精巣の間には関係は認められなかった。しかしながら、MEP 及び MBP は、SHBG（それぞれ、r = 0.323、p = 0.002 及び r = 0.272、p = 0.01）に関して、MMP、MEP 及び MBP は、LH：遊離テストステロン比（r = 0.21～0.323、p = 0.002～0.044）に関して、また、MINP は、LH に関して(r = 0.243、p = 0.019)それぞれ正の相関を示した。また、MBP は、遊離テストステロンに関して負の相関を示した（r = -0.22、p = 0.033）。他のフタル酸モノエステルも同様な傾向を示したが有意ではなかった。

得られた生殖ホルモンプロフィール及び新生児におけるフタル酸エステル暴露に関するデータは、げっ歯類のデータと一致しており、ヒトのライディヒ細胞の発生と機能は、特定のフタル酸エステルの出生前暴露に対して傷つきやすい可能性が示された。同様に、これらの所見は、出生前にフタル酸エステルに暴露した男の小児における不完全な男性化を示す最近のヒトのデータとも合致していた(Main et al., 2006)。

（母親と乳児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモン）

台湾における 155 組の母親と乳児（男児 81 名、女児 74 名）の 尿中フタル酸エステル代謝物 7 種（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP 及び MEOHP）と性ステロイドホルモンレベルについて、LC–ESI-MS/MS とラジオイムノアッセイを用いて測定が行われた。

その結果、男児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモンレベルに相関性はなかった（MMP は、E2 とわずかに有意）。母親の年齢に関する補正の後、母親の尿中フタル酸エステル代謝物と臍帯血からの男児の血清 E2 の間には相関性はなかった。

フタル酸エステルに母体が暴露されると、胎児及び新生児のステージでの性ホルモンの状態に影響する可能性が示された(Lin et al., 2011)。

（母親尿中フタル酸エステルと肛門生殖突起間距離インデックス：AGI）

疫学調査から、134 名の男児（2～36 か月齢）から得られた標準化された AGD の測定値は、陰茎容積(R = 0.27、 p = 0.001)及び不完全な精巣下降を有する男児の割合(R = 0.20、p = 0.02)と有意に相関することが報告された。AGD を検査時の体重で除した指標(AGI) は次のように定義された。AGI = AGD/体重（mm/kg）。

不完全に片方もしくは両方の精巣が下降している男児の割合は、短、中間及び長 AGI として分類された男児の 20.0、9.5、5.9%であった（p < 0.001）。また、AGD は陰茎容積（R = 0.27、p = 0.001）と有意に相関し、また、陰茎容積/体重は AGI と有意に相関した(R = 0.43、p = 0.001)。回帰分析及びカテゴリカル解析により、年齢補正された AGI を用いると、出生前の母親尿サンプル（n=85）からの 4 種類のフタル酸代謝物（MEP、MBP、MBzP 及び MIBP）は、AGI と負の相関を示した（回帰係数に関する p-値＝0.007～0.097）。AGI カテゴリー（長（n = 17）、中（n = 43）、短（n = 25））ごとの母親尿中フタル酸モノエステル濃度の平均値（ng/mL ; 括弧内は中央値）は、MBP ; 長 AGI 13.1（11.5）、中 AGI 22.2（13.1）、短 AGI 38.7（24.5）、MBzP ; 長 AGI 10.6（6.6）、中 AGI 15.1（7.7）、短 AGI 25.8（16.1）であった。

これらの 4 種類のフタル酸エステル代謝物に対する複合暴露を定量化するために、総フ

タル酸エステルスコアを定義すると、年齢補正された AGI は、フタル酸エステルスコアの増加とともに有意に減少した（スロープに関する p 値= 0.009）。低い AGI と不完全な精巣下降に関係しているフタル酸エステル代謝物の濃度の中央値は、米国の女性人口の 4 分の 1 に認められる濃度未満である。

このデータから、環境レベルでの出生前暴露により、ヒトの男性生殖器官の発生に有害な影響を与える可能性があるという仮説が支持された（Swan et al. 2005）。

次に、対象を出生前に拡大して、106 組（母親-男児：平均 12.8 か月齢）における尿中フタル酸エステル（Swan et al. 2005 では、n=85）と AGD との関連性について調査が行われた。男児の平均 AGD は 70.4 mm（SD 10.8 mm）で女児では 47.3mm（SD 7.1 mm）であった（男児の AGD は 49%、女児よりも長い）。

その結果、尿中の 5 種類のフタル酸エステル（MEP、MBP 及び 3 種類の DEHP 代謝物（MEHP、MEHHP、MEOHP））は、AGD に対して有意に負の相関を示した。しかし、MBzP は前回調査と異なり、AGD との相関性はみられなかった。尿中代謝物（MEHP、MEHHP、MEOHP、MBP 及び MBzP）濃度の 25%タイルから 75%タイルの上昇に関する AGD（中央値 70.2 mm）の推定変化率は、それぞれ、−4.4%、−3.9%、−4.5%、−3.2%、−0.4%であった。

子どもの年齢による体重のパーセンタイルから予測した AGD 値と実測値との差に基づいて、上位 25%タイルの長い AGD 群（26 名）、下位 25%タイルの短い AGD 群（29 名）、その中間の中間 AGD 群（51 名）のカテゴリカル解析では、MEHP、MEHHP、MEOHP、MBP 及び MBzP（中央値、ng/mL）について、長い AGD 群では、2.3、8.2、7.3、11.4、8.3、中間 AGD 群では、2.9、10.0、11.7、14.2、5.6、短い AGD 群では、6.2、19.8、 21.3、26.4、10.8 であり、短い AGD 群の方が長い AGD 群より数倍も尿中濃度が高かった（Swan, 2008）。

（停留精巣と臍帯血及び母乳中の生体異物）

フランス Nice 地方で生まれた男児におけるサイロイドテストと臍帯血（CB）及び母乳中の生体異物との関係が調査された。抗アンドロゲン及び又はエストロゲン活性が知られている化合物の暴露による停留睾丸及び生体異物に関する研究において確立した臍帯血及び母乳ブランクのサンプルが使用された。

サイロイドテストでは、停留睾丸の男児 60 例とマッチした対照 76 例の間には、有意差は見られなかった（中央値 TSH 5.97 対 6.55 mUI/L、遊離サイロキシン（fT4）13.1 対 12.9 pmol/L、遊離トリヨードサイロニン（fT3）1.9 対 2.1 pmol/L）。また、誕生時期、妊娠期間、母親の喫煙又は分娩様式（経膣分娩で生まれた対照の男児における高 fT4 を除き）の影響は見られなかった。一方、FT4 は、停留精巣の男児においてのみ、胎児の成長との関連性が示された。以前の研究から、停留精巣と対照群の暴露との関係が示されたことから、ここでは、対照群の男児のみにおけるサイロイドテストと生体異物の関係が調べられた。試験されたすべての CB 又は母親の母乳は、一つ以上の選択された生体異物に汚染されていた。生体異物としては、主として、PCB、DDE、DBP、ヘキサクロロベンゼン及びビスフェノール A であった。fT4 と母乳中の PCB118、PC180 及び DDE 濃度の間には、

分娩様式による補正の後でも継続的に、有意な負の相関が見られた（それぞれ、r= -0.342、p < 0.03、r= -0.296、p= 0.031、r= -0.315、p = 0.016）。また、fT3 と PCB138、PCB153、ΣPCB、DBP の母乳濃度との間には、有意な正の相関がみられた（それぞれ、r = 0.31、p = 0.016、r = 0.28、p = 0.029; r = 0.34、p = 0.0079 及び r = 0.272、p = 0.0295）。また、PCB180（r = 0.259、p = 0.061）に関しては傾向が見られた。TSH と測定されたどの生体異物の間には、CB bisphenol A に関する負の傾向（r = -0.25、p = 0.077）を除き、関係はみられなかった。

停留精巣を有する男児においては、対照群と同様に、CB サイロイドテストは正常値の範囲内であった。対照群における今回の結果から、ある種の生体異物（PCBs、DDE）に対する子宮内暴露と fT3 及び fT4 CB 濃度の間には、可能性のある弱い関係、すなわち、通常、fT4 濃度に関しては負の相関及び fT3 濃度に関しては正の相関が示唆される。そして、その相関からは、推測された脱ヨード酵素に対する影響が示唆される可能性がある(Brucker et al., 2011)。

（母親の血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステルと新生児の体重）

中国上海在住の母子 201 組を新生児の体重によって、低体重群 88 組と対照群 113 組の 2 群に分けたコホート内症例対照研究が行われた。母親から採取した血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステル 5 種（DEP、DBP、DEHP、MBP 及び MEHP）の濃度が測定されて、フタル酸エステルの暴露と低体重との関係が調べられた。

その結果、低体重群と対照群との間には、妊娠期間、妊娠中の BMI、哺育指標（Kessner index）、ビタミンサプリメントの摂取、社会経済的地位に有意差はなかった。フタル酸エステルは 70%以上の生体試料中から定量可能なレベルで検出された。生体試料中の DEHP 濃度は、低体重群と対照群で有意差はみられなかった。しかし、MEHP 濃度の中央値（25～75%タイル値の範囲）は、母体血では対照群 1.4 mg/L（1.2～2.1 mg/L）、低体重群 2.9 mg/L（1.8～3.5 mg/L）、臍帯血では対照群 1.1 mg/L（0.9～1.7 mg/L）、低体重群 2.5 mg/L（1.6～3.4 mg/L）、胎便では対照群 2.9 mg/g（1.8～4.4 mg/g）、低体重群 5.5 mg/g（3.4～9.3 mg/g）であり、いずれの生体試料においても、低体重群で対照群より有意に高値であった（いずれも p=0.000）。なお、母体血及び臍帯血では、DBP 濃度も低体重群で有意に高かった。また、出生時の新生児身体計測との間のスピアマン相関をみると、臍帯血中の DEHP 濃度は身長と有意な負の相関があり、臍帯血及び胎便中の MEHP 濃度は体重及び身長と有意な負の相関があった。条件付きロジスティック回帰モデルによる解析の結果、MEHP の生体試料中濃度の第 1 四分位群（最低）に対する第 4 四分位群の補正（妊娠年齢、たばこ煙等）後の低体重の OR（95%CI）は、臍帯血中では 2.05（1.17～3.70）、胎便中では 3.23（1.31～5.94）であり、DBP については臍帯血中では 3.53（1.54～6.15）、胎便中では 4.68（2.14～6.85）であった（Zhang et al., 2009a）。

（フタル酸エステルの甲状腺かく乱性）

フタル酸エステルは甲状腺かく乱性を有する可能性が指摘されている。デンマークで、年齢が 4～9 歳の子供 845 例について、尿サンプル中の 12 種類のフタル酸エステル代謝物濃度、血清中の TSH レベル、甲状腺ホルモン及び IGF-I が測定された。そして、子ども

の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度と甲状腺機能、インスリン様増殖因子I(IGF-I)及び成長との関連性が調べられた。

その結果、フタル酸エステル代謝物は、すべての尿サンプルから検出され、MBP が最高濃度であった。女児においては、フタル酸エステル代謝物は、統計学的に有意であり、遊離及び総トリヨードサイロニンの血清レベルと負の関連性があった。DEHP と DINP の代謝物は、男児において、IGF-I と負の関連性があった。また、大部分のフタル酸エステル代謝物は、男女ともに、身長、体重、体表面積及び身長増加と負の関連性があった。

この結果から、子どもの尿中フタル酸エステル濃度と甲状腺ホルモン、IGF-I 及び成長との間の負の関連性が示された。この研究は、作用メカニズムを明らかにするように計画されたものではなかったが、尿中フタル酸エステル濃度と甲状腺及び成長パラメータとの間の全体的に一貫性のある負の関連性から、子どもの健康に関するフタル酸エステル暴露の原因的な負の役割の可能性が示唆されている（Boas et al., 2010）。

b．神経行動発達

（母親の尿中のフタル酸エステル代謝物濃度と児の遊びの行動パターン）

げっ歯類の雄では、胎児期に抗アンドロゲンに暴露すると、アンドロゲン感受性器官の発生に影響が及ぼされ、雄における典型的な行動をとらなくなることが知られている。ヒトの出生前の母親の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度と遊びの行動パターンについて調査が行われ、ヒトにおけるフタル酸エステルに対する暴露による男児の神経発生学的な生殖発生影響が調べられた。この研究では、以前に行われた「将来の家族のための調査（Study for Future Families）」における参加者から採取された妊娠中期の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度が使いられた。また、調査には、母親が記入した就学前の活動に関する調査票と性的二型性の遊び行動を調べる機器が使いられた。また、母親の尿中の（$\log_{10}$）フタル酸代謝物濃度（男児：N = 74 と女児：N = 71 は別々に）に対して、遊び行動スコア（男の子らしさ、女の子らしさ、複合）が検査された。共変量（子どもの年齢、母親の年齢と教育及び典型的でない遊びに対する母親の態度）は、重回帰モデルを用いて解析された。

その結果、DBP 代謝物である MBP、MiBP 及びそれらの合計量は、男児における複合スコアの低下（男の子らしくない）と関連性が認められた（MBP、MiBP 及び合計値に対して、それぞれ回帰係数−4.53、−3.61 及び−4.20、p = 0.01, 0.07 及び 0.04）。また、尿中の 2 種類の DEHP 代謝物（MEHHP 及び MEOHP）濃度及びそれら代謝物と MEHP の合計値は、男の子らしさのスコアの低下と関連性が認められた（MEHHP、MEOHP 及び合計値に対して、それぞれ回帰係数−3.29、−2.94 及び−3.18、p = 0.02、0.04 及び 0.04）。

男児においては、行動と他のどのフタル酸エステル代謝物の尿中濃度との間にも相関はみられず、女児のスコアはいずれの代謝物との間にも強い関連性はみられなかった。これらのデータから、抗アンドロゲン性のフタル酸エステルに出生前に暴露すると、男児においては男の子に典型的でない遊びの行動をする関係がある可能性が示された（Swan et al., 2010）。

（妊娠中の母親の尿中フタル酸エステル代謝物と児（三歳時）の認知能力及び問題行動）

米国ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系の妊娠第 3 期の母親、合計 319 名を対象として、前向きコホート調査が実施された。この調査では、DEHP 代謝物 4 種（MEHP、MEHHP、MEOHP 及び MECPP）、MBzP、MiBP、及び MBP の尿中濃度と、出生した子どもが 3 歳の時の認知能力及び問題行動についての関連性が調べられた。認知能力はベイリー乳幼児発達検査 II（Bayley Scales of Infant Development : BSID-II）の精神発達指標（Mental Development Index : MDI）及び心理動作発達指標（Physical Development Index : PDI）を用いて検査された。

その結果、子どもの PDI スコアは、$\log_e$ MBP [推定補正 β 係数 = -2.81; 95% CI: -4.63～-1.0]及び $\log_e$ MiBP (β = -2.28; 95% CI: -3.90～-0.67) の増加とともに減少した。運動遅延のオッズ比は、有意に増加した[per $\log_e$ MBP: 推定補正オッズ比 (OR) = 1.64; 95% CI: 1.10～2.44; per $\log_e$ MiBP: 補正 OR =1.82; 95% CI: 1.24～2.66]。女児においては、MDI スコアは、$\log_e$ MBP (β = -2.67; 95% CI: -4.70～-0.65)の増加とともに減少した。精神遅滞のオッズ比における性差は有意であった($p = 0.037$)。臨床的な離脱行動（withdrawn behavior）に関するオッズ比は、MBP 及び MBzP においては $\log_e$ ユニット当たりそれぞれ増加して、2.23 （95% CI: 1.27～3.92）及び 1.57 （95% CI: 1.07～2.31）であった。また、臨床的に内向化行動（internalizing behaviors）に関するオッズ比は、MBzP においては $\log_e$ ユニット当たり増加し、1.43 （95% CI: 1.01～1.90）であった。そして、MBP 及び MBzP と内向化領域の行動との間の関連性においては、有意な子どもの性差が認められた（$p < 0.05$）。

以上の結果から、ある種のフタル酸エステルに対する出生前暴露により、子どもの精神及び運動に関する発達が遅延して、内向化行動が増加する可能性が示された。すなわち、MBP 及び MiBP の尿中濃度の増加に対して、PDI スコアの減少や運動遅延（motor delay）、女児における MBP の増加に対して、MDI スコアの有意な減少が確認されたほか、精神遅滞に有意な性差があり、女児において男児よりも精神遅滞の影響が見られた（Whyatt et al., 2012）。

（DEHP 代謝物及び DBP 代謝物の尿中濃度と ADHD 症候群）

韓国の 8～11 歳の就学児童 261 名を対象に、DEHP 代謝物（MEHP 及び MEOHP）と DBP 代謝物（MBP）の尿中濃度と ADHD 症候群（attention-deficit/hyperactivity disorder : 注意欠陥多動性障害）スコア（ADHD 兆候が増加するとスコアが増加）との間の関連を調べる横断的調査が行われた。

その結果、共変量に関する補正をすると、児童の尿中 DEHP 代謝物濃度と教師の採点による ADHD 症候群スコアの間に有意な正の相関が認められたが、DBP 代謝物の間には関連性はみられなかった。しかし、尿中 DBP 代謝物濃度と持続的遂行能検査（CPT : continuous performance tests）においては、やり忘れ（omission errors）とやり間違い（commission errors）との間には有意な相関が認められた。MEHP、MEOP、MBP の平均濃度は、それぞれ 34.0 ug/dL（SD = 36.3、範囲 : 2.1～386.7）、23.4 ug/dL（SD = 23.0、

範囲：0.75～244.8）及び 46.7 ug/L （SD = 21.4、範囲：13.2～159.3）であった（Kim et al. 2009）。

（妊娠中の母親の尿中フタル酸エステル代謝物と児の精神及び運動発達指数）

韓国の都市の 460 母子ペアが参加した横断的調査（2006～2009 年）において、妊娠第三期の母親の尿中 MEHHP、MEOHP、MBP が測定された。フタル酸エステル代謝物による出生前暴露と生後 6 か月の子どもにおけるベイリー乳幼児発達検査に基づく精神及び運動発達指数（MDI と PDI）との関連性が調査された。対数変換クレアチニン補正フタル酸濃度は、直線回帰式を用いて推定された。

その結果、MDI は、DEHP 代謝物の自然対数濃度と負の相関性が認められた（MEHHP ug/g クレアチニン：β = –0.97; CI、–1.85～–0.08、MEOHP：β = –0.95; CI、–1.87～–0.03）。一方、PDI は、MEHHP と負の相関性が認められた（β = –1.20; CI、–2.33～–0.08）。また、男児の MDI は、フタル酸エステル代謝物と負の相関性が認められた。MEHHP （β = –1.46; CI、–2.70～–0.22）, MEOHP （β = –1.57; CI、–2.87～–0.28）, MBP （β = –0.93; CI、–1.82～–0.05）。男児の PDI は、フタル酸代謝物と負の相関性が認められた。MEHHP （β = –2.36; CI、–3.94～–0.79）、MEOHP （β = –2.05; CI、–3.71～–0.39）、MBP （β = –1.25; CI、–2.40～–0.11）。

これらの結果から、フタル酸への出生前暴露は、6 月齢の乳幼児（特に男児）の MDI と PDI に逆相関する。しかし、女児には関連性は認められなかった（Kim et al., 2011）。

（母子における尿中フタル酸エステル代謝物と子供の IQ スコア）

韓国の都市における小学校 5 校からの小学生 667 名及び母子における横断的研究による尿中フタル酸エステル濃度の測定と神経心理学的検査が実施された。DEHP 代謝物の MEHP と MEOHP、DBP 代謝物の MBP に関する尿中濃度の測定が行われた。

その結果、MEHP、MEOHP 及び MBP の幾何平均（ln）濃度[geometric SD（GSD）] は、それぞれ、21.3 µg/L[GSD = 2.2 µg/L; 範囲、0.5～445.4], 18.0 µg/L[GSD = 2.4; 範囲、0.07～291.1]及び 48.9 µg/L[GSD = 2.2; 範囲、2.1～1,645.5]であった。 人口統計学的及び発達共変量による補正の後、全検査 IQ 及び言語性 IQ は、DEHP 代謝物（DBP 代謝物ではない）と逆相関 を示した。一方、尿中 DEHP と DBP 代謝物及び子どもの語彙サブスコアの間に有意な逆相関が認められた。また、母親 IQ を補正した後でも、依然として DEHP 代謝物と語彙サブスコアの間には、有意な逆相関が認められた。

男児の間には、MEHP 濃度と DEHP 代謝物濃度の合計の増加及び子どもの語彙の成績に関するウェクスラー式知能指数の間に、逆相関が認められた。しかしながら、女児の間には、これらの変数の間に有意な関係はなかった。

これらのデータから、フタル酸エステル代謝物と子供の IQ スコアの間には、逆相関が示された(Cho et al., 2010)。

（母親の尿中フタル酸エステルと児の神経行動との関係）

生後 5 週間で測定された小児の神経行動とビスフェノール A （BPA）及び選択された代

表的なフタル酸エステルへの出生前暴露との関連性が調べられた。米国オハイオ州で 350 例の母親/小児ペアのコホートにおいて、明確に異なった妊娠中の 2 時点（16 週と 26 週）における母体の BPA 及びフタル酸エステルに関する尿中代謝物濃度が、生後 5 週間における NICU ネットワーク神経行動学的基準(Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale ; NNNS)での成績と比較された。

その結果、16 週（n=346）及び 26 週（n=332）における総 DBP 代謝物（nmol/L）の幾何平均濃度は、それぞれ 134 （95% CI : 119～151） 及び 113 （95% CI : 99～128）であった。また、16 週（n=346）及び 26 週（n=332）における総 DEHP 代謝物（nmol/L）の幾何平均濃度は、それぞれ、311 （95% CI : 269～360）及び 245 （95% CI : 213～281）であった。同様に、BPA の幾何平均濃度は、それぞれ、1.8 （95% CI : 1.6～2.0）及び 1.7 （95% CI : 1.5～2.0）であった。DBP 代謝物（MiBP、MBP）、DEHP 代謝物（MEHP、代謝物 MECPP、MEOHP、MEHHP）。MEHP の尿中濃度（ng/mL）は幾何平均 4.2、95% CI : 3.7～4.9 であった。

一方、測定されたフタル酸エステルへの出生前暴露と小児の神経行動学的影響との間の有意な関連性はフタル酸エステルの種類によって異なっており、26 週で測定された暴露に関してのみ認められた。妊娠 26 週における高い総 DBP 代謝物は、覚醒の低下（p = 0.04）、自己制御の増大（p = 0.052）及びハンドリングの低下（p = 0.02）からも明らかなように、改良された行動体系と関連性があった。男児においては、26 週における高い総 DEHP 代謝物は、非最適化反射（p = 0.02）とより関連性があった。しかし、BPA への出生前暴露については、生後 5 週間における神経行動学的アウトカムと有意な関連性は見られなかった（Yolton et al., 2011）。

c. 妊娠中の甲状腺機能低下症

妊娠中の甲状腺機能低下症は、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから、台湾の妊娠中期 76 名の女性から採取された血清と尿について、フタル酸エステル暴露と甲状腺ホルモンとの関係が調査された。血清中の甲状腺ホルモン（TSH、T3、T4、遊離 T4）と 5 種類のフタル酸エステル（MBP、MBzP、MEP、MEHP 及び MMP）の尿中濃度が測定された。

その結果、尿中で主要なフタル酸エステルは MBP、MEP 及び MEHP であり、中央値は、それぞれ、81.8、27.7、20.6 ng/mL であった。尿中 MBP（R5 20.368、P < 0.05）と T4 の間には、有意ではあるが軽度な負の相関が認められた。年齢、BMI 及び妊娠に関して補正すると、尿中 MBP レベルは、遊離 T4 及び T4（遊離 T4: ベータ＝-0.110、P < 0.001; T4: ベータ＝-0.112、P＝0.003）と負の関係が認められた。

妊娠中に DBP に暴露すると、甲状腺機能に影響を及ぼす可能性が示されたが、DBP がどのように甲状腺機能に影響を与えるかどうかについては分かっていない（Huang et al., 2007）。

⑤ 呼吸器及びアレルギーへの影響

子ども 251 例及び同数の対応症例による症例対照研究が行われた。生後最初の 2 年間に気管支閉塞のリスクが有意に増加したが、これは、PVC 床張り材の存在に関係していた（調整オッズ比、adjusted O.R. ≥1.89）（Jaakkola et al., 1999）。

1950～2007 年の間に報告された PVC 製品からのフタル酸エステル暴露による呼吸器及びアレルギーへの影響に関する調査が実施された。また、ヒトにおける毒性研究（27 例）及び実験室での毒性試験（14 例）についてレビューが行われた。

症例報告及び症例シリーズ（n = 9）の調査から、PVC フィルムから揮散した蒸気によって、喘息が引き起こされた可能性が高いことが明らかにされた。また、職業暴露における成人の疫学研究（n = 10）からは、加熱された PVC 蒸気と喘息及び呼吸器疾患との関連性が、また、子どもの調査（n = 5）からは、家庭における PVC 表面物質と喘息（固定効果モデル、喘息：OR=1.55、95%CI：1.18～2.05、症例 4）とアレルギー（アレルギー：OR=1.32、95％CI：1.09～1.60、症例 3）のリスクとの関連性が示された（Jaakkola JJ, Knight TL, 2008）。

Kolarik ら（2008）は、ブルガリアにおいて、過去 12 か月にアレルギー症状（喘鳴、鼻炎、皮膚炎）のあった 2～7 歳の子ども 102 名（症例群）と症状のなかった子ども 82 名（対照群）を対象として、子どもの寝室から採取したハウスダスト中のフタル酸エステル類濃度（DBP を含む 6 種）との関連を調査した。

その結果、DBP は全てのサンプルから検出されたが、著者らは試験におけるサンプルにおいては DBP とアレルギー性疾患の間に関連性はみられなかったとしている（Kolarik et al. 2008）。（CPSC, 2010）

⑥ 肥満度への影響

米国国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）では、一般的な 6 種類のフタル酸エステル代謝物（MBP、MEP、MEHP、MBzP、MEHHP 及び MEOHP）の尿中濃度、腹囲の予測因子である抗アンドロゲン活性及び HOMA（インスリン抵抗性の指標）について、2 種類のモデルを用いて調べられた。

その結果、MBP、MBzP、MEHP、MEP の尿中の平均中央値（Mean ± SE、全例、4 年間）（ug/g クレアチニン）は次のようであった。33.8±1.6 （21.2）、29.4±2.7（14.2）、11±1.3（3.8）、771±66.7（188.1）、（全例、2 年間）MEHHP、MEOHP：65.8±7.9（19.6）、38.7±4.5（13.2）。そして、4 種類の代謝物が腹囲の増加に相関性を示した（MBzP、MEHHP、MEOHP 及び MEP; p-values ≤ 0.013）。3 種類の代謝物では、HOMA（MBP、MBzP 及び MEP; p-values ≤ 0.011）が増加した。

従って、当該調査において、幾つかの一般的なフタル酸エステル代謝物濃度は、腹囲とインスリン抵抗性に関して統計学的に有意な相関が認められた(Stahlhut et al., 2007)。

(尿中フタル酸モノエステルと肥満度指数及び腹囲)

1999～2002 年の NHANES 参加者 4,369 名（6～80 歳）を対象として、尿中フタル酸モノエステル（MEP(mono-ethyl phthalate)、MEHP(mono-(2-ethyl)-hexyl phthalate)、MBzP(mono-benzyl phthalate)、MCP(mono-cyclohexyl phthalate)、MINP(mono-isononyl phthalate)、MOP(mono-n-octyl phthalate)及び MBP（mono-n-butyl phthalate 及び mono-isobutyl phthalate の 2 異性体の合計）濃度と肥満度指数 BMI（kg/m²）及び腹囲（cm）の関係について横断的調査が実施された。そして、4 分類/性特異的モデルを用いて、フタル酸エステル代謝物 4 分位値内での平均 BMI と腹囲が計算された。

その結果、男性（20～59 歳）では、最も良好な関連性が見られ、BMI 及び腹囲は、MBzP の 4 分位値の全域で増加した（補正後平均 BMI = 26.7、27.2、28.4、29.0、p-trend = 0.0002）。また、正の相関が MEOHP、MEHHP、MEP 及び MBP でみられた。女性では、思春期の女子において、BMI 及び腹囲は、MEP の 4 分位値とともに増加した（補正後平均 BMI = 22.9、23.8、24.1、24.7、p-trend = 0.03）。20～59 歳では、類似ではあるが、より強くない傾向がみられた（Hatch et al., 2008）。

⑦ 炎症及び酸化ストレス

1999 及び 2006 年の間の NHANES における 10,02610026 名の参加者からのデータを用いて、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスに関係のある血液マーカー（ビリルビン：Bil）及び炎症（アルカリホスファターゼ（ALP）、好中球絶対数（ANC）、フェリチン（鉄）の状態及びフィブリノゲン）との関係について調査が行われ、炎症及び酸化ストレスにおける潜在的なメカニズムにフタル酸エステルが関与するかどうかの検討が行なわれた。

共変量に関する補正をすると、ビリルビンは、MBzP 及び MCPP に加えて、DEHP 及び DBP の代謝物を含むフタル酸エステル代謝物に関して、逆相関（全ての p 値<0.0001）を示した。ビリルビンは強力な抗酸化剤であることこよから、このような関係からは、フタル酸エステルは、酸化ストレスの増加と関係している可能性が示された。同一代謝物の多くは、ANC、ALP 及びフェリチンと有意な正の相関関係が認められたことから、フタル酸エステルは、炎症の増加と関係することが示唆された（Ferguson et al. 2012）。

Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸ジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二つのアプローチが一般に用いられている。NTP-CERHR（2003）において、DBP の暴露量推計について、以下のような検討がなされている。

ヒトの暴露に関する幾つかの推定値が、1990 年以来公表されてきた。これらの推定値はいずれも、一般住民における総 DBP 暴露を、10 ug/kg 体重/日未満に置いている。主要な暴露源としては、食品が一貫して確認された。食品に加えて、一般的なヒトへの暴露は、主に、室内空気を通じて起こり、その次に、飲用水、土壌及び外気が続いている。乳幼児及び小児は、主として、食物の差及び DBP を含有している家庭用品（おもちゃに限定されない)のおしゃぶりの可能性のために､成人よりもより高い暴露を受けるかも知れない。妥当な想定及び監視や食品調査からのデータを使用して、カナダ保健省（Health Canada）（Chan & Meek, 1994）は、ヒトの年齢、すなわち 0～0.5、0.5～4、5～11、12～19、20～70 歳に関して、それぞれ、2.4、5.0、4.3、2.3、1.9 ug/kg 体重/日と推定した。食品からの暴露推定値における食い違いは、年齢、性、人種、サンプリングの時期及び地理的位置に基づいて、個人によって食される食品固有の変動性によるためかも知れない。（NTP-CERHR, 2003）

DBP は、乳児用調製粉乳中に見いだされたが、国際的には、その量は変化して、低下しているように思える（MAFF 1998、DHHS 1996)。英国における新生児の乳児用調製粉乳による DBP 暴露に関する最近の推定値は、2.4 ug/kg 体重/日（MAFF 1998）であり、カナダ保健省の推定値と同じである。DBP は、ヨーロッパの子どものおもちゃ 17 のうちの 1 つに、低レベル（重量で 0.01%）で見いだされた（Rastogi SC 1998)。また、プラスチック経鼻胃管（nasogastric tubing）における DBP の用途も報告された（IPCS 1997)。フタル酸エステル類製造中の職業暴露は、143 ug/kg 体重/日と推定されている。その他の職業的な設定における暴露については、推定されていない。(NTP-CERHR 2003)

CERHR 評価におけるデータの有用性

多様な媒体（例えば、食品、飲用水及び空気）との接触に起因する DBP 暴露推定におけるデータセットの制限には、計算に使用されているデータの大部分は、15～20 年前のものであって、現在の暴露を反映していないかも知れないという事実が含まれている。その上、データの大部分は、ヨーロッパ及びカナダにおいて収集されたものであり、米国の形態を正確に反映していないかも知れない。カナダ保健省は、年齢に基づいた暴露推定値を提供したので、そのデータを選択した。(NTP-CERHR 2003)

１．環境媒体からの暴露

（１）空気

①大気・室外空気

平成 12 年春期に全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外各 6 地点、東京、大阪各 1 地点）について調査が行われた。全ての地点で大気中に DBP が検出され、平均値は 0.022 μg/m³（範囲 0.006～0.063 μg/m³）であった。このうち、工業地域では平均値 0.025 μg/m³、中央値 0.023 μg/m³（範囲 0.018～0.037 μg/m³）であった。住居地域では平均値 0.019 μg/m³、中央値 0.014 μg/m³（範囲 0.0089～0.042 μg/m³）、郊外では平均値 0.014 μg/m³、中央値 0.013 μg/m³（範囲 0.006～0.024 μg/m³）、であった。（環境庁 2000）。

DBP は、夏期は全測定点、冬期は 5 地点（29.4%）で検出され、濃度（μg/m³）の中央値（範囲）は、夏期では 0.0798（0.0469～0.194）、冬期では 0.030 未満（0.030 未満～0.0402）であり、冬期に比べて夏期の濃度が有意に高かった（斉藤ら 2002）。

さらに 2001 年 8～9 月に全国の 95 世帯について行われた調査では、各戸の戸外の空気からの DBP の検出範囲は 0.016～1.4 μg/m³ であった（環境省 2002）。

②室内空気

室内空気のフタル酸エステル濃度は、室内のプラスチック製品から徐々に揮散することにより高い可能性があることが指摘されている。（ATSDR 2002）。

東京都の 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）又は冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に、住宅（各期 22～21 戸）及びオフィスビルなど（各期 13～14 戸）の室内空気を 24 時間採取・測定された。

DBP は全ての測定で検出され、DBP 濃度（μg/m³）の中央値（範囲）は、住宅については夏期で 0.883（0.0784～7.22）、冬期で 0.213（0.0779～0.939）、オフィスビルについては夏期で 0.744（0.282～4.7）、冬期で 0.536（0.110～4.11）であった。DBP 濃度は住宅においては冬期に比べ夏期が有意に高かったが、オフィスビルにおいては有意な差はみられなかった。また、併せて調査した戸外の空気に比べると、夏期、冬期ともに室内空気の方が有意に DBP 濃度が高かった（斉藤ら 2002）。

同時期の東京都の別の調査では、春期（2000 年 4～5 月）に 6 世帯、秋期（2000 年 10～12 月）に 21 世帯の住宅の空気が 3 日間にわたり採取された。DBP の検出濃度（μg/m³）は平均 0.75±SD 1.17、中央値 0.39（範囲 0.01～6.18）であった（Otake et al. 2004）。

また、全国の 95 世帯について 2001 年 8～9 月に行われた調査では、各戸の居間、寝室の空気から DBP が 0.026～5.7 μg/m³ の範囲で検出された（環境省 2002）。

2009 年（季節不明）の関東近郊の一般家庭 24 件の調査では、寝室及び居間 48 室の室内空気が 8 時間にわたって採取された。なお、試料は粒子状物質とガス状物質とに分別して採取されている。DBP の検出濃度（μg/m³）は、ガス状物で中央値が 0.10、最大値は 0.61 であり、粒子状物で中央値が 0.31、最大値は 0.99 であった。各世帯の平均値の 95%タイル値は 1.2 であった（神野 2010）。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて、室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査が札幌で行われた。この際、室内空気及びハウスダスト中のフタル酸エステル類の測定が行われた。室内空気はガス状物と粒子状物との分離は行われず両者の合計で採取された。DBP は全ての試料（n＝40）で検出され（検出下限 0.0136 μg/m³）、検出濃度の中央値は 0.2 μg/m³（範囲 0.079～0.74 μg/m³）であった（Kanazawa et al. 2010）。

（２）飲料水

DBP は水道水質モニタリングの対象となっていないため、飲料水中の検出状況は不明であるが、環境中の存在状況について、平成 17 年 10～11 月に調査が行われた。河川 49 地点、湖沼 7 地点、地下水 4 地点のいずれも未検出（検出下限 0.2 μg/L）であった（環境省 2006）。

（３）ハウスダスト

我が国におけるハウスダストの最近の調査として、以下のような報告がある。

2009 年度に関東近郊の一般家庭 24 世帯のハウスダストについて調査が行われた。ハウスダストの採取はシリカ繊維円筒ろ紙を装着したステンレス製ダスト採取管を家庭用真空掃除機に接続することにより行われた。ハウスダストから検出された DBP 濃度（μg/mgDust）は平均 0.023、中央値 0.014（範囲 0.0041～0.12）であった。なお各世帯の平均値の 95%タイル値は 0.1 であった（神野 2010）。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて、室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査が札幌で行われた。この際、室内空気及びハウスダスト中のフタル酸エステル類の測定が行われた。ハウスダストは床全面及び棚上部（ドア、額縁等を含む）に分けて採取された。DBP は棚試料の全て及び床試料の 97.6%（n＝41）に検出され（検出下限 0.0035 μg/mgDust）、検出濃度の中央値は棚試料、床試料それぞれ 0.0223 μg/mgDust（範囲 0.0051～0.549 μg/mgDust）及び 0.0198 μg/mgDust（範囲 0.0018～1.476 μg/mgDust）であった（Kanazawa et al. 2010）。

（４）食物

①食品中からの DBP の検出実態

食品中からの DBP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品に

ついての調査が報告されている。

外海（2001）は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、滋賀県内の小売店で、2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入した市販食品 171 検体について、3 分析機関により分担して DBP を含む 6 種類の可塑剤の一斉分析を行っている。その結果を表 4 に示す。

DBP が比較的高い濃度で検出されたのは植物油（ND～2,400 µg/kg）であったが、汚染源は特定されていない（外海 2001）。

表 4　市販食品の DBP 検出実態-1（2000 年 11 月～2001 年 2 月：外海 2001）

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（µg/kg）	検出下限値（µg/kg）
飲料（20）	日本酒*	3	8	ND～6	1.2, 7.8
	ワイン	3	3	tr～659	1.2
	ビール*	1	6	ND～tr	65.8, 7.8
	非アルコール飲料	0	3	ND	7.8
油脂類（17）	バター	0	3	ND	276.8
	マーガリン	0	3	ND	276.8
	ファットスプレッド	0	3	ND	276.8
	植物油	3	8	ND～2400	51.2
調味料（9）	ケチャップ	3	3	10～61	7.8
	ドレッシング	3	3	21～62	78.1
	マヨネーズ	3	3	20～30	78.1
乳製品（9）	チーズ	0	3	ND	14.6
	牛乳	0	3	ND	10.2
	アイスクリーム	0	3	ND	20.4
菓子類（9）	ビスケット	2	3	ND～70	14.6
	チョコレート	1	3	ND～27	14.6
	スナック菓子	0	3	ND	14.6
パン・麺類（11）	麺類	6	6	1～17	6.9
	パン類	5	5	6～20	6.7
魚肉・畜肉加工品（16）	ハム・ソーセージ類	7	8	ND ～18	6.9
	餃子、焼売類	8	8	2～16	6.7
惣菜類（23）	魚肉練製品、コロッケ・フライ、キムチ等	21	23	ND～48	6.7
即席食品（20）	レトルト食品*	2	14	ND～60	7.8, 98.6
	フリーズドライ食品	3	3	33～79	78.1
	カップ麺	2	3	ND～51	14.6
ベビーフード（31）	レトルト離乳食*	5	23	ND～11	3.3, 7.8
	フリーズドライ離乳食	3	3	15～66	78.1
	乳児用おやつ	1	5	ND～tr	14.6
粉ミルク（6）	粉ミルク（うち、フォローアップミルク 1 検体）	5	6	13～248	1.8

ND：不検出　　tr：検出下限値以上、定量下限値未満
* 分析を 2 機関で分担したため検出下限値が異なる。

外海（2001）の調査とほぼ同時期に環境省の委託事業として（財）日本食品分析センターで実施された、2001 年 8～9 月の東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食、粉ミルク計 36 件の調査結果を表 5 に示す。インスタント食品及びフリーズドライの離乳食は製品表示の方法に従って簡単な調理を行ったもの、粉ミルクは製品表示の方法に従ってほ乳瓶で調製したものを試験試料とし、DBP を含む 9 物質（フタル酸エステル 8 種及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル）を一斉分析している。インスタント食品では、5/16 検体に検出され、同時に行われた外食の調査と合わせた最大検出値は 170 µg/kg、検出されたものの平均は 53 µg/kg であった。離乳食、粉ミルクでは 1/16 検体から、DBP が 30 µg/kg で検出された（環境省 2001）。

表 5　市販食品の BBP 検出実態-2（2001 年 8～9 月：環境省 2001）

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（µg/kg）	検出下限値（µg/kg）
インスタント食品（16）	レトルトカレーライス（3）、冷凍天丼（1）、インスタントラーメン（3）、カップうどん（3）、カップラーメン（3）、カップやきそば（3）（表示に従い簡単に調理）	5	16	ND～170（同時に測定された外食と合わせての検出範囲）	*
離乳食（16）	離乳初期用・中期用・後期用・完了期用 各 4）（フリーズドライ製品は表示に従い簡単に調理、瓶詰め及びレトルト製品はそのまま試料として供試）	1	16	ND～30	*
粉ミルク（４）	（表示に従い調製）		4		*

ND：不検出　　*記載なし

。

また、乳児用の食品に関してまとめると、外海（2001）は、粉ミルク（調製粉乳）から、製品中濃度として 13～248 µg/kg の範囲で DBP を検出し、製品表示に従った月齢の最も低い対象児における一日当たりの飲用量及び新生児の標準体重（3.1kg、ただしフォローアップミルクは 9 か月児 8.6kg）に基づき DBP 摂取量を 0.33～7.12 µg/kg 体重/日の範囲と推定している（外海 2001）。

市販の離乳食（レトルト及びフリーズドライ）については、外海（2001）の報告では、DBP は tr～66 µg/kg の範囲で検出され、食事量と体重から一食当たりの換算では最大摂取量は 0.18 µg/kg 体重と推定されている（表 5 参照）。

離乳食、粉ミルクでは 1/16 検体から、DBP が 30 µg/kg で検出された。

一方、母乳中の DBP については、国内での測定例は見当たらなかったが、代謝物である MBP の測定が行われている。11 検体の全てで MBP が検出され、中央値 26.0 µg/L（範

囲 1.8～156 μg/L）であった。母乳中の濃度は母体血清中の濃度（中央値 13.9 μg/L）と比較して高濃度であり、同時に測定された他のフタル酸モノエステルにも同様の傾向が認められている（牧野 2007、高野 2007）。

②食事調査

2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の実態調査が実施されている。

厚生労働科学研究において、新潟県、愛知県、大阪府の計 3 病院における 2001 年の 7～9 月中の任意の連続一週間の病院給食 63 食について当該地方の計 3 分析機関により DBP を含む 11 種類の可塑剤が一斉分析された。1 食を 1 検体として、内標準及びサロゲートに D4-DEHP を用い、GC/MS にて分析された。この結果に基づき 3 病院で全体での平均摂取量を 9.7 μg と推定している（外海 2002）。

同時期に環境省の委託により、全国 9 地域各 3 世帯について、2001 年 8～9 月における、家庭内の連続 3 日間の湯茶などの飲み物を含む食事の調査が（財）日本食品分析センターにおいて実施された。1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について、DBP を含む 9 物質（フタル酸エステル 8 種及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル）を GC/MS により一斉分析した結果を表 6 に示す（環境省 2001）。全 81 検体のうち 12 検体から検出され（15%）、検出濃度の最高は 68 μg/kg、検出検体における平均検出濃度は 33 μg/kg であった（環境省 2001）。

表 6 家庭内食事調査における調査対象物質の検出状況

ブロック	北海道	東北	関東	中部	関西	全ブロック	範囲* (μg /kg)	平均値** (μg /kg)
検出数/検体数	0/9	0/9	2/9	2/9	3/9	12/81	ND～68	33
検出率	0 %	0 %	22 %	22 %	33 %	15 %		

ブロック	中国	四国	北部九州	沖縄
検出数/検体数	2/9	0/9	1/9	2/9
検出率	22 %	0 %	11 %	22 %

ND：不検出　　（環境省 2001）
* 検出限界の記載なし
** 検出されたものの平均値

外食等については、厚生労働科学研究において、大阪市内で 2000 年 8 月（市販弁当）又は 2000 年 11 月～2001 年 2 月（ファーストフード）に購入した 19 検体について調査が行われている。DBP を含む複数の可塑剤（弁当では 12 種類、ファーストフードでは 6 種類）を一斉分析した結果を表 7 に示す。DBP は弁当、ファーストフードとも全ての検体で不検出であった（外海 2001）。

また、同時期の環境省の委託事業として（財）日本食品分析センターが実施した、2001

年 8～9 月の東京地区のファーストフード店やレストランで購入した外食（ハンバーガーセット、丼もの、定食等）45 件の調査結果を表 7 に示す。外食からは 45 検体中 4 件から DBP が検出された。個別の検出濃度は不明であるが、同時に調査が行われたインスタント食品と合わせての最大検出濃度は 170 µg/kg、検出されたものの平均は 56 µg/kg であった（環境省 2001）。

表 7　市販弁当、外食等の DBP 検出実態（2000 年 8 月～2001 年 2 月）

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（µg /kg）	検出下限値（µg /kg）	出典
弁当（10）	（幕の内弁当）	0	10	ND	18.6	津村ら 2001
ファーストフード（9）	ハンバーガーセット	0	3	ND	98.6	外海 2001
	牛丼	0	3	ND	197.3	
	宅配ピザ	0	3	ND	197.3	
外食（45）	ファーストフード	3	5	ND～170（同時に測定されたインスタント食品と合わせての検出範囲）	*	環境省 2001
	和風ファーストフード	0	5		*	
	ファミリーレストラン	0	10		*	
	ステーキレストラン	0	5		*	
	すし店	0	5		*	
	その他食堂	1	5		*	
	デパート食堂	0	10		*	

ND：不検出　　tr：検出下限値以上、定量下限値未満
* 記載なし

（5）その他

①医療暴露

PVC 製の医療用具の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが知られている（Rubin and Schiffer 1976 等）、国内での調査結果に基づき、厚生労働省は当該医療用具の適正な使用について注意喚起し、医療機器製造業者へ代替製品の開発を進めるよう通知している（厚生労働省 2002a、b）。

医療用具における DEHP 以外の可塑剤の使用実態については不明である。

②玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の Mouthing（乳幼児のおしゃぶり行為）などによる経口暴露が指摘されている（EU RAR 2008、NTP 2006）。EU は乳幼児の暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路に 200 µg/kg 体重/日未満の暴露を割り当てている（CSTEE 1998、EU RAR 2008）。

我が国では 2010 年 2 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、おもちゃの Mouthing による乳幼児のフタル酸エステル類の推定暴露量が試算されている。ビデオ記録調査により観察された、日本の乳幼児がおしゃぶり、おもちゃや手指、その他の身の回りの品物を Mouthing する実態と、可塑剤として DINP を含有する

試験片を成人が Chewing することによる溶出モデル実験の結果に基づき、乳幼児のフタル酸エステル類を含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が試算された。フタル酸エステル類の溶出量は、実験的に求められた DINP の値が他にも適用された。乳幼児はおもちゃ（おしゃぶりを除く）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、観察された Mouthing 時間（おしゃぶりを除く）を、全てフタル酸エステル類を含有するおもちゃによるものと仮定した場合、モンテカルロ・シミュレーションによると暴露量の 50～95%タイル値は 13.5～36.4 µg/kg 体重/日と、点推定法による最大暴露量は 74.2 µg/kg 体重/日と推定された。さらにフタル酸エステル類を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、それぞれ 15.1～49.3 µg/kg 体重/日及び 169 µg/kg 体重/日と推定された（厚生労働省 2010a）。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を以下のように改正した（厚生労働省 2010b）。

① おもちやの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP、及び BBP を 0.1%を超えて含有してはならない。
② 指定おもちゃに DINP を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。
③ 乳幼児の口に接触することをその本質とする部分であつて可塑化された材料からなる部分は、DIDP、DINP、DNOP を 0.1%を超えて含有してはならない。

当該規制以降、乳幼児の Mouthing によるフタル酸エステル類への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想されるが、それ以外の製品（例えばフタル酸エステル類を含有する日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である。

③化粧品、パーソナルケア用品

我が国における調査データは見当たらないが、米国で男性を対象としたパーソナルケア製品の使用パターンと尿中のフタル酸エステル代謝物濃度との関係が調査されている。この調査では、精液の品質調査（2000 年 1 月～2003 年 2 月、Massachusetts General Hospital Andrology Laboratory）に参加した 406 名の成人男子が対象とされた。オーデコロンアフターシェーブ、ローション、デオドラントなどのパーソナルケア製品の使用については、ナース管理の質問表が用いられた。採取されたスポット尿のフタル酸モノエステル濃度は、同位体希釈-高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析によって測定された。

その結果、尿採取の 48 時間以内に、オーデコロン又はアフターシェーブを使用した男性は、使用しなかった男性（108 及び 133 ng/mL、中央値）に比べて、高い MEP レベル（それぞれ 265 及び 266 ng/mL、中央値）を示した。そして、使用された製品が追加されると、MEP は上昇した 33%（95% 信頼区間、14-53%）。

一方、ローションを使用した男性では、使用しない男性（MBP、16.8 ng/mL; MBzP、8.6 ng/mL; MEHP、7.2 ng/mL）に比べて、MBP（14.9 ng/mL）、MBzP（6.1 ng/mL）及び MEHP（4.4 ng/mL）のレベルが低下して、ローションと低い尿中レベルとの関連性がみられた。

フタル酸エステルの身体負荷に対する要因としてのパーソナルケア製品を確認することは、暴露の判定における重要なステップであり、フタル酸エステル暴露に対する他の推測変数を確認する必要がある（Duty et al., 2005）。

その他、韓国、カナダにおける化粧品及びパーソナルケア用品の調査で、香水、マニキュア液から高濃度で DEHP が検出されている。（食品安全委員会 2013）。DBP の実態は明らかではない。

（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

神野（2010）は、関東近郊の一般家庭 24 世帯のハウスダストと室内空気中の DBP 濃度を測定し、得られた 95%タイル値（0.1 µg/mgDust、1.2 µg/m^3）を用いて、体重 50 kg（成人）、空気吸入量 20 m^3/日（室内空気を 24 時間吸入）、ハウスダスト摂取量 50 mg/日（RIVM 2008）と仮定し、ハウスダストに基づく経口摂取量を 0.1µg/kg 体重/日、室内空気に基づく吸入摂取量を 0.48 µg/kg 体重/日と推定している。また、飲料水及び食物からの経口一日摂取量に（独）製品評価技術基盤機構（2005）による化学物質の初期リスク評価書の評価値（4.0 µg/kg 体重/日）を採用し、室内空気、ハウスダストと合わせた推定一日摂取量を約 4.6 µg/kg 体重/日と概算した。その結果、DBP に関しては 1 日の推定摂取量のほとんどが食物及び飲料水を介した暴露によるとしている（神野 2010）。

２．バイオモニタリングデータ

尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため（NTP 2006）、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている（NTP 2006、EU RAR 2008）。

（１）DBP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一日摂取量を推定するための換算式［1］が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003a）。

$$\text{Intake（µg/kg 体重/日）} = \frac{\text{UE（}\mu\text{g/g Cr）} \times \text{CE（mg/kg 体重/日）} \times \text{MWd}}{\text{FUE} \times 1000\text{（mg/g）} \times \text{MWm}} \qquad [1]$$

式［1］において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量（µg）、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量（g/日）である。F_{UE} は摂取されたフタル酸エステルジエステル（親化合物）に対する各代謝物の尿中排泄量の比（モル分画排泄率値： fractional excretion values（mol basis））、MW_d はフタル酸ジエステルの分子量（DEHP ならば 390.6）、MW_m は各代謝物の分子量（MEHP ならば 278.3）である（David 2000、Koch et al. 2003a）。

UE（クレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量）は個々の生体試料ごとに求められる分析値である。それ以外の係数については実験的に得られた値などがいくつか知られている。

CE（クレアチニン一日排泄量の値）については、一般に Harper ら（1977）からの、男性の 23 mg/kg 体重/日 、女性の 18 mg/kg 体重/日が用いられている（Koch et al. 2003a、Kohn et al. 2000）。

日本人の CE について、明確な根拠のあるものは見当たらなかったが、年齢、身長、体重、性別等から日本人の尿中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、20 代から 80 代の男性（平均 54±SD 18 歳；256 名）で平均 22.5±SD 4.9 mg/kg 体重/日、20 代から 70 代の女性（平均 52±SD 19 歳；231 名）で平均 17.5±SD 3.4 mg/kg 体重/日との実測データが得られている（川崎ら 1985、1991）。

F_{UE}（モル分画排泄率値： 経口摂取量に対する代謝物の尿中への排泄量の比）については、ヒトにおける投与試験から得られた値が用いられている。

Koch らはドイツ人一般男女 85 名（早朝尿）におけるフタル酸エステル類代謝物の尿中排泄実態（Koch et al.2003b）における DBP の一日摂取量の推定に、Anderson ら（2001）のヒトボランティアにおける試験結果から導出した F_{UE} 0.69 を[1]式に適用し、DBP の推定一日摂取量を中央値で 5.22 µg/kg 体重/日、95%タイル値で 16.2 µg/kg 体重/日と報告した（Koch et al. 2003a）。

なお、Kohn ら（2000）も尿中に排泄されたモノエステル体（MEHP など）からの、やや異なる換算モデルを報告しているが、同じデータ（Blount et al. 2000）の換算において、David（2000）の式を用いた場合とよく近似した結果を与えている（Koch and Calafat 2009）。

また、スポットサンプルデータの外挿にはクレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、推定摂取量はクレアチニン補正による推定値と同様の値が得られている。さらに、スポットサンプルの尿中濃度と 24 時間サンプルの濃度から算出した推定摂取量は同等であった（Koch and Calafat 2009）。

（２）DBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

我が国における DBP の尿中代謝物濃度については、以下のような報告があり、一部の報告では尿中代謝物濃度から DBP の一日推定摂取量が算出されている。

Itoh ら（2005）は 2004 年 5 月に東京及び横浜地区に居住する日本人成人 35 名を調査し、スポット尿中 MBP 濃度 1.8 未満～280 µg/L、及び各人のクレアチニン排泄速度とから、DBP の一日摂取量を 0.22～4.5 µg/kg 体重/日と推定している。

牧野は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健常な日本人成人男女 36 名の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定している。MBP は全ての検体から検出され、そのクレアチニン補正濃度の中央値 58.7 µg/g Cr

（範囲 22.8～554 μg/gCr）に基づき DBP の推定一日摂取量は、中央値 1.50 μg/kg 体重/日（範囲 0.69～9.41 μg/kg 体重/日）と推定された（牧野 2007）。

また、続く 2007 年度の調査では健常な 20 及び 30 歳代の日本人男女 12 名（対照群）のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定している。MBP は全ての検体から検出された。対照群及び周産期女性の尿中 MBP 濃度の中央値 35.9 μg/g Cr（範囲 12.1～93.6 μg/g Cr）及び 44.9 μg/gCr（19.4～142 μg/g Cr）に基づき、DBP の推定一日摂取量は、それぞれ中央値 5.86 μg/kg 体重/日（範囲 2.70～18.9 μg/kg 体重/日）及び 3.80 μg/kg 体重/日（1.10 ～13.2 μg/kg 体重/日）と推定された（牧野 2008）。
2006 及び 2007 年度双方の調査において、摂取量の推定には式［1］（David 2000、Koch et al. 2003a）を用い、MBP の F_{UE} として 0.69（Koch et al. 2003a）が採用され、CE には川崎ら（1991）の予測式を用いて個人ごとに算出された値が用いられた。

また、Suzuki らの 2005～2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿中の 9 種のフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響に関する調査では、DBP の代謝物である MBP 濃度（クレアチニン補正値）の幾何平均値は、51.6 μg/g Cr であった。この調査ではフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響（体重、身長、頭囲、妊娠期間）に相関は認められなかった（Suzuki et al. 2010）。

IV. リスク評価と規制

米国及びドイツにおける集団におけるフタル酸エステルに関する累積リスク評価が実施された。有害な影響を引き起こすフタル酸エステル(DBP、DIBP、BBP、DEHP、DPH、DINP)について、参照用量(RfD)が導かれた。これらのフタル酸エステルは、同一の作用メカニズムを有し、類似した有害な生物作用を生ずることから、用量相加モデルを用いて、これらの化学物質への累積暴露による潜在的な有害作用を検討することは、リスク評価において適切であると考えられた。

ここでは、有害性指標(hazard index)と実験動物における試験及び人々の暴露情報から誘導された RfD による相対的効力法を使用して、累積リスク評価の実施例が提供された。米国及びドイツにおける両集団に関する累積リスク評価の結果から、有害性指標は、1 未満であることが示された。従って、現在の環境ではフタル酸エステルへの暴露により、ヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくいと結論された(Benson, 2009)。

また、Kamrin（2009）により、フタル酸エステルに関しては、米国州政府及び欧州の関係当局により、とりわけ、小児が暴露される消費者製品において、特定のフタル酸エステル（DOP、DIDP、DINP、BBP、DBP、DEHP）の使用を制限する規制が公布された。そこで､最近のフタル酸エステルへのリスクに対する評価について､レビューが行われた。そして、公布された規制による公衆衛生に対する影響について検討が行われた。そして、暴露評価、毒性評価、公衆衛生に対する影響について検討された。

その結果、フタル酸エステル暴露によるリスクは、当初考えられたよりも低く、ヒトに対して､有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない｡科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが低いことが強く示唆されるから、制定されたフタル酸エステル規制により、公衆の健康に、いかなる顕著な改善がなされる可能性は低い(Kamrin, 2009)

Ｖ．国際評価機関等の評価

１．米国

（１）米国環境保護庁（EPA）

統合リスク情報システム（Integrated Risk Information System：IRIS）

①経口参照用量（Oral RfD）（EPA/IRIS 1990）

表 8　EPA/IRIS による経口 RfD の算出

臨界影響	用量*	不確実係数	修正係数	参照用量（RfD）

死亡の増加 ラットの亜慢性~慢性試験、経口暴露 Smith, 1953	NOAEL:餌中 0.25%（125 mg/kg 体重/日） LOAEL: 餌中 1.25%（600 mg/kg 体重/日）	1,000	1	2×10^{-1} mg/kg 体重/日

*変換係数：論文に示された一日摂取量（mg/kg）の図から推定
不確実係数：種間の変動に 10、ヒトにおける高感受性亜集団の保護に 10、慢性試験よりも試験期間が短いこと及び研究の欠陥（例えば雄のみを使用）に 10
修正係数：なし

②発がん性（EPA/IRIS 1993）

発がん性の分類 D：分類できない。

根拠：発がん性に関するデータは入手論文中になかった。

（２）米国環境健康科学研究所（NIEHS 2003）

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）（NTP 2003）

CERHR 専門家パネルは 2000 年に、米国の一般市民の BBP への暴露量は、2～10 μg/kg 体重/日と推定した。専門家パネルの評価以後に得られた研究（Kohn ら、2000）は、人口の 95%の暴露量は、10μg/kg 体重/日以下であるとしている。ただし、出産年齢（20～40 歳）の女性の一部は、他の年齢層の女性や男性より高い DBP に暴露されているとしていた（中央値：1.7、95 パーセンタイル値：32、最高値：113 μg/kg 体重/日）。この理由は明らかではないが、DBP を含むパーソナルケア製品（香水、ネイルポリッシュ、ヘアスプレー等）の使用に関係している可能性が示唆されている。

NTP は DBP の実験動物に対する発生生殖毒性について明確な証拠があると判断している。

専門家パネルの報告書は、発達中の雄性生殖器系が構造及び機能的異常発生に最も感受性が高く、ラットでは妊娠中の母動物の 100 mg/kg 体重/日の DBP 暴露でも影響がみられるとし、ラットの雄性生殖器系発達への影響の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日であるとした（Mylchreest ら、2000 による）。このような DBP の作用は DBP の代謝物であるモノブチルフタル酸エステル（MBP）の抗アンドロゲン作用（テストステロンの合成阻害を介する）によるとされている。成熟雌ラットの 250mg/kg/day 暴露でも生殖機能への有害影響が報告されているが、専門家パネルは、雌の生殖機能への影響に関する報告の信頼性は十分ではないと判断している。

NTP は、妊娠女性の DBP 暴露が専門家パネルの推定値（2～10 μg/kg 体重/日）レベルである場合には、発生影響に対する懸念はごくわずか（minimal）であると結論した。しかし、出産年齢女性の一部についての最近の DBP 暴露推定値（～100 μg/kg 体重/日）に

もとづくと、ヒトの発達、とくに雄性生殖器系の発達への有害影響に関しては、ある程度の懸念（some concern）があると結論している。NTP は暴露された成人における生殖毒性についての懸念は無視しうる（negligible）と結論した（NTP 2003）。

（３）米国消費者製品安全委員会（CPSC 2010）

CPSC は 2010 年、DBP の毒性レビューを公表した。その概要は下記の通りである。

DBP は実験動物に全身性の毒性を示し、体重減少、肝及び腎重量の増加を引き起こす。生殖系に対しては、繁殖力、交配、妊娠率及び雄ラットの精子濃度を低下させる。Mahoon ら（2007）は胎内で暴露された雄ラットでは精子濃度の低下及び発生奇形を示すのに加え、妊娠能力のある雌ラットとの交配で、繁殖力の低下を示すことを示した。繁殖力の低下は 20 mg/kg 体重/日でみられ、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は最も低い値であり、雄の繁殖力が最も感受性の高いエンドポイントであることを示した。DBP の ADI は NOAEL である 20 mg/kg 体重/日に安全係数 100（種による違い及び高感受性集団に対して）を適用して 0.2 mg/kg 体重/日となった。ヒトでも MBP（DBP の代謝物）暴露と男の乳児の AGD 短縮の関連を示すデータがあるが、MBP は DBP のみの代謝物ではないため、DBP レベルとの関連は不確かである。動物データは胎児期暴露と尿道下裂、停留精巣、精巣上体及び精巣の奇形の増加を示している。DBP は上記のデータに基づき毒性があるとみなされ、通常の取り扱いにおける経口暴露が ADI である 0.2mg/kg 体重/日（最も感受性の高いエンドポイント（生殖発生毒性）に基づき算出された）を超える場合は、DBP を含む製品は連邦有害物質法（Federal Hazardous Substances Act, FHSA）の下で「有害である」とみなされうる。

なお、CPSC がやはり 2010 年に公表したフタル酸エステル類の毒性に関する要約では、DBP の ADI として、上記の他に、NTP（1995）のラット 13 週間反復投与試験における肝重量増加及び腎重量増加に基づく 1.8 mg/kg 体重/日（NOAEL：176 mg/kg 体重/日、不確実係数：100）、及び Zhang（2004）のラット発生毒性試験における雄の AGD 短縮に基づく 0.5 mg/kg 体重/日（NOAEL：50 mg/kg 体重/日、不確実係数：100）が記されている（CPSC 2010）。

２．欧州連合（EU）

（１）EU（Risk Assessment Report 2003）

EU RAR は 2003 年の評価において、労働者、消費者（成人及び小児）、環境を介した暴露についてヒトの健康影響を評価した。

労働者については DBP 及び DBP 含有製品の製造、加工及び最終利用の過程における吸入及び経皮暴露、消費者（成人及び小児）については DBP 含有製品（マニキュア、接着剤）の使用、食品や食品包装材料、及び乳幼児用用具/玩具からの経口及び吸入暴露、環境を介したヒト暴露については、BBP 発生源周辺の食品、飲料水、大気を介した暴露が考慮されている。

これら複数の暴露シナリオによるモデル計算及びバイオモニタリング結果から得られた推定暴露量に対して、次に述べる動物試験の NOAEL を用いてヒトの安全マージン

（MOS）が算出され、リスク評価が行われた。

反復投与毒性については、経口経路では 3 か月間反復投与試験で得られた NOAEL 152 mg/kg 体重/日があるが、その他のエンドポイントの試験も含めて検討された結果、混餌投与による二世代生殖毒性試験における胚毒性に基づく LOAEL 52 mg/kg 体重/日（NTP 1995； Wine et al. 1997）が選択された。吸入経路では 28 日間吸入暴露試験の最高濃度で全身毒性がみられなかったことに基づく LOAEC 509 mg/m^3（Gamer et al. 2000）が選択された。なお、同試験における上気道への影響に基づく局所影響の LOAEC 1.18 mg/m^3 が急性毒性のリスク評価に用いられた。

労働者の反復投与毒性の吸入経路に関するリスク評価には 28 日間吸入暴露試験の最高濃度で全身毒性がみられなかったことに基づく LOAEC 509 mg/m^3（Gamer et al. 2000）が選択された。なお、同試験における上気道への影響に基づく局所影響の LOAEC 1.18 mg/m^3 が急性毒性のリスク評価に用いられた。

経皮経路については 90 日間反復投与試験が行われているが試験条件や報告文書が適切ではないとして、ラットを用いた 3 か月間混餌投与試験における血液学的、生化学的変化、肝及び腎重量の増加、肝細胞における資質沈着の減少ないし消失、臨床徴候などに基づく NOAEL 152 mg/kg 体重/日（Schilling et al. 1992）、及び上記吸入経路の NOAEC の 2 種がそれぞれ経路の外挿により用いられた。この際、経皮経路の吸収率は 10%、吸入経路の吸収率は 100%と仮定されている。

生殖毒性については混餌投与による二世代生殖毒性試験における胚毒性に基づく LOAEL 52 mg/kg 体重/日（NTP 1995； Wine et al. 1997）が選択された。

消費者の反復投与毒性の吸入経路については上記同様の LOAEC 509 mg/kg 体重/日が用いられたが、経口経路については、全ての試験を通じて最も適切と判断された生殖毒性試験における LOAEL 52 mg/kg 体重/日が採用された。なお、ラットにおけるペルオキシゾーム増殖をエンドポイントとした試験の NOAEL は 19.9 mg/kg であるが、このエンドポイントに対するヒトの感受性は低いとして採用していない。

評価の結果、DBP 含有エアロゾルを発生する作業（吹き付け塗装など）に従事する労働者について、経皮暴露により反復投与毒性が発現する懸念があり、「リスクを低減する必要がある；既に実施されているリスク低減措置は考慮されるべきである」と結論している。その他の暴露シナリオについては「現時点では、更なる情報/試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措置以上の措置を実施する必要もない」との結論であった。また、物理化学的性質によるリスクについても同様である（EU RAR 2003）。

（２）欧州食品安全機関（EFSA 2005）

EFSA は 2005 年に食品接触材料に用いられる DBP の再評価を行った。従来の暫定 TDI 0.05 mg/kg 体重/日はげっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づいた値であったが、現在の共通認識では、このエンドポイントはヒトのリスク評価には関連性がないと述

べ、DBP のクリティカルなエンドポイントは生殖毒性であるとしている。

重要な知見として、ラット二世代試験における胎児毒性（体重減少、一腹当たりの生存児減少）に基づく LOAEL 52 mg/kg 体重/日（NTP, 1995; Wine et al. 1997）、生殖毒性試験における F1 世代に対する生殖毒性に基づく NOAEL 50 mg/k 体重/日、LOAEL 100mg/kg 体重/日（Mylchreest et al. 2000）に言及した後、最近の知見として、DBP を妊娠 15 日から哺育 21 日まで投与して試験における生殖細胞形成の欠損と乳腺の変化が、より低用量で認められた試験（Lee et al. 2004）を取り上げている。これらの所見は試験の最低用量（20 mg/kg-餌料；1.5～3 mg/kg 体重/日相当）でみられたため、NOAEL は確定できないものの、これらの所見は可逆的であり、また、より長期の生殖毒性試験における NOAEL 又は LOAEL は 30 倍程度高いことを考慮して、LOAEL 20 mg/kg-餌料に対し不確実係数 200 を適用すれば十分であると考察している。すなわち、LOAEL を 2 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 200 を適用した TDI　0.01 mg/kg 体重/kg を導出した。

なお、欧州（特にデンマーク）における食品中の DBP 濃度の調査結果から、世代ごとの経口摂取量を推定し、6 か月～1 歳の乳児で 7.9 μg/kg 体重/日、成人で 1.6 μg/kg 体重/日等と推定し、いずれの世代においても上記の TDI の範囲内であるとしている。ただし、食品接触材料への許容量を割り当てるためは、その他の多数の暴露源からの DBP 暴露量とそれぞれの重要性について精度のより高い推定が必要であると勧告している（EFSA 2005b）。

（３）欧州化学品機関（ECHA 2010）

DBP は REACH 規則において製品中の含有量や用途が規制されているが、但し書きに新たな知見を交え再評価することが規定されている。ECHA は、2004 年に ECB が行った RAR（Risk Assessment Report：下記）以降に得られた DBP の新たなデータを加味したリスク再評価を行った。考慮したデータは暴露関連（使用量、用途、バイオモニタリング情報など）であり、新たな毒性データは用いられていない。再評価の結果、ECHA は、2004 年評価時に対し使用量は少なく、また、文具やシャツやジャケットの部品、ラバークロッグ（ゴム製の履物）等の小児への暴露が考えられる新規用途があったものの少数例でありかつ含有量も小さいので、健康に対して大きな問題となるような使用用途はないと判断した。従って、以前の評価が変わるようなことはなく、現行規制を早急に再検討する必要はないと判断している。

なお、ECHA は今回の評価の対象範囲ではないが、収集した情報の中でフタル酸エステル類同士やフタル酸エステル類とその他の懸念物質との累積影響や相乗効果についての考察がしばしば行われていること、また EU 委員会も現行規制が複合効果への対応に適切かどうかを吟味しようとしていることを紹介している（ECHA 2010）。

３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS 2008）

Existing Chemical Hazard Assessment Report Butylbenzyl Phthalate（June 2008）

NICNAS は米国 CERHR 及び欧州 ECB の評価書をベースにし、さらに 2006 年 9 月までの文献検索で得られた最新知見を基に DBP の有害性評価結果を公表した。その概要は

下記の通りである。

DBPの実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い。DBPは遺伝毒性を示さない物質であると考えられる。ラットでの3か月経口反復投与試験では、肝及び腎重量の変化及び血液学的・臨床化学的パラメータの変化に基づき、LOAELは752 mg/kg体重/日、NOAELは152 mg/kg体重/日であった（Schillingら、1992）。この用量では精巣や神経系への影響はみられなかった。DBPの発がん性に関しては実験動物でもヒトでも適切な研究は得られていない。

ラットにおける生殖試験では精巣への影響がみられている。ラットの2世代試験では、繁殖影響のLOAELは、F1の精巣萎縮に基づき0.5%（雄では256 mg/kg体重/日、雌では385 mg/kg体重/日）であり、NOAELは0.1%（雄では52 mg/kg体重/日、雌では80 mg/kg体重/日）であった（NTP, 1995）。GD 15からPND 21までDBP暴露したラットの1世代試験では生殖・発生影響のLOAELは精母細胞の有意な発達低下に基づき、2000 ppm（148～291mg/kg体重/日）であり、NOAELは200 ppm（14～29 mg/kg体重/日）であった（Leeら、2004）。発生時期のみの暴露でも同様の影響がみられており、最も感受性の高いエンドポイントは精巣の形態及び生殖成熟に対する影響である。GD 12-21にDBP暴露したラットではLOAELは精細管萎縮及び乳頭保持に基づき100 mg/kg体重/日であり、NOAELは50mg/kg体重/日であった（Mylchreestら、2000）。ヒトにおけるDBPの生殖、発生に関するデータはないが、代謝物であるMBPについては性ホルモン結合グロブリンや遊離テストステロンレベルの変化、及び男児における発達影響に関する限定的な証拠がある。

Ⅵ．毒性試験のまとめ

この章では、これまでに試験された DBP に関する毒性試験結果及び DBP の毒性に関係した 2009 年以降の新規な知見について、概要を以下に記載する。

実験動物

（1）急性毒性

成体ラットにおける DBP の経口 LD_{50} は、8,000 mg/kg 体重を超え、実際上急性毒性を示さない（IPCS, 1997）。

実験動物への DBP の高用量の経口投与では、精巣毒性に動物種差がみられる。成体ラット、マウス、モルモット及びハムスターにおける DBP（2,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日）の 7 又は 9 日間、強制経口投与では、ラットやモルモットの精巣には、精細管に組織病理学的損傷がみられたが、マウスでは軽度な巣状萎縮のみが観察され、そして、ハムスターに、影響は観察されなかった（Gray et al. 1982）。

（2）亜急性毒性及び亜慢性毒性

（ラット）

飼料中に DBP を混合した混餌投与試験においては、一貫して、造血系とともに、肝臓及び精巣が、標的器官であることが認められた。そして、肝臓におけるペルオキシソーム関連酵素の増加に起因した PCoA の酸化レベルの上昇など、ペルオキシソームの増殖が観察された（BASF 1992）。NTP-CERHR, 2000 では、3 か月又は 13 週間混餌投与試験において、最高用量で観察された多くの影響に基づいて、LOAEL は 688（雄）及び 816（雌）mg/kg 体重/日、また NOAEL は、142（雄）及び 162（雌）mg/kg 体重/日であると決定した。

妊娠期間から離乳までは母動物を介して、離乳後は、児動物への 21 週間の混餌投与試験では、最小投与群の 138（雄）及び 147（雌）mg/kg 体重/日においては、腎臓と肝臓（雌）及び精巣（雄）の相対重量の増加が認められた。しかし、DBP への発生期の暴露によって、成体における DBP に対する感受性又は抵抗性を増大させるような結果はみられなかった（Marsman 1995）。

（マウス）

混餌投与されたマウスにおいては、高用量で、体重増加の減少（雌雄）、腎臓の絶対及び相対重量（雌）が増加並びに腎臓の絶対重量（雄）の低下したが、腎臓に組織学的変化はみられなかった。一方、高用量で、肝臓の細胞質変性が観察され、肝臓が唯一の DBP の毒性部位として確認された（Marsman, 1995）。NTP-CERHR, 2000 では、次のように NOAEL 及び LOAEL が設定された。すなわち、雄においては、体重増加の減少に基づい

て NOAEL は 353 mg/kg 体重/日であった。また、雌においては、腎臓重量の増加に基づいて LOAEL は試験された最小用量の 238 mg/kg 体重/日であった

（3）内分泌系及び生殖系への影響

生殖毒性

（ラット）

混餌投与による連続繁殖-交叉交配試験においては、F_0 世代では、同腹当たりの総生児数の低下が認められた。また、児動物の生児体重が減少した。また、F_1 児動物の体重低下が認められた。高用量群では不妊が認められ、雄では、生殖器官の奇形が高率で発生した。同様に、F_2 児動物の体重は、全ての投与群で低下した（Wine et al., 1997）。NTP-CERHR, 2000 では、F_0 同腹児数の減少に基づき、LOAEL は 52～80 mg/kg 体重/日であった。従って、生殖毒性の NOAEL は求められなかった。

多世代試験では、離乳時から同じ雄親の同腹児が離乳するまで強制経口投与が実施された。

その結果、F_0 雄においては、包皮分離の日齢に基づく性成熟の遅滞が観察された。そして、F_0 雄及び雌の受胎能が低下した。F_0 雄の精巣は委縮して精子数が低下した。また、F_0 雌では、妊娠中期の流産の発生頻度が上昇した。F_1 児動物では、最小 2 用量群の雌雄には（250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群）、奇形が増加した（尿道下裂、腹部停留精巣、無眼球症、単角子宮及び無腎症）。この試験では F_1 雌児動物がさらに交配されて、250 mg/kg 体重/日以上で繁殖力の低下が示された（Wolf et al., 1999）。NTP-CERHR（2000）では発生影響には全ての投与群において、F1 ラットでの生殖器官、腎臓及び眼の奇形、並びに F2 同腹児数の低下が含まれたことから、発生毒性 LOAEL として、250 mg/kg 体重/日が確認された

（マウス）

混餌投与による連続交配試験においては、高用量群の DBP（1.0%）により、ペア当たりの同腹児数、同腹当たりの生存児数、児動物体重及び児動物の生存率の低下がみられた。同様に交差交配試験においても、同一パラメータの低下が認められたことから、雄ではなく雌が、DBP によって影響されたことが明らかになった（Lamb, 1987）。NTP-CERHR, 2000 では、NOAEL は、ペア当たりの同腹児数及び同腹当たりの生存児数の低下に基づいて、1.0%（525 mg/kg 体重/日）と設定した。

雄マウスが DBP に暴露されていない雌と交配された多世代試験において、F_1 世代児動物に対する出生前及び出生後の父動物の DBP 暴露及び F_2 世代児動物に対する出生前暴露の影響が調べられた。

その結果、父動物が、最小用量の DBP 500 mg/kg の用量で暴露された後では、F1 世代で出生した雄の数は、雌の数に比べてほとんど 2 倍であった。また、F_1 世代の雌では、膣

開口に 2.5 日の遅れがみられた。しかし、F_2 世代における受胎能及び胎児の生存率に変化はみられなかった（Dobrzynska et al., 2011）。

<u>発生毒性</u>

（ラット）

妊娠ラットに、GD 3 から PND 20 まで、DBP を強制経口投与された発生毒性試験においては、F_1 ラットは、100～105 日齢まで飼育された。

その結果、F_1 雄児動物では、高用量群で出生時における AGD が減少した。また、性成熟後の雄児動物（100 日齢）では、精巣委縮や精巣上体の発育不全など生殖器奇形が増加した。雌の児動物では、膣開口及び発情周期は影響を受けなかったが、主に、子宮の発生に関与する生殖器官の奇形が低発生頻度で観察された。この試験では、全ての投与群において、雄の生殖器官の構造及び性成熟の指標に悪影響が認められた（Mylchreest et al., 1998）。NTP-CERHR, 2000 では、全ての暴露群において、雄の生殖器官の構造及び性成熟の指標に対して、悪影響が示されたことから、この試験における LOAEL は 250 mg/kg 体重/日と設定した。

さらに、この試験の NOAEL を確認するために、GD 12～21 に強制経口投与が行われた。その結果、雄の高用量群では、精巣、精巣上体、前立腺及び挙筋の重量低下、AGD の短縮がみられた。同様に、組織学的影響として、間質細胞過形成、腺腫及び精細間変性が認められた。一方、雌の児動物においては、膣開口の齢、生殖器官重量及び組織学には、影響はみられなかった。著者らによって設定されたこの試験における発生毒性の NOAEL 及び LOAEL は、雄の児動物における乳輪又は乳首に対する毒性影響に基づいて、それぞれ、50 及び 100 mg/kg 体重/日、母動物毒性の NOAEL は、500 mg/kg 体重/日であった（Mylchreest et al., 2000）。

ラット（Wistar）に、GD11～21 の間、混餌投与による発生毒性試験が行われた。

その結果、高用量（≥555mg/kg 体重/日）では、胎児の体重減少、口蓋裂、胸骨分節融合、雄における AGD の短縮及び停留精巣の発生頻度の増加が観察された（Ema et al., 1998）。NTP-CERHR, 2000 では、母動物における体重増加の減少及び雄の児動物における AGD の短縮、停留精巣の増加に基づき、母動物及び発生毒性の NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ 331 及び 555 mg/kg 体重/日と確認された

妊娠ラット（CD®（SD）IGS）においては、GD15～PND 21 までの期間、混餌投与が行われた。

その結果、PND 21 の雄では、精母細胞数の減少が認められて、精母細胞の発生が抑制され、20 mg/kg から用量依存的に、発生頻度及び重篤度の増大が観察された。また、雌児動物の乳腺においては、腺房乳芽の低形成が、20 mg/kg からの動物に観察され、全ての投与群において、有意な増加であった。著者らは、この試験では、NOAEL は決定できなかった。雌雄の児動物における乳腺への毒性影響に基づいて、発生毒性 LOAEL は 20 mg/kg

（1.5～3.0 mg/kg 体重/日相当）であった（Lee et al., 2004）。

以下に、DBP の代謝物である MBP によって、実施された発生毒性試験が報告されている。

Wistar ラットにおいて、MBP（0、250、500、625 mg/kg 体重/日）を、GD 7-15 の間、強制経口投与が行われた。

その結果、2 高用量において、体重増加及び飼料摂取量の低下として示される母動物毒性とともに、着床後胚死亡率/同腹児の有意な増加及び生存胎児数/同腹及び胎児体重/同腹の有意な減少が認められた。また、口蓋裂、脊椎変形及び腎盂の拡張など胎児奇形が増加した。この試験において、母動物及び児動物に見られた毒性影響から、母動物及び発生毒性 NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ、250 及び 500 mg MBP/kg 体重/日であった（Ema et al., 1995b）。

同様に、MBP の投与によるステージ特異性試験では、Wistar ラットに、MBP が、GD 7-9、10-12 又は 13-15 の間、強制経口投与が行われた。

その結果、全ての投与間隔（GD 7-9、10～12 及び 13～15）に関して、全ての用量で、胚致死率は増加したものの、GD 10～12 の投与間隔からは、催奇形性は観察されなかった。しかし、GD 7～9 及び 13～15 では、胎児の外部奇形及び骨格奇形の増加が観察された(Ema et al., 1995b)。これらの結果から、NTP-CERHR, 2000 では以下のような結論を導いた。すなわち、MBP を用いた実験結果は、、DBP に関する毒性所見と一致しており、MBP（及び又はそれに続く代謝物）は、DBP の発生毒性（胚死亡及び奇形）に関するの主要な原因となる可能性が示唆された。

一方、BBP と代謝産物を共通する DBP 又は DEHP など他のフタル酸エステル又は抗アンドロゲン剤などと投与した際の複合影響について、多くの報告がある。複合作用は、それぞれのフタル酸エステルが有意な影響を示さないか、軽度の作用のみを示すような濃度で引き起こされる。そして、胎児のテストステロン産生が、雄のプログラミングウインドウ内で起こると、相加作用によって、雄の生殖器官障害を生ずる可能性があり、さまざまな抗アンドロゲン剤を使用した実験からも証明がなされている。以下にその例を示す。

妊娠 SD ラットに、GD 14～18 の間、DBP と DEHP（500 mg/kg DBP、500 mg/kg DEHP 又は DBP+DEHP（それぞれ、500 mg/kg）の発生毒性試験が強制経口投与により行われた。それぞれのフタル酸エステルの投与量は、精巣上体欠損を 50%の頻度で発生することが予測される有効量の 1/2 量が投与された。

その結果、DBP + DEHP 用量は、精巣上体欠損を含めて、≥50%まで、生殖器官奇形の発生頻度を増加させた。そして、累積的、用量相加的に、アンドロゲン依存器官重量を低下させた（Howdeshell et al., 2007）。

妊娠した Wistar ラットに、DBP（100 mg/kg 体重/日）と DEHP（150 mg/kg 体重/日）

又は DBP+DEHP（DBP 100+DEHP 150 +mg/kg 体重/日）の用量が、GD 13～21 の間、強制経口投与が実施された。

その結果、フタル酸エステル混合物に暴露された動物においては、胎児の精巣テストステロンレベルにおける有意な減少が観察された。同様に、胎児の精巣の組織学的解析から、DEHP と DBP の同時投与により、精巣原基の直径を増加させ、精原細胞の多核化が誘導された。しかし、DEHP と DBP は、個別にはこれらの変数に有意な影響を示さない用量であった（Martino-Andrade et al., 2009）。

（4）慢性毒性試験及び発がん性試験

DBP 単独の慢性毒性や発がん性に関する報告はなかった。

（5）神経への影響

DBP に関する幾つかの発生神経毒性に関わる報告がある。

妊娠 Wistar ラットは、DBP を含有する飼料を用いて、GD 6～PND 28 の間、混餌投与が行われた。

その結果、1% DBP では、雄児動物の平面立ち直り反応の低下（PND 7）、前肢のグリップ時間の短縮（PND 10）、雄児動物における空間学習及び参照記憶の増強（PND 35）が認められた。そして、0.037% DBP への暴露により、雄児動物における前肢のグリップ時間（PND 10）が短縮したが、空間学習及び参照記憶は阻害された。また、前肢のグリップ時間（PND 10）、空間学習及び参照記憶において、動物の性差がみられた（Li et al., 2009）。

妊娠ラットは、0、10 及び 1000 ug/kg 体重/日の用量で、妊娠期間中、経口投与された。

その結果、DBP 10 ug/kg 体重/日に暴露された母動物から生まれたラットは、身づくろい動作について、有意な現象が示された。DBP は、低用量でも、新しい環境における情動安定性に有害な影響を及ぼすことが示された（Hoshi & Ohtsuka, 2009）。

（6）免疫系への影響

DBP や他のフタル酸エステルと接触過敏症との関連性に関して報告がある。

DBP 及び DPrP を含むフタル酸エステルは、FITC 誘発接触過敏症マウスモデルにおいて、皮膚感作性を増強することが報告された。この試験では、DBP 及び DPrP が、FITC 以外のハプテンに対する皮膚感作性を増強するかどうか、BALB/c マウスで調べられた。その結果、DBP 及び DPrP は、PEITC に対してと同様に、2 FITC 類縁物質に対する感作性を増強した（Matsuda et al., 2010）。

FITC 誘導マウス接触過敏症モデルにおいて、感覚ニューロンの局所刺激が、DBP のアジュバント作用に関与していることが明らかにされた。そして、一過性レセプターポテンシャル（TRP）A1 と TRPV1 は、DBP の標的候補である可能性がある。ここでは、TRP

チャンネルを発現している培養細胞を用いて、DBP が、一過性レセプターポテンシャル（TRP）A1 と TRPV1 アゴニストに応答するマウス後根神経節におけるニューロンサブセットの活性化が明らかにされた。また、構造的に異なったフタル酸エステルの中では、TRPA1 又は TRPV1 を発現している細胞の活性化とアジュバント作用の間に、正の関係が認められた（Shiba et al., 2009）。

（7）遺伝毒性

DBP に関する変異原性及び関連エンドポイントに関しては、証拠の重みから、DBP は遺伝毒性を示さないと結論されている（IPCS, 1997）。

ヒトにおける影響

（1）急性毒性

ヒトの急性毒性に関するデータは得られなかった。

（2）亜急性及び慢性影響

ヒトの亜急性及び慢性毒性影響に関するデータは得られなかった。

職業暴露

（3）血清中性ホルモン

PVC 製フローリング製造工場の男性労働者（暴露群）においては、尿中 MBP 濃度の有意な高値が認められた。一方、暴露群では非暴露群に比べて、血清 fT 濃度が有意に低かった。そして、暴露群の血清 fT 濃度は、MBP と負の相関性がみられた(Pan et al. 2006)。

（4）精巣がん

精巣がんと PVC 暴露との間に明確な関連性は認められなかった(Hardell et al., 2004)。

一般公衆の暴露

（5）呼吸器疾患

症例報告の調査から、PVC フィルムから揮散した蒸気によって、喘息が引き起こされた可能性が高いことが明らかにされた。また、職業暴露における成人の疫学研究からは、加熱された PVC 蒸気と喘息及び呼吸器疾患との関連性が、また、子どもの調査からは、家庭における PVC 表面物質と喘息とアレルギーのリスクとの関連性が示された（Jaakkola JJ, Knight TL, 2008）。

（6）フタル酸エステルの累積リスク

米国及びドイツにおける集団におけるフタル酸エステルに関する累積リスク評価が、有

害性指標（hazard index）を使用して実施された。そこで、有害な影響を引き起こすそれぞれのフタル酸エステル（DBP、 DIBP、BBP、DEHP、DPH、DINP）について、参照用量（RfD）が導かれた。

米国及びドイツにおける両集団に関する累積リスク評価の結果から、有害性指標は、1未満であることが示され、現在の環境ではフタル酸エステルへの暴露により、ヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくいと結論された(Benson, 2009)。

（7）母親尿中フタル酸エステルと AGD

母親と男児のペアにおける尿中フタル酸エステルと AGD との関連性について調査が行われた。

その結果、尿中の 5 種類のフタル酸エステルは、AGD に対して、有意に負の相関を示した（MEP、 MBP 及び 3 種類の DEHP 代謝物、MEHP、 MEOHP 及び MEHHP)。しかし、BzBP は、以前の結果と異なり、AGD との相関性はみられなかった（Swan, 2008)。

（8）停留精巣

男児におけるサイロイドテストと臍帯血（CB）及び母乳中の生体異物との関係が調査された。

その結果、サイロイドテストでは、停留睾丸の男児と対照群の間には、有意差はみられなかった（TSH、fT4、fT3)。しかし、fT3 と DBP の母乳濃度との間には、有意な正の相関がみられた(Brucker et al., 2011)。

（9）肥満度指数と腹囲

尿中フタル酸エステル濃度と肥満度指数 BMI 及び腹囲（cm）の関係について横断的調査が実施された。そして、4 分類/性特異的モデルを用いて、フタル酸エステル 4 分位値内での平均 BMI と胸囲が計算された。

その結果、男性（20～59 歳）では、最も良好な関連性がみられ、BMI と胸囲は、MBzP の 4 分位値の全域で増加した。また、正の相関が MEOHP, MEHHP, MEP 及び MBP でみられた。一方、子どもの間には、重要な関連性は認められなかった（Hatch et al., 2008)。

<u>男性の生殖系に対する影響</u>

（10）フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータ

フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連性が報告された。米国人の不妊相談を受診したカップルの男性パートナーを対象に、フタル酸エステル 8 種（MEP、MMP、MEHP、MBP、MBzP、MOP、MINP 及び MCHP）の尿中濃度と精液パラメータ（精子濃度、精子運動性、精子形態）との関連について、横断的調査が実施された。

その結果、尿中 MEHP 濃度と精液パラメータとの間に用量相関性はみられなかった。一方、尿中 MBP 濃度と精子運動率及び精子濃度の三分位値の間には、負の用量相関性が認められた。また、MBzP 濃度と精子濃度の三分位値の間には、負の用量相関性が認められた(Duty et al., 2003)。

（11）母乳中のフタル酸エステルモノエステルと停留精巣、性ホルモンレベル（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP）

停留精巣に関するデンマーク-フィンランドの前向きコホート研究において、出生後 1～3 か月に収集された母乳サンプル中の（停留精巣男児、健康男児）フタル酸エステルモノエステル（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP）が分析された。また、同時に、血清サンプルのゴナドトロピン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、テストステロン及びインヒビン B についても測定された。

その結果。全てのフタル酸エステルモノエステルが、母乳中に見いだされた。フタル酸エステルモノエステルレベルと停留精巣の間には関係は認められなかった。しかし、MEP と MBP は、SHBG に関して、また、MMP, MEP, 及び MBP は、LH：遊離テストステロン比及び MINP は、LH に関して、正の相関を示した。また、MBP は、遊離テストステロンに関して、負の相関を示した。これらの生殖ホルモンプロフィール及び新生児におけるフタル酸エステル暴露に関するデータは、げっ歯類のデータと一致しており、、出生前にフタル酸エステルに暴露した男児における不完全な男性化を示す最近のヒトのデータとも合致した(Main et al., 2006)。

<u>女性の生殖系に対する影響</u>

DBP 単独の生殖毒性に関するヒトのデータは、入手出来なかった。

（12）子宮内膜症

子宮内膜症とフタル酸エステルの関係については、相反する 2 種類の報告がある。

インドで、フタル酸エステルと子宮内膜症の発症との関連性を調べるために、ケースコントロール研究が実施された。

その結果、子宮内膜症の女性は、子宮内膜症のない女性及び対照群と比較すると、有意に高い DBP、BBP、DnOP 及び DEHP 濃度を示した。また、フタル酸エステルの濃度と子宮内膜症の異なった重篤度との間には、有意で強い相関関係が、4 種類のフタル酸エステルの全てに関して認められた(Reddy et al., 2006)。

日本で不妊相談に来院した患者の内、対照群及び子宮内膜症患者について、尿中フタル酸エステル代謝物 6 種（MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP 及び MEOHP）の濃度と子宮内膜症との関係が調査された。

その結果、尿中フタル酸エステル代謝物の濃度（MBP、MBzP、MEHP）であり、子宮内膜症との間に有意な関連性はみられなかった。また、他のフタル酸エステル尿中代謝物についても有意な関連はみられなかった(Itoh et al., 2009)。

（13）多嚢胞性卵巣症候群

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者における 3 種類のフタル酸エステルの血清中レベル

と PCOS との関係が調べられた。

その結果、PCOS 患者は、対照群に比べて、有意に高い DEP と DBP レベルを示した。一方、PCOS 患者においては、DBP, DEP 及び DEHP レベルは、この順に低下した。また、PCOS 患者においては、3 種類のフタル酸エステルの血清中レベルとエストラジオール（E2）、テストステロン（T）、FSH、LH、プロラクチン（PRL）、肥満度指数（BMI）及び年齢との間には、有意な相関はみられなかった(Xu et al., 2011)。

（14）早発乳房

プエルトリコの女児において、早発乳房患者と対照群の血清中の農薬とフタル酸エステルレベルが、ガスクロマトグラフ質量分析によって測定された。

その結果、農薬及びその代謝物は検出されなかったが、早発乳房患者からは、フタル酸エステル（DMP、DEP、DBP、DEHP 及び代謝物 MEHP）が高濃度で検出された。しかし、個々の患者の DEHP と DBP レベルを比較すると、関連性はなくまた、年齢との関係も認められなかった。このデータから、ヒト集団における早発乳房とフタル酸エステルが関連する可能性が示された(Colon et al. 2000)。

（15）妊娠中の甲状腺機能低下症

妊娠中の甲状腺機能低下症は、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから、台湾の妊娠中期の女性から、血清と尿が収集されて、フタル酸エステル暴露と甲状腺ホルモンとの関係が調査された。

その結果、尿中で主要なフタル酸エステルは、MBP, MEP 及び MEHP であった。尿中 MBP と T4 の間には、軽度な負の相関が認められた。年齢, BMI 及び妊娠に関して補正すると、尿中 MBP レベルは、遊離 T4 及び T4 と負の関係が認められた（Huang et al., 2007）。

<u>子どもの精神及び行動、身体的発達</u>

（16）男児の遊びの行動パターン

フタル酸エステルの暴露による男児の神経発生学的な生殖発生アウトカムを調べるために、出生前の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度と遊びの行動パターンについて調査が行われた。

その結果、DBP 代謝物の濃度の MBP と MiBP 及びそれらの合計量は、男児における複合スコアの低下（男の子らしくない）と関連性が認められた。また、尿中の 2 種類の DEHP 代謝物濃度の MEHHP と MEOHP 及びそれら代謝物+ MEHP の合計値は、男の子らしさのスコアの低下と関連性が認められた。男児においては、行動と他のどのフタル酸エステル代謝物の尿中濃度との間に、あるいは、女児のスコアと、どの代謝物との間に、強い関連性はみられなかった（Swan et al., 2010）。

（17）精神発達指標と心理動作発達指標

米国ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系の妊娠第 3 期の母親を対象に前向きコホート調査が実施された、この調査では、DEHP 代謝物（MEHP、MEHHP,

MEOHP 及び MECPP）と MBzP、フタル酸エステルモノイソブチル（MiBP）、MBP の尿中濃度と、出生した子どもが 3 歳のときの認知能力及び問題行動についての関連性が調べられた。

その結果、ある種のフタル酸エステルに対する出生前暴露により、子どもの精神及び運動に関する発達が遅延して、内向化行動が増加する可能性が示された。すなわち、MBP 及び MiBP の尿中濃度の増加に対して、PDI スコアの減少や運動遅延、女児における MBP の増加に対して、MDI スコアの有意な減少が確認されたほか、精神遅滞に有意な性差があり、女児において男児よりも精神遅滞の影響がみられた（Whyatt et al., 2012）。

（18）NNNS スコア

米国オハイオ州において、母子を対象に、母親の妊娠 16 週及び 26 週の尿中のフタル酸エステル 6 種の濃度とビスフェノール A 及び生後 5 週間の子どもの NNNS スコアによる神経行動の関係が調べられた。

その結果、妊娠 26 週の尿中濃度においてのみ関連が認められ、DBP 代謝物（MiBP、MBP）濃度は一部の指標で行動の実行機能の向上と有意に関連があった。DEHP 代謝物（MEHP、代謝物 MECPP、MEOHP、MEHHP）に関しては、男児においてのみ、各種反射の異常（減弱・亢進とも含む）頻度と有意な正の相関を示した。一方、ビスフェノール A と子どもの神経行動には、関連性がなかった（Yolton et al., 2011）。

（19）子どもの ADHD 症候群スコア

韓国の 8～11 歳の就学児童を対象に、DEHP 代謝物（MEHP 及び代謝物 MEOHP）と DBP 代謝物（MBP）の尿中濃度と ADHD 症候群スコアとの関連を調べる横断的調査が行われた。

その結果、児童の尿中 DEHP 代謝物濃度と教師の採点による ADHD 症候群スコアの間に有意な正の相関が認められたが、DBP 代謝物の間には、関連性はみられなかった。しかし、尿中 DBP 代謝物濃度と持続的遂行能検査においては、やり忘れとやり間違いとの間には有意な相関が認められた（Kim et al. 2009）。

（20）子どもの精神、運動発達指数

韓国の都市からの母子ペアが参加した横断的調査において、妊娠第三期の母親の尿中 MEHHP、MEOHP 及び MBP が測定された。そして、フタル酸エステル代謝物による出生前暴露と生後 6 か月の子どもにおけるベイリー乳幼児発達検査に基づく精神及び運動発達指数（MDI と PDI）との関連性が調査された。

その結果、MDI は、DEHP フタル酸エステル代謝物の自然対数濃度と負の相関性が認められた。一方、PDI は、MEHHP と負の相関性が認められた（β = –1.20; CI、–2.33 から–0.08）。また、男児の MDI は、フタル酸エステル代謝物と負の相関性が認められた（MEHHP、MEOHP、MBP）。男児の PDI は、フタル酸エステル代謝物と負の相関性が認められた（MEHHP、MEOHP、MBP）。しかし、女児には関連性は認められなかった（Kim et al., 2011）。

（21）子どもの知的機能

韓国の都市の小学生と母子における横断的研究による尿中フタル酸エステル濃度の測定と神経心理学的検査が実施された。

その結果、尿中 DEHP と DBP 代謝物及び子どもの語彙サブスコアに間に有意な逆相関が認められた。男子の間には、MEHP フタル酸エステル濃度と DEHP 代謝物濃度の合計の増加及び子どもの語彙の成績に関するウェクスラー式知能指数の間に、逆相関が認められた。しかしながら、女子の間には、これらの変数の間に有意な関係はなかった(Cho et al., 2010)。

（22）子どもの体重

中国上海在住の母子を新生児の体重によって、低体重群と対照群の 2 群に分けたコホート内症例対照研究が行われた。母親から採取した血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステル（DEP、DBP、DEHP、MBP、MEHP）の濃度が測定されて、フタル酸エステルの暴露と低体重との関係が調べられた。

その結果、低体重群と対照群との間には、妊娠期間、妊娠中の BMI、哺育指標、ビタミンサプリメントの摂取、社会経済的地位に有意差はなかった。フタル酸エステルは 70%以上の生体試料中から定量可能なレベルで検出された。生体試料中の DEHP 濃度は、低体重群と対照群で有意差はみられなかった。しかし、MEHP 濃度は、低体重群で対照群より有意に高値であった。また、母体血及び臍帯血では、DBP 濃度も低体重群で有意に高かった。条件付きロジスティック回帰モデルによる解析の結果、MEHP の生体試料中濃度の第 1 四分位群（最低）に対する第 4 四分位群の補正後の低体重の OR（95%CI）は、臍帯血中では 2.05、胎便中では 3.23 であり、DBP については臍帯血中では 3.53、胎便中では 4.68 であった（Zhang et al., 2009a）。

（23）子どもの神経行動

生後 5 週間で測定された小児の神経行動とビスフェノール A（BPA）及び代表的なフタル酸エステルへの出生前暴露との関連性が調べられた。すなわち、母親/小児ペアのコホートにおいて、妊娠 16 週と 26 週における母動物のビスフェノール A 及びフタル酸エステルに関する尿中代謝物濃度が、生後 5 週間における NICU ネットワーク神経行動学的基準での成績と比較された。

その結果、16 週及び 26 週における総 DBP 代謝物（nmol/L）の幾何平均濃度は、それぞれ、134 及び 113 であった。また、16 週及び 26 週における総 DEHP 代謝物（nmol/L）の幾何平均濃度は、それぞれ、311 及び 245 であった。同様に、BPA の幾何平均濃度は、それぞれ、1.8 及び 1.7 であった。一方、測定されたフタル酸エステルへの出生前暴露と小児の神経行動学的アウトカムとの間の有意な関連性は、フタル酸エステルの種類によって異なっており、26 週で測定された暴露に関してのみ認められた。すなわち、妊娠 26 週における高い総 DBP 代謝物は、覚醒の低下、自己制御の増大及びハンドリングの低下と関連性があった。男児においては、26 週における高い総 DEHP 代謝物は、非最適化反射とより関連性があった。しかし、BPA への出生前暴露については、生後 5 週間における神

経行動学的アウトカムと有意な関連性はみられなかった（Yolton et al., 2011）。

（24）子どもの甲状腺機能と成長

デンマークの子どもからの尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度と甲状腺機能、インスリン様増殖因子Ⅰ（IGF-I）及び成長との関連性が調べられた。年齢が 4～9 歳の子供について、尿サンプル中の 12 種類のフタル酸エステル代謝物濃度、血清中の TSH レベル、甲状腺ホルモン及び IGF-I が測定された。

その結果、フタル酸エステル代謝物は、全ての尿サンプルから検出され、MBP が最高濃度であった。女児においては、フタル酸エステル代謝物は、統計学的に有意であり、遊離及び総トリヨードサイロニンの血清レベルと負の関連性があった。DEHP と DINP の代謝物は、男児において、IGF-I と負の関連性があった。また、大部分のフタル酸エステル代謝物は、男女ともに、身長、体重、体表面積及び身長増加と負の関連性があった（Boas et al., 2010）。

遺伝毒性

IPCS では、DBP に関する変異原性及び関連した多くのエンドポイントをレビューすることによって、以下のように結論した。すなわち、証拠の重みから、DBP は、遺伝子毒性を有さないことが示唆される。BBP の遺伝毒性は明らかに陰性であるが、2 次的な影響であると考えられる染色体異常誘発性に関する曖昧な結果が示されている（IPCS, 1999）。

リスク評価と規制

フタル酸エステルに関しては、米国州政府及び欧州の関係当局により、とりわけ、小児が暴露される消費者製品において、特定のフタル酸エステル（DOP、DIDP、DINP、BBP、DBP、DEHP）の使用を制限する規制が公布された。そこで、最近のフタル酸エステルへのリスクに対する評価について、レビューが行われた。そして、公布された規制による公衆衛生に対する影響について検討が行われた。そして、暴露評価、毒性評価、公衆衛生に対する影響について検討された。

その結果、フタル酸エステル暴露によるリスクは、当初考えられたよりも低く、ヒトに対して、有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが低いことが強く示唆されるから、制定されたフタル酸エステル規制により、公衆の健康に、いかなる顕著な改善がなされる可能性は低い(Kamrin, 2009)。

本表は、本調査で検討対象とした毒性試験等の結果をまとめたものである。また、各文献のクライテリアは本調査における検討に基づき設定されたものである。

表 9　DBP の毒性試験のまとめ

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（1）類縁物質① （6）類縁物質①	急性毒性試験	ラット			単回	経口	DPP(2200)				○	3-24 時間：セルトリ細胞の基底細胞質の希薄化，セルトリ細胞細胞質の外側突起の退縮，断片化，伸長した精子細胞の細胞質の凝縮と空胞化，壊死 48 時間：外形質の分化組織の再構成			NTP-CERHR, 2000	Creasy et al., 1987	◇NTP
（2）① （6）生殖毒性①	8週間亜急性毒性試験	マウス		雄	8 週間		BPP、500, 2000				○	精子数：影響なし 精巣，精巣上体の重量：影響なし 精子運動率：減少 異常な精子頭部の発生頻度：増加 精子細胞における小核の頻度：影響なし 精子細胞における DNA 鎖切断：影響なし			該当なし	Dobrzynska et al., 2009	-
（2）②	13 週間亜急性毒性試験	マウス	B6C3F1	6 週齢 10 匹/性/群		混餌	M: 0, 163, 353, 812, 1,601, 3,689 F: 0, 238, 486, 971, 2,137, 4,278				○	↑腎臓重量(F) (用量相関又は組織学的変化なし) ↑肝臓重量 ↓体重増加 肝臓における軽度組織学的影響 精巣病変なし	M: 353 F: None	M: 812 F: 238 ↑腎臓重量(F) (用量相関又は組織学的変化なし) ↑肝臓重量(M) ↓体重増加(M)	NTP-CERHR, 2000	Marsman, 1995 （評価書により NTP, 1995 とも記されている）	◎ ◆NTP、CPSC
（2）③	10 日間亜急性毒性試験	ラット		4、10、15 齢ラット	10 日間						○	4 週齢：精子細胞，精母細胞欠損，精巣委縮 10 週齢：精細管の 50%までが委縮 15 週齢：精巣損傷なし			NTP-CERHR, 2000	Gray and Butterworth., 1980	◇NTP
（2）④ （6）生殖毒性③	2週間亜急性毒性	ラット		成体雄 10 匹/群	2 週間	強制経口	0, 100, 250, 500				○	500：↓体重及び精巣重量 250, 500：↓精子数，運動率，↑精巣のマロンジアルデヒド(MDA) レベル，↓スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性，グルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px)活性，グルタチオン(GSH)の阻害，精細管の委縮と崩壊，精細管上皮細胞の落屑			該当なし	Zhou et al., 2010	-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（２）④（６）生殖毒性④	2週間亜急性毒性	ラット		成体雄10匹/群	2週間	強制経口	0, 100, 250, 500				○	500：↓精巣上体重量，精巣上体アルファ-グルコシダーゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px)活性，精巣上体管の委縮，間質脈管の充血及び管腔の精子欠乏 250, 500：↑精巣上体のマロンジアルデヒド(MDA) レベル，↓スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性			該当なし	Zhou et al., 2011	-*
（２）⑤（６）生殖毒性⑦	13週間亜急性毒性試験	ラット	F344	5-6週齢 10匹/性/群	13週間	混餌	0, 2500, 5000, 10000, 20000, 40000 ppm M: 0, 176, 359, 720, 1,540, 2,964 F: 0, 177, 356, 712, 1,413, 2,943				○	↑肝臓，腎臓重量 肝臓病変 肝臓酵素活性の変化 ペルオキシゾーム増殖 精巣病変 精子減少 ↓精巣重量 ↓精巣テストステロンレベル 貧血(M).	M: 176 F: 177	M: 359; F: 356 ↑肝臓，腎臓の重量(M). ペルオキシゾーム増殖 貧血(M)	NTP-CERHR, 2000	Marsman, 1995	◎◆NTP
（２）⑥（４）④（６）生殖毒性⑧	3ヶ月亜急性毒性試験	ラット	Wistar	6週齢 10匹/性/群	3ヶ月	混餌	M: 0, 27, 142, 688 F: 0, 33, 162, 816.				○	高用量での主要な影響: 高用量での試験なし	M: 142 F: 162	M: 688; F: 816 ↑肝臓及び腎臓重量(F) ペルオキシゾーム増殖 組織学的肝臓変化. ↓甲状腺ホルモン 貧血(M) 精巣病変なし	NTP-CERHR, 2000	BASF, 1992	◎◆NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（２）⑦（６)毒性作用機序④	7日及び9日間亜急性毒性試験	ラット，マウス，モルモット，ハムスター	ラット(SD)，マウス(TO)，モルモット(Dunkin-Hartley)，ハムスター(Syrian)，	雄ラット：6 マウス：10 モルモット：5 ハムスター：7-8	(DBP) 9日	強制経口	(DBP) 2000, 3000				○	ラット，モルモット：精巣重量に影響，精細管萎縮、精子細胞と精原細胞の減少 マウス:軽度な巣状萎縮 ハムスター:影響なし ハムスターの精巣病変の欠如の理由： (ラットとハムスター)腸管内エステラーゼ活性は類似，主要な代謝物：MBuP グルクロニド (ラット)尿中非抱合型 MBuP レベル 3-4 倍高い。精巣のベータ-グルクロニダーゼ活性：ハムスターよりもラットが高い			NTP-CERHR, 2000	Gray et al., 1982	◇NTP
（２）⑦（６)毒性作用機序⑤	4日間亜急性毒性試験	ラット	SD	雄	単回、4 日	強制経口	(DBP)0, 2.2 g/kg 体重/日				○	ラット，モルモット：精巣重量に影響，精細管萎縮、精子細胞と精原細胞の減少 マウス:軽度な巣状萎縮 ハムスター:影響なし ハムスターの精巣病変の欠如の理由： (ラットとハムスター)腸管内エステラーゼ活性は類似，主要な代謝物：MBuP グルクロニド (ラット)尿中非抱合型 MBuP レベル 3-4 倍高い。精巣のベータ-グルクロニダーゼ活性：ハムスターよりもラットが高い			NTP-CERHR, 2000	Foster et al., 1982	◇NTP
（２）⑧	5日間急性毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	雄 5 匹/群	6 時間/日，5 日間	吸入	0, 0.5, 2.5 又は 7.0 ppm (0, 5.7, 28.4 又は 79.5 mg/m3)					肺又は肝臓重量への影響なし 2.5 ppm, 0.5 ppm：↓肺ミクロソームチトクローム P450 及びチトクローム-c-還元酵素レベル，↓ALT，↑AST，↑アルブミン 標的器官：肺			NTP-CERHR, 2000	Walseth & Nilsen, 1984	△◇CPSC
（２)代謝物①（６)生殖毒性②	2週間亜急性毒性試験(DBP, MBP, Zn)	ラット	Sprague-Dawley	雄	4、6、10 又は 14 日間	強制経口	DBP (500, 1000, 2000 mg/kg), MBP(400, 800), ZnSO4(50 mg/kg)				○	DBP(2000 mg/kg)：↓精巣重量 30-40%(4 日間), 60-70%(14 日間) MBP(400, 800 mg/kg)：対照に比べ，64、53% ZnSO4(4 日間)の併用投与：精巣の絶対及び相対重量に有意差なし			NTP-CERHR, 2000	Cater et al., 1977	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（２）代謝物② （６）生殖毒性②⑥	4週間亜急性毒性試験	ラット Sprague-Dawley	ラット	雄	4週間	経口投与	250 (モノエステル), 500 (ジエステル)				○	↑肝臓重量：DEHP, DBP, BBP, DIDP, DINP, MEHP, MBuP ↓精巣重量：DEHP, DBP, MEHP ↓RBC, Ht：DEHP ↑MCH, MCHC, PLT：DEHP ↓Hb レベル：DMP ↓精子数及び精子運動率：DEHP, MEHP ↓精巣上体中の精子数及び精子運動率：DnOP, DBP, BBP, MEP, MBuP, DUP, DINP, MBeP 精子運動率に対する有害影響の順位(強から弱)：DEHP > DBP > DnOP > DUP			該当なし	Kwack et al., 2009	–
（２）代謝物③ （６）生殖毒性⑤	2週間反復投与試験（DBP, MBP）	Sprague-Dawley ラット	ラット	雄	2週間	経口投与	250 (モノエステル), 500 (ジエステル)				○	↓体重増加：BBP, DBP, DINP, MEHP, MBuP ↑肝臓重量:DEHP, DBP, DnOP, DIDP, MEHP ↓精巣重量：DEHP, DnOP, DIDP ↑AST レベル：DBP, DUP, DINP, MBuP, MBeP ↑ALT レベル：DEHP, MEHP ↑血清 ALP レベル：ジエステル(500)処置群モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずる			該当なし	Kwack et al., 2010	–
（２）メタボロミクス	28日間反復投与毒性(メタボロミクス DEHP, DBP)	ラット	Wistar	雄，雌		混餌投与	DEHP(3000 ppm) DBP (150, 1000, 7000 ppm) DEHP 3000 ppm+DBP 150, 1000 又は 7000 ppm				○	血漿サンプルの代謝物プロフィール(メタボロミクス) DBP150ppm：変化なし(メタボロミクス NOEL) DEHP(3000ppm)+DBP(150ppm)：DEHP 単独の代謝物プロフィールに比べ変化なし DEHP(3000ppm)+DBP(1000ppm)：DEHP 単独の代謝物プロフィールと比べると軽微な追加的な変化 代謝物に対する併用処置の影響:相加された影響に満たない			該当なし	van Ravenzwaay et al., 2010	–
（２）類縁物質①、 （６）類縁物質②	4日間亜急性毒性試験(DPP)	ラット			単回 2、3 及び 4 日間	経口	DPP(2200)				○	3-24 時間:セルトリ細胞の空胞化，生殖細胞変性，(精子細胞，精母細胞)急性間質性炎症性浸潤，変性性変化 2-4 日間：精細管から生殖細胞の枯渇			NTP-CERHR, 2000	Creasy et al., 1993	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（３）①	慢性毒性試験	ラット			15~21 か月		100,300,500				○	がんの発生は認められなかったが、腫瘍に関する詳細は報告されていない			ATSDR 2001	Lefaux R. 1968、Krauskopf 1973	◇ATSDR
（３）②	発がん性	マウス	B6C3F1	雄，雌	16 及び 32 週間	吸入静脈内混餌	オゾン 0.5 ppm, NNK 1.0 mg/kg DBP 5000 ppm 4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン (NNK)				○	オゾンのみ及び併用処置：胚腫瘍の発生なし オゾン又は DBP のみ(16 週間），オゾンに DBP+NNK を併用(32 週間)：卵管がんの発生 オゾン単独及び NNK 及び又は DBP と併用：肺がんの誘発はなかったが，卵管がんが誘発			該当なし	Kim & Cho, 2009b	-
（３）②	発がん性への影響	マウス	B6C3F1	雄，雌	1 年間	吸入，混餌	オゾン 0.5 ppm NNK1.0mg/kg () DBP 5000 ppm 個別に及び併用 4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン (NNK)				○	オゾン：(雄雌)肺腫瘍の発生なし NNK プラスオゾン又は NNK プラス DBP：(雄雌)肺腫瘍の発生 DBP のみ及び DBP とオゾンプラス NNK：卵管がんの発生 オゾン単独では，肺発がん性はなく，NNK 及び又は DBP と併用においても，肺腫瘍発生に影響を及ぼさない			該当なし	Kim & Cho, 2009a	-
（４）①	発達神経毒性試験	ラット		妊娠雌	妊娠期間	経口投与	<1.0		○			出生後 21 週での雄ラットの行動(DBP 10)：身づくろい動作に有意な影響あり DBP は，低用量でも，新しい環境における情動安定性に有害な影響を及ぼす			該当なし	Hoshi & Ohtsuka 2009	-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（４）②	発達神経毒性試験	ラット	Wistar	妊娠雌	GD 6 -PND 28	混餌	DBP 濃度：0, 0.037, 0.111, 0.333, 1%		○	○	○	1% DBP：↑妊娠期間, ↓児の体重(雄雌), ↓(PND 7)児の平面立ち直り反応(雄), ↓(PND 10)前肢のグリップ時間, ↑(PND 35)児の空間学習及び参照記憶(雄) 0.037%：↓(PND 10)児の前肢のグリップ時間(雄), 空間学習と参照記憶の阻害 雄児は雌児に比べより感受性が高い DBP のすべての暴露レベル：変化なし(平面立ち直り反応(PND 4), 空中立ち直り反応(PND 16), 背地走性(PND 4 又は 7), 断崖回避(PND 7)又は両性におけるオープンフィールドでの			該当なし	Li et al., 2009	-
（４）③	発達神経毒性試験	ラット		妊娠雌	GD 6-PND 21(母動物) PND 28 まで(離乳した児動物)	強制経口	0, 25, 75, 225, 675		○	○	○	PND 30-33：(雄)Morris の水迷路における空間習得の増強 PND 60-62：(雄)良好な空間記憶の保持 PND 21：(雄)↑海馬の BDNF 発現 発生期に高用量 DBP 暴露：雄ラットの空間記憶が改善 脳由来神経栄養因子(BDNF)			該当なし	Li et al., 2010b	-
（５）①	皮膚感作性	マウス	BALB/c			皮膚上感作性：耳介腫脹反応として評価					○	DBP 及び DPrP などのフタレート：フルオレッセインイソチオシアネート(FITC)誘発接触過敏症マウスモデルで皮膚感作性を増強 DBP と DPrP：PEITC, FITC 類縁物質に対する感作性を増強 フェネチルイソチオシアネート(PEITC)：食用のアブラナ科の野菜の成分, 強力な発がん予防活性を有する			該当なし	Matsuda et al., 2010	-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（5）②	接触過敏症モデル	マウスインビトロ	TSLPR 欠損マウス								○	胸腺間質リンホポイエチン(TSLP)：アトピー性皮膚炎や喘息に関係, IL-7 関連サイトカイン, 上皮細胞によって産生 TSLP：DBP との併用で, ハプテン FITC によって誘導された Th2-タイプ接触過敏症の病態形成に必要 TSLPR 欠損マウス：FITC 感作及びチャレンジ後, 好酸球による局所浸潤の低下, Th2 サイトカインの産生及び血清 IgE レベルの低下 皮膚由来の樹状細胞は, タイプ 2 免疫応答の形成において, 皮膚における直接的又は間接的な TSLP の標的であることが示唆 樹状細胞：TSLP は, 樹			該当なし	Larson et al., 2010	-
（5）③	接触過敏症モデル	マウスインビトロ	フルオロセインチオイソシアネート誘導マウス接触過敏症モデル								○	感覚ニューロンの局所刺激：DBP のアジュバント作用に関与(フルオロセインチオイソシアネート誘導マウス接触過敏症モデル) DBP：TRPA1 と TRPV1 アゴニストに応答するマウス後根神経節におけるニューロンのサブセットを活性化 TRPA1, TRPV1 を発現している細胞の活性化とフタレートのアジュバント作用：正の関係			該当なし	Shiba et al., 2009	-
（6）①	生殖毒性試験	マウス	CD-1	雄雌	交配前期間 7 日間、交配期間 98 日間	混餌投与	0、53、525、1,750	○	○			体重に対する肝臓重量比の増加 雌：受胎率、同腹児数、受胎数、同腹あたりの生存児数、同腹あたりの出生児数、出生時の生児数の割合、出生児体重、子宮の相対重量が有意に減少 雄：体重減少			NTP-CERHR, 2000	Reel et al., 1984	◆NTP
（6）②	生殖毒性試験	マウス	CD-1	20 対/群	14 週間交配期間中	混餌	0, 53, 525, and 1750(DBP)	○	○			高用量レベルで観察された生殖影響 1750：↓ペアあたりの同腹児数, ↓同腹あたりの生存児数, ↓児動物体重, ↓児の生存率 1750(交差交配試験）：↓同腹あたりの生存児数, ↓児動物体重, ↓児の生存率, ↓生存児の体重 雄ではなく雌が影響	生殖: (M): 525 (F): 525	生殖: M: 決定不可 F: 1750	NTP-CERHR, 2000	Lamb, 1987, Reel et al., 1984	◎◆NTP、◇EFSA

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）③	多世代生殖・発生毒性試験	マウス		雄 雌(暴露された雄と交配)	8 週間		(雄のみ暴露) 500, 2 000	○				受胎能：(F0)変化なし (児動物) 子宮内の発生：変化なし 成長の遅延 500：(F1)雄は，雌の数に 2 倍，雌の膣開口に 2.5 日の遅れ 2000：(F1)↑精子頭部の奇形の発生(雄) (F2)受胎能・胎児の生存率：変化なし			該当なし	Dobrzynska et al., 2011	-
（6）④	2 世代生殖・発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	20 対/群	14 週間 交配期間中 第二世代で評価	混餌	M: 0, 52, 256 又は 509 F: 0, 80, 385 又は 794					高用量レベルで観察された生殖影響: ↑F1 雄：生殖器官の奇形 ↓F1：交配，妊娠，受胎能 ↓F1 雄：生殖器官重量 ↑F1 雄：精巣病変 ↓F1： 精子数 ↓F1 同腹児数 ↑F1 児動物死亡率 ↓F1, F2 児動物体重	生殖: 設定なし 全身: 256 (M) 385 (F)	生殖: M: 52; F: 80 ↓F1 生存同腹児数 ↓F2 児動物体重 全身: M: 509; F: 794 ↓F0 雌及び F1 雄雌：体重増加 ↑F0 雄雌及び F1 雄：肝臓及び腎臓重量	NTP-CERHR, 2000 EFSA 2005	Wine et al., 1997	◎◆NTP、EFSA
（6）⑤	2 世代生殖・発生毒性試験	ラット														Marsman et al., 1995	

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）⑥	多世代生殖・発生毒性試験	ラット	Long Evans 頭巾斑	10-12 対/群	離乳から性成熟期，成体期間，交配及び授乳期間を通じて	強制経口	0, 250 又は 500 雄: 1000 F1 ラットは，離乳後の処置なし				○	高用量レベルで観察された生殖影響: F0 雄：性成熟の遅延 ↓F0 雄雌：受胎能 ↑F0 雌：中期の流産 ↑F0 雄：精巣病変 ↓F0 及び F1 雄：精子生産 ↓F1：繁殖力 ↑F1：生殖器官の奇形 ↓F2：同腹児数	生殖: 設定なし 全身: 報告されなかった	生殖: 250 F0 雄：性成熟の遅延 ↓F1 雄：精子生産(有意でない). ↓F1：繁殖力 ↑F1：生殖器官の奇形 ↓F2：同腹児数 全身:報告されなかった報告されなかった	NTP-CERHR, 2000、EFSA 2005、CPSC 2010	Wolf et al., 1999	◎◆NTP、◇EFSA
（６）⑦	発生毒性試験	マウス	ICR-JCL	母動物 6-15 匹/処置群	GD 0-18 母動物及び児は妊娠後期で評価	混餌	0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0% DEHP：0, 70, 190, 410, 830, 2200 DBP：0, 80, 180, 370, 660, 2100		○			高用量レベルで観察された発生影響： 骨化遅延 ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 ↑神経管の欠陥	(DBP) 母体：660 発生：370 *設定なし (NTP-CERHR, 2000：骨化遅延(対照-660 mg/kg 体重/日群：骨化した尾骨数: 9.4, 5.1, 4.5, 6.0, 2.6)	母体：2100 ↓体重増加 発生：660	NTP-CERHR, 2000	Shiota et al., 1980, Shiota & Nishimura, 1982	◎◆NTP
（６）⑧	発生毒性試験	マウス	CD-1	20/性/群		混餌	0.03, 0.3 及び 1.0% DBP(およそ 0, 40, 420 及び 1410)					F0 親動物：1.0%：成長低下(雄のみに)，肝臓重量増加(雌のみ)，受胎した対の百分率，同腹児数/対，生児数/同腹児及び生児の割合に有意な減少 より低用量：影響なし 交叉交配試験：雄ではなく雌が影響，対照群の雄と 1.0%投与群の雌との間には，受胎した対(fertile pairs)の百分率，生児数/同腹児(no. of live pups/litter)，生児の割合及び生児体重に減少	飼料中 0.3%(およそ 420)		NTP-CERHR, 2000、EFSA 2005	Lamb et al., 1987; Morissey et al., 1989(review, summary)	◆NTP、◇EFSA

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）⑨	発生毒性試験	マウス	B6C3F1	10 匹 F1 児/群	妊娠及び授乳期間，児動物は離乳後，さらに 4 週間	混餌	0, 1250, 2500, 5000, 7500, 10000, 20000 ppm 児動物 (雄)：199, 437, 750, 1286, 3804 (雌)：170, 399, 714, 1060	○	○	○	○	≥2500ppm：↑妊娠期間 10000, 20000ppm：同腹児死亡 2500, 7500, 10000ppm：↓同腹児数, ↓児の体重 ≥1250ppm(170–199)(F1 離乳後)：(雄)↑肝臓相対重量, (雌)↑腎臓相対重量 精巣の組織病理学的変化：なし	設定なし	1250 ppm(170–199)：(雄)↑肝臓相対重量, (雌)↑腎臓相対重量	EFSA, 2005 NTP-CERHR, 2000	Marsman, 1995	○ ◇NTP、EFSA
（６）⑨	発生毒性試験	ラット マウス	Fischer 344 CD-1						○			2 回の NTP 試験からの平均値の使用による用量推定(mg/kg 体重/日):ラット：飼料摂取率 14.8 g/日，体重 203.71 g，マウス：飼料摂取率 7.18 g/日，体重 39.63 g			NTP-CERHR, 2000	Price et al., 1988, Price et al., 1986	◇NTP
（６）⑨	発生毒性試験	ラット マウス	Fischer 344 CD-1			混餌						2 回の NTP 試験からの平均値の使用による用量推定(mg/kg 体重/日):ラット：飼料摂取率 14.8 g/日，体重 203.71 g，マウス：飼料摂取率 7.18 g/日，体重 39.63 g			NTP-CERHR, 2000	Tyl et al., 1988	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）⑩	発生毒性試験	ラット	Wistar	11-12 匹/群	GD 7-15(強制経口) GD 11-21(混餌) 胎児は妊娠後期で評価	強制経口又は混餌	DBP： 強制経口: 0, 500, 630, 750, 又は 1000 MBuP： 強制経口: 0, 250, 500, 又は 625 混餌: 0, 331, 555, 又は 661		○			高用量レベルで観察された発生影響: DBP 強制経口: ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 ↑外部奇形 MBuP 強制経口: ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 ↑外部及び骨格奇形 ↑内臓奇形 DBP 混餌: ↓胎児体重 ↑外部及び骨格奇形 ↓肛門性器間距離(雄) ↑下降していない精巣を有する胎児	DBP 強制経口: 母体: 500 胎児: 500 (1.80 mmol/kg 体重/日) MBuP 強制経口: 母体: 250 胎児: 250 (1.13 mmol/kg 体重/日) DBP 混餌: 母体: 331 胎児: 331	母体: : DBP 強制経口: 630 (2.27 mmol/kg 体重/日) ↓体重増加 MBuP 強制経口: 500 (2.25 mmol/kg 体重/日) ↓体重増加 DBP 混餌:555 ↓体重増加 発生: DBP 強制経口:630 (2.27 mmol/kg 体重/日) ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 MBuP 強制経口:500 (2.25 mmol/kg 体重/日) ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 ↑外部及び骨格奇形 ↑内臓奇形 DBP 混餌:555 ↓肛門性器間距離(雄) ↑下降していない精巣を有す	NTP-CERHR, 2000	Ema et al., 1993	◎◆NTP
（6）⑩	発生毒性試験	ラット		11 匹/群	GD 11-21	混餌	0、331、555、661		○			母動物;飼料摂取量の低下をとともに妊娠中の補正体重増加量が減少 児動物；胎児体重減少、外部奇形（口蓋裂）及び骨格奇形発生頻度増加、（雄）AGD 短縮及び停留精巣発生頻度増加	母動物及び発生毒性：331	母動物及び発生毒性の LOAEL：555	NTP-CERHR, 2000	Ema et al., 1998	◆NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）⑩	発生毒性試験	ラット	Wistar	妊娠ラット(10-13匹/群)	GD 7-9, 10-12 又は 13-15	強制経口	0, 750, 1 000, 1 250 又は 1 500		○			すべての用量群と時点：吸収増加 1 500：同腹児の完全吸収 GD 10-12：奇形増加しない GD 7-9：750-より高用量：骨格奇形(椎弓及び肋骨の癒合又は欠損)増加 GD 13-15：750-より高用量：外部奇形(口蓋裂)及び骨格奇形(胸骨分節の癒合)の増加，催奇形性が最大発生率			NTP-CERHR, 2000	Ema et al., 1994, 1995a	◎◇NTP
（6）⑪	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	27 匹/群	GD 14	単回，強制経口	0, 500, 1 000, 1 500 又は 2 000		○			1 500 及び 2 000：吸収率，骨格変異増加 2 000：胎児体重低下 500 又は 1 500： 14C-DBP の代謝及び経胎盤移行 MBuP の近接毒性物質の可能性			NTP-CERHR, 2000	Saillenfait et al., 1998	◎◇NTP
（6）⑫	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	GD14-GD18	強制経口	750		○			雄の胎児：ベータ-カテニンによる生殖結節のダウンレギュレーション，Phospho-GSK-3 ベータ，GSK-3 ベータ(グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 ベータ)アップレギュレーション，NF カッパ B の発現			該当なし	Zhang etal., 2011	△-
（6）⑬	発生毒性試験	ラット	CD	妊娠雌	GD 12-GD 19	混餌投与	0, 100, 500 (実投与量：0, 112, 582)		○			精巣：↓mRNA 濃度(スカベンジャーレセプタークラス B，メンバー 1；ステロイド産生の急性調節蛋白質；チトクローム P 450，ファミリー11，サブファミリーa，ポリペプチド 1；及びチトクローム P 450 ファミリー17，サブファミリーa，ポリペプチド 1) 100 及び 500：↓精巣のテストステロン 500：↓肛門性器間距離(雄児動物) 混餌又は強制経口投与：同等の経口用量では，類似した応答(雄児動物)			該当なし	Struve, 2009	△-
（6）⑭	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	e13.5-e19.5?	経口	500		○			DBP 暴露：↓胎児生殖細胞(GC)数(60%)，GC 増殖，OCT4 及び DMRT1 免疫発現の延長(精巣の分化(e13.5-e15.5)の直後に誘導) GC 凝集：e19.5 の後 DBP 暴露：出生後の GC 増殖の回復遅延			該当なし	Jobling et al., 2011	×-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）⑮	発生毒性試験	ラット	F344/N	10 匹 F1 児/群	妊娠及び授乳期間，児動物は離乳後，さらに 4 週間	混餌	0, 1250, 2500, 5000, 7500, 10000, 20000 ppm。児動物(雄)：143, 284, 579, 879, 1165 (雌)133, 275, 500, 836, 1104	○	○	○	○	5000, 20000ppm：↓出産率 5000ppm：↑妊娠期間 10000, 20000ppm：↓同腹児数，出生後生存率 20000ppm：すべての F1 児死亡(PND 1 まで) ≥7500ppm：(雄児)↓体重(授乳中) ≥2500ppm：(雌児)↑肝臓相対重量(離乳後) ≥5000ppm：(雌児)↑腎臓相対重量(離乳後) すべての用量群：(雄)↑肝臓，腎臓相対重量 20000ppm：↓精巣相対重量 ≥5000ppm：(雄児)精子減少症 肝臓，腎臓：組織病理学的病変なし	設定なし	1250ppm：(雄)↑肝臓，腎臓相対重量	EFSA, 2005 NTP-CERHR, 2000	Marsman, 1995	◎◇NTP、EFSA
（６）⑯	発生毒性試験	ラット	F344/N	離乳時(3 週齢) 10 匹/性/群	妊娠期間，授乳期間，離乳後 8 週間，その後 13 週間	混餌	10000ppm(妊娠期間，授乳期間，離乳後 8 週間) 0, 2500, 5000, 10000, 20000, 40000 ppm(13 週間) M: 0, 138, 279, 571, 1262, 2495 F: 0, 147, 294, 593, 1182, 2445		○	○	○	2500ppm(雄 138), (雌 147)：↑(雌)腎臓，肝臓相対重量，↑(雄)精巣相対重量(13 週間試験では観察されなかった所見) その他は 13 週間試験と類似の変化	設定なし	雄：138，雌：147： ↑(雌)腎臓，肝臓相対重量，↑(雄)精巣相対重量 M:	EFSA, 2005 NTP-CERHR, 2000	Marsman, 1995	◎◇NTP、EFSA
（６）⑰	発生毒性試験	ラット	CD®(SD)IGS	雌(6–8 匹群)	GD15-PND 21	混餌	0, 20, 200, 2000 及び 10000		○	○	○	PND2：10000：F1 雄の肛門性器間距離低下 PND14：すべての用量：F1 雄の停留乳首/乳輪増加：10000 のみ，有意 PND21：すべての用量：F1 雄の精母細胞数の減少，F1 雌の乳腺腺房乳芽の低形成	なし	20	EFSA 2005	Lee et al., 2004	◎◇EFSA

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）⑱	発生毒性試験	ラット	CD	10 匹/群	GD 3 から PND 20 評価は 100-105 日	強制経口投与	0, 250, 500 又は 750		○	○		750：出生時生児数/同腹児減少 500, 750 ：雄児動物：出生時肛門性器間距離減少 成体(100 日齢)：0, 250, 500, 750：0, 9, 50, 71%, 精巣上体欠如又は発育不全, 精巣委縮, 精巣胚細胞の欠損 0, 250, 500, 750：尿道下裂：雄の 0, 3, 21 及び 43%, 異所性又は精巣欠損：雄の 0, 3, 6 及び 29% 500, 750：小精巣と精嚢と前立腺と精嚢欠損すべての用量群：拡張腎盂 雌の児動物：膣開口及び発情周期の影響なし, 子宮の発生に関与する生殖器官の	なし	250	NTP-CERHR, 2000	Mylchreest et al., 1998	◎◇NTP
（６）⑲	発生毒性試験	ラット	CD	妊娠雌、10/群, 5/群(フルタミド)	GD 12-21 雄 100 日齢及び雌は 25-30 日齢で評価	強制経口	0, 100, 250 又は 500 フルタミド 100		○			500 及びフルタミド：F1 雄：尿道下裂, 停留精巣, 前立腺, 精巣上体及び輸精管の形成不全, 輸精管上皮の変性と精巣の間質細胞過形成 250：精巣上体の形成不全 フルタミド及び 250 及び 500：停留乳首, 肛門性器間距離減少 500：間質細胞腺腫 100：包皮分離の遅延	なし	100	NTP-CERHR, 2000	Mylchreest et al., 1999	◎◇NTP
（６）⑳	発生毒性試験	ラット	CD	11-22 匹/群	GD 12-21 児は性成熟期まで評価	強制経口	0, 0.5, 5, 50, 100 又は 500		○			高用量レベルで観察された発生影響: 乳首と乳輪の停留(雄) 精巣病変及び間細胞腺腫 生殖器官の奇形 ↓生殖器官重量 ↓肛門性器間距離	母体: 500 発生: 50	母体: 設定なし 発生: 100 乳首と乳輪の停留(雄)	NTP-CERHR, 2000	Mylchreest et al., 2000	◎◆NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）㉑	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley (SD)ラット又は LE 頭巾斑ラット (LE)	8-12 匹/雄又は雌	80 日	強制経口	0、250、500、1000(雄のみ)	○	○	○	○	すべての用量(P0 世代)：包皮分離の延長，性成熟の遅延(42.6-48.4 日齢、対照 39.5 日齢)，雌の膣開口：影響なし 500, 1000：↓(雌雄)受胎能，(F0 世代の雄）精巣委縮，精子生成の低下 500(雌)：妊娠中期に流産 250, 500：(F1 世代)生殖器官(尿道下裂、精巣の下降不全、子宮単角)又は非生殖器官の奇形(腎形成不全、無眼球症)，(雄)↓精巣上体尾部の精子数	設定なし	F1：250	NTP-CERHR, 2000、EFSA 2005、CPSC 2010	Wolf et al., 1999	△◆NTP、◇EFSA
（６）㉒	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	GD 12-PND 21	強制経口	DBP0, 100		○	○		(GD 20）雄胎児 精巣：↑ライディッヒ細胞クラスター，多核胚芽細胞及び間質成分 (PND 90）雄成体 テストステロンレベル，生殖器官重量，精巣上体の上皮，間質又は管腔のコンパートメントにおける相対的比率，精巣及び精巣上体における精子数，精子通過時間又は精子の形態及び運動率，AR 及び AQP9 免疫反応性及び増殖指数：影響なし 胎児の精巣：DBP により影響 成体動物：生殖パラメータ及び精巣上体の構造/機能に影響なし			該当なし	Scarano et al., 2010	△-
（６）㉓	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	妊娠雌	GD 10-19, 毎日	経口投与された。	DBP：250, 500, 700 陽性対照のフルタミド：1, 12.5, 25		○			F1 雄児動物(PND 31)：(DBP，フルタミド群)↑尿道下裂と停留精巣の発生(用量依存的) (DBP 群)↓精巣及び副性器重量(精巣上体，精嚢，腹側前立腺，肛門挙筋+球海綿体筋，カウパー腺) (DBP 群：700)↓肛門性器間距離(AGD)，ジヒドロテストステロン(DHT)，テストステロン (DBP：700 又はフルタミド：25)↓近位陰茎のアンドロゲンレセプター(AR)，5 アルファ-レダクターゼタイプ 2 の発現，近位陰茎尿道上皮のソニックヘッジホッグ(Shh)の発現停留精巣動物(DBP 群			該当なし	Kim, 2010	△-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）㉔	発生毒性試験	ラット	F344/N	10 匹 F1 児/群	妊娠及び授乳期間，児動物は離乳後，さらに 8 週間及び 13 週間	混餌	0, 1250, 2500, 5000, 7500, 10000, 20000 ppm。児動物 8 週齢まで 1,000 ppm その後 13 週間 (雄)：0、138、279、571、1,262、2,495 (雌)：0、147、294、593、1,182、2,445	○	○	○	○	発生期の暴露によって、成体には DBP に対する感受性又は抵抗性の増大なし。138(雄)及び 147(雌) mg/kg 体重/日において雌の腎臓及び肝臓及び雄の精巣の体重に対する器官重量比の有意な増加	設定なし	設定なし	EFSA, 2005 NTP-CERHR, 2000	Marsman, 1995	◎◇NTP◆EFSA
（６）㉕	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	GD 14-GD18	強制経口	DBP 750		○			雄児動物の尿道下裂：発症頻度 46.67%(尿道下裂を有する雄児動物) PND 7：↓体重及び肛門性器間距離(AGD)/体重比，↓生殖結節(GT)形成に必要なシグナル伝達分子の遺伝子発現(ソニックヘッジホッグ(Shh 及び Ptched 1)，骨誘導因子(Bmp4 及び Bmp7)，線維芽細胞増殖因子(Fgf8, Fgf10 及び Fgfr2)，形質転換成長因子-ベータスーパーファミリー(TGF-ベータ 1, TGF ベータレセプターIII)。)			該当なし	Zhu, 2009	△-
（６）㉖	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	GD 12-20 GD 12-PND 21		100		○	○		DBP 暴露：↑胎児体重,，他のすべてのパラメータ：影響なし，出生時の体重：影響なし			該当なし	Guerra et al., 2010	△-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）㉗	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	GD 12-PND 21	強制経口	100		○	○		(90 日齢で評価：雄のみ) 血清及び精巣中のテストステロンレベル及び腹側前立腺重量：変化なし 上皮及び間質コンパートメントの相対的比率(%)の増加，管腔コンパートメントの減少，間質における播種性の炎症性浸潤及び PIN (前立腺上皮内腫瘍) AR 発現，増殖指数及びメタロプロテイナーゼ 9(MMP-9)活性の増加，上皮の近傍にコラーゲン繊維の蓄積 ラットの前立腺の増殖性及び炎症性障害にフタレートの関与の可能性			該当なし	Scarano et al., 2009	×-
（６）㉘	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	妊娠雌	GD 19 単回 GD 12-19 毎日	強制経口	500(GD 19 単回) 50, 100, 500(GD 12-19)					母体，胎児血漿 MBP 濃度：↑非線形 胎児血漿 MBP 濃度：母体血漿中と同程度 グルクロニド抱合体(MBP-G):時間とともに羊水中に蓄積 500(GD 19)：胎児精巣のテストステロンの阻害：迅速で 24 時間以内に，単回又は毎日反復投与で暴露された動物間で同様 テストステロンに関する経時変化のデータを 50, 100:投与後 24 時間以内に，迅速に正常レベルに回復			該当なし	Clewell et al., 2009	×-
（６）㉙	発生毒性試験	ウサギ	オランダベルトウサギ	妊娠した雌	GD 15−30 12 週齢で評価		0 又は 400 ppm/kg 体重		○			12 週齢：体重，精巣重量及び精巣上体の重量影響なし 副生殖腺の重量及び肛門性器間距離低下 処置ウサギ 1 例:停留精巣，外性器形成不全及び尿道下裂，前立腺及び尿道球腺が欠損(形成不全)			NTP-CERHR, 2000	Higuchi et al., 1999	◇NTP
（６）㉚	発生毒性試験	カエル	Xenopus laevis	n=52	2 週齢(ステージ 52)-完全変態(ステージ 66)		0 (n=14) 又は 10 (n=52) ppm					10 ppm：での死亡率は，1 週では 85%(対照群 0%)及び 16 週では 92% (対照群 28%) 対照群:12 週までに 75%, 14 週までに 100%が変態 処置群：16 週までに，変態完了しなかった			NTP-CERHR, 2000	Higuchi et al., 1999	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）複合影響	発生毒性試験	ラット							○			雄胎児：臨界期にフタレートに複合暴露されると，各物質の濃度が低い場合でも相加作用によりテストステロン産生抑制とそれに起因する雄性生殖器異常(尿道下裂や停留睾丸など)が生じる可能性がある			DEHP	Sharpe, 2008	◎
（6）複合影響①	発生毒性試験	ラット	SD		妊娠 14-18 日	DBP または DEHP を単独または混合投与	DBP, DEHP：500 DBP+DEHP：それぞれ, 500					性成熟雄：尿道下裂や精巣上体不全，生殖器重量の低下，生殖細胞の変異の増加 生後 13 日：AGD の減少 妊娠 18 日：テストステロン生成, insl3 および cyp11a の遺伝子発現に相加的作用			MHLW	Howdeshell et al. 2007	×◇MHLW
（6）複合影響②	発生毒性試験	ラット	Wistar		妊娠 13-21 日	単独または混合投与を行った結果,	DEHP(150) DBP(100, 500)					混合投与：精細管の径の減少や，原生殖細胞の多角細胞化など 単独投与：認められなかった			MHLW	Martino-Andrade et al. 2008	◇ MHLW
（6）複合影響③	発生毒性試験	ラット	SD	雌	妊娠 14-18 日	単独または 2 剤併用投与	(2 剤併用)BBP, DBP, DEHP：500 リニュロン, プロシミドン：50				○	生殖器官の奇形：↑尿道下裂，膣嚢，精巣上体欠損，精巣導帯欠損 奇形発生：累積的で用量相加的			MHLW	Howdeshell et al. 2008a	×◇ MHLW
（6）複合影響④	発生毒性試験	ラット	SD		妊娠 8-18 日	単独または混合投与	(混合投与)BBP, DBP, DEHP, DEP, DiBP, DPP(DPP：100 mg/kg, それ以外は 300 mg/kg)					↓雄胎児：テストステロン生成：累積的用量相加的 ↑胎児死亡率			MHLW	Howdeshell et al. 2008b	×◇ MHLW

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）複合影響⑤	発生毒性試験	ラット	SD		妊娠 14-18 日	単独または混合投与	BBP, DBP, DEHP(150), vinclozolin(15), procymidone(15), prochloraz(35), linuron(20)					AGD の減少や乳頭保持などの抗アンドロゲン作用は相加的			MHLW	Rider et al. 2008	×◇ MHLW
（6）複合影響⑥	発生毒性試験	ラット			妊娠期間		尿道下裂又は精巣上体の形成不全に関する ED50 の約 1/2 量		○			AR アンタゴニスト (vinclozolin+procymidone), フタレート (DBP+BBP, DEHP+DBP), フタレート+AR アンタゴニスト(DBP+procymidone), linuron+BBP : (すべての組み合わせ)アンドロゲン依存性組織に, 用量相加的に影響。異なる毒性メカニズムにより作用する化合物が同時に存在するとき : 累積的, 用量相加的な影響を示す。			該当なし	Rider et al., 2009	×-
（6）複合影響⑦	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	妊娠期間		尿道下裂又は精巣上体の形成不全に関する ED50 の約 1/2 量		○			AR アンタゴニスト (vinclozolin+procymidone), フタレート (DBP+BBP、DEHP+DBP), フタレート+AR アンタゴニスト(DBP+procymidone)、linuron+BBP、DBP(AR 経路)+2,3,7,8 TCDD (AhR 経路)、多成分混合物 : (雄の生殖器官の発生を標的とする化学物質)反応相加モデルの予測を超えて、用量相加モデルに基づいた予測と一致する累積作用が見られた。異なった毒性メカニズムによって作用する化合物 : 混合物の個々の成分のメカニズム又は作用機序に関			該当なし	Rider et al., 2010	◎-
（6）複合影響⑧	12 週間亜急性毒性試験	ラット	Sprague Dawley	雄	12 週間	経口	DBP (250) BaP (5) DBP+BaP の複合用量				○	(DBP and or BaP)↓精子数の低下, ↑異常精子の産生増加, 血清テストステロンレベルの変化, 精細管上皮の不規則な配置 ↓スーパーオキシドジスムターゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性 酸化ストレスの関与の可能性 複合投与 : 相加作用なし			該当なし	Chen et al., 2011	△-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）複合影響⑨	発生毒性試験	ラット		妊娠雌	GD14-18	経口投与	実験 1：プロシミドン 50+DBP500 実験 2：プロシミドン 150+DBP1125 (最高用量) 又は最高用量の 0, 4.17, 8.33, 16.7, 33.3, 50, 66.7 及び 83.3%		○			(2 種類の異なったメカニズムを介する化学物質の混合物に関する累積リスク評価) F1 雄の生殖発生への影響：用量相加モデルは，反応相加モデルに比べ正確 累積的な用量相加作用を生ずる可能性			該当なし	Hotchkiss, 2010	△-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）複合影響⑩	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley LE 頭巾斑	妊娠雌(対照 10 匹/群，試験群 8 匹/群)	SD：GD14-18(リニュロン), GD14-PND3(DBP 、DEHP, クロゾリネート，イプロジオン) LE：GD14-18(p,p'-DDE), GD14-PND3(プロシミドン，ケトコナゾール)，及び GD8(PCB コンジナー No. 169)	強制経口	DBP：0, 500, エタンジメタンスルフォネート：EDS 50，リニュロン：L 100, p,p'-DDE 100，ケトコナゾール：12.5-25-50, プロシミドン： P 100, クロゾリネート：，イプロジオン：100, DEHP：750, PCB コンジナーNo. 169：単回 1.8		○	○		雄児動物：精巣上体，精巣病変(DBP：45.8%、DEHP：90%，対照 0%) リニュロン：↓AGD の低下，乳頭保持(44%，対照 0%)，尿道下裂(12.5%，対照 0%)) クロゾリネート，イプロジオン：母体と胎児に内分泌毒性なし EDS：母体毒性，↓出生時の児動物体重(45%)，PND5 までにすべての新生児の死亡 ケトコナゾール：分娩の遅延，全同腹児損失 PCB 169：抗アンドロゲン剤と類似性なし			NTP-CERHR, 2000、EFSA 2005、CPSC 2010	Wolf et al., 1999	×◇ NTP,EFSA,CPSC
（６）モノエステル①	発生毒性試験(MBuP)	ラット	Wistar		GD 7-15		0, 250, 500 及び 625 (0, 1.13, 2.25 又は 2.80 mmol/kg 体重/日)					母体毒性： 2 高用量：体重増加及び飼料摂取量の低下 発生毒性： 着床後胚損失率/同腹児の増加，生存胎児/同腹児及び胎児体重/同腹児の減少 口蓋裂，脊椎変形及び腎盂の拡張	MBuP 母体：250 発生毒性：250	MBuP 母体：500 発生毒性：500	NTP-CERHR, 2000	Ema et al., 1995b	◎◆NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）モノエステル②	発生毒性試験(MBuP)	ラット	Wistar		GD 7-9, 10-12 又は 13-15	強制経口	0, 500, 625 又は 750					すべての用量:胚致死率増加 GD10-12:催奇形性なし GD7-9, 13-15：500, 750：胎児の外部奇形増加 GD7-9：500, 625, 750 GD13-15：625, 750 ：骨格奇形増加(GD 7-9：頚椎変形) GD13-15：口蓋裂，胸骨分節癒合 DBP に関する所見と一致			NTP-CERHR, 2000	Ema et al., 1996	◎◇NTP
（6）モノエステル③	発生毒性試験(MBuP)	ラット	Wistar-King A(WKA)	妊娠	GD 15-18 GD 20 及び PND 30-40 で評価	強制経口	0 又 1 000		○			GD 20：精巣上昇(腹腔内) PND 30-40：片側性又は両側性停留精巣			NTP-CERHR, 2000	Imajima et al., 1997	◇NTP
（6）毒性作用機序①	発生毒性試験	ラット							○	?	?	男性化プログラミングウィンドウ(MPW;ラットでは e15.5-e18.5)における暴露： (DBP+フルタミ) PND 25:↓肛門性器間距(AGD)，腹側前立腺，精嚢，ペニスの大きさ (DBP)↓AGD，精巣重量 (出生前に DBP+出生後に DBP 又はフルタミド)↓AGD とペニスの大きさが減少(出生前に DBP のみ暴露に比べ) (出生前の媒体のみ+出生後にプロピオン酸テストステロン)：↑AGD とペニスの大きさ			該当なし	MacLeod et al., 2010	△-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）毒性作用機序②	発生毒性試験			妊娠雌	e15.5-e18.5 (MPW) e19.5-e20.5 (遅いウィンドウ)		500, 750 デキサメタゾン (e15.5-e18.5 (MPW)又は e19.5-e20.5 (遅いウィンドウ)		○			MPW の暴露動物：精巣形成不全 処置の期間に関係なく, e21.5 及び PND 8 では, AGD と負の相関(R2 = -0.5) 短いウィンドウ(MPW, 遅いウィンドウ)の処置が除外された場合：(e21.5)精巣形成不全は, 精巣内テストステロン(ITT)と負の相関(R2 = -0.5) AGD と ITT の間：同様な相関あり MPW 内でライディッヒ細胞機能を反映する AGD は, 精巣の巣状形成不全に関係 男性化プログラミングウィンドウ(MPW; e15.5-e18.5)と精巣の形成不全症候群(TDS)の検証			該当なし	van den Driesche et al., 2012	×-
（６）毒性作用機序③	精巣形成異常症候群（TDS）とセルトリ細胞	ラット		妊娠雌	胎生期 (e15.5-e21.5) 出生後 (母動物)		DBP 500 フルタミド 100		○	○		DBP(e15.5-e21.5)：↓セルトリ細胞(SC)増殖：7-18% (P < 0.05, e21.5) PND 6-10：↑SC 増殖 誕生後継続的に母体に DBP を投与： PND 25：SC 数の代償の減弱(19% 低下), 管腔形成/拡大の減弱, 出生前に DBP に暴露された動物：フルタミドの母体への投与はより効果的(42% 低下) 出生前 DBP 暴露の後, 出生後 SC 増殖の代償性増加：アンドロゲン依存性			該当なし	Auharek et al., 2010	×-
（６）毒性作用機序⑥	in vitro アンドロゲン活性及び抗アンドロゲン活性	インビトロ	MDA-kb2 細胞									難燃剤(HBCD, BDE-100, BDE-155)：アンドロゲンレセプター応答性遺伝子発現の活性化(ジヒドロテストステロン依存性) BBP, DBP, DEP：強力な抗アンドロゲン活性 DEHP, DPP, DMP, MEHP：低い活性			該当なし	Christen et al., 2010	×-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）毒性作用機序⑦	in vitro 試験	ラット	初代セルトリ細胞培養									MEHP: FSH 誘導 cAMP の増加阻害(40%), 6 時間のラグタイム, FSH の用量：影響なし, cAMP の分解：影響しない MEHP に誘導された阻害：FSH に特異的セルトリ細胞の cAMP を刺激するホルスコリン, コレラトキシン, イソプロテレノール, プロスタグランジン E1 の活性：影響しない			NTP-CERHR, 2000	Heindel & Chapin, 1989	×◇ NTP
（６）毒性作用機序⑧	*in vitro* 腎ミクロゾーム 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11β-HSD2)阻害活性	インビトロ	11 ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 ベータ-HSD2)									腎臓 11 ベータ-HSD2 (ジエステル) DPrP と DBP：ヒトとラット酵素の活性阻害 BBP：ヒト酵素の活性阻害 IC50(ラット)：DPrP 85.59 uM, DBP 13.69 uM 6 炭素のアルキル鎖が環化した場合、 IC50(ラット)：32.64 uM(DCHP) DMP, DEP, DEHP, DNPP, DHP, DNOP, DINP, DIDP：ヒトとラット酵素の活性阻害なし (モノエステル) MEHP：ヒト(IC50 = 110.8 ± 10.9 uM)及びラット(121.8 ± 8.5			該当なし	Zhao et al., 2010	×-
（６）毒性作用機序⑨	*in vitro* 甲状腺ホルモン(TH)系への影響及びエストロゲン活性	TH-依存性ラット下垂体 GH3 細胞(T-screen), MVLN 細胞										BBP, DBP, DOP, DIDP, DINP, DEHP, DEHA など：すべての化合物は GH3 細胞の増殖に影響した。BBP 及び DBP は ER トランス活性を活性化。DEHP は, 17 ベータ-エストラジオールが誘導した ER 機能に拮抗。混合物は, 相加的に, ER トランス活性を誘導。ヒト健康のリスク評価には, 化合物の複合作用が重要。			該当なし	Ghisari et al., 2009	×-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）⑩	発生毒性試験	ウサギ	オランダベルトウサギ	妊娠した雌	GD 15−30 12 週齢で評価		0 又は 400 ppm/kg 体重		○			12 週齢：体重，精巣重量及び精巣上体の重量影響なし 副生殖腺の重量及び肛門性器間距離低下 処置ウサギ 1 例：停留精巣，外性器形成不全及び尿道下裂，前立腺及び尿道球腺が欠損(形成不全)			NTP-CERHR, 2000	Higuchi et al., 1999	◇NTP
（６）毒性作用機序⑪	ラット胎児のテストステロン産生への影響	ラット	SD, Wistar	妊娠雌	GD14-18				○			↓胎児のテストステロン(T)産生：DIBP, DIHP, DINP(2.3 倍効力低い) ↓StAR 及び Cyp11a 遺伝子発現レベル：DINP の効力低い。DIBP は，DEHP に比べわずかに効力高い。 ↓胎児の T 産生：フタレート混合物(DEHP, DIHP, DIBP, DBP, BBP, DCHP, DHepP, DHexP 及び DPP)，用量依存的に低下。			該当なし	Hannas et al., 2011	×-
（６）毒性作用機序⑫	*in vitro* ステロイド合成阻害	ラット インビトロ MA-10 細胞		妊娠雌	GD12-19		500		○			モノモノエステル(MMP, MEP, MBP, MEHP, MBeP) 胎児の精巣中濃度：MMP, MEP レベルは，活性モノエステルの MBP と MEHP に比べて，2-40 倍高い。 BBP への暴露：MBeP は低濃度だが，DBP への暴露による MBP レベルと同様。 インビトロ MA-10 細胞アッセイによるテストステロン産生作用の測定：MEHP：1 uM で LH 刺激テストステロン産生を阻害。MBP と MOP：MEHP, MMP 及び MEP と同様，MBeP は，テストステロン産生の貧弱な阻害剤。			該当なし	Clewell et al., 2010	×-
（６）毒性作用機序⑬	プロテオミクス	ラット	Sprague-Dawley	成体雄	30 日	経口	0.1, 1.0, 10, 100, 500				○	高用量：精巣，精巣上体の発生異常，精細管委縮，精子形成不全，血清ホルモンレベル異常 低用量：(ウエスタンブロット及び免疫組織化学による解析)HnRNPA2/B1，ビメンチン，スーパーオキシドジスムターゼ 1 (SOD1)の発現変化，精子形成に関与する蛋白質の発現変化を誘導する。			該当なし	Bao, 2011	△−

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）毒性作用機序⑭	尿道下裂と繊維芽細胞増殖因子 8（FGF8）	ラット		妊娠雌					○			(雄児動物)尿道下裂の発生頻度：43.6% PND 7：(尿道下裂を有する雄児動物) 生殖結節(GT)：↓アンドロゲンレセプター(AR)， FGF8mRNA 及び蛋白質の発現レベル (尿道下裂を有する雄児動物) ↓血清中テストステロン(T)レベル ↓体重及び肛門性器間距離(AGD)			該当なし	Liu, et al., 2012	×-
（6）毒性作用機序⑮	直腸肛門奇形と繊維芽細胞増殖因子 8（FGF8）	ラット							○			雄児動物：直腸肛門奇形(ARM)の発生(39.5%)，巨大結腸，腹囲の増加，体重及び肛門性器間距離(AGD)の減少，体長の短縮(無尾を伴なう) PND1 雄ラット(ARM)：↓血清テストステロン PND35 雄ラット(ARM):↓アンドロゲンレセプター(AR)，ソニックヘッジホッグ(Shh)及び直腸末端組織からの骨形成蛋白質 4(Bmp4)の mRNA の発現			CPSC2010	Jiang, et al., 2011	◇CPSC
（6）毒性作用機序⑯	催奇形性とメタボロミクス	マウス	C57	妊娠雌	GD 7-9	強制経口	50300		○			50：胎児の発生に影響なし 300:胚吸収及び胎児奇形(眼の異常及び脳ヘルニア) DBP により変化したトリカルボン酸サイクル，アミノ酸，プリン及び脂質代謝(母体及び胎児の代謝プロファイルのかく乱			該当なし	Xia et al., 2011	×-
（6）毒性作用機序⑰	精巣の発育不全と細胞増殖又はアポトーシス	ラット		妊娠雌	妊娠中期		DBP 0.1, 1, 10, 30, 50, 100, 500		○			高用量：(胎児の精巣)体細胞の増殖阻害，アポトーシスは影響なし，↓管状及び間質細胞集団 ³ 50：精巣容積の低下及び精細管の形態計測における変化 ³ 30：↓精巣細胞数 ³ 100：↑多核化精原細胞数 DBP に暴露した精巣：出生後に(暴露の停止)，増殖細胞数は急激に上昇して，PND 2 までに，精巣容積及び総細胞数は，対照と同程度に回復			該当なし	Boekelheide, 2009	△-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）毒性作用機序⑱	精巣の発育不全と脂質代謝	ラット			GD 16-20		100 500					100, 500：(GD 20)精巣ステロイド産生阻害とコレステロール合成エンドポイント(精巣総コレステロールレベル, Srebf2 遺伝子発現及びコレステロール合成経路遺伝子発現を含む)との間に，相関関係 500： ↓胎児ライディッヒ細胞の SREBP2 発現フタレート誘導の胎児精巣ステロイド産生阻害は，幾つかの脂質代謝経路及びライディッヒ細胞における SREBP2 依存性コレステロール生成の活性低下と密接に関係			該当なし	Johnson et al., 2011	×-
（6）毒性作用機序⑲	*in vivo* セルトリ細胞毒性	インビトロ(ラット精巣のセルトリ細胞)										NP, DBP 又は NP + DBP：セルトリ細胞に形態的変化なし，高用量：↓細胞生存率，↑LDH の漏出 (アネキシン V-PI 染色) DBP 単独：アポトーシス誘導なし NP + DBP：アポトーシス誘導(セルトリ細胞の核にアポトーシス形態変化) セルトリ細胞毒性:NP + DBPの複合作用は，相加的			該当なし	Li et al., 2010a	×-
（6）毒性作用機序⑳	テストステロン産生への影響	ラット		雄(性成熟期前)	30 日間		0, 250, 500, 1000, 2000					DBP 暴露：↓テストステロン(T), ↑グルココルチコイド(GC) (濃度依存的), ↑グルココルチコイドレセプター(GR)と 11 ベータ-HSD1 の発現(DBP 暴露後では影響なし) DBPにより, GCが介在する経路を通じて, T産生が阻害され, DBP への暴露が終了すると T 産生は，もとにもどる			該当なし	Zhang et al., 2009 b	×-
（6）毒性作用機序㉑	*in vitro* エストロゲンレセプター結合活性、*in vivo* エストロゲン様作用等	ラット										DBP 又は MBuP に暴露した雄ラットの生殖器官における奇形及びアンドロゲンに関係したエンドポイントに対する影響：DBP 及び MBuP による抗アンドロゲン活性の示唆			NTP-CERHR, 2000	Wolf et al., 1999, Mylchreest et al., 1999, Mylchreest et al., 2000, Imajima et al., 1997	◎◇ NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）毒性作用機序㉒	精細管の形態的変化	ラット		雄 3 週齢	単回		500				○	処置 3 時間後：精細管内腔の剥離，精細胞の転移，消失 処置 1 日：薄い精細管上皮，幅の広い精細管内腔，アポトーシス 精子形成の第一波完了後：↓精巣重量増加 処置群：↓成熟精子細胞 処置後 20 日(41 日齢)：最も進行した精子細胞：ステップ 2-4(対照群：ステップ 12-13) 処置後 30 日(51 日齢)：最も進行した精子細胞：ステップ 8-9(対照群：ステップ 15-19) 精子形成の第一波の完了後でも，精細胞の成熟が遅延する。			該当なし	Alam et al., 2010	×-
（6）毒性作用機序㉓	エストロゲン誘導アポトーシス	ラット		雄(3 週齢)	7 日間						○	DBP 処置群（7 日間）：精巣ステロイド産生：変化なし，精細胞の喪失による精巣委縮 DBP 及び EB 処置群:↑精細胞アポトーシス，↓精細胞のアポトーシス数(ICI による前処置) (精巣のエストロゲンレセプターを活性化により精細胞アポトーシスを誘導) エストラジオール 3 - ベンゾエート(EB) 抗エストロゲンの ICI 182,780 (ICI)			該当なし	Alam et al., 2010	×-
（6）毒性作用機序㉔	発生毒性試験	カエル	Xenopus laevis	n=52	2 週齢(ステージ 52)-完全変態(ステージ 66)		0 (n=14) 又は 10 (n=52) ppm					10 ppm：での死亡率は，1 週では 85%(対照群 0%)及び 16 週では 92% (対照群 28%) 対照群:12 週までに 75%, 14 週までに 100%が変態 処置群：16 週までに，変態完了しなかった			NTP-CERHR, 2000	Higuchi et al., 1999	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（7）その他①	細胞死と活性酸素種	インビトロ	マウスのマクロファージ細胞株RAW264.7									すべてのフタレート：ROS 産生なし。 DEHP, BBP：壊死性，アポトーシス性細胞死なし。 DIBP, DBP：(2 最高用量：100 uM 及び 1 mM)用量依存的に壊死性細胞死 DIBP：(500 uM 及び 1 mM)アポトーシスは，31 及び 60 倍の増加した。DBP によるアポトーシスの増加は 2 及び 4 倍の増加であった(有意差なし)。 DIBP と DBP に関する毒性とヒトのリスクは，別々に評価がなされるべき。			該当なし	Naarala and Korpi, 2009	×-
（7）その他②	ラット骨芽細胞に対する作用	インビトロ MT3T3-E1 骨芽細胞，マウス頭頂骨の初代培養骨芽細胞(COBs)										BBP, DBP：MT3T3-E1, COBs に，DNA 塩基の損傷を引き起こす。細胞生存率の低下を伴なったアポトーシスたんぱく質の増加，p53 及び phospho-p53 (ser-15 と ser-20)の増加が誘導された。 p53 ノックダウンマウス骨芽細胞：フタレートによる増殖作用が見られた。 フタレートは，p53 の活性化を介して，骨芽細胞のアポトーシスを誘導する可能性がある。			該当なし	Sabbieti et al., 2009	×-
（7）その他③	催奇形性に関するヒヨコモデル	ヒヨコ				卵に投与，ヒヨコで評価	DEHP：20, 100 DBP：100					DEHP:↓孵化率(%)は対照卵の 80%から 65%に減少，↑臍帯ヘルニア又は胃壁破裂(DEHP：20, 100 mg/kg では，8%及び 22%)，すり込み成績の喪失(DEHP：100)，↑DNA 損傷(8-OH-dG：39.7%) DBP 100：孵化及び遅い孵化(それぞれ，57%及び 37.5%)，胃壁破裂：14%			該当なし	Abdul-Ghani et al., 2012	×-
（7）その他④	血液毒性	マウス			単回	皮下	1666				○	血液学的プロフィール：3 日間隔で 18 日間 ↓Hb %及び総赤血球数 Hb % (6.5%)の最大の低下：試験 3 日 総赤血球数の最大値%：18 日(8.92%) 好中球(40.9%まで)及びリンパ球(388%まで)の白血球百分率の最大値：試験 9 日 DBP：強力な血液毒性物質の示唆			該当なし	Kumari & Sinha, 2010	×-

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（7）その他⑤	精巣マクロファージのステロイド合成	ラット	Sprague-Dawley	成体雄：7群	90 日間		2 群：DBP プラス BaP(DBP+BaP: 50+1 又は 250+5) 4 群：DBP 又は BaP 単独(DBP: 50 又は 250; BaP: 1 又は 5) 1 群：溶媒(対照)					マクロファージサブセットの相対的発現量及び機能の変化：ED2+精巣マクロファージの活性化, IL-1 ベータの分泌増強 DBP+BaP：相加的に作用(IL-1 ベータの分泌亢進)			該当なし	Zheng et al., 2010	×-
（7）その他⑥	スーパーオキシドジスムターゼへの影響	インビトロ										スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性：DBP と MBP 濃度に比例して減少(濃度依存的な阻害作用) 結合試験：DBP と MBP：SOD の活性部位に結合, 活性部位の残基 R143 と水素結合を生成 残基 R143：活性酸素種(ROS)の結合に不可欠			該当なし	Prasanth et al., 2009	×-
（7）その他⑦	化粧品における胎児幹細胞試験	インビトロ										ヒドロキノン, ユージノール及び酸化アンチモン(III)：強い胚, 胎児毒性 DBP, ネオジム(III)硝酸塩水和物及びメラミン：弱い胚, 胎児毒性			該当なし	Chen et al., 2010	×-
（1）×	急性毒性試験	ラット				経口						LD50：8,000 及び 20,000 mg/kg			NTP-CERHR, 2000	IPCS, 1997	◇NTP
（1）×	皮膚刺激性試験	ウサギ			90 日間	経皮						LD50：4,200 mg/kg 体重			NTP-CERHR, 2000	IPCS, 1997	◇NTP
（1）×	皮膚刺激性試験	ウサギ			閉塞	経皮	520 mg/kg 体重					軽度刺激			NTP-CERHR, 2000	IPCS, 1997	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（2）×	3ヶ月間亜急性試験	ラット	Wistar	10 匹/性/用量 6 週齢	3ヶ月間	混餌	0, 400, 2 000 又は 10 000 ppm M：27, 142, 688 F：33, 162, 816				○	688 (M), 816 (F) ： ↑肝臓，腎臓の相対重量 肝細胞脂質沈着 ↑肝臓 PCoA 活性 ↓血清トリグリセリド，トリヨードチロニン減少	M：142 F：162	M：688 F：816	NTP-CERHR, 2000	IPCS, 1997	◇NTP
（6）×	ER 結合	インビトロ試験										酵母中で発現されたニジマス ER との結合			NTP-CERHR, 2000	Bolger et al., 1998, Nakai et al., 1999	◇NTP
（6）×	生殖・発生毒性の予測(DEP, DBP)	マウス ラット	F344 B6C3F1, CD-1									(生殖器官の組織学と連続繁殖試験の Punnett スクエアー) 精巣重量/組織病理学と精子生産 精子数と受胎能			NTP-CERHR, 2000	Chapin et al., 1998	◇NTP
（6）×	ER 結合	ラット マウス										子宮湿重量又は膣上皮細胞の角化を増加なし			NTP-CERHR, 2000	Coldham et al., 1997	◇NTP
（6）×	DNA 損傷(コメットアッセイ, DBP)	マウス	Pzh:Sfis	雄	8 週間, 3 日/週	経口	500(1/16 LD50) 2000(1/4 LD50)					2000(8 週間暴露)：↓体重, ↓肝臓の絶対及び相対重量，有意ではないものの高レベルのが，肝臓細胞の DNA 損傷の誘発(非有意), 骨髄細胞の DNA 損傷(誘発なし), ↑末梢血中の DBP レベル DBP：体細胞に対する弱い変異原性			該当なし	Dobrzynska et al., 2010	×-
（6）×	2 世代生殖毒性試験	ラット										連続繁殖プロトコル及び雄雌の暴露を用いたラットの二世代試験において, NOAEL が 50 mg/kg 体重/日の試験と比較すると, LOAEL の 52mg/kg 体重/日(飼料中 0.1%)については，改良された感度の高いエンドポイント(精子パラメータ，性周期特性及び詳細な精巣組織病理)を用いたより広範囲な試験から導かれた。			EFSA, 2005	Foster, 1997	◇EFSA

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）×	精巣毒性の試験系	(ラット)セルトリ細胞，生殖細胞の混合培養系	SD				DEHP：2x104M MEHP：2x104M					剥離生殖細胞数(105/dish)24 時間処理 対照：0.83 DEHP：0.96 MEHP：6.30 生殖細胞数の剥離:セルトリ細胞への損傷を反映			NTP-CERHR, 2003	Gray & Beamand, 1984	×-
（6）×	生殖・発生毒性試験	ラット	Long Evans	雌、12-13/群	110 日	強制経口、週 5 回 110 日、2 回目の妊娠まで毎日	0, 250, 500, 1000				○	離乳後より， DBP を未投与雄動物と交配させた試験 500 以上：出産率及び同腹児数の低下，妊娠中期に流産を引き起こす			MHLW	Gray et al. 2006a	◇MHLW
（6）×	ER 結合	インビトロ試験										酵母を基礎としたアッセイ系 DBP：弱い活性 MBuP：不活性			NTP-CERHR, 2000	Harris et al., 1997	◇NTP
（6）×	メカニズム(MEHP, MBP, MEP, MPP)	ラット	セルトリ細胞									MEHP, MBP, MPP：FSH 刺激による cAMP 蓄積を阻害(MEP, MMP, MProP は阻害せず) MEHP, MPP：セルトリ細胞の乳酸分泌を刺激(MBP は刺激なし) FSH 刺激による cAMP 蓄積，乳酸分泌に対する活性フタレートの作用:動物の齢に依存しない(13-80 日を超えて) インビボにおける齢に関係した毒性:組織の感受性よりは代謝と体内動態における差に関係している可能性がある			NTP-CERHR, 2000	Heindel & Powell, 1992	◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）×	生殖・発生毒性試験(DBP, BBP)	ラット			性分化期	DBP(500)とBBP(500)を単独または混合投与						生殖器の外表・内部奇形が増加			MHLW	Hotchkissら(出版予定)	◇MHLW
（6）×	生殖・発生毒性試験	ラット	Charles River COBS CD		交配の前60日(雄)又は14日(雌)，交配，妊娠及び授乳		500, 50, 5	○	○	○		繁殖成績，分娩，新生児生存率，新生児の成長，離乳児の臓器重量及び組織病理：影響なし	500		EFSA, 2005	IRDC, 1984	◇EFSA
（6）×	生殖・発生毒性試験	ラット	Charles River COBS CD		(雌のみ暴露)交配の前14日，交配，妊娠及び授乳，離乳後7週間(母動物，F1)		500, 50, 5	○	○	○	○	500：親動物：成長抑制(交配前，全妊娠期間及び授乳期間) 500：F1：出生時の児動物体重及び全授乳期間中の児動物の成長：低下，軽度の精巣重量の減少，精巣病変	母動物毒性及び胚・胎児毒性：50		EFSA, 2005	IRDC, 1984	◇EFSA
（6）×	ER結合	インビトロ試験										バキュロウイルス系を用いて，SF9昆虫細胞で過剰発現された組み換えヒトER(rhER)：活性を有しないか又は弱い活性			NTP-CERHR, 2000	Jobling et al., 1995, Bolger et al., 1998, Nakai et al., 1999	◇NTP、EFSA

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（6）×	生殖・発生毒性試験	マウス	PPAR-アルファ ノックアウト マウス									PPAR-アルファを活性化できない フタレートに誘発された発生毒性及び精巣毒性に感受性を有す MEHP により，精巣に PPAR-ガンマを発現			NTP-CERHR, 2000	Maloney & Waxman, 1999	◇NTP、EFSA
（6）×	発生毒性(DEHP+DBP の同時投与)	ラット	Wistar	妊娠雌	GD 13-21	強制経口	DEHP150 DBP100 DEHP150+DBP 100 DBP500		○			DBP500, DEHP150+DBP100：↓胎児の精巣テストステロンレベル DEHP+DBP の同時投与：精巣原基の直径の増加，精原細胞の多核化の誘導，肛門性器間距離及び乳首保持率：変化なし			該当なし	Martino-Andrade et al., 2009	△−
（6）×	生殖・発生毒性試験	ラット	Wistar		交配の前 3 ヶ月間，その後 7 日間の交配期間		0, 120 又は 600	○				妊娠 21 日評価：母動物毒性又は胚・胎児毒性なし	600		EFSA, 2005	Nikoronow et al., 1973	×◇EFSA
（6）×	ER 結合	インビトロ試験										酵母中で発現されたニジマス ER との結合：活性を有しないか又は弱い活性			NTP-CERHR, 2000	Petit et al., 1997	◇NTP、EFSA
（6）×	メカニズム(DEHP)	ラット		若齢，成体(25, 40, 60 日齢)	14 日間	経口投与	1000(DEHP)				○	精巣障害：25 日齢のみ DEHP：末梢血漿中：有意な濃度で見出せず MEHP：高い血漿中濃度(48-152 ug/mL) DEHP 誘導物質の尿中排泄量：60 日齢ラットより 25 日齢では 2 倍ほど高値 MEHP：血漿中濃度-時間曲線下面積：40, 60 日齢ラットより 25 日齢では大きい DEHP の経口投与：MEHP がより多く吸収 若齢動物の精巣毒性に対する感受性の増加			NTP-CERHR, 2000	Sjoberg et al., 1985	×◇NTP

試験分類番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要性
（６）×	2 世代生殖毒性試験	ラット	CD Sprague Dawley	繁殖用：20 ペア対照群：40 ペア(暴露開始時 10 週齢)	7 日間交配前, 14 週間繁殖ペア	混餌	0, 0.1, 0.5 及び 1.0% (雄：0, 52, 256 及び 509, 雌：0, 80, 385 及び 794)	○	○	○	○	すべての用量群：F2 児体重低下 中-高用量群：精細管変性 高用量 F1 群：交配, 妊娠, 受胎能低下 高用量 F1 雌：卵巣, 子宮病変なし	NOAEL なし	LOAEL：52-80 F0 同腹児数及び F2 児体重の低下	NTP-CERHR, 2000 EFSA 2005	Wine et al., 1997	◎◇NTP、EFSA
（６）×	ER 結合	インビトロ試験										フタレートエステルとラット子宮 ER との結合：活性を有しないか又は弱い活性			NTP-CERHR, 2000、CPSC, 2010	Zacharewski et al., 1998	◇CPSC
（６）×	生殖毒性試験	げっ歯類				皮下注射						子宮湿重量, 膣上皮細胞の角化又は子宮透過性における増加：不活性			NTP-CERHR, 2000	Zacharewski et al., 1998, Coldham et al., 1997, Milligan et al., 1998	◇NTP、EFSA
（８）×	遺伝毒性											証拠の重みから遺伝子毒性を有さないことが示唆			NTP-CERHR, 2000	IPCS, 1997	◇NTP、EFSA
（８）×	遺伝毒性 (DBP, BBP, DEHP etc.)	姉妹染色分体交換試験, 染色体異常試験, 精子形態学など										直接的な遺伝子毒性を有さない 姉妹染色分体交換を増加させ, ギャップ及び切断の頻度に微増を引き起こす 用量相関性がない			NTP-CERHR, 2000	Woodward et al., 1986, Douglas et al., 1986	◇NTP、EFSA

*LOAEL 以上の高用量で生じた影響のほか、当該化合物に特徴的な毒性影響、メカニズムを示唆するような影響を記載した。

試験分類番号：II. ２．実験動物等における影響（１）急性毒性試験、（２）亜急性毒性試験、（３）慢性毒性試験及び発がん性試験、（４）神経への影響、（５）免疫系への影響、（６）内分泌系及び生殖系への影響、（７）その他、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる
検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない
※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

表 10　DBP の疫学調査等のまとめ

試験分類番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	クライテリア
3.（2）①	フタル酸エステル暴露と血清中性ホルモン	中国	DEHP, DBP を可塑剤として使用している PVC 製フローリング製造工場の男性労働者 74 名(暴露群)と建設会社の男性労働者 63 名(非暴露群)	暴露群では非暴露群に比べ，尿中 MBP 及び MEHP の濃度が有意な高値。暴露群では非暴露群に比べて，血清 fT 濃度が有意な低値。暴露群の血清 fT 濃度は, MBP 及び MEHP と負の相関。回帰分析から，血清 fT 濃度は，総フタレート値の増加とともに有意に減少。	FSCJ on DEHP, 2013	Pan et al. 2006	◎
3.（2）①	フタル酸エステル暴露、ハザードインデックス（HI）と血清中ホルモン			（Pan et al.2006 を再解析）		Pan et al., 2011	
3.（2）①	精巣がん	スウェーデン	精巣がん登録患者 148 名（対照 315 名）(1989-1992)	PVC 暴露群（症例 7 名，対照 2 名）に精巣がんのリスク増加（オッズ比（OR）=6.6, 95%CI：1.4-32） 精巣がんのリスク増加に PVC の可塑剤の DEHP の暴露が関連している可能性あり	FSCJ on DEHP, 2013	Hardell et al. 1997	△
3.（2）①	精巣がん	スウェーデン	がん登録患者 20-75 歳 (1993–1997)	PVC 暴露のオッズ比(OR)：1.35, 95%CI：1.06-1.71 >10 年の潜伏期間 で増加： OR：1.45, 95%, CI：1.06-1.98 用量相関は見られない（低暴露群における最大 OR をもった逆相関） 結論：PVC 暴露と精巣がんの間には明確な関連性は見られない(従前の結果と異なる)	FSCJ on DEHP, 2013	Hardell et al., 2004	△
3.（2）①	その他		PVC 製造労働者	BBP を含有するフタレート混合物への職業暴露：女性の労働者の間に，生理不順及び自然流産の発生頻度の増加	NTP-CERHR, 2003	Aldyreva et al., 1975	×◇NTP
3.（2）②a.	フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータ	米国	不妊相談を受診したカップルの男性パートナー168 名	比重補正後の尿中 MBP 濃度(中央値 16.2 ng/mL,<LOD-434 ng/mL)と精子運動率及び精子濃度の三分位値の間には，負の用量相関性が認められた(それぞれ, OR/tertile：1.0, 1.8, 3.0; P-value＝0.02；1.0, 1.4, 3.3; P-value＝0.07)。MBzP 濃度(中央値 9.3ng/mL,<LOD-540 ng/mL)と精子濃度の三分位値の間には，負の用量相関性が認められた(1.0, 1.4, 5.5; P-value＝0.02)。	MHLW FSCJ on DEHP, 2013	Duty et al. 2003a	○
3.（2）②a.	精液中のフタル酸エステルと精液パラメータ	上海	男性 23-48 歳	精液中の DBP, DEHP：精液の質の低下と相関あり	MHLW 、CPSC, 2010	Zhang et al. 2006	×◇CPSC
3.（2）②a.	フタル酸エステルに関する *in vivo* 及び *in vitro* 精液パラメータ	インド	健常男性(21-40 歳)	(インビボとインビトロデータの相関関係) インビトロ試験(30-96 時間暴露)：(12 時間暴露) ↓精子運動率(疫学調査とは逆相関)、インビトロ及びインビボ条件下(DEHP と DBP)：精子運動率との間に相関関係、追加的なインビトロ実験が実施された。インビボで測定されたレベルの最高範囲におけるインビトロ試験(DEHP と DBP：インビボでの最高レベル)：↓精子運動率(ヒトの精液サンプルよりも 5-10 倍大きい)	該当なし	Pant, et al., 2011	-

3.（2）②a.	フタル酸エステルに関する *in vivo* 及び *in vitro* 精液パラメータ		男性(大学生)	精子密度，総精子数と DBP 濃度：負の相関	NTP-CERHR, 2000	Murature et al., 1987	◇NTP
3.（2）②a.	不妊傾向のある夫婦と精液パラメータ	米国(2000-2004 年)	不妊傾向のある夫婦 463 組の男性	MBP と低精子濃度（年齢，禁欲期間，喫煙に関する調整後の OR/quartile： 1.00, 3.1, 2.5, 3.3; P for trend＝0.04)及び運動率(1.0, 1.5, 1.5, 1.8; P for trend＝0.04)の間に 用量相関あり。最大 MBzP の 4 分位値と低精子濃度の間に 示唆的証拠あり(1.00, 1.1, 1.1, 1.9; P for trend ＝0.13)。 MEP, MMP 及び DEHP 代謝物と精子パラメータとの間には関連性なし。	MHLW,2010	Hauser et al. 2006	
3.（2）②b.	DBP 及び代謝物の血清中性ホルモン濃度への影響	マサチューセッツ総合病院	成人男性 1999 年～2003 年	尿中フタレート代謝物濃度と血清中 FSH 減少及びインヒビン B 増加に有意な関連性が認められた（MBP はインヒビン B の増加と関連したが、有意性の異境界線上であった）。しかし、これらの関係が生理学的なものかどうか不明。	MHLW, 2010、CPSC, 2010	Duty et al., 2005a	△◇CPSC
3.（2）③a.	子宮内膜症-日本	日本	子宮内膜症患者(phase II～IV)57 名、対象群(phase 0～I)80 名	尿中フタル酸エステル代謝物 6 種（MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP 及び MEOHP）の濃度と子宮内膜症との との間に有意な関連性はみられなかった。		Itoh et al., 2009	
3.（2）③a.	子宮内膜症-インド	インド	不妊女性(子宮内膜症：49 例、その他の疾患：38 例) 妊孕性の女性(21 例)	子宮内膜症患者：有意に高い DBP、BBP、DnOP 及び DEHP 濃度 フタレートの濃度と子宮内膜症の重篤度との間には、有意(P < 0.05)で強い相関関係	MHLW,2010、CPSC, 2010	Reddy et al. 2006	◎◇CPSC
3.（2）③a.	多嚢胞性卵巣症候群	中国	女性	(PCOS 患者 18 例 と対照 16 例) PCOS 患者：↑DEP と DBP レベル(DEP: 0.45 ± 0.24 対 0.26 ± 0.10 mg/mL; DBP: 0.53 ± 0.15 対 0.41 ± 0.14 mg/mL)。 DEHP レベル：有意差なし PCOS 患者：3 種類のフタレートエステルの血清中レベルとエストラジオール(E2), テストステロン(T), FSH, LH,プロラクチン(PRL),肥満度指数(BMI)及び年齢との間：有意な相関なし	該当なし	Xu, et al., 2011	×
3.（2）③c.	性成熟	プエルトリコ	女児	プエルトリコの女児にみられる早発乳房：患者の血清中フタレート暴露との関連性 症例の血中濃度：DBP(15-276), DEP(8.0-37), BBP(54-117), DEHP(187-2098), MEHP(6.3-38) ng/mL	MHLW,2010	Colon et al. 2000	△
3.（2）③d.	乳癌	メキシコ	乳癌患者女性(症例群)233 名（年齢をマッチさせた対照群 221 名）	尿中の 7 種類のフタレート代謝物が測定された。症例群の MEP の幾何平均濃度は，対照群よりも高値であった(169.58 対 106.78 ug/g クレアチニン)。尿中 MEP 濃度は，乳がんと正の相関が認められた(OR, 最高対最低三分位値= 2.20; 95%CI, 1.33–3.63; p for trend < 0.01)。閉経前の女性について推定した場合，この関連性はさらに強固になった(OR, 最高対最低三分位値= 4.13; 95% CI, 1.60-10.70; p for trend < 0.01 MBP は対照群のほうが症例群より有意に高値であった。	FSCJ on DEHP, 2013	López-Carrillo et al. 2010	◎

3.（2）④a.	母乳中のフタル酸モノエステルと停留精巣、性ホルモンレベル	デンマーク-フィンランド	停留精巣男児、健康男児	MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP が母乳中に見いだされたが停留精巣の間には関係は認められなかった。血清中ホルモン等については MEP と MBP は、SHBG に関して、また、MMP, MEP, 及び MBP は、LH：遊離テストステロン比及び MINP は、LH に関して、正の相関を示した。また、MBP は、遊離テストステロンに関して、負の相関を示した。		Main et al., 2006	
3.（2）④a.	母親と乳児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモン	台湾	155 組の母親と乳児（男児 81 名、女児 74 名）	男児の尿中フタル酸エステル代謝物と血清中性ステロイドホルモンレベルに相関性はなかった（MMP は、E2 とわずかに有意）。母親の年齢に関する補正の後、母親の尿中フタル酸エステル代謝物と男児の血清 E2 の間には相関性はなかった。		Lin et al., 2011	
3.（2）④a.	母親尿中フタル酸エステルと肛門生殖突起間距離インデックス：AGI	米国	男児 85 名	男児(2–36 ヶ月齢)における精巣下降は、短、中間及び長 AGI として分類された男児の 20.0, 9.5 及び 5.9%であった($p < 0.001$)。AGD は陰茎容積($R = 0.27$, $p = 0.001$)と、陰茎容積/体重は、AGI と相関した($R = 0.43$, $p = 0.001$)。回帰分析から、尿中(n=85)の 4 種類のフタレート代謝物は(MEP, MBP, MBzP 及び MiBP)、AGI と負の相関を示した。	FSCJ on DEHP, 2013	Swan et al. 2005	◎
3.（2）④a.	母親尿中フタル酸エステルと肛門生殖突起間距離インデックス：AGI	米国	106 組(母親-男児：平均 12.8 ヶ月齢)	男児の平均 AGD は 70.4 mm で女児では 47.3mm であった。尿中の 5 種類のフタレートは，男児の AGD に対して，負の相関を示した(MEP, MBP, MEHP, MEOHP 及び MEHHP)。BzBP は, AGD との相関性はなかった。短い AGD 群の方が長い AGD 群より数倍も尿中濃度が高かった。	FSCJ on DEHP, 2013	Swan. 2008	◎
3.(2)④a.	停留精巣と臍帯血及び母乳中の生体異物	フランス	男児	サイロイドテスト(臍帯血)：停留睾丸男児 60 例と対照 76 例の間：有意差なし(中央値 TSH 5.97 対 6.55 mUI/L, 遊離サイロキシン[fT4] 13.1 対 12.9 pmol/L, 遊離トリヨードサイロニン[fT3] 1.9 対 2.1 pmol/L)。fT3 と PCB138, PCB153, ΣPCB 及び DBP の母乳濃度：有意な正の相関($r = 0.31$, $p = 0.016$, $r = 0.28$, $p = 0.029$; $r = 0.34$, $p = 0.0079$ 及び $r = 0.272$, $p = 0.0$ DBP は主に検出されたが、相関はなかった。	該当なし	Brucker-Davis, 2011	
3.(2)④a.	母親の血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステルと新生児の体重	中国上海	上海在住母子(201 組)、新生児体重により 2 群（低体重群 88 組、対照群 113 組）	MEHP：低体重群：母体血、臍帯血及び胎便で対照群に比べて有意に高かった。 DBP：低体重群：母体血及び臍帯血で有意に高かった。 条件付きロジスティック回帰モデルによる解析：MEHP の生体試料中濃度の第 1 四分位群（最低）に対する第 4 四分位群の補正（妊娠年齢，たばこ煙等）後の低体重の OR（95%CI）：臍帯血中 2.05（1.17-3.70），胎便中 3.23（1.31-5.94）であり，DBP については臍帯血中 3.53（1.54-6.15），胎便中 4.68（2.14-6.85）	FSCJ on DEHP, 2013	Zhang et al., 2009a	○

3.（2）④a.	フタル酸エステルの甲状腺かく乱性	デンマーク		フタレート代謝物：すべての尿サンプルから検出, MBP が最高濃度 女児：フタレート代謝物と遊離，総トリヨードサイロニンの血清レベルと負の関連性 男児：DEHP, DINP 代謝物と IGF-I は負の関連性 男女:フタレート代謝物と身長，体重，体表面積，身長増加と負の関連性 子どもの尿中フタレート濃度と甲状腺ホルモン、IGF-I 及び成長：負の関連性	該当なし	Boas et al., 2010	×
3.（2）④b.	母親の尿中のフタル酸エステル代謝物濃度と児の遊びの行動パターン	米国	3-6 歳の男児 74 名及び女児 71 名とその母親	母親の妊娠中の尿中 DBP 代謝物の濃度の MBP と MiBP 及びそれらの合計量：男児における複合スコアーの低下(男の子らしくない)と関連性(MBP、MiBP 及び合計値:回帰係数−4.53、−3.61 及び−4.20、p = 0.01, 0.07 及び 0.04)。	FSCJ on DEHP, 2013	Swan et al., 2010	◎
3.（2）④b.	妊娠中の母親の尿中フタル酸エステル代謝物と児（三歳時）の認知能力及び問題行動	米国	ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系の妊娠第 3 期の母親 319 名	DBP 代謝物（MiBP, MBP の尿中濃度に関しては，PDI スコアや運動遅延，女児における MDI スコアの有意な減少，精神遅滞に有意な性差があり，女児は男児よりも精神遅滞の影響がみられた。 DEHP 代謝物濃度に関してはそのような関連はなかった。	FSCJ on DEHP, 2013	Whyatt et al., 2012	○
3.（2）④b.	DEHP 代謝物及び DBP 代謝物の尿中濃度と ADHD 症候群	韓国	8-11 歳の就学児童 261 名	児童の尿中 DEHP 代謝物濃度と ADHD 症候群に関するスコア(教師の採点)の間に正の相関。 報告されている尿中代謝物濃度は全般的に極めて高値：代謝物 MEOHP の中央値は 23.4 ug/dL=234 ug/L[ng/mL](Cho et al., 2010 の韓国人学童の 10 倍以上, Kim et al., 2011 の韓国人妊婦の調査結果の中央値の 30 倍に近い。 MBP との関連はなかった。	FSCJ on DEHP, 2013	Kim et al., 2009	◎
3.（2）④b.	妊娠中の母親の尿中フタル酸エステル代謝物と児の精神及び運動発達指数	韓国	6 月齢の乳幼児	ベイリー乳幼児発達検査に基づく精神及び運動発達指数(MDI と PDI)との関連性： フタレートへの出生前暴露：6 月齢の乳幼児(特に男児)の MDI と PDI に逆相関 母親の妊娠中の尿中対数変換クレアチニン補正フタレート濃度：男児： MDI：MEHHP と逆相関(β= –1.46; CI, –2.70 –0.22), MEOHP (β= –1.57; CI, –2.87–0.28), MBP (β= –0.93; CI, –1.82–0.05); PDI：逆相関：MEHHP (β= –2.36; CI, –3.94 to –0.79	FSCJ on DEHP, 2013	Kim et al., 2011	◎
3.（2）④b.	母子における尿中フタル酸エステル代謝物と子供の IQ スコア	韓国	都市における 5 小学校からの小学生 667 名	尿中 DEHP と DBP 代謝物と子どもの語彙サブスコア：逆相関あり 男子：MEHP フタレート濃度と DEHP 代謝物濃度の合計の増加及び子どもの語彙の成績に関するウェクスラー式知能指数：逆相関あり 女子：これらの変数の間に相関なし	FSCJ on DEHP, 2013	Cho et al., 2010	△

3.（2）④b.	母親の尿中フタル酸エステルと児の神経行動との関係	米国	オハイオ州の母子 350 組	妊娠 26 週の尿中濃度：関連性あり DBP 代謝物（MiBP, MBP）濃度：行動の実行機能の向上と関連性あり DEHP 代謝物（MEHP, 代謝物 MECPP, MEOHP, MEHHP）：男児においてのみ，各種反射の異常（減弱・亢進とも含む）頻度と正の相関あり 総 DBP 代謝物の幾何平均濃度(nmol/L)：(16 週)134（95% CI：119-151），（26 週）113 (95% CI：99–128)	FSCJ on DEHP, 2013	Yolton et al., 2011	○
3.（2）④c.	妊娠中の甲状腺機能低下症	台湾	妊娠中期 76 名の女性	尿中で主要なフタル酸エステルは、MBP, MEP 及び MEHP であった。尿中 MBP と T4 の間には、軽度な負の相関が認められた。年齢, BMI 及び妊娠に関して補正すると、尿中 MBP レベルは、遊離 T4 及び T4 と負の関係が認められた	FSCJ on DEHP, 2013	Huang et al., 2007	
3.（2）⑤	呼吸器及びアレルギーへの影響	ブルガリア	2～7 歳の子ども 102 名（症例群）と症状のなかった子ども 82 名（対照群）	DBP は全てのハウスダストサンプルから検出されたが、DBP とアレルギー性疾患の間に関連性はみられなかった	FSCJ on DEHP, 2013	Jaakkola et al., 1999	
3.（2）⑤	呼吸器及びアレルギーへの影響	メタアナリシス		子どもの調査（n = 5）からは、家庭における PVC 表面物質と喘息（固定効果モデル、喘息：OR=1.55、95%CI：1.18～2.05、症例 4）とアレルギー（アレルギー：OR=1.32、95%CI：1.09～1.60、症例 3）のリスクとの関連性が示された	FSCJ on DEHP, 2013	Jaakkola JJ, Knight TL, 2008	
3.（2）⑥	肥満度への影響	米国	NHANES の 1999～2002 年の成人男性 1,451 名	MBP、MEP、MEHP、MBzP、MEHHP 及び MEOHP の尿中濃度、腹囲の予測因子である抗アンドロゲン活性及び HOMA（インスリン抵抗性の指標）について調べられた。 その結果、MBzP、MEHHP、MEOHP 及び MEP; p-values ≤ 0.013）が腹囲の増加に相関性を示し、MBP、MBzP 及び MEP; p-values ≤ 0.011 では、HOMA が増加した。	FSCJ on DEHP, 2013	Stahlhut et al., 2007	
3.（2）⑥	尿中フタル酸モノエステルと肥満度指数及び胸囲	米国	NHANES 参加者 4,369 名（6～80 歳）	男性（20～59 歳）の BMI 及び腹囲は、尿中 MBzP の 4 分位値の全域で増加した（補正後平均 BMI = 26.7、27.2、28.4、29.0、p-trend = 0.0002）。また、正の相関が MEOHP、MEHHP、MEP 及び MBP でみられた。女性では、思春期の女子において、BMI 及び腹囲は、MEP の 4 分位値とともに増加した（補正後平均 BMI = 22.9、23.8、24.1、24.7、p-trend = 0.03）。20～59 歳では、類似ではあるが、より強くない傾向がみられた	FSCJ on DEHP, 2013	Hatch et al., 2008	
3.（2）⑦	炎症及び酸化ストレス	米国	10026 名国民健康栄養調査(NHANES)(1999 及び 2006 年)	ビリルビン：MBzP, MCPP, DEHP 及び DBP の代謝物と逆相関(p 値<0.0001) ANC, ALP, フェリチン：同一代謝物の多くと正の相関 フタレート：炎症の増加に関与の可能性	該当なし	Ferguson, 2012	△

試験分類番号：II. 3．ヒトにおける影響（1）急性毒性、（2）亜急性及び慢性影響、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない
※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞

略称	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門生殖突起間距離
AIGF	androgen-induced growth factor	アンドロゲン誘導増殖因子
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine aminotranferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
ARM	anorectal malformation	直腸肛門奇形
AST	Aspartate aminotranferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BaP	benzo(a)pyrene	ベンゾ(a)ピレン
BBP	butylbenzyllphthalate	フタル酸ベンジルブチル
BMI	Body Mass Index	肥満度指数 BMI＝体重(kg)/身長(m)^2
CB	cord blood	臍帯血
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CED	Critical Effect Doses	臨界影響用量
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
CMA	Chemical Manufacturers Association(USA)	米国化学品製造業者協会
DBP	dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DDE	dichloro di-Ph dichloroethylene	ジシクロジフェニルジクロルエチレン
DEHP	di(2-ethylhexyl)lphthalate	フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）
DEP	diethylphthalate	ジエチルフタレート
DIDP	diisodecylphthalate	フタル酸ジイソデシル
DINP	diisononyllphthalate	フタル酸ジイソノニル
DPP	dipentyl phthalate	ジペンチルフタレート
DPrP	di-n-propyl phthalate	ジ-n-プロピルフタレート
E2	estradiol	エストラジオール
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
EU-SCF	EFSA Scientific Committee on Food	ヨーロッパ共同体食品科学委員会 / 欧州食品安全機関

略称	正式名称（英語）	日本語名称
FGF 8	Fibroblast growth factor 8	線維芽細胞成長因子 8
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
fT4	free thyroxine	遊離サイロキシン
GD	gestational day	妊娠日数
GT	genital tubercle	生殖結節
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	insulin-like growth factor I	インスリン様増殖因子 I
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (UK)	農漁食糧省（英国）
MBP	mono-Bu phthalate	モノブチルフタレート
MBzP	monobenzyl phthalate	モノベンジルフタレート
MCP	monocyclohexyl phthalate	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPP	mono-(3-carboxypropyl) phthalate	モノ-(3-カルボキシプロピル)フタレート
MDI	Mental Developmental Index	精神発達指数
MEHHP	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)フタレート(IX)
MEHP	mono-2-ethylhexyl phthalate	モノ(2-エチルヘキシル)フタレート
MEOHP	mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MEOP	mono-2-ethyl-5-oxohexylphthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MiBP	mono-iso-Bu phthalate	モノイソブチルフタレート
MnBP	mono-n-Bu phthalate	モノ-n-ブチルフタレート
MProP	monopropyl phthalates	モノプロピルフタレート
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国民健康栄養調査
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NP	nonyl phenol	ノニルフェノール
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PA	Phthalic acid	フタル酸

略称	正式名称（英語）	日本語名称
PCB	polychlorinated biphenyl	ポリクロロビフェニル
PCoA	palmityl-CoA	パルミトイル CoA
PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PDI	Psychomotor Developmental Index	運動発達指数
PND	postnatal day	出生後日数
PNW	postnatal week	出生後週齢
p,p'-DDE	p,p'-Dichlorodiphenyldichloroethylene	p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン
PRL	prolactin	プロラクチン
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	red blood cells	赤血球
RfD	reference dose	参照用量
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000×g	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SC	Scientific Committee	科学委員会
SCF	Scientific Committee for Food	食品科学委員会
SOD1	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ
T	testosterone	テストステロン
tOP	4-tert-octylphenol	4-tert-オクチルフェノール
t-TDI	temporary Tolerable Daily Intake	暫定耐容一日摂取量

＜参照＞

Abdul-Ghani, Safa; Yanai, Joseph; Abdul-Ghani, Rula; Pinkas, Adi; Abdeen, Ziad, 2012, The teratogenicity and behavioral teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-butyl Phthalate (DBP) in a chick model, Neurotoxicology and Teratology, 34(1), 56-62.

Abe S and Sasaki M, 1977, Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. J. Natl. Cancer Inst. 58(6), 1635-1640.

Agarwal DK et al., 1985, Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in Salmonella typhimurium cultures. J. Toxicol. Environ. Health 16, 61-69.

Alam, Mohammad Shah; Andrina, Bibin Bintang; Tay, Tat Wei; Tsunekawa, Naoki; Kanai, Yoshiakira; Kurohmaru, Masamichi, 2010, Single administration of di(n-butyl) phthalate delays spermatogenesis in prepubertal rats, Tissue & Cell, 42(2), 129-135.

Alam, Mohammad Shah; Ohsako, Seiichiroh; Matsuwaki, Takashi; Zhu, Xiao Bo; Tsunekawa, Naoki; Kanai, Yoshiakira; Sone, Hideko; Tohyama, Chiharu; Kurohmaru, Masamichi, 2010, Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rat testes irrespective of testicular steroidogenesis: a possible estrogenic effect of di(n-butyl) phthalate, Reproduction (Bristol, United Kingdom), 139(2), 427-437.

Albro PW.; Moore B., 1974, Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine, Journal of Chromatography, 94, 209-218.

Aldyreva MV, Klimova TS, Izumova AS, Timofievskaya LA, 1975, The influence of phthalate plasticizers on the generative function (translation). Gig Tr Prof Zabol 19:25.

Anderson et al., 2001

Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ: A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. Food Chem Toxicol 2011; 49: 2022-2029

ATSDR, 1990, AfTSaDR-. Di-n-butylphthalate. Toxicological Profile. Prepared by: Life Systems, Inc. Under Subcontract to: Clement Associates, Inc.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

ATSDR 2001

ATSDR 2002

Auharek, Sarah A.; de Franca, Luiz R.; McKinnell, Chris; Jobling, Matthew S.; Scott, Hayley M.; Sharpe, Richard M., 2010, Prenatal plus postnatal exposure to di(n-butyl) phthalate and/or flutamide markedly reduces final Sertoli cell number in the rat, Endocrinology, 151(6), 2868-2875.

Bao, Ai-Mei; Man, Xiao-Ming; Guo, Xue-Jiang; Dong, Hui-Bin; Wang, Fu-Qiang; Sun, Hong; Wang, Yu-Bang; Zhou, Zuo-Min; Sha, Jia-Hao, 2011, Effects of di-n-butyl phthalate on male rat reproduction following pubertal exposure, Asian Journal of Andrology, 13(5), 702-709.

Barber E, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill B, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B, 2000, Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell invitro transformation assay for eight phthalate esters. J Appl Toxicol 20:69-80.

BASF, 1990, Confidential Report.Department Toxicology. Cytogenetic Study in Vivo of Dibutylphthalate in Mice Micronucleus Test. Single Oral Administration. Project No.: 26M0449/894382. Dated 3 April 1990.

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.

Benson, Robert, 2009, Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters-dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 53(2), 90-101.

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL,Pirkle JL, Sampson EJ, et al.: Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ Health Perspect 2000; 108: 979-982

Boas, Malene; Frederiksen, Hanne; Feldt-Rasmussen, Ulla; Skakkebaek, Niels E.; Hegedues, Laszlo; Hilsted, Linda; Juul, Anders; Main, Katharina M., 2010, Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth, Environmental Health Perspectives, 118(10), 1458-1464.

Boekelheide, Kim; Kleymenova, Elena; Liu, Kejun; Swanson, Cynthia; Gaido, Kevin W., 2009, Dose-dependent effects on cell proliferation, seminiferous tubules, and male germ cells in the fetal rat testis following exposure to Di(n-butyl)phthalate, Microscopy Research and Technique, 72(8), 629-638.

Bolger R, Wiese TE, Ervin K, Nestich S, Checovich W, 1998, Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. Environ Health Perspect 106:551-7.

Bronaugh Robert L.; Stewart Raymond F.; Congdon Elaine R.; Giles Jr. Albert L.; 1982, Methods for in vitro percutaneous absorption studies I. Comparison with in vivo results. Toxicology and Applied Pharmacology, 62(3), 474-480.

Brucker-Davis, Francoise; Ferrari, Patricia; Boda-Buccino, Mireille; Wagner-Mahler, Kathy; Pacini, Patricia; Gal, Jocelyn; Azuar, Pierre; Fenichel, Patrick, 2011, Cord Blood Thyroid Tests in Boys Born With and Without Cryptorchidism: Correlations with Birth Parameters and In Utero Xenobiotics Exposure, Thyroid, 21(10), 1133-1141.

Cater BR, Cook MW, Gangolli SD, Grasso P, 1977, Studies on dibutyl phthalate-induced testicular atrophy in the rat: Effect on zinc metabolism. Toxicol Appl Pharmacol 41:609-618.

Chan PKL, Meek ME, 1994, Di-n-butyl phthalate evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. J Environ Sci Health 12:257-268.

Chapin R, Sloane R, Haseman J, 1998, Reproductive endpoints in general toxicity studies: are they predictive? Reprod Toxicol Jul-Aug; 12(4):489-94.

Chen, Rui; Chen, Jing; Cheng, Shujun; Qin, Jie; Li, Weiqiang; Zhang, Lirong; Jiao, Hong; Yu, Xinbing; Zhang, Xiuming; Lahn, Bruce T.; Xiang, Andy Peng, 2010, Assessment of embryotoxicity of compounds in cosmetics by the embryonic stem cell test, Toxicology Mechanisms and Methods, 20(3), 112-118.

Chen, Xuemei; An, Hui; Ao, Lin; Sun, Lei; Liu, Wenbin; Zhou, Ziyuan; Wang, Yingxiong; Cao, Jia, 2011, The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)pyrene on the reproductive system of male Sprague Dawley rats in vivo, Journal of Hazardous Materials, 186(1), 835-841.

Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, 2010, Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. Environ

Health Perspect, 118, 1027-1032

Christen, Verena; Crettaz, Pierre; Oberli-Schraemmli, Aurelia; Fent, Karl, 2010, Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro, Chemosphere, 81(10), 1245-1252.

Clewell, Rebecca A.; Kremer, John J.; Williams, Carla C.; Campbell, Jerry L.; Sochaski, Mark A.; Andersen, Melvin E.; Borghoff, Susan J., 2009, Kinetics of selected di-n-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats, Toxicology, 255(1-2), 80-90.

Clewell, Rebecca A.; Campbell, Jerry L.; Ross, Susan M.; Gaido, Kevin W.; Clewell, Harvey J., 2010, Andersen, Melvin E.,Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response, Toxicology in Vitro, 24(1), 327-334.

CMA, 1999, Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association.

Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ, 1997, Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ Health Perspect 105:734-742.

Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario, 2000, Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ Health Perspect, 108, 895-900.

CPSC: Consumer product safety improvement act of 2008, Public law 110–314—AUG. 14, 2008. http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf

CPSC 2010 Williams DJ, Toxicity review of di-n-butyl phthalate. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD 20814. April 2010.

CPSC 2010b Babich MA, Overview of phthalates Toxicity. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD 20814. April 2010.

CPSC: FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys November 15, 2011. http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/

Creasy DM, Beech LM, Gray TJB, Butler WH, 1987, The ultrastructural effects of di-n-pentyl phthalate on the testis of the mature rat. Exp Mol Pathol 46.

Creasy DM, Foster JR, Foster PMD, 1993, The morphological development of di-n-pentyl phthalate induced testicular atrophy in the rat. J Pathol 139:309-321.

CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity andthe Environment) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

DHHS, 1996, Phthalates in infant formula - assignment summary: Public Health Service.

Dobrzynska, Malgorzata M.; Tyrkiel, Ewa J.; Hernik, Agnieszka; Derezinska, Edyta; Goralczyk, Katarzyna; Ludwicki, Jan K., 2009, The effects of di-N-butylphthalate on the germ cells of laboratory mice, Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny, 60(4), 317-324.

Dobrzynska, Malgorzata M.; Tyrkiel, Ewa J.; Hernik, Agnieszka; Derezinska, Edyta; Goralczyk, Katarzyna; Ludwicki, Jan K., 2010, Effects of di-N-butyl phthalate on the somatic cells of laboratory mice, Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny, 61(1), 13-19.

Dobrzynska, Malgorzata M.; Tyrkiel, Ewa J.; Pachocki, Krzysztof A., 2011, Developmental toxicity in mice following paternal exposure to Di-n-butyl-phthalate (DBP), Biomedical and Environmental Sciences, 24(5), 569-578.

Douglas GR, Hugenholtz AP, Blakey DH, 1986, Genetic toxicology of phthalate esters: Mutagenic and other genotoxic effects. Environ Health Perspect 65:255-262.

Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani and R. Hauser, 2003, Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology, 14, 269-77.

Duty, S. M., M. J. Silva, et al. (2003a). "Phthalate exposure and human semen parameters."Epidemiology 14(3): 269-77. (internal-pdf://Duty 2003-3823259648/Duty2003.pdf)

Duty, S. M., A. M. Calafat, et al. (2005a). "Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men."Hum Reprod 20(3): 604-10.

(internal-pdf://Duty2005_P604-3294995968/Duty 2005_P604.pdf)

Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser, 2005b, Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ Health　Perspect, 113, 1530-5.

ECHA, 2010, Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH), Review of new available information for dibutyl phthalate (DBP), April 2010.

ECHA 2012 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. substance name, ec number, cas number Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 204-211-0 117-81-7, Benzyl butyl phthalate (BBP) 201-622-7 85-68-7, Dibutyl phthalate (DBP) 201-557-4 84-74-2, Diisobutyl phthalate (DIBP) 201-553-2 84-69-5. 5 December 2012

EFSA, 2005, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials, The EFSA Journal, 242, 1-17.

EFSA 2005b

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG, 1989, Dermal absorption of phthalate diesters in rats. Fundam Appl Toxicol 12:70-77.

Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H, 1993, Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. Toxicol Lett 69:197-203.

Ema M, Amano H, 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, 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, Ogawa Y, 1995b, Developmental toxicity evaluation of mono-nbutyl phthalate in rats. Toxicol Lett 78:101-106.

Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, 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, Miyawaki E, Kawashima K, 1998, Further evaluation of developmental toxicity of din-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. Toxicol Lett: 98, 87-93.

EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency (EPA)/ Integrated Risk Information System (IRIS): Dibutyl phthalate (CASRN 84-74-2) Oral RfD assessment last revised 1990, Carcinogenicity assessment last revised 1993 http://www.epa.gov/iris/

EU RAR 2003: Risk Assessment Report for DBP, with addendum 2004. European Commission, European Chemicals Bureau EUR 19840 EN, European Union Risk Assessment Report, Volume 29, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2003, ISBN 92-894-1276-3

EU RAR 2008: Risk Assessment Report for "bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final report, EUR23384EN. "

EU : COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, OJ 2011. 1. 15; No L12:1-89, 15.1.2011, Amended by: Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ 2011. 4. 2; No L 87:1-2, Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011. OJ 2011. 12.10; L328: 22-29

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Last updated: 2013. 4. 1
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm

Ferguson, Kelly K.; Loch-Caruso, Rita; Meeker, John D., 2012, Exploration of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Relation to Urinary Phthalate Metabolites: NHANES 1999-2006, Environmental Science & Technology, 46(1), 477-485.

Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M., and C.R. Enzell. 1980. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology. 15: 219-232.

Foster, P. M., J. R. Foster, et al. (1982). "Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl

phthalate."Toxicol Appl Pharmacol 63(1): 120-32. (internal-pdf:Foster 1982-3775094785/Foster 1982.pdf)

Foster PM, Cook MW, Thomas LV, Walters DG and Gangolli SD, 1983, Differences in urinary metabolic profile from di-n-butylphthalate treated rats and hamsters. A possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. Drug Metab Dispos 11:59–61.

Foster PMD, 1997, Assessing the effects of chemicals on male reproduction: lessons learned from di-n-butyl
phthalate. Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT), September 1997; 17(9), 1-8.

Foster P, 2000, Personal communication with J. Moore.

Gamer et al., 2000

Ghisari, Mandana; Bonefeld-Jorgensen, Eva Cecilie, 2009, Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions, Toxicology Letters, 189(1), 67-77

Gray TJ, Butterworth KR, 1980, Testicular atrophy produced by phthalate esters. Arch Toxicol 4: 452-455.

Gray T, Rowland I, Foster P, Gangolli S, 1982, Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. Toxicol Lett 11:141-147.

Gray TJ, Beamand JA, 1984, Effects of some pthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. Food Chem Toxicol 22:123-131.

Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby, 2006a, Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. Toxicol Sci, 93, 189-95.

Gray, L. E., Jr., V. S. Wilson, T. Stoker, C. Lambright, J. Furr, N. Noriega, K. Howdeshell, G. T. Ankley and L. Guillette, 2006b, Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. Int J Androl, 29, 96-108.

Guerra, Marina T.; Scarano, Wellerson R.; de Toledo, Fabiola C.; Franci, Janete A. A.; Kempinas, Wilma De G., 2010, Reproductive development and function of female rats exposed to di-n-butyl-phthalate (DBP) in utero and during lactation, Reproductive Toxicology, 29(1), 99-105.

Hannas, Bethany R.; Lambright, Christy S.; Furr, Johnathan; Howdeshell, Kembra L.; Wilson, Vickie S.; Gray, Leon E., Jr., 2011, Dose-Response Assessment of Fetal Testosterone Production and Gene Expression Levels in Rat Testes Following In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate, Diisobutyl Phthalate, Diisoheptyl Phthalate, and Diisononyl Phthalate, Toxicological Sciences, 123(1), 206-216

Hardell L, Ohlson CG, Fredrikson M, 1997, Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. Int J Cancer, 73: 828-830

Hardell L, Malmqvist N, Ohlson CG, Westberg H, Eriksson M, 2004, Testicular cancer and occupational exposure to polyvinyl chloride plastics: a case-control study. Int J Cancer 2004; 109: 425-429

Hardin et al. 1987

Hardin BD., Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ and Smith KN, 1987, Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Terato Carcin And Mutagenesis, 7: 29-48 (as cited in EU RAR 2003).

Harper et al., 1977

Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP, 1997, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect 1997 105:802-811.

Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, 2008, Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. Environ Health, 7, 27.

Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat, 2006, Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. Epidemiology, 17, 682-91.

Hazleton, 1986, Confidential Report from Hazleton Biotechnologies Comp. to Chemical

Manufacturers Association. Mutagenicity of 1C in a mouse lymphoma mutation assay. Final Report HB Project No. 20989. Report Date September 1986.

Heindel JJ, Chapin RE, 1989, Inhibition of FSH-stimulated cAMP accumulation by mono(2-ethylhexyl) phthalate in primary rat Sertoli cell cultures. Toxicol Appl Pharmacol 97:377-385.

Heindel JJ, Powell CJ, 1992, Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function in vitro: Effects of phthalate side chain and age of animal. Toxicol Appl Pharmacol 115:116-123.

Higuchi TT, Kane CM, Palmer JS, Veeramachaneni DNR, 1999, Developmental effects of digbutyl phthalate in frogs and rabbits. Abstract 193 at the Society of the Study of Reproduction meeting.

Hoshi, Hideo; Ohtsuka, Teruya, 2009, Adult Rats Exposed to Low-Doses of Di-n-Butyl Phthalate During Gestation Exhibit Decreased Grooming Behavior, Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 83(1), 62-66.

Hotchkiss, A. K.; Rider, C. V.; Furr, J.; Howdeshell, K. L.; Blystone, C. R.; Wilson, V. S.; Gray, L. E., Jr., 2010, In utero exposure to an AR antagonist plus an inhibitor of fetal testosterone synthesis induces cumulative effects on F1 male rats, Reproductive Toxicology, 30(2), 261-270.

Hotchkiss et al., 出版予定

Howdeshell, K. L., J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. , 2007, Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. Toxicol Sci, 99, 190-202.

Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr., 2008a, Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. Environ Res, 108, 168-76.

Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K. Hotchkiss and L. E. Gray, Jr., 2008b, A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. Toxicol Sci, 105, 153-65.

Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC: Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. Hum Reprod 2007; 22: 2715-2722

Imajima T, Shono T, Zakaria O, 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 189 Di-n-butyl phthalate ISBN 92 4 157189 6. Geneva: WHO -- World Health Organization.

IRDC, 1984, International Research and Development Corporation. Confidential Report to Monsanto Chemical Company provided by Hüls AG. Test Article: Dibutyl Phthalate. Subject: Study of Fertility and General Reproductive Performance in Rats (IR-83-145). Dated: December 3, 1984.

IPCS (WHO).(1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl phthalate." from http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm.

Itoh H, Yoshida K, Masunaga S: Evaluation of the effect of governmental control of human exposure to two phthalates in Japan using a urinary biomarker approach. Int J Hyg Environ Health 2005; 208: 237-245

Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S: Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. Sci Total Environ 2009; 408: 37-42

Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, Botten G, Samuelson SO, Magnus P, 1999, Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. Am J Public Health 89:188-192.

Jaakkola JJ, Knight TL, 2008, The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 2008; 116: 845-853.

Jiang, Jun-Tao; Sun, Wen-Lan; Jing, Yi-Feng; Liu, Shi-Bo; Ma, Zheng; Hong, Yan; Ma, Long; Qin, Chao; Liu, Qiang; Stratton, Harrison J.; Xia, Shu-Jie, 2011, Prenatal exposure to di-n-butyl phthalate induces anorectal malformations in male rat offspring, Toxicology, 290(2-3), 323-327.

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP, 1995, A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 103:582-587.

Jobling, M. S.; Hutchison, G. R.; van den Driesche, S.; Sharpe, R. M., 2011, Effects of di(n-butyl) phthalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation: identification of age-specific windows of vulnerability, International Journal of Andrology, 34(5), e386-e396

Johnson, Kamin J.; McDowell, Erin N.; Viereck, Megan P.; Xia, Jessie Q., 2011, Species-Specific Dibutyl Phthalate Fetal Testis Endocrine Disruption Correlates with Inhibition of SREBP2-Dependent Gene Expression Pathways, Toxicological Sciences, 120(2), 460-474.

Kaneshima et al., 1978

Kamrin, Michael A., 2009, Phthalate risks, phthalate regulation, and public health, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews, 12(2), 157-174.

Kawano et al., 1980b

Keys Debirag A.; Wallace Duncan G.; Kepler Thomas B.; Conolly Rory B., 2000, Quantitative Evaluation of Alternative Mechanisms of Blood Disposition of Di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. Toxicological Sciences; 53, 173-184.

Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, 2009, Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. Biol Psychiatry ; 66, 958-963.

Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, 2011, Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. Environ Health Perspect; 119, 1495-1500

Kim, Min Young; Cho, Myung Haing, 2009a, Tumorigeneis in B6C3F1 mice exposed to ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dietary dibutyl phthalate, Toxicology and Industrial Health, 25(3), 189-195.

Kim, Min Young; Cho, M. Yung, 2009b, Toxicity and carcinogenicity of ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dibutyl

phthalate in B6C3F1 mice for 16 and 32 weeks, Biomedical and Environmental Sciences, 22(3), 216-222.

Kim, Tae Sung; Jung, Ki Kyung; Kim, Soon Sun; Kang, Il Hyun; Baek, Jung Hee; Nam, Hye-Seon; Hong, Soon-Keun; Lee, Byung Mu; Hong, Jin Tae; Oh, Ki Wan; Kim, Hyung Sik; Han, Soon Young; Kang, Tae Seok, 2010, Effects of in Utero Exposure to DI(n-Butyl) Phthalate on Development of Male Reproductive Tracts in Sprague-Dawley Rats, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 73(21 & 22), 1544-1559.

Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Phil Trans R Soc B 2009; 364: 2063-2078

Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Environ Health 2003a; 206: 77-83

Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J: Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates–determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. Environ Res 2003b; 93: 177-185

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A442

Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J: The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. Environ Health Perspect 2008; 116: 98-103

Kozumbo et al., 1982

Krauskopf 1973

Kumari, Suruchi; Sinha, M. P., 2010, Toxic impact of phthalate (Di-n-butyl phthalate) on haematological profile of mice, Asian Journal of Experimental Sciences, 24(2), 209-211.

Kwack, Seung Jun; Kim, Kyu Bong; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, 2009, Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 72(21 & 22), 1446-1454.

Kwack, Seung Jun; Han, Eun Young; Park, Jae Seok; Bae, Jung Yun; Ahn, Il Young; Lim, Seong Kwang; Kim, Dong Hyun; Jang, Dong Eun; Choi, Lan; Lim, Hyun Jung; Kim, Tae Hyung; Patra, Nabanita, 2010; Park, Kui Lea; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats , Toxicological Research (Seoul, Republic of Korea), 26(1), 75-82

Lake Brian G.; Phillips John C.; Linnell John C.; Gangolli Sharat D., 1977, The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. Toxicology and Applied Pharmacology, 39, 239-248.

Lamb JC, 1987, IV. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88:255-269.

Larson, Ryan P.; Zimmerli, Simone C.; Comeau, Michael R.; Itano, Andrea; Omori, Miyuki; Iseki, Masanori; Hauser, Conrad; Ziegler, Steven F., 2010, Dibutyl Phthalate-Induced Thymic Stromal Lymphopoietin Is Required for Th2 Contact Hypersensitivity Responses, Journal of Immunology, 184(6), 2974-2984.

Lee, K. Y., M. Shibutani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose , 2004, Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. Toxicology, 203, 221-38.

Lefaux R. 1968

Li, Yuanfeng; Zhuang, Meizhu; Li, Tao; Shi, Nian, 2009, Neurobehavioral toxicity study of dibutyl phthalate on rats following in utero and lactational exposure, Journal of Applied Toxicology, 29(7), 603-611.

Li, Dongmei; Hu, Yang; Shen, Xiahong; Dai, Xinjue; Han, Xiaodong, 2010a, Combined effects of two environmental endocrine disruptors nonyl phenol and di-n-butyl phthalate on rat Sertoli cells in vitro, Reproductive Toxicology, 30(3), 438-445.

Li, Yuanfeng; Li, Tao; Zhuang, Meizhu; Wang, Kailiang; Zhang, Juan; Shi, Nian, 2010b, High-dose dibutyl phthalate improves performance of F1 generation male rats in spatial learning and increases hippocampal BDNF expression independent on p-CREB immunocontent, Environmental Toxicology and Pharmacology, 29(1), 32-38.

Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH, et al.: Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. Chemosphere 2011; 83: 1192-1199

Liu, Shi-Bo; Ma, Zheng; Sun, Wen-Lan; Sun, Xiao-Wen; Hong, Yan; Ma, Long; Qin, Chao; Stratton, Harrison J.; Liu, Qiang; Jiang, Jun-Tao, 2012, The role of androgen-induced growth factor (FGF8) on genital tubercle development in a hypospadiac male rat model of prenatal exposure to di-n-butyl phthalate, Toxicology, 293(1-3), 53-58.

Lloyd SC, Foster PM, 1988, Effect of mono- (2-ethylhexyl) phthalate on follicle-stimulating Appendix II II-43 hormone responsiveness of cultured rat Sertoli cells. Toxicol Appl Pharmacol 95:484-489.

López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, et al.: Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect 2010; 118: 539-544

MacLeod, D. J.; Sharpe, R. M.; Welsh, M.; Fisken, M.; Scott, H. M.; Hutchison, G. R.; Drake, A. J.; van den Driesche, S., 2010, Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs, International Journal of Andrology, 33(2), 279-287.

MAFF, 1998, Food surveillance information sheet - Phthalates in infant formulae - follow-up survey. Joint Food Safety and Standards Group, vol 1999:MAFF - UK; 13p.
Maloney EK, Waxman DJ, 1999, Trans-activation of PPARα and PPARγ by structurally diverse environmental chemicals. Toxicol Appl Pharmacol 161:209-218.

Mahoon et al., 2007

Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al.: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect 2006; 114: 270-276

Maloney & Waxman, 1999

Marsman DS, 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.

Martino-Andrade, A. J., R. N. Morais, G. G. Botelho, G. Muller, S. W. Grande, G. B. Carpentieri, G. M. Leao and P. R. Dalsenter, 2008, Coadministration of active phthalates results in disruption of foetal testicular function in rats. Int J Androl. 32, (6), 704–712.

Martino-Andrade, Anderson J.; Morais, Rosana N.; Botelho, Giuliana G. K.; Muller, Graziela; Grande, Simone W.; Carpentieri, Giovanna B.; Leao, Gabriel M. C.; Dalsenter, Paulo R., 2009, Coadministration of active phthalates results in disruption of fetal testicular function in rats, International Journal of Andrology, 32(6), 704-712.

Matsuda, Tomoko; Maruyama, Takashi; Iizuka, Hiromi; Kondo, Ayumi; Tamai, Takuma; Kurohane, Kohta; Imai, Yasuyuki, 2010, Phthalate esters reveal skin-sensitizing activity of phenethyl isothiocyanate in mice, Food and Chemical Toxicology, 48(6), 1704-1708.

Milligan SR, Balasubramanian AV, Kalita JC, 1998, Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute in vivo mammalian assay. Environ Health Perspect 106:23-26.

Morissey, R.E et al., 1989, Results and Evaluation of 48 Continuous Breeding Reproduction Studies Conducted in Mice. Fundam. Appl. Toxicol. 13, 747-777.

Müller, A.M., Nielsen, A. and Ladefoged, O., 2003, Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri Veterinær- og Fødevaredirektoratet. Human exposure to selected phthalates in Denmark, rapport 2003:15.

Murature DA, Tang SY, Steinhardt G, Dougherty RC, 1987, Phthalate esters and semen quality parameters. Biomed Environ Mass Spectrom 14:473-477.

Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM, 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 RC, Foster PMD, 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 DG, Cattley RC, Foster P, 2000, Dose-dependent alterations in androgenregulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl)phthalate during late gestation. Toxicol Sci. 55, 143-51.

Naarala, J.; Korpi, A., 2009, Cell death and production of reactive oxygen species by murine macrophages after short term exposure to phthalates, Toxicology Letters, 188(2), 157-160.

Nakai M, Tabira Y, Asa D, Yakabe Y, Shimyozu T, Noguchi M, Takatsuki M, Shimohigashi Y, 1999, Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 254:311-314.

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) 2008b Existing Chemical Hazard Assessment Report. Dimethyl Phthalate. Australian Government, Department of Health and Aging. Sydney, Australia. June 2008.

Nikonorow M et al., 1973, Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 26, 253-259.

NIEHS 2003

NITE, 2004

NITE, 2005

NTP, 1995, National Toxicology Program. Toxicity Report Series Number 30. by D.S. Marsman. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Dibutyl Phthalate (CAS No. 84-74-2). Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NIH Publication 95-3353. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Dated April 1995.

NTP-CERHR, 2000, October, NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT on Di-n-Butyl Phthalate, NTP-CERHR-DBP-00.

NTP 2003

Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, 2006, Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. Environ Health Perspect, 114, 1643-1648

Pan G, Hanaoka T, Yu L, Na J, Yamano Y, Hara K, 2011, Associations between hazard indices of di-n-butylphthalate and di-2-ethylhexylphthalate exposure and serum

reproductive hormone levels among occupationally exposed and unexposed Chinese men. Int J Androl 2011; 34: e397-406

Pant, N.; Pant, A. B.; Shukla, M.; Mathur, N.; Gupta, Y. K.; Saxena, D. K., 2011, Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm, Human & Experimental Toxicology, 30(6), 507-514.

Petersen JH. and Breindhal T. , 2000, Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. Food Addit Contam; 17 (2), 133-41.

Petit F, Le Goff P, Cravedi J-P, Valotaire Y, Pakdel F, 1997, Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. Journal of Molecular Endocrinology 19:321- 335.

Prasanth, Ganesh K.; Divya, L. M.; Sadasivan, C., 2009, Effects of mono and di(n-butyl) phthalate on superoxide dismutase, Toxicology, 262(1), 38-42.

Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Sadler BM, Kimmel CA, 1986, Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation NTP 86-309. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.

Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Sadler BM, Kimmel CA, 1988, Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 mice exposed during II-42 Appendix II gestation. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.

Rastogi SC, 1998, Gas chromatographic analysis of phthalate esters in plastic toys. Chromatographia 47:724-726.

Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman, 2006, Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. Bjog, 113, 515-20.

Reel JR, Lawton AD, Feldman DB, Lamb JC, 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.

Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr., 2008, A mixture of seven

antiandrogens induces reproductive malformations in rats. Int J Androl, 31, 249-62.

Rider, Cynthia V.; Wilson, Vickie S.; Howdeshell, Kembra L.; Hotchkiss, Andrew K.; Furr, Johnathan R.; Lambright, Christy R.; Gray, L. Earl, Jr., 2009, Cumulative effects of in utero administration of mixtures of antiandrogens' on male rat reproductive development, Toxicologic Pathology, 37(1), 100-113.

Rider, C. V.; Furr, J. R.; Wilson, V. S.; Gray, L. E., Jr., 2010, Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity, International Journal of Andrology, 33(2), 443-462.

RIVM (National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands) Exposure to chemicals via house dust. RIVM Report 609021064, 2008 http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021064.pdf

Rowland I. R.; Cottrell R. C.; Phillips J. C., 1977, Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. Food and Cosmetics Toxicology, 15, 17-21.

Rubin RJ, Schiffer CA: Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion 1976; 16: 330-335

Sabbieti, M. G.; Agas, D.; Santoni, G.; Materazzi, S.; Menghi, G.; Marchetti, L., 2009, Involvement of p53 in phthalate effects on mouse and rat osteoblasts, Journal of Cellular Biochemistry, 107(2), 316-327.

Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, Sabate JP, 1998, Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. Toxicol Sci 45:212-224.

Sato et al. 1975

Scarano, Wellerson Rodrigo; Choqueta de Toledo, Fabiola; Guerra, Marina Trevizan; Pegorin de Campos, Silvana Gisele; Justulin, Luis Antonio, Jr.; Felisbino, Sergio Luis; Anselmo-Franci, Janete A.; Taboga, Sebastiao Roberto; Kempinas, Wilma De Grava, 2009, Long-term effects of developmental exposure to di-n-butyl-phthalate (DBP) on rat prostate: Proliferative and inflammatory disorders and a possible role of androgens, Toxicology, 262(3), 215-223.

Scarano, Wellerson R.; Toledo, Fabiola C.; Guerra, Marina T.; Pinheiro, Patricia F. F.; Domeniconi, Raquel F.; Felisbino, Sergio L.; Campos, Silvana G. P.; Taboga, Sebastiao R.; Kempinas, Wilma G., 2010, Functional and Morphological Reproductive Aspects in Male Rats Exposed to Di-n-Butyl Phthalate (DBP) in Utero and During Lactation, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 73(13 & 14), 972-984.

Schilling et al., 1992

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C, 1987, In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect 74:223-227.

Seed JL, 1982, Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. Environ. Health Perspect. 45, 111-114.

Shahin and von Borstel, 1977

Sharpe RM, 2008, "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production.Toxicol Sci, 105: 1-4

Sharpe Richard M., 2008, Toxicological highlight “Additional” effects of Phthalate mixtures of fetal testosterone production. Toxicological Sciences, 105(1), 1-4.

Shiba, Takahiro; Maruyama, Takashi; Kurohane, Kohta; Iwasaki, Yusaku; Watanabe, Tatsuo; Imai, Yasuyuki, 2009, TRPA1 and TRPV1 activation is a novel adjuvant effect mechanism in contact hypersensitivity, Journal of Neuroimmunology, 207(1-2), 66-74.

Shiota K, Chou MJ, Nishimura H, 1980, Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. Environ Res 22:245-253.
Shiota K, Nishimura H, 1982, Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. Environ Health Perspect 45:65-70.

Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice.
Smith 1953

Sjoberg P, Bondesson U, Kjellen L, Linquist NG, Montin G, Ploen L, 1985, Kinetics of di(2- ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. Acta Pharmacol Toxicol 56:30-37.

Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH: Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environ Health Perspect 2007; 115: 876-882

Struve, Melanie F.; Gaido, Kevin W.; Hensley, Janan B.; Lehmann, Kim P.; Ross, Susan M.; Sochaski, Mark A.; Willson, Gabrielle A.; Dorman, David C., 2009, Reproductive toxicity and pharmacokinetics of di-n-butyl phthalate (DBP) following dietary exposure of pregnant rats, Birth Defects Research, Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 86(4), 345-354.

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int 2010; 36: 699-704

Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, 2005, Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect, 113: 1056-1061

Swan, 2008, Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ Res 2008; 108: 177-184

Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, 2010, Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. Int J Androl; 33: 259-269

Tanaka A.; Matsumoto A.; Yamaha T., 1978, Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. Toxicology, 9, 109-123.

Tomita I.; Nakamura Y.; Yagi Y., 1977, Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. Ecotoxicology and Environmental Safety, 1(2), 275-287.

Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA, 1988, Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundam Appl Toxicol 10:395- 412.

van den Driesche, Sander; Kolovos, Petros; Platts, Sophie; Drake, Amanda J.; Sharpe, Richard M., 2012, Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat, PLoS One, 7(1), e30111.

van Ravenzwaay, B.; Coelho-Palermo Cunha, G.; Strauss, V.; Wiemer, J.; Leibold, E.; Kamp, H.; Walk, T.; Mellert, W.; Looser, R.; Prokoudine, A.; Fabian, E.; Krennrich, G.; Herold, M., 2010, The individual and combined metabolite profiles (metabolomics) of dibutyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate following a 28-day dietary, exposure in rats, Toxicology Letters, 198(2), 159-170.

Walseth F, Nilsen OG, 1984, Phthalate esters. II. Effects of inhaled dibutylphthalate oncytochrome P-450 mediated in rat liver and lung. Arch Toxicol 55:132-136.

WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Di (2-ethylhexyl) phthalate in drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/29. 2003.

WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, 4th edition. 2011

Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, Diaz D, Quinn J, Adibi J, Perera FP, Factor-Litvak P., 2012, Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age., Environ Health Perspect. 120(2):290-5.

White R. D.; Carter D. E.; Earnest D.; Mueller J., 1980, Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. Food and Costetics Toxicology, 18, 383-386.

White et al, 1983

Williams David T.; Blanchfield Burke J., 1975, The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate-7-^{14}C in the rat. Journal of Agricultural Food Chemistry, 23(5), 854-858.

Wine R, Li L-H, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE, 1997, Reproductive toxicity of di-n-butyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect 105:102-107.

Wolf C Jr, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J, Gray LE Jr., 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(1-2):94-118.

Woodward KN, Smith AM, Mariscotti SP, Tomlinson NJ, 1986, Review of the toxicity of the esters of o-phthalic acid (phthalate esters). London, England: Health and Safety Executive.

Xia, Hongfei; Chi, Yi; Qi, Xin; Su, Mingming; Cao, Yu; Song, Peipei; Li, Xin; Chen, Tianlu; Zhao, Aihua; Zhang, Yinan; Cao, Yi; Ma, Xu; Jia, Wei, 2011, Metabolomic evaluation of di-n-butyl phthalate-induced teratogenesis in Mice, Metabolomics, 7(4), 559-571.

Xu, Chengkang; Lin, Huisi; Zhao, Yunhe; Zhang, Yanyan, 2011, Determination of serum levels of three phthalate esters in patients with polycystic ovary syndrome, Scientific Research and Essays, 6(5), 1057-1062.

Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J, 2011, Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. Neurotoxicol Teratol; 33, 558-566

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB, 1998, Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. Toxicol Sci 46:282-293.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W, 1985, Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ Mutagen 7:213-Appendix II II-41 232.

Zhang YH, Zheng LX and Chen BH, 2006, Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. Biomed Environ Sci, 19, 205-9.

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS, 2009a, Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. J Pediatr 2009; 155: 500-504

Zhang, Xiao-feng; Qu, Nai-qiang; Zheng, Jing; Li, Zi; Zhang, Yang, 2009b, Di (n-butyl) phthalate inhibits testosterone synthesis through a glucocorticoid-mediated pathway in rats, International Journal of Toxicology, 28(5), 448-456.

Zhang, Li-Feng; Qin, Chao; Wei, Yun-Fei; Wang, Yong; Chang, Jun-Kai; Mi, Yuan-Yuan; Ma, Long; Jiang, Jun-Tao; Feng, Ning-Han; Wang, Zeng-Jun; Zhang, Wei, 2011, Differential expression of the Wnt/beta-catenin pathway in the genital tubercle (GT) of fetal male rat following maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP),

Systems Biology in Reproductive Medicine, 57(5), 244-250.

Zhao, Binghai; Chu, Yanhui; Huang, Yadong; Hardy, Dianne O.; Lin, Shaoqiang; Ge, Ren-Shan, 2010, Structure-dependent inhibition of human and rat 11□-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates, Chemico-Biological Interactions, 183(1), 79-84.

Zheng, Shan-jun; Tian, Huai-jun; Cao, Jia; Gao, Yu-qi, 2010, Exposure to di(n-butyl)phthalate and benzo(a)pyrene alters IL-1beta secretion and subset expression of testicular macrophages, resulting in decreased testosterone production in rats, Toxicology and Applied Pharmacology, 248(1), 28-37.

Zhou, Dangxia; Wang, Haixu; Zhang, Jing; Gao, Xiaoli; Zhao, Wenbao; Zheng, Youli, 2010, Di-n-Butyl Phthalate (DBP) Exposure Induces Oxidative Damage in Testes of Adult Rats, Systems Biology in Reproductive Medicine, 56(6), 413-419.

Zhou, Dangxia; Wang, Haixu; Zhang, Jing, 2011, Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative stress in epididymis of adult rats, Toxicology and Industrial Health, 27(1), 65-71.

Zhu, Ying-Jian; Jiang, Jun-Tao; Ma, Long; Zhang, Jie; Hong, Yan; Liao, Kai; Liu, Qiang; Liu, Guo-Hua, 2009, Molecular and toxicologic research in newborn hypospadiac male rats following in utero exposure to di-n-butyl phthalate (DBP), Toxicology, 260(1-3), 120-125.

Zimmermann FK et al., 1984, testing of chemicals for genetic activity with Saccharomyces cerevisiae: a report of the US Environmental Protection Agency. Gene-Tox Program. Mutat. Res. 133, 199-244.

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

可塑剤工業会: 生産・出荷統計データ: 生産実績推 移月別・品種別, 国内出荷実績推移 月別・品種別, フタル酸エステル用途別出荷実績推移(年別), 2012

金澤文子，斎藤育江，荒木敦子，竹田誠，矢口久美子，岸玲子: 札幌市一般住宅におけるフタル酸エステル、リン酸トリエステルによる室内汚染 ー実態解明とシックハウス症候群との関連ー。 日衛誌 2008; 63: 357

川崎晃一上園慶子，伊藤和枝，上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討 。日本公衛誌 1991; 8: 567-574

川崎晃一，上園慶子，吉川和利，宇都宮弘子，今村京子：尿中クレアチニン排泄量に関する研究（3）－年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測－。健康科学 1985; 7: 35-42

環境省, 2001, 平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会 資料 3-1 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における食事調査結果について
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1402/mat03-1.pdf

環境庁：平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について。平成 12 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 2, 2000 年 10 月 31 日
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf

環境省：平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について。平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 3-2, 2002 年 10 月 7 日
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1402/mat03-2.pdf

環境省：水質汚濁に係る環境基準についての一部を改正する件及び地下水の水質汚濁に係る環境基準についての一部を改正する件の施行について(通知)。平成 21 年 11 月 30 日 環水大水発第 091130004 号 環水大土発第 091130005 号 環境省水･大気環境局長通知. 2009
http://www.env.go.jp/water/impure/kanshi.html

経済産業省 2010 平成２１年度、第二種監視化学物質の製造・輸入数量の合計量の公表について 平成 22 年 10 月 28 日

経済産業省, 2012

厚生省, 1959, 食品、添加物等の規格基準. 告示第 370 号, 昭和 34 年

厚生労働省, 2002d, ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤（DEHP）について。厚生労働省医薬局安全対策課長通知, 薬安発第 1017001 号, 同 1017002 号, 同 1017003 号, 平成 14 年 10 月 17 日, 2002a
http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md2002-1017001.html

厚生労働省, 2002b, 医薬品・医療用具等安全性情報 第 128 号 厚生労働省医薬局, 平成 14 年 10 月
http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7

厚生労働省, 2005, 我が国における水銀摂取量と耐容量の比較（暴露評価）（案）。薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 乳肉水産食品部会(平成 17 年 8 月 12 日開催)配付資料 資

料 No.2
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/08/dl/s0812-3a2.pdf

厚生労働省, 2010a, おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について。同別添 1 フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性。同別添 2 おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露。同別添 3 リスクの試算。 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料, 平成 22 年 6 月 2 日; 25--97.

厚生労働省, 2010b, 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について。厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 食安発 0906 第 1 号, 平成 22 年 9 月 6 日
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf

国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版: フタル酸ジブチル(ICSC 番号:0036)。国立医薬品食品衛生研究所 最終更新日: 2002.10
http://www.nihs.go.jp/ICSC/

財務省 貿易統計

食品安全委員会:器具・容器包装評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP) 2013

高取聡, 阿久津和彦, 近藤文雄, 和泉俊一郎, 牧野恒久, 中澤裕之: 高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法によるヒト母乳中のフタル酸モノエステル類の分析。 分析化学 2007; 56: 1025-1031

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2001; 1-39

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 13 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2002; 1-28

財団法人 化学物質評価研究機構, 独立行政法人 製品評価技術基盤機構: 化学物質の初期リスク評価書 No. 11 フタル酸ジブチル。Ver. 1.0, 2005 (独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業)

斎藤育江, 大貫文, 瀬戸博, 上原眞一, 鈴木孝人: 室内空気中化学物質の実態調査（フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等）-平成 12 年度-。東京衛研年報 2002; 53: 191-198

神野透人: 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究。平成 21 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)報告書 2010: 89-121

通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975

津村ゆかり, 石光進, 中村優美子, 吉井公彦, 開原亜樹子, 外海泰秀: 調理用 PVC 製手袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)濃度 。 食衛誌 2001; 42: 128-132

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 18 年度厚生科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）総括・分担研究報告書 2006: 68-89

牧野恒久 平成 18 年度厚生科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）総括・分担研究報告書“化学物質による子どもへの健康影響に関する研究”pp68-89、2007

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 19 年度厚生科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）総括・分担研究報告書 2008: 44-53

フタル酸ベンジルブチル（BBP）

目次

フタル酸ベンジルブチル（BBP）

Ⅰ．評価対象物質の概要 ..... BBP 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 5
３．国内製造量・輸出入量 5
４．用途 5
５．各国規制等 5
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 5
１．体内動態 5
（１）吸収 5
（２）分布 5
（３）代謝 5
（４）排泄 5
２．実験動物等における影響 5
（１）急性毒性 5
（２）亜急性毒性及び亜慢性毒性 5
（３）発がん性及び慢性毒性 5
（４）神経への影響 5
（５）免疫系への影響 5
（６）内分泌系及び生殖系への影響 5
（７）その他の作用/毒性影響 5
（８）遺伝毒性 5
３．ヒトにおける影響 5
（１）急性毒性 5
（２）亜急性及び慢性影響 5
III．ヒトに対する暴露量の推定 5
１．環境媒体からの暴露 5
（１）空気 5
（２）飲料水 5
（３）ハウスダスト 5
（４）食物 5
（５）その他 5
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 5
２．バイオモニタリングデータ 5
（１）BBP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 5
（２）BBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 5
IV．リスク評価手法等 5
１．フタル酸エステルの累積リスク 5

２．リスク評価と規制 5
Ｖ．国際評価機関等の評価 5
１．国際がん研究機関（IARC） 5
２．米国 5
（１）米国環境保護庁（EPA） 5
（２）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 5
（３）米国消費者製品安全委員会（CPSC） 5
３．欧州連合（EU） 5
（１）欧州食品安全機関（EFSA 2005） 5
（２）欧州化学品局（ECB） 5
（３）欧州化学品機関（ECHA） 5
４．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS） 5
V．毒性試験のまとめ 5
＜略号等＞ 5
＜参照＞ 5

Ⅰ. 評価対象物質の概要

1．名称・分子式・分子量・構造式

一般名：　フタル酸ベンジルブチル

IUPAC：　＜和名＞ フタル酸ベンジルブチル

＜英名＞ Benzyl butyl phthalate

別名：　フタル酸ベンジル-n-ブチル、フタル酸ブチルベンジル、BBP、

1,2-Benzenedicarboxylic acid, butyl phenylmethyl ester

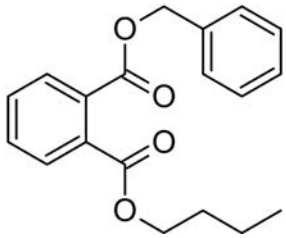
Butyl Benzyl Phthalate（BBP）

CAS No.：　85-68-7

分子式：　$C_{19}H_{20}O_4$

分子量：　312.35

構造式：



（EU RAR 2007）

2．物理化学的性状

物理的性状：　無色の油状液体

融点：　-35 ℃

沸点：　370 ℃

引火点：　198℃

蒸気圧：　ほとんどない（20 ℃）

比重（水＝1）：　1.1

水への溶解性：　0.71 mg/L（非常に溶けにくい）

オクタノール／水分配係数：　log Pow＝4.73（測定値）*

4.77（SPARC[1]による推算値）*

生分解性：良分解性（化学物質審査規制法）**

（日本語版 ICSC 2005　* ELLINGTON,JT & FLOYD,TL 1996 **通商産業省 1975）

3．国内製造量・輸出入量

BBP の国内製造量、輸出入量等についての単独で統計データはない。化学物質の審査及

[1] SPARC（SPARC Performs Automated Reasoning in Chemistry）は、ジョージア大学の L.A. Carreira 教授等がインターネット上に構築している化学構造-物性計算サイトである。

び製造等の規制に関する法律に基づき、一般化学物質の「フタル酸エステルアルキル（C４～９）ベンジル」として届出された 2010 年度の製造・輸入数量の合計数量は 1,000 トン未満である（経済産業省 2012）。

４．用途

BBP はプラスチックの可塑剤として用いられている。塩化ビニル樹脂、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、塩化ビニル及びニトロセルロース用に適し、床壁用タイル、塗料、人造皮革、室内装飾用製品、及び中間製品であるペーストに使用される（化学工業日報社 2012）。

５．各国規制等

(1)食品用の器具･容器包装に関する規制

①国内規制

食品用器具・容器包装に関して、米国や EU では当該用途に使用可能として法令の条文や付表（ポジティブリスト）に掲載された物質のみ使用可能となるポジティブリスト制度により規制しているが、日本では食品衛生法において、器具又は容器包装の規格・基準を制定することにより規制を行っている。

DBP は食品衛生法において規格基準は設定されていないため、これに基づく使用制限はない。

② 米国

連邦規則集第 21 巻（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加物等として、BBP は接着剤の成分（§175.105）、水性・脂肪性食品用及び乾燥食品用の紙及び板紙の成分（§176.170、176.180、176.210）、ポリエステルへの使用（§177.2420）、金属表面の潤滑剤用（§178.3910）、及び原料ポリマー中の可塑剤（§178.3430）としての使用が、一部条件付ではあるが、認められている（FDA 2013）。

CPSIA2008 の§.108 に基づくフタル酸エステル類規制により、子ども用ケア用品のうち、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための消費者製品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP が、いずれも 0.1%を超えて含まれてはならないとされている（DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置）。対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップ）が挙げられている（CPSC、2011）。

③ 欧州連合（EU）

委員会規則（EU）No 10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料又は製品について、以下の条件で BBP を認めている（EU 2011）。

Specific Migration Limit（SML、特殊移行量制限）: 30 mg/kg

使用可能な用途:

(a)繰り返し使用する材料または製品への可塑剤

(b)非脂肪性食品に 1 回のみ使用する材料または製品の可塑剤

ただし、幼児用フォーミュラ、加工食品、幼児及び小児向離乳食は除く

(c)最終製品中濃度 0.1 %以下の加工助剤

(2)水質基準値又はガイドライン値等

① 国内

要検討項目(mg/L): 0.5(暫定)

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要

欧州食品安全機関（EFSA）の意見書、米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ、欧州化学物質庁の報告書（ECHA）、米国消費者製品安全委員会（CPSC）のレビュー等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（EURAR 2007、EFSA 2005、NTP-CERHR 2003、ECHA 2010、CPSC 2010）

１．体内動態

（１）吸収

1 群 8 名のボランティアに、安定同位体標識フタル酸エステル類を単回投与し、尿中に排泄された対応するモノエステル量の測定が行われた。BBP については、対照群、低用量群、高用量群にそれぞれ 0、253 µg、506 µg が単回投与された。フタル酸モノエステルの大部分は投与後の 24 時間で尿中に排泄された。低用量群及び高用量群でそれぞれ投与量の 67%及び 78%がフタル酸モノベンジル（MBzP）として回収され、フタル酸モノブチル（MBP）の回収率は 6%であった（高用量群のみ測定実施）（Anderson et al. 2001）。

雄の F344 ラットにベンゼン環の[^{14}C]標識 BBP を 2、20、200、2,000 mg/kg 体重で経口投与又は 20 mg/kg 体重を静脈内投与した試験が行われた。2～200 mg/kg 体重投与では、24 時間以内に 61～74%が尿中に、13～19%が糞中に排泄された。2,000 mg/kg 体重投与では ^{14}C の 16%が尿中に排泄され、57%が糞中に排泄された。2,000 mg/kg 体重投与における糞中排泄の増加は、投与 BBP または腸肝循環における BBP 代謝物の吸収が不完全であったことによると考えられる（Eigenberg et al., 1986）。）。

4 頭のビーグル犬に、4 時間間隔で合計 5,000 mg/kg 体重の BBP が投与されたファーマコキネティクス試験で未変化の BBP が糞中に雄で 88%、雌で 91%回収され、約 4%が尿中にフタル酸として排泄されていた（Erickson 1965）。

[^{14}C]-BBP の皮膚吸収が Fischer-344 ラットを用いて測定された。背中の直径 1.3cm の剃毛部分に、157 µmol/kg の[^{14}C]-BBP が適用され、針で穴を開けたキャップでカバーされた。用量は 30～40 mg/kg であり、5～8 mg/cm2 に相当する。暴露期間は 7 日間であった。尿と糞は 24 時間ごとに採取された。尿と糞に排泄された ^{14}C の比率及び体内に残存（皮膚の適用部分は除く）する ^{14}C の比率が経皮吸収の指標とされた。

7 日後、適用量の約 30%が尿と糞に排泄され、4.6%が筋肉に、0.5%が脳、脊髄及び精巣に検出され、45%が適用した皮膚部位に残存していた。本試験により、BBP はかなりの量が、徐々にではあるが皮膚経路により吸収されることが判った。BBP は速やかに代謝され、代謝物の主要排泄経路は二相性であった（Elsisi et al. 1989）。

ヒト皮膚における BBP の吸収速度は未知である。しかし、log Kow は 4.84、分子量は 298.3 であり、これらの値は BBP の皮膚吸収性は高くはないことを示している（EU RAR 2007）。

ラット及びヒト皮膚を用いた BBP の皮膚吸収試験が行われ、ヒトの皮膚における BBP の吸収は、ラットの皮膚に比べより遅いと結論付けられた。BBP（液体）の吸収速度はヒト皮膚の場合、閉塞試験では 1.9 μg/cm2/hr、非閉塞試験では 1.7 μg/cm2/hr であり、ラット皮膚では 39.2 μg/cm2/hr 及び 43.2 μg/cm2/hr であった（Mint and Hotchkiss 1993）。

DBP は分子量（278）や側鎖長、及び親油性（DBP の log Kow は 4.47）の点から BBP に非常に良く似た物性を有している。ラットを用いた in vivo 試験（Elsisi et al. 1989）では、BBP は毎日約 5%ずつ、7 日間で約 30%が吸収されていた。同一試験における DBP の吸収は毎日約 10%、7 日間合計で約 70%が吸収された。

しかし、in vivo 皮膚吸収試験の結果は、試験の暴露条件が実際に想定される暴露条件と共通している場合に、皮膚吸収に関する結論として用いられるべきである。Elisiら（1989）の試験に関しては、暴露条件に関する詳細記述がない。入手できたデータを考察した結果、皮膚吸収率は最悪ケースの推定値として 5%とすることが適切である（EU RAR 2007）。

吸入経路での吸収に関する試験は行われていない。他のフタル酸エステルーフタル酸ビス（2-エチルヘキシル（General Motors 1982）、フタル酸ジイソデシル（General Motors Research Laboratories 1981）との類似性から、BBP は肺から親化合物のままで吸収されるものと思われる（NTP-CERHR 2003）。

EU は吸収について、以下のようにまとめている。

ラットでは経口投与後の BBP のキネティクスには用量依存性があった。同位体標識 BBP の尿中排泄は、経口投与量が 2 mg/kg 体重から 200 mg/kg の場合は 70～80%であったが、2,000 mg/kg 体重投与の場合、尿中への排泄は 22.4%であった。静脈内投与の場合、放射活性の糞への排泄は 20%であった（Eigenberg et al., 1986）。）ことから、2 mg/kg 体重から 200 mg/kg 体重を経口投与した場合はほぼ完全に吸収されていたと考えられる（EU RAR 2007）。

（２）分布

雄の F344 ラットにベンゼン環の[^{14}C]標識 BBP 20 mg/kg を静脈内投与し、体内分布試験が行われた。検査した血液、脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、小腸、筋肉、皮膚、脂肪において投与 30 分以内に各組織の最高濃度を示し、以後減衰し、糞及び腸管内容物では遅れて投与 2 時間後に最高濃度を示し、尿では経時的に濃度の上昇がみられている。血中半減期は、BBP は 10 分、代謝物であるモノフタレートは 5.9 時間、総 14C では 6.3 時間であった。（Eigenberg et al. 1986）。

環標識[^{14}C]-BBP の排泄と組織分布を調べるため、ラットに 16、160 または 1,600 mg/kg の[^{14}C]-BBP が経口投与され、尿及び糞を 5 日間採取の後、と殺、組織に残存する放射活性の測定が行われた。と殺時に動物体内に残存する放射活性は肝臓、腎臓、小腸及び腸の内容物に大部分が存在していた。しかし、放射活性を有する BBP はどの組織においても非常に少量であり、また BBP の組織での蓄積を示す証拠は全くなかった（Lake et al., 1978 及び BIBRA, 1978、EU

RAR 2007）。

未成熟の雌 Alpk:ApfSD ラット（20～22 日齢、5 匹/群）に BBP（純度 >98.5%）を 1、10 及び 100 mg/kg の用量で単回経口または皮下投与した試験で、BBP 投与後 24 時間後の血漿中 BBP 及び MBzP の濃度は、経口または皮下投与したすべての群について検出限界（0.04 mg/L）未満であった。しかし MBP は BBP 経口投与の 100 mg/kg 群で平均 0.14 mg/L、皮下投与の 100 mg/kg 群で平均 0.37 mg/L が検出された（Monsanto 1997、 EU RAR 2007）。

妊娠ラットにおいて、5 種類のフタル酸エステル（DMP、DEP、DBP、DEHP 及び BBP）が試験された（500 mg/kg 体重/日, GD12-19）。また、対応するモノエステル（MMP, MEP, MBP, MEHP, MBeP）に関して、胎児の精巣が分析された。その結果、精巣中の MMP 及び MEP レベルは、活性モノエステルの MBP と MEHP に比べて、2-40 倍高かった。BBP への暴露では MBeP は低濃度であったが、DBP への暴露による MBP レベルと同様であった。（Clewell et al. 2010）。

Fischer-344 ラットの皮膚に[^{14}C]-BBP 30～40 mg/kg 体重を適用した試験で、適用 7 日後、適用量の約 30%が尿と糞に排泄され、4.6%が筋肉に、0.5%が脳、脊髄及び精巣に検出され、45%が適用した皮膚部位に残存していた。吸収された BBP は速やかに代謝され、代謝物の主要排泄経路は二相性であった（Elsisi et al. 1989）。

EU（RAR 2007）では、BBP について組織蓄積に関する証拠はないとしている。

（３）代謝

1 群 8 名のボランティアに、安定同位体標識 BBP を 0、253 µg、506 µg 単回投与した試験で、尿中に検出されたモノエステルは低用量群及び高用量群でそれぞれ投与量の 67%及び 78%が MBzP であり、MBP はわずか 6%であった（高用量群のみ測定実施）。なお、^{14}C 標識フタル酸ジブチル（DBP）を投与した場合は、投与後 24 時間の尿中 MBP 量は、低用量群、高用量群でそれぞれ 64 及び 73%であった。このことから、尿中への MBP の排泄は主に DBP への暴露を反映しているといえる（Anderson et al. 2001）。

雄ラットを用いた経口投与試験において、Agarrwal らは動物では BBP は、他のフタル酸エステルのように、一部小腸等のエステラーゼにより、まず MBzP、MBP、ブチルアルコール及びベンジルアルコールに加水分解されると考察している（Agarwal et al., 1985）。

雄の F344 ラットにベンゼン環の[^{14}C]標識 BBP を 2、20、200、2,000 mg/kg 体重で経口投与した試験で、尿中 ^{14}C はフタル酸エステルモノエステル誘導体（投与量の 10~42%）及びこれらモノエステル誘導体のグルクロン酸抱合体（投与量の 2～12%）から成っていた（Eigenberg et al. 1986）。

雄の F344 ラットにベンゼン環の[^{14}C]標識 BBP（20 mg/kg）を静脈内投与した 4 時間後、投与量の 53～58%が胆汁中に排泄されていた。胆汁中には親化合物は検出されず、MBP のグルクロン酸抱合体及び MBzP のグルクロン酸抱合体（投与量のそれぞれ 26%及び 13%）が検出され、また痕跡量のフリーのモノエステル（投与量の 2%）、及び未同定の代謝物（投与量の 14%）が存在していた。

BBP は非対称性のエステルであり等量のモノブチル及びモノベンジルエステルが生成することが想定されたが、モノエステルの生成量は、MBP の方が MBzP よりも多かった（MBP 44%に対し MBzP 16%）（Eigenberg et al. 1986）。

BBP の代謝に関する試験が雌 Wistar ラット（180～200 g）を用いて行われた（Nativelle et al. 1999）。

コーン油に溶解した 150、475、780 及び 1,500 mg/kg 体重/日の BBP を 3 日連続で強制経口投与し、各投与の 24 時間後に尿が採取された。24、48、72 時間後の尿中の代謝物がガスクロマトグラフ-質量分析（GC-MS）により分析された。

この試験では 6 種の BBP 代謝物が同定された。親化合物である BBP は尿中には回収されなかった。MBP 及び MBzP が回収された代謝物合計のそれぞれ 29～34%、及び 7～12%を占め、また、安息香酸の主代謝物である馬尿酸が 51～56%を占めていた。フタル酸及びω-酸化された代謝物も尿中に回収されそれぞれ 2～3%、1～2%であった。ごく少量の安息香酸も検出された。尿中に回収された代謝物は投与量 150、475、780 及び 1,500 mg/kg 体重/日に対しそれぞれ 58%、54%、43%及び 30%であった。24 時間後に尿中に回収された代謝物は、150 及び 475 mg/kg 体重/日投与とでは MBP を除き同等であった。780 mg/kg 体重/日では、馬尿酸量が少なかった。最高用量では全ての代謝物量は、150 及び 475 mg/kg 体重/日投与に比べ著しく減少していた。48 時間後では、475 mg/kg 体重/日投与群で馬尿酸量が著しく減少し始めていたが、MBP、MBzP の排泄は 150 及び 475 mg/kg 体重/日投与群で同等であった。

MBP と MBzP 及び馬尿酸の排泄は高用量の 780 及び 1,500 mg/kg 体重/日では同等であったが、二つの低用量群に比べ低めの量であった。これに対し、72 時間後には排泄された代謝物のレベルは用量によらず一定であった。時間依存性については、475 mg/kg 体重/日投与では 72 時間以内に尿中への代謝物排泄量は定常状態となった。

1,500 mg/kg 体重/日の複数回投与で、初期の 48 時間では全代謝物の排泄レベルは同一であったが、72 時間後では MBP、MBzP 及び馬尿酸の量がそれぞれ 1.9、2.4 及び 1.4 倍に増加していた。

なお、Eigenberg ら（1986）は、雄ラットの尿中にフタル酸モノエステルのグルクロン酸抱合体を検出しているが本試験における雌ラットでは検出されなかった。著者らは、これは抱合過程における性差によるものと考えている（Nativelle et al., 1999）。

雄の Wistar Imamichi ラットに BBP 1,100 mg/kg 体重を経口投与した試験で、尿中の代謝物は MBP、MBzP 又はこれらのグルクロン酸抱合体であった。尿中の MBP と MBzP の比は 5:3、遊離体とグルクロン酸抱合体の比は 7:3 であった（Mikuriya et al. 1988、Nativelle et al., 1999）。

ラット組織標本による *in vitro* の BBP 加水分解試験及びラットへ単回及び複数回投与後の組織への分布とジエステルの排泄試験が行われた。

環標識[^{14}C]BBP の無処理の雄 Sprague Dawley（SD）ラット肝及び小腸標本による加水分解が、Albro と Thomas（1973）のコール酸分散性物質への方法(Albro and Thomas, 1973)の改良法により検討された。^{14}C -BBP がラット肝及び小腸粘膜細胞標本により加水分解された。加水分解速度は組織濃度と試験の培養時間の両者に比例していた。BBP の肝非特異的アルカリエステラーゼによる加水分解速度は、生成物 45.3 µmole/時間/g-肝臓（以前報告されたフタル酸エステルジブチルの 50%）であった。BBP は腸粘膜ホモジネートにより速やかに加水分解され、その速度は 1.64 µmole/mg-少々粘膜細胞たん白/hr（以前報告されたフタル酸ジブチル及びフタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）の 3～15 倍速い）であった。

加水分解生成物は単離がうまくできず、同定できなかった。しかし、フリーのフタル酸エステルは、肝及び小腸粘膜細胞による培養したものの抽出物のいずれにも存在していないようであり、BBP は MBP 及び/又は MBzP に代謝されることが示された（Lake et al. 1978 及び BIBRA 1978）。

BBP を投与された未成熟又は成熟ラットにおいて、MBP の尿中排泄は MBzP よりも多かった。また、排泄された代謝物の比率は、成熟ラットの方が未成熟ラットよりも高かった（Monsanto, 1997、EU RAR 2007））

EU は代謝について、以下のようにまとめている。

BBP はフタル酸モノブチル又はフタル酸モノベンジルへと代謝されるが、この代謝は腸管壁や肝臓で起こっていると考えられる。成熟及び未成熟ラットでは、フタル酸モノブチルとフタル酸モノベンジルとの比率は 3:1 であった。両代謝物とも胆汁中にも認められ、腸管内腔での再吸収が起こっているものと考えられる。また、尿中へ排泄された代謝物（MBP 及び MBzP）の比率は、成熟ラットの方が未成熟ラットよりも高かった。ヒトにおける BBP 代謝物の尿への排泄も試験されている。ラットにおける BBP の代謝とは対照的に、ヒトでは BBP は主に MBzP へと代謝されていた。このことから MBzP の尿への排泄は BBP への暴露を反映していることを示している。ただし、ヒトにおける BBP の代謝データはほとんど得られていない（EU RAR, 2007）。

（４）排泄

雄の F344 ラットにベンゼン環[^{14}C]標識 BBP（20 mg/kg）を静脈内投与した 4 時間後、投与量の 53～58%が胆汁中に排泄されていた。本試験でフタル酸 n-ブチルベンジルは速やかに代謝され、代謝物排泄の主経路は胆汁中排泄であることが示された。代謝物は再吸収され、最終的に尿中に排泄される。（Eigenberg et al. 1986）。

ラットに 16、160 または 1,600 mg/kg の[^{14}C]-BBP を経口投与した試験で、尿への排泄は速やかであり、投与 BBP 量にはほとんど無関係のようであった。投与された BBP の 80%超が 5 日以内に尿に排泄され、残りの大部分は糞中に排泄されていた。（Lake et al. 1978 及び BIBRA 1978）。

雌 Wistar ラット（180～200 g）にコーン油に溶解した 150、475、780 及び 1,500 mg/kg 体重/

日の BBP を 3 日連続で強制経口投与した試験で、尿中代謝物として、主に MBP 及び MBzP、及び安息香酸の主代謝物である馬尿酸が回収された。それぞれ、代謝物合計の 29～34%、7～12%、51～56%を占めていた。投与 24 時間後では、MBP と MBzP 及び馬尿酸の排泄は高用量の 780 及び 1,500 mg/kg 体重/日では同等であったが、二つの低用量群に比べ低めの量であった。これに対し、72 時間後には排泄された代謝物のレベルは用量によらず一定であった。時間依存性については、475 mg/kg 体重/日投与では 72 時間以内に尿中への代謝物排泄量は定常状態となった。 1,500 mg/kg 体重/日の複数回投与で、初期の 48 時間では全代謝物の排泄レベルは同一であったが、72 時間後では MBP、MBzP 及び馬尿酸の量がそれぞれ 1.9、2.4 及び 1.4 倍に増加していた。(Nativelle et al. 1999)。

未成熟の雌 Alpk:ApfSD ラット(20～22 日齢、5 匹/群)に BBP(純度 >98.5%)を 1、10 及び 100 mg/kg 体重の用量で単回経口または皮下投与し、血液及び尿の分析が行われた。尿は投与後 24 時間にわたり採取され、また血液は試験終了時に採取され血漿に分離された。全ての尿及び血漿試料は GC-MS による分析まで凍結保存された。血漿試料については BBP、MBP 及 MBzP の分析が行われ、尿試料については MBP 及び MBzP の分析が行われた。

BBP 投与後 24 時間で、血漿中 BBP 及び MBzP の濃度は、経口又は皮下投与した全ての群について検出限界(0.04 mg/L)未満であった。しかし MBP は BBP 経口投与の 100 mg/kg 群で平均 0.14 mg/L、皮下投与の 100 mg/kg 群で平均 0.37 mg/L が検出された。

尿中には、経口、皮下両経路の全ての投与群で BBP の主代謝物である MBP 及び MBzP が検出された。概して MBP のほうが MBzP よりも高濃度であった。

経口投与後の MBP の尿中への排泄は、BBP の 1、10 又は 100 mg/kg 投与に対し、それぞれ 10.4、2.5 又は 1.8%(平均濃度はそれぞれ 1.87 mg/L、6.60 mg/L 及び 34.45 mg/L)であり、MBeP の排泄はそれぞれ 5.0、0.5 又は 0.5%(それぞれ 1.0 mg/L、1.50 mg/L 及び 11.58 mg/L)であった。

皮下投与後の MBP の尿中への排泄は、BBP の 1、10 又は 100 mg/kg 投与に対し、それぞれ 10.5、4.3 又は 9.0%(それぞれ 1.89 mg/L、8.15 mg/L 及び 238.45 mg/L)であり、MBeP についてはそれぞれ 2.6、4.7 又は 2.5%(それぞれ 0.53 mg/L、10.22 mg/L 及び 70.20 mg/L)であった。

1、10 又は 100 mg/kg を経口投与後の尿中への全回収率は 15.4、3.0 及び 2.3%であり、皮下投与の場合は 13.1、9.0 及び 11.5%であった。

BBP の 1 mg/kg の投与では投与経路(経口及び皮下)によらず、試験動物に同様の全身暴露(尿中フタル酸モノエステルとして測定)が認められた。

高用量(10 及び 100 mg/kg)では、BBP を皮下投与された動物の方が経口投与された動物に比べより高い全身暴露を示していた。

本試験では BBP を投与された未成熟又は成熟ラットにおいて、MBP の尿中排泄は MBzP よりも多かった。また、排泄された代謝物の比率は、成熟ラットの方が未成熟ラットよりも高かった((Monsanto, 1997、EU RAR 2007))。

ヒト皮膚における BBP の吸収速度は未知である。しかし、log Kow は 4.84、分子量は 298.3 であり、これらの値は BBP の皮膚吸収性は高くはないことを示している(EU RAR 2007)。

ラット及びヒト皮膚を用いた BBP の皮膚吸収試験が行われ、ヒトの皮膚における BBP の吸収は、ラットの皮膚に比べより遅いと結論付けられた。BBP（液体）の吸収速度はヒト皮膚の場合、閉塞試験では 1.9 μg/cm²/hr、非閉塞試験では 1.7 μg/cm²/hr であり、ラット皮膚では 39.2 μg/cm²/hr 及び 43.2 μg/cm²/hr であった（Mint and Hotchkiss, 1993）。

DBP は分子量（278）や側鎖長、及び親油性（DBP の log Kow は 4.47）の点から BBP に非常に良く似た物性を有している。ラットを用いた *in vivo* 試験（Elsisi et al., 1989）では、BBP は毎日約 5%ずつ、7 日間で約 30%が吸収されていた。同一試験における DBP の吸収は毎日約 10%、7 日間合計で約 70%が吸収された。

しかし、*in vivo* 皮膚吸収試験の結果は、試験の暴露条件が実際に想定される暴露条件と共通している場合に、皮膚吸収に関する結論として用いられるべきである。Elisiら（1989）の試験に関しては、暴露条件に関する詳細記述がない。入手できたデータを考察した結果、皮膚吸収率は最悪ケースの推定値として 5%とすることが適切である（EU RAR 2007）。

NTP は、吸収された BBP およびその代謝物の排泄は急速であり、24 時間におよそ 90%が除去される。血中の BBP の半減期は、10 分であり、一方、BBP のモノエステル代謝物の血中半減期は、およそ 6 時間としている（NTP-CERHR, 2003）。EU（RAR 2007）も、体内での BBP の半減期は算出されていないが、これまでのデータから 24 時間未満であることが示唆されるとしている。

２．実験動物等における影響

(1)急性毒性

ラットにおける BBP の LD_{50} は、2～20 g/kg として報告されている（IPCS, 1999）。また、ウサギにおける皮膚及び眼に関する試験から、BBP-誘発による感作性及び刺激性に関して、重大な懸念がないことが示された（Hammond, 1987）。（NTP-CERHR, 2003、厚生労働省 2010a、EFSA, 2005）

(2)亜急性毒性及び亜慢性毒性

① 14 日間亜急性毒性試験（ラット）（（６）＜その他の生殖毒性試験（精巣毒性）＞①にも掲載）

F344 ラットの成体雄（10 匹/群）における BBP（0、0.625、1.25、2.5、5.0%）（0、447、890、1,338、1,542 mg/kg 体重/日相当：NTP-CERHR （2003）換算）の 14 日間混餌投与による、雄の受胎能及び細網内皮系に対する亜急性毒性試験が行われた。動物は試験 15 日にと殺された。

全ての投与動物において、肝臓及び腎臓の相対重量が用量依存的に増加した。最大投与群 1,542 mg/kg 体重/日では、中度の多発性肝炎及び胸腺皮質の細胞性リンパ球溶解も観察された。また、テストステロンの減少が観察された。

1,338 及び 1,542 mg/kg 体重/日投与群においては、精巣、精嚢、精巣上体及び胸腺の相対重量の減少がみられた。精嚢、精巣及び前立腺において用量相関性の組織病理学的変化が観察された。また、精巣上体において管腔上皮の壊死と管腔内の未熟な精子細胞の存在が認められた。また、骨髄細胞密度（bone marrow cellularity）が減少した。血漿では、黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）の増加が観察された。447 又は 890 mg/kg 体重/日投与群においては、組織病理学的又は血液学的変化は観察されなかった。しかし、血漿では、黄体形成ホルモン（LH）が増加した（Agarwal et al., 1985）。

NTP-CERHR, 2003 では、全身性の LOAEL は、器官重量（肝臓、腎臓）の増加及び黄体形成ホルモンレベルの上昇に基づいて、447 mg/kg 体重/日と設定した。また、14 日間試験における成体雄 F344 ラットの生殖毒性に関する NOAEL は、1.25 %（890 mg/kg 体重/日）と設定した。（NTP-CERHR, 2003、厚生労働省, 2010a、EFSA, 2005）

② 2 週間亜急性毒性試験（ラット）

雄の SD ラットにおいて、フタル酸エステル 250 mg/kg 体重/日（モノエステル及びフタル酸（PA））又は 500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 2 週間経口投与試験が行われた。9 種類のフタル酸エステルジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、体重増加の低下（BBP、DBP、DINP、MEHP、 MBP 及び PA）、肝臓重量の増加（DEHP、 DBP、 DNOP、 DIDP 及び MEHP）、精巣重量の低下（DEHP、DNOP 及び DIDP）が認められた

。全ての投与群において血液学的変化はみられなかった。血糖の増加（DEHP、 MEHP 及び MBzP 群）、AST レベルの増加（DBP、 DUP、 DINP、 MBP 及び MBzP 群）、ALT レベルの増加（DEHP 及び MEHP 群のみ）、血清 ALP レベルの増加（ジエステル（500 mg/kg 体重/日投与群））、T-Cho の低下（DEHP 及び DIDP 投与群）、血清 TG の高値（DINP、MEHP 及び MBP 投与群）が認められた。

筆者らは SD ラットの短期反復毒性試験においては、モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずることが示されたとしている（Kwack et al., 2010）。

③ 4 週間亜急性毒性試験（ラット）（６）＜その他の生殖毒性試験（精巣毒性）＞②にも掲載）

雄の SD ラットにおいて、フタル酸エステル 250 mg/kg 体重/日（モノエステル及び PA）、500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 4 週間経口投与試験が行われ、全身毒性と精子パラメータが比較検討された。9 種類のフタル酸エステルジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP 及び MBP 投与群）が認められた。DNOP、DBP、BBP、MEP、MBP、DUP、DINP 及び MBzP 投与群においては、精巣上体中の精子数及び精子運動率が低下した。精子運動率に対する有害影響の順位（強から弱）は次のようであった。DEHP > DBP > DNOP > DUP > DIDP > BBP（ジエステル）及び MBP > MEP > MEHP（モノエステル及び PA）。精子パラメータに対する有害な影響について、ジエステルはモノエステルに比べて明らかに強いことが示された（Kwack et al., 2009）。（ECHA, 2010）

④ 10 週間亜急性毒性試験（ラット）（（６）＜その他の生殖毒性試験（精巣毒性）＞③にも掲載）

NTP では、ラットにおける 10 週間亜急性毒性試験、及び 2 年間慢性・発がん性試験における予備試験として 26 週間亜急性毒性試験が実施された。

F344 ラットの成体雄（15 匹/群）における BBP（0、300、2,800、25,000 ppm : 0、20、200、2,200 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による 10 週間亜急性毒性試験が行われた（10 週間改良交配試験として生殖毒性試験の項で詳述）。雄は、交配期間の後、最後の混餌投与を受けた後の 10 日及び 11 日に剖検され、0 及び 2,200 mg/kg 体重/日のみに関して組織学的検査が実施された。精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺については、全ての投与群で検査された。

最高投与群の 2,200 mg/kg 体重/日においては、貧血が認められ、体重増加が減少し、肝臓重量が増加した。また、精巣及び前立腺重量は低下した。さらに、精巣及び精巣上体に対する組織学的病が認められた。受胎能の低下、及び精巣上体における精子濃度の減少が認められた。200 mg/kg 体重/日及び 2,200 mg/kg 体重/日投与群においては精巣上体における精子濃度の減少がみられた。精巣への組織病理学的影響及び受精率への悪影響は 2,200 mg/kg 体重/日投与群にのみ認められた（NTP, 1997）。

EFSA は生殖毒性に関する NOEL は 20 mg/kg 体重/日、LOAEL は 200 mg/kg 体重/日とした（EFSA, 2005）。CPSC は、200 mg/kg 体重/日及び 2,200 mg/kg 体重/日投与群における精巣上体の精子濃度の減少に基づき、NOEL は 20 mg/kg 体重/日、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日としている（CPSC, 2010）。

⑤ 3 か月亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 及び SD ラット（4～6 週齢）（雄雌、27～45 匹/性/群）における BBP（飼料中 0、2,500～12,000 、2,500～20,000 ppm（雄：0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌：0、171、422、1069 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による 3 か月混餌投与試験が実施された。

その結果、低用量群では、雌雄において体重に対する肝臓の相対重量の増加が認められた。組織病理学的又は血液学的変化はみられなかった。

中用量群においては、雌雄において体重減少がみられ、体重に対する肝臓及び腎臓重量比の増加が認められた。膵臓の組織には、島細胞の腫脹、空胞変性、鬱血、炎症及び軽微な繊維化が認められた。また、低頻度であるが腺房細胞の萎縮、炎症及び濃縮した核（pyknotic nuclei）のような膵臓変化が観察された。雄ラットのみに尿 pH の低下が観察された。

最高用量の 960（雄）及び 1,069（雌）mg/kg 体重/日投与群では、低用量でみられた影響に加えて、肝臓壊死及び貧血が観察された。この試験では、毒性学的な重要性が不明確な所見である盲腸腫大が報告された（Hammond et al., 1987）。

NTP-CERHR, 2003 では、本試験における LOAEL は、肝臓の重量変化に基づいて 151–171 mg/kg 体重/日とされた。

一方 EFSA は、雌については肝臓及び盲腸の重量増加に基づいて LOAEL は 171 mg/kg 体重/日、雄については肝臓の重量増加に基づいた NOAEL は 151 mg/kg 体重/日、膵臓重量の増加に基づいた NOAEL は 381 mg/kg 体重/日とした（EFSA, 2005）。

Hammond ら（1987）は、また、SD ラット（10 匹/性/群）において、0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日の投与による試験を行った。

SD ラットは Wistar ラットに比べて BBP に対する感受性は低く、膵臓、肝臓又は精巣病変あるいは盲腸腫大は、観察されなかった。また、尿 pH 又は血液学的パラメータにおいても変化はみられなかった（Hammond et al., 1987）。

NTP-CERHR では、体重に対する腎臓（雄）及び肝臓（雌）に関する器官重量比の増加に基づき、NOAEL は 375 mg/kg 体重/日、LOAEL は 750 mg/kg 体重/日と設定された（NTP-CERHR, 2003）。（厚生労働省, 2010a、EFSA, 2005）

⑥ 26 週間亜慢性試験（ラット）（（６）にも掲載）

上記の④10 週間亜急性毒性試験（NTP, 1997）と平行し、2 年間慢性・発がん性試験（後述の（３）③）における予備試験として 26 週間亜慢性試験が実施された。雄 F344 ラット（15 匹/群）において、BBP（0、300、900、2,800、8,300 及び 25,000 ppm：0、30、60、180、550 及び 1,650 mg/kg 体重/日[注)]）が混餌投与された。雄の影響に関係するプロトコ

ルパラメータ（器官重量、顕微鏡評価のための組織及び精巣上体の精子パラメータ）は、NTP, 1997 の 10 週間試験と全く同一であった。

25,000 ppm 投与群においては、摂餌量が減少して、体重及び体重増加が有意に減少した。精巣、精嚢及び精巣上体重量の減少、精巣及び精巣上体の変性、精細管の萎縮、精子数の減少がみられた。25,000 ppm 群及び 8,300 ppm 群においては、平均赤血球ヘモグロビン量と平均赤血球ヘモグロビン濃度が増加した。試験 30～180 日の期間には、大球性貧血（macrocytic anemia）の発生頻度の増加が観察された。8,300 ppm 群においては、肝臓の絶対及び相対重量が増加した。300～8,300 ppm 群における動物の精巣は、組織学的に影響は観察されなかった。また、精子数の低下はみられなかった（NTP, 1997）。

NTP-CERHR 2003 では、NOAEL は、2,800 ppm（180 mg/kg 体重/日[注)]）及び LOAEL は、投与 60～180 日後の平均赤血球ヘモグロビンの増加に基づき 8,300 ppm（550 mg/kg 体重/日）と設定した（NTP-CERHR, 2003、CPSC, 2010）。

なお、25,000 ppm 群については、用量の推定値は計算されなかった。その理由は、飼料が過剰に散乱したために、摂餌量が測定されなかったことによる（NTP, 1997）。
NTP-CERHR（2003）では、低用量群において観察された摂餌量に基づいて、25,000 ppm 群の用量は 1,650 mg/kg 体重/日と推定している。

前述の 10 週間亜急性毒性試験（④）の結果と比較すると、体重増加、器官重量、組織学的所見及び精子運動能に対する影響には、類似性が認められた。10 週間試験では 200 mg/kg 体重/日における精子濃度は、30%まで低下したが、26 週間試験では 550 mg/kg 体重/日の投与量では低下しなかった。550 mg/kg 体重/日では、他の全ての指標は対照群と同様であった。それらと同時期の対照を比較すると、他の 2 用量の結果も同様であった（NTP, 1997）。（NTP-CERHR, 2003）

注）NTP-CERHR, 2003 では次のように言及している。NTP（1997）には、精巣上体の精子数は、最小及び二つの最高用量の投与群に関して測定したと記載されている。しかし、CMA は監査によって、NTP（1997）の原著である研究室報告では、精巣上体の精子数は、三つの最高用量群で測定されたことが明らかにされた。NTP-CERHR, 2003 の評価においては、原著の研究室報告のデータが使用されている。（NTP-CERHR, 2003）,（厚生労働省, 2010a）,（EFSA, 2005）

⑦ 26 週間亜急性毒性試験（ラット）

Hazelton Laboratories American Inc.から NTP に提出された報告によると、F344 ラット（雄 15 匹/群）において BBP（飼料中濃度 0、0.03、0.09、0.28、0.83、2.5%（0、17、51、159、470 及び 1,417 mg/kg 体重/日）の混餌投与による 26 週間反復試験が行なわれた。

最大投与群の 2.5%（1,417 mg/kg 体重/日）投与群では、試験期間中に体重増加が有意に減少した。剖検から、全ての動物に小型の精巣が認められた。また、心臓、腎臓、肺、精嚢及び精巣の重量が有意に減少した。細精管の萎縮、精巣上体における成熟した精子生成に関するほとんど完全欠損及び顕著な精液減少が認められた。血液学的影響としては、血色素量、ヘマトクリット値及び赤血球数が有意に減少した。腎臓には、皮質領域に巣状

の梗塞性委縮が認められた（6/15）。0.83%（470 mg/kg 体重/日）投与群では、肝臓の絶対・相対重量（体重及び脳）及び平均赤血球血色素量の有意な増加がみられた。

EFSA, 2005 では、NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ、0.28%（159 mg/kg 体重/日）及び 0.83%（470 mg/kg 体重/日）と設定した。（NTP, 1985）（EFSA, 2005）

⑧ 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル成犬（3 頭/性/群）における BBP（10,000～50,000 ppm を含む飼料（雄：400、1,000、1,852 mg/kg 体重/日；雌：700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日相当（著者換算））の 3 か月間混餌投与試験が行なわれた。

高用量群においては、肝臓、精巣又は膵臓に組織病理学的影響は認められなかった。血液学的又は尿検査に変化は観察されなかった。雄の低及び高用量群と雌の中及び高用量群において体重減少がみられたが、飼料の嗜好性によるものとみなされた（Hammond et al., 1987）。（NTP-CERHR, 2003）

⑨13 週間亜急性毒性試験（ラット）〔参考〕

SD ラット（6～8 週齢、25 匹/性/群）における 13 週間吸入試験が実施された。ラットは、51、218、789 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週の条件下で、BBP ミスト（エアロゾル粒子 <10 um が>90%）に暴露された。ラットの体重と 1 日呼吸率に関する EPA の仮定（EPA, 1988）を用いると、推定暴露用量は、雄については 9.2、39.4 及び 143 mg/kg 体重/日並びに雌については 9.8、42.0、及び 152 mg/kg 体重/日であった。

最高投与量においては、雌雄に、肝臓及び腎臓の体重に対する相対重量が増加した。雄ラットのみに、血清グルコース値も低下した。体重変化又は組織病理学的変化は観察されなかった（Hammond et al., 1987）。

NTP-CERHR, 2003 では、NOAEL は、39.4（雄）及び 42.0（雌）mg/kg 体重/日と設定した。また、LOAEL は、肝臓及び腎臓の体重に対する相対重量の増加及び雄の血清グルコースの減少に基づいて、最高用量の 143（雄）及び 152（雌）mg/kg 体重/日と設定した。（NTP-CERHR, 2003）

(3) 発がん性及び慢性毒性

① 106 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（4～5 ヶ月齢、50 匹/性/群）を用いた BBP（0、6,000、1,200 ppm（体重: 0.03733 kg（雄）、0.0353 kg（雌）、摂餌量: 0.0064 kg/day （雄）, 0.0061 kg/day（雌））、0、1,029、2,058 mg/kg 体重/日（雄）及び 0、1,037、2,074 mg/kg 体重/日（雌）相当、EPA の想定による（NTP-CERHR, 2003））の 103 週間混餌投与による 106 週間慢性毒性試験が行なわれた。マウスの生存又は腫瘍発生には投与に関連する変化は認められなかった。投与に関連した体重の低下が雄及び雌の両方でみられた。両性の生殖器官について、病変は観察されなかった（NTP, 1982）。（NTP-CERHR, 2003、EFSA, 2005、EPA／IRIS, 1993）

② 2 年慢性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（4～5 週齢、50 匹/性/群）において、BBP（0、6,000、12,000 ppm：雄及び雌に関して、それぞれ、0、1,029 及び 2,058 mg/kg 体重/日及び 0、1,037 及び 2,074 mg/kg 体重/日）の 106 週間混餌投与試験が実施された。投与量の計算には、B6C3F1 マウス体重及び飼料摂取量に関する EPA 仮定が使用された（体重： 0.03733 kg（雄）、0.0353 kg（雌）; 飼料摂取量：:0.0064 kg/日（雄）、0.0061 kg/日（雌））。

生存率又は腫瘍形成においては、投与に関係した変化はみられなかった。一方、雄及び雌の両方において、用量依存性の体重減少がみられた。雄及び雌の生殖器官においては病変は観察されなかった（NTP, 1997）。

③ 106 週間慢性毒性試験（ラット）

F344/N ラット（50 匹/性/用量）において、BBP（0、6,000、12,000 ppm）の 106 週間混餌投与試験が実施された。F344/N ラット体重及び飼料摂取量に関する EPA 仮定を使用し（雄 : 0.380 kg 及び 0.030 kg/day ; 雌 : 0.229 kg 及び 0.021 kg/日）、雄及び雌に関して、それぞれ、0、474、948 mg/kg 体重/日及び 0、550、1,100mg/kg 体重/日相当と計算された。

雄ラットは、1.2%（1200 mg/kg 体重/日）投与群において、内出血が原因と思われる早期死亡の増加のために試験後 29～30 週でと殺された。これらの死亡の原因としては内出血が疑われた。雄雌において体重増加及び飼料摂取量が減少した。雌ラットは 106 週間を通じて投与の継続が可能であった。

1.2%（1200 mg/kg 体重/日）投与群の雌では、剖検において単核細胞白血病（MNCL）の発生頻度が、対照群及び低用量群 14%（7/49）に対し、36%（19/50）と増加した。0.6%投与群においても発生頻度の増加が認められた。また 1200 ppm 投与群において脾臓検査を行なったところ、、脾臓に鬱血及び単核球による浸潤が認められた。MNCL は脾種及び時々脾腫大と関連性が認められたが、肝腫大の証拠は報告されなかった（NTP, 1982）。
（NTP-CERHR, 2003、EFSA. 2005 EPA／IRIS, 1993）

④ 2 年間慢性毒性試験（ラット）

F344/N ラット（6 週齢、雄雌、各群 60 匹）において、BBP（雄：0、3,000、6,000、12,000 ppm（0、120、240、500 mg/kg 体重/日相当）、雌：0、6,000、12,000、24,000 ppm（0、300、600、1,200 mg/kg 体重/日相当））の 2 年間混餌投与慢性毒性試験が実施された。

雄においては、最高用量の 500 mg/kg 体重/日においてのみ総体重が増加した。組織病理学的変化として、尿細管の色素沈着、肝肉芽腫及び膵臓の巣状過形成が認められた。また、膵臓の巣状過形成については、腺房細胞腺腫並びに腺腫又は癌腫（複合）の発生頻度が増加した。しかし、精巣の変化は観察されなかった。また、試験 6 か月では、RBC の減少及びヘモグロビンの増加が観察された。

500 mg/kg 体重/日投与群における肝臓の相対重量の増加及び 240 mg/kg 体重/日投与群における精巣上体の相対重量の増加が認められた。
120 mg/kg 体重/日投与群における腎臓の相対重量の増加が観察され、この試験における最

小影響量であった。

雌においては、1,200 mg/kg 体重/日では、体重減少が認められ、体重に対する肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。そして、尿細管の色素沈着（15～24 か月）、腎症、小球性貧血（15 か月）（microcytic anemia）、トリヨードチロニン（triiodothyronine）の減少及び膵臓の腺房細胞腺腫並びに膀胱移行細胞上皮乳頭腫（urinary bladder transitional cell epithelial papilloma）がみられた。

600 及び 1,200 mg/kg 体重/日では、腎臓の絶対重量（600）及び相対腎臓（1,200）が増加した。

300 及び 1,200 mg/kg 体重/日では、腎臓のミネラル化の発生頻度が対照群に比べて有意に低下した。NTP-CERHR（2003）は、300 及び 1,200 mg/kg 体重/日では、腎臓のミネラル化、これらの病変に基づいた発がん性に関する「はっきりしない証拠」が示されたとした（NTP, 1997）。

NTP-CERHR（2003）では、NTP, 1997 によって実施された 2 年間慢性毒性試験から、非がん性一般毒性影響に関する LOAEL は、雄における腎臓の器官重量変化及び雌における腎症に基づいて、120（雄）及び 300（雌）mg/kg 体重/日と設定した。また、試験された最高用量の 500（雄）及び 1 200（雌）mg/kg 体重/日では、膵臓癌（雄と雌）及び膀胱癌（雌）の発がん性に関して、「ある程度からはっきりしないところまでの証拠」が示されたとした。

⑤ 発がん性試験についての EFSA の考察

EFSA 2005 では、発がん性について次のように審議している。BBP はマウス（NTP, 1982）及びラット（NTP, 1982, 1997）を用いて、摂餌制限試験（NTP, 1997）を含めた、経口投与によって発がん性が試験された。その結果、マウスにおいては、腫瘍発生頻度の増加は観察されなかった。雌ラットにおいて、12,000 ppm BBP では、単核細胞白血病（mononuclear cell leukemias）の発生頻度が増加した。しかしながら、同一のラットの系統を用いた後の 2 試験においては、より高い濃度が試験されたにも関わらず、有意な増加は認められなかった。良性膵臓腫瘍（benign pancreatic tumours）の発生頻度は、食餌制限をしない試験において雄ラットで増加した。一方、膵臓腺腫の発生頻度は、食餌制限によらない試験において、雌ラットでわずかに増加した。乳頭腫は、標準的試験及び食餌制限後の両方において、雌ラットでわずかに増加した。さらに、食餌制限及び 32 か月後では、膀胱癌の増加が認められた。歴史的対照（historic controls）が入手できないため、後者の膀胱癌に関する結果は解釈が困難である。ラットを用いた一つの試験では、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン（7,12-dimethylbenz（a）antracene）に先立って与えられた BBP は、乳癌の発症を阻害した。従って、BBP は、発がん性に関する分類なしと分類 3 の間の境界にある事例と思われる。しかしながら、遺伝毒性作用がないことから、分類の提案はなされていない。（EFSA, 2005a）

そのほか、国際癌研究機関（IARC）でも BBP について 1981 年、1997 年、続いて 1999 年に評価を行っており（IARC,1982、1997、1999）、動物試験ではマウス（NTP, 1982）

及びラット（NTP, 1982, 1997）、ラット摂餌制限試験（NTP, 1997）また、DBP の前処置により 7,12-ジメチルベンツ[α]アントラセン投与による乳がん発生が阻害された報告（Singletary et al.,1997）を確認している。

＜肝発がんメカニズム（ペルオキシソーム増殖）＞

ラット、マウスを用いた 106 週間慢性混餌試験が実施された同一研究室での並行試験において、肝臓ペルオキシソーム誘導に関する BBP のポテンシャルについて、雌 F344/N ラットを用いて評価された。

6,000 ppm 以上（~300 mg/kg 体重/日）の BBP 投与では、ペルオキシソーム増殖に関する 2 種類の酵素マーカー、パルミトイル-CoA オキシダーゼ（palmitoyl CoA oxidase）及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼ（carnitine acetyl transferase）は、1 年 1 か月の暴露の後、有意に上昇した。しかし、BBP による誘導レベルは DEHP への 3 週間暴露の後で観察されたレベルよりも低かった（NTP, 1997）。

NTP, 1997 の考察では、DEHP 又はクロフィブレート（clofibrate）のような脂質低下薬に比較すると、BBP は中度のペルオキシソーム増殖剤であるとされている（NTP, 1982）。（NTP-CERHR, 2003）

(4) 神経への影響

Sprague-Dawley ラットにおける BBP（2,000 ～ 4,000 mg/kg 体重/日）による 2 週間混餌投与では、用量依存的な体後部の硬化（stiffness）がみられ、雄ではより重度であった。これらの所見は一般的には 1 週間の回復期間後にはみられなかった（Hammond et al. 1997）。（NTP 1997）

Charles River CD ラット（雄雌一群 10 匹）における 6 週間フォローアップ試験では、BBP（500、1,500、3,000 mg/kg 体重/日）の混餌投与による神経毒性試験が行われた。病理組織学的検査は、中枢および末梢神経系の特定の組織で行われた。死亡は報告されていない。BBP の 3,000 mg / kg 体重/日投与群では一過性の後肢の硬化が観察され、これは主に雄でみられた。中枢神経系において病理組織学的変化が認められた（Robinson 1991）。（NTP-CERHR 2003、EU-RAR 2007、NTP 1997）

産卵鶏（10 羽/群、3 群）を用い、BBP（5,000 mg/kg 体重/日、陽性対照 500 mg/kg 体重/日トリ-o-トリルフォスフェート）の試験最初 3 日間の経口投与による 42 日間試験が行われた。この試験は 21 日後に繰り返された。トリ-o-トリルホスフェートを投与された全ての鳥は、投与後 11-18 日以内に神経毒性の症状を示した。BBP の投与に関連する兆候は認められなかった（Monsanto, 1992、EU-RAR 2007）。

(5) 免疫系への影響

今回調査された評価書には、引用された報告はみられなかった。（NTP-CERHR, 2003、

厚生労働省, 2010a、EFSA, 2005）2009 年以降の文献検索において見いだされた実験動物を対象とする免疫系に対する影響に関する報告を以下に示す。

①アレルギー

BALB/c マウスに対し、基準アレルゲンオボアルブミン（OVA）の皮下注射により免疫処理が行なわれた。同時に、肝臓重量に有意な変化を誘導する用量の BBP が局所投与された。特異的な抗 OVA IgE 及び IgG1 抗体の生成について、それぞれ受動的皮膚アナフィラキシー反応及び酵素免疫測定法により測定された。

その結果、BBP は OVA が免疫された局所又は離れた場所に適用されたが、BBP の局所投与においては抗 OVA IgE 抗体の応答に影響しなかった。しかし、高用量（100 mg）で同一場所に局所投与すると、抗 OVA IgG1 抗体の生成に中度の上昇がみられた。抗 OVA IgG1 抗体は、IgE 応答の代替マーカーとして用いられる抗体のサブクラスである。これらの結果とヒトの暴露データを照らし合わせると、家庭環境で暴露されるフタル酸エステルの量は、先進国における喘息及びアレルギーの発生頻度の増加に関与する主要な要因となる可能性はないことが示された（Dearman et al., 2009）。

② 呼吸器喘息モデル（マウス、DEHP、DINP、DIHP、BBP）

気管支喘息は、部分的には、免疫調節サイトカインのインターロイキン（IL-4 及び IL-13）によって介在される。これらのサイトカインは、IgE 合成を刺激して、結果的に、気道過敏を引き起こすことになる。近年、フタル酸エステルが子どもの喘息に寄与している可能性が、仮説として取り上げられてきた（Jaakkola et al., 1999, 2000、Larsen et al., 2001, 2002, 2003、Oie et al., 1997）。そこで、DEHP、DINP、DIHP 及び BBP について、Dearman によって提唱されたプロトコルを用いて、マウスの局所にフタル酸エステルを適用した後、血清中の IgE を測定する試験が行われた。耳介リンパ節を摘出し、IL-4 と IL-13 蛋白質、対応する mRNA が測定された。

フタル酸エステル投与マウスの ELISA 及び RNase 保護アッセイにおいて、IgE、IL-4、及び IL-13 蛋白質並びに IL-4 及び IL-13 mRNA レベルは、対照群と同様であった。一方、陽性対照物である無水トリメリット酸（TMA）は全てのパラメータにおいて有意に大きな増加が認められた。これらの所見から、筆者らは試験されたフタル酸エステルは、抗体を介在する呼吸器アレルギーを引き起こす可能性はないであろうとしている（Butala et al., 2004）。

（６）内分泌系及び生殖系への影響

実験動物を用いた BBP の生殖毒性試験について、幾つか重要なレビューがある。その内、NTP-CERHR（2003）では、BBP の暴露による繁殖成績や生殖発生に対する BBP の低用量影響に言及されている（発生毒性の項で詳述される）。しかし、このような低用量での影響は、他の研究室では再現されていない。一方、EFSA（2005a）では、Tyl ら及び Nagao らによって報告された BBP に関する二世代及び多世代生殖毒性試験についてレビューされている（Tyl et al., 2001, 2004、Nagao et al, 2000）。また、これらの海外のレビューに加えて、厚生労働省 2010a によるレビュー、フタル酸エステル類代謝物、他の性ホルモンアゴニスト、アンタゴニストの共存下での複合作用などが報告されている。

発生毒性試験については、NTP-CERHR（2003）では、完全な試験 11 件及び要約 2 件が評価された。NTP によって実施された 2 試験（NTP 1982、NTP 1997）は、ラット及びマウスに BBP が混餌投与された標準的な出生前評価（segment II）試験であった。3 番目の試験は､強制経口投与によるウサギにおける Segment II 試験であった（Monsanto MC 1978）。また、Ema ら等の 5 試験（Ema 1990、Ema 1992a、Price 1990、TNO 1998、Bayer 1998）では、Wistar ラットを用いて、BBP は混餌投与又は強制経口投与された。その内、3 試験（TNO 1998、Bayer 1998）では、妊娠及び授乳期間中について、成体 F1 雄の評価とともに、Wistar ラットに飲水投与により評価した（注：NTP-CERHR では引用文献を明記していないので、内容から対象試験を推察した）。（NTP-CERHR, 2003）

① 生殖毒性試験（ラット）

WU ラット（10-11 週齢、雄雌、10 匹/性/群）における、BBP（0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）の 14 日間強制経口投与試験が OECD 421 プロトコルに従って実施された。雌雄を対（1:1）にして投与を継続しながら、最大 14 日間交配させた。雄は、投与を毎日継続し、全投与期間 29 日の後にと殺、剖検され、生殖器官を切除してブアン固定液（Bouins fixative）に浸漬された。雌の投与は PND 6 まで継続されと殺、剖検され、卵巣及び子宮が検査された。PND 1 及び 6 に児動物を性別ごとに数え、外部奇形に関する検査が行なわれた。

高用量では、F0 雄の体重増加は低下（21%まで）したが、F0 雌の体重増加は投与 2 週間では増加した（対照群の 4 g/週に比較すると、12 g/週）。高用量では、妊娠中の母動物の体重増加が有意に低下（40%まで）した。妊娠した動物数は、0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日投与群について、それぞれ、9、8、7 及び 4 匹（10 匹中）であった。出生後の児動物の死亡率は全投与群にわたって差異はみられなかった。

出生時の平均同腹児数は、0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日投与群について、それぞれ、9.4、11.4、8.4、1.5 であり、最高用量群では統計学的に有意であった。出生時の児動物の絶対重量は、高用量群（29%）及び中間用量群（7%）で低下した。高用量群の F0 雄では、間質細胞過形成を伴った精巣の変性が有意に増加した。卵巣の構造変化は、投与によって影響されなかった。（Piersma et al., 1995）。

NTP-CERHR, 2003 では、500 及び 1,000mg/kg 体重/日投与群における F1 子動物の出

生時の体重低下に基づき、発生毒性に関する NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と設定した。また、生殖毒性に関する NOAEL は、500 mg/kg 体重/日、LOAEL は受精率の低下、精巣損傷、及び同腹児数の減少に基づき、1,000 mg/kg 体重/日と設定した。専門委員会は、試験の質に対する信頼性は中～高であるが、F1 世代の測定値の欠如のような試験計画の限界のため生殖毒性に関する NOAEL の設定は不確実とした。親動物の全身毒性に関する NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、LOAEL は体重増加の低下をもとに 1,000 mg/kg 体重/日であった（NOAEL 及び LOAEL については、NTP-CERHR, 2003 より引用）。

② 生殖毒性試験（ラット）

Wistar ラットにおける生殖毒性試験が、OECD ガイドライン 415 に従って実施された。ラットは 2 回交配され、二つの同腹児が産出された。最初の交配に先立ち、ラット（雄 12 匹、雌 24 匹）に対する BBP（0、0.2、0.4 及び 0.8%）の 10 週間及び 2 週間混餌投与が実施された。最初の同腹児が離乳した後（PND 21）の 7～13 日に、同一ラットで試験が繰り返された。交配前期間における雄に対する平均用量は、0、108、206、418 mg/kg 体重/日であり、交配前、妊娠及び授乳の期間における雌に対する平均用量は、それぞれ、0、106、217、446 mg/kg 体重/日、0、116、235、458 mg/kg 体重/日及び 0、252、580、1,078 mg/kg 体重/日と推定された。

投与に関係した臨床所見又は死亡は認められなかった。しかし、高用量群の雌では 2 回の交配において、妊娠及び授乳期間に体重又は体重変化が低下した期間がみられた。両方の交配において、GD 0～14 の間に飼料消費量の減少がみられ、BBP に関係した影響と見なされた。初回の交配においては、投与群の雌の同腹児数がわずかに減少したが、2 回目の交配においては観察されなかった。高用量群では、授乳期間中に児動物の平均体重がわずかに減少した。2 回目の同腹児の PND 21 ではこの体重減少は統計学的に有意に達したが、PND 21 の所見では、PND 14 の後は児動物の飼料中 BBP の直接摂取に原因すると結論された。全ての生殖パラメータ（受胎能、着床及び繁殖力）は正常範囲内であった。剖検時に対照群及び高用量群の雄雌の生殖器官が採取され、4%緩衝ホルマリン液固定サンプルのヘマトキシリン及びエオジン染色スライドが顕微鏡検査された。高用量群の雌においては肝臓の相対重量が増加したが、検査では肝臓及び生殖組織は正常であった。

筆者らは、繁殖成績に関する NOAEL は、雄では 418 mg/kg 体重/日、雌では 446 mg/kg 体重/日とした。また、親動物毒性の NOAEL は、雄では 206 mg/kg 体重/日、雌では 217 mg/kg 体重/日、LOAEL は体重増加の低下（雌）及び肝臓重量の増加に基づき雄では 418 mg/kg 体重/日、雌では 446 mg/kg 体重/日であるとした（TNO, 1993）。（NTP-CERHR, 2003）

③ 生殖毒性試験（ラット）★（再掲）

F344 ラット（試験開始時 6 週齢、雄 15 匹/群）における、BBP（0、300、2,800、25,000 ppm：0、20、200、2,200 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による 10 週間改良交配試験が実施された。ラットは 2 日間の回復期間が設けられた後、2 匹の無投与の雌とともに、7 日間の交配期間の間、個別飼育された。雌は、膣栓又は精子が検出された最初の日に取り

出され、GD 13 に剖検された。雄は交配期間後、最後の混餌投与を受けた後の 10 日及び 11 日に剖検された。0 及び 25,000 ppm 投与群について組織学的に詳細に検査された。精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺は、全ての群で検査された。雄では試験終了時に評価のために精子サンプルが採取され、精巣上体の精子分析が実施された。

高用量群の雄では、試験終了時の平均体重は対照群の 71%であり有意な低下を示した。体重に対する比例性を考慮すると、試験終了時における対照群と高用量群の間の食物消費量の差は、投与により、中等度に減少していた。

2,200 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓及び胸腺重量の体重比が増加した。一方、精巣及び前立腺の絶対及び相対重量が減少し、精巣及び精巣上体の顕著な組織病変が認められた。

低用量群の 1 例では顕著な精巣委縮がみられ、他のラットの精巣上体では精子数はより少なかった。精巣上体の精子濃度は、20、200、2,200 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ、対照群の 87、70 及び 0.1 % であり、200 mg/kg 体重/日投与群において、精子数の有意な低下がみられた。20 及び 200 mg/kg 体重/日投与群では、精子の運動性及び形態は、対照群との違いはみられなかった。高用量群では精子が欠乏しているため、他の精子パラメータ（運動性、形態）は測定されなかった。高用量群の雄と交配した雌の 10/30 は、交配試験の間に精子が陽性であったが、剖検ではどの動物も妊娠していなかった。また、二つの低用量群における妊娠の指標は、対照群の値と同様であった。

高用量群（2,200 mg/kg 体重/日）においては、高い不妊率（妊娠数の減少）とともに精巣及び精巣上体における顕著な組織病変及び精子数の低下が認められた。（NTP, 1997）。

NTP-CERHR（2003）では、10 週間改良交配試験（NTP, 1997）に対して以下の検討が行なわれた。NTP 1997 で精子数の低下がみられたが、その後、200 mg/kg 体重/日投与群における精子数は、交配から剖検までの間の回復期間が短いことに影響を受けた可能性が指摘された（Barter, 1997, 1999）。また、Judd らは、精巣上体尾部における精子レベルは、射精によって有意に低下することを示す相当数の最近の文献例を提供した。幾つかの例では、対照群の値の<50%まで低下した（Judd et al., 1997、Ratnasooriya et al., 1987）。ラットにおいて精巣上体の精子数は交配後に正常値に戻るまでに少なくとも 4～7 日必要であることが分かった（Ruangsomboon & Visutakul, 1985）。一方、この試験では、200 mg/kg 体重/日投与群におけるラットの 13/15 は、雌に膣栓が検出されてから 4 日未満でと殺され、一方、対照群では 7 匹の雄のみが同一期間にと殺された。そのため、NTP-CERHR（2003）では、10 週間試験における 200 mg/kg 体重/日投与群の精子数の低下は、疑わしいとみなすべきとした。加えて、NTP-CERHR の専門家パネルは、精子の分析法をレビューし、射精によって誘導された精子数のデータの交絡（Seed et al., 1996）を避けるために、交配と剖検の間には少なくとも 1 週間は経過すべきであるとの見解を出した。
NTP-CERHR（2003）の専門委員会では、2,200 mg/kg 体重/日投与群における影響は、投与及び用量に関係したものと見なして、NOAEL として 200 mg/kg 体重/日を選択した。しかしながら、雌における影響を評価するための指標の欠如及び F_1 世代における生殖システムの評価の欠如のために、この値は、正確に NOAEL を示していない可能性を指摘している。（NTP-CERHR, 2003）

④ 生殖毒性試験（ラット）

Wistar ラット（21～25 匹/群）において、交配前 2 週間、妊娠中及び授乳中、BBP の投与（0、1.0、3.0 ppm）が行われた。授乳中の投与量は混餌投与を通じて、0、0.11～0.16 µg/kg 体重/日及び 0.34～0.49 µg/kg、飲水投与を通じて、0、0.17～0.24 µg/kg 及び、0.54～0.80 µg/kg であった（注：各投与の単位は、NTP-CERHR, 2003 の本文では µg/kg 体重/日と記載されているが、下表及び発生毒性試験における NOAEL 及び LOAEL のまとめと主要な影響の表には mg/kg 体重/日と記載されている。原著は入手不可のため未確認）。児動物は出生後に検査が行われた。

その結果、母動物に全身毒性及び生殖毒性の所見はみられなかった。また、児動物の死亡率に有意な影響は認められなかった（表 1）（Bayer, 1998）。（NTP-CERHR, 2003 より引用、詳細不明）。

表 1　Bayer の試験における出生前及び出生後死亡率

	飲水（ppm）			飼料（ppm）		
	0	1.0	3.0	0	1.0	3.0
BBP 摂取量（mg/kg 体重/日）	0	0.17	0.54	0	0.11	0.34
着床後胚死亡率/群：吸収数（着床数）	24（269）	30（281）	40（300）	18（282）	33（316）	25（300）
%着床後胚死亡率（統計学的に有意ではない）	8.92	10.68	13.33	6.38	10.44	8.22
着床後生存率：%（PND 0～4）	97.1	100.0	99.6	98.5	99.6	99.3

（NTP-CERHR, 2003）

⑤ 二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

雌雄の Crj:CD（SD）IGS ラット（雌雄各 24 匹/群）において、BBP（0、100、200、400 mg/kg 体重/日）の強制経口投与による 2 世代生殖毒性試験が実施された。

親動物への影響として、100 mg/kg 体重/日以上投与群において雄親動物に精巣の精細管のびまん性萎縮、精巣上体の管腔内精子減少及び管腔内精細胞残渣（F1 では 100 mg/kg 体重/日以上、F0 では 400 mg/kg 体重/日）がみられた。200 mg/kg 体重/日以上投与群においては、雌雄親動物に腎臓重量増加（F0 親動物のみ）、肝臓重量増加（F0 雌親動物、F1 雄親動物では 200 mg/kg 体重/日以上、F0 雄親動物、F1 雌親動物では 400 mg/kg 体重/日）、400 mg/kg 体重/日投与群で F0 及び F1 雄親動物で精巣のライディヒ細胞過形成、F1 親動物で精巣上体形成不全、矮小、無形成がみられた。

生殖能に関する影響として、F1 親動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で受胎率の低下及び雄の包皮分離の遅延がみられた。児動物への影響として、100 mg/kg 体重/日以上投与群で F1 雄に体重の低値及び F2 雄で肛門生殖突起間距離（Anogenital distance : AGD）の短縮、400 mg/kg 体重/日投与群の F1 雄及び F2 雄で脾臓重量の減少がみられた。

経済産業省は、親動物及び児動物の発生に関する NOAEL は、100 mg/kg 体重/日未満と結論した（経済産業省, 2003）。

⑥ 二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄各 30 匹/群）において、BBP（0、750、3,750、11,250 ppm：0、50 、250、750 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による二世代生殖・発生毒性試験が実施された。F0 及び F1 親世代の雌雄について組織学的検査が実施された。

750 mg/kg 体重/日投与群において、F1 親動物において交配及び受精率指数に有意な減少が認められた。

F1 雌では卵巣及び子宮の相対重量及び絶対重量に有意な減少がみられた。

F1 雄の成体では生殖器官の奇形の増加が報告された（対照群 0%に対し 53.3%）が、F1 雌では増加は報告されていない。高用量群の F1 雄では、精細管委縮の頻度（52%）及び重篤度が増加した。また、精巣上体の病変（無精子症、精管拡張、慢性炎症、鉱質沈着及び奇形）の軽度な増加がみられた。

高用量群の F0 雌雄及び F1 雌では、肝細胞における細胞質の変化（び慢性巨細胞腫、巨大核、好酸性の増加、細胞質顆粒の増加）が認められた。一方、F0 及び F1 世代では、卵巣における原始卵母細胞数に変化はみられなかった。

この試験から、EFSA では、F_1 親動物における全身毒性及び生殖毒性に関する NOAEL を、3,750 ppm（250 mg/kg 体重/日）とした（Tyl et al., 2001）。（EFSA, 2005a, ANNEX 1）

⑦ 二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雄：6 週齢、雌：13 週齢）において、BBP（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）の二世代生殖・発生毒性試験が実施された。試験では、F0 雄には交配前 12 週間、F0 雌には交配前 2 週間強制経口投与した後に交配し、雄では剖検（23 週齢）まで、雌では剖検（交配期間、妊娠期間、分娩、F1 仔動物の哺乳期間）まで、F1 動物は離乳後から剖検まで強制経口投与された。F2 動物は出生後 21 日に剖検された。

その結果、F0 親動物に対する影響として、雄については、100 mg/kg 体重/日以上投与群で卵胞刺激ホルモン（FSH）の増加、500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、腎臓重量増加、肝臓重量増加、テストステロン減少がみられ、雌については 100 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓重量増加及び卵巣重量減少が認められた。雌雄とも生殖器系の病理組織学的異常は認められず、また F0 世代の生殖能力に対する影響もみられなかった。

次世代影響として、F1 世代では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の F1 雌雄で出生時体重の低値が認められ、これは 500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では試験期間を通じて低値であった。出生時の AGD は、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で減少、雌で増加を示した。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で甲状腺刺激ホルモン（TSH）の減少、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣重量減少、精巣上体重量減少、FSH の減少、雌で卵巣重量減少、子宮重量増加がみられた。

F1 親動物では、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で、離乳後の包皮分離遅延、性成熟後（18 週齢）の血清中テストステロン量減少、精巣の萎縮、精細管の生殖細胞減少、精巣上体中

の精子数減少がみられた。しかし、F1 世代の生殖能力に対する影響は認められず、また、F2 児動物の哺育期間までの発達及び生育に影響はみられなかった。

筆者らは、この試験から、親動物及び次世代の生殖への影響に関しては、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であるとした（Nagao et al., 2000）。（NTP, 1997、EFSA, 2005a, ANNEX 1）

⑧ 多世代生殖毒性試験（ラット）

SD ラット雌雄において、BBP（0、750、3750、11,250 ppm：0、50、250、750 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による多世代生殖毒性試験が実施された。

親動物への影響として、750 mg/kg 体重/日投与群で F0 及び F1 親動物の雌雄における体重の低値及び増加抑制、肝臓の重量増加、肝細胞の肥大、腎臓重量増加（F1 雄を除く）が認められた。F1 世代では、F0 母動物からの経胎盤、経乳汁による間接的な暴露を受けた可能性があり、F1 雄で尿道下裂、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺重量の減少、精巣上体精子数の減少、精子運動性の低下、無精液症、精巣の精細管の変性と萎縮、精巣網の拡張、雌で交配、受胎能の減少、着床痕の減少、総胎児数の減少、生存胎児数の減少、子宮内腔内の液体貯留の増加、卵巣重量の減少が認められた。

児動物への影響として、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で性成熟の遅延、雄で哺育期間中の体重低値、乳首及び乳輪保持、尿道下裂、精巣下降不全、胸腺重量及び脾臓重量の減少が認められた。一方、250 mg/kg 体重/日以上投与群の F_1 及び F_2 雄児動物では、AGD の短縮が認められた。50 mg/kg 体重/日投与群では、親動物又は児動物に対する影響はみられなかった。

著者らは、F_0 及び F_1 親動物の全身毒性及び生殖毒性の NOAEL は、250 mg/kg 体重/日であるとした。また、F_1 及び F_2 児動物の生殖毒性の NOAEL は、3750 ppm（250 mg/kg 体重/日）であるとした。児動物毒性に関する NOAEL は 3750 ppm（250 mg/kg 体重/日）であり、NOEL は 3750 ppm（250 mg/kg 体重/日）における出生時の F1 及び F2 雄における AGD 短縮に基づいて、750 ppm（50 mg/kg 体重/日）であった。しかし、250 mg/kg 体重/日では、生殖発生、生殖構造又は生殖機能に対する影響は観察されなかった（Tyl et al, 2004）。（EFSA, 2005a）

⑨ 発生毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（妊娠雌、30 匹/群）において、BBP（0、0.1、0.5、1.25% ：0、182、910 及び 2,330 mg/kg 体重/日相当）の GD 6～15 の間の混餌投与による Segment II 試験が行われた。

母動物毒性は、910 及び 2,330 mg/kg 体重/日投与群における体重増加の低下、高用量における肝臓及び腎臓の相対重量の増加ならびに相対飲水量の増加であった。肝臓又は腎臓においては、組織病理学的変化は観察されなかった。

910 及び 2,330 mg/kg 体重/日投与群では、胚への影響として、吸収及び後期胎児死亡の増加、これに付随した同腹生存児数の低下及び外部及び骨格の奇形の増加がみられた。奇形には、外脳症（exencephaly）、短尾、心臓血管の異常、肋骨の癒合及び異常又は胸骨分節及び脊椎の癒合が含まれた。

二つの高用量（910 及び 2,330 mg/kg 体重/日）においては、ラットと同様に母動物毒

性及び発生毒性が示された。

2,330 mg/kg 体重/日では、同腹児あたり胎児体重が低下し、胎児の変異は増加した。NTP-CERHR では、母動物毒性の NOAEL は体重増加の低下（15%）基づき 182 mg/kg 体重/日とした。また、発生毒性の NOAEL は、一腹当たりの後期死産の増加（対照群 0.7%に対して 29%）、一腹当たりの胚死亡増加（対照群 8%に対して 15%）、一腹当たりの生胎児の減少（対照群 13 匹に対して 12 匹）、一腹当たりの胎児奇形の増加（対照群 4%に対して 14%）、胎児奇形数の増加（対照群 31%に対し 60%）を基にして 182 mg/kg 体重/日と設定した（Price et al., 1990）。（NTP-CERHR, 2003、厚生労働省, 2010a）

⑩ 発生毒性試験（ラット）

CD（SD）ラット（妊娠雌、30 匹/群）において、BBP（0、0.5、1.25、2.0% : 0、420、1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日相当）の妊娠 6～15 日（GD 6～15）の間の混餌投与が行われた。母動物は GD 20 にと殺、剖検され、児動物が検査された。

母動物毒性として、1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日投与群における体重減少及び体重増加の減少、絶対飼料消費量の減少及び相対飼料消費量の増加、肝臓の相対重量の増加（組織病理学的変化なし）、相対飲水量の増加が認められた。1,640 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の相対重量が増加したが、組織学的には検査されなかった。この用量においては、母動物毒性の臨床所見として運動失調及び歩行異常が観察された。1,640 mg/kg 体重/日投与群では、吸収の増加及びそれに付随した同腹生存児数の低下、胎児体重の低下及び胎児奇形の増加が認められた。また、尿生殖器の奇形が増加し、その奇形には、尿管拡張、腎臓拡張又は腎臓欠損が含まれた。高用量におけるその他の胎児奇形は、無眼球症（anophthalmia）（眼球の欠損）、脊椎の癒合又は不整列及び肋骨の癒合であった。また、1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日投与群においては、同腹児当たり胎児変異の発生頻度の有意な増加がみられた。

NTP-CERHR では、発生毒性が引き起こされた用量においては、体重増加の低下（37%）、肝臓重量/体重の増加、摂餌及び摂水の増加に基づき、母動物毒性の NOAEL を 420 mg/kg 体重/日及び一腹当たりの変異を示した胎児（対照群 19%に対し 41%）に基づき発生毒性の NOAEL を 420 mg/kg 体重/日とした（Field et al. 1989）。（NTP-CERHR, 2003）

⑪ 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（妊娠雌、15～18 匹/群）において、BBP（0、0.25、0.5、1.0、2.0% : 0、185、375、654、974 mg/kg 体重/日相当）の GD 0～20 の間の混餌投与が行われた。母動物は GD 20 にと殺され、Segment II の試験計画に従って評価された。また、最高用量群におけるラットに一致させたペアフィード対照群（pair-fed controls）が設けられた。

試験ではいずれの投与群においても、母動物の死亡例はみられなかった。

654 及び 974 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物の補正体重増加（妊娠子宮重量を含まない）及び飼料消費量低下がみられた。

974 mg/kg 体重/日投与群では、全ての母動物の同腹児は完全に吸収された。しかし、投与に関係した着床前胚死亡（pre-implantation loss）又は催奇形性はみられなかった。

654 mg/kg 体重/日投与群では、同腹生存児数及び胎児体重（同腹当たり雄雌ごとに）が

有意に低下した。

著者らにより、母動物毒性のNOELは体重増加の低下（35%）、補正体重増加の低下（96%）、摂餌量の低下に基づき 375 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOEL は一腹当たりの生胎児数（対照群 139 匹に対し 113 匹）の減少に基づき 654 mg/kg 体重/日であると結論された（Ema et al., 1990）。

NTP-CERHR, 2003 では、同腹生存児数が、375 mg/kg 体重/日（対照 13.9 対 11.3）及び 654 mg/kg 体重/日（対照 13.9 対 12.3）で低下したことに基づき、発生毒性 NOAEL が 185 mg/kg 体重/日であると判断している（NTP-CERHR, 2003）

⑫ 発生毒性試験（ラット）

Ema らは、Wistar ラット（10 匹/群）における BBP （0、500、750、1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解）の GD 7～15 の強制経口投与による 2 回目の Segment II 試験を行なった（Ema et al., 1992a）。GD 20 にと殺された後、母動物及び胎児は評価された。

すべての投与量において、摂餌量が低下した。

500 mg/kg 体重/日投与群では、暴露期間中に母動物の飼料消費量は減少したが、胚及び胎児への影響は観察されなかった。

750 mg/kg 体重/日群では、母動物に体重増加の低下、及び 3/10 例に完全な同腹児吸収が観察された。この用量における他の影響として、着床後胚損失に原因する子宮内胎児死亡の増加、胎児体重の低下及び外部、骨格及び内部奇形の増加があった。奇形は、主として、口蓋裂口(cleft palate)、胸骨分節の癒合(fused sternebrae)及び拡張した腎盂であった。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では、母動物 4 例が死亡し、生存した 6 例の母動物では、全同腹児が吸収して生存胎児は存在しなかった。体重増加及び摂餌量の低下に基づき母動物毒性の NOAEL は、500 mg/kg 体重/日、同腹児の吸収、一腹当たりの胎児死亡（対照群 1 匹に対し 11 匹）、一腹当たりの着床後死亡の増加（対照群 8%に対し 82 %）、胎児重量の減少（18%）、奇形の増加（外部（対照群 0 に対し胎児 12 匹 /7 腹）、骨格（対照群 1 胎児に対し胎児 5 匹 /4 腹）、内部（対照群 0 に対し胎児 3 匹 /3 腹））に基づき、胎児毒性の NOAEL は、500 mg/kg 体重/日として確認された(Ema et al., 1992a)。（NTP-CERHR, 2003、厚生労働省, 2010a）

⑬ 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラットにおいて、BBP（2.0% : 974 mg/kg 体重/日）の GD 0～20、GD 0～11、GD 11～20 の間の混餌投与による発生毒性試験が行われた。ペアフィード対照群（pair-fed controls）においては、投与群と同量の飼料が与えられた。

GD 0～20 の期間に投与された全ての母動物で同腹児は完全に吸収された。ペアフィード対照群では、BBP 投与群に相当する母動物の体重増加を示したが、投与に関係した胎児奇形又は吸収は観察されなかった。同様に、GD 0～11 の期間に BBP を混餌投与された母動物においても、同腹児は完全に吸収された。GD 11～20 期間の投与群では着床後胚死亡率の増加はみられなかったが、この群の胎児では主として口蓋裂及び胸骨分節の癒合の奇形がみられた。著者らは、同腹子の吸収は飼料摂取の減少に関係しているのではなく、BBP 自体の影響であると見なされた（Ema et al., 1991, 1992b）。（NTP-CERHR, 2003、厚生

労働省, 2010a）

⑭ 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラットにおいて、BBP（2.0 %）の GD 0～20、GD 0～7、GD 7～16 及び GD 16～20 の間の混餌投与試験が実施され、発生毒性の時間依存性が調べられた。

GD 0～20、GD 0～7、7～16 の間の投与では、BBP 投与後に着床後胚死亡率が増加した。また、GD 7～16 の投与後では催奇形性（主として口蓋裂及び胸骨分節の癒合）が観察された（Ema et al., 1992c）。

⑮ 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラットにおいて、BBP（2.0% : 954 mg/kg 体重/日相当）による GD 0～7、GD 0～9、GD 0～11 の期間中の混餌投与が実施され、観察された胚死亡及び催奇形性について検討された。

着床前胚死亡率は、全ての試験群間で同等であった。一方、GD 0～11 の投与群に関しては、着床後胚死亡率は最高であった。全ての群において、血漿プロゲステロンの低下とともに子宮及び卵巣重量が低下した（GD 7 では卵巣重量は影響されなったことを除く）。これについて、筆者らは、妊娠早期における着床後胚死亡には、黄体機能の損傷に起因した血漿プロゲステロンの低下が介在する可能性があるとしている（Ema et al., 1994）。（NTP-CERHR, 2003）

⑯ 発生毒性試験（ラット）

妊娠した Wistar ラットにおいて、BBP、DBP（それぞれ 0、750、1,000、1,250 mg/kg 体重/日）による GD 7～9、GD 10～12、GD 13～15 の間の強制経口投与が行われ、BBP と DBP の影響が比較された。

全ての投与期間における全用量で、フタル酸エステル類には、着床後胚死亡率の上昇が観察された。両化合物が投与された群では、750 mg/kg 体重/日以上の投与群では脊柱及び肋骨（GD 7～9）及び口蓋裂及び胸骨分節の癒合（GD 13～15）が認められたが、両フタル酸エステルが GD 10～12 に投与された場合には、どちらの化合物に関してもどの用量においても奇形は観察されなかった。

これらの結果から、投与の妊娠日齢依存性における類似性に基づくと、BBP 及び DBP によって引き起こされた発生毒性の徴候及び胎児奇形のスペクトルに関しては、BBP 及び DBP は同一のメカニズムによりこれら共通の代謝物を介して作用している可能性が筆者らにより示唆されている（Ema et al., 1995a）。（NTP-CERHR, 2003）

⑰ 発生毒性試験（ラット）

妊娠した SD ラットにおいて、DEHP（16）、BBP（13）及び DINP（14）、DEP（3）、DMP（4）、DOTP（diethylhexyl terephthalate, DEHT）（8）（750 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）による GD 14 から PND 3 の間の強制経口投与が行われた（括弧内は、母動物数、対照群 19）。

ラットの雄児動物において、性成熟後（3～5 又は 4～7 か月後）に生殖器官の奇形が引

き起こされた。筆者らはDEHP及びBBPはほとんど同等の効力を有しており、それぞれ雄児動物の82及び84%（p<0.0001）に男性ホルモン依存性の生殖器官の奇形多発が認められたとしている。（Gray, 2000）。（NTP-CERHR, 2003）

⑱ 発生毒性試験（ラット）

Wistarラット（5匹/群）において、BBP（1 mg/L、エタノールに溶解、一用量のみ）の交配の2週間前、妊娠及び授乳の期間中の飲水経口投与による発生毒性試験が行われた。BBPの影響を評価するために継続的に投与され、交配を二回繰り返した同一の母動物のデータが統合された。離乳時（PND 22）には、雄の児動物はBBPへの追加投与なしに成体まで飼育され、90～95日齢で生殖に対する影響が評価された。母動物のBBP摂取量は、飲水瓶の重量を48時間間隔で3回測定して計算された。PND 1～2、PND10～12及びPND 20～21に関しては、BBP摂取量は0.126、0.274、0.336 mg/kg体重/日（後者の二つの測定では、児動物が飲水したことによって複雑化した）であった。

90～95日齢では、雄の児動物の精巣は、絶対（9%）及び相対重量（7%）ともに有意に低下（p<0.001）したが、体重、腎臓又は腹側前立腺重量に影響はなかった。精巣の形態学及び精上皮横断面に影響はなかったが、対照と比較した場合に1日精子形成能（21%）の有意な低下（p<0.001）が認められた（Sharpe et al., 1995）（Sharpe & Turner, 1998）。

⑲ 発生毒性試験（ラット）

AP（Wistar）ラット（19匹/群）において、妊娠及び授乳期間にBBP（1 mg/L）の飲水経口投与が行われ、上記の試験より大きな群サイズを用いたSharpe & Turner, 1998の実験の再現性が試みられた。この試験では一用量のみが用いられた。飲水量から計算した投与量は、BBP 182.6 µg/kg体重/日相当であった。PND 90において、F1 雄児動物の成体が評価され、精巣重量、一日精子形成能、精巣上体尾部の精子数、副性器重量又は雄又は雌児動物の下垂体における性腺刺激細胞（FSH-陽性細胞）の相対発生頻度が調べられた（対照群：児動物240、BBP群：204）。

その結果、いずれのエンドポイントに関しても、BBP投与の影響は見いだされなかった（Ashby et al., 1997）。

⑳ 発生毒性試験（ラット）

Sharpe & Turner, 1998の実験の再現性に関する実験結果がもう一つ報告されている。非近交系のWistar（Crl:（WI）WU BR）ラット（雌28匹/群）において、交配前、妊娠、及び授乳期間にBBP（0、0.1、1、3 mg/L（母動物の投与量は、0、0.012、0.14、0.385 mg/kg体重/日相当））の飲水経口投与が行われた。

その結果、交尾率、雌の繁殖力又は受胎能に対する影響、あるいは親世代における出生前の着床後胚死亡率に対する影響は観察されなかった。

この試験では、F1児動物が成体に達したときのF1雄の生殖器官重量又は1日精子形成能に対する影響は再現されなかった。一方、低用量群においては、精巣上体の正常精子数の減少がみられたが、投与に関連したものとは見なされなかった。精巣上体精子の運動性は正常であった。同様に、雄の包皮分離及び雌の発情周期も、BBP投与によって影響を受

けなかった。

生殖毒性は観察されなかったが、出生後死亡率の有意な増加が認められた。1 及び 3 mg/L BBP 投与群及び DES-陽性対照において出生後生存（総児動物/一群）の有意な低下がみられた。著者らは一腹当たりの値は統計的に有意ではなかった。同じ研究室において直ちに同プロトコルによる、対照群、1 及び 3 mg/L 投与群による試験が行われた。その結果、同様に、児動物の死亡は 1 mg/L 投与群においては対照群と比較して有意に減少し、3 mg/L 投与群においては増加した。出生後生存（総児動物/一群）は 3 mg/L 投与では有意に減少した。パネルはこの研究室の PND 0～4 の対照群における児動物死亡は背景値を超えており、他の試験においても同様の児動物の高死亡が観察されていることを指摘している（表 2）（TNO, 1998）。（NTP-CERHR, 2003）

表 2　TNO による Wistar ラットを用いた 2 試験を合わせた出生後死亡率

飲水中の母動物の BBP 用量 mg/L（mg/kg 体重/日）	0	0.1（0.012）[a]	1.0（0.14）	3.0（0.385）
試験 1 PND 0～4 児動物の死亡/出生時の総児動物数 [b]	17/252（25）	2/233（23）	30[c]/212（23）	36[c]/248（24）
試験 2 PND 0～4 児動物の死亡/出生時の総児動物数 [b]	42/299（26）	測定せず	19[d]/248（23）	70[c]/277（26）
合わせた PND 0～4 児動物の死亡/出生時の総児動物数 [b]	59/551（51）	2/233（23）	49/460（46）	106/525（50）
% PND 0～4 児動物の死亡	10.7%	0.86%	10.65%	20.19%

a この用量のみ、1 試験において試験された。他の全ての用量は、2 試験において試験された。
b 括弧内の数は、同腹児の総数に等しい。
c 群によって解析した場合、有意に増加するが、同腹児によって解析した場合、有意ではない。
d 群によって解析した場合、有意に減少するが、同腹児によって解析した場合、有意ではない。
（NTP-CERHR, 2003）

㉑ 発生毒性試験（ラット）

SD ラットにおいて、BBP 及び DEHP（750 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）の GD 14 から PND 3 の強制経口投与による発生毒性試験が行われた。PND 2 に、AGD 及び精巣重量が測定された。

精巣重量及び AGD は有意に減少した。PND 13 では、DEHP 及び BBP の両方について、暴露された児動物の雄に乳輪保持の発生頻度が増加した（Parks et al., 1999）。
（NTP-CERHR, 2003）

㉒ 発生毒性試験（ラット）

CD（SD）ラットにおいて、BBP（120 mg、500 mg/kg 体重/日）の受精後 10 日から分娩までの強制経口投与が行われた。雌の同腹児は、21、35、50 及び 100 日齢での乳腺の

形態学的及び増殖指数について、全載標本及び BrdU（Bromodeoxyuridine）の取り込みによって評価され、また、遺伝子発現プロファイルはマイクロアレイ及びリアルタイム RT-PCR によって評価された。これらの評価により、ラット乳腺の形態学、増殖指数及び異なった日齢でのゲノム署名（genomic signature）について、BBP への出生前暴露の影響を明らかにする検討が行なわれた。

BBP への出生前暴露により、膣開口の遅延及び出生後の乳腺の変化（主に 35 日齢までに）が誘発された。高用量への暴露では、終端の未分化乳芽（terminal end buds）が影響を受けて、乳腺の構造及び乳腺の増殖指数における変化が認められた。その上、暴露されたラットにおける乳腺の遺伝子発現様式には、用量依存的な変化がみられた。機能カテゴリーの分析から、改変された遺伝子は、免疫機能、細胞シグナル伝達、増殖及び分化又は代謝に関係することが示された（Moral et al., 2011）。

㉓ 発生毒性試験（ラット）

ラット（Harlan Cpb-WU）における BBP の発生毒性を調べるために、強制経口による 2 種類の投与計画（妊娠 6～15 日又は妊娠 6～20 日）が用いられた。試験群には、妊娠動物 10 匹及び 0、270、350、450、580、750、970、1,250、1,600、2,100 mg/kg 体重/日の範囲からなる 10 用量レベルが用いられた。

450 mg/kg 体重/日の用量から、テストステロンレベルの減少が報告された。母動物では、肝臓及び腎臓重量、血清中肝臓酵素、骨外造血の増加がみられた。胎児では吸収の増加が認められ、胎児体重の低下、骨格異常の発生率上昇がみられた。また、胎児の精巣重量の低下及び精巣下降の遅延の発生率増加が認められた。母体毒性に比べ、低用量で胚・胎児毒性がみられることから、筆者らは BBP は特異的な胚・胎児毒性物質とした。

また、「臨界影響サイズ」に関する著者らの選択に基づいて、臨界影響用量（CED）を算出するために、ベンチマーク法によってデータ処理された。考慮すべき 5 種類の胎児のエンドポイント（吸収率、胎児体重、過剰 13 腰肋、精巣転位及び胎児における精巣の相対重量）に関して計算された CED は、専門家パネルによって決定された NOAEL と大体同一かもしくは高用量であった（Piersma et al., 2000）。（NTP-CERHR, 2003）

㉔ 発生毒性試験（ウサギ）

New Zealand white ウサギ（17 把/群）において、BBP（Santicizer 160、0、3.0、10 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル）の GD 6～18 の経口投与による発生毒性 Segment II 試験が実施された。試験は、GD 29 に終了した。

その結果、母動物毒性は確認できなかった。また、胎児体重、24 時間生存率への影響又は投与に関係した外部又は内臓奇形の発生毒性はみられなかった。骨格所見は、全体として投与群間で同等と見なされた（Monsanto, 1978, NTP-CERHR, 2003 より引用、詳細不明）。

＜その他の生殖毒性試験（精巣毒性）＞

① 14 日間亜急性毒性試験（ラット）（（２）亜急性毒性及び亜慢性毒性①の再掲）

F344 ラット（12～13 週齢、雄 10 匹/群）において、BBP（0、0.625、1.25、2.5、5% : 0、447、890、1,338、1,542 mg/kg 体重/日相当）の 14 日間混餌投与試験が実施された。動物は、試験 15 日にと殺された。

二つの高用量における生殖への影響として、FSH 及び LH の周期変化を伴う精巣及び副生殖腺の有意な重量及び組織学的変化が認められた。（Agarwal et al., 1985b）。

NTP-CERHR は、14 日間試験における成体雄 F344 ラットの生殖毒性に関する NOAEL は、LH 及び FSH の増加に基づき、1.25 %（890 mg/kg 体重/日）とした。

② 4 週間亜急性毒性試験（ラット）（（２）亜急性毒性及び亜慢性毒性②の再掲）

雄の SD ラットにおいて、フタル酸エステル（250 mg/kg 体重/日（モノエステル及び PA）、500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 4 週間経口投与試験が行われ、全身毒性と精子パラメータが比較検討された。9 種類のフタル酸エステルジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、精巣相対重量の低下（DEHP、 DBP 及び MEHP 群）。さらに、DEHP 及び MEHP 群では、精巣及び精巣上体への影響に加えて、精子数及び精子運動率が低下した。特に、DNOP、DBP、BBP、MEP、MBP、DUP、DINP 及び MBzP 投与群においては、精巣上体中の精子数及び精子運動率が低下した。精子運動率に対する有害影響の順位（強から弱）は次のようであった。DEHP > DBP > DNOP > DUP > DIDP > BBP（ジエステル）及び MBP > MEP > MEHP（モノエステル及び PA）。精子パラメータに対する有害な影響について、ジエステルはモノエステルに比べて明らかに強いことが示された。なお、全身毒性として、以下のエンドポイントにも有意な変化が認められた。すなわち、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP 及び MBP 投与群）。RBC 及び Ht レベルの減少（DEHP 投与群）。MCH（mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量）、MCHC（mean cell hemoglobin concetration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度）、PLT（platelet count : 血小板数）レベルの上昇（DEHP 投与群）。Hb レベルの低下（DMP 群のみ）（Kwack et al., 2009）。

③ 10 週間亜急性毒性試験（ラット）★（再掲）

F344 ラットの成体雄（15 匹/群）における BBP（0、300、2,800、25,000 ppm : 0、20、200、2,200 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による 10 週間亜急性毒性試験が行われた（10 週間改良交配試験として生殖毒性試験の項で詳述）。雄は、交配期間の後、最後の混餌投与を受けた後の 10 日及び 11 日に剖検され、0 及び 2,200 mg/kg 体重/日のみに関して組織学的検査が実施された。精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺については、全ての投与群で検査された。

最高投与群の 2,200 mg/kg 体重/日においては、精巣及び前立腺重量は低下した。さらに、精巣及び精巣上体に対する組織学的病が認められた。受胎能の低下、及び精巣上体におけ

る精子濃度の減少が認められた。200 mg/kg 体重/日及び 2,200 mg/kg 体重/日投与群においては精巣上体における精子濃度の減少がみられたことから、EFSA では、生殖毒性に関する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日、LOAEL は 200 mg/kg 体重/日とした（NTP, 1997）。（EFSA, 2005）

④ 26 週間亜急性毒性試験（ラット）★（再掲）

10 週間亜急性毒性試験（NTP, 1997）と平行して、雄 F344 ラットにおける、BBP（0、300、900、2,800、8,300、25,000 ppm：0、30、60、188、550、1,650 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による 26 週間亜慢性試験が実施された。雄の影響に関係する他のすべてのプロトコルパラメータ（器官重量、顕微鏡評価のための組織及び精巣上体の精子パラメータ）は、NTP10 週間試験と全く同一であった。

それらの結果を比較すると、体重増加、器官重量、組織学的所見及び精子運動能に対する影響には、類似性が認められた。10 週間試験では 200 mg/kg 体重/日投与群における精子濃度は 30%まで低下したが、26 週間試験では 550 mg/kg 体重/日投与量では低下しなかった。550 mg/kg 体重/日投与群では他のすべての指標は対照群と同様であった。それらと同時期の対照と比較すると、他の 2 用量の結果も同様であった（NTP, 1997）。

＜複合影響＞

★削除

BBP 及び BBP と共通の代謝産物を有する DBP、他のフタル酸エステル又は抗アンドロゲン剤などと投与した際の複合影響について、以下の研究が報告されている。

① 発生毒性試験（ラット）（BBP+リニュロン（linuron））

SD ラットにおいて、BBP 単独（500 mg/kg 体重/日）、リニュロン単独（75 mg/kg 体重/日）、リニュロン+BBP の GD 14～18（精子の検出日：GD 1）の強制経口投与により、BBP と除草剤であるリニュロンの精巣テストステロンに対する影響、生殖発生における影響、新生児 AGD と若年期乳輪数と成体時の生殖変化の関係が調べられた。

いずれの投与でも、精巣 T 産生及び P 産生低下（GD 17、18、20）、雄 AGD 短縮（PND 2）、乳輪数増加（PND 13）がみられたが、併用投与の作用は相加的であった。また、新生児の AGD 短縮や乳輪数増加は成熟期（3 か月齢）の AGD 短縮や乳頭保持、生殖器の奇形や生殖器官や組織の重量と有意に相関した（Hotchkiss et al., 2004）。

② 発生毒性試験（ラット）（DBP+DEHP（又は BBP）/リニュロン/プロシミドン）

Howdeshell らは、SD ラットにおける GD 14～18 間の強制経口投与された試験をレビューして、フタル酸エステル単独及び 2 種類のフタル酸エステルの併用又はフタル酸エステルと食品用途の農薬との併用による生殖器官に生じた奇形を比較した。対象は次のとおりである。(1) DBP 単独（500mg/kg 体重/日）、DEHP 単独（500mg/kg 体重/日）、DBP+DEHP（それぞれ 500 mg/kg 体重/日）、(2) DBP 単独（500mg/kg 体重/日）、BBP 単独（500mg/kg

体重/日）、DBP+BBP（それぞれ 500mg/kg）、同様に、（3）BBP 単独（500mg/kg 体重/日）、除草剤リニュロン（50mg/kg 体重/日）、BBP +リニュロン（それぞれ 500 mg/kg 体重/日）、（4）DBP 単独（500mg/kg 体重/日）、除黴剤プロシミドン（50mg/k 体重/日 g）、DBP+プロシミドン（それぞれ 500 mg/kg 体重/日）。

その結果、生殖器官に生じた奇形は、 DBP+BBP（又は DEHP）、BBP+リニュロン、DBP+プロシミドンの併用投与によって相加的に増加した。(1)DBP、DEHP、DBP+DEHP、（2）DBP、BBP、DBP+BBP、（3）BBP、除草剤リニュロン、BBP +リニュロン、（4）DBP、プロシミドン、DBP+プロシミドンにおける尿道下裂、膣嚢、精巣上体欠損及び精巣導帯欠損の発生頻度（%）は、それぞれ、（1）（0、0、5.4、27）、（2.4、0、28.6、4.8）、（25、0、70、75）、（2）（0、0、23、7.7）、（0、0、9、0）、（50、40、100、100）、（3）（0、0、12、0）、（0、0、63、0）、（0、56、40、97）、（4）（0、0、24.1、0）、（1.5、0、0、0）、（48.8、26.7、28.9、0）及び対象（0、0、0、0）であった。

これらの結果から、フタル酸エステルの混合物又は、フタル酸エステルが他の抗アンドロゲン剤とともに、子宮内で性分化の期間中に投与されると、雄の生殖器官の発生に累積的であり、概ね用量相加的な毒性影響を及ぼすことが示された。フタル酸エステルは、母体と胎児の体液中に検出される。また、アンドロゲンシグナル伝達系及び精巣下降に重要なインシュリン様ホルモン（insl3）は、ほ乳類の間で高度に保存されていることから、フタル酸エステルは潜在的にヒトの生殖器官の発生に影響する可能性がある（Howdeshell et al., 2008a）。

③ 発生毒性試験（ラット）（BBP+DBP/ DEHP/DEP/DIBP/DPP）

テストステロン生成に対する相加的な阻害作用を調べるために、SD ラットにおいて、GD 8～18 の間、フタル酸エステル単独又は混合の強制経口投与による発生毒性試験が実施された。フタル酸エステル単独の投与量は、BBP、DEHP、DEP 又は DIBP については、100、300、600、900 mg/kg 体重/日、DBP については、33、50、100、300、600 mg/kg 体重/日及び DPP については、25、50、100、200、300、600、900 mg/kg 体重/日であった。

GD 18 における胎児の精巣中のテストステロン生成に関する BBP、DBP、DEHP 及び DIBP の阻害作用は、同等（ED_{50}＝440 ± 16 mg/kg 体重/日）であり、DPP は 3 倍ほど強力（ED_{50}＝130 mg/kg 体重/日）であった。DEP には阻害作用はなかった。

同様に、5 種類のフタル酸エステル混合物の希釈系列（0、5、10、20、40. 60、80、100%）による経口投与が行われた。最高投与量は 1,300 mg/kg として、BBP、DBP、DEHP、DEP、DIBP の用量は、それぞれ 300 mg/kg、DPP は 100 mg/kg であった。

その結果、GD 18 における胎児の精巣中のテストステロン生成は、累積的に、用量相加的に減少した。すなわち、フタル酸エステル混合物（0、5、10、20、40. 60、80、100%）のテストステロン生成（ng/精巣/3 時間）は、それぞれ、5.78 ± 0.38、 5.82 ± 0.40 、5.30 ± 0.60 、4.32 ± 0.28*、2.55 ± 0.21*、 1.57 ± 0.58*、 1.65 ± 0.22*、1.40 ± 0.02*（*< 0.05）（値は、平均±標準誤差）であった（Howdeshell et al. 2008b）。（厚生労働省　2010a）

④ 発生毒性試験（ラット）（フタル酸エステル＋AR アンタゴニスト）

米国食品品質保護法（FQPA）は、1996 年に EPA に対し、共通する毒性メカニズムを介して作用する化学物質の累積リスクを検討するように求めたことから、抗アンドロゲン性の化学物質に関する累積リスクを評価するための枠組みを与えるような混合物に関する試験が実施された。

SD ラットにおいて、GD14～18 の間、BBP（150 mg/kg 体重/日）、DBP（150 mg/kg 体重/日）、DEHP（150 mg/kg 体重/日）、ビンクロゾリン（15 mg/kg 体重/日）、プロシミドン（15 mg/kg 体重/日）、プロクロラズ（35 mg/kg 体重/日）、リニュロン（20 mg/kg 体重/日）の単体（生殖器奇形に関する ED_{100} の 1/7）又はこれらの化学物質及び他のフタル酸エステル類（DBP、BBP、DEHP、DEP、DIBP、DPP）の混合物（0、25% 、50% 、75%、100%）（生殖器奇形に関する ED_{50}）の強制経口投与が行われた。

その結果、AGD の短縮（PND 2）や乳頭保持（PND 13）などの抗アンドロゲン作用は相加的であった（Rider et al. 2008）。（厚生労働省　2010a）

⑤ 発生毒性試験（ラット）（2 剤一組）

妊娠 SD ラットにおいて、GD14～18 の間、抗アンドロゲン剤単独又は 2 剤一組（尿道下裂又は精巣上体の形成不全に関する ED_{50} の約 1/2 量に相当する用量）による経口投与が行われた。2 剤一組には、AR アンタゴニスト（ビンクロゾリン+プロシミドン）、フタル酸エステル（DBP+BBP 及び DEHP+DBP）、フタル酸エステル＋AR アンタゴニスト（DBP+プロシミドン及び BBP＋リニュロン）が用いられた。

その結果、それぞれの化学物質単独の投与量では、ほとんど奇形を誘発することはない用量であったが、2 剤の全ての組み合わせでは、アンドロゲン依存性組織に用量相加的に影響が生じた。

同様に、7 種類の抗アンドロゲン剤を混合した試験も実施された。その結果、これらの化学物質は、アンドロゲンシグナル経路において、2 種類の異なる経路、すなわち、AR アンタゴニスト及びアンドロゲン合成阻害によって抗アンドロゲン作用が誘発された。この試験から、本質的に異なる毒性メカニズムによって作用する化合物が同時に存在するときは、累積的、用量相加的な影響が示された（Rider et al., 2009）。

⑥ 発生毒性試験（ラット）（DBP、BBP 及び又は DEHP+2,3,7,8-TCDD）

全く異なる毒性経路を介して精巣上体の分化をかく乱する 2 種類の化学物質（DBP（AR 経路）及び 2,3,7,8-TCDD（Tetrachlorodibenzodioxin：テトラクロロジベンゾパラダイオキシン）（AhR（Aryl Hydrocarbon Receptor：芳香族炭化水素受容体）経路））を含む幾つかの抗アンドロゲン剤を混合した多成分混合物系の発生毒性試験が実施された。この試験では、以前に試験された 2 剤一組の混合物に用いられたフタル酸エステル（DBP、BBP、DEHP）（Rider et al., 2009）に加えて、新たに 3 種類のフタル酸エステル（DiBP、DPP 及び DiHP）が、10 種類の化学的混合物を作るために加えられた。

その結果、2 成分混合物試験及び多成分混合物試験の両方において、雄の生殖器官の発生を標的とする化学物質においては、反応相加モデルに基づいた予測を超えた、用量相加

モデルに基づいた予測と一致した累積作用がしばしばみられた。すなわち、分化している組織においては、相互に連結されたシグナル伝達経路の中で、動的相互作用をかく乱するような本質的に異なった毒性メカニズムによって作用する化合物は、混合物の個々の成分のメカニズム又は作用機序に関係なく、累積的な用量相加的作用を生ずることが明らかとなった（Rider et al., 2010）。

＜モノエステルに関する試験＞★

Wistar ラットにおいて、強制経口投与による BBP の 2 種類の代謝物、すなわち MBP（Ema et al., 1996a, 1995a, 1995b）及び MBzP（Ema et al., 1996b）の発生毒性が評価された。（NTP-CERHR, 2003）

① 発生毒性試験（ラット）（MBuP）

Wistar ラットにおいて、MBuP（0、250、500、625 mg/kg 体重/日）の GD 7～15 の間の強制経口投与が行われた。

その結果、二つの高用量（500 及び 625 mg/kg 体重/日）において、母動物毒性が認められ、体重増加及び飼料消費量が低下した。これらの用量においては、着床後胚死亡率の有意な上昇及び一腹当たりの生存胎児数並びに胎児体重の有意な減少がみられた。これらの用量では、胎児奇形も増加した。主要な所見は、口蓋裂、脊椎の変形及び腎盂の拡張であった（Ema et al., 1995b）。

NTP-CERHR では、母動物毒性の NOAEL は 250 mg MBP/kg 体重/日、LOAEL は体重増加の低下に基づき 500 mg MBP/kg 体重/日とした。また、発生毒性の NOAEL は 250 mg MBP/kg 体重/日、胎児死亡率の増加、胎児体重の低下、外部及び骨格奇形の増加、内臓変異（Visceral variations）の増加↑に基づき、LOAEL は 500 mg MBP/kg 体重/日と確認された。（NTP-CERHR, 2003、厚生労働省, 2009）

② 発生毒性試験（ラット）（MBuP）

Wistar ラットにおいて、MBuP（0、500、625、750 mg/kg 体重/日）の GD 7～9、GD 10～12 及び GD 13～15 の間における強制経口投与が行われた。

その結果、全ての投与間隔（GD 7～9、GD 10～12、GD 13～15）における全用量で胚死亡率が上昇した。GD 10～12 では、催奇形性は観察されなかったが、GD 7～9 及び GD 13～15 では、625 及び 750 mg/kg 体重/日投与群において胎児の外部奇形の発生頻度の増加が認められた。GD 7～9 では、500、625 及び 750 mg/kg 体重/日投与群において、また、GD 13～15 では、625 及び 750 mg/kg 体重/日投与群において骨格奇形の増加が観察された。GD 7～9 の投与群(500、625 及び 750 mg/kg 体重/日)においては、頚椎の変形が優勢であった。GD 13～15 の投与群(625 及び 750 mg/kg 体重/日)においては、口蓋裂及び胸骨分節の癒合が観察された（Ema et al., 1996b）。

これらの結果から、NTP-CERHR, 2003 では以下のような結論を導いた。すなわち、MBuP を用いた実験結果は、DBP 及び BBP に関する毒性所見と一致しており、MeBP（及び又はそれに続く代謝物）は、DBP 及び BBP の両方の発生毒性（胚死亡及び奇形）に関

する主要な原因となる可能性が示唆された。（NTP-CERHR, 2003）。

③ 発生毒性試験（ラット）（MBeP）

妊娠した Wistar ラットにおいて、MBeP（0、250、313、375、438 及び 500 mg/kg 体重/日）の GD 7～15 の間の強制経口投与が行われた。

投与期間中、313 から 500 mg/kg 体重/日の用量においては、母動物の体重増加は減少した。また、250 から 500 mg/kg 体重/日の用量においては、飼料摂取量が低下した。

438 及び 500 mg/kg 体重/日では、着床後胚死亡率が上昇した。

438 及び 500 mg/kg 体重/日では胎児の外部奇形が、313 から 500 mg/kg 体重/日では骨格奇形が、375 から 500 mg/kg 体重/日では内臓（内部）奇形の発生頻度がそれぞれ増加した。

最も多くみられた胎児所見は、頚椎及び胸椎、肋骨の異常並びに腎臓（375 及び 438 mg/kg 体重/日の腎盂の拡張、500 mg/kg 体重/日の腎形成不全）に対する影響であった（Ema et al., 1996a）。

NTP-CERHR, 2003 では、母動物毒性の LOAEL は摂餌量の低下に基づき 250 mg/kg 体重/日と設定された。また、発生毒性の NOAEL は 250 mg/kg 体重/日、LOAEL は骨格奇形の増加に基づき 313 mg/kg 体重/日とされた。

NTP-CERHR は、BBP の代謝産物である MBuP 及び MBeP に関する試験（Ema et al., 1995b、Ema et al. 1996a、Ema et al., 1996b）の試験から、MBuP に関する母動物毒性及び発生毒性の NOAEL として 250 mg/kg 体重/日が確認された。一方、MBeP に関しては、母動物毒性の NOAEL は確認されなかったが（250 mg/kg 体重/日で影響が観察されたため）、発生毒性の NOAEL は、この試験条件下では 250 mg/kg 体重/日であった。

MBeP については、375 から 500 mg/kg 体重/日における胎児の腎臓に対する影響が懸念されている。その理由は、CD ラットの試験（Field et al., 1989）においても、混餌投与における高用量（1,640 mg/kg 体重/日）で、胎児の腎臓奇形が認められたこと及び成体ラットにおいて腎臓が標的器官であることが知られていることによる。同様に、これらの試験においてみられた頚椎や肋骨の変形や異常も懸念されている（Ema et al., 1996a）。（NTP-CERHR, 2003）

④ 発生毒性試験（ラット）（MBP）

妊娠した Wistar-King A（WKA）ラットにおいて、MBP（0 、300 mg/日：約 1,000 mg/kg 体重/日相当、ゴマ油に溶解）の GD 15～18 の間の強制経口投与による発生毒性試験が行われた。雄の児動物について、GD 20 及び PND 30～40 に精巣の位置が評価された。
対照群の雄では、GD 20 には全ての雄児動物（19 児、3 同腹）で精巣が下腹部に位置し、PND 30～40 には 15 匹の雄児動物（3 同腹）で陰嚢に下降した。子宮内で MBP に暴露した雄では、GD 20 には全ての雄児動物（15 児、3 同腹）で精巣は有意に上昇し、腹腔内の高い位置にあり、PND 30～40 には、停留精巣を示した（片側性又は両側性の停留精巣、26 児のうち 22 例、5 同腹）。また、停留精巣の 87%は腹腔内にあり、残りの 13%は外鼠径輪（external inguinal ring）に位置していた。

精巣下降は、アンドロゲンの支配下にあることから、筆者らは、フタル酸エステルはセルトリ細胞における cAMP の蓄積による FSH 刺激に影響する可能性があり、精巣の腔内移動における推定上のメディエーターであるミューラー管抑制因子（Mullerian inhibiting substance）の分泌を抑制したとしている（Imajima et al, 1997）。（NTP-CERHR, 2003）,

＜生殖毒性の作用機序＞

① *in vitro* エストロゲンレセプター結合活性、*in vivo* エストロゲン用作用

フタル酸エステル類のエストロゲンレセプター（ER）への結合に関して、エストラジオール（E2）の標識体と競合するフタル酸エステル類（DEHP、DOP、DIDP、BBP、DINP、DBP）を含む化合物の結合活性が様々な試験系において調べられた。

ER 蛋白質源としては、ラット子宮サイトゾル（Zacharewski et al., 1998）、ニジマス肝臓サイトゾル（Jobling et al., 1995）、バキュロウイルス（baculovirus）系を用いて、SF9 昆虫細胞に過剰発現した遺伝子組換えヒト ER（rhER）（Bolger et al., 1998, Nakai et al., 1999）及び酵母に発現したニジマス ER（Petit et al., 1997）が用いられた。トリチウム化 17ß-エストラジオール（E2）が組織サイトゾル結合アッセイに使いられた。一方、高親和性蛍光 E2 誘導体が rhER 結合アッセイに用いられた。

その結果、BBP は、ラット（Zacharewski et al., 1998）及びマス（Jobling et al., 1995）のエストロゲンレセプター（ER）に結合することが示され、相対的な結合親和性は、E2 に比べるとおよそ 10,000～100,000 倍未満であった。

次に、多種類の *in vitro* 遺伝子発現アッセイ系を使いて、フタル酸エステル活性が調べられた。アッセイには、安定的にトランスフェクションされた細胞（Zacharewski et al., 1998）、一過性にトランスフェクションされた細胞（Zacharewski et al., 1998, Jobling et al., 1995）、酵母を基礎にしたアッセイ（Zacharewski et al., 1998, Petit et al., 1997, Coldham et al., 1997, Harris et al., 1997）及び培養ニジマス肝細胞におけるビテロゲニン（vitellogenin）誘導（Petit et al., 1997）が用いられた。

BBP は、*in vitro* エストロゲン-介在遺伝子発現アッセイにおいて、ほ乳類細胞トランスフェクション実験では試験された最高濃度の 10 μM で弱い活性を誘発した（Zacharewski et al., 1998）。エストロゲン-介在遺伝子発現による酵母アッセイにおいては、フタル酸エステルの活性は E2 の約 1×10^{-6} ～5×10^{-7} 倍であった。調べられたフタル酸エステルのうち、BBP の活性が最も高かった（E2 の 1×10^{-6} 倍）。また、代謝物の MBP 及び MBzP にはエストロゲン活性がないことが証明された（Harris et al., 1997）。

しかし、SD ラット（10 匹/群）における BBP（20、200、2,000 mg/kg 体重/日）による 4 日間強制経口投与試験では、子宮湿重量及び膣上皮細胞の角化に対する影響が観察されなかった（Zacharewski et al., 1998）。

また、Moore は、フタル酸エステルのエストロゲンポテンシャルに関するデータをレビューすることによって、インビトロ試験において確認されたフタル酸エステルのエストロゲン活性は、「ヒト又は環境に対して関連性がない」と結論した（Moore, 2000）。
（NTP-CERHR, 2003）

② *in vitro* アンドロゲン活性及び抗アンドロゲン活性

MDA-kb2 細胞株を用いて、ヒト組織中の残留物として生じる難燃剤、抗菌剤及びフタル酸エステルによる内分泌機能への影響を調べるために、難燃剤（テトラブロモビスフェノール A（TBBPA）、ヘキサブロモシクロデカン（HBCD）、ペンタブロモジフェニルエーテル（BDE-100）及びヘキサ-BDE（BDE-155））、抗菌剤（トリクロサン（TCS）及びトリクロカルバン（TCC））及びフタル酸エステル（DMP、DEP、DEHP、BBP、DBP、DPP 及び MEHP）のアンドロゲン活性及び抗アンドロゲン活性の *in vitro* 分析が行われた。

試験された全ての難燃剤及び抗菌剤は、アンドロゲン活性がないか弱い活性を示した。対照的に、ほとんどのフタル酸エステルは、抗アンドロゲン活性を示した。BBP、DBP 及び DEP は、強力な抗アンドロゲン活性を示したが、DEHP、DPP、DMP 及び DEHP 代謝物の MEHP の活性は低かった（Christen et al., 2010）。

③ *in vivo* アンドロゲン活性

妊娠 14 日から出生後 3 日まで、BBP に暴露された雄ラットにおいて、性的発生への抗アンドロゲン様作用の発現について検討された。妊娠している母動物は、750 mg/kg 体重/日の用量で強制経口暴露された。暴露により、雄の生殖器官に幾つかの奇形が認められ、AGD 短縮、精巣重量の低下、何匹かの雄児動物に、雌様の乳輪/乳頭が誘導された。この試験において、BBP の抗アンドロゲン様作用が立証されたが、高用量での単回投与を用いているため、ヒトの生殖又は発生に影響する BBP に関するポテンシャルを評価する際には、その有用性は限定されたものとなっている（Gray, 2000）。（NTP-CERHR, 2003）

④ *in vitro* 甲状腺ホルモン（TH）系への影響及びエストロゲン活性

広く使用されている一連のフタル酸エステル及びフェノールについて、甲状腺ホルモン（TH）様活性及びエストロゲン活性が *in vitro* で調べられた。調べられた化合物は、BBP、DBP、DOP、DIDP、DINP、DEHP、DEHA、tOP（4-tert-octylphenol）、CMP（4-chloro-3-methylphenol）、2,4-DCP（2,4-dichlorophenol）、2-PP（2-phenylphenol）及びレゾルシノールである。TH かく乱ポテンシャルは、TH-依存性ラット下垂体 GH3 細胞増殖（T-screen）に対する作用によって測定された。エストロゲン活性は、ER ルシフェラーゼレポーターベクターで安定的にトランスフェクションされた MVLN 細胞で評価された。さらに、6 種類のフタル酸エステルの混合物について、複合効果も調べられた。

その結果、2-PP を除き、全ての化合物は、有意に GH3 細胞の増殖に影響を及ぼした。また、tOP、BBP 及び DBP は ER トランス活性を活性化したが、DEHP は、17β-エストラジオールが誘導した ER 機能に拮抗した。混合物は相加的に ER トランス活性を有意に誘導した。T-screen においては観察された混合物の作用は予想よりも低かったが、このことから混合物の作用に拮抗するポテンシャルの可能性が示唆された（Ghisari et al., 2009）。

⑤ *in vitro* ステロイド合成阻害 （ラット）

ラット胎児における雄の生殖器官の発生に対するフタル酸エステルの活性の差異を調

べるため、精巣中のフタル酸エステル濃度及び *in vitro* でのステロイド合成阻害活性が調べられた。妊娠ラット(Sprague–Dawley (Crl:CD(SD))において、5 種類のフタル酸エステル（DMP、DEP、DBP、DEHP 及び BBP）が試験された（500 mg/kg 体重/日、GD12～19)。また、それぞれのフタル酸エステルの代謝物であるフタル酸モノエステル（MMP、MEP、MBP、MEHP 及び MBzP）に関して、胎児の精巣中の濃度が分析された。

その結果、精巣中の MMP 及び MEP 濃度は、活性モノエステルの MBP 及び MEHP に比べて、2～40 倍高かった。BBP への暴露では MBzP は低濃度であったが、DBP への暴露による MBP 濃度と同様であった。

一方、*in vitro*MA-10 細胞アッセイでは、テストステロン産生へのフタル酸モノエステルの直接作用が測定された。MEHP は、1 μM で LH 刺激テストステロン産生を阻害した。RT-PCR により、コレステロール輸送及びステロイド合成並びに MEHP による代謝に関係する遺伝子の発現量の低下が確認された。テストステロン阻害に関して、さらに 5 種類のフタル酸モノエステル(MBP、MEP、MnOP、MBeP 及び MMP)が試験された。MBP と MOP は、MEHP、MMP 及び MEP と同様であり、MBzP は、テストステロン産生の貧弱な阻害剤であった。

この結果に基づくと、*in vivo* における性的発生に干渉するフタル酸エステルの活性の差異は、組織濃度における差よりも、テストステロン阻害に対する効力差により関係がある（Clewell et al., 2010)。

⑥ ラット胎児のテストステロン産生への影響

SD ラットにおいて、GD14～18 の間、コーン油に溶解したフタル酸エステルの強制経口投与が行われ、フタル酸エステルの子宮内暴露による雄の生殖発生に対する影響が調べられた。胎児の精巣のエンドポイントとして、胎児のテストステロン（T）産生に対する 9 種類のフタル酸エステル混合物の影響及び SD と Wistar における応答の違いが調べられた。

9 種類のフタル酸エステル混合物（DEHP、DIHP、DIBP、DBP、BBP、DCHP、DHepP、DHexP 及び DPP）の希釈系列の投与により、胎児の T 産生が用量依存的に低下した（Hannas et al., 2011)。DBP、BBP について単独の試験は実施されていない。

⑦ *in vitro* 腎ミクロゾーム 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）阻害活性（ヒト、ラット）

フタル酸エステルによるグルココルチコイドホメオスタシスのかく乱性、特に、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）の機能不全、阻害様式及び阻害活性と構造式との関係を調べるため、12 種類のフタル酸エステルジエステル及び 4 種類のモノエステルについて、ヒトとラットの腎臓（ミクロゾーム）11β-HSD2 を用いて阻害活性が調べられた。

その結果、調べられたフタル酸ジエステルのうち、DPrP と DBP は、ヒトとラットの 11β-HSD2 活性を有意に阻害した。ラットの 11β-HSD2 に対する IC_{50} は、DPrP 及び DBP に関してそれぞれ、85.59 μM 及び 13.69 μM（$P<0.001$）であった。また、BBP（$P<0.05$）はヒト酵素のみを阻害した。一方、8 種類のフタル酸ジエステル（DMP、DEP、DEHP、

DNPP、DHP、DNOP、DINP、DIDP）は、11β-HSD2 酵素活性に影響を与えなかった。阻害作用のある BBP と 8 種類の阻害作用のないフタル酸ジエステルの構造式を比較すると、アルコール基が 1～2 炭素少ないか、あるいは分岐鎖又は非分岐鎖として 5～10 炭素多いかのいずれかであった。しかしながら、6 炭素のアルコール基をもったフタル酸エステルは、炭素が環化すると DCHP のように阻害作用を示し、ラット 11β-HSD2 に対する IC_{50} は 32.64 μM（P<0.001）であった。

これらの結果から、フタル酸エステルが阻害剤であるかどうかは、化合物の大きさと形を反映していることが分かった。ヒトの血清及び尿中から検出されるフタル酸エステル代謝物は、モノエステルである。親化合物の DEHP が阻害作用を示さなくとも、モノエステルの MEHP は、ヒト（IC_{50} = 110.8 ± 10.9 μM）及びラット（IC_{50} = 121.8 ± 8.5 μM）の 11β-HSD2 活性を有意に拮抗阻害した。特定のサイズと形状を有するフタル酸エステルは、拮抗阻害剤として作用することが示された（Zhao et al., 2010）。

⑧ 生殖への毒性影響とメタボロミクス

妊娠 CD ラット（3 匹/群）において、妊娠期間中 GD14～GD21 に、BBP（0、25、750 mg/kg 体重/日）の強制経口投与が行われ、メタボロミクスを利用して、若齢期暴露と生殖及び又は発生影響との間の相互関係が評価された。投与された BBP 投与量として、児動物に影響を誘発することが知られている用量（750 mg/kg 体重/日）及びこれまでに影響を誘発することが示されていない用量（20 mg/kg 体重/日）が用いられた。尿サンプルは、D18（暴露期間）及び PND 21 の母動物並びに PND 25 の児動物から、24 時間の間、収集された。児動物においては、PND 0（出生時）、4、7、14、21 に数と性別確認、体重測定、肉眼検査（AGD）等の従来のエンドポイントが測定された。

その結果、溶媒又は BBP に暴露された母動物から収集された尿のメタボロミクスは、内因性代謝物に関して異なったパターンを示した。妊娠期間の暴露後 3 週間で、尿中の内因性代謝物の代謝プロフィールは、溶媒、低又は高用量を投与した母動物で差異が認められた。また、児動物においても、雄児と雌児、溶媒、低又は高用量を投与された母動物から生まれた児動物、及び影響が観察されない児動物から生殖毒性影響が観察された児動物まで、差異がみられた。代謝物は、本試験で測定された影響により、投与群及びそれらの関係ごとに有意に分類し、生化学的経路にマッピングを行なってメカニズムとの関連性を判断した（Sumner et al., 2009）。

（７）その他の作用/毒性影響

① 細胞死と活性酸素種（ROS）

壊死性、アポトーシス性の細胞死及び活性酸素種（ROS）の産生に関して、4 種類のフタル酸エステル（DEHP、BBP、DBP 及び DIBP）の作用が、マウスのマクロファージ細胞株である RAW264.7 を用いて、*in vitro* で調べられた。

全てのフタル酸エステルは、対照と比較すると、無視できるほどの用量に依存しない ROS 産生がみられた。DEHP 及び BBP は、調べられたどの用量においても壊死性又はアポトーシス性の細胞死を生じさせなかった。一方、DIBP 及び DBP は、二つの最高用量（100

uM 及び 1 mM）において、用量依存的に壊死性の細胞死を生じさせた。DIBP の二つの用量（500 µM 及び 1 mM）では、アポトーシスはそれぞれ、31 及び 60 倍の増加を示した。DIBP は、マウスのマクロファージ細胞に対して、他の 3 種類のフタル酸エステルとは実質的に異なったアポトーシス性の細胞死作用を生じさせた。この作用は ROS 産生に関係しなかった。

以上の結果から、ヒトのリスクにおける DIBP と DBP に関する毒性は、別々に評価がされる可能性がある（Naarala and Korpi, 2009）。

② ラット骨芽細胞に対する作用

BBP 及び DBP は、細胞質に侵入して生物濃縮され、アクチン細胞構造の修飾及びマイクロフィラメントの破壊に関与するマイトジェン作用及び Py1a ラット骨芽細胞における核アクチン及びラミン A の調節に影響を与える。そこで、Sabbieti ら（2009）は、骨芽細胞の活性を調節している 2 種類のエストロゲン模倣化合物の役割について、*in vitro* で検討を行った。

その結果、BBP 及び DBP は、MT3T3-E1 骨芽細胞及びマウス頭頂骨の初代培養骨芽細胞（COBs）の両方に DNA 塩基の損傷を引き起こすことが示された。さらに、これらのエフェクターで処理すると、結果的に細胞生存率の低下を伴ったアポトーシスタンパク質の増加と、p53 及び phospho-p53（ser-15 及び ser-20）の増加が引き起こされた。

これらのデータから、フタル酸エステルは、少なくとも部分的には p53 の活性化を介して、骨芽細胞のアポトーシスを誘導することが明らかになった。増殖作用は、p53 の欠落による活性化又は p53 の変異に原因する可能性がある(Sabbieti et al., 2009)。

(8)遺伝毒性

① *in vitro* 試験

サルモネラ及び L5178Y マウスリンフォーマ細胞を BBP で処理した後では、S9 活性化の存在又は非存在下で、突然変異の増加は観察されなかった（Kozumbo et al.,1982、Zeiger et al., 1985）。（NTP, 1997）

哺乳類細胞系では、BBP は L5178Y マウスリンパ腫細胞の TK 遺伝子座に変異を誘発しなかった（Myhr and Caspary,1991）。また、S9 活性化の存在及び非存在下での BBP 処理では、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に、姉妹染色分体交換又は染色体異常を引き起こさなかった（Galloway et al., 1987）。

代謝活性化の存在及び非存在下での L5178Y マウスリンパ腫細胞突然変異試験及び Balb/3t3 細胞の形質転換試験において、BBP は陰性であった（Barber et al., 2000）。（NTP-CERHR, 2003）

BBP は、シリアンハムスター胚細胞において、形態学的形質転換（morphological transformation）を誘発したが、BALB/3T3 細胞形質転換系においては誘発しなかった。（EFSA, 2005a）

② *in vivo* 試験

雄マウスに BBP（1,250～5,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与した優性致死試験では、骨髄細胞において姉妹染色分体交換の誘導及び染色体異常の増加が観察されたが、反応性は低く、確認試験は実施されなかった（NTP, 1997）。

染色体異常の誘発に関しては、雌ラットにおいて、BBP（182.6 mg/kg 体重/日、妊娠及び授乳期間中）への低用量暴露試験が行われ、小核誘発は報告されなかった（Ashby et al., 1997）。（NTP, 1997、EFSA, 2005a、EU RAR, 2007、NTP-CERHR, 2003）

B6C3F$_1$ 及び CD-1 雄マウスにおいて、試験 1、5 及び 10 日に、BBP（400～600、1,280～1,840、3,200～4,560 mg/kg 体重/日）の皮下注射投与による優性致死試験が実施された。陽性対照のトリエチレンメラミン（triethylene melamine）も同様に投与された。次に、雄は、無投与の雌と 4 日ごとに 49 日まで交配された。雌の子宮内容物は、GD 17 に評価された。BBP は、いずれの用量においても、いずれの動物種系統でも、出生前死亡又は種々の生殖パラメータの低下はみられなかった（Bishop et al., 1987）。（NTP, 1997、NTP-CERHR, 2003）

キイロショウジョウバエ（*Drosophila mehogaster*）の雄への BBP の注射及び経口投与では、生殖細胞に伴性劣性致死突然変異の増加は認められなかった（Valencia et al., 1985）。

IPCS, 1999 の評価では、BBP の遺伝毒性は明らかに陰性であるが、2 次的な影響であ

ると考えられる染色体異常誘発性に関する曖昧な結果が示されている。遺伝毒性に関する証拠の重みは明白に陰性であるが、はっきりと染色体異常誘発性がないと結論するためには、利用可能なデータは不十分である。しかしながら、利用できる試験においては、活性は弱く、DNA に対する化合物の二次的作用としばしば一致している（IPCS, 1999、厚生労働省　2010a）。

＜遺伝毒性試験結果のまとめ＞

EU RAR, 2007 では、*in vitro* 及び *in vivo* における主要な遺伝毒性試験結果を表に纏めている。以下に引用した。

表 3　BBP の遺伝毒性

試験	結果	出典
in vitro、原核生物及び下等真核生物		
Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538; S9 +/-; 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 µl /プレート	－	Monsanto, 1976b
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538; S9 +/-; 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 µl /プレート	－	Monsanto , 1976c
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535 , TA1537; S9 +/-; 100, 333, 1,000, 3,333, 10,000 µg /プレート	－	NTP, 1997
E. Coli; 30 mg/プレート; 突然変異試験	－	Omori, 1976, orgianl data Kurata, 1975
B. Subtilis; 30 mg/プレート; 突然変異試験.	－	Omori, 1976, orginal data Kurata, 1975
Saccharomyces cerevisiae D4, S9 +/-; 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 µl /プレート; 突然変異試験.	－	Monsanto, 1976b
In vitro, Mammalian cells		
マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK; S9 +/-; 0.08, 0.16, 0.32, 0.65, 1.25, 2.5 or 5.0 µl /mL、1.25, 2.5, 5.0 µl/mL で不溶. 突然変異試験	－	Monsanto , 1976d
マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK; S9 +/-; 5, 10, 20, 30, 40, 60 nl /mL.突然変異試験	－	NTP, 1997
CHO 細胞; S9 +/-; 1,250 µg /mL まで; CA 及び SCE アッセイ	－又は不明瞭	Galloway et al., 1987
シリアンハムスター胚細胞; 25, 50, 100, 150, 250 µg /mL、7 日間試験、 1,2 5,10, 20 µg /mL、24 時間試験, ≥ 25 µg /mL で沈殿. 細胞形質転換試験.	－ 24 時間試験 ＋ 7 日間試験の 2.5 及び 10 µg/mL.	Le Boeuf et al., 1996
BALB/3T3 細胞; 10, 20, 40, 80, 160 nl BBP/mL：形質転換試験.	－	Monsanto (1985)
in vivo		

試験	結果	出典
キイロショウジョウバエ; 250, 10,000 and 50,000 ppm 混餌投与; 伴性劣性致死試験.	Negative	Valencia et al., 1985
マウス骨髄; 1,250, 2,500, 5,000 mg/kg 体重、腹腔内投与; SCE 及び CA アッセイ	SCE ± 23 及び 42 時間 CA＋ 17 時間の最高用量、 －36 時間の全用量	NTP, 1997
Alpk:APfSD (AP)ラット. 182.6 µg/kg 体重/日、妊娠期間及び授乳期間; 19 匹; 小核試験	小核誘発なし	Ashby et al., 1997
B6C3F1 マウス、CD-1 マウス; 400-600, 1,280-1,840, 3,200-4,560 mg/kg 体重、皮下注射.; 優性致死変異試験	死産率の増加なし	Bishop et al., 1987

－：陰性、±：弱陽性、＋：陽性

（EU RAR, 2007 をもとに作成）

３．ヒトにおける影響

(1)急性毒性

BBP への長期暴露に関する影響を評価するために、使用できるヒト集団における適切なデータは得られていない(IPCS, 1999)。

ボランティア（200 例）に、3 週間にわたって、15 回、BBP を適用し、その後、チャレンジが行われた試験において、一次刺激性又は感作性は認められなかった（Hammond, 1987）。

(2)亜急性及び慢性影響

① 暴露

a. 職業暴露

BBP を含むフタル酸エステル混合物に対する職業暴露は、呼吸器系・神経系の疾病及びがんに関係するという報告がある。すなわち、集団を対象とした大きな症例対照研究においては、5 年を超えて PVC 製造に従事した労働者に、多発性骨髄腫（multiple myeloma）のリスクが有意に増加したことが認められた（Heineman et al., 1992,）。（IPCS, 1999）（NTP-CERHR, 2003）

（フタル酸エステル暴露と血清中性ホルモン）

中国での横断的調査において、DEHP 及び DBP を可塑剤として使用している PVC 製フローリング製造工場の男性労働者 74 名（暴露群）と、年齢及び喫煙状況をマッチした建設会社の男性労働者 63 名（非暴露群）について、MEHP 及び MBP の尿中濃度と血清中性ホルモン（FSH、LH、遊離テストステロン（fT）、E2）との関係が調べられた。

その結果、暴露群では非暴露群に比べ、尿中 MBP（644.3 対 129.6 μg/g クレアチニン、$p < 0.001$）及び MEHP（565.7 対 5.7 μg/g クレアチニン、$p < 0.001$）の濃度が有意な高値が認められた。一方、暴露群では非暴露群に比べて、血清 fT 濃度が有意に低かった（8.4 対 9.7ng/dL、p=0.019）。暴露群の血清 fT 濃度は、MBP（$r = -0.25$、$p = 0.03$）及び MEHP（$r = -0.19$、$p = 0.095$）の尿中濃度と負の相関性がみられた。回帰分析から、血清 fT 濃度は、総フタル酸エステル値の増加とともに有意に減少することが分かった（MBP 及び MEHP の 4 分位値の合計; $r = -0.26$、$p = 0.002$）（Pan et al. 2006）。

さらに、PVC 製フローリング製造工場の男性労働者における DBP 及び DEHP 暴露のハザードインデックス（HI）と血清中の fT、E2、LH 及び FSH の各濃度との間の関連性が調べられた。HI と生殖ホルモンの用量反応曲線を特徴づけるため、制限型 3 次スプライン関数が用いられた。

暴露群労働者の HI の中央値は 5.30 であり、非暴露群労働者の 53 倍であった。暴露群労働者の 89.2%及び非暴露群労働者の 1.6%が、1.00 を超える HI 値であった。暴露群労働者では、HI と fT の間には、わずかに有意な負の相関性がみられたが（$r = 0.195$、$p = 0.096$）、非暴露群労働者ではみられなかった。暴露群労働者では、fT と FSH において、長い尾をもった逆 J 字型曲線及び小さな変化の LH 曲線がみられた。一方、非暴露群労働者では、fT において、逆で扁平な S 字型曲線と LH 及び FSH における鏡 S 字型曲線がみられた。

高 HI のフタル酸エステル暴露の労働者では、T 産生及び視床下部脳下垂体精巣軸（HPT）機能の両方が障害された。高及び低 HI の両方の労働者においては、HPT フィードバック機能が活性化されて、HI の上昇に伴って、さらに fT レベルが低下することが妨げられている可能性が示された（Pan et al. 2011）。

b. 一般公衆の暴露

一般住民においては、子ども 251 例及び同数の対応症例による症例対照研究において、生後最初の 2 年間に気管支閉塞のリスクが有意に増加したが、これは、PVC 床張り材の存在に関係していた（調整オッズ比、adjusted O.R. ≥1.89）（Jaakkola et al., 1999）。子どもへの暴露の結果に関しては、研究されていない。

1950～2007 年の間に報告された PVC 製品からのフタル酸エステル暴露による呼吸器及びアレルギーへの影響に関する調査が実施された。また、ヒトにおける毒性研究（27 例）及び実験室での毒性試験（14 例）についてレビューが行われた。

2 種類のマウスにおける吸入試験から、MEHP は、コアレルゲンへの暴露に対して、免疫応答を調節する能力を有していることが示された。またデータに基づいて、NOEL は 30 ug MEHP/m^3 であり、通常の環境における推定ヒト暴露レベル未満と計算された。

症例報告及び症例シリーズ（n = 9）の調査から、PVC フィルムから揮散した蒸気によって、喘息が引き起こされた可能性が高いことが明らかにされた。また、職業暴露における成人の疫学研究（n = 10）からは、加熱された PVC 蒸気と喘息及び呼吸器疾患との関連性が、また、子どもの調査（n = 5）からは、家庭における PVC 表面物質と喘息（固定効果モデル、喘息：OR=1.55、95%CI：1.18～2.05、症例 4）とアレルギー（アレルギー：OR=1.32、95％CI：1.09～1.60、症例 3）のリスクとの関連性が示された（Jaakkola JJ, Knight TL, 2008）。

（母親尿中フタル酸エステルと肛門生殖突起間距離インデックス：AGI）

疫学調査から、134 名の男児（2～36 か月齢）から得られた標準化された AGD の測定値は、陰茎容積（R = 0.27、p = 0.001）及び不完全な精巣下降を有する男児の割合（R = 0.20、p = 0.02）と有意に相関することが報告された。AGD を検査時の体重で除した指標（AGI）は次のように定義された。 AGI = AGD/体重（mm/kg）。

不完全に片方もしくは両方の精巣が下降している男児の割合は、短、中間及び長 AGI として分類された男児の 20.0、9.5、5.9%であった（p < 0.001）。また、AGD は陰茎容積（R = 0.27、p = 0.001）と有意に相関し、また、陰茎容積/体重は AGI と有意に相関した（R = 0.43、p = 0.001）。回帰分析及びカテゴリカル解析により、年齢補正された AGI を用いると、出生前の母親尿サンプル（n=85）からの 4 種類のフタル酸エステル代謝物（MEP、MBP、MBzP 及び MIBP）は、AGI と負の相関を示した（回帰係数に関する p-値＝0.007～0.097）。AGI カテゴリー（長（n = 17）、中（n = 43）、短（n = 25））ごとの母親尿中フタル酸モノエステル濃度の平均値（ng/mL；括弧内は中央値）は、MBP；長 AGI 13.1（11.5）、中 AGI 22.2（13.1）、短 AGI 38.7（24.5）、MBzP；長 AGI 10.6（6.6）、中 AGI 15.1（7.7）、短 AGI 25.8（16.1）であった。

これらの 4 種類のフタル酸エステル代謝物に対する複合暴露を定量化するために、総フ

タル酸エステルスコアを定義すると、年齢補正された AGI は、フタル酸エステルスコアの増加とともに有意に減少した（スロープに関する p 値= 0.009）。低い AGI と不完全な精巣下降に関係しているフタル酸エステル代謝物の濃度の中央値は、米国の女性人口の 4 分の 1 に認められる濃度未満である。

このデータから、環境レベルでの出生前暴露により、ヒトの男性生殖器官の発生に有害な影響を与える可能性があるという仮説が支持された（Swan et al. 2005）。（厚生労働省 2010a）

次に、対象を出生前に拡大して、106 組（母親-男児：平均 12.8 か月齢）における尿中フタル酸エステル（Swan et al. 2005 では、n=85）と AGD との関連性について調査が行われた。男児の平均 AGD は 70.4 mm（SD 10.8 mm）で女児では 47.3mm（SD 7.1 mm）であった（男児の AGD は 49%、女児よりも長い）。

その結果、尿中の 5 種類のフタル酸エステル（MEP、MBP 及び 3 種類の DEHP 代謝物（MEHP、MEHHP、MEOHP））は、AGD に対して有意に負の相関を示した。しかし、MBzP は前回調査と異なり、AGD との相関性はみられなかった。尿中代謝物（MEHP、MEHHP、MEOHP、MBP 及び MBzP）濃度の 25%タイルから 75%タイルの上昇に関する AGD（中央値 70.2 mm）の推定変化率は、それぞれ、−4.4%、−3.9%、−4.5%、−3.2%.−0.4%であった。

子どもの年齢による体重のパーセンタイルから予測した AGD 値と実測値との差に基づいて、上位 25%タイルの長い AGD 群（26 名）、下位 25%タイルの短い AGD 群（29 名）、その中間の中間 AGD 群（51 名）のカテゴリカル解析では、MEHP、MEHHP、MEOHP、MBP 及び MBzP（中央値、ng/mL）について、長い AGD 群では、2.3、8.2、7.3、11.4、8.3、中間 AGD 群では、2.9、10.0、11.7、14.2、5.6、短い AGD 群では、6.2、19.8、21.3、26.4、10.8 であり、短い AGD 群の方が長い AGD 群より数倍も尿中濃度が高かった（Swan, 2008）。

（フタル酸エステル代謝物と男性の腹囲）

米国国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）では、一般的な 6 種類のフタル酸エステル代謝物（MBP、MEP、MEHP、MBzP、MEHHP 及び MEOHP）の血清中濃度、腹囲の予測因子である抗アンドロゲン活性及び HOMA（インスリン抵抗性の指標）について、2 種類のモデルを用いて調べられた。

その結果、MBP、MBzP、MEHP、MEP の血清中の平均中央値（全例、4 年間）（ug/g クレアチニン）は、以下のようであった。33.8±1.6（21.2）、29.4±2.7（14.2）、11±1.3（3.8）、771±66.7（188.1）（平均±SD（メディアン））、（全例、2 年間）MEHHP、MEOHP：65.8±7.9（19.6）、38.7±4.5（13.2）。そして、4 種類の代謝物が腹囲の増加に相関性を示した（MBzP、MEHHP、MEOHP 及び MEP; p-values ≤ 0.013）。3 種類の代謝物では、HOMA（MBP、MBzP 及び MEP; p-values ≤ 0.011）が増加した。

従って、当該調査において、幾つかの一般的なフタル酸エステル代謝物濃度は、腹囲とインスリン抵抗性に関して統計学的に有意な相関が認められた（Stahlhut et al., 2007）。

（尿中フタル酸エステル濃度と肥満度指数 BMI 及び腹囲）

1999～2002 年の NHANES 参加者 4,369 名（6-80 歳）を対象として、尿中フタル酸エステル（MEP、MBP（mono-n-butyl phthalate 及び mono-isobutyl phthalate の 2 異性体の合計）、MBzP、MEHP、MEHHP、MEOHP 濃度と肥満度指数 BMI（kg/m²）及び腹囲（cm）の関係について横断的調査が実施された。そして、4 分類/性特異的モデルを用いて、フタル酸エステル 4 分位値内での平均 BMI と腹囲が計算された。

その結果、男性（20～59 歳）では、最も良好な関連性がみられ、BMI 及び腹囲は、MBzP の 4 分位値の全域で増加した（補正後平均 BMI = 26.7、27.2、28.4、29.0、p-trend = 0.0002）。また、正の相関が MEOHP、MEHHP、MEP 及び MBP でみられた。女性では、思春期の女子において、BMI 及び腹囲は、MEP の 4 分位値とともに増加した（補正後平均 BMI = 22.9、23.8、24.1、24.7、p-trend = 0.03）。20～59 歳では、類似ではあるが、より強くない傾向がみられた（Hatch et al., 2008）。。

（炎症及び酸化ストレス）

1999 及び 2006 年の間の NHANES における 10,026 名の参加者からのデータを用いて、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスに関係のある血液マーカー（ビリルビン：Bil）及び炎症に関係のある血液マーカー（(アルカリホスファターゼ（ALP)、好中球絶対数（ANC)、フェリチン（鉄）の状態及びフィブリノゲン）との関係について調査が行われ、炎症及び酸化ストレスにおける潜在的なメカニズムにフタル酸エステルが関与するかどうかの検討が行われた。

共変量に関する補正をすると、ビリルビンは、MBzP 及び MCPP に加えて、DEHP 及び DBP の代謝物を含むフタル酸エステル代謝物に関して、逆相関（全てすべての p 値 <0.0001）を示した。ビリルビンは、強力な抗酸化剤であることから、このような関係からは、フタル酸エステルは、酸化ストレスの増加と関係している可能性が示された。同一代謝物の多くは、ANC、ALP 及びフェリチンと有意な正の相関関係が認められたことから、フタル酸エステルは、炎症の増加と関係することが示唆された（Ferguson et al., 2012）。

② 男性の生殖系に対する影響

a. 精子

（フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータ）

フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連性が初めて報告された。米国人の不妊相談を受診したカップルの男性パートナー168 名を対象に、フタル酸モノエステル 8 種（MEP、MMP、MEHP、MBP、MBzP、MOP、MINP 及び MCHP）の尿中濃度と精液パラメータ（精子濃度、精子運動性、精子形態）との関連について、横断的調査が実施された。

その結果、比重補正後の尿中 MEHP 濃度（中央値 6.3 ng/mL、範囲 検出限界（LOD）未満～446 ng/mL）と精液パラメータとの間に用量相関性はみられなかった。一方、比重補正後の尿中 MBP 濃度（中央値 16.2 ng/mL、範囲 ＜LOD 未満～434 ng/mL）と精子運動率及び精子濃度の三分位値の間には、負の用量相関性が認められた（それぞれ、OR/tertile：1.0、1.8、3.0; P-value＝0.02；1.0、1.4、3.3; P-value＝0.07）。また、比重

補正後の尿中 MBzP 濃度（中央値 9.3 ng/mL、範囲 LOD 未満～540 ng/mL）と精子濃度の三分位値の間には、負の用量相関性が認められた（1.0、1.4、5.5; P-value＝0.02）（Duty et al., 2003）。（厚生労働省　2010a）

（不妊傾向のある夫婦と精液パラメータ）

米国（2000～2004 年）で、不妊傾向のある夫婦 463 組の男性から提供された精子の精子運動率、精子濃度、精子形態について分析が行われた。また、それぞれの男性の尿中のフタル酸エステル濃度が測定された。分析されたフタル酸エステル代謝物は、MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP 及び DEHP の酸化的代謝物の MEHHP 及び MEOHP であった。

その結果、MBP と低精子濃度（年齢、禁欲期間、喫煙に関する調整後の OR/quartile：1.00、3.1、2.5、3.3; P for trend＝0.04）及び運動率（1.0、1.5、1.5、1.8; P for trend＝0.04）の間には、用量相関が認められた。また、最大 MBzP の 4 分位値と低精子濃度の間には、示唆的証拠がみられた（1.00、1.1、1.1、1.9; P for trend ＝0.13）。一方、MEP、MMP 及び DEHP 代謝物と精子パラメータとの間には関連性はみられなかった（Hauser et al., 2006）。

b. 性ホルモンなど

（母乳中のフタル酸モノエステルと停留精巣、性ホルモンレベル）

母乳中のフタル酸モノエステルの汚染が、精巣の形成不全の兆候としての新生児の男児における生殖ホルモンの出生後のサージに対して、どのように影響を及ぼすかどうかが調べられた。1997～2001 年の間の停留精巣に関するデンマーク-フィンランドの前向きコホート研究における生物サンプルが用いられ、出生後 1～3 か月に収集された個々の母乳サンプル（n = 130; 62 停留精巣男児/68 健康男児）中のフタル酸モノエステル（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP）が分析された。また、同時に、血清サンプルのゴナドトロピン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、テストステロン及びインヒビン B についても測定された。

その結果、全てのフタル酸モノエステルが母乳中に検出されたが、その濃度は、MMP（中央値 0.10μg/L、範囲　0.01～5.53 μg/L）、MEP（中央値 0.95、範囲 0.07～41.4 μg/L）、MBP（9.6 μg/L、範囲 0.6～10,900 μg/L）、MBzP（中央値 1.2、範囲 0.2～26 μg/L）、MEHP（中央値 11 μg/L、範囲 1.5–1,410 μg/L）、MINP（中央値 95 μg/L、範囲 27～469 μg/L）であり、濃度変化が大きかった。

フィンランド人の母乳には、MBP、MBzP、MEHP の濃度が高く、デンマーク人の母乳には、MINP の値が高かった（p = 0.0001～0.056）。一方、フタル酸モノエステル濃度と停留精巣の間には関係は認められなかった。しかしながら、MEP 及び MBP は、SHBG（それぞれ、r = 0.323、p = 0.002 及び r = 0.272、p = 0.01）に関して、MMP、MEP 及び MBP は、LH：遊離テストステロン比（r = 0.21～0.323、p = 0.002～0.044）に関して、また、MINP は、LH に関して（r = 0.243、p = 0.019）それぞれ正の相関を示した。また、MBP は、遊離テストステロンに関して負の相関を示した（r = –0.22、p = 0.033）。他のフタル酸モノエステルも同様な傾向を示したが有意ではなかった。

得られた生殖ホルモンプロフィール及び新生児におけるフタル酸エステル暴露に関す

るデータは、げっ歯類のデータと一致しており、ヒトのライディヒ細胞の発生と機能は、特定のフタル酸エステルの出生前暴露に対して傷つきやすい可能性が示された。同様に、これらの所見は、出生前にフタル酸エステルに暴露した男の小児における不完全な男性化を示す最近のヒトのデータとも合致していた（Main et al., 2006）。

③ 女性の生殖系に対する影響

a. 子宮内膜症、子宮筋腫

（子宮内膜症-日本）

日本で不妊相談に来院した患者の内、対照群 80 名（stages 0-I）及び子宮内膜症 57 名（stages II-IV）について、尿中フタル酸エステル代謝物 6 種（MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP、MEOHP）の濃度と子宮内膜症との関係が調査された。

その結果、尿中フタル酸エステル代謝物の濃度（中央値 ug/g クレアチニン、範囲）は、stage 0 、stage I 、stage II 、stage III 、stage IV では、それぞれ、MBP ; 44.1（28.6～67.6）、42.4（28.5～64.6）、51.7（36.3～74.9）、48.1（28.7～74.9）、41.6（31.6～52.1）、MBzP ; 1.8（0.9～3.4）、1.9（1.7～2.7）、2.9（1.6～3.4）、2.0（1.3～2.5）、2.0（1.2～3.5）、MEHP ; 4.5（2.8～6.2）、3.4（2.5～5.3）、3.5（1.6～4.8）、6.2（3.1～9.4）、4.9（3.5～6.9）であり、子宮内膜症との間に有意な関連性はみられなかった。また、他のフタル酸エステル尿中代謝物についても有意な関連はみられなかった（p for trend=0.23～3.30）（Itoh et al., 2009）。（厚生労働省　2010a）

（子宮内膜症-インド）

フタル酸エステルと子宮内膜症の発症との関連性を調べるために、ケースコントロール研究が実施された。インド人で子宮内膜症を有する不妊の女性 49 例（試験群）と同年齢で子宮内膜症はないが、腹腔鏡検査で診断された卵管障害、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣、突発性不妊、骨盤内感染症に関係する不妊の女性 38 例（対照群 I）及び腹腔鏡検査において、子宮内膜症及びその他の婦人科疾患がないことが証明され、妊孕性が確認された同年齢の女性 21 例（対照群 II）から、血液サンプルが採集された。血液中のフタル酸エステルは、ガスクロマトグラフで測定された。

その結果、子宮内膜症のない女性の DBP、BBP、DNOP 及び DEHP 濃度（対照群 I : 平均 0.08 [SD 0.14]; 0.12 [SD 0.20]; 0; 0.50 [SD 0.80] ug/mL 及び対照群 II : 平均 0.15 [SD 0.21]; 0.11 [SD 0.22]; 0; 0.45 [SD 0.68] ug/mL）と比較すると、子宮内膜症の女性は、有意に高い DBP、BBP、DNOP 及び DEHP 濃度（平均 0.44 [SD 0.41]; 0.66 [SD 0.61]; 3.32 [SD 2.17]; 2.44 [SD 2.17] ug/mL）を示した。

フタル酸エステルの濃度と子宮内膜症の異なった重篤度との間には、有意（$P < 0.05$）で強い相関関係が 4 種類のフタル酸の全てに関して認められた(DBP: $r = +0.73$、$P < 0.0001$; BBP: $r = +0.78$、$P < 0.0001$; DNOP: $r = +0.57$、$P < 0.0001$ 及び DEHP: $r = +0.44$、$P < 0.0014$) (Reddy et al., 2006)。

b. 乳癌

女性の乳癌とフタル酸エステル代謝物の尿中濃度との関連性を調べるために、北メキシ

コ在住の 2007～2008 年に乳癌と診断された女性（症例群）233 名と年齢をマッチさせた対照群 221 名の症例対照研究が実施された。症例対照研究においては、社会生態学的特性；臨床、生殖（例：出産歴、授乳）、家族の病歴；食習慣；身体測定値（例：体重、身長）について、問診が実施された。また、治療開始前の早朝の尿中の 9 種類のフタル酸エステル代謝物濃度が測定された。測定されたフタル酸エステル代謝物は、MEP、MBP、MIBP、MBzP、MCPP、MEHP、MEHHP、MEOHP 及び MECPP であった。

その結果、被験者の少なくとも 82%以上から代謝物が検出された。症例群の MEP の幾何平均濃度は、対照群よりも高値であった（169.58 対 106.78 ug/g クレアチニン）。また、MBP、MEOHP 及び MCPP については、対照群では症例群に比べて有意に高値であった。リスク要因と他のフタル酸エステルに関する補正をすると、尿中 MEP 濃度は、 乳がんと正の相関が認められた（OR、最高対最低三分位値= 2.20; 95%CI、1.33～3.63; p for trend < 0.01）。閉経前の女性について推定した場合、この関連性はさらに強固になった（OR、最高対最低三分位値= 4.13; 95% CI、1.60～10.70; p for trend < 0.01）。一方、MBzP 及び MCPP については、有意な負の相関性が認められた（López-Carrillo et al. 2010）。

④ 母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響

a. 出生児の AGD、身体サイズ、性ホルモン

BBP 単独の生殖毒性に関するヒトのデータは、入手出来なかった。PVC 製造において、BBP を含有するフタル酸エステル混合物への職業暴露は、女性の労働者の間に、生理不順及び自然流産の発生頻度の増加に関係があった（Aldyreva et al., 1975）。ヒトの発生毒性に関するデータは得られていない。また、母親の血中 MBP 及び MBzP 濃度が AGD/体重の低下に関与していたという報告もある（Swan et al. 2005）。（厚生労働省　2010a）

（母親と乳児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモン）

台湾における 155 組の母親と乳児（男児 81 名、女児 74 名）の 尿中フタル酸エステル代謝物 7 種（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP 及び MEOHP）と性ステロイドホルモンレベルについて、LC-ESI-MS/MS とラジオイムノアッセイを用いて測定が行われた。

その結果、男児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモンレベルに相関性はなかった（MMP は、E2 とわずかに有意）。母親の年齢に関する補正の後、母親の尿中フタル酸エステル代謝物と臍帯血からの男児の血清 E2 の間には相関性はなかった。

フタル酸エステルに母動物が暴露されると、胎児及び新生児のステージでの性ホルモンの状態に影響する可能性が示された（Lin et al., 2011）。

b. 妊娠中の甲状腺機能低下症

妊娠中の甲状腺機能低下症は、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから、台湾の妊娠中期 76 名の女性から採取された血清と尿について、フタル酸エステル暴露と甲状腺ホルモンとの関係が調査された。血清中の甲状腺ホルモン（TSH、T3、T4、遊離 T4）と 5 種類のフタル酸エステル（MBP、MBzP、MEP、MEHP 及び MMP）の尿中濃度が測定された。

その結果、尿中で主要なフタル酸エステルは MBP、MEP 及び MEHP であり、中央値は、それぞれ、81.8、27.7 及び 20.6 ng/mL であった。尿中 MBP（R5 20.368、P < 0.05）と T4 の間には、有意ではあるが軽度な負の相関が認められた。年齢、BMI 及び妊娠に関して補正すると、尿中 MBP レベルは、遊離 T4 及び T4（遊離 T4: ベータ＝-0.110、P < 0.001; T4: ベータ＝-0.112、P＝0.003）と負の関係が認められた。

妊娠中に DBP に暴露すると、甲状腺機能に影響を及ぼす可能性が示されたが、DBP がどのように甲状腺機能に影響を与えるかどうかについては分かっていない（Huang et al., 2007）。

c. 子どもの認知能力及び問題行動

米国ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系の妊娠第 3 期の母親、合計 319 名を対象に前向きコホート調査が実施された。この調査では、DEHP 代謝物 4 種（MEHP、MEHHP、MEOHP 及び MECPP）と MBzP、フタル酸モノイソブチル（MiBP）、MBP の尿中濃度と、出生した子どもが 3 歳のときの認知能力及び問題行動についての関連性が調べられた。認知能力はベイリー乳幼児発達検査 II（Bayley Scales of Infant Development：BSID-II）の精神発達指標（Mental Development Index：MDI）及び心理動作発達指標（Physical Development Index：PDI）を用いて検査された。

その結果、子どもの PDI スコアは、loge MBP（推定補正 β 係数 = –2.81; 95% confidence interval（CI）：–4.63、–1.0）及び loge MiBP（β = –2.28; 95% CI: –3.90、–0.67）の増加とともに減少した。そして、運動遅延のオッズ比は、有意に増加した（per loge MBP: 推定補正オッズ比（OR）= 1.64; 95% CI: 1.10、2.44; per loge MiBP: 補正 OR =1.82; 95% CI: 1.24、2.66）。女児においては、MDI スコアは、loge MBP（β = –2.67; 95% CI: –4.70、–0.65）の増加とともに減少した。精神遅滞のオッズ比における性差は、有意であった（p = 0.037）。臨床的な離脱行動（withdrawn behavior）に関するオッズ比は、MBP 及び MBzP においては、loge ユニット当たり、それぞれ増加して、2.23（95% CI: 1.27、3.92）及び 1.57（95% CI: 1.07、2.31）であった。また、臨床的に内向化行動（internalizing behaviors）に関するオッズ比は、MBzP においては、loge ユニット当たり、増加して、1.43（95% CI: 1.01、1.90）であった。そして、MBP 及び MBzP と内向化領域の行動との間の関連性においては、有意な子どもの性差が認められた（p < 0.05）。

以上の結果から、ある種のフタル酸エステルに対する出生前暴露により、子どもの精神及び運動に関する発達が遅延して、内向化行動が増加する可能性が示された。すなわち、MBP 及び MiBP の尿中濃度の増加に対して、PDI スコアの減少や運動遅延（motor delay）、女児における MBP の増加に対して、MDI スコアの有意な減少が確認されたほか、精神遅滞に有意な性差があり、女児において男児よりも精神遅滞の影響がみられた（Whyatt et al., 2012）。

III. ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸ジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二つのアプローチが一般に用いられている。

１．環境媒体からの暴露

(1)空気

①大気・室外空気

平成 12 年春期に全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外各 6 地点、東京、大阪各 1 地点）について調査が行われた。20 地点中 13 地点で大気中に BBP が検出され、平均値は 0.0021 μg/m³（範囲 0.0011 未満～0.0035 μg/m³）であった。このうち、工業地域では 6 地点中 4 地点で検出され、平均値 0.0023 μg/m³、中央値 0.0029 μg/m³（範囲 0.0011 未満～0.0035 μg/m³）であった。住居地域では測定した 6 地点の全てから検出され、平均値 0.003 μg/m³、中央値 0.0032 μg/m³（範囲 0.0023～0.0033 μg/m³）、郊外では 6 地点中 1 地点で検出され、平均値 0.0084 μg/m³、中央値 0.0054 μg/m³（範囲 0.0011 未満～0.023 μg/m³）、であった（環境庁 2000）。

また、室外空気に関する東京都の 2000 年度の調査では、住宅やオフィスビルのベランダ、軒下又は非常階段などの戸外の空気が、夏期（2000 年 7～9 月）及び冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に各 17 地点、計 34 地点において測定された。

BBP は、夏期は 17 地点中 14 地点（82.3%）、冬期は 11 地点（64.7%）で検出され、濃度（μg/m³）の中央値（範囲）は、夏期では 0.0022（0.001 未満～0.0264）、冬期では 0.0013（0.001 未満～0.0033）であり、冬期に比べて夏期の濃度が有意に高かった（斉藤ら 2002）。

また、平成 22 年度に行われた調査では、試料採取時期は不明だが、全国 11 地点中 3 地点で BBP が検出され、その濃度は 0.00057～0.029 μg/m³（検出下限 0.00056 μg/m³）であった。ただし、試料採取地点はランダムではなく、PRTR（Pollutant Release and Transfer Register）届出排出量が得られている物質について、届出排出量が多い地点の周辺が調査地点に含められている（環境省 2011）。

さらに 2001 年 8～9 月に全国の 95 世帯について行われた調査では、各戸の戸外の空気からの BBP の検出範囲は 0.001 未満～0.1 μg/m³ であった（環境省 2002）。

②室内空気

東京都の 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）又は冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に、住宅（各期 22～21 戸）及びオフィスビルなど（各期 13～14 戸）の室内空気を 24 時間採取・測定された。

BBP は、住宅においては夏期には 22 地点中 21 地点（95.4%）、冬期には 21 地点中 9

地点（42.9%）で検出され、オフィスビルにおいては夏期には 13 地点中 10 地点（76.9%）、冬期には 14 地点中 13 地点（92.9%）で検出された。BBP 濃度（μg/m³）の中央値（範囲）は、住宅については夏期で 0.0026（0.001 未満～0.0243）、冬期で 0.001 未満（0.001 未満～0.0361）、オフィスビルについては夏期で 0.003（0.001 未満～0.0386）、冬期で 0.0026（0.001 未満～0.0095）であった。

BBP 濃度は住宅においては冬期に比べ夏期が有意に高かったが、オフィスビルにおいては有意な差はみられなかった。また、併せて調査した戸外の空気に比べると、夏期においては有意な差はなかったが、冬期においてはオフィスビルの室内空気は有意に BBP 濃度が高かった。

同時期の東京都の別の調査では、春期（2000 年 4～5 月）に 6 世帯、秋期（2000 年 10～12 月）に 21 世帯の住宅の空気が 3 日間にわたり採取された。BBP の検出濃度（μg/m³）は平均 0.02±SD 0.03、中央値 0.01（範囲 0.001 未満～0.11）であった（Otake et al. 2004）。

また、全国の 95 世帯について 2001 年 8～9 月に行われた調査では、各戸の居間、寝室の空気から BBP が 0.001 未満～0.17 μg/m³ の範囲で検出された（環境省 2002）。

2009 年（季節不明）の関東近郊の一般家庭 24 件の調査では、寝室及び居間 48 室の室内空気が 8 時間にわたって採取された。なお、試料は粒子状物質とガス状物質とに分別して採取されている。BBP は、ガス状物及び粒子状物いずれも定量下限値未満であった（神野 2010）。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて、室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査が札幌で行われた。この際、室内空気及びハウスダスト中のフタル酸エステル類の測定が行われた。室内空気はガス状物と粒子状物との分離は行われず両者の合計で採取された。BBP は 25.6%の試料（n＝39）で検出され（検出下限 0.0029 μg/m³）、検出濃度の中央値は 0.0029 未満（範囲 0.0029 未満～0.0266 μg/m³）であった（金澤ら 2008）。

(2)飲料水

BBP は水道水質モニタリングの対象となっていないため、飲料水中の検出状況は不明であるが、環境中の存在状況について、調査が行われている（環境省 2006）。平成 17 年 10～11 月の調査で、河川 49 地点、湖沼 7 地点、地下水 4 地点のいずれも不検出（検出下限 0.2 μg/L）であった。

(3)ハウスダスト

我が国におけるハウスダストの最近の調査として、以下のような報告がある。

2009 年度に関東近郊の一般家庭 24 世帯のハウスダストについて調査が行われた。ハウ

スダストの採取はシリカ繊維円筒ろ紙を装着したステンレス製ダスト採取管を家庭用真空掃除機に接続することにより行われた。ハウスダストから検出された BBP 濃度（µg/mgDust）は平均 0.0017、中央値 0.0011（範囲 ND～0.017）であった（神野 2010）。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて、室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査が札幌で行われた。この際、室内空気及びハウスダスト中のフタル酸エステル類の測定が行われた。ハウスダストは床全面及び棚上部（ドア、額縁等を含む）に分けて採取された。BBP は棚試料の 92.7%及び床試料の 97.6%（n＝41）に検出され（検出下限 0.0002 µg/mgDust）、検出濃度の中央値は棚試料、床試料それぞれ 0.0024 µg/mgDust（範囲 0.0002 未満～0.00358 µg/mgDust）及び 0.0042 µg/mgDust（範囲 0.0002 未満～0.0521 µg/mgDust）であった。

(4)食物

①食品中からの検出実態

食品中からの BBP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品についての調査が報告されている。

外海（2001）は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、滋賀県内の小売店で、2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入した市販食品 171 検体について、3 分析機関により分担して BBP を含む 6 種類の可塑剤の一斉分析を行っている。その結果を表 4 に示す。

BBP が比較的高い濃度で検出されたのは植物油（不検出（ND）～2,400 µg/kg）であったが、汚染源は特定されていない。（外海 2001）。

表 4　市販食品の BBP 検出実態-1（2000 年 11 月～2001 年 2 月：外海 2001）

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（µg/kg）	検出下限値（µg/kg）
飲料（20）	日本酒*	2	8	ND～1.0	0.2、0.8
	ワイン	2	3	ND～2.2	0.2
	ビール*	1	6	ND～tr	1、0.8
	非アルコール飲料	1	3	ND～0.8	0.8
油脂類（17）	バター	1	3	ND～56	10
	マーガリン	0	3	ND	10
	ファットスプレッド	1	3	ND～126	10
	植物油	4	8	ND～616	10
調味料（9）	ケチャップ	3	3	7.5～26.0	0.8
	ドレッシング	3	3	4.2～5.4	7.8
	マヨネーズ	3	3	2.9～6.1	7.8
乳製品（9）	チーズ	3	3	tr～8	4
	牛乳	0	3	ND	2
	アイスクリーム	0	3	ND	4
菓子類（9）	ビスケット	0	3	ND	4
	チョコレート	1	3	ND～tr	4

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（μg/kg）	検出下限値（μg/kg）
	スナック菓子	1	3	ND～tr	4
パン・麺類（11）	麺類	2	6	ND～6.0	0.3
	パン類	1	5	ND～16.6	0.3
魚肉・畜肉加工品（16）	ハム・ソーセージ類	1	8	ND～1.3	0.3
	餃子、焼売類	2	8	ND～2.1	0.3
惣菜類（23）	魚肉練製品、コロッケ・フライ、キムチ等	6	23	ND～5.6	0.3
即席食品（20）	レトルト食品*	9	14	ND～28.6	0.8、18.5
	フリーズドライ食品	3	3	6.6～14.4	7.8
	カップ麺	0	3	ND	4
ベビーフフード（31）	レトルト離乳食*	16	23	ND～5.2	0.4、0.8
	フリーズドライ離乳食	3	3	17.1～30.9	7.8
	乳児用おやつ	1	5	ND～tr	4
粉ミルク（6）	粉ミルク（うち、フォローアップミルク 1 検体）	1	6	ND～2.5	1

ND：不検出　　tr：検出下限値以上、定量下限値未満
* 分析を 2 機関で分担したため検出下限値が異なる。

外海（2001）の調査とほぼ同時期に環境省の委託事業として（財）日本食品分析センターで実施された、2001 年 8～9 月の東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食、粉ミルク計 36 件の調査結果を表 5 に示す。インスタント食品及びフリーズドライの離乳食は製品表示の方法に従って簡単な調理を行ったもの、粉ミルクは製品表示の方法に従ってほ乳瓶で調製したものを試験試料とし、BBP を含む 9 物質（フタル酸エステル 8 種及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル）を一斉分析している。BBP はいずれにも検出されていない（外海 2001）。

表 5　市販食品の BBP 検出実態-2（2001 年 8～9 月：外海 2001）

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（μg/kg）	検出下限値（μg/kg）
インスタント食品（16）	レトルトカレーライス（3）、冷凍天丼（1）、インスタントラーメン（3）、カップうどん（3）、カップラーメン（3）、カップやきそば（3）（表示に従い簡単に調理）	0	16	ND	*
離乳食（16）	離乳初期用・中期用・後期用・完了期用 各 4）（フリーズドライ製品は表示に従い簡単に調理、瓶詰め及びレトルト製品はそのまま試料として供試）	0	16	ND	*
粉ミルク（4）	（表示に従い調製）	0	4	ND	*

ND：不検出　　*記載なし

また、乳児用の食品に関してまとめると、外海（2001）は、粉ミルク（調製粉乳）の1/6 検体から、製品中濃度として 2.5 µg/kg の BBP を検出したが、これは製品表示に従った月齢の最も低い対象児における一日当たりの飲用量及び新生児の標準体重（3.1kg、ただしフォローアップミルクは 9 か月児 8.6kg）に基づき BBP 摂取量を 0.07 µg/kg 体重/日に相当すると推定している（外海 2001）。

市販の離乳食（レトルト及びフリーズドライ）については、外海（2001）の報告では、BBP は tr～30.9 µg/kg の範囲で検出され、食事量と体重から一食当たりの換算では最大摂取量は 0.18 µg/kg 体重と推定されている（表 5 参照）。

一方、環境省（2001）による調製済み検体の分析では、離乳食、粉ミルクとも BBP は検出されていない。

なお、母乳中の BBP については、国内での測定例は見当たらなかったが、代謝物である MBzP の測定が行われている。11 検体の全てで MBzP が検出され、中央値 1.0 µg/L（範囲 0.7～74.3 µg/L）であった。母乳中の濃度は母体血清中の濃度（中央値 0.3 µg/L）と比較して高濃度であり、同時に測定された他のフタル酸モノエステルにも同様の傾向が認められている（牧野 2007、高取 2007）。

②食事調査

2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類 の実態調査が実施されている。

厚生労働科学研究において、新潟県、愛知県、大阪府の計 3 病院における 2001 年の 7～9 月中の任意の連続一週間の病院給食 63 食について当該地方の計 3 分析機関により BBP を含む 11 種類の可塑剤が一斉分析された。1 食を 1 検体として、内標準及びサロゲートに D4-DEHP を用い、GC/MS にて分析された。この結果に基づき 3 病院で全体での平均摂取量を 3.3 µg と推定している（Tsumura et al. 2003、外海 2002）。

同時期に環境省の委託により、全国 9 地域各 3 世帯について、2001 年 8～9 月における、家庭内の連続 3 日間の湯茶などの飲み物を含む食事の調査が（財）日本食品分析センターにおいて実施された。1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について、BBP を含む 9 物質（フタル酸エステル 8 種及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル）を GC/MS により一斉分析した結果を表 6 に示す。全 81 検体のうち BBP が検出されたのは 1 検体のみであり、検出濃度は 17 µg/kg であった（環境省 2001）。

表 6　家庭内食事調査における調査対象物質の検出状況

ブロック	北海道	東北	関東	中部	関西	全ブロック	範囲*（µg /kg）	平均値**（µg /kg）
検出数/検体数	0/9	0/9	1/9	0/9	0/9	1/81	ND～17	17
検出率	0%	0%	11%	0%	0%	1%		

ブロック	中国	四国	北部九州	沖縄
検出数/検体数	0/9	0/9	0/9	0/9
検出率	0%	0%	0%	0%

ND：不検出
* 検出限界の記載なし
** 検出されたものの平均値
（環境省 2001）

外食等については、厚生労働科学研究において、大阪市内で 2000 年 8 月（市販弁当）又は 2000 年 11 月～2001 年 2 月（ファーストフード）に購入した 19 検体について調査が行われている。BBP を含む複数の可塑剤（弁当では 12 種類、ファーストフードでは 6 種類）を一斉分析した結果を表 7 に示す。BBP は弁当 10 検体中の 7 検体に 1.0～10 μg /kg の範囲で検出された。ファーストフードでは最大 2.2 μg/kg 検出され、体重 50kg のヒトでは一食当たり 0.01 μg/kg 体重に相当した（外海 2001）。

また、同時期の環境省の委託事業として（財）日本食品分析センターが実施した、2001 年 8～9 月の東京地区のファーストフード店やレストランで購入した外食（ハンバーガーセット、丼もの、定食等）45 件の調査結果を表に示す。外食からは 45 検体中 1 件から BBP が 30 μg/kg の濃度で検出された（環境省 2001）。

表 7　市販弁当、外食等の BBP 検出実態（2000 年 8 月～2001 年 2 月）

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（μg /kg）	検出下限値（μg /kg）	出典
弁当（10）	（幕の内弁当）	7	10	ND～10	0.5	津村ら 2001
ファーストフード（9）	ハンバーガーセット	2	3	ND～tr	0.4	外海 2001
	牛丼	0	3	ND	0.8	
	宅配ピザ	2	3	ND～2.2	0.8	
外食（45）	ファーストフード	0	5	ND	*	環境省 2001
	和風ファーストフード	0	5	ND	*	
	ファミリーレストラン	0	10	ND	*	
	ステーキレストラン	0	5	ND	*	
	すし店	0	5	ND	*	
	その他食堂	1	5	ND～30	*	
	デパート食堂	0	10	ND	*	

ND：不検出　　tr：検出下限値以上、定量下限値未満
* 記載なし

(5)その他

①医療暴露

PVC 製の医療用具の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが知られている（Rubin and Schiffer 1976 等）、国内での調査結果に基づき、厚生労働省は当該医療用具の適正な使用について注意喚起し、医療機器製造業者へ代替製品の開発を進

めるよう通知している（厚生労働省 2002a、b）。

医療用具における DEHP 以外の可塑剤の使用実態については不明である。

②玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の Mouthing（乳幼児のおしゃぶり行為）などによる経口暴露が指摘されている（EU RAR 2008、NTP 2006）。EU は乳幼児の暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路に 0.95 µg/kg 体重/日の暴露を割り当てている（(RIVM, 1998、EU RAR 2008）。

我が国では 2010 年 2 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、おもちゃの Mouthing による乳幼児のフタル酸エステル類の推定暴露量が試算されている。ビデオ記録調査により観察された、日本の乳幼児がおしゃぶり、おもちゃや手指、その他の身の回りの品物を Mouthing する実態と、可塑剤として DINP を含有する試験片を成人が Chewing することによる溶出モデル実験の結果に基づき、乳幼児のフタル酸エステル類を含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が試算された。フタル酸エステル類の溶出量は、実験的に求められた DINP の値が他にも適用された。乳幼児はおもちゃ（おしゃぶりを除く）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、観察された Mouthing 時間（おしゃぶりを除く）を、全てフタル酸エステル類を含有するおもちゃによるものと仮定した場合、モンテカルロ・シミュレーションによると暴露量の 50～95%タイル値は 13.5～36.4 µg/kg 体重/日と、点推定法による最大暴露量は 74.2 µg/kg 体重/日と推定された。さらにフタル酸エステル類を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、それぞれ 15.1～49.3 µg/kg 体重/日及び 169 µg/kg 体重/日と推定された（厚生労働省 2010a）。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を以下のように改正した（厚生労働省 2010b）。

① おもちゃの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP、及び BBP を 0.1%を超えて含有してはならない。
② 指定おもちゃに DINP を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。
③ 乳幼児の口に接触することをその本質とする部分であって可塑化された材料からなる部分は、DIDP、DINP、DNOP を 0.1%を超えて含有してはならない。

当該規制以降、乳幼児の Mouthing によるフタル酸エステル類への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想されるが、それ以外の製品（例えばフタル酸エステル類を含有する日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である

③化粧品、パーソナルケア用品

我が国における調査データは見当たらないが、米国で男性を対象としたパーソナルケア

製品の使用パターンと尿中のフタル酸エステル代謝物濃度との関係が調査されている。この調査では､精液の品質調査（2000年1月～2003年2月､Massachusetts General Hospital Andrology Laboratory）に参加した406名の成人男子が対象とされた。オーデコロンアフターシェーブ、ローション、デオドラントなどのパーソナルケア製品の使用については、ナース管理の質問表が用いられた｡採取されたスポット尿のフタル酸モノエステル濃度は、同位体希釈-高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析によって測定された。

その結果、尿採取の 48 時間以内に、オーデコロン又はアフターシェーブを使用した男性は、使用しなかった男性（108及び133 ng/mL、中央値）に比べて、高いMEPレベル（それぞれ265及び266 ng/mL、中央値）を示した。そして、使用された製品が追加されると、MEP は上昇した33%（95% 信頼区間、14-53%）。

一方、ローションを使用した男性では、使用しない男性（MBP、16.8 ng/mL; MBzP、8.6 ng/mL; MEHP、7.2 ng/mL）に比べて、MBP（14.9 ng/mL）、MBzP（6.1 ng/mL）及びMEHP（4.4 ng/mL）のレベルが低下して、ローションと低い尿中レベルとの関連性がみられた。

フタル酸エステルの身体負荷に対する要因としてのパーソナルケア製品を確認することは、暴露の判定における重要なステップであり、フタル酸エステル暴露に対する他の推測変数を確認する必要がある（Duty et al., 2005）。

その他、韓国、カナダにおける化粧品及びパーソナルケア用品の調査で、香水、マニキュア液から高濃度でDEHPが検出されている。（厚生労働省 2009　2010a）。BBPの実態は明らかではない。

(6)暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

暴露経路の積算によるBBPの一日摂取量推定は行われていない。

２．バイオモニタリングデータ

尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため（NTP 2006）、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている（NTP 2006、EU RAR 2008）。

(1)BBP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一日摂取量を推定するための換算式［1］が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003a）。

$$\text{Intake（μg/kg 体重/日）} = \frac{\text{UE（μg/g Cr）} \times \text{CE（mg/kg 体重/日）} \times \text{MWd}}{\text{FUE} \times 1000\text{（mg/g）} \times \text{MWm}} \qquad [1]$$

式［1］において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量（μg）、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量（g/日）である。F_{UE} は摂取されたフタル酸エステルジエステル（親化合物）に対する各代謝物の尿中排泄量の比（モル分画排泄率値： fractional excretion values（mol basis））、MW_d はフタル酸ジエステルの分子量（DEHP ならば 390.6）、MW_m は各代謝物の分子量（MEHP ならば 278.3）である（David 2000、Koch et al. 2003a）。

UE（クレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量）は個々の生体試料ごとに求められる分析値である。それ以外の係数については実験的に得られた値などがいくつか知られている。

CE（クレアチニン一日排泄量の値）については、一般に Harper ら（1977）からの、男性の 23 mg/kg 体重/日 、女性の 18 mg/kg 体重/日が用いられている（Koch et al. 2003a、Kohn et al. 2000）。

日本人の CE について、明確な根拠のあるものは見当たらなかったが、年齢、身長、体重、性別等から日本人の尿中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、20 代から 80 代の男性（平均 54±SD 18 歳；256 名）で平均 22.5±SD 4.9 mg/kg 体重/日、20 代から 70 代の女性（平均 52±SD 19 歳；231 名）で平均 17.5±SD 3.4 mg/kg 体重/日との実測データが得られている（川崎ら 1985、1991）。

F_{UE}（モル分画排泄率値： 経口摂取量に対する代謝物の尿中への排泄量の比）については、ヒトにおける投与試験から得られた値が用いられている。

Koch らはドイツ人一般男女 85 名（早朝尿）におけるフタル酸エステル類代謝物の尿中排泄実態（Koch et al.2003b）における DBP の一日摂取量の推定に、Anderson ら（2001）のヒトボランティアにおける試験結果から導出した F_{UE} 0.69 を[1]式に適用し、DBP の推定一日摂取量を中央値で 5.22 μg/kg 体重/日、95%タイル値で 16.2 μg/kg 体重/日と報告した（Koch et al. 2003a）。

なお、Kohn ら（2000）も尿中に排泄されたモノエステル体（MEHP など）からの、やや異なる換算モデルを報告しているが、同じデータ（Blount et al. 2000）の換算において、David（2000）の式を用いた場合とよく近似した結果を与えている（Koch and Calafat 2009）。

また、スポットサンプルデータの外挿にはクレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、推定摂取量はクレアチニン補正による推定値と同等の値が得られている。さらに、スポットサンプルの尿中濃度と 24 時間サンプルの濃度から算出した推定摂取量も概ね同等の値であった（Koch and Calafat 2009）

(2)BBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

我が国における BBP の尿中代謝物濃度については、以下のような報告があり、一部の

報告では尿中代謝物濃度から BBP の一日推定摂取量が算出されている。

牧野は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健常な日本人成人男女 36 名の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定している。MBzP は 75%の検体から検出され、そのクレアチニン補正濃度の中央値 11.4 µg /g Cr（範囲 LOQ 未満～39.4 µg /gCr）に基づき BBP の推定一日摂取量は中央値 0.27 µg/kg 体重/日（範囲 0.04～1.00 µg/kg 体重/日）と推定された（牧野 2007）。

また、続く 2007 年度の調査では健常な 20 及び 30 歳代の日本人男女 12 名（対照群）のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定している。MBzP は全ての検体から検出された。対照群及び周産期女性の尿中 MBzP 濃度の中央値 1.93 µg/g Cr（範囲 1.10～15.5 µg/g Cr）及び 6.73µg/g Cr（範囲 3.67～28.2µg/g Cr）に基づき、BBP の推定一日摂取量は、それぞれ中央値 0.07 µg/kg 体重/日（範囲 0.05～0.78 µg/kg 体重/日）及び 0.17 µg/kg 体重/日（0.09～0.72 µg/kg 体重/日）と推定された（牧野 2008）。

2006 及び 2007 年度双方の調査において、摂取量の推定には式［１］（David 2000、Koch et al. 2003a）を用い、MBzP の F_{UE} として 0.73（Koch et al. 2003a）が採用され、CE には川崎ら（1991）の予測式を用いて個人ごとに算出された値が用いられた。

また、Suzuki らの 2005～2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿中の 9 種のフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響に関する調査では、BBP の代謝物である MBzP 濃度（クレアチニン補正値）の幾何平均値は、5.62 µg/g Cr であった。この調査ではフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響（体重、身長、頭囲、妊娠期間）に相関は認められなかった（Suzuki et al. 2010）。

IV. リスク評価手法等

１．フタル酸エステルの累積リスク

フタル酸エステルは、多様で広範な消費者製品及び食品包装製品に使用されていることから、フタル酸エステルに暴露されるヒト集団は広範囲に及ぶとされる。また、ある種のフタル酸エステルは、発生中の雄の生殖系に対して毒性があることが知られている。そこで、米国及びドイツにおける集団におけるフタル酸エステルに関する累積リスク評価が実施された。

有害な影響を引き起こすフタル酸エステル（DBP、DIBP、BBP、DEHP、DINP）について、参照用量（RfD）が導かれた。これらのフタル酸エステルは、同一の作用メカニズムを有し、類似した有害な生物作用を生ずることから、用量相加モデルを用いて、これらの化学物質への累積暴露による潜在的な有害作用を検討することは、リスク評価において適切であると考えられる。

ここでは、有害性指標（hazard index）と実験動物における試験及び人々の暴露情報から誘導された RfD による相対的効力法を使用して、累積リスク評価の実施例が提供された。米国及びドイツにおける両集団に関する累積リスク評価の結果から、有害性指標は、1 未満であることが示された。従って、現在の環境ではフタル酸エステルへの暴露により、ヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくいと結論された（Benson, 2009）。

２．リスク評価と規制

最近のフタル酸エステルへのリスクに対する評価のレビューが行われた。そして、公布された規制による公衆衛生に対する影響について検討が行われた。フタル酸エステルに関しては、米国州政府及び欧州の関係当局により、とりわけ、小児が暴露される消費者製品において、特定のフタル酸エステル（DOP、DIDP、DINP、BBP、DBP、DEHP）の使用を制限する規制が公布された。また、類似した規制は、2008 年の消費者製品安全法のもとで、米国によって公布された。

検討された課題には、以下が含まれる。すなわち、暴露評価（源、規模及び時間経過、[環境分析及び挙動からのデータを使用した暴露のモデル化、生物モニタリングデータに基づいた暴露の推定])、毒性評価（6 種類のフタル酸エステルに関するリスク判定、複数のフタル酸エステルへの複合暴露、疫学調査からの証拠)、公衆衛生に対する影響である。

入手可能な全てのデータを解析すると、以下のような結論に導かれた。すなわち、フタル酸エステル暴露によるリスクは、当初考えられたよりもさらに低く、ヒトに対して、有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが低いことが強く示唆されるから、制定されたフタル酸エステル規制により、公衆の健康に、いかなる顕著な改善がなされる可能性は低い（Kamrin, 2009）。

Ｖ．国際評価機関等の評価

１．国際がん研究機関（IARC）

IARC（International Agency for Research on Cancer）は、BBP の発がん性について「ヒトでの発がん性の証拠は不十分」であり、「動物に対しては発がん性の証拠が限られている」と評価し、これらの評価を踏まえて、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質：Not classifiable as to its carcinogenicity to human）に分類している（IARC、1999）。

２．米国

(1)米国環境保護庁(EPA)

統合リスク情報システム(Integrated Risk Information System:IRIS)

① 経口参照用量（Oral RfD）（EPA/IRIS 1993）

EPA/IRIS でまとめられた経口 RfD を表 8 に示した。

表 8　EPA/IRIS による経口 RfD の算出

臨界影響	用量*	不確実係数	修正係数	参照用量(RfD)
肝臓の体重及び脳に対する相対重量の有意な増加 ラットの 6 か月試験経口暴露(混餌) NTP, 1985	NOAEL:2,800 ppm （159 mg/kg 体重/日） LOAEL:8,300 ppm （470 mg/kg 体重/日）	1,000**	1	2×10^{-1} mg/kg 体重/日

*変換係数：報告書のデータより、体重を約 300g、1 日当たりの摂餌量を 17g とした。

**不確実係数：種による感受性の違いに 10、種内の変動に 10、亜慢性から慢性への外挿に 10

②発がん性（EPA/IRIS 1993）

発がん性の分類 C：ヒトに対する発がん物質であるかもしれない（possible human carcinogen）。

根拠：雌ラットで単核球白血病（mononuclear cell leukemia, MCL）の統計的に有意な増加がみられたが、雄ラットでは反応は明らかではなく、マウスではこのような反応はみられない。

MCL の反応に定性的な弱さがあるため、発がんリスクの推定は行われていない。

(2)米国環境健康科学研究所(NIEHS)

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）（NTP 2003）

CERHR 専門家パネルは 2000 年に、米国の一般市民の BBP への暴露量は、2 μg/kg 体重 /日と推定している。専門家パネルの評価以後に得られた研究（Kohn ら、2000）は、暴露人口の 95%の暴露量は、4μg/kg 体重/日以下であるとしている。

NTP は BBP の実験動物に対する有害影響について下記のように判断している。

発生毒性：明確な証拠がある。

生殖毒性（雄）：ある程度の証拠がある。

生殖毒性（雌）：限定的な証拠がある。

専門家パネルの報告書は、高レベルの BBP への出生前暴露が胎児死亡、成長遅延、骨格/内臓/外部奇形を生じること、及び高レベル（典型的には 1000 mg/kg 体重/日）の BBP への経口暴露が雄ラットに生殖毒性を示し、精子数の減少、精巣の組織変化、授精能の低下を引き起こすことを示している。専門家パネルが評価した発生毒性試験では最も高い NOEL はマウスで 182 mg/kg 体重/日、ラットで 185 mg/kg 体重/日であった。それ以後に得られたラットの 2 世代経口生殖毒性試験（Nagao ら、2,000;用量は 0、20、100、500 mg/kg 体重/日）では、500 mg/kg 体重/日の暴露で、出生児に発生影響（出生時体重減少、AGD 短縮、包皮分離遅延）、思春期後の雄の血中テストステロンレベルの低下、精母細胞減少その他の精巣の組織学的変化が認められたが、100 mg/kg 体重/日で観察された影響は雌雄の児動物の体重減少、雄の相対肝重量の増加と相対心重量の減少のみであったと報告している。著者らは 20mg/kg/day では影響はみられなかったと結論した。なおこの研究では、雌雄の児に生殖腺の変化が認められたが、性的成熟時点で生殖に影響が認められなかった。

NTP は BBP の NOAEL である 20 mg/kg 体重/日及び Kohn ら（2000）による出産年齢の女性の暴露量推定値（中央値：1.2、95 パーセンタイル値：4.5、最高値：7.8 μg/kg 体重/日）に基づき、胎児および子供の発生影響への懸念はごくわずか（minimal）であると結論した。また、Kohn ら（2000）による米国一般市民の暴露量推定値（中央値：0.88、95 パーセンタイル値：4.0、最高値：29 μg/kg 体重/日）に基づき、暴露された男性の生殖影響については、懸念は無視できる（negligible）と結論した。女性の生殖影響については、情報が不十分であり結論は得られないとした。

(3)米国消費者製品安全委員会(CPSC)

CPSC は 2010 年、BBP の毒性レビューの結果を公表した。その概要は下記の通りである。

BBP は実験動物に全身性の毒性を示し、慢性、亜慢性、2 世代試験において、低用量で肝及び腎重量の増加を引き起こした。腎臓への影響が最も低用量でみられたことから、NTP の F344 ラットに対する慢性混餌試験（1997）での LOAEL である 120 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（種差及び個体差）を適用し、ADI は 1.2 mg/kg 体重/日と算出された。生殖系への影響については、ヒトのデータ（精子の質低下や子宮内膜症との関連）は不十分であるが、動物データは BBP が生殖能力や精子の質を低下させるという強い証拠を示していた。発生毒性については、ヒトでの影響を示唆する研究には疑問があり、結論は得られないが、実験動物についての証拠は多数存在し、AGD の短縮、精巣停留、雄における遺残乳頭/乳輪、生殖器の発達不全と奇形、骨格および外部奇形がみられた。2 世代試験では後代で奇形がみられ、影響がより重かった。生殖/発生影響の ADI は、NTP（1997）で

の NOAEL である 200 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（種差及び個体差）を適用し、2.0 mg/kg 体重/日とされた。NTP の発がん性試験（1997）では BBP による発がんはマウスではみられず、ラットでも雄にしかみられなかった。動物発がん試験は限られており、BBP が発がん物質であるという結論を支持しなかった。BBP は腎臓への影響に基づき、毒性があるとみなされる。通常の取り扱いにおける経口暴露が ADI である 1.2mg/kg 体重/日を超える場合は、BBP を含む製品は連邦有害物質法（Federal Hazardous Substances Act, FHSA）の下で「有害である」とみなされうる。

なお、CPSC による BBP の毒性レビューでは上記のように、ADI を 1.2 mg/kg 体重/日としているが、CPSC がやはり 2010 年に公表したフタル酸エステルの毒性に関する要約では、BBP の ADI として、上記の他に、Aso et al., 2005 のラット 2 世代試験における肝重量増加に基づく 1.0 mg/kg 体重/日（NOAEL : 100 mg/kg 体重/日、不確実係数 : 100）、NTP（1997）のラット 13 週反復投与試験における精巣への影響（精子減少）に基づく 2.0 mg/kg 体重/日（NOAEL : 200 mg/kg 体重/日、不確実係数 : 100）、Ema et al., 2003 のラット発生毒性試験における AGD 短縮と精巣停留に基づく 1.7 mg/kg 体重/日（NOAEL : 167 mg/kg 体重/日、不確実係数 : 100）を併記している。

３．欧州連合（EU）

(1)欧州食品安全機関(EFSA 2005)

毒性学的な証拠の全てに基づいて、肝臓、生殖及び発生に対する影響が、BBP のスク評価において基礎となる最も感受性の高いエンドポイントであると、EFSA パネルは結論した。1988 年及び 1995 年の食品科学委員会（SCF）によるレビューでは、この 10 年間に実施された幾つかの極めて重要なラットを用いた生殖試験であることが確認された。そして、これらの試験から、雄の生殖発生に対する重要な影響に関して、20～100 mg/kg 体重/日の範囲にある NOAEL 又は LOAEL が与えられた。

BBP の精巣毒性及び Tyl らの試験（2001、2004）において、250 mg/kg 体重/日での出生時の F1 と F2 雄における AGD 短縮の存在に関する最新の文献に基づいて、パネルは、耐容一日摂取量(TDI)として、0.5 mg/kg 体重/日を割り当てた。すなわち、TDI は、NOAEL として 50 mg/kg 体重/日及び不確実係数の 100 を用いることにより導かれた。

英国（1993）及びデンマーク（2003）における食品及び食事に含まれる BBP 濃度に関しては、入手できるデータは限定的であるが、食事性暴露を予測するために利用された。英国においては、食事由来の BBP の平均及び高（97.5 パーセンタイル）摂取量は、成人人口においては、それぞれ、0.008 及び 0.020 mg/人/日（0.1 及び 0.3 ug/kg 体重/日相当）であると予測された。

デンマークにおける調査から、70kg の成人を考慮すれば、予測された BBP への平均暴露は、0.02 から 0.03 mg/人/日まで（すなわち、0.3-0.4 ug/kg 体重/日まで）の範囲であった（Petersen and Breindahl, 2000）。決定された BBP の最高濃度に基づいて、高パーセンタイルにおける暴露は、0.32 mg/人/日（4.5 ug/kg 体重/日相当）と予測された。

もう一つのデンマークにおける調査から、主要な食事由来の暴露源は、根菜類（root crops）（30%）及び需葉作物（leaf crops）（60%）と予測された（Müller et al, 2003）。地域レベル（Denmark）での総一日経口摂取量は、成人では 1 ug/kg 体重/日、小児（1～6 歳）では 5.9 ug/kg 体重/日及び小児（7～14 歳）では 2.4 ug/kg 体重/日であると予測できる。

検出限界に基づいて、乳児用調製粉乳からの摂取は、6 か月未満の乳児及び 6 か月を超える乳児においては、それぞれ、1.6 ug/kg 体重/日及び 0.7 ug/kg 体重/日であると予測された。6 か月を超える乳児に関しては、既製の離乳食も考慮された結果、暴露は、0.9 ug/kg 体重/日未満と予測された。

パネルは、BBP への食事由来の暴露（包装及びその他の源由来）は、TDI 値の約 1%まで寄与するかも知れないことを指摘している。（EFSA, 2005a）

（BBP に関する EU リスク評価書, 2002 年 2 月付）

（変異原性及び発がん性）

BBP は、ネズミチフス菌（Salmonell typhimurium）又はマウスリンフォーマ細胞（mouse lymphoma cells）において、変異原性に関する証拠を示さなかった。BBP は、CHO ハムスター細胞において、姉妹染色分体交換（sister chromatid exchanges , SCE）又は染色体異常（chromosomal aberrations, CA）を誘発しなかった。BBP は、シリアンハムスター胚細胞において、形態学的形質転換（morphological transformation）を誘発したが、BALB/3T3 細胞形質転換系においては誘発しなかった。また、BBP は、ショウジョウバエ（Drosophila melanogaster）において、伴性劣性致死（sex-linked recessive lethals）又はマウスにおいて、優性致死変異（dominant lethal mutations）を誘発しなかった。一方、SCE に関するマウス骨髄試験（bone marrow test）において、陽性結果が得られたが、反応は弱かった。そして、SCE 試験は繰り返されなかった。CA の誘発に関しては、異なった観察時間が比較された場合に、相矛盾する結果が報告された。雌ラットにおいて、BBP（182.6 mg/kg 体重/日、妊娠及び授乳期間中）への低用量暴露の後では、小核誘発は報告されなかった。入手可能なデータ及び EU 基準に従って、BBP は、変異原とは見なされるべきではない。

BBP は、マウス（NTP, 1982）及びラット（NTP, 1982, 1997）を用いて、食餌制限試験（NTP, 1997）を含めた、経口投与によって発がん性が試験された。その結果、マウスにおいては、腫瘍発生頻度の増加は観察されなかった。雌ラットにおいて、12,000 ppm BBP では、単核細胞白血病（mononuclear cell leukemias）の発生頻度が増加した。しかしながら、同一のラットの系統を用いた後の 2 試験においては、より高い濃度が試験されたにも関わらず、有意な増加は認められなかった。良性の膵臓腫の発生頻度は、食餌制限の後ではない 1 つの通常型の試験において、雄ラットで増加した。一方、膵臓腺腫の発生頻度は、食餌制限の後ではない 1 つの通常型の試験において、雌ラットでわずかに増加した。乳頭腫は、通常型の試験及び食餌制限の後の両方において、雌ラットでわずかに増加

した。さらに、食餌制限及び 32 か月の後では、膀胱がんの増加が認められた。歴史対照（historic controls）が入手できないため、後者の結果は解釈が困難である。ラットを用いた一つの試験では、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン（7,12-dimethylbenz（a）antracene）に先立って与えられた BBP は、乳がんの発症を阻害した。従って、BBP は、発がん性に関する分類なしと Cat. 3 の間の境界にある事例と思われる。しかしながら、遺伝毒性作用がないことから、分類の提案はなされていない。

生殖及び発生に関する毒性

BBP 及びその主要な代謝物である MBP と MBzP の生殖に対する影響について、ラットを用いて調べられた。ラットに強制経口投与又は混餌投与した後、異なった 2 種類の期間（4 日間から 26 週間まで及び 2 世代試験）で試験された。報告された主な影響は、以下のようであった。すなわち、精巣の相対重量の減少、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢の損傷及び精巣上体の精子濃度の低下並びに BBP の高用量における肝臓及び腎臓の相対重量の増加に加えて、受胎能の低下。

ラットに BBP を混餌投与（Tyl et al., 2001; Agarwal et al., 1985; NTP, 1997; Hammond et al., 1987）又は強制経口投与（Piersma et al.、1995; Piersma et al.、2000; Lake et al.、1978; Nagao et al., 2000）した後、受胎能又は生殖器官に対する影響に関しては、交尾率（mating index）及び受胎率（fertility index）の低下、精巣重量の減少、精巣の組織病理学的変化及びホルモン変化が報告された。大部分の試験におけるこのような変化は、その他の影響が誘発された BBP 用量に等しいか（Hammond et al., 1987、4 週間混餌試験）又はそれを超える用量において報告された。その他の影響としては、肝臓と腎臓の絶対及び相対重量における変化及び肝臓の萎縮及び膵臓における核凝縮（pycnotic nuclei）、腺房萎縮（acinar atrophy）並びに軽度な線維化のような組織病理学的変化がある。BBP が強制経口投与された場合、Sprague-Dawley ラットを用いた 14 日及び 4 日間試験（Lake et al., 1978）並びに Cpb-WU ラットを用いた 28 日間試験（Piersma et al., 2000）では、例外が示された。Lake らの 14 日間試験では、480 mg/kg 体重/日の用量において、軽微な精巣委縮が 3 匹中 1 匹に認められた（Lake et al., 1978）。また、4 日間試験では、800 mg/kg 体重/日の用量において、6 匹中 3 匹に精巣の委縮性変化が認められた。一方、Piersma らによる 28 日間試験では、450 mg/kg 体重/日の用量から、テストステロンレベルの減少が報告された（Piersma et al., 2000）。例外には、BBP が混餌投与された 10 週間受胎能試験が含まれる（NTP, 1997）。この試験では、対照群と比較すると、BBP の 200 mg/kg 体重/日（2800 ppm）（$p \leqq 0.05$）から、用量依存的に、精巣上体における精子濃度の低下が報告された。この試験からの NOAEL は、BBP 20 mg/kg 体重/日であった。10 週間 NTP 試験において、精巣上体における精子濃度に関する共分散分析において、雄が回復した日数（膣栓陽性から剖検までの日数）を考慮すると、2800 ppm では、対照群に比較すると、5%レベルの有意水準（$p = 0.07$）における有意差は統計学的に認められなかった。しかしながら、用量依存的な精巣上体における精子濃度の低下は、それでもやはり明らかであった。BBP が混餌投与された並行 26 週間経口毒性試験（NTP, 1997）においては、精巣上体尾部組織の切開が不適切に行われた可能性が報告されたことから、精巣上体の精子濃度

に関する対照群の値は、有効ではない可能性がある。そして、26 週間試験における精巣上体における精子濃度及び受胎能の低下に関する NOAEL は、550 mg/kg 体重/日であった。新規な二世代試験においては、F2 児動物を作出するための F1 親動物に、750 mg/kg 体重/日の用量で、交尾率（mating index）及び受胎率（fertility index）の有意な低下が報告された（Tyl et al., 2001）。同一試験において、有意に減少した一対の卵巣及び子宮の相対及び絶対重量の減少が、F0 雌で報告された。F1 雄成獣においては、生殖器官の奇形が有意に増加したことが報告された（対照群における 0 %に対して 53.33 %）。しかし、雌においては、生殖器官の奇形は報告されなかった。また、750 mg/kg 体重/日で報告された全身毒性は、雄及び雌における臓器重量の変化（肝臓、腎臓）並びに雌において軽微として等級づけられた組織病理学的病変に限定された。この試験からの受胎能に関する NOAEL は、250 mg/kg 体重/日であった。もう一つの最近の二世代試験においては、F0 雄の血清 FSH の上昇が 100 mg/kg 体重/日から、テストステロンレベルの低下が 500 mg/kg 体重/日で報告された（Nagao et al., 2000）。F1 雄（18 週齢）においては、体重減少及び肝臓及び腎臓の相対重量の増加とともに、精巣、精巣上体、腹側前立腺重量における減少、テストステロン及び LH レベルの低下並びに生殖細胞数の減少を伴なった精細管の萎縮及び精巣上体における精子数の減少が報告された。

この試験においては、受胎能に関する影響はどの用量レベルにおいても報告されなかった（20, 100、500 mg/kg 体重/日）。Nagao ら（2000）による試験からは、受胎能又は親動物の生殖器官に対する影響に関して、NOAEL 値は導くことはできなかった。発生に対する影響に関しては、100 mg/kg 体重/日からの雄及び雌 F1 児動物における体重減少に基づいて、NOAEL 値は 20 mg/kg 体重/日であった。リスク判定（risk characterisation）においては、生殖器官に対する影響に関して、20 mg/kg 体重/日の NOAEL 値が利用できるかも知れない。

この NOAEL 値は、200 mg/kg 体重/日からの用量依存的な精巣上体の精子濃度の低下に基づいている（NTP, 1997）。（EFSA, 2005a, ANNEX 1）

(2)欧州化学品局(ECB)

EU は 2007 年の評価において、労働者、消費者（成人及び小児）及び環境を介した暴露についてヒトの健康影響を評価した。

労働者については、BBP 及び BBP 含有製品の製造、加工及び最終利用の過程における吸入及び経皮暴露が、消費者（成人及び小児）については、食品や食品包装材料、室内空気及び乳幼児用用具/玩具からの経口及び吸入暴露が、環境を介したヒト暴露については、BBP 発生源周辺の食品、飲料水、大気を介した暴露が考慮された。

これら複数の暴露シナリオによるモデル計算及びバイオモニタリング結果から得られた推定暴露量に対して、次に述べる動物試験の NOAEL を用いてヒトの安全マージン（MOS）が算出され、リスク評価が行われた。

反復投与毒性については、経口経路では 3 か月間混餌投与した雄のラットにおける腎重量の増加、肝臓の形態変化及びすい臓の組織病理学的変化に基づく NOAEL 151 mg/kg 体重/日（Hammond et al. 1987）、吸入経路では 13 週間吸入暴露試験での雌雄における肝及び腎相対重量の減少に基づく NOAEC 218 mg/m³（Monsanto 1982）が選択された。経皮経路については、適切なデータがないため、吸入経路の NOAEC を経口経路の NOAEL に換算し、この値が経皮経路に適用された。

また、生殖毒性の NOAEL として、強制経口投与によるラットの二世代試験においてみられた精巣、精巣上体及び精嚢の萎縮、及び子宮重量の減少に基づく 100 mg/kg 体重/日（Nagao et al. 2000）が選択された。

発生毒性の NOAEL としては、混餌投与によるラットの二世代試験において、F1、F2 新生児にみられた AGD の短縮に基づく 50 mg/kg 体重/日（Tyl et al. 2004）が選択された。

なお、生体利用率は経口及び吸入経路では 100%、経皮経路では 5%と設定されている。算出された MOS の判断基準（対策の要否等を判定する基準となる値）については記載されていない。

その結果、BBP 及び BBP 含有製品の製造、加工及び最終利用の過程で吸入及び経皮暴露を受けている労働者、食品や食品包装材料、室内空気及び乳幼児用用具/玩具から経口及び吸入暴露を受ける消費者（成人及び小児）、BBP 発生源周辺の食品、飲料水、大気を介した環境からの間接暴露を受けている住民のいずれに関しても MOS は大きく、「現時点では、更なる情報/試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措置以上の措置を実施する必要もない」と結論している。また、物理化学的性質によるリスクについても同様である（EU RAR, 2007）。

EU RAR, 2007 では、MOS の算定に用いられた試験のエンドポイントに関する NOAEL について、表に纏めている。以下に引用した。

Table 4.30 The NOAEL values for the concerned endpoints used in the calculation of the MOS values

Endpoint	Study design	Critical effect	NOAEL/ LOAEL	Reference
Repeated dose toxicity	Wistar rats; 10/sex/group; 3 months; oral administration (in diet): 2500-12,000 (corresp. to	Male rats: At doses ≥ 381 mg/kg bw/day kidney weight increase, gross morphological changes in the liver and histopathological changes in pancreas. At 960 mg/kg bw/day body weight	NOAEL: 151 mg/kg bw/day in male rats	Hammond et al., 1987

	approx. 151, 381, 960 mg/kg bw/day	decrease, slight anemia, liver weight increase and histopathologic changes in liver.		
Repeated dose toxicity	Sprague-Dawley rats; 25/sex/group; 13 weeks; inhalation: 51, 218 and 789 mg/m^3	At 789 mg/m^3 increase in relative liver and kidney weight in male and female rats. Decrease in serum glucose in male rats.	NOAEL: 218 mg/m^3 in male and female rats	Monsanto, 1982
Reproduction toxicity, development	CD Sprague-Dawley rats; 2-generation study; 30/sex/group; administration in feed; 0, 750, 3,750 and 11,250 ppm corresponding to approximately 0, 50, 250 and 750 mg/kg bw/day.	Development: reduced AGD from 250 mg/kg bw/day in F_1 and F_2 offspring. Weight changes in the reproductive organs in F_1 and F_2 male offspring, and macroscopic and microscopic lesions in the reproductive organs in male offspring at 750 mg/kg bw/day. Maternal toxicity: organ weight changes (liver and kidney), and histopathological lesions in the liver graded as minimal at 750 mg/kg bw/day.	NOAEL for developmental effects: 50 mg/kg bw/day based on reduced AGD from 250 mg/kg bw/day in F_1 and F_2 offspring. NOAEL for maternal toxicity: 250 mg/kg bw/day	Tyl et al., 2004
Reproduction toxicity, fertility/effects on the reproductive organs	Sprague-Dawley rats; two-generation study; 25/sex/group; administration by gavage; 0, 20, 100 and 500 mg/kg	F_0; decrease i body weight gain in males at 500 mg/kg/day. A dose-dependent increase in kidney weight of both sexes, (significant from 100 mg/kg/day in females and at 500 mg/kg/day in males), a significant increase in	No NOAEL value could be derived for effects on fertility. NOAEL for effects on the reproductive	Nagao et al., 2000

	bw/day BBP	liver weight in males at 500 mg/kg/day, and a significant decrease in ovary weight in females at 500 mg/kg/day. A decrease in testosterone (significant at 500 mg/kg/day), and increase in FSH (significant from 100 mg/kg/day) in males. F_1: significantly decreased body weight at birth from 100 mg/kg/day, and at 500 mg/kg/day throughout the study. AGD was decreased and preputial separation delayed in males at 500 mg/kg/day. Macroscopic and microscopic changes of testis, and decreased testosterone levels at 500 mg/kg/day after puberty. Significantly decreased testis, epididymis, and seminal vesicle weight at 500 mg/kg/day in F_1 postweaning. Decreased number of germ cells in the seminiferous tubules, and sperm in the epididymis at 500 mg/kg/day as well. BBP did not affect reproductive ability, including delivery and lactation.	organs: 100 mg/kg bw/day	

(3)欧州化学品機関(ECHA)

BBP は REACH（Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals）規則において製品中の含有量や用途が規制されているが、ただし書きに新たな知見を交え再評価することが規定されている。ECHA は、2007 年に ECB が行った RAR

（Risk Assessment Report：下記）以降に得られた BBP の新たなデータを加味したリスク再評価を行った。考慮したデータは暴露関連（使用量、用途、バイオモニタリング情報など）であり、新たな毒性データは用いられていない。再評価の結果、ECHA は、2004 年評価時に対し使用量は少なく、新たな用途も認められないこと、さらに BBP の用途や暴露は、むしろ限定的であるとしている。従って、現行規制下で使用する限り、以前の評価が変わるようなことはなく、現行規制を早急に再検討する必要はないと判断している。

４．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS）

Existing Chemical Hazard Assessment Report Butylbenzyl Phthalate（June 2008）

NICNAS は米国 CERHR 及び欧州 ECB の評価書をベースにし、さらに 2006 年 9 月までの文献検索で得られた最新知見を基に BBP の有害性評価結果を公表した。その概要は下記の通りである。

BBP は実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い。ラットでの 3 か月混餌試験では、相対腎重量増加および雌におけるすい臓及び肝臓の組織変化に基づき LOAEL は 381mg/kg 体重/日、NOAEL は 151mg/kg 体重/日であった（Hammond ら、1987）。幾つかの反復投与試験では BBP 投与後にペルオキシゾーム増幅がみられている。BBP は全体として遺伝毒性を持たないと考えられており、動物に対する発がん性の証拠も限定的である。

BBP の生殖、繁殖、発生毒性については実験動物に対して多くの実験が行われているが人に関するデータは不十分である。実験動物では BBP 経口暴露で、交配及び繁殖指標の低下、精巣重量の低下、精巣の組織変化及びホルモン変化が報告されており、ラットにおけるこれらの影響は全身毒性と同等あるいはこれよりも高い用量で生じている。良好に実施された 2 世代生殖毒性試験における繁殖影響の NOAEL は、F1 世代における小型精巣、精細管のびまん性萎縮、ライディッヒ細胞の過形成の LOAEL400 mg/kg 体重/日に基づき、200 mg/kg 体重/日であった（Aso et al., 2005）。ラットやマウスで実施された発生毒性試験では BBP に抗アンドロゲン作用がみられ、精巣重量低下、AGD 短縮、精巣下降の遅延が認められた。ラットの 2 世代生殖試験では母動物毒性のみられなかった 250 mg/kg/day における F1､F2 出生児における統計的に有意な AGD の短縮に基づき NOAEL は 50 mg/kg 体重/日であった（Tyl ら、2004）。また、別の 2 世代試験では体重減少および AGD 短縮に基づき、LOAEL は 100 mg/kg 体重/日とされた（Aso et al., 2005）。

V. 毒性試験のまとめ★

この章では、これまでに試験された BBP に関する毒性試験結果及び BBP への暴露に関係する 2009 年以降の新規な知見について、概要を以下に記載する。

実験動物への影響

① 急性毒性

BBP の急性毒性は低く、ラットにおける経口急性毒性は、2～20 g/kg である。また、ウサギにおける感作性試験（皮膚）及び刺激性試験（皮膚及び眼）から、BBP には重大な懸念がないことが知られている（Hammond, 1987）。

② 亜急性毒性及び亜慢性毒性

BBP に関しては、 ラット（又はイヌ）における反復投与毒性試験が報告されている。主要な毒性として、体重、腎臓、肝臓及び精巣に対する影響が報告されている。これらの試験のうち、最も低い LOAEL は、3 か月間の混餌試験におけるラット肝臓の相対重量の増加に基づいて、151～171 mg/kg 体重/日であった。

（14 日間混餌試験）

ラット（F344）の成体雄に、BBP 濃度が 0、0.625、1.25、2.5（又は 5.0%）の飼料を用いて、14 日間、混餌投与（0、447、890、1,338 mg/kg 体重/日相当（又は 1,542 mg/kg 体重/日）が行われた（Agarwal et al., 1985）。

その結果、NTP-CERHR, 2003 では、肝臓と腎臓における相対重量の増加及び黄体形成ホルモンレベルの上昇に基づいて、LOAEL は、447 mg/kg 体重/日と設定した。

（3 か月混餌試験）

Wistar ラットにおける 3 か月間混餌試験では、BBP の濃度が 2500～12,000 ppm（雄では、151、381、、960 mg/kg 体重/日、雌では、171、422、1,069 mg/kg 体重/日）の飼料を用いて混餌投与が行われた。

低用量では、雄雌ともに肝臓の相対重量が増加した。組織病理学的又は血液学的変化はなかった。中用量群では、雄雌ともに、両性において、体重が減少して、肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。膵臓の組織には、島細胞の腫脹、空胞変性、鬱血、炎症及び軽微な繊維化が認められたことから、ラットでは、膵臓も標的器官である可能性がある。最高用量では、低用量での影響に加えて、肝臓壊死及び貧血が観察された（Hammond et al., 1987）。

NTP-CERHR, 2003 では、Wistar ラットの試験における LOAEL は、肝臓の重量変化に基づいて、151～171 mg/kg 体重/日と設定した。

同様に、Sprague-Dawle ラットにおける試験では、BBP の濃度が 2,500～20,000 ppm（0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日）の飼料を用いて混餌投与が行われた。

Sprague-Dawle ラットは、Wistar ラットに比べて、BBP に対する感受性は低く、膵臓、

肝臓又は精巣病変は、観察されなかった。また、尿 pH 又は血液学的パラメータに変化はなかった（Hammond et al., 1987）。

NTP-CERHR, 2003 では、腎臓（雄）及び肝臓（雌）の相対重量重量の増加に基づいて、NOAEL は、375 mg/kg 体重/日及び LOAEL は、750 mg/kg 体重/日と設定した。

（13 週間吸入試験）

SD ラットを用いた吸入毒性試験では、ラットは、BBP 濃度が 51、218、789 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週の条件下で、BBP ミストに暴露された。推定用量は、雄については 9.2、39.4 及び 143 mg/kg 体重/日、雌については 9.8、42.0 及び 152 mg/kg 体重/日であった。

NTP-CERHR, 2003 では、この試験の LOAEL は、肝臓及び腎臓の相対重量の増加に基づいて、最高用量の 143（雄）及び 152（雌）mg/kg 体重/日、NOAEL は、39.4（雄）及び 42.0（雌）mg/kg 体重/日であるとした（Hammond et al., 1987）。

（3 か月間混餌試験：イヌ：）

ビーグル成犬における 3 か月間混餌試験では、10,000-50,000 ppm（雄では 400、1,000、1,852 mg/kg 体重/日、雌では 700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日）の BBP を含む飼料を用いて混餌投与が行われた。

血液学的又は尿検査においては、変化は観察されなかった。また、高用量においても、肝臓、精巣又は膵臓に、組織病理学的影響は認められなかった（Hammond et al., 1987）。

（26 週間混餌試験：ラット：混餌）

F344/N 雄ラットを用いた混餌試験では、雄ラットは、BBP 濃度が 0、300、900、2,800、8,300、 25,000 ppm（0、30、60、180、550、1,650 mg/kg 体重/日）の飼料を用いて、26 週間、混餌投与が行われた。

高用量群では、肝臓及び腎臓における相対重量の増加、大球性貧血の増加が観察された。また、細精管萎縮及び精巣と精巣上体の変性が認められ、相対精巣重量、絶対精巣上体及び精嚢重量が減少した。高用量群における精巣重量、精子濃度及び組織病理学的所見に基づいて、精巣が、主標的器官である。低用量群の精巣には、組織学的影響は観察されなかった。すなわち、550 mg/kg 体重/日以下の用量では、精子数の低下はみられなかった。

NTP-CERHR 2003 では、LOAEL は、肝臓の絶対及び相対重量の増加及び平均赤血球ヘモグロビンの増加に基づいて、550 mg/kg 体重/日であった。また、NOAEL は、180 mg/kg 体重/日と設定した（NTP, 1997）。

③ 慢性毒性/発がん性

NTP によって実施されたマウスとラットにおける 106 週間慢性毒性試験及びラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性試験が報告された。慢性毒性試験では，マウスは、ラットよりも BBP の毒性影響に対する感受性が低い。また、ラットの 2 年間の試験では、膀胱に，明確ではないものの発がん性が認められた。

（マウスにおける 106 週間慢性毒性試験）

B6C3F1 マウスを用いて、0、6,000、12,000 ppm の BBP 濃度（雄では、0、1,029、2,058 mg/kg 体重/日及び雌では 0、1,037、2,074 mg/kg 体重/日）の飼料を用いて、106 週間、混餌投与が行われた。

雄及び雌において、1,029～1,037 mg/kg/日以上で、用量依存性の体重減少がみられたが、生存率又は腫瘍形成に、投与に関係した変化はみられなかった。また、雄及び雌の生殖器官においても、病変は観察されなかった（NTP, 1997）。

（ラットにおける 106 週間慢性毒性試験）

F344/N ラットを用いて、0、6,000、12,000 ppm（雄では 0、474、948 mg/kg 体重/日、雌では 0、550、1,100mg/kg 体重/日）の BBP 濃度の飼料を用いて、106 週間、混餌投与が行われた。

雌では、単核細胞白血病（MNCL）の発生頻度が増加した。高用量群の脾臓においては、鬱血及び単核球による浸潤が認められた（NTP, 1982）。

（ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性試験）

F344/N ラットを用いて、雄では 0、3,000、6,000、12,000 ppm（0、120、240、500 mg/kg 体重/日）及び雌では、0、6,000、12,000、24,000 ppm（0、300、600、1,200 mg/kg 体重/日）の用量で、106 週間、混餌投与が行われた。

雄の 120 mg/kg 体重/日の用量における腎臓の相対重量の増加が観察された。また、雄では、用量依存的に、240 mg/kg 体重/日における精巣上体の相対重量及び 500 mg/kg 体重/日における肝臓の相対重量の増加が認められた。一方、雌では、300 及び 600 mg/kg 体重/日で腎症がみられた。

NTP-CERHR（2003）では、、非がん性の一般毒性影響に関する LOAEL は、雄における腎臓の相対重量の増加及び雌における腎症に基づいて、120（雄）及び 300（雌）mg/kg 体重/日と設定した。そして、最高用量の 500（雄）及び 1,200（雌）mg/kg 体重/日では、膵臓がん（雄と雌）及び膀胱がん（雌）の発がん性に関して、「ある程度からはっきりしないところまでの証拠」が観察された。試験されたどの用量においても、精巣の変化は観察されなかったものの、240 及び 500 mg/kg 体重/日においては、精巣上体重量の増加がみられた（NTP, 1997）。

④ 生殖毒性

OECD ガイドラインに従った 2 試験及び NTP による改良交配試験の内、最も低い生殖毒性 NOAEL は、改良交配試験の 200 mg/kg 体重/日であった。

（OECD 421 試験）

OECD 421 に従って実施された WU ラットを用いた試験では、交配前 14 日間、交配中最大 14 日間及び雄は 29 日間の投与期間、雌は PND 6 まで、0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日の用量で、BBP を強制経口投与された。

最高用量では、受胎能（同腹児数の減少及び同腹当たりの児数の減少）が有意に減少し

た。 出生時の児動物の絶対重量は、高用量群及び中間用量群で低下した。高用量群の F0 雄では、間質細胞過形成をともなった精巣の変性が有意に増加した。卵巣の構造変化は、投与によって影響されなかった。

NTP-CERHR, 2003 では、発生毒性に関する NOAEL は、250 mg/kg 体重/日、また、生殖毒性に関する NOAEL は、500 mg/kg 体重/日と設定した（Piersma et al., 1995）。

（OECD415 試験）

同様に、OECD415 に従って実施された Wistar ラットを用いた一世代生殖試験では、飼料中 0、 0.2、0.4 及び 0.8%の BBP 濃度で、雄及び雌ラットに、それぞれ、10 週間及び 2 週間、混餌投与された。

最初の同腹児が離乳した後（PND 21）、試験は同一のラットで繰り返された。交配前の期間における雄の平均用量は、0、108、206、418 mg/kg 体重/日、また、交配前、妊娠及び授乳期間における雌の平均用量は、それぞれ、0、106、217、446 mg/kg 体重/日、0、116、235、458 mg/kg 体重/日及び 0、252、580、1,078 mg/kg 体重/日であった。全ての生殖指数（受胎能、着床及び繁殖力）は、正常範囲内であった。

著者らは、繁殖成績に関する NOAEL は、雄では 418 mg/kg 体重/日及び雌では 446 mg/kg 体重/日であり、親動物毒性の NOAEL は、肝臓の相対重量の増加から、雄では 206 mg/kg 体重/日及び雌では 217 mg/kg 体重/日であるとした（TNO, 1993）。

（10 週間改良交配試験）

F344 ラットを用いて、飼料中 0、300、2,800、25,000 ppm の BBP 濃度（0、20、200、2,200 mg/kg 体重/日）の飼料を用いて、10 週間、混餌投与された。その後、2 日の回復期間の後、7 日間、無投与の雌と交配された。そして、雌は GD 13 に、雄は、交配期間の後で、最後の混餌投与を受けた後の 10～11 日に剖検された。

最高用量の 2,200 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓及び胸腺の相対重量は増加したが、精巣及び前立腺の絶対及び相対重量は減少した。また、精巣及び精巣上体の顕著な変性が認められた。高用量群の雄と交配した雌では、精子が陽性にもかかわらず、剖検からは、どの動物も妊娠していなかった。また、2 低用量群における妊娠の指標は、対照群の値と同様であった。中用量群の 200 mg/kg 体重/日では、精巣上体の精子数が有意に低下した。しかしながら、他の用量群と比べると、200 mg/kg 体重/日投与群における精子数は、交配から剖検までの間の短い回復期間によって影響を受けた可能性が指摘されたことから、200 mg/kg 体重/日投与群の精子数の低下は、疑わしいと見なされなければならない。

NTP-CERHR, 2003）では、最高用量の 2,200 mg/kg 体重/日投与群における影響は、投与及び用量に関係したものと見なして、NOAEL として 200 mg/kg 体重/日を選択した。しかしながら、雌における影響を評価するための指標の欠如及び F_1 世代における生殖システムの評価の欠如のために、この値は、正確に NOAEL を示してはいない可能性がある（NTP, 1997）。

⑤ 発生毒性

発生毒性試験には、BBP にラット、マウス又はウサギが暴露された出生前試験及び出生

後の雄における生殖器官の機能に対する影響を調べた試験がある。また、多世代にわたって繁殖試験への影響が調べられた。Ema らによる試験では、ジエステルと比較してモノエステルの発生への影響が調べられた。その他、妊娠期間における投与の時期と発生への影響を調べた試験などがあり、いずれも BBP の発生毒性の特性を知るために重要な知見である。

（CD ラットにおける出生前発生毒性試験）

妊娠した CD（Sprague-Dawley）ラットを用いて、BBP の濃度が 0、0.5、1.25、2.0%（0、420、1,100、1,640 mg/kg 体重/日）の飼料を用いて、GD 6～15 の期間中、混餌投与が行われた。

母動物毒性は、1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日用量における体重低下、体重増加の減少、絶対飼料消費量の減少及び相対飲水量の増加が認められた。最高用量の 1,640 mg/kg 体重/日用量では、腎臓の相対重量が増加した。そして、吸収の増加及び同腹児当たりの生存胎児数の低下、胎児体重の低下及び胎児奇形の増加が認められた。胎児の奇形には、尿管拡張、腎臓拡張又は腎臓欠損、無眼球症、脊椎の癒合又は不整列及び肋骨の癒合がみられた。また、1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日用量においては、同腹児当たり胎児変異の発生頻度の増加がみられた。

NTP-CERHR では、確認された母動物及び発生毒性の NOAEL は、420 mg/kg 体重/日であった（Field et al. 1989）。

（CD-1 マウスにおける出生前発生毒性試験）

妊娠した CD-1 マウスを用いて、0、0.1、0.5、1.25% BBP（0、182、910、2,330 mg/kg 体重/日）の用量で、GD 6～15 の期間中、混餌投与が行われた。

母動物毒性は、910 及び 2,330 mg/kg 体重/日での体重増加の低下、最高用量における肝臓及び腎臓の相対重量の増加及び相対飲水量の増加がみられた。肝臓又は腎臓に組織病理学的変化は観察されなかった。また、2 高用量においては、吸収及び後期胎児死亡の増加、同腹児当たりの生存胎児数の低下及び奇形の増加が認められた。奇形には、外脳症、短尾、心臓血管の異常、肋骨の癒合及び異常又は胸骨分節及び脊椎の癒合がみられた。最高用量では、同腹児当たり胎児体重が低下して、胎児の変異は増加した。2 最高用量においては、ラットと同様に母動物及び発生毒性が示された。

NTP-CERHR では、母動物及び発生毒性 NOAEL は、182 mg/kg 体重/日と設定した（Price et al., 1990）。

以下に記載する Ema らによる 3 種類の発生毒性試験では、1）BBP の直接的対間接的な毒性、2）BBP 暴露における出生前の影響に関する用量及び時間依存性、3）BBP の 2 種類のモノマー代謝物に関する有害性に焦点が当てられた。

（Wistar ラットにおける出生前発生毒性試験：GD 0～20、GD 0～11 又は GD 11～20）

妊娠した Wistar ラットを用いて、飼料中 BBP が 2.0%（974 mg/kg 体重/日）の用量で、GD 0～20、GD 0～11、GD 11～20 の期間の間、混餌投与が行われた。

ペアフィード対照群では、BBP 群に相当する母動物の体重増加を示したが、投与に関係

した胎児奇形又は吸収は観察されなかった。GD 0～20 及び GD 0～11 に BBP を混餌投与された母動物では、同腹児は完全に吸収された。GD 11～20 に投与されたラットでは、着床後胚死亡率の増加はみられなかったが、胎児に奇形（口蓋裂及び胸骨分節の癒合）がみられた。

従って、吸収は、飼料摂取の減少に関係しているのではなく、BBP 自体の直接的影響である（Ema et al., 1991, 1992b）。

（Wistar ラットにおける出生前発生毒性試験：用量及び時間依存性）

GD 0～7、GD 7～16 及び GD 16～20 に、2.0 % BBP を投与したもう一つの混餌試験では、GD 0～7 又は GD 7～16 に混餌投与後、着床後胚死亡率は増加した。そして、GD 7～16 の混餌投与後では、催奇形性（口蓋裂及び胸骨分節の癒合）が観察された（Ema et al., 1992c）。

一方、妊娠した Wistar ラットを用いて、0、500、750、1,000 mg/kg 体重/日の用量で、GD 7～15 に BBP を強制経口投与すると、1,000 mg/kg 体重/日の用量では、生存胎児は存在しなかった。そして、750 mg/kg 体重/日では、奇形が発生し（口蓋裂口、胸骨分節の癒合、拡張した腎盂）、子宮内胎児死亡の増加、胎児体重の減少及び母動物毒性（体重増加と飼料消費量の低下）がみられた。しかし、500 mg/kg 体重/日では、混餌試験中、母動物の飼料消費量は減少したが、胚・胎児への影響は観察されなかった（Ema et al. 1992a）。

（Wistar ラットにおける出生前発生毒性試験：BBP の代謝物、MBP 及び MBeP）

妊娠 Wistar ラットを用いて、MBP を 0、250、500、625 mg/kg 体重/日の用量で、GD 7～15 に.強制経口投与された。

母動物毒性は、2 高用量で体重増加及び飼料消費量の低下認められた。これらの用量では、着床後胚死亡/同腹児の有意な上昇、生存胎児/同腹児及び胎児体重/同腹児の有意な減少がみられた。同様に、胎児奇形（口蓋裂、脊椎の変形及び腎有の拡張）も増加した（Ema et al., 1995b）。

妊娠 Wistar ラットを用いて、MBP の出生前発生毒性におけるステージ特異性を検討するため、0、500、625、750 mg/kg 体重/日の用量で、 GD 7～9、GD 10～12、GD 13～15 に、MBP が強制経口投与された。

全ての投与間隔に関する全投与量で、胚死亡が増加した。しかし、GD 10～12 の投与間隔では、催奇形性は観察されなかった。GD 7～9 及び 13～15 では、500 及び 750 mg/kg 体重/日に、胎児の外部奇形の発生頻度の増加が、GD 7～9 では、500、 625 及び 750 mg/kg 体重/日に及び GD 13～15 では、625 及び 750 mg/kg 体重/日に、骨格奇形の増加が観察され、GD 7～9 では、頚椎の変形が優勢であった。GD 13～15 では、口蓋裂及び胸骨分節の癒合が観察された。

これらの結果は、DBP 及び BBP に関する所見と一致しており、MBP は、DBP 及び BBP の発生毒性（胚死亡及び奇形）に関する主な原因となる可能性がある（Ema et al., 1996a）。

妊娠した Wistar ラットを用いて、MBzP を 0、250、313、375、438 及び 500 mg/kg

体重/日の用量で、GD 7～15 に、強制経口投与された。

投与期間中、313 mg/kg 体重/日以上で、母動物の体重増加は減少した。そして、250 mg/kg 体重/日以上で、飼料摂取量が低下した。438 及び 500 mg/kg 体重/日では、着床後胚死亡率が上昇して、胎児の外部奇形が、313～500 mg/kg 体重/日では、骨格奇形が及び 375～500 mg/kg 体重/日では内臓（内部）奇形がそれぞれ増加した。

最も多くみられた胎児所見は、頚椎及び胸椎、肋骨並びに腎臓（375 及び 438 mg/kg 体重/日の腎盂の拡張、500 mg/kg 体重/日の腎形成不全）に対する影響であった（Ema et al., 1996b）。

NTP-CERHR では、これらの試験から、MBP に関する母動物及び発生毒性の NOAEL として、250 mg/kg 体重/日が設定した。一方、MBzP に関しては、母動物毒性の NOAEL は確認されなかったが（250 mg/kg 体重/日で影響が観察された）、発生毒性の NOAEL は、この試験条件下では 250 mg/kg 体重/日であるとした。MBzP の 375～500 mg/kg 体重/日における胎児の腎臓影響の所見に、懸念がある。その理由は、CD ラットの試験（Field et al., 1989）において、混餌投与における高用量（1,640 mg/kg 体重/日）で、胎児の腎臓奇形が認められたことと、成体ラットでは、腎臓が標的器官であることが知られていることによる。同様に、希少性と遺伝子発現の撹乱メカニズムから、頚肋が懸念されている。

さらに、BBP と DBP の影響を比較するため、妊娠した Wistar ラットに、0、750、1,000、1,250 mg/kg 体重/日の用量で、 GD 7～9、GD 10～12、GD 13～15 に、強制経口投与された。

全ての暴露期間における全投与量で、両化合物には、着床後胚死亡率の上昇が観察された。フタル酸エステルで投与群では、以下の奇形が観察された。≥750 mg/kg 体重/日、GD 7～9（脊柱及び肋骨）及び GD 13～15（口蓋裂及び胸骨分節の癒合）。しかし、GD 10～12 には、どちらの化合物の用量においても、奇形は観察されなかった。

これらの結果から、BBP 及び DBP によって引き起こされた発生毒性の徴候及び胎児奇形のスペクトルに関して、投与の妊娠日齢依存性における類似性から、BBP 及び DBP は、同一のメカニズムによって、おそらく、これらの親化合物の共通の代謝物を介して、作用する可能性がある（Ema et al., 1995a）。

（WKA ラットにおける生後発生毒性試験）

妊娠した Wistar-King A（WKA）ラットを用いて、MBP を、0 、300 mg/日（およそ 1,000 mg/kg 体重/日相当）の用量で、GD 15～18 に、強制経口投与された。雄の児動物は、GD 20 及び PND 30～40 に精巣位置が測定された。

対照群の雄では、GD 20 には、全ての精巣は、下腹部にあり、PND 30～40 には、陰嚢に下降した。対照的に、MBP に子宮内暴露した雄では、GD 20 には、全ての精巣は、有意な精巣上昇が認められ、PND 30～40 には、停留睾丸（片側性又は両側性）が認められた。

精巣下降は、男性ホルモンの支配下にあることから、フタル酸エステルは、セルトリ細胞における FSH 刺激に干渉する可能性がある。その結果、精巣の経腹壁的な移動に関わ

るミューラー阻害物質の分泌を抑制する結果となった（Imajima et al, 1997）。

（Sprague-Dawley ラットにおける生後発生毒性試験：BBP と DEHP）

Sprague-Dawley ラットを用いて、BBP、DEHP を、750 mg/kg 体重/日の用量で、GD 14 から PND 3 までの間、強制経口投与された。そして、PND 2 に、AGD 及び精巣重量が測定された。

その結果、DEHP 及び BBP の両方で、精巣重量及び AGD は、有意に減少した。また、PND 13 では、暴露された児動物の雄に、乳輪保持の発生頻度が増加した（Parks et al., 1999）。

<u>多世代生殖毒性試験</u>

二世代試験として、3 試験が、多世代試験として 1 試験が報告されている。最も小さい NOAEL 値は、二世代試験における雄及び雌 F1 児動物における体重減少に基づいて、20 mg/kg 体重/日が、また、また、F2 世代を含む多世代試験では、250 mg/k 体重/日における F1 及び F2 児動物の AGD の短縮に基づいて、NOAEL として 50 mg/kg 体重/日が得られている。

（IGS ラットにおける二世代試験）

雌雄の Crj:CD（SD）IGS ラットに、BBP を 0、100、200、400 mg/kg 体重/日に、強制経口投与した 2 世代生殖毒性試験が行われた。児動物への影響として、100 mg/kg 体重/日以上で F1 雄に体重の低値及び F2 雄で AGD の短縮、400 mg/kg 体重/日の F1 雄及び F2 雄で脾臓重量の減少がみられた。経済産業省では、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日未満とした（経済産業省, 2003）。

（ラットにおける二世代試験）

二世代試験においては、雌雄の SD ラットに、0、50、250、750 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与された。EFSA, 2005 では、この試験の生殖毒性に関する NOAEL は、250 mg/kg 体重/日であるとした（Tyl et al., 2001）。

（ラットにおける二世代試験）

二世代試験（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）においては、F0 雄の血清 FSH の上昇が 100 mg/kg 体重/日から、テストステロンレベルの低下が 500 mg/kg 体重/日で報告された。著者らは、受胎能又は親動物の生殖器官に対する影響に関して、NOAEL 値を導くことはできなかった。発生に対する影響に関しては、100 mg/kg 体重/日の雄及び雌 F1 児動物における体重減少に基づいて、NOAEL 値は 20 mg/kg 体重/日と設定した（Nagao et al., 2000）。

（ラットにおける生後発生毒性試験：多世代試験）

多世代試験においては、BBP は、飼料中 0、50、250 及び 750 mg/kg 体重/日の用量で投与された。著者らは、F_1 親動物の全身毒性及び生殖毒性の NOAEL は、250 mg/kg 体重

/日であるとした。児動物毒性の NOEL は、250 mg/kg 体重/日での出生時の F_1 と F_2 雄における AGD 短縮に基づいて、50 mg/kg 体重/日であるとした。しかし、250 mg/kg 体重/日では、生殖発生、生殖構造又は生殖機能に対する影響は観察されなかった（Tyl et al, 2004）。

<u>複合影響</u>

フタル酸エステルの混合物によるステロイドの産生阻害と雄の生殖器官における奇形との間には、関連性が明らかになってきた。妊娠ラットがフタル酸エステルの混合物に暴露されると。ラットの精巣ではステロイド産生が抑制されるが、このような阻害作用は、個々のフタル酸エステルが有意な影響を示さないか、軽度の作用のみを示すような濃度で引き起こされる。そして、このようなフタル酸エステルによる複合的な有害作用は、さまざまな抗アンドロゲン作用を有する環境汚染物質の実験からも裏付けがなされた。もし、胎児のテストステロン産生が、雄のプログラミングウインドウ内で起こると、相加作用によって、雄の生殖器官障害を引き起こす可能性が生ずる。

BBP と他のフタル酸エステル又は抗アンドロゲン剤などと投与した際の複合影響について、以下にその例を示す。

（DBP+ DEHP）

妊娠 Sprague Dawley ラットに、GD 14～18 の間に、溶媒対照、500 mg/kg DBP、500 mg/kg DEHP 又は DBP と DEHP の併用（それぞれ、500 mg/kg; DBP + DEHP）が強制経口投与された。投与されたフタル酸エステルの用量は、精巣上体欠損を 50%の頻度で発生することが予測される有効量の 1/2 量であった。

その結果、PND 3 における AGD の短縮：9%（DBP）、10%（DEHP）、28%（DBP+DEHP）。
成体（7-11 か月齢）における尿道下裂の頻度の増加：0（DBP）、1.9%（DEHP）、43.3%（DBP+DEHP）。
精巣変性の頻度の増加：14%（DBP）、33%（DEHP）、75%（DBP+DEHP）
間細胞過形成の頻度の増加：8%（DBP）、12%（DEHP）、 45%（DBP+DEHP）
（Howdeshell et al., 2007）

（DBP+DEHP（又は BBP）/リニュロン/プロシミドン）

ラットの妊娠 14～18 日に、フタル酸エステルの混合物（それぞれ 500mg/kg）又は、フタル酸エステルが他の抗アンドロゲン剤（50mg/kg）とともに、子宮内で性分化の期間中に投与されると、雄の生殖器官に累積的で、用量相加的に奇形の発生が増加した（Howdeshell et al., 2008a）。

（ビンクロゾリン+プロシミドン、DBP+BBP、DEHP+DBP、DBP+プロシミドン、リニュロン+BBP）

それぞれの化学物質単独では、ほとんど奇形を誘発することはないレベルであるが、全

ての 2 成分の組み合わせは、アンドロゲン依存性組織に、用量相加的に影響を生じさせた。この実験から、本質的に異なる毒性メカニズムによって作用する化合物が同時に存在するときは、累積的、用量相加的に影響することが示された（Rider et al., 2009）。

このような複合作用には、全く異なった毒性経路を介した組み合わせ、例えば、DBP（AR 経路）+2,3,7,8 TCDD（AhR 経路）を含むものもある。そして、2 成分混合物系及び多成分混合物系のいずれにおいても、雄の生殖器官の発生を標的とする化学物質には、用量相加モデルに基づいた予測と一致した累積作用がみられた（Rider et al., 2010）。

⑥ 神経毒性

今回調査された範囲では、実験動物を対象とした神経系に対する影響に関する報告は得られなかった。

⑦ 免疫毒性

今回調査された 2009 年以降の文献検索において見いだされた実験動物を対象とする免疫系に対する影響に関する報告を以下に示す。BBP は、ヒトのアレルギー疾患の増加の原因とは考えにくいことが示された。

BBP のように、可塑剤として一般的に使用される特定のフタル酸エステルとアトピー性アレルギー疾患との関与が懸念されている。フタル酸エステルは、免疫及びアレルギー反応を増強するアジュバントとして作用することが示唆されている。

BALB/c マウスを用いて、皮下注射によりオブアルブミンで免疫して、同時に、肝臓重量に有意な変化を誘導する BBP の用量で、局所に投与した後、受動的皮膚アナフィラキシー反応及び酵素免疫測定法によって、産生された特異的な抗 OVA IgE 及び IgG1 抗体が測定された。

その結果、BBP は、OVA が免疫された場所又は離れた場所に適用されたかにかかわらず、BBP の局所投与においては、抗 OVA IgE 抗体の応答に影響しなかった。しかしながら、高用量（100 mg）で、同一場所を投与すると、抗 OVA IgG1 抗体の生成に、中度の上昇がもたらされた。

この結果とヒトの暴露データを照らし合わせると、家庭環境で暴露されたフタル酸エステルの用量は、喘息及びアレルギー疾患の増加に寄与する主要な要因となる可能性は少ないことが示された（Dearman et al., 2009）。

⑨ 遺伝毒性

BBP の遺伝毒性については、証拠の重みから、明らかに陰性であり、活性は弱く、DNA に対する化学物質の二次的作用と一致する。しかし、BBP が染色体異常誘発性ではないと明確に結論するためにはデータは十分ではない。以下に、BBP の変異原性試験結果を纏めた。

（*in vitro* 試験）

ネズミチフス菌：陰性（Kozumbo et al.,1982、Zeiger et al., 1985）

マウスリンフォーマ細胞：陰性（Kozumbo et al.,1982、Zeiger et al., 1985）
CHO ハムスター細胞を用いる姉妹染色分体交換：陰性（Galloway et al., 1987）
CHO ハムスター細胞を用いる染色体異常：陰性（Galloway et al., 1987）
シリアンハムスター胚細胞を用いる形質転換：陽性（EFSA, 2005a）
BALB/3T3 細胞を用いる形質転換：陰性（Barber et al., 2000）

（*in vivo* 試験）
ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死：陰性（Valencia et al., 1985）
マウスを用いる優性致死変異：陰性（NTP, 1997）
マウス骨髄を用いる試験姉妹染色分体交換：弱い陽性(IPCS, 1999)
雌ラットを用いる小核誘発：陰性（Ashby et al., 1997）

⑩ 発がん性

BBP の発がん性は、NTP が実施したマウス及びラットを用いた発がん性試験によっている。NTP は、ラットにおいて観察された膵臓がん及び膀胱がんについて、「ある程度からはっきりしないところまでの証拠」としている（NTP, 1997）。

（マウス）
腫瘍発生の増加はなかった（NTP, 1997）。

（ラット）
雌ラットにおいて、単核細胞白血病の発生頻度が増加したが、、後の 2 試験ではより高用量にも関わらず再現されていない。雄と雌ラットにおいて、膵臓がん及び雌ラットにおいて膀胱がんが観察された（NTP, 1997）。

⑪ その他の作用/毒性影響

最近の研究から、BBP（MBzP）、DBP 及び DEHP などフタル酸エステルと炎症や酸化ストレス、アポトーシスとの関連性が明らかになってきている。

（炎症及び酸化ストレス）
米国における国民健康栄養調査（NHANES、1999～2006 年）におけるデータを用いて、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスに関係のある血液マーカー（ビリルビン：Bil）及び炎症（アルカリホスファターゼ（ALP）、好中球絶対数（ANC）、フェリチン（鉄）の状態及びフィブリノゲン）との関係が調べられた。

その結果、ビリルビンは、MBzP 及び MCPP に加えて、DEHP 及び DBP の代謝物を含むフタル酸エステル代謝物に関して、逆相関が示された。同一代謝物の多くは、ANC、ALP 及びフェリチンと有意な正の相関関係が認められたことから、フタル酸エステルは、炎症の増加と関係する可能性がある（Ferguson et al., 2012）。

（細胞死と活性酸素種）

DEHP、BBP、DBP 及び DIBP の壊死性、アポトーシス性の細胞死及び活性酸素種（ROS）の産生に関して、インビトロで、マウスのマクロファージ細胞株である RAW264.7 を用いて調べられた。

全てのフタル酸エステルには、ROS 産生がみられなかった。 また、DEHP と BBP は、壊死性又はアポトーシス性の細胞死を生じなかったが、DIBP と DBP は、用量に依存した壊死性の細胞死を生じさせた。さらに、DIBP は、マウスのマクロファージ細胞に対して、他の 3 種類のフタル酸エステルとは異なったアポトーシス性の細胞死作用を生じさせた（Naarala and Korpi, 2009）。

（ラット骨芽細胞）

BBP と DBP は、インビトロで、MT3T3-E1 骨芽細胞及びマウス頭頂骨の初代培養骨芽細胞に、DNA 塩基の損傷を引き起こすことが示され、フタル酸エステルは、少なくとも、部分的には、p53 の活性化を介して、骨芽細胞のアポトーシスを誘導することが示された(Sabbieti et al., 2009)。

⑫ヒトへの影響

BBP への単独暴露に関するヒトのデータは得られていない。

（職業暴露）

職業暴露における成人の疫学研究からは、加熱された PVC 蒸気と喘息及び呼吸器疾患との関連性が示された。

BBP を含むフタル酸エステル混合物に対する職業暴露と呼吸器系、神経系の疾病及びがんとの関係が報告された。

集団を対象とした症例対照研究から、PVC 製造に従事した労働者に、多発性骨髄腫のリスクが有意に増加した（Heineman et al., 1992,）。また、PVC 製のフローリング製造工場の男性労働者では、尿中 MBP 及び MEHP 濃度の有意な高値が認められ、血清中の遊離テストステロンレベルと負の相関が認められた(Pan et al. 2006)。さらに、DBP 及び DEHP 暴露において、高ハザードインデックス（HI）の労働者では、テストステロン産生及び視床下部脳下垂体精巣軸（HPT）機能の両方が障害された（Pan et al. 2011）。

（一般公衆への暴露）

米国及びドイツにおける集団におけるフタル酸エステル（DBP、DIBP、BBP、DEHP、DPH 及び DINP）に関する累積リスク評価が実施された。

その結果、有害性指標（hazard index）は、1 未満であることが示された。このことは、現在の環境ではフタル酸エステルへの暴露により、ヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくいと結論された（Benson, 2009）。

・幼児

疫学研究から、BBP が成分の一つである PVC 床剤由来の室内暴露に関連して、幼児における気管支閉塞リスクが増大したとの報告がある（Jaakkola et al., 1999）。

さらに、症例報告及び症例シリーズの調査から、PVC フィルムから揮散した蒸気によって、喘息が引き起こされた可能性が高いことが明らかにされた。また、子どもの調査からは、家庭における PVC 表面物質と喘息とアレルギーのリスクとの関連性が示された（Jaakkola JJ, Knight TL, 2008）。

米国における前向きコホート調査に基づいて、妊娠中の母親の尿中フタル酸エステル代謝物（MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、MBzP、MiBP 及び MBP）と出生した子どもが 3 歳のときの認知能力及び問題行動についての関連性が報告された。
MBP 及び MiBP の尿中濃度の増加に対して、心理動作発達指標（PDI）の減少や運動遅延、女児における MBP の増加に対して、精神発達指標（MDI）の有意な減少が確認されたほか、精神遅滞に有意な性差があり、女児において男児よりも精神遅滞の影響が認められた（Whyatt et al., 2012）。

厚生労働省では、2010 年 2 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、おもちゃの Mouthing による乳幼児のフタル酸エステルの推定暴露量を試算した。そして、ビデオ記録調査と溶出モデル実験の結果に基づき、乳幼児の DBP、DEHP、BBP、DIDP、DINP、DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が計算された。
厚生労働省では、この検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を改正し、乳幼児用のおもちゃの可塑化された材料部分は、DEHP、DINP、DBP、BBP、DIDP 及び DNOP を 0.1%を超えて含んではならないとした。

・成人
米国男性に関する横断的調査から、血清中のフタル酸エステル代謝物と腹囲（MBP、MBzP、MEHP 及び MEP）及び HOMA（インスリン抵抗性の指標）（MBP、MBzP 及び MEP）との相関性が示された（Stahlhut et al., 2007）。さらに、同様な傾向は、米国の健康と栄養調査（1999～2002 年）からも認められた。例えば、男性（20～59 歳）では、BMI と腹囲は、MBzP が最も良好な関連性を示し、MEOHP、MEHHP、MEP 及び MBP についても正の相関がみられた。また、思春期の女性では、MEP で増加が認められた。一方、子どもにはこのような関連性はなかった（Hatch et al., 2008）。

一方、男性のパーソナルケア製品の使用パターンと尿中のフタル酸エステル代謝物濃度との関係を調べると、オーデコロン又はアフターシェーブを使用した男性は、使用しなかった男性に比べて、高い MEP レベルを示した。そして、ローションを使用した男性では、使用しない男性に比べて、MBP、MBzP 及び MEHP のレベルが低下して、ローションと低い尿中レベルとの関連性が認められた（Duty et al., 2005）。

（ヒトの生殖系への影響）

・乳幼児の生殖系

胎児が妊娠中に暴露することによる、男児の生殖器官への影響が報告された。

母親の妊娠中の尿サンプル中に見いだされたフタル酸エステル代謝物は（MEP、MBP、MBzP 及び MiBP）は、肛門性器インデックス（AGI）と負の相関を示した（Swan et al. 2005）。

このデータから、環境レベルでの出生前暴露により、ヒトの男性生殖器官の発生に有害な影響を与える可能性がある。

デンマーク-フィンランドにおける前向きコホート調査から、出生後 1～3 か月間における母乳中のフタル酸エステル代謝物濃度（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP）と男児の血清中ののゴナドトロピン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、テストステロン及びインヒビン B との関係が調べられた。

フタル酸モノエステルレベルと停留精巣の間には関係は認められなかった。しかし、MEP と MBP は、SHBG に、MMP と MEP 及び MBP は、LH：遊離テストステロン比に、MINP は、LH に関して正の相関性が認められた。一方、MBP は、遊離テストステロンに関して、負の相関を示した。この結果は、ヒトのライディヒ細胞の発生と機能は、特定のフタル酸エステルによる出生前暴露に対して傷つきやすく、出生前にフタル酸エステルに暴露した男児における不完全な男性化と一致している（Main et al., 2006）。

台湾における母親と乳児の調査では、尿中フタル酸エステル代謝物（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP、MEOHP）と性ステロイドホルモンレベルが調べられた。

男児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモンレベルに相関性はみられなかった。また、母親の尿中フタル酸エステル代謝物と臍帯血からの男児の血清 E2 の間には相関性はなかった。女児の場合、母親の尿中 MEHP と MEHHP レベルは臍帯血の血清遊離テストステロン（fT）及び fT/E2 レベルと負の相関性がみられた(Lin et al., 2011)。

妊娠中の甲状腺機能低下症は、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから、妊娠中期の女性から、尿中フタル酸エステル代謝物濃度（MBP、MBzP、MEP、MEHP、MMP）と血清甲状腺ホルモン（TSH、T3、T4、遊離 T4）との関係が報告された。尿中で主なフタル酸エステルは、MBP、MEP 及び MEHP であり、尿中 MBP レベルと、遊離 T4 及び T4 の間には負の相関が認められた（Huang et al., 2007）。

・男性の生殖系

米国での不妊相談を受診したカップルの男性パートナーに関する横断的調査から、フタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連性が明らかとなった。

MEP、MMP、MEHP、MBP、MBzP、MOP、MINP 及び MCHP の尿中濃度と精液パラメータ（精子濃度、精子運動性、精子形態）との関連性について調べて見ると、尿中 MEHP 濃度と精液パラメータとの間に用量相関性はみられなかったが、尿中 MBP 濃度及び MBzP 濃度と精子運動率及び精子濃度の間には、負の用量相関性が認められた(Duty et

al., 2003）。

また、もう一つの米国における不妊傾向のある夫婦の調査からも、男性パートナーの尿中濃度と精液パラメータ（精子運動率、精子濃度、精子形態）との間に、同様な関連性が示された。

分析された尿中フタル酸エステル代謝物（MEHP、MBP、MBzP、MEP、MMP、MEHHP及びMEOHP）の内、MBPと低精子濃度の間には、用量相関が認められた。また、MBzPと低精子濃度の間にも、示唆的証拠が認められた。しかし、MEP、MMP及びDEHP代謝物と精子パラメータとの間には関連性はみられなかった(Hauser et al., 2006)。

・女性の生殖系

子宮内膜症とフタル酸エステルに関しては、インドと本邦におけるケースコントロール研究がある。インドにおける調査から、子宮内膜症の女性は、子宮内膜症のない対照群の女性に比べて、有意に高い血液中DBP、BBP、DNOP及びDEHP濃度が認められた。そして、フタル酸エステル濃度（(DNBP、BBP、DNOP及びDEHP）と子宮内膜症の重篤度との間には、有意で強い相関関係が認められた(Reddy et al., 2006)。

ところが、本邦における調査結果は、インドの場合と異なり、尿中フタル酸エステル代謝物（MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP、MEOHP）の濃度と子宮内膜症との間に有意な関連性はみられなかった。従って、フタル酸エステル濃度が尿中と血液中の差があるものの、子宮内膜症との関連性は明確ではなかった(Itoh et al., 2009)。

乳がんと尿中フタル酸エステル代謝物との関連性については、メキシコにおける報告がある。被験者の 82%以上からフタル酸エステル代謝物（MEP、MBP、MiBP、MBzP、MCPP及びDEHP代謝物のMEHP、MEHHP、MEOHP及びMECPP）が検出された。そして、尿中MEP濃度は、 乳がんと正の相関性が認められたが、MBzP及びMCPPについては、有意な負の相関性が認められた(López-Carrillo et al. 2010)。

本表は、本調査で検討対象とした毒性試験等の結果をまとめたものである。また、各文献のクライテリアは本調査における検討に基づき設定されたものである。

表 9　BBP の毒性試験等のまとめ

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(1)	刺激性試験(皮膚と眼)、感作性試験(BBP)	ウサギ										BBP-誘発による感作性及び刺激性：重大な懸念がない()。(NTP-CERHR, 2003), (厚生労働省, 2009), (EFSA, 2005)			NTP-CERHR, 2003, 厚生労働省, 2009, EFSA, 2005	Hammond, 1987	◇NTP-CERHR ×EFSA
2.(2)①	14日間亜急性毒性試験	ラット	Fischer 344	成体雄10匹/群	14日	混餌	0.0, 0.625, 1.25, 2.5 and 5.0%(0, 447, 890, 1338又は1542)				○	5.0%：胸腺，精巣上体の萎縮，↓テストステロン 2.5 and 5.0%：↓精巣，精嚢，精巣上体，胸腺重量 組織病理学的影響(精巣，精嚢，前立腺),↑LH，FSH，↑肝臓，腎臓，胸腺重量，組織学的変化(肝臓，胸腺) ↓骨髄細胞密度 >=0.625：↑肝臓，腎臓の相対重量，↑LH	設定なし	447 ↑LH ↑肝臓，腎臓重量	NTP-CERHR, 2003 、EFSA 2005	Agarwal et al., 1985	◆NTP-CERHR, 2003 ×EFSA, 2005

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(2)②	2週間亜急性毒性試験	Sprague-Dawley	ラット	雄	2週間	経口投与	250（モノエステル）、500（ジエステル）				○	↓体重増加：BBP、DBP、DINP、MEHP、MBuP ↑肝臓重量：DEHP、DBP、DnOP、DIDP、MEHP ↓精巣重量：DEHP、DnOP、DIDP ↑ASTレベル：DBP、DUP、DINP、MBuP、MBeP ↑ALTレベル：DEHP、MEHP ↑血清ALPレベル：ジエステル(500)処置群 モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずる			ToxHum_BBP	Kwack et al., 2010	×
2.(2)③	4週間亜急性毒性試験	Sprague-Dawley	ラット	雄	4週間	経口投与	250（モノエステル）、500（ジエステル）				○	↑肝臓重量：DEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP、MBuP↑MCH、MCHC、PLT：DEHP ↓Hbレベル：DMP ↓精巣上体中の精子数及び精子運動率：DnOP、DBP、BBP、MEP、MBuP、DUP、DINP、MBeP 精子運動率に対する有害影響の順位(強から弱)：DEHP > DBP > DnOP > DUP > DIDP > BBP（ジエステル)及びMBuP > MEP > MEHP(モノエステル及びPA)。精子パラメータに対する有害な影響：ジエステルはモノエステルに比べて強い			ECHA 2010	Kwack et al., 2009	×ECHA 2010

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(2)④ 2.(6)③	10週間亜急性毒性試験	ラット	F344	雄：15匹/群	交配前10週間，その後無処置雌と交配	混餌	0,300,2800,25000ppm(0,20,200,2200)	○				2200：↓体重増加，↑肝臓重量，貧血↓精子数，↓受胎能，精巣及び精巣上体の病変，↓精巣及び前立腺重量，↓精巣上体における精子濃度 200:↓精巣上体における精子濃度	生殖:20【著者】	生殖：200(【著者】↓精巣上体における精子濃度)	NTP-CERHR, 2003 EFSA 2005 CPSC, 2010	NTP, 1997	◆NTP-CERHR, 2003 ◇EFSA 2005
2.(2)⑤	3ヶ月間亜急性毒性試験	ラット	Wistar	4-6週齢 27-45匹/性/群	3ヶ月	混餌	M:0, 151,381,960F: 0,171,422,1,069				○	高用量:↑肝臓の相対重量，肝臓壊死，膵臓病変，貧血 中用量：↓体重，↑肝臓，腎臓の相対重量，膵臓病変，↓尿pH(M) 低用量：↑肝臓の相対重量 精巣病変なし	M: 151；↑肝臓重量、381；↑膵臓重量	F: 171 ↑肝臓・盲腸重量(4%)	NTP-CERHR, 2003、EFSA 2005 EU RAR, 2007	Hammond et al., 1987	◆NTP-CERHR, 2003 ×EFSA, 2005 ◆EU RAR, 2007
2.(2)⑥	26週間亜慢性毒性試験	ラット	成体Fischer 344/N	雄6週齢 15匹/群	26週間	混餌	0、300、900、2 800、8 300及び25 000 ppm(0,30,60,180,550,1,650)				○	25000 ppm:↓精巣，精嚢，精巣上体重量，精巣，精巣上体に病変,↓精子数，貧血 8300 ppm：↑肝臓，腎臓重量	180	550 ↑肝臓重量 ↑ヘモグロビン	NTP-CERHR, 2003	NTP, 1997	◆NTP-CERHR, 2003
2.(2)⑦	26週間亜慢性毒性試験	ラット	F344	雄15匹/性/群	26週間	混餌	0, 0.03,0.09,0.28,0.83,2.5%(0,17,51,159,470,1417)				○	2.5%:↓体重増加、↓心臓・腎臓・肺・精嚢・精巣の重量，細精管の萎縮，精巣上体における成熟した精子生成に関するほとんど完全欠損及び顕著な精液減少 0.83%:↑肝臓の絶対・相対重量、↑肝臓の脳重量比、↑平均赤血球血色素量	0.28%(159)[著]肝臓相対重量	0.83%(470)[著]肝臓相対重量	EFSA, 2005	NTP, 1985(IRIS)	◇EFSA, 2005

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(2)⑧	3か月間亜急性毒性試験	イヌ	成体Beagles	3頭/性/群	90日間	混餌	M: 0, 400,1,000,1,852 F:0,700,1,270, 1,973				○	組織学的影響なし(肝臓又は精巣)	M: なし F: 700	M: 400 F: 1,270 体重減少	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987	◆NTP-CERHR, 2003
2.(2)⑨⑤	13週間亜急性毒性試験	ラット	SD	25匹/性/群	13週間	吸入	51, 218又は789 mg/m3, 6時間/日, 5日/週, (雄)9.2, 39.4及び143(雌) 9.8, 42.0, 及び152				○	最高用量：↑肝臓及び腎臓の体重に対する相対重量 体重変化又は組織病理学的変化なし	39.4(雄) 42.0(雌)	143 (雄) 152 (雌) 肝臓及び腎臓の相対重量の増加 (雄)血清グルコース値低下	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987	◇NTP-CERHR, 2003
2.(3)①⑤	106週間慢性毒性試験	マウス	B6C3F1	4-5週齢 50匹/性/群	106週間	混餌	0, 6000, 12000 ppm M:0,1,029,2,058 F:0,1,037, 2,074				○	↓体重増加 生存率又は腫瘍形成に変化なし、生殖器官の病変なし(雄又は雌)	設定なし	M: 1,029; F: 1,037 ↓体重増加	NTP-CERHR, 2003	NTP, 1982	◆NTP-CERHR, 2003
2.(3)②	106週間慢性毒性試験	マウス	B6C3F1	4-5週齢 50匹/性/群	106週間	混餌	0,6000,12000 ppm M:0,1,029, 2,058 F:0,1,037, 2,074				○	↓体重増加 生存率又は腫瘍形成に変化なし、生殖器官の病変なし(雄又は雌)	設定なし	M: 1,029; F: 1,037 ↓体重増加	NTP-CERHR, 2003、EFSA 2005、EPA/IRIS 1993	NTP, 1997	◇NTP-CERHR, 200 ×EFSA 2005
2.(3)③⑤	106週間慢性毒性試験	ラット	F344/N	50匹/性/群	106週間	混餌	M: 0、474、948 F: 0、550、1 100				○	↓体重増加 生存率又は腫瘍形成に変化なし、生殖器官の病変なし(雄又は雌) 体重増加・飼料摂取量：↓雄雌。 高用量群：単核細胞白血病(MNCL)：↑発生頻度(雌), 脾臓の鬱血及び単核球による浸潤	設定なし	設定なし	NTP-CERHR, 2003	NTP, 1982	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(3)④⑤	2年間慢性毒性試験	ラット	Fischer 344/N	6週齢 60匹/性/群	2年間	混餌	M: 0, 120, 240, 500； F: 0, 300, 600又は 1200				○	500：(M)↑ 肝臓相対重量，尿細管の色素沈着、肝肉芽腫及び膵臓の巣状過形成 240:(M)↑ 精巣上体の相対重量 120：(M)↑ 腎臓重量 1200：(F)↓体重，腎症，尿細管の色素沈着，貧血,↓甲状腺ホルモン(F) 1200, 300：腎症(F) 膵臓がんに関するある程度の証拠(M) 膀胱がん，膵臓がんに関するあいまいな証拠(F) 精巣病変なし	設定なし	M: 120; F: 300 ↑腎臓重量(M) 腎症(F)	NTP-CERHR, 2003	NTP, 1997	◆NTP-CERHR, 2003
2.(4)	神経毒性試験	ラット	SD		2週間	混餌	2,000～4,000				○	用量依存的な体後部の硬化	設定なし	設定なし	NTP, 1997	Hammond et al. 1997	×
2.(4)	神経毒性試験	ラット	CD	雄雌一群10匹	6週間	混餌	500、1,500、3,000				○	一過性の後肢の硬化（雄）、中枢神経系の病理組織学的変化	設定なし	設定なし	NTP, 1997	Robinson 1991	×
2.(4)	神経毒性試験	ニワトリ	産卵鶏	10羽/群、3群	42日間		5,000				○	投与に関連する兆候なし	設定なし	設定なし	NTP, 1997	Monsanto, 1992	×
2.(5)①	アレルギー	マウス	BALB/c			皮下注射	肝臓重量に有意な変化を誘導するBBPの用量					BBPの局所投与：抗OVA IgE抗体の応答に影響なし BBPの高用量(100 mg)：↑抗OVA IgG1抗体の生成 家庭環境での暴露：喘息及びアレルギーの発生頻度の増加の可能性少ない	設定なし	設定なし	-	Dearman et al., 2009	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(5)②	免疫毒性	マウス	喘息モデル,								○	ELISA, RNAse 保護アッセイ：(IgE, IL-4, IL-13 蛋白質, IL-4, IL-13 mRNAレベル)対照群と同様なレベル 試験されたフタレート：呼吸器アレルギー生じない	設定なし	設定なし	ECHA	Butala et al., 2004	×ECHA
2.(6)①	生殖毒性試験	ラット	WU	10匹/性/群	交配前2週間から合計29日間(雄)又はPND 6まで(雌)	強制経口	0, 250, 500又は 1000	○	○	○	○	1000：(母動物)↓体重増加, (F0雄)↓受胎能, 間質細胞過形成を伴なった精巣の変性 1000：↓出生時の平均同腹児数, ↓出生時の児の絶対重量(29%) 500：↓出生時の児の絶対重量(7%)	生殖：500 発生：250 全身(親動物)：500	生殖：1000 発生：500 全身：1,000	NTP-CERHR, 2003	Piersma et al., 1995	◆NTP-CERHR, 2003
2.(6)②	生殖毒性試験	ラット	Wistar	雄：12匹/群 雌：24匹/群	雄:交配前10週間、雌:交配前2週間	混餌	0, 0.2, 0.4, 0.8% 雄:0, 108, 206, 418 雌：交配前2週間から(0, 106, 217, 446), 妊娠期間(0, 116, 235, 458)及び授乳期間(0, 252, 580, 1,078)	○	○	○		高用量での生殖への影響: 高用量での試験なし	生殖:418 (M); 446 (F) 全身:206 (M); 217 (F)	生殖: どの用量でも構造又は機能への影響なし 全身: 418 (M); 446 (F) ↓体重増加(F) ↑肝臓重量	NTP-CERHR, 2003	TNO, 1993	◆NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)②	一世代生殖試験(OECD 415)	ラット	Wistar	雄 12匹 雌 24匹 2回交配	雄：10週間 雌：2週間	混餌	雄：(交配前)0、108、206、418 雌：(交配前)0、106、217、446、(妊娠中)0、116、235、458、(授乳中)0、252、580又は1078	○	○	○		生殖指数(受胎能、着床及び繁殖力)：影響なし 高用量群：(雌)↑肝臓の相対重量 高用量群：(雌)↓体重・体重増加(妊娠・授乳期間)	繁殖成績 雄：418 雌：446 親動物毒性 雄：206 雌：217		NTP-CERHR, 2003	TNO, 1993	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)③	生殖毒性試験	ラット	Sprague-Dawley									精巣上体尾部の精子レベル：射精により有意に低下，対照群の値の<50%まで低下			NTP-CERHR, 2003	Judd et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)③	生殖毒性試験	ラット										精巣上体尾部の精子レベル：射精により有意に低下，対照群の値の<50%まで低下			NTP-CERHR, 2003	Ratnasooriya et al., 1987	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)③	生殖毒性試験	ラット										精巣上体の精子数：交配後，正常値に戻るまでに，少なくとも4-7 日必要			NTP-CERHR, 2003	Ruangsomboon & Visutakul, 1985	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)③	生殖毒性試験	ラット，イヌ，ウサギ										射精によって誘導された精子数のデータの交絡を避ける精子パラメータに関する最適化			NTP-CERHR, 2003	Seed et al., 1996	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3.(6)③	生殖・発生毒性試験	実験計画										交配から剖検までの回復期間が短い場合，大抵の動物にとっては，射精の後，精巣上体尾部の精子数が回復するために要する時間に達していない			NTP-CERHR, 2003	Barter, 1997, 1999, Ruangsomboon & Visutakul, 1985	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6)④	発生・生殖毒性試験	ラット	Wistar	21-25/群 児動物：出生後に検査	交配前2週間から妊娠期間及び授乳期間を通じて	飲水混餌	授乳期間の用量: (混餌) 0, 0.11-0.16, 0.34-0.49 (ug/kg) (飲水) 0, 0.17-0.24, 0.54-0.80 (ug/kg)					高用量レベルで観察された発生への影響: 高用量投与なし	母体: 0.34-0.49 (混餌), 0.54-0.80 (飲水) 発生: 0.34–0.49 (混餌), 0.54-0.80 (飲水)	母体: 全身又は生殖への悪性影響なし 発生: 児の死亡を含めて，発生への有意な影響なし	NTP-CERHR, 2003	Bayer, 1998	◆NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)⑤	二世代生殖毒性試験(BBP)	ラット	Crj:CD(SD)IGS	雌雄各24匹/群	F0及びF1親動物：雄で約15週間，雌で約19週間。	強制経口	0、100、200、400	○	○	○	○	(親動物) 400:(F0及びF1雄)精巣のライディヒ細胞過形成、F1親動物で精巣上体形成不全、矮小、無形成 (生殖能)↓受胎率、雄包皮分離の遅延 200以上：(雌雄)↑肝臓重量（F1雄では200以上、F0雄、F1雌では400)、 100以上：精巣の精細管のびまん性萎縮、↓精巣上体の管腔内精子、管腔内精細胞残渣（F1では100以上、F0では400) (児仔動物) 400:(F1雄及びF2雄)↓脾臓重量 100以上：(F1雄)↓体重、(F2雄)↓AGD	設定なし	100		経済産業省，2003	×
2.(6)⑥	二世代生殖・発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	雌雄各30匹/群	二世代	混餌	0, 50, 250, 750	○	○	○	○	750:(F1雄)↑精細管委縮の頻度と重篤度,↑精巣上体の病変 750:(F0雌雄)(F1雌):肝細胞の細胞質の変化 ,(F0, F1世代)卵巣の原始卵母細胞数：変化なし	NOEL(F0, F1世代)：【著者】250	750【著者】250(雌雄)生殖器官への影響, 肝細胞の細胞質変化	EFSA, 2005	Tyl et al, 2001	◆EFSA, 2005

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)⑦	二世代生殖・発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	25匹/雌雄/群	二世代	強制経口投与	0, 20, 100, 500	○	○	○	○	100：(F0 雄)↑血清FSH, (雄及び雌F1児動物)↓体重 500：↓テストステロンレベル F1雄(18週齢)：↓体重, ↑肝臓及び腎臓の相対重量, ↓精巣, 精巣上体, 腹側前立腺重量, ↓テストステロン及びLHレベル, 生殖細胞数の減少を伴なった精細管の萎縮, ↓精巣上体における精子数	生殖, 発生NOAEL：【著者】20(F0 雄)↑血清FSH), 10()(F1 雄)生殖器官への影響	100：【著者】(F0雄)↑血清FSH), 500：(F1雄)↓体重, ↑肝臓, 腎臓相対重量, 生殖器官への影響	EFSA, 2005 EU RAR, 2007	Nagao et al., 2000	◇EFSA, 2005 ◆EU RAR, 2007
2.(6)⑧	多世代生殖毒性試験	ラット	SD	30匹/雌雄/群	3世代	混餌投与	0, 50, 250, 750	○	○	○	○	750：(F0 及びF1親動物の雌雄)↓体重及び増加抑制, ↑肝臓重量, 肝細胞の肥大,↑腎臓重量増加 (F1雄)尿道下裂, ↓精巣, 精巣上体, 精嚢, 前立腺重量, 精巣上体, ↓精子数, 精巣の精細管の変性と萎縮 (F1雌)↓受胎能, 着床痕, 総胎児数, 生存胎児数 750：(児動物）雌雄で性成熟の遅延, (雄)乳首及び乳輪保持, 尿道下裂, 精巣下降不全 250以上：(F1 及びF2 雄児動物)↓AGD 50：親動物又は児動物に影響なし	F0及びF1親動物の全身毒性及び生殖毒性：250 F1及びF2児動物の生殖毒性：250 児動物：50(【著者】NOEL, 【EFSA, 2005】NOAEL)	750：【著者】F1親動物の全身毒性及び生殖毒性 児動物：250 【著者】(F1と F2雄のAGD低下)	EFSA, 2005 EU RAR, 2007	Tyl et al, 2004	◆EFSA, 2005 ◆EU RAR, 2007
2.(6)⑨	発生毒性試験	マウス	CD-1	30匹/群	GD 6–15	混餌	0, 182, 910又は2,330		○			2330：(母動物)↑肝臓と腎臓の相対重量 910, 2330：(母動物)↓体重増加, 910, 2330：(児動物)↓胎児体重, ↑出生前死亡率, ↑ 内臓, 骨格, 外部奇形, ↑変異	母体：182 発生：182	母体：910 発生：910	NTP-CERHR, 2003	Price et al., 1990	◆NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3.(6)⑩	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	30匹/群 母及び児動物：妊娠後期に検査	GD 6-15	混餌	0, 420, 1100又は 1640		○			1640：(母体)↑腎臓の相対重量, 運動失調, 歩行異常 1100, 1640：(母体)↓体重と体重増加, ↑肝臓の相対重量 1640：(児動物)↑吸収,↓ 同腹あたりの生存胎児数, ↓ 胎児体重, ↑胎児奇形 1100, 1640：(児動物)↑ 胎児変異	母体: 420 発生:420	母体: 1100 発生: 1100	NTP-CERHR, 2003	Field et al., 1989	◆NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑪	発生毒性試験	ラット	Wistar	15-18匹/群 母及び児動物：妊娠後期に検査	GD 0-20	混餌	0, 185, 375, 654又は974		○			654, 974：↑母体体重 974：同腹児完全吸収 654:↑ 出生前死亡率,↓ 胎児体重	母体: 375 発生: 185	母体：654 発生：375	NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1990	◆NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑫	発生毒性試験	ラット	Wistar	10匹/群 母及び児動物：妊娠後期に検査	GD 7-15	強制経口	0, 500, 750又は 1000 (0, 1.60, 2.40, 3.20 mmol/kg体重/日)		○			1000：母動物死亡(4/10), 全部の同腹児吸収 750, 1000：↓母体の体重増加, ↑胎児死亡の増加, ↓胎児体重, ↑外部、骨格及び内部奇形	母体: 500 発生: 500 (1.60 mmol/kg体重/日)	母体：750 (2.40 mmol/kg体重/日) 発生：750 (2.40 mmol/kg体重/日)	NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1992a	◆NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑬	発生毒性試験	ラット	Wistar		GD 0-20, GD 0-11, GD 11-20	混餌	2.0% (974)		○			GD0-20：同腹児の完全吸収 GD0-11：同腹児の完全吸収 GD11-20：着床後胚損失率の増加なし, 奇形(口蓋裂及び胸骨分節の癒合)			NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1991, 1992b	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3.(6)⑭	発生毒性試験	ラット	Wistar		GD 0-20, GD 0-7, GD 7-16, GD 16-20	混餌	2.0% (974)		○			GD 0-20, GD 0-7：着床後胚損失率の増加 GD7-16：着床後胚損失率の増加，催奇形性(口蓋裂及び胸骨分節癒合)			NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1992 c	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑮	発生毒性試験	ラット	Wistar		GD 0-7, GD 0-9, GD 0-11	混餌	2.0% (974)		○			すべての群：着床前胚損失率同等 血漿プロゲステロン低下，子宮及び卵巣重量低下 GD0-11：着床後胚損失率：最高値			NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1994	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑯	発生毒性試験	ラット	Wistar		GD 7-9, GD 10-12 又は GD 13-15	強制経口投与	0，750，1 000 又は1 250		○			すべての用量群：着床後胚損失率の上昇 ≥750：GD7-9（脊柱及び肋骨），GD 13-15（口蓋裂及び胸骨分節の癒合），GD 10-12：すべての用量群で奇形なし			NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1995a	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑰	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley		GD 14 から PND 3	強制経口	750					性成熟後に雄児動物：生殖器官の奇形 DEHP及びBBP：ほとんど同等の効力，雄児動物の82及び84%に多発奇形 DINP：対照の0%対雄児動物の7.7%が影響			NTP-CERHR, 2003	Gray, 2000	◆ NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3.(6)⑱	発生毒性試験	ラット	Wistar	成体まで育成，評価	交配の2週間前，妊娠及び授乳期間	飲水	PND1-2：0.126 PND10-12：0.274 PND20-21：0.336	○	○	○		90-95日：雄の小さい精巣，一日精子形成能の低下			NTP-CERHR, 2003	Sharpe et al., 1995, Sharpe & Turner, 1998	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑲	発生毒性試験	ラット	AP (Wistar)	雌19匹/群，児動物の成体を評価	妊娠及び授乳期間	飲水	1 mg/L BBP(飲水中)		○	○		BBP暴露の影響なし(精巣重量、一日精子形成能、精巣上体尾部の精子数、副性器重量又は雄又は雌児動物の下垂体における性腺刺激細胞(FSH-陽性細胞)の相対発生頻度)			NTP-CERHR, 2003	Ashby et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003
3.(6)⑳	発生毒性試験	ラット	Wistar	28匹/群 児動物：出生後に検査	交配前2週間から妊娠期間及び授乳期間を通じて	飲水	0.1、1, 3 mg/L (0、0.012, 0.140, 0.385)	○	○	○		受胎能、交尾率、出生前の着床後胚損失率：影響なし F1児動物の生殖器官(成体)：影響なし 雄の包皮分離及び雌の発情周期：影響なし	設定なし	発生: ↑児の死亡(PND 1-4)（対照群0.8%対処置群12%，1回目，対照群10%対処置群17%，再試験)	NTP-CERHR, 2003	TNO, 1998	◆NTP-CERHR, 2003
2.(6)21	発生毒性試験(BBP, DEHP)	ラット	Sprague-Dawley	PND2とPND13で評価	GD14からPND3	強制経口投与	0，750		○	○	○	PND2：↓AGD, ↓精巣重量 PND13：↑乳輪停留			NTP-CERHR, 2003	Parks et al., 1999	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)22	ラット乳腺、性成熟への影響(BBP)	ラット	Sprague Dawley CD	妊娠雌	受精後10日から分娩まで	強制経口	120、500		○			膣開口の遅延、乳腺の変化(35日齢まで)。 高用量：終端の未分化乳芽への影響、乳腺の構造及び乳腺の増殖指数における変化 乳腺の遺伝子発現様式：用量依存的な変化			ToxHum_BBP	Moral et al., 2011	×
2.(6)23	発生毒性試験	ウサギ	New Zealand white	17把/群	GD 6-18	強制経口(ゼラチンカプセル)	0, 3.0又は10		○			母体毒性・発生毒性なし			NTP-CERHR, 2003	Monsanto, 1978	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6)複合影響①	発生毒性(BBP, リニュロン)	ラット	Sprague-Dawley	雌	GD 14-18	強制経口	BBP(500), リニュロン(75), リニュロン+BBP		○			すべての試験群：↓精巣T産生, ↓P産生(GD 17, 18, 20), ↓雄AGD短縮(PND 2), ↑乳輪数増加(PND 13) 併用投与の作用：相加的 新生児の AGD や乳輪数増加：成熟期(3ヶ月齢)の AGD や乳頭保持、生殖器の奇形や生殖器官や組織の重量と相関			厚生労働省, 2009,	Hotchkiss et al., 2004	×
2.(6)複合影響②	発生毒性試験(DBP+BBP)	ラット	Sprague-Dawley		妊娠14-18日		DBP単独(500mg/kg), BBP単独(500mg/kg), DBP+BBPの混合(それぞれ500mg/kg)		○			DBP+BBP：生殖器の外表, 内部奇形が相加的に増加			厚生労働省, 2009,	Howdeshell et al. 2008a	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)複合影響③	発生毒性試験(BBP, DBP, DEHP, DEP, DIBP, DPP)	ラット	SD		妊娠8-18日	単独または混合投与	BBP, DBP, DEHP, DEP, DiBP, DPP(DPP:100 mg/kg, それ以外は 300 mg/kg)		○			↓雄胎児：テストステロン生成：累積的用量相加的 ↑胎児死亡率			厚生労働省, 2009,	Howdeshell et al. 2008b	×
2.(6)複合影響④	発生毒性試験	ラット	SD		妊娠14-18日		BBP : 150, DBP : 150, DEHP : 150, vinclozolin : 15, procymidone : 15, prochloraz : 35, linuron : 20		○			単独または混合投与:AGDの減少, 乳頭保持など抗アンドロゲン作用は相加的			厚生労働省, 2009,	Rider et al. 2008	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) 複合影響⑤	発生毒性試験	ラット			妊娠期間		尿道下裂又は精巣上体の形成不全に関するED50の約1/2量					フタレート併用研究プログラム： 経緯(ARアンタゴニスト，フタレート，農薬；in vitroとin vivo試験結果の比較； 数学モデル；併用試験結果(Rider et al. 2008)； 累積性評価に含まれる化学物質の選択に関する代わりのフレームワーク：将来の研究プラン アンドロゲン依存性組織：累積的、用量相加的な影響 ARアンタゴニスト(vinclozolin+procymidone)，フタレート(DBP+BBP、DEHP+DBP)，フタレート+ARアンタゴニスト(DBP+procymidone)、linuron+BBP：(すべての組み合わせ)アンドロゲン依存性組織に、用量相加的に影響。異なる毒性メカニズムにより作用する化合物が同時に存在するとき：累積的、用量相加的な影響を示す。			DEHP	Rider et al., 2009	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)⑥	発生毒性試験：抗アンドロゲン性化学物質の累積リスク（混合物に関する試験：ARアンタゴニスト、DBP、DEHP）	ラット		妊娠雌	妊娠期間		尿道下裂又は精巣上体の形成不全に関するED50の約1/2量		○			AR アンタゴニスト(vinclozolin+procymidone), フタレート(DBP+BBP、DEHP+DBP), フタレート+ARアンタゴニスト(DBP+procymidone)、linuron+BBP、DBP(AR経路)+2,3,7,8 TCDD (AhR経路)、多成分混合物：(雄の生殖器官の発生を標的とする化学物質)反応相加モデルの予測を超えて、用量相加モデルに基づいた予測と一致する累積作用が見られた。異なった毒性メカニズムによって作用する化合物：混合物の個々の成分のメカニズム又は作用機序に関係なく、累積的な用量相加的作用を生ずる			ToxHum_BBP	Rider et al., 2010	×
2.(6)複合影響⑦	累積リスク評価(DBP, DIBP, BBP, DEHP, DPH, DINP)	ヒト										DBP, DIBP, BBP, DEHP, DPH, DINPに関する参照用量(RfD)の算出。有害性指標(hazard index)と実験動物試験及び人々の暴露情報から誘導されたRfDによる相対的効力法を使用して、累積リスク評価の実施例が提供された。米国及びドイツに関する累積リスク評価の結果から、有害性指標は、1未満である。現在の環境では、フタレートエステルへの暴露によりヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくい。			ToxHum_BBP	Benson, 2009	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) モノエステルに関する研究①	発生毒性試験(MBuP)	ラット	Wistar	10匹/群 母及び児動物：妊娠後期に検査	GD 7-15	強制経口	0, 250, 500又は625 (0, 1.13, 2.25, 2.81 mmol/kg体重/日)		○			高用量レベルで観察された発生への影響: ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 ↑外部，骨格奇形 ↑内臓変異	母体: 250 発生: 250 (1.13 mmol/kg体重/日)	母体: 500 (2.25 mmol/kg体重/日) ↓体重増加 発生: 500 (2.25 mmol/kg体重/日) ↑出生前死亡率 ↓胎児体重 ↑外部及び骨格奇形 ↑内臓変異	NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1995b	◆NTP-CERHR, 2003
2.(6) モノエステルに関する研究②	発生毒性試験(MBuP)	ラット	Wistar		GD 7-9, GD 10-12, GD 13-15	強制経口投与	0, 500, 625又は750		○			すべての用量：胚死亡増加 GD10-12：催奇形性なし GD7-9, 13-15：625及び750 mg/kg体重/日用量群に，胎児の外部奇形の発生頻度増加，GD7-9：500, 625及び750 mg/kg体重/日群及びGD 13-15：625及び750 mg/kg体重/日群に，骨格奇形の増加，GD13-15群：口蓋裂及び胸骨分節の癒合			NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1996c	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) モノエステルに関する研究③	発生毒性試験(MBeP)	ラット	Wistar	10匹/群 母及び児動物：妊娠後期に検査	GD 7-15	強制経口	0, 250, 313, 375, 438又は500 (0, 0.976, 1.22, 1.46 mmol/kg体重/日)		○			高用量レベルで観察された発生への影響: ↑出生前死亡率 ↑内部,外部及び骨格奇形	母体: 設定なし 発生: 250 (0.976 mmol/kg/体重/日)	母体: 250 (0.976 mmol/体重/日) ↓飼料摂取量 発生: 313 (1.22mmol/kg/体重/日) ↑骨格奇形	NTP-CERHR, 2003	Ema et al., 1996a	◆NTP-CERHR, 2003
2.(6) モノエステルに関する研究④	発生毒性試験(MBuP)	ラット	Wistar-King A (WKA)		GD 15-18	強制経口投与	0, 1000		○			GD20：精巣上昇 PND30-40：停留睾丸(片側性又は両側性)			NTP-CERHR, 2003	Imajima et al, 1997	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	トランスフェクションされた細胞酵母										ラットERと結合性：ほ乳類細胞トランスフェクション：10 uMで弱い活性			NTP-CERHR, 2003	Zacharewski et al., 1998	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	ニジマス肝臓サイトゾル										マスERと結合			NTP-CERHR, 2003	Jobling et al., 1995	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	昆虫細胞系										バキュロウイルス系を用いて, SF9昆虫細胞に過剰発現した遺伝子組み換えヒトER (rhER)			NTP-CERHR, 2003	Bolger et al., 1998, Nakai et al., 1999	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	酵母，培養ニジマス肝細胞										培養ニジマス肝細胞におけるビデロゲニン(vitellogenin)誘導，酵母に発現したニジマスER			NTP-CERHR, 2003	Petit et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	酵母アッセイ										酵母を基礎にしたアッセイ			NTP-CERHR, 2003	Coldham et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	酵母アッセイ										BBPの活性：およそE2の1 x 10-6-5x10-7倍 MBuP, MBeP : エストロゲン活性なし			NTP-CERHR, 2003	Harris et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	ER結合	インビトロアッセイ										インビトロ試験で確認されたフタレートのエストロゲン活性は，ヒト又は環境に関係しない			NTP-CERHR, 2003	Moore, 2000	◇NTP-CERHR, 2003
2.(6) 生殖毒性の作用機序①	インビトロエストロゲン活性	酵母アッセイ										酵母アッセイ：(フタレート)E2の1 x 10-6-5x10-7倍，(BBP)最も高かくE2の1 x 10-6			NTP-CERHR, 2003	Harris et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)生殖毒性の作用機序②	アンドロゲン・抗アンドロゲン活性(難燃剤，抗菌剤，BBP, DBP, DEHPなど8種類のフタレート)	インビトロ	MDA-kb2細胞									難燃剤(HBCD, BDE-100, BDE-155)：アンドロゲンレセプター応答性遺伝子発現の活性化(ジヒドロテストステロン依存性) BBP, DBP, DEP：強力な抗アンドロゲン活性 DEHP, DPP, DMP, MEHP：低い活性				Christen et al., 2010	×
2.(6)生殖毒性の作用機序③	TH様及びエストロゲン活性(インビトロ)	TH-依存性ラット下垂体GH3細胞(T-screen)、MVLN細胞										BBP、DBP、DOP、DIDP、DINP、DEHP、DEHAなど：すべての化合物はGH3細胞の増殖に影響した。BBP及びDBPは ERトランス活性を活性化。DEHPは、17ベータ-エストラジオールが誘導したER機能に拮抗。 混合物は、相加的に、ERトランス活性を誘導。ヒト健康のリスク評価には、化合物の複合作用が重要。			ToxHum_BBP	Ghisari et al., 2009	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) 生殖毒性の作用機序④	発生毒性試験：精巣中モノエステル濃度とテストステロン産生(DBP, DEHP, BBPなど)	ラット インビトロMA-10細胞		妊娠雌	GD12-19		500		○			モノモノエステル(MMP, MEP, MBP, MEHP, MBeP) 胎児の精巣中濃度：MMP, MEPレベルは，活性モノエステルのMBPとMEHPに比べて，2-40倍高い。 BBPへの暴露：MBePは低濃度だが，DBPへの暴露によるMBPレベルと同様。 インビトロMA-10細胞アッセイによるテストステロン産生作用の測定：MEHP：1 uMでLH刺激テストステロン産生を阻害。MBPとMOP：MEHP, MMP及びMEPと同様，MBePは，テストステロン産生の貧弱な阻害剤。 組織用量における差よりも，テストステロン阻害に対する効力が関係。			ToxHum_BBP	Clewell et al., 2010	×
2.(6) 生殖毒性の作用機序⑤	発生毒性試験(胎児のテストステロン産生への影響)(DEHP, DBP, BBP, DINPなど)、動物種差	ラット	SD、Wistar	妊娠雌	GD14-18		Hannas		○			↓胎児のテストステロン(T)産生：DIBP、DIHP、DINP(2.3倍効力低い) ↓StAR及びCyp11a遺伝子発現レベル：DINPの効力低い。DIBPは、DEHPに比べわずかに効力高い。 ↓胎児のT産生：フタレート混合物(DEHP, DIHP, DIBP, DBP, BBP, DCHP, DHepP, DHexP及びDPP)、用量依存的に低下。			ToxHum_BBP	Hannas et al., 2011	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) 生殖毒性の作用機序⑥	生殖毒性(グルココルチコイド系への影響、DBP 、BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDPなど)	インビトロ	11 ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 ベータ-HSD 2)									腎臓11ベータ-HSD2 (ジエステル) DPrPとDBP：ヒトとラット酵素の活性阻害 BBP：ヒト酵素の活性阻害 IC50(ラット)：DPrP 85.59 uM, DBP 13.69 uM 6炭素のアルキル鎖が環化した場合、IC50(ラット)：32.64 uM(DCHP) DMP, DEP, DEHP, DNPP, DHP, DNOP, DINP, DIDP：ヒトとラット酵素の活性阻害なし (モノエステル) MEHP：ヒト(IC50 = 110.8 ± 10.9 uM)及びラット(121.8 ± 8.5 uM)(親化合物のDEHP ：阻害作用なし) 阻害作用のないジエステル：アルコール基が1-2炭素少ない又は(非)分岐鎖として5-10炭素多い フタレート阻害：化合物の大きさと形による				Zhao et al., 2010	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6) 生殖毒性の作用機序⑦	生殖・発生毒性試験(BBP, メタボロミクス)	ラット	CD	妊娠雌	妊娠期間中	強制経口			○			尿サンプル：GD18, PND 21(母動物), PND 25(児動物) 児動物のエンドポイント：PND 0-26 母動物：暴露3週間後でも、尿中の内因性代謝物の代謝プロフィールから、媒体、低又は高用量の母動物を識別できた。 児動物：雄児と雌児、媒体、低又は高用量を与えられた母動物から生まれた児動物、影響が観察されない児動物と観察可能な生殖毒性影響を有する児動物が識別可能であった。			ToxHum_BBP	Sumner et al., 2009	×
2.(6) その他の作用/毒性影響①	壊死性、アポトーシス性細胞死と活性酸素種(ROS)の産生(DEHP, BBP, DBP 、DIBP)	インビトロ	マウスのマクロファージ細胞株RAW264.7				～1 mM					すべてのフタレート：ROS産生なし。 DEHP、BBP：壊死性、アポトーシス性細胞死なし。 DIBP、DBP：(2最高用量：100 uM及び1 mM)用量依存的に壊死性細胞死 DIBP：(500 uM及び1 mM)アポトーシスは、31及び60倍の増加した。DBPによるアポトーシスの増加は2及び4倍の増加であった(有意差なし)。 DIBPとDBP に関する毒性とヒトのリスクは、別々に評価がなされるべき。			ToxHum_BBP	Naarala and Korpi, 2009	×

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(6)その他の作用/毒性影響②	骨芽細胞に対する作用(BBP, DBP)	インビトロ MT3T3-E1 骨芽細胞、マウス頭頂骨の初代培養骨芽細胞(COBs)										BBP、DBP：MT3T3-E1、COBsに、DNA塩基の損傷を引き起こす。細胞生存率の低下を伴なったアポトーシスたんぱく質の増加、p53及びphospho-p53(ser-15とser-20)の増加が誘導された。 p53ノックダウンマウス骨芽細胞：フタレートによる増殖作用が見られた。 フタレートは、p53の活性化を介して、骨芽細胞のアポトーシスを誘導する可能性がある。			ToxHum_BBP	Sabbieti et al., 2009	×
2.(8)	雄性致死試験	マウス	B6C3F1及びCD-1雄	雄は，無処置の雌と4日ごとに49日まで交配。雌の子宮内容物は，GD 17に評価	試験1，5及び10日		400-600，1 280-1 840及び3 200-4 560	○				出生前死亡又は受胎能に影響なし			NTP-CERHR, 2003	Bishop et al., 1987	◇NTP-CERHR, 2003
2.(8)	変異原性試験	サルモネラ及びL5178Yマウスリンフォーマ細胞										BBPで処理した後では，S9活性化の存在又は非存在下で，突然変異の増加は観察されなかった。S9活性化の存在及び非存在下でのBBP処理では，チャイニーズハムスター卵巣細胞に，姉妹染色分体交換又は染色体異常を引き起こさなかった			NTP-CERHR, 2003	NTP, 1997	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
2.(8)	変異原性試験	L5178Yマウスリンフォーマ突然変異試験及びBalb/3t3細胞の形質転換試験										代謝活性化の存在及び非存在下：陰性			NTP-CERHR, 2003	Barber et al., 2000	◇NTP-CERHR, 2003
2.(8)	変異原性試験	マウス，ショウジョウバエ										BBP を1 250-5 000：腹腔内投与(IP)：骨髄細胞に姉妹染色分体交換の誘導，染色体異常の増加 ショウジョウバエ生殖細胞：伴性劣性致死突然変異の増加ない			NTP-CERHR, 2003	NTP, 1997	◇NTP-CERHR, 2003
2.(8)	変異原性試験	ラット										小核試験：陰性			NTP-CERHR, 2003	Ashby et al., 1997	◇NTP-CERHR, 2003
2.(8)	染色体異常	ラット				経口						2-20 g/kg			NTP-CERHR, 2003	IPCS, 1999	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
Ⅳ2.	リスク評価と規制											フタレート暴露によるリスクは、当初考えられたよりもさらに低く、ヒトに対して、有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが、低いことが強く示唆される。制定されたフタレート規制により、公衆の健康に、顕著な改善がなされる可能性は低い。			ToxHum_BBP	Kamrin, 2009	×
2.(6)	発生毒性試験	ラット	Harlan Cpb-WU	GD 6-15又は GD 6-20	強制経口		0、270、350、450、580、750、970、1250、1600又は2100(10用量)		○			母動物： ↑肝臓，腎臓重量 ↑血清中肝臓酵素 ↑骨外造血 胎児: ↑吸収 ↓胎児体重 ↑骨格異常の発生率 ↓胎児の精巣重量 ↑精巣下降の遅延の発生率 母体毒性に比べて，低用量で胚・胎児毒性がみられることから，BBPは特異的な胚・胎児毒性物質	全体的なベンチマーク用量：95 mg/kg 体重/日(異常な精巣位置における1% 増加に基づき)		EFSA, 2005 NTP-CERHR, 2003	Piersma et al., 2000	◇EFSA ◇NTP
2.(2)	3ヶ月間亜急性毒性試験	ラット	SD	10匹/性/群	3ヶ月	混餌	0, 188, 375, 750, 1125又は1500				○	750：↑腎臓(雄)及び肝臓(雌)に関する相対重量 膵臓，肝臓又は 精巣病変又は盲腸腫大なし，尿pH又は血液学的パラメータ変化なし	375	750	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987	◇NTP-CERHR, 2003

番号	試験の種類	動物種/試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	主な影響（mg/kg体重/日）	NOAEL（mg/kg体重/日）	LOAEL（mg/kg体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3.(2)	13週間亜急性毒性試験(吸入)	ラット	SD	25匹/性/群	13週間	吸入	51, 218, 789 mg/m3					789 mg/m3:↑(雌雄)腎臓に関する相対重量, ↓(雄)血清グルコース	218 mg/m3	789 mg/m3	EU RAR, 2007	Monsanto, 1982	◆EU RAR, 2007

*LOAEL 以上の高用量で生じた影響のほか、当該化合物に特徴的な毒性影響、メカニズムを示唆するような影響を記載した。

試験分類番号：II. ２．実験動物等における影響（１）急性毒性試験、（２）亜急性毒性試験、（３）慢性毒性試験及び発がん性試験、（４）神経への影響、（５）免疫系への影響、（６）内分泌系及び生殖系への影響、（７）その他、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

表 10　BBP の疫学調査等のまとめ

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(2)①b.	疫学調査		一般住民、子ども 251 例（同数の対応症例）	生後最初の 2 年間に気管支閉塞のリスクが有意に増加。PVC 床張り材の存在に関係あり(調整オッズ比)(adjusted O.R. ≥1.89)	NTP-CERHR, 2003	Jaakkola et al., 1999	◎
3.(2)①	疫学調査		PVC 製造労働者	5 年を超えて PVC 製造に従事した労働者に，多発性骨髄腫のリスクが増加	NTP-CERHR, 2003	Heineman et al., 1992	
3.(2)④	疫学調査		PVC 製造労働者	BBP を含有するフタレート混合物への職業暴露：女性の労働者の間に，生理不順及び自然流産の発生頻度の増加	NTP-CERHR, 2003	Aldyreva et al., 1975	×
3.(2)①	疫学調査(精子パラメータと尿中フタレート濃度)	米国人	不妊相談を受診したカップル、男性パートナー 168 名	比重補正後の尿中 MBP 濃度(中央値 16.2 ng/mL,<LOD-434 ng/mL)と精子運動率及び精子濃度の三分位値の間に 負の用量相関性(それぞれ，OR/tertile：1.0, 1.8, 3.0; P-value＝0.02；1.0, 1.4, 3.3; P-value ＝ 0.07)。MBzP 濃度(中央値 9.3ng/mL,<LOD-540 ng/mL)と精子濃度の三分位値の間に 負の用量相関性(1.0, 1.4, 5.5; P-value＝0.02)。尿中 MEHP 濃度(中央値 6.3 ng/mL,<検出限界(LOD)-446 ng/mL)と精液パラメータとの間に用量相関性なし。	MHLW DEHP	Duty et al. 2003	◎
3.(2)②	疫学調査(精子パラメータと尿中フタレート濃度)	米国(2000-2004 年)	不妊傾向のある夫婦 463 組の男性	MBP と低精子濃度（年齢，禁欲期間，喫煙に関する調整後の OR/quartile： 1.00, 3.1, 2.5, 3.3; P for trend＝0.04)及び運動率(1.0, 1.5, 1.5, 1.8; P for trend＝0.04)の間に 用量相関あり。最大 MBzP の 4 分位値と低精子濃度の間に 示唆的証拠あり(1.00, 1.1, 1.1, 1.9; P for trend ＝0.13)。 MEP, MMP 及び DEHP 代謝物と精子パラメータとの間には関連性なし。	MHLW	Hauser et al. 2006	◎

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(2)①	疫学調査(BMI と腹囲と尿中フタレート濃度)	米国	男女	フタレート 4 分位値内での平均 BMI と WC：男性(20-59 歳)で良好な関連性あり、BMI と WC は MBzP の 4 分位値の全域で増加(BMI = 26.7, 27.2, 28.4, 29.0, p-trend = 0.0002)、MEOHP, MEHHP, MEP 及び MBP で正の相関 女性：思春期の女子で、BMI と WC は、MEP の 4 分位値とともに増加(BMI = 22.9, 23.8, 24.1, 24.7, p-trend = 0.03)。20-59 歳では、増加傾向、MEHP：思春期の女子(BMI = 25.4, 23.8, 23.4, 22.9, p-trend = 0.02)及び 20-59 歳の女性(BMI = 29.9, 29.9, 27.9, 27.6, p-trend = 0.02).では、BMI に関して、負の相関 子ども：関連性なし。60-80 歳では、負の相関。	DEHP	Hatch et al., 2008	◎
3.(2)④	疫学調査(妊娠中の甲状腺機能とフタレート暴露：MBP, MBzP, MEP, MEHP, MMP)	ヒト	妊娠中期の女性 76 名	尿中 MBP, MEP 及び MEHP： 81.8, 27.7 及び 20.6 ng/mL 尿中 MBP(R5 20.368, P < 0.05)と T4：軽度な負の相関 尿中 MBP：遊離 T4 及び T4(遊離 T4：ベータ＝-0.110, P < 0.001；T4: ベータ＝-0.112, P＝0.003)と負の関係 妊娠中 DBP に暴露：甲状腺機能に影響を及ぼす可能性あり。	DEHP	Huang et al., 2007	◎
3.(2)④	疫学調査(臍帯血性ホルモンと尿中フタレート代謝物)	台湾	母親と乳児 155 組（男児 81 名、女児 74 名）	男児の尿中フタレート代謝物と性ステロイドホルモンレベル：相関性なし(MMP は、E2 とわずかに有意)。母親の年齢に関する調整後、母親の尿中フタレート代謝物と臍帯血からの男児の血清 E2：相関性なし。女児の場合、母親の尿中 MEHP と 5OH-MEHP レベルは臍帯血の血清遊離テストステロン(fT)及び fT/E2：逆相関性あり。妊娠期間を調整後、母親の尿中 DEHP レベル：臍帯血の血清遊離 fT 及び fT/E2 と逆相関性あり。母体のフタレートへの暴露：胎児及び新生児の段階の性ホルモンの状態に影響することが示唆される。	DEHP	Lin et al., 2011	

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(2)③	疫学調査(子宮内膜症と尿中フタレート代謝物)	日本	不妊相談に来院した患者、対照群 80 名(stages 0-I) 及び子宮内膜症 57 名(stages II-IV)	MBP、MBzP、MEHP：尿中フタレート代謝物の濃度と子宮内膜症との間に有意な関連性なし。 調査された尿中フタレート代謝物：MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP、MEOHP	DEHP	Itoh et al., 2009	◎
3.(2)③	疫学調査(乳がんと尿中フタレート代謝物濃度)	ヒト	乳がん患者、女性(症例群)233 名（対照群：年齢をマッチさせた 221 名）	症例群の MEP の幾何平均濃度：対照群より高値(169.58 対 106.78 ug/g クレアチニン) 尿中 MEP 濃度：乳がんと正の相関あり(OR, 最高対最低三分位値= 2.20; 95%CI, 1.33-3.63; p for trend < 0.01)、閉経前の女性：この関連性はさらに強固(OR, 最高対最低三分位値= 4.13; 95% CI, 1.60-10.70; p for trend < 0.01) MBzP 及び MCPP：負の相関性あり。	DEHP	López-Carrillo et al. 2010	◎
3.(2)①	疫学調査(HI と血清中の性ホルモンレベル及びフタレート暴露)	ヒト	DBP と DEHP に対する高レベルの職業暴露者、男性労働者 74 名（比較群：建設労働者 63 名）	暴露群労働者の 89.2%及び非暴露群労働者の 1.6%が, 1.00 を超える HI 値。暴露群労働者では, HI と fT の間に わずかに有意な負の相関性あり(r = 0.195, p = 0.096), 非暴露群労働者ではなし。フタレート暴露が高 HI の労働者では, T 産生及び視床下部脳下垂体精巣軸(HPT)機能の両方が障害された。	DEHP	Pan et al. 2011	◎
3.(2)①	疫学調査(FSH, LH, fT, E2 レベルと DEHP, DBP 暴露)	ヒト	DEHP, DBP を可塑剤として使用している PVC 製フローリング製造工場の労働者、男性 74 名(暴露群)（非暴露群：建設会社の男性労働者 63 名）	暴露群では非暴露群に比べ, 尿中 MBP 及び MEHP の濃度が有意な高値。暴露群では非暴露群に比べて, 血清 fT 濃度が有意な低値。暴露群の血清 fT 濃度は, MBP 及び MEHP と負の相関。回帰分析から, 血清 fT 濃度は, 総フタレート値の増加とともに有意に減少。	DEHP MHLW	Pan et al. 2006	◎

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(2)①	疫学調査(抗アンドロゲン活性及びインスリン抵抗性とフタレート暴露)	米国	男性	血清中 MBP, MBzP, MEHP, MEP の(全例, 4 年間)(ug/g クレアチニン) : 33.8 ± 1.6 (21.2) , 29.4 ± 2.7 (14.2) , 11 ± 1.3 (3.8) , 771 ± 66.7 (188.1), (全例, 2 年間) MEHHP, MEOHP : 65.8 ± 7.9 (19.6) , 38.7 ± 4.5 (13.2) 4 種類の代謝物 : 腹囲の増加に相関性(MBzP, MEHHP, MEOHP 及び MEP; p-values ≤ 0.013) 3 種類の代謝物 : HOMA (MBP, MBzP, MEP; p-values ≤ 0.011)が増加 幾つかのフタレート代謝物濃度(米国男性):腹囲とインスリン抵抗性に関して有意な関係あり。	DEHP	Stahlhut et al., 2007	◎
3.(2)④	疫学調査	ヒト	男児 134 名(2-36 ヶ月齢)	男児(2-36 ヶ月齢)における精巣下降：短、中間及び長 AGI として分類された男児の 20.0, 9.5 及び 5.9%(p < 0.001) AGD は陰茎容積(R = 0.27, p = 0.001)と陰茎容積/体重は AGI と相関あり(R = 0.43, p = 0.001) 尿中(n=85)の 4 種類のフタレート代謝物(MEP, MBP, MBzP 及び MiBP) : AGI と負の相関	DEHP	Swan et al. 2005	◎
3.(2)①	疫学調査	ヒト	106 組(母親-児 : 平均 12.8 ヶ月齢)	男児の平均 AGD : 70.4 mm 女児の平均 AGD : 47.3mm 尿中の 5 種類のフタレート(MEP, MBP, MEHP, MEOHP 及び MEHHP) : 男児の AGD に対して, 負の相関 BzBP : AGD との相関性なし(Swan et al. 2005 と異なる) 短い AGD 群の方が長い AGD 群より数倍も尿中濃度が高い	DEHP	Swan. 2008	◎
3.(2)④	疫学調査(精神, 心理, 運動発達)	米国人	ニューヨーク市のアフリカ系又はヒスパニック系の妊娠第 3 期の母親(319 名)	MiBP, MBP の尿中濃度の増加 : ↓PDI スコア(心理動作発達指標)、運動遅延, (女児)↓MDI スコア(精神発達指標) 精神遅滞に有意な性差, 女児は男児よりも精神遅滞の影響がみられた	DEHP	Whyatt et al., 2012	◎

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(2)①	疫学調査(パーソナルケア製品の使用パターンと尿中のフタレート代謝物濃度：MEP, MBP, MBzP, MEHP)	米国	男性	オーデコロン又はアフターシェーブの使用：↑MEP レベル（265 及び 266 ng/mL、中央値)(対照 108 及び 133 ng/mL、中央値) ローションの使用：↓尿中レベル(MBP: 14.9 ng/mL), MBzP: 6.1 ng/mL)及び MEHP: 4.4 ng/mL)(対照 MBP, 16.8 ng/mL; MBzP, 8.6 ng/mL; MEHP, 7.2 ng/mL)	MHLW	Duty et al. 2005	◎
3.(2)②	疫学調査(母乳中 MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MINP)	ヒト(デンマーク，フィンランド)		母乳中のフタレートモノエステル濃度：男児の精巣停留と相関関係はなし MEP, MBP：児の血清 SHBG と正の相関、MMP, MEP, MBP：血清 LH/遊離テストステロン比と正の相関、MINP：血清 LH と正の相関 MBP：血清遊離テストステロンと負の相関	MHLW	Main et al. 2006	◎
3.(2)③	疫学調査(子宮内膜症と血液中 DBP、BBP、DnOP 及び DEHP)	ヒト(インド)	不妊女性(子宮内膜症：49 例、その他の疾患：38 例) 妊孕性の女性(21 例)	子宮内膜症患者：有意に高い DBP、BBP、DnOP 及び DEHP 濃度 フタレートの濃度と子宮内膜症の重篤度との間には、有意(P < 0.05)で強い相関関係	MHLW	Reddy et al. 2006	◎
5.(1)(EFSA)	暴露調査	デンマーク	成人	70kg の成人：予測された BBP への平均暴露：0.02 から 0.03 mg/日まで(0.3 から 0.4 ug/kg 体重/日まで)高パーセンタイルにおける暴露：0.32 mg/日(4.5 ug/kg 体重/日相当)と予測	EFSA, 2005	Petersen and Breindahl, 2000	
5.(1)(EFSA)	暴露調査	デンマーク		主要な食事由来の暴露源：根菜類(30%)と需葉作物(60%)と予測 総一日経口摂取量：成人：1 ug/kg 体重/日，小児(1-6 歳）：5.9 ug/kg 体重/日，小児(7-14 歳)：2.4 ug/kg 体重/日と予測 検出限界に基づき，乳児用調製粉乳からの摂取：，6 ヶ月未満の乳児及び 6 ヶ月を超える乳児：1.6 ug/kg 体重/日及び 0.7 ug/kg 体重/日と予測 6 ヶ月を超える乳児：0.9 ug/kg 体重/日未満と予測	EFSA, 2005	Müller et al, 2003	◎

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(2)①	疫学調査 免疫試験	マウス ヒト		MEHP(PVC 製品)：共アレルゲンに対するネズミ科の免疫応答を調節 加熱された PVC 蒸気：成人の喘息発症，呼吸器疾患との関連性 PVC 製の床材(可塑剤として DEHP)から屋内暴露：子どもの喘息やアレルギーのリスクとの関連性(固定効果モデル：喘息:sOR=1.55，95%CI：1.18～2.05，4 例；アレルギー:sOR=1.32，95％CI：1.09-1.60, 3 例)	DEHP	Jaakkola & Knight, 2008	◎
3.(2)①	暴露量の推定	乳幼児		DBP, DEHP, BBP, DIDP, DINP 又は DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量の試算:すべて DEHP を含有するおもちゃによるものと仮定した場合；モンテカルロ・シミュレーションによる暴露量の 50-95%タイル値：13.5-36.4 ug/kg 体重/日 点推定法による最大暴露量：74.2 ug/kg 体重/日 DEHP を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めた場合；それぞれ 15.1-49.3 ug/kg 体重/日及び 169 ug/kg 体重/日	DEHP	厚生労働省, 2010a	◎
3.(2)①	食品衛生法の規格基準			厚生労働省, 2010a の結果に基づき、2010 年 9 月より、食品衛生法の規格基準が改正された。 乳幼児用のおもちゃの可塑剤を含有する材料部分：DEHP、DINP、DBP、BBP、DIDP 及び DNOP は 0.1%を超えて含んではならない。	DEHP	厚生労働省, 2010b	
3.(2)⑤	フタレートのリスク評価と規制の影響 (DOP, DIDP, DINP, BBP, DBP, DEHP)			フタレート暴露によるリスクは、当初考えられたよりもさらに低く、ヒトに対して、有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが、低いことが強く示唆される。制定されたフタレート規制により、公衆の健康に、顕著な改善がなされる可能性は低い。		Kamrin, 2009	×
2.(6)その他の作用/毒性影響①	疫学(フタレートの炎症、酸化ストレスへの影響、MBzP、DBP、DEHP 代謝物)	米国	10026 名国民健康栄養調査(NHANES)(1999 及び 2006 年)	ビリルビン：MBzP、MCPP、DEHP 及び DBP の代謝物と逆相関(p 値<0.0001) ANC、ALP、フェリチン：同一代謝物の多くと正の相関 フタレート：炎症の増加に関与の可能性		Ferguson, et al., 2012	×

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.(1)	感作性(又は一次刺激性)		ボランティア(200 例)、3 週間, 15 回, BBP を適用後、チャレンジ	一次刺激性又は感作性：認めらず		Hammond et al., 1987	△

試験分類番号：II. ３．ヒトにおける影響（１）急性毒性、（２）亜急性及び慢性影響、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

＜略号等＞

略称	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	Anogenital Distance	肛門生殖突起間距離
AGI	Anogenital Index	肛門生殖突起間距離インデックス（AGD を体重で除した指標）
BBP	butylbenzyl phthalate	フタル酸ベンジルブチル
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CED	Critical Effect Doses	臨界影響用量
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	（米国）ヒト生殖リスク評価センター
CMA	Chemical Manufacturers Association（USA）	米国化学品製造業者協会
CMP	4-Chloro-3-methylphenol	4-クロロ-3-メチルフェノール
DBP	Dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DCHP	Dicyclohexyl phthalate	フタル酸ジシクロヘキシル
DEHA	Bis（2-ethylhexyl）adipate	アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）
DEHP	Bis（2-ethylhexyl）phthalate	フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）
DEHT	Diethylhexyl terephthalate	ベンゼン-1,4-ジカルボン酸ビス(2-エチルヘキシル)
DEP	Diethyl phthalate	フタル酸ジエチル
2,4-DCP	2,4-Dichloro phenol	2,4-ジクロロフェノール
DHepP	Diheptyl phthalate	フタル酸ジヘプチル
DHexP	Di-n-hexyl phthalate	フタル酸ジ-n-ヘキシル
DHP	Dihexyl phthalate	フタル酸ジヘキシル
DIBP（DiBP）	Diisobutyl phthalate	フタル酸ジイソブチル
DIDP	Diisodecylphthalate	ジイソデシルフタレート
DIHP	Diisoheptyl phthalate	フタル酸ジイソヘプチル
DINP	Diisononyl phthalate	フタル酸ジイソノニル
DMP	Dimethyl phthalate	フタル酸ジメチル
DNOP	Di-n-octyl phthalate	フタル酸ジ-n-オクチル
DNPP	Di-n-pentyl phthalate	フタル酸ジ-n-ペンチル
DOTP	Dioctyl terephthalate	ベンゼン-1,4-ジカルボン酸ビス(2-エチルヘキシル)
DPH		
DPP	Diphenyl phthalate	ジフェニルフタレート, フタル酸ジフェニル
DPP	Dipentyl phthalate	フタル酸ジペンチル
DPrP	di-n-propyl phthalate	ジ-n-プロピルフタレート
DUP	Diundecyl phthalate	フタル酸ジウンデシル
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection	環境保護庁

略称	正式名称（英語）	日本語名称
	Agency	
ER	Estrogen receptor	エストロゲンレセプター
EU-SCF	EFSA Scientific Committee on Food	ヨーロッパ共同体食品科学委員会 / 欧州食品安全機関
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GD	Gestation days	妊娠日数
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food（UK）	農漁食糧省（英国）
MBP	Mono-n-butyl phthalate	フタル酸モノブチル
MBzP	Monobenzyl phthalate	フタル酸モノベンジル
MCHP	Monocyclohexyl phthalate	フタル酸モノシクロヘキシル
MCP	monocyclohexyl phthalate	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPP	Mono（3-carboxypropyl）phthalate	フタル酸モノ（3-カルボキシプロピル）
MECPP	Mono（2-ethyl-5-carboxypentyl）phthalate	フタル酸モノ（2-エチル-5-カルボキシペンチル）
MEHHP	Mono（2-ethyl-5-hydroxyhexyl）phthalate	フタルモノ（2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル）
MEHP	Mono（2-ethylhexyl）phthalate	フタル酸モノ（2-エチルヘキシル）
MEOHP	Mono（2-ethyl-5-oxohexyl）phthalate	フタル酸モノ（2-エチル-5-オキソヘキシル）
MEP	Monoethyl phthalate	フタル酸モノエチル
MiBP	Monoisobutyl phthalate	フタル酸モノイソブチル
MMP	Monomethyl phthalate	フタル酸モノメチル
MOP	Mono-n-octyl phthalate	フタル酸モノオクチル
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	米国国民健康栄養調査
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NTP	National Toxicology Program	（米国）国家毒性プログラム
PA	Phthalic acid	フタル酸
PND	Postnatal days	出生後日数
p,p'-DDEp,p'-Dichlorodiphenyldichloroethylenep,p'-ジクロ	2-Phenylphenol	2-フェニルフェノール

略称	正式名称（英語）	日本語名称
ロジフェニルジクロロエチレン 2-PP		
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	Red blood cells	赤血球
RfD	Reference dose	参照用量
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000×g	（肝）ホモジネート 9000 x g 上清画分
SC	Scientific Committee	科学委員会
SCF	Scientific Committee for Food	食品科学委員会
tOP	4-tert-Octylphenol	4-tert-オクチルフェノール
t-TDI	temporary Tolerable Daily Intake	暫定耐容一日摂取量
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
WC	Waist Circumference	腹囲

＜参照＞

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate. U.S. Department of Health and Human Services 2002

Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb J, IV, Kluwe WM, 1985, Adverse effects of butyl benzylphthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. Toxicology 35:189-206.

Albro, P. W, and Thomas, R. 0., 1973, Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. Biochim. Biophys. Acta 360: 380-390.

Aldyreva MV, Klimova TS, Izumova AS, Timofievskaya LA, 1975, The influence of phthalate plasticizers on the generative function（translation）. Gig Tr Prof Zabol 19:25.

Anderson, W. A., Castle. L., Scotter, M. J., Massey, R. C. and Springall, C. (2001) A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. Food Addit. Contam., 18, 1068-1074.

Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW, Tittensor S, Brooks AN, 1997, Normal sexual development of rats exposed to butylbenzyl phthalate from conception to weaning. Regul Toxicol Pharmacol 26:102-118.

Aso et al 2005, Aso, S., H Ehara, K Miyata, S Hosyuyama, K Shiraishi, T Umano, et al. (2005). A two-generation reproductive toxicity study of butyl benzyl phthalate in rats. The Journal of toxicological sciences 30 Spec No.: 39-58.

Barber E, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill B, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B, 2000, Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell invitro transformation assay for eight phthalate esters. J Appl Toxicol 20:69-80.

Barter 1997, 1999, Barter RA. Correspondence to R. Chapin concerning Solutia's review of NTP Report 458, 1997, 1999.

Bayer AG, 1998, Butyl benzyl phthalate（BBP）-Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215: Bayer AG, Institute of Toxicology, Carcinogenicity and Genotoxicity.

Benson, Robert, 2009, Hazard to the developing male reproductive system from

cumulative exposure to phthalate esters-dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 53(2), 90-101.

BIBRA, 1978, British Industrial Biological Research Association. Report No. BB-78-233 . Report of a short-term (90-day) study in rats with Santicizer 160 (BBP).

Bishop JB, Teaf CM, Bhoosan B, 1987, Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injections of males with butyl benzyl phthalate(BBP). Environ Mutagen 9:15.

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL,Pirkle JL, Sampson EJ, et al.: Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ Health Perspect 2000; 108: 979–982.

Bolger R, Wiese TE, Ervin K, Nestich S, Checovich W, 1998, Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. Environ Health Perspect 106:551-7.

Butala JH, David RM, Gans G, McKee RH, Guo TL, Peachee VL and White KL Jr, 2004, Phthalate treatment does not influence levels of IgE or Th_2 cytokines in B6C3F1 mice, Toxicology, 201, 77-85.

Christen, Verena; Crettaz, Pierre; Oberli-Schraemmli, Aurelia; Fent, Karl, 2010, Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro, Chemosphere, 81(10), 1245-1252.

Clewell, Rebecca A.; Campbell, Jerry L.; Ross, Susan M.; Gaido, Kevin W.; Clewell, Harvey J., 2010, Andersen, Melvin E.,Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response, Toxicology in Vitro, 24(1), 327-334.

CMA, 1999, Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association.

Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ, 1997, Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ Health Perspect 105:734-742.

CPSC 2010 Williams DJ, Toxicity review of Benzyl-n-butyl phthalate. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD 20814. April 2010.

CPSC: FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys November 15, 2011http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/

CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

David RM: Exposure to phthalate esters. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A443.

Dearman, Rebecca Jane; Betts, Catherine Jean; Beresford, Lorna; Bailey, Laura; Caddick, Helen Theresa; Kimber, Ian, 2009, Butyl benzyl phthalate: effects on immune responses to ovalbumin in mice, Journal of Applied Toxicology, 29(2), 118-125.

Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, 2003, Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology, 14: 269-277.

Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser, 2005, Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ Health Perspect, 113, 1530-5.

ECHA, 2010, Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH), Review of new available information for benzyl butyl phthalate (BBP), July 2010.

EFSA, 2005a, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food(AFC)on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate(BBP)for use in food contact materials, The EFSA Journal , 241, 1-14.

Eigenberg, D.A., H.P. Bozigian, D.E. Carter and I.G. Sipes (1986): Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. J. Toxicol. Environ. Health. 17: 445-456.

ELLINGTON,JT & FLOYD,TL (1996): Octanol/water partition coefficients for eight phthalate esters. Athens, GA: USEPA National Exposure Research Lab

USEPA/600/S-96/006.

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG, 1989, Dermal absorption of phthalate diesters in rats. Fundam Appl Toxicol 12:70-77.

Ema M, Murai T, Itami R, Kawasaki H, 1990, Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. J Appl Toxicol 10:339-43.

Ema M, Itami T, Kawasaki H, 1991, Evaluation of the embryolethality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. J Appl Toxicol 11:39-42.

Ema M, Itami T, Kawasaki H, 1992a, Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric entubation. Toxicol Lett 61:1-7.

Ema M, Itami T, Kawasaki H, 1992b, Embryolethality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. J Appl Toxicol 12:179-183.

Ema M, Itami T, Kawasaki H, 1992c, Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. J Appl Toxicol 12:57-61.

Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y, 1994, Embryolethality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. Reprod Toxicol 8:231-236.

Ema M, Kurosaka R, Amano H, 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, Ogawa Y, 1995b, Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. Toxicol Lett 78:101-106.

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y, 1996a, Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats.Toxicol Lett 86:19-25.

Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y, 1996b, Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. Arch Environ Contam Toxicol 31:170-176.

Ema et al., 2003, Makoto Ema, Emiko Miyawaki, Akihiko Hirose, Eiichi Kamata, Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in

fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate, Reproductive Toxicology 17, 407–412

EPA, 1988, Recommendations and documentation of biological values for use in risk assessment. EPA/600/6-87/008. Cincinnati, OH: Environmental Criteria and Assessmet Office, Office of Health and Environmentalll Assessment. Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency., 1988.

EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency (EPA)/ Integrated Risk Information System (IRIS): Butyl benzyl phthalate (CASRN 85-68-7). Oral RfD assessment last revised 1993, Carcinogenicity assessment last revised 1993
http://www.epa.gov/iris/

Erickson NG, 1965, The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. Dissertation Abstracts 26:3014-3015.

EU : COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, OJ 2011. 1. 15; No L12:1-89, 15.1.2011, Amended by: Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ 2011. 4. 2; No L 87:1-2, Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011. OJ 2011. 12.10; L328: 22-29.

EU RAR, 2007, European Union Risk Assessment Report: benzyl butyl phthalate (BBP), European Commission; EUR 22773 EN.

EU RAR (European Union Risk Assessment Report (EU RAR): bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), European Commission 2008; EUR 23384 EN.

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21） § 175.105, 176.170, 176.180, 177.2420, 178.3740, 178.3910 Current as of March 18, 2013. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm

Ferguson, Kelly K.; Loch-Caruso, Rita; Meeker, John D., 2012, Exploration of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Relation to Urinary Phthalate Metabolites: NHANES 1999-2006, Environmental Science & Technology, 46(1), 477-485.

Field EA, Price CJ, Marr MC, Myers CB, 1989, Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate(CAS No. 85-68-7)administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP-89-246. Research Triangle Park: National Toxicology

Program.

Galloway et al., 1987, Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B and Cannon C (1987) Chromosome abberations and sister chromatide exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluation of 108 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 10, 1-175.

General Motors, 1982. Disposition of di(2-ethylhexyl) phthalate following inhalation and peroral exposure in rats. TSCATS: PTS0530339, Doc. I.D.: 86-910000683: General Motors Corp., 1982.

General Motors Research Laboratories, 1981. Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan, 1981.

Ghisari, Mandana; Bonefeld-Jorgensen, Eva Cecilie, 2009, Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions, Toxicology Letters, 189(1), 67-77.

Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, 2000, Veeramachaneni DNR, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates in DEHP, BBP and DINP but not DEP, DMP or DOTP alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol. Sci. 58(2):350-65.

Hammond BG, Levinskas GJ, Robinson EC, Johannsen FR, 1987, A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. Toxicol Ind Health 3:79-98.

Hannas, Bethany R.; Lambright, Christy S.; Furr, Johnathan; Howdeshell, Kembra L.; Wilson, Vickie S.; Gray, Leon E., Jr., 2011, Dose-Response Assessment of Fetal Testosterone Production and Gene Expression Levels in Rat Testes Following In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate, Diisobutyl Phthalate, Diisoheptyl Phthalate, and Diisononyl Phthalate, Toxicological Sciences, 123(1), 206-216.

Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. Review of Physiological Chemistry. Los Altos, CA:Lange Medical Publications, 1977.

Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP, 1997, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect 1997 105:802-811.

Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, 2008, Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. Environ Health, 7, 27.

Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat, 2006, Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. Epidemiology, 17, 682-91.

Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, Gomez M, Raffn E, Blair A, 1992, Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. Cancer Causes Control 3:555-568.

Hotchkiss, A. K., L. G. Parks-Saldutti, J. S. Ostby, C. Lambright, J. Furr, J. G. Vandenbergh and L. E. Gray, Jr., 2004, A mixture of the "antiandrogens" linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. Biol Reprod, 71, 1852-61.

Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr, 2007, Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. Toxicol Sci; 99: 190-202.

Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr., 2008a, Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. Environ Res, 108, 168-76.

Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K. Hotchkiss and L. E. Gray, Jr., 2008b, A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. Toxicol Sci, 105, 153-65.

Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC, 2007, Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. Hum Reprod, 22, 2715-2722.

IARC, 1999, IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, WHO, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, VOLUME 73, SOME CHEMICALS THAT CAUSE TUMOURS OF THE KIDNEY OR URINARY BLADDER IN RODENTS AND SOME OTHER SUBSTANCES

Imajima T, Shono T, Zakaria O, 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, 1999, Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl phthalate. Geneva, Switzerland: WHO.

Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S, 2009, Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. Sci Total Environ, 408: 37-42.

Itoh H, Yoshida K, Masunaga S: Evaluation of the effect of governmental control of human exposure to two phthalates in Japan using a urinary biomarker approach. Int J Hyg Environ Health 2005; 208: 237-245.

Jaakkola JJ, Knight TL, 2008, The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 2008; 116: 845-853.

Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, Botten G, Samuelson SO, Magnus P, 1999, Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. Am J Public Health 89:188-192.

Jaakkola, J., Verkasalo, P., Jaakkola, N., 2000. Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. Am. J. Public Health 90, 797–799.

Jaakkola JJ, Knight TL, 2008, The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 2008; 116: 845-853.

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP, 1995, A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 103:582-587.

Judd JE, Berndtson WE, Castro ACS, 1997, Extragonadal sperm reserves, sperm depletion rates, numbers of sperm per mating, and fertility with successive matings by intact or unilaterally vasectomized rats. J Androl 18:698-707.

Kamrin, Michael A., 2009, Phthalate risks, phthalate regulation, and public health, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews, 12(2), 157-174.

Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, Kishi R: Association between

indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. Indoor Air. 2010 Feb;20(1):72-84.

Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Phil Trans R Soc B 2009; 364: 2063-2078

Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Environ Health 2003a; 206: 77-83.

Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J: Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates—determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. Environ Res 2003b; 93: 177-185.

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

Kozumbo et al.,1982, Kozumbo, W.J., Kroll, R., and 'Rubin, R.J. (1982). Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. Environ. Health Perspect. 45, 103-109.

Kwack, Seung Jun; Han, Eun Young; Park, Jae Seok; Bae, Jung Yun; Ahn, Il Young; Lim, Seong Kwang; Kim, Dong Hyun; Jang, Dong Eun; Choi, Lan; Lim, Hyun Jung; Kim, Tae Hyung; Patra, Nabanita, 2010; Park, Kui Lea; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats , Toxicological Research (Seoul, Republic of Korea), 26(1), 75-82.

Kwack, Seung Jun; Kim, Kyu Bong; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, 2009, Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 72(21 & 22), 1446-1454.

Kurata H, 1975, Studies on the mutagenic effects on phthalates, report to Ministry of Health and Welfare (Japan), Scientific Research on food hygiene Program (1975). In: Omori Y, 1976, Recent progress in safety evaluation studies in plasticizers and plastics and their controlled use in japan. Environ. Health Perspect. 17, 203-209.

Lake BG, Harris RA, Grasso P and Gangolli SD (1978) Studies on the metabolism and biological effects of n-butyl benzyl phthalate in the rat, BIBRA, Report No. 232/78,

Project No. BB-76-312. Monsanto study BB-76-032.（EU RAR 2007 より引用）

Lake BG, Harris RA, Grasso P and Gangolli SD, 1978, Studies on the metabolism and biological effects of n-butyl benzyl phthalate in the rat, BIBRA, Report No. 232/78, Project No. BB-76-312. Monsanto study BB-76-032.

Larsen, S.T., Lund, R.M., Nielsen, G.D., Thygesen, P., Poulsen, O.M., 2001. Di-(2-ethylhexyl)phthalate possesses an adjuvant effect in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. Toxicol. Lett. 125, 11–18.

Larsen, S., Lund, R., Nielsen, G., Thygesen, P., Poulsen, O., 2002. Adjuvant effects of di-n-butyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice. Pharmacol. Toxicol. 91, 264–272.

Larsen, S., Lund, R., Thygesen, P., Poulsen, O., Nielsen, G., 2003. Investigation of the adjuvant and immuno-suppressive effects of benzyl butyl phthalate, phthalic acid and benzyl alcohol in a murine injection model. Food Chem. Toxicol. 41, 439–446.

Le Boeuf et al., 1996, LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger R and Isfort RJ (1996) The pH 6.7 Syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. Mut. Res. 356, 85-127.

Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH, 2011, Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. Chemosphere, 83: 1192-1199.

López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, 2010, Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect, 118, 539-544.

Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M. Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and N. E. Skakkebaek, 2006, Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect, 114, 270-6.

Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaka (1988): Urinary metabolites contributing to testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. Jikeikai Med. J. 35: 403-409.

Mint A and Hotchkiss SAM (1993) Percutaneous absorption of dimetyl phthalate and

di-n-butyl phthalate through rat and human skin in vitro. Prediction of Percutaneous Penetration, Volume 3B. （EU RAR 2007 より引用）

Monsanto, 1997, Monsanto Report No. CTL/R/1322. Butyl benzyl phthalate: comparative systemic exposure study following administration by oral and subcutaneous routes in immature female rats.

Monsanto, 1976b, Project No. BO-76-017. Microbial plate assay.

Monsanto, 1976c, Project No. LF-76-124C. Mutagenicity plate assay: Santicizer 160.

Monsanto, 1976d, Project No. BO-76-243-244. Mutagenicity testing of S-160 and Benzyl Chloride.

Monsanto MC, 1978, Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 8580-09859. Decatur: Monsanto Company.

Monsanto, 1982, Project No. 790179/ML-79-114. Report No. MSL-2713. Thirteen-week inhalation toxicity of Santicizer 160 Plasticizer Vapour-aerosol to Sprague-Dawley rats.

Monsanto, 1992, Project No. AR-77-407. Evaluation of butyl benzyl phthalate in laying hens.

Monsanto, 1985, Project No. XX-85-069 (1985). Evaluation of Santicizer 160 in the in vitro transformation of Balb/3T3 cell assay, Final Report.

Moore NP, 2000, Review: The oestrogenic potential of the phthalate esters. Reprod Toxicol 14(3):183-92.

Moral, Raquel; Santucci-Pereira, Julia; Wang, Richard; Russo, Irma H.; Lamartiniere, Coral A.; Russo, Jose, 2011; In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression profile of the mammary gland: an experimental study in rats, Environmental Health(London, United Kingdom, 10, 5.

Müller AM, Nielsen A and Ladefoged O, 2003, Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri Veterinær- og Fødevaredirektoratet. Human exposure to selected phthalates in Denmark, rapport 2003:15.

Myhr, B.C., and Caspary,W.J.,1991, Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus inL5178Y mouselymphomacells: Results for 31 coded compounds in the Natiod'Toxicology Program. Environ. Mol. Mutagen.18,5 1-83.

Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster P, 2000, Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late II-38 Appendix II gestation. Toxicol Sci. 55, 143-51.

Naarala, J.; Korpi, A., 2009, Cell death and production of reactive oxygen species by murine macrophages after short term exposure to phthalates, Toxicology Letters, 188(2), 157-160.

Nagao Tetsuji, Ryo Ohta, Hideki Marumo, Tomoko Shindo, Shinsuke Yoshimura and Hiroshi Ono, 2000, Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. Reprod Toxicology, 14, 513-532.

Nakai M, Tabira Y, Asa D, Yakabe Y, Shimyozu T, Noguchi M, Takatsuki M, Shimohigashi Y, 1999, Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 254:311-314.

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) 2008 Existing Chemical Hazard Assessment Report. Butylbenzyl Phthalate. Australian Government, Department of Health and Aging. Sydney, Australia. June 2008.

Nativelle, C., Picard, K., Valentin, I., Lhuguenot, J.C. and Chagnon, M.C. (1999) Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites.Food Chem. Toxicol., 37, 905-917.

NTP, 1982, Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate(CAS no. 85-68-7)in F344/N rats and B6C3F1 mice(feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

NTP, 1985, Hazelton Laboratories American Inc., 1985, Report submitted to the National Toxicology Program, Project Number 12307-02,3. Twenty-six week subchronic study and modified mating trial in F344 Rats Butyl Benzyl Phthalate- Final Report.

NTP, 1997, Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate(CAS no. 85-68-7)in F344/N rats(feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No.

97-3374: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

NTP: NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(Ethylhexyl)Phthalate (DEHP). U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluationof Risks to Human Reproduction, NIH pubrication No 06-4476, 2006 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dehp/DEHP-Monograph.pdf

NTP-CERHR, 2003, Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate（BBP）March 2003 NIH Publication No. 03-4487.

Oie et al., 1997, Oie L, Hersoug LG, Madsen JO., Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma, Environ Health Perspect. 1997 September; 105(9): 972–978.

Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y: Exposure to phthalate esters from indoor environment. J Expo Anal Environ Epidemiol 2004; 14: 524-528.

Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, 2006, Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate（DBP）and di-2-ethylhexyl phthalate（DEHP）: a cross-sectional study in China. Environ Health Perspect, 114, 1643-1648.

Pan G, Hanaoka T, Yu L, Na J, Yamano Y, Hara K, 2011, Associations between hazard indices of di-n-butylphthalate and di-2-ethylhexylphthalate exposure and serum reproductive hormone levels among occupationally exposed and unexposed Chinese men. Int J Androl, 34: e397-406

Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Gray LE, Jr, 1999, Perinatal butyl benzyl phthalate（BBP）and bis（2-ethylhexyl）phthalate（DEHP）exposures induce antiandrogenic effects in Sprague-Dawley（SD）rats. Biol Reprod 60:153, Abstract: 192.

Petersen JH and Breindhal T,　2000, Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. Food Addit Contam; 17（2）, 133-41.

Petit F, Le Goff P, Cravedi J-P, Valotaire Y, Pakdel F, 1997, Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and troup hepatocyte cultures. Journal of Molecular

Endocrinology 19:321-335.

Phthalate treatment does not influence levels of IgE or TH2 cytokines in B6C3F1 mice. Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM, 1995, Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. Toxicology 99:191-197.

Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM. Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. Toxicology 1995; 99:191-197.

Piersma AH, Verhoef A, te Biesebeek JD, Pieters MN and Slob W, 2000, Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. Reprod. Toxicology, 14; 417- 425.

Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, 1990, Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate（CAS No. 85-68-7）in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences.

Ratnasooriya WD, Wadsworth RM, 1987, Effect of mating on sperm distribution in the reproductive tract of the male rat. Gamete Research 17:261-266.

Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman, 2006, Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. Bjog, 113, 515-20.

Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr., 2008, A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. Int J Androl, 31, 249-62.

Rider, C. V.; Furr, J. R.; Wilson, V. S.; Gray, L. E., Jr., 2010, Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity, International Journal of Andrology, 33（2）, 443-462.

Rider, Cynthia V.; Wilson, Vickie S.; Howdeshell, Kembra L.; Hotchkiss, Andrew K.; Furr, Johnathan R.; Lambright, Christy R.; Gray, L. Earl, Jr., 2009, Cumulative effects of in utero administration of mixtures of antiandrogens' on male rat reproductive development, Toxicologic Pathology, 37（1）, 100-113.

RIVM, 1998, Report No. 613320 002, September 1998, CSTEE/97/1-Add 107. Phthalate release from soft PVC baby toys.

Robinson, 1991, Robinson EC, Lack of neuropathological changes in rats after exposure to butyl benzyl phthalate. J. Toxicol. Environ. Health 32, 345-347.

Ruangsomboon D, Visutakul P, 1985, Effect of mating on sperm numbers and weight of the epididymis, Contraception 32:217-221.

Rubin RJ, Schiffer CA: Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion 1976; 16: 330-335.

Sabbieti, M. G.; Agas, D.; Santoni, G.; Materazzi, S.; Menghi, G.; Marchetti, L., 2009, Involvement of p53 in phthalate effects on mouse and rat osteoblasts, Journal of Cellular Biochemistry, 107(2), 316-327.

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C, 1987, In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect 74:223-227.

Seed J, Chapin RE, Clegg ED, Dostal LA, Foote RH, Hurtt ME, Klinefelter GR, Makris SL, Perreault SD, Schrader SM, Seyler D, Sprando R, Treinen KA, Veeramachaneni DNR, Wise LD, 1996, Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog: A consensus report. Reprod Toxicol 10:237-244.

Sharpe RM, 2008, "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production.Toxicol Sci 2008; 105: 1-4.

Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP, 1995, Gestational and lactational expsoure of rats to xenoestrogens results in reduced testicualr size and sperm production. Environ Health Perspect 103:1136-1143.

Sharpe RM, Turner KJ, 1998, Endocrine disruptors and testis development. Environ Health Perspect 106:A221.

Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH, 2007, Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environ Health Perspect, 115, 876-882.

Sumner, Susan; Snyder, Rodney; Burgess, Jason; Myers, Christina; Tyl, Rochelle; Sloan, Carol; Fennell, Timothy, 2009, Metabolomics in the assessment of chemical-induced reproductive and developmental outcomes using non-invasive

biological fluids: application to the study of butylbenzyl phthalate, Journal of Applied Toxicology, 29(8), 703-714.

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int 2010; 36: 699-704.

Swan, 2008, Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ Res 2008; 108: 177-184.

Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon, C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague, 2005, Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect, 113, 1056-61.

TNO NaFRI, 1993, Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats: Monsanto.

TNO NaFRI, 1998, Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats. Volume 1 of 3: European Council for Plasticizers and Intermediates. Toxicology 201: 77–85.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y, Tonogai Y: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC gloves in Japan. Food Addit Contam 2003; 20: 317-324.

Tyl RW, Myers CB and Marr MC, 2001, Two-generation reproductive toxicity evaluation of Butyl Benzyl Phthalate administered in the feed to CD(Sprague-Dawley) rats. RTI Project No. 65C- 0726-200, RTI Protocol No. RTI-761.

Tyl RW, Myers CB and Marr MC, 2004, Reproductive toxicity evaluation of Butyl Benzyl Phthalate in rats. Reproductive Toxicology,18, 241-264.

Valencia et al., 1985, Valencia R, Mason JM, Woodruff RC and Zimmering S (1985), Chemical mutagenesis testing in Drosophila. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagenesis. 7, 325-348.

Whyatt Robin M., Xinhua Liu,Virginia A. Rauh, Antonia M. Calafat, Allan C. Just, Lori Hoepner, Diurka Diaz,James Quinn, Jennifer Adibi, Frederica P. Perera, and Pam Factor-Litvak, 2012, Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations

and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age, Environ Health Perspect; 120(2): 290-295.

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB, 1998, Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. Toxicol Sci 46:282-293.

Zeiger et al., 1985, Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmans,. K., and Speck, W. (1985). Mutagenicity of testing of di(2-ethylhexy1)phthalate and related chemicals .in Salmonella. Environ. Mutagen. 7, 213-232.

Zhao, Binghai; Chu, Yanhui; Huang, Yadong; Hardy, Dianne O.; Lin, Shaoqiang; Ge, Ren-Shan, 2010, Structure-dependent inhibition of human and rat 11b-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates, Chemico-Biological Interactions, 183(1), 79-84.

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

金澤文子, 斎藤育江, 荒木敦子, 竹田誠, 矢口久美子, 岸玲子: 札幌市一般住宅におけるフタル酸エステル、リン酸トリエステルによる室内汚染 －実態解明とシックハウス症候群との関連－。日衛誌 2008; 63: 357

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究(3)－年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測－。健康科学 1985; 7: 35-42.

川崎晃一上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討 。日本公衛誌 1991; 8: 567-574.

環境省, 2001, 平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会 資料 3-1 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における食事調査結果について
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1402/mat03-1.pdf

環境省: 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について。平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 3-2, 2002 年 10 月 7 日
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1402/mat03-2.pdf

環境省:平成 17 年度要調査項目測定結果 2006
http://www.env.go.jp/water/chosa/h17_1.pdf

環境省環境保健部環境安全課:平成 23 年度版「化 学 物 質 と 環 境」平成 24 年 3 月

http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2011/sokutei/pdf/01_04_13.pdf

環境庁(2000): 平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について。平成 12 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 2, 2000 年 10 月 31 日
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf

経済産業省, 2003、資料 4-6 6.2 世代繁殖毒性試験報告書－ フタル酸ブチルベンジル －
http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf

経済産業省, 2012, 経済産業省: 平成 21 年度 第二種監視化学物質の製造・輸入数量の合計量の公表について. 平成 22 年 10 月 28 日, 2010,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_monitor.html

厚生労働省, 2009, フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会中間報告書(案), 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課, 平成 21 年 6 月 8 日

厚生労働省, 2010a, おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について。同別添 1 フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性。同別添 2 おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露。同別添 3 リスクの試算。 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料, 平成 22 年 6 月 2 日; 25-97.

厚生労働省, 2010b: 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について。厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 食安発 0906 第 1 号, 平成 22 年 9 月 6 日
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf

厚生労働省: ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤（DEHP）について。厚生労働省医薬局安全対策課長通知, 薬安発第 1017001 号, 同 1017002 号, 同 1017003 号, 平成 14 年 10 月 17 日, 2002a
http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md2002-1017001.html

厚生労働省: 医薬品・医療用具等安全性情報 第 128 号. 厚生労働省医薬局, 平成 14 年 10 月, 2002b
http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1.html

高取聡, 阿久津和彦, 近藤文雄, 和泉俊一郎, 牧野恒久, 中澤裕之: 高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法によるヒト母乳中のフタル酸モノエステル類の分析。 分析化学 2007; 56: 1025-1031.

国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版: フタル酸ブチルベンジル(ICSC 番号:0834)。国

立医薬品食品衛生研究所 最終更新日: 2005.10 http://www.nihs.go.jp/ICSC/

斎藤育江, 大貫文, 瀬戸博, 上原眞一, 鈴木孝人: 室内空気中化学物質の実態調査(フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等)-平成 12 年度-。東京衛研年報 2002; 53: 191-198.

食品衛生審議会食品衛生分科会資料 2010a 年 6 月 2 日; 25-33, 79-97.

神野透人: 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究。平成 21 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)報告書 2010: 89-121.

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2001; 1-39.

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 13 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2002; 1-28.

通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975

平成 13 年度 内分泌攪乱化学物質に関する食事調査(フタル酸エステル類)平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会(平成 14 年 10 月 7 日)参考資料 3-1.

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 18 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)総括・分担研究報告書 2007: 53-89.

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 19 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)総括・分担研究報告書 2008: 44-53.